

二胺氧化酶、D-乳酸和内毒素在抑郁障碍中的临床研究^{*}林 萍, 金伟峰, 刘遵健, 郭照宇, 朱莉莉, 粟幼嵩, 李 丹[△]

(上海市精神卫生中心检验科, 上海 200030)

摘 要:目的 探讨血清二胺氧化酶、D-乳酸、细菌内毒素水平在抑郁障碍患者中的变化及其在肠道屏障功能评估中的临床意义。方法 采用二胺氧化酶、D-乳酸、细菌内毒素联检试剂盒(酶法)定量检测人体血清中二胺氧化酶、D-乳酸、细菌内毒素水平,分析抑郁障碍患者二胺氧化酶、D-乳酸、细菌内毒素的变化。结果 抑郁障碍组与健康组的血清二胺氧化酶水平分别为:(11.08±7.22)、(10.55±5.21)U/L,两组比较,差异无统计学意义($t=0.59, P>0.05$);D-乳酸水平分别为:(17.34±7.43)、(13.85±4.81)mg/L,两组比较,差异有统计学意义($t=3.91, P<0.05$);内毒素水平分别为:(15.49±8.30)、(8.21±5.41)U/L,两组比较,差异有统计学意义($t=7.30, P<0.05$)。健康组中,年龄<40岁和年龄≥40岁之间比较,3种生化指标的差异均无统计学意义($P>0.05$)。患者组中,年龄<40岁组和年龄≥40岁组血清二胺氧化酶水平分别为:(10.59±7.71)、(11.41±6.50)U/L,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);D-乳酸水平分别为:(15.17±6.89)、(20.45±7.13)mg/L,两组比较差异有统计学意义($t=5.38, P<0.05$);内毒素水平分别为:(14.24±8.09)、(17.30±8.37)U/L,两组比较差异有统计学意义($t=6.32, P<0.05$)。结论 抑郁障碍患者血清D-乳酸和内毒素水平升高,且D-乳酸和内毒素水平与患者的年龄增长呈正相关。因此,抑郁障碍患者可能伴有肠黏膜上皮细胞受损、肠黏膜缺血、肠黏膜通透性改变、肠道细菌易位的特征,且年龄增长有影响肠黏膜屏障功能改变的趋势。

关键词:二胺氧化酶; D-乳酸; 细菌内毒素; 年龄; 抑郁障碍

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.11.012

中图法分类号:R749.4

文章编号:1673-4130(2019)11-1330-04

文献标识码:A

Clinical study of diamine oxidase, D-lactic acid and endotoxin in depressive disorder^{*}LIN Ping, JIN Weifeng, LIU Zunjian, GUO Zhaoyu, ZHU Lili, SU Yousong, LI Dan[△]

(Department of Clinical Laboratory, Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030, China)

Abstract: **Objective** To investigate the serum changes of diamine oxidase, D-lactic acid, bacterial endotoxin levels in patients with depression and their clinical significance in the evaluation of intestinal barrier function. **Methods** The serum levels of diamine oxidase, D-lactic acid, bacterial endotoxin in human serum were quantitatively determined by enzyme method using a combined kit of diamine oxidase/D-lactic acid/bacterial endotoxin and were statistically analyzed. **Results** The levels of serum diamine oxidase in depression group and healthy control group were (11.08±7.22) and (10.55±5.21)U/L respectively, and there was no significant difference between the two groups ($t=0.59, P>0.05$). The levels of D-lactic acid were (17.34±7.43) and (13.85±4.81)mg/L respectively, and there was a significant difference between the two groups ($t=3.91, P<0.05$). The levels of bacterial endotoxin were (15.49±8.30) and (8.21±5.41)U/L, and there was a significant difference between the two groups ($t=7.30, P<0.05$). There were no significant differences in these three indexes between the patients with age <40 and patients with age ≥ 40. The levels of serum diamine oxidase in the age <40 group and age ≥ 40 group were (10.59±7.71) and (11.41±6.50)U/L respectively, and there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). The levels of D-lactic acid were (15.17±6.89) and (20.45±7.13)mg/L respectively, and there was a significant difference between the two groups ($t=5.38, P<0.05$). The levels of bacterial endotoxin were (14.24±8.09) and (17.30±8.37)U/L, and there was a significant difference between the two groups ($t=6.32, P<0.05$). **Conclusion** Serum D-lac-

