

gi repair for severe proximal hypospadias[J]. BJU Int, 2001, 87(3):235-238.

[22] Carrasco R, Rodó J, Morales L, et al. Treatment of proximal hypospadias with a tubularized island flap urethroplasty and the onlay technique: a comparative study[J]. J Pediatr Surg, 2000, 35(10):1453-1455.

[23] Patel RP, Shukla AR, Snyder HM. The island tube and island onlay hypospadias repairs offer excellent long-term outcomes: a 14-year followup[J]. J Urol, 2004, 172(14):

1717-1719.

[24] Meir DB, Livne PM. Is prophylactic antimicrobial treatment necessary after hypospadias repair? [J]. J Urol, 2004, 171(16):2621-2623.

[25] Evangelidis A, Hansen G. Management of complications after hypospadias repair[J]. Urology, 2005, 65(6):782-784.

(收稿日期:2012-03-09 修回日期:2012-04-22)

· 综 述 ·

糖尿病与抑郁症的相关性探讨

杜能强¹, 陈 聆²综述, 段成美³审校

(1. 重庆市江北区精神卫生中心 400025; 2. 重庆医科大学 2008 级临床学院心理卫生专业, 重庆 400016; 3. 重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016)

关键词: 糖尿病; 抑郁症; 药物疗法; 心理干预; 健康教育
doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2012. 29. 045 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-8348(2012)29-3120-03

糖尿病是内科多发病与常见病, 近年来发病率呈不断上升的趋势。由于不能根治, 患者一经诊断, 则需终身控制与治疗, 易产生负性情绪, 在一定程度上导致了抑郁症的发生, 二者间的联系已有大量临床试验证实。有研究表明, 抑郁症在成年糖尿病患者中的发病率约是非糖尿病患者的 3 倍。另一方面, 抑郁情绪也会影响患者血糖控制, 导致严重糖尿病相关心血管疾病发生^[1]。因此, 从生物-心理-社会医学模式出发, 对患者采取临床疾病治疗的同时要积极关注患者的心理健康, 重视心理因素对疾病的相互影响尤为重要。本文就糖尿病与抑郁症之间的联系及治疗作一综述。

1 流行病学资料

一般认为, 抑郁症在普通人群中的发病率为 5. 8%, 患病率为 17. 1%, 其中男性患病率为 7%~12%, 女性患病率为 20%~25%。抑郁症的发病率被认为与精神压力密切相关, 具体表现为精神压力越大, 越容易患抑郁症。高血压、糖尿病及恶性肿瘤等慢性或重大疾病, 易使患者情绪郁积, 可导致抑郁症在该类人群中的发病率显著升高, 如抑郁症在关节炎、心脏病、高血压及慢性肺疾病患者中的发病率依次为 14. 3%、18. 6%、16. 4% 及 17. 9%^[2-4]。

糖尿病是一种因胰岛素分泌绝对或相对不足而引起多饮、多食、多尿及体质量减轻等症状的慢性疾病, 可分为 1 型与 2 型。随着人们对糖尿病认知的不断加深, 其作为一类心身疾病逐渐受到重视, 其中以抑郁最易在糖尿病患者中合并出现, 有研究报道糖尿病患者中发生抑郁症的比例高达 30%^[5]。Nouwen^[6]通过 Meta 分析发现, 既往确诊的糖尿病患者发生抑郁症的风险显著高于糖耐量异常及隐性糖尿病患者。在一项纳入 60 869 例糖尿病患者为研究对象的前瞻性调查中, 发现 2 型糖尿病患者抑郁症的发病率与其是否具有并发症有关, 具体表现为无并发症的 2 型糖尿病患者抑郁症发生率相对正常人群并未显著改变, 而合并相关并发症的 2 型糖尿病患者发生抑郁症的比例上升至 15. 2%~19%^[7]。总之, 由于各研究纳入标准不一, 故糖尿病患者合并抑郁症的发生率也存在一定偏差, 但其均高于正常人群, 充分明确了糖尿病患者易合并抑郁症这一重要观点。

