

青少年抑郁障碍患者皮质醇水平与中医证候相关性研究^{*}

詹雯洁¹, 骆利元², 汪琦², 刘兰英^{3**}

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院 杭州 310053; 2. 浙江省立同德医院 杭州 310012;
3. 上海市精神卫生中心·上海市中医神志病研究所 上海 201109)

摘要:目的 分析青少年抑郁障碍患者血浆皮质醇(Cortisol, COR)分泌水平与中医证型间的相关性。方法 本研究纳入分析2021年4月—2022年4月浙江省立同德医院的住院青少年抑郁患者60例的血浆皮质醇水平。抽取检测患者同日8:00、16:00、24:00的血浆皮质醇,并由两名精神专科的中医医师对患者的中医证型进行诊断,探讨抑郁障碍患者的中医证型与血浆皮质醇水平之间是否存在相关性。数据统计分析选择SPSS 25.0软件。结果 本研究纳入的60例抑郁障碍患者,表现出更高血浆皮质醇水平的中医证型为肝郁气滞证、心脾两虚证;抑郁障碍患者血浆皮质醇水平与中医证型具有相关性($P<0.05$)。结论 多数抑郁障碍患者血浆皮质醇检测提示皮质醇水平升高,且患者血浆皮质醇水平与中医证型分布之间存在相关性,肝郁气滞证、心脾两虚证的抑郁患者皮质醇升高更为明显。

关键词:抑郁障碍 皮质醇 中医证型 青少年

doi: 10.11842/wst.20221205005 中图分类号: R395.2 文献标识码: A

抑郁障碍是一种以心境低落为主要临床特征的精神疾病。近年来,发病呈现低龄化趋势。有研究表明,中国青少年抑郁障碍患病率达到15.4%^[1],且具有较高的自杀自伤风险^[2]。抑郁障碍的治疗疗程长且复发率较高,易对青少年的身心健康与社会交往造成严重影响。目前抑郁障碍的发病机制尚未明确,神经内分泌学说是较早提出的关于抑郁障碍的经典理论^[3]。许多研究认为下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic pituitary adrenal axis, HPA)轴的异常是导致抑郁障碍的发病机制^[4]。其中皮质醇水平升高是导致抑郁发病的高危因素,有研究表明血浆皮质醇可能为抑郁障碍临床特异性诊断指标^[5]。

根据现代医学对抑郁障碍的认知,它主要归属于中医“郁病”的范畴,其他如百合病、梅核气、脏躁以及

奔豚等中医疾病也可见与抑郁障碍有关的症候表现^[6]。目前抑郁障碍的治疗还是以西药及心理治疗为主,但已经有部分研究表明西药联合中药或中医诊疗技术可以提高治疗效率、减少复发率,中医中药在抑郁障碍诊疗方面有极大的发展空间。辨证论治是中医认识和治疗疾病的基本原则,可能为治疗抑郁障碍提供新的思路。本研究是通过检验皮质醇分泌水平探讨与抑郁障碍患者的中医证型的相关性研究,探索中医证型相关的生物学靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究选取2021年4月—2022年4月浙江省立同德

收稿日期:2022-12-05

修回日期:2023-02-01

* 重大疑难疾病中西医临床协作试点项目(国中医药办医政发[2018]3号):重度抑郁症,负责人:冯斌;浙江省中医药防治重大疾病攻关计划项目(2018ZY001):病症结合治疗重性抑郁障碍诊疗新技术研究,负责人:刘兰英;浙江省卫生科技计划项目(浙卫发[2021]38号):基于SIRT1通路研究抑郁症状促进MCI向AD转化的作用机制,负责人:刘兰英。

** 通讯作者:刘兰英,主任医师,硕士生导师,主要研究方向:中西医结合治疗抑郁症。

医院就诊的住院青少年抑郁障碍患者60例。纳入标准:①诊断符合DSM-5(美国精神障碍诊断与统计手册第五版)抑郁障碍诊断标准。符合中医学郁证辨证标准(参考中华中医药学会《中医内科常见疾病治疗指南 抑郁症》(2008年)有关抑郁症的中医分型标准)——肝郁脾虚证、肝郁气滞证、心脾两虚证、肾虚肝郁证和肝胆湿热证;②年龄在10-19岁之间,性别不限;③自愿签署知情同意书。排除标准:①合并其他精神障碍;②既往已明确诊断皮质醇增多症者;③伴有严重的器质性疾病者;④近3个月内服用激素类药物、避孕药者;⑤符合诊断标准但不愿参与本研究。本研究获医院伦理委员会(浙同德伦审2022研第108号-JY)批准。

