

· 论 著 ·

共患糖尿病的抑郁症患者皮质醇分泌节律的研究

仲爱芳, 王晓辉, 何益民, 宋梓祥, 陈 琪, 徐乐平

[摘要] 目的 探讨同时伴有糖尿病的抑郁症患者皮质醇分泌节律的特点, 及其在抑郁症患者所发生的糖尿病病理机制中的意义。方法 确诊糖尿病的抑郁症 30 例(观察组)测定 8:00、16:00、24:00 血浆皮质醇浓度, 同时测定空腹血糖、糖负荷后 2 h 血糖, 并与正常糖代谢的抑郁症 30 例(对照组)进行对照。结果 ①观察组 8:00、16:00、24:00 血浆皮质醇浓度分别为 (607 ± 269) nmol/L、 (416 ± 178) nmol/L、 (376 ± 264) nmol/L, 显著高于对照组 (485 ± 178) nmol/L、 (290 ± 154) nmol/L、 (173 ± 117) nmol/L, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。②观察组皮质醇分泌节律消失者为 73.3%, 显著高于对照组的 46.7% ($P < 0.05$)。③观察组 8:00、24:00 的血浆皮质醇浓度与空腹血糖值正相关(r 值分别为 0.338、0.418, $P < 0.05$)。结论 下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱可能是抑郁患者产生糖尿病的重要机制之一。

[关键词] 糖尿病; 抑郁症; 皮质醇; 分泌节律

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2011)02-0140-03

The diurnal rhythm of cortisol secretion in patients with comorbidity of depression and diabetes: a clinical control study

ZHONG Ai-fang, WANG Xiao-hui, HE Yi-min, SONG Zi-xiang, CHEN Qi, XU Le-ping. Department of Clinical Laboratory, 102 Hospital of PLA, Changzhou, Jiangsu 213003, China

[Abstract] **Objective** To study the characteristics of diurnal rhythm of cortisol secretion in depression patients with diabetes. **Methods** Two groups including depressed patients with newly diagnosed diabetes (case group, $n = 30$), depressed patients with normal glucose metabolism (control group, $n = 30$), undertook the assessment of rhythm in cortisol secretion at 3 time point (8:00, 16:00, 24:00) and fasting plasma glucose, 2h plasma glucose after 75g glucose loading measurement before administration. **Results** It was showed that the plasma cortisol levels in test group at time point of 8:00, 16:00, 24:00 were significantly higher than those in control group [(607 ± 269) nmol/L vs (485 ± 178) nmol/L; (416 ± 178) nmol/L vs (290 ± 154) nmol/L; (376 ± 264) nmol/L vs (173 ± 117) nmol/L; all $P < 0.05$]. The loss of normal diurnal rhythm of cortisol secretion were significantly more often in case group than in control group (73.3% vs 46.7%, $P < 0.05$). Plasma cortisol levels at 8:00, 24:00 were positively correlated with fasting plasma glucose in test group ($r = 0.338, 0.418$; both $P < 0.05$). **Conclusion** Depressed patients with diabetes have higher plasma and abnormal rhythm of cortisol secretion cases. This may play a very important role in the pathomechanism of diabetes in depression.

[Key words] diabetes; depression; cortisol; rhythm of cortisol secretion

近有研究发现, 抑郁症患者中糖尿病有高发趋势^[1]。糖尿病的发生, 使抑郁症患者的治疗难度增大, 并显著加重了经济负担, 但目前对两者易于共病的发生原因尚无定论。一些研究者提出假说^[2-3], 认为抑郁患者存在的下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴病理机制, 但目前针对这一假说进行的验证性研究较少。为此, 本文研究伴有糖尿病的抑郁症患者皮质

醇分泌节律的特点, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 一般情况 2007 年 1 月至 2008 年 7 月精神科的住院患者。入组标准: ①年龄 18 ~ 60 岁; ②符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版的复发性抑郁症(抑郁发作次数 ≥ 2 次)诊断标准, 17 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD17)评分 ≥ 18 分; ③无精神病性症状; ④体质指数(BMI) $18.5 \sim 23.9$ kg/m²^[4]; ⑤研究前 6 个月内无重大的应激性生活事件; ⑥研究前至少 2 周, 未使用过可能影响 HPA 轴功能的药物

作者简介: 仲爱芳(1974-), 女, 江苏东台人, 硕士, 主治医师, 从事生化免疫工作

作者单位: 213003 江苏常州, 解放军 102 医院检验科

通讯作者: 徐乐平, E-mail: lepingxu@163.com

(抗抑郁药、神经阻滞剂、糖皮质激素等)、影响血糖水平的药物(口服降糖药、胰岛素)。排除标准:①同时患有高血压、恶性肿瘤、糖尿病以外的其他内分泌疾病、脑器质性疾病;②妊娠期女性。均获本人及监护人签署的知情同意书,共 60 例。根据患者是否同时伴发糖尿病分为 2 组,每组 30 例(男、女性各 15 例),两组间的年龄、性别相互匹配。

