

# 首发与复发抑郁症患者血清犬尿氨酸途径代谢物水平比较

老帼慧, 宁玉萍, 周燕玲\*

(广州医科大学附属脑科医院, 广东 广州 510370)

\*通信作者: 周燕玲, E-mail: zhouyily@aliyun.com)

**【摘要】** 背景 抑郁症发病机制至今尚未完全清楚, 既往研究表明, 犬尿氨酸途径(KP)在抑郁症发病中具有重要作用。目的 探讨首发和复发抑郁症患者血清KP代谢物水平的差异, 并分析血清KP代谢物水平与抑郁症状严重程度的关系, 为预防抑郁症复发提供参考。方法 连续纳入2016年11月-2018年12月在广州医科大学附属脑科医院门诊就诊的符合《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(DSM-5)诊断标准的136例抑郁障碍患者为研究组, 其中首发组62例, 复发组74例。同时纳入60例健康被试作为对照组。所有患者均接受汉密尔顿抑郁量表17项版(HAMD-17)评定。采用液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)法检测抑郁障碍患者和对照组血清色氨酸(TRP)、犬尿氨酸(KYN)以及犬尿喹啉酸(KYNA)水平。采用偏相关分析考查抑郁症患者HAMD-17各因子评分及总评分与KP代谢物水平的关系。结果 与对照组相比, 首发组和复发组TRP水平更低( $t=-3.044, -4.477, P<0.05$ 或 $0.01$ ), KYN/TRP更高( $t=2.343, 3.644, P<0.05$ 或 $0.01$ ), 差异均有统计学意义。与复发组相比, 首发组和对照组KYNA水平更高( $t=2.490, 2.636, P<0.05$ 或 $0.01$ ), KYNA/KYN更高( $t=2.894, 2.616, P$ 均 $<0.01$ ), 差异均有统计学意义。偏相关分析显示, 首发抑郁症患者KYN/TRP与HAMD-17的焦虑/躯体化因子评分呈正相关( $r=0.261, P<0.05$ ), KYNA/KYN与HAMD-17总评分及阻滞评分均呈负相关( $r=-0.286, -0.282, P$ 均 $<0.05$ ); 复发抑郁症患者KYN/TRP与焦虑/躯体化评分呈正相关( $r=0.280, P<0.05$ )。结论 首发和复发抑郁症患者血清KP代谢物水平存在差异, 且复发患者KP代谢物水平异常更明显, KP代谢物可能是抑郁症辅助诊断及判断复发的潜在生物标志物。

**【关键词】** 抑郁症; 犬尿氨酸; 犬尿喹啉酸; 首发; 复发

开放科学(资源服务)标识码(OSID):  微信扫码二维码  
听独家语音释文  
与作者在线交流

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20221210002

## Comparison of serum kynurenine pathway metabolites between patients with first-episode and recurrent major depressive disorder

Lao Guohui, Ning Yuping, Zhou Yanling\*

(The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, China)

\*Corresponding author: Zhou Yanling, E-mail: zhouyily@aliyun.com)

**【Abstract】** **Background** The pathogenesis of depression remains not fully understood, and previous studies have suggested that the kynurenine pathway (KP) plays an important role in the pathogenesis of major depressive disorder. **Objective** To study the difference in serum KP metabolites level between patients with first-episode and recurrent major depressive disorder, and to testify the correlation between KP metabolites level with the severity of depressive symptoms, so as to provide references for the prevention of recurrence. **Methods** A total of 136 patients with major depressive disorder who attended the outpatient clinics of the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University from November 2016 to December 2018 and met the diagnostic criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5) diagnostic criteria were included, including 62 patients in the first-episode group and 74 patients in the recurrent group. Meanwhile, 60 healthy subjects were included as control group. All patients were assessed by Hamilton Depression Scale-17 item (HAMD-17), and serum concentrations of tryptophan (TRP), kynurenine (KYN) and kynurenic acid (KYNA) were measured by liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Then the correlation of HAMD-17 total score and individual item scores with the levels of KP metabolites was tested using partial correlation coefficient. **Results** Compared with the control group, the first-episode group and recurrent group showed a marked decline in TRP concentration ( $t=-3.044, -4.477, P<0.05$  or  $0.01$ ) and an increase in KYN/TRP ratio ( $t=2.343, 3.644, P<0.05$  or  $0.01$ ), with

