·老年人营养与代谢专栏·

老年2型糖尿病共患抑郁症的机制及治疗现状

张 军,韩 旸,王凯亮,张雪冰,李洪梅*
(煤炭总医院内分泌科,北京 100028)

【摘 要】 流行病学调查资料证实2型糖尿病(T2DM)易共患抑郁症。目前研究认为下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能过度活跃,炎症介质、神经递质及基因变化等因素可能在两者的共患机制中起重要作用。不同类型抗抑郁药物对T2DM患者的血糖影响不同,选择合适的抗抑郁药物或精神、心理干预措施,可能有益于T2DM共患抑郁症患者的综合管理。抑郁症的诊治专科性质较强,应由精神专科医师进行评估,提供系统治疗方案。

【关键词】 糖尿病;抑郁症;共患疾病
【中图分类号】 R587.1; R592; R749 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.06.099

Mechanism and treatment of comorbid depression in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

ZHANG Jun, HAN Yang, WANG Kai-Liang, ZHANG Xue-Bing, LI Hong-Mei*
(Department of Endocrinology, China Meitan General Hospital, Beijing 100028, China)

【Abstract】 Epidemiological surveys confirmed that type 2 diabetes mellitus (T2DM) and depression are often comorbid. Evidence from animal and clinical researches showed that hyperactivation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, and changes in genes, neurotransmitters and inflammatory mediators may play the important roles in the comorbidity of these two chronic illnesses. Different anti-depressants have various influences on the control of blood glucose, so appropriate antidepressants or psychosocial and psychological interventions may contribute to the comprehensive management of T2DM patients with comorbid depression. Since diagnosis and treatment of depression require professional expertise, it is psychopathy specialists who ought to evaluate and provide systemic treatment program.

【Key words】 diabetes mellitus; depression; comorbidity

Corresponding author: *LI Hong-Mei*, *E-mail*: *lihongmei64@163.com*

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)共患抑郁症是老年患者常见的慢性疾病状态,国内外对此进行了大量流行病学调查和病理生理学研究。本文将对老年人群中T2DM共患抑郁症的流行病学现状、病理生理机制及不同类型抗抑郁药物对T2DM代谢指标的影响作一综述。

1 流行病学状况

随着我国人口老龄化加速,T2DM患病率持续上升。至2010年,>18岁人群中T2DM患病率达11.6%,其中>60岁人群患病率达22.5%[1]。我国糖尿病患者总数已位居世界第一,糖尿病及其并发症、共患疾病的防控成为慢病防治工作的重要环节。

Nouwen等[2]对11项研究的临床资料做了荟萃(meta)分析,认为T2DM患者发生抑郁症的风险较非糖尿病人群高24%。Ali等[3]的荟萃分析发现T2DM共患抑郁症风险高于非糖尿病人群(17.6% *vs* 9.8%,OR=1.6)。Mezuk等[4]2013年认为中国人群中T2DM与严重抑郁症之间存在相关性。综合国内外多项研究,T2DM共患抑郁症具有如下特点:(1)中老年患病率高于年轻人、女性高于男性;(2)肥胖的糖尿病患者更容易发生抑郁症;(3)社会层次、家庭经济状况、受教育程度及对疾病的认知程度与糖尿病共患抑郁症存在相关性[5]。T2DM共患抑郁症,可能伴随心血管死亡率及自杀等不良事件风险增加。研究显示[6],糖尿病共患抑郁症患者的

收稿日期:2016-01-18;修回日期:2016-04-14
通信作者:李洪梅,E-mail:lihongmei64@163.com

全因死亡率和心血管死亡率均高于非糖尿病人群。来自香港的研究也证实，>65岁中国人群中，抑郁症导致自杀倾向的风险显著增加[7]。

2 机制研究现状

一项来自美国的研究认为[8]，缺少运动、高血压、睡眠不足可能是糖尿病和抑郁症之间直接的联系。目前认为，神经递质及其受体异常、下丘脑－垂体－肾上腺（hypothalamus-pituitary-adrenal，HPA）轴功能失调、炎症介质的变化可能在T2DM共患抑郁症的发病机制中起作用。

2.1 神经递质异常学说

单胺类神经递质及其受体，尤其5－羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）、去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）、多巴胺（dopamine，DA）系统功能紊乱在抑郁症发病机制中起重要作用。在情绪整合中起重要作用的海马区存在5-HT受体高表达，因此各种原因导致的机体5-HT、NE、DA合成不足或降解增加、5-HT及NE受体缺乏或敏感性降低，都可能导致抑郁症的发生。当面临患糖尿病这类压力事件时，5-HT转运蛋白（5-HT transporter，5-HTT）基因表达低的个体比表达高者具有更高的患抑郁倾向。另有研究显示[9]，糖尿病患者体内L－色氨酸水平下降以及其他中性氨基酸的平衡被打破可导致5-HT合成受抑制；同时，糖尿病患者存在5-HT受体亚型5-HT1A受体功能失调。上述研究部分解释了神经递质异常在糖尿病患者共患抑郁症机制中的作用。

