

血浆皮质醇水平与老年抑郁症状的关系——基于如皋衰老队列

唐顾原 姚舜 王笑峰

200433 上海, 复旦大学生命科学学院现代人类学教育部重点实验室

通信作者: 王笑峰, Email: xiaofengwang71@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.09.003

【摘要】目的 探究血浆皮质醇水平与老年群体抑郁症状的关系。**方法** 采用如皋衰老队列(RuLAS)2017年的调查数据, 共纳入1 744例70~89岁老年人, 采用老年抑郁症状量表(GDS-15)对被试者的抑郁症状进行评分(≥ 5 分为抑郁), 晨间采血用以测量被试者的血糖和血浆皮质醇水平, 采用面对面的方式完成多维度的健康评估调查问卷, 并由受训练医师完成体格检查。**结果** 如皋老年人群抑郁症状的患病率为16.5%(288/1 744); 肥胖人群中($BMI > 28.0 \text{ kg/m}^2$), 抑郁老人的皮质醇水平 $[(13.60 \pm 3.99) \mu\text{mol/dl}]$ 显著高于非抑郁组 $[(11.51 \pm 4.06) \mu\text{mol/dl}]$, 差异有统计学意义($t=2.939, P < 0.01$); 在肥胖组中, 调整了人口统计学、健康行为方式等后, 血浆皮质醇水平的升高与老年抑郁症状风险的增加相关($OR=1.22, 95\%CI=1.08 \sim 1.37, P < 0.05$)。**结论** 在如皋的肥胖老年人群中, 血浆皮质醇水平的升高与抑郁症状出现的风险相关。

【关键词】 老年人; 抑郁; 皮质醇; 肥胖症

Association between plasma cortisol level and elderly depressive symptoms: based on the Rugao longevity and ageing study Tang Guyuan, Yao Shun, Wang Xiaofeng
Key Laboratory of Contemporary Anthropology, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Wang Xiaofeng, Email: xiaofengwang71@163.com

【Abstract】Objective To explore the relationship between plasma cortisol level and elderly depressive symptoms. **Methods** Data was collected from the Rugao Longevity and Ageing Study (RuLAS) in 2017, including 1 744 older Chinese (aged from 70 to 89). The Geriatric Depression Scale (GDS-15) was used to examine the depressive symptoms in participants (≥ 5 points as depressive); morning blood collection was used to measure the glucose and plasma cortisol level; face to face multidimensional health assessment questionnaire was also administrated. Physical exams were performed by trained physicians. **Results** The prevalence of depression symptoms in Rugao elderly population was 16.5%(288/1 744); in obese elderly people ($BMI > 28.0 \text{ kg/m}^2$), the cortisol level $[(13.60 \pm 3.99) \mu\text{mol/dl}]$ of the depressed elderly was significantly higher than that of the non-depressed group $[(11.51 \pm 4.06) \mu\text{mol/dl}]$, and the difference was statistically significant ($t=2.939, P < 0.01$); In the obese group, after adjusting demographics, healthy behaviors and other factors, the increase in plasma cortisol levels was associated with an increased risk of depressive symptoms in the elderly ($OR=1.22, 95\%CI=1.08-1.37, P < 0.05$). **Conclusions** In obese elderly people in Rugao, elevated plasma cortisol levels are associated with the risk of depressive symptoms.

【Key words】 Aged; Depression; Cortisol; Obesity

全球人口正在快速老化, 在2015—2050年, 全球的老年人比例将会从约12%激增到22%, 给医疗卫生、人口福利等多个领域带来了极大的挑战^[1]。在60岁以上的老年人口中, 超过20%的老年人患有精神或神经障碍(不包括头痛疾病), 其中最为常见的是痴呆症和抑郁症^[1]。抑郁症状的存在会加剧患者对不良身体状况的感受, 给患者造成极大的痛苦,

并会影响到日常活动, 严重者甚至可能放弃生命。

皮质醇是下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴的分泌产物^[2], 其分泌水平可以作为反映HPA轴状态的良好标志物^[3]。国外研究发现抑郁患者出现皮质醇增多的现象, 根据调查对象、抑郁判定的不同, 皮质醇升高现象在抑郁患者中的出现率为40%~60%^[3-7], 其中患有抑郁

