

抑郁症共病 2 型糖尿病患者血浆脑源性神经营养因子水平及其影响因素研究

金莹, 孙喜蓉, 黄瑛, 龚恒芬, 袁杰

上海市浦东新区精神卫生中心二病区, 上海市, 200124;浦东新区卫生系统优秀青年医学人才培养计划 (PWRq2012-04)

摘要:目的 研究抑郁症并发 2 型糖尿病中的血浆脑源性神经营养因子 (BDNF) 的水平变化, 为探讨抑郁症共病 2 型糖尿病的病因提供一定依据。**方法** 根据有无合并 2 型糖尿病将 2012 年 6 月至 2013 年 6 月于本院就诊的 283 例抑郁症患者, 分为抑郁症伴糖尿病组 (81 例) 和单纯抑郁症组 (202 例), 同时选取同期来本院进行体检的 94 例健康体检者为对照组。采用酶联免疫吸附法测定血浆 BDNF 浓度。分析 3 组的血浆 BDNF 水平, 同时分析抑郁症伴糖尿病组 BDNF 不同水平与各因素 (性别、婚姻、年龄、教育情况、饮酒、吸烟及负性事件)、抑郁程度及病程的关系。**结果** 3 组血浆 BDNF 水平的差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其中抑郁症不伴糖尿病组、抑郁症伴 2 型糖尿病组血浆 BDNF 水平显著低于健康对照组 ($P<0.05$), 而抑郁症伴 2 型糖尿病组血浆 BDNF 水平显著低于抑郁症不伴糖尿病组 ($P<0.05$)。抑郁症伴糖尿病组中, 不同年龄、受教育水平、吸烟史、负性生活事件及抑郁症病程血浆 BDNF 水平的差异无统计学意义 ($P>0.05$), 而女性、丧偶、有饮酒史及重度抑郁的血浆 BDNF 水平显著降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 并发 2 型糖尿病的抑郁症患者血浆 BDNF 水平较低, 且与女性、丧偶、有饮酒史及重度抑郁有关

关键词: 抑郁症; 2 型糖尿病; 脑源性神经营养因子; 抑郁程度

Association between Brain Derived Neurotrophic Factor and patients with depression and type 2 diabetes mellitus comorbid

JIN ying, SUN xi rong, HUANG ying, GONG heng fen, YUAN jie

Pudong mental health center, Shanghai 200124, China

Abstract: Objective To investigate the role of BDNF in patients with depression complicated with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and provide reference for the exploration of pathogeny of depression complicated with T2DM. **Methods** A total of 283 depressive patients, treated from June 2012 to June 2013 in our hospital, are included in this study. According to the onset of T2DM, the patients are assigned into T2DM+depression group ($n=81$) and depression-only group ($n=202$). Meanwhile, 94 healthy subjects from our hospital are selected as control group. Plasma BDNF concentrations were measured by ELISA. The plasma BDNF levels were investigated among three groups. In T2DM+depression group, the association of BDNF with clinical factors

(gender, marriage, age, education, drinking, smoking and negative events) and the degree of depression were further analyzed. **Results** Statistically significant differences are observed in the levels of plasma BDNF among 3 groups ($P<0.05$). Compared with control group, there are lower BDNF levels in T2DM+depression group and depression-only group ($P<0.05$). Lower BDNF level is observed in T2DM+depression group versus depression-only group ($P<0.05$). In T2DM+depression group, no statistically significance is found on the plasma level of BDNF between different levels of age, education level, negative life events and depression duration ($P>0.05$). However, the plasma levels of BDNF of female, widowed, a history of smoking and severe depression are lower than the corresponding project ($P<0.05$). **Conclusion** Plasma BDNF concentrations are lower in depressive patients with diabetes, related with female, widowed, a history of smoking and severe depression, may playing an important role in the development of T2DM in patients with depression.

