

· 论著 ·

双相情感障碍抑郁发作血清神经递质变化及与病耻感、睡眠质量的关系分析

娄丹丹* 张富松 朱雅超

开封市第五人民医院精神科(河南 开封 475000)

【摘要】 **目的** 观察双相情感障碍(BD)抑郁发作患者血清神经递质水平变化,并探讨其与病耻感、睡眠质量的关系。**方法** 选取本院2020年1月至2022年12月收治的243例BD抑郁发作患者作为观察组,另选择同时期健康体检者243例作为对照组,采用酶联免疫吸附法检测观察组和对照组血清神经递质[γ-氨基丁酸(GABA)、神经肽Y(NPY)、5-羟色胺]水平。采用病耻感量表、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表评估观察组患者病耻感和睡眠质量,并应用Pearson相关性分析法探讨BD抑郁发作患者血清神经递质变化与病耻感、睡眠质量的关系。**结果** 观察组血清GABA、NPY、5-HT水平均低于对照组($P<0.05$);243例BD抑郁发作患者的贬低-歧视感知总平均分为 (34.20 ± 3.23) 分,病耻感应对总平均分为 (78.14 ± 12.36) 分,病耻感情感体验总平均分为 (18.11 ± 2.61) 分,PSQI总平均分为 (13.48 ± 3.68) 分;血清GABA、NPY、5-HT水平与贬低-歧视感知、病耻感应对、病耻感情感体验、睡眠质量得分均呈负相关($P<0.05$)。**结论** 血清神经递质GABA、NPY、5-HT水平在BD抑郁发作患者中降低,并且与患者病耻感、睡眠质量密切相关。

【关键词】 双相情感障碍;抑郁;神经递质;病耻感;睡眠质量

【中图分类号】 R749.4

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.1.056

Analysis of the Changes of Serum Neurotransmitters in Patients with Bipolar Disorder Depression and Their Relationship with Stigma and Sleep Quality

LOU Dan-dan*, ZHANG Fu-song, ZHU Ya-chao.

Department of Psychiatry, The Fifth People's Hospital of Kaifeng, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Abstract: **Objective** To observe the changes of serum neurotransmitter levels in patients with bipolar disorder (BD) depressive episode, and explore their relationship with stigma and sleep quality. **Methods** A total of 243 patients with BD depression admitted to our hospital from January 2020 to December 2022 were selected as the observation group, and 243 healthy people in the same period were selected as the control group. The levels of serum neurotransmitters [γ-aminobutyric acid (GABA), neuropeptide Y (NPY), 5-hydroxytryptamine] in the observation group and the control group were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The stigma scale and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scale were used to evaluate the stigma and sleep quality of the patients in the observation group. Pearson correlation analysis was used to explore the relationship between serum neurotransmitter changes and stigma and sleep quality in patients with BD depression. **Results** The levels of serum GABA, NPY and 5-HT in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The total average score of derogation-discrimination perception of 243 BD patients with depressive episodes was (34.20 ± 3.23) points, the total average score of stigma induction was (78.14 ± 12.36) points, the total average score of stigma emotional experience was (18.11 ± 2.61) points, and the total average score of PSQI was (13.48 ± 3.68) points. The levels of serum GABA, NPY and 5-HT were negatively correlated with the scores of derogatory-discrimination perception, stigma perception, stigma emotional experience and sleep quality ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum neurotransmitters GABA, NPY and 5-HT are decreased in patients with BD depression, and they are closely related to the stigma and sleep quality of patients.

