



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.021

· 继续教育园地 ·

# 糖尿病患者合并抑郁症的危险因素及干预措施的研究进展

戈欣 蔡春风

【摘要】 随着糖尿病合并抑郁发病率的升高,导致该疾病发生发展的原因及应对策略成为关注的焦点,本文综述了糖尿病合并抑郁的发病原因、危险因素、评估工具和干预措施的研究进展,旨在提高医护人员对糖尿病患者合并抑郁的认识,为相关干预提供参考。

【关键词】 糖尿病合并抑郁; 发病原因; 危险因素; 评估工具; 干预措施

【中图分类号】 R587.1;R749

【文献标识码】 A

随着生活水平提高、饮食结构改变、社会压力不断增大,糖尿病的全球发病率不断升高。据报道,截至 2015 年,共有 160 万人死于糖尿病及其代谢综合征,预计 2030 年糖尿病患病人数将达到 3.36 亿。糖尿病患者抑郁的患病率是普通人群的 2 倍。糖尿病合并抑郁的严重程度、并发症、治疗阻力和死亡率比单独发病更严重<sup>[2]</sup>。近年来,糖尿病的发病率不断增高,糖尿病合并抑郁的发病率也随之上升。目前,关于糖尿病合并抑郁相关危险因素的研究较多,但综合其发病原因探讨临床评估工具、干预方法的研究较少。本文从发病原因、危险因素、评估工具和干预措施几个方面阐述糖尿病合并抑郁的研究现状,旨在为医护人员提供糖尿病合并抑郁系统性的认识。

## 一、糖尿病合并抑郁的原因

目前,糖尿病合并抑郁的发病原因尚不清楚。与欧洲和美国比较,东亚地区的 2 型糖尿病(T2DM)患者的抑郁患病率较低(英国 9.3%、美国 10.6%、西班牙 32.7%、中国 6.1%)<sup>[3]</sup>。有研究指出两病之间存在双向关联,并认为这种联系可能以环境、遗传因素为介导,存在共同的潜在生物学机制<sup>[4]</sup>。目前,大部分关于糖尿病共病抑郁生理病理机制的研究集中在下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴、免疫炎症系统、胰岛素抵抗的作用及神经影像学改变方面。具体包括:(1)HPA 轴与炎症系统激活后导致皮质醇和促炎细胞因子水平增加。一方面,高水平皮质醇通过激活交感神经促进去甲肾上腺素和肾上腺素释放,抵消胰岛素的合成作用,导致胰岛素抵抗和 T2DM;另一方面,血浆高皮质醇作用于海马中丰富的糖皮质激素受体,长期血糖控制不佳及微小血管损害可导致神经发生和突触可塑性减低、海马细胞凋亡,最终引起情绪改变。(2)胰岛素作用于下丘脑,通过改变神经元的电兴奋性来调解某些特定的效应神经元,进而调节进食行为,维持下丘脑能量及海马记忆。中枢胰岛素抵抗可能导致神经可塑性受损、受体调节或神经递质释放过程受损及胰岛素的稳态或炎症反应功能受损,表现为调节代谢能力障碍,

导致认知和情绪功能受损<sup>[5]</sup>。(3)糖尿病和抑郁患者可见大脑皮层视觉诱发电位(VEP)成分 P300 潜伏期明显延长,脑电图(EEG)定量分析 A 波段的功率降低<sup>[4]</sup>。

## 二、糖尿病合并抑郁的危险因素

1. 社会人口学因素:糖尿病并发抑郁与年龄、性别和居住环境有关<sup>[1,4,6]</sup>。研究表明,40~65 岁糖尿病患者抑郁症的发病率高于 40 岁以下及 65 岁以上的糖尿病患者。糖尿病并发抑郁男性的发病率为 14%,女性为 43%<sup>[4]</sup>。

2. 疾病因素:研究表明,糖尿病合并抑郁的发生与使用胰岛素治疗<sup>[7]</sup>、糖化血红蛋白(HbA1c)水平高、糖尿病并发症多<sup>[6]</sup>、病程较长<sup>[8]</sup>有关。一项 Meta 分析结果显示,抑郁的发生与糖尿病并发症明显相关,包括糖尿病足、心血管病变、眼部并发症及性功能障碍<sup>[9]</sup>。另有研究报道,维生素 B<sub>6</sub>缺乏与抑郁有关,补充足量的维生素 B<sub>6</sub>可能预防糖尿病合并抑郁的发生<sup>[10]</sup>。