症状的老年群体表现出了更高的皮质醇基线水平^[8]。而对于中国人群的研究中,周茹英等^[9]也发现抑郁症患者的血浆皮质醇水平显著高于非抑郁对照组。国内在老年人群中探究抑郁症状和皮质醇水平关系的研究报道较少,尚未发现分层研究。因此,本研究以中国老年人作为对象,探究血浆皮质醇水平与抑郁症状的关系。

一、对象与方法

1. 研究对象: 本研究采用如皋长寿和衰老队列(Rugao Longevity and Ageing Study, RuLAS)2017年衰老队列的数据。RuLAS是在中国江苏省如皋市开展的基于社区的前瞻性研究队列。正如早前文献描述^[10-11], 队列按照年龄(5岁一个年龄段)和性别比从如皋市江安镇31个村招募了70岁以上老人1 788名,于2014年11—12月完成基线调查。后续的随访调查分别在1.5年后(2016年4—6月,第一次随访)和3年后(2017年11—12月,第二次随访)完成,以重复测量基线调查涉及的变量,并收集发病率和死亡率的信息,其中皮质醇数据仅在第二次随访时加入。本研究纳入年龄处于70~89岁、GDS-15老年抑郁症状量表项目、身高体重、血浆皮质醇检测水平和生活习惯信息完整的应答者,共纳入1 744人。每个参与者都填写了知情同意书。复旦大学生命科学学院伦理委员会批准了该项研究(伦理审批文件号:2017-614)。

2. 抑郁症状测量: 抑郁症状通过老年抑郁症状量表简化版(Geriatric Depression Scale 15, GDS-15)测定。GDS-15共有15个项目,要求被试者依据自身实际情况填写回答“是”或“否”,其中4个项目(1、5、7和11)用“否”表示抑郁存在,其余11个项目用“是”表示抑郁存在。回答表示“抑郁存在”的得1分,否则得0分^[12]。被试者得分0~15分,分数越高,说明抑郁的程度越高。抑郁定义为GDS-15得分 ≥ 5 分^[13]。本研究中,GDS-15问卷的Cronbach's α 系数为0.741,呈现出较高的一致性。在分析中,以非抑郁组为对照组。

3. 皮质醇和协变量测量: 基线调查时,所有参与者均提供约12 ml的禁食后抗凝血,血液样本的采集均于调查时期的早上完成。本研究中主要使用如皋市人民医院体检中心完成的实验室检查中的血糖水平和血浆皮质醇水平数据。

协变量如性别(男、女)、年龄(70~89岁)、身高、体重、吸烟状况(从不、曾经吸烟、现在吸烟)、饮酒状况(从不、曾经饮酒、现在饮酒)、婚姻状况(在婚、其他)、受教育水平(小学及以下、中学、大专及以上)、1年内应激事件经历(有、无)、睡眠状况(总时长)、

家庭融洽性(融洽、一般、不融洽)和认知测试(使用MMSE量表所测得分,MMSE量表总共有11道题,总分为30分),采用面对面的方式完成多维度的健康评估调查问卷,身体检查则由如皋市人民医院经过训练的医师完成。

4. 统计学方法: 采用SPSS 21.0软件对数据进行分析处理。进行描述性统计分析时,连续性资料运用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分类资料运用绝对数表示。采用 t 检验、Mann-Whitney U 检验和 χ^2 检验来分析非抑郁组和抑郁组间各种因素(包括性别、年龄、BMI、血糖、皮质醇、GDS-15得分、认知测试得分、睡眠总时长、肥胖情况、吸烟状况、饮酒状况、受教育程度、婚姻状况、1年内应激事件有无以及家庭融洽性)的差异。在肥胖组中,采用Logistic二元回归分析皮质醇水平和抑郁症状之间的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 基本情况: 见表1。以GDS-15得分为界,分为非抑郁组1 456例,抑郁组288例,患病率为16.5%。抑郁组和非抑郁组的性别比例差异有统计学意义($P < 0.05$),抑郁组的女性占比显著高于非抑郁组。同时,两组在吸烟状况、饮酒状况、受教育程度、婚姻状况、1年内应激事件发生情况和家庭融洽性之间的比例差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2. 血浆皮质醇水平与抑郁的关系: 见表1。非抑郁组的血浆皮质醇水平低于抑郁组,但差异无统计学意义。

