

· 论 著 ·

血清抵抗素对老年糖尿病患者伴发抑郁的影响

安广华¹, 陈 晔², 杨 帆³, 乔彩霞¹, 高金城¹

(1.内蒙古自治区人民医院老年医学科, 内蒙古 呼和浩特 010010; 2.内蒙古自治区人民医院内分泌科, 内蒙古 呼和浩特 010010; 3.内蒙古自治区人民医院精神卫生科, 内蒙古 呼和浩特 010010)

[摘要] **目的** 探究血清抵抗素对老年糖尿病患者伴发抑郁的影响。**方法** 本研究选取老年糖尿病患者 114 例作为研究对象, 采用老年抑郁评估量表(The Geriatric Depression Scale-15, GDS-15)评估抑郁情况, 以 CDS-15 评分 >4 分视为抑郁, 比较是否伴发抑郁的老年糖尿病患者血清抵抗素水平; 以血清抵抗素水平四分位数分为 4 组, 检验血清抵抗素水平对老年糖尿病患者伴发抑郁的影响; 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清抵抗素预测患者伴发抑郁的价值。**结果** 114 例老年糖尿病患者中伴发抑郁 26 例, 发生率为 22.81%。抑郁组血清抵抗素水平明显高于无抑郁组($P<0.05$)。不同血清抵抗素水平分组血清三酰甘油(triglyceride, TG)水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。经点二列相关性分析显示, 老年糖尿病患者伴发抑郁与血清抵抗素水平呈正相关($P<0.05$); 经双变量 Pearson 相关性结果显示, 老年糖尿病患者血清抵抗素水平与 TG、糖化血红蛋白水平呈正相关($P<0.05$)。经 Logistic 回归分析显示, 血清抵抗素、TG 和糖化血红蛋白水平均为老年糖尿病患者伴发抑郁的影响因素($P<0.05$)。入组时血清抵抗素水平预测老年糖尿病患者伴发抑郁的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.808。**结论** 血清抵抗素水平可影响老年糖尿病患者伴发抑郁风险, 血清抵抗素水平越高, 患者伴发抑郁风险越高, 可作为辅助预测患者伴发抑郁的指标。

[关键词] 糖尿病; 老年人; 抑郁; 抵抗素 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.02.020

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)02-0236-06

Effect of serum resistin on depression in elderly patients with diabetes

AN Guang-hua¹, CHEN Ye², YANG Fan³, QIAO Cai-xia¹, GAO Jin-e¹

(1.Geriatrics Department, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010010, China;
2.Department of Endocrinology, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region,
Hohhot 010010, China; 3.Department of Mental Health, People's Hospital of
Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010010, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of serum resistin on depression in elderly patients with diabetes. **Methods** In this study, 114 elderly patients with diabetes were selected as the subjects. The Geriatric Depression Scale 15 (GDS-15) was used to assess the depression. The CDS-15 score >4 was regarded as depression, and the serum resistin level of elderly diabetic patients with depression was compared. The quartile of serum resistin level was divided into 4 groups to test the effect of serum resistin level on depression in elderly patients with diabetes. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of serum resistin in predicting depression in patients. **Results** Among 114 elderly patients with diabetes, 26 were accompanied by depression, with an incidence of 22.81%. The serum resistin levels in the depression group were significantly higher than those in the non-depression group ($P<0.05$). There was a statistically significant difference in serum triglyceride (TG) levels among groups

[收稿日期]2023-02-23

[基金项目]内蒙古自然科学基金项目(2021LHMS08061)

[作者简介]安广华(1981-)女,内蒙古通辽人,内蒙古自治区人

民医院主治医师,医学硕士,从事老年医学科疾病诊治研究。

with different levels of serum resistin ($P < 0.05$). The binary correlation analysis showed that depression in elderly patients with diabetes was positively correlated with serum resistin level ($P < 0.05$). The results of bivariate Pearson correlation showed that the serum resistin level in elderly patients with diabetes was positively correlated with TG and HbA1c levels ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that serum resistin, TG and glycosylated hemoglobin levels were the influencing factors of depression in elderly patients with diabetes ($P < 0.05$). The area under curve (AUC) of the serum resistin level in predicting depression in elderly diabetic patients at the time of enrollment was 0.808. **Conclusion** The level of serum resistin can affect the risk of depression in elderly patients with diabetes. The higher the level of serum resistin, the higher the risk of depression in patients with diabetes, which can be used as an auxiliary indicator to predict the risk of depression in patients with diabetes.

