

血清尿酸及肌酐在双相情感障碍与抑郁症急性发作期中的检测分析

杜寒梅^{1,2}, 许耀文³, 黎媛媛^{1,2}, 孔伶俐^{1,2}, 王春霞^{1,2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛市精神卫生中心, 山东 青岛

³青岛市市立医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年1月21日; 录用日期: 2022年2月11日; 发布日期: 2022年2月24日

摘要

目的: 研究血清尿酸与肌酐在双相情感障碍(bipolar disorder, BD)与抑郁症(depressive disorder, DD)临床意义。方法: 纳入BD患者86例, DD患者73例, 对照组健康查体人员66名, 分别测定患者急性发作期时及对照组查体人员血清尿酸及肌酐数值, 比较三组被试血清尿酸及肌酐水平。结果: 三组研究对象尿酸及肌酐水平存在统计学差异($P < 0.05$), 其中BD组急性发作期尿酸、肌酐水平均高于DD组($P < 0.05$); BD组五个不同分型(伴精神病性躁狂发作、不伴精神病性躁狂发作、伴精神病性抑郁发作、不伴精神病性抑郁发作、混合发作)间尿酸及肌酐水平无统计学差异($P > 0.05$); DD组三个不同分型(伴精神病性重度抑郁发作、不伴精神病性重度抑郁发作、中度抑郁发作)尿酸及肌酐水平无明显统计学差异($P > 0.05$)。其中, 通过对尿酸及肌酐进行Pearson相关分析, 二者呈低度正相关($r = 0.494, P < 0.001$)。结论: BD患者尿酸及肌酐水平升高, DD尿酸及肌酐水平降低。提示尿酸及肌酐可能是心境障碍的血液生物学标志物。

关键词

尿酸, 肌酐, 双相情感障碍, 抑郁症

Analysis of Serum Uric Acid and Creatinine in Acute Episode of Bipolar Disorder and Depressive Disorder

Hanmei Du^{1,2}, Yaowen Xu³, Yuanyuan Li^{1,2}, Lingli Kong^{1,2}, Chunxia Wang^{1,2*}

¹Faculty of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Qingdao Mental Health Center, Qingdao Shandong

³Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 杜寒梅, 许耀文, 黎媛媛, 孔伶俐, 王春霞. 血清尿酸及肌酐在双相情感障碍与抑郁症急性发作期中的检测分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(2): 1320-1327. DOI: 10.12677/acm.2022.122192

Abstract

Objective: To study the clinical significance of serum uric acid and creatinine in patients with bipolar disorder and depression (DD). **Methods:** 86 BD patients, 73 DD patients and 66 healthy subjects in the control group were included in the study. Serum uric acid and creatinine levels of patients during acute attack stage and those in the control group were measured respectively, and the serum uric acid and creatinine levels of the three groups were compared. **Results:** There were significant differences in uric acid and creatinine levels among the three groups ($P < 0.05$), the levels of uric acid and creatinine in BD group were higher than those in DD group ($P < 0.05$); There were no statistically significant differences in uric acid and creatinine levels between BD group and five different subtypes (with psychotic manic episode, without psychotic manic episode, with psychotic depressive episode, without psychotic depressive episode and mixed episode) ($P > 0.05$); There were no significant differences in uric acid and creatinine levels among DD group with MDD, without MDD and WITHOUT MDD ($P > 0.05$). Pearson correlation analysis showed a low positive correlation between uric acid and creatinine ($r = 0.494$, $P < 0.001$). **Conclusion:** The levels of uric acid and creatinine in BD patients are increased, while the levels of DD uric acid and creatinine are decreased. It is suggested that uric acid and creatinine may be blood biomarkers of mood disorders.

