

抑郁症与内分泌激素的研究进展

张晓慧^{1,2}, 周怡昆¹

¹昆明理工大学医学院, 云南 昆明

²昆明理工大学附属医院, 云南省第一人民医院内分泌代谢科, 云南 昆明

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月7日; 发布日期: 2023年2月14日

摘要

抑郁症是一种常见的精神障碍, 有着较高的患病率、复发率和不同程度的社会功能损害。因此抑郁症的治疗就成为精神科医生和抑郁症患者及家属关注的重要问题。抑郁症的发生本身与内分泌激素水平变化有关, 目前对于抑郁症患者内分泌激素如何变化以及抗抑郁药物的使用是否会对内分泌激素造成影响, 现在的研究结论各不一致, 且缺乏总结性文章, 本文对抑郁症患者内分泌激素水平进行了综述, 以帮助临床医生更好的分析并治疗抑郁症。

关键词

抑郁症, 甲状腺激素, 皮质醇, 生长激素, GLP-1, 性激素

Research Progress of Depression and Endocrine Hormones

Xiaohui Zhang^{1,2}, Yikun Zhou¹

¹Faculty of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming Yunnan

²Department of Endocrinology and Metabolism, The First People's Hospital of Yunnan Province, Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming Yunnan

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 7th, 2023; published: Feb. 14th, 2023

Abstract

Depression is a common mental disorder with high prevalence, recurrence rate and varying degrees of social function impairment. Therefore, the treatment of depression has become an important issue for psychiatrists, patients with depression and their families. The occurrence of depression itself is related to the change of endocrine hormone level. At present, the current research conclusions on how the endocrine hormone changes in patients with depression and

whether the use of antidepressants will affect the endocrine hormone are inconsistent, and there is a lack of summary articles. This article reviews the endocrine hormone level in patients with depression to help clinicians better analyze and treat depression.

Keywords

Depression, Thyroid Hormone, Cortisol, Growth Hormone, GLP-1, Sex Hormone

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

目前抑郁症被认为是一种慢性致残性疾病, 长期会导致个人生活质量下降。它主要是以显著而持久的心境低落、思维迟缓、认知功能损害、意志活动减退和躯体症状为临床特征的一类心境障碍。据世界卫生组织统计, 全世界有超过 3 亿抑郁症患者, 且全球每年有近 80 万人因抑郁症自杀身亡。目前对于治疗抑郁症的抗抑郁剂种类繁多, 包括传统抗抑郁如三环类抗抑郁剂、单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)。最新 CANMAT 指南建议将大多数第二代抗抑郁药作为中度或更严重的重度抑郁症(MDD)患者的一线治疗[1]。一线抗抑郁药包括选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、选择性 5-血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs), 去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂(NDRI)、选择性 5-羟色胺再摄取激活剂(SSRA)、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制物(NRI)和可逆单胺氧化酶抑制剂为首选药物。SSRIs 的代表药物有氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明、西酞普兰和艾司他普兰等; 众所周知, HPA 轴功能失常参与了抑郁症的发病机制, HPA 轴亢进产生过量的皮质醇扰乱海马体中的神经传导, 最终引发抑郁症。而有研究表明下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴、生长激素轴、性腺轴也参与了抑郁症的发病机制。本文综述了抑郁症患者药物治疗前后内分泌激素水平变化。

2. 抑郁症及药物对内分泌激素的影响

2.1. 甲状腺激素

甲状腺激素参与了大脑的髓鞘形成、神经发生、突触生成和神经胶质发育。因此, 它对于大脑的成熟和功能至关重要。对于甲状腺功能与抑郁症之间的关联早期得到认可。许多实验研究了下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴和单胺能神经递质之间的关系, 并且提出抑郁症中 HPT 轴的改变可能与 5-羟色胺和/或去甲肾上腺素水平的缺乏有关。5-羟色胺活性对于 TRH 分泌主要是抑制的, 并且减少 5-羟色胺摄入可以增加 TRH 分泌, 这可能导致甲状腺功能正常的抑郁症患者垂体 TRH 受体的下调。抑郁症中皮质醇水平升高可能会抑制 TRH 对 TSH 的影响。大部分抑郁症患者(96.8%)在未行药物治疗之前基础促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4)血浆水平均在正常范围内[2]。对新入院的精神病患者进行甲状腺功能的筛查中发现, 有 13%的抑郁症患者表现出甲状腺功能减退或亚临床甲状腺功能减退[3], 然而也有表现出甲状腺功能亢进(总 T3、T4 升高, TSH 降低)的[4] [5]。故抑郁症患者可表现出甲亢、甲减、亚临床甲减及甲状腺功能正常。研究显示, 对于大部分抑郁症患者的甲状腺功能处于正常范围之内或者正常范围下限。对于下丘脑 - 垂体 - 甲状腺(hypothalamus-pituitary-thyroid axis 简称 HPT 轴)的改变与重度抑郁症(Major Depressive Disorder 简称 MDD)更具有相关性, 与健康对照组相比, 重度抑郁症患者

