

双相情感障碍患者 TNF- α 、MIF、sIL-2R 及 IL-6 水平与心脏舒张功能的相关性研究*

刘晓璇¹ 汤珩¹ 张硕² 陈进² 乔娟² 吴响¹ 左晓伟²

(1. 徐州医科大学, 江苏 徐州 221004; 2. 徐州医科大学附属徐州东方医院, 江苏 徐州 221004)

【摘要】 目的 探讨肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、巨噬细胞抑制因子(MIF)、可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)及白细胞介素-6(IL-6)与双相情感障碍(BD)患者心脏舒张功能的相关性。方法 选取 2024 年 1 月—2024 年 5 月于徐州医科大学附属徐州东方医院就诊的 88 例 BD 患者为病例组(躁狂组 32 例, 抑郁组 14 例, 缓解期组 42 例)、44 例健康人群作为对照组, 采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)测量血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平, 使用彩色多普勒超声诊断仪测量二尖瓣流速 E 峰速度除以二尖瓣环处侧壁和间隔舒张早期速度的平均值 e' (E/e')来评价心脏舒张功能。结果 病例组血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平高于对照组($P<0.001$), 缓解期组血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平高于对照组($P<0.001$), 躁狂组和抑郁组患者的血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平差异无统计学意义($P=0.174$; 0.716 ; 0.622 ; 0.772), 缓解期组与躁狂组患者的血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 的差异存在统计学意义(均 $P<0.01$), 缓解期组与抑郁组患者的血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 的差异存在统计学意义($P<0.001$; 0.002 ; 0.024 ; <0.001)。控制相关因素后, 病例组患者的血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平与平均 E/e' 值呈显著正相关($P<0.001$; <0.001 ; 0.005 ; <0.001), 缓解期组患者的血浆 TNF- α 、sIL-2R 及 IL-6 水平与平均 E/e' 值呈显著正相关($P<0.001$), 血浆 MIF 水平与平均 E/e' 值无明显相关性($P=0.268$), 躁狂组、抑郁组患者血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平与平均 E/e' 值无明显相关性。在病例组及缓解期组患者中, 多元回归分析显示血浆 TNF- α 、IL-6 与 E/e' 值均存在明显的相关性($P=0.037$; <0.001 ; 0.040 ; 0.006)。结论 TNF- α 、IL-6 水平与 BD 患者心脏舒张功能显著相关。

【关键词】 双相情感障碍; 心血管疾病; 肿瘤坏死因子- α ; 巨噬细胞抑制因子; 可溶性白细胞介素-2 受体; 白细胞介素-6

【中图分类号】 R749.4⁺1; R54 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2026.03.013

Association between levels of TNF- α , MIF, sIL-2R, IL-6 and cardiac diastolic function in patients with bipolar disorder

LIU Xiaoxuan¹, TANG Heng¹, ZHANG Shuo², CHEN Jin², QIAO Juan², WU Xiang¹, ZUO Xiaowei²

(1. Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, Jiangsu, China;

2. The Affiliated Xuzhou Oriental Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, Jiangsu, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the association between tumor necrosis factor- α (TNF- α), macrophage migration inhibitory factor (MIF), soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), interleukin-6 (IL-6) levels and cardiac diastolic function in patients with BD. **Methods** From January to May 2024, a total of 88 patients with BD were recruited from The Affiliated Xuzhou Oriental Hospital of Xuzhou Medical University as the case group (including 32 in the manic episode group, 14 in the depressive episode group, and 42 in the remission phase group), along with 44 healthy individuals as the control group. Plasma TNF- α , sIL-2R, MIF, and IL-6 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Cardiac diastolic function was assessed by the ratio of early diastolic velocity of mitral inflow (E) to the average early diastolic tissue velocity at the lateral and septal mitral annulus (e') (E/e'), as determined by color Doppler echocardiography. **Results** Statistically significant differences were observed in plasma TNF- α , sIL-2R, MIF, and IL-6 levels between BD patients and healthy controls ($P<0.001$). Patients in remission also showed significant differences in these cytokine levels compared to healthy individuals ($P<0.001$). No significant differences were found in plasma TNF-

基金项目:徐州市科技计划项目(KC23151);在徐高校服务“343”产业发展项目(gx2024017)

通信作者:左晓伟,主任医师, E-mail:2783369510@qq.com

引用本文:刘晓璇,汤珩,张硕,等.双相情感障碍患者 TNF- α 、MIF、sIL-2R 及 IL-6 水平与心脏舒张功能的相关性研究[J].西部医学,2026,38