^{*} 基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目(320675015232);上海市精神卫生中心院级课题(2016-YJ-09);上海市精神卫生中心特色学科建设项目(2017-TSXX-07);上海市精神卫生中心院级课题(2015-YJ-03)。

作者简介:林萍,女,主任技师,主要从事精神疾病与肠道菌群相关性方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: sichu.youdang@163.com。

本文引用格式:林萍,金伟峰,刘遵健,等.二胺氧化酶、D-乳酸和内毒素在抑郁障碍中的临床研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(11):

tate and endotoxin levels were increased in patients with depression, and there was a positive correlation between D-lactate and endotoxin levels and the increase of the age. Therefore, the patients with depression may be accompanied by intestinal mucosal epithelial cell damage, intestinal mucosal ischemia, intestinal mucosal permeability changes, intestinal bacterial translocation characteristics, and the increase of the age has a tendency to influence the change of intestinal mucosal barrier function.

Key words: diaminase; D-lactic acid; endotoxin; age; depression

抑郁障碍患者常以各种躯体症状特别是胃肠道症状而就诊。有研究发现抑郁症患者胃肠功能障碍发生率为 43.52%, 其中食欲不振和便秘的出现频率为 67%~71%, 其他胃肠道症状和体重减轻的出现频率 36%~63%^[1-2]。另有研究发现, 卒中后抑郁症患者出现明显的肠道功能紊乱症状, 其严重程度与抑郁症的程度呈正相关^[3]。且血清二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸(DA)与细菌内毒素(ET)的测定被认为可以用来评估胃肠黏膜屏障功能^[4-5]。因此, 本研究通过分析胃肠道功能生化指标 DA、DAO 和 ET 初步评估抑郁障碍患者的肠道屏障功能情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 上海市精神卫生中心抑郁障碍 2017 年 1 月至 2018 年 9 月住院患者 95 例, 男 37 例, 女 58 例, 年龄 18~60 岁, 平均(38.53±15.06)岁。其中年龄<40 岁者 56 例, 平均(28.43±6.27)岁; 年龄≥40 岁者 39 例, 平均(50.21±8.95)岁。入组标准: (1)符合美国精神疾病诊断与统计手册第 5 版(DSM-V)中抑郁障碍的诊断标准; (2)年龄 18~65 岁; (3)初中及以上文化程度, 有足够的视听水平以完成研究必需的检查; (4)HAMD-17 评分为≥17 分, HAM-D-17 项目 1(抑郁情绪)≥2 分, YMRS≤5 分; (5)理解问卷内容及研究目的并签署知情同意书。排除标准: (1)有严重自杀企图者或严重冲动行为者, HAM-D-17 项目 3(自杀)评分≥3; (2)物质滥用或依赖者; (3)存在严重躯体疾病患者; (4)存在显著影响患者目前精神状态的 DSM-IV-TR 轴 II 类疾病; (5)妊娠或哺乳期妇女, 或计划妊娠者。疾病诊断由具有主治医师及其以上资质的研究医师做出, 并由另一名副主任医师及其及以上资质的研究医生进行复核。健康组 100 例, 为本单位健康体检人群, 男 36 例, 女 64 例, 年龄 18~65 岁, 平均(37.04±9.12)岁。其中年龄<40 岁者 56 例, 平均(27.11±4.48)岁; 年龄≥40 岁者 43 例, 平均(49.23±4.19)岁。

1.2 仪器与试剂 DAO、DA、ET(LPS)试剂盒由北京中生金域诊断技术有限公司提供。仪器为 JY-DLT 肠道屏障功能生化指标分析系统(北京中生金域诊断技术有限公司)。

1.3 方法 采用凝胶促凝管采集所有研究对象禁食 10~12 h 的空腹静脉血, 4 000 r/min 离心 5 min 分离血清, 所有标本当天收集当天检测。血清 DAO、DA、ET 采用 DAO/DA/ET 联检试剂盒(酶法)检测。

1.4 统计学处理 统计数据采用 SPSS20.0 统计软件进行分析, Shapiro-wilk 法进行数据的正态性检验; 正态分布的计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组结果组间比较采用两个独立样本比较的 Mann-Whitney U 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