3. 分子遗传学因素:近年来研究表明,T2DM 的同胞复发风险和家族性糖尿病聚集与炎症基因有关,这可能也在抑郁症的起源中发挥了作用<sup>[11]</sup>。华深等<sup>[12]</sup>认为囊泡单胺转运蛋白 2 基因(VMAT2)上的 rs363371 增加了糖尿病患者发生抑郁的风险。李艳艳等<sup>[13]</sup>则通过实验发现,微小 RNA(miR)-25 不仅调节胰岛 β 细胞 insulin1 基因控制胰岛素合成,且其相对表达量可反映 T2DM 并发抑郁症的风险,其水平越低,抑郁症发生风险越高;血清 miR-107 相对表达量 ≥ 9.242 或 miR-124 相对表达量 ≥ 4.595 时,T2DM 并发抑郁的风险增加。

4. 社会心理因素:研究发现,影响糖尿病合并抑郁的社会心理因素包括社会支持、文化程度、婚姻状况、社会地位<sup>[10]</sup>、经济状况<sup>[14]</sup>、负性生活事件(包括童年逆境)、职业等。Leone 等<sup>[14]</sup>研究发现糖尿病并发抑郁与较低的经济收入有关。Simayi 等<sup>[10]</sup>研究表明,文化程度和社会地位偏低是糖尿病并发抑郁的危险因素。

5. 生活方式因素:一项纳入 879 例 T2DM 患者的基础护理研究发现,抑郁症状评分每增加 1 分,就会导致水果蔬菜摄入不足和足部护理的风险增加 10%<sup>[14]</sup>,表明可能存在一种相互强化的现象,即较差的自我护理依从性可能会升高血糖水平,进而可能导致抑郁症状<sup>[15]</sup>。研究也证实,睡眠质量低、低水平的慢波睡眠可能是糖尿病并发抑郁的危险因素<sup>[10]</sup>。Simayi

作者单位:430070 武汉,武汉大学护理学院(戈欣、蔡春风);武汉大学人民医院内分泌科(戈欣)

通讯作者:蔡春风,E-mail:1660433132@qq.com

等<sup>[10]</sup>认为,目前尚无足够的证据证实规律性锻炼与糖尿病并发抑郁的相关性。

### 三、糖尿病合并抑郁的评估工具

贝克抑郁自评量表(BDI)<sup>[16]</sup>是应用最为广泛的抑郁症状自评量表之一,第一版 BDI-I 于 1961 年编制,第二版 BDI-II 于 1996 年修订,共包含 21 个条目。抑郁量表(CES-D)<sup>[17]</sup>由美国国立精神卫生研究所于 1977 年编制,该量表共有 20 个条目,与其他抑郁自评量表相比,更着重于个体的情绪体验,较少涉及抑郁时的躯体症状。患者健康问卷(PHQ)-9<sup>[18]</sup>共有 9 个条目,是一个简便、有效的抑郁障碍自评量表,在抑郁症诊断的辅助和症状严重程度评估方面,均具有良好的信度和效度。抑郁自评量表(SDS)由 Zung 等<sup>[19]</sup>于 1965 年编制,由 20 个条目构成,分数越高提示抑郁程度越高,目前已在国内普遍应用。

