

空腹血糖变化差异却无统计学意义 ($P > 0.05$), 研究证实空腹血糖在肥胖儿童中增高的情况也不常见^[16]。

综上所述, 肥胖儿童与青少年中代谢综合征的发生率正逐渐增高, 而 HOMA-IR 分值在 3.4 ~ 4.9、HOMA-IR ≥ 5 、TG ≥ 150 mg/dl 与 HDL-C < 40 mg/dl 的肥胖儿童发生代谢综合征的危险会显著增高。因此, 应该在肥胖儿童中尽早筛选出易患 MS 的高危儿童, 早期进行干预, 预防 MS 及 MS 导致的心血管疾病。

参考文献

- Morrison JA, Friedman LA, Gray - McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow - up Study [J]. *Pediatrics*, 2007, 120(2):340 - 345
- Huang TT, Nansel TR, Belsheim AR, *et al.* Sensitivity, specificity, and predictive values of pediatric metabolic syndrome components in relation to adult metabolic syndrome: the Princeton LRC follow - up study [J]. *J Pediatr*, 2008, 152(2):185 - 190
- Cook S, Weitzman M, Auinger P, *et al.* Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 - 1994 [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003, 157(8):821 - 827
- Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2013, 11(2):71 - 80
- Rizzo AC, Goldberg TB, Silva CC, *et al.* Metabolic syndrome risk factors in overweight, obese, and extremely obese Brazilian adolescents [J]. *Nutr J*, 2013, 12:19
- Burrows RA, Leiva LB, Weisstaub G, *et al.* High HOMA-IR, adjusted for puberty, relates to the metabolic syndrome in overweight and obese Chilean youths [J]. *Pediatr Diabetes*, 2011, 12(3 Pt 2):212 - 218
- Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1281:123 - 140
- Pedrosa C, Oliveira BM, Albuquerque I, *et al.* Obesity and metabolic syndrome in 7 - 9 years - old Portuguese schoolchildren [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2010, 2(1):40
- Taylor RW, Williams SM, Grant AM, *et al.* Waist circumference as a measure of trunk fat mass in children aged 3 to 5 years [J]. *Int J Pediatr Obes*, 2008, 3(4):226 - 233
- Samouda H, De Beaufort C, and Stranges S, *et al.* Subtraction of subcutaneous fat to improve the prediction of visceral adiposity: exploring a new anthropometric track in overweight and obese youth [J]. *Pediatr Diabetes*, 2016
- Zardast M, Namakin K, Chahkandi T, *et al.* Prevalence of Metabolic Syndrome in Elementary School Children in East of Iran [J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2015, 7(4):158 - 163
- Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, *et al.* Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism [J]. *Circulation*, 2009, 119(4):628 - 647
- Posadas - Sanchez R, Posadas - Romero C, Zamora - Gonzalez J, *et al.* Lipid and lipoprotein profiles and prevalence of dyslipidemia in Mexican adolescents [J]. *Metabolism*, 2007, 56(12):1666 - 1672
- Lee S, Bacha F, Arslanian SA. Waist circumference, blood pressure, and lipid components of the metabolic syndrome [J]. *J Pediatr*, 2006, 149(6):809 - 816
- Semiz S, Ozgoren E, Sabir N, *et al.* Body fat distribution in childhood obesity: association with metabolic risk factors [J]. *Indian Pediatr*, 2008, 45(6):457 - 462
- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, *et al.* National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country - years and 2.7 million participants [J]. *Lancet*, 2011, 378(9785):31 - 40

(收稿日期:2016-08-21)

(修回日期:2016-09-05)

甲状腺功能减退患者认知功能与抑郁的相关性研究

张 妍 王晓光 张 兰 焦 凯

摘 要 **目的** 了解甲状腺功能减退患者的认知功能与抑郁状况,并探索两者之间的相关性。**方法** 收集甲状腺功能减退患者 45 例和对照组 25 例,运用蒙特利尔认知功能评估量表(MOCA)及汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评定患者的认知功能及抑郁状况,分析 MOCA 评分与 HAMD 评分之间的相关性。**结果** 甲减组认知功能障碍及抑郁的发生率均高于对照组,差异有统计学

