

·综述·

酒精使用障碍与抑郁共病机制的研究进展

芮琴琴¹, 庞良俊³, 陶睿³, 高国庆³, 汪咏梅³, 张佳佳¹, 周晓琴^{1,2}

作者单位

1. 安徽医科大学医学心理学系
合肥 2300322. 安徽医科大学附属巢湖医院
安徽 巢湖 2380003. 安徽省精神卫生中心
合肥 230022

基金课题

国家自然科学基金(No. 31771221);
合肥市卫生计生委2017年应用医学研究项目(No. hwk2017yb016)

收稿日期

2018-10-23

通讯作者

周晓琴

zhouxqlulu@126.com

com

摘要 酒精使用障碍是常见的疾病,其与抑郁共病率较高,导致早期诊断和治疗难度增加,然而致病机制尚不明确。目前有关酒精使用障碍与抑郁的共病受到国内外的广泛关注,分别从基因、炎症细胞、神经系统探讨其共病机理。本文综述近年来国内外关于酒精使用障碍、抑郁共病的相关机制研究的最新进展,试图从三种共病的理论模型阐述其共病机制,为临床治疗提供新的思路 and 角度。

关键词 酒精使用障碍;抑郁;共病

中图分类号 R741;R749.6+2 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgnj.2019.09.008

芮琴琴, 庞良俊, 陶睿, 等. 酒精使用障碍与抑郁共病机制的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14 (9): 458-460.

世界卫生组织的报告指出,酒精有害使用在全世界范围内每年造成330万人死亡,全球约5.1%的疾病和伤害负担由饮酒导致^[1],中国的流行病学调查显示酒精使用障碍的患病率为2.4%^[2],导致重大的经济和社会负担^[3]。研究发现酒精使用障碍和抑郁的共病率很高,对一般人群的研究表明,抑郁患者的酗酒风险增加3倍^[4-6]。与罹患单一疾病的人相比,共病者具有更严重的预后^[7]。然而,目前还没有关于酒精使用障碍与抑郁共病率的可靠数字,且共病机制尚不清楚。本文综述国外几年来关于酒精使用障碍共病抑郁机制的相关研究,总结出以下三种共病的理论模型。

1 普通因子致病模型

该模型认为酒精使用障碍与抑郁并不直接相关,两种疾病之间存在一种变量将他们连接起来,如基因、炎症因子、脂肪组织、人格等。

1.1 基因

基因在两种疾病中发挥重要作用。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)转运体基因启动子区域有一个功能性多肽,即5-HT转运体连锁区域(serotonin transporter gene-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)。5-HTTLPR主要有两种等位基因,分别为短(S)等位基因和长(L)等位基因^[8]。慢性酒精中毒时,由于酒精能取代色氨酸,从而可以干扰5-HT的合成,研究显示中枢5-HT的浓度会随饮酒时间的延长而降低^[9]。5-HTTLPR基因型与抑郁症易感性的可能机制是S等位基因型的5-HT转运体基因较L等位基因携带者表达减少,导致突触前膜5-HT转运体减少^[10]。这表明,5-HTTLPR基因对饮酒与抑郁两者均具有调节作用。饮酒可能与5-HTTLPR S等位基因携带者的抑郁症状呈正相关,并表明在连接抑郁症状与饮酒行为之间的关联时,需考虑到诸如编码5-HT的SLC6A4基因和性别等调节因素对两者的影响^[11]。令人惊讶的是, Tartter 和 Ray 发现S等位基因的保护作用:饮酒只

与L基因型携带者的抑郁症状相关^[12]。近年来基因学说是酒精使用障碍与抑郁共病研究热点,未来将进一步研究其他基因是否在其中发挥作用。

1.2 炎症介质

研究表明,炎症介质在酒精使用障碍与抑郁之间起关键作用,罹患酒精使用障碍和抑郁的患者常出现炎症因子升高^[13]。急性和慢性酒精摄入会增加肠粘膜的渗透性,允许有毒化合物如内毒素和其他细菌毒素进入血液,随后到达肝脏并引起炎症^[14]。长期大量饮酒增加炎症细胞因子水平和感染的脆弱性^[15],促进炎症细胞因子产生,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF),白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1^[16]。微生物组在这一过程中起重要作用,并影响中枢神经化学和行为。酒精引起的微生物组的改变可能解释了寻求奖励的行为及抑郁发生^[17]。改变的微生物组和肠道的泄漏也与行为有关,如抑郁和嗜酒等变化导致负强化过程,这是持续存在酒精依赖的主要机制^[18]。研究报道,所有的细胞炎症因子几乎均与抑郁显著相关^[19],与正常人相比,抑郁患者的IL-6、TNF等都有所升高^[20]。可见炎症细胞因子是酒精使用障碍及抑郁的共同机制。