1.1.1 共患糖尿病的抑郁症组(观察组) 首次确诊糖尿病的抑郁症患者,诊断标准为空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L 和(或)餐后 2 h 血糖(2hPG) ≥ 11.1 mmol/L。年龄(44.1 ± 5.0)岁;BMI 为(21.7 ± 1.6) kg/m²;抑郁症病程 2~36 个月,中位时间 12 个月;本次抑郁发作病期 0.5~3.5 月,中位数 1.4 个月;HAMD17 评分(29.2 ± 5.7)分;有抗抑郁药物治疗史者 14 例,无治疗者 16 例;FPG(7.6 ± 1.6) mmol/L, 2hPG(14.6 ± 2.8) mmol/L。

1.1.2 正常糖代谢的抑郁症组(对照组) 均为正常糖代谢的抑郁症患者,FPG < 5.6 mmol/L、2hPG < 7.0 mmol/L,年龄(43.0 ± 8.8)岁;BMI(21.3 ± 1.9) kg/m²;抑郁症病程 5~60 个月,中位数 18 个月;本次抑郁发作病期 0.7~3.0 个月,中位时间 1.7 个月;HAMD17 评分(28.5 ± 5.9)分;有抗抑郁药物治疗史者 17 例、无治疗史者 13 例;FPG(5.2 ± 0.5) mmol/L, 2hPG(6.3 ± 1.4) mmol/L。

上述资料中,观察组 FPG、2hPG 均显著高于对照组(均 $P > 0.01$),其余各项的组间差异无显著性(均 $P > 0.05$)。

1.2 研究方法

1.2.1 量表评定 于入组当日,由固定的 1 名精神科高年资主治医师负责 HAMD17 量表评定,计算 17 项总分。

1.2.2 皮质醇分泌节律检测 于受试者入组后的第 3 天进行。方法为患者同日内抽取静脉血 3 次(试验当日 8:00、16:00、24:00),注入肝素抗凝管备测;本测定进行以前,受试者暂不接受抗抑郁药物治疗,可予认知治疗、注意加强监护,有失眠者选用阿普唑仑 0.4~0.8 mg/d,睡前顿服。放射免疫法测定皮质醇,试剂盒由北京科美公司提供,批号为 080925,使用放射免疫 γ 计数仪完成检测。

1.2.3 皮质醇分泌节律消失的定义^[5] 16:00 或 24:00 血浆皮质醇水平/8:00 血浆皮质醇水平 $\geq 50\%$ 者为皮质醇分泌节律消失(16:00、24:00 同时符合定义者,仍计为 1 例)。

1.2.4 糖代谢指标测定 于受试者入组次日(第 2 天)进行,抽取空腹静脉血测定 FPG 后,进行 75 g 口

服葡萄糖耐量试验、测定 2hPG 值。糖代谢指标测定前,观察组除饮食控制外、暂不使用降糖药物。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 进行统计分析。观察组、对照组各时点血浆皮质醇浓度以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数值比较采用 t 检验;观察组、对照组皮质醇分泌节律消失率的比较采用 χ^2 检验;各时点血浆皮质醇浓度与糖代谢指标的相关性分析采用 Spearman 相关分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组各时点血浆皮质醇浓度的比较 见表 1。

表 1 两组各时点血浆皮质醇浓度的比较(nmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	血浆皮质醇浓度		
		8:00	16:00	24:00
观察组	30	607 \pm 269 *	416 \pm 178 **	376 \pm 264 **
对照组	30	485 \pm 178	290 \pm 154	173 \pm 117

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.2 两组血浆皮质醇分泌节律消失率的比较 观察组皮质醇分泌节律消失为 73.3% (22/30),显著高于对照组的 46.7% (14/30),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.444, P = 0.035$)。

2.3 各时点血浆皮质醇浓度与糖代谢指标的相关性分析 观察组 8:00、24:00 的血浆皮质醇浓度,与 FPG 值呈正性相关关系(r 值分别为 0.338、0.418, P 值分别为 0.022、0.012),余变量间的相关性无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组血浆皮质醇浓度与糖代谢指标的相关分析(r 值)

皮质醇 检测时间	观察组($n=30$)		对照组($n=30$)	
	FPG	2hPG	FPG	2hPG
8:00	0.338 *	0.242	0.237	0.243
16:00	0.240	0.169	0.205	0.234
24:00	0.418 *	0.281	0.264	0.257

