

帕罗西汀对首发抑郁症患者治疗前后性激素水平变化及与疗效的关系

戴炜 张俊峰 鲁晓亮 付锐 盛磊 熊俊

【摘要】 目的 探索抑郁症患者性激素水平和治疗后的变化与治疗效果的关系。方法 收集抑郁症患者60例作为观察组,健康体检的志愿者60例作为对照组,检测患者治疗前后的血清雌二醇、孕酮及睾酮的水平,用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)对抑郁患者进行评分,分析抑郁程度与性激素水平之间的相关性。结果 治疗前观察组男性和女性的血清雌二醇水平均低于对照组,男性的孕酮及睾酮水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),女性的孕酮和睾酮水平与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后男性和女性患者的血清雌二醇水平高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),男性患者的睾酮水平高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),而男性和女性患者孕酮水平及女性患者的睾酮水平与治疗前的差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组男性和女性患者的孕酮及睾酮水平与对照组之间的差异均无统计学意义($P > 0.05$),观察组女性患者的血清雌二醇水平与对照组之间的差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组男性患者血清雌二醇水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$); HAMD减分率与血清雌二醇水平之间呈正相关($r=0.561, P=0.007$);而与血清孕酮及睾酮之间无相关性($P > 0.05$)。结论 抑郁症患者血清雌二醇与抑郁症之间呈负相关,睾酮水平的变化可能仅是男性抑郁症患者的一个危险因素。

【关键词】 抑郁症; 雌二醇; 孕酮; 睾酮; 汉密尔顿抑郁量表

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.09.009

Changes of sex hormone levels before and after treatment of first episode depression by paroxetine and its relationship with efficacy DAI Wei, ZHANG Jun-feng, LU Xiao-liang, et al. Hubei Jingmen Oral Hospital, Jingmen 448000, China

【Abstract】 Objective To explore the relationship between the changes of sex hormone level before and after treatment and the treatment effect in depression patients. **Methods** A total of 60 patients with depression were selected into the observation group, and 60 healthy volunteers who had physical examination in our hospital were recruited into the control group. The serum estradiol, progesterone, testosterone levels of patients were monitored before and after treatment, at the same time, the depression patients were assessed by the Hamilton Depression Scale (HAMD), and the correlation between depression and sex hormone levels was analyzed. **Results** Before the treatment, the serum estradiol levels of male and female patients in the depression group were both lower than that in control group, and the progesterone and testosterone levels in men were lower than in the control group, with statistical difference ($P < 0.05$). On the contrary, there was no significant difference of female progesterone and testosterone levels between the observation group and the control group ($P > 0.05$). The serum estradiol of male and female patients and the testosterone of male patients were all higher after the treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The progesterone levels of both genders and female testosterone showed no statistical difference after the treatment ($P > 0.05$). There was no statistical difference of progesterone and testosterone of both genders after treatment between the two groups ($P > 0.05$). The serum estradiol of female patients had no difference between the two groups after treatment ($P > 0.05$), while the serum estradiol of male patients in the observation group were significantly lower than that in the control group after the treatment ($P < 0.05$). HAMD reduction rate was positively related to the serum estradiol level ($r=0.561, P=0.007$), and had no correlation with serum progesterone and testosterone ($P > 0.05$). **Conclusions** There is a negative correlation between serum estradiol level of depression patients and the depression. The changes of testosterone level may simply be a risk factor for male patients with depression.

