

## 苯丙氨酸对终末期肾病血液透析患者抑郁状况的诊断意义

陈 玮<sup>1</sup>, 黄祖奕<sup>1</sup>, 周燕玲<sup>1</sup>, 黄 鹏<sup>2\*</sup> (1. 广东省廉江市人民医院血液净化室, 广东湛江 524400; 2. 右江民族医学院附属医院肾内科, 广西右江 533000)

**摘要:** 目的 研究终末期肾病(ESRD)血液透析合并抑郁患者苯丙氨酸水平变化及其对抑郁的诊断意义。方法 选择30例ESRD血液透析合并抑郁患者、30例ESRD血液透析患者以及30名健康成年人分别作为观察组A、观察组B及对照组。通过比色法检测受试者外周血的苯丙氨酸水平。比较3组受试者苯丙氨酸水平的差异,并采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)评估苯丙氨酸对ESRD血液透析患者抑郁的诊断效能。结果 观察组A、观察组B、对照组受试者的血清苯丙氨酸OD值分别为 $0.41\pm 0.18$ 、 $0.98\pm 0.45$ 、 $0.95\pm 0.42$ ,观察组A的明显低于观察组B及对照组( $P<0.01$ )。将苯丙氨酸作为诊断ESRD血液透析患者抑郁的指标,其ROC曲线下面积AUC为0.909,95%CI值为0.850~0.968。结论 ESRD血液透析合并抑郁患者的苯丙氨酸水平显著降低,苯丙氨酸可作为诊断ESRD血液透析患者合并抑郁的指标。

**关键词:** 终末期肾病; 血液透析; 苯丙氨酸; 抑郁

中图分类号: R447

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)03-0361-04

## Significance of phenylalanine in the identification of depression in hemodialysis patients with end-stage renal diseases

CHEN Wei<sup>1</sup>, HUANG Zu-yi<sup>1</sup>, ZHOU Yan-ling<sup>1</sup>, HUANG Peng<sup>2\*</sup> (1. Blood purification room, Lianjiang People's Hospital, Lianjiang 524400, China; 2. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Youjiang 533000, China)

**Abstract:** **Objective** To study the changes in phenylalanine level of hemodialysis patients with end-stage renal disease (ESRD) complicated with depression and its clinical significance in the identification of depression. **Methods** 30 hemodialysis patients with ESRD complicated with depression, 30 hemodialysis patients with ESRD and 30 healthy adults were included in the Observation Group A, Observation Group B, and Control Group, respectively. The levels of phenylalanine in peripheral blood samples of the subjects were measured with colorimetric method. The difference in phenylalanine levels of the three groups was compared. The efficacy of phenylalanine in identifying depression in hemodialysis patients with ESRD was evaluated with the receiver operating characteristic curve (ROC curve). **Results** The OD value of serum phenylalanine of the Observation Group A, Observation Group B, and Control Group was  $0.41\pm 0.18$ ,  $0.98\pm 0.45$ , and  $0.95\pm 0.42$ , respectively, and the OD value of serum phenylalanine of the Observation Group A was significantly lower than that of Observation Group B and Control Group ( $P<0.01$ ). For phenylalanine as the indicator for identifying depression in hemodialysis patients with ESRD, the AUC ROC was 0.909, and the 95%CI value was 0.850–0.968. **Conclusion** The level of phenylalanine was significantly decreased in hemodialysis patients with ESRD complicated with depression, so phenylalanine can be an indicator to identifying depression in hemodialysis patients with ESRD.

**Key words:** end-stage renal disease; hemodialysis; phenylalanine; depression

抑郁症在终末期肾病(ESRD)血液透析患者中的发生率高达27.7%~40.2%,并与病死率相关<sup>[1]</sup>。ESRD

透析患者中抑郁症状(如食欲改变、睡眠障碍、感觉疲劳)与持续代谢紊乱相关症状(如恶心、夜间抽筋、治疗后感觉疲惫)有较大重叠<sup>[2]</sup>,以致临床上常常忽略了对ESRD血液透析合并抑郁患者的精神心理治疗。有研究表明,苯丙氨酸与新发慢性肾脏疾病(CDK)呈正相关,苯丙氨酸代谢改变对CKD高危人群的诊断具