### 四、糖尿病合并抑郁的干预措施

#### 1. 药物管理

(1)抗抑郁药物:在糖尿病合并抑郁患者的药物治疗中,主要包括抗抑郁药物和降糖药物。常用的抗抑郁药物主要有三环类抗抑郁药(TCA)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、选择性 5-羟色胺(HT)再摄取抑制剂(SSRI)、5-HT 及去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂(SNRI)。TCA 导致食欲和体重增加、血糖增高,糖尿病患者不宜使用。SSRI 可降低食欲和血糖水平,但不同程度地升高罗格列酮、甲苯磺丁脲、格列吡嗪的血药浓度,因此使用 SSRI 时需注意监测血糖。SNRI 比 SSRI 起效更快、疗效更显著,因此适用于 SSRI 治疗效果不满意的患者<sup>[4]</sup>。有报道第二代抗抑郁药物(SGAs)在美国抑郁症治疗中使用频率增高<sup>[7]</sup>。除了氯氮平,口服的 SGAs 还包括阿立哌唑、阿塞那平、布雷哌唑、伊潘立酮、鲁拉西酮、奥氮平、帕利哌酮、喹硫平、利培酮或齐拉西酮。虽然研究证实使用 SGAs 有增加新发糖尿病的风险,但在进行血糖控制和强化治疗的糖尿病患者中使用 SGAs 的影响并不明确。Xing 等<sup>[7]</sup>在单纯抑郁和已有糖尿病的美国人群中直接比较了 SGAs 和非 SGAs 抑郁治疗在糖尿病相关住院或药物强化的风险,发现使用 SGA 并未增加事件风险。这可能是因为 SGAs 通过生化效应和体重增加对 HbA1c 产生负面影响,而对抑郁的有利影响可能会减轻这些影响。因此,在临床用药方面,不仅需要考虑药物本身的安全性,还要取决于该药物的有效性以及临床实践中对患者使用药物期间的安全监测能力。

(2)降糖药物:Bai 等<sup>[20]</sup>对降糖药物与抑郁相关性的研究进行了 Meta 分析,包括胰岛素和非胰岛素治疗、胰岛素和口服降糖药物、胰岛素和非药物治疗。其中,有 13 项研究比较了胰岛素和非胰岛素治疗,结果表明,与非胰岛素治疗的患者比较,使用胰岛素治疗会增加 T2DM 患者的抑郁风险( $OR = 1.59$ ,  $95\% CI 1.41 \sim 1.80$ ,  $P < 0.001$ );17 项研究比较了胰岛素和口服降糖药物,结果表明,胰岛素显著增加了抑郁风险( $OR = 1.61$ ,  $95\% CI 1.35 \sim 1.93$ ,  $P < 0.001$ );6 项研究对比胰岛素和非药物治疗,结果表明,使用胰岛素增加了抑郁风险( $OR = 1.89$ ,  $95\% CI 1.25 \sim 2.88$ ,  $P = 0.002$ )。以上结果均提示胰岛素虽然为治疗药物,但同时对于糖尿病合并抑郁的发生具有较大风险,因此临床在选择降糖药物上,对于有糖尿病合并抑郁风险的患

者应慎用胰岛素治疗。

近来有报道显示,二甲双胍可通过逆转脑损伤发挥神经保护作用<sup>[21]</sup>。Akimoto 等<sup>[3]</sup>通过对日本 T2DM 成年患者进行用药观察,发现二肽基肽酶-IV(DPP-IV)抑制剂可降低糖尿病患者抑郁的风险,这可能是因为 DPP-IV 降解胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和胃抑制肽等肠促胰岛素。而 DPP-IV 抑制剂可阻断 DPP-IV 的降解过程,升高体内 GLP-1 的浓度。GLP-1 及其受体分布在大脑的不同区域并表达,一旦海马、新皮质和小脑、大脑中的 GLP-1 受体被激活,就可促进神经退行性疾病如阿尔兹海默病、帕金森病和多发性硬化症的神经保护。另外,GLP-1 及其受体激动剂也被证实可通过血脑屏障,激活大鼠大脑中 GLP-1 受体,改善抑郁行为。

(3)其他药物:在过去十年里,研究已证明大脑是一个对胰岛素敏感的器官,胰岛素受体广泛分布于大脑。胰岛素对大脑的作用包括调节认知和情绪在内的神经行为。Cai 等<sup>[22]</sup>通过实验证明,星形胶质细胞是胰岛素信号控制情绪和行为的重要靶点。星形胶质细胞胰岛素信号调节 Munc18c 磷酸化和 syntaxin-4 依赖的 ATP 胞排作用,进而调节突触前多巴胺能神经元活动和多巴胺释放。因此,星形胶质细胞胰岛素受体缺陷的小鼠脑片多巴胺释放受损,抑郁行为增加。在未来,开发针对星形胶质细胞生物学方面的新药物,可以为糖尿病和非糖尿病患者的情绪和行为障碍治疗提供一种新的方法。此外,Penckofer 等<sup>[23]</sup>通过随机对照试验证明补充维生素 D 可以改善 T2DM 女性患者的心情和健康状态,提示在预防或治疗女性 T2DM 患者合并抑郁时可适当补充维生素 D。