抑郁障碍患者组血清中 DAO 水平与健康组比较, 差异无统计学意义($t = 0.59, P = 0.56$), 而抑郁障碍患者组血清中 DA 水平高于健康组, 差异有统计学意义($t = 3.91, P < 0.001$); 抑郁障碍患者组血清中 ET 水平高于健康组, 差异有统计学意义($t = 7.30, P < 0.001$)。见表 1。将患者组和健康组分别按年龄继续分为年龄<40 岁组和年龄≥40 岁组, 分别比较年龄段之间的差异, 健康组中不同年龄段之间 3 种生化指标的差异均无统计学意义($P > 0.05$), 而患者组中不同年龄段之间比较发现, 与年龄<40 岁患者比较, 年龄≥40 岁患者血清中的 DA 水平升高, 且不同年龄段间的差异有统计学意义($t = 5.38, P < 0.001$); 年龄≥40 岁患者血清中 ET 水平升高, 且不同年龄段间的差异有统计学意义($t = 6.32, P < 0.001$)。见表 2。

表 1 抑郁障碍患者组和健康组 3 项生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	DAO(U/L)	DA(mg/L)	ET(U/L)
患者组	11.08±7.22	17.34±7.43*	15.49±8.30*
健康组	10.55±5.21	13.85±4.81	8.21±5.41

注: 与健康组比较, * $P < 0.05$

表 2 抑郁障碍患者组和健康组各自年龄段之间的 3 项生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄<40 岁			年龄≥40 岁		
	DAO(U/L)	DA(mg/L)	ET(U/L)	DAO(U/L)	DA(mg/L)	ET(U/L)
患者组	10.59±7.71	15.17±6.89	14.24±8.09	11.41±6.50	20.45±7.13△	17.30±8.37△
健康组	10.38±5.54	13.47±5.10	7.58±5.47	10.77±6.64	14.13±4.42	8.68±5.32

注: 与同组年龄<40 岁段比较, △ $P < 0.05$

3 讨 论

DAO 是一种含有脱氨的腐胺和组胺的胞内酶,95%以上存在于哺乳动物小肠的黏膜或绒毛上皮细胞中,健康人血清中水平很低。小肠黏膜屏障功能损伤时,肠黏膜细胞脱落入肠腔,DAO 进入肠淋巴管和血液,则血中 DAO 水平升高。因此,血中 DAO 水平可反映肠道损伤和修复情况^[6]。

DA 是细菌代谢和裂解的产物。由于人血液中缺乏代谢 DA 的 D 乳酸脱氢酶,不能或仅能缓慢代谢 DA,正常情况下 DA 血中水平很低,当肠黏膜通透性异常升高时,肠道细菌产生的大量 DA 透过肠黏膜进入门静脉循环^[7]。因此检测 DA 外周血水平可反映肠黏膜损害程度和通透性变化情况。

ET 是革兰阴性菌细胞壁外膜上的一种脂多糖(LPS)。肠黏膜屏障功能正常时,只有极少量 ET 吸收进入门静脉,不仅不会引起损伤,还会增强机体的特异性和非特异性免疫力。但当机体免疫力下降时,肠道内致病菌,特别是革兰阴性菌就会大量生长、繁殖并释放大量的 ET,可直接引起肠黏膜屏障损伤^[8]。研究发现,抑郁障碍患者肠道内革兰阴性致病菌比较多,而许多革兰阴性致病菌的细胞壁含有 LPS,导致包括脑组织、胃肠组织在内的多组织损伤,如在脑部 ET 引起的炎性反应提高了血脑屏障的通透性,加剧了抑郁障碍的症状;在胃肠道 ET 可引起黏膜水肿,肠绒毛顶部细胞坏死,肠通透性增加,从而破坏肠黏膜屏障功能^[9]。

本研究组运用 JY-DLT 肠道屏障功能生化指标分析系统分析抑郁障碍患者血清中 DAO、DA 和 ET 以评估肠黏膜屏障功能,发现:抑郁障碍患者组血清中 DA 水平高于健康组($P<0.05$)。抑郁障碍患者组血清中 ET 水平高于健康组($P<0.05$)。上述研究结果提示抑郁障碍患者可能伴有肠黏膜上皮细胞受损、肠黏膜缺血、肠黏膜通透性改变、肠道细菌易位的特征。结果显示,抑郁障碍患者组血清中 DAO 水平与健康组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。可能存在以下原因:高金生等^[10]通过分析血浆 DAO、DA 及 ET 的变化评估肝硬化合并肠黏膜屏障损伤的过程:hild-Pugh A 级患者血浆 ET 水平正常,DA 和 DAO 水平升高,说明疾病早期尚无内毒素血症的发生,但已有肠黏膜屏障功能发生障碍及肠黏膜的通透性升高;hild-Pugh B 级患者 3 项水平继续升高;在 Child-Pugh C 级中,肠通透性完全增加,小肠细菌过度繁殖,血浆 ET 和 DA 水平达到高峰值,而肠黏膜屏障功能严重,大量肠黏膜细胞坏死、脱落,DAO 耗竭,则血中 DAO 水平下降;因此,根据高金生等^[10]的等级划分本课题的研究对象可能正处于 Child-Pugh C 级。

