

分类号: R255.4
学 号: 2006011106

密 级: 公开
单位代码: 10393



福建中医药大学

FUJIAN UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

硕士学位论文

2 型糖尿病合并抑郁患者中医体质及 RAGE
G82S 基因多态性相关性研究

Study on the Association of TCM Constitution Characteristics and
RAGE Polymorphism in Patients with Type 2 Diabetes Complicating
Depression

研 究 生: 郑燕慧

指 导 教 师: 陈 刚 教授

专 业 名 称: 中西医结合临床

研 究 方 向: 内分泌及代谢系统疾病
的临床研究

申请学位类型: 临床医学硕士专业学位

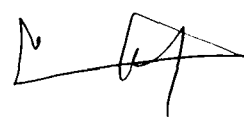
2013 年 6 月 中国福州

论文质量承诺书

本人承诺：所交的学位论文均按答辩专家意见进行认真修改，文字和图表均无错误，内容真实可靠，并经导师审核确认，最后定稿、装订成册，论文书写和格式均按新修订的《福建中医药大学关于研究生学位论文格式的规定》要求。本人愿意对论文的质量负责，且文责自负。

专业：中西医结合临床 学号：2006011106 承诺人签字：郑燕慧
2013年6月6日

导师承诺：本人已认真审核研究生的学位论文，该论文是在导师指导下由研究生完成，并已按答辩专家意见进行修改，文字和图表均无错误，内容真实可靠，论文书写和格式均按新修订的《福建中医药大学关于研究生学位论文格式的规定》要求。本人承诺研究生所交的论文为最后定稿论文，并对论文质量负责。

导师签字：
2013年6月6日

学位论文原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下进行的研究工作及所取得的研究成果。据我所知，除文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得福建中医药大学或其他教育机构的学位或证书而使用过的材料。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明并表示谢意。本人完全意识到本声明的法律结果由本人承担。

学位论文作者签名：郑燕慧

签字日期：20 13 年 6 月 6 日

学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解福建中医药大学有关保留和使用学位论文的规定，即：研究生在校攻读学位期间论文工作的知识产权单位属福建中医药大学。学校有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许学位论文被查阅和借阅。本人授权福建中医药大学可以公布学位论文的全部或部分内容，并编入有关数据库进行检索，可以允许采用影印、缩印或其它复制手段保存、汇编学位论文（保密的学位论文在解密后遵守此规定）。

1、本学位论文属于（必须在以下相应方框内打“√”，否则一律按“非保密论文”处理）：

（1）保密论文：☐ 本学位论文属于保密，在_____年解密后适用本授权书。

（2）公开论文：☒ 本学位论文不属于保密范围，适用本授权书。

2、是否同意授权以下单位（必须在相应方框内打“√”，否则一律按“同意授权”处理）：

1、☒ 同意授权 ☐ 不同意授权

清华大学“中国学术期刊(光盘版)电子杂志社”将本人学位论文进行电子和网络出版，并编入 CNKI 系列数据库（《中国优秀博硕士学位论文全文数据库》和《中国知识资源总库》）。

2、☒ 同意授权 ☐ 不同意授权

中国科学技术信息研究所将本人学位论文收录到《中国学位论文全文数据库》，并进行信息服务，同时本人保留在其他媒体发表论文的权利。

本人签名：郑燕慧

签字日期：20 13 年 6 月 6 日

导师签名：[Signature]

签字日期：20 13 年 6 月 6 日

目 录

中文摘要	IV
Abstract	VI
前 言	1
第一章 资料和方法	3
1. 研究对象	3
1.1 纳入标准	3
1.2 排除标准	3
2. 观察指标	3
3. 仪器、试剂	4
4. 实验方法	5
5. 统计方法	8
第二章 结果	9
1. 2 型糖尿病合并抑郁组与未合并抑郁组比较	9
1.1 一般临床资料	9
1.2 血清 esRAGE 浓度比较	9
2. 2 型糖尿病合并抑郁与体质	10
3. RAGE G82S 基因多态性检测结果及相关统计	10
3.1 检测结果	11
3.2 Hard-Weinberg 平衡检验	11
3.3 两组 RAGE 基因 G82S rs2070600 位点基因型及等位基因分布频率比较	11
3.4 不同基因型的体质分布比较	11
3.5 不同基因型的 HAMD 评分、血清 esRAGE 及临床资料比较	12
4. HAMD 评分的多元逐步回归分析	13
第三章 分析和讨论	18
1. 2 型糖尿病合并抑郁临床特点分析	14
2. 2 型糖尿病合并抑郁与血清 esRAGE 及 RAGE G82S 基因多态性	15
2.1 esRAGE 在 2 型糖尿病合并抑郁中起保护作用	15
2.2 RAGE G82S 基因多态性与血清 esRAGE 有相关性	16
2.3 RAGE G82S 基因多态性与 2 型糖尿病合并抑郁	16
3. 2 型糖尿病合并抑郁的体质因素	17
3.1 气郁与 2 型糖尿病合并抑郁	17

3.2 气虚与 2 型糖尿病合并抑郁..... 17

3.3 阳虚与 2 型糖尿病合并抑郁..... 17

4. RAGE G82S 基因多态性与中医体质..... 18

结 论 19

参考文献 20

附 录 22

致 谢 31

文献综述 32

作者简介 36

中文摘要

目的:

通过研究 2 型糖尿病合并抑郁与中医体质及 RAGE G82S 基因多态性及血清 esRAGE 浓度的关系,进一步探讨 2 型糖尿病合并抑郁的危险因素,为中西医结合治疗 2 型糖尿病合并抑郁提供一定的依据。

对象与方法:

根据抑郁症的诊断标准和汉密尔顿抑郁量表(HAMD 评定量表)收集符合纳入标准和排除标准的 79 例 2 型糖尿病合并抑郁症的患者作为病例组,同时收集 2 型糖尿病未合并抑郁症组 68 例作为对照组。入选对象行中医体质量表测评,记录相关临床参数。其中 114 例(病例组 72 例,对照组 42 例)行血清 esRAGE 浓度和 RAGE G82S rs2070600 位点基因多态性检测。分析 2 型糖尿病合并抑郁与中医体质类型、RAGE G82S 基因多态性及血清 esRAGE 浓度的相关性。

结果:

(1)两组比较,合并抑郁症组中气郁质、气虚质所占比例明显增多,平和质比例减少,差异经卡方检验均有统计学意义($P<0.05$);另合并抑郁症组中阳虚质所占比例也明显增多,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

(2)两组比较,合并抑郁症组血清 esRAGE 浓度偏低,在调整了年龄、性别、BMI、2 型糖尿病病程、HbA_{1c} 的影响后,差异仍有统计学意义($P<0.05$);且合并抑郁症组女性比例增多,发病年龄轻,糖化血红蛋白 HbA_{1c} 升高,BMI、腹围、hsCRP、颈动脉中层内膜厚度 IMT 明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

(3)2 型糖尿病合并抑郁症组和对照组等位基因分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡,两组 RAGE G82S 的基因型和等位基因分布频率差异无统计学意义($P>0.05$)。

(4)体质特征方面,与 82G/82G 型组比较,82S/82G+82S/82S 型组中气虚质所占比例明显增多,差异有统计学意义($P<0.05$)。

(5)在合并抑郁症组中,与 82G/82G 型组比较,82S/82G+82S/82S 型组 HAMD 评分升高,血清 esRAGE 浓度水平下降,在校正年龄、性别、BMI、2 型糖尿病病程、糖化的影响后,差异仍有统计学意义($P<0.05$)。另外,在临床特征方面,82S/82G+82S/82S 型组 BMI、腹围、颈动脉中层内膜厚度 IMT,hsCRP 水平均升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

(6)在合并抑郁症组中，以 HAMD 评分为应变量，以性别、年龄、BMI、基因型，体质，血清 esRAGE 浓度为自变量进行多元逐步回归分析，在排除了混杂因素的影响后基因型、体质、血清 esRAGE 浓度对 HAMD 评分仍有影响，其中基因型的影响最大。

结论：

(1)气虚质、气郁质 2 型糖尿病患者更易发生抑郁症，平和质患者不易发生抑郁症，阳虚质患者可能更易发生抑郁症。

(2)2 型糖尿病合并抑郁具有一些特殊的临床特点，esRAGE 是 2 型糖尿病合并抑郁的保护因素。

(3)从分子遗传学角度证实 RAGE-配体轴与 2 型糖尿病合并抑郁之间有相关性，82S 等位基因携带者抑郁症状更严重，血清 esRAGE 水平下降。含 RAGE 82S 等位基因的 2 型糖尿病患者更易患气虚质，可能更易患偏颇体质特别是气郁质和阳虚质。

关键词：2 型糖尿病，抑郁，RAGE G82S 基因多态性，中医体质

Abstract

Objective:To study the association of triditional Chinese medicine(TCM) constitution characteristics and RAGE G82S polymorphism,serum esRAGE in patients with type 2 diabetes complicating depression.To explore the risk factors of type 2 diabetes complicating depression and provide information for the treatment of the type 2 diabetes complicating depression by combining traditional Chinese and western medicine .

Objects and Methods: According to the depression scalequestionnaire(the Hamilton's Depression Scale,HAMD),We chose 79 type 2 diabetes complicating depression patients which in accordance with the inclusive criteria as research group and 68 type 2 diabetes mellitus with normal cognitive function patients as control group.All subjects were analyzed by constitution in TCM questionnaires and clinical parameters was recorded in every case.Among them,there were 114 patients (72 cases of the case group,42 cases of the control group) get measured the RAGE G82S polymorphism and serum levels of esRAGE.Analyzed the association between RAGE polymorphism and type 2 diabetes complicating depression,and relationship of TCM constitution with type 2 diabetes complicating depression.

Results:

(1)Compared with the group without depression,there was significant different higher frequence of qi-depression constitution and qi-deficiency constitution and lower frequence of mildlyconstitution in the group with depression($P<0.05$).There was also higher frequence of yang-deficiency constitution in the group with depression,but not significant ($P>0.05$).

(2)Compared with the group without depression,there was significant lower esRAGE in the group with depression after adjust for age,gender,duration of type 2 diabetes ,BMI,HbA_{1c}($P<0.05$).Significant difference between the group with depression and control group in gender,age,HbA_{1c},BMI,abdominal circumference,hsCRP and IMT ($P<0.05$) also observed.

(3)The genotype distribution was in agreement with that predicted under Hardy-Weinberg equilibrium for both cases and controls.But no difference in genotypes or allele frequencies was observed between the two groups($P>0.05$).

(4)Compared with the group with 82G/82G genotypes,there was significant different

higher frequency of qi-deficiency constitution in the group with depression($P<0.05$).

(5)Adjust for age,gender,duration of type 2 diabetes,BMI,HbA_{1c},there were significant higher HAMD scores and lower esRAGE in 82S/82G+82S/82S genotypes compared with the group with 82G/82G genotypes in the group with depression ($P<0.05$).In addition,there were also significant higher BMI,abdominal circumference,IMT and hsCRP in 82S/82G+82S/82S genotypes.

(6)Multiple stepwise linear regression analysis was used to select the predictors of HAMD score in type 2 diabetic patients complication depression. The significant predictors found included esRAGE,gene polymorphism and TCM Constitution. Variables included in the model: sex, age, BMI, the RAGE G82S polymorphism,TCM Constitution, and esRAGE.

Conclusion:

(1) Qi-deficiency constitution and qi-depression were risk factors for type 2 diabetes complicating depression.Mildlyconstitution was the protective factor for type 2 diabetes complicating depression.Yang-deficiency constitution may be the risk factor for type 2 diabetes complicating depression.

(2)Type 2 diabetes complicating depression has some special clinical characteristics.ESRAGE is the protective factor for type 2 diabetes complicating depression.

(3)This study confirms the association between the RAGE-ligands system with type 2 diabetes mellitus complicating depression on a genetic level.The 82S allele had lower esRAGE and severe depressive symptoms.The 82S allele was the risk factor for qi-deficiency constitution and may be the risk factor for partial constitution in T2DM,especially qi-depression constitution and yang-deficiency constitution.

