

脑源性神经营养因子与抑郁症共病 2 型糖尿病的关系研究

金莹, 孙喜蓉, 黄瑛, 龚恒芬, 秦金

上海市浦东新区精神卫生中心, 上海 200124

摘要: **目的** 分析脑源性神经营养因子(BDNF)对抑郁症共病 2 型糖尿病发病及预后的影响,了解 BDNF 水平变化是否是 2 型糖尿病和抑郁症共同的相关因素。 **方法** 收集 45 例抑郁症伴 2 型糖尿病患者资料(DDM 组),同时收集 41 例抑郁症不伴 2 型糖尿病患者资料(NDDM 组),以 45 例健康体检人群资料作为对照组。采集各组心理量表得分、糖代谢指标、体检指标、糖尿病并发症情况及治疗前后 BDNF 含量,并通过构建 Logistic 回归模型,探讨血清 BDNF 水平是否为抑郁症和 2 型糖尿病的相关因素。 **结果** DDM 组和 NDDM 组接受治疗后 BDNF 含量均高于治疗前水平,差异有统计学意义($P < 0.001$),表明经过抗抑郁症治疗,患者血清 BDNF 水平明显升高;BDNF 水平为抑郁症的保护因素, OR 为 0.782,95% $CI(0.702 \sim 0.872)$,BDNF 的水平越高,患抑郁症的危险性越小;年龄、空腹血糖(FPG)浓度及 BDNF 水平为抑郁症共病 2 型糖尿病患病的相关因素,其中年龄和 FPG 为负相关,血清 BDNF 为保护因素, OR 为 0.835,95% $CI(0.736 \sim 0.948)$ 。 **结论** 血清 BDNF 浓度增高可降低抑郁症及共病 2 型糖尿病的风险。

关键词: 脑源性神经营养因子; 抑郁症; 2 型糖尿病; Logistic 回归模型

中图分类号: R749.2 **文献标志码:** A

Influences of BDNF in depressive patients with type 2 diabetes mellitus

JIN Ying, SUN Xi-rong, HUANG Ying, GONG Heng-fen, QIN Jin

Shanghai Pudong new area mental health center, Shanghai 200124, China

Abstract: **Objective** To analyze the role BDNF plays in depressive patients with diabetes and to explore whether BDNF is correlative risk factors in type 2 diabetes and depression. **Methods** A prospective case-control study was done in which 45 depressive patients with 2 type diabetes (DDM group) and 41 without diabetes (NDDM) were included. The health control group consisted of 45 healthy people. Demographic data, psychological scale, sugar metabolism, diabetes complications, medical indicators and serum brain-derived neurotrophic factor levels before and after treatment were collected and Logistic regression models constructed. **Results** BDNF in DDM Group and NDDM groups was of statistical difference before and after treatment ($P < 0.001$). After treatment BDNF levels were higher than those before treatment levels, indicating that after the adoption of antidepressant treatment, serum BDNF levels improved significantly; for patients with depression, BDNF levels were found to be protective factors for depression, $OR = 0.782$, 95% $CI(0.702 - 0.872)$, and with higher levels of BDNF, the risk of suffering from depression became smaller; with age, FPG and BDNF levels in depression with type 2 diabetes, age and FPG were risk factors for the disease, while serum BDNF was a protective factor, $OR = 0.835$, 95% $CI(0.736 - 0.948)$. **Conclusion** BDNF proves to be one of the important biological factors for type 2 diabetes and depression co-morbidity and its higher levels are protective factors for the disease. In this study, serum BDNF has been investigated to obtain a basis for reference in this regard.

Key words: brain-derived neuro-trophic factor; depression; type 2 diabetes; logistic regression models

抑郁症与 2 型糖尿病常共病出现。国内外研究数据显示,2 型糖尿病患者抑郁症的患病率在 20% 以上,部分国家和地区甚至达到 60.0%,远高于正常人;WHO 调查也显示糖尿病共病抑郁症平均患病率为 9.3%^[1],其发病率是健康人的 2~3 倍。不仅如此,必须重视的是伴发了 2 型糖尿病的抑郁症患者抑郁症的复发率显著高于非糖尿病患者。抑郁症也加大了 2 型糖尿病的患病风险,Mezuk 等^[2]分析文献发现,抑郁症发生 2 型糖尿病的相对危险比普通人增加了 60.0%。

