

甲状腺相关激素在抑郁症中的作用及变化

王晓宇

作者单位: 100096 北京, 北京回龙观医院检验科

通讯作者: 王晓宇, Email: bywxy2008@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2018.01.019

【摘要】 甲状腺功能异常常常会导致情绪和认知方面的问题, 有时甚至会伴有抑郁症状。近年来, 国内外的文献资料和临床实践均表明, 甲状腺激素和抑郁症之间存在关联。为进一步了解甲状腺常规激素以及一些自身抗体类激素等在抑郁症患者体内的表达水平(包括抑郁症状改善后这些激素相对应的变化)和参与抑郁治疗的情况, 众多学者进行了一系列的研究, 以探明抑郁症的发生和治疗以及与甲状腺相关激素的可能关系。但有部分结论并不一致, 现就相关研究近况进行综述。

【关键词】 抑郁症; 甲状腺激素; 抗抑郁治疗

Effect change of thyroid related hormones in depression

Wang Xiaoyu. Department of Clinical Laboratory, Beijing Huilongguan Hospital

Corresponding author: Wang Xiaoyu, Email: bywxy2008@163.com

【Abstract】 Thyroid dysfunction often leads to emotional and cognitive problems and sometimes it may even be accompanied by depression symptoms. In recent years, both domestic and foreign literatures and clinical practices have shown that thyroid hormone and depression are interrelated. In order to further realize the expression levels of thyroid routine hormones, some autoantibody parahormones, etc in the body of depressed patients (including the corresponding changes of these hormones after improvement of depressive symptoms) and their participation situation in treatment of depression, a great number of scholars have carried out a series of studies to explore the occurrence and treatment of depression and possible relationships between the disease and thyroid related hormones. However, some conclusions are not in accord with one another, so we have reviewed and summarized the recent related studies.

【Key words】 Depression; Thyroid hormone; Antidepressant treatment

被誉为“世界第一号心理杀手”的抑郁症是一组以心境持续性低落为基本特征的精神障碍疾病, 可伴有思维和行为的改变, 同时也是一类发作性疾病。根据有无躁狂发作, 可以将重性抑郁障碍分为单相抑郁和双相抑郁。只有抑郁发作者, 称为单相抑郁障碍; 既有抑郁发作又有躁狂发作者, 称为双相抑郁障碍。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)最新研究表明, 全球有超过 3 亿名抑郁症患者, 占比高达 4%。中国患有抑郁症的人数超过 9 000 万。预计到 2020 年抑郁症将成为人类负担的第二大疾病, 到 2030 年将直线上升为第一大疾病。因此人们对抑郁症的发病及治疗等的关注度越来越高。有研究发现, 甲状腺功能减退(甲减)患者因出现乏力、嗜睡、记忆力减退、常伴有抑郁情绪等症状, 在临床诊断中有被误认为抑郁症的情况^[1-3]。除此之外也有文献指出, 甲状腺功能亢进(甲亢)患者随病情好转, 其抑郁发病率会增加; 当出现甲减时, 发病率会超过 50%^[4]。这些均表明甲状腺和抑郁症之间可能存在一定的相关性, 现将两者之间关系的研究成果进行综述。

1 甲状腺相关激素在抑郁症中的存在水平

1.1 甲状腺常规激素包括甲状腺功能 5 项〔三碘甲状腺原

氨酸(T3), 甲状腺素(T4), 游离 T3(FT3), 游离 T4(FT4), 促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)]与抑郁症甲状腺功能 5 项作为甲状腺相关疾病检测的一组常规项目, 在甲状腺疾病患者体内常表达异常。近年来又有研究发现, 甲状腺常规激素在抑郁症患者中也有升高或降低的表现。抑郁症患者甲状腺功能与正常人比较有一定差异, 可能提示抑郁症与甲状腺激素水平的变化在某种程度上存在一定的相关性^[5]。Chueire 等^[6]发现, 高 TSH 的患者部分发生了抑郁症, 同时, 被诊断为抑郁症的患者体内 TSH 升高。张敏等^[7]以 3 个月内未接受药物治疗的 56 例抑郁症患者与正常对照组比较发现, T3 和 T4 明显低于对照组, 以 T3 降低最为明显。上述两个研究表明, 在抑郁症患者体内存在 TSH 的升高或 T3、T4 的降低, 而甲减患者在临床诊断中也有此结果。还有资料显示, 63.5% 的亚临床甲减患者存在不同程度的抑郁症状^[8]; 而 8%~25% 的抑郁患者也有不同程度的隐性甲减^[9]。