3. 不肥胖组和肥胖组中血浆皮质醇水平与抑郁的关系: 见表2、3。表2显示,在不肥胖的人群中,非抑郁组的血浆皮质醇水平高于抑郁组,但差异无统计学意义。而在肥胖人群中,非抑郁组的血浆皮质醇水平显著低于抑郁组,差异有统计学意义。

对肥胖组进行Logistic二元回归分析,从表3可以看出,在非调整模型(模型1)中,血浆皮质醇水平与抑郁症状发生的风险相关($OR=1.14$, $95\%CI=1.04 \sim 1.24$, $P < 0.05$)。调整了性别及年龄这两个混杂因素后(模型2),这种关联并没有消失($OR=1.13$, $95\%CI=1.03 \sim 1.24$, $P < 0.05$)。最后,在调整了各种混杂因素后(模型3,调整了基本情况中所有因素),这种关联仍然存在($OR=1.22$, $95\%CI=1.08 \sim 1.37$, $P < 0.05$)。

讨论 本研究的结果显示,老年抑郁症状的患病率为16.5%,与Zhao等^[14]对安徽省马鞍山市统计得出的老年抑郁症状的患病率17.8%相似,也与Chen等^[15]在香港统计得出的17.8%相似。

对于不同抑郁分组血浆皮质醇水平的比较,非

表1 非抑郁组和抑郁组老人基本情况比较

项目	非抑郁组(n=1 456)	抑郁组(n=288)	总体(n=1 744)	$t/\chi^2/Z$ 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	77.43 ± 4.10	77.70 ± 4.09	77.48 ± 4.10	1.018	0.309
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.10 ± 3.63	23.70 ± 3.71	24.00 ± 3.64	1.686	0.092
血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.85 ± 1.54	5.75 ± 1.36	5.83 ± 1.52	0.960	0.337
皮质醇(μ mol/dl, $\bar{x} \pm s$)	12.63 ± 4.19	12.91 ± 4.07	12.68 ± 4.17	1.049	0.294
GDS-15得分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	1(0, 2)	6(5, 7)	1(0, 3)	27.601	<0.001
认知测试分数(分, $\bar{x} \pm s$)	21.07 ± 6.54	17.57 ± 6.16	20.49 ± 6.60	8.705	<0.001
睡眠总时长(h/d, $\bar{x} \pm s$)	9.43 ± 2.09	8.20 ± 2.04	9.23 ± 2.13	9.047	<0.001
性别(例, %)					
男	699(48.0)	108(37.5)	807(46.3)	10.679	0.001
女	757(52.0)	180(62.5)	937(53.7)		
肥胖情况(例, %)					
不肥胖(BMI ≤ 28.0 kg/m ²)	1 253(86.8)	248(86.4)	1 501(86.7)	0.027	0.849
肥胖(BMI > 28.0 kg/m ²)	191(13.2)	39(13.6)	230(13.3)		
吸烟状况(例, %)					
从不	1 147(79.0)	241(84.9)	1 388(80.0)		
曾经吸烟	197(13.6)	16(5.6)	213(12.3)	14.607	0.001
现在吸烟	107(7.4)	27(9.5)	134(7.7)		
饮酒状况(例, %)					
从不	997(69.0)	211(74.0)	1 208(69.3)		
曾经饮酒	335(23.2)	35(12.3)	370(21.2)	23.686	<0.001
现在饮酒	112(7.8)	39(13.7)	151(8.7)		
受教育程度(例, %)					
小学及以下	1 116(77.1)	245(85.4)	1 361(78.5)		
中学	324(22.4)	39(13.6)	363(20.9)	12.246	0.002
大专及以上	7(0.5)	3(1.0)	10(0.6)		
婚姻状况(例, %)					
在婚	952(67.1)	161(57.1)	1 113(65.4)	11.769	0.008
其他	467(32.9)	121(42.9)	588(34.6)		
应激事件发生(例, %)					
一年内有	198(13.6)	62(21.5)	260(14.9)	11.916	0.001
一年内无	1 258(86.4)	226(78.5)	1 484(85.1)		
家庭融洽性					
融洽	1 378(97.5)	262(94.6)	1 640(97.0)		
一般	30(2.1)	11(4.0)	41(2.4)	8.635	0.013
不融洽	5(0.4)	4(1.4)	9(0.5)		