2 糖尿病发生抑郁的影响因素

2.1 负性生活事件 寻求变化是人缓解压力的基本方式之

一, 但是, 如果生活变化过大、过多、过快、持续时间过久, 就会造成相应的适应困难。负性生活事件, 如丧偶、离婚、失业、严重躯体疾病等均可导致抑郁症的发生^[8-9]。长期的不良处境, 如家庭关系破裂、失业、贫困、持续 2 年以上的慢性躯体疾病, 也与抑郁发生有关。糖尿病作为需长期控制的慢性疾病, 给患者带来了心理与经济的双重负担, 一些自我调节能力较差的患者则很容易发生抑郁症。

2.2 应对方式 应对方式可以理解为解决问题和减轻事件对自身影响而采取的各种策略。有研究表明, 糖尿病患者有采取消极应对的倾向, 而积极应对方式有助于预防糖尿病的发生^[10]。糖尿病本身作为一种严重的负性生活事件对患者起到心理应激作用, 伴随病情的发展, 糖尿病患者最终易发生抑郁症。因此, 患者的生活质量、康复等情况也就明显受患者各种应对措施的影响, 糖尿病患者消极的应对方式必定会使患者血糖控制不佳或出现相关并发症, 在一定程度上又会促使糖尿病相关抑郁症的发生。

2.3 社会支持因素 社会支持因素包括来自家庭、朋友、组织团体等方面的因素。其中家庭婚姻关系是人类最重要的社会支持关系之一, 如果婚姻关系不和谐, 患者将失去稳定的社会支持, 有研究则认为单身男性与已婚女性发生抑郁症的风险较高^[11]。此外, 经济地位低也被认为是抑郁症发生的重要原因之一, 但 Eaton^[12]通过研究认为社会经济地位并不是抑郁发生的影响因素。合并抑郁症的糖尿病患者, 因受疾病影响, 其主动性往往较差, 常回避社会活动, 不主动寻求客观帮助, 在一定程度上也加剧了病情的恶化与复杂化。

2.4 性别因素 大量研究认为, 女性糖尿病患者患抑郁症的发病率高于男性^[13]。但作者认为因男性和女性研究的侧重点不同, 男女性之间发生抑郁的危险因素亦是有所差异的。有研究调查发现, 合并冠心病, 误解治疗手段, 医生健康教育无效、言语不当、态度恶劣是女性糖尿病患者发生抑郁症的主要原因, 可能与女性倾向于采取消极方式对待疾病所致, 而性功能异常则是男性糖尿病患者发生抑郁症的主要原因。

2.5 对疾病的认识程度 适当的疾病认知程度有助于糖尿病患者将血糖控制在理想范围内, 对治疗糖尿病及抑郁症均有积极作用。然而, 部分对糖尿病有较深了解的患者, 常因过分关注血糖变化情况, 导致其抑郁症的发病率明显高于疾病认知程

度较低的糖尿病患者。但如果对糖尿病认知程度过于低下,则其理解和接受相关健康教育程度均较差,不能正确认识控制血糖的重要性,不能及时处理突然升高的血糖或急性并发症,从而导致抑郁症发生率升高。

2.6 其他因素 高血糖(糖化血红蛋白大于或等于 8%)被认为是 2 型糖尿病发生抑郁症的首要危险因素,合并其他躯体疾病及治疗依从性差也是导致抑郁症发生的主要危险因素。有研究表明,病程延长和空腹高血糖导致抑郁症发生是通过糖化血红蛋白升高及躯体并发症发生实现的^[14]。此外,糖尿病合并抑郁症还被认为与家族遗传具有一定的相关性。

3 糖尿病与抑郁症的联系

3.1 糖尿病引起抑郁症 糖尿病作为一种需长期治疗的慢性疾病,如患者不能正确对待与积极治疗,容易产生不良情绪,最终可发展至抑郁^[15]。有研究进一步发现,应激样物质在糖尿病患者体内明显增高,刺激血浆皮质醇、胰高血糖素及生长激素分泌增多,这些变化可最终导致患者出现抑郁情绪^[16]。此外,糖尿病的严重程度可能也和抑郁症的发生风险及程度具有相关性,如发现合并大血管并发症的糖尿病患者抑郁程度显著高于无并发症的糖尿病患者,因血管病变致下肢疼痛的糖尿病患者抑郁症状评分显著增高,且糖尿病患者并发症越多,其发生抑郁症的风险越大^[17]。