基金项目: 国家重点研发计划精准医学研究专项(项目名称: 针对不同抗抑郁药物的精准医疗靶点的发现及作用机制研究, 项目编号: 2016YFC0906300)

significant differences. The KYNA concentrations ( $t=2.490, 2.636, P<0.05$  or  $0.01$ ) and KYNA/KYN ratio ( $t=2.894, 2.616, P<0.01$ ) in first-episode group and control group were notably elevated compared to recurrent group, with statistical difference. Partial correlation analysis in patients with first-episode major depressive disorder demonstrated that KYN/TRP ratio was positively correlated with the HAMD-17 anxiety/somatization factor score ( $r=0.261, P<0.05$ ), and KYNA/KYN ratio was negatively correlated with HAMD-17 total score and block factor score ( $r=-0.286, -0.282, P<0.05$ ). In patients with recurrent major depressive disorder, KYN/TRP ratio was positively correlated with HAMD-17 anxiety/somatization factor score ( $r=0.280, P<0.05$ ).

**Conclusion** KP metabolites in serum differ between first-episode and recurrent major depressive disorder patients, and patients with recurrent episodes experience severe KP metabolite abnormalities. Therefore, KP metabolites are considered to be potential biomarker candidates to assist clinicians in the diagnosis and recurrent prediction of major depressive disorder. [Funded by National Key Research and Development Program Precision Medicine Research Project (number, 2016YFC0906300)]

**【Keywords】** Major depressive disorder; Kynurenine; Kynurenic acid; First-episode; Recurrent

抑郁症是一种高发病率、高复发率的精神疾病,我国流行病学调查显示,抑郁症终生患病率高达 6.9%<sup>[1]</sup>。情绪低落、兴趣减退、精力缺乏、自杀意念或自杀行为是抑郁症的常见症状。抑郁症发病机制至今尚未完全清楚。研究表明,犬尿氨酸途径(kynurenine pathway, KP)在抑郁症发病中具有重要作用<sup>[2-3]</sup>。人体中色氨酸(tryptophan, TRP)主要代谢为犬尿氨酸(kynurenine, KYN)及其下游代谢产物 3-羟基犬尿氨酸(3-hydroxykynurenin, 3-HK)、喹啉酸(qinolinic acid, QUIN)、犬尿喹啉酸(kynurenic acid, KYNA)等,少部分 TRP 代谢为 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)<sup>[4-5]</sup>。临床研究显示,抑郁症患者存在 KP 代谢物水平异常,外周血中 3-HK 和 QUIN 水平以及 KYN/TRP 升高, KYNA 水平降低,且抑郁症状严重程度与 KYNA 水平呈负相关,与 3-HK 和 QUIN 水平呈正相关<sup>[2,6-7]</sup>。伴自杀意念的患者脑脊液中 QUIN 水平高于健康人群, QUIN 水平与自杀意念严重程度呈正相关<sup>[8]</sup>。既往研究表明,有效的抗抑郁药物治疗与 KP 代谢物水平正常化密切相关<sup>[9-10]</sup>。有研究提示, KP 代谢物水平异常与抑郁症复发也有关系<sup>[11]</sup>。一项小样本( $n=74$ )临床研究显示,复发抑郁症患者 KP 代谢物水平异常比首发患者更严重,但该研究未分析首发和复发抑郁症患者 KP 代谢物水平与抑郁症状严重程度之间的关系<sup>[11]</sup>。本研究通过比较首发与复发抑郁症患者血清 KP 代谢物水平的差异,并分析 KP 代谢物水平与抑郁症状严重程度之间的关系,为进一步研究抑郁症复发的潜在病理机制提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

连续纳入 2016 年 11 月-2018 年 12 月在广州医科大学附属脑科医院门诊就诊的抑郁症患者。入组标准:①年龄 18~65 岁,性别不限;②符合《精神障

碍诊断与统计手册(第 5 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5) 抑郁障碍的诊断标准;③近 4 周末服用任何精神科药物;④汉密尔顿抑郁量表 17 项版(Hamilton Depression Scale-17 item, HAMD-17)评分 $\geq 17$ 分;⑤签署知情同意书。排除标准:①患有符合 DSM-5 诊断标准的其他严重精神障碍;②目前患有严重的躯体疾病,如不稳定的高血压病、心脏病、头颅外伤、癫痫、痴呆等;③妊娠或哺乳期妇女。符合入组标准且不符合排除标准共 136 例。将首次发病且病程 $\leq 2$ 年的患者纳入首发组( $n=62$ );将发作次数 $\geq 2$ 次,且两次发作之间缓解期 $\geq 2$ 个月的患者纳入复发组( $n=74$ )。

