

论著 · 临床研究

青少年 1 型糖尿病伴阳性抑郁症状患者 血清皮质醇变化特点

文益江^{1,2} 郭佳¹ 周智广³ 罗自强⁴ 何国平¹

(1. 中南大学护理学院, 湖南 长沙 410013; 2. 益阳医学高等专科学校, 湖南 益阳 413400;
3. 中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410011; 4. 中南大学基础医学院, 湖南 长沙 410013)

[摘要] **目的** 了解青少年 1 型糖尿病 (T1DM) 伴阳性抑郁症状患者的血清皮质醇变化特点。
方法 对 28 例青少年 T1DM 患者和 31 例健康同龄人采用流调中心用抑郁自评量表筛查阳性抑郁症状者, 分为 T1DM 伴阳性抑郁症状组 (15 例)、单纯 T1DM 组 (13 例)、单纯阳性抑郁症状组 (15 例) 和正常对照组 (16 例)。比较各组清晨空腹血清皮质醇水平, 并运用 Pearson 相关分析法分析 T1DM 患者血清皮质醇和糖化血红蛋白 (HbA1c) 与抑郁症状得分的相关性。**结果** 与 31 例健康同龄人相比, 28 例 T1DM 患者平均清晨空腹血清皮质醇水平明显升高 ($P<0.01$)。与单纯阳性抑郁症状组和正常对照组比较, T1DM 伴阳性抑郁症状组患者清晨空腹血清皮质醇水平明显升高 ($P<0.01$)。T1DM 患者血清 HbA1c 值与其抑郁症状得分呈正相关 ($r=0.481$, $P=0.010$)。**结论** 青少年 T1DM 伴阳性抑郁症状患者清晨空腹血清皮质醇水平明显升高, 提示两者共病患者的肾上腺皮质激素释放激素-促肾上腺皮质激素-皮质醇轴功能受损。青少年 T1DM 患者阳性抑郁症状的发生与糖代谢控制不良有关。
[中国当代儿科杂志, 2015, 17(10): 1098-1102]

[关键词] 1 型糖尿病; 抑郁症状; 皮质醇; 糖化血红蛋白; 青少年

Changes in fasting serum cortisol levels in adolescents with type 1 diabetes and elevated depressive symptoms

WEN Yi-Jiang, GUO Jia, ZHOU Zhi-Guang, LUO Zi-Qiang, HE Guo-Ping. Nursing School, Central South University, Changsha 410013, China (Guo J, Email: guojia621@163.com)

Abstract: Objective To study the changes in serum cortisol levels in adolescents with type 1 diabetes (T1DM) and elevated depressive symptoms. **Methods** Twenty-eight adolescents with T1DM and 31 healthy peers were assessed for depressive symptoms using a depression self-rating scale developed by the Epidemiological Survey Center. Selected subjects were classified into four groups: T1DM with elevated depressive symptoms group ($n=15$), T1DM without elevated depressive symptoms group ($n=13$), elevated depressive symptoms without T1DM group ($n=15$), and normal control group ($n=16$). Fasting blood samples were collected in the morning, and the levels of serum cortisol were compared among the four groups. The correlations of serum levels of cortisol and glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) with the score of depression self-rating scale were evaluated by Pearson correlation analysis. **Results** The fasting serum cortisol levels in the 28 T1DM patients were significantly higher than in the 31 healthy peers ($P<0.01$). The fasting cortisol levels in the T1DM with elevated depressive symptoms group were significantly higher compared with those in the elevated depressive symptoms without T1DM group and normal control group ($P<0.01$). In adolescents with T1DM, serum HbA1c level was positively correlated with the score of depression self-rating scale ($r=0.481$, $P=0.010$). **Conclusions** The fasting serum cortisol levels in adolescents with T1DM and elevated depressive symptoms are significantly increased, suggesting that the patients with comorbidity of T1DM and depression develop dysfunction of the corticotropin-releasing hormone-adrenocorticotrophic hormone-cortisol axis. The elevated depressive symptoms may be associated with a poor control of glucose metabolism. **[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(10): 1098-1102]**

Key words: Type 1 diabetes; Depressive symptom; Cortisol; Glycosylated hemoglobin A1c; Adolescent

[收稿日期] 2015-04-05; **[接受日期]** 2015-07-01

[基金项目] 国家第 52 批中国博士后科学基金面上资助二等资助项目 (2012M521537); 2012 年湖南省科技资助计划博士后基金 (2012RS4025)。