Key Words: type 2 diabetic mellitus,depression,RAGE G82S,constitution in traditional Chinese medicine

前 言

糖尿病至今为止仍然属于慢性终身性疾病,疾病本身及随之而来的全身多发的并发症给患者带来沉重的心理负担。近年来2型糖尿病并发抑郁的危害性越来越受到人们的重视,有研究显示2型糖尿病患者中抑郁症的发病率是正常人群的两倍^[1]。一项有60869人参加的前瞻性研究表明没有并发症的2型糖尿病患者抑郁症的发病率并未增加,有并发症的2型糖尿病患者抑郁症的发病率升高至15.2%-19%^[2]。可见糖尿病并发症与糖尿病是否合并抑郁可能具有共同的病理基础。

越来越多的研究表明糖尿病和抑郁之间具有生物学相关性。但是其发病机制仍未非常明确。近年“细胞因子假说”是抑郁症发病机制的研究热点之一,研究认为抑郁是一种心理神经免疫紊乱性障碍^[3]与免疫激活所致的细胞因子增多有关^[4]。Maes M研究^[5]则明确指出抑郁症是一种炎症性疾病,细胞介导的免疫炎症反应在抑郁症发病过程有重要作用。而在2型糖尿病患者中,晚期糖基化终末产物(advanced glycation endproducts, AGEs)与糖基化终产物的重要受体(receptor for advanced glycation endproducts,RAGE)结合可激活细胞内蛋白激酶C、蛋白酪氨酸激酶、细胞外信号调节激酶、氧自由基、NF- κ B(nuclear factor- κ B)等多条信号转导途径,导致多种细胞因子与生长因子的合成与释放,引起氧化应激、扩大免疫/炎症反应、损伤内皮细胞功能、促进胶原蛋白交联、诱导心肌细胞凋亡,血流动力学和血液流变学异常、细胞基质异常增生等病理变化^[6]。所以我们假设RAGE与AGEs结合免疫激活所致细胞因子增多可能是糖尿病合并抑郁的病理联系。esRAGE(edogenous secretory RAGE)因与RAGE竞争结合包括AGEs在内的RAGE配体,但由于不具有胞内段部分,所以不介导病理效应,可清除和中和AGEs等配体,故在这一系列病理反应中起保护作用^[6]。本课题组前期有研究^[7]表明与普通2型糖尿病相比,2型糖尿病合并抑郁患者esRAGE水平偏低,hsCRP水平升高,间接证实2型糖尿病合并抑郁与AGEs-RAGE,RAGE-配体系统有相关性。但具体机制尚不清楚。

多个研究^{[8]-[10]}证实血清esRAGE浓度受RAGE G82S基因多态性影响,携带82S等位基因患者血清esRAGE水平下降。RAGE G82S基因多态现象是位于RAGE基因外显子Exon3密码子82的甘氨酸突变成丝氨酸(Gly \rightarrow Ser)所形成的一功能性氨基酸变异现象。在体外研究的转染细胞中Ser82等位基因的配体结合亲和力强于Gly82等位基因,且与炎症反应和血管疾病发病相关的配体激活产生的炎症介质的增加^[5],在炎症性疾病中发挥重要作用。故本次研究试通过研究2型糖尿病合并抑郁症患者与RAGE G82S基因多态性及血清esRAGE水平相关性探索糖尿病合并抑郁的遗传因素,探讨RAGE-配体系统的分子遗传学是否在2型糖尿病合并抑郁发病中发挥一定作用,为干预RAGE-配体系统预防

和治疗糖尿病合并抑郁提供一定的临床依据。

中医理论认为体质(Constitution)对健康与疾病起着极其重要的作用,疾病是否发生、发病的倾向及转归等,都是由不同的体质所决定的^[11]。随着2009年4月9日,中华中医药学《中医体质分类与判定表》^[12]的发布,越来越多的临床工作者在王琦教授9分法基础上,应用流行病学调查,从整体体质入手,以提高临床疗效为目的,研究某种疾病的体质特点与临床治疗的相关性,为现代临床疑难病的治疗提供新的途径。而现代医学认为人类基因多态性在阐明人体对疾病、毒物的易感性与耐受性,疾病临床表现的多样性,以及对药物治疗的反应性上都起着重要的作用。所以体质和基因多态性在解释疾病发生的易感性上具有相似的作用。目前有关2型糖尿病合并抑郁与体质的具体关系尚少见报道,但有学者对抑郁症的体质特点进行探讨和研究。如郝万山^[13]认为本病的病机当属心胆阳虚,脑神失养,肝虚气郁,神窍痰蒙,并指出因心主神志、肝主谋略、胆主决断,三脏和脑神关系至为密切。有老年期抑郁症中医证候要素及相关因素分析^[14]显示老年期抑郁症属本虚标实,虚实夹杂,虚证以气血两虚为主,兼有髓亏,实证以气郁、血瘀为主;证型以肝郁脾虚和肝郁肾虚最为多见,其次为心脾两虚。虽然传统观点认为肝气郁结是抑郁症的基本病机,多数研究也证实肝气郁结证是抑郁症的主要证型^[15,16],但肝气郁结可能只是病理状态下的一种表象,而气阴两虚的体质可能才是本病的内在因素和易感因素。故2型糖尿病合并抑郁可能是由于消渴病日久,气阴亏虚,肝失所养,疏泄不利,且2型糖尿病治疗和护理极为繁琐,常年受疾病折磨,肝气郁滞而发病。

因此,为了更好地防治糖尿病合并抑郁的发生,从“治未病”的角度出发,通过研究患者体质类型分布特点,找出糖尿病并发抑郁的体质因素,为中医药干预和调节糖尿病合并抑郁的体质从而预防或者减少抑郁的发生提供依据。故本课题通过问卷调查、临床资料收集、基因多态性及血清esRAGE浓度检测、统计分析的过程参照2型糖尿病及抑郁症的诊断标准与《中医体质分类与判定》研究糖尿病合并抑郁及其RAGE基因G82S多态性与中医体质类型的相关性。

第一章 资料和方法

1 研究对象

根据1999年WHO制定的2型糖尿病的诊断标准,参照中国精神障碍的分类与诊断标准第三版(CCMD-3)对抑郁症的诊断标准,选用汉密尔顿抑郁量表(the Hamilton's Depression Scale,HAMD)作为评定抑郁障碍患者抑郁症状严重程度的工具,收集79例2型糖尿病合并抑郁症患者作为病例组和68例2型糖尿病未合并抑郁症患者作为对照组。共记纳入147例2型糖尿病患者,均来自2011年12月-2012年12月福建省立医院内分泌科住院患者。

1.1 纳入标准

(1)明确诊断为2型糖尿病患者,符合《WHO糖尿病诊断与分型标准》(1999)关于2型糖尿病的诊断标准。

(2)年龄在18岁-75岁之间。

(3)汉族人群。

(4)对健康调查无排斥心理。

(5)个体间无血缘关系。

(6)病情允许,有自知力,能正确理解并回答问卷内容。

1.2 排除标准

(1)病史、临床症状、体征和神经放射学检查提示既往存在导致焦虑抑郁的各种神经精神系统疾病。

(2)对健康调查存在排斥心理,经解释不能消除者。

(3)合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病。

(4)排除伴有重症躯体疾病的患者。

(5)排除有家族性遗传性疾病史患者。

(6)经充分解释后不能正确理解和回答问卷者。

(7)凡不符合纳入标准、资料不全的患者。

2 观察指标

2.1 HAMD 量表评分

本研究使用汉密尔顿抑郁量表(HAMD评定量表)17项版本(具体详见附录)。本研究中调查员经过严格专业培训,采用统一调查表和标准化用语,尽量避免环境干扰,然后根据每位患者的HAMD评分值,选择HAMD分值 ≥ 17 的2型糖尿病患者作为2型糖尿病合并抑郁症组,选择HAMD评分值 < 7 的2型糖尿病患者作为2型糖尿病未合并抑郁症组。

2.2 中医体质测评

采用中华中医药学会2009年4月9日发布《中医体质分类与判定》标准王琦教授的《中医体质分类与判定表》对所有研究对象进行体质测评（具体判定方法和评分标准详见附录）。

2.3 一般情况及临床资料收集

①一般情况：每位纳入研究的患者均详细记录其住院号、姓名、性别、年龄、病程、体重指数BMI（BMI=体重/身高²）、腹围等基本资料。

②受试对象于清晨空腹抽取肘静脉血，留取血标本用ELISA法检测血清esRAGE浓度，用高分辨率熔解曲线分析(High-Resolution Melting Analysis, HRM)方法检测RAGE基因G82S多态性，其余按照相应要求送检糖化血红蛋白（HbA_{1c}）、甘油三酯（TG）、总胆固醇（CHOL）、高密度脂蛋白（HDL）、低密度脂蛋白（LDL）、高敏C反应蛋白hsCRP，确保患者在检查前一个月内未使用糖皮质激素药物。

③在检查前无剧烈运动、吸烟，无伴尿路感染、心力衰竭、原发性肾小球疾病、狼疮性肾炎、肾小球间质疾病等情况下留取晨尿检查尿微量白蛋白定量。

④颈动脉内膜中层厚度IMT检测：由专人操作，采用高频彩色多普勒超声诊断仪，扫描双侧颈动脉，测定颈总动脉膨大下1 cm附近IMT，测定最厚处及距此远心1 cm和近心1 cm三点，左右两侧共6点的平均值作为颈动脉IMT。

3 仪器、试剂

3.1 主要仪器

仪器名称	厂家
常温离心机	SIGMA
HH.W21 系列电热恒温水溫箱	上海跃进医疗器械厂
紫外线分光光度计	英国 biochrom 公司
紫外线凝胶成像分析仪	中国香港基因有限公司
振荡器	美国 Scientific Industries 公司
2 μl-1000 μl 加样枪	上海森超贸易有限公司
10 μl、200 μl、1000 μl TIP	美国 Axygen 公司
1.5 ml Ep 管	美国 Axygen 公司
0.2 ml PCR 管	美国 Axygen 公司
电泳仪	北京市六一仪器厂
电热恒温干燥箱	上海阳光实验仪器有限公司
手提式不锈钢蒸汽消毒器	上海三申医疗器械有限公司
自动又重纯水蒸馏器	上海亚荣生化仪器厂
格兰特制冰机	北京恒奥生物科技有限公司
-20 ℃超低温冰箱	青岛海尔股份有限公司
LightCycler480 II	Roche 公司

3.2 主要试剂

试剂	厂家
esRAGE 酶联免疫试剂盒	R&D USA
血液基因组 DNA 提取试剂盒	天根生化科技（北京）有限公司
无水乙醇(分析纯)	天津市瑞金特化学品有限公司
溴化乙锭(EB)	Sigma USA
DNA Marker（含染料）	天根生化科技（北京）有限公司
Agarose	大连宝生物工程有限公司
6×Loading Buffer	大连宝生物工程有限公司
饱和性染料 Evagreen	Biotium USA
HR Evagreen qPCR Master Mix	上海辉睿生物科技有限公司

4 实验方法

4.1 标本收集

入选患者（由于血标本收集较困难，仅随机收集其中114例，病例组72例，对照组42例）均于入院第二天清晨抽取空腹外周静脉血，同时留取无添加剂管和EDTA抗凝管各抽取静脉血3 ml，于2小时内离心，4000 rpm，10 min，小心用加样枪和无菌枪头吸取两管上清，分别装入两个4.0 ml EP管并编号，将分装好的血清置-80 ℃超低温冰箱保存待测，将EDTA管血凝块保存于-30 ℃用于提取基因组DNA。

4.2 血清 esRAGE 浓度检测

标本收集到一定数量后用ELISA法检测esRAGE浓度。检测esRAGE浓度的结果判断：以空白孔调零，于450 nm波长的酶标仪上读取各孔的吸光度（OD值）；用Excel软件计算出各样品浓度：以标准品的浓度为横坐标，OD值为纵坐标，得出曲线效果图，输入各样品的OD值即可得到相应的浓度，将得到的浓度再乘以5倍（稀释倍数）即得出最终浓度值。

4.3 DNA 的提取方法

采用TIAN GEN血液/细胞/组织基因组DNA提取试剂盒DP304提取血液白细胞基因组DNA，按试剂盒配置说明书操作。

4.4 DNA 纯化样品鉴定

用琼脂糖凝胶电泳鉴定DNA纯化样品，用凝胶成像系统观察电泳结果。

4.5 检测 DNA 含量与纯度

取DNA溶液5 μl，加双蒸水195 μl混匀后置于石英杯中，经紫外分光光度计测定OD₂₆₀和OD₂₈₀数值，DNA纯度应用OD₂₆₀/OD₂₈₀比值分析，比值在1.8~2.0，纯度好；<1.8说明有蛋白质污染，尤其是270 nm为最高吸收峰；>2.0可能存在RNA。