(3):397-403. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2026.03.013

α , sIL-2R, MIF, and IL-6 levels between patients with manic and depressive episodes ($P=0.174$; $P=0.716$; $P=0.622$; $P=0.772$). Significant differences in plasma TNF- α , sIL-2R, MIF, and IL-6 levels were noted between patients in remission and those with manic episodes ($P<0.001$), as well as between patients in remission and those with depressive episodes ($P<0.001$; $P=0.002$; $P=0.024$; $P<0.001$). After adjusting for confounding factors, plasma TNF- α , sIL-2R, MIF, and IL-6 levels in the BD patient group were significantly positively correlated with the mean E/e' value ($P<0.001$; $P<0.001$; $P=0.005$; $P<0.001$). In patients in remission, plasma TNF- α , sIL-2R, and IL-6 levels were significantly positively correlated with the mean E/e' value ($P<0.001$), while plasma MIF level showed no significant correlation with the mean E/e' value ($P=0.268$). No significant correlation was found between plasma TNF- α , sIL-2R, MIF, and IL-6 levels and the mean E/e' value in patients experiencing manic or depressive episodes. In both the case group and patients in remission, multiple regression analysis revealed a significant correlation between plasma TNF- α , IL-6, and E/e' values ($P=0.037$; $P<0.001$; $P=0.040$; $P=0.006$). **Conclusion** Levels of TNF- α and IL-6 show a significant association with cardiac diastolic function in patients with bipolar disorder (BD).

【Key words】 Bipolar disorder; Cardiovascular diseases; Tumor necrosis factor- α ; Macrophage migration inhibitory factor; Soluble interleukin-2 receptor; Interleukin-6

双相情感障碍(Bipolar disorder, BD)是一种严重而复杂的慢性精神疾病,在疾病发作期会出现情绪的高峰和低谷。我国 BD 患病率为 0.4%,且呈逐年上升和年轻化的发展趋势^[1]。无论是否处于疾病发作期, BD 患者的躯体状况、睡眠、社交等方面的功能均有所下降^[2],给患者的家庭和社会功能均造成严重影响。与普通人群相比, BD 患者的寿命明显缩短,主要是因为心血管疾病及自杀发生率高,其中,心血管疾病约占死因的 70%^[3]。BD 患者出现心功能障碍的时间比普通人群更早。BD 患者的不健康生活方式^[4]、BD 的症状影响^[5]以及精神药物的不良代谢作用^[6]等因素共同导致 BD 患者的心血管高负荷。其中,相关的生物学机制包括全身性炎症^[7]、内皮功能障碍^[8]及氧化应激^[9]等。因此,尽早评估 BD 患者的心功能及分析其相关因素具有重要意义。目前的研究多关注患者的心脏收缩功能,而对患者的心脏舒张功能的研究较少。近年来,射血分数保留的心力衰竭(Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)的患病率逐年上升,约占心衰(Heart failure, HF)的 50%~70%, HFpEF 是指临床有 HF 的症状和体征,存在活动量的明显下降,而在做心脏超声检查时,代表心脏收缩功能的射血分数 $\geq 50\%$ ^[10],所以关注心脏舒张功能可能尽早发现患者的心功能障碍。HFpEF 的发病机制复杂多样,炎症过程在其中起了重要作用,免疫反应系统常见的促炎细胞因子改变包括白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平的升高,且 TNF- α 等炎症指标升高的比射血分数降低的 HF 更明显^[11],可溶性白细胞介素-2 受体(Soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R)作为心肌 T 细胞免疫激活的标志物,与 HF 的疾病进展和不良预后相关^[12],巨噬细胞抑制因子(Macrophage migration inhibitory fac-

tor, MIF)能限制体内巨噬细胞活动,与 HFpEF 患者的症状和长期预后都存在明确的相关性^[13]。本文拟探讨 BD 患者的 TNF- α 、MIF、sIL-2R 及 IL-6 与心脏舒张功能的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选定 2024 年 1 月—2024 年 5 月于徐州医科大学附属徐州东方医院就诊的 88 例 BD 患者作为病例组,其中躁狂组 32 例,抑郁组 14 例,缓解期组 42 例。纳入标准:①符合 DSM-5 中的 BD 诊断标准。②年龄 >18 岁,右利手,汉族。③无其他任何精神疾病。排除标准:①明确颅脑外伤或患有严重躯体疾病者。②严重的心血管疾病史。③近期规律服用免疫调节剂者。④怀孕或哺乳。⑤严重或持续药物滥用史。⑥临床信息不完整。另选取 44 例健康人群作为对照组。纳入标准:①年龄 >18 岁,右利手,汉族。②性别不限。排除标准:①患有符合 DSM-5 诊断标准的任何精神障碍。②明确颅脑外伤或患有严重躯体疾病者。③严重的心血管疾病史。④近期规律服用免疫调节剂者。⑤怀孕或哺乳。⑥严重或持续药物滥用史。本研究经徐州医科大学附属徐州东方医院伦理委员会审批(伦理号:20240122004),所有受试者均知情同意并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集与指标检测 收集所有受试者一般人口学资料,包括年龄、性别、体重指数(BMI)、吸烟史、受教育年限等,使用国际体力活动问卷(International physical activity questionnaire, IPAQ)评估受试者的体力活动水平。所有患者均由 2 名精神科主治医师或以上职称医师联合进行诊断,采集所有患者的药物使用情况。所有血液样本采集均在受试者禁食 12 h 后,于次日早晨 6:00~7:00 抽取静脉血样。于采集当天在本院检验科进行总胆固醇、甘油三酯、