2. 心理干预:糖尿病作为一种慢性终身性疾病,由此所引发的各种临床症状和并发症本身会产生一定的负性情绪,这可能与糖尿病病程长、需要长期控制饮食、接受药物治疗、疾病无法治愈等有关<sup>[24]</sup>。糖尿病合并抑郁后,由于两病的双向作用会导致负面情绪相互影响,患者可能出现情绪波动,最严重时可能导致患者自杀。美国一项调查结果显示,在有抑郁症状的 T2DM 患者中,87% 没有咨询过心理健康专业人员,77% 没有服用抗抑郁药物,这与病耻感有很大关系<sup>[25]</sup>。因此,治疗糖尿病患者除了控制血糖,还应注意患者的心理状态,及时、彻底地治疗抑郁障碍不仅对改善患者情绪、提高生活质量非常重要,而且对于 T2DM 患者控制血糖水平、延缓并发症发生、降低心血管疾病等发病率和死亡率也有重要意义<sup>[26]</sup>。心理干预作为一种非药物性的治疗手段,对 T2DM 患者的各种生理、心理障碍具有调节作用。近年来已有多项研究证明正念干预等心理干预可有效提高老年 T2DM 合并抑郁患者的整体生存质量,对其生理、心理和社会关系也有改善作用。

3. 自我管理教育:Reimer 等<sup>[8]</sup>发现可以通过加强自我管理教育减轻糖尿病患者的痛苦,改善糖尿病相关的抑郁症状。糖尿病合并抑郁患者由于情绪波动较大,在血糖控制、依从性等方面的管理难度更大,因此临床医护人员在治疗期间和随访方面需要更加耐心和精细化。蒋菊芳等<sup>[27]</sup>将 75 例糖尿病合并抑郁患者随机分为干预组和对照组,干预内容包括院内评估、提供支持性教育、与患者共同制定自我管理计划、电话回访 12 个月,结果表明延续性自我管理教育有助于提高患者的健康知识水平,改善其糖代谢及抑郁症状,提高生活质量。



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.022

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.022

· 继续教育园地 ·

## 糖尿病与常见食管疾病相关性的研究进展

周明华 郑世华 樊发超

**[摘要]** 糖尿病引起的胃肠功能紊乱可累及整个消化道,其中食管病变却很少被关注。实际上糖尿病引起的食管病变发病率明显高于胃轻瘫,且严重损害患者生活质量,而部分患者早期无明显临床表现,往往容易被忽视。糖尿病亦被认为与食管癌发生的风险存在相关性。因此,糖尿病患者早期行食管相关性检查并积极早期治疗可有效改善预后。本文对近年来关于糖尿病与食管疾病相关性的研究进展进行简要综述。

**[关键词]** 糖尿病; 胃肠功能紊乱; 食管疾病

**[中图分类号]** R451

**[文献标识码]** A

作者单位:443003 湖北宜昌,三峡大学第一临床医学院 宜昌市中心人民医院消化内科

通讯作者:郑世华, E-mail:406171269@qq.com

综上,糖尿病和抑郁作为威胁人类健康的两大疾病,互为彼此的影响因素。近年来,糖尿病合并抑郁的发病率不断上升,是典型的生理合并心理性疾病。因此,医护人员要正确认识糖尿病合并抑郁的发生原因和影响因素,及时采取措施,避免诱发因素的同时制定有效的干预策略,对预防疾病发生、减轻患者痛苦、提高其生活质量具有重要作用。

