

[文章编号] 1007-0893(2024)01-0007-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.01.002

血清瘦素水平与抑郁症的相关性研究

严欢^{1,2} 冯毅菲^{2,3} 张培文⁴ 王子孝⁵ 程纬民^{1*} 曹美群^{3**}

(1. 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530023; 2. 广西中医药大学, 广西南宁 530001; 3. 深圳市第二人民医院 深圳市老年医学研究所, 广东深圳 518035; 4. 山东省戴庄医院, 山东济宁 272000; 5. 云浮市人民医院, 广东云浮 527300)

[摘要] 目的: 探讨抑郁症患者血清瘦素水平变化的临床意义。方法: 选取 2020 年 1 月至 2020 年 12 月山东省戴庄医院收治的 60 例抑郁症患者和募集的 30 例健康志愿者为研究对象, 抑郁症患者依照病情予常规口服抗抑郁药物治疗 4 周, 采用汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评估患者治疗前后抑郁症状的严重程度, 采用酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 测定健康志愿者和抑郁症患者治疗前后的血清瘦素水平, 分析抑郁症患者血清瘦素水平的变化。结果: (1) 抑郁症患者治疗后的 HAMD 评分较抑郁症患者治疗前下降, 治疗总有效率为 100.00%; (2) 抑郁症患者治疗前的瘦素水平显著高于健康志愿者, 且口服抗抑郁药物治疗后的瘦素水平显著高于治疗前, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$); (3) 不同性别之间的瘦素水平比较, 女性瘦素水平平均高于相同组别和时间的男性瘦素水平, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论: (1) 抑郁症患者的血清瘦素水平高于健康人群, 且经口服抗抑郁治疗后血清瘦素水平进一步升高。(2) 健康人群及抑郁症患者中女性的血清瘦素水平平均高于相应状态下男性的血清瘦素水平。

[关键词] 抑郁症; 瘦素; 酶联免疫吸附测定法**[中图分类号]** R 749.4 **[文献标识码]** B

Correlation Analysis between Serum Leptin Level and Depression

YAN Huan^{1,2}, FENG Yifei^{2,3}, ZHANG Peiwen⁴, WANG Zixiao⁵, CHENG Weimin^{1*}, CAO Meiqun^{3**}

(1. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi Nanning 530023; 2. Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi Nanning 530001; 3. Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen Institute of Geriatrics, Guangdong Shenzhen 518035; 4. Shandong Daizhuang Hospital, Shandong Jining 272000; 5. Yunfu People's Hospital, Guangdong Yunfu 527300)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical significance of changes in serum leptin levels in patients with depression. **Methods** Sixty depression patients and 30 recruited healthy volunteers admitted to Shandong Daizhuang Hospital from January 2020 to December 2020 were selected as the research subjects. Depression patients were treated with conventional oral antidepressant drugs for 4 weeks according to their condition. The severity of depression symptoms before and after treatment was evaluated using the Hamilton depression scale (HAMD). The serum leptin levels of healthy volunteers and depression patients before and after treatment were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the changes in serum leptin levels of depression patients were analyzed. **Results** (1) The HAMD score of depression patients after treatment was lower than that before treatment, and the total effective rate of 100.00%. (2) The levels of leptin in patients with depression before treatment were significantly higher than those in healthy volunteers, and the levels of leptin after oral antidepressant treatment were significantly higher than those before treatment, with statistical significance ($P < 0.01$). (3) The comparison of leptin levels between different genders showed that female leptin levels were higher than male leptin levels in the same group and time, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** (1) Serum leptin levels in patients with depression are higher than those in healthy individuals, and serum leptin levels further increase after oral antidepressant treatment. (2) The serum leptin levels of women in healthy individuals and patients with depression are higher than those of men in corresponding states.

