

·论著·

中老年抑郁症患者低动力症状与甲状腺激素的关系

陈自悦,王高华,吴作天,肖玲,王惠玲

作者单位
武汉大学人民医院
精神卫生中心
武汉 430060
收稿日期
2019-11-05
通讯作者
王高华
wgh6402@163.
com

摘要 目的:探讨中老年抑郁症患者低动力症状与甲状腺激素水平的关系。**方法:**中老年抑郁症患者,根据有无低动力症状分为低动力组($n=68$ 例)、非低动力组($n=54$ 例),另外将在本院体检的65例健康志愿者作为对照组($n=65$ 例)。收集抑郁症患者的年龄、首发、自杀行为等一般情况,并抽取3组的空腹血标本检测血清FT3、FT4、TSH水平进行比较和分析。**结果:**低动力组FT3较非低动力组及对照组明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$);低动力组FT4/FT3较非低动力组及对照组明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。低动力组中,中年和老年患者甲状腺激素水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**伴有低动力症状的中老年抑郁症患者甲状腺激素水平存在异常,可能与疾病状态有关。

关键词 中老年抑郁症;低动力;甲状腺功能

中图分类号 R741;R749.4 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20191501

本文引用格式:陈自悦,王高华,吴作天,等.中老年抑郁症患者低动力症状与甲状腺激素的关系[J].神经损伤与功能重建,2020,15(7):388-391.

Relationship between Fatigue and Thyroid Hormone Levels in Middle-Aged and Elderly Patients with Depression CHEN Zi-yue, WANG Gao-hua, WU Zuo-tian, XIAO Ling, WANG Hui-ling. Mental Health Center, the People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Abstract: Objective: To investigate the relationship between fatigue and thyroid hormone levels in middle-aged and elderly patients with depression. **Methods:** Total 122 cases of middle-aged and elderly patients with depression were enrolled and divided according to the presence or absence of fatigue symptoms into the fatigue group ($n=68$) and non-fatigue group ($n=54$). In addition, 65 healthy volunteers who underwent physical examination at our hospital served as the control group ($n=65$). The age, first episode, suicidal behavior, and other general conditions of the patients were collected, and fasting blood samples of the three groups were taken to detect serum FT3, FT4, and TSH levels for comparison and analysis. **Results:** FT3 in the fatigue group was significantly lower than that in the non-fatigue group and control group ($P<0.05$). FT4/FT3 in the fatigue group was significantly higher than that in the non-fatigue group and control group ($P<0.05$). There was no difference in thyroid hormone levels between middle-aged and elderly patients in the fatigue group ($P>0.05$). **Conclusion:** There is an abnormality in thyroid hormone levels in middle-aged and elderly patients with depression who present fatigue symptoms, and this abnormality may be related to the disease state.

Key words depression in middle-aged and elderly; fatigue; thyroid function

抑郁症是一种复杂且具有复发性的精神疾病,以显著而持久的心境低落为主要临床特征。部分患者可能还表现出低动力症状,ICD-10把低动力与情绪低落、兴趣或愉悦感缺失并列为抑郁症的核心症状。ICD-10定义低动力症状为:精力减退,导致疲劳感增加和言语减少,稍事活动即感劳累。在抑郁症的低动力症状中,疲劳感属于最具代表性的症状之一。有研究显示疲劳难以治疗,对药物或心理治疗反应缓慢,临床显著变化的缓解率较低^[1]。同样,另一项研究发现60.8%的患者在经过14周的抗抑郁治疗后仍有残余疲劳症状^[2]。疲劳感作为抑郁症的核心症状以及主要的残留症状,严重影响患者的生活质量和工作效率,是导致

抑郁症慢性化及复发的高危因素,同时还增加了患者社会功能受损和自杀的风险^[3,4]。目前抑郁症的神经生物学机制尚不明确,且目前无特定的药物能改善低动力症状。由于疲劳症状恢复较慢,对抗抑郁药物反应率较低,常成为抑郁症患者的残留症状,所以有学者推测抑郁症患者低动力症状的神经生物学机制不同于抑郁、悲伤情绪的单胺类假说,可能涉及脑内不同的神经回路,与这些脑区5-HT、NE、DA等神经递质水平改变有关^[4]。同样也有研究显示抑郁症患者疲劳、精神运动迟滞、注意力及记忆障碍与甲状腺激素紊乱相关^[5-7]。甲状腺功能减退可出现无力、迟滞等抑郁相关的临床表现,且很多研究显示抑郁症患者甲状腺激素水平