低密度脂蛋白检测。炎症指标检测血样经 1 500 r/min 离心 20 min, 留取血浆放置于 -80 °C 冰箱, 避免反复冻融。采用相应的酶联免疫吸附测定法 (Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒进行 MIF、TNF- α 、IL-6 及 sIL-2R 指标的检测, 按照试剂盒说明书严格进行操作, 试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供。

1.2.2 超声心动图检查 使用彩色多普勒超声诊断仪 (迈瑞 DC-8), 配备彩色 M 型图像分析技术与组织速度成像 TVI 技术。受检者采取左侧卧位, 保持呼吸处于平稳状态, 脉冲波多普勒超声心动图测定舒张早期二尖瓣血流速度峰值 (E), 应用组织多普勒成像技术测定二尖瓣环处侧壁和室间隔及侧壁处舒张早期最大速度, 计算得二者平均值 (e'), 获得二尖瓣流速 E 峰速度除以二尖瓣环处侧壁和间隔舒张早期速度的平均值 $e'(E/e')$ 来评价左室充盈。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 27.0 进行统计分析, 计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验; 计量资料进行正态性检验, 符合正态分布变量结果采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样本 t 检验进行比较; 非正态分布变量结果采用中位数 (四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较使用 Mann Whitney U 检验。使用单因素 ANOVA 检验比较不同状态患者, 通过 Pearson 相关性分析炎症指标与 E/e' 的相关性, 使用多元回归分析探讨患者 E/e' 的影响因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 病例组与对照组年龄、BMI、受教育年限、IPAQ 分值、胆固醇及甘油三酯比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 见表 1。

2.2 两组血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平比较 病例组血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平高于对照组 ($P < 0.001$), 见表 2。

2.3 缓解期组与对照组血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平比较 缓解期组血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平高于对照组 ($P < 0.001$), 见表 3。

2.4 躁狂组、抑郁组及缓解期组血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平比较 躁狂组与抑郁组患者的血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平均无显著差异 ($P = 0.17; 0.76; 0.62; 0.72$)。躁狂组血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平明显高于缓解期组 (均 $P < 0.001$)。抑郁组血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平明显高于缓解期组 ($P < 0.001; 0.002; 0.024; < 0.001$), 见表 4。

表 1 病例组与对照组一般资料比较 [$n(\times 10^{-2}), (\bar{x} \pm s)$]

项目	病例组 ($n=88$)	对照组 ($n=44$)	t/χ^2	P
性别				—
男	60(68.18)	11(25.00)		—
女	28(31.82)	33(75.00)		—
年龄(岁)	40.69 \pm 11.33	32.72 \pm 6.35	4.73	<0.001
BMI(kg/m ²)	26.76 \pm 4.33	22.98 \pm 3.77	4.94	<0.001
受教育年限(年)	10.63 \pm 3.00	16.11 \pm 1.34	-12.34	<0.001
吸烟史	12(13.64)	3(6.82)	1.34	0.25
IPAQ(MET-min/w)	389.02 \pm 249.92	849.03 \pm 258.49	-9.55	<0.001
胆固醇(mmol/L)	4.55 \pm 1.01	3.56 \pm 0.84	5.62	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	1.86 \pm 1.12	1.22 \pm 0.84	3.43	<0.001
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.76 \pm 0.82	2.63 \pm 0.76	0.86	0.39
病程(年)	15.52 \pm 9.13	—		—
使用药物				
单一心境稳定剂	1(1.14)	—		
抗精神病药+心境稳定剂	77(87.50)	—		
单一抗抑郁药	1(1.14)	—		
抗精神病药+抗抑郁药	1(1.14)	—		
抗抑郁药+心境稳定剂	1(1.14)	—		
抗精神病药+抗抑郁药+心境稳定剂	7(7.95)	—		

注: “—”表示不适用或未进行组间比较(如性别构成、对照组无相关数据的项目及仅描述病例组情况的药物使用信息)。

表 2 病例组与对照组血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平比较 [$(\bar{x} \pm s), \text{pg/mL}$]

Table 2 Comparison of plasma TNF- α , sIL-2R, MIF, and IL-6 levels between the patient and control groups

