

糖尿病并发抑郁症的研究进展

李冬霞¹, 陈文进², 朱晓燕², 刘宇健¹

(1.上海体育学院运动与健康科学教育部重点实验室, 上海 200438;

2.第二军医大学基础医学院生理教研室, 上海 200433)

摘要: 抑郁症在糖尿病人群中的发病率显著高于非糖尿病人群, 是糖尿病的重要并发症之一。抑郁与下丘脑-垂体-肾上腺素轴的活动相关, 可导致升糖激素增多, 胰岛素分泌水平降低。近年来, 糖尿病并发抑郁症的潜在机制研究愈来愈受到医学界的重视。高血糖氧化应激状态下产生的过多自由基, 以及与之伴随的高分子氧化损伤可能在糖尿病诱导抑郁的发生过程中起到重要作用。同时, 炎症与线粒体的功能损伤可能也参与了抑郁在糖尿病患者的发展过程。糖尿病引发的神经系统的改变, 包括神经递质的改变, 重要区域的结构变化, 神经细胞凋亡的发生等, 都可能是其抑郁症高发的原因。本文主要阐述糖尿病并发抑郁症的研究进展。

关键词: 糖尿病; 抑郁症; 机制; 神经科学

中图分类号: R395.1

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.14.008

文章编号: 1006-1959(2018)14-0020-04

Research Progress of Diabetes Mellitus Complicated with Depression

LI Dong-xia¹, CHEN Wen-jin², ZHU Xiao-yan², LIU Yu-jian¹

(1.Key Laboratory of Sports and Health Science, Ministry of Education, Shanghai Institute of Physical Education, Shanghai 200438,

China; 2.Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: The incidence of depression in diabetic mellitus population is significantly higher than that of non-diabetic people, and it is one of the important complications of diabetes mellitus. Depression is associated with activity in the hypothalamic-pituitary-adrenergic axis, which can lead to an increase in glycosides and a decrease in insulin secretion. In recent years, the research on the potential mechanism of diabetes mellitus complicated with depression has received more and more attention from the medical community. Excessive free radicals produced by hyperglycemia and oxidative stress may be important in the process of diabetes-induced depression. At the same time, inflammation and mitochondrial functional impairment may also be involved in the development of depression in diabetic mellitus patients. Changes in the nervous system caused by diabetes mellitus, including changes in neurotransmitters, structural changes in important areas, and the occurrence of neuronal apoptosis, may be the cause of high incidence of depression. This article focuses on the research progress of diabetes mellitus complicated with depression.

Key words: Diabetes mellitus; Depression; Mechanism; Neuroscience

糖尿病 (diabetes mellitus) 是一个世界性的问题, 影响着全世界约 346 百万的人的生活质量^[1]。它是以高血糖为主要特点的慢性代谢性疾病, 临床常见的包括 1 型糖尿病和 2 型糖尿病, 而 2 型糖尿病患者约占 90%^[2]。抑郁症 (depression) 是一种较为常见的心理疾病, 主要表现为持续的情绪低落, 思维的迟钝, 兴趣缺失等^[3]。目前的研究发现, 糖尿病会引起神经系统结构和功能上的改变^[4], 致使患者出现心理功能上的紊乱, 如焦虑和抑郁, 从而影响机体的功能和患者的生活质量。我们课题组主要关注的是糖尿病抑郁症的相关机制研究。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 81672266, 31671213, 31371164, 31271270)

作者简介: 李冬霞 (1993.1-), 女, 江苏南通人, 硕士研究生, 研究方向: 运动生理学。陈文进 (1997.2-), 男, 安徽安庆人, 本科, 研究方向: 临床医学

通讯作者: 刘宇健 (1966.12-), 男, 上海人, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 炎症的信号转导机制, 运动损伤与修复