存在异常,但尚无统一结论。研究显示左甲状腺素钠能改善抑郁症患者的低动力症状^[8]。部分患者因抑郁症病耻感而不愿就诊^[9],就诊的老年抑郁症患者多以疲乏及各种躯体不适为主诉^[10]。所以本研究选择中老年抑郁症患者,通过对症状和血清甲状腺激素水平的分析,探讨中老年抑郁症患者低动力症状与甲状腺功能的关系,为患者选择合适的增效剂提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年6月至2019年5月于本院精神卫生中心处于抑郁急性发作期的住院中老年抑郁症患者122例。入组标准:符合ICD-10抑郁发作的诊断标准;年龄40~80岁,男女不限;既往无轻躁狂或躁狂发作。排除标准:其他精神障碍和物质依赖;慢性疲劳综合征;内分泌疾病;严重心脑血管疾病及其他躯体疾病;精神活性物质依赖。122例患者中,男29例,女93例,男女比例为1:3.21;年龄42~77岁,平均(57.21±8.23)岁;首发49例,复发73例;有自杀行为11例,无自杀行为111例。采用24项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, 24-HAMD)中与疲劳、精力缺失相关的项目(7、8、13、22)和抑郁相关的疲劳量表(Fatigue Associated with Depression questionnaire, FAsD)评估患者低动力症状^[11,12],24-HAMD_(7,8,13,22)总分≥5分且FAsD≥35分为有低动力症状。根据有无低动力症状将全部患者分为低动力组(n=68)和非低动力组(n=54)。另选择同期在本院体检的志愿者65例为对照组,健康状况良好,无重大躯体疾病,且与低动力组、非低动力组在年龄、性别比例方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 包括患者年龄、性别、是否首发、有无自杀行为等。

1.2.2 观察指标 采集3组受试者清晨空腹静脉血,检测血清甲状腺激素水平,对比分析3组游离T3(free T3, FT3)、游离T4(free T4, FT4)、促甲状腺激素

(thyroid stimulating hormone, TSH)及FT4/FT3。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0软件处理数据,计量资料以(均数±标准差)表示,t检验或方差分析,计数资料以率(百分比)表示, χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组一般资料比较

3组的年龄、性别比例比较差异无统计学意义($P>0.05$);低动力组、非低动力组的HAMD总分、是否首发方面差异无统计学意义($P>0.05$),低动力组的自杀患者比例低于非低动力组($P<0.05$),复发患者比例高于非低动力组,见表1。

2.2 3组血清甲状腺激素水平比较

低动力组的FT3水平明显低于非低动力组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);非低动力组的FT3水平与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);3组的FT4及TSH水平两两分别比较差异均无统计学意义($P>0.05$);低动力组的FT4/FT3高于非低动力组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 不同年龄组甲状腺激素水平比较

在40~59岁的中年群体,低动力组的FT3水平明显低于非低动力组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。在60~80岁的老年群体,低动力组的FT4/FT3明显高于非低动力组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.4 不同组别中年与老年甲状腺激素水平比较

对照组的中年群体与老年群体FT3、FT4、TSH及FT4/FT3比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。非低动力组中,中年患者的FT4水平高于老年患者,差异有统计学意义($P=0.030$);中年患者的TSH水平低于老年患者,差异有统计学意义($P=0.038$);两者FT3和FT4/FT3差异无统计学意义($P>0.05$)。低动力组中,中年患者与老年患者的FT3、FT4、TSH及FT4/FT3比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表1 3组一般资料比较

组别	例数	性别/[例(%)]		年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	首发/ [例(%)]	自杀/ [例(%)]	24-HAMD/ (分, $\bar{x}\pm s$)	HAMD _(7,8,13,22) / (分, $\bar{x}\pm s$)	FAsD/ (分, $\bar{x}\pm s$)
		男	女						
对照组	65	16(24.6)	49(75.4)	58.42±9.39	/	/	/	/	/
非低动力组	54	13(24.1)	41(75.9)	55.8±7.18	26(44.15)	8(14.81)	23.46±4.290	2.74±1.277	28.52±3.84
低动力组	68	16(23.5)	52(76.5)	58.34±8.88	23(33.82)	3(2.46)	24.51±3.626	6.35±1.219	37.96±3.015
t/χ^2 值		0.050		1.749	2.570	3.971	1.467	15.922	15.211
P值		0.944		0.083	0.109	0.046	0.145	<0.001	<0.001