以OD₂₆₀计算DNA浓度：

DNA浓度(μg/μl)=OD₂₆₀×稀释倍数×50÷1000

(1-1)

4.6 PCR 扩增和 HRM 检测 RAGE G82S 基因型

4.6.1 设计合成引物：引物序列由上海辉睿生物科技有限公司合成，序列如下：

rs2070600-FP：CTGGGACAGTGTGGCTCGT

rs2070600-RP：CGGAAAATCCCCTCATCCT

4.6.2 Genotype PCR反应液配制（20μl反应体系）：

试剂组分（初始浓度）	加入量（μl）	终 浓 度
Genotype qPCR Master Mix	10 ul	1X
RS2070600-FP（10 pM）	0.5 μl	250 nM
RS2070600-RP（10 pM）	0.5 μl	250 nM
待检样品	1 μl	5 copies-100 ng
ddH ₂ O	补至 20μl 体积	

4.6.3 PCR反应条件（Genotype qPCR Master Mix）：

95 度

95 度

58 度

72 度

72 度

95 度

60 度

5 分钟（热启动）

10 秒

30 秒

30 秒

5 分钟

1 分钟

2 分钟

40 个循环

HRM 至 95 度

4.6.4 测序验证

最后于3种基因型中各选择2个样本共计6个标本进行了传统的PCR扩增测序以验证HRM检测的准确性。(HRM分型及测序图如下)

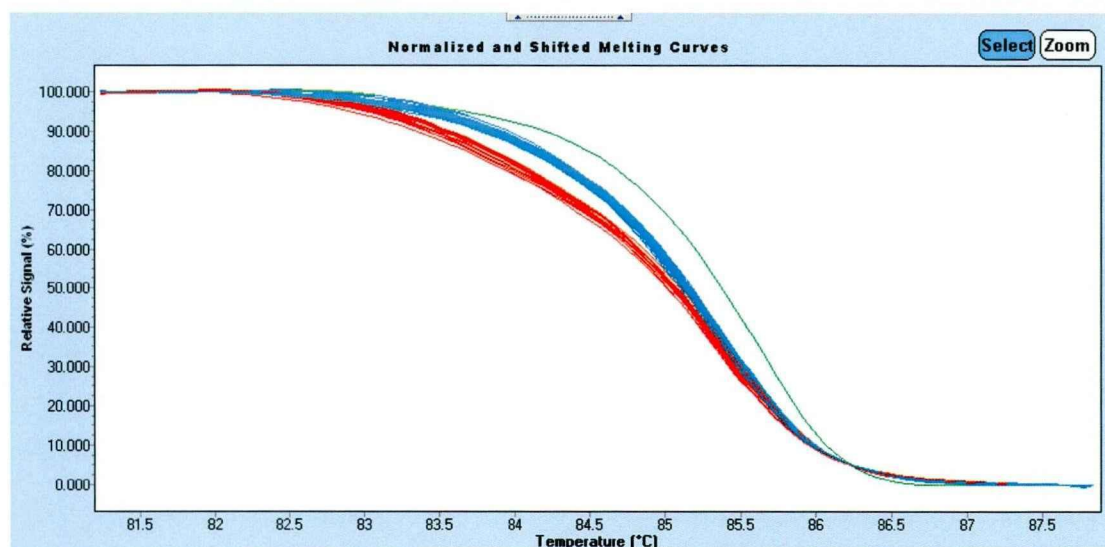


图 1-1 3 种基因型的 HRM 曲线图

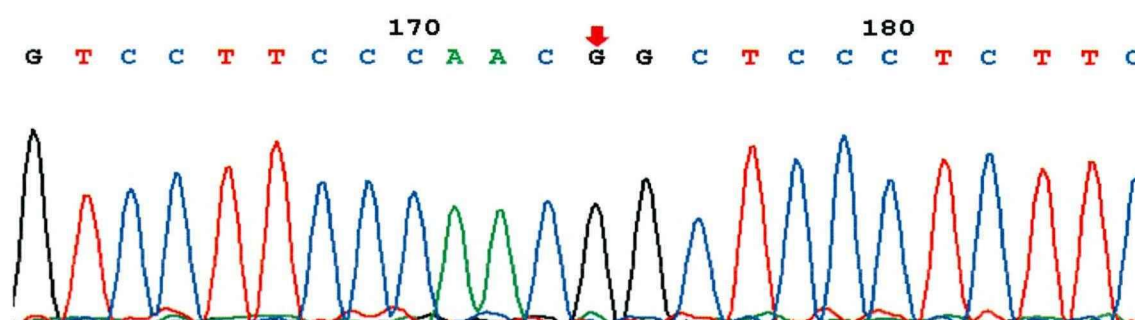


图 1-2 rs2070600 82G/82G 型 PCR 产物测序图

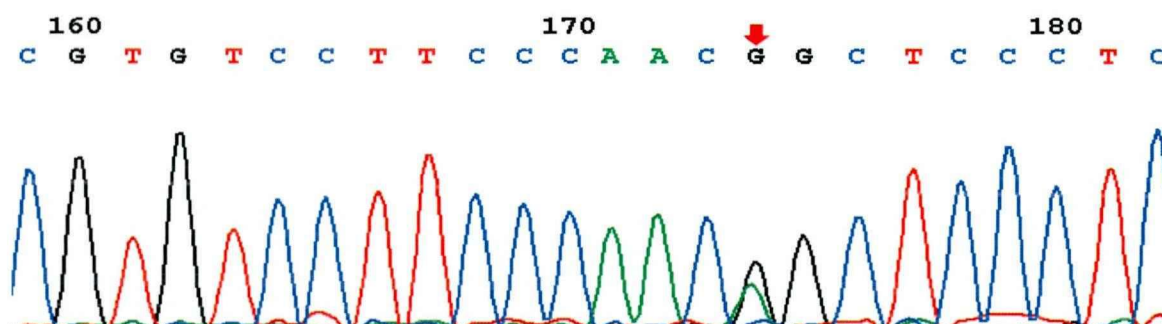


图 1-3 rs2070600 82G/82S 型 PCR 产物测序图

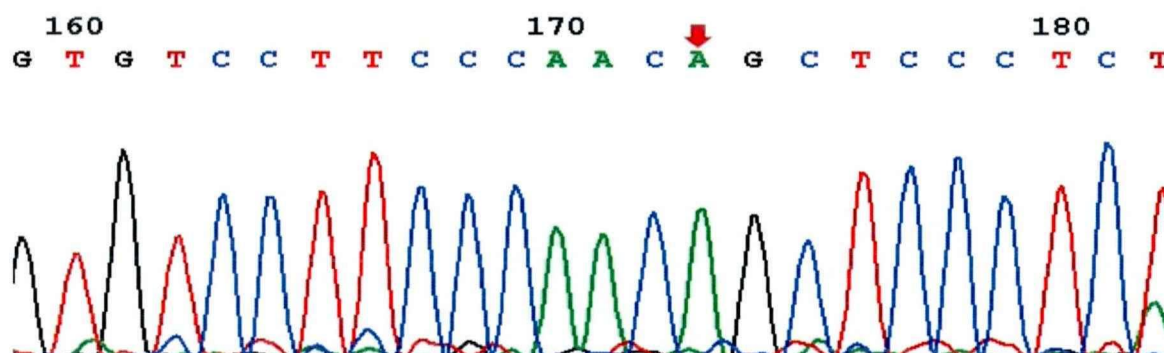


图 1-4 rs2070600 82S/82S 型 PCR 产物测序图

5 统计方法

采用SPSS16.0软件统计数据，所有数据符合正态分布的计量资料以均数±标准差（ $\bar{x} \pm S$ ）表示，不符合正态分布的计量资料以中位数表示。假设检验统一使用双侧检验，以 $P < 0.05$ 作为有统计学意义，以 $P < 0.01$ 作为有显著统计学意义。

5.1 计量资料

正态分布数据采用t检验，非正态分布数据采用非参数检验的Mann-Whitney u检验，或经对数变换后采用协方差分析，调整相关变量。

5.2 计数资料

非等级计数资料采用卡方检验。用拟合优度卡方检验进行hardy-weinberg遗传平衡分析。

5.3 相关分析

采用多元线性逐步回归分析分析各危险因素对HAMD评分的影响。

第二章 结 果

1 2 型糖尿病合并抑郁症组与未合并抑郁症组比较

1.1 一般临床资料

与未合并抑郁症组比较,2型糖尿病合并抑郁症组女性比例增多、发病年龄轻,HbA_{1c}升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$); 合并抑郁症组的BMI、腹围、hsCRP、IMT均明显升高差异有显著统计学意义 ($P<0.01$)。两组患者在病程、血脂、晨尿微量白蛋白方面比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 2-1 2 型糖尿病合并抑郁症组与对照组一般临床资料比较

项目	2 型糖尿病合并抑郁症组	2 型糖尿病未合并抑郁症组	P 值
例数 (例)	79	68	
男/女 (例)	28/51	43/25	0.001
年龄 (岁)	58.48±10.41	62.10±8.08	0.021
病程 (年)	10.00	10.00	0.958
BMI (Kg/m ²)	23.70±3.00	22.11±3.24	0.002
腹围 (cm)	86.51±9.70	81.19±9.85	0.000
HbA _{1c} (%)	9.30	8.00	0.017
TG (mmol/l)	1.43	1.40	0.340
CHOL (mmol/l)	5.03±1.42	4.64±1.14	0.069
LDL (mmol/l)	2.90	2.70	0.170
HDL (mmol/l)	1.1	1.03	0.051
IMT (mm)	1.20	1.03	0.004
hsCRP (mg/L)	1.42	0.59	0.000
晨尿微量白蛋白 (mg/L)	16.0	16.35	0.549

1.2 两组血清 esRAGE 浓度比较

与对照组相比,2型糖尿病合并抑郁症组血清esRAGE浓度偏低,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。将esRAGE作对数变换,进一步行协方差分析,在调整了年龄、性别、BMI、2型糖尿病病程、HbA_{1c}的影响后,差异仍有统计学意义,校正后P值为0.049.

表 2-2 2 型糖尿病合并抑郁症组与对照组血清 esRAGE 浓度比较

项目	合并抑郁症组	未合并抑郁症组	P	P ^a
esRAGE (ug/L)	2.13	4.49	0.000	0.049

注 a:经协方差分析校正后的 P 值

2 2型糖尿病合并抑郁与体质

两组共147例均进行体质测评，统计主体质在两组中的分布情况，两组比较，合并抑郁组中气郁质、气虚质所占比例明显增多，平和质比例减少，差异经卡方检验均有统计学意义（ $P<0.05$ ）；另合并抑郁组中阳虚质所占比例也明显增多，但差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

表2-3 2型糖尿病合并抑郁组和对对照组体质分布

主体质	组别		χ^2	P
	合并抑郁组（例）	未合并抑郁组（例）		
气郁质	12（15.19%）	2（2.94%）	6.36	0.01
血瘀质	4（5.06%）	5（7.35%）	0.05	0.82
湿热质	4（5.06%）	6（8.82%）	0.33	0.57
痰湿质	8（10.13%）	10（14.71%）	0.71	0.40
阴虚质	13（16.46%）	17（25.0%）	1.64	0.20
阳虚质	16（20.25%）	8（11.76%）	1.93	0.17
气虚质	20（25.31%）	8（11.76%）	4.35	0.04
特禀质	0（0%）	1（1.47%）	0.01	0.28
平和质	2（2.53%）	11（16.18%）	8.44	0.00
合计	79	68		

注 卡方检验

3 RAGE G82S 基因多态性检测结果及相关统计

3.1 检测结果

本次共114例（合并抑郁组72例，对照组42例）接受该基因多态性检测。合并抑郁组中82G/82G型45例，82G/82S型25例，82S/82S型2例；对照组中82G/82G型29例，82G/82S型10例，82S/82S型3例。

3.2 Hardy-Weinberg 平衡检验

先统计2型糖尿病合并抑郁组和未合并抑郁组各基因型例数，算出基因型频率，再用基因计数法分别计算出合并抑郁组和未合并抑郁组各等位基因例数及频率。根据Hardy-Weinberg平衡定律分别计算2组3种基因型的期望值，再使用Hardy-Weinberg平衡检验公式

$$\begin{aligned}\chi^2 &= \sum (\text{实际频数} - \text{理论频数})^2 / \text{理论频数} \\ &= (O_{82G/82G} - Q_{82G/82G})^2 / Q_{82G/82G} + (O_{82G/82S} - Q_{82G/82S})^2 / Q_{82G/82S} + \\ &\quad (O_{82S/82S} - Q_{82S/82S})^2 / Q_{82S/82S}\end{aligned}\tag{2-1}$$