1.3 脂肪组织

脂肪组织在情绪调节中的作用受到越来越多的关注,脂肪组织已被证明是一种新陈代谢活跃的内分泌器官,可分泌各种炎症介质^[21],其衍生出促炎症性趋化因子单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)与抑郁^[22]及饮酒有关^[23]。脂肪组织可能是炎症的来源,但脂肪组织在酒精使用障碍和抑郁之间的相互作用仍然未知^[24]。

目前已能证实免疫炎症细胞、基因在两者共病中发挥重要作用,可能需从人格、气质、家庭环境、遗传、中枢神经结构改变等方面研究两者的共病机制,为临床提供干预措施及开发治疗靶点提供更明确的方法。

2 自我疗愈致病模型

该理论模型认为抑郁患者经常使用酒精来应对自己的负性情绪,长此以往最终导致酒精使用障碍的发生。负性情绪的负性强化过程可能成为抑郁患者维持长期饮酒的原因。

2.1 负性情绪

在一生中患有严重抑郁症的人,至少三分之一患有终生酒精问题^[25],调节自己的情绪体验的欲望是酒精使用障碍患者使用酒精的一个重要动机^[26],他们可能更容易饮酒并促进更积极的社会行为^[27]。全国药物使用和健康调查数据显示,饮酒量、首次饮酒年龄等都与抑郁相关^[28,29],抑郁症状通常会促使人们为了缓解负面情绪而饮酒,这种自我用药理论得到一些支持,在这种理论中,抑郁先于酒精使用障碍的发展^[30]。

2.2 负性认知

抑郁患者有其典型的负性自动性思维认知,其处理问题可能受其负性认知所影响。在面对生活压力时,每个人应对生活压力源的策略非常重要,抑郁障碍患者可能表现得能力不足,酒精滥用可能是其对生活压力源和消极情绪处理不足造成的^[31],在没有其他更有效的应对策略时,酒精使用可能是一种一般的功能失调的回避机制。换句话说,为了应对而喝酒的抑郁患者可能会这样做,因为在他们的认知中没有更合适的选择^[32]。

2.3 其他抑郁症状

抑郁患者不仅因为情绪、生活压力等容易饮酒,而且他们通常有睡眠节律改变,而睡眠和昼夜节律对奖赏功能有调节作用,提示睡眠和昼夜节律紊乱可能导致奖赏功能的改变,进而导致酒精参与,从而导致发生酒精使用障碍的风险^[33]。Zhang等^[34]研究显示抑郁症、自杀未遂和急性生活事件是酒精使用障碍患者自杀的独立危险因素。由于有自杀风险的酒精使用障碍患者经常患有其他共同疾病,如情绪障碍和关系困难,这些障碍本身就会增加自杀风险,因此,干预措施需要解决这些共同问题,持续酗酒阻碍抑郁恢复,抑郁情绪增加酗酒的风险^[35]。严重的抑郁症和酒精使用障碍都不会在很短的时间内发展。抑郁和酒精问题之间的联系可能是两个非临床过程相互放大的结果。从现有的非临床样本研究中了解到,饮酒与抑郁症状之间的联系不太明显^[36]。

3 成瘾物质致病模型(因果模型)

成瘾物质致病模型认为抑郁是长期饮酒的结果。长期摄入酒精导致神经系统发生改变,这些改变会导致抑郁。Fergusson等^[37]利用结构方程建模的数据表明,酒精依赖与抑郁之间的关联最好通过一种因果模型来解释,即酒精依赖导致严重抑郁。

3.1 中枢神经系统

在酒精使用障碍的个体中,乙醇对中枢神经系统功能的有害影响可能导致结构和功能低下,也就是说,酒精使用障碍的个体可能拥有更少的资源来同时调节他们的情绪和行为^[38]。因此长期重复的间断的过量以及高频率的饮酒会导致神经系统发生改变,从而产生抑郁。Kober^[39]证明,慢性饮酒通过其对前额叶

皮质的负面影响——情绪调节的关键神经区域作用削弱应对厌恶情绪状态的能力,从而导致情绪调节困难。使用酒精可能会激发遗传和神经递质过程,从而增加抑郁的风险^[40,41]。抑郁可能是酒精使用障碍戒断的后果^[42]。重复戒断会导致不断的神经适应性改变,会使嗜酒者更易受到抑郁情绪的影响,并且停饮后会加重应激诱发的负性情绪,产生酒精戒断反应之后残留的稽延症状。关于酒精使用如何通过遗传及神经递质的作用导致抑郁的过程目前尚不清晰,但该理论的提出及相关实验的证明,使得二者共病的机制有所了解。

3.2 下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)