【Key words】 Depression; Estradiol; Progesterone; Testosterone; Hamilton depression scale

基金项目: 2017年度荆门市科学技术局引导性科研计划项目(YDKY2017023)

作者单位: 448000 湖北省荆门市口腔医院(戴炜、张俊峰、鲁晓亮、付锐); 湖北省荆门第二人民医院(盛磊、熊俊)

通讯作者: 张俊峰 Email: 16792915@qq.com

抑郁症是一种以患者发生持续的心情低落为主要临床症状的心境障碍,有一部分患者具有自杀倾向,容易带来伤残和较为严重的疾病负担^[1-2]。大部分的抑郁症患者可以发生自卑抑郁、悲观厌世等情绪,部分有自杀的倾向,病情较为严重的患者甚至出现幻觉等精神障碍^[3-4]。目前看来,对于抑郁症的病因并没有非常明确的阐述,大多数学者认为抑郁症的发生与生物、心理和社会等许多的因素有关^[5-6]。近年来关于抑郁症与性腺轴关系的研究提示,性激素与抑郁症关系密切,但因个体的性激素检测结果受个体差异、环境变化、技术因素等原因存在较大差异,目前暂无较为确定的结论。本研究观察比较了首发青年抑郁症患者和健康者的性激素水平及治疗后的变化及与疗效的关系,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究收集 2017 年 3~6 月来我科(荆门市口腔医院失眠科)住院就诊的首发青年抑郁症患者且愿意配合本研究的患者 60 例作为观察组,另外收集同时期来我院进行健康体检的青年志愿者 60 例,作为对照组。其中观察组男 31 例,女 29 例,年龄 16~24 岁,平均(19.75±2.90)岁;对照组男 29 人,女 31 人,年龄 16~24 岁,平均(19.45±2.55)岁,两组患者性别、年龄之间的差异无统计学意义($\chi^2=0.133$, $P=0.715$; $t=0.602$, $P=0.549$),基线资料均衡可比。

纳入标准: (1)所有研究对象年龄为 16~24 岁,汉族,未婚未育。(2)抑郁症患者需要符合抑郁症的 ICD-10 诊断标准,且为病程不超过半年的首发患者,既往无躁狂发作, HAMD(21 项版)评定大于 17 分者;(3)两组人员 1 月内未接受任何药物治疗且一周内未进食对性激素分泌影响较大的食物;(4)所有研究对象均知情同意且愿意接受本次研究。**排除标准:** (1)哺乳期或者妊娠期的妇女;(2)存在器质性的精神障碍或者为精神活性物质所致精神障碍;(3)并发心脏、肝肾等重要器官的严重器质性损害;(4)存在神经系统的病变或者具有语言或者听力功能的障碍;(5)存在内分泌相关疾病或者存在对内分泌功能造成影响的器质性疾病;(6)抑郁症患者存在自杀倾向;(7)抑郁症患者连续 3 周疗效不佳,换药或者联用其他抗精神药物者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对观察组的患者采取抗抑郁药帕罗西汀(商品名:万生利乐,北京万生药业有限公司)标准化治疗^[7],结合认知疏导心理治疗。药物的初始使用剂量为帕罗西汀 10 mg/d 晨服(餐后)。服用 1 周后再按照患者的病情及其药物耐受程度将药物的剂量逐渐缓慢增加,在第 2 周末前将药物的剂量增加

至 30 mg/d,持续治疗 8 周。

1.2.2 检测方法 两组人员均于采血前 1 d 晚饭后开始禁食水并停止服药,第 2 天清晨 8 点平静状态下取仰卧位采集肘静脉血 3 ml,使用科大创新股份有限公司中佳分公司生产的 KDC-2044 低速冷冻离心机,离心 8 min,转速 3 500 r/min,取血清保存在 -20℃ 冰箱中;(2)血清雌二醇、孕酮及睾酮水平的测定,采用化学发光法进行测定,试剂盒购自日本东曹生物技术有限公司,血清雌二醇试剂编号 f4r2971,孕酮试剂编号 f5r1757,睾酮试剂编号 f3r2426;(3)由一名专职副主任医师对抑郁症患者进行 HAMD(21 项版)进行评定,然后分析 HAMD 量表减分率与雌二醇、孕酮及睾酮水平之间的相关性。