Key words: Deprssion; Type 2 diabetes mellitus(T2DM); Brain derived neurotrophic factor (BDNF); Degree of depression

抑郁症和 2 型糖尿病均为高患病率、高致残性的慢性疾病，成为 21 世纪人类身心健康的重要威胁。大量研究发现抑郁症与 2 型糖尿病相互影响，抑郁症增加了 2 型糖尿病的发病率，反之 2 型糖尿病患者抑郁症的患病率显著高于普通人群^[1-2]。两种疾病虽然互为风险因素，但二者关联的生物学原因至今仍不明确。脑源性神经营养因子（Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF）是一种神经养因子，被证实对抑郁症和 2 型糖尿病的发病均有重要影响^[3-4]。故本研究检测抑郁症共病 2 型糖尿病患者血浆 BDNF 水平，同时分析其与临床病理参数及抑郁症的关系，现将结果报道如下。

1.对象和方法

1.1 研究对象

选择 2012 年 6 月至 2013 年 6 月期间在我院心境障碍科就诊的单相抑郁症患者，符合 ICD-10 单相抑郁发作诊断标准，汉密尔顿抑郁量表 17 项（HAMD-17）评分 ≥ 17 分，共纳入研究对象 283 例，其中男性 126 例，女性 157 例，年龄范围为 18~60 岁，平均年龄为（45.7 \pm 12.5）岁；抑郁程度：轻中度（HAMD 17~24 分）199 例，重度（HAMD ≥ 24 分）84 例。根据 1999 年世界卫生组织（WHO）糖尿病诊断及分型标准将 283 例患者分为抑郁症伴糖尿病组和单纯抑郁症组。抑郁症伴糖尿病组：81 例，其中男性 22 例，女性 59 例，年龄范围为 18~58 岁，平均年龄为（46.2 \pm 13.7）岁，其中轻中度 48 例，重度 33 例。单纯抑郁症组：202 例，其中男性 104 例，女性 98 例，年龄范围为 20~60 岁，平均年龄为（43.4 \pm 10.9）岁；抑郁程度：轻中度 151 例，重度 51 例。同时选取同期来本

院进行体检的94 例健康体检者为对照组， 其中男性 30 例，女性 64 例，年龄范围为 18~59 岁，平均年龄为（45.6±11.2）岁，均未合并躯体及精神疾病史。抑郁症伴糖尿病组、单纯抑郁症组及对照组的年龄及性别比例的差异无统计学意义，具可比性。

1.2 研究方法

1.2.1 问卷调查

自制人口学调查问卷采集患者的性别、婚姻、年龄、教育情况、饮酒史、吸烟史及负性事件。采用汉密尔顿抑郁量表 17 项调查抑郁发作程度。其中 HAMD 评分值<8 分，无抑郁；17>评分值≥8 分，为轻度抑郁；24>评分值≥17 分，为中度抑郁；评分值>24 分，为重度抑郁。以上问卷均由统一培训的调查员，在同一时间内，将问卷发放至抑郁症伴糖尿病组、单纯抑郁症组及对照组的受访者中，统一完成后由调查员收回。

1.2.2 ELASA 法测定血浆 BDNF 水平

6：00~9：00 肘静脉抽取全血 4ml，检测标本予抗凝，离心、分离血浆，置于-70℃条件储存备用。采用美国 RayBioteck 公司的 Human-BDNF-ELISA 试剂盒测定血浆 BDNF 水平，采用 ELX800 酶标仪（美国 BIO-TEK 公司）依据酶联免疫吸附试验步骤及试剂盒说明书测定，建立 BDNF 校正曲线及进行浓度分析。

1.4 数据统计分析

比较 3 组血浆 BDNF 水平，分析抑郁症伴糖尿病组 BDNF 不同水平与临床因素、抑郁程度及病程的关系。数据采用 SPSS 15.0 软件进行统计分析。计数资料以“率”表示并行 χ^2 检验，计量资料以“均数±标准差”表示，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 SNK 法，检验水准 $\alpha=0.05$,

2.结果

2.1 三组间血浆 BDNF 水平的比较

3 组血浆 BDNF 水平的差异有统计学意义（ $F=28.457$ ， $P=0.002$ ），其中抑郁症不伴糖尿病组、抑郁症伴 2 型糖尿病组血浆 BDNF 水平显著低于健康对照组(分别 $q=5.981$ ， $P=0.007$ ； $q=5.483$ ， $P=0.012$)，而抑郁症伴 2 型糖尿病组血浆 BDNF 水平显著低于抑郁症不伴糖尿病组（ $q=4.514$ ， $P=0.025$ ）。

表 1 各组受试者血浆 BDNF 水平比较

组别	例数	血浆 BDNF 水平 (pg/ml)	F 值	P 值
对照组	94	121.08±25.14	28.457	0.002
单纯抑郁症组	202	80.26±10.53		
抑郁症伴糖尿病组	81	67.60±14.45		