1 糖尿病和抑郁之间的关系

据统计, 抑郁在糖尿病人群中的发病率较高, 占到糖尿病患者总数的 1/3, 是非糖尿病患者的 2 倍, 而且 1 型糖尿病的抑郁行为更为常见^[3,5,6]。动物实验的研究表明^[5,7], 糖尿病小鼠在抑郁行为实验强迫游泳悬尾实验和自主活动中的不动时间相对有所延长, 这也就验证了糖尿病可出现一些抑郁行为的变化。1 型或 2 型糖尿病患者的抑郁行为与较高的血糖有着密切的联系, 一方面高血糖在抑郁形成过程中发挥着重要作用; 另一方面, 患者并发抑郁后血糖很难得到有效的控制, 从而加重胰岛素抵抗, 加快糖尿病的进程, 血糖控制和代谢进一步恶化, 并且增加了慢性并发症的风险^[7-10]。

糖尿病的病因较为复杂, 尤其是 2 型糖尿病, 大多与肥胖, 体力活动减少, 久坐的生活方式以及一些饮食习惯等有关^[7]。除了以上的危险因素, 有研究表明^[8], 抑郁可能会增加 2 型糖尿病的风险。一方面,

横断面研究和前瞻性研究表明,抑郁行为会对血糖代谢产生消极的影响^[7];另一方面,约 50% 抑郁症患者的皮质醇水平较高,继而导致肥胖,胰岛素抵抗和 2 型糖尿病,表明抑郁作为 2 型糖尿病的危险因素,可能是抑郁患者身体代谢情况逐渐下降的结果^[8]。

抑郁和糖尿病两者相互联系。抑郁是糖尿病较为常见的并发症之一,若得不到有效的治疗,可加重糖尿病或是其他并发症的进程。同样,抑郁也可能也会影响机体的代谢,继发 2 型糖尿病。所以这两者需要我们引起足够的重视。

2 糖尿病并发抑郁的可能机制

将抑郁和代谢相关的疾病联系起来的因素有很多,包括炎症的增多,胰岛素的抵抗,氧化应激,线粒体的功能障碍^[11]。

2.1 氧化应激 高血糖使得机体内葡萄糖自身氧化,产生较多的自由基,而抗氧化的谷胱甘肽减少,氧化应激和抗氧化系统处于失衡的状态,这在糖尿病的病理过程中起着重要的作用^[3,12]。过多的自由基会损害一些高分子物质,如脂肪、碳水化合物、蛋白质和核酸类物质,从而产生氧化损伤^[13]。近年来,越来越多的研究表明,氧化应激和脂肪氧化参与焦虑和抑郁的病理过程^[9]。

除上述因素,氮化系统在精神障碍性疾病中发挥着重要作用,如焦虑和抑郁^[14,15]。在高糖的条件下,抗氧化聚合体功能降低,NO 和超氧阴离子的反应增多,产生过多的过氧硝酸盐,形成羟自由基,这是“氮化应激”的过程^[16]。在病理条件下,形成的氧亚硝酸盐的自由基来扩大活性氧的有害影响,还会破坏线粒体功能和能量代谢^[17]。

2.2 炎症 临床研究表明,抑郁无论是作为系统性疾病的并发症,还是一种慢性应激的结果,都与炎症有关^[18]。炎症在糖尿病进程以及进一步造成神经损伤过程中有着重要的作用,包括抑郁、认知功能障碍和神经的病变^[19]。研究表明,炎症与氧化应激有关,过多的自由基使得体内的炎症细胞因子和化学引诱物增多^[13],同时释放的氧自由基对 β 细胞造成一定的损害,从而抑制了胰岛素的释放,并且炎症过程也会抑制机体对胰岛素的吸收^[8]。大脑中过多的炎症反应与糖尿病和抑郁的病理过程相联系。慢型糖尿病通过上调炎症细胞的水平,包括 IL-6, IL-1b, COX-2, 从而影响神经系统^[19]。

2.3 线粒体的功能障碍 最新的研究表明,线粒体功能障碍是大多数脑功能障碍的触发因素^[1,20]。在高糖

的状态下,线粒体的功能发生障碍,出现基因和蛋白质的裂变表达,大脑中的 caspase-3 表达增多, Bcl-2 表达减少细胞凋亡,神经性营养因子减少,导致神经细胞的死亡,最终出现抑郁行为^[11]。