李颖等^[10]将 149 例伴有抑郁症状的急诊留观患者按是否为抑郁症分为抑郁组和非抑郁组, 通过测定甲状腺激素进行分析得出, 抑郁组 FT4、总 T4(TT4)水平明显低于非抑郁组(均 $P < 0.05$), 而抑郁组汉密尔顿抑郁量表

(hamilton depression scale, HAMD) 总分与 FT4 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。作者推测非抑郁症组虽有抑郁情绪,但是在精神症状中不占主导地位,持续时间短,机体代偿,因此甲状腺激素变化程度不大;此外还提示甲状腺功能的变化不仅会影响抑郁症患者情绪的变化,还可能是抑郁症的发病原因之一。TT4 是甲状腺分泌的主要产物, FT4 又是 T4 的生理活性形式,因此这可能会是抑郁症与甲状腺激素水平关联的一个主要因素,李颖等^[10]的研究也提示, FT4 水平可能会反映抑郁症患者的病情严重程度。

抑郁症发病的表现以及类型并不单一,临床上以情绪低落、思绪迟缓、言语动作减少等的单相抑郁症,也有伴随躁狂发作的双相抑郁症。一项中国人群与 TSH 关系的 Meta 分析显示,单相抑郁症组的 TSH 水平低于对照组,而双相抑郁症组 TSH 水平与对照组比较差异无统计学意义;但排除纯粹为首发病例的研究文献后,双相抑郁症组的 TSH 水平低于对照组,差异有统计学意义^[11]。

王小泉等^[12]也在研究单相、双相抑郁症血清甲状腺激素比较中发现,单相抑郁症组血清 FT3 低于双相抑郁症组及正常对照组,双相抑郁症组 FT4 高于单相抑郁症组及正常对照组。提示单相抑郁症患者可能伴有甲减,而双相抑郁症患者可能不伴有明显的甲减,此外血清 FT4 可能是双相抑郁症的生物学标记。

1.2 反 T3 (rT3) 与抑郁症 rT3 与 T3 在化学结构上是异构体,但 T3 是参与机体代谢的重要激素,该过程消耗氧,而 rT3 则几乎无生理活性。rT3 增加、T3 减少可降低机体对氧和能量的消耗,是机体的一种保护性机制。有资料显示, rT3 在非甲状腺疾病综合征中可升高^[13],而精神性疾病是非甲状腺疾病的起因之一,所以探究两者的关系有一定临床意义。

邓涛^[14]进行了一项纳入 36 例抑郁症患者(抑郁症组)以及 40 例正常体检者(健康对照组)的研究,测定 rT3 和常规甲状腺激素。抑郁症组又分为轻度抑郁症组与严重抑郁症组。结果显示,抑郁症组 rT3 水平显著高于健康对照组;在抑郁症组中,重度抑郁症组的 rT3、T3、FT3 与轻度抑郁症组比较具有显著差异,其中长期抑郁症患者的 rT3 水平显著升高 ($P < 0.01$), T3 以及 FT3 水平则相对明显降低,而两组间血清 TSH、T4、FT4 比较则无明显差异。可见 rT3 也可作为抑郁症患者的诊断提供一定的辅助参考, rT3 联合 T3、FT3 含量的监测可能会对抑郁症患者的病情判断有帮助。

王磊等^[15]的研究也发现,压力引发抑郁症的患者的血清 rT3 高于对照组。早些年 Kirkegaard 等^[16]对单相抑郁症患者进行电惊厥治疗前后,分别测量其血清和脑脊液中的 TT4、FT4、rT3 的水平,研究发现,在抑郁症状恢复后,脑脊液中的 FT4 和 rT3 水平均下降;而且 FT4 在脑脊液中的浓度低于在血清中的浓度(比值为 0.6:1),相反 rT3 在脑脊液中的浓度高于在血清中的浓度(比值为 25:1),这一情况没有随着抑郁症状的恢复而变化。提示与恢复期相比,在抑郁发病期脑脊液中的 FT4 和 rT3 水平会上升,可能会反映血清 T4 供应量的增加以及在大脑中 T4 转变为 rT3 产量的增加。