对照组来自社区招募的健康人群。入组标准:①年龄 18~65 岁,性别不限;②能理解本研究内容并能配合完成各项检查;③自愿参与本研究并签署知情同意书。排除标准:①本人或两系三代亲属目前或既往患有符合 DSM-5 诊断标准中的任一精神障碍;②目前患有感染性疾病、与犬尿氨酸代谢相关的疾病以及其他其他躯体疾病;③妊娠或哺乳期妇女。符合入组标准且不符合排除标准共 60 例。本研究经广州医科大学附属脑科医院伦理委员会审查通过[伦理审批号:(2016)第(030)号]。

### 1.2 评定工具及评定方法

采用自编基本资料调查表收集患者的性别、年龄、受教育年限、病程、体质量指数,收集对照组的性别、年龄、受教育年限及体质量指数。

使用 HAMD-17 评定抑郁症患者的抑郁症状。HAMD-17 包括 5 个因子:焦虑/躯体化、体重、认知障碍、阻滞、睡眠障碍<sup>[12]</sup>。采用 0~4 分 5 级评分,评分越高表明抑郁症状越严重<sup>[13]</sup>。被试入组当天,由 3 名具有 5 年以上临床工作经验的精神科医师在安静的心理测评室完成,评定耗时 15~20 min。评定者

在研究开始前进行量表评定一致性培训,一致性检验良好,组内相关系数(ICC)为 0.88。

### 1.3 KP 代谢物检测方法

实验仪器:HP1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);液相色谱/三重四极杆串联质谱联用仪(美国 Agilent 公司);Milli-Q 超纯水系统(美国比尔里卡公司)。

实验试剂:色氨酸(纯度 99.0%~101.0%,Lot:LBD9323V);犬尿氨酸(纯度≥98%,Lot:#BCBH77844V)及犬尿喹啉酸(纯度≥98%,Lot:#SLBC5374V)购自美国 Sigma 公司。犬尿氨酸-13C415N(纯度 98%,Lot:1971-070A6)及犬尿喹啉酸-d<sub>5</sub>(纯度 98%,Lot:10-ABY-121-1)购自加拿大 Toronto Research Chemicals 公司。色谱纯甲醇购自德国 Merck 公司;质谱纯甲酸铵购自印度 Sigma-Aldrich 公司。

在入组当天,采集被试肘静脉血样本约 4 mL,离心半径 10 cm,3 000 r/min 离心 3 min,取上层血清至 2 mL 离心管中储存于-80℃超低温冰箱。实验开始前,将血清取出冻融。采用液相色谱串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)法检测血清 TRP、KYN 和 KYNA 水平。

色谱条件:Agilent Eclipse XDB-C18 色谱柱(4.6 mm x150 mm,5 μm)为固定相,TRP-KYN 流动相为甲醇-水(45:55,含 0.005 mol/L 甲酸铵),KYNA 流动相为甲醇-水(35:65,含 0.005 mol/L 甲酸铵),流速 0.5 mL/min;柱温 35℃;TRP-KYN 进样体积为 3 μL,KYNA 进样体积为 5 μL。

质谱条件:TRP(m/z 205.1→188.1),KYN(m/z 209.1→146.1),氘代内标犬尿氨酸-13C4,15N(m/z 214.1→149.1),KYNA(m/z 190.1→144.1)和氘代内标犬尿喹啉酸-d<sub>5</sub>(m/z 195.1→149.1)。TRP、KYN、KYNA 的线性范围分别为 1~50 μg/mL、0.1~5 μg/mL、1~60 μg/L;最低定量浓度分别为 1 μg/mL、100 ng/mL、1 ng/mL,日间变异系数分别为 0.55%~1.88%、0.92%~4.33%、1.37%~4.08%,日内变异系数分别

为 2.80%~7.06%、5.37%~9.85%、5.34%~10.73%。

### 1.4 统计方法

采用 SPSS 22.0 进行统计分析。计数资料以  $[n(\%)]$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $(\bar{x}\pm s)$  或  $[M(Q_1\sim Q_3)]$  表示,组间比较采用单因素方差分析或两独立样本  $t$  检验。首发组、复发组与对照组 KP 代谢物水平的比较采用协方差分析,协变量为年龄、性别、体质量指数以及组间比较差异有统计学意义的人口学变量,再进行事后两两比较。采用偏相关分析考查 HAMD-17 总评分及各因子评分与 KP 代谢物水平的关系,需要校正的变量为年龄、性别和体质量指数。检验水准  $\alpha=0.05$ ,均为双侧检验。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