1.2 研究方法

1.2.1 方法

采集患者肘静脉血约3 mL(女性患者为排除月经期及排卵期影响,于月经结束后5-8天采血检查),采集前要求患者隔夜空腹,于次日8:00(COR-8)、16:00(COR-16)、24:00(COR-24)分别进行采集,送检验科检验,检测采用电化学发光法,检验仪器及试剂盒由医院提供。正常值参考范围:COR-8:165-441 nmol·L⁻¹, COR-16:55-248 nmol·L⁻¹, COR-24:55-138 nmol·L⁻¹。

1.2.2 量表评估

采用宗氏抑郁量表对患者进行评估,其中量表总分≥53分为轻度抑郁,≥63分为中度抑郁,≥73分为重度抑郁。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析,计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以 n 或 $n\%$ 表示,采用 χ^2 检验;采用Pearson直线进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共60例青少年抑郁障碍患者纳入本研究,女性48例(80%),男性12例(20%),男女之间性别比为1:4。通过 χ^2 检验,性别构成比差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示抑郁障碍患者中女性占比远远多于男性。而进一步通过独立样本 t 检验分析性别对皮质醇水平升高的影响,发现性别对不同时间段的皮质醇水平的影响均没有统计学意义($P > 0.05$)。研究纳

入患者年龄范围为10-19岁,平均年龄是 15.37 ± 2.16 ,其中男性平均年龄是 16.08 ± 2.43 ,女性平均年龄是 15.19 ± 2.07 。抑郁症的平均病程为16周,患病病程在16周内的有27人(45%),超过16周的有33人(55%)。年龄、病程等临床资料均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 中医证型分布情况

纳入60例抑郁患者中中医证型分布情况如表1。将证型进行分类,抑郁障碍5种中医证型的构成比差别有统计学意义($P = 0.000 < 0.05$)

2.3 血浆皮质醇水平的一般情况

纳入60例抑郁障碍患者8:00、16:00、24:00血浆皮质醇,COR-8水平为 371.52 ± 153.29 ng·mL⁻¹; COR-16水平为 272.77 ± 131.89 ng·mL⁻¹; COR-24水平为 51.18 ± 62.05 ng·mL⁻¹。其中有17名患者8:00所测的皮质醇高于正常值,有21名患者午后16:00皮质醇高于正常值,只有4名患者夜间皮质醇偏高。

2.4 不同时间患者皮质醇的中医证候分布情况

不同时间患者各证型COR正常组与异常组对比见图1,不同时间COR升高者中医证型图见表2。

2.5 中医证型与抑郁程度相关性分析

在本研究中,青少年抑郁障碍患者主要分布在心脾两虚证,肝郁脾虚证,肝郁气滞证三个证型中,分析其与患者抑郁程度的相关性。心脾两虚证COR-8、COR-16与宗氏抑郁分数呈正相关,COR-24与宗氏抑郁分数呈负相关,肝郁脾虚证COR-8与宗氏抑郁分数呈正相关,COR-16、COR-24与宗氏抑郁分数呈负相关,肝郁气滞证COR-8、COR-16与宗氏抑郁分数呈负相关,COR-24与宗氏抑郁分数呈正相关,以上证型与宗氏抑郁分数的相关系数 $|r|$ 均 < 0.3 ,为弱相关,且所有差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 抑郁障碍患者各中医证型分布情况(例,%)

中医证型	例数	百分值
心脾两虚	33	57.9
肝郁脾虚	13	22.8
肝郁气滞	11	19.3
检验值	$\chi^2=114$	
P值	$P=0.000$	

注:60例抑郁患者中还有2例肝胆湿热证,1例肾虚肝郁证,应纳入的人数过少,此处不参与差异性检验。心脾两虚证与肝郁脾虚证、肝郁气滞证比较, P 值均小于0.05,差异具有统计学意义,提示心脾两虚证是抑郁症最常见的中医证型。