[作者简介] 文益江, 女, 硕士研究生, 助教。

[通信作者] 郭佳, 女, 讲师。

1 型糖尿病 (Type 1 diabetes mellitus, T1DM) 是儿童青少年慢性代谢疾病中最普遍、最严重的一种疾病,是由于胰岛 β 细胞发生自身免疫性损伤引起胰岛素分泌不足,导致胰岛素绝对缺乏的一类糖尿病^[1-2]。抑郁症是 T1DM 患者最普遍的心理问题合并症之一^[3],抑郁症状是通过信效度较好的自陈量表测量出来的抑郁情绪和精神症状特征,例如对参与活动失去兴趣、悲伤、进食或睡眠改变等,被认为是发生抑郁症的最强危险因子^[4-5]。皮质醇 (cortisol, CORT) 是正常人血液中主要的糖皮质激素,是体内调节糖代谢的重要激素之一^[6]。CORT 主要参与机体应激反应、免疫功能等的调节,长期的生理或心理应激都能使糖皮质激素分泌增多^[7]。目前已有文献报道 T1DM 患者和抑郁症患者体内 CORT 浓度均处于亢进状态^[8-9],然而在 T1DM 并发抑郁症患者体内的 CORT 水平变化如何,各自引起的 CORT 浓度变化如何相互影响,尚未见文献报道。本研究采用临床试验方法,旨在通过了解青少年 T1DM 合并阳性抑郁症状患者体内血清 CORT 水平的变化特点,为 T1DM 合并阳性抑郁症状的治疗和护理提供临床指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为青少年 T1DM 患者 28 人及健康同龄人 31 人。样本量是参考以往对 2 型糖尿病并发抑郁症的类似研究来确定的^[6]。两组间年龄、性别、受教育年限等比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

两组研究对象在入组前均签署知情同意书。

T1DM 患者:选自 2012 年 7 月至 2013 年 7 月期间参与湖南省内举办的 T1DM 夏令营活动的青少年 T1DM 患者 16 人及中南大学湘雅二医院 T1DM 专科门诊就诊随访或住院的青少年 T1DM 患者 12 人,年龄 12~19 岁。纳入标准:确认 T1DM 诊断;能阅读和理解中文。排除标准:(1)妊娠;(2)患有精神疾病或注意力缺陷多动障碍;(3)患有严重身体疾病(包括糖尿病合并症);(4)最近 6 个月使用过激素类药物。

健康同龄人:选自 2013 年 6~12 月期间就读于湖南省 4 所大中专院校的学生,年龄 12~19 岁。纳入标准:(1)自愿参加本研究;(2)能阅读和理解中文;(3)空腹血糖 <6.1 mmol/L;(4)年龄和性别与 T1DM 患者入组者匹配。排除标准:(1)患有严重身体疾病或精神疾病;(2)妊娠;(3)最近 6 个月使用过激素类药物。

采用基于 Access 软件的问卷调查方法^[10],并根据流调中心用抑郁自评量表 (Center for Epidemiological Survey, Depression Scale) 评估结果,将研究对象分为 4 组:T1DM 伴阳性抑郁症状组 (15 例)、单纯 T1DM 组 (13 例)、单纯阳性抑郁症状组 (15 例) 和对照组 (16 例)。T1DM 伴阳性抑郁症状组和单纯 T1DM 组 2 组患者患病病程比较差异无统计学意义 (4.9 ± 3.7 年 vs 5.3 ± 3.6 年, $t=-0.261$, $P=0.796$)。4 组间性别、年龄、受教育年限等一般资料比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。4 组受试者人口学相关信息见表 1。

表 1 4 组受试者人口学相关信息

组别	n	性别 (例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	受教育程度 ($\bar{x} \pm s$, 年)
		男	女		
正常对照组	16	10	6	15.1 ± 0.7	10.3 ± 1.2
单纯 T1DM 组	13	5	8	15.1 ± 0.6	9.1 ± 3.4
单纯阳性抑郁症状组	15	5	10	16.7 ± 1.0	10.3 ± 1.2
T1DM 伴阳性抑郁症状组	15	8	7	15.7 ± 0.6	9.6 ± 3.1
$\chi^2(F)$ 值		4.410		(1.267)	(0.887)
P 值		0.220		0.295	0.828

