

双相情感障碍患者血清 Hepcidin, LncRNA MIAT 和 CRE 的水平表达及与病情程度关系研究

史心怡^a, 王一婷^b, 卢梅^a (宝鸡市中心医院 a. 精神卫生科; b. 检验科, 陕西宝鸡 721000)

摘要: **目的** 探究双相情感障碍 (bipolar disorder, BPD) 患者血清铁调素 (Hepcidin)、血清长链非编码 RNA 心肌梗死转录本 (long non-coding RNA myocardial infarction-associated transcript, LncRNA MIAT) 和肌酐 (creatinine, CRE) 表达及与病情程度的关系。**方法** 选取 2021 年 3 月~2023 年 3 月宝鸡市中心医院收治的 150 例 BPD 患者作为研究对象并纳入 BPD 组, 另选取健康者 150 例为对照组, 采用汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 评价抑郁, 采用杨氏躁狂量表 (Young mania ratings scale, YMRS) 评价躁狂程度, 所有研究对象均接受血清 Hepcidin, LncRNA MIAT 和 CRE 水平的检测。对比对照组和 BPD 组血清 Hepcidin, LncRNA MIAT 和 CRE 水平; 对比不同抑郁、躁狂程度 BPD 组血清 Hepcidin, LncRNA MIAT 和 CRE 水平; 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 Hepcidin, LncRNA MIAT 和 CRE 对 BPD 的诊断价值; 分析血清 Hepcidin, LncRNA MIAT 和 CRE 与 BPD 病情程度的关系。**结果** BPD 组血清 Hepcidin (46.17 ± 9.17 ng/L), LncRNA MIAT (11.92 ± 2.65) 和 CRE (74.02 ± 11.89 μ mol/L) 水平均明显高于对照组 (22.16 ± 5.23 ng/L, 4.11 ± 0.95 , 57.16 ± 8.61 μ mol/L), 差异具有统计学意义 ($t=-27.856, -43.079, -14.066$, 均 $P < 0.05$); 随着 BPD 患者抑郁、躁狂程度的增加, 血清 Hepcidin, LncRNA MIAT 和 CRE 水平呈现升高的趋势 ($F=22.036, 25.463, 17.499; 19.552, 15.791, 18.335$, 均 $P < 0.05$); 血清 Hepcidin, LncRNA MIAT 和 CRE 联合检测 (95%CI: 0.866 ~ 0.949) 对 BPD 诊断 ROC 曲线下面积为 0.914, 具有较高的特异度和敏感度, 显著高于血清 Hepcidin (95%CI: 0.693 ~ 0.816), LncRNA MIAT (95%CI: 0.696 ~ 0.819) 和 CRE (95%CI: 0.587 ~ 0.701) 单独检测 (AUC=0.759, 0.762, 0.614, 均 $P < 0.05$); 血清 Hepcidin, LncRNA MIAT 和 CRE 与 BPD 患者抑郁严重程度呈显著正相关 ($r=0.784, 0.771, 0.826$, 均 $P < 0.05$); 血清 Hepcidin, LncRNA MIAT 和 CRE 与 BPD 患者躁狂严重程度呈显著正相关 ($r=0.806, 0.793, 0.831$, 均 $P < 0.05$)。**结论** BPD 患者血清 Hepcidin, LncRNA MIAT 和 CRE 水平相较正常人群更高, 且与疾病严重程度呈显著正相关, 联合检测对其具有较高诊断价值。

关键词: 双相情感障碍; 铁调素; 长链非编码 RNA 心肌梗死转录本; 肌酐

中图分类号: R749.4; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 03-024-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.03.004

Study on the Diagnostic Value of Serum NPASDP-4 and MBP Level Expression with Cognitive Dysfunction and Severity in Parkinson's Disease Patients

SHI Xinyi^a, WANG Yiting^b, LU Mei^a (a. Department of Mental Health; b. Department of Clinical Laboratory, Baoji Central Hospital, Shaanxi Baoji 721000, China)