分别检验两组等位基因分布和期望值的差异。两组的等位基因分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡（2 型糖尿病合并抑郁组 $\chi^2=0.56$ ，自由度 $df=2, P>0.05$ ，2 型糖尿病未合并抑郁组 $\chi^2=1.41$ ，自由度 $df=2, P>0.05$ ），说明样本人群该基因频率符合遗传平衡法则，具有恒定性，资料代表性好。

3.3 两组 RAGE 基因 G82S rs2070600 位点基因型及等位基因分布频率比较

2 型糖尿病合并抑郁组中 82G/82G、82G/82S、82S/82S 基因型分布频率分别为 62.25%、34.72%、2.78%，未合并抑郁组中 82S/82S、82G/82S、82S/82S 基因型分布频率分别为 69.05%、23.81%、7.14%。2 型糖尿病合并抑郁组和未合并抑郁组 82G/82G、82G/82S、82S/82S 三种基因型分布频率的差异无统计学意义（ $\chi^2=0.499, P=0.48$ ）。

2 型糖尿病合并抑郁组中 G 和 A 等位基因分布频率分别为 79.86%、20.15%，未合并抑郁组中 82G 和 82S 等位基因分布频率分别为 80.95%、19.05%。2 型糖尿病合并抑郁组和对照组 82G 和 82S 等位基因分布频率差异无统计学意义（ $\chi^2=0.40, P=0.84$ ）。

表 2-4 两组 RAGE 基因 G82S rs2070600 位点基因型及等位基因分布频率比较

RAGE G82S (rs2070600)		合并抑郁组（例）	未合并抑郁组（例）	P
基因型（%）	82G/82G	45（62.50%）	29（69.05%）	0.48
	82G/82S	25（34.72%）	10（23.81%）	
	82S/82S	2（2.78%）	3（7.14%）	
等位基因（%）	82G	115（79.86）	68（80.95）	0.84
	82S	29（20.14）	16（19.05）	

3.4 不同基因型的体质分布比较

两组比较，82S/82G+82S/82S 型组中气虚质所占比例明显增多，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；另 82S/82G+82S/82S 型组中气郁质、阳虚质所占比例也增多，而平和质比例明显减少，但差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

表2-5 82G/82G型组和82S/82G+82S/82S型组体质分布

主体质	组别		χ^2	<i>P</i>
	82G/82G 组（例）	82S/82G+82S/82S 组（例）		
气郁质	6（8.11%）	7（17.50%）	1.43	0.23
血瘀质	7（9.56%）	2（5%）	0.23	0.63
湿热质	7（9.56%）	3（7.5%）	0.01	0.93
痰湿质	8（10.81%）	3（7.5%）	0.06	0.81
阴虚质	14（18.92%）	5（12.5%）	0.77	0.38
阳虚质	10（13.51%）	6（15%）	0.05	0.83
气虚质	11（14.86%）	13（32.5%）	4.86	0.03
特禀质	1（1.35%）	0（0%）	0.00	1.00
平和质	10（13.51%）	1（2.5%）	2.46	0.12
合计	74	40		

注 卡方检验

3.5 不同基因型的 HAMD 评分，血清 esRAGE 浓度及临床资料比较

在2型糖尿病合并抑郁症组中，与82G/82G型组比较，82S/82G+82S/82S型组HAMD评分升高，血清esRAGE浓度水平下降，进一步行协方差分析，在校正年龄、性别、BMI、2型糖尿病病程、糖化的影响后，差异仍有统计学意义。

另外，在临床特征方面，与82G/82G型组比较，82S/82G+82S/82S型组BMI、腹围、IMT,hsCRP均升高，差异有统计学意义。

表 2-6 合并抑郁症组 82G/82G 组和 82S/82G+82S/82S 组之间比较

	82G/82G	82S/82G+82S/82S	<i>P</i>
例数（n）	45	27	
HAMD 评分	23.31±3.96	28.48±4.72	0.000 ^a
esRAGE（ug/L）	2.78	1.54	0.012 ^a
hsCRP（mg/L）	1.31	2.76	0.005
BMI（Kg/m ² ）	23.01±3.38	25.06±0.69	0.005
腹围（cm）	85.75±9.80	90.69±9.24	0.038
IMT（mm）	1.17±0.28	1.35±0.45	0.037
HbA _{1c} （%）	9.86±2.70	9.64±2.75	0.746
TG（mmol/l）	1.99±2.70	1.51±0.69	0.375
CHOL（mmol/l）	4.86±1.50	5.18±1.35	0.365
LDL（mmol/l）	2.84±1.26	3.13±1.20	0.350
HDL（mmol/l）	1.10	1.20	0.458
晨尿微白蛋白（mg/L）	21.6	14.6	0.219

注 a:经协方差校正后的 *P* 值

4 HAMD 评分的多元逐步回归分析

在合并抑郁症组中，将体质设为气郁质、气虚质和其他体质的三分类变量分别记为 1、2、3。然后以HAMD评分为应变量，以性别、年龄、BMI、基因型，体质，血清esRAGE浓度为自变量进行多元逐步回归分析，回归模型决定系数 $R^2=0.534$ ，校正决定系数 $R^2_a=0.514$ ，进入回归方程的变量有esRAGE、基因型、体质，标准回归系数分别为-0.356，0.403，-0.312，说明在排除了混杂因素的影响后基因型、体质、血清esRAGE浓度对HAMD评分仍有影响，其中基因型的影响最大。

表2-7 HAMD评分的多元逐步回归分析

变量	B	Std. Error	Beta	t	Sig	95% CI	
						Lower Bound	Upper Bound
esRAGE	-0.350	0.088	-0.356	-4.002	0.000	-0.525	-0.176
基因型							
(82S/82G+82S/82S	4.069	0.865	0.403	4.704	0.000	2.343	5.795
VS. 82S/82G)							
体质	-2.048	0.564	-0.312	-3.631	0.001	-3.173	-0.922

第三章 分析和讨论

1 2型糖尿病合并抑郁临床特点分析

1.1 性别

女性的2型糖尿病患者并发抑郁的发病率高。本研究显示2型糖尿病合并抑郁组与未合并抑郁组比较,女性比例增多,这可能和女性的性格特点有关,女性思维细腻,性格内向,容易产生抑郁情绪。从中医角度说,阳气充盛则性喜而好动,阳气不足则神疲寡欢,情绪低落。女子属阴,阳常不足,缺乏阳气的温养振奋,则精神抑郁不乐,伤感忧愁,身形倦怠,少言懒动,这在一定程度上会加重糖尿病的进展。复习古代有关郁证的记载,大多以女性为例,如《金匱要略》“妇人脏躁,喜悲伤欲哭,象如神灵所作,数欠身,甘麦大枣汤主之”的脏躁病,又如《金匱要略》“妇人咽中如有物堵”的梅核气均属于今人的抑郁范畴,清代医家《张氏医通》则明确提出“郁证多缘于志虑不伸,而气先受病,……然郁多于妇人……”,可见古人已于临床经验中发现女性抑郁的发病率高,与现代流行病学研究相符。

1.2 年龄

2型糖尿病发病年龄轻的患者易合并抑郁。本研究发现2型糖尿病合并抑郁组年龄较小,糖尿病目前尚无法根治,并发症多,治疗和护理均较繁琐,需终身治疗和昂贵的医药费给早发病者带来沉重的心理和生活负担,抑郁、悲观情绪便从中而来。反之,抑郁不仅是糖尿病的后果,合并抑郁将会加重糖尿病及其并发症的发展。

1.3 慢性炎症

2型糖尿病合并抑郁症可能与慢性低度炎症有关。本研究发现2型糖尿病合并抑郁组hsCRP水平明显升高,差异有统计学意义。慢性炎症与抑郁的相关性研究屡见不鲜,从流行病学调查、病例对照研究、动物实验甚至到CRP基因均有见报道。Danner M, Ford D E, Penninx B W等人均在校正混杂因素(如年龄、性别等)后发现抑郁症状与hsCRP水平存在正相关^{[17]-[19]}。Maes M^[5]对抑郁症动物模型研究发现抑郁症状的发生与细胞介导的免疫活化有关,则明确指出抑郁是一种炎症性疾病,炎症和细胞介导的免疫活化在抑郁症的发病机制上起重要作用。Halder I等人^[20]在基因水平研究发现C反应蛋白基因单倍体变异与抑郁症状有相关性。最新有研究^[21]明确糖尿病合并抑郁后hsCRP水平升高,心血管疾病的发病率增加。

1.4 肥胖

本研究中合并抑郁组BMI、腹围均明显升高,差异有统计学意义。这两项是肥胖的指标,可见2型糖尿病合并抑郁肥胖患者多。先前已有多个研究提示肥胖是糖尿病合并抑郁症的重要危险因素之一,研究发现体重指数高的糖尿病患者患抑郁症的风险明显

增加^[22], 钱永明等研究也发现BMI $\geq 26\text{kg/m}^2$ 的肥胖患者在糖尿病合并抑郁症患者中明显增多^[23]。首先合并抑郁者自我管理能力下降, 进食不规律导致体重增加。其次抑郁状态时由于神经内分泌紊乱, 导致下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴和交感神经系统激活, 可引起内脏脂肪堆积, 中心型肥胖形成, 促进胰岛素抵抗, 加重胰岛功能损害^[24]。

1.5 胰岛素抵抗

本研究发现合并抑郁症组的胰岛素敏感性下降, 抵抗指数上升, 可见抑郁对胰岛功能有损害。目前大量研究^{[25]-[28]}发现抑郁患者存在下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能亢进, 导致皮质醇分泌亢进, 糖皮质激素能对抗胰岛素作用, 通过抑制葡萄糖转运蛋白4而减少外周组织摄取葡萄糖, 从而降低胰岛敏感性, 加重胰岛素抵抗。

1.6 血糖

本研究发现合并抑郁症组的HbA_{1c}较对照组升高, 说明合并抑郁不利于血糖的控制。首先抑郁情绪的影响导致患者进食不规律, 运动量减少, 治疗不配合; 其次正如上文所述抑郁对胰岛功能存在损害。

2 2 型糖尿病合并抑郁与 esRAGE 及 RAGE G82S 基因多态性

2.1 esRAGE 在 2 型糖尿病合并抑郁中起保护作用

在2型糖尿病患者中, 由于持续的高血糖可致晚期糖基化终产物AGEs生成增加, AGEs通过与细胞结合位点-受体结合发挥致病作用。晚期糖基化终产物受体RAGE是AGEs的一种特征性表面受体。AGEs与RAGE的结合可激活细胞内多条信号转导途径, 导致多种细胞因子与生长因子的合成与释放, 引起多种病理变化, 参与糖尿病慢性并发症的发生、发展。另一方面AGEs与RAGE结合使细胞内活性氧簇产物增加, 激活多效转录因子NF- κ B, 后者作用于RAGE基因启动子上的两个NF- κ B样结合位点上, 最终增强RAGE基因的表达, 即可通过正反馈效应增加RAGE的表达^[29], 所以在AGEs沉积的部位, RAGE呈高表达。RAGE是一种多配体受体, 除了AGEs, 还有两性蛋白(amphoterin)/人高迁移率族蛋白1(High-Mobility Group Box Protein, HMGB1)、胶原I和IV, 淀粉样 β 肽(Amyloid β Peptide, A- β), S100/钙粒蛋白家族等。RAGE与相应配体的结合后启动更多的信号通路, 引起机体的更多复杂的病理损害。所以在高血糖的环境下, 体内AGEs, RAGE配体系统相当活跃, 激活多条炎症信号通路, 产生多种炎症细胞因子, 而这些细胞因子可能可以通过一些特殊^[30]的途径作用于大脑, 造成单胺类神经递质、下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴及神经可塑性改变, 从而引起抑郁症的发生。然而, 血浆和组织中还存在一种特殊的RAGE亚型(edogenous secretory RAGE, esRAGE), 发挥着特殊的生物学作用。它缺乏胞内段但具有和RAGE相同的胞外段结构, 可游走于循环中竞争性结合RAGE的配体, 而无法完成下游信号的传递, 从而避免RAGE-配体轴激活导致的不利结果, 在多种病理反应中具有积极意义。大量研究也证实esRAGE在多种疾病如糖尿病心