作者单位:710038 西安,第四军医大学唐都医院内分泌科

通讯作者:焦凯,电子信箱:13488219390@163.com

意义 ($P < 0.05$); 甲减组 MoCA 总分、视空间与执行功能、记忆与延迟记忆分项得分低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 甲减患者 HAMD 得分与 MoCA 总分、视空间与执行功能、记忆与延迟记忆分项得分呈显著负相关 ($P < 0.05$)。结论 甲减患者常存在明显的认知功能障碍及抑郁障碍, 且抑郁与认知功能密切相关。

关键词 甲状腺功能减退症 认知功能 抑郁

中图分类号 R581

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.04.034

Correlation Between Cognitive Function and Depression in Patients with Hypothyroidism. Zhang Yan, Wang Xiaoguang, Zhang Lan, et al. Department of Endocrinology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Shaanxi 710038, China

Abstract Objective To understand the cognitive function and depression status in patients with hypothyroidism, and to explore the correlation between them. **Methods** The cognitive function and depression status of 45 patients with hypothyroidism and 25 normal groups were evaluated with Montreal cognitive assessment (MOCA) and Hamilton depression scale (HAMD). The correlation between MoCA score and HAMD score were analyzed. **Results** The incidence of depression and cognitive dysfunction in the case group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$); The MOCA score, visual space and executive function score, memory and delayed memory score in case group was significantly lower than the control group and significantly negatively related to the HAMD score ($P < 0.05$). **Conclusion** Hypothyroidism patients often have cognitive dysfunction and depression obviously, and depression is closely related to cognitive function.

Key words Hypothyroidism; Cognitive function; Depression

甲状腺功能减退症(以下简称甲减)是由于不同原因所致甲状腺激素合成、分泌或生物效应不足而导致机体代谢和身体各系统功能减退的临床综合征,可累及心血管系统、消化系统、神经系统、血液系统、骨关节肌肉等全身多个系统。正常的甲状腺激素水平对神经系统发育及功能的调节有重要作用,甲状腺激素分泌减少势必可以引起认知功能障碍及情绪障碍,国内外一些研究有过类似报道^[1-3]。越来越多的研究发现,抑郁症是多种疾病的独立危险因素,抑郁患者多伴有不同程度的认知功能障碍,可表现为脑功能的全面受损,注意力、记忆和执行功能的损害,严重时影响患者的日常生活质量^[4]。尽管近年来甲减患者的认知功能障碍和抑郁障碍受到了更多的关注,但是目前关于甲减患者伴发的认知功能障碍与抑郁的关系尚缺少相关研究。本研究通过对甲减患者进行认知功能及抑郁状态进行测定,旨在探讨甲减患者认知功能障碍与抑郁情绪的关系。

资料与方法

1. 研究对象:病例组:为笔者医院门诊或者住院确诊的甲减患者,共纳入 45 例,其中男性 15 例(33.3%),女性 30 例(66.6%);患者年龄 60~81 岁,平均年龄 67.93 ± 5.18 岁。纳入标准:所有患者均为原发性甲状腺功能减退患者,诊断标准参考《中国甲状腺疾病诊治指南》,TSH 增高,总 T_4 (TT_4)、游离 T_4 (FT_4) 下降或者正常;年龄 ≥ 60 岁;尚未接受任何甲状腺素替代治疗;小学文化程度以上;排除标准:高血压、糖尿病、心血管疾病、神经精神疾病、风湿免

疫疾病、神经精神药物应用史;近期工作和生活中发生重大应激事件;失语、耳聋、失明等各种导致无法配合完成量表测定的原因。健康对照组:共 25 例,男性 8 例(32.0%),女性 17 例(68.0%);年龄 60~76 岁,平均年龄 67.76 ± 4.51 岁,无情绪障碍,既往无甲状腺及影响智力的疾患。对照组在性别、年龄、文化程度等方面与甲减组严格匹配。