首发抑郁症患者共 62 例,其中男性 34 例,女性 28 例;平均年龄(33.03±11.86)岁;平均受教育年限(12.40±3.01)年;病程(4.62±3.16)月;体质量指数(21.61±3.03)。复发抑郁症患者共 74 例,其中男性 33 例,女性 41 例;平均年龄(34.17±10.42)岁;平均受教育年限(12.70±3.52)年;病程(97.23±73.37)月;体质量指数(22.38±3.53)。对照组 60 例,其中男性 35 例,女性 25 例;平均年龄(31.31±10.80)岁;平均受教育年限(12.11±2.72)年;体质量指数(22.53±3.80)。首发组、复发组及对照组的年龄、性别、体质量指数和受教育年限差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05)。

### 2.2 首发组和复发组 HAMD-17 评分比较

首发组 HAMD-17 的体重和睡眠障碍因子评分均高于复发组( $t=2.071$ 、 $-1.001$ , $P<0.05$  或  $0.01$ ),认知障碍和阻滞因子评分均低于复发组( $t=2.132$ 、 $-2.828$ , $P<0.05$  或  $0.01$ ),差异均有统计学意义。见表 1。

表 1 首发组与复发组 HAMD-17 评分比较  $[(\bar{x}\pm s)/M(Q_1\sim Q_3)]$ ,分

Table 1 Comparison of HAMD-17 score between first-episode group and recurrent group

组别	HAMD-17 评分					
	总评分	焦虑/躯体化	体重	认知障碍	阻滞	睡眠障碍
首发组( $n=62$ )	23.08±5.02	7.84±2.66	0.0(0.0~1.1)	3.08±1.61	8.03±2.11	3.32±1.99
复发组( $n=74$ )	22.61±4.94	7.33±2.38	0.0(0.0~1.1)	3.36±1.62	9.06±2.08	2.60±1.93
$t$	0.583	1.162	2.071	2.132	-2.828	-1.001
$P$	0.561	0.248	0.040	0.035	0.005	0.005

注:HAMD-17,汉密尔顿抑郁量表 17 项版

### 2.3 首发组、复发组与对照组 KP 代谢物水平比较

单因素方差分析结果显示,首发组、复发组与对照组 TRP( $F=8.736, P<0.01$ )、KYNA( $F=3.953, P=0.021$ )水平以及 KYN/TRP( $F=6.828, P=0.001$ )和 KYNA/KYN( $F=5.551, P=0.005$ )差异均有统计学意义。事后两两比较结果显示,与对照组相比,首发组和复发组 TRP 水平更低( $t=-3.044, -4.477, P<0.05$  或  $0.01$ ),KYN/TRP 更高( $t=2.343, 3.644, P<0.05$  或  $0.01$ );首发组和对照组 KYNA( $t=2.490,$

$2.636, P<0.05$  或  $0.01$ )以及 KYNA/KYN( $t=2.894, 2.616, P$ 均 $<0.01$ )均高于复发组。见表 2。

### 2.4 相关分析

首发组 KYN/TRP 与 HAMD-17 焦虑/躯体化因子评分呈正相关( $r=0.261, P<0.05$ ),KYNA/KYN 与 HAMD-17 总评分及阻滞因子评分均呈负相关( $r=-0.286, -0.282, P$ 均 $<0.05$ )。见表 3。

复发组 KYN/TRP 与 HAMD-17 焦虑/躯体化因子评分呈正相关( $r=0.280, P<0.05$ )。见表 4。

表 2 首发组、复发组及对照组 KP 代谢物水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of KP metabolite levels among first-episode group, recurrent group and control group

