

· 综述 ·

糖尿病抑郁共病治疗管理研究进展

任宇, 方铭, 俞俊, 徐峰 (南方医科大学附属奉贤医院, 上海 201400)

[摘要] 糖尿病患者有较高的抑郁症患病风险, 可对患者的主观幸福感和生活质量产生不利影响, 并可能增加降糖治疗的不遵从性。糖尿病患者的抑郁可通过心理治疗及药物方式得到有效缓解, 及时有效地治疗抑郁症可以显著提高糖尿病患者的生活质量, 减轻患者的心理负担, 促进降糖治疗的有效开展。针对糖尿病抑郁共病的相关危险因素、共病诊断、慢性病治疗管理等方面的研究进展作一综述。

[关键词] 糖尿病; 抑郁; 共病; 治疗管理

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)04-0297-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.003

Recent progress in chronic disease medication therapy management : diabetes comorbidity with depression

REN Yu, FANG Ming, YU Jun, XU Feng (Fengxian Hospital, Southern Medical University, Shanghai 201400, China)

[Abstract] Patients with diabetes have higher risks of depression that may adversely affect subjective well-being and quality of life, and may increase the non-compliance of glycemic control. Depression in diabetic patients can be effectively relieved by psychotherapy and medication therapy, which can significantly improve the quality of life for diabetic patients, alleviate the psychological burden of patients and promote the effective development of glycemic control. This article reviews the research progress in the hazards, comorbidity identification and managements related to depression with diabetes mellitus.

[Key words] diabetes; depression; comorbidity; medication therapy management

1 糖尿病与抑郁症共病现状

糖尿病是一种慢性疾病, 目前尚无彻底治愈的方法, 患者需要长期监测血糖、终生用药、严格按照医生指导进行饮食和运动管理, 这会造成患者生活的不便, 极大地影响糖尿病患者的生活质量。糖尿病发展的最终结局是其他重要脏器组织的并发症, 患者常会因此背负沉重的心理压力, 产生负面情绪。长期高血糖导致机体出现应激样反应, 血浆皮质醇、胰高血糖素、生长激素等水平上升, 皮质醇活性发生改变, 上述变化使患者更容易出现焦虑和抑郁情绪。长期治疗产生大量的治疗费用, 给患者及家庭带来沉重的经济负担, 这些均导致许多糖尿病患者最终并发抑郁症。

最新研究表明, 一方面, 糖尿病患者有较高的抑

郁症患病风险。同仅患有糖尿病的患者相比, 并发抑郁症的糖尿病患者其生活质量更低。国内外流行病学研究显示, 约 30% 的糖尿病患者合并有抑郁症状, 其中 10% 为中-重度抑郁^[1]。调查数据表明, 2 型糖尿病患者抑郁症发生率为 10.8%。糖尿病患者并发抑郁症的风险是非糖尿病患者的 2 倍。糖尿病并发抑郁症患者的病死率比仅患有糖尿病患者亦有增加^[2]。

另一方面, 抑郁症增加糖尿病的发病风险, 基于以下几点原因: ①个体在经历生活事件应激时, 皮质醇分泌亢进, 大量的皮质醇会降低机体组织对葡萄糖的利用, 拮抗胰岛素, 同时增加中间代谢产物如丙酮酸和乳酸等在肝脏合成葡萄糖, 增加血糖来源, 使血糖升高, 促进糖尿病的发生发展。②抑郁作为负性情绪, 使糖尿病患者对自身疾病预后、人际关系等方面的认知产生偏差, 增加了对负性生活事件的应激频率和强度, 从而构成慢性心理应激。由此通过影响患者的下丘脑、边缘系统的情绪环路, 导致神经内分泌、神经免疫调节系统发生变化, 最终使患者胰高血糖素升高或胰岛素敏感性减弱, 诱发胰岛素抵抗状态^[3]。③情绪障碍本身可直接引起免疫功能异