收稿日期: 2020-10-29; 修订日期: 2021-03-12

作者简介: 陈 玮(1979–),女,学士,副主任医师

通信作者: 黄 鹏(1979–),男,主任医师

有较高的临床意义<sup>[3]</sup>。另一项研究证明,精神分裂症和重度抑郁症患者的生物蝶呤水平显著降低,引起了苯丙氨酸代谢水平异常<sup>[4]</sup>。结合上述两项研究,ESRD血液透析患者抑郁症的高发可能与苯丙氨酸代谢异常存在一定的相关性。本研究中探讨了ESRD血液透析合并抑郁患者苯丙氨酸代谢情况及其对ESRD血液透析患者抑郁发生的诊断意义。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选择2020年1-8月在我院治疗的30例ESRD血液透析合并抑郁患者,30例ESRD血液透析患者以及招募的30名健康成年人分别作为观察组A、观察组B及对照组。所有研究对象资料见结果部分。ESRD诊断标准参照NKF-DOQI指南规定的ESRD的诊断标准。抑郁状态基于两种抑郁量表评分结果(PHQ-9抑郁症筛查量表、贝克抑郁量表)。病例纳入标准:(1)年龄18~70岁;(2)接受维持性血液透析,或者持续不卧床腹膜透析6个月以上;(3)研究期间无严重并发症,无严重感染等;(4)患者及家属知情同意。排除标准:(1)肾移植术后者;(2)既往有精神分裂、精神发育迟缓、抑郁、焦虑等精神疾病病史;(3)近6个月服用对神经精神有影响药物的患者;(4)既往有器质性脑疾病(脑创伤后、脑肿瘤术后等);(5)合并代谢性异常相关疾病者;(6)肝功能异常者;(7)研究期间要求退出者。

### 1.2 苯丙氨酸检测

苯丙氨酸代谢途径主要代谢物质检测样本为受试者外周血清。每个受试者在入组后抽取外周静脉血5 mL,室温静置30 min后,4℃下放置过夜,小心取上层血清,-80℃保存。苯丙氨酸采用苯丙氨酸(LPA)ELISA检测试剂盒(莱尔生物,LE-H0585),检测方法按照试剂盒说明书进行。

### 1.3 研究指标

1.3.1 人口学特征 人口学特征包括年龄、性别、教育程度、婚姻状况、工作状况、收入状况等。

1.3.2 透析情况 包括透析时间、透析频率。

1.3.3 抑郁量表评分 本项研究抑郁评估采用PHQ-9抑郁症筛查量表<sup>[5]</sup>和贝克抑郁量表<sup>[6]</sup>。PHQ-9抑郁症筛查量表评分标准:0~4分,没有抑郁症状;5~9分,可能有轻微抑郁症;10~14分,可能有中度抑郁症;15~19分,可能有中重度抑郁症;20~27分,可能有重度抑郁症。贝克抑郁量表评分标准:0~4分,无抑郁;5~7分,轻度抑郁;8~15分,中度抑郁;16~63

分,重度抑郁。

1.3.4 苯丙氨酸对抑郁的诊断效能 将苯丙氨酸作为ESRD血液透析患者抑郁的诊断因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)。

### 1.4 统计学处理

所有数据录入Excel建立数据库,数据分析采用GraphPad Prism 8进行统计分析和作图。计量资料采用均数±标准差表示,两组间比较采用 $t$ 检验,3组间比较采用方差分析(One-Way ANOVA)。计数资料以率(%)表示,多组间采用 $R\times C$ 表卡方检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 人口学特征、患者抑郁评分情况

3组观察对象的人口学特征、患者病情及抑郁评分情况见表1。3组间年龄、性别构成、教育程度、婚姻状况差异无统计学意义( $P>0.05$ )。3组间工作状况和收入状况差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ESRD透析患者的失业率较高,相应个人收入方面也受到影响。但是,观察组A和观察组B间在工作状况和收入状况方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组A和观察组B在透析时间和频率上差异也无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组A的PHQ-9抑郁症筛查量表和贝克抑郁量表评分均明显高于观察组B和对照组( $P<0.01$ )。

### 2.2 3组间苯丙氨酸差异比较

观察组A、观察组B、对照组受试者的血清苯丙氨酸OD值分别为 $0.41\pm 0.18$ 、 $0.98\pm 0.45$ 、 $0.95\pm 0.42$ ,观察组A明显低于观察组B和对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

### 2.3 苯丙氨酸对ESRD血液透析患者抑郁的诊断效能

将苯丙氨酸作为诊断ESRD血液透析患者抑郁的指标,ROC曲线如图1所示。ROC曲线下面积(AUC)为0.909( $P<0.001$ ),95% CI值为0.850~0.968。