指标	病例组 ($n=88$)	对照组 ($n=44$)	t	P
TNF- α	18.19 \pm 3.49	13.19 \pm 2.87	8.20	<0.001
sIL-2R	1 232.83 \pm 189.14	952.01 \pm 155.31	8.51	<0.001
MIF	19.78 \pm 3.22	15.02 \pm 2.86	8.29	<0.001
IL-6	11.45 \pm 1.63	8.69 \pm 1.51	9.33	<0.001

表 3 缓解期组与对照组血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平比较 [$(\bar{x} \pm s), \text{pg/mL}$]

Table 3 Comparison of plasma TNF- α , sIL-2R, MIF, and IL-6 levels between the remission and control groups

指标	缓解期组 ($n=42$)	对照组 ($n=44$)	t	P
TNF- α	16.34 \pm 3.08	13.19 \pm 2.87	4.89	<0.001
sIL-2R	1 238.93 \pm 173.54	952.01 \pm 155.31	5.27	<0.001
MIF	18.49 \pm 3.26	15.02 \pm 2.86	5.242	<0.001
IL-6	10.56 \pm 1.43	8.69 \pm 1.51	5.85	<0.001

2.5 病例组血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平与平均 E/e' 值的相关性分析 控制年龄、BMI、胆固醇、甘油三酯因素后, 病例组血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平与平均 E/e' 值呈显著正相关 ($P < 0.001; < 0.001; 0.005; < 0.001$), 即 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平越高, E/e' 水平越高, 见表 5。

表 4 躁狂组、抑郁组、缓解期组血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平比较 $[(\bar{x}\pm s), \text{pg/mL}]$

Table 4 Comparison of plasma TNF- α , sIL-2R, MIF and IL-6 levels among the manic episode, depressive episode, and remission groups

组别	n	TNF- α	sIL-2R	MIF	IL-6
躁狂组	32	19.49 \pm 2.77	1 323.58 \pm 169.89	21.10 \pm 2.69	12.22 \pm 1.45
抑郁组	14	20.81 \pm 3.30	1 307.12 \pm 144.62	20.63 \pm 2.84	12.38 \pm 1.23
缓解期组	42	16.34 \pm 3.08 ^{①②}	1 238.93 \pm 173.54 ^{①②}	18.49 \pm 3.26 ^{①②}	10.56 \pm 1.43 ^{①②}
F		16.16	12.58	7.50	16.11
P		<0.001	<0.001	0.001	<0.001

注:与躁狂组比较,① $P<0.05$;与抑郁组比较,② $P<0.05$ 。

表 5 病例组的血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平与平均 E/e' 值的相关性

Table 5 Correlation between plasma TNF- α , sIL-2R, MIF, and IL-6 levels and mean E/e' values in the patient group

指标	TNF- α		sIL-2R		MIF		IL-6	
	r	P	r	P	r	P	r	P
E/e'	0.52	<0.001	0.42	<0.001	0.32	0.005	0.53	<0.001

2.6 躁狂组、抑制组、缓解期组患者血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平与平均 E/e' 值的相关性分析
控制年龄、BMI、胆固醇、甘油三酯之后,在缓解期组患者中,血浆 TNF- α 、sIL-2R 及 IL-6 水平与平均 E/e' 值呈正相关($P<0.001$),即 TNF- α 、sIL-2R 及 IL-6 水平越高,E/e' 水平越高,血浆 MIF 水平与平均 E/e' 值无明显相关性($P=0.268$);在躁狂组或抑郁组患者中,血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平与平均 E/e' 值无明显相关性($P>0.05$),见表 6。

表 6 躁狂组、抑郁组、缓解期组血浆 TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 水平与平均 E/e' 值的相关性

Table 6 Correlation between plasma TNF- α , sIL-2R, MIF, and IL-6 levels and mean E/e' values in manic episode, depressive episode, and remission groups

组别	指标	r	P
躁狂组	TNF- α	0.22	0.29
	sIL-2R	-0.91	0.66
	MIF	0.34	0.081
	IL-6	-0.18	0.38
抑郁组	TNF- α	0.19	0.81
	sIL-2R	-0.81	0.18
	MIF	0.89	0.10
	IL-6	0.16	0.88
缓解期组	TNF- α	0.59	0.001
	sIL-2R	0.42	0.028
	MIF	0.22	0.268
	IL-6	0.56	0.002

2.7 病例组患者各项指标与平均 E/e' 值的多元线性回归分析 以 E/e' 水平为因变量,以情感稳定剂、抗精神病药物使用情况、IPAQ、吸烟、病程、TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 为自变量,采用进入法建立多元线性回归模型,结果显示,TNF- α 、IL-6 在模型中均有统计学意义($P=0.037$; <0.001),即校正其他因素后 TNF- α 、IL-6 水平与 E/e' 仍存在明显的正相关($B>$