此外本课题的健康组全部是医务工作者,而这类人群常由于工作压力大、值夜班致作息不规律等可能引起肠道菌群失调而导致肠黏膜早期损伤^[11],且本课题的统计数据表明,健康组血清中 DAO 水平高于参考范围。因此,这可能导致与患者组结果的差异无统计学意义。本研究将两组分别按年龄继续分为年龄 <40 岁组和年龄 ≥ 40 岁组,分别比较患者组和健康组中不同年龄段之间的差异,患者组中不同年龄段之间比较发现:与年龄 <40 岁患者组比较,年龄 ≥ 40 岁患者组血清中 DA 和 ET 水平升高,且组间差异都有统计学意义($P<0.05$);健康组中不同年龄段之间 3 种生化指标随着年龄增长虽有上升趋势,但之间的差异均无统计学意义。因此,不同年龄段之间的数据表明,年龄增长有影响肠黏膜屏障功能改变的趋势,且抑郁障碍患者随着年龄增长肠黏膜屏障功能改变越显著。

4 结 论

抑郁障碍患者合并胃肠功能障碍的发生率较高,且由于胃肠道解剖结构及功能的复杂性,胃肠功能衰竭目前尚无特效的药物治且治疗手段有限,又因为胃肠功能受多因素的影响,因此评估抑郁障碍患者的肠道屏障功能的受损情况,为患者起到预警作用,为临床及时干预治疗胃肠道的损伤提供直观的实验诊断依据。

参考文献

- [1] 王静,李幼辉.抑郁症患者合并胃肠功能障碍的相关因素[J].世界华人消化杂志,2015,23(21):3476-3480.
- [2] SCHOGOR A L, HUWS S A, SANTOS G T, et al. Ruminant prevotella spp. May play an important role in the conversion of plant lignans into human health beneficial antioxidants[J]. PLoS One, 2014, 9(4):e87949.
- [3] SEEKATZ A M, THERIOT C M, MOLLOY C T, et al. Fecal microbiota transplantation eliminates clostridium difficile in a murine model of relapsing disease[J]. Infect Immun, 2015, 83(10):3838-3846.
- [4] GUO Y Y, LIU M L, HE X D, et al. Functional changes of intestinal mucosal barrier in surgically critical patients[J]. World J Emerg Med, 2010, 1(3):205-208.
- [5] RUAN P, GONG Z J, ZHANG Q R. Changes of plasma D(-)-lactate, diamine oxidase and endotoxin in patients with liver cirrhosis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2004, 3(1):58-61.
- [6] ASCHENBACH J R, AHRENS F, SCHWELBERGER H G, et al. Functional characteristics of the porcine colonic epithelium following transportation stress and Salmonella infection[J]. Scand J Gastroenterol, 2007, 42(6):708-716.
- [7] 何志捷,植耀炜,黄超泰,等.血清二胺氧化酶、D-乳酸和细菌内毒素在重症患者肠道功能评估(下转第 1336 页)