1.3 甲状腺抗体与抑郁症 甲状腺疾病常伴有精神疾病,而在多数甲状腺自身免疫性疾病中,甲状腺抗体常常表达异常。为了探讨抑郁是否影响甲状腺疾病中自身抗体的水平, Degner 等^[17]做了进一步的研究,对比分析抑郁症和精神分裂症的患者。结果显示,抑郁症患者的甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)增高的比例是高的。而且,病理性增高的 TPOAb 分布比例在抑郁症和精神分裂症患者中明显不同,在校正了性别和年龄后的逻辑回归分析中得出,对于自身免疫性甲状腺炎伴发单相抑郁症的 TPOAb 比例高于精神分裂症 10 倍,但是对于 TSH 水平来说是没有不同的。说明 TPOAb 水平对于伴发单相抑郁症的自身免疫性疾病有诊断价值。

Fjaellegaard 等^[18]对于亚临床甲减以及甲状腺机能正常的患者出现抑郁与高浓度水平 TPOAb 的关系做了一个 8 214 例的一般人群研究,发现其没有明显差异,进而说明在一般群体中 TPOAb 的增高不能作为抑郁的一个标志。但是 van de Ven 等^[19]所做的 1 125 例研究发现, TPOAb 阳性者的艾森克人格问卷简式量表的神经质得分以及与被终身诊断为抑郁的相关性均高于 TPOAb 阴性者,推测 TPOAb 与抑郁的特征标志有积极相关性,可能是抑郁的一个弱标志。对于 TPOAb 是否可以作为抑郁症的一个标志指标还存在争议,有待进一步研究证实。我国学者陈丹等^[4]在监测 188 例甲亢患者的治疗过程中发现,随着 T3、T4、TSH 均恢复正常,抗甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibodies, TGAb)和抗甲状腺微粒体抗体(anti-thyroid microsome antibody, TMAb)升高组有抑郁发生,而 TG 和 TM 正常组无抑郁发生,提示甲状腺抗体的形成以及变化可能参与某些亚型抑郁症的发生。

2 抑郁症治疗前后甲状腺激素水平的变化

众多研究表明,甲状腺功能和抗抑郁症的治疗效果之间存在一定的关系。甲状腺激素水平在治疗前后也会有相应的变化。黄佳等^[20]以 44 例难治性抑郁症患者为研究对象,于药物治疗前和治疗 8 周末分别测定 T3、T4、FT3、FT4 和超敏 TSH (sTSH) 水平并进行 HAMD 24 项量表评定,根据治疗前后 HAMD 减分率分为有效组 ($> 50\%$) 和无效组 ($\leq 50\%$)。组间比较发现,有效组治疗前后的血清 FT3 水平均明显高于无效组;组内比较发现,两组的 FT3 水平在治疗后均明显升高,而其他激素的水平变化无统计学意义 ($P > 0.05$),无效组 sTSH 在治疗后呈降低趋势,但差异也无统计学意义。Logistic 回归分析显示,血清 FT3 是影响疗效的独立因素 ($P < 0.05$)。吴彤等^[21]的研究同样发现,在难治性抑郁症治疗有效的患者中,治疗结束后 T3 水平显著提高。在治疗过程中,有效组患者的 FT3 水平明显高于无效组患者。这都表明难治性抑郁症患者的甲状腺功能状况对治疗效果有一定影响,尤其是血清 FT3 水平,可能成为难治性抑郁症的疗效评价指标,所以对治疗前后甲状腺激素水平的变化进行比较和分析尤为重要。FT4 受甲状腺结合球蛋白的影响较小,能较好地反映甲状腺的功能,所以在对抑郁症的治疗方