0),即 TNF- α 、IL-6 水平越高,E/e' 水平越高,见表 7。

表 7 病例组患者各项指标与 E/e' 的多元线性回归分析

Table 7 Multivariate linear regression analysis of various indicators with E/e' in the case group

指标	B	SE	β	t	P
常数	-7.312 ^①	3.604	-	-2.029	0.046
情感稳定剂	-0.554	0.625	-0.086	-0.886	0.379
抗精神病药物	0.033	0.585	0.005	0.056	0.956
IPAQ	-0.001	0.001	-0.071	-0.750	0.456
吸烟	0.185	0.973	0.018	0.190	0.850
病程	-0.038	0.112	-0.032	-0.340	0.735
TNF- α	0.223 ^①	0.105	0.222	2.118	0.037
sIL-2R	0.002	0.002	0.095	0.974	0.333
MIF	0.110	0.105	0.102	1.049	0.298
IL-6	0.907 ^②	0.225	0.426	4.032	<0.001
R ²			0.435		
F			6.659		

注:① $P<0.05$;② $P<0.001$ 。

2.8 缓解期组患者各项指标与平均 E/e' 值的多元线性回归分析 以 E/e' 水平为因变量,以情感稳定剂、抗精神病药物使用情况、IPAQ、吸烟、病程、TNF- α 、sIL-2R、MIF 及 IL-6 为自变量,采用进入法建立多元线性回归模型,结果显示,TNF- α 、IL-6 在模型中均有统计学意义($P=0.040$; 0.006),即校正其他因素后 TNF- α 、IL-6 水平与 E/e' 仍存在明显的正相关($B>$ 0),即 TNF- α 、IL-6 水平越高,E/e' 水平越高,见表 8。

表 8 缓解期组患者各项指标与 E/e' 的多元线性回归分析

Table 8 Multivariate linear regression analysis of various indicators with E/e' in patients in remission

指标	B	SE	β	t	P
常数	-10.527	5.952	-	-1.769	0.087
情感稳定剂	-1.178	1.025	-0.163	-1.150	0.259
抗精神病药物	-0.277	0.894	-0.043	-0.310	0.758
IPAQ	0.000	0.002	-0.025	-0.185	0.855
吸烟	-0.346	1.640	-0.027	-0.211	0.834
病程	0.014	0.181	0.011	0.076	0.940
TNF- α	0.334 ^①	0.155	0.308	2.152	0.040
sIL-2R	0.003	0.003	0.143	1.089	0.285
MIF	0.097	0.135	0.094	0.716	0.479
IL-6	1.098 ^②	0.371	0.446	2.959	0.006
R ²			0.585		
F			4.707		

注:① $P<0.05$;② $P<0.001$ 。

3 讨论

BD 是一种常见的伴有社会功能障碍的严重精神疾病, 尽管 BD 患者的非自然死亡率高于一般人群, 但其中躯体疾病约占 BD 死亡原因的 70%, 是其死亡的主要原因^[14]。BD 患者心血管疾病的死亡率明显增高且其因心血管疾病死亡的年龄比普通人群平均提前 17 年^[15]。

BD 的发病机制复杂多样, 其中, 炎症过程扮演了重要角色。在本研究中, 病例组患者血浆 TNF- α 、IL-6 及 sIL-2R 水平显著高于对照组。亚组分析显示在 BD 缓解期患者中, 仍存在这种差异, 这表明 BD 患者可能表达比健康人群更高的促炎状态。既往研究显示 BD 患者的 IL-6、TNF- α 水平显著升高^[16], sIL-2R 作为 IL-2 信号传导的稳定标志物, BD 患者表达的水平也显著高于对照组^[17]。既往关于 MIF 在 BD 患者中的研究较少, 本研究发现, BD 患者的血浆 MIF 水平显著高于健康人群。MIF 作为先天性免疫标志物, 可以促进脱氧核糖核酸损伤反应和细胞周期调节^[18], 这表明 MIF 可能同样参与 BD 的发生与发展。同时, 促炎细胞因子可以改变大脑中与儿茶酚胺相关的通路, 从而引起情绪变化。又可以通过下丘脑-垂体-肾上腺轴(The hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 维持机体对应激源的反应平衡。由于 BD 患者的免疫系统和 HPA 轴均会受损, 所以炎症因子在 BD 的发病机制中可能起到一定的作用^[19]。