随着分子生物学的持续发展,脑源性神经营养因子(brain-derived neuro-trophic factor, BDNF)在抑郁症共病 2 型糖尿病中的影响日益受到重视。有研究显示,BDNF 可能是抑郁症的生物学指标之一,同时 BDNF 与胰岛素抵抗、血糖代谢密切相关,对糖尿病及其并发症的病理机制有重要影响^[3]。因此,Wang 等^[4]提出假说认为,BDNF 在抑郁共病 2 型糖尿病当中扮演重要角色。国外研究发现,BDNF 在抑郁症及 2 型糖尿病发病中的机制提示,抑郁症可能是 2 型糖尿病的并发症,BDNF 表达下降可能是 2 型糖尿病共病抑郁症的相关因素之一^[4-5]。以往的大量研究也显示,抑郁症与 2 型糖尿病之间存在流行病学联系,抑郁症患者糖尿病患病率远高于普通人群,但是导致这种关联性存在的生物学原因仍不明确。目前同时研究 BDNF 水平及抑郁症患者共病 2 型糖尿病、糖代谢指标的报道仍少见。

我们采用病例对照研究,检测抑郁症共病 2 型糖尿病患者 BDNF 水平,了解 BDNF 在抑郁症共病 2 型糖尿病发病及预后中所起的作用,探索了解 BDNF 水平变化是否是 2 型糖尿病和抑郁症共同的致病因素,其结果将有助于我们去更好地识别 BDNF 在抑郁症及 2 型糖尿病中潜在的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

根据病案号,采取简单随机抽样方法选择我院 2013 年 1 月—2013 年 12 月心境障碍科住院病案号为双数的抑郁症伴 2 型糖尿病患者(DDM 组)45 例,年龄(56.11 ± 13.68)岁,病案号为单数的抑郁症不伴 2 型糖尿病患者(NDDM 组)41 例,年龄(55.24 ± 14.12)岁,作为研究组,同时在社区

流行病学调查中心选取编号被 5 整除的正常健康人群 45 例作为对照组,年龄(53.13 ± 6.17)岁。入组标准:①符合 ICD-10 抑郁发作诊断标准。②17 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分 ≥ 17 。③糖尿病患者符合 WHO 糖尿病(1999)诊断及分型标准。排除标准:①患有其他严重躯体疾病。②双相障碍,既往有躁狂发作。③入组前 1 个月内曾接受过抗抑郁治疗的患者。④入组前 2 个月内接受过长效抗精神病药物治疗的患者。患者一般人口学及临床资料见表 1。

1.2 实验室指标和量表评定

本研究采用病例对照研究,对象入组后进行人口学资料登记,心理量表、糖代谢指标、体检指标等基线测定。在研究组入组开始前及治疗结束后进行血清 BDNF 水平的检测和抑郁程度及疗效的评定。血清 BDNF 水平的测定采用酶联免疫吸附法(ELISA),ELISA 试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供(1 板 96 孔),检测范围为 31.2~2000.0 pg/ml,敏感性 < 2 pg/ml,批内变异系数小于 4%,批间变异系数小于 5%。使用汉密尔顿抑郁量表 17 项版(HAMD-17)对抑郁严重程度及疗效进行评估。抑郁症患者单一接受氟西汀(百忧解)抗抑郁治疗,起始剂量为 20 mg/d,日剂量为 20~40 mg,最大剂量不超过 60 mg/d,疗程为 12 周。伴发 2 型糖尿病患者根据其糖尿病病情接受专科治疗。

1.3 统计学分析

利用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,自身对照资料采用配对 t 检验,多组比较采用方差分析;计数资料的比较采用 χ^2 检验。为探讨血清 BDNF 水平是否为抑郁症和 2 型糖尿病的危险因素,本研究分别构建因变量为是否患抑郁症及是否患 2 型糖尿病的 Logistic 回归模型。

2 结果

2.1 不同组间相关指标的比较

DDM 组和 NDDM 组比较,年龄、性别、抑郁病程、住院时间、身高、糖化血红蛋白(HbA1c)及治疗前后抑郁症严重程度等指标差异无统计学意义($P > 0.05$);两试验组与健康对照组比较,体重、体质指数(BMI)及空腹血糖水平(FPG)指标差异