Abstract: Objective To explore the expression of serum Hepcidin, long non-coding RNA myocardial infarction-associated transcript (LncRNA MIAT) and creatinine (CRE) in patients with bipolar disorder (BPD) and their relationship with the severity of the disease. **Method** In this study, 150 patients with BPD who were admitted to Baoji Central Hospital from March 2021 to March 2023 were selected as the study subjects and were included in the BPD group. Another 150 healthy subjects were selected as the control group. Hamilton Depression Scale (HAMD) was used to evaluate depression. Young mania ratings scale (YMRS) was used to evaluate the degree of mania. All subjects were tested for serum Hepcidin, LncRNA MIAT and CRE levels. The levels of serum Hepcidin, LncRNA MIAT and CRE were compared between control group and BPD group. The levels of serum Hepcidin, LncRNA MIAT and CRE in BPD groups with different depression/mania degrees were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum Hepcidin, LncRNA MIAT and CRE in BPD. The relationship between serum Hepcidin, LncRNA MIAT and CRE and the severity of BPD was analyzed. **Results** The levels of serum Hepcidin (46.17 ± 9.17 ng/L), LncRNA MIAT (11.92 ± 2.65) and CRE (74.02 ± 11.89 μ mol/L) in BPD group were higher than those in control group (22.16 ± 5.23 ng/L, 4.11 ± 0.95 , 57.16 ± 8.61 μ mol/L), with significant differences ($t=-27.856, -43.079, -14.066$, all $P < 0.05$). The levels of serum Hepcidin, LncRNA MIAT and CRE increased with the increase

基金项目: 陕西省重点研发计划 2020 SF-361: 双相情感障碍患者血清因子的水平表达与病情程度关系研究。

作者简介: 史心怡 (1993-), 女, 医学硕士, 研究方向: 心境障碍、睡眠障碍; E-mail: shixinyi93@21cn.com。

通讯作者: 卢梅 (1982-), 女, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 儿童青少年精神障碍的诊疗, E-mail: 213024279@qq.com。

of depression/mania in BPD patients ($F=22.036, 25.463, 17.499; 19.552, 15.791, 18.335$, all $P<0.05$). The combined detection of serum Hepcidin, LncRNA MIAT and CRE (95%CI: 0.866 ~ 0.949) for BPD diagnosis had an area under the ROC curve of 0.914, with high specificity and sensitivity, which was significantly higher than that of serum Hepcidin alone (95%CI: 0.693 ~ 0.816), LncRNA MIAT (95%CI: 0.696 ~ 0.819) alone and CRE (95%CI: 0.587 ~ 0.701) detection alone (AUC=0.759, 0.762, 0.614, all $P<0.05$). Serum Hepcidin, LncRNA MIAT and CRE were positively correlated with depression severity in BPD patients ($r=0.784, 0.771, 0.826$, all $P<0.05$). Serum Hepcidin, LncRNA MIAT and CRE were positively correlated with mania severity in BPD patients ($r=0.806, 0.793, 0.831$, all $P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum Hepcidin, LncRNA MIAT and CRE in BPD patients were higher than those in the normal population, and they were positively correlated with the severity of the disease. Combined detection may have a high diagnostic value.

Keywords: bipolar disorder; Hepcidin; long non-coding RNA myocardial infarction-associated transcript; creatinine

双相情感障碍 (bipolar disorder, BPD) 是一种心境障碍疾病, 近年来发病率呈现逐年上升的趋势^[1]。相关流行病学结果显示, BPD 的发病率已达千分之一, 但目前关于 BPD 的病因尚无明确标准, 且大多数 BPD 患者多年后才被明确诊断, 此时患者病情已处于严重阶段, 严重影响患者预后生活和生存质量^[2]。因此临床对 BPD 患者行早期检测, 对其临床症状改善具有重要意义。而近年来, 随着人们对蛋白组学研究的深入, 已有大量研究发现, BPD 发生的关键因素是细胞因子的变化, 包括炎症因子、神经递质等^[3]。铁调素 (Hepcidin) 是一种可通过抑制肠道铁和单核细胞的吸收, 对机体铁代谢产生一定的负调控, 参与机体的正常运行, 且其在神经系统调节中发挥重要作用^[4]。血清长链非编码 RNA 心肌梗死转录本 (long non-coding RNA myocardial infarction transcript, LncRNA MIAT) 是一种非编码 RNA 分子, 主要在细胞质和细胞核中广泛存在, 通常由 RNA 聚合酶 I 转录产生, 参与细胞内多种基因调控, 虽然其属于一种心脏相关 LncRNA, 但其特异性表达于神经系统, 且国外已有研究发现在精神异常患者中, 其表达明显升高^[5]。对于精神类疾病患者检测其机体指标, 通常存在于嘌呤代谢和脂质表达异常, 而嘌呤代谢与肌酐 (creatinine, CRE) 水平存在密切相关性, 因此临床有研究推测其与 BPD 发生发展存在密切联系^[6]。基于此, 本研究选取 BPD 患者并分析血清 Hepcidin, LncRNA MIAT 和 CRE 在其中的表达意义及与病情的关系, 现报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 筛选 2021 年 3 月 ~ 2023 年 3 月宝鸡市中心医院收治的 150 例 BPD 患者作为研究对象 (BPD 组), 其中男性 81 例, 女性 69 例, 年龄 20 ~ 60 (38.15 ± 5.79) 岁, 体质质量指数 (body mass index, BMI) 17 ~ 23 (20.58 ± 1.01) kg/m^2 ; 吸烟史 73 例, 饮酒史 51 例, 已婚 72 例, 病程 1 ~ 9 (5.23 ± 1.02) 年; 另选取同期本院接受体检的健康志愿者 150 例作为对照组, 男性 80 例,

