

本文引用格式:袁正玮,马莉莉,孟小靖,等.抑郁症患者甲状腺素水平紊乱与生物节律之间的关系[J].安徽医学,2023,44(5):497-500.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.05.001

· 焦虑抑郁的非药物治疗 ·

抑郁症患者甲状腺素水平紊乱与生物节律之间的关系

袁正玮 马莉莉 孟小靖 余涛 张许来

[摘要] 目的 探讨抑郁症患者甲状腺激素水平紊乱和生物节律紊乱之间的关系,为患者的治疗提供参考依据。方法 连续纳入2020年6月至2022年3月在安徽省精神卫生中心就诊的抑郁症患者90例,同期纳入90例健康对照人群。比较两组对象神经精神生物节律评定晤谈(BRIAN)评定得分、血清甲状腺激素水平的差异,并分析BRIAN评分与甲状腺激素水平的相关性。结果 与对照组相比,抑郁症患者BRIAN总分、睡眠、活动、社交、进食、夜间活动、昼夜节律颠倒评分增高($P<0.05$),早晨活动评分降低($P<0.05$)。抑郁症组促甲状腺激素(TSH)水平升高,四碘甲状腺氨酸(TT4)、游离四碘甲状腺氨酸(FT4)、游离三碘甲状腺氨酸(FT3)水平降低($P<0.05$)。相关性分析提示,TSH水平与BRIAN总分呈正相关,TT4及FT4水平与BRIAN总分呈负相关,而TT3及FT3与BRIAN评分无相关性。线性回归分析提示,TSH水平升高、FT4水平降低是影响抑郁症患者生物节律紊乱的危险因素。结论 抑郁症患者生物节律紊乱与甲状腺功能密切相关。

[关键词] 抑郁症;生物节律;甲状腺激素

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.05.001

Relationship between disturbed thyroxine levels and biorhythms in patients with depression

YUAN Zhengwei^{1,2}, MA Lili², MENG Xiaojing², YU Tao², ZHANG Xulai^{1,2}

1.Affiliated Psychological Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

2.Anhui Mental Health Center, Hefei Fourth People's Hospital, Anhui Clinical Research Center for mental disorders, Hefei 230022, China

Funding project:Supported by the Anhui Provincial Key Research and Development Project (No.201904a0702009), Anhui Provincial Central Leading Local Science and Technology Development Special Foundation (No.S2020b07030004)

Corresponding author:Zhang Xulai, Xulai Zhang@ahmhcentre.com

[Abstract] **Objective** The aim of this study was to investigate the correlation between biorhythm disturbances and serum thyroid hormones level in patients with depression. **Methods** Ninety patients with depression who were hospitalized at Anhui Mental Health Centre from June 2020 to March 2022 were consecutively included, and 90 healthy controls were included during the same period. The Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN) was used to assess biological rhythms. **Results** Compared with controls, patients with depression had significantly higher BRIAN total score, sleep domain, activity domain, social domain, eating domain, nocturnal activity, and circadian rhythm reversal scores ($P<0.05$) and significantly lower morning activity scores ($P<0.05$). Serum thyrotropin (TSH) levels were significantly higher and total thyroxine (TT4), free thyroxine (FT4) and free triiodothyronine (FT3) levels were significantly lower in the depression group. Correlation analysis suggested that TSH levels were positively correlated with BRIAN total scores, TT4 and FT4 levels were negatively correlated with BRIAN total scores, while TT3 and FT3 were not correlated with BRIAN scores. Linear regression analysis suggested that elevated TSH levels and reduced FT4 levels were risk factors for biorhythm disturbances in depressed patients. **Conclusions** Biorhythm disturbances in depressed patients are closely related to serum thyroid hormone level.