BD 患者往往在第一次发作时就存在心血管疾病风险, 并与其风险随疾病的持续时间延长而增加^[3]。美国心脏协会(American Heart Association, AHA) 指出, BD 可以加快年轻患者动脉粥样硬化的进程, 并且增加早期心血管死亡的风险^[20]。一方面与 BD 患者的相关风险因素较高有关, 比如, 缺乏锻炼、饮食不规律、血脂、血糖的升高、吸烟率、肥胖率增加等, 导致慢性躯体疾病的发病率增加^[21]。同时, 使用抗精神病药物也会增加心血管疾病风险, 与安慰剂组相比, 使用抗精神病药物治疗的患者可以观察到体重增加, 且糖尿病和血脂升高的发生率更高^[22]。同样, 使用情感稳定剂和抗抑郁药治疗的 BD 患者也会发生与代谢有关的不良反应^[6], 所以在 BD 患者的整个病程中, 都需要关注其心脏功能。

而临床上常常只关注患者的心脏收缩功能, 很少关注舒张功能, 由于 HFpEF 的患病率逐年上升, 且与健康人群相比, BD 患者左心室肥厚的发病年龄更早, 所以评估患者的心脏舒张功能可能有助于尽早发现其心功能异常。左心室舒张功能测量的金标准是心导管检查, 但因为是有创的, 所以临床上大多采用超

声心动图作为间接的评估方法。在本研究中, 控制年龄、BMI、胆固醇、甘油三酯因素后, 病例组的血浆 MIF、TNF- α 、IL-6 及 sIL-2R 水平与平均 E/e' 值呈显著正相关, 且在缓解期患者中, 血浆 TNF- α 、IL-6 及 sIL-2R 水平仍与平均 E/e' 值呈正相关。这表明炎症水平越高, 患者的心脏舒张功能可能越差, 一方面可能与上述提到的随着疾病进展, 心血管风险增加有关, 另一方面, 证明炎症因子可能会通过多种机制影响心脏功能。同时又可以与氧化应激相互作用以及参与心室重构等, 影响心脏功能和代谢状态, 增加 BD 患者心血管疾病的风险。

本研究发现, 在缓解期的 BD 患者中, TNF- α 、IL-6 及 sIL-2R 水平与心脏舒张功能存在相关性, 在纳入多种因素的多元线性回归中, TNF- α 、IL-6 的相关性最强。TNF- α 作为在 HF 的发病机制中研究最多的炎症因子, 水平越高的 HF 患者亚群死亡率越高^[23]。而 IL-6 在心肌细胞中同样可以通过 GP130/STAT3 通路发挥负性肌力作用并促进肥大反应^[24]。有研究发现向小鼠输注 IL-6 可引起向心性肥大和纤维化, 并增加心肌硬度^[25]。心肌修复过程中, TNF- α 并不会直接诱导心脏成纤维细胞的合成程序, 而是一方面抑制胶原合成并激活基质金属蛋白酶(MMPs) 促进基质降解, 另一方面通过促进细胞通讯网络因子 4(CCN4) 的合成, 以及刺激 AT1 受体合成增强血管紧张素 II 的促纤维化效应。IL-6 既经 STAT3 通路直接刺激成纤维细胞胶原合成, 又能通过诱导 TGF- β 表达间接促进纤维化进程。这种细胞因子网络的协同作用, 最终导致了病理性的心肌重构^[26]。sIL-2R 因为与 IL-2 结合不需要任何辅助因子, 可以与膜受体竞争 IL-2, 阻止 IL-2 与膜受体的结合, 在介导免疫细胞增殖和分化中起关键作用。有研究发现急性冠脉综合征患者的 sIL-2R 水平与 Killip 分级、二尖瓣返流严重程度成正比, 表明 sIL-2R 可能与其发生 HF 和心功能障碍有关^[27]。而在多元回归分析中, 这一相关性并不显著, 可能是因为在纳入多个变量后, sIL-2R 的独立效应可能被其他变量所掩盖, 另一方面可能与样本量较小有关, 可能无法检测到其真实效应。

在 HF 患者中, MIF 与疾病严重程度有关。MIF 水平升高与 HF 患者不良预后有关, 这可能反映 MIF 参与了 HF 的病理生理过程^[28]。本研究中, 缓解期患者的 MIF 水平与代替心脏舒张功能的 E/e' 值无显著相关性, 这可能一方面因为, 发作期的患者血浆 MIF 水平明显升高, 这可能会进一步促进炎症反应。另一方面, 目前 MIF 在心血管疾病中的作用仍未完全阐明, 部分研究发现其对心脏具有保护作用。例如通过

构建小鼠心肌肥厚模型发现 MIF 可以通过维持稳态和抑制肥大信号通路激活, 对抗心肌肥厚和纤维化^[29]。并且在心肌缺血早期, MIF 可以通过释放 CD 74/CD 44 MIF 受体复合物, 来激活心脏保护性 AMP 依赖的蛋白激酶信号通路, 促进葡萄糖的转运和利用, 从而适应缺血^[30]。但随着缺血的时间延长和心肌坏死, MIF 会从坏死心肌释放入血, 此时促炎作用占据主导地位, 加剧损害心肌收缩力和心室重构^[31]。另一方面, 动物实验发现, 对心肌缺血小鼠进行抗 MIF 干预治疗可以有效减少炎症细胞的浸润, 降低心肌缺血后心脏破裂的风险^[32]。这表明 MIF 在急性缺血阶段发挥保护性作用, 但在慢性损伤或者再灌注时又会促进炎症, 未来还需要进一步探讨 MIF 在疾病不同阶段的表达特征及作用, 尤其是通过长期随访明确 MIF 能否作为心脏功能变化的预测指标, 从而做到更加精准的干预。