Keywords

Uric Acid, Creatinine, Bipolar Disorder, Depressive Disorder

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

双相情感障碍(bipolar disorder, BD), 是一种以躁狂、抑郁交替发作, 或以不规则形式出现。发病时常伴有情绪不稳定, 情感异常高涨或低落, 抑郁症(depressive disorder, DD), 常以持续情绪低落超过 2 周, 晨起尤著为特点。而这两大我国最常见的心境障碍疾病, 严重损伤患者认知功能, 且伴有高自杀风险。但 BD 及 DD 的病因至今未研究清楚, 且临床医生主要依靠量表或情绪症状进行诊断, 常存在主观性, 且 BD 发病较 DD 早, 识别率低, 我国一大部分 BD 起病时以抑郁症状首发, 由于漏诊或误诊, 难以和 DD 区分, 未经有效正确的干预后, 若干年以后发展为严重精神障碍, 极大影响患者生活质量, 故作为状态指标的客观的血液生物学标志物显得尤为重要。目前有研究表明, 引起情绪障碍的重要原因之一是嘌呤能系统紊乱, 腺苷可分解为多种活性代谢物, 尿酸(UA)是腺苷分解代谢的关键产物[1]。中枢神经系统里嘌呤能受体广泛分布, 特别是在边缘区域, UA 直接作用于这些受体, 尤其是腺苷 P1 受体。UA 激活嘌呤能转化, 改变腺苷能传递和信号转导, 进而调节神经元活性[2]。现国内外一些实验表明, BD 患者血清 UA 高于 DD 患者, 且 UA 水平较高的 DD 患者在接下来 10 年内更有可能转化为 BD [3]。这提示, UA 可能是区别 BD 及 DD 的重要的生物学标志物。因此, 情感障碍和 UA 似乎有某种联系, 但 UA 是否可以作为一种生物标志物仍然是一个有争议的话题。故笔者进行实验研究, 检测血清 UA、肌酐(Cr)在 BD 及 DD 患者中的水平, 探讨其临床意义。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

2.1.1. 实验组对象

选取青岛市精神卫生中心 2020 年 6 月至 2021 年 7 月收治的 BD 患者 86 例作为双相情感障碍组,并将其包含的患者分为 BD 伴有精神病性症状的躁狂发作组(男性 2 例,女性 12 例);BD 不伴有精神病性症状的躁狂发作组(男性 2 例,女性 4 例);BD 伴有精神病性症状的重度抑郁发作组(男性 7 例,女性 13 例);BD 不伴有精神病性症状的重度抑郁发作组(男 12 例,女性 25 例);BD 目前混合发作组(男性 5 例,女性 6 例)。将收治的 DD 患者 73 例作为抑郁症组,将其包含的患者分为不伴有精神病性症状的重度抑郁发作组(男性 16 例,女性 33 例);伴有精神病性症状的重度抑郁发作组(男性 1 例,女性 13 例);中度抑郁发作组(男性 4 例,女性 6 例)。选取青岛市市立医院同期查体人员 66 例作为正常对照组。所有患者及正常对照组查体者均对本实验研究签署知情同意书,且本研究通过青岛市精神卫生中心医院及青岛市市立医院伦理委员会伦理审核。**BD 组纳入标准:**① 符合 ICD-10 及 DSM-5 中关于双相情感障碍相关诊断标准,由 2 名主治医师以上精神科医生进行诊断和符合诊断;② 年龄为 18~60 岁;③ 躁狂发作者杨氏躁狂量表(YMRS)评分 ≥ 13 分,抑郁发作患者汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分 ≥ 17 分[4]。**DD 组纳入标准:**① 符合 ICD-10 及 DSM-5 中关于抑郁症相关诊断标准,由 3 名主治医师以上精神科医生进行诊断和符合诊断;② 年龄为 18~60 岁;③ HAMD ≥ 17 分。**排除标准:**① 合并严重器质性疾病[4]如肝病、高血压、高脂血症、糖尿病和甲状腺疾病、癌症、痛风病史或正在痛风发作等;② 使用糖皮质激素、抗炎药物、麻醉剂、正在服用影响尿酸水平的药物等;③ 精神活性药物滥用者;④ 2 个月内服用抗精神病药物及抗抑郁药;⑤ 哺乳或妊娠期女性。

2.1.2. 对照组

来自同期青岛市市立医院查体人群,共纳入 66 例(男性 37 例,女性 29 例)。入组标准:① 既往无重大器质性疾病及痛风病史或痛风正处于发作期;② 年龄 18~60 岁;③ 既往无精神病史。**排除标准:**① 重大躯体疾病,如癌症、糖尿病、高血压等,前 2 个月内使用糖皮质激素、免疫抑制剂或者影响尿酸水平等药物;② 精神活性物质滥用者;③ 妊娠哺乳期妇女。