表现出较低的总 T3、T4 [6]。较低的 FT3 和 FT4 水平与抑郁症患者的临床结果之间存在关联, FT3 和 FT4 浓度是临床病情恶化的显著预测因素。

目前一线抗抑郁药物都是通过改变 5-HT 水平达到抗抑郁作用, 对于抑郁症不同的甲状腺功能表现, 抗抑郁药是否会对 HPT 轴产生影响, 改变激素水平, 从而改善抑郁症状。一项研究 MDD 患者使用瑞波西汀(选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂)、舍曲林组(选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂)、文拉法辛组(选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素双通道再摄取抑制剂)三种不同机制抗抑郁药, 测定使用抗抑郁药前后的 TSH、总 T4、FT4 水平, 结果显示, 服药前三组的 TSH、总 T4、FT4 水平在正常范围之内, 且三者未见明显差异, 服药后可见瑞波西汀中 TSH 水平显著降低, T4 水平显著升高, 舍曲林组 TSH 水平显著升高, T4 水平显著降低; 而文拉法辛组的 TSH、T4 值没有变化(但均在正常范围内)。结果的不同猜测与研究组男女比例差别或者药物不同的作用机制有关, 这表明神经递质系统和 HPT 轴之间关系复杂。在使用氟西汀(选择性 5-HT 再摄取抑制剂)治疗前 TSH 处于正常水平, 而 T3、T4、FT3、FT4 主要以升高为主, 氟西汀治疗 6 周后, 对于治疗有效的患者中大多数甲状腺激素恢复正常, 表明抑郁症患者甲状腺功能的改善与治疗反应有关[7]。总之抑郁症药物与甲状腺激素水平之间相互影响, 且随着病情的好转, 甲状腺功能会随之改善。

2.2. 皮质醇

下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴失常学说是抑郁症发病的主要机制之一, 它不仅是抑郁症发病进展的关键因素之一, 也是更严重的重度抑郁症(MDD)中的一个突出表现。大约 73% 的 MDD 患者出现更持久的 HPA 轴过度活跃, 从而导致皮质醇升高。与健康对照相比, 抑郁症患者的血清皮质醇浓度升高[8]。在使用 SSRI 抗抑郁治疗之后, 血清皮质醇水平较治疗前普遍降低[9]。在抑郁症患者急性期发现皮质醇分泌过多, 而在药物治疗后血浆皮质醇水平恢复正常, 推测皮质醇水平可能与疾病的严重程度相关。选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRIs) 作为抑郁症患者的一线用药, 不仅可以增加 5-羟色胺能神经传递外, 还可能改变 HPA 轴紊乱。对于抑郁症患者经 SSRIs 治疗后, 患者表现出血清皮质醇水平减少和记忆功能改善。对于中重度抑郁症患者遗传子代的概率随着抑郁症的严重程度逐渐升高, 与没有其家族史的患者相比, 有家族史的皮质醇水平升高, 使用 SSRIs 后皮质醇浓度降低[10]。我们认为血清皮质醇水平可能不仅与疾病的临床表现相关, 而且与疾病的严重程度呈正相关。因此, 抑郁症患者早期干预至关重要, 这也是皮质醇增多症需要注意的诊断鉴别点。