1.2 抑郁评估量表

采用流调中心用抑郁自评量表测量研究对象是否有阳性抑郁症状。该量表由美国国立精神研

究所 Radloff 编制于 1977 年,着重于评价受试者的情绪体验,用以筛查出有抑郁症状的对象和评定抑郁症状的严重程度。该量表共有 20 道题目,使

用 0~3 的 4 级评分标准（没有或几乎没有 =0 分，少有 =1 分，常有 =2 分，几乎一直有 =3 分）。其中第 4、8、12、16 项为反向计分，将各项目得分相加即为量表总分，得分越高表明被试者抑郁症状越明显（ ≥ 16 分表明有抑郁症状）。该量表于 1987 年由量表协作研究组（张明园、龚惠君、吴文源等）修订了中国常模，在国内外应用中有较好的信度和效度^[11]。

1.3 观察指标及测量方法

（1）收集研究对象一般资料，包括出生年月、性别、受教育程度以及 T1DM 患者起病时间等。

（2）血液生化指标：主要包括糖化血红蛋白（HbA1c）和 CORT 水平。受试者隔夜空腹，次日晨 8 时抽取肘静脉血（为避免月经期和排卵期影响，女性患者选择月经干净后 4~9 d 抽血检查）。

① HbA1c：使用 EDTAK2 真空采血管采集 2 mL 全血，充分混匀后及时放入 4℃ 冰箱保存，3 d 内上机检验 HbA1c（离子交换高效液相色谱分析法，检验仪器为 BIO-RAD VARIANT II）。② CORT：使用凝胶分离真空采血管采集 3 mL 全血，高速低温离心后取血清置 -80℃ 存储备检（酶联免疫法，检测仪器为 BioTech Epoch 酶标仪，试剂采用英国 Abcam 公司试剂盒）。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件包建立数据库并进行统计学分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，多组间比较采用方差分析，组间两两比较采用 SNK 检验；方差不齐的计量数据采用非参数秩和检验；采用 Pearson 相关分析评估两因素之间的相关性。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 T1DM 青少年与健康同龄人空腹血清 CORT 水平的比较

T1DM 青少年清晨 8 时空腹血清 CORT 水平显著高于健康同龄人，见表 2。

2.2 4 组空腹血清 CORT 水平比较

与单纯阳性抑郁症状组相比，T1DM 伴阳性抑郁症状组血清 CORT 浓度明显较高，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；与正常对照组相比，T1DM 伴

阳性抑郁症状组、单纯 T1DM 组血清 CORT 浓度明显较高，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)（表 3）。

表 2 T1DM 青少年与健康同龄人空腹血清 CORT 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	CORT
健康同龄人组	31	44 $\pm$ 26
T1DM 青少年组	28	118 $\pm$ 96
<i>t</i> 值		3.911
<i>P</i> 值		<0.001

表 3 4 组空腹血清 CORT 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	血清 CORT 浓度
正常对照组	16	41 $\pm$ 28
单纯 T1DM 组	13	113 $\pm$ 88 ^a
单纯阳性抑郁症状组	15	46 $\pm$ 26
T1DM 伴阳性抑郁症状组	15	121 $\pm$ 105 ^{ab}
<i>H</i> 值		14.27
<i>P</i> 值		0.003

注：a 示与正常对照组相比， $P < 0.05$ ；b 示与单纯阳性抑郁症状组相比， $P < 0.05$ 。

2.3 T1DM 患者清晨空腹 CORT 水平、HbA1c 水平与抑郁症状得分的相关分析

28 名 T1DM 青少年清晨空腹血清 CORT 浓度为 118 $\pm$ 96 ng/mL，抑郁症状平均得分为 18 $\pm$ 8 分，两者无明显相关关系 ($r = 0.072$, $P = 0.716$)。

28 名 T1DM 青少年血清 HbA1c 值为 (8.5 $\pm$ 2.0) %，其中 T1DM 伴阳性抑郁症状组青少年 HbA1c 值为 (9.0 $\pm$ 2.4) %，略高于单纯 T1DM 组 (7.6 $\pm$ 1.2) % ($t = 1.985$, $P = 0.061$)。28 名 T1DM 患者抑郁量表平均得分为 18 $\pm$ 8 分，血清 HbA1c 值与抑郁量表得分呈正相关 ($r = 0.481$, $P = 0.010$)。

3 讨论

本研究显示，T1DM 患者清晨空腹血清 CORT 水平显著高于健康同龄人，说明青少年 T1DM 患者存在肾上腺皮质激素释放激素 - 促肾上腺皮质激素 - 皮质醇 (CRH-ACTH-CORT) 轴功能的异常。国内学者徐乐平等^[12]在对 T2DM 患者血 CORT 水平的研究中有类似报道。本研究中，T1DM 伴阳