2.2. 检测方法

抽取所有 BD 患者、DD 患者及健康查体人员空腹 8 h~12 h 情况下的清晨静脉血 3 mL。嘱所有被检测人员抽血前 3 天健康饮食,忌辛辣、油腻、海鲜,禁饮酒、吸烟;作息规律;采样前 1h 内避免剧烈运动。采集所有受试者血液样本后,置入促凝管,采用美国贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪在采样后 4 h 内离心,离心前在水浴箱放 30 分钟,以 3000 r/min 速度分离样本,使用终点法检测所有受试者 UA 水平,二点速率法测定 Cr 结果。所有样本由专业检验科医师检测 3 次,并取平均值作为最终结果。

2.3. 观察指标

观察 BD 组、DD 组及健康查体人员对照组的血清 UA 及 Cr 水平。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS26.0 统计学软件分析数据,计数资料采用 n/% 表示,进行卡方检验。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 检验。根据疾病分组进行单因素方差分析及卡方检验。通过使用 Pearson,对尿酸与肌酐进行相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 实验结果

3.1. 三组一般人口学资料

BD 组、DD 组和健康查体组间, 目前文化程度($F = 5.791, P = 0.055$)、吸烟($\chi^2 = 3.130, P = 0.209$)差异无统计学意义。性别($\chi^2 = 12.826, P < 0.01$)、发病年龄($F = 11.818, P < 0.01$)存在统计学显著性差异。见表 1。

3.2. 三组 UA 及 Cr 水平

三组受试者 UA 水平存在组间差异($F = 3.095, P = 0.047$); Cr 水平也存在组间差异($F = 4.320, P = 0.014$), 并存在统计学差异。其中, BD 组 UA 及 Cr 水平明显高于 DD 组及对照组。见表 2。

3.3. BD 与 DD 组内 UA 及 Cr 水平

比较 BD 不同分组的 UA 水平($F = 0.502, P = 0.734$)及 Cr 水平($F = 0.251, P = 0.908$), 差异无统计学意义; 比较 DD 不同分组的 UA($F = 1.280, P = 0.284$)及 Cr 水平($F = 0.815, P = 0.447$)差异无统计学意义。见表 3 及表 4。

3.4. UA 与 Cr 的相关性分析

BD 患者、DD 患者及健康查体人员的 UA 及 Cr 水平经 Pearson 相关分析, UA 与 Cr 水平呈低度正相关, 并存在统计学显著性差异($r = 0.494, P < 0.001$)。见表 5。

Table 1. Comparison and analysis of general demographic data of DD, BD and health examination personnel

表 1. DD、BD、健康查体人员的一般人口学资料比较分析

指标	抑郁症	双相	查体	F/χ^2	P
性别				12.826	0.002
男	21 (24.4)	28 (32.6)	37 (43.0)		
女	52 (37.4)	58 (41.7)	29 (20.9)		
文化程度				5.791	0.055
初中及以下	32 (40.0)	22 (27.5)	26 (32.5)		
初中以上	41 (28.7)	62 (43.4)	40 (28.0)		
吸烟	20 (32.8)	28 (45.9)	13 (21.3)	3.130	0.209
年龄	48.93 ± 15.03	39.28 ± 14.24	46.20 ± 7.60	11.818	0.000

Table 2. Comparative analysis of uric acid and creatinine levels in DD, BD and healthy subjects

表 2. DD、BD、健康查体人员的尿酸及肌酐水平比较分析

指标	抑郁症	双相	查体	F/χ^2	P
肌酐(Cr)	62.29 ± 12.39	61.55 ± 12.82	60.04 ± 15.47	4.320	0.014
尿酸(UA)	308.7 ± 91.53	349.61 ± 102.02	331.19 ± 104.03	3.095	0.047

Table 3. Comparative analysis of uric acid levels in different DD groups
表 3. DD 不同分组的尿酸水平比较分析