1.3 统计学方法 实验数据采用 Excel 进行数据的录入,采用 SPSS 19.0 软件进行数据统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,满足方差齐性的两组计量资料间的比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,采用 Pearson 进行相关分析,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗前观察组与对照组血清性激素水平的比较 见表 1。治疗前观察组男性和女性的血清雌二醇水平均低于对照组,男性的孕酮及睾酮水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而女性的孕酮和睾酮水平与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 观察组患者治疗前后血清性激素水平的比较 见表 1。观察组治疗后男性和女性患者的血清雌二醇水平均高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),男性患者的睾酮水平高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),而男性和女性患者孕酮水平及女性患者的睾酮水平与治疗前的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 治疗后观察组与对照组血清性激素水平的比较 见表 1。治疗后观察组男性和女性患者的孕酮及睾酮水平与对照组之间的差异均无统计学意义($P > 0.05$),女性患者的血清雌二醇水平与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$),男性患者血清雌二醇水平显著低于对照组($P < 0.05$)。

2.4 HAMD 减分率与性激素水平的相关性分析 见表 2。入组时观察组 HAMD 评分均分为(26.23±2.50)分,治疗结束时 HAMD 评分为(16.73±2.12)分,治疗前后比较差异有统计学意义($t=15.883$, $P < 0.01$)。对 HAMD 减分率与性激素水平的相关性分析发现, HAMD 减分率与血清雌二醇水平之间呈正相关($r=0.561$, $P=0.007$),且分性别做相关分析发现均呈

表1 观察组治疗前后与对照组性激素水平水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	雌二醇(pg/ml)		孕酮(ng/ml)		睾酮(ng/dl)	
		男	女	男	女	男	女
观察组	60						
治疗前		14.44 ± 3.43	67.57 ± 37.07	0.13 ± 0.08	0.94 ± 0.67	482.42 ± 47.55	49.86 ± 10.95
治疗后		17.46 ± 4.62	159.94 ± 68.43	0.23 ± 0.10	1.05 ± 0.80	565.71 ± 49.28	52.74 ± 11.24
对照组	60	21.90 ± 4.20	177.88 ± 68.05	0.34 ± 0.12	1.12 ± 0.45	620.46 ± 58.79	54.47 ± 12.10
t_1 值		6.454	4.851	13.818	0.814	7.943	1.095
P_1 值		0.000	0.000	0.000	0.419	0.000	0.278
t_2 值		2.929	2.959	0.245	0.153	3.096	1.366
P_2 值		0.005	0.004	0.807	0.881	0.003	0.177
t_3 值		3.918	1.136	1.350	1.441	1.815	1.028
P_3 值		0.000	0.261	0.180	0.155	0.075	0.308

注： t_1, P_1 为观察组患者治疗前与对照组比较； t_2, P_2 为观察组患者治疗前后自身比较； t_3, P_3 为观察组患者治疗后与对照组比较

现正相关的关系；而与血清孕酮及睾酮之间无相关关系($P > 0.05$)。

表2 HAMD减分率与性激素水平的相关性分析

HAMD减分率(%)	雌二醇(pg/ml)	孕酮(ng/ml)	睾酮(ng/dl)
≥ 75	22.18 ± 4.06	0.39 ± 0.07	613.83 ± 85.88
50~74.9	17.79 ± 3.71	0.32 ± 0.08	530.26 ± 74.64
30~49.9	15.99 ± 3.52	0.26 ± 0.11	504.32 ± 58.21
< 30	14.39 ± 3.19	0.20 ± 0.10	466.86 ± 57.06
r 值	0.561	0.347	0.156
P 值	0.007	0.058	0.418