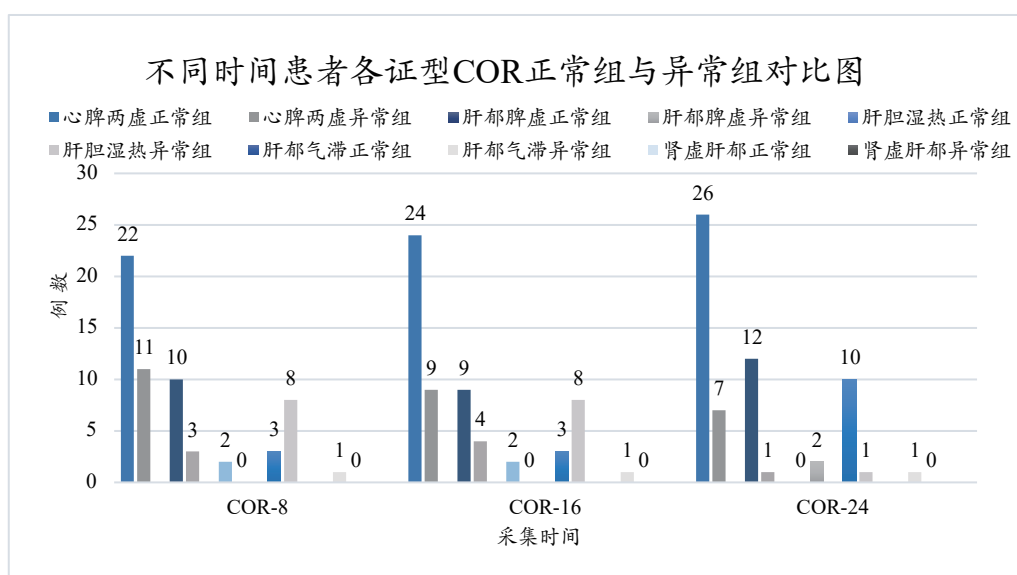


图1 不同时间患者各证型COR正常组与异常组对比图

表2 血浆COR水平升高者中医证型分布情况
(例, ng·mL⁻¹)

中医证型	例数	COR水平范围	COR($\bar{x} \pm s$)
心脾两虚	COR-8(8)	473.76~637.29	554.84±59.85
	COR-16(9)	253.04~611.05	374.39±118.86
	COR-24(3)	156.24~340.43	238.12±93.78
肝郁脾虚	COR-8(2)	465.19~560.50	512.85±67.39
	COR-16(4)	250.71~323.20	285.95±31.73
肝郁气滞	COR-8(7)	457.26~753.04	612.80±95.30
	COR-16(8)	277.07~740.30	431.97±277.07

注:肝郁气滞与肝郁脾虚两两比较,心脾两虚证与肝郁脾虚证两两比较, P 值均小于0.05,差异有统计学意义;肝郁气滞证与心脾两虚证比较, $P>0.05$,差异不具有统计学意义。统计结果显示肝郁气滞证、心脾两虚证的患者更多的表现出了皮质醇水平升高的倾向。其中,血浆COR水平相对最高的为肝郁气滞证,而肝郁脾虚证患者血浆COR水平相对最低。

3 讨论

抑郁障碍的神经内分泌学假说指出,HPA轴存在异常^[7]。当HPA轴受到激发处于应激反应时,会导致糖皮质激素的合成和分泌增加,其中,最主要的是血浆皮质醇的分泌增多。皮质醇是HPA轴的终末产物,皮质醇的增多会损害大脑区域中负责调控情绪的结构,从而使人的认知、情感功能发生异常^[8]。现有国内外多数研究表明,抑郁患者血浆皮质醇水平高于正常人,且皮质醇水平与抑郁的严重程度相关联^[9-12]。在本研究中,结果显示多数纳入的抑郁患者的皮质醇水平升高,这与既往研究结论类似。除此在研究中还考虑