Keywords: Bipolar Disorder; Depression; Neurotransmitters; Stigma; Sleep Quality

双相情感障碍(BD)是以心境或情感不稳定为特征的精神障碍疾病,常伴有心理、行为以及认知等方面的变化,具有致残率、病死率、复发率较高的特点^[1-2]。BD患者常伴有躁狂、抑郁症状交替出现,既往研究报道^[3],BD患者抑郁发作时间长于躁狂发作时间,而BD抑郁发作患者相对于躁狂者更能强烈感知到歧视和贬低态度,获得更高的病耻感。另外,睡眠障碍也是BD抑郁发作患者的常见问题,严重影响患者健康状况^[4]。但目前关于BD抑郁发作患者病耻感和睡眠障碍的发生机制尚不明确。近来研究发现^[5-6],抑郁患者血清γ-氨基丁酸(GABA)、神经肽Y(NPY)、5-羟色胺(5-HT)等神经递质因子存在异常表达,且神经递质水平异常表达会延长抑郁发作时间,加重患者病情。且既往研究报道^[7],神经递质水平与抑郁患者的严重程度相关,影响疾病的发生和发展。基于此,本研究对BD抑郁患者血清神经递质水平进行研究,并探讨其与BD抑郁患者病耻感、睡眠质量是否存在相关性,以期临床了解病耻感与睡眠质量的发生机制及治疗提供新方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《国际疾病分类》^[8]及美国精神障碍诊断和统计手册^[9]中BD和抑郁相关诊断标准;汉密尔顿抑郁量表 >17 分;轻躁狂症状清单及心境障碍问卷筛查阴性;18岁 $<$ 年龄 <65 岁;患者均知情同意且签署知情同意书。排除标准:合并心、肝、肺功能障碍者;合并其它精神疾病障碍者;近1个月内使用抗精神、镇静催眠药、抗抑郁药及使用电休克等治疗者;哺乳期或妊娠期妇女;合并脑外伤、癫痫、脑血管疾病等脑器质性疾病者;重大躯体疾病史;沟通障碍、听力障碍者;合并严重躯体疾病或药物依赖者。根据以上标准选取本院2020年1月至2022年12月收治的243例BD抑郁发作患者为观察组,另根据观察组人口学资料匹配选取同期选取在本院体检的健康志愿者243例为对照组。本研究经本院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 包括患者性别、年龄、文化程度、婚姻状况、人均月收入、总病程、首次发病、精神病家族史。

【第一作者】 娄丹丹,女,主治医师,主要研究方向:精神病。E-mail: qybkn8@163.com

【通讯作者】 娄丹丹

1.2.2 血清神经递质检测 采集观察组入院次日以及对对照组体检当日外周静脉血5mL，采用高速离心机3000r/min离心10min，取上清液-80℃保存，采用酶联免疫吸附法检测γ-氨基丁酸(GABA)、神经肽Y(NPY)、5-羟色胺水平，试剂盒购自广州蓝豚生物有限公司，操作过程严格按照说明书进行。

1.2.3 病耻感量表 采用Link病耻感量表^[10]评估患者病耻感，该量表包括贬低-歧视感知、病耻感应对、病耻感情感体验3个分量表。贬低-歧视感知量表包括12个条目，每个条目1~4分，总分为48分；病耻感应对量表分为挑战、退缩、保密等5个维度，共27条目，每个条目1~4分，总分108分；病耻感情感体验量表包括不同/羞耻、误解2个维度，共计7个条目，每个条目1~4分，总分28分。各分量表的平均得分高于中点分2.50分提示患者病耻感存在，分数越高提示病耻感越强，量表平均效度指数为0.98。

1.2.4 睡眠质量评估 采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)^[11]评估患者睡眠质量，该量表包括5个他评项目和19个自评项目，包括入睡时间、睡眠时间、睡眠质量等7个维度，每个维度评分为0~3分，总分21分，得分越高，睡眠质量越差。

1.3 统计学方法 统计学分析采用SPSS 26.0软件，计量资料以

($\bar{x} \pm s$)形式描述，组间比较以t检验；计数资料以“n(%)”表示；通过Pearson相关分析法分析BD抑郁发作患者血清神经递质变化及与病耻感、睡眠质量的关系。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组一般资料比较 观察组和对照组性别、年龄、文化程度、婚姻状况比较差异无统计学意义(P>0.05)，见表1。