指标	1	2	3	F/χ^2	P
性别				4.172	0.124
男	16 (76.2)	1 (4.8)	4 (19.0)		
女	33 (63.5)	13 (25.0)	6 (11.5)		
文化程度				0.626	0.731
初中及以下	23 (71.9)	5 (15.6)	4 (12.5)		
初中以上	26 (63.4)	9 (22.0)	6 (14.6)		
吸烟	12 (60.0)	7 (35.0)	1 (5.0)	5.326	0.070
年龄	51.45 ± 14.72	42.5 ± 13.04	45.6 ± 17.15	2.295	0.108
肌酐	61.84 ± 12.24	60.64 ± 9.41	66.80 ± 16.50	0.815	0.447
尿酸	296.9 ± 89.04	336.79 ± 105.78	327.20 ± 78.85	1.280	0.284

注：表中分组 1：不伴有精神病性症状的重度 DD 发作组；2：伴有精神病性症状的重度 DD 发作组；3：中度 DD 发作组；采用的统计分析方法为方差分析，软件为 spss 26.0，P < 0.05 具有统计学意义。

Table 4. Comparative analysis of uric acid levels in different BD groups
表 4. BD 不同分组的尿酸水平比较分析

指标	1	2	3	4	5	F/χ^2	P
性别						2.270	0.686
男	2 (7.1)	2 (7.1)	7 (25.0)	12 (42.9)	5 (17.9)		
女	10 (17.2)	4 (6.9)	13 (22.4)	25 (43.1)	6 (10.3)		
文化程度						2.128	0.712
初中及以下	3 (13.6)	2 (9.1)	6 (27.3)	10 (45.5)	1 (4.5)		
初中以上	8 (12.9)	4 (6.5)	13 (21.0)	27 (43.5)	10 (16.1)		
吸烟	6 (21.4)	2 (7.1)	9 (32.1)	8 (28.6)	3 (10.7)	5.230	0.265
年龄	45.33 ± 13.78	47.5 ± 22.04	38.00 ± 12.88	39.24 ± 13.77	30.64 ± 10.25	2.214	0.075
肌酐	59.75 ± 17.19	64.67 ± 7.17	60.47 ± 16.05	62.54 ± 10.71	60.36 ± 11.65	0.251	0.908
尿酸	365.58 ± 114.22	339.83 ± 78.87	322.05 ± 107.33	358.78 ± 106.85	354.27 ± 77.39	0.502	0.734

注：表中分组 1：BD 伴有精神病性症状的躁狂发作组；2：BD 不伴有精神病性症状的躁狂发作组；3：BD 伴有精神病性症状的重度抑郁发作组；4：BD 不伴有精神病性症状的重度抑郁发作组；5：BD 目前为混合发作组；采用的统计分析方法为方差分析，软件为 spss 26.0，P < 0.05 具有统计学意义。

Table 5. Correlation between uric acid and creatinine
表 5. 尿酸与肌酐的相关性

指标	尿酸(UA)	
	<i>r</i>	<i>P</i>
肌酐(Cr)	0.494	<0.001

4. 讨论与总结

尽管已经有学者提出 BD 与 DD 在神经递质水平的变化与健康人存在差异,但其病理生理学发病机制仍是未解之谜,且目前尚无明确的生物学标志物能够诊断或者预测疾病发生发展。而部分 BD 患者首发症状不典型,起病年龄明显早于 DD 患者。由于症状的复杂性以及识别率较低,往往 BD 患者经过误诊、漏诊长达 8 年以上才能确诊,DD 相比 BD,整体发病年龄较晚,这一点与本实验研究结果相同[5]。国内外多名学者研究发现 DD 与 BD 患者较正常人更易出现前额叶皮质灰质体积减小,重度 DD 患者表现在前扣带皮层、中额叶皮层和内侧眶额叶皮层,BD 前扣带和内侧前额叶灰质显著减少[6] [7],这提示这两大心境障碍都会导致神经认知功能障碍,而 BD 发作期比重度 DD 执行功能更有可能表现更低的水平,如工作记忆下降、注意力受损,精神运动处理速度减慢。进而,二者导致长期的社会功能以及生活质量的下降的危害性不容小觑[8]。因此,对于临床医师来说,一个可直接观察到且易测的生物学指标显得尤为重要。