2.2 HPA轴功能障碍学说

HPA轴功能障碍学说是T2DM共患抑郁症机制中较为公认的假说，其核心内容是HPA轴的过度激活导致下丘脑分泌过多的促肾上腺皮质素释放激素（corticotropin releasing hormone，CRH），CRH作用于腺垂体，促其分泌促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH），后者刺激肾上腺皮质合成并释放糖皮质激素，如长期暴露在高水平糖皮质激素之下，海马及蓝斑区神经元受损，导致海马发生器质性病变，出现抑郁症的临床表现。皮质醇浓度升高，可引起肝糖输出增加、糖异生、游离脂肪酸升高、内脏脂肪增多，进而出现胰岛素抵抗、高血糖甚至糖尿病。

Gragnoli[10]总结大量研究，阐述了CRH、ACTH、糖皮质激素受体（glucocorticoid receptor，GCR）功能障碍及CRH、ACTH、皮质醇水平升高与抑郁、T2DM/代谢综合征之间的假设联系，如图1所示。

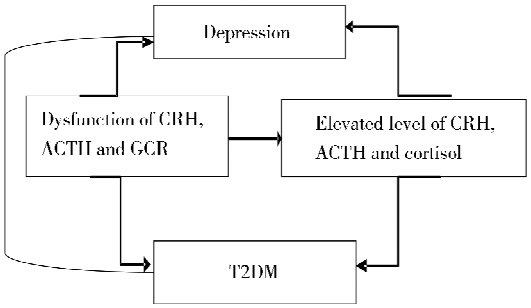


图1 CRH、ACTH、GCR和皮质醇水平与抑郁共患T2DM间的假设联系

Figure 1 Hypothetical relationship of the levels of CRH, ACTH, GCR, cortisol with the depression comorbid T2DM

CRH: corticotropin releasing hormone; ACTH: adrenocorticotropic hormone; GCR: glucocorticoid receptor; T2DM: type 2 diabetes mellitus

2.3 炎症因子

目前认为白介素（interleukin，IL）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、C－反应蛋白（C- reactive protein，CRP）、核因子（nuclear factor，NF）等可能参与了抑郁症的发病。Doyle等[11]发现T2DM共患抑郁症患者血清IL-6水平显著高于单纯糖尿病或抑郁症患者。IL-6可使海马组织和额叶的5-HT神经元活动增强，5-HT再摄取加速，同时抑制5-HT合成[12]。Benrick等[13]发现IL-6还有刺激下丘脑CRH分泌，导致HPA轴过度激活的作用，可能部分解释了糖尿病共患抑郁症的机制。此外，IL-1受体拮抗剂、单核细胞趋化蛋白1（monocyte chemotactic protein 1，MCP-1）、干扰素α（interferon α，IFN-α）、核因子－κB（nuclear factor κB，NF-κB）等可能也参与了T2DM患者共患抑郁症的病理过程[14]，但具体作用机制尚未明晰。

2.4 基因研究

可能影响T2DM共患抑郁症的基因包括GCR基因、CRH受体（corticotropin releasing hormone recptor 1，CRHR1）基因等，上述基因主要通过影响HPA轴起作用。GCR属于胞浆受体，大量存在于海马区，除参与HPA轴的昼夜节律调节外，GCR主要介导高水平糖皮质激素环境下HPA轴的负反馈调节，GCR基因位点是5q31。在抑郁症患者，伴随着糖皮质激素水平升高，GCR基因表达下调，使得海马对HPA轴的负反馈作用减弱，糖皮质激素进一步大量合成，这一过程被认为是应激导致抑郁症最直接的生理、生化基础，也称为“糖皮质激素级联理

论”。FK506结合蛋白5(FK506 binding protein 5,FKBP5)是GCR的辅因子,与热休克蛋白(HSP)90结合,使GCR处于折叠状态,降低GCR配体敏感性,影响皮质醇的生理作用。CRHR1基因位于17q12,在脑组织中表达,CRHR1功能失调可引起CRH、ACTH过度分泌和HPA轴负反馈作用减弱或过度活跃;同时,CRHR1可刺激β细胞增殖和葡萄糖依赖性胰岛素分泌,因此,CRHR1功能障碍可能导致胰岛素敏感性下降,进而出现高血糖。此外,盐皮质激素受体亚型MC4R基因位点18q22缺失,可导致代谢障碍,与糖尿病共患抑郁症可能有关[15,16]。