女性 70 例, 年龄 19 ~ 60 (38.22 ± 5.67) 岁, BMI 18~23 (20.54 ± 1.03) kg/m^2 ; 吸烟史 70 例, 饮酒史 47 例, 已婚 70 例。将两组上述相关资料进行比较, 差异无统计学意义 ($t/\chi^2=0.013, -0.106, 0.340, 0.120, 0.242, 0.053$, 均 $P>0.05$)。研究经本院医学伦理委员会审核并批准 (伦理批号: TJ-IRB20210209)。有纳入研究患者均签署知情同意书, 本研究中所采取的治疗方式及检测手段均为临床中已知的安全方法; 本研究中所收集到的一般信息及临床资料只用做研究分析, 不作其它用途; 在治疗期间有任何不适, 请及时告诉您的主管医生, 以决定下一步的治疗方案; 治疗期间不得私自使用一切治疗该病的其它药物和其他治疗方法, 如使用请告知医师。纳入标准: ①符合《双相障碍伴混合特征临床诊治指导建议》^[7] 诊断标准; ②入院后转至精神科, 并由该科室主治医师亲诊确诊; ③近 1 年内, 患者未受到免疫抑制剂等相关治疗; ④临床实验室检查, 患者血液指标均无异常; ⑤对照组精神检查正常; ⑥知情同意且签署同意书。排除标准: ①酗酒或滥用药物者; ②入组前 1 个月内服用抗精神病药物; ③入组前 6 个月内接受电抽搐或颅脑刺激治疗者; ④肝、肾功能严重异常; ⑤正在接受降糖药、降压药、降脂药和影响尿酸水平药物治疗者; ⑥严重心血管疾病; ⑦哺乳期或妊娠期女性; ⑧血液系统疾病者; ⑨传染性疾病者。

1.2 仪器与试剂 全自动生化分析仪 (北京北信科仪分析仪器有限公司, 货号: BS-280), 酶联免疫试剂盒 (广州奥瑞达生物科技有限公司, 货号: ZK-4100), LncRNA MIAT 分离试剂盒 (上海联迈生物工程有限公司, 货号: LM-0125), 荧光定量试剂盒 (广州市百菱生物科技有限公司, 货号: WE0158)。

1.3 方法

1.3.1 血液检测: 入院后, 于次日凌晨且患者空腹下, 对其进行肘静脉血抽取, 剂量 5ml, 采半径 5 cm 离心机以 3 000 r/min 离心 10min, 分离血清, 取上层血清保存待检。采用全自动生化分析仪 (美

国贝克曼, 型号: AU5800) 检测血清 CRE 水平; 采用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 Hecpudin 水平; 采用 LncRNA MIAT 分离试剂盒提取所需总 RNA, 详细步骤按照 TRIzol 说明进行, 使用逆转录试剂盒 (包含随机引物) 将 cDNA 合成 PCR 引物, 上游引物: 5'-TCGTGGGTCGTGTCTTCGGTTGC-3', 下游引物: 5'-GCAGGGTTCGAGGTATTC-3, 以 cDNA 为模板, 利用荧光定量试剂盒于 Life 7500 序列检测系统行定量 PCR 分析。条件设置如下: 90℃ 5 min, 放置 30s, 60℃ 放置 30s, 72℃ 30s, 30 次循环反应, 最后将其置于 72℃ 条件下, 反应 5 min。扩增产物于 4℃ 下冷藏保存, 以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 为内参, 利用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 LncRNA MIAT 相对表达水平。所有样本由同一检测医师检测 3 次, 以其平均值作为检测结果。

1.3.2 抑郁和躁狂程度评分: 采用汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) [8] 评价患者抑郁程度, 共包括 24 个条目, 量表总分为 76 分, 正常: < 8 分, 轻度: 8 ~ 20 分, 中度: 21 ~ 35 分, 重度: > 35 分; 采用杨氏躁狂量表 (Young's mania scale, YMRS) [9] 评价患者躁狂程度, 量表共包括 11 个条目, 量表总分为 60 分, 正常: ≤ 5 分, 轻度: 6 ~ 12 分, 中度: 13 ~ 19 分, 重度: ≥ 20 分。