## 3 讨论

尽管大量研究数据显示ESRD血液透析患者的抑郁症患病率很高,但其中只有一小部分患者接受了抗抑郁治疗<sup>[7-8]</sup>。研究发现,抑郁症患者的苯丙氨酸代谢水平异常<sup>[4]</sup>;与此同时,苯丙氨酸代谢改变对CKD高危人群的诊断具有较高的临床意义<sup>[3]</sup>。

本研究发现,单纯ESRD血液透析患者与对照组间苯丙氨酸的差异无统计学意义,这与前述研究结果

表1 3组受试者人口学特征及患者抑郁评分比较 (n=30)

| 指标            | 观察组 A      | 观察组 B      | 对照组         | P 值           |
|---------------|------------|------------|-------------|---------------|
| 年龄/岁          | 54.33±8.31 | 52.30±9.85 | 50.50±10.01 | >0.05         |
| 性别/(男/女)      | 17/13      | 14/16      | 15/15       | >0.05         |
| 教育程度          |            |            |             |               |
| 小学及以下         | 10         | 13         | 7           | >0.05         |
| 中学            | 13         | 12         | 14          |               |
| 大专及以上         | 7          | 5          | 9           |               |
| 婚姻状况          |            |            |             |               |
| 未婚或独居         | 5          | 2          | 1           | >0.05         |
| 已婚或同居         | 25         | 28         | 29          |               |
| 工作状态          |            |            |             |               |
| 在职            | 7          | 5          | 15          | 总体:P<0.01     |
| 退休            | 4          | 8          | 10          | A 与 B:P>0.05  |
| 无业或失业         | 19         | 17         | 5           |               |
| 收入状况(元/月)     |            |            |             |               |
| <3 000        | 22         | 17         | 3           | 总体:P<0.001    |
| 3 000~6 000   | 3          | 5          | 10          | A 与 B:P=0.400 |
| >6 000        | 5          | 8          | 17          |               |
| 透析时间/a        | 2.87±1.10  | 2.96±1.23  | —           | >0.05         |
| 透析频率          |            |            |             |               |
| 每周2次及以下       | 14         | 19         | —           | >0.05         |
| 每周3次          | 16         | 11         | —           |               |
| PHQ-9 抑郁症筛查量表 | 10.37±3.07 | 2.77±1.17  | 1.07±1.14   | <0.01         |
| 贝克抑郁量表        | 11.10±3.25 | 3.13±0.78  | 1.43±1.07   | <0.01         |

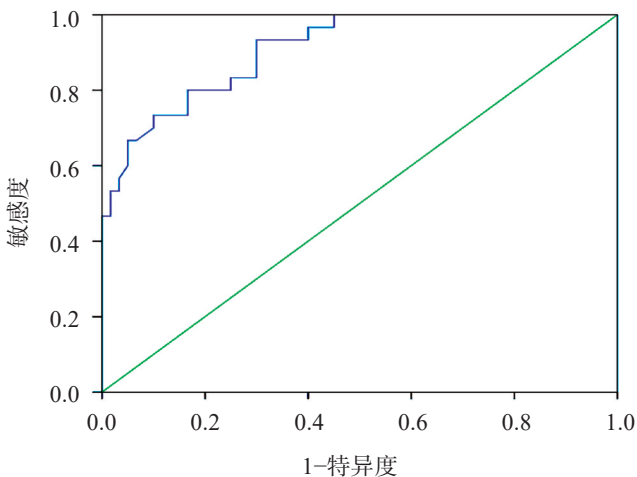


图1 苯丙氨酸诊断ESRD血液透析患者抑郁的ROC曲线

一致<sup>[3]</sup>,但ESRD血液透析合并抑郁的患者血清苯丙氨酸的水平较无抑郁发生的ESRD血液透析患者或健康者的水平均显著降低。由此可见,苯丙氨酸水平的异常低水平和ESRD血液透析患者抑郁的发生有潜在的相关性。抑郁症诊断的金标准是需要由训练