性抑郁症状组及单纯 T1DM 组的血清 CORT 水平均显著高于正常对照组,说明青少年 T1DM 伴阳性抑郁症状患者同样存在 CRH-ACTH-CORT 轴功能的异常。本研究中 T1DM 伴阳性抑郁症状组的血清 CORT 水平高于单纯 T1DM 组,但差异无统计学意义,有待扩大样本量进一步研究,以探讨 CORT 水平与 T1DM 患者伴发抑郁症状的关联。

本研究中 T1DM 和阳性抑郁症状同时存在,患者血清 CORT 水平明显升高,推测原因有以下几方面:一方面,T1DM 作为一种慢性疾病,其严格的疾病自我管理方案对青少年患者心理长期产生了许多思想负担,其代谢控制不理想导致持续高血糖、脂肪及蛋白质的代谢紊乱等,使机体长期处于慢性应激状态,肾上腺皮质激素释放激素(CRH)分泌增多,肾上腺糖皮质激素释放入血,血 CORT 浓度升高,CRH-ACTH-CORT 轴处于功能亢进状态^[13]。因此,T1DM 本身作为一种长期慢性应激源可导致 CRH-ACTH-CORT 轴功能异常。另一方面,患者发生阳性抑郁症状后对其生理功能产生了影响,使患者的代谢调节功能更差,长期的机体代谢紊乱影响了 CRH-ACTH-CORT 轴的结构及功能,继而引起机体 CORT 的分泌增加。也可能是由于抑郁症状使患者的心理产生了诸多变化,持久的不良刺激作为应激源导致 CRH-ACTH-CORT 轴的调节失衡,从而使得机体 CORT 的分泌增多^[14]。由此可见,T1DM 和阳性抑郁症状同时存在于一个患者体内时,两病同时作为患者体内的长期慢性刺激源影响机体功能,影响患者 CRH-ACTH-CORT 轴系统的稳定性,从而导致患者的 CRH-ACTH-CORT 轴功能受损。

代谢控制是患者对 T1DM 适应的一个基本治疗结局,HbA1c 可以反映 2~3 个月患者的血糖平均值,是衡量 T1DM 患者代谢控制情况的金标准,美国糖尿病协会推荐的 13~19 岁 T1DM 患者 HbA1c 控制目标为 <7.5%^[3]。本研究 28 名青少年 T1DM 患者的 HbA1c 平均值达到 $(8.5 \pm 2.0)\%$,说明青少年 T1DM 患者处于较差的代谢控制水平,这与我们的前期研究结果及国内诸多学者的研究结果一致^[15-16]。T1DM 合并阳性抑郁症状者 HbA1c 水平略高于单纯 T1DM 患者,T1DM 患者 HbA1c 值与抑郁症状得分呈正相关,说明 T1DM 患者抑郁症状的发生与代谢控制状况存在关联,这也与

王婧^[17]的研究结果相似。既往研究发现血糖控制差的患者抑郁得分高于血糖控制良好的患者,患者的 HbA1c 每增加 1 个单位,抑郁发生率增加 27%,且代谢控制不佳的患儿生活质量下降^[18-19];国内学者王爱华等^[20]的研究表明情绪障碍组儿童 HbA1c 水平高于情绪正常组。本研究结果与上述研究所述一致。糖代谢控制不良与抑郁症状之间相互关联,其原因可能是由于伴抑郁症状的患者进行血糖监测、药物治疗等的依从性差,而依从性会影响患者的代谢控制;亦或是抑郁伴发的神经内分泌异常影响了 T1DM 的代谢控制^[21-22]。综上所述,提示在医疗护理实践中应特别重视伴抑郁症状青少年 T1DM 患者的血糖监测和心理干预,帮助患者有效控制血糖,预防或缓解抑郁症的发生。另外,本研究显示空腹血清 CORT 水平与抑郁症状得分无明显相关性,尚不清楚是否与样本量小有关,有待在今后的研究中扩大样本量进一步分析。