1.4 统计学分析 采用 SPSS26.0 统计学软件处理数据, 对计量资料行正态和方差齐性检验, 均符

合正态分布, 以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间数据比较采用独立样本 *t* 检验, 组内数据比较采用配对样本 *t* 检验, 符合正态多组间行单因素方差分析, *F* 检验, 事后 LSD 分析; 计数资料采用 % 表示, 采用 χ^2 检验; 通过 Spearman 分析血清 Hecpudin, LncRNA MIAT 和 CRE 与 BPD 病情程度的相关性; 利用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 Hecpudin, LncRNA MIAT 和 CRE 在 BPD 中的诊断性能, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和 BPD 组血清 Hecpudin, LncRNA MIAT 和 CRE 水平对比 相较于对照组, BPD 组血清 Hecpudin (46.17 ± 9.17 ng/L vs 22.16 ± 5.23 ng/L), LncRNA MIAT (11.92 ± 2.65 vs 4.11 ± 0.95) 和 CRE (74.02 ± 11.89 μmol/L vs 57.16 ± 8.61 μmol/L) 水平均明显升高, 差异具有统计学意义 (*t* = -27.856, -43.079, -14.066, 均 *P* < 0.001)。

2.2 不同抑郁程度 BPD 组血清 Hecpudin, LncRNA MIAT 和 CRE 水平对比 见表 1。对 BPD 患者根据 HAMD 量表评分行抑郁严重程度分组, 包括轻度组 (*n* = 42)、中度组 (*n* = 60) 和重度组 (*n* = 48); 随着 BPD 患者抑郁程度的增加, 血清 Hecpudin, LncRNA MIAT 和 CRE 水平呈现升高的趋势, 差异具有统计学意义 (均 *P* < 0.05)。

表 1 不同抑郁程度 BPD 组血清 Hecpudin, LncRNA MIAT 和 CRE 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

项目	轻度组 (<i>n</i> = 42)	中度组 (<i>n</i> = 60)	重度组 (<i>n</i> = 48)	<i>F</i>	<i>P</i>
血清 Hecpudin (ng/L)	38.28 ± 4.11	45.37 ± 9.15*	54.08 ± 5.23**	22.036	< 0.001
LncRNA MIAT	9.25 ± 1.02	11.64 ± 2.08*	14.59 ± 1.46**	25.463	< 0.001
CRE (μmol/L)	0.15 ± 5.37	75.26 ± 8.79*	84.61 ± 6.14**	17.499	< 0.001

注: *与轻度组相比, *t* = -4.696, -6.883, -51.447; -15.772, -19.837, -83.556, 均 *P* < 0.05; **与中度组相比, *t* = -5.869, -8.319, -6.248, 均 *P* < 0.05, 差异具有统计学意义。

2.3 不同躁狂程度 BPD 组血清 Hecpudin, LncRNA MIAT 和 CRE 水平对比 见表 2。对 BPD 患者根据 HAMD 量表评分行躁狂严重程度分组, 包括轻度组 (*n* = 43)、中度组 (*n* = 58) 和重度组 (*n* = 49);

随着 BPD 患者躁狂程度的增加, 血清 Hecpudin, LncRNA MIAT 和 CRE 水平呈现升高的趋势, 差异具有统计学意义 (均 *P* < 0.05)。

表 2 不同躁狂程度 BPD 组血清 Hecpudin, LncRNA MIAT 和 CRE 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

项目	轻度组 (<i>n</i> = 43)	中度组 (<i>n</i> = 58)	重度组 (<i>n</i> = 49)	<i>F</i>	<i>P</i>
血清 Hecpudin (ng/L)	38.44 ± 4.26	46.26 ± 9.06*	53.63 ± 5.18**	19.552	< 0.001
LncRNA MIAT	9.30 ± 1.06	11.63 ± 2.11*	14.64 ± 1.52**	15.791	< 0.001
CRE (μmol/L)	60.23 ± 5.28	76.39 ± 8.15*	84.89 ± 6.23**	18.335	< 0.001

注: *与轻度组相比 *t* = -5.242, -6.641, -11.348, -15.231, -19.282, -20.326, 均 *P* < 0.05; **与中度组相比 *t* = -5.039, -8.324, -5.972, 均 *P* < 0.05。

2.4 血清 Hecpudin, LncRNA MIAT 和 CRE 对 BPD 的诊断价值 见表 3, 图 1。血清 Hecpudin, LncRNA MIAT 和 CRE 联合检测对 BPD 诊断 ROC 曲线下面积为 0.914, 具有较高的特异度以及敏感度, 显