2. 研究方法:调查工具:(1)蒙特利尔认知功能评估量表(Montreal cognitive assessment, MOCA)(Beijing Version)评估患者的认知功能,该量表包含多个认知领域,共有 11 个测试项目,总分 30 分,其中视空间与执行功能 5 分,命名 3 分,记忆与延迟记忆 5 分,注意与计算功能 6 分,语言理解 3 分,抽象思维 2 分,定向 6 分。得分 ≥ 26 分以上为认知功能正常,22~26 分为轻度认知功能障碍,受教育年限 ≤ 12 年者则加 1 分以校正教育偏差,得分越高,提示认知功能越好^[5]。(2)采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评估患者的抑郁状况,该量表本量表有 17 项,其中,入睡困难、睡眠不深、早醒、胃肠道症状、全身症状、性症状、体重减轻及自知力等 8 项采用 0~2 分的 3 级评分法,其余项目采用 0~4 分的 5 级评分法,总分 > 24 分为严重抑郁,17~24 分为轻中度抑郁, ≤ 17 分为轻抑郁症状, < 7 分为无抑郁症状。

调查方法:临床量表评定由两名内分泌科医师完成,本研究进行前均经过相关量表学习、培训,能熟练掌握 HAMD 和 MoCA 量表的使用方法,并进行量表

评分的预试验,一致性良好。量表测定在安静、舒适室内环境下进行,评估前评估者对患者的认知状况及情绪状态不知情。

3. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析,计量资料结果采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,统计方法包括 χ^2 检验、 t 检验、描述性统计、Pearson 相关统计分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:病例组共 45 例,其中男性 15 例,女性 30 例,患者平均年龄 67.93 ± 5.18 岁,受教育年限 10.26 ± 2.16 年;对照组共 25 例,其中男性 8 例,女性 17 例,平均年龄 67.76 ± 4.51 岁,受教育年限 10.92 ± 2.56 年,两组性别、年龄及受教育程度比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

表 1 甲减组、对照组的一般资料比较

项目	甲减组	对照组	χ^2/F	P
性别			0.013	0.909
男性	15(33.3%)	8(32.0%)		
女性	30(66.6%)	17(68.0%)		
年龄(岁)	67.93 ± 5.18	67.76 ± 4.51	0.020	0.899
受教育年限(年)	10.26 ± 2.16	10.92 ± 2.56	1.279	0.262

2. 甲减组与对照组的认知功能状况:甲减组 MoCA 评分为 21~30 分,平均得分为 26.22 ± 1.67 分,对照组 MoCA 评分 22~30 分,平均得分为 27.32 ± 1.95 分,以 MoCA <26 分为界,加减组及对照组的认知障碍比例分别为 26.7%、16%;总体认知状况 MoCA 总分、视空间与执行功能、记忆与延迟记忆等分项得分较对照组得分低,差异有统计学意义($P<0.05$);在命名、注意与计算、语言理解、抽象思维、定向等方面,两组得分差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 2。

表 2 甲减组、对照组的认知功能及抑郁状况($\bar{x}\pm s$)

项目	甲减组	对照组	F	P
视空间与执行功能	3.76 ± 0.773	4.52 ± 0.586	18.484	0.000
命名	2.64 ± 0.484	2.52 ± 0.586	0.912	0.343
记忆与延迟记忆	3.20 ± 0.944	3.96 ± 0.889	10.853	0.002
注意与计算	5.89 ± 0.318	5.84 ± 0.374	0.335	0.565
语言理解	2.87 ± 0.344	2.72 ± 0.458	2.296	0.134
抽象思维	1.84 ± 0.367	1.80 ± 0.408	0.218	0.642
定向	5.98 ± 0.149	5.92 ± 0.277	1.295	0.259
MoCA 总分	26.22 ± 1.67	27.32 ± 1.95	6.119	0.016
HAMD	10.60 ± 7.43	5.00 ± 3.41	12.643	0.001

3. 甲减组与对照组的抑郁状况:甲减组 HAMD 评分 1~28 分,平均得分为 10.60 ± 7.43 分,对照组 HAMD 评分在 0~16 分之间,平均得分为 5.00 ± 3.41 分,以 HAMD <7 分为界,加减组及对照组存在抑郁障碍所占比例分别为 46.7%、16%,详表 2。