尿酸(UA)作为一种易获得的血液检测指标,是一种内源性抗氧化剂,可清除 60% 人体的自由基,是嘌呤分解代谢的终产物。嘌呤能系统广泛表达于中枢神经系统内,包括腺苷 A1 和 A2 等受体亚型和 ATP,激活腺苷 A1 受体级联反应可抑制神经递质的释放,并抑制促炎细胞因子的产生。UA 水平异常改变,代表嘌呤能代谢功能紊乱[9]。目前研究表明,中枢神经系统是 UA 的作用靶点之一。UA 水平降低,体内自由基剩余过量,造成大脑神经元氧化损伤,从而神经退行性改变,致精神疾病发生或者认知功能下降,甚至增加抑郁症患者自杀风险[10]。而 UA 水平增高,与个人易怒、易冲动生气性格特点有关,这在 BD 的前驱阶段可被观察到,同时其降低血管内一氧化氮含量,引起血管内皮损伤、内皮细胞增生[11] [12]。故高尿酸血症可导致心血管疾病甚至引起猝死,这可能是心境障碍即使未使用导致代谢异常的药物,也会产生心血管、内分泌代谢共病的一大原因[13]。故 UA 可能作为一个情感性疾病的潜在标志物,在识别、分析疾病状态,治疗、判断预后等方向上具有广阔的前景。

本研究发现 BD 急性期 UA 水平整体明显高于正常查体组,但未达到高尿酸血症的诊断标准(男性高于 420 $\mu\text{mol/L}$,女性高于 360 $\mu\text{mol/L}$)。这与国外学者 Pedro Miguel dos Santos Oliveira [12]及国内学者张喜梅[14]研究结果相符合。而 DD 组急性期 UA 较正常对照组则表现出较低的水平,这与 K Chaudhari [13]实验结论是一致的。这表明,心境障碍患者存在嘌呤代谢系统紊乱,神经免疫调节功能失调,进一步支持 UA 可作为生物学标志物这一观点。考虑到长期应用抗精神病药物引起 BD 及 DD 急性期患者代谢紊乱会引起 UA 改变,且既往证据提示抗抑郁药可以增加 DD 患者可参与机体抗氧化损伤的抗坏血酸水平[15],故同样抗氧化作用的 UA 利用度下降,尿酸增高。因此,故本实验纳入的实验组 2 个月内未服用抗精神病类及抗抑郁药物,排除药物对血液指标的干扰。

既往研究[16]认为处于躁狂状态的患者具有更高的 UA 水平,且与患者的冲动性呈正相关。并可能参与情感性疾病的复杂毒性模型构建。但这一点并未在本实验中得到证实。本实验研究将 BD 患者分为 5 组(伴有精神病性症状的躁狂发作组、不伴有精神病性症状的躁狂发作组、伴有精神病性症状的重度抑郁发作组、不伴有精神病性症状的重度抑郁发作组、混合发作组),但进行横向比较后,BD 患者 5 组之间,

即躁狂、抑郁、混合相的尿酸及肌酐数值无明显统计学差异。这一结果与我国张喜梅[14]研究相同,但与 Bartoli [17]研究结果不符。将 DD 患者分为 3 组(不伴有精神病性症状的重度抑郁发作组、伴有精神病性症状的重度抑郁发作组、中度抑郁发作组),也未发现 DD 患者 3 组之间的 UA 及 Cr 水平有明显统计学差异。笔者分析,这一结果的差异的原因可能如下:1) 可能是因为本实验样本含量不够大,希望未来有更大的样本数据证明 UA 及 Cr 与躁狂的之间的关系。2) 欧美国家人种与亚洲人种存在生物学差异,欧美人种 UA 相关单核苷酸基因多态性位点多于东亚人群[18],受地理环境、风土人情、社会文化、饮食作息等因素制约,UA 与躁狂之间的关系确实存在不同特点。3) 该生物学指标仍不够精确,或许存在一群嘌呤类指标的不同比例反映心境障碍不同状态。4) 被研究者纳入时,采取不同诊断工具,导致出现不一样的结果。

笔者通过 Pearson 相关分析,发现 Cr 与 UA 之间呈低度正相关。肌酐(Cr)主要来源于肌肉组织的磷酸肌酸代谢[19],少部分来源于肉类食物,易溶于血液,从肾小球滤过后,不被重吸收,是反映肾功能变化的重要指标。而由于人类缺乏尿酸酶[11],UA 过高难以难溶性的尿酸盐晶体沉积于肾脏中,进而引起肾脏间质、动脉间的炎症,造成血管内皮功能受损,影响肾小球滤过率,使得血液 Cr 升高,久之人体肾功能下降,故两者相互影响。