3 讨论

目前对抑郁症发生发展的具体原因尚未完全清楚，抑郁症的治疗方法主要是药物治疗联合心理疗法，但抑郁症的诊断及治疗后的疗效评估并无实验室检验依据。随着近几年的研究，发现在杏仁核及扣带回等部位都能够检测性激素的受体，并且发现大脑也可以分泌出性激素，而这些激素多与某些精神疾病有密切的关系^[8]。雌二醇、孕酮、睾酮等性激素均属于重要的活性性甾体激素，而这些激素又可在多个脑区检测出，其中边缘系统是中枢神经系统调节情感活动的部位，这一部位又是调节下丘脑-垂体内分泌功能的关键部分^[9]。因此关于性腺分泌功能异常及血液中性激素水平的变化与抑郁症等精神性疾病的关系成为近年研究的热点问题。黎学华^[10]的报道认为心理支持及行为疗法通过运动可激活机体内自身调节内分泌功能使雌激素和孕酮得到回升，抑郁症状得到改善。熊光润等^[11]的报道认为抑郁症患者存在下丘脑-垂体-性腺轴异常，万拉法辛引起抑郁患者性激素分泌变异。近年大量研究对首发抑郁患者，老年抑郁患者，产后抑郁患者，围绝经期患者的性激素水平做了大量研究，因实验方法差异，年龄不一，样本量小，性激素检测差异性大等问题结论各有差异。有研究证实，帕罗西汀对人体的性激

素水平无显著的影响^[12]，且本研究对于引起患者性激素差异的个人因素(年龄、种族、健康状况、饮食及药物)及检测时的体位、温度，标本采集的运送保存做了严格地规定，女性的两次检测生理周期均取排卵期以尽量减少差异性。本研究的不足同样在于实验样本量相对不足，且由于影响患者性激素差异的因素过多，并无法完全避免，因此也仅期得出相对可靠的数据。

本研究发现，治疗前观察组男性和女性的血清雌二醇水平均低于对照组，男性的孕酮及睾酮水平低于对照组($P < 0.05$)；观察组治疗后男性和女性患者的血清雌二醇水平高于治疗前，差异有统计学意义($P < 0.05$)，男性患者的睾酮水平高于治疗前，差异具有统计学意义($P < 0.05$)；治疗后观察组男性患者血清雌二醇水平低于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)；最后又对HAMD减分率与性激素水平的相关性进行分析，发现HAMD减分率与血清雌二醇水平之间呈正相关($r=0.561, P=0.007$)。治疗后观察组男性和女性患者的孕酮及睾酮水平与对照组之间的差异均无统计学意义($P > 0.05$)，但并未发现孕酮水平的变化与HAMD减分率密切相关，与张迎黎等^[13]的研究相一致，与关承斌和张宁^[14]的研究不一致。男性患者的睾酮水平与对照组之间的差异无统计学意义，而女性抑郁症患者治疗前后的睾酮水平无明显的改变。目前国内研究抑郁症患者治疗前后睾酮水平正常与降低的报道相当，国外的研究也并不一致^[15]，因此提示睾酮水平的降低可能仅是男性抑郁症患者的一个危险因素。对HAMD减分率与性激素之间的相关性进行分析发现，HAMD减分率与血清雌二醇水平之间呈正相关，说明血清雌二醇与抑郁症之间存在着负相关关系，提示雌二醇水平可能与抑郁症的发病有关，这与国内外的一些研究基本一致，但二者之间的关系可能还需进一步的研究。

究证实。有研究表明^[16], 抑郁症患者的神经内分泌功能的恢复需要在患者的症状好转之后才能逐渐恢复, 也可能是抑郁症患者患病前的基础雌二醇水平就低于健康人, 而成为抑郁症的一个易感因素, 因此对抑郁症患者联合雌激素治疗, 对于疗效不佳而雌二醇水平低于正常的抑郁症患者, 提高其体内雌二醇水平, 可能有助于抑郁症状的改善。

综上所述, 血清雌二醇与抑郁症之间存在着负相关关系, HAMD 减分率与血清雌二醇水平之间呈正相关, 提示雌二醇水平可能与抑郁症的发病有关, 在进一步排除个体性激素检测的差异性后是否能以血清雌二醇及睾酮水平的变化做为抑郁症患者的诊断及疗效评估的实验室依据或者以性激素治疗抑郁症患者仍缺乏大样本实验证实, 有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Qiu BY, Qiao JX, Yong J. Meta-analysis of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) Compared to Tricyclic Antidepressants (TCAs) in the Efficacy and Safety of Anti-depression Therapy in Parkinson's Disease(PD) Patients[J]. Iran J Pharm Res, 2014, 13(4): 1 213-1 219.