抑郁组与抑郁组的血浆皮质醇水平差异无统计学意义,但趋势上呈现出非抑郁组的血浆皮质醇水平低于抑郁组的现象。这个趋势符合很多研究中描述的皮质醇与抑郁症的关系^[5],即患有抑郁症的人群皮质醇水平会高于非抑郁组;同时也与周茹英等^[9]在中国人群的研究中所得到的结果相符:抑郁组的皮质醇浓度显著高于非抑郁组($P < 0.05$)。

在不同肥胖情况的分组研究中,肥胖患者中皮质醇和老年抑郁症状关系的Logistic二元回归分析在调整了各种混杂因素后,血浆皮质醇水平与老年抑郁症状风险相关的关系仍然存在,皮质醇每升高1 μ mol/dl,老年抑郁症状出现的风险增加22% ($OR=1.22$, $95\%CI=1.08 \sim 1.37$, $P < 0.05$)。有研究表明,过度活跃的HPA轴状态同时存在于抑郁症患者

和肥胖人群中,过多分泌的皮质醇水平一方面会导致神经元的损伤,使得机体容易受到压力而导致抑郁^[2];另一方面能够通过多种机制途径导致肥胖^[16](如皮质醇可参与到糖脂代谢的过程中:糖皮质激素能够促进脂肪细胞成熟^[17],且可以降低胰岛素受体的敏感性^[8, 17])。因此,抑郁和肥胖可能存在和HPA轴相关的相同的机制通路,而皮质醇作为HPA轴重要的终产物,很有可能是联系两者的关键物质。目前有许多研究都将皮质醇作为连接肥胖和抑郁症双向关系的中间媒介^[2],但其在抑郁症-肥胖双向关系中起作用的模式仍然不是很清晰^[18]。本研究结果为这些研究中提出的皮质醇是连接肥胖和抑郁症的中间媒介的假说^[17-19]提供了证据,说明了在肥胖人群中,皮质醇水平升高是导致老年抑郁症状发

表2 不同肥胖情况中非抑郁组与抑郁组之间血浆皮质醇水平比较(μ mol/dl, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	非抑郁	抑郁	t值	P值
不肥胖组	1 501	12.82 ± 4.19	12.81 ± 4.09	0.022	0.982
肥胖组	230	11.51 ± 4.06	13.60 ± 3.99	2.939	0.004

表3 肥胖组中血浆皮质醇水平与抑郁状况之间的Logistic回归分析

模型	B值	S.E.	Wald χ^2 值	OR值	95%CI	P值
模型1	0.127	0.045	8.077	1.14	1.04 ~ 1.24	0.004
模型2	0.125	0.047	7.168	1.13	1.03 ~ 1.24	0.007
模型3	0.197	0.061	10.583	1.22	1.08 ~ 1.37	0.001

注:模型1未调整任何混杂因素;模型2调整的混杂因素为性别、年龄;模型3调整的混杂因素有性别、年龄、血糖、吸烟情况、饮酒情况、婚姻状况、受教育水平、1年内应激事件有无、睡眠总时长、家庭融洽性和认知测试得分

生的风险因素。

本研究的不足:只采取了2017年第2次随访的数据进行横断面研究,只能探究相关性而无法推断因果关系,无法更加深入地探讨机制原理。且皮质醇的分泌具有节律性,本研究仅对参与者晨间血样进行分析,难以反映其一天的皮质醇基线水平,可能导致偏差出现。未来的研究方向可以对皮质醇水平及抑郁症状进行后续的随访调查,以研究出其中的因果关系及机制原理。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究构思和设计为唐顾原、姚舜、王笑峰,数据收集为姚舜、王笑峰,提供分析工具为姚舜,数据分析、解释、论文撰写、绘制图表、文献调研与整理为唐顾原,论文修订为唐顾原、王笑峰

参 考 文 献

[1] World Health Organization. Mental Health of Older Adults [EB/OL]. (2017)[2019-08-03]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults>.