2.2 观察组和对照组血清神经递质水平比较 观察组GABA、NPY、5-HT水平均低于对照组(P<0.05)，见表2。

2.3 观察组患者病耻感得分情况 243例BD抑郁发作患者的贬低-歧视感知、病耻感应对、病耻感情感体验的总平均分、条目均分见表3。

2.4 观察组患者PSQI得分情况 243例BD抑郁发作患者PSQI得分见表4。

2.5 BD抑郁发作患者血清神经递质水平与病耻感、睡眠质量的关系分析 GABA、NPY、5-HT水平与贬低-歧视感知、病耻感应对、病耻感情感体验、睡眠质量得分均呈负相关(P<0.05)，见表5。

表1 观察组和对照组一般资料比较

变量	观察组(n=243)	对照组(n=243)	t/χ ²	P
性别				
男	98(40.33)	91(37.45)	0.424	0.515
女	145(59.67)	152(62.55)		
年龄(岁)	36.89±6.23	37.64±6.48	1.301	0.194
文化程度				
初中及以下	33(13.58)	29(11.93)	0.297	0.862
高中	89(36.63)	91(37.45)		
大专及以上	121(49.79)	123(50.62)		
婚姻状况				
未婚	89(36.63)	93(38.27)	0.181	0.914
已婚	127(52.26)	125(51.44)		
离异或丧偶	27(11.11)	25(10.29)		
总病程(年)	1.56±0.23	--	--	--
首次发病年龄(岁)				
<30	110(45.27)	--	--	--
≥30	133(54.73)	--	--	--
精神病家族史				
是	62(25.51)	--	--	--
否	181(74.49)	--	--	--

表2 观察组和对照组血清神经递质水平比较

组别	n	GABA(μmol/L)	NPY(μg/mL)	5-HT(ng/L)
观察组	243	4.15±0.96	5.34±1.24	38.56±7.23
对照组	243	8.09±1.25	8.48±2.57	75.42±10.63
t		38.969	17.154	44.695
P		<0.001	<0.001	<0.001

表3 观察组患者病耻感得分情况(分)

项目	总平均分	条目均分
贬低-歧视感知	34.20±3.23	2.85±0.34
病耻感应对	78.14±12.36	2.89±0.29
保密	28.08±3.21	3.12±0.36
退缩	22.48±3.47	2.81±0.23
教育	8.12±2.03	2.85±0.18
挑战	10.88±2.46	2.72±0.26
分离	8.58±1.12	2.86±0.28
病耻感情感体验	18.11±2.61	2.73±0.32
误解	9.27±1.03	3.09±0.31
不同/羞耻	9.84±2.14	2.46±0.27

表4 BD抑郁发作患者PSQI得分情况(分)

项目	平均分
睡眠质量	2.67±0.22
入睡时间	2.56±0.26
睡眠时间	2.72±0.12
睡眠效率	2.61±0.22
睡眠障碍	1.95±0.53
催眠药物使用	2.09±0.61
日常功能障碍	1.98±0.47
总分	16.58±3.68

表5 BD抑郁发作患者血清神经递质水平与病耻感、睡眠质量的关系分析

变量	GABA		NPY		5-HT	
	r	P	r	P	r	P
贬低-歧视感知	-0.489	0.001	-0.506	<0.001	-0.556	<0.001
病耻感应对	-0.517	<0.001	-0.470	<0.001	-0.513	<0.001
病耻感情感体验	-0.452	<0.001	-0.419	0.003	-0.580	<0.001
睡眠质量	-0.595	<0.001	-0.542	<0.001	-0.674	<0.001

3 讨论

BD抑郁患者会因疾病本身、他人排挤以及社会排挤产生强烈的病耻感,病耻感不仅会导致患者出现悲观消沉等负面情绪,还会加重抑郁程度^[12-13]。本研究结果显示,BD抑郁发作患者贬低-歧视感知条目均分为(2.85±0.34)分,病耻感应对为(2.89±0.29)分,病耻感情感体验为(2.73±0.32)分,均高于量表 midpoint 2.50分,表明BD抑郁发作患者对病耻感的感知和体验明显,对疾病的应对方式相对消极。严重的病耻感可造成患者较差的依从性和消极的求治欲望,同时还影响疾病的诊断和康复,限制患者的生活。另相关研究表明^[14],58%的BD患者伴有入睡困难,睡眠障碍是BD抑郁发作患者常见的问题之一。本研究结果显示,BD抑郁发作患者的睡眠质量评分为(13.48±3.68)分,处于较高水平。睡眠障碍患者可加重抑郁病情,导致患者产生焦虑、低落等不良情绪,延长患者康复进程,给患者带来情感、经济负担。因此,临床需密切关注BD抑郁发作患者的病耻感和睡眠质量,并探讨其潜在的发生机制,以期为临床干预提供参考。