2.3. 生长激素

抑郁症患者也存在下丘脑 - 垂体 - 生长激素轴的改变。目前对抑郁症患者生长激素的分泌研究较多, 但结论很不一致。抑郁症患者较健康对照组相比分泌更多的生长激素, 也存在生长激素处于正常水平或水平偏低。猜测可能跟患者的年龄、性别、入睡时间或测定时间的不同有关, 因年龄不同, 生长激素分泌时间及水平不同。在使用 SSRIs 治疗后, 生长激素浓度的变化会随着基础生长激素水平的不同而有不同改善[11]。由于生长激素分泌具有节律性, 可能是造成不同实验结果的影响因素之一。胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 有助于神经发生、髓鞘形成、髓鞘再生、神经调节和突触形成, 血液中的 IGF-1 主要由肝脏合成, 其活性的表达受生长激素的调节, 生长激素通过肝脏生长激素受体促进肝脏 IGF-1 的合成释放, 而 IGF-1 反馈抑制垂体释放生长激素。且 IGF-1 的半衰期 ≥ 20 h, IGF-1 的浓度在一天之内是保持相对稳定的, 因此 IGF-1 与抑郁症的关系也倍受关注。对于抑郁症患者的血清 IGF-1 浓度比健康对照组显著增加。所以 IGF-1 水平可作为抑郁症的诊断标记之一。对于与未缓解的抑郁症患者相比, 临床缓解的 IGF-1 水平显著降低[12], 所以认为 IGF-1 水平可能与疾病的严重程度有关。经 SSRIs 治疗后血清 IGF-1 浓度较

治疗前显著下降[11]。可能是因为高皮质醇血症通过降低 IGF-I 转录、IGF 受体和生长激素受体的表达从而降低 IGF-1 水平。上述研究都证明下丘脑 - 垂体 - 生长激素轴与抑郁症之间存在联系。

2.4. 性激素

人体内性激素失衡导致激素过多或过少均可引起相关抑郁症状, 性激素主要通过 5-羟色胺(5-HT)及其相关系统参与抑郁症的起病[13] [14]。在男性抑郁症患者未行抗抑郁药治疗前血清睾酮水平低于健康对照组, 对于女性患者的血清睾酮水平也低于对照组。在男性和女性抑郁症患者在治疗前的血清雌二醇水平均低于对照组, 女性患者的血清雌二醇水平显著低于治疗后, 治疗后恢复正常, 而男性雌二醇未见明显差异; 首发男性抑郁症患者发现血清中雌二醇显著低于健康对照组; 可见对于抑郁症患者性激素水平可能与性别具有显著相关性, 对于男性抑郁症患者血清睾酮普遍降低, 而对于雌二醇变化, 性别差异可能是其中的影响因素之一。使用盐酸帕罗西汀(选择性 5-HT 再摄取抑制剂)治疗后女性抑郁症患者雌二醇水平较治疗前升高, 尽管都在正常范围内[14]。绝经期抑郁症妇女治疗前雌二醇水平低于经盐酸帕罗西汀治疗后; 猜测由于女性在产后、经前期及围绝经期等时期是性激素水平变化迅速的阶段, 因此也是抑郁症的高发时期。对于血清泌乳素的水平, 与健康对照相比, 抑郁症患者血清泌乳素浓度降低或水平正常或高于正常对照; 经选择性 5-HT 再摄取抑制剂治疗后, 泌乳素水平可表现出无变化或者显著升高。由于泌乳素影响因素较多, 运动、进食、情绪紧张都会影响人体泌乳素水平, 且泌乳素呈脉冲式分泌, 因此检测时间也成为影响因素之一。

3. 总结

如上所述, 抑郁症患者内分泌激素在治疗前后可表现出不同水平, 人的情绪、认知等功能与激素水平密切相关。在所有的内分泌激素中, 抑郁症患者血清皮质醇与 IGF-1 浓度与健康对照相比较低, 对于性激素中睾酮及雌二醇浓度大致表现为降低, 但可受性别差异影响。而对于抑郁症患者中甲状腺激素、生长激素及催乳素则可表现出正常、升高或降低水平。经过抗抑郁药物治疗后, 除甲状腺激素表现不稳定以外, 其余内分泌激素在抑郁症患者中都有所改善, 且随之疾病缓解, 而甲状腺激素在用药前后表现多种多样, 推测可能与年龄、性别或抑郁症药物等因素有关。内分泌激素水平表现各异, 而抑郁症及抑郁症药物对内分泌激素的机制仍需有待进一步研究。总所周知, 抑郁症患病率逐年上升, 早期使用抗抑郁药物能大幅度提高抑郁症治愈率。通过分析抑郁症患者内分泌激素变化, 对临床医生提供了新的诊疗思路, 适当补充或减少激素水平都有助于改善抑郁症状, 并且也成为治疗抑郁症的方法之一。内分泌激素水平则可能成为疾病的筛查手段之一, 但是由于激素水平变化受多种因素影响, 仍有待进一步探索并证实。