了患者的年龄、性别、病程时间、病情的严重程度、昼夜变化等因素对皮质醇水平的影响。血浆皮质醇的分泌受到促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)的影响,表现出早晨高,夜间低,次晨又升高的昼夜变化,皮质醇的这种周期性节律性的昼夜分泌影响着机体的生理和心理活动^[13]。在本研究中,多数抑郁障碍患者的皮质醇分泌规律与正常人是-致的,只有4名患者表现出夜高晨低的特性。史佳宁等^[14]研究者认为抑郁患者之所以呈现出皮质醇分泌节律的紊乱,这可能与抑郁患者出现的睡眠障碍有关。在随机选择的60名患者中,抑郁障碍的发病率女性远高于男性($P<0.05$),但并未发现性别对皮质醇分泌水平的影响存在显著差异($P>0.05$),这与既往的一些研究有所不同。王露露等^[15]一些研究者认为皮质醇水平升高在女性中有更高的显著性。除此,在本研究中,患者的年龄、病程、病情严重程度等对皮质醇的分泌也未见明显差异($P>0.05$)。有些研究表明重性抑郁患者的皮质醇水平较轻症患者增高更为明显,抑郁的病程长度和疾病的复发也会对结果产生影响,这无疑需要更多的数据来证明。

抑郁障碍属中医郁病范畴,清代叶天士在《临症指南医案·郁》提出:“其原总由于心,因情志不遂,则郁而成病矣”的观点,在疾病的诊断方面,更加重视脏腑辨证,认为郁病的病位以肝胆心脾为多见,并提出了“郁证全在病者能移情易性”的治疗法则^[16-17]。通过总结前人经验,现代医家认为郁病的基本病机为情志

失调、气机郁滞,最先表现为肝失疏泄,进而影响到心、脾,出现脾失健运、心失所养的表现,当郁病持续进展,病情严重时,影响到脏腑气血阴阳等^[18]。本研究纳入的证型中肝郁气滞证、肝郁脾虚证、肾虚肝郁证都有肝郁的表现,结合中医的整体观念和疾病传变,一个脏腑的病理生理变化也会影响到其他脏腑,现代医学的神经内分泌免疫网络学说也指出人体的神经、内分泌、免疫系统是相互影响的。现代医学关于抑郁障碍的中医证型研究比较丰富,许乐思等^[19]通过系统分析相关临床研究发现肝郁气滞证(36.45%)、肝郁脾虚证(34.19%)、心脾两虚证(14.69%)、为临床常见证型。谈荣珍等^[20]通过分析认为排在前三位的抑郁障碍患者中医证型分别为肝郁气滞证(22%),肝郁脾虚证(18%),心脾两虚证(14%)。在本研究中,青少年抑郁障碍患者中心脾两虚证占比最多,其次为肝郁气滞证、肝郁脾虚证的抑郁患者。目前临床上对于抑郁的中医证型与皮质醇的相关研究比较少见。如陈全萍等^[21]研究逍遥散对气郁型抑郁患者疗效时,提出逍遥散改善抑郁情绪的机制可能与调节COR、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)等单胺类神经递质水平有关。对于心脾两虚的抑郁患者,不寐是其主要的症状,而皮质醇分泌的增多,会导致人体的睡眠功能受到影响,有相关机制研究表明,重复CORT给药可影响实验大鼠的糖皮质激素受体的水平,激活去甲肾上腺素能神经元,从而导致 γ -氨基丁酸能神经元受到抑制,导致睡眠障碍的发生^[22-23]。在本研究中,皮质醇水平较高的证型为肝郁气滞证、心脾两虚证,而肝郁脾虚证的皮质醇水平相对最低。肝郁气滞证主要由肝的疏泄失常导致气机郁滞,情志不舒、喜叹息是其主要症状,可能与皮质醇升高损害海马体功能有关,而出现口苦、咽干、不思饮食等消化道表现可能与多巴

胺(Dopamine, DA)合成的减少有关。多巴胺是调节运动、情感、摄食和内分泌的重要神经递质,近来有研究表明,多巴胺合成减少与胃肠道功能紊乱有关^[24]。DA系统与HPA轴共同参与情绪与运动神经功能的调节。COR通过不同的机制影响DA的生物合成和代谢过程,进而影响人体的生理心理功能^[25]。抑郁障碍的心脾两虚证候病因为心血不足,脾气虚弱所致,多思善疑、头晕神疲、易汗、心悸胆怯、失眠、健忘、纳差等为此证型常见表现^[26]。引起患者失眠的原因与DA与5-HT密切相关,因为DA与5-HT是参与人体睡眠-觉醒过程的重要中枢神经递质^[27],DA与5-HT功能活动的减退是影响患者睡眠的主要原因。抑郁障碍的神经内分泌假说与单胺类神经递质学说关系密切,HPA轴与5-HT、NE、DA常常相互联系,协调作用于情绪的调节。5-HT的前体色氨酸和NE的前体酪氨酸的降解会受到COR的诱导^[15,28-29],因此当COR升高时,则会导致5-HT和NE合成不足,其中5-HT功能活动降低主要会引起心境低落、情绪焦虑、食欲下降、易激惹、自杀想法、慢性疼痛和睡眠障碍等^[30];而NE合成减少或引发嗜睡、快感缺失、认知功能障碍和精神运动性阻滞等抑郁症相关症状^[30-31],这与心脾两虚型抑郁的很多症候相类似。