本实验研究通过对一般人口学资料分析,未发现三组间在吸烟、受教育水平上有明显的统计学差异。但是在性别、年龄上却存在统计学差异。女性罹患心境障碍的数目较男性更多。可能是女性雌孕激素比例始终处于动态变化,经前与经后激素水平不稳定,女性相比于男性有更多适应性免疫细胞[20],炎症指标也更高,罹患自身免疫性疾病风险也高。男性雄激素具有抗炎特性,女性雌激素同时具有抗炎及促炎特性。雌激素免疫调节作用又取决于雌激素浓度、雌激素受体的表达和 HPA 轴的活性,高水平雌二醇可使中枢神经系统中的促炎细胞因子减少,并刺激产生抗炎细胞因子 IL-4、IL-10 等,而低水平的雌二醇与促炎细胞因子水平 TNF, IL-1 β 呈正相关,孕酮与 IL-1 β 释放呈负相关[21]。Keshri [22]研究发现处于缓解期的 BD 男性患者中,睾酮与 IL-17 水平呈负相关。笔者实验观察出 BD 患者较 DD 患者起病更早[23],这一点与国内外研究是一致的。但由于心境障碍的发病机制的复杂性,至今这也是世界难题。

5. 结论与展望

综上所述, BD 急性期血清 UA 及 Cr 明显高于正常人, DD 急性期血 UA 及 Cr 水平较低。血 UA 及 Cr 可能是区分 BD 及 DD 的生物学标志物。临床医师可通过此指标进行初步筛查,提高心境障碍的诊治率[14]。但本实验存在一定缺陷。即使在实验前我们控制了患者的饮食,但对其长期饮食模式造成的血液指标影响未进行精确地分析[15]。且未分析心境障碍缓解期与疾病发作期血液指标的不同之处。也未通过对 UA 及 Cr 的数值评估,预测二者是否能作为识别单相 DD 患者中转为 BD 的危险因素。关于以上几点,未能对前人的研究结果进行验证。笔者会在未来的学习过程中,对更多的潜在的生物学标志物进行实验研究,并会探究 UA 和 Cr 对心境障碍执行功能的影响。也希望未来有更大量的数据样本及前瞻性研究、回顾性研究对本实验研究结论进一步证实,希望可为 BD 及 DD 的病因以及药物开发靶点提供新思路。

基金项目

① 青岛地区抑郁焦虑症的早期筛查诊断模型及干预策略研究(科技惠民示范引导专项——2021 年科技惠民示范引导专项立项经费); ② 青岛市医疗卫生重点学科建设项目资助。

参考文献

[1] Cheffer, A., Castillo, A.R.G., Corrêa-Velloso, J., et al. (2018) Purinergic System in Psychiatric Diseases. *Molecular Psychiatry*, 23, 94-106. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.188>