有统计学意义 ($P < 0.001$), 健康对照组的体重、BMI 及 FPG 水平均小于试验组。

表 1 研究对象基本资料组间比较

项目	DDM 组	NDDM 组	健康对照组	统计值	<i>P</i> 值
例数	45	41	45		
年龄(岁)	56.11 ± 13.68	55.24 ± 14.12	53.13 ± 6.17	1.31 ^a	0.279
性别					
男	24	22	24	0.045 ^b	0.99
女	21	19	21		
抑郁症病史(月)	12.22 ± 8.19	12.05 ± 8.75	—	0.093 ^c	0.925
住院时间(d)	12.56 ± 3.72	11.32 ± 2.78	—	1.74 ^c	0.086
身高(cm)	164.45 ± 8.26	165.50 ± 8.37	166.69 ± 7.63	0.88 ^a	0.429
体重(kg)	73.93 ± 15.57	70.60 ± 14.28	62.45 ± 13.23	6.69 ^a	0.001
BMI(kg/m ²)	26.86 ± 4.47	25.94 ± 3.64	22.36 ± 8.32	7.49 ^a	<0.001
FPG(mmol/L)	8.29 ± 2.09	6.12 ± 1.94	4.73 ± 0.99	7.93 ^a	<0.001
HbA1c(%)	8.40 ± 1.71	5.20 ± 1.95	4.12 ± 1.67	2.42 ^a	0.095
HAMD-17 评分(分)					
治疗前	21.05 ± 2.68	22.16 ± 1.02	4.70 ± 5.69	2.81 ^a	0.079
治疗后	6.45 ± 3.79	5.78 ± 4.23	4.67 ± 7.55	2.35 ^a	0.102

注:a. *F* 值;b. χ^2 值;c. *t* 值;“—”为无数据

2.2 治疗前后 BDNF 的变化

NDDM 及 DDM 组患者单一接受氟西汀抗抑郁治疗,同时抑郁症共病糖尿病患者根据糖尿病病情接受专科治疗,经过汉密尔顿抑郁量表对治疗前后抑郁症疗效分析,两组患者抑郁情况都得到明显改善。同时测定治疗前后血清 BDNF 水平,结果两组治疗前后其血清 BDNF 水平的差异有统计学意义 ($P < 0.001$),治疗后 BDNF 含量均高于治疗前水平;而 BDNF 在健康对照组间差异无统计学意义。提示抗抑郁症治疗后,患者血清 BDNF 水平上升明显(表 2)。

表 2 治疗前后 BDNF 水平变化(ng/ml)

时间	DDM 组	NDDM 组	健康对照组
治疗前	25.14 ± 4.32	37.60 ± 9.55	40.38 ± 9.34
治疗后	40.52 ± 6.12	44.67 ± 7.37	40.99 ± 7.62
<i>t</i> 值	3.87	3.31	0.00
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	0.719

2.3 Logistic 回归分析

2.3.1 抑郁症危险因素分析 把所有组别均纳入分析,以是否患抑郁症为因变量,以年龄、性别、抑郁症病史、住院时间、BMI、HbA1c、治疗前血清 BDNF 水平为自变量构建 Logistic 回归模型,变量赋值见表 3。采用逐步回归法,并对方程式作假设检验,似然比检验 $\chi^2 = 46.432$, $P < 0.001$,回归方程成立。结果显示,BDNF 水平为抑郁症的保护因

素,*OR* 为 0.782,95% *CI* 为 0.702 ~ 0.872, BDNF 的水平越高,患抑郁症的危险性越小(表 4)。

表 3 抑郁症危险因素 Logistic 回归分析变量赋值

变量	赋值
应变量	
是否患抑郁症	1 = 患抑郁症,0 = 未患抑郁症
自变量	
年龄	连续型变量
性别	1 = 男,0 = 女
抑郁症病史	1 = 有,0 = 无
住院时间(d)	连续型变量
BMI(kg/m ²)	连续型变量
HbA1c(%)	连续型变量
血清 BDNF 水平	连续型变量

表 4 抑郁症危险因素 Logistic 回归分析

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
BDNF	-0.245	0.055	19.853	<0.001	0.782	0.702 ~ 0.872
常数	7.463	1.622	21.171	<0.001	1741.598	

2.3.2 抑郁症共病糖尿病的危险因素分析 把病例组纳入分析,以抑郁症与 2 型糖尿病是否共病为因变量,以年龄、性别、抑郁症病程、住院时间、BMI、FPG、HbA1c、治疗前血清 BDNF 水平等为自变量构建 Logistic 回归模型(变量赋值见表 5),采用逐步回归法,并对方程式作假设检验,似然比检验 $\chi^2 = 138.865$, $P < 0.001$,回归方程成立。结果显示,年龄、FPG 及 BDNF 水平为抑郁症共病 2 型糖尿病的相关因素,其中危险因素为年龄和