综上所述, 本研究发现 BD 患者促炎因子升高, 并且这些升高的炎症因子可能进一步影响患者的心脏功能, 增加 BD 患者心血管疾病的患病风险。抗炎治疗有望在未来用于预防或延缓 BD 患者心血管疾病的发生发展, 但其中的具体机制仍需进一步研究阐明。除此之外, 本研究选用 E/e' 来评估入组患者的心脏舒张功能, 是因为该指标在临床应用上简便易行, E/e' 主要反映左心室充盈压, 若想更全面的评估左心室射血分数正常患者的心脏舒张功能, 还需测量三尖瓣最大反流速度及左房容积指数等, 未来仍需采用更多项指标全面评估 BD 患者的心血管功能。且本研究入组人群来自同一区域、同一家医院, 可能存在选择偏倚, 后续可增加样本量, 扩大数据来源单位, 多中心的开展研究。

4 结论

BD 患者尤其是缓解期的患者, 血浆 TNF- α 和 IL-6 水平的升高与心脏舒张功能受损显著相关, 未来针对炎症的干预可能成为改善 BD 患者心血管疾病预后的潜在策略。

【参考文献】

- [1] WANG L, LIU J, YANG Y, *et al.* Prevalence and risk factors for non-suicidal self-injury among patients with depression or bipolar disorder in China [J]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 389.
- [2] TEIXEIRA A L, COLPO G D, FRIES G R, *et al.* Biomarkers for bipolar disorder: current status and challenges ahead[J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(1): 67-81.
- [3] NIELSEN R E, BANNER J, JENSEN S E. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(2): 136-145.
- [4] VANCAMPFORT D, FIRTH J, SCHUCH F B, *et al.* Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis [J]. *World Psychiatry*, 2017, 16(3): 308-315.
- [5] KENNEDY K G, KARTHIKEYAN S, SULTAN A A, *et al.* Endothelial function in youth with bipolar disorder: preliminary evidence for mood polarity differences [J]. *J Clin Psychiatry*, 2023, 84(3): 22m14608.
- [6] 刘铁榜. 双相情感障碍药物治疗的临床实践[J]. *四川精神卫生*, 2023, 36(6): 481-484.
- [7] SCHMITZ S L, ABOSI O J, PERSONS J E, *et al.* Impact of mood on endothelial function and arterial stiffness in bipolar disorder[J]. *Heart Mind*, 2018, 2(3): 78-84.
- [8] MARSHE V S, PIRA S, MANTERE O, *et al.* C-reactive protein and cardiovascular risk in bipolar disorder patients: a systematic review [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 79(Pt B): 442-451.
- [9] BØGH H L, STANISLAUS S, KJÆRSTAD H L, *et al.* Associations between levels of oxidative nucleoside damage and cardiovascular risk in patients newly diagnosed with bipolar disorder and their unaffected relatives [J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12: 327.
- [10] PFEFFER M A, SHAH A M, BORLAUG B A. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective [J]. *Circ Res*, 2019, 124(11): 1598-1617.
- [11] ZERNECKE A, BERNHAGEN J, WEBER C. Macrophage migration inhibitory factor in cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2008, 117(12): 1594-1602.
- [12] ABRAITYTE A, AUKRUST P, KOU L, *et al.* T cell and monocyte/macrophage activation markers associate with adverse outcome, but give limited prognostic value in anemic patients with heart failure: results from RED-HF [J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(2): 133-141.
- [13] 马旭明, 李晶, 李万鹏, 等. 血清 Irisin, TMAO, MIF 与慢性心力衰竭合并心房颤动患者预后的关系及其预测价值研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(11): 2145-2149, 2129.
- [14] WALKER E R, MCGEE R E, DRUSS B G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(4): 334-341.
- [15] NIERENBERG A A, AGUSTINI B, KÖHLER-FORSBERG O, *et al.* Diagnosis and treatment of bipolar disorder: a review [J]. *Jama*, 2023, 330(14): 1370.
- [16] SOLMI M, SURESH SHARMA M, OSIMO E F, *et al.* Peripheral levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-1 β across the mood spectrum in bipolar disorder: a meta-analysis of mean differences and variability [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 97: 193-203.
- [17] TSAI S Y, CHUNG K H, HUANG S H, *et al.* Persistent inflammation and its relationship to leptin and insulin in phases of bipolar disorder from acute depression to full remission [J]. *Bi-*