4. 甲减组与对照组认知功能与 HAMD 评分的相关分析:研究发现甲减组患者 HAMD 得分与 MoCA 总分、视空间与执行功能及记忆与延迟记忆分项得分呈显著负相关($P<0.05$),而在命名、注意与计算、语言理解、抽象思维、定向等分项方面相关性均为达到显著性水平($P>0.05$);对照组中,研究未发现 HAMD 得分与 MoCA 总分及各分项得分之间未发现统计学意义的相关性,详见表 3。

表 3 甲减组与对照组 HAMD 评分与认知功能的 Pearson 相关分析

项目	甲减组		对照组	
	r	P	r	P
视空间与执行功能	-0.646	0.000	-0.250	0.228
命名	0.263	0.081	-0.291	0.157
记忆与延迟记忆	-0.678	0.000	-0.329	0.108
注意与计算	-0.087	0.572	-0.359	0.078
语言理解	-0.235	0.121	-0.293	0.155
抽象思维	-0.115	0.451	0.299	0.147
定向	-0.213	0.159	0.132	0.529
MoCA 总分	-0.738	0.000	-0.362	0.075

讨 论

甲状腺激素不仅对中枢神经系统的成熟至关重要,同样对脑功能的稳定起着关键性作用。研究发现甲减患者常存在不同程度的认知功能障碍,多表现为记忆功能受损,也有累及到执行功能、注意力下降的报道^[6-8]。由于成人甲状腺功能低下导致的认知功能损伤由于处多学科边缘,故内分泌及神经科在此领域的相关研究较少,其认知功能损伤的特点仍认识不清。甲减患者同样存在不同程度的情绪障碍,以抑郁最常见,其发生率可高达 65.3%^[9]。抑郁不论发生于甲减前或后,都与甲减密切相关^[10]。抑郁症患者本身亦可以造成认知障碍,人类大脑的额叶、颞叶、下丘脑、海马以及基底节区等区域一起参与了情绪加工及认知过程,抑郁症患者存在额、颞叶等脑组织结构和功能的紊乱,从而会引起记忆、注意、学习等认知功能障碍,长期发展下势必严重影响患者的生活质量。抑郁是否是导致甲减患者认知功能障碍的原因之一,本研究通过设置甲减组及对照组,使用相关量表测试,初步探索了甲减患者认知障碍特点及抑郁状况,

并发现甲减患者认知功能障碍与抑郁严重程度存在明显相关。

本研究发现甲减组患者发生认知障碍的比例达 26.7%,虽然低于既往研究结论,但已明显高于对照组的 16%。再比较视空间与执行功能、命名、记忆与延迟记忆、注意与计算、语言理解、抽象思维、定向力等各分项得分,笔者发现甲减组除注意与计算、命名之外,所有分项得分均低于对照组,且视空间与执行功能、记忆与延迟记忆得分低于对照组差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究发现,甲状腺激素通过调控在情感、学习、记忆及脑的突触可塑性改变过程中起重要作用的基因、蛋白的表达而影响脑的认知过程及情绪加工过程^[11]。有研究发现 FT_4 浓度与认知功能呈正相关,甲状腺激素的下降可导致血同型半胱氨酸(HCY)水平的下降,HCY 水平下降可以通过神经中毒诱发认知功能障碍,这可能是甲减患者认知障碍的原因之一^[12-14]。海马是学习记忆的关键部位, FT_3 、 FT_4 受体广泛分布于海马区域,甲状腺功能减低时可导致上述受体相关的海马长时程增强感应效应减退及 c-fos、c-jun 蛋白含量的减少,而 c-fos、c-jun 蛋白的水平与参与记忆活动的神经元可塑性调节功能密切相关,这些原因是甲减患者记忆功能明显下降的重要原因^[15]。甲状腺激素水平下降可以导致大脑某些区域脑血流量下降,葡萄糖及氧代谢的下降。Zhu 等^[16]使用 fMRI 发现,甲减患者前额叶执行功能区域出现明显的功能减退,可能是导致视空间及执行功能的减退,但是其具体的生化原因需要更敏感的试验探索。