组别	犬尿酸代谢物水平				
	TRP(ng/mL)	KYN(ng/mL)	KYNA(ng/mL)	KYN/TRP	KYNA/KYN
首发组( $n=62$ )	10 663.72±1 952.44	268.16±84.02	6.73±2.20	0.03±0.01	0.03±0.01
复发组( $n=74$ )	10 189.06±2 291.19	270.06±78.53	5.65±2.54	0.03±0.01	0.02±0.01
对照组( $n=60$ )	11 818.63±1 980.61	261.50±75.07	6.82±3.06	0.02±0.01	0.03±0.01
<i>F</i>	8.736	0.435	3.953	6.828	5.551
<i>P</i>	<0.010	0.648	0.021	0.001	0.005
事后两两比较	①=②<③	-	①=③>②	①=②>③	①=③>②

注:TRP,色氨酸;KYN,犬尿酸;KYNA,犬尿喹啉酸;①代表首发组;②代表复发组;③代表对照组

表 3 首发患者 KP 代谢物水平与 HAMD-17 评分的相关性

Table 3 Correlation between KP metabolite levels and HAMD-17 scores in first-episode patients

项目	相关系数					
	HAMD-17 总评分	焦虑/躯体化因子评分	体重因子评分	认知障碍因子评分	阻滞因子评分	睡眠障碍因子评分
TRP 水平	-0.106	0.097	-0.010	-0.099	-0.236	-0.083
KYN 水平	-0.148	-0.177	0.059	-0.065	-0.094	-0.007
KYNA 水平	0.143	0.011	0.039	0.071	0.177	0.050
KYN/TRP	-0.108	0.261 <sup>a</sup>	0.106	-0.031	0.065	0.007
KYNA/KYN	-0.286 <sup>a</sup>	0.178	-0.010	0.080	-0.282 <sup>a</sup>	0.088

注:HAMD-17,汉密尔顿抑郁量表 17 项版;TRP,色氨酸;KYN,犬尿酸;KYNA,犬尿喹啉酸;<sup>a</sup> $P<0.05$

表 4 复发患者 KP 代谢物水平与 HAMD-17 评分的相关性

Table 4 Correlation between KP metabolite levels and HAMD-17 scores in recurrent patients

项目	相关系数					
	HAMD-17 总评分	焦虑/躯体化因子评分	体重因子评分	认知障碍因子评分	阻滞因子评分	睡眠障碍因子评分
TRP 水平	0.000	0.163	-0.151	0.122	-0.040	-0.119
KYN 水平	-0.117	-0.155	-0.030	0.066	-0.030	-0.158
KYNA 水平	-0.046	-0.129	0.100	0.017	-0.012	-0.066
KYN/TRP	-0.134	0.280 <sup>a</sup>	0.066	-0.004	-0.050	-0.035
KYNA/KYN	0.055	-0.025	0.172	-0.024	0.011	0.049

注:HAMD-17,汉密尔顿抑郁量表 17 项版;TRP,色氨酸;KYN,犬尿酸;KYNA,犬尿喹啉酸;<sup>a</sup> $P<0.05$

## 3 讨论

本研究结果显示,首发和复发抑郁症患者的 TRP 水平均低于健康对照组,KYN/TRP 高于健康对照组;与首发患者比较,复发患者 KYNA 水平及 KYNA/KYN 更低。另外,首发和复发抑郁症患者血

清 KYN/TRP 越高,焦虑/躯体化症状越严重;首发抑郁症患者血清 KYNA/KYN 越低,阻滞症状和抑郁总体症状越严重。

KP 被认为与抑郁症的发病相关<sup>[14-15]</sup>。在炎症或应激状态下,KP 的限速酶吲哚胺 2,3-双氧酶(indolamine 2,3-dioxygenase,IDO)过度活化,大量

TRP 被代谢为 KYN<sup>[16-17]</sup>。O'Connor 等<sup>[18]</sup>研究显示,对小鼠脑内注射脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)可诱导小鼠出现抑郁样行为,但对 IDO 基因敲除的小鼠或者药物 1-甲基色氨酸抑制 IDO 活性的小鼠脑内注射 LPS,未诱导出现抑郁样行为。慢性疼痛可诱导大鼠出现抑郁样行为、海马 IDO 水平上调及血清白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平升高;IDO 基因敲除或药物抑制 IDO 活性均可减轻大鼠的疼痛感受和抑郁样行为<sup>[19]</sup>。由此推测,IDO 过度激活与抑郁症密切相关。本研究结果显示,首发和复发抑郁症患者血清 TRP 水平均低于健康人群,与既往多项研究结果一致<sup>[2,7,20]</sup>,抑郁症患者大脑中 IDO 被激活后,TRP 更多进入 KYN 代谢途径,导致脑内 TRP 耗竭,进而脑内 5-HT 不足,出现情绪障碍。