[基金项目] 上海临床药理学创新研究项目(2016-YY-01-16); 上海医院药学科研项目(2017-YY-02-17)

[作者简介] 任宇, 硕士研究生, Email: renyu1007@qq.com

[通讯作者] 徐峰, 教授, 博士生导师, 研究方向: 社会心理药理学, Email: xuf@smu.edu.cn

常,导致糖尿病发生的概率增加。④抑郁症患者饮食缺乏控制,降糖治疗依从性差,血糖控制不理想。有抑郁症状的人群其 2 型糖尿病的发病率增加,抑郁情绪是糖尿病发病的重要危险因素,抑郁症患者更易罹患 2 型糖尿病^[4]。

糖尿病与抑郁症共病导致临床结局变差:同时患有这两种疾病的患者出现疾病相关并发症的可能性,比只患其中一种疾病的患者高出 2 倍,因为另一种疾病的存在,导致 2 种疾病的预后都变得更差,包括疾病的严重程度、治疗抵抗和病死率增加,治疗费用明显上升,生活质量和自我管理能力下降,预期寿命缩短^[5]。

我国中医对糖尿病抑郁症共病早有见解,唐·王焘《外台秘要》即云“消渴病人悲哀憔悴伤也”;金·刘元素《三消篇》亦称“夫消渴者或因饮食服饵失宜,或因耗乱精神,过违其度”。世界卫生组织(WHO)将糖尿病归为与生活方式有关的非传染性慢性疾病,并强调心理应激在其发生发展中的重要作用。通常认为,在抑郁症和糖尿病之间存在一种双向的联系^[6]。抑郁症患者不易遵守饮食和减肥建议,容易发生肥胖,而肥胖是糖尿病很强的风险因子^[7,8]。因此,针对抑郁症的有关行为的改变和干预是否对糖尿病的预防提供裨益值得大规模研究。

2 糖尿病并发抑郁症相关危险因素

糖尿病并发抑郁症相关危险因素有很多。①年龄:40~65 岁糖尿病患者抑郁症的发病率高于 40 岁以下、65 岁以上的糖尿病患者。②性别:与女性密切相关,男 14%,女 43%^[9]。③病程:大于 5 年者的抑郁症患病率为 5 年以内者的 2~3 倍;病程长、高空腹血糖均为糖尿病共病抑郁的危险因素,预示当前阶梯式药物增加治疗模式下,随着病程的延长不能长期有效维持正常血糖,且加速胰岛细胞的功能衰退,使患者面临更多的身心反应。④家族史:并发抑郁症的糖尿病患者 30% 有家族史,无抑郁症的糖尿病患者仅 3% 有家族史。⑤肥胖: BMI > 25 的糖尿病患者并发抑郁症的比例显著高于 BMI < 25 的患者。⑥并发症:数量以及严重程度也是危险因素之一。⑦负性生活事件:长期治疗、生活方式改变、担心并发症、经济负担等,以及其他负性情绪。有研究分析显示婚姻关系失和也是重要的危险因素之一。

3 糖尿病与抑郁症共病的机制

越来越多的文献指出这两种严重的长期疾病之

间的双向关联,两种联系可由环境因素和遗传因素介导,两者之间可能存在共有的潜在生物学机制^[10]。糖尿病与抑郁症在神经内分泌学、神经生物化学和神经电生理等方面具有相关性。具体而言,①在神经内分泌学方面,抑郁症患者进行口服葡萄糖耐量试验时,胰岛素第一时相分泌高峰延迟,胰岛素敏感性下降,产生胰岛素抵抗;1 型糖尿病患者生长激素水平明显高于健康人群,可能与血糖控制不佳有关;而抑郁发作时,生长激素分泌过度;给予雌二醇既可增加糖尿病患者的胰岛素水平及敏感性,改善胰岛素抵抗,又能增加抑郁症患者的 5-羟色胺(5-HT)受体数量、促进神经递质的转运和吸收,增加去甲肾上腺素(NE)合成,改善抑郁症患者的恶性心境。③在神经生物化学方面,糖尿病和抑郁症患者可能都有 5-HT 和 NE 分泌的紊乱,5-HT 降低,但 NE 的改变有争议。③在神经电生理方面,糖尿病和抑郁症患者均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。