面也可能会有影响。黄卫权等^[22]将抑郁症患者与健康体检者进行比较发现, 抑郁症患者治疗前血清 FT4 水平低于健康对照组, FT3、TSH 水平与健康对照组比较差异无统计学意义; 治疗 4 周末, FT4 水平上升, 但仍低于健康对照组, FT3、TSH 水平与健康对照组比较仍无统计学差异; 治疗 8 周末, FT4 水平接近健康对照组, FT3、FT4、TSH 水平与健康对照组比较差异均无统计学意义。结果提示, 治疗前患者血清 FT4 水平是疗效的独立因素, 因此也加以证实了 FT4 在预测抗抑郁治疗疗效方面的作用。

3 甲状腺激素与抗抑郁治疗

现已知抑郁症发病的重要因素可能与脑内生化物质、多种神经递质出现紊乱有关。目前抗抑郁治疗的药物主要为选择性 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)以及去甲肾上腺素摄取抑制剂类等传统药物。在临床实践中, 医生发现一些有抑郁、焦虑和其他精神困扰症状患者的甲状腺功能出现异常, 通过治疗甲状腺后, 他们的情绪、记忆力以及认知能力会得到改善。这促使了学者们探究甲状腺激素在抑郁症治疗方面的作用。Fardella 等^[23]提到, 一例 39 岁慢性情绪障碍女性自服用大剂量 T3 类药物后, 抑郁症状得到显著性的改善。有时抑郁症状在正规的抗抑郁治疗后未见明显改变, 但在加用甲状腺激素后能获得比较满意的效果。Iosifescu 等^[24]对使用 SSRI 治疗 8 周无效的患者加用 T3 4 周, 结果显示, 抑郁症严重程度有所改善, HAMD 分值从 20.5±3.6 下降至 14.0±7.1, 且 35% 的患者出现有效反应, 30% 的患者有临床缓解, 说明 T3 对治疗抑郁症有增效作用。石元洪等^[25]发现, 主要成分为 T4 的左甲状腺素钠片对抗抑郁治疗也有增效作用。国外学者 Stamm 等^[26]也做了类似研究, 用于观察超生理剂量的左旋甲状腺素辅助治疗双相抑郁的疗效, 以及女性是否有更显著的效果。结果显示, 服用左旋甲状腺素患者的 HAMD 量表评分分值平均变化大于服用心境稳定剂的患者, 而且对于女性的效果更为显著。甲状腺激素对抗抑郁的治疗表现在起效时间和增效作用两个方面, 其机制可能是通过增强 5-HT 递质的功能以及影响去甲肾上腺素系统等发挥作用^[27]。

由于中风后抑郁症患者抑郁症状的出现也会妨碍患者的神经功能的恢复, 增加病死率, 所以临床上对这类患者进行及时有效的治疗, 能减少病死率, 提高生活质量^[28]。

4 小结

甲状腺相关激素水平与抑郁症的发生存在一定相关性, 表现为抑郁症和甲状腺功能紊乱交互相伴发生。目前学者对于这两者的探讨也很多, 但结果并不是很一致。甲状腺激素水平的变化对抗抑郁治疗效果有一定提示作用, 可能会成为监测治疗效果的一项指标。此外, 甲状腺激素可加快抗抑郁药物的临床效果, 对抗抑郁药物治疗不佳者具有增效作用。

参考文献

- 1 聂英娥. 误诊为神经系统疾病的成人甲减 10 例分析[J]. 中国伤残医学, 2016, 24(11): 32-33.
- 2 董效东, 侯占富. 甲状腺功能减退症中神经系统的临床症状分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(8): 89-90.
- 3 孙明周. 原发性甲状腺功能减退症 28 例误诊分析[J]. 临床误诊误治, 2014, 27(5): 33-35.