KYN 可自由通过血脑屏障<sup>[21]</sup>,脑内 KYN 可在星形胶质细胞犬尿氨酸转氨酶(kynurenine aminotransferases, KATs)作用下代谢为 KYNA,而在小胶质细胞及巨噬细胞犬尿氨酸-3-羟化酶(kynurenine monooxygenase, KMO)作用下被代谢为 3-HK,进一步分解为 QUIN<sup>[22-24]</sup>。KYNA 和 QUIN 分别具有 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体拮抗作用和激动作用,分别发挥神经保护作用 and 神经毒性作用<sup>[25]</sup>。本研究仅检测了 KYN 下游产物 KYNA,复发患者 KYNA 水平及 KYNA/KYN 低于对照组和首发患者,提示复发患者 KYN 进入 KYN-KYNA 代谢途径可能更少。在生理条件下,KYN-KYNA 和 KYN-QUIN 两条代谢途径处于平衡状态。在炎症条件下,脑内小胶质细胞及巨噬细胞被激活的程度高于星形胶质细胞,KMO 表达比 KATs 更加活跃,因此,KYN 更多代谢为 QUIN,生成的 KYNA 相应减少<sup>[26]</sup>。

既往研究表明<sup>[27]</sup>,抑郁症患者血清 KYNA/3-HK 和 KYNA/QUIN 在发作期及缓解期均低于健康人群,且缓解期患者的症状缓解时间与 KYNA/QUIN 呈正相关,快感缺失严重程度与 KYNA/QUIN 呈负相关。Bay-Richter 等<sup>[28]</sup>研究表明,与健康人群相比,自杀未遂患者脑脊液中 KYNA 水平更低、QUIN 水平更高,并且在自杀行为出现之后 2 年的随访中仍存在这种改变,且 KYNA 水平低的患者抑郁症状更严重。本研究结果进一步支持假说——KYN 代谢失衡与抑郁症发病密切相关。另外,本研究也观察到复发患者的 KYNA 水平及 KYNA/KYN 低于首发患者和健康人群,与 Doolin 等<sup>[11]</sup>报道的复发患者血浆 KYNA 水平和 KYNA/QUIN 低于首发患者及健

康人群的结果类似。由此推测,KYN 下游代谢异常可能与抑郁症的复发存在相关性。

本研究中,首发和复发抑郁症患者血清 KYN/TRP 与焦虑/躯体化症状呈正相关,但犬尿氨酸代谢物水平与抑郁症状的相关性在首发和复发患者中不完全相同,首发患者还表现出 KYNA/KYN 越高、阻滞症状和抑郁总体症状越严重。该结果验证了 KYN 下游代谢紊乱在抑郁症病理生理中起到重要作用的假说。

本研究存在以下局限性:①仅检测抑郁症患者血清 KP 代谢物水平,外周循环的 KYNA 难以通过血脑屏障进入脑内,故血清中 KYNA 水平不能完全等同于脑内 KYNA 水平;②缺少 TRP-KYN 途径关键酶 IDO、TDO 及 KYN-QUIN 途径重要代谢物 3-HK 和 QUIN 的检测结果,未能全面分析 KYN 下游代谢物水平的变化;③样本量较小,未随访进行纵向队列研究,不能得出 KYN 下游代谢水平异常与抑郁症复发的因果关系。下一步研究将建立大样本首发抑郁症患者随访队列,纵向观察首发与复发抑郁症患者 KP 代谢物水平变化,并完善 3-HK、QUIN 和相关酶水平的检测。

## 参考文献

- [1] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [2] Arnone D, Saraykar S, Salem H, et al. Role of kynurenine pathway and its metabolites in mood disorders: a systematic review and meta-analysis of clinical studies [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 92: 477-485.
- [3] Allison DJ, Ditor DS. The common inflammatory etiology of depression and cognitive impairment: a therapeutic target [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 151.
- [4] 徐琪坤,郝贵生. 抑郁症与犬尿氨酸代谢及其产物关系的研究进展 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2022, 22(2): 139-143.  
Xu QK, Hao GS. Research progress on the relationship between depressive disorder and kynurenine pathway and its metabolites [J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2022, 22(2): 139-143.
- [5] 云雅君,王志仁,安会梅,等. 色氨酸-犬尿氨酸代谢途径及其代谢产物在抑郁症中的研究进展 [J]. *中华精神科杂志*, 2021, 54(3): 233-238.  
Yun YJ, Wang ZR, An HM, et al. Advanced research in tryptophan-kynurenine pathway and its metabolites in depression [J]. *Chinese Journal of Psychiatry*, 2021, 54(3): 233-238.
- [6] Zhou Y, Zheng W, Liu W, et al. Cross-sectional relationship between kynurenine pathway metabolites and cognitive function in major depressive disorder [J]. *Psychoneuroendocrinology*,