3 药物及非药物疗法

已上市的抗抑郁药主要包括:三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants,TCA)、单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitor,MAOI)、5-羟色胺-5-HT再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors,SSRIs)/5羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors,SNRIs)等。

3.1 TCA

TCA是临床应用时间最长的抗抑郁药物,以丙米嗪(imipramine)为代表,还包括阿米替林(amitriptyline)、去甲替林(nortriptyline)、多塞平(doxepin)和氯米帕明(clomipramine)等。研究发现[17],去甲替林具有使血糖控制变差的趋势($P<0.07$),且能使25%患者体质量显著增加。因此,TCA类药物在糖尿病共患抑郁症治疗中的应用受到限制。

3.2 MAOI

异烟肼(isoniazid)是第一种MAOI类抗抑郁药,同类药物有异卡波肼(isocarboxazid)、苯乙肼(phenelzine)等。因与多种药物存在相互作用,并可能诱发高血压危象、急性肝坏死等严重不良反应而逐渐退出临床。

3.3 SSRIs

SSRIs是目前应用较为广泛的抗抑郁药,包括氟西汀(fluoxetine)、西酞普兰(citalopram)等。研究发现[18],氟西汀在有效改善抑郁症状的同时,不会造成对血糖控制的显著影响($P=0.13$)。Ghaeli等[19]证实氟西汀可降低非糖尿病抑郁症患者的空腹血糖,尽管这种差异在血糖的正常值范围内,但对于糖尿病高危人群,可能仍具有一定积极意义。

3.4 其他类型抗抑郁药物

文拉法辛(venlafaxine)、米氮平(mirtazapine)属于较新型的抗抑郁药,多数研究认为上述两种药物副作用轻微,不升高血糖,不增加患者体质量,对老年患者耐受性较好。一项英国队列研究显示[20],与氟西汀、度硫平(dothiepin)、西酞普兰相比,文拉法辛不增加抑郁症患者恶性心律失常和猝死风险。《2013版文拉法辛缓释剂临床应用专家共识》建议文拉法辛单药治疗,严重者或单药治疗效果不佳者可联合用药,但禁与MAOI联用。文拉法辛对心血管系统的不良反应为血压升高,常见为卧位舒张压升高,呈剂量依赖性,部分患者可能需调整降压治疗方案。此外,文拉法辛能增加外周组织对葡萄糖的摄取,已有多例文拉法辛导致低血糖的报道,建议服用文拉法辛的患者密切监测血糖[21]。

尽管SSRIs、SNRIs的抗抑郁效果优于TCA,且对糖尿病相关代谢指标的影响较小,但仍建议T2DM共患抑郁症患者监测心血管风险[22]。

3.5 草药治疗

对于部分不愿服用抗抑郁药的患者,可尝试草药疗法。研究显示[23],贯叶连翘(圣约翰草)治疗轻中度抑郁的疗效优于安慰剂,且与TCA和SSRIs相近,但该药可能与多种药物存在相互作用,因此,不推荐用其治疗重度抑郁症。

3.6 非药物疗法

认知行为治疗(cognitive behavior therapy,CBT)和人际关系疗法(interpersonal therapy,IPT)是目前采用的非药物抗抑郁治疗方式。研究证实,CBT可降低糖尿病患者糖化血红蛋白(glycosylated haemoglobin,HbA1c)达0.7%,而对照组HbA1c较基线升高0.9%,提示CBT可改善抑郁症患者的血糖控制[24]。2015年BAP发布《修订版抗抑郁药物治疗抑郁症的循证指南》,指出对于轻症抑郁症患者,CBT和IPT可作为抗抑郁药的替代方案,对于重症抑郁患者,不推荐CBT作为单一治疗方案。

对于药物治疗不充分的抑郁症患者,可采用电休克治疗(electroconvulsive therapy,ECT)、光照疗法、迷走神经刺激(vagus nerve stimulation,VNS)、经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation,TMS)等,此类非药物治疗需专科医师严格把握适应证,且一般不单独应用。

综上所述,HPA轴功能障碍可能在T2DM共患抑郁症中起核心作用,同时T2DM和抑郁症可能具有共同的细胞因子及基因学基础。不同类型抗抑郁

药和非药物疗法对于T2DM患者血糖、血压、体质量、血脂等代谢指标及总体预后的影响不同，相比传统TCA类抗抑郁药，SSRIs、SNRIs可能具有更小的代谢影响。鉴于抑郁症的诊治专科性质较强，应由精神专科医师进行评估，提供系统治疗方案，并长期随访。

【参考文献】

[1] Xu Y, Wang L, He J, *et al*. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-958.