本研究结果显示,观察组GABA、NPY、5-HT水平均低于对照组,提示BD抑郁发作患者神经递质信号传递异常。廖继武等^[15]研究发现,双相障碍抑郁发作患者GABA水平低于健康对照组,本研究与其报道一致,共同表明GABA神经递质信号异常可能与BD抑郁发作患者的病理机制有关。BD抑郁发作患者存在谷氨酸代谢环路紊乱,造成限速酶谷氨酸脱氨酶水平异常,阻滞GABA合成,从而降低GABA水平。国外学者报道^[16],抑郁患者均存在NPY水平降低现象,造成该现象的原因可能在于BD抑郁发作患者前额叶NPY-mRNA的表达明显下调,从而阻滞编码蛋白的翻译及表达,降低NPY水平。同时,NPY水平下调导致NPY与NPY受体结合减少,导致NPY-NPY受体依赖的抗抑郁样反应减弱^[17],从而加重BD患者抑郁发作。BD抑郁发作患者5-HT受体数量和敏感性降低5-HT能神经元的电活动受到抑制,进而蛋白激酶活化和神经递质的释放减少,造成5-HT水平异常。此外,BD抑郁发作患者存在下丘脑-脑垂体-肾上腺素轴功能紊乱,造成神经内分泌系统失调,进一步降低5-HT水平。

Pearson相关性分析显示,GABA、NPY、5-HT水平与贬低-歧视感知、病耻感应对、病耻感情感体验、睡眠质量得分均呈负相关,提示血清神经递质与病耻感、睡眠质量密切相关。5-HT可作用于脑干中的蓝斑核神经元和乙酰胆碱神经元,触发快动眼睡眠。既往研究报道^[18],5-HT影响围绝经期妇女的睡眠质量,本研究与该文献共同表明5-HT与睡眠质量密切相关。有研究发现^[19],睡眠障碍患者的GABA水平明显低于无睡眠障碍患者,表明GABA影响患者睡眠状态。GABA由Glu经脱羧酶脱羧后形成,其在大脑组织中的含量与睡眠-觉醒深度的变化密切相关。GABA水平降低影响下丘脑的唤醒系统,破坏非快速眼球运动睡眠时相的脑电构成,从而影响患者睡眠质量。NPY可有效反映患者的中枢神经功能,对评价患者昼夜生活规律调节能力具有重要作用。NPY可有效发挥镇静催眠作用,其水平降低导致出现神经元紊乱,加重患者失眠,从而影响患者睡眠质量^[20]。GABA、NPY、5-HT均属于脑内中枢神经系统抑制性神经递质,抑制性神经递质可与突触后膜特异性受体结合,增加离子CL⁻、K⁺通道,抑制兴奋和突触后神经元活动,与兴奋性神经递质始终处于动态平衡,是维持大脑正常功能的重要基础。当抑制性神经递质处于较低水平时,会造成患者大脑处于低落状态,减少患者的情绪表达,而文献报道^[21],情绪表达可调节患者病耻感,改善患者羞耻、退缩等负性体验,因此低水平的抑制性神经递质会升高患者病耻感评分,两者呈负相关关系。

综上所述,BD抑郁发作患者具有较强的病耻感和睡眠障碍,其血清神经递质GABA、NPY、5-HT表达异常,并且GABA、NPY、5-HT水平与患者的病耻感、睡眠质量呈负相关。本研究虽发现GABA、NPY、5-HT与BD抑郁发作患者病耻感、睡眠质量具有一定的关系,但仍存在不足之处,神经递质GABA、NPY、5-HT在BD抑郁发作患者病耻感产生和睡眠质量降低中的具体作用途径尚需开展动物学实验进一步明确,另外调节神经递质是否能够改善患者病耻感和睡眠质量也有待探讨。