- polar Disord, 2014, 16(8): 800-808.
- [18] OSIPYAN A, CHEN D, DEKKER F J. Epigenetic regulation in macrophage migration inhibitory factor (MIF)-mediated signaling in cancer and inflammation[J]. Drug Discov Today, 2021, 26(7): 1728-1734.
- [19] ORTIZ-DOMÍNGUEZ A, HERNÁNDEZ M E, BERLANGA C, *et al.* Immune variations in bipolar disorder: phasic differences[J]. Bipolar Disord, 2007, 9(6): 596-602.
- [20] SØRENSEN H J, NIELSEN P R, BENROS M E, *et al.* Somatic diseases and conditions before the first diagnosis of schizophrenia: a nationwide population-based cohort study in more than 900 000 individuals[J]. Schizophr Bull, 2015, 41(2): 513-521.
- [21] NIELSEN R E, BANNER J, JENSEN S E. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(2): 136-145.
- [22] ROTELLA F, CASSIOLI E, CALDERANI E, *et al.* Long-term metabolic and cardiovascular effects of antipsychotic drugs. A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Eur Neuro-psychopharmacol, 2020, 32: 56-65.
- [23] DUNLAY S M, WESTON S A, REDFIELD M M, *et al.* Tumor necrosis factor- α and mortality in heart failure: a community study[J]. Circulation, 2008, 118(6): 625-631.
- [24] 王适, 胡立志, 左姿, 等. 化瘀止痛贴膏调节 IL-6/STAT3 信号通路对急性软组织损伤大鼠炎症反应的影响[J]. 西部医学, 2024, 36(6): 820-825.
- [25] MELÉNDEZ G C, MCLARTY J L, LEVICK S P, *et al.* Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic dysfunction in rats[J]. Hypertension, 2010, 56(2): 225-231.
- [26] FRANGOIANNIS N G. Cardiac fibrosis[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(6): 1450-1488.
- [27] DE GENNARO L, BRUNETTI N D, MONTRONE D, *et al.* Subacute inflammatory activation in subjects with acute coronary syndrome and left ventricular dysfunction[J]. Inflammation, 2012, 35(1): 363-370.
- [28] LUEDIKE P, ALATZIDES G, PAPATHANASIOU M, *et al.* Predictive potential of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)[J]. Eur J Med Res, 2018, 23(1): 22.
- [29] KOGA K, KENESSEY A, OJAMAA K. Macrophage migration inhibitory factor antagonizes pressure overload-induced cardiac hypertrophy[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 304(2): H282-H293.
- [30] MILLER E J, LI J, LENG L, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor stimulates AMP-activated protein kinase in the ischaemic heart[J]. Nature, 2008, 451(7178): 578-582.
- [31] DAYAWANSA N H, GAO X M, WHITE D A, *et al.* Role of MIF in myocardial ischaemia and infarction: insight from recent clinical and experimental findings[J]. Clin Sci, 2014, 127(3): 149-161.
- [32] WHITE D A, FANG L, CHAN W, *et al.* Pro-inflammatory action of MIF in acute myocardial infarction *via* activation of peripheral blood mononuclear cells [J]. PLoS One, 2013, 8(10): e76206.

(收稿日期: 2025-01-15; 修回日期: 2026-01-08; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 396 页)

- [20] WU Z K, MA C M, WANG Y, *et al.* Predictive value of angiographic microvascular resistance for left ventricular thrombus in anterior ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Int J Cardiovasc Imag, 2025, 41(3): 603-614.
- [21] DONG Y L, LIU X K, ZHAO Y X, *et al.* Attenuating the variability of lipids is beneficial for the hypertension management to reduce the cardiovascular morbidity and mortality in older adults [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 692773.
- [22] BAUTISTA L E, RUEDA-OCHOA O L. Methodological challenges in studies of the role of blood lipids variability in the incidence of cardiovascular disease[J]. Lipids Health Dis, 2021, 20(1): 51.
- [23] NAKANO S, OTAKE H, KAWAMORI H, *et al.* Association between visit-to-visit variability in low-density lipoprotein cholesterol and plaque rupture that leads to acute coronary syndrome[J]. Circ Rep, 2021, 3(9): 540-549.
- [24] HONG R J, LI B L, CHEN H, *et al.* Predictive value of the average three-vessel microvascular resistance in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. Microvasc Res, 2025, 161: 104838.
- [25] WANG G Y, XU C, WANG J, *et al.* Triglyceride-glucose index is associated with microcirculatory resistance in patients with type 2 diabetes and STEMI undergoing primary PCI[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 4723.

(收稿日期: 2025-07-08; 修回日期: 2025-12-02; 编辑: 刘灵敏)