综上,本研究认为抑郁障碍的患者可能会出现血浆皮质醇水平升高的表现,且抑郁患者血浆皮质醇与中医证型之间存在相关性,肝郁气滞证患者表现出血浆皮质醇升高最为明显。此外,在上述结论外,抑郁情绪的出现还可能与皮质醇分泌节律紊乱有关。本研究中,尽管没有发现抑郁程度与皮质醇水平的关系,后续或许可以扩大样本量进一步分析青少年抑郁患者的血浆皮质醇分泌情况与中医证型的关系,或为临床治疗提供更为有价值的客观依据。

参考文献

- 1 吴婷,张文武,杜亚松. 青少年抑郁障碍的研究与诊疗现状. 现代实用医学, 2022, 34(4):421-424.
- 2 高丽娟,黄飞兰,吴小霞,等. 青少年抑郁症患者预后的预测模型. 临床精神医学杂志, 2022, 32(3):190-193.
- 3 唐启盛. 抑郁障碍中西医研究进展述评. 北京中医药大学学报, 2022, 45(9):871-877.
- 4 Juruena M F, Bocharova M, Agustini B, et al. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord*, 2018, 233:45-67.
- 5 Keller J, Gomez R, Williams G, et al. HPA axis in major depression: Cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(4):527-536.
- 6 倪璇,任艳娜,侯亚伟,等. 青少年抑郁障碍与中医体质类型相关性的研究进展. 巴楚医学, 2022, 5(3):121-123.
- 7 戴立彬,张秀翠,茅卫兵. 青少年抑郁症患者皮质醇水平与躯体症状的相关性研究. 重庆医学, 2022, 51(1):76-79.
- 8 陈佳丽,张燕萍,周文华,等. HPA轴功能障碍在产后抑郁症中的作用机制. 生命的化学, 2021, 41(10):2125-2133.