著高于血清 Hecpudin, LncRNA MIAT 和 CRE 单独检测, 差异具有统计学意义 (*Z* = 4.113, 3.956, 5.887, 均 *P* < 0.05)。

表3 血清 Hepsidin, LncRNA MIAT 和 CRE 对 BPD 的诊断价值

项目	敏感度 (%)	特异度 (%)	截断值	AUC	95%CI
血清 Hepsidin	76.00	65.50	> 636.85ng/L	0.759	0.693~0.816
LncRNA MIAT	80.00	67.00	> 7.56	0.762	0.696~0.819
CRE	65.00	56.50	> 59.36 μ mol/L	0.614	0.587~0.701
联合检测	90.00	83.00	/	0.914	0.866~0.949

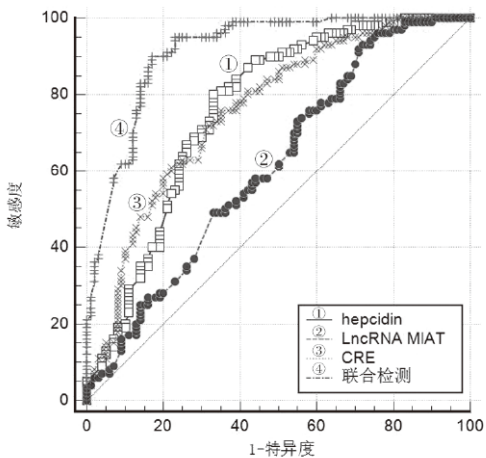


图1 血清 Hepsidin, LncRNA MIAT 和 CRE 对 BPD 的 ROC 曲线

2.5 血清 Hepsidin, LncRNA MIAT 和 CRE 与 BPD 病情程度关系 Spearman 相关性结果显示血清 Hepsidin, LncRNA MIAT 和 CRE 与 BPD 患者抑郁严重程度呈显著正相关 ($r=0.784, 0.771, 0.826$, 均 $P < 0.05$); 血清 Hepsidin, LncRNA MIAT 和 CRE 与 BPD 患者躁狂严重程度亦呈显著正相关 ($r=0.806, 0.793, 0.831$, 均 $P < 0.05$)。

3 讨论

双相情感障碍 (BPD) 患者症状较为隐匿, 且大多患者在数年后才被确诊, 该类患者的主要临床特点为: 发生两次或以上的情感与活动功能紊乱, 对患者正常生活质量产生严重影响。从 BPD 患者的发病机制来看, 临床尚无统一的定义和标准, 大多研究认为诱发 BPD 的原因主要包括两个方面, 即遗传和环境, 其对 BPD 患者的中枢神经信息传递产生严重影响, 进而引发患者出现躁狂、抑郁等心境障碍, 对机体代谢造成不良影响^[10]。有研究指出, BPD 患者机体代谢不良与动脉粥样硬化之间存在密切联系, 增加其发生风险, 进而引起患者出现心境障碍, 增加机体心血管等疾病发生风险^[11]。此外, 部分 BPD 患者甚至存轻生倾向, 自杀率在精神疾病中处于较高水平, 而疾病程度越重其自杀风险越高, 因此为 BPD 患者选择合适的指标进行及时的评估和诊断, 有利于提升 BPD 患者的救治率, 降低其预后复发和轻生的风险, 无论是对患者身体还是功能正常恢复, 均有显著推动作用^[12]。