3.2 抑郁症易引发糖尿病 抑郁症患者情绪低落,饮食习惯不规律,户外活动减少,治疗依从性差,这些因素均能导致患者发生糖尿病或血糖控制不佳。Eaton 等长期随访 1 715 例抑郁症患者发现,其中 89 例患者为新发糖尿病,占 5.2%,抑郁症与糖尿病呈现一定程度的相对危险性,且还认为重度抑郁与糖尿病具有中等程度相关性。

3.3 糖尿病与抑郁症相互影响 糖尿病患者体内神经内分泌功能紊乱^[18],且需长期治疗,生理与心理两方面因素均可使患者情绪低落,从而发生抑郁症。抑郁症的产生必降低患者治疗糖尿病的依从性,不能将患者血糖控制在正常范围之内,有研究表明合并抑郁症的糖尿病患者 HbA1c 水平显著高于无抑郁症的糖尿病患者^[19]。

4 糖尿病合并抑郁的干预措施

4.1 建立良好的医患关系 良好的医患关系是所有治疗的基础,是确定治疗依从性的关键。而多数糖尿病患者血糖控制不佳多由治疗依从性差所致,尤其对于合并抑郁症的糖尿病患者,其在交流沟通方面已经存在一定障碍,且本身治疗依从性就已受抑郁情绪影响,因此,良好的医患关系在全程治疗中尤为重要。在与患者交流时态度和蔼,耐心倾听患者的需求,与患者一起协商出一套合适的个性化治疗方案。

4.2 糖尿病的健康教育 作者认为健康教育属于认知行为干预的一种。国内的健康教育主要包括饮食、运动以及用药指导。但作者现在逐渐认识到糖尿病是一种身心疾病,情绪的好坏直接影响病情的发展,了解患者的心理需求,有针对性地开展健康教育可以帮助患者树立战胜疾病的信心,保持乐观的精神状态,明白既不能过于敏感,又要有足够的重视,了解糖尿病的危害以及长期维持治疗的重要性。

4.3 系统心理干预 目前,国内对于合并抑郁症的糖尿病患者尚未采用系统的心理治疗,对于出现情绪低落,兴趣减退,快感缺失的患者,可以求助精神科医生,帮助其解决情绪问题,从而有利于更好地控制血糖水平。系统的心理治疗是指以良好的医患关系为依托,建立医护人员-家庭-社会支持系统,再利用各种心理干预措施缓解患者抑郁情绪,具体包括放松训练、音乐疗法、家庭治疗、意象对话技术等心理治疗措施。

4.4 药物治疗 糖尿病患者均会采用药物控制血糖水平,若

治疗依从性好,血糖均能控制在正常范围内。此外,有研究报道抗抑郁药物除能改善患者抑郁情绪,还有助于血糖浓度调节^[20-21]。目前,抗抑郁的药物主要可以分为三环类(TCA)、单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)及新型选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)。三环类抗抑郁药可升高患者血糖水平,增加糖尿病患者发生相关并发症的风险;单胺氧化酶抑制剂与硫脲类药物或胰岛素联用时,可导致血糖明显降低且难以恢复,并使患者体质量增加,因此,上述两类药物不主张在合并糖尿病的抑郁症患者中应用。5-HT 再摄取抑制剂包括氟西汀、帕罗西汀及舍曲林等,在控制抑郁的同时能够显著控制患者血糖水平(空腹血糖可下降 30%),引起患者食欲减退,从而对控制患者体质量及改善糖尿病,被用作治疗合并糖尿病的抑郁症首选药。

参考文献:

- [1] Lando J, Williams SM. LA logic model for the integration of mental health into chronic disease prevention and health promotion[J]. Prev Chronic Dis, 2006, 3(1): 61-65.
- [2] Morris A. Long-term patterns of depression and associations with health and function in a panel study of rheumatoid arthritis[J]. J Health Psychol, 2011, 16(4): 667-677.
- [3] Reinke LF. The association of depression and preferences for life-sustaining treatments in veterans with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Pain Symptom Manage, 2011, 41(2): 402-411.
- [4] Celano CM, Huffman JC. Depression and cardiac disease: a review[J]. Cardiol Rev, 2011, 19(2): 130-142.
- [5] 徐娜, 王建华. 糖尿病并发抑郁症的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2007, 12(1): 34-35.
- [6] Nouwen A. Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes: a systematic review and meta-analysis of the European Depression in Diabetes(EDID) Research Consortium[J]. Diabetes Care, 2011, 34(3): 752-762.
- [7] Engum A. Depression and diabetes: a large population-based study of sociodemographic, lifestyle, and clinical factors associated with depression in type 1 and type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2005, 28(8): 1904-1909.
- [8] 金岳龙, 姚应水. 农村居民抑郁、焦虑情绪与负性生活事件的相关分析[J]. 现代预防医学, 2009, 23(30): 4474-4476.
- [9] 凤尔翠, 高素琴. 医学生负性生活事件与心理疾病倾向的相关分析[J]. 江苏卫生保健, 2011, 2(1): 1-3.
- [10] 张晓敏. 健康信念和应对方式对 2 型糖尿病患者自我管理行为的影响[J]. 护理学报, 2012, 12(1): 8-11.
- [11] Leggett A. The influence of social factors and health on depressive symptoms and worry: A study of older vietnamese adults[J]. Aging Ment Health, 2012, 31(1): 32-35.
- [12] Eaton WW. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study[J]. Diabetes Care, 2003, 19(10): 1097-1102.
- [13] 林立元. 抑郁症易患性性别差异原因及机制的研究进展[J]. 福建中医药大学, 2010, 3(1): 62-64.
- [14] Schram MT, Baan CA, Pouwer F. Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from

the European depression in diabetes(EDID) research consortium[J]. Curr Diabetes Rev,2009,5(2):112-119.

[15] Lustman PJ. The course of major depression in diabetes [J]. Gen Hosp Psychiatry,1997,19(2):138-143.

[16] Lustman PJ. Depression and poor glycemic control;a meta-analytic review of the literature [J]. Diabetes Care, 2000,23(7):934-942.

[17] Talbot F. Relations of diabetes intrusiveness and personal control to symptoms of depression among adults with diabetes[J]. Health Psychol,1999,18(5):537-542.

[18] Morran MP. Humoral autoimmunity against the extracellular domain of the neuroendocrine autoantigen IA-2 heightens the risk of type 1 diabetes[J]. Endocrinology, 2010,151(16):2528-2537.

• 综 述 •

[19] Goodnick PJ, Henry JH, Buki VM. Treatment of depression in patients with diabetes mellitus[J]. J Clin Psychiatry,2005,56(2):128-136.

[20] Cheer SM, Goa KL. Fluoxetine;a review of its therapeutic potential in the treatment of depression associated with physical illness[J]. Drugs,2001,61(1):81-110.

[21] O'Kane M, Wiles PG, Wales JK. Fluoxetine in the treatment of obese type 2 diabetic patients[J]. Diabet Med, 2006,11(1):105-110.

(收稿日期:2012-03-09 修回日期:2012-05-21)

NO、CO 和 H₂S 与缺血性脑损伤关系研究进展

彭雪梅 综述,晏 勇 审校
(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

关键词:一氧化氮;一氧化碳;硫化氢;缺血性脑损伤
doi:10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2012. 29. 046 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2012)29-3122-03

20 世纪 80 年代以后学者相继发现动物和人体内也存在一定浓度的一氧化氮(NO)、一氧化碳(CO)和硫化氢(H₂S)等气体。这些气体分子可由生物体自身合成,均具有神经递质和调质作用,它们的生物作用有所不同,但可以单独或者联合的形式,在多个系统及其多种疾病的生理及病理过程中起调节作用。它们的产生及传感机制引起了学者的兴趣。中风已成为中老年人致残的主要原因并成为世界第 3 大死亡原因^[1]。在缺血性中风的发生、发展过程中,发现 NO、CO 和 H₂S 均参与其中。本文就这 3 种气体信号分子在缺血性脑损伤中的作用及相互关系的研究进展作一综述。