[Keywords] Depression; Leptin; Enzyme-linked immunosorbent assay**[收稿日期]** 2023 - 11 - 01**[基金项目]** 国家自然科学基金项目 (81503415); 深圳市科技规划项目 (JCYJ20210324122803011)**[作者简介]** 严欢, 男, 住院医师, 主要研究方向是血液肿瘤方向。**[*通信作者]** 曹美群 (E-mail: mqcao111@163.com; Tel: 13925286089); 程纬民 (E-mail: cheng5min@126.com; Tel: 15807815766)

抑郁症是一种高复发率的精神疾病,其特征是悲观、绝望、快感缺乏,甚至有自杀念头。重度抑郁症的12个月患病率在全世界约为6%,但在不同国家有很大差异。抑郁症的终生患病风险为15%~18%,根据世界卫生组织的统计数据,在2004年,单相抑郁症是全球第三大疾病负担,预计到2030年将成为首要疾病负担^[1]。抑郁症还与糖尿病、心血管疾病和癌症的死亡风险增加独立相关,抑郁症使慢性疾病显著复杂化,与其他疾病的过早死亡和患者自杀相关。目前关于瘦素水平的变化与抑郁症之间的关系仍然存在争议。部分研究显示,抑郁症与高水平的瘦素关系密切^[2-3]。还有研究显示瘦素水平在性别上也存在显著差异,女性抑郁症患者瘦素水平高于男性患者^[4]。本研究通过测定健康志愿者和抑郁症患者治疗前后血清瘦素水平,探索抑郁症患者瘦素水平的变化以及瘦素在不同性别之间的差异,阐述瘦素的生理作用、抑郁症患者瘦素变化的可能机制,旨在为抑郁症血清生物标志物以及抑郁症的治疗提供新的研究靶点,详情报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2020年12月山东省戴庄医院收治的64例抑郁症患者为观察对象,同期选取42例山东省戴庄医院募集的健康志愿者作为对照,剔除不合格血样标本及脱落病例,最终抑郁症患者共纳入60例,其中男性17例,女性43例,年龄16~60岁;健康志愿者共纳入30例,其中男性10例,女性20例,年龄18~58岁。两组研究对象性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究项目已通过深圳市第二人民医院临床科研伦理委员会批准(批件号:KS20191031001-GZ2020)及山东省戴庄医院伦理委员会批准(伦理号:2021-伦理-22-01),所有研究对象均对本研究知情同意。

1.2 抑郁症患者的纳入与排除标准

1.2.1 诊断标准 根据《精神障碍诊断与统计手册》(diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, DSM-5)中的相关标准诊断抑郁症^[1]。采用24项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评估抑郁症严重程度^[5]。

1.2.2 纳入标准 符合上述抑郁症的诊断标准;24项HAMD评分 ≥ 20 分;年龄16~60岁;参与本研究前12周内未进行抗抑郁治疗或服用其他精神类药物。

1.2.3 排除标准 有精神分裂症、酒精和药物依赖病史;有脑器质性疾病和内分泌疾病史;经检查血象、肝肾功能异常者;妊娠期和哺乳期妇女;有躁狂或轻躁狂发作史;有严重的自杀倾向或精神障碍家族史;近期有炎症性疾病或有使用抗菌药物者。

1.3 方法

1.3.1 抑郁严重程度评估 健康志愿者入组后及抑郁症患者抗抑郁治疗前、治疗第4周末予HAMD评估,评估人员共2名,均为山东省戴庄医院精神科主治医师,评估前均接受统一培训,各量表评估的一致性 κ 值为0.78~0.92。抑郁症严重程度以HAMD总分 < 8 分为无抑郁,8~16分为轻度抑郁,17~23分为中度抑郁, ≥ 24 分为重度抑郁^[5];抑郁症治疗组由精神科医生根据患者病情予以口服抗抑郁药物治疗4周。

1.3.2 血清瘦素测定 清晨空腹抽血5 mL于血清管中(红帽),采血后不需颠倒混匀,室温放置1 h,离心分离血清,分装,置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱贮存待检。样本血清采用人瘦素酶联免疫吸附测定法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒进行检测,购于CUSABIO广州创融生物科技有限公司。结合文献及说明书确定样品及标准品的适当稀释倍数,检测步骤按照试剂盒说明书进行操作。以自动酶标仪在450 nm波长读取各孔吸光度值,根据标准曲线获取待测样品的浓度。

1.4 观察指标

1.4.1 抑郁症临床疗效 依据HAMD减分率进行评估, HAMD减分率=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分 $\times 100\%$;痊愈 $\geq 75\%$;50% \leq 显效 $< 75\%$;25% \leq 进步 $< 50\%$;无效 $< 25\%$ 。总有效率=(痊愈+显效+进步)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 瘦素水平 比较健康志愿者与抑郁症患者治疗前后的瘦素水平差异,包括总体差异以及不同性别之间的差异。