感染情况受年龄和季节影响大。呼吸道病毒七联检是检测小儿呼吸道病毒感染的有效手段。

参考文献

- [1] 薛辛东. 儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:291.
- [2] FENDRICK A M, MONTO A S, NIGHTENGALE B, et al. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States[J]. Arch Intern Med, 2003, 163(4):487-494.
- [3] MOESKER F M, VAN KAMPEN J J, ARON G, et al. Diagnostic performance of influenza viruses and RSV rapid antigen detection tests in children in tertiary care[J]. J Clin Virol, 2016, 79(8):12-17.
- [4] CHEN L, TIAN Y, CHEN S, et al. Performance of the Cobas® Influenza A/B assay for rapid pcr-based detection of influenza compared to prodesse ProFlu+ and viral culture[J]. Eur J Microbiol Immunol, 2015, 5(4):236-245.
- [5] SHOJAEI T R, TABATABAEI M, SHAWKY S, et al. A review on emerging diagnostic assay for viral detection: the case of avian influenza virus[J]. Mol Biol Rep, 2015, 42(1):187-199.
- [6] HUANG Y, HUA J, WANG D, et al. Risk factors of respiratory syncytial virus infection among pediatric influenzalike illness and severe acute respiratory infections in Suzhou, China[J]. J Med Virol, 2017, 90(3):397-404.
- [7] KARPPINEN S, TOIVONEN L, SCHUEZ H L, et al. Interference between respiratory syncytial virus and rhinovirus in respiratory tract infections in children[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(2):208. e1-208. e6.
- [8] KOLAWOLE O, OGUNTOYE M, DAM T, et al. Etiology of respiratory tract infections in the community and clinic in Ilorin, Nigeria[J]. BMC Res Notes, 2017, 10(1):712.
- [9] GIAMBERARDIN H I, HOMSANI S, BRICKS L F, et al. Clinical and epidemiological features of respiratory virus infections in preschool children over two consecutive influenza seasons in southern Brazil[J]. J Med Virol, 2016, 88(8):1325-1333.
- [10] 韩晓华, 刘立云, 敬宏, 等. 小儿肺炎支原体肺炎合并全身炎性反应综合征时炎性相关因素的变化及临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(4):347.
- [11] 罗均彪, 儿童呼吸道病毒感染 1288 例七联病毒检测结果临床分析[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(21):3238-3240.
- [12] WANG H, ZHENG Y, DENG J, et al. Prevalence of respiratory viruses among children hospitalized from respiratory infections in Shenzhen, China [J]. Virol J, 2016, 13(1):39.
- [13] 王倩, 杜永刚. 儿童呼吸道病毒感染发病特点及影响因素[J]. 基层医学论坛, 2015, 16(15):2083-2084.
- [14] TAYLORS, LOPEZ P, WECKX L, et al. Respiratory viruses and influenza-like illness: epidemiology and outcomes in children aged 6 months to 10 years in a multi-country population sample[J]. J Infect, 2017, 74(1):29-41.
- [15] 武悦, 张洪珠. 对儿童肺炎支原体特异性抗体的实验室检测及方法学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(2):116.
- [16] 王梅. 小儿急性呼吸道感染的病原学研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2003, 11(2):117-118.
- [17] 钱雄杰, 沈昊. 急性呼吸道感染患儿呼吸道病毒检测结果临床分析[J]. 吉林医学, 2013, 34(19):3808-3809.
- [18] FEARNES R, DEVAL J. New antiviral approaches for respiratory syncytial virus and other mononegaviruses: Inhibiting the RNA polymerase[J]. Antiviral Res, 2016, 134(6):63-76.
- [19] 赖伟兰, 陈亚军. 2162 例婴幼儿急性呼吸道感染病毒抗原的诊断意义[J]. 检验医学与临床, 2017, 4(14):1119-1121.
- [20] 张拓慧, 赵林清. 人呼吸道合胞病毒的流行病学研究进展[J]. 病毒学报, 2017, 33(6):938-943.

(收稿日期:2018-12-20 修回日期:2019-02-27)

(上接第 1332 页)

- 中的作用[J]. 岭南现代临床外科, 2017, 4(4):400-403.
- [8] XU X J, ZHANG Y L, LIU L, et al. Increased expression of nerve growth factor correlates with visceral hypersensitivity and impaired gut barrier function in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a preliminary explorative study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(1):100-114.
- [9] 崔心尧, 王继中. 抑郁症人群肠道微生物群落结构与功能探讨[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 10(10):1145-1147, 1151.
- [10] 高金生, 时志民, 韩转叶, 等. 肝硬化肠黏膜屏障损伤患者血浆 D-乳酸、二胺氧化酶及内毒素的变化[J]. 临床荟萃, 2009, 24(3):219-221.
- [11] 罗科学, 王钦贤, 陈富兴, 等. 长期夜班工作医护人员肠道菌群结构的变化[J]. 中国现代医生, 2017, 28(28):126-129.

(收稿日期:2018-11-14 修回日期:2019-01-25)