进一步研究证明,在青少年酗酒的动物模型中显示出紊乱的HPA轴功能,即使是在长时间的戒酒之后,HPA轴灵敏度发生不可逆的长期变化,因此,有研究者得出结论,青春期暴露于酒精的历史会微妙地改变成年期对急性心理压力的行为反应,随着时间的推移,可能会导致情绪障碍的发展^[43]。然而有研究显示,饮酒会增加抑郁的风险,但这种影响只产生在女性中,饮酒对老年女性的HPA轴的危害更大^[44]。这可能因为男性和女性对酒精的反应不同,在酒精开始影响情绪或引发抑郁症状之前,男性可能需要超过一个更高的阈值。

4 总结

临床上酒精使用障碍与其他精神障碍的共病非常普遍,如抑郁、焦虑、精神分裂症等,但是不同精神障碍与其共病的机制需要进一步深入研究。本综述主要总结近些年酒精使用障碍共病抑郁的相关机制,二者的共病机制极其复杂,目前共病过程研究的不是很透彻,基因、炎症细胞因子、脂肪组织、神经系统结构的损害等在二者共病中显示出重要的意义,为二者的治疗提出新的方向。

参考文献

- [1] WHO. Global status report on alcohol and health 2014[J]. Global Status Report on Alcohol, 2014, 18: 1-57.
- [2] Huang H, Chen H, Dong H, et al. Prevalence, correlates and treatment status of alcohol use disorders in psychiatric patients in China [J]. Gen Hosp Psychiatry, 2017, 45: 70-75.
- [3] Rehm J, Anderson P, Barry J, et al. Prevalence of and potential influencing factors for alcohol dependence in Europe [J]. Eur Addict Res, 2015, 21: 6-18.
- [4] Burns L, Teesson M. Alcohol use disorders comorbid with anxiety, depression and drug use disorders. Findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well Being [J]. Drug Alcohol Depend, 2002, 68: 299-307.
- [5] de Graaf R, Bijl RV, Spijker J, et al. Temporal sequencing of lifetime mood disorders in relation to comorbid anxiety and substance use disorders—findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study [J]. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2003, 38: 1-11.
- [6] Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions [J]. Arch Gen Psychiatry, 2007, 64: 830-842.
- [7] Britton PC, Stephens B, Wu J, et al. Comorbid depression and alcohol use disorders and prospective risk for suicide attempt in the year following