1.5 统计学分析

采用SPSS 27.0软件进行数据的统计学分析。计量资料的正态性检验采用柯尔莫戈洛夫-斯米诺夫检验(Kolmogorov-Smirnov检验, K-S检验),符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料用例数(n)和百分比(%)表示。非正态分布数据采用威尔科克森符号秩和检验(Wilcoxon检验, W检验)比较各组间水平, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 抑郁症患者的临床疗效

抑郁症患者治疗前的HAMD评分为26(21, 30)分,抗抑郁治疗4周后下降为2(1, 5)分,治疗总有效率为100.00%,见表1。

2.2 不同研究对象的瘦素水平比较

抑郁症患者治疗前的瘦素水平显著高于健康志愿者,且口服抗抑郁药物治疗后的瘦素水平显著高于治疗前,差异均具有统计学意义($P < 0.01$);不同性别之间的瘦

素水平比较，女性瘦素水平均高于相同组别和时间的男性瘦素水平，差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$)，见表 2。

表 1 抑郁症患者的临床疗效

疗效标准	<i>n</i>	占比/%
痊愈	48	80.00
显效	10	16.67
进步	2	3.33
无效	0	0.00
总有效	60	100.00

表 2 健康志愿者与抑郁症治疗组血清瘦素水平比较

[$M(P_{25}, P_{75})$, ng · mL⁻¹]

组别	<i>n</i>	总体	女性	男性
健康志愿者	30	9.29(4.96,14.54)	12.50(8.13,19.11) ^c	3.69(2.33, 6.73)
抑郁症患者				
治疗前	60	14.55(7.19,29.69) ^a	18.63(10.58,37.40) ^c	7.73(3.75,15.73)
治疗后	60	27.41(13.00,40.39) ^b	33.21(16.27,52.63) ^c	12.94(6.03,29.91)

注：与健康志愿者比较，^a $P < 0.01$ ；与同组治疗前比较，^b $P < 0.01$ ；与同组同时时间男性比较，^c $P < 0.01$ 。

3 讨论

瘦素是一种由白色脂肪组织分泌的氨基酸多肽产物，不仅参与摄食、能量消耗的调控，还具有调节炎症反应、促进神经发生、保护神经等作用。瘦素在血液中循环，并可穿过血脑屏障进入大脑，以发挥其中心作用。瘦素最终需要与瘦素受体结合发挥其生理功能，在中枢神经系统中存在高浓度的瘦素受体，如下丘脑、海马体、大脑皮层和脊髓等部位均有分布。抑郁症的发生与血清瘦素水平变化密切相关，大部分研究显示，抑郁症患者血清瘦素水平升高。MORRIS 等人发现，与健康人相比，抑郁症患者的血清瘦素水平升高，且中重度抑郁症患者的瘦素水平比轻度抑郁症患者的瘦素水平更高^[3]。JIMÉNEZ 等人研究发现，首次发作的缺血性脑卒中并发抑郁的患者，在出院时和脑卒中后 1 个月的血清瘦素水平比非抑郁者高^[6]；赵徐东等人把研究人群缩窄为女性时，抑郁症患者的瘦素水平也显著升高^[4]；LIU 等人研究还表明，瘦素具有抗抑郁和抗焦虑的功能^[2]。本研究结果与之前大部分研究结果一致，显示抑郁症患者治疗组血清瘦素水平显著高于健康志愿者 ($P < 0.05$)。

目前关于瘦素在抑郁体内作用机制研究显示，瘦素主要通过神经保护、减少氧化应激、影响神经可塑性等多重作用发挥抗抑郁效应。瘦素可促进单胺类神经递质释放，直接作用于 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 能细胞^[7]，有研究发现在侧脑室注射瘦素可促进下丘脑外侧区 5-HT 的释放，诱导 5-HT 能激活^[8]。也有研究表明瘦素通过抑制间脑一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 的活性，增加脑内色氨酸和 5-HT 的水平^[9]；瘦素还可以通过改变多巴胺信号调节大脑奖励回路，改善抑郁症患者的绝望和快感缺失等核心行为^[10]。