表2 3组血清甲状腺激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FT3/(pg/mL)	FT4/(pg/mL)	TSH/(mIU/L)	FT4/FT3
对照组	65	3.04±0.25	12.4±0.20	2.23±1.26	4.11±0.75
非低动力组	54	3.10±0.39	12.6±0.20	1.99±1.33	4.09±0.70
低动力组	68	2.86±0.37 ^{①②}	12.5±0.21	2.38±1.29	4.43±0.81 ^{①②}
F值	/	8.326	0.108	1.357	4.018
P值	/	<0.001	0.898	0.260	0.020

注:与对照组比较,^①P<0.05;与非低动力组比较,^②P<0.05

表3 各组中年群体血清甲状腺激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FT3/(pg/mL)	FT4/(pg/mL)	TSH/(mIU/L)	FT4/FT3
对照组	39	3.03±0.23	12.3±0.18	2.07±1.24	4.09±0.74
非低动力组	39	3.15±0.41	12.9±0.20	1.76±1.10	4.15±0.71
低动力组	36	2.90±0.25 ^①	12.2±0.20	2.09±1.29	4.25±0.71
F值	/	6.210	1.367	0.920	0.435
P值	/	0.003	0.259	0.401	0.648

注:与非低动力组比较,^①P<0.05

表4 各组老年群体血清甲状腺激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FT3/(pg/mL)	FT4/(pg/mL)	TSH/(mIU/L)	FT4/FT3
对照组	26	3.05±0.28	12.5±0.22	2.46±1.29	4.14±0.78
非低动力组	15	3.00±0.32	11.6±0.17	2.60±1.70	3.92±0.67
低动力组	32	2.83±0.47	12.9±0.23	2.70±1.22	4.63±0.87 ^{①②}
F值	/	2.464	1.752	0.217	4.901
P值	/	0.092	0.181	0.806	0.010

注:与对照组比较,^①P<0.05;与非低动力组比较,^②P<0.05

3 讨论

抑郁症与甲状腺功能之间的关系仍存在争议。甲状腺生产的甲状腺激素包括T4和T3,血清中的T3约80%由T4经过脱碘酶转化而来,游离的T3和T4才具有生物活性,FT3的生物活性是FT4的3~5倍,有活性的FT3再经过甲状腺转运蛋白转运到细胞内发生生物效应。与既往研究结论甲状腺激素水平受年龄因素影响波动不一致^[13,14],本研究发现中年与老年群体甲状腺激素水平差异无统计学意义,且本研究所收集的病例均为抑郁急性发作期,故可推测甲状腺激素水平与患者疾病状态有关。与Loh和Schmidt研究结果一致^[15,16],本研究发现抑郁症低动力组患者FT3水平较对照组明显下降,FT4和TSH差异无统计学意义,提示抑郁症患者的低动力症状与血清FT3水平下降有关。Wiersinga发现FT3、FT4比例失常可影响其生物学效应,且参与T4、T3转化和转运的脱碘酶及甲状腺激素转运体与心理健康、抑郁症、疲乏有关^[7]。与该结果一致,本研究中,虽然绝大多数抑郁症患者甲状腺激素水平在正常范围内,但FT4与FT3分泌比例异常,低动力组FT4/FT3明显升高,这提示抑郁症患者甲状腺激素水平的异常可能不仅是由于甲状腺本身分泌障碍所致,还可