2.2 抑郁症伴糖尿病组血浆 BDNF 水平与相关因素的关系

根据小标题，应该比较三组内部不同因素特征组别的血浆 BDNF 水平，应该在行中体现统计量值和 P 值。比如，性别比较；表内的统计比较结果是谁跟谁的比较？如果是三组间男性血浆 BDNF 水平的差异的比较结果，那女性的呢？

抑郁症伴糖尿病组中， 不同年龄、受教育水平、吸烟史及负性生活事件血浆 BDNF 水平的差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），而女性、丧偶及有饮酒史者的血浆 BDNF 水平显著降低，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表 2。

表 2 抑郁症伴糖尿病组血浆 BDNF 水平与相关因素的关系分析

因素	<i>n</i>	BDNF 值	t 或 F 值	P 值
性别			6.574	0.004
男性	22	71.53±7.55		
女性	59	63.59±5.12		
年龄(岁)			13.124*	0.356
<20	3	64.72±2.53		
20~	7	67.43±4.07		
30~	20	68.35±5.14		
40~	30	63.23±5.18		
50~	21	58.28±3.18		
婚姻			22.062*	0.012
未婚	4	65.87±4.12		
已婚	57	69.35±5.62		
丧偶	11	56.67±5.35		
教育			12.582*	0.227
初中以下	11	61.49±2.58		
高中	50	68.18±3.00		
大专以上	20	64.23±6.47		
饮酒史			7.728	0.000
有	3	58.08±4.96		
无	78	69.76±3.86		
吸烟史			2.368	0.775
有	17	65.55±4.74		
无	64	64.43±5.46		
负性事件			2.054	0.954
有	3	66.79±1.55		

注：*表示统计值为 F 值

2.3 抑郁症伴糖尿病组血浆 BDNF 水平与抑郁症病程、程度的关系

问题同 2.3， 应该纵列比较，进行趋势性检验

抑郁症伴糖尿病组不同抑郁症病程血浆 BDNF 水平的差异无统计学差异（ $P>0.05$ ），重度抑郁者的血浆 BDNF 水平低于轻中度（ $P<0.05$ ）。见表 3。

表 3 抑郁症伴糖尿病组血浆 BDNF 水平与抑郁症病程及程度的关系

因素	<i>n</i>	BDNF 值	t 或 F 值	P 值
抑郁病程(年)			11.284*	0.665
<1	4	67.45±4.18		
1~	37	65.91±3.26		
5~	23	63.72±2.16		
10~	17	63.19±1.13		
抑郁程度			6.225	0.002
轻中度	48	68.87±7.56		
重度	33	54.34±8.35		

注：*表示统计值为 F 值

3.讨论

抑郁症是 2 型糖尿病发病的危险因素之一，国内外研究发现，抑郁症患者患 2 型糖尿病的风险比普通人群高 42%~60%，且随抑郁症严重程度的增加而增加，2 型糖尿病患者发生抑郁症的比率亦高于正常人，为健康人群的 2 倍^[5-6]。二者共病属于一种心身疾病，病因机制复杂，两者共同的生物学因素研究日益得到重视。

本研究入组抑郁症患者 283 例，其中并发 2 型糖尿病 81 例，占 28.6%，其中重度抑郁症 33 例（40.74%），高于 WHO 在 2007 的调查结果^[7]，以及 Anderson 等的调查结果^[8]，这估计与在我院心境障碍科就诊的抑郁症患者以中、重度抑郁症居多有关。

BDNF是神经营养因子中最具代表性的成员之一，对多种神经元具有促进生长、分化、营养、保护的作用。根据“神经营养假说”，认为人类的抑郁障碍和脑部BDNF的表达降低及功能下调有关。既往的研究发现抑郁症患者中枢及外周BDNF水平均下降，而经过抗抑郁治疗后其BDNF水平下降的