[Key words] Depression; Biological rhythm; Thyroid hormone

抑郁症是一类以显著而持久的情绪低落、活动能力减退、思维与认知功能迟缓为主要临床特征的情感性精神障碍,该病具有高患病率、高致残率、高复发率

及高疾病负担的特点,成年人终生患病率高达6.5%~21.0%^[1]。研究^[2-3]发现,生物节律紊乱在抑郁症患者中普遍存在,主要表现为睡眠觉醒周期紊乱、情绪日间

基金项目:安徽省科技厅重点研究与开发计划项目(编号:201904a0702009),安徽省中央引导地方科技发展专项资金(编号:S2020b07030004)

作者单位:230022 安徽合肥 安徽医科大学附属心理医院/安徽省精神卫生中心/合肥市第四人民医院/安徽省精神心理疾病临床医学研究中心

通信作者:张许来, Xulai Zhang@ahmhcentre.com

变化和季节性波动、食欲变化以及日常生活功能改变,并与抑郁症的起病、预后、社会功能等密切相关。因此,在抑郁症的临床诊疗过程中应该重视生物节律紊乱,寻找客观的生物学指标评价生物节律紊乱的改变有重要意义。神经内分泌反馈调节系统异常,如下丘脑-垂体-甲状腺(hypothalamus-pituitary-thyroid, HPA)轴是抑郁症及生物节律紊乱发病的重要病理基础^[3-4]。抑郁症发生和进展与甲状腺激素水平密切相关^[5-6],但抑郁症生物节律紊乱与血清甲状腺激素水平的关系仍不明确。本研究利用神经精神生物节律评定晤谈(Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry, BRIAN)全面评估抑郁症患者生物节律紊乱情况,探讨抑郁症患者生物节律紊乱与甲状腺激素水平的关联性,以期对抑郁症的治疗提供新的策略及思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 抑郁组 连续纳入2020年6月至2022年3月在安徽省精神卫生中心住院治疗的抑郁症患者。入组标准:①符合精神障碍诊断与统计手册第5版(diagnostic and statistical manual of mental disorder, fifth edition, DSM-5)抑郁症的诊断标准^[7];②年龄 ≥ 18 岁;③汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)-24项 ≥ 20 分^[8];④自愿参加本研究。排除标准:①伴有其他精神障碍者;②合并神经系统疾病及其他影响认知功能的器质性脑病和严重全身性疾病;③妊娠期及哺乳期女性。本研究共纳入90例抑郁症患者,其中男性30例,女性60例;年龄18~58岁,平均(34.7 \pm 12.3)岁。

1.1.2 对照组 于2020年8月至2021年8月在安徽省精神卫生中心附近居住的健康居民,入组标准:①不符合DSM-5任何精神障碍诊断标准;②年龄 ≥ 18 岁;③居民均自愿参加本研究。排除标准:①合并神经系统疾病及其他影响认知功能的器质性脑病和严重全身性疾病;②妊娠期及哺乳期女性。本研究共纳入健康对照90例,其中男性28例,女性62例;年龄18~59岁,平均(33.4 \pm 9.8)岁。本研究经安徽省精神卫生中心伦理委员会批准(审批号:2020-11-01)。研究对象本人及其监护人自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 收集所有纳入研究对象的年龄、性别、婚姻状况(已婚、未婚)、受教育年限(文盲及小学、初中及高中、大专以上)、就业情况、抗抑郁治疗情况(如口服选择性5-羟色胺再摄取抑制剂)、身高、体质量,并计算身体质量指数(body mass index, BMI)。

1.2.2 量表评估 由2名具有主治医师及以上职称的精神科医师同时对研究对象进行BRIAN^[9]评定,病例组于入院当日进行评定,2名评定者评定前均经过一致性培训(评定结果Kappa值=0.86)。BRIAN于2009年由Giglio等^[5]首次提出,该量表简单易行,内容全面。BRIAN评定量表共21项条目,每项条目得分为1分(从来没有)、2分(偶尔)、3分(有时)、4分(经常),共计84分;根据生物节律范围可分为睡眠(5~20分)、活动(5~20分)、社交(4~16分)、饮食(4~16分)、生物钟(包括夜间活跃、早晨活跃、昼夜节律颠倒,3~12分)。