- 9 赵茜,尹利,付冰冰,等.双相抑郁及单相抑郁的免疫及应激相关因子的特征比较.神经疾病与精神卫生,2022,22(3):177-183.
- 10 李璐睿,郑周丽,邓慧怡,等.首发未经治疗的抑郁症患者前额叶、海马质子波谱特征及其与皮质醇水平的相关性.暨南大学学报(自然科学与医学版),2021,42(5):451-455.
- 11 王艳华,杨永涛,崔利军,等.抑郁症自杀未遂与甲状腺激素、血浆皮质醇关联分析.实用医学杂志,2021,37(16):2044-2047.
- 12 唐冰霜.血管舒缩区平刺联合肝俞穴刺络放血对顽固性失眠肝旺脾虚证患者皮质醇激素、睡眠质量的影响.四川中医,2021,39(9):200-203.
- 13 马端午.抑郁症患者血浆皮质醇水平与中医证型的相关性研究.成都:成都中医药大学硕士学位论文,2017.
- 14 史佳宁,柴瑞佳,黄瑶,等.益神宁心方对原发性失眠心脾两虚型患者唾液褪黑素、皮质醇水平的影响.中医杂志,2021,62(24):2157-2163.
- 15 王露露,谭茗慧,谢文照,等.皮质醇在不良童年经历与抑郁症状关联中的中介作用及性别差异.现代预防医学,2022,49(15):2751-2756.
- 16 黄雪莲,朱爱松,于一鸿,等.郁证源流考略.中华中医药杂志,2022,37(10):5699-5703.
- 17 潘瑾,王塘,高志礼,等.中医经典方治疗抑郁症的研究进展.世界科学技术-中医药现代化,2022,24(7):2809-2816.
- 18 黄杨.基于文献及临床证据探究抑郁症中医辨证分型及其与客观指标的相关性研究.天津:天津中医药大学硕士学位论文,2021.
- 19 许乐思,陈雨,王梦莎,等.抑郁症的中医临床辨证规律研究.湖北中医药大学学报,2017,19(3):37-40.
- 20 谈荣珍,章新友,张玉娇,等.抑郁症的证型与体质及其关系的文献研究.江西中医药大学学报,2019,31(4):32-36.
- 21 陈全萍,谢春毅,张家美,等.逍遥散对慢性心力衰竭合并抑郁患者心功能、炎症介质和血清5-HT、NE、CORT的影响.现代生物医学进展,2020,20(21):4063-4067.
- 22 饶冬萍,范敏珍,梁卉薇.抑郁症患者血清皮质醇水平与认知功能的相关性分析.医学信息,2021,34(4):1-5.
- 23 冯锴,于庆洋,邓家琳,等.静宁颗粒对注意缺陷多动障碍模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴及多巴胺的影响.世界中西医结合杂志,2021,16(12):2172-2175.
- 24 何瑾.抑郁症躯体症状与皮质醇节律改变及其免疫代谢相关因素研究.郑州:郑州大学硕士学位论文,2021.
- 25 赖明香.归脾汤加减联合艾司唑仑片治疗心脾两虚型失眠患者的效果.中国民康医学,2022,34(21):87-89.
- 26 王惠芹,王真真,陈乃宏.抑郁症发病与受体基因异常研究进展.药科学报,2020,55(3):384-391.
- 27 饶冬萍,邹灿芳,郁俊昌.难治性抑郁症患者血清皮质醇及甲状腺激素水平的对照研究.当代医学,2021,27(19):26-28.
- 28 邱正法,华玖州,田海华.青年首发抑郁症患者皮质醇与脑电图特征及认知功能变化相关性分析.中国医药导报,2020,17(17):137-140.
- 29 朱英.基于糖皮质激素信号通路调控探究柴胡疏肝散抗抑郁作用机制.武汉:华中科技大学硕士学位论文,2021.
- 30 高晓峰,何鲜艳,兰智勇,等.血浆5-羟色胺和皮质醇水平与抑郁患者病情严重程度的相关性.中国慢性病预防与控制,2017,25(2):129-130.
- 31 刘利红.柴胡加龙骨牡蛎汤加减联合西药治疗产后抑郁患者的疗效及对NE、5-HT的影响.四川中医,2021,39(1):162-165.

A Study on the Correlation Between Cortisol Levels and TCM syndrome distribution in Adolescents with Depressive Disorder

Zhan Wenjie¹, Luo Liyuan², Wang Qi², Liu Lanying³

(1. The Second Clinical Medical College of Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China ;

2. Zhejiang Tongde Hospital, Hangzhou 310012, China ; 3. Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine,

Shanghai Institute of Mental Health, Shanghai 201109, China)

Abstract: Objective To analyze the correlation between plasma cortisol secretion levels and TCM syndrome in adolescents with depressive disorder. Methods This study included and analyzed the plasma cortisol levels of 60 depressed adolescents hospitalized in Zhejiang Tongde Hospital from April 2021 to April 2022. The plasma cortisol of the patients was collected and tested at 8:00, 16:00 and 24:00 on the same day, and two TCM physicians from psychiatric specialties diagnosed the TCM type of the patient, and whether there was a correlation between the TCM symptom type and plasma cortisol level in patients with depression disorders. SPSS 25.0 software was selected for statistical analysis of data. Results The 60 patients with depressive disorders included in this study, and the TCM symptoms showed higher plasma cortisol levels, including liver depression and stagnation, and cardio-spleen deficiency. The plasma cortisol level

of patients with depressive disorder was correlated with the TCM type ($P<0.05$). Conclusion The plasma cortisol test of most patients with depressive disorders showed that COR was elevated, and there was a correlation between the plasma cortisol level of patients and the distribution of TCM symptoms, and the increase in cortisol was more obvious in depressed patients with liver depression and spleen deficiency.

Keywords: Depression, Cortisol, Traditional Chinese Medicine, Adolescent

(责任编辑: 刘玥辰)