现象可被逆转^[9-10]。此外, BDNF能调节能量平衡、胰岛素抵抗、体脂分布、在食物摄取和躯体活动度, BDNF浓度下降在2型糖尿病和肥胖的发病机制中起着重要作用^[11]。本研究结果显示, 抑郁症患者的BDNF水平低于健康对照组 ($P<0.05$), 提示抑郁症患者的BDNF表达降低, 而与不伴2型糖尿病的抑郁症患者相比, 共病2型糖尿病的抑郁症患者血浆BDNF水平更低, 以上差异均存在统计学差异, 与以往的研究结果一致^[12-14]。鉴于此, 本研究推测BDNF水平降低可能在抑郁症患者共病糖尿病的发展中起到了一定作用, 极有可能为抑郁症共病2型糖尿病的病理机制之一。对BDNF水平进行监测, 或许可以提示抑郁症共病2型糖尿病的病情发展及预后。

本研究还发现女性、丧偶、有吸烟史、重度抑郁的抑郁症患者血浆 BDNF 水平更低于其他病例组, 以往研究也发现女性、丧偶、吸烟、重度抑郁是抑郁症和 2 型糖尿病共病的危险因素^[15-16]。由此本研究推论该类人群 BDNF 水平下降更明显, 增加了胰岛素抵抗, 影响了能量代谢, 是他们更易并发 2 型糖尿病的生物因素之一。

以往不同领域的研究证实了 BDNF 水平下降在抑郁症、2 型糖尿病各自病因学中的重要性, 而本研究结果则显示了 BDNF 水平下降在抑郁症与 2 型糖尿病共病状态时的意义, 我们认为 BDNF 浓度下降是抑郁症和 2 型糖尿病共病的风险因素, 是研究抑郁症、2 型糖尿病生物学同源性的一个重要线索。

由于抑郁症和 2 型糖尿病并发单因素疾病, 致病因素非常复杂, 所以不能说某一因素改变就一定患病。本研究以小样本为基础, 且采取的病例对照研究是一种回顾性研究方法, 不可避免地受一些人为因素影响, 易导致结果出现偏差, 今后需要大样本的资料重复验证。

参考文献:

- [1] Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, et al. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus [J]. A meta-analysis. *Diabetologia*, 2006, 49(5): 837-845.
- [2] Golden SH, Lazo M, Carnethon M, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes [J]. *JAMA*, 2008, 299(23):2751-2759.
- [3] Bmnoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11(8):1169-1180.
- [4] Fujinami A, Ohta K, Obayashi H, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance [J]. *Clin Biochem*, 2008, 41(10-11):812-7.

- [5] 胡茂荣, 寻广磊, 国效峰, 等. 抑郁症对糖尿病发病和发展的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(3): 225-226.
- [6] 管晓波, 陆峥. 糖尿病与抑郁症共病研究进展[J]. 世界临床药物, 2013, 34(6): 364-368.
- [7] 唐芳, 王丽君, 黎秋元等. 产科优质护理服务减少产妇抑郁效果观察[J]. 实用预防医学, 2014, 21(4): 463-465.
- [8] 伍明, 李梅笑. 抑郁障碍与基底节区脑梗死患者早期运动障碍加重的关系[J]. 实用预防医学, 2013, 20(8): 1013-1015.
- [9] 张玉梅, 张志珺, 沙维伟, 等. 抑郁症患者治疗前后血清脑源性神经营养因子水平变化及相关因素分析[J]. 中华精神科杂志, 2009, 42(4): 210-214.
- [10] 李则挚. 脑源性神经营养因子在抑郁症发作病理机制中的作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2010, 30(6): 651-655.
- [11] Rao AA, Sridhar GR, Srinivas B, et al. Bioinformatics analysis of functional protein sequences reveals a role for brain-derived neurotrophic factor in obesity and type 2 diabetes mellitus [J]. Med Hypotheses, 2008, 70(2): 424-429.
- [12] Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2007, 50: 431-438.
- [13] Lambert GW, Schlaich MP, Esler MD. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) release from the human brain in patients with type 2 diabetes--possible influence of venous anatomy and comorbid major depressive disorder [J]. Diabetologia, 2007, 50(9): 2027-2028.
- [14] 周建新, 陈莉明, 白学军, 等. 老年 2 型糖尿病患者并发抑郁症与脑源性神经营养因子的相关性[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(2): 126-130.
- [15] 张娟, 毕艳, 沈山梅, 等. 2 型糖尿病患者抑郁的患病率及相关危险因素分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(10): 796-799.
- [16] 杨成龙, 蔡文治, 黄海刚, 等. 2 型糖尿病共病抑郁症的危险因素分析[J]. 中国全科医学, 2011, 14(26): 2956-2958.