Hepsidin 主要调节机体的免疫系统和铁代谢,

与炎症因子分泌显著相关, 对其表达具有一定的促进作用, 在炎症反应过程中, Hepsidin 均有参与, 是铁代谢的重要诱导物, 而血清 Hepsidin 与机体贫血和低氧血症之间存在密切联系, 本研究也证实了该观点^[13]。本研究发现, BPD 组血清 Hepsidin 水平明显高于对照组, 随着 BPD 患者抑郁 / 躁狂程度的增加, 其血清 Hepsidin 水平也呈现升高的趋势, 提示在 BPD 的发生发展过程中, 因炎症因子在其病理和生理学发挥重要作用, 包括其可导致中枢神经系统和外周器官发生损伤, 诱发炎症免疫反应, 而在该过程中血清 Hepsidin 可对其产生一定的诱导作用, 促进疾病的发生发展。在吴迪炯等^[14]学者的研究中发现, 再生障碍性贫血并发铁负荷过载小鼠 Hepsidin 水平显著降低, 而通过用药干预可上调 Hepsidin 表达, 与本研究存在一定的差异, 分析原因可能是人体和动物的 Hepsidin 调控基础存在差异, 今后还需大量研究证实该结论。CAMASCHELLA 等^[15]学者的研究发现, 血清 Hepsidin 在细胞内可通过多种功能蛋白和生长因子信号参与机体内细胞周期进程, 且会影响细胞遗传因子的生长和增殖。因血清铁浓度依赖于巨噬细胞及肝细胞的铁释放, 缺乏 Hepsidin 或 Hepsidin 过表达是铁释放的抑制因子, 可同时抑制肠道铁吸收, 而对于 BPD 患者而言, 其体内 Hepsidin 抑制铁释放导致血清铁降低, Hepsidin 与细胞膜的转铁蛋白分子结合, 并且诱导其内化及降解。国外 GINZBURG 学者^[16]研究也发现, 血清 Hepsidin 可促进机体血管内皮生长因子的分泌、介导淋巴细胞的定向转移和趋化性, 激活相应的趋化因子受体, 增加对炎症因子和细胞的黏附性, 诱导 BPD 的发生。

LncRNA MIAT 是在染色体 22q12.1 上与氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, Ox-LDL) 存在密切关联, 已有相关研究发现, 氧化性低密度脂蛋白对 LncRNA MIAT 有一定的诱导作用, 而在平滑肌细胞相关基础实验中发现, 通过利用 Ox-LDL 刺激细胞可促进 LncRNA MIAT 的表达^[17]。LncRNA MIAT 可选择性调控 Toll 样受体 2 信号通路下游细胞因子 IL-6 等炎症因子的表达, 参与 BPD 的发生发展。与本研究发现的结果趋于一致, 本研究中 BPD 组 LncRNA MIAT 水平明显高于对照组, 而随着 BPD 患者抑郁 / 躁狂程度的增加, 其

LncRNA MIAT 水平也呈现升高的趋势,因在神经类相关疾病中 LncRNA MIAT 均有参与,尤其在神经系统发育过程中,其有丰富表达, LncRNA MIAT 是促进中枢神经系统发育的生长因子,可在结构性调节和神经传递中均有参与,对脑部神经分化产生影响^[18]。

CRE 在机体内主要作用是清除过氧化物和氧自由基,同时当机体蛋白质和脂质过氧化作用显著时,其均可对氧化进行抑制,保证红细胞抗氧化作用显著发挥作用,避免机体氧化应激水平进一步加深,保证机体正常运行,进而降低清谷氨酸对神经元的毒性,因此对于一些神经类疾病患者而言,其机体 CRE 水平明显升高^[19]。与本研究结果一致,本研究发现 BPD 组 CRE 水平均明显高于对照组,而随着 BPD 患者抑郁/躁狂程度的增加,其 CRE 水平也呈现升高的趋势,与杨光等^[20]学者的研究一致,该学者发现 CRE 水平与腺嘌呤之间呈现显著正相关。因嘌呤可对神经递质产生影响,主要是通过提升超氧化自由基水平,其可抑制细胞膜作用,包括其自身具有的通透性和流动性,不利于细胞的正常生长和增殖,引发功能性障碍,无法维持机体神经的正常需要,进而参与精神类疾病的发生发展;且在 CRE 影响下,机体氧自由基含量明显增高,不断与细胞膜磷脂层之间发生氧化反应,进而生成脂质过氧化物,降低细胞膜通透性和流动性,引发细胞功能障碍,参与 BPD 的发生、发展^[21]。此外,本研究还发现血清 Hecpudin, LncRNA MIAT 和 CRE 联合诊断特异度、灵敏度均显著高于单一检测,提示临床可将联合检测作为 BPD 患者的诊断方案,提升 BPD 患者早期诊断准确度,降低临床漏诊、误诊率,利于患者早期治疗。

综上所述,相较于正常人群, BPD 患者血清 Hecpudin, LncRNA MIAT 和 CRE 水平明显升高,且三个指标均与疾病严重程度呈显著正相关,联合检测对 BPD 患者具有较高诊断价值,可作为临床 BPD 患者诊断的新型推广方案。但本研究未将 BPD 患者预后情况进行研究和分析,无法判定血清 Hecpudin, LncRNA MIAT 和 CRE 对 BPD 患者预后的诊断价值,因此在今后研究中,可通过将 BPD 患者进行随访,并分析三种指标联合检测对其预后的诊断价值。

参考文献:

- [1] 余清平,廖君,梅志刚,等. 基于 SMAD4/Hepcidin 通路探讨脑泰方对大鼠局灶性脑缺血后皮质铁代谢的神经保护作用[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4656-4660.
YU Qingping, LIAO Jun, MEI Zhigang, et al. Neuroprotective effect of Naotai Formula on cortical

iron metabolism in rats after focal cerebral ischemia based on SMAD4/hepcidin pathway[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2022, 37(8): 4656-4660.