与 1 型糖尿病不同的是,80% 以上的 2 型糖尿病患者处于超重或肥胖,这些患者并发有抑郁的风险是非糖尿病患者的 2 倍以上^[21]。脂肪组织中内质网的压力和自噬作用是局部炎症通路的起源。除了脂肪细胞,肝脏和骨骼中促炎状态会破坏胰岛素的敏感性和血糖的平衡。在 2 型糖尿病的并发症中,研究者们认为高血糖是其形成的上游机制,而炎症过程是形成的下游机制^[22]。

2.4 神经系统的改变 无论哪种类型的糖尿病都可能会有神经系统的改变,从而出现一系列异常表达,包括下丘脑的神经肽,海马区的星形胶质细胞,神经的毒性作用,海马区突触的可塑性降低,神经递质等的改变^[23]。许多心理上紊乱,像焦虑和抑郁,都可能是由于一元胺的缺乏^[6]。一元胺中的血清素是一种重要的神经递质,主要分布在中脑(包括海马)和前皮质,调节机体大脑情感和行为活动。研究表明^[24],糖尿病引起的抑郁行为可能与大脑中血清素代谢的改变和神经递质有关。实验发现,糖尿病小鼠中脑、皮质、小脑中的血清素水平降低,表明血清素的功能受到破坏,而血清素的减少可能会引起神经细胞的损伤,神经生成减少,从而导致焦虑和抑郁^[9]。

另外,糖尿病也会影响下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA) 的调节作用^[13]。下丘脑-垂体-肾上腺轴过度活跃,引起内分泌失调,包括皮质醇增多,可能与抑郁有关^[7]。且过多的皮质醇可导致 5-HT 的功能失调,进一步加重抑郁的症状。并且海马区有较多的糖皮质激素受体,且皮质醇类对神经再生有消极的意义^[25]。实验证明,血清素和下丘脑-垂体-肾上腺系统在糖尿病以及抑郁中发挥着重要的作用^[9]。

在中枢神经系统中,血糖平衡打破,HAP 反应增加,糖皮质激素水平升高,代谢平衡失调,导致海马区前突触后突触的重塑^[9]。中枢神经系统中,兴奋性突触能够诱导长期增强作用(LTP)和长期抑制作用(LTD)^[26]。突触的传递应与 LTP/LTD 的产生保持一致。而在 STZ 所诱导的糖尿病模型中,这个平衡机制则被打破^[2]。糖尿病通过高低不同频率的刺激使得 LTP 受到抑制,而 LTD 不断地增强,使海马 CA1 区突触的可塑性发生改变,突触的传递受到抑制^[27]。并且糖尿病还会抑制海马区神经的再生,最终

使突触的重塑变得困难。研究发现,在糖尿病并发抑郁的模型中,神经胶质纤维酸性蛋白得到高度表达^[19],表明在此过程中神经胶质细胞增多。

除上述以外,大脑神经性营养因子在此过程中发挥着重要作用。糖尿病使得细胞内血糖水平的升高或是神经因子水平的降低,像 BDNF^[20],导致神经细胞的凋亡,从而出现神经组织退化性的改变^[1]。总之,糖尿病引起中枢神经系统一系列的改变,而这些改变都可能与抑郁的形成有关。

综上所述,抑郁是糖尿病常见的并发症之一,而部分研究表明抑郁行为也可能是 2 型糖尿病的主要影响因素,并且可能与糖尿病的并发症有关^[29]。抑郁与下丘脑-垂体-肾上腺素轴的活动相联系,导致皮质醇和儿茶酚胺释放的增多,皮质醇刺激产生葡萄糖,促进脂肪的分解,增加外周游离的脂肪酸,减少 β 细胞的分泌,降低胰岛素的敏感性。肾上腺素在血糖和代谢方面的影响与皮质醇相类似^[6]。最终导致自由脂肪酸的聚集,腹型肥胖,代谢综合症,胰岛素的抵抗和 2 型糖尿病^[7]。有研究表明,心理功能障碍可能会刺激慢性炎症,而慢性炎症参与许多疾病的进程^[30]。免疫系统的失调在抑郁和 2 型糖尿病的危险因素中发挥着重要作用,这两者都与 C-反应蛋白, TNF- α , 炎症因子的增加有关^[8]。