糖尿病与抑郁症可能有其共同的生物学起源。英国皇家精神科医学院的 Moulton 及其同事对 2 型糖尿病与抑郁症共同生物学起源的积累证据进行了分析^[11]。他们发现两者可能都源于先天免疫的过度激活,从而导致细胞因子-调停炎症反应通过下丘脑-垂体-肾上腺轴损伤调控。这些通路可导致胰岛素耐受、心血管疾病、抑郁、2 型糖尿病的风险或病死率增加。抑郁或作为对促炎细胞因子直接作用于大脑的应答而发生。全面地理解 2 型糖尿病与抑郁的共同起源可促进两种疾病的同时治疗,调节抑郁与 2 型糖尿病中上游生物标记物,在某些情况下,可整体预防和控制两种慢性、衰弱性疾病的发生发展。

牛津大学由 Flint 主持的研究发现重度抑郁患者的线粒体脱氧核糖核酸(mtDNA)数量增加,端粒 DNA 缩短。研究指出,个体若感受到外部潜在的威胁,作为一种应激保护反应,个体可出现一系列的代谢反应改变。在某种意义上,抑郁或可被认为是对应激的代谢反应。对应激产生应答时 mtDNA 数量发生改变,提示细胞能量变化,表明细胞能量与重度抑郁有一定联系,有望成为诊断、识别抑郁的一类新的生物标志物^[12]。同样的,研究表明线粒体功能缺陷会引起糖尿病,其可能的发病机制有:①由致病性线粒体基因突变所引起的线粒体功能降低可引起胰岛素抵抗,从而可能导致糖尿病。②线粒体基因变异导致胰岛素分泌缺陷,线粒体基因变异是导致

β细胞功能缺陷的原发性因素之一,同时在葡萄糖毒性和脂毒性共同作用下可形成恶性循环,并可能最终导致2型糖尿病的发生。③线粒体基因突变诱导细胞凋亡使2型糖尿病患者胰岛β细胞数量减少^[13]。

英国伦敦大学国王学院精神病学研究所的 Is-mail 博士认为,糖尿病并发抑郁症的患者比仅患有糖尿病的患者血液中炎性反应标志物更多。更高的炎症水平可能会很好地解释糖尿病与抑郁症之间的联系。但是具体联系目前尚不清楚。一种可能的解释是:炎症反应导致大量不同的应激。很多炎症标记物都与抑郁症有着某种联系^[14]。

4 糖尿病与抑郁症共病诊断

当前,限于疾病发病机制的复杂性和社会公众的认知误区,临床对抑郁症的诊断率偏低。虽可使用筛查工具有效识别抑郁症患者,但糖尿病患者中抑郁症的诊断率仍然偏低,相当多的抑郁症仍未得到诊治。在1型或2型成人糖尿病患者中,有1/4~1/3的患者会出现明显的抑郁症状,但仅10%~15%的患者得到明确诊断^[15]。在诊断方面,目前国内最常用ICD-10诊断标准。ICD-10要求抑郁发作诊断必须具备至少2项核心症状及2项以上附加症状。核心症状:情绪低落、乐趣缺乏、精力不足;附加症状:集中注意和主动注意的能力降低、自我评价和自信心降低、自罪观念和无价值感、认为前途暗淡、自伤或自杀的观念或行为、睡眠障碍、食欲下降。若上述症状持续至少2周,且并非继发于酒精或药物滥用、药物治疗、内科疾病或居丧反应、能引起明显日常活动或社会职业功能损害等情况,更应给予关注。当医生面对血糖控制不佳、治疗依从性差、常有疼痛和其他躯体不适主诉及医患关系不佳的糖尿病患者时,更应高度怀疑抑郁症的可能。