[2] Singh MK, Avram M. Persistent sexual dysfunction and depression in finasteride users for male pattern hair loss: a serious concern or red herring[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2014, 7(12): 51-55.

[3] Ebrahimzadeh MH, Shojaee BS, Golhasani-Keshtan F, et al. Depression, anxiety and quality of life in caregiver spouses of veterans with chronic spinal cord injury[J]. Iran J Psychiatry, 2014, 9(3): 133-136.

[4] Brakemeier EL, Radtke M, Engel V, et al. Overcoming Treatment Resistance in Chronic Depression: A Pilot Study on Outcome and Feasibility of the Cognitive Behavioral Analysis

System of Psychotherapy as an Inpatient Treatment Program[J]. Psychother Psychosom, 2014, 84(1): 51-56.

[5] Morelius E, Ortenstrand A, Theodorsson E, et al. A randomised trial of continuous skin-to-skin contact after preterm birth and the effects on salivary cortisol, parental stress, depression, and breastfeeding[J]. Early Hum Dev, 2014, 91(1): 63-70.

[6] 刘艳, 王红艳, 宋威, 等. 帕罗西汀联合丹栀逍遥丸治疗合并睡眠障碍的女性围绝经期抑郁症患者的疗效[J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16(4): 434-437.

[7] 江开达. 精神病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 283-284

[8] 黄秀春. 帕罗西汀联合喹硫平治疗抑郁症的疗效观察[J]. 国际精神病学杂志, 2014, 14(3): 138-141.

[9] Gahr M, Fredenmann RW, Connemann BJ, et al. Rapid relapse in depression following initialization of oral contraception with ethinyl estradiol and chlormadinone acetate[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2014, 36(2): 230-232.

[10] 黎学华. 产后抑郁症的综合性心理干预及疗效评价[J]. 湖南师范大学学报医学版, 2010, 7(3): 23-26.

[11] 熊光润, 潘峰, 冀学萍, 等. 万拉法新对抑郁症患者血清性激素的影响[J]. 神经疾病与精神卫生, 2003, 3(6): 448-449

[12] 向东方, 牟艳丽, 赵贤玲, 等. 艾司西酞普兰与帕罗西汀治疗伴焦虑症状的抑郁症随机对照研究[J]. 国际精神病学杂志, 2014, 11(1): 8-11.

[13] 张迎黎, 贾富军, 郭新胜, 等. 抑郁症患者治疗前后性激素水平的变化及与临床特征的关系[J]. 上海精神医学, 2003, 15(4): 222-224; 227.

[14] 关承斌, 张宁. 首次发作抑郁症患者血清性激素水平研究[J]. 临床精神医学杂志, 2009, 19(1): 28-30.

[15] 严辞. 男性抑郁症患者性激素与血脂的水平及相关性[D]. 唐山: 华北理工大学, 2016.

[16] Studd J. Hormone therapy for reproductive depression in women[J]. Post Reprod Health, 2014, 20(4): 132-137.

(收稿日期: 2017-08-04)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家, 方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿, 提高杂志工作效率, 《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊杂志官方网站www.ndmh.com首页。作者投稿, 请首先在本刊网站在线注册账号, 以该账号登录稿件采编系统投稿, 并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题, 请与编辑部联系(010-83191160)。

《神经疾病与精神卫生》杂志编辑部