参考文献

- [1] 杨静巧.富马酸喹硫平对双相障碍躁狂患者神经功能及炎症介质指标的影响[J].罕少疾病杂志,2024,31(1):117-119.
- [2] Yamada Y,Matsumoto M,Iijima K,et al.Specificty and continuity of schizophrenia and bipolar disorder: relation to biomarkers [J].Curr Pharm Des,2020,26(2):191-200.
- [3] 夏王斌,沙建敏,黄春海,等.团体接纳与承诺疗法联合药物控制对双相情感障碍患者躁狂与抑郁程度的影响[J].中国医师杂志,2021,23(4):610-613.
- [4] 李宜生,任鑫,柯岩,等.双相情感障碍患者抑郁发作期、缓解期静息态fMRI特点对比[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(8):7-9.
- [5] 康燕霞,吕建宝,卞清涛,等.重复经颅磁刺激联合盐酸帕罗西汀对抑郁症患者生活质量及血清NPY、BDNF与5-HT水平的影响[J].现代生物医学进展,2020,20(17):3288-3291,3232.
- [6] Knudsen MK,Near J,Blicher AB,et al.Magnetic resonance(MR) spectroscopic measurement of γ -aminobutyric acid (GABA) in major depression before and after electroconvulsive therapy[J].Acta Neuropsychiatr,2019,31(1):17-26.
- [7] 许云,沈莉,梅妍,等.抑郁症与神经递质关系及中医药干预作用研究[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(7):128-130.
- [8] 卫生部卫生统计信息中心,北京协和医院卫生组织疾病分类合作中心编.国际疾病分类(ICD-10)应用指导手册[M].北京:中国协和医科大学出版社,2001:3-17.
- [9] First MB.Diagnostic and statistical manual of mental disorders,5th edition, and clinical utility [J].J Nerv Ment Dis,2013,201(9):727-729.
- [10] 徐晖.精神分裂症患者病耻感及其与服药依从性关系的研究[D].北京协和医学院,2008.
- [11] 路桃影,李艳,夏萍,等.匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析[J].重庆医学,2014(3):260-263.
- [12] Latifian M,Abdi K,Raheb G,et al.Stigma in people living with bipolar disorder and their families: a systematic review [J].Int J Bipolar Disord,2023,11(1):9.
- [13] 彭菊意,呼亚丽,樊晓芬,等.双相障碍抑郁患者应对方式及自我和谐对病耻感影响的路径分析[J].中华现代护理杂志,2020,26(10):1306-1310.
- [14] Harvey AG,Soehner AM,Kaplan KA,et al.Treating insomnia improves mood state,sleep,and functioning in bipolar disorder: a pilot randomized controlled trial [J].J Consult Clin Psychol,2015,83(3):564-577.
- [15] 廖继武,王丝丝,杨海华,等.双相障碍抑郁发作与抑郁症患者血清谷氨酸、 γ -氨基丁酸水平对比分析[J].中华医学杂志,2020,100(23):1800-1804.
- [16] Ünler M,Ekmekçi Ertek İ,Afandiyeva N,et al.The role of neuropeptide Y,orexin-A,and ghrelin in differentiating unipolar and bipolar depression: a preliminary study [J].Nord J Psychiatry,2022,76(3):162-169.
- [17] Treutlein J,Strohmaier J,Frank J,et al.Association between neuropeptide Y receptor Y2 promoter variant rs6857715 and major depressive disorder [J].Psychiatr Genet,2017,27(1):34-37.
- [18] 董纯纯,吴雪清,谢兰芬,等.围绝经期妇女睡眠质量和血清雌二醇、5-羟色胺、叶酸及催乳素的相关性分析[J].中国生化药物杂志,2017,37(12):309-311.
- [19] 陈晴,袁永胜,徐勤荣,等.帕金森病患者血浆谷氨酸和 γ -氨基丁酸水平改变与睡眠障碍的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(8):823-825.
- [20] 徐金梅,周晓香.枣仁安神颗粒联合右佐匹克隆治疗老年原发性失眠症的临床研究[J].现代药物与临床,2022,37(9):2012-2016.
- [21] Tsai W,Lu Q.Ambivalence over emotional expression and intrusive thoughts as moderators of the link between self-stigma and depressive symptoms among Chinese American breast cancer survivors [J].J Behav Med,2019,42(3):452-460.

(收稿日期:2020-04-25)

(校对编辑:翁佳鸿)