有素的精神心理健康专家对患者进行专业的临床采访,而对于出现抑郁的ESRD需血液透析的患者主要由临床肾病医师管理,对患者出现抑郁的诊断能力较差。苯丙氨酸是人体一种不可缺少的氨基酸,缺乏时可影响体内酪氨酸代谢而导致甲状腺素水平降低,影响其代谢活动<sup>[9-10]</sup>。研究指出,在人类和大鼠慢性肾功能衰竭时,血浆和肾苯丙氨酸仍然正常或略有增加,酪氨酸浓度在等离子体和骨骼肌往往减少<sup>[11-14]</sup>。多项研究均指出,抑郁症患者体内血清苯丙氨酸水平显著下降<sup>[15-17]</sup>。我们的研究结果也显示,ESRD血液透析合并抑郁患者的苯丙氨酸水平显著降低。我们的进一步的研究结果显示,苯丙氨酸水平对ESRD血液透析患者抑郁发生的诊断效能较高,其AUC为0.909,95% CI值为0.850~0.968,因此,苯丙氨酸水平可能是ESRD血液透析患者抑郁发生的诊断指标。结合我们的研究结果,我们认为在ESRD血液透析合并抑郁的患者中出现的苯丙氨酸水平降低并非是ESRD所引起,而是与抑郁有更大的相关性。

综上所述,苯丙氨酸水平降低是诊断ESRD血液

透析合并抑郁的指标,有利于早期发现ESRD血液透析患者是否存在抑郁,避免因ESRD透析患者中抑郁症状与持续代谢紊乱相关症状有较大重叠带来的漏诊。对于肾内科医师,在治疗ESRD实践中,应注意尽早发现患者的抑郁状态,并综合全面地给予治疗,以改善患者预后。

#### 参考文献:

- [1] GANA V J, BOIMA V, ADJEI D N, et al. Depression and quality of life in patients on long term hemodialysis at a national hospital in Ghana: a cross-sectional study[J]. Ghana Med J, 2018, 52(1):22-28.
- [2] FISCHER M J, XIE D, JORDAN N, et al. Factors associated with depressive symptoms and use of antidepressant medications among participants in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) and Hispanic-CRIC Studies[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60(1):27-38.
- [3] HANSONGYI L, HAN B J, YOO M G, et al. Amino acid metabolites associated with chronic kidney disease:an eight-year follow-up Korean epidemiology study[J]. Biomedicines, 2020, 8(7):222.
- [4] TERAISHI T, KAJIWARA M, HORI H, et al. 13C-phenylalanine breath test and serum bipterin in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder[J]. J Psychiatr Res, 2018, 99:142-150.
- [5] LEVIS B, BENEDETTI A, THOMBS B D, et al. Accuracy of patient health questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis[J]. BMJ, 2019, 365:11476.
- [6] 刘红旗, 朱敏, 苏彩云, 等. WHO-5 幸福感指数量表与贝克抑郁量表对帕金森病患者抑郁症的诊断评价[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(10):1106-1109.
- [7] HEDATATI S S, FINKELSTEIN F O. Epidemiology, diagnosis, and management of depression in patients with CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2009, 54(4):741-752.
- [8] WATNICK S, KIRWIN P, MAHNENSMITH R, et al. The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. Am J Kidney Dis, 2003,41(1):105-110.
- [9] MOLLER N, MEEK S, BIGELOW M, et al. The kidney is an important site for in vivo phenylalanine-to-tyrosine conversion in adult humans:A metabolic role of the kidney[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97:1242-1246.
- [10] ZHENG D W, PAN P, CHEN K W, et al. An orally delivered microbial cocktail for the removal of nitrogenous metabolic waste in animal models of kidney failure[J]. Nat Biomed Eng, 2020,4(9):853-862.
- [11] MOGHADDAS S H, ZUNUNI V S, ARDALAN M. Pre-eclampsia: A close look at renal dysfunction[J]. 2019, 109: 408-416.
- [12] KIM D J, YOON S, JI S C, et al. Ursodeoxycholic acid improves liver function via phenylalanine/tyrosine pathway and microbiome remodelling in patients with liver dysfunction[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):11874.
- [13] RAMEZANI A, RAJ D S. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(4):657-670.
- [14] OLIVA-DAMASO E, OLIVA-DAMASO N, RODRIGUEZ-ESPARRAGON F, et al. Asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginines in chronic kidney disease: a clinical review[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(15):3668.
- [15] 刘史佳, 吕翔宇, 熊玥, 等. 基于超高液相色谱/三重四级杆-飞行时间串联质谱技术分析抑郁症患者血清的代谢组学[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(12):1635-1638.
- [16] LEBLHUBER F, STEINER K, FUCHS D. Treatment of patients with geriatric depression with repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. 2019, 126(8):1105-1110.
- [17] STRASSER B, SPERNER U B, FUCHS D, et al. Mechanism of inflammation-associated depression: immune influences on tryptophan and phenylalanine metabolisms[J]. Curr Top Behav Neurosci, 2017, 31:95-115.