

糖尿病合并抑郁症的研究及治疗进展

何嘉莉 仇志坤

摘要 糖尿病作为一种常见的代谢性疾病,与慢性精神疾病抑郁症之间存在相关性,两者共病导致病情复杂,治疗难度增加。本文通过综述糖尿病合并抑郁症的现状、易患因素、发病机制、干预治疗方案,为临床诊治及深入研究提供思路与方法。

关键词 糖尿病 抑郁症 进展

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.03.003

一、糖尿病合并抑郁症的现状

糖尿病(diabetes mellitus, DM),是一种由多因素相互作用所致的代谢性疾病,由于胰岛素分泌缺乏和(或)其生物作用障碍,导致糖、蛋白质、脂肪、水和电解质等代谢紊乱。据国际糖尿病联盟(IDA)2013 年统计,全球目前已诊断的糖尿病患者达 3.82 亿,我国以 9840 万高居榜首。抑郁症(depression)是一种慢性精神疾病,以持续情绪低落和认知功能障碍为主要临床特征,常伴焦虑、激越、无用感、自杀观念、意志减退、精神运动性迟缓及各种躯体症状等,具有高患病率、高疾病负担、高复发率、高致残率、高自杀率等特点。根据 WHO 最新报告,预计到 2020 年抑郁症将成为导致人类死亡和致残的第 2 大类疾病。

一般认为,抑郁症在普通人群中的发生率为 5.8%,而在糖尿病患者中,约有 30% 合并抑郁障碍^[1,2]。同时,在对多种伴发抑郁症的慢性疾病的研究中,发现糖尿病患者伴发抑郁症的比率要高于其他疾病^[3]。最近有研究发现,2 型糖尿病动物模型在强迫游泳实验中呈现抑郁表型,提示 2 型糖尿病是抑郁症发生的生物学风险因素^[4]。抑郁等负性情绪可加重糖尿病病情,令患者血糖不易控制,微血管和大血管并发症发生风险增高^[5]。提示糖尿病和抑郁症之间可能存在双向因果关系。

二、糖尿病合并抑郁症的易患因素

1. 年龄:糖尿病合并抑郁症可发生在各年龄段,但发生率随年龄的增长而增加。一方面由于中老年人内分泌功能减退,胰岛细胞数目减少,功能下降;

另一方面,中老年人或认知力下降,或躯体疾病增多,或孤身独居,或缺乏社会交往与兴趣爱好,更容易患抑郁症^[6]。

2. 性别:糖尿病患者中女性比男性更易抑郁,如利玉欢等^[7]对 545 例新诊断 2 型糖尿病患者进行抑郁量表(BDI)评定,结果显示,女性糖尿病患者合并抑郁的比例约为男性的 2 倍。其原因可能是女性激素分泌波动大,且自身解决问题的能力相对较弱,对外界干扰因素较敏感,面临困难时易呈现沮丧情绪。此外,绝经后妇女体内雌激素水平下降,也是女性易患抑郁症的危险因素^[8]。

3. 肥胖:刘晓妮等^[9]观察 530 例 2 型糖尿病合并抑郁症患者,发现体重指数与本病发生呈正相关,与患者生存质量呈负相关。其原因可能是肥胖常引起负性情绪,影响患者中枢神经系统功能,使下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)等神经内分泌功能紊乱,导致抑郁症发生^[10]。

4. 社会家庭状况:糖尿病患者婚姻状况不满意、收入低下、突发重大的、持续 2~3 个月或以上的生活事件,均可导致抑郁症的发生^[11]。

5. 合并其他躯体疾病:随着糖尿病并发症数目的增多和严重程度的加深,抑郁症发生率呈现上升趋势。糖尿病并发症数目大于两个者,抑郁症的发生率显著升高^[12]。

三、糖尿病合并抑郁症的发病机制

糖尿病与抑郁症具有一定的生物学相关性,两者可相互影响,相互作用,使病情复杂化,增加治疗难度。

1. 抑郁症对糖尿病的影响:(1)引起神经内分泌调节紊乱:抑郁导致的负性情绪,使机体更易处于高应激状态,造成下丘脑-垂体-靶腺轴功能失调、皮质醇分泌节律紊乱、胰岛素抵抗、生长激素过度分泌,