- [2] 孙巧,杨水泉,胡朝晖,等. 血清铁调素及铁代谢指标与脑出血早期病情及预后的相关性研究[J]. 中国临床解剖学杂志, 2021, 39(3): 355-358, 362.
SUN Yu, YANG Shuiquan, HU Zhaohui, et al. Research on the serum hepcidin and iron metabolism indicator in intracerebral hemorrhage and its application in assessment of early conditions and prognosis[J]. Chinese Journal of Clinical Anatomy, 2021, 39(3): 355-358, 362.
- [3] BILLESBØLLE C B, AZUMAYA C M, KRETSCH R C, et al. Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms[J]. Nature, 2020, 586(7831): 807-811.
- [4] 左二冬,代卫,陆晔,等. 放疗相关性贫血患者血清 Hecpudin, EPO 表达特征[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2): 43-45.
ZUO Erdong, DAI Wei, LU Ye, et al. Expression features of serum hepcidin and EPO in tumor patients with radiotherapy-related anemia[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(2): 43-45.
- [5] 刘丹,吴瑾,周红凤,等. LncRNA MIAT 通过 miR-203 调控 NPAS4 促进胃癌细胞增殖、侵袭、迁移的机制研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(9): 1122-1128.
LIU Dan, WU Jin, ZHOU Hongfeng, et al. The mechanism of LncRNA MIAT regulates NPAS4 through miR-203 to promote the proliferation, invasion and migration of gastric cancer cells[J]. Modern Digestion & Intervention, 2022, 27(9): 1122-1128.
- [6] 高珊,杜文华,高冠起. 2 型糖尿病患者内脏脂肪面积与糖尿病周围神经病变相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(5): 321-324.
GAO Shan, DU Wenhua, GAO Guanqi. Correlation between visceral fat area and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2023, 31(5): 321-324.
- [7] 中华医学会精神医学分会双相障碍协作组. 双相障碍伴混合特征临床诊治指导建议[J]. 中华精神科杂志, 2018, 51(2): 83-89.
Bipolar Disorder Collaboration Group, Chinese Association of Psychiatry, Chinese Medical Association. Recommendations of clinical diagnosis and treatment for bipolar disorder with mixed characteristics[J]. Chinese Journal of Psychiatry, 2018, 51(2): 83-89.
- [8] 史欣欣,丁荣晶,谢稚鹏,等. 抑郁和躯体症状量表在冠心病患者中筛查抑郁的效度和信度[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2022, 31(12): 1131-1136.
SHI Xinxin, DING Rongjing, XIE Zhijuan, et al. Validity and reliability of the depression and somatic symptoms scale for screening depression among patients with coronary heart disease[J]. Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science, 2022, 31(12): 1131-1136.

(下转第 36 页)

- 2013, 190(8): 4005-4013.
- [20] BELZ G T. MiR-142 keeps CD4⁺ DCs in balance[J]. *Blood*, 2013, 121(6): 871-872.
- [21] TALEBI F, GHORBANI S, CHAN W F, et al. MicroRNA-142 regulates inflammation and T cell differentiation in an animal model of multiple sclerosis[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 55.
- [22] GUO Huidong, LI Ruifeng, WANG Ming, et al. Multiomics analysis identifies SOCS1 as restraining T cell activation and preventing graft-versus-host disease[J]. *Advanced Science*, 2022, 9(21): e2200978.
- [23] ALEXANDER W S, STARR R, FENNER J E, et al. SOCS1 is a critical inhibitor of interferon gamma signaling and prevents the potentially fatal neonatal actions of this cytokine[J]. *Cell*, 1999, 98(5): 597-608.
- [24] TAKAHASHI R, NISHIMOTO S, MUTO G, et al. SOCS1 is essential for regulatory T cell functions by preventing loss of FOXP3 expression as well as IFN- γ and IL-17A production[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2011, 208(10): 2055-2067.
- [25] TANAKA K, ICHIYAMA K, HASHIMOTO M, et al. Loss of suppressor of cytokine signaling 1 in helper T cells leads to defective Th17 differentiation by enhancing antagonistic effects of IFN- γ on STAT3 and Smads[J]. *Journal of Immunology*, 2008, 180(6): 3746-3756.
- [26] PILLEMER B B, XU Hui, ORISS T B, et al. Deficient SOCS3 expression in CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ regulatory T cells and SOCS3-mediated suppression of Treg function[J]. *European Journal of Immunology*, 2007, 37(8): 2082-2089.
- 收稿日期: 2023-03-09
修回日期: 2023-11-13