- inpatient hospitalization [J]. *J Affect Disord*, 2015, 187: 151-155.
- [8] Domschke K, Tidow N, Schwarte K, et al. Serotonin transporter gene hypomethylation predicts impaired antidepressant treatment response [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17: 1167-1176.
- [9] Berggren U, Eriksson M, Fahlke C, et al. Is long-term heavy alcohol consumption toxic for brain serotonergic neurons? Relationship between years of excessive alcohol consumption and serotonergic neurotransmission [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2002, 65: 159-165.
- [10] Clarke H, Flint J, Attwood AS, et al. Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis [J]. *Psychol Med*, 2010, 40: 1767-1778.
- [11] Otten R, van der Zwaluw CS, Engels RC. Testing bidirectional relationships between alcohol use and depressive symptoms: What is the role of the serotonin transporter gene [J]. *Alcohol*, 2018, 66: 69-75.
- [12] Tartter MA, Ray LA. The serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and alcohol problems in heavy drinkers: Moderation by depressive symptoms [J]. *Front Psychiatry*, 2011, 2: 49.
- [13] Archer M, Niemelä O, Hämaläinen M, et al. The effects of adiposity and alcohol use disorder on adipokines and biomarkers of inflammation in depressed patients [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 264: 31-38.
- [14] Gonzalez-Reimers E, Santolaria-Fernandez F, Martin-Gonzalez MC, et al. Alcoholism: a systemic proinflammatory condition [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 14660-14671.
- [15] Crews FT, Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism [J]. *Alcohol Alcohol*, 2009, 44: 115-127.
- [16] Szabo G. Reduced alloreactive T-cell activation after alcohol intake is due to impaired monocyte accessory cell function and correlates with elevated IL-10, IL-13, and decreased IFN γ levels [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2001, 25: 1766-1772.
- [17] Hillemecher T, Bachmann O, Kahl KG, et al. Alcohol, microbiome, and their effect on psychiatric disorders [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 85: 105-115.
- [18] Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 4485-4493.
- [19] Martinez P, Lien Ls, Zemore S, et al. Circulating cytokine levels are associated with symptoms of depression and anxiety among people with alcohol and drug use disorders [J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 318: 80-86.
- [20] Neupane SP. High frequency and intensity of drinking may attenuate elevated inflammatory cytokine levels of major depression in alcohol-use disorders [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20: 898-904.
- [21] Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation [J]. *Immunotargets Ther*, 2016, 5: 47-56.
- [22] Eyre HA, Air T, Pradhan A, et al. A meta-analysis of chemokines in major depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 68: 1-8.
- [23] Harper KM, Knapp DJ, Breese GR. Withdrawal from chronic alcohol induces a unique CCL2 mRNA increase in adolescent but not adult brain - relationship to blood alcohol levels and seizures [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 39: 2375-2385.
- [24] Archer M, Niemelä O, Hämaläinen M, et al. The effects of adiposity and alcohol use disorder on adipokines and biomarkers of inflammation in depressed patients [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 264: 31-38.
- [25] Sullivan LE, Fiellin DA, O'Connor PG. The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: A systematic review [J]. *Am J Med*, 2005, 118: 330-341.
- [26] Baker TB, Piper ME, McCarthy DE, et al. Addiction motivation reformulated: an affective processing model of negative reinforcement [J]. *Psychol Rev*, 2004, 111: 33-51.
- [27] Pombo S, Costa NF, Figueira ML. Are the binary typology models of alcoholism valid in polydrug abusers? [J]. *Rev Bras Psiquiatr*, 2014, 37: 40-48.
- [28] Jetelina KK, Reingle Gonzalez JM, Vaeth PA, et al. An investigation of the relationship between alcohol use and major depressive disorder across hispanic national groups [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40: 536-542.
- [29] Wagner EF. Commentary on "an investigation of the relationship between alcohol use and major depressive disorder across hispanic national groups" by jetelina and colleagues [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40: 1226-1227.
- [30] Kuo PH, Gardner CO, Kendler KS, et al. The temporal relationship of the onsets of alcohol dependence and major depression: Using a genetically informative study design [J]. *Psychol Med*, 2006, 36: 1153-1162.
- [31] Franken IH, Hendriks VM, Haffmans PM, et al. Coping style of substance-abuse patients: Effects of anxiety and mood disorders on coping change [J]. *J Clin Psychol*, 2001, 57: 299-306.
- [32] Cooper ML, Frone MR, Russell M, et al. Drinking to regulate positive and negative emotions: A motivational model of alcohol use [J]. *J Pers Soc Psychol*, 1995, 69: 990-1005.
- [33] Hasler BP, Soehner AM, Clark DB. Sleep and circadian contributions to adolescent alcohol use disorder [J]. *Alcohol*, 2015, 49: 377-387.
- [34] Zhang Y, Conner KR, Phillips MR. Alcohol use disorders and acute alcohol use preceding suicide in China [J]. *Addict Behav*, 2010, 35: 152-156.
- [35] Kolves K, Draper BM, Snowden J, et al. Alcohol-use disorders and suicide: Results from a psychological autopsy study in Australia [J]. *Alcohol*, 2017, 64: 29-35.
- [36] Bellos S, Skapinakis P, Rai D, et al. Crosscultural patterns of the association between varying levels of alcohol consumption and the common mental disorders of depression and anxiety: Secondary analysis of the WHO collaborative study on psychological problems in general health care [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2013, 133: 825-831.
- [37] Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Tests of causal links between alcohol abuse or dependence and major depression [J]. *Arch General Psychiatry*, 2009, 66: 260-266.
- [38] Jakubczyk A, Trucco EM, Kopera M, et al. The association between impulsivity, emotion regulation and symptoms of alcohol use disorder [J]. *J Subst Abuse Treat*, 2018, 91: 49-56.
- [39] Kober. Emotion regulation in substance use disorders // J.J. Gross. Handbook of emotion regulation [M]. New York: The Guilford Press, 2014: 428-446.
- [40] Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Tests of causal links between alcohol abuse or dependence and major depression [J]. *Arch General Psychiatry*, 2009, 66: 260-266.
- [41] Nurnberger JI, Foroud T, Flury L, et al. Evidence for a locus on chromosome 1 that influences vulnerability to alcoholism and affective disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158: 718-724.
- [42] Falk DE, Yi HY, Hilton ME. Age of onset and temporal sequencing of lifetime DSM-IV alcohol use disorders relative to comorbid mood and anxiety disorders [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2008, 94: 234-245.
- [43] Torcaso Audrey, Asimes AD, Meagher M, et al. Adolescent binge alcohol exposure increases risk assessment behaviors in male Wistar rats after exposure to an acute psychological stressor in adulthood [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 76: 154-161.
- [44] Carvalho AF, Stubbs B, Maes M, et al. Different patterns of alcohol consumption and the incidence and persistence of depressive and anxiety symptoms among older adults in Ireland: A prospective community-based study [J]. *J Affect Disord*, 2018, 238: 651-658.

(本文编辑:王晶)