血管疾病、神经变性疾病、肿瘤等发生发展过程中有积极作用^[6]。我们的研究结果2型糖尿病合并抑郁患者血清esRAGE水平下降,hsCRP水平升高,可说明AGEs等RAGE的配体清除减少,RAGE-配体轴介导的免疫炎症反应增强可使患者更易合并抑郁,间接证明RAGE-配体的相互作用是2型糖尿病合并抑郁的重要病理纽带,同时也启示我们在抗抑郁治疗的基础上加用抗RAGE治疗可以特异性的改善2型糖尿病合并抑郁患者的抑郁症状。

2.2 RAGE G82S 基因多态性与血清 esRAGE 有相关性

本研究发现含有82S等位基因的2型糖尿病患者血清esRAGE水平下降,在经协方差调整了年龄、性别、BMI、病程和糖化的影响后,差异仍有统计学意义。Zhang HM, Torres MC, Gao J等人的研究^{[8]~[10]}也证实RAGE G82S基因多态性与血清esRAGE浓度存在相关性,与本研究结果一致,但具体的机制尚不完全清楚。目前研究^[31]发现人体内主要存在3种类型的RAGE:全长膜结合型、截去N端膜结合型和截去C端可溶型。截去C端可溶型又称内源性分泌型(edogenous secretory RAGE,esRAGE)来源于mRNA的选择性剪切或全长膜结合型的裂解产物^[32]。有研究显示RAGE基因变异可直接影响esRAGE的表达^[33];其次该变异编码的蛋白位于RAGE与配体结合的V型区^[34]该多态性可能通过增强RAGE配体的结合能力而降低ELISA试剂盒抗体对esRAGE的捕获能力,导致血清esRAGE浓度下降;最后G82S多态性变异也会影响RAGE蛋白N-端糖基化位点^[8],所以它可能因为氨基酸的替代导致蛋白构象变异而影响了RAGE对蛋白酶的亲和力,最终影响裂解产物形成。

2.3 RAGE G82S 基因多态性与 2 型糖尿病合并抑郁

在2型糖尿病合并抑郁组中本研究发现含82S等位基因的患者HAMD评分升高,抑郁更严重,经年龄、性别、糖尿病病程和糖化的协方差校正后,基因型与HAMD评分仍有相关性,且进行多元逐步回归分析时,基因型对HAMD评分影响最大。提示RAGE-配体系统在2型糖尿病合并抑郁方面具有一定的分子遗传学基础。该多态性对2型糖尿病合并抑郁的影响一方面可能是因为它降低了esRAGE水平这个保护因素,进而加重抑郁,另一方面正如前言所述Ser82等位基因的配体结合亲和力强于Gly82等位基因,RAGE与配体结合可激活细胞内NF- κ B等细胞内信号传导通路使炎症介质增加,而炎症和细胞介导的免疫活化在抑郁症的发病机制上起重要作用,故炎症介质的增加会促进抑郁的发生发展。hsCRP作为RAGE-配体系统的下游细胞因子之一,在2型糖尿病合并抑郁患者中呈高水平就是一个佐证。

另外,在2型糖尿病合并抑郁组中82S等位基因与腹围、BMI、hsCRP水平、IMT也有一定的相关性。提示RAGE-配体系统介导的免疫炎症反应可能是糖尿病合并抑郁肥胖患者增多的潜在病理机制,另外这种病理改变某种程度上有促进动脉粥样硬化的作

用。

本研究RAGE G82S三种基因型及等位基因分布频率在2型糖尿病合并抑郁与对照组无明显差异。不能以此否定RAGE基因和2型糖尿病是否合并抑郁的相关性,是否还有其他内外因素如种族、环境因素、研究病例选择的影响。其次因Ser82等位基因的频率低,可能本次研究的样本量尚未能发现差异性。

3 2 型糖尿病合并抑郁的体质因素

本研究发现合并抑郁组与对照组相比,气郁质、气虚质更易并发抑郁,而平和质的人发生抑郁的机会则相对减少。且多元逐步回归分析时,在调整相关混杂变量后,体质对HAMD评分仍有影响。说明体质因素对2型糖尿病合并抑郁的发生、发展有一定影响。

3.1 气郁与 2 型糖尿病合并抑郁

气郁体质,是长期气机郁滞而形成的性格内向不稳定,忧郁脆弱,敏感多疑的状态,除了先天遗传的原因,长期压力过大,思虑过度是造成这种体质的普遍原因。本研究发现气郁质2型糖尿病患者更易发生抑郁。气郁与肝主疏泄的功能关系密切。2型糖尿病患者由于心理负担重,日久可致肝的疏泄功能异常,影响气机,另外消渴日久,阴液亏耗,肝失濡养,亦可影响肝的疏泄功能。朱丹溪《丹溪心法》提出:“气血冲和,万病不生。一有怫郁,诸病生焉,故人身诸病多生于郁”。中医认为“气者,人身之根本”。气机冲和调达,升降出入有序,则脏腑机能正常。气机郁滞影响血行可致血瘀,影响津液输布可致湿郁、痰郁,影响脾胃运化,可致食郁,郁久可化火成火郁,故气郁是六郁之主,调理气机是治郁之本。

3.2 气虚与 2 型糖尿病合并抑郁

气虚质是由于一身之气不足,以气息低弱,脏腑功能状态低下为主要特征的体质状态。形成原因为先天禀赋不足,后天失养。本研究发现气虚质亦是2型糖尿病合并抑郁的高危因素。糖尿病患者多阴虚燥热之体,日久阴虚气耗,气阴不足,机体运化功能异常,导致抑郁。现代药理百合地黄汤和甘麦大枣汤抗郁的实验研究^[35]进一步证实了气阴不足致郁的观点。益气养阴解郁法治疗糖尿病伴发抑郁症的临床疗效研究^[36]也证实了这一观点。

3.3 阳虚与 2 型糖尿病合并抑郁

本研究发现2型糖尿病合并抑郁组的阳虚质比例明显增多,但无统计学意义。考虑样本量少未能发现差异性。消渴病日久,由于阴阳互根,阳生阴长,若病程日久,阴伤气耗,阴损及阳,则致阴阳俱虚。阳气具有推动和调控、温煦和凉润的作用。阳虚,则神失温养振奋,见精神忧郁不乐,或见思维迟钝,思考问题困难;或见嗜卧少动等。另2型糖尿病本身多有痰浊、血瘀等病理因素,加上阳气虚,推动无力,精气血精液的

生成、输布、代谢缓慢，运行不畅，可致精神抑制而情绪抑郁。古代《内经》也指出抑郁的体质基础是阳气不足，如《灵枢·行针》指出：“多阳者多喜，多阴者多怒”。郝万山教授认为心胆阳虚气虚是抑郁症的病机之本^[13]。故阳虚与抑郁可能存在相关性。

综上所述，我们认为消渴病郁病的基本病机为阴津亏耗，燥热偏盛，日久伤阴耗气而至气阴两虚。消渴病郁病的基本病机特点是“本虚标实”。元神之府依存于气血，五脏之精源于气血，气血是构成和维持人体生命活动的基本物质，“气为血之帅，血为气之母”，血液的化生营运不仅“生化于脾，总属于心，藏受于肝，宣布于肺，更需要“施泄于肾”。肾主纳气，藏精，脑为髓海，元神之府。消渴病病机早期为阴虚燥热，消渴病日久，脏腑虚衰，肾虚精亏，肾精不足可致元气生化乏源，无力温煦、激发、推动脏气；精不化血可致阴亏血少，诸脏腑四肢百骸失其濡养，从而出现三焦气化不利，气机升降出入失常，脏腑功能失调，血失流畅，瘀血痹阻，清窍被蒙，髓海失养，脑失所充，发为郁病。

这也启示我们在消渴病的治疗过程中，在清热润燥、养阴生津的基础上，应特别注意固护气阴和心理辅导，同时应警惕阴损及阳，阴阳俱虚和病久入络，瘀血痹阻，气机失常的传变，尽早纠正其体质偏颇状态，以降低糖尿病抑郁症的发病率。

4 RAGE G82S 基因多态性与中医体质

本研究显示在2型糖尿病患者中，含RAGE 82S等位基因的患者更易患气虚质，这或许是气虚质更易合并抑郁症的遗传学依据。本研究还发现在2型糖尿病患者中，含RAGE 82S等位基因的患者平和体质明显减少，但无统计学意义，可能因样本量不够有关。考虑含82S等位基因的患者可能更易患偏颇体质。中医认为“阴平阳秘，精神乃治，阴阳离决，精气乃绝”（出自《素问·生气通天论》），“阴阳匀平，以充其形。久候若一，命曰平人”，（出自《素问·生气通天论》）。是故偏颇体质不利于健康，会加重罹患各种疾病的风险。国内外大量研究发现Ser82等位基因与多种糖尿病并发症有关。有研究^[37]认为Ser82等位基因是中国汉族人群糖尿病视网膜病变的基因标志，Torres MC研究^[38]表明Ser82等位基因与糖尿病微血管皮肤病有关。Gao J等^[39]研究发现G82S突变型的患者HSCR水平升高，且糖尿病并发心血管意外的风险增加，G Prevost^[40]等研究发现Ser82等位基因是1型糖尿病早期并发糖尿病肾病危险因素。而含82S等位基因的患者偏颇体质者增多，这或许是含82S等位基因患者糖尿病并发症风险增加的中医病因病机。

结 论

意义：

本研究通过病例对照的形式研究2型糖尿病合并抑郁的临床特征。再一次说明了2型糖尿病合并抑郁的危害性。在体质方面，研究发现气虚质、气郁质2型糖尿病患者更易发生抑郁症，平和质患者不易发生抑郁症。阳虚质2型糖尿病患者可能更易发生抑郁症。为中医药干预和调节糖尿病合并抑郁的体质从而预防或者减少抑郁的发生提供依据。RAGE G82S基因多态性的检测研究发现含RAGE 82S等位基因的2型糖尿病患者更易患气虚质，可能更易患偏颇体质特别是气郁质和阳虚质。在校正了年龄、性别、病程BMI、糖化的影响后，发现RAGE G82S基因多态性对HAMD评分和esRAGE水平仍有影响。从分子遗传学角度证实RAGE-配体轴与2型糖尿病合并抑郁之间有相关性。

局限性：

该研究发现RAGE G82S基因多态性和2型糖尿病的抑郁症状及esRAGE水平有相关性，但尚未能说明该基因多态性影响2型糖尿病合并抑郁和esRAGE的具体机制，这有待基因功能学的深入研究。其次本研究未发现RAGE G82S三种基因型及等位基因分布频率在2型糖尿病合并抑郁与对照组的差异。不能以此否定RAGE基因和2型糖尿病是否合并抑郁的相关性，是否还有其他内外因素如种族、环境因素、研究病例选择的影响。因Ser82等位基因的频率低，可能本次研究的样本量尚未能发现差异性。有待扩大样本量后的进一步研究。再次本研究人群均选自住院患者，不能代表所有2型糖尿病患者。另外未设置非糖尿病抑郁患者作为对照也是本研究的缺陷之一。最后在2型糖尿病合并抑郁与体质的相关性上，该研究发现了气虚质、气郁质2型糖尿病患者更易发生抑郁症，但由于样本量的制约，不能发现其他体质因素是否也可促进2型糖尿病患者发生抑郁，如阳虚质例数在抑郁组的比例明显高于非抑郁组，但差异无统计学意义，可能就是样本量少的缘故尚未能发现明确的差异性。