能是由于外周血中甲状腺激素的转化或转运出现异常,进而导致FT3不能达到发挥生物效应的有效浓度。同样,有研究者在脑内也发现这一现象,SSRI类抗抑郁药可以增强脑内促进T4向T3转化的脱碘酶(D2)的活性增强抗抑郁作用^[17],所以有学者提出“脑甲状腺功能减退”可能与脑内甲状腺激素转运或再摄取异常有关^[18]。这与非甲状腺疾病综合征(non-thyroidal illness syndrome, NTIS)理论一致,NTIS认为应激、创伤、精神性疾病等可引起血清学甲状腺激素水平异常,以甲状腺激素代谢紊乱和非甲状腺功能疾病为特征,血清学检测以FT3、总T3下降,总T4及TSH水平正常或下降,rT3水平升高为特征^[19]。脱碘酶、甲状腺激素转运蛋白、炎症因子、氧化应激等参与NTIS过程。且目前有研究已经证实抑郁症患者体内存在脱碘酶水平改变。

脱碘酶是一组可以促进甲状腺激素合成、释放或灭活的氧化还原酶,包括三种类型: I型碘化甲状腺原氨酸5'脱碘酶(D1)、II型碘化甲状腺原氨酸5'脱碘酶(D2)及III型碘化甲状腺原氨酸5'脱碘酶(D3);D1主要存在于甲状腺、肝脏及肾脏,促进外周T4转化为T3,是外周血T3主要来源;D2和D3主要分布于脑组织,维

持脑内甲状腺激素的平衡,D2同样可以促进T4向T3转化,维持脑组织内的甲状腺激素水平;D3可以灭活甲状腺激素,促进T4向没有活性的rT3转化,以及T3向没有活性的3,3'-T2转化。Galecka等^[20]研究发现抑郁症患者D1基因的mRNA及蛋白表达水平下降。Chen等^[21]研究发现氧化应激可以减少D1基因在mRNA水平的表达,同时可以下调T4向T3的转化。这可解释抑郁症患者T3水平下降的现象。Stohn等^[22]发现D3基因敲除的小鼠脑内甲状腺激素水平升高,可减少小鼠焦虑抑郁样行为;这与Galecka等^[20]实验结果一致,抑郁症患者D3基因在mRNA及蛋白质表达水平升高。最近对动物模型的研究结果表明,脑星形胶质细胞中DIO2表达的缺陷可能导致情绪和行为障碍^[23];同样,Galecka等^[24]在复发性抑郁症患者体内观察到D2表达水平下降。所以,有理由推测通过脱碘酶影响甲状腺激素水平及比例参与抑郁症的发生发展。

甲状腺素制剂作为抗抑郁药的增效剂或加速剂已有很多年历史,但是关于甲状腺激素改善抑郁症患者低动力症状的文献报道却很少。有研究发现左甲状腺素钠对治疗低动力症状有效,而对无低动力症状的抑郁症患者无效^[8]。甲状腺激素制剂治疗抑郁症的对比研究发现T3制剂较T4制剂抗抑郁疗效更好,尤其是体内存在D1水平下降的患者^[25,26]。且Pilhatsch研究发现在接受超生理剂量的L-T4治疗的难治性心境障碍患者中,心血管疾病的风险没有增加^[27]。

综上所述,本研究发现伴低动力症状的抑郁症患者FT3水平下降,这种异常可能与疾病状态有关,提示T3制剂可能是伴低动力症状的抑郁症患者的干预途径之一,为患者选择合适的增效剂提供了依据。本研究样本量较小,复发患者比例较高,不能排除药物对患者疲劳程度的影响,且评估低动力的方式有限,需加大样本量,结合影像学等进行更深入的临床研究。

参考文献

[1] Demyttenaere K, De Fruyt J, Stahl SM. The many faces of fatigue in major depressive disorder[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2005, 8: 93-105.
 [2] Ferguson M, Dennehy EB, Marangell LB, et al. Impact of fatigue on outcome of selective serotonin reuptake inhibitor treatment: secondary analysis of STAR*D[J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30: 2109-2118.
 [3] 司天梅. 低动力症状的治疗[J]. *中华精神科杂志*, 2014, 47: 113-114.
 [4] Fava M, Ball S, Nelson JC, et al. Clinical relevance of fatigue as a residual symptom in major depressive disorder[J]. *Depress Anxiety*, 2014, 31: 250-257.
 [5] Bonnin CM, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, et al. [Bipolar disorder, cognitive functioning and hypothalamic-pituitary-thyroid axis] [J]. *Actas Esp Psiquiatr*, 2010, 38: 223-228.