注: Spearman 相关分析,* $P < 0.05$

3 讨论

与抑郁症相关的神经内分泌研究,多数集中在对 HPA 轴功能的研究。一系列证据表明,抑郁症患者存在显著的 HPA 轴的功能紊乱,如肾上腺皮质增生、促肾上腺皮质激素升高、糖皮质激素受体功能减退等^[5],研究发现,抑郁症患者皮质醇水平显著升高,皮质醇昼夜节律改变、地塞米松抑制试验脱抑制

等,并与抑郁症状间存在密切的联系,可随抑郁症状在治疗后的缓解而有所恢复^[6]。

在本研究中,同时患有糖尿病的抑郁症患者较具有正常糖代谢功能的抑郁症患者,有更为增高的昼夜皮质醇水平,并有更多的患者出现皮质醇分泌节律的消失。目前认为,皮质醇节律是反映 HPA 轴功能敏感性最强的指标^[7],因此,上述结果提示共患糖尿病的抑郁症患者存在更为显著的 HPA 轴功能异常。相关性分析进一步发现,在共患糖尿病的抑郁症患者中,作为 HPA 轴功能受损程度标志的血浆皮质醇水平,与患者的糖代谢功能受损程度之间有着正性的关联性。本次研究支持 HPA 轴功能异常与抑郁症患者所发生的糖尿病有关的假说。

既往对糖尿病患者 HPA 轴功能的研究结果提供了另一个角度的佐证。研究发现^[8],即使不伴有显著抑郁症状的糖尿病患者也存在 HPA 轴功能的异常改变,患者有血皮质醇、尿皮质醇水平的显著增高。众所周知,皮质醇是一种重要的升糖激素(hyperglycemic hormone)^[9-10],皮质醇增加糖原分解、减少肝脏部位的糖原合成、并刺激糖异生;皮质醇也可影响对葡萄糖转运子的功能,使外周组织中的葡萄糖利用的减少、内源性葡萄糖产生增加^[11-12]。此外,皮质醇对胰岛 β 细胞分泌胰岛素的抑制作用,也可导致高血糖的发生。上述机制表明皮质醇水平与胰岛素抵抗存在密切关系^[13]。

综上所述,以皮质醇分泌节律消失、高皮质醇血症为特征的 HPA 轴功能紊乱,可能是连接抑郁症、糖尿病病理机制的一个“结点”,与抑郁患者中糖尿病的发生有关,并可能是抑郁患者共患糖尿病的重要病理机制之一。

【参考文献】

[1] Eaton WW, Armenian H, Gallo J, et al. Depression and risk for onset of type II diabetes: a prospective population based study[J].

Diabetes Care, 1996,19(10):1097-1102.

- [2] Golden SH. A review of the evidence for a neuroendocrine link between stress, depression and diabetes mellitus[J]. Curr Diabetes Rev, 2007,3(2):252-259.
- [3] Kyrou I, Tsigos C. Stress mechanisms and metabolic complications[J]. Horm Metab Res, 2007,39(5):430-438.
- [4] 傅祖植. 开展与肥胖症相关课题的研究是新世纪的迫切任务[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2000,16(2):65.
- [5] Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM. The role of corticotrophin releasing factor in depression and anxiety disorders[J]. J Endocrinol, 1999,160(1):1-12.
- [6] Kunugi H, Ida I, Owashi T, et al. Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a multicenter study[J]. Neuropsychopharmacology, 2006,31(2):212-220.
- [7] 张炜,汤正义,黄昉,等. 诊断库欣综合征时多种检查方法的比较[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005,21(5):402-404.
- [8] Caetano MS, Silva Rdo C, Kater CE. Increased diagnostic probability of subclinical Cushing's syndrome in a population sample of overweight adult patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2007,51(10):1118-1127.
- [9] Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulator and preparative actions[J]. Endocr Rev, 2000,21(1):55-89.
- [10] Kleiman A, Tuckermann JP. Glucocorticoid receptor action in beneficial and side effects of steroid therapy: lessons from conditional knockout mice[J]. Mol Cell Endocrinol, 2007,275(1):98-108.
- [11] Fehm HL, Kern W, Peters A. The selfish brain: competition for energy resources[J]. Prog Brain Res, 2006,153(1):129-140.
- [12] Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE, et al. Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001,86(2):245-250.
- [13] 郑大东. 军队干部代谢综合征现状与防治策略[J]. 东南国防医药, 2008,10(4):283-284.

(收稿日期:2010-10-22;修回日期:2011-01-08)

(本文编辑:潘雪飞; 英文编辑:王建东)