要注意区别糖尿病并发抑郁症与糖尿病心理痛苦,此两种情况相关但又有区别。范德比尔特大学医学中心心理糖尿病学专家 Snoek 教授及其同事开展了一项研究^[16],旨在区分糖尿病患者并发抑郁症与糖尿病心理痛苦,他们发现,抑郁症情况更为复杂,被定义为存在特定严重程度与持续期的明显症状。糖尿病患者中的抑郁或部分由于患有慢性、自我管理的疾病带来的心理痛苦,但或也不仅限于此种关系。糖尿病心理痛苦是个人针对患糖尿病、糖尿病管理、糖尿病并发症的情绪反应。虽然上述两种心理状态存在部分重叠,但却不完全同义。研究人员指出:两者都与较差的治疗依从性与血糖管理

结局有关,但似乎不是源于同一潜在病因^[17]。未来应注意区分,建立有针对性的治疗方案。常规筛查抑郁症和糖尿病相关性窘迫,适当治疗和加强随访,对于提高糖尿病患者的生活质量和降低医疗成本至关重要^[18]。

5 糖尿病与抑郁症共病管理

糖尿病是最需要心理和行为管理的慢性疾病,因为抑郁症和糖尿病的共病现象具有普遍性,美国糖尿病学会推荐在糖尿病患者中常规进行抑郁症筛查(尤其是那些依从性差的患者),共病抑郁症的患者应长期监测糖尿病症状和危险因素的进展情况,包括血糖、饮食、运动、吸烟和药物依从性。鉴于糖尿病患者并发抑郁症多数是患病产生心理负担造成的,因此糖尿病共病抑郁症给予抗抑郁治疗具有良好效果,有助于糖尿病患者的血糖控制^[19]。糖尿病并发抑郁症的治疗主要有3个方面:自我管理教育、心理治疗和药物治疗。①和糖尿病的自我管理一样,针对抑郁症的自我管理模式——基于评估的治疗,提高患者自身对糖尿病的认识,也证明比常规治疗更加可行和有效。②开展糖尿病科普教育,缓解患者的焦虑、抑郁和社会心理压力,心理治疗联合糖尿病教育的方法,对抑郁症状和血糖控制均有较好的作用。④选择使用合适的抗抑郁药。常用抗抑郁药主要有三环类抗抑郁药(TCA)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRI)、5-HT及NE再摄取抑制剂(SNRI)。三环类抗抑郁药物易导致食欲增多、体重增加、血糖增高,糖尿病患者不宜使用。单胺氧化酶抑制剂相对其他抗抑郁药物不良反应更多,且增加患者对胰岛素的敏感性、易发生低血糖反应。SSRI可降低食欲,降低血糖,能使糖尿病和抑郁症均达到理想的治疗效果,鉴于此类抗抑郁药(除西酞普兰外)能不同程度地增加罗格列酮、甲苯磺丁脲、格列吡嗪的血药浓度,因此建议应用时应有规律地监测血糖浓度;值得注意的是,本类代表药物氟西汀与胰岛素同用后,低血糖的发生风险增加,故不宜选用氟西汀。SNRI类代表药物文拉法辛起效比SSRI快,疗效显著,对SSRI治疗效果不满意的患者有效。

根据德国波鸿鲁尔大学身心医学部的 Petrak 博士及其同事的研究^[20],当前我们对糖尿病共病抑郁症的筛查与治疗还不充分。虽然有经过验证的筛查糖尿病患者抑郁的工具可供使用,除非后续有合适的治疗方式,否则这些诊断工具的效果始终受到限制。由于糖尿病与抑郁症共病的不良影响,针对

这类患者的治疗策略应同控制血糖一样,将其作为糖尿病治疗结局的一个标记物来进行治疗管理。通过给予 SSRI 药物治疗和/或心理治疗,改善血糖控制情况^[20]。但是,尚需进一步的研究和验证以获得更为充分的循证医学证据。