- [2] Kesebir, S., Tatlıdil Yaylacı, E., Süner, O. and Gültekin, B.K. (2014) Uric Acid Levels May Be a Biological Marker for the Differentiation of Unipolar and Bipolar Disorder: The Role of Affective Temperament. *Journal of Affective Disorders*, **165**, 131-134. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.053>
- [3] Dos Santos Oliveira, P.M., Santos, V., Coroa, M., Ribeiro, J. and Madeira, N. (2019) Serum Uric Acid as a Predictor of Bipolarity in Individuals with a Major Depressive Episode. *Bipolar Disorders*, **21**, 235-243. <https://doi.org/10.1111/bdi.12708>
- [4] 张宏伟. 血清尿酸、肌酐及血脂水平检测在双相情感障碍患者中的临床意义[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(13): 127-129.
- [5] 王君, 陈林, 吉振鹏, 张索远, 辛立敏, 刘艳红, 陈大方, 杨甫德, 王刚, 方贻儒, 陆铮, 杨海晨, 胡建, 陈致宇, 黄颐, 孙静, 王小平, 李惠春, 张晋磊, 司天梅. 误诊为抑郁症的双相障碍 II 型患者自杀风险的危险因素分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(2): 65-70.
- [6] Keramatian, K., Dhanoa, T., McGirr, A., et al. (2018) Structural Brain Changes in First Episode Mania with and without Psychosis: Data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *The World Journal of Biological Psychiatry*, **19**, S30-S40. <https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1249950>
- [7] Chen, M.H., Kao, Z.K., Chang, W.C., et al. (2020) Increased Proinflammatory Cytokines, Executive Dysfunction, and Reduced Gray Matter Volumes In First-Episode Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, **274**, 825-831. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.158>
- [8] Ahern, E. and Semkowska, M. (2017) Cognitive Functioning in the First-Episode of Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology*, **31**, 52-72. <https://doi.org/10.1037/neu0000319>
- [9] Gubert, C., Jacintho Moritz, C.E., Vasconcelos-Moreno, M.P., et al. (2016) Peripheral Adenosine Levels in Euthymic Patients with Bipolar Disorder. *Psychiatry Research*, **246**, 421-426. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.10.007>
- [10] Chen, J.X., Feng, J.H., Zhang, L.G., et al. (2020) Association of Serum Uric Acid Levels with Suicide Risk in Female Patients with Major Depressive Disorder: A Comparative Cross-Sectional Study. *BMC Psychiatry*, **20**, Article No. 477. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02891-8>
- [11] Mucci, F., Marazziti, D., Della Vecchia, A., et al. (2021) Inflammatory and Metabolic Markers in Patients with Mood Disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*, **22**, 228-235. <https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1775891>
- [12] Chatterjee, S.S., Ghosal, S., Mitra, S., Mallik, N. and Ghosal, M.K. (2018) Serum Uric Acid Levels in First Episode Mania, Effect on Clinical Presentation and Treatment Response: Data from a Case Control Study. *Asian Journal of Psychiatry*, **35**, 15-17. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.04.030>
- [13] Chaudhari, K., Khanzode, S., Khanzode, S., Dakhale, G., Saoji, A. and Sarode, S. (2010) Clinical Correlation of Alteration of Endogenous Antioxidant-Uric Acid Level in Major Depressive Disorder. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, **25**, 77-81. <https://doi.org/10.1007/s12291-010-0016-z>
- [14] 张喜梅, 范宏振, 石夏明, 李净, 张房坊, 王志仁, 王绍礼, 谭云龙. 双相情感障碍不同阶段血清尿酸水平分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(1): 44-47.
- [15] Lü, J.M., Yao, Q. and Chen, C. (2013) 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyde (DHNB) Is a Potent Inhibitor of Xanthine Oxidase: A Potential Therapeutic Agent for Treatment of Hyperuricemia and Gout. *Biochemical Pharmacology*, **86**, 1328-1337. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.08.011>
- [16] Lu, Z., Wang, Y. and Xun, G. (2021) Individuals with Bipolar Disorder Have a Higher Level of Uric Acid than Major Depressive Disorder: A Case-Control Study. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 18307. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97955-4>
- [17] Bartoli, F., Crocamo, C., Bava, M., et al. (2018) Testing the Association of Serum Uric Acid Levels with Behavioral and Clinical Characteristics in Subjects with Major Affective Disorders: A Cross-Sectional Study. *Psychiatry Research*, **269**, 118-123. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.039>
- [18] 闫丹丹. 中国人血尿酸与糖尿病血管病变的孟德尔随机化分析[D]: [博士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2017.
- [19] 谭红军, 罗春华, 杨林, 董贞荣, 张玉红, 张新明, 汪彬彬. 肌酐检测方法学评价及其研究进展[J]. 系统医学, 2019, 4(8): 191-194.
- [20] Rainville, J.R. and Hodes, G.E. (2019) Inflaming Sex Differences in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*, **44**, 184-199. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0124-7>
- [21] Sha, Q., Achtyes, E., Nagalla, M., et al. (2021) Associations between Estrogen and Progesterone, the Kynurenine Pathway, and Inflammation in the Post-Partum. *Journal of Affective Disorders*, **281**, 9-12. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.10.052>
- [22] Keshri, N., Nandeesh, H. and Kattimani, S. (2018) Elevated Interleukin-17 and Reduced Testosterone in Bipolar Disorder. Relation with Suicidal Behaviour. *Asian Journal of Psychiatry*, **36**, 66-68. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.06.011>
- [23] 卢大力. 儿童青少年双相障碍的脑功能磁共振和 DNA 甲基化研究[D]: [博士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2014.