总之,本研究采用临床试验方法,证实了 T1DM 和阳性抑郁症状同时存在时,患者清晨空腹血清 CORT 水平异常升高,提示两者共病患者的 CRH-ACTH-CORT 轴功能受损,初步认为两者共病所致 CRH-ACTH-CORT 轴功能异常是研究 T1DM 和抑郁症生物学同源性的一个重要线索。另外,本研究提示了 T1DM 患者阳性抑郁症状的发生与糖代谢控制不良有关,与血清 CORT 水平的关系有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 陈再英,钟南山.内科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2008:770.
- [2] Li XH, Li TL, Yang Z, et al. A nine-year prospective study on the incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in China[J]. Biom Environ Sci, 2000, 13(4): 263-270.
- [3] American Diabetes Association. American Diabetes Association Practice Guidelines[J]. Diabetes Care, 2009, 32(Suppl 1): 3-12.
- [4] 郑琴,朱跃兰,侯秀娟.类风湿性关节炎伴发抑郁动物模型的建立[J].吉林中医药,2009,29(8): 720-722.
- [5] 马静,禹顺英,梁珊,等. MAOA-u VNTR 多态性单独及和应激性生活事件交互作用与青少年重性抑郁障碍的关联分析[J]. 中国当代儿科杂志,2013,15(7): 563-568.
- [6] 王晓丽,贾正平,张汝学,等. HPA 轴功能紊乱干预药物的研究进展[J]. 西北药学杂志,2013,28(5): 546-549.
- [7] 孙艳,马维青,孔晓明,等. 2 型糖尿病合并抑郁患者血皮质醇水平变化的研究[J]. 安徽医科大学学报,2007,42(1): 70-73.
- [8] Jaser S, Whittemore R, Ambrosino J, et al. Mediators of

- depressive symptoms in children with type1 diabetes and their mothers[J]. J Pediatr Psychol, 2008(33): 509-519.
- [9] 傅强, 赵鹏, 喻东山. 抑郁症患者血清皮质醇水平分析 [J]. 中国实用医药, 2007, 2(3): 20-22.
- [10] 郭佳, 文益江, 何国平, 等. 基于 access 软件的问卷调查法应用于护理研究中的可行性探讨 [J]. 护理学杂志, 2014, 29(16): 62-64.
- [11] 张宝山, 李娟. 简版流调中心抑郁量表在全国成年人群中的信效度 [J]. 中国心理卫生杂志, 2011, 25(7): 506-511.
- [12] 徐乐平, 纪菊英, 宋梓祥, 等. 抑郁症伴或不伴糖尿病患者过夜小剂量地塞米松抑制试验的对照研究 [J]. 中华精神科杂志, 2011, 44(5): 112-115.
- [13] 王茜帆, 刘冬年, 许行健, 等. 抗抑郁药对伴发抑郁障碍 2 型糖尿病患者的疗效 [J]. 现代实用医学, 2003, 15(4): 218-220.
- [14] Nemeroff CB, Vale WW. The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery[J]. J Clin Psych, 2005, 66(Sup7): 5-13.
- [15] Guo J, Whittemore R, Grey M, et al. Diabetes self-management, depressive symptoms, metabolic control, and quality of life in youths with type 1 diabetes in China: a cross-sectional descriptive study[J]. J Clin Nurs, 2013, 22(1-2): 69-79.
- [16] 巩纯秀, 曹冰燕, 李豫川. 对儿童青少年 1 型糖尿病代谢控制状况的再评估 [J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(3): 172-174.
- [17] 王婧. 湖南省儿童青少年 1 型糖尿病患者抑郁症状及生活质量总体满意度的研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2011.
- [18] Moussa MMA, Alsaeid M, Abdella N, et al. Social and psychological characteristics of Kuwaiti children and adolescents with type 1 diabetes[J]. Soc Sci Med, 2005, 60(8): 1835-1844.
- [19] 彭鑫, 崔焱. 糖尿病儿童青少年心理行为问题及与代谢控制关系的研究进展 [J]. 护理研究, 2010, 24(4): 847-849.
- [20] 王爱华, 朱逞, 洪宝瑟, 等. 情绪障碍对 1 型糖尿病儿童代谢控制及治疗依从性的影响 [J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(14): 1081-1082.
- [21] 巩纯秀. 123 例 18 岁以下 1 型糖尿病病人管理状况的评估 [J]. 中华糖尿病杂志, 2003, 11(3): 172-175.
- [22] 高寒, 牛尤敏, 高启惠. 2 型糖尿病患者的心理问题与糖尿病代谢控制的关系 [J]. 菏泽医学专科学报, 2010, 22(1): 8-9.
- (本文编辑: 邓芳明)