3 结语

糖尿病无论是 1 型还是 2 型,都影响着人们的生活,而抑郁症作为糖尿病的并发症又可能是 2 型糖尿病的诱发因素,需要引起我们的关注。关于糖尿病并发抑郁的机制,目前在分子细胞水平的研究较少,我们的研究将从这点入手,探究其中的分子机制。通过对糖尿病抑郁症的信号通路网络的探索,进而寻找精确调控和药物优化的位点,是糖尿病抑郁症诊治的新方向,从而为改善患者生活质量提供了更大的可能。

参考文献:

[1]Cheng C,Yun W,Zhang J,et al.Contribution of neural cell death to depressive phenotypes of streptozotocin-induced diabetic mice[J].Disease Models&Mechanisms,2014,7(6):723.
[2]Artola A.Diabetes mellitus-and ageing-induced changes in the capacity for long-term depression and long-term potentiation inductions:toward a unified mechanism[J].European Journal of Pharmacology,2013,719(1-3):161.
[3]Tang ZJ,Zou W,Yuan J,et al.Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of hydrogen sulfide in streptozotocin-induced diabetic rats through inhibition of hippocampal oxidative stress

[J].Behavioural Pharmacology,2015,26(5):427.

[4]Zhou Y,Lian S,Zhang J,et al.Mitochondrial Perturbation Contributing to Cognitive Decline in Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetic Rats[J].Cellular Physiology&Biochemistry International Journal of Experimental Cellular Physiology Biochemistry&Pharmacology,2018,46(4):1668.

[5]Gupta D,Radhakrishnan M,Kurhe Y.Ondansetron,a 5HT₃ receptor antagonist reverses depression and anxiety-like behavior in streptozotocin-induced diabetic mice:Possible implication of serotonergic system [J].European Journal of Pharmacology, 2014,744(3):59.

[6]Huang CW,Hong TW,Wang YJ,et al.Ophiocordyceps formosana improves hyperglycemia and depression-like behavior in an STZ-induced diabetic mouse model[J].Bmc Complementary &Alternative Medicine,2016,16(1):310.

[7]Min Y,Xingliang Z,Feng L,et al.Depression and Risk for Diabetes:A Meta-Analysis[J].Canadian Journal of Diabetes,2015,39(4):266-272.

[8]Hasan SS,Clavarino AM,Mamun AA,et al.Population impact of depression either as a risk factor or consequence of type 2 diabetes in adults:a meta-analysis of longitudinal studies [J].Asian Journal of Psychiatry,2013,6(6):460.

[9]Elbatsh MM.Antidepressant-like effect of simvastatin in diabetic rats [J].Canadian Journal of Physiology&Pharmacology, 2015,93(8):649-656.

[10]Takasaki K,Babazono T,Ishizawa K,et al.Relationship between diabetic nephropathy and depression:a cross-sectional analysis using the Diabetes Study from the Center of Tokyo Women's Medical University (DIACET)[J].BMJ Open Diabetes Research&Care,2016,4(1):e000310.

[11]Slyepchenko A,Maes M,Machado-Vieira R,et al.Intestinal Dysbiosis,Gut Hyperpermeability and Bacterial Translocation: Missing Links Between Depression,Obesity and Type 2 Diabetes [J].Current Pharmaceutical Design,2016,22(40):6087.

[12]Luo B,Zeng Z,Huang F,et al.NLRP3 Inflammasome as a Molecular Marker in Diabetic Cardiomyopathy [J].Frontiers in Physiology,2017(8):519.

[13]Bandeira SDM,Fonseca LJS,Guedes GDS,et al.Oxidative Stress as an Underlying Contributor in the Development of Chronic Complications in Diabetes Mellitus [J].International Journal of Molecular Sciences,2013,14(2):3265-3284.