1.3 观察指标及检测方法 空腹状态下采集患者晨起肘正中静脉血,离心后取上层血清。采用罗氏Elec-sys 2010电化学发光全自动免疫分析仪检测促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、四碘甲状腺氨酸(total thyroxine, TT4)、三碘甲状腺氨酸(total triiodothyronine, TT3)、游离四碘甲状腺氨酸(free thyroxine, FT4)和游离三碘甲状腺氨酸(free triiodothyronine, FT3)水平。试剂的配制和操作步骤均严格按照说明书进行,本仪器的激素正常值范围如下:TSH(0.27~4.20) μ IU/mL、TT4(5.10~14.10) μ g/dL、TT3(0.80~2.00)ng/mL、FT4(0.93~1.70)ng/dL、FT3(2.00~4.40)pg/mL。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行数据分析。计数资料采用频数或率表示,采用 χ^2 检验进行统计学分析;计量资料符合正态分布,采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;偏态分布计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用Wilcoxon秩和检验。相关性分析采用Pearson相关分析。采用逐步多元线性回归分析抑郁症患者生物节律紊乱的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 抑郁组与对照组的性别分布、年龄、BMI、婚姻状况、受教育年限、就业情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。所有抑郁组患者均接受选择性5-羟色胺再摄取抑制剂治疗。

2.2 量表评分比较 与对照组相比,抑郁组患者BRIAN总分、睡眠、社交、进食、夜间活动、昼夜节律颠倒评分均升高;对照组早晨活动评分高于抑郁组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 甲状腺激素水平比较 与对照组相比,抑郁组患者TSH水平升高;TT4、FT4、FT3水平降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 甲状腺激素与量表评分的相关性 在抑郁组患者中,TSH与BRIAN总分、BRIAN睡眠、BRIAN活动、

表 1 抑郁组和对照组基线资料比较

指标	抑郁组(n=90)	对照组(n=90)	t/χ^2 值	P值
性别(男/女,例)	30/60	28/62	0.102	0.750
年龄(岁)	33.43±9.80	34.66±14.29	0.973	0.332
BMI	22.74±3.74	23.06±3.58	0.566	0.572
婚姻状况[例(%)]			0.093	0.761
已婚	55(61.1)	53(58.9)		
未婚	35(38.9)	37(41.1)		
教育年限[例(%)]			1.962	0.375
文盲及小学	12(13.3)	16(17.8)		
初中及高中	48(53.3)	52(57.8)		
大专以上	30(33.3)	22(24.4)		
就业情况[例(%)]			0.356	0.551
就业	41(45.6)	45(50.0)		
无业	49(54.4)	45(50.0)		

注: BMI 为身体质量指数。

表 2 抑郁组和对照组 BRIAN 评分比较

指标	抑郁组(n=90)	对照组(n=90)
BRIAN 总分	56.61±9.52	12.33±9.34
BRIAN 睡眠	14.60±2.89	2.40±1.65
BRIAN 活动	13.96±4.09	2.30±1.65
BRIAN 社交	10.92±3.25	1.99±1.72
BRIAN 进食	9.71±2.92	1.79±1.50
夜间活动	3.00(3.00, 4.00)	1.00(0.00, 2.00)
早晨活动	1.00(0.00, 2.00)	2.00(1.00, 2.00)
昼夜节律颠倒	3.00(2.00, 3.00)	1.00(0.00, 2.00)

注: BRIAN 为神经精神生物节律评定晤谈。

表 3 抑郁组和对照组甲状腺激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	抑郁组(n=90)	对照组(n=90)	t值	P值
TSH(μ IU/mL)	2.60±1.56	2.05±1.15	-2.694	0.008
TT4(μ g/dL)	8.76±1.72	9.50±2.59	2.265	0.025
TT3(ng/mL)	1.33±0.42	1.40±0.34	1.281	0.202
FT4(ng/dL)	1.27±0.25	1.36±0.31	2.172	0.031
FT3(pg/mL)	2.83±0.67	3.08±0.69	2.551	0.012

注: TSH 为促甲状腺激素, TT4 为四碘甲状腺氨酸, TT3 为三碘甲状腺氨酸, FT4 为游离四碘甲状腺氨酸, FT3 为游离三碘甲状腺氨酸。

BRIAN 社交评分呈正相关, TT4 与 BRIAN 总分、BRIAN 进食评分呈负相关, FT4 与 BRIAN 总分、BRIAN 社交、BRIAN 进食评分呈负相关($P<0.05$); 而 TT3 及 FT3 与 BRIAN 评分无相关性。见表 4。

2.5 多元线性回归分析 BRIAN 总分的影响因素 以 BRIAN 总分(连续变量)为因变量, 以 TSH(连续变量)、TT4(连续变量)、TT3(连续变量)、FT4(连续变量)、FT3(连续变量)、年龄(连续变量)、性别(男=1, 女=0)、BMI(连续变量)为自变量, 经单因素分析有意义的混杂因