参考文献

- [1].Chou K.L.,Chi I.,2005,“Prevalence of Depression Among Elderly Chinese with Diabetes”,*Int J Geriatr Psychiatry*,Vol.20,Jun.,PP570-572.
- [2].Engum A.,Mykletun A.,Midthjell K.,et al.,2005,“Depression and Diabetes:a Large Population-based Study of Sociodemographic Lifestyle,and Clinical Factors Associated with Depression in Type 1 and Type 2 Diabetes”,*Diabetes Care*,Vol.28,Aug.,PP1904-1909.
- [3].Irwin M.R.,Miller A.H.,2007,“Depressive Disorders and Immunity: 20 Years of Progress and Discovery”,*Brain,Behavior,and Immunity*,Vol.21,May., PP374-383.
- [4].Dunn A.J.,Swiergiel A.H.,Beaurepaire RD.,2005,“Cytokines Asmediators of Depression: What Can We Learn From Animal Sudies?”, *Neuroscience&Biobehavioral Reviews*,Vol.29,Mar.,PP891-909.
- [5].Maes M.,2011,“Depression is an Inflammatory Disease,but Cell-mediated Immune Activation is the Key Component of Depression”,*Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*,Vol.35,Apr.,PP664-675.
- [6].王达,黄巧冰.sRAG 在配体-RAGE 轴介导的多种病变中的作用[J].广东医学.2011,32(9):1202-1204.
- [7].Chen G,Wu Y.,Wang T.,et al.,2012,“Association Between Serum Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End Products and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus with Combined Depression in The Chinese Population”,*Diabetes Technol Ther*,Vol.14,Oct.,PP936-942.
- [8].Gaens K.H.,Ferreira I.,van der Kallen C.J.,et al.,2009,“Association of Polymorphism in The Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Gene with Circulating RAGE Levels”,*J Clin Endocrinol Metab*,Vol.94, Dec.,PP5174-5180.
- [9].Peng W.H.,Lu L.,Wang L.J.,et al.,2009,“RAGE Gene Polymorphisms Are Associated with Circulating Levels of Endogenous Secretory RAGE but Not with Coronary Artery Disease in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus”,*Arch Med Res*,Vol.40,Jul.,PP393-398.
- [10].Kim O.Y.,Jo S.H., Jang Y., et al.,2009,“G Allele at RAGE SNP82 is Associated with Proinflammatory Markers in Obese Subjects”, *Nutr Res.* ,Vol.29,Feb.,PP106-113.
- [11].董丽萍.中医体质学说与疾病的关系[J].中国中医基础医学杂.2006,11(12):859-860.
- [12].王琦.9 种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据[J].北京中医药大学学报.2005,28(4):1-8.
- [13].郝万山.柴桂温胆定志汤为主治疗精神抑郁症[J].北京中医药大学学报.1997,20(3):64.
- [14].欧阳帅领,郭蓉娟,崔丽凤等.老年期抑郁症中医证候要素及相关因素分析[J].北京中医药大学学报(中医 I 临床版).2009,16(6):4-6.
- [15].章洪流,王天芳,郭文等.抑郁症中医证型的近 10 年文献分析[J].北京中医药大学学报.2005,28(3):79-81.
- [16].胡随瑜,张宏耕,郑林.1977 例抑郁症患者中医不同证候构成比分析[J].中国医师杂志.2003,5(10):1312-1314.
- [17].Danner M.,Kasl S.V.,Abramson J.L.,et al.,2003,“Association between Depression and Elevated C-reactive Protein”,*Psychosom Med*, Vol.65,May-Jun., PP347-356.
- [18].Ford D.E.,Erlinger T.P.,2004,“Depression and C-reactive Protein in US Adults:Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey”,*Arch Intern Med*,Vol.164, May.,PP1010-1014.
- [19].Penninx B.W., Kritchevsky S.B.,Yaffe K.,et al.,2003,“Inflammatory Markers and Depressed Mood in Older Persons:Results From the Health, Aging and Body Composition Study”,*Biol Psychiatry*,Vol.54,Sep 1,PP566-572.
- [20].Halder I.,Marsland A.L.,Cheong J.,et al.,2010,“Polymorphisms in the CRP Gene Moderate an Association between Depressive Symptoms and Circulating Levels of C-reactive Protein”,*Brain Behav Immun*,Vol.24,Jan.,160-167.
- [21].Alvarez A.,Faccioli J.,Guinzbourg M.,et al.,2013,“Endocrine and Inflammatory Profiles in Type 2 Diabetic Patients with and without Major Depressive Disorder”,*BMC Research Notes*,Vol.6,Feb.,PP61.

- [22].Singh P.K.,Looker H.C.,Hanson R.L.,et al.,2004,“Depression, Diabetes,and Glycemic Control in Pima Indians”,*Diabetes Care*,Vol.27,Feb., PP618-619.
- [23].钱永明,王步军.2 型糖尿病合并抑郁症的相关危险因素分析[J].中国误诊学杂志.2010,10(1):53.
- [24].Golden S.H.,Willialns J.E.,Ford D.E.,et al.,2004,“Depressive Symptoms and the Risk of Type 2 Diabetes the Atherosclerosis Risk in Communities Study”,*Diabetes Care*,Vol.27,Feb., PP429-435.
- [25].王欧.唾液皮质醇:一种诊断库欣综合征、评价下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的有效测定方法[J].世界医学杂志.2000,4(12):45-50.
- [26].唐萍,唐胜修,陈琼英.抑郁症患者治疗前后皮质醇和促皮质醇激素的变化[J].广西医学,2004,26(7):1012.
- [27].徐虹,孙忠人,李丽萍,等.针刺治疗抑郁症及其对患者下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J].中国针灸,2004,24(2):78-80.
- [28].Galard R.,Gallart J.M.,Catalan R.,et al.,1991,“Salivary Cortisol Levels and Their Correlation with Plasma ACTH Levels in Depressed Patients Before and After the DST ”,*Am J Psychiatry*,Vol.148,Apr., PP505-508.
- [29].Wautier M.P.,Chappey O.,Corda S.,et al.,2001,“Activation of NADPH Oxidase by AGE Links Oxidant Stress to Altered Gene Expression Via RAGE”, *Am J Physiol Endocrinol Metab*,Vol.280,May., PP685-694.
- [30].Dunn A.J.,Swiergiel A.H.,Beaurepaire R.,2005, “Cytokines Asmediators of Depression: What Can We Learn from Animal Studies?”, *Neuroscience&Biobehavioral Reviews*,Vol.29,May.,PP891-909.
- [31].Sparvero L.J.,Asafu-Adjei D.,Kang R.,et al.,2009,“RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts),RAGE Ligands,and Their Role in Cancer and Inflammation”,*J Transl Med*,Vol.7,Mar.,PP17.
- [32].Raucci A.,Cugusi S.,Antonelli A.,et al.,2008,“A Soluble Form of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) is Produced by Proteolytic Cleavage of the Membrane-bound form by the Sheddase a Disintegrin and Metalloprotease 10(ADAM10)”,*ASEB J*,Vol.22,Oct .,PP3716-3727.
- [33].Hudson B.I.,Stickland M.H.,Futers T.S.,et al.,2001,“Effects of Novel Polymorphisms in the RAGE Gene on Transcriptional Regulation and Their Association with Diabetic Retinopathy”,*Diabetes*,Vol. 50,Jun.,PP1505-1511.
- [34].Osawa M.,Yamamoto Y.,Munesue S.,et al.,2007,“De-N-glycosylation or G82S Mutation of RAGE Sensitizes its Interaction with Advanced Glycation Endproducts”,*Biochim Biophys Acta*, Vol.1770,Oct., PP1468-1474.
- [35].王玉霞,高彦彬,周晖,等.益气养阴解郁法治疗糖尿病伴发抑郁症的临床研究[J].世界中医药.2010,5(6):397-399.
- [36].张秋雨,于永军,回景芳,等.百合地黄汤加甘麦大枣汤抗抑郁作用实验研究[J].医药导报,2011,30(7):875-877.
- [37].Zhang H.M.,Chen L.L.,Wang L.,et al.,2009, “Association of 1704G/T and G82S Polymorphisms in the Receptor for Advanced Glycation End Products Gene with Diabetic Retinopathy in Chinese Population”,*J Endocrinol Invest*, Vol.32,Mar.,PP258-262.
- [38].Torres M.C.,Beltrame M.H.,Santos I.C.,et al.,2012,“Polymorphisms of the Promoter and Exon 3 of the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) in Euro- and Afro-Brazilians”,*Int J Immunogenet*,Vol.39,Apr., PP155-160.
- [39].Gao J.,Shao Y.,Lai W.,et al.,2010,“Association of Polymorphisms in the RAGE Gene with Serum CRP Levels and Coronary Artery Disease in the Chinese Han Population”,*J Hum Genet*,Vol.55,Oct.,PP668-675.
- [40].Prevost G.,Fajardy I.,Besmond C., et al.,2005,“Polymorphisms of the Receptor of Advanced Glycation Endproducts (RAGE) and the Development of Nephropathy in Type 1 Diabetic Patients”,*Diabetes Metab*,Vol.31,Feb., PP35-39.

附 录

附录 A

相关诊断标准

1 2型糖尿病诊断标准(《WHO糖尿病诊断与分型标准》1999)

(1)具有典型症状,空腹血糖 $\geq 126\text{mg/dL}$ (7.0mmol/L)或餐后血糖 $\geq 200\text{mg/dL}$ (11.1mmol/L);

(2)没有典型症状,仅空腹血糖 $\geq 126\text{mg/dL}$ 或餐后血糖 $\geq 200\text{mg/dL}$ 应再重复一次,仍达以上值者,可以确诊为糖尿病;

(3)没有典型症状,仅空腹血糖 $\geq 126\text{mg/dL}$ 或餐后血糖 $\geq 200\text{mg/dL}$,糖耐量实验2小时血糖 $\geq 200\text{mg/dL}$ 者可以确诊为糖尿病;

(4)由遗传和环境因素共同促发,主要病理生理改变为从以胰岛素抵抗为主伴胰岛素分泌不足到以分泌不足为主伴胰岛素抵抗。多见于成人发病,起病缓慢,病情相对较轻,不易发生酮症。

2 抑郁症的诊断标准(中国精神障碍的分类与诊断标准第三版(CCMD-3)):

2.1 抑郁发作

诊断标准: 抑郁发作以心境低落为主,与其处境不相称,可以从闷闷不乐到悲痛欲绝,甚至发生木僵。严重者可出现幻觉、妄想等精神病性症状。某些病例的焦虑与运动性激越很显著。

【症状标准】以心境低落为主,并至少有下列4项:

- (1)兴趣丧失、无愉快感;
- (2)精力减退或疲乏感;
- (3)精神运动性迟滞或激越;
- (4)自我评价过低、自责,或有内疚感;
- (5)联想困难或自觉思考能力下降;
- (6)反复出现想死的念头或有自杀、自伤行为;
- (7)睡眠障碍,如失眠、早醒,或睡眠过多;
- (8)食欲降低或体重明显减轻;
- (9)性欲减退。

【严重标准】社会功能受损,给本人造成痛苦或不良后果。

【病程标准】

- (1)符合症状标准和严重标准至少已持续2周。

(2)可存在某些分裂性症状,但不符合分裂症的诊断。若同时符合分裂症的症状标准,在分裂症状缓解后,满足抑郁发作标准至少2周。

【排除标准】排除器质性精神障碍,或精神活性物质和非成瘾物质所致抑郁。

【说明】本抑郁发作标准仅适用于单次发作的诊断。

2.2 轻性抑郁症(轻抑郁):除了社会功能无损害或仅轻度损害外,发作符合抑郁发作的全部标准。

2.3 无精神病性症状的抑郁症:除了在抑郁发作的症状标准中,增加“无幻觉、妄想,或紧张综合征等精神病性症状”之外,其余均符合该标准。

2.4 有精神病性症状的抑郁症:除了在抑郁发作的症状标准中,增加“有幻觉、妄想,或紧张综合征等精神病性症状”之外,其余均符合该标准。

2.5 复发性抑郁症:

诊断标准:

(1)目前发作符合某一型抑郁标准,并在间隔至少2个月前,有过另1次发作符合某一型抑郁标准;

(2)以前从未有躁狂符合任何一型躁狂、双相情感障碍,或环性情感障碍标准;

(3)排除器质性精神障碍,或精神活性物质和非成瘾物质所致的抑郁发作。

2.6 复发性抑郁症,目前为轻抑郁:符合复发性抑郁的诊断标准,目前发作符合轻抑郁标准。

2.7 复发性抑郁症,目前为无精神病性症状的抑郁:符合复发性抑郁的诊断标准,目前发作符合无精神病性症状的抑郁标准。

2.8 复发性抑郁症,目前为有精神病性症状的抑郁:符合复发性抑郁的诊断标准,目前发作符合有精神病性症状的抑郁标准。

附录 B

汉密尔顿抑郁量表（HAMD）

汉密尔顿抑郁量表（HAMD评定量表）由汉密尔顿(Hamilton)于1960年编制，主要用来评定抑郁障碍患者抑郁症状严重程度的工具，为目前在世界上最常用的抑郁症状他评工具。在实际工作中使用的有17项、21项和24项3个版本。不同的专业人员和不同的使用目的，有时选择不同的版本。在评价抑郁症状严重程度时多用17项版本，而在探讨抑郁病理症状时多用21或24项版本。本研究使用的是17项版本。评分标准：HAMD大部分项目采用0-4分的5级评分法，少数项目评分为0-2分的3级评分法。HAMD具有很好的信度和效度，它能较敏感地反映抑郁症状的变化，其总分能较好地反映抑郁症的严重程度，病情越轻总分越低，评定的结果被广泛接受。一般认为HAMD-17评分值<7被认为无抑郁，介于7-17之间被认为可能抑郁，大于或等于17被认为肯定抑郁，大于或等于24被认为中重度抑郁。本研究中调查员经过严格专业培训，采用统一调查表和标准化用语，尽量避免环境干扰，然后根据每位患者的HAMD评分值，选择HAMD分值 ≥ 17 的2型糖尿病患者作为2型糖尿病合并抑郁症组，选择HAMD评分值<7的2型糖尿病患者作为2型糖尿病未合并抑郁症组。