(上接第28页)

- [9] 亢何慧娴, 莫菲萍, 刘梦慧, 等. 双相障碍躁狂发作和抑郁障碍患者心理理论研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2023, 49(2): 92-96.
- KANG Hehuixian, MO Feiping, LIU Menghui, et al. The comparison of theory of mind in the manic phase of bipolar disorder and major depressive disorder[J]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 2023, 49(2): 92-96.
- [10] 王威, 薄奇静, 李峰, 等. 双相障碍患者自杀的危险因素分析[J]. *国际精神病学杂志*, 2021, 48(4): 640-642, 646.
- WANG Wei, BO Qijing, LI Feng, et al. The analysis of risk factors of suicide in bipolar disorder patients[J]. *Journal of International Psychiatry*, 2021, 48(4): 640-642, 646.
- [11] 陈东, 周娜, 张欣, 等. 广东省双相情感障碍患者危险行为的流行病学特征及其影响因素[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47(6): 1562-1569.
- CHEN Dong, ZHOU Na, ZHANG Xin, et al. Epidemiological characteristics and influencing factors of risk behaviors of patients with bipolar disorder in Guangdong Province[J]. *Journal of Jilin University(Medicine Edition)*, 2021, 47(6): 1562-1569.
- [12] MCINTYRE R S, PATEL M D, MASAND P S, et al. The rapid mood screener (RMS): a novel and pragmatic screener for bipolar I disorder[J]. *Current Medical Research and Opinion*, 2021, 37(1): 135-144.
- [13] SILVESTRI L, NAI A, DULJA A, et al. Hecpudin and the BMP-SMAD pathway: an unexpected liaison[J]. *Vitamins and Hormones*, 2019, 110: 71-99.
- [14] 吴迪炯, 温晓文, 刘文宾, 等. 补肾活血方对再生障碍性贫血合并铁负荷过载小鼠铁代谢的调节作用[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(7): 3856-3862.
- WU Dijiong, WEN Xiaowen, LIU Wenbin, et al. Iron metabolism regulation effect of Bushen Huoxue Formula in aplastic anemia mouse complicated with iron overload[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2021, 36(7): 3856-3862.
- [15] CAMASCHELLA C, NAI A, SILVESTRI L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era[J]. *Haematologica*, 2020, 105(2): 260-272.
- [16] GINZBURG Y Z. Hecpudin-ferroportin axis in health and disease[J]. *Vitamins and Hormones*, 2019, 110: 17-45.
- [17] 都玉敏, 高莹, 安闻, 等. 颞叶癫痫幼鼠海马神经发生与 Miat 及 Wnt7b/ β -catenin 信号通路的变化[J]. *儿科药理学杂志*, 2022, 28(10): 1-6.
- DU Yumin, GAO Ying, AN Wen, et al. Changes of Miat and Wnt7b/ β -catenin signaling pathway in hippocampal neurogenesis of immature rats with temporal lobe epilepsy[J]. *Journal of Pediatric Pharmacy*, 2022, 28(10): 1-6.
- [18] 何珈缘, 王清媛, 许鑫, 等. MIAT 过表达载体的构建及其对血肿瘤屏障通透性的影响[J]. *解剖科学进展*, 2020, 26(1): 10-13.
- HE Jiayuan, WANG Qingyuan, XU Xin, et al. Construction of MIAT overexpression vector and its effect on blood tumor barrier permeability[J]. *Progress of Anatomical Sciences*, 2020, 26(1): 10-13.
- [19] LI Dongzhe, YANG Tengyue, SHAO Chenglong, et al. LncRNA MIAT activates vascular endothelial growth factor A through RAD21 to promote nerve injury repair in acute spinal cord injury[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2021, 528: 111244.
- [20] 杨光, 刘雪云, 王训. 血尿素氮、肌酐及尿蛋白水平与帕金森病的相关性研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2021, 20(3): 240-244.
- YANG Guang, LIU Xueyun, WANG Xun. Correlations of levels of blood urea nitrogen, creatinine and proteinuria with Parkinson's disease[J]. *Chinese Journal of Neuromedicine*, 2021, 20(3): 240-244.
- [21] INKER L A, ENEANYA N D, CORESH J, et al. New creatinine - and cystatin C - based equations to estimate GFR without race[J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 385(19): 1737-1749.
- 收稿日期: 2023-09-21
修回日期: 2023-12-05