[2] Nouwen A, Winkley K, Twisk J, *et al*. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetologia, 2010, 53(12): 2480-2486.

[3] Ali S, Stone MA, Peters JL, *et al*. The prevalence of co-morbid depression in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabet Med, 2006, 23(11): 1165-1173.

[4] Mezuk B, Chen Y, Yu C, *et al*. Depression, anxiety, and prevalent diabetes in the Chinese population: findings from the China Kadoorie Biobank of 0.5 million people[J]. J Psychosom Res, 2013, 75(6): 511-517.

[5] Rubin RR, Gaussoin SA, Peyrot M, *et al*. Cardiovascular disease risk factors, depression symptoms and antidepressant medicine use in the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) clinical trial of weight loss in diabetes[J]. Diabetologia, 2010, 53(8): 1581-1589.

[6] van Dooren FE, Nefs G, Schram MT, *et al*. Depression and risk of mortality in people with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e57058.

[7] Sun WJ, Xu L, Chan WM, *et al*. Depressive symptoms and suicide in 56 000 older Chinese: a Hong Kong cohort study[J]. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2012, 47(4): 505-514.

[8] Gangwisch JE, Gross R, Malaspina D. Differential associations between depression, risk factors for insulin resistance and diabetes incidence in a large U.S. sample[J]. Isr J Psychiatry Relat Sci, 2015, 52(2): 85-90.

[9] Herrera R, Manjarrez G, Hernandez J. Inhibition and kinetic changes of brain tryptophan-5-hydroxylase during insulin-dependent diabetes mellitus in the rat[J]. Nutr Neurosci, 2005, 8(1): 57-62.

[10] Gragnoli C. Hypothesis of the neuroendocrine cortisol pathway gene role in the comorbidity of depression, type 2 diabetes, and metabolic syndrome[J]. Appl Clin Genet, 2014, 7: 43-53.

[11] Doyle TA, de Groot M, Harris T, *et al*. Diabetes, depressive symptoms, and inflammation in older adults: results from the health, aging, and body composition study[J]. J Psychosom Res, 2013, 75(5): 419-424.

[12] Constant A, Castera D, Dantzer R, *et al*. Mood alteration during interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms[J]. J Clin Psychiatry, 2005, 66(8): 1050-1057.

[13] Benrick A, Schéle E, Pinnock SB, *et al*. Interleukin-6 gene knockout influences energy balance regulating peptides in the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei[J]. J Neuroendocrinol, 2009, 21(7): 620-628.

[14] Laake JP, Stahl D, Amiel SA, *et al*. The association between depressive symptoms and systemic inflammation in people with type 2 diabetes: findings from the South London Diabetes Study[J]. Diabetes Care, 2014, 37(8): 2186-2192.

[15] Huising MO, van der Meulen T, Vaughan JM, *et al*. CRFR1 is expressed on pancreatic beta cells, promotes beta cell proliferation, and potentiates insulin secretion in a glucose-dependent manner[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(2): 912-917.

[16] Ewens KG, Jones MR, Ankener W, *et al*. FTO and MC4R gene variants are associated with obesity in polycystic ovary syndrome[J]. PLoS One, 2011, 6(1): e16390.

[17] Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, *et al*. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial[J]. Psychosom Med, 1997, 59(3): 241-250.

[18] Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, *et al*. Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. Diabetes Care, 2000, 23(5): 618-623.

[19] Ghaeli P, Shahsavand E, Mesbahi M, *et al*. Comparing the effects of 8-week treatment with fluoxetine and imipramine on fasting blood glucose of patients with major depressive disorder[J]. J Clin Psychopharmacol, 2004, 24(4): 386-388.

[20] Martinez C, Assimes TL, Mines D, *et al*. Use of venlafaxine compared with other antidepressants and the risk of sudden cardiac death or near death: a nested case-control study[J]. BMJ, 2010, 340: c249.

[21] Brvar M, Koželj G, Mašič LP. Hypoglycemia in venlafaxine overdose: a hypothesis of increased glucose uptake[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2015, 71(2): 261-262.

[22] Rubin RR, Peyrot M, Gaussoin SA, *et al*. Four-year analysis of cardiovascular disease risk factors, depression symptoms, and antidepressant medicine use in the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) clinical trial of weight loss in diabetes[J]. Diabetes Care, 2013, 36(5): 1088-1094.

[23] Mannel M. Drug interactions with St John's wort: mechanisms and clinical implications[J]. Drug Saf, 2004, 27(11): 773-797.

[24] Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, *et al*. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial[J]. Ann Intern Med, 1998, 129(8): 613-621.

（编辑：吕青远）