[6] Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management[J]. *Med Clin North Am*, 2012, 96: 203-221.
 [7] Wiersinga WM. Do we need still more trials on T4 and T3 combination therapy in hypothyroidism?[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161: 955-959.
 [8] 石元洪, 童萍, 董丽平, 等. 左甲状腺素钠片对抑郁症患者残留症状治疗的增效作用[J]. *临床精神医学杂志*, 2017, 27: 50-52.
 [9] 周洋, 杨冰香, 王晓琴, 等. 武汉市城区居民抑郁症病耻感调查及影响因素分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14: 299-302.
 [10] 汪宏, 于恩彦. 老年抑郁症疲乏感的研究进展[J]. *浙江临床医学*, 2017, 19: 983-985.
 [11] Lam RW, Wajsbrot DB, Meier E, et al. Effect of desvenlafaxine 50 mg and 100 mg on energy and lassitude in patients with major depressive disorder: A pooled analysis[J]. *J Psychopharmacol*, 2017, 31: 1204-1214.
 [12] Matza LS, Phillips GA, Revicki DA, et al. Development and validation of a patient-report measure of fatigue associated with depression [J]. *J Affect Disord*, 2011, 134: 294-303.
 [13] Marwaha RK, Tandon N, Ganie MA, et al. Reference range of thyroid function (FT3, FT4 and TSH) among Indian adults[J]. *Clin Biochem*, 2013, 46: 341-345.
 [14] Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, et al. Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98: 1147-1153.
 [15] Loh HH, Lim LL, Yee A, et al. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Psychiatry*, 2019, 19: 12.
 [16] Schmidt FM, Kirkby KC, Himmerich H. The TNF-alpha inhibitor etanercept as monotherapy in treatment-resistant depression - report of two cases[J]. *Psychiatr Danub*, 2014, 26: 288-290.
 [17] Baumgartner A, Dubeyko M, Campos-Barros A, et al. Subchronic administration of fluoxetine to rats affects triiodothyronine production and deiodination in regions of the cortex and in the limbic forebrain[J]. *Brain Res*, 1994, 635: 68-74.
 [18] Visser WE, Friesema ECH, Jansen J, et al. Thyroid hormone transport in and out of cells[J]. *Trends Endocrinol*, 2008, 19: 50-56.
 [19] Hennemann G, Krenning EP. The kinetics of thyroid hormone transporters and their role in non-thyroidal illness and starvation[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2007, 21: 323-338.
 [20] Galecka E, Kumor-Kisielewska A, Orzechowska A, et al. Assessment of type 1 and type 3 deiodinase expression levels in depressive disorders [J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2017, 77: 225-235.
 [21] Chen K, Yan B, Wang F, et al. Type 1 5'-deiodinase activity is inhibited by oxidative stress and restored by alpha-lipoic acid in HepG2 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 472: 496-501.
 [22] Stohn JP, Martinez ME, Hernandez A. Decreased anxiety- and depression-like behaviors and hyperactivity in a type 3 deiodinase-deficient mouse showing brain thyrotoxicosis and peripheral hypothyroidism[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 74: 46-56.
 [23] Bocco BM, Werneck-de-Castro JP, Oliveira KC, et al. Type 2 Deiodinase Disruption in Astrocytes Results in Anxiety-Depressive-Like Behavior in Male Mice[J]. *Endocrinology*, 2016, 157: 3682-3695.
 [24] Galecka E, Talarowska M, Maes M, et al. Expression levels of interferon-gamma and type 2 deiodinase in patients diagnosed with recurrent depressive disorders[J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70: 133-138.
 [25] Cooper-Kazaz R, van der Deure WM, Medici M, et al. Preliminary evidence that a functional polymorphism in type 1 deiodinase is associated with enhanced potentiation of the antidepressant effect of sertraline by triiodothyronine[J]. *J Affect Disord*, 2009, 116: 113-116.
 [26] Kalra S, Balhara YP. Euthyroid depression: the role of thyroid hormone[J]. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2014, 8: 38-41.
 [27] Pilhatsch M, Berghofer A, Mayer-Pelinski R, et al. Long-term treatment with supraphysiologic doses of levothyroxine in treatment-refractory mood disorders-A prospective study of cardiovascular tolerability[J]. *J Affect Disord*, 2018, 238: 213-217.