此外，瘦素提高海马内脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 水平，也可能是其参与抗抑郁的机制之一，皮下注射瘦素可增加非肥胖小鼠海马体中的 BDNF 水平，而在海马内注射 BDNF 受体阻滞剂 (K252a) 则可以抵消瘦素的抗抑郁作用^[11]。

抑郁症患者血清瘦素水平升高的原因，可能是由于抑郁症患者下丘脑-垂体-肾上腺 (the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 系统亢进、糖皮质激素水平升高，进而刺激脂肪细胞中的瘦素生成增多^[12]。此外，还有研究表明抑郁症和瘦素之间的关联可能是由炎症介导的，抑郁症与炎症因子 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 之间存在显著相关性，一项 Meta 分析显示超过一半的抑郁症患者 CRP 水平轻度升高^[13]，而 CRP 是与瘦素结合的关键血浆蛋白^[13]，可以直接与瘦素结合，抑制瘦素与其受体的结合，从而阻止瘦素发挥其生物学作用。外周循环中的 CRP 升高可以减少瘦素进入中枢神经系统，这也可能是抑郁症患者外周血瘦素升高的原因。

本研究还发现抑郁症患者服用抗抑郁药物治疗 4 周后，抑郁症状得到改善，HAMD 评分得分下降，但血清瘦素水平呈进一步上升趋势，与治疗前比较，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，这与 ESEL 等人^[14]的研究结果一致。这一结果可能是由于抗抑郁治疗增加了 5-HT 能活性，5-HT 能系统对瘦素有增强作用，这可能是治疗后瘦素进一步升高的原因^[15]。另一种可能是，皮质醇在抑郁症的初始阶段对分泌瘦素的脂肪细胞有刺激作用，但随着时间的推移，脂肪组织中的糖皮质激素受体可能会下调或变得对糖皮质激素抵抗，抗抑郁治疗改善了抑郁症状，糖皮质激素抵抗随之得到改善，脂肪细胞更容易受到糖皮质激素的刺激作用，从而产生更多的瘦素^[14]。

同时，本研究结果显示，健康人群及抑郁症患者中女性的血清瘦素水平均高于其相对应状态下男性的血清瘦素水平，既往的研究中也有发现类似结果^[4]。这种不同性别之间瘦素水平的差异可能与不同性别体内的性激素水平不同有关。雌激素可以刺激血清瘦素生成，雄激素则抑制瘦素的表达，睾酮可以降低成年男性的瘦素水平。细胞实验也显示用双氢睾酮处理的细胞，瘦素的信使核糖核酸 (messenger ribonucleic acid, mRNA) 减少了 80%，而雌二醇则使瘦素的 mRNA 增加了 140%^[12]。因此，不同性别之间瘦素水平的差异可能主要是由于男女体内性激素水平不同所导致的。

综上所述，本研究结果发现抑郁症患者的血清瘦素水平高于健康人群，且女性健康人群和女性抑郁症患者的血清瘦素水平均高于其对应状态下男性的血清瘦素水平，这提示瘦素对抑郁症的诊断具有临床意义，对女性抑郁症患者意义更为显著。此外，调控瘦素水平也有可能成为抗抑郁的新方法。

[参考文献]

[1] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 张道龙, 译. 5版. 北京: 北京大学出版社, 2015.

[2] LIU J, GARZA J C, BRONNER J, et al. Acute administration of leptin produces anxiolytic-like effects: a comparison with fluoxetine [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2010, 207 (4): 535-545.

[3] MORRIS A A, AHMED Y, STOYANOVA N, et al. The association between depression and leptin is mediated by adiposity [J]. *Psychosom Med*, 2012, 74 (5): 483-488.

[4] 赵徐东, 李建华. 血浆瘦素水平与首发抑郁症临床症状的相关性研究 [J]. *中国医药科学*, 2016, 6 (15): 13-16.

[5] NAKAGAWA A, MITSUDA D, SADO M, et al. Effectiveness of Supplementary Cognitive-Behavioral Therapy for Pharmacotherapy-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial [J]. *J Clin Psychiatry*, 2017, 78 (8): 1126-1135.