FPG 水平,而血清 BDNF 水平则对抑郁症共病 2 型糖尿病发生有保护作用,*OR* 为 0.835,95% *CI* 为 0.736~0.948。见表 6。

表 5 抑郁症共病糖尿病 Logistic 回归分析变量赋值

变量	赋值
应变量	
是否患抑郁症共病糖尿病	1 = 是,0 = 否
自变量	
年龄	连续型变量
性别	1 = 男,0 = 女
抑郁症病程	连续型变量
住院时间(d)	连续型变量
BMI(kg/m ²)	连续型变量
FPG(mmol/L)	连续型变量
HbA1c(%)	连续型变量
血清 BDNF 水平	连续型变量

表 6 抑郁症共病 2 型糖尿病危险因素 Logistic 回归分析

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0.202	0.048	17.546	<0.001	1.224	1.114~1.346
FPG	0.077	0.024	9.944	0.002	1.080	1.029~1.133
BDNF	-0.180	0.065	7.759	0.005	0.835	0.736~0.948
常数	-10.109	3.127	10.450	0.001	0	

3 讨论

BDNF 是人体内重要的神经营养因子之一,是一种相对分子量为 12.3×10^3 的碱性蛋白质,广泛分布于大脑皮质、海马、基底前脑、纹状体和隔区,可促进神经元的生长和分化,加强神经结构和功能可塑性形成。大量证据显示,BDNF 在抑郁症等神经异常的生物学发病机制中有着重要影响。有研究表明,BDNF 及其传导通路参与了海马神经元的损伤和修复,与抑郁症密切相关^[6]。在抑郁症及应激性的情感障碍中发现海马 BDNF 表达减少,外周血 BDNF 水平下降^[7]。本研究中,通过构建探讨抑郁症危险因素 Logistic 回归模型,显示 BDNF 水平为抑郁症的保护因素(*OR* = 0.782),与 Shimizu 等^[8]得出的抑郁症病人血清 BDNF 浓度与抑郁症严重程度呈负相关关系的结论一致。动物实验^[9]也显示,应激出现抑郁样症状的小鼠中枢 BDNF 的表达明显下降,提示抑郁症主要症状的形成与 BDNF 的减少密切相关。

抗抑郁症治疗干预措施与 BDNF 含量也密切相关。Brunoni 等^[10]荟萃分析了 19 项抗抑郁治疗前后抑郁症患者外周血 BDNF 浓度的改变发现,实验组血清 BDNF 浓度显著低于健康对照组,经

抗抑郁治疗后则明显上升。其他临床研究^[11]也发现无论初发还是复发抑郁症患者的外周血 BDNF 水平明显低于正常对照者,多种抗抑郁治疗方法能提高外周血 BDNF 水平。实验室研究也显示,抑郁症模型小鼠及暴露于应激状态下的小鼠能通过抗抑郁药物治疗、电抽搐治疗逆转 BDNF 下降,增加其海马和大脑皮质等部位的 BDNF 表达,小鼠的抑郁症状减轻^[12]。本实验通过对照抑郁治疗前后血清 BDNF 水平,发现抗抑郁治疗后 BDNF 含量均高于治疗前,患者血清 BDNF 水平明显提升,共患 2 型糖尿病抑郁症患者接受相应的抗抑郁症治疗后血清 BDNF 浓度有显著改善。

糖尿病领域的研究发现,BDNF 与糖尿病及相关并发症的发病机制可能有关联。BDNF 影响胰岛抵抗和能量代谢,可抑制肥胖的糖尿病大鼠对食物的摄入量和降低血糖水平^[13]。本研究显示,患者年龄、FPG 及 BDNF 水平为抑郁症是否共病 2 型糖尿病的相关因素,其中血清 BDNF 水平为保护因素(*OR* = 0.835),血清 BDNF 水平越低,抑郁症患者共病 2 型糖尿病的可能性越大。这与 Krabbe 等^[14]报道的 2 型糖尿病患者与非糖尿病患者比较,血清 BDNF 浓度更低的结果一致。在糖尿病并发症研究中发现,糖尿病勃起障碍时 BDNF 表达水平降低^[15],Nitta 等^[16]在糖尿病头部神经病变、视网膜病变和无症状视神经水肿患者中检测到 BDNF 表达水平下降。实验室研究显示,糖尿病大鼠下丘脑外侧区和糖尿病早期大鼠视网膜靶组织顶盖前区神经元呈退行性变化时,BDNF 表达较正常组下降^[17-18]。