参考文献

- [1] Kennedy, S.H., Lam, R.W., McIntyre, R.S., *et al.* (2017) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Canadian Journal of Psychiatry*, **61**, 540-560. <https://doi.org/10.1177/0706743716659417>
- [2] Maes, M., Meltzer, H.Y., Cosyns, P., Suy, E. and Schotte, C. (1993) An Evaluation of Basal Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis Function in Depression: Results of a Large-Scaled and Controlled Study. *Psychoneuroendocrinology*, **18**, 607-620. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(93\)90037-L](https://doi.org/10.1016/0306-4530(93)90037-L)
- [3] Yan, W.G., Roddam, R.F. and Grizzle, W.E. (1994) Thyroid Function Screening in Newly Admitted Psychiatric Inpatients. *Annals of Clinical Psychiatry*, **6**, 7-12. <https://doi.org/10.3109/10401239409148832>
- [4] Shelton, R.C., Winn, S., Ekhatore, N. and Loosen, P.T. (1993) The Effects of Antidepressants on the Thyroid Axis in Depression. *Biological Psychiatry*, **33**, 120-126. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90311-Z](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90311-Z)

-
- [5] 李强, 亢万虎, 王崑, 陈策, 马现仓, 高成阁. 抑郁症患者血清甲状腺激素水平变异分析[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2004, 25(5): 493-494, 501. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8259.2004.05.025>
- [6] Stipcević, T., Pivac, N., Kozarić-Kovacic, D. and Mück-Seler, D. (2008) Thyroid Activity in Patients with Major Depression. *Collegium Antropologicum*, **32**, 973-976.
- [7] Offe, R.T. and Singer, W. (1990) The Effect of Tricyclic Antidepressants on Basal Thyroid Hormone Levels in Depressed Patients. *Pharmacopsychiatry*, **23**, 67-69. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014485>
- [8] Zaaijer, E.R., van Dijk, L., de Bruin, K., et al. (2015) Effect of Extended-Release Naltrexone on Striatal Dopamine Transporter Availability, Depression and Anhedonia in Heroin-Dependent Patients. *Psychopharmacology (Berl)*, **232**, 2597-2607. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3891-4>
- [9] Ruhé, H.G., Khoenkhoe, S.J., Ottenhof, K.W., Koeter, M.W., Mocking, R.J. and Schene, A.H. (2015) Longitudinal Effects of the SSRI Paroxetine on Salivary Cortisol in Major Depressive Disorder. *Psychoneuroendocrinology*, **52**, 261-271. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.10.024>
- [10] O'Brien, J.T., Lloyd, A., McKeith, I., Gholkar, A. and Ferrier, N. (2004) A Longitudinal Study of Hippocampal Volume, Cortisol Levels, and Cognition in Older Depressed Subjects. *American Journal of Psychiatry*, **161**, 2081-2090. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.2081>
- [11] Li, S.X., Liu, L.J., Xu, L.Z., et al. (2013) Diurnal Alterations in Circadian Genes and Peptides in Major Depressive Disorder before and after Escitalopram Treatment. *Psychoneuroendocrinology*, **38**, 2789-2799. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.07.009>
- [12] Kopczak, A., Stalla, G.K., Uhr, M., et al. (2015) IGF-I in Major Depression and Antidepressant Treatment Response. *European Neuropsychopharmacology*, **25**, 864-872. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.12.013>
- [13] Kim, Y.K., Na, K.S., Hwang, J.A., et al. (2013) High Insulin-Like Growth Factor-I in Patients with Bipolar I Disorder: A Trait Marker? *Journal of Affective Disorders*, **151**, 738-743. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.07.041>
- [14] 杨剑虹, 兰光华. 性激素与抑郁症关系的研究进展[J]. 浙江临床医学, 2008, 10(8): 1132-1133. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-7664.2008.08.097>