[6] JIMÉNEZ I, SOBRINO T, RODRÍGUEZ-YÁÑEZ M, et al. High serum levels of leptin are associated with post-stroke depression [J]. *Psychol Med*, 2009, 39 (7): 1201-1209.

[7] FINN P D, CUNNINGHAM M J, RICKARD D G, et al. Serotonergic neurons are targets for leptin in the monkey [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (1): 422-426.

[8] TELLES M M, GUIMARÃES R B, RIBEIRO E B. Effect of leptin on the acute feeding-induced hypothalamic serotonergic stimulation in normal rats [J]. *Regul Pept*, 2003, 115 (1): 11-18.

[9] GREWAL S, GUBBI S, FOSAM A, et al. Metabolomic Analysis of the Effects of Leptin Replacement Therapy in Patients with Lipodystrophy [J]. *J Endocr Soc*, 2019, 4 (1): bvz022.

[10] CORDEIRO R C, CHAVES FILHO A J M, GOMES N S, et al. Leptin Prevents Lipopolysaccharide-Induced Depressive-Like Behaviors in Mice: Involvement of Dopamine Receptors [J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 125.

[11] YAMADA N, KATSUURA G, OCHI Y, et al. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity [J]. *Endocrinology*, 2011, 152 (7): 2634-2643.

[12] CHILDS G V, ODLE A K, MACNICOL M C, et al. The Importance of Leptin to Reproduction [J]. *Endocrinology*, 2021, 162 (2): bqaa204.

[13] OSIMO E F, BAXTER L J, LEWIS G, et al. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels [J]. *Psychol Med*, 2019, 49 (12): 1958-1970.

[14] ESELE E, OZSOY S, TUTUS A, et al. Effects of antidepressant treatment and of gender on serum leptin levels in patients with major depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, 29 (4): 565-570.

[15] YAMADA J, SUGIMOTO Y, UJIKAWA M, et al. Hyperleptinemia elicited by the 5-HT precursor, 5-hydroxytryptophan in mice: involvement of insulin [J]. *Life Sci*, 2003, 73 (18): 2335-2344.

[文章编号] 1007-0893(2024)01-0010-05

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.01.003

含锶脱敏牙膏对牙本质过敏症脱敏作用的 Meta 分析

曲 静¹ 卢冰铃^{1*} 刘瑜瑜¹ 陈 容²

(1. 福建医科大学附属口腔医院, 福建 福州 350000; 2. 莆田市第一医院, 福建 莆田 351100)

[摘要] 目的: 采用 Meta 分析评价含锶脱敏牙膏对牙本质过敏症 (DH) 的治疗效果, 为临床治疗提供参考。方法: 收集 1990 年 1 月 1 日至 2020 年 3 月 1 日 PubMed, EMBASE, Web of Science, CENTRAL 和 CNKI 等数据库关于研究含锶脱敏牙膏对 DH 的随机对照试验 (RCT) 文献, 运用 Stata 14.0 软件对提取的所有文献数据进行 Meta 分析。结果: 共纳入 8 篇 RCT 文献, 根据 8 项研究的最长试验周期, 对含锶脱敏牙膏和对照组牙膏干预后进行探诊及空气喷吹检测差异进行 Meta 分析, 试验组与对照组在探诊、空气检测敏感值之间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 根据试验时间长短、结局指标分类, 分别合并即刻、 ≤ 1 、2、4、6、8、12 周的探诊敏感、空气检测敏感值进行亚组分析, 结果显示试验组与对照组在探诊、空气检测敏感值之间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 含锶脱敏牙膏和对照组牙膏相比, 不能更有效地减轻 DH, 需要更多的研究来进一步验证其对缓解 DH 的效果。

[关键词] 牙本质过敏症; 含锶脱敏牙膏; 脱敏作用; Meta 分析

[中图分类号] R 781.2 [文献标识码] B

[收稿日期] 2023 - 11 - 20

[基金项目] 福建医科大学附属口腔医院院内科科研项目 (2017-KQCL-08)

[作者简介] 曲静, 女, 主治医师, 主要研究方向是牙体牙髓常见病的诊疗及预防。

[* 通信作者] 卢冰铃 (E-mail: 78623406@qq.com; Tel: 13459464963)