本研究以 HAMD > 7 分界,发现甲减组抑郁障碍比例达 46.7%,远远高于对照组的 16%。为了分析甲减患者抑郁与认知功能障碍的相关性,笔者通过 Pearson 相关统计分析,结果显示甲减组患者 HAMD 得分与 MoCA 总分、视空间与执行功能及记忆与延迟记忆分项测试得分呈显著负相关($P < 0.05$)。研究发现,抑郁患者本身存在着额颞叶及海马等部分脑区结构和功能的改变,可以导致记忆、视空间与执行功能障碍^[17]。笔者猜测抑郁症本身存在与甲减患者共同的病理生理变化,抑郁可加重甲减患者的认知功能障碍,其具体的病理生理基础尚待更进一步研究。

综上所述,笔者的研究发现甲减患者存在明显的认知功能障碍,且主要损伤记忆功能及执行功能,而抑郁与其认知功能障碍密切相关。因此,临床上面对甲减患者时,除了甲状腺素替代治疗外,笔者同样需

要关注患者的心理健康,给予适当的干预措施,这样可能会起到协同治疗效果。

本研究存在样本量过小、未对甲减患者进行简单分层、未进行认知和抑郁的可逆性研究等缺陷,研究结论存在明显局限性,需要更进一步研究论证。

参考文献

- Sharma K, Behera JK, Sood S, *et al.* Study of cognitive functions in newly diagnosed cases of subclinical and clinical hypothyroidism[J]. J Nat Sci Biol Med, 2014,5(1):63-66
- 张媛媛,王鲁宁,解恒革. 原发甲状腺功能减退症患者认知功能损伤的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011,27(12):979-982
- Bathla M, Singh M, Relan P. Prevalence of anxiety and depressive symptoms among patients with hypothyroidism[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2016,20(4):468-474
- Cotrena C, Branco LD, Kochhann R, *et al.* Quality of life, functioning and cognition in bipolar disorder and major depression: A latent profile analysis[J]. Psychiatr Res, 2016,241:289-296
- Gill DJ, Freshman A, Blender JA, *et al.* The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2008,23(7):1043-1046
- 吴晔,陈芳,俞正炎,等. 原发性甲状腺功能减退患者认知功能的研究[J]. 上海医学, 2002,7:408-410
- Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, *et al.* Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006,91(1):145-153
- 陈小燕,余金龙,黄燕萍,等. 甲状腺功能减退症与亚临床甲状腺功能减退症患者认知功能的比较[J]. 中国行为医学科学, 2008,17(12):1078-1079
- Demartini B, Masu A, Scarone S, *et al.* Prevalence of depression in patients affected by subclinical hypothyroidism[J]. Panminerva Med, 2010,52(4):277-282
- Williams MD, Harris R, Dayan CM, *et al.* Thyroid function and the natural history of depression: findings from the Caerphilly Prospective Study (CaPS) and a meta-analysis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2009,70(3):484-492
- Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, *et al.* Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2000,53(6):733-737
- Prinz PN, Scanlan JM, Vitaliano PP, *et al.* Thyroid hormones: positive relationships with cognition in healthy, euthyroid older men[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1999,54(3):M111-116
- Morris MS. The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline[J]. Adv Nutr, 2012,3(6):801-812
- Zhou Y, Chen Y, Cao X, *et al.* Association between plasma homocysteine status and hypothyroidism: a meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2014,7(11):4544-4553
- Dong J, Yin H, Liu W, *et al.* Congenital iodine deficiency and hypothyroidism impair LTP and decrease C-fos and C-jun expression in rat hippocampus[J]. Neurotoxicology, 2005,26(3):417-426
- Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR, *et al.* fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism[J]. Brain, 2006,129(Pt 11):2923-2930
- Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies[J]. Am J Psychiatry, 2004,161(11):1957-1966

(收稿日期:2016-08-03)

(修回日期:2016-09-03)