- 2019, 101: 72-79.
- [7] Ogyu K, Kubo K, Noda Y, et al. Kynurenine pathway in depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 90: 16-25.
- [8] Erhardt S, Lim CK, Linderholm KR, et al. Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(5): 743-752.
- [9] Savitz J. The kynurenine pathway: a finger in every pie[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(1): 131-147.
- [10] Zhou Y, Zheng W, Liu W, et al. Antidepressant effect of repeated ketamine administration on kynurenine pathway metabolites in patients with unipolar and bipolar depression [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 74: 205-212.
- [11] Doolin K, Allers KA, Pleiner S, et al. Altered tryptophan catabolite concentrations in major depressive disorder and associated changes in hippocampal subfield volumes [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 95: 8-17.
- [12] Mowbray RM. The Hamilton Rating Scale for depression: a factor analysis[J]. *Psychol Med*, 1972, 2(3): 272-280.
- [13] 赵靖平, 郑延平. Hamilton 抑郁量表的信度和效度[J]. *中国心理卫生杂志*, 1992, 6(5): 214-216.
- Zhao JP, Zheng YP. Reliability and validity of Hamilton Depression Scale [J]. *Chinese Mental Health Journal*, 1992, 6(5): 214-216.
- [14] Maes M, Mihaylova I, Ruyter MD, et al. The immune effects of TRYCATs (tryptophan catabolites along the IDO pathway): relevance for depression - and other conditions characterized by tryptophan depletion induced by inflammation [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2007, 28(6): 826-831.
- [15] Brown SJ, Huang XF, Newell KA. The kynurenine pathway in major depression: what we know and where to next[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 127: 917-927.
- [16] Hunt C, Macedo E Cordeiro T, Suchting R, et al. Effect of immune activation on the kynurenine pathway and depression symptoms: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 118: 514-523.
- [17] Urata Y, Koga K, Hirota Y, et al. IL-1 $\beta$  increases expression of tryptophan 2, 3-dioxygenase and stimulates tryptophan catabolism in endometrioma stromal cells [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2014, 72(5): 496-503.
- [18] O'Connor JC, Lawson MA, André C, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2, 3-dioxygenase activation in mice [J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(5): 511-522.
- [19] Kim H, Chen L, Lim G, et al. Brain indoleamine 2, 3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(8): 2940-2954.
- [20] Widner B, Laich A, Sperner-Unterwieser B, et al. Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression: what is the link? [J]. *Brain Behav Immun*, 2002, 16(5): 590-595.
- [21] Gál EM, Sherman AD. L-kynurenine: its synthesis and possible regulatory function in brain [J]. *Neurochem Res*, 1980, 5(3): 223-239.
- [22] Guillemin GJ, Kerr SJ, Smythe GA, et al. Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: a paradox for neuronal protection[J]. *J Neurochem*, 2001, 78(4): 842-853.
- [23] Guillemin GJ, Smith DG, Smythe GA, et al. Expression of the kynurenine pathway enzymes in human microglia and macrophages[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2003, 527: 105-112.
- [24] Agudelo LZ, Femenía T, Orhan F, et al. Skeletal muscle PGC-1 $\alpha$ 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression[J]. *Cell*, 2014, 159(1): 33-45.
- [25] Notarangelo FM, Pocivavsek A. Elevated kynurenine pathway metabolism during neurodevelopment: implications for brain and behavior[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 112(Pt B): 275-285.
- [26] Walker AK, Budac DP, Bisulco S, et al. NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(9): 1609-1616.
- [27] Savitz J, Drevets WC, Wurfel BE, et al. Reduction of kynurenine acid to quinolinic acid ratio in both the depressed and remitted phases of major depressive disorder [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 46: 55-59.
- [28] Bay-Richter C, Linderholm KR, Lim CK, et al. A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in depression and suicidality [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 43: 110-117.

(收稿日期:2022-12-10)

(本文编辑:陈霞)