表 4 甲状腺激素水平与 BRIAN 量表评分的相关性

指标	TSH		TT4		TT3	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
BRIAN 总分	0.367	<0.001	-0.227	0.032	0.019	0.856
BRIAN 睡眠	0.506	<0.001	-0.119	0.263	0.020	0.854
BRIAN 活动	0.242	0.021	-0.034	0.748	-0.065	0.540
BRIAN 社交	0.316	0.002	-0.136	0.200	0.047	0.661
BRIAN 进食	-0.042	0.691	-0.225	0.033	-0.006	0.955

指标	FT4		FT3	
	r值	P值	r值	P值
BRIAN 总分	-0.247	0.019	0.118	0.266
BRIAN 睡眠	-0.067	0.531	0.109	0.304
BRIAN 活动	-0.162	0.127	0.027	0.798
BRIAN 社交	-0.219	0.038	0.049	0.648
BRIAN 进食	-0.208	0.049	0.148	0.165

注: BRIAN 为神经精神生物节律评定晤谈, TSH 为促甲状腺激素, TT4 为四碘甲状腺氨酸, TT3 为三碘甲状腺氨酸, FT4 为游离四碘甲状腺氨酸, FT3 为游离三碘甲状腺氨酸。

素采用强迫引入法进入模型, 结果显示, TSH 水平升高、FT4 水平降低是影响抑郁症患者 BRIAN 总分的影响因素($P<0.05$)。见表 5。

表 5 BRIAN 总分影响因素的多元线性回归分析

指标	回归系数	标准误	标准化回归系数	t值	P值
常量	22.289	9.686		3.346	0.001
TSH	1.351	0.634	0.221	2.260	0.027
FT4	-8.706	3.852	-0.228	-2.130	0.036

注: BRIAN 为神经精神生物节律评定晤谈, TSH 为促甲状腺激素, FT4 为游离四碘甲状腺氨酸。

3 讨论

抑郁症发病机制的神经内分泌功能紊乱学说主要包括下丘脑-垂体-肾上腺轴异常和 HPA 轴异常^[10-11]。近年来, 抑郁症与 HPA 轴之间的关系备受关注。与既往多数研究^[5-6]相一致, 本研究发现抑郁症患者 TSH 水平高于对照组, 而 TT4、FT4、FT3 水平低于对照组, 且 TSH、TT4、FT4 与抑郁症的严重程度相关。导致抑郁症患者甲状腺激素水平产生变化的可能机制是慢性应激导致血浆皮质醇水平升高, 5-羟色胺水平降低, 从而激活下丘脑神经元, 导致促甲状腺素释放激素增加, 刺激 TSH 分泌增加, 但在应激状态下或甲状腺激素的失代偿机制下, 导致 T4 生成减少, 且 T3 合成酶受到抑制, 导致 T4 向 T3 转化减少。但也有学者发现, 抑郁症患者 T3 水平升高^[12], 或抑郁症与甲状腺激素水平无关^[13]。这些有争议的结果, 考虑与以下几方面原因有关: 首先, 药物的影响。研究^[14]证实应用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂可以降低 T3、T4 水平, 但对 TSH 无

显著影响,本研究中所有的抑郁症患者均口服选择性5-羟色胺再摄取抑制剂,因此,在一定程度上可能降低了T3、T4的水平。其次,甲状腺激素的代偿机制,当神经递质紊乱后,在疾病早期,由于机体的正性调节作用使得抑郁症患者的甲状腺激素水平增加,但是长期的代偿状态会发展为失代偿,逐渐发展为甲状腺激素水平降低^[15]。再次,抑郁症的分类不同,单相抑郁与双相抑郁患者的甲状腺激素水平存在显著差异^[16]。

本研究发现,TSH、FT4是影响抑郁症生物节律紊乱的重要因素,其中睡眠节律紊乱、社交活动减少可能是导致甲状腺激素异常的重要原因之一。Orth等^[17]发现存在睡眠剥夺的抑郁症患者分泌更多具有正常生物活性的TSH。Nazem等^[18]将83例健康受试者按照睡眠质量分组,TSH在睡眠不佳组中显著升高。动物试验^[19]发现,短期的社会隔离可导致TSH显著升高。上述研究均证实了睡眠障碍及社交活动对于甲状腺激素水平的影响。当然,抑郁症本身也存在HPA轴分泌节律异常。研究^[20]发现,抑郁症患者中TSH的昼夜节律分泌峰变得平坦。