### 参考文献

- [1] Mansori K, Shiravand N, Shadmani FK, et al. Association between depression with glycemic control and its complications in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(2):1555-1560.
- [2] Park M, Reynolds CF 3rd. Depression among older adults with diabetes mellitus[J]. *Clin Geriatr Med*, 2015, 31(1):117-137.
- [3] Akimoto H, Tezuka K, Nishida Y, et al. Association between use of oral hypoglycemic agents in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and risk of depression: A retrospective cohort study[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2019, 7(6):1-8.
- [4] 任宇,方铭,俞俊,等.糖尿病抑郁共病治疗管理研究进展[J]. *药学实践杂志*, 2018, 36(4):297-300.
- [5] 陆亚娜,黄刚,赵莲萍.2型糖尿病共病抑郁的神经生理生理机制研究进展[J]. *中华精神科杂志*, 2020, 53(3):263-266.
- [6] Wang D, Shi L, Li L, et al. Subthreshold depression among diabetes patients in Beijing: Cross-sectional associations among sociodemographic, clinical, and behavior factors[J]. *J Affect Disord*, 2018, 237(1):80-86.
- [7] Xing S, Kim S, Schumock GT, et al. Risk of Diabetes Hospitalization or Diabetes Drug Intensification in Patients With Depression and Diabetes Using Second-Generation Antipsychotics Compared to Other Depression Therapies[J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2018, 20(3):1-7.
- [8] Reimer A, Schmitt A, Ehrmann D, et al. Reduction of diabetes-related distress predicts improved depressive symptoms: A secondary analysis of the DIAMOS study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0181218.
- [9] Albasheer OB, Mahfouz MS, Solan Y, et al. Depression and related risk factors among patients with type 2 diabetes mellitus, Jazan area, KSA: A cross-sectional study[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(2):117-121.
- [10] Simayi A, Mohemaiti P. Risk and protective factors of co-morbid depression inpatients with type 2 diabetes mellitus: a meta analysis[J]. *Endocr J*, 2019, 66(9):793-805.
- [11] Sartorius N. Depression and diabetes[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2018, 20(1):47-52.
- [12] 华深,喻悦国,刘晓波,等.糖尿病伴抑郁患者囊泡单胺转运蛋白 2

由于城市化、老龄化和生活方式的改变以及肥胖症发病率的上升,糖尿病的患病率逐年升高,至 2045 年,全球糖尿病患者人数预计将会增至 6.289 亿<sup>[1]</sup>。糖尿病是一个累及多系统的疾病,其中消化系统是受糖尿病影响的主要系统之一,近 75%

- 基因的多态性[J]. *中国心理卫生杂志*, 2021, 35(1):32-36.
- [13] 李艳艳,张会杰.2 型糖尿病合并抑郁症患者血清 miR-25, miR107, miR124 水平及意义[J]. *临床心身疾病杂志*, 2020, 26(6):8-19.
  - [14] Leone T, Coast E, Narayanan S, et al. Diabetes and depression comorbidity and socio-economic status in low and middle income countries (LMICs): a mapping of the evidence[J]. *Global Health*, 2012, 8(39):1-10.
  - [15] Holt RI, de Groot M, Golden SH. Diabetes and Depression[J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14(6):491.
  - [16] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1961, 1(4):561-571.
  - [17] Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population[J]. *Appl Psychol Meas*, 1977, 1(3):385-401.
  - [18] Costantini L, Pasquarella C, Odone A, et al. Screening for depression in primary care with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9): A systematic review[J]. *J Affect Disord*, 2021, 15(279):473-483.
  - [19] Zung WW, Richards CB, Short MJ. Self-rating depression scale in an outpatient clinic: further validation of the SDS[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1965, 13(6):508-515.
  - [20] Bai X, Liu Z, Li Z, et al. The association between insulin therapy and depression in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(11):1-13.
  - [21] El Massry M, Alaeddine LM, Ali L, et al. Metformin: A Growing Journey from Glycemic Control to the Treatment of Alzheimer's Disease and Depression[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(12):2328-2345.
  - [22] Cai W, Xue C, Sakaguchi M, et al. Insulin regulates astrocyte gliotransmission and modulates behavior[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(7):2914-2926.
  - [23] Penckofer S, Byrn M, Adams W, et al. Vitamin D Supplementation Improves Mood in Women with Type 2 Diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 9(7):1-11.
  - [24] 李瑞花,王凯亮,李洪梅,等.2 型糖尿病患者血糖波动与焦虑抑郁的相关性研究[J]. *临床内科杂志*, 2016, 66(6):415-416.
  - [25] Binsaleh AY, Perez A, Popovici I, et al. Impact of Antidepressant Use on Healthcare Utilization among Individuals with Type 2 Diabetes and Depression Symptoms in the United States: Sociodemographic, Clinical, and Behavioral Factors Matter[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(9):1904.
  - [26] 孙苗,王军奎,姬新才,等.2 型糖尿病患者抑郁评分与左室射血分数的相关性研究[J]. *临床内科杂志*, 2018, 35(2):127-128.
  - [27] 蒋菊芳,张紫娟,徐玉芳,等.延续性自我管理教育在糖尿病合并抑郁症患者康复中的应用效果[J]. *中华现代护理杂志*, 2016, 22(4):493-496.

(收稿日期:2021-03-16)

(本文编辑:张一冰)