汉密尔顿抑郁量表（HAMD）

	无0	轻度1	中度 2	重度3	极重度4
1. 抑郁情绪					
2. 有罪感					
3. 自杀					
4. 入睡困难					
5. 睡眠不深(1.2)					
6. 早醒(1.2)					
7. 工作和兴趣(1.2.3)					
8. 阻滞					
9. 激越					
10. 精神性焦虑					
11. 躯体性焦虑					
12. 胃肠道症状(1.2)					
13. 全身症状					
14. 性症状(1.2.3)					
15. 疑病					
16. 体重减轻(1.2)					
17. 自知力(0.1.2)					

总分合计：_____ 分（结果分析：总分<7 分:正常；总分在 8-16 分:可能有抑郁症；总分>17 分:肯定有抑郁症；总分>24 分:严重抑郁症）

附录 C

体质问卷

为了调查与您的体质有关的一些情况,请逐项阅读每一个问题,根据自己近一年来的实际情况或感觉,请您用“√”选择最符合您的选项。请选择最接近您实际情况的那个答案。请逐项阅读每一个问题进行选择,且每道题只能选一项。

阳虚质

请根据近一年的体验和感觉,回答以下问题	没有	很少	有时	经常	总是
(1) 您手脚发凉吗?	1	2	3	4	5
(2) 您胃脘部、背部或腰膝部怕冷吗?	1	2	3	4	5
(3) 您感到怕冷、衣服比别人穿得多吗?	1	2	3	4	5
(4) 您比一般人不了寒冷(冬天的寒冷,夏天的冷空调、电扇等)。	1	2	3	4	5
(5) 您比别人容易患感冒吗?	1	2	3	4	5
(6) 您吃(喝)凉的东西会感到不舒服或者怕吃(喝)凉东西吗?	1	2	3	4	5
(7) 你受凉或吃(喝)凉的东西后,容易腹泻(拉肚子)吗?	1	2	3	4	5
判断结果: <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 倾向是 <input type="checkbox"/> 否					

阴虚质

根据近一年的体验和感觉回答以下问题	没有	很少	有时	经常	总是
(1) 您感到手脚心发热吗?	1	2	3	4	5
(2) 您感觉身体、脸上发热吗?	1	2	3	4	5
(3) 您皮肤或口唇干吗?	1	2	3	4	5
(4) 您口唇的颜色比一般人红吗?	1	2	3	4	5
(5) 您容易便秘或大便干燥吗?	1	2	3	4	5
(6) 您面部两潮红或偏红吗?	1	2	3	4	5
(7) 您感到眼睛干涩吗?	1	2	3	4	5
(8) 您活动量稍大就容易出虚汗吗?	1	2	3	4	5
判断结果: <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 倾向是 <input type="checkbox"/> 否					

气虚质

请根据近一年的体验和感觉，回答以下问题	没有	很少	有时	经常	总是
(1) 你容易疲乏吗？	1	2	3	4	5
(2) 您容易气短（呼吸短促，接不上气吗？	1	2	3	4	5
(3) 您容易心慌吗？	1	2	3	4	5
(4) 您容易头晕或站起时晕眩吗？	1	2	3	4	5
(5) 您比别人容易患感冒吗？	1	2	3	4	5
(6) 您喜欢安静、懒得说话吗？	1	2	3	4	5
(7) 您说话声音无力吗？	1	2	3	4	5
(8) 您活动量就容易出虚汗吗？	1	2	3	4	5
判断结果： <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 倾向是 <input type="checkbox"/> 否					

痰湿质

请根据近一年的体验和感觉，回答以下问题	没有	很少	有时	经常	总是
(1) 您感到胸闷或腹部胀满吗？	1	2	3	4	5
(2) 您感到身体笨重不轻松或不爽快吗？	1	2	3	4	5
(3) 您腹部肥满松软吗？	1	2	3	4	5
(4) 您有面部油脂分泌多的现象吗？	1	2	3	4	5
(5) 您眼睑比别人肿（仍轻微隆起的现象）吗？	1	2	3	4	5
(6) 您嘴里有黏黏的感觉吗？	1	2	3	4	5
(7) 您平时痰多，特别是咽喉部总感到有痰堵着吗？	1	2	3	4	5
(8) 您舌苔厚腻或有舌苔厚厚的感觉吗？	1	2	3	4	5
判断结果： <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 倾向是 <input type="checkbox"/> 否					

湿热质

请根据近一年的体验和感觉，回答以下问题	没有	很少	有时	经常	总是
(1) 您面部或鼻部有油腻感或者油亮发光吗？	1	2	3	4	5
(2) 你容易生痤疮或疮疖吗？	1	2	3	4	5
(3) 您感到口苦或嘴里有异味吗？	1	2	3	4	5
(4) 您大便黏滞不爽、有解不尽的感觉吗？	1	2	3	4	5
(5) 您小便时尿道有发热感、尿色浓（深）吗？	1	2	3	4	5
(6) 您带下色黄（白带颜色发黄）吗？（限女性回答）	1	2	3	4	5
(7) 您的阴囊部位潮湿吗？	1	2	3	4	5
判断结果： <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 倾向是 <input type="checkbox"/> 否					

血瘀质

请根据近一年的体验和感觉, 回答以下问题	没有	很少	有时	经常	总是
(1) 您的皮肤在不知不觉中会出现青紫瘀斑(皮下出血)吗?	1	2	3	4	5
(2) 您两颧部有细微红丝吗?	1	2	3	4	5
(3) 您身体上有哪里疼痛吗?	1	2	3	4	5
(4) 您面色晦黯或容易出现褐斑吗?	1	2	3	4	5
(5) 您容易有黑眼圈吗?	1	2	3	4	5
(6) 您容易忘事(健忘)吗	1	2	3	4	5
(7) 您口唇颜色偏黯吗?	1	2	3	4	5

判断结果: ☐是 ☐倾向是 ☐否

特禀质

请根据近一年的体验和感觉, 回答以下问题	没有	很少	有时	经常	总是
(1) 您没有感冒时也会打喷嚏吗?	1	2	3	4	5
(2) 您没有感冒时也会鼻塞、流鼻涕吗?	1	2	3	4	5
(3) 您有因季节变化、温度变化或异味等原因而咳喘的现象吗?	1	2	3	4	5
(4) 您容易过敏(对药物食物气味花粉或在季节交替气候变化时)	1	2	3	4	5
(5) 您的皮肤容易起荨麻疹(风团、风疹块、风疙瘩)吗?	1	2	3	4	5
(6) 您的因过敏出现过紫癜(紫红色瘀点、瘀斑)吗?	1	2	3	4	5
(7) 您的皮肤一抓就红, 并出现抓痕吗?	1	2	3	4	5

判断结果: ☐是 ☐倾向是 ☐否

气郁质

请根据近一年的体验和感觉, 回答以下问题	没有	很少	有时	经常	总是
(1) 您感到闷闷不乐吗?	1	2	3	4	5
(2) 您容易精神紧张、焦虑不安吗?	1	2	3	4	5
(3) 您多愁善感、感情脆弱吗?	1	2	3	4	5
(4) 您容易感到害怕或受到惊吓吗?	1	2	3	4	5
(5) 您胁肋部或乳房腹痛吗?	1	2	3	4	5
(6) 您无缘无故叹气吗?	1	2	3	4	5
(7) 您咽喉部有异物感, 且吐之不出、咽之不下吗?	1	2	3	4	5

判断结果: ☐是 ☐倾向是 ☐否

平和质

请根据近一年的体验和感觉，回答以下问题	没有	很少	有时	经常	总是
(1) 您精力充沛吗？	1	2	3	4	5
(2) 您容易疲乏吗？ *	1	2	3	4	5
(3) 您说话声音无力吗？ *	1	2	3	4	5
(4) 您感到闷闷不乐吗？ *	1	2	3	4	5
(5) 您比一般人耐受不了寒冷（冬天的寒冷夏天的冷空调电扇） *	1	2	3	4	5
(6) 您能适应外界自然和社会环境的变化吗？	1	2	3	4	5
(7) 您容易失眠吗？ *	1	2	3	4	5
(8) 您容易忘事（健忘）吗？ *	1	2	3	4	5
判断结果： <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 倾向是 <input type="checkbox"/> 否					

计分方法（中华中医药学会标准）

①判定方法

回答《中医体质分类与判定表》中的全部问题，每一问题按5级评分，计算原始分及转化分，依标准判定体质类型。

原始分=各个条目的分会相加。

转化分数=[(原始分-条目数)/(条目数×4)]×100

②判定标准

平和质为正常体质，其他8种体质为偏颇体质。判定标准见下表。

平和质与偏颇体质判定标准表

体质类型	条件	判定结果
平和质	转化分≥60分	是
	其他8种体质转化分均<30分	
	转化分≥60分	基本是
	其他8种体质转化分均<40分	
	不满足上述条件者	否
偏颇体质	转化分≥60分	是
	转化分30-39分	倾向是
	转化分<30分	否

附录 D

缩略词表

Abbreviation

英文缩写	英文全称	中文译名
AGE/AGEs	advanced glycation end products	晚期糖基化终末产物
RAGE	receptor for advanced glycation	晚期糖基化终末产物受体
sRAGE	soluble receptor for advanced glycation end products	可溶性晚期糖基化终末产物受体
esRAGE	endogenous secretory receptor for advanced glycation end products	内源性分泌型晚期糖基化终末产物受体
HAMD	the Hamilton's Depression Scale,HAMD	汉密尔顿抑郁量表
TCM	Triditional Chinese Medicine	中医学
T2DM	Type 2 diabetic mellitus	2 型糖尿病
DNA	Deoxyribonucleic acid	脱氧核糖核酸
PCR	Polymerase chain reaction	多聚酶链反应
HRM	High-resolution melting analysis	高分辨率熔解曲线分析
EB	Ethidium bromide	溴化乙锭乙二胺
EDTA	Ethylenediamine tetraacetic acid	乙二胺四乙酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酶联免疫反应
BMI	Body mass index	体重指数
CHOL	Cholesterol	胆固醇
HDL	High-Density Lipoprotein	高密度脂蛋白
LDL	Low-Density Lipoprotein	低密度脂蛋白
TG	Triglyceride	甘油三脂
HMGB	High-mobility group box protein	人高迁移率族蛋白

致 谢

感谢导师陈刚教授在三年的硕士研究生生涯里，在学术方面和临床能力上对我的悉心教导！陈刚老师严谨的学术作风、高度的创新精神以及刻苦的工作、学习作风都深深影响着我。老师作为我前进的航标，无时无刻不在鞭策着我迈向更高的目标。本课题从选题、制定研究计划、病例收集及论文撰写过程都是在导师的精心指导下完成。

在省立医院临床实习期间，感谢福建省立医院内分泌科林丽香主任、侯建明主任、黄惠彬主任、温俊平主任、梁继兴主治医师、李连涛主治医师、林纬主治医师，中医科吕绍光主任、李红主任及心血管内科林皓平主任、王晓虎主任的指导和关心。