[2] Milanese Y, Simmons WK, van Rossum EFC, et al. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms[J]. Mol Psychiatry, 2019, 24(1): 18-33. DOI: 10.1038/s41380-018-0017-5.

[3] Ancelin ML, Scali J, Norton J, et al. Heterogeneity in HPA axis dysregulation and serotonergic vulnerability to depression[J]. Psychoneuroendocrinology, 2017, 77: 90-94. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.016.

[4] Krishnan KR. Biological risk factors in late life depression[J]. Biol Psychiatry, 2002, 52(3): 185-192. DOI: 10.1016/s0006-3223(02)01349-5.

[5] Keller J, Gomez R, Williams G, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition[J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(4): 527-536. DOI: 10.1038/mp.2016.120.

[6] Burke HM, Davis MC, Otte C, et al. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis[J].

Psychoneuroendocrinology, 2005, 30(9): 846-856. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.02.010.

[7] Murphy BE. Steroids and depression[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 1991, 38(5): 537-559. DOI: 10.1016/0960-0760(91)90312-S.

[8] Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus[J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1391(1): 20-34. DOI: 10.1111/nyas.13217.

[9] 周茹英,刘协和,万云. 重性抑郁症的神经心理与血清皮质醇水平的相关研究[J]. 华西医学, 2002, 17(1): 46-47. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0179.2002.01.026.

Zhou RY, Liu XH, Wan Y. A Correlative Study between Neuropsychological Tests and Serum Cortisol Level of Major Depression [J]. West China Medical Journal, 2002, 17(1): 46-47.

[10] Liu Z, Wang Q, Zhi T, et al. Frailty Index and Its Relation to Falls and Overnight Hospitalizations in Elderly Chinese People: A Population-based Study [J]. J Nutr Health Aging, 2016, 20(5): 561-568. DOI: 10.1007/s12603-015-0625-6.

[11] Liu Z, Wang Y, Zhang Y, et al. Cohort Profile: The Rugao Longevity and Ageing Study (RuLAS) [J]. Int J Epidemiol, 2016, 45(4): 1064-1073. DOI: 10.1093/ije/dyv101.

[12] Sugishita K, Sugishita M, Hemmi I, et al. A Validity and Reliability Study of the Japanese Version of the Geriatric Depression Scale 15 (GDS-15-J) [J]. Clin Gerontol, 2017, 40(4): 233-240. DOI: 10.1080/07317115.2016.1199452.

[13] Nyunt MS, Fones C, Niti M, et al. Criterion-based validity and reliability of the Geriatric Depression Screening Scale (GDS-15) in a large validation sample of community-living Asian older adults[J]. Aging Ment Health, 2009, 13(3): 376-382. DOI: 10.1080/13607860902861027.

[14] Zhao D, Hu C, Chen J, et al. Risk factors of geriatric depression in rural China based on a generalized estimating equation[J]. Int Psychogeriatr, 2018, 30(10): 1489-1497. DOI: 10.1017/s1041610218000030.

[15] Chen YY, Wong GH, Lum TY, et al. Neighborhood support network, perceived proximity to community facilities and depressive symptoms among low socioeconomic status Chinese elders[J]. Aging Ment Health, 2016, 20(4): 423-431. DOI: 10.1080/13607863.2015.1018867.

[16] Fardet L, Fève B. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events[J]. Drugs, 2014, 74(15): 1731-1745. DOI: 10.1007/s40265-014-0282-9.

[17] Incollongo Rodriguez AC, Epel ES, White ML, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: A systematic review[J]. Psychoneuroendocrinology, 2015, 62: 301-318. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.08.014.

[18] Faith MS, Matz PE, Jorge MA. Obesity-depression associations in the population[J]. J Psychosom Res, 2002, 53(4): 935-942. DOI: 10.1016/s0022-3999(02)00308-2.

[19] 苏文君, 职晓松, 张懿, 等. 抑郁症与代谢综合征的神经内分泌免疫联系[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(11): 2190-2193. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.11.050.

Su WJ, Zhi XS, Zhang Y, et al. Neuroendocrine-immune Connection between Depression and Metabolic Syndrome[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17(11): 2190-2193.

(收稿日期: 2019-08-03)

(本文编辑: 戚红丹)