[14]Amiri S,Aminikhoie H,Hajmirzaian A,et al.Tropisetron attenuated the anxiogenic effects of social isolation by modulating nitrergic system and mitochondrial function [J].BBA-General Subjects,2015,1850(12):2464-2475.

[15]Chen HJ,Spiers JG,Sernia C,et al.Response of the nitrergic system to activation of the neuroendocrine stress axis[J].Frontiers

in Neuroscience,2015,9(Article 3):3.

[16]Rezabakhsh A, Montazersaheb S, Nabat E, et al. Effect of hydroxychloroquine on oxidative nitrosative status and angiogenesis in endothelial cells under high glucose condition [J]. *Bioimpacts*, 2017, 7(4): 219.

[17]Ramírez - Emiliano J, Fajardo - Araujo ME, Zúiga - Trujillo I, et al. Mitochondrial content, oxidative, and nitrosative stress in human full-term placentas with gestational diabetes mellitus [J]. *Reproductive Biology & Endocrinology* Rb&E, 2017, 15(1): 26.

[18]Slavich GM, Irwin MR. From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder: A Social Signal Transduction Theory of Depression [J]. *Psychological Bulletin*, 2014, 140(3): 774.

[19]Zhou XY, Zhang F, Hu XT, et al. Depression can be prevented by astaxanthin through inhibition of hippocampal inflammation in diabetic mice [J]. *Brain Research*, 2017(1657): 262.

[20]Morava, E, Kozicz T. Mitochondria and the economy of stress (mal)adaptation [J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2013, 37(4): 668 - 680.

[21]Badawi G, Pagé V, Smith KJ, et al. Self-rated health: a predictor for the three year incidence of major depression in individuals with Type II diabetes [J]. *J Affect Disord*, 2013, 145 (1): 100 - 105.

[22]Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, et al. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition [J]. *World Journal of Diabetes*, 2015, 6(4): 598.

[23]Liu D, Zhang H, Gu W, et al. Effects of exposure to high glucose on primary cultured hippocampal neurons: involvement of intracellular ROS accumulation [J]. *Neurological Sciences*, 2014, 35 (6): 831 - 837.

[24]Haider S, Ahmed S, Tabassum S, et al. Streptozotocin-induced insulin deficiency leads to development of behavioral deficits in rats [J]. *Acta Neurologica Belgica*, 2013, 113(1): 35 - 41.

[25]Marissal - Arvy N, Campas MN, Semont A, et al. Insulin treatment partially prevents cognitive and hippocampal alterations as well as glucocorticoid dysregulation in early-onset insulin-deficient diabetic rats [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018(93): 72.

[26]Geun SH, Cheol JD, Lee J, et al. Long-term depression of intrinsic excitability accompanied by the synaptic depression in the cerebellar Purkinje cells [J]. *Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2017, 37(23): 3464 - 3416.

[27]Artola A. Diabetes mellitus - and ageing - induced changes in the capacity for long-term depression and long-term potentiation inductions: toward a unified mechanism [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2013, 719(1 - 3): 161.

[28]Alzoubi KH, Khabour OF, Alhaidar IA, et al. Diabetes impairs synaptic plasticity in the superior cervical ganglion: possible role for BDNF and oxidative stress [J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2013, 51(3): 763 - 770.

[29]Jikun W, Ming H, Xudong Z. Depressive Symptoms, Family Functioning and Quality of Life in Chinese Patients with Type 2 Diabetes [J]. *Canadian Journal of Diabetes*, 2015, 39(6): 507 - 512.

[30]Hajebrahimi B, Kiamanesh A, Asgharnejad Farid AA, et al. Type 2 diabetes and mental disorders; a plausible link with inflammation [J]. *Cell Mol Biol (Noisy - le - grand)*, 2016, 62(13): 71 - 77.

收稿日期: 2018-4-29; 修回日期: 2018-5-18

编辑/杨倩