基金项目:广东省自然科学基金资助项目(博士启动基金)(2014A030310103)

作者单位:510120 广州,广东省中医院(何嘉莉);510080 广州,广东药学院附属第一医院(仇志坤)

通讯作者:何嘉莉,电子信箱:doctor_carriehe@163.com

引致胰岛细胞分泌减少,葡萄糖利用率降低,糖异生增加^[13];同时,情绪波动能兴奋交感神经,使儿茶酚胺过量分泌,促进肝糖原释放入血,诱发或加重糖尿病^[14]。(2)干扰神经免疫系统:抑郁导致 HPA 轴活动亢进,使中枢神经系统生成白细胞介素-6(IL-6)等炎性细胞因子。这些因子刺激 B 细胞、T 细胞、NK 细胞等增殖和分化,并激活单核-吞噬细胞,产生 C 反应蛋白等多种急性相蛋白^[15]。同时,这些炎性细胞因子,通过氧化应激途径干扰细胞胰岛素信号的转导、抑制葡萄糖转运因子 mRNA 的表达、合成与转位,导致脂肪、肌肉、血管内皮细胞的胰岛素抵抗,减少胰岛素受体的数目,降低受体活性,上调胰岛素拮抗激素的分泌水平,加速脂肪代谢分解,使血糖升高^[16]。(3)增加糖尿病并发症及心血管事件的发生风险:抑郁情绪可增加 2 型糖尿病并发症的发生风险,并加速病情进展。有研究显示,抑郁症患者出现胰岛素抵抗(IR)的概率为正常人的 4 倍,而胰岛素抵抗可引起糖代谢紊乱,导致冠心病等血管病变的发生^[17]。另外,抑郁症患者血中肾上腺素含量较高,既引起血糖升高,又使血小板功能亢进,造成小血管栓塞,诱发各种并发症,增加病死率^[18]。(4)降低患者自我管理能力和抑郁、情绪应激常与不健康的生活方式有关,如饮食不规律、暴饮暴食、吸烟、酗酒、缺乏运动等,易诱发肥胖,均为 2 型糖尿病发生、发展的危险因素^[19]。另外,长期持续的抑郁使患者自控能力差,难以遵守医嘱,以致用药不及时,加重糖代谢紊乱。

2. 糖尿病对抑郁症的影响:(1)高血糖影响患者的认知功能:有研究提示,高血糖可导致人体神经认知功能受损,且 2 型糖尿病的糖化血红蛋白(HbA_{1c})与学习工作、记忆执行、口头表达、复杂精神运动能力呈负相关^[20-22]。高血糖可能通过激活多元醇通路,增加高级糖基化终末产物形成(AEGs),甘油二酯激活蛋白激酶 C(DAG-PKC),己糖胺途径的葡萄糖分流增加,导致认知功能障碍^[23,24]。而认知功能障碍可使患者逐步陷入抑郁状态,严重者出现自杀等过激行为。(2)不正确的认知导致情绪波动:在新诊断糖尿病患者中,主要的心理问题为抑郁、焦虑、恐惧及人际关系敏感。这些问题的出现,一方面可能源于患者对糖尿病缺乏全面了解,对胰岛素的使用存在恐惧;另一方面,可能与患糖尿病后需重新调整生活作息、对未来充满担忧相关^[25]。(3)糖尿病并发症对生活的影响导致情绪异常:随着糖尿病的进展,当合并糖尿病性视网膜病变、肾病、周围神经病、足病等时,可能

因视物模糊、下肢水肿、感觉异常等状况的出现,影响日常社会活动,需更多依靠别人照料,以致自身处于被动、依赖、缺乏安全感的状态,对治疗失去信心,不愿与人交流,引发抑郁。(4)经济负担沉重导致情绪变化:糖尿病无法根治、需长期服用药物,沉重的经济负担可引起患者产生放弃治疗的消极情绪,逐步导致抑郁发生。

四、综合干预方法

糖尿病合并抑郁症是一种心身疾病,其发生、发展与社会心理、病理生理、神经内分泌等各种因素的变化相关,其治疗方法主要体现在以下 3 个方面:

1. 健康教育:糖尿病的健康教育主要包括饮食、运动以及用药指导。有研究提示,糖尿病患者获得疾病诊断后的最初 4 个月内迅速形成关于糖尿病的理念,而这些理念可间接提示疾病后期的精神心理压力,故有必要在获得疾病诊断后的最初 3~4 个月内对患者及时进行健康教育,重点讲解疾病管理及生活方式。有针对性的健康教育有助于患者保持乐观,树立战胜疾病的信心。

2. 心理干预:研究显示,对糖尿病合并抑郁症患者进行心理干预,包括认知行为治疗、心理咨询及群体治疗等,可改善不良情绪,有助于血糖控制及延缓并发症的进程,利于提高生活质量。不过也有研究指出心理治疗的作用尚不确切。

3. 药物治疗:高血糖方面,可采用口服降糖药或胰岛素控制。抑郁症方面,抗抑郁药主要分为 8 类,包括三环类抗抑郁药(TCAs)、新型单胺氧化酶抑制剂(RITS)、杂环类抗抑郁药(HCAS)、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NaRIS)、5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素再摄取双重抑制剂(SnaRIs)、去甲肾上腺素和特定的 5-羟色胺再摄取抑制剂(NaSSAs)、植物药提取物等。三环类抗抑郁药可导致血糖升高,体重增加,增加糖尿病相关并发症的发生风险;单胺氧化酶抑制剂与胰岛素或磺脲类药物联用时,可增加机体对胰岛素和口服降糖药的敏感度,明显降低血糖,且增加患者体质量;选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂、5-HT 和去甲肾上腺素再摄取双重抑制剂、植物药提取物可引起胃肠道反应;去甲肾上腺素和特定的 5-HT 再摄取抑制剂可引起体重增加。故不建议在糖尿病合并抑郁症的患者中应用上述药物。杂环类抗抑郁药不良反应轻,可应用于老年患者。5-HT 再摄取抑制剂,包括氟西汀、帕罗西汀及舍曲林等,能有效控

制抑郁情绪,减轻体重,降低糖化血红蛋白水平,推荐用于糖尿病合并抑郁症者。

随着生物-心理-社会医学模式的逐步推广,心理、社会因素与躯体疾病的关系日益受到重视。现代医学把糖尿病归属于身心疾病,糖尿病与抑郁症可互相影响,形成恶性循环,增加疾病治疗的难度。目前,现代医学仍处于重生物疗法、轻心理疗法的状态,对糖尿病的管理也有待加强。如何加强早期的心理干预,是改善医患沟通、提高疗效的重要环节,并需要重视个性化的抗抑郁治疗,力求打断循环链,为糖尿病合并抑郁症患者提供全面及优化的诊疗方案。

参考文献

- Morris A. Long-term patterns of depression and associations with health and function in a panel study of rheumatoid arthritis[J]. *J Health Psychol*, 2011, 16(4): 667-677
- 石媛. 2 型糖尿病患者抑郁症的患病率及控制血糖后抑郁评分的变化[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2014: 15
- 李雪芹. 糖尿病人群伴发抑郁症临床分析[J]. *亚太传统医药*, 2013, 9(11): 135-136
- 杨坤, 胡义秋, 崔景秋, 等. 糖尿病抑郁综合征的研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2015, 42(1): 90-94
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 版)[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2014: 67
- 廖虎平, 徐启明. 中老年 2 型糖尿病患者抑郁症的临床干预观察[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(22): 110-111
- 利玉欢, 刘帅, 潘志信, 等. 新诊断 2 型糖尿病抑郁症的患病率及独立危险因素分析[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(5): 53-55
- 黄远航, 刘璟瑜, 何辉, 等. 2 型糖尿病患者抑郁患病情况与危险因素调查[J]. *四川生理科学杂志*, 2011, 33(4): 170
- 刘妮妮, 张永莉. 2 型糖尿病患者抑郁症发病风险预测及验证[J]. *河北医学*, 2013, 19(2): 232-234
- 钱永明, 王步军. 2 型糖尿病合并抑郁症的相关危险因素分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2010, 10(1): 53