- 4 陈丹, 肖卫民, 黄雄, 等. 甲亢治疗中甲状腺素水平与抑郁症关系的临床观察[J]. 医学研究通讯, 2005, 34(8): 35-36.
- 5 卢丹玉, 龙昭华, 梁巧妍. 甲状腺激素检测在抑郁症中的应用价值[J]. 实用检验医师杂志, 2017, 9(1): 53-55.
- 6 Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2007, 44(1): 21-28.
- 7 张敏, 谭利军, 谷伟, 等. 抑郁症患者血清甲状腺激素相关因素分析[J]. 精神医学杂志, 2014, 27(1): 27-29.
- 8 Demartini B, Masu A, Scarone S, et al. Prevalence of depression in patients affected by subclinical hypothyroidism [J]. Panminerva Med, 2010, 52(4): 277-282.
- 9 Hage MP, Azar ST. The link between thyroid function and depression [J]. J Thyroid Res, 2012, 2012: 590648.
- 10 李颖, 潘铁竹, 马征, 等. 伴抑郁症状精神科急诊留观患者 149 例甲状腺激素水平研究[J]. 精神医学杂志, 2016, 29(1): 23-25.
- 11 蔡文治, 金燕君, 陈文泽, 等. 中国人群单相抑郁症和双相抑郁障碍与促甲状腺激素关系的 meta 分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(5): 387-391.
- 12 王小泉, 王祖森, 侯正华, 等. 单、双相抑郁症临床特征及血清甲状腺激素水平比较[J]. 精神医学杂志, 2015, 28(3): 182-185.
- 13 刘涛, 彭亮, 侯彦强. 非甲状腺疾病综合征的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(8): 3546-3548.
- 14 邓涛. 血清 rT3 在抑郁症患者中的变化研究[J]. 首都食品与医药, 2015, (22): 148-149.
- 15 王磊, 立彦. 压力型抑郁症的患者血清 rT3 和 Cortisol 的变化研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(1): 32-33, 64.
- 16 Kirkegaard C, Faber J. Free thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine levels in cerebrospinal fluid in patients with endogenous depression [J]. Acta Endocrinol (Copenh), 1991, 124(2): 166-172.
- 17 Degner D, Haust M, Meller J, et al. Association between autoimmune thyroiditis and depressive disorder in psychiatric outpatients [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2015, 265(1): 67-72.
- 18 Fjaellegaard K, Kvetny J, Allerup PN, et al. Well-being and depression in individuals with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity - a general population study [J]. Nord J Psychiatry, 2015, 69(1): 73-78.
- 19 van de Ven AC, Muntjewerff JW, Netea-Maier RT, et al. Association between thyroid function, thyroid autoimmunity, and state and trait factors of depression [J]. Acta Psychiatr Scand, 2012, 126(5): 377-384.
- 20 黄佳, 苑成梅, 洪武, 等. 难治性抑郁症患者治疗前后血清甲状腺激素水平的变化[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2010, 30(6): 636-638, 655.
- 21 吴彤, 莫丽玲. 难治性抑郁症患者治疗前后血清甲状腺激素水平的变化分析[J]. 临床心身疾病杂志, 2016, 22(Suppl 1): 49-50.
- 22 黄卫权, 胡瑾瑾, 徐秀湖. 首发抑郁症患者治疗前后甲状腺激素和皮质醇水平变[J]. 中国高等医学教育, 2015, (2): 123-124.
- 23 Fardella CE, Artigas RA, Gloger S, et al. Refractory depression in a patient with peripheral resistance to thyroid hormone (RTH) and the effect of triiodothyronine treatment [J]. Endocrine, 2007, 31(3): 272-278.
- 24 Iosifescu DV, Nierenberg AA, Mischoulon D, et al. An open study of triiodothyronine augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant major depressive disorder [J]. J Clin Psychiatry, 2005, 66(8): 1038-1042.
- 25 石元洪, 董萍, 董丽平, 等. 左甲状腺素钠片对抑郁症患者残留症状治疗的增效作用[J]. 临床精神医学杂志, 2017, 27(1): 50-52.
- 26 Stamm TJ, Lewitzka U, Sauer C, et al. Supraphysiologic doses of levothyroxine as adjunctive therapy in bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. J Clin Psychiatry, 2014, 75(2): 162-168.
- 27 熊鹏, 张丽玲. 甲状腺激素对抗抑郁药的增效作用[J]. 国外医学. 精神病学分册, 2003, (2): 84-86.
- 28 田小文, 张全明, 徐世双. 智三针为主针刺治疗中风后抑郁症临床疗效评价[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(4): 219-221.

(收稿日期: 2018-2-12)

(本文编辑: 张耘菲)