1 NO 与缺血性脑损伤

在鸟氨酸循环过程中,一氧化氮合酶(NO synthase,NOS)催化 L-精氨酸胍基末端的氮原子与分子氧结合形成一种自由基气体,即内源性 NO。NOS 在中枢神经系统广泛存在,多位于大脑皮质、海马 CA₁ 和 CA₃ 区、杏仁核、纹状体。NOS 活性因所在部位不同而明显不同,活性较高的 NOS 存在于大脑皮质灰质中,无活性或活性低下的 NOS 存在于白质中。目前,已知的 NOS 有 3 种亚型:内皮细胞型 NOS(eNOS),它定位于血管内皮细胞,在血管舒张中起作用;诱导型 NOS(iNOS),它定位于免疫细胞、神经胶质细胞,负责巨噬细胞的活化作用;神经元型 NOS(nNOS),它定位于神经元,涉及神经元细胞信号传递。eNOS 和 nNOS 称为结构型 NOS(cNOS),在病理条件下因钙通道开放钙离子内流,细胞内的钙离子增加被激活产生 NO,最初 NO 具有神经保护作用,随着持续刺激产生大量的 NO 具有神经毒性作用。iNOS 不依赖钙离子,在免疫激发和神经元损伤时,iNOS 激活持续产生大量的 NO 发挥细胞毒性。

过去的研究表明在脑缺血性再灌注损伤中 NO 具有神经保护^[2]及神经细胞毒性双重作用。在脑缺血的极早期阶段(小于 2 h),eNOS 被激活产生 NO 和 NOx,在 10 min 达到高峰期,在 60 min 逐渐恢复到基线水平。NO 作为血管舒张因子对脑缺血神经元实施神经保护作用^[3],其机制包括:(1)NO 扩张脑血管改善微循环,减轻缺血半暗带的损伤^[4]。(2)NO 能够

亚硝化氧化还原剂巯基,N-甲基-L-门冬氨酸(NMDA)受体毒性因二硫键形成,钙离子内流被抑制而减轻。(3)NO 与活性氧基团反应,减轻了脑缺血时自由基对神经元的炎性反应^[5]。随着脑缺血时间延长,由 eNOS 来源的 NO 的神经保护作用消失,而代之以 nNOS 及 iNOS 来源的 NO 发挥其神经毒性作用,包括:(1)NO 与氧自由基迅速结合生成过氧亚硝酸阴离子(ONOO⁻),其降解物 NO₂⁻可造成细胞蛋白质、核酸及脂质膜的损伤。(2)NO 可损伤线粒体酶系统抑制能量合成^[6]。(3)NO 通过抑制核苷酸还原酶(即 DNA 合成限速酶)及碱基脱氨基作用抑制 DNA 的复制及损伤 DNA,导致细胞凋亡^[7]。(4)NO 浓度升高可导致微循环衰竭,细胞组织炎症反应,加重脑损伤。

2 CO 与缺血性脑损伤

哺乳动物内源性 CO 是血红素氧化酶(heme oxygenase,HO)降解血红素大量产生的一种气体,同时产生二价铁(Fe²⁺)和胆绿素。这反应是通过烟酰胺腺嘌呤(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)和细胞色素 P450 还原酶(cytochrome P450 reductase)供应电子给 O₂ 完成的。HO 是血红素降解反应的起始酶和限速酶,在体内分布广泛。HO-1 为诱导型,在应急状态下可表达激活起抗氧化作用,主要分布于脾脏、肝脏、骨髓和网状内皮细胞。HO-2 为结构型,无诱导性,是生理状态下的主要存在形式,主要分布于脑和睾丸中。HO-3 分布于脾脏、胸腺、前列腺、心脏、肾脏和睾丸,其活性很低,可能对血红素依赖的细胞结构蛋白具有调节作用。

HO/CO 系统是神经血管调节器,研究表明缺氧缺血时脑内 HO-1 表达增强,降解血红素导致血浆 CO 水平显著增高。更多的证据表明 CO 是依赖 BKCa 通道活性激活,调节血管平滑肌扩张血管,增量调节脑血流量,降低血液的黏附性,对脑组织的缺血缺氧状态得到改善,从而起保护作用^[8]。Imuta 等^[9]研究表明缺氧缺血 4 h 时脑内 HO-1 表达增强,血浆 CO 水平显著增高,在缺血 12 h 时达高峰。产生的 CO 能活化鸟苷酸,增加环磷酸鸟苷(cGMP),舒张血管平滑肌。韩遵义和杨光