同门：吴玉连师姐、王春花师姐、沈梅芬师姐、陈清石、林适峰、彭淑珊、陈竹凤在生活、学习和课题等方面给予了热情的关心、支持和帮助，在此表示我衷心的感谢！

感谢福建中医药大学研究生部的各位老师，感谢福建省第二人民医院科教科，感谢福建省立医院科教科，感谢你们 2 年多对我的教育与培养。

谨此，向在本文中被引用过资料的国内外专家及参与本课题的所有患者及家属表示致敬！

感谢我亲爱的家人们对我生活上、学业上的理解和支持，谢谢！

文献综述

糖尿病与抑郁的相关性研究现状

糖尿病与抑郁的相关性是目前的研究热点之一,抑郁是糖尿病发生发展危险因素,而糖尿病使患者更易产生抑郁情绪,二者相互作用。

1 流行病学概况

近年来 2 型糖尿病并发抑郁的危害性越来越受到人们的重视,有研究显示 2 型糖尿病患者中抑郁症的发病率是正常人群的 2 倍^{[1]570},约 30% 的糖尿病患者存在不同程度的抑郁症状^[2],其中超过 10% 的患者有重度抑郁。^[3]一项有 60869 人参加的前瞻性研究表明有并发症的 2 型糖尿病患者抑郁症的发病率相对于没有并发症的 2 型糖尿病患者升高至 15.2%~19%^[4]。可见糖尿病及其并发症与抑郁可能具有共同的病理基础。

2 糖尿病与抑郁的相关病理生理机制

2.1 抑郁促进糖尿病病程进展

很多研究已证实,抑郁可促进糖尿病发生、发展。抑郁症增加 2 型糖尿病患者的死亡率和致残率。一项研究表明,排除人口学等其他因素的影响后,2 型糖尿病和抑郁症共存的致残率(7.15%)大于二者单独存在时致残率之和(3.0%, 2.42%)^[5]。

2.1.1 抑郁情绪影响

抑郁情绪增加糖尿病发生的风险且不利于糖尿病病情的控制。抑郁症患者进食不规律,体重增加、躯体活动减少,治疗的依从性差等因素能引起肥胖和胰岛素抵抗,这将增加 2 型糖尿病发生的危险或影响糖尿病患者的血糖控制。研究发现,并发抑郁症的糖尿病患者糖化血红蛋白水平比单纯糖尿病患者高 1.2%^{[6]619}。另外抑郁症使患者处理人际关系的能力及生活自理能力下降,这些使糖尿病健康生活管理得不到保障。有研究表明患有抑郁症的 2 型糖尿病患者急诊率及住院率升高,总的护理费和治疗费是没有抑郁症患者的 4.5 倍^[7]。

2.1.2 神经内分泌改变

抑郁症导致神经内分泌改变,特别是下丘脑-垂体-肾上腺轴和中枢神经系统功能的改变,进而引起氢化可的松和儿茶酚胺分泌增加及甘油三酯升高等变化。大量资料表明,抑郁症患者 5-羟色胺功能不足,而 5-羟色胺可降低血弹及摄食行为中碳水化合物和总能量的摄入,故抑郁症患者由于 5-羟色胺缺陷可加重糖尿病进展。临床观察证明选择性的 5-HT 再摄取抑制剂和促释放剂可增加胰岛素敏感性。

2.1.3 胰岛素抵抗

抑郁状态时下丘脑-垂体、肾上腺 (HPA) 轴失调,皮质醇分泌增加,降低了葡萄糖的利用,促进了糖异生,同时拮抗胰岛素抑制血糖的利用,从而增加胰岛素抵抗,降低了胰岛素敏感性^[8]。Chiba 等发现,和无抑郁症者相比,抑郁症患者常表现为糖耐量正常,而胰岛素敏感性降低和胰岛素抵抗程度增强^[9]。

2.1.4 抑郁症促进动脉粥样硬化

抑郁尤其增加糖尿病微血管及大血管并发症的发生^[10]。抑郁症诱发的神经内分泌如肾上腺皮质轴或自主神经系统活性的增高引起患者腹部脂肪沉积,血浆三酰甘油和胰岛素升高,这些都是 2 型糖尿病发生的危险因素。有研究^[11]表明糖尿病合并抑郁障碍的 TG、TC 和 LDL-C 高于糖尿病非合并抑郁障碍组,而 HDL-C 则相反,其机制可能与胰岛素抵抗造成一系列脂质代谢的紊乱有关。而脂质代谢紊乱促进动脉粥样硬化发生发展,这或许抑郁导致糖尿病血管并发症增多的原因。另外黄晓萍等人的研究还发现 2 型糖尿病抑郁障碍组 hsCRP 明显高于无抑郁障碍组。而大量研究显示慢性炎症反应在动脉粥样硬化的发生、发展中起重要作用,故炎症反应可能是抑郁导致糖尿病血管并发症增多

的另一因素。

2.1.5 抗精神病药物亦可引起血糖升高

部分抗抑郁药物和其他抗精神病药物通过抑制胰岛素的释放引起胰岛素抵抗和葡萄糖的利用受损,同时引起血脂升高、体质量增加,与葡萄糖调节功能异常交互作用。杨广声等^[12]通过对住院精神病患者体质量指数、血糖、血脂等的变化及影响因素的回顾性调查分析,发现抗精神病药引起血糖升高达 10.9%,而且服用抗精神病药的病程越长、年龄越大越易引起血糖升高,非典型精神病药氯氮平引起血糖升高大于典型抗精神病药。美国 FDA 于 2004 年在 6 种非典型药的瓶签上加以警告:引起高血糖和糖尿病,6 种药物分别是氯氮平、奥氮平、利培酮、喹硫平、齐拉西酮、阿立哌唑。

2.2 糖尿病患者更容易产生抑郁情绪

研究表明 2 型糖尿病患者中抑郁症的患病率至少是普通人群中抑郁症患病率的 2 倍^{[1]570}。糖尿病的治疗往往要打破原有的生活规律和饮食习惯,限制患者的生活自由,患糖尿病后对生活的影响以及经济负担等诸多方面的因素,均会导致抑郁症或焦虑症发生或加重。糖尿病慢性并发症的出现使糖尿病患者的生存质量下降,也加重患者的抑郁情绪,导致抑郁的高发。其中糖尿病合并周围神经病变者更容易发生心理社会问题,国外有研究显示,DPN 患者抑郁的患病率为 24.5%~28.4%^[13],糖尿病周围神经病变者长期的远端肢体的疼痛,感觉异常,功能障碍使患者身体和心灵备受折磨,这或许是 DPN 患者抑郁的患病率升高的原因。超重和肥胖亦是糖尿病并发抑郁的相关危险因素之一。研究发现,体重指数高的糖尿病患者患抑郁症的风险明显增加^{[6]619}。这可能与胰岛素抵抗有关。

Lustman 等^[14]认为,糖尿病患者长期高血糖可导致应激样激发表现为血浆皮质醇、胰高血糖素、生长激素的增多等,并推测可能引发皮质醇活性的改变。国外的研究表明,海马为 HPA 轴负反馈调节中枢大脑边缘系统的组成部分,损伤海马可使 HPA 轴对多种应激原的敏感性增强,形成 HPA 轴亢进的恶性循环,血皮质醇水平异常增高,高水平的皮质醇与海马内的糖皮质激素受体(GR)结合,损伤海马及蓝斑等处,使患者认知障碍,产生情绪低下、失眠等抑郁症状。

3 中医方面

糖尿病属于中医“消渴”范畴,抑郁症属中医“郁证”。消渴病的基本病机为阴津亏耗,燥热偏盛,日久伤阴耗气而至气阴两虚,在此基础上出现气机郁滞,肝失条达,以致肝气郁结、肝郁化火而成气郁、火郁,并可演变出血郁、痰郁、湿郁等病理变化。白小林等^[15]采用养阴清郁汤(北沙参、柴胡、半夏、白芍、赤芍、麦冬、牡蛎、山药、甘草)治疗 2 型糖尿病合并抑郁症,杜积慧等^[16]用生脉饮丹栀逍遥散加减治疗糖尿病后抑郁,均取得了较满意的效果。

4 总结

综上,糖尿病与抑郁相关性涉及流行病学,神经内分泌,生物化学等方面,抑郁促进糖尿病的发生发展,糖尿病使抑郁情绪增加,糖尿病合并抑郁患者的及时筛查和正确治疗将有助于糖尿病的控制,延缓并发症的发展,提高患者生活质量,反之血糖及糖尿病并发症的积极控制将有助于减少抑郁情绪。

参考文献

- [1].Chou K.L.,Chi I.,2005,“Prevalence of Depression Among Elderly Chinese With Diabetes”,*Int JoGeriatr Psychiatry*, Vol.20,Jun.,PP570-572.
- [2].Anderson P.D.,Freedland K.E.,Clause R.E.,et al.,2001,“The Prevalence of Comorbid Depression in Adults with Diabetes:a Meta-analysis”,*Diabetes Care*,Vol.24,Jun.,PP1069-1078.
- [3].Efede L.E.,Zheng D.,2003,“Independent Factors Associated with Major Depressive Disorder in a National Sample of Individuals with Diabetes”,*Diabetes Care*, Vol.26,Jan.,PP104-111.

- [4].Engum A.,Mykletun A.,Midthjell K.,et al.,2005,“Depression and Diabetes:a Large Population-based Study of Sociodemographic,Lifestyle,and Clinical Factors Associated with Depression in Type 1 and Type 2 Diabetes”, *Diabetes Care*, Vol.28,Aug.,PP1904-1909.
- [5].Egede L.E.,2004,Diabetes,Major Depression,and Functional Disability among U.S. Adults”,*Diabetes Care*, Vol.27,Feb.,PP421-428.
- [6].Singh P.K.,Looker H.C.,Hanson R.L.,et al.,2004,“Depression,Diabetes,and Glycemic Control in Pima Indians”,*Diabetes Care*, Vol.27,Feb.,PP618-619.
- [7].Ciechanowski P.S.,Katon W.J.,Russo J.E.,et al.,2000,“Depression and Diabetes:Impact of Depressive Symptoms on Adherence,Function and Costs”,*Arch Intern Med*, Vol.160,Nov.,PP3278-3285.
- [8].Lustman P.J.,Anderson R.J.,Freedland K.E.,et al.,2000,“Depression and Poor Glycemic Control:a Meta 2 Analytic Review of the Literature ”,*Diabetes Care*, Vol.23,Jul.,PP934-942.
- [9].Chiba M.,Suzuki S.,Hinokio Y.,et al.,2000,“Tyrosine Hydmylase Gene Micro-satellite Polymorphism Associated with Insulin Resistance in Depressive Disorder”,*Metabolism*, Vol. 49,Sep.,PP1145-1149.
- [10].Ciechanowski P.S.,Katon W.J.,Russo J.E.,et al.,2000,“Depression and Diabetes:Impact of Depressive Symptoms on Adherence,Function and Costs”,*Arch Intern Med*, Vol.160,Nov.,PP3278-3285.
- [11].黄晓萍,姜维洁,陈同钧,等.2 型糖尿病合并抑郁障碍患者 C 反应蛋白和血脂检测的意义[J].中国微循环,2008,3(12):173-174.
- [12].杨广声,娄素琴,钱东丽.抗精神病药引起血糖升高相关因素分析[J].中国医院药学杂志,2006,26(2):191-192.
- [13].Vileikyte L.,Peyrot M.,Gonzalez J.S.,2009,“Predictors of Depressive Symptoms is Persons with Diabetic Peripheral Neuropathy: a Longitudinal Study”,*Diabetologia*, Vol.52,PP1265-1273.
- [14].Lustman P.J.,Clouse S.R.,2005,“Depression in Diabetes Patients:the Relationship between Mood and Glycemic Control”,*J Diabetes Comlications.*, Vol. 19,PP113-122.
- [15].白小林.养阴清郁汤治疗糖尿病合并抑郁 47 例[J].陕西中医,2007,28(8):999-1000.
- [16].杜积慧,于文娟,于风云.生脉饮合丹栀逍遥散加减治疗糖尿病后抑郁症 44 例临床研究[J].世界中医药,2012,7(1):14-15.

作者简介

1.一般情况：郑燕慧，女，汉族，1987 年 10 月生，福建省永春县人。

2.学习经历：

2006.9—2011.7 福建中医药大学中医学专业本科毕业，获中医学学士学位；

2011.7—2013.7 福建中医药大学中西医结合临床专业攻读临床医学硕士学位；

3.在校攻读期间参加科研项目：

参加 2 型糖尿病合并抑郁患者中医体质及 RAGE G82S 基因多态性相关性研究及全国难治性高血压流行病学调查等。

4.在校攻读期间发表学术论文：

郑燕慧，陈刚 糖尿病与抑郁的相关性研究现状[J].福建中医药大学学报(增刊).2012,22(119):167-168.

郑燕慧，陈刚等 多发内分泌腺瘤病 6 例临床分析[J].中华内分泌代谢杂志.2013,29(6):28-31.