我们认为 BDNF 是 2 型糖尿病与抑郁症共病的重要生物学因素之一,它在抑郁症共病 2 型糖尿病的发生、发展中起着重要作用,血清 BDNF 水平的增高既是抑郁症的保护因素又是抑郁症共病 2 型糖尿病的保护因素。虽然本研究为回顾性的病例对照研究,通过 Logistic 回归分析只能证明血清 BDNF 水平与抑郁症共病 2 型糖尿病存在相关性,而不能因此说明存在因果关系,但是本研究为进一步研究血清 BDNF 的生理功能和抑郁症共病 2 型糖尿病的发病机制提供了依据,具有一定的参考价值。

参考文献

- [1] Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys[J]. Lancet, 2007, 370(9590): 851–858.
- [2] Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, et al. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis[J]. Diabetes Care, 2008, 31(12): 2383–2390.
- [3] 周小江, 胡园, 刘屏. 脑源性神经营养因子与抑郁症的研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2011, 38(12): 1085–1090.
- [4] Wang J, Zhao X, He M. Is BDNF biological link between depression and type 2 diabetes mellitus[J]. Med Hypotheses, 2012, 79(2): 255–258.
- [5] Lambert GW, Schlaich MP, Esler MD. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) release from the human brain in patients with type 2 diabetes-possible influence of venous anatomy and comorbid major depressive disorder[J]. Diabetologia, 2007, 50(9): 2027–2028.
- [6] Hajszan T, Dow A, Warner-Schmidt JL, et al. Remodeling of hippocampal spine synapses in the rat learned helplessness model of depression[J]. Biol Psychiatry, 2009, 65(5): 392–400.
- [7] Kim YK, Lee HP, Won SD, et al. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2007, 31(1): 78–85.
- [8] Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants[J]. Biol Psychiatry, 2003(1): 70–75.
- [9] Tsankova NM, Berton O, Renthal W, et al. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action[J]. Nat Neurosci, 2006, 9(4): 519–525.
- [10] Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2008, 11(8): 1169–1180.
- [11] Armando P, Donatella M, Mario C, et al. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments[J]. J Affect Disord, 2008, 105(1–3): 279–283.
- [12] O'Leary OF, Wu X, Castren E. Chronic fluoxetine treatment increases expression of synaptic proteins in the hippocampus of the ovariectomized rat: role of BDNF signaling[J]. Psychoneuroendocrinology, 2009, 34(3): 367–381.
- [13] Nakagawa T, Tsuchida A, Itakura Y, et al. Brain derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice[J]. Diabetes, 2000, 49(3): 436–444.
- [14] Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. Diabetologia[J]. 2007, 50(2): 431–438.
- [15] 胡金家, 顾红玉, 丁文龙, 等. 糖尿病大鼠神经系统内源性神经生长因子的表达与阴茎勃起功能障碍的关系[J]. 中华男科学杂志, 2006, 24(5): 695–701.
- [16] Nitta A, Murai R, Suzuki N, et al. Diabetic neuropathies in brain are induced by deficiency of BDNF[J]. Neurotoxicol Teratol, 2002, 24(5): 695–701.
- [17] 楼航芳, 张跃明, 张卓文. NOS 和 BDNF 在糖尿病大鼠下丘脑外侧区的表达及其意义[J]. 浙江中医药大学学报, 2007, 31(2): 160–162.
- [18] 卢艳, 盛树力. 糖尿病早期视网膜靶组织顶盖前区神经退行性病变的观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2006, 14(2): 129–132.

(收稿日期: 2014–11–28)

· 资讯 ·

“2016 年安全接种和联合疫苗学术培训会”成功举办

为了更好地推动疾病控制和预防接种工作, 建立起有效的免疫屏障, 满足公众对免疫规划工作更高的期望和要求, 上海市预防医学会于 2016 年 1 月 28 日召开了“2016 年安全接种和联合疫苗学术培训会”, 本次培训邀请到了市、区(县)级免疫规划领域的专家围绕“安全接种和联合疫苗的使用”为主题进行了精彩的演讲, 400 余名市、区(县)疾病预防控制中心和社区卫生服务中心工作人员参会。

本次学术会议的另一重要议程是“上海市最美接种医生”评选活动的决赛。经过现场激烈角逐, 在 10 位区(县)级推荐候选人中, 宝山区大场镇第三社区卫生服务中心的郭红医生以其突出的个人事迹、优秀的工作表现, 脱颖而出, 成为上海市推荐的唯一代表, 将参加国家层面的选拔。