综上所述,甲状腺激素水平的改变在评估抑郁症的严重程度和生物节律紊乱方面有重要作用,但二者之间的具体机制仍不明确,有待进一步探讨。

参考文献

- [1] BROMET E, ANDRADE L H, HWANG I, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode [J]. *BMC Med*, 2011, 9(1):90.
- [2] LUNSFORD-AVERY J R, GONÇALVES B, BRIETZKE E, et al. Adolescents at clinical-high risk for psychosis: Circadian rhythm disturbances predict worsened prognosis at 1-year follow-up[J]. *Schizophr Res*, 2017, 189(3):37-42.
- [3] 中国抑郁障碍协作组. 伴生物节律紊乱特征抑郁症临床诊治建议[J]. *中华精神科杂志*, 2019, 52(2): 7.
- [4] ZHU L, YU J, ZHANG W, et al. Research progress on the central mechanism underlying regulation of visceral biological rhythm by per2 (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(5): 2241-2248.
- [5] 赵连俊, 甘雪, 邓健, 等. 甲状腺功能与抑郁症患者抑郁程度相关性分析[J]. *徐州医科大学学报*, 2019, 39(7): 534-536.
- [6] ZHOU Y, MA Y, WU Q, et al. Comparison of thyroid hormone levels between patients with major depressive disorder and healthy individuals in China[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12(10):750749.
- [7] EDITION F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[J]. *Am Psychiatr Assoc*, 2013, 21(8):691-643.
- [8] HAMILTON M. Development of a rating scale for primary depressive illness[J]. *Br J Soc Psychol*, 1967, 6(4):278 - 296.
- [9] GIGLIO L M, MAGALHAES P V, ANDREAZZA A C, et al. Development and use of a biological rhythm interview[J]. *J Affect Disord*, 2009, 118(1/2/3): 161-165.
- [10] DING Y, WEI Z, YAN H, et al. Efficacy of treatments targeting hypothalamic-pituitary-adrenal systems for major depressive disorder: a meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 10(2): 732157.
- [11] ZHU Y, WU X, ZHOU R, et al. Hypothalamic-pituitary-end-organ axes: hormone function in female patients with major depressive disorder[J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37(8): 1176-1187.
- [12] KAMBLE M T, NANDEDKAR P D, DHARME P V, et al. Thyroid function and mental disorders: an insight into the complex interaction[J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(1): 11-14.
- [13] COSTACHE A, RIZA A L, POPESCU M, et al. TSH and T4 levels in a cohort of depressive patients[J]. *Curr Health Sci J*, 2020, 46(2): 117-122.
- [14] CAYE A, PILZ L K, MAIA A L, et al. The impact of selective serotonin reuptake inhibitors on the thyroid function among patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2020, 33(5):139-145.
- [15] BOCCHETTA A, LOVISELLI A. Lithium treatment and thyroid abnormalities[J]. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2006, 2(4):23.
- [16] WYSOKIŃSKI A, KŁOSZEWSKA I. Level of thyroid-stimulating hormone (TSH) in patients with acute schizophrenia, unipolar depression or bipolar disorder[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(7): 1245-1253.
- [17] ORTH D N, SHELTON R C, NICHOLSON W E, et al. Serum thyrotropin concentrations and bioactivity during sleep deprivation in depression[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58(1): 77-83.
- [18] NAZEM M R, BASTANHAGH E, EMAMI A, et al. The relationship between thyroid function tests and sleep quality: cross-sectional study[J]. *Sleep Sci*, 2021, 14(3): 196-200.
- [19] MITYUKOVA T A, CHUDILOVSKAYA E N, BASALAI A A. Reactivity of the thyroid system to short-term stress in wistar rats with visceral obesity and restricted social activity[J]. *J Evol Biochem Physiol*, 2022, 58(2): 465-475.
- [20] CHATZITOMARIS A, HOERMANN R, MIDGLEY J E, et al. Thyroid allostasis-adaptive responses of thyrotropic feedback control to conditions of strain, stress, and developmental programming[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8(4):163.

(2022-11-01收稿)

(本文编校:刘菲,张迪)