- 李增宏. 抑郁症的自愈疗法[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 3-5
- 刘晓玲, 曾朝阳, 田晓年, 等. 住院 2 型糖尿病患者抑郁情况临床分析[J]. *中华全科医学*, 2012, 10(9): 1416-1417
- 俞晓薇, 郭瑞芳, 俞子彬. 抑郁情绪负性心态对糖尿病患者血糖影响[J]. *临床荟萃*, 2011, 26(8): 712
- Gold PW. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness[J]. *Mol Psychiat*, 2015, 20(1): 32-47
- 刘钊, 陈建军, 周健, 等. 血液 C 反应蛋白水平与抑郁症关系的 Meta 分析[J]. *重庆医科大学学报*, 2014, 5(1): 193-198
- Carvalho AF, Miskowiak KK, Hyphantis TN, *et al.* Cognitive dysfunction in depression - pathophysiology and novel targets[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, 13(10): 1819-1835
- 王丽. 2 型糖尿病患者抑郁患病率及相关因素分析[J]. *医学综述*, 2013, 1(6): 1127-1129
- 刘华明. 糖尿病合并抑郁状态肝(脾)胃不和、心阴亏损证患者内分泌激素相关性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013: 11
- 徐蕾, 金蓓, 朱俭峰. 219 例社区糖尿病患者抑郁情绪的调查分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2011, 15(2): 178-180
- Szémán B, Nagy G, Varga T, *et al.* Changes in cognitive function in patients with diabetes mellitus[J]. *Orv Hetil*, 2012, 153(9): 323-329
- Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, *et al.* Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(2): 108-114
- Cheng G, Huang C, Deng H, *et al.* Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies[J]. *Intern Med J*, 2012, 42(8): 484-491
- 郑玲, 刘秋爽, 金晶, 等. 糖尿病并发症治疗靶点的研究进展[J]. *海峡医学*, 2014, 26(1): 13-16
- 蓝宇涛, 旷焱, 平陈垦. 氧化应激介导糖尿病血管内皮损伤的研究进展[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015, 36(10): 1494-1496
- 陈娜, 陆连生, 康梅, 等. 糖尿病患者早期合并焦虑抑郁的相关因素分析[J]. *疑难病杂志*, 2011, 10(2): 101

(收稿日期: 2015-08-23)

(修回日期: 2015-09-05)

(上接第 6 页)

- Le W, Conneely OM, He Y, *et al.* Reduced Nurrl expression increases the vulnerability of mesencephalic dopamine neurons to MPTP-induced injury[J]. *J Neurochem*, 1999, 73(5): 2218-2221
- 王小同. 中医药抗帕金森病理想的动物模型——Nurrl 基因敲除小鼠[J]. *中华中医药学刊*, 2007, 25(6): 1117-1118
- Hennis MR, Marvin MA, Taylor CM, *et al.* Surprising behavioral and neurochemical enhancements in mice with combined mutations linked to Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 62(9): 113-123
- 张梅英, 吴红联, 蒯美娜, 等. 突变 DJ-1 转基因小鼠模型的建立[J]. *中国医科大学学报*, 2009, 38(11): 820-823
- Martins LM, Morrison A, Klupsch K, *et al.* Neuroprotective role of the Reaper-related serine protease HtrA2/Omi revealed by targeted

deletion in mice[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(22): 9848-9862

- Kitada T, Pisani A, Porter DR, *et al.* Impaired dopamine release and synaptic plasticity in the striatum of PINK1-deficient mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(27): 11441-11446
- 原相丽, 张玉虎, 廖书胜, 等. 稳定表达野生型 PINK1 蛋白 SH-SY5Y 细胞株的建立[J]. *新乡医学院学报*, 2008, 25(3): 240-244
- 张健, 徐阿晶. 帕金森病动物模型研究进展[J]. *药学服务与研究*, 2012, 12(5): 382-386
- 杨玉琪, 赵远. 人类疾病的转基因动物模型研究概述[J]. *中国比较医学杂志*, 2005, 15(3): 170-173

(收稿日期: 2015-03-09)

(修回日期: 2015-09-11)