6 小结

抑郁是糖尿病患者常见的心境障碍,对患者的主观幸福感和生活质量有不利影响,并可能增加降糖治疗不顺从性。糖尿病中的抑郁可通过心理及药物方式得到有效治疗,及时有效地治疗抑郁症可以显著提高糖尿病患者的生活质量,减轻患者的心理负担,促进降糖治疗的有效开展。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] BOT M, POUWER F, ZUIDERSMA M, *et al.* Association of coexisting diabetes and depression with mortality after myocardial infarction[J]. *Diabetes Care*, 2012,35(3):503-509.
- [3] 刘玉梅,张德芹,李玉红. 2型糖尿病与抑郁症生物学相关性研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008(7):808-809.
- [4] KENDRICK T, PILIING S. Common mental health disorders-identification and pathways to care: NICE clinical guideline[J]. *Br J Gen Pract*, 2012, 62(594):47-49.
- [5] SNOEK FJ, BREMMER MA, HERMANN S. Constructs of depression and distress in diabetes: Time for an appraisal[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015,3(6):450-460.
- [6] GOLDEN SH, LAZO M, CARMETHON M, *et al.* Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes[J]. *JAMA*, 2008,299(23):2751-2759.
- [7] ENGUM A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study[J]. *J Psychosom Res*, 2007,62(1):31-38.
- [8] CARNETHON MR, BIGGS ML, BARZILAY JI, *et al.* Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults: the cardiovascular health study[J]. *Arch Intern Med*, 2007,167(8):802-807.
- [9] BRAIZAT O, FEINN R, ABBOTT G, *et al.* Relationship style and glycaemic control in women with type 2 diabetes: The mediating role of psychological distress[J]. *Stress Health*, 2018;1-6.
- [10] CAI N, CHANG S, LI Y, *et al.* Molecular signatures of major depression[J]. *Curr Biol*, 2015,25(9):1146-1156.
- [11] TU HP, HSIEH HM, LIU TL, *et al.* Prevalence of depressive disorder in persons with type 2 diabetes: A national population-based cohort study 2000-2010[J]. *Psychosomatics*, 2017,58(2):151-163.
- [12] MOULTON CD, PICKUP JC, ISMAIL K. The link between depression and diabetes: The search for shared mechanisms[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015,3(6):461-471.
- [13] 陈 敏,王晓霞. 线粒体基因组与糖尿病的研究进展[J]. 临床医学工程, 2010,17(6):157-160.
- [14] ISMAIL K, MOULTON CD, WINKLEY K, *et al.* The association of depressive symptoms and diabetes distress with glycaemic control and diabetes complications over 2 years in newly diagnosed type 2 diabetes: A prospective cohort study[J]. *Diabetologia*, 2017,60(10):2092-2102.
- [15] 赵书亮. 2型糖尿病合并抑郁的影响因素研究[D]. 北京:北京师范大学, 2012.
- [16] SCHMIDT CB, POTTER VAN LOON BJ, TORENSMA B, *et al.* Ethnic minorities with diabetes differ in depressive and anxiety symptoms and diabetes-distress[J]. *J Diabetes Res*, 2017,2017:1-11.
- [17] 刘雪莲,李春卉. 糖尿病痛苦对社区老年糖尿病患者生活质量的影响研究[J]. 吉林医药学院学报, 2018,39(1):14-16.
- [18] DIETER T, LAUERER J. Depression or diabetes distress? [J]. *Perspectives Psychiatric Care*, 2018,54(1):84-87.
- [19] FISHER L, POLONSKY WH, HESSLER DM, *et al.* Understanding the sources of diabetes distress in adults with type 1 diabetes[J]. *J Diabetes Complicat*, 2015,29(4):572-577.
- [20] PETRAK F, BAUMEISTER H, SKINNER TC, *et al.* Depression and diabetes: Treatment and health-care delivery[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015,3(6):472-485.

[收稿日期] 2018-01-24 [修回日期] 2018-05-11

[本文编辑] 李睿旻