[Key words] diabetes mellitus; aged; depression; resistin

据统计,中国成人人群中的糖尿病患病率高达10.9%,而老年人糖尿病患病率则高达20.2%,已成为全球性公共健康问题^[1]。抑郁症是目前高发的一种精神障碍,已有研究指出糖尿病患者伴发抑郁症风险较高,其发病率为正常人的2倍^[2]。而伴发抑郁会引起糖尿病患者的血糖波动,高血糖水平仍持续性侵害机体多系统功能,大幅增加心脑血管和肾脏等疾病风险^[3]。因此,还需积极探寻可影响老年糖尿病伴发抑郁的相关指标用以辅助预估,也有助于提供治疗新方向。胰岛素抵抗是糖尿病的致病因素,相关研究^[4]表明,胰岛素抵抗可影响神经营养因子调节、神经递质分泌等中枢神经系统的正常生理功能,进而参与抑郁症的发生与发展中。而抵抗素是脂肪细胞分泌的一种多肽类细胞因子,与胰岛素抵抗密切相关,是导致胰岛素抵抗的重要因子^[5]。但目前关于血清抵抗素影响老年糖尿病患者伴发抑郁的研究鲜有报道。本研究旨在探析血清抵抗素对老年糖尿病患者伴发抑郁的影响,分析其在早期预估患者伴发抑郁的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用前瞻性队列研究方法,选取2021年5月—2022年8月收治的老年糖尿病患者118例作为研究对象,其中男性62例,女性56例;年龄60~79岁,平均(70.52±5.69)岁;糖尿病病程1~12年,平均(7.39±2.67)年。纳入标准:①糖尿病符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[6]中诊断标准;②研究对象均为2型糖尿病;③血糖稳定,长期居家管理;④患者意识清晰,可配合研究。排除标准:①合并糖尿病酮症酸中毒等糖尿病急性并发症;②心、肝、肾等脏器功能不全;③合并恶性肿瘤;④伴急慢性感染;⑤近1个月内应用抗抑

郁药物和抗精神病药物治疗;⑥诊断为1型糖尿病或特殊类型糖尿病;⑦伴认知障碍、精神障碍;⑧近1个月内亲属遭受重大事故或疾病。剔除标准:①主动要求中断试验;②拒绝接受试验。

本研究获得医学伦理委员会审核批准,所有受试者及其家属均自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料收集和实验室检查指标收集

一般临床资料包括性别、年龄、体重指数、吸烟、饮酒、受教育程度、婚姻情况、糖尿病病程、糖尿病并发症、糖尿病治疗方式、血脂[总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)]和糖化血红蛋白水平。

1.2.2 血清抵抗素检测方法 采集患者入组时的清晨空腹静脉血5 mL,经离心机进行离心处理(离心参数3 000 r/min, 10 min, 12 cm),离心完毕后取血清待检。使用上武汉华美生物工程有限公司生产的试剂盒,采用酶联免疫吸附测定法测定血清抵抗素水平。

1.2.3 抑郁症判定方法 采用老年抑郁评估量表(the Geriatric Depression Scale-15, GDS-15)^[7]评估抑郁状况,共包括15个问题,每个问题采用0分(否)、1分(是)计,总分0~15分,分值≤4分视为无抑郁归为无抑郁组,分值>4分视为抑郁归为抑郁组。

1.3 统计学方法 应用SPSS 25.0统计软件分析数据。计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验;采用点二列相关性检验相关性;建立Logistic回归模型检验影响;

绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (area under curve, AUC) 分析患预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象剔除情况和老年糖尿病患者伴发抑郁情况 本研究共纳入老年糖尿病患者 118 例, 研究过程中因主动中断试验或拒绝接受试验等原因剔除 4 例, 最终纳 114 例, 其中伴发抑郁 26 例, 发生率为 22.81%。

2.2 老年糖尿病患者血清抵抗素水平 抑郁组血清抵抗素水平为 $(12.59 \pm 2.80) \mu\text{g/L}$, 无抑郁组血清抵抗素水平为 $(9.54 \pm 1.97) \mu\text{g/L}$, 抑郁组血清抵抗素水平高于无抑郁组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 血清抵抗素水平分组及一般资料比较 根据老年糖尿病患者入组时血清抵抗素水平的四分位数将患者分为 Q1~Q4 组, 4 组血清 PD-1 水平范围及

例数见表 1。

表 1 老年糖尿病患者血清抵抗素水平分组情况
Table 1 Grouping of serum resistin levels in elderly patients with diabetes

组别	例数	血清抵抗素水平
Q1 组	28	$\leq 8.57 \text{ g/L}$
Q2 组	29	$> 8.57 \sim 9.65 \text{ g/L}$
Q3 组	29	$> 9.65 \sim 11.77 \text{ g/L}$
Q4 组	28	$\geq 11.77 \text{ g/L}$

4 组 TG 和糖化血红蛋白水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 4 组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 血清抵抗素水平与老年糖尿病患者伴发抑郁的相关性 老年糖尿病患者伴发抑郁与血清抵抗素水平呈正相关 ($r = 0.509, P < 0.05$), 见图 1。

2.5 老年糖尿病患者血清抵抗素水平与 TG、糖化血红蛋白水平的相关性 经双变量 Pearson 相关性结果显示, 老年糖尿病患者血清抵抗素水平与 TG、糖化血红蛋白水平呈正相关 ($P < 0.05$), 见表 3, 相关性散点图见图 2~3。

表 2 不同血清抵抗素水平老年糖尿病患者一般资料比较

Table 2 Comparison of general data of elderly diabetic patients with different serum resistin levels

组别	例数	性别(例数, %)		年龄(例数, %)		糖尿病病程(例数, %)		受教育程度(例数, %)	
		男性	女性	≤ 70 岁	> 70 岁	≤ 5 年	> 5 年	初中及以下	高中及以上
Q1 组	28	17(60.71)	11(39.29)	15(53.57)	13(46.43)	7(25.00)	21(75.00)	17(60.71)	11(39.29)
Q2 组	29	18(62.07)	11(37.93)	11(37.93)	18(52.07)	9(31.03)	20(68.97)	11(37.93)	18(62.07)
Q3 组	29	12(41.38)	17(58.62)	14(48.28)	15(51.72)	8(27.59)	21(72.41)	15(51.72)	14(48.28)
Q4 组	28	15(53.57)	13(46.43)	16(57.14)	12(42.86)	8(28.57)	20(71.43)	9(32.14)	19(67.86)
$\chi^2/Z/F$ 值		3.127		2.404		0.264		5.748	
P 值		0.372		0.493		0.967		0.125	

组别	例数	吸烟史(例数, %)		饮酒史(例数, %)		糖尿病治疗方式(例数, %)		
		有	无	有	无	口服降糖药	注射胰岛素	口服降糖药+注射胰岛素
Q1 组	28	10(35.71)	18(64.29)	14(50.00)	14(50.00)	12(42.86)	7(25.00)	9(32.14)
Q2 组	29	14(48.28)	15(51.72)	10(34.48)	19(65.52)	6(20.69)	16(55.17)	7(24.14)
Q3 组	29	8(27.59)	21(72.41)	12(41.38)	17(58.62)	8(27.59)	12(41.38)	9(31.03)
Q4 组	28	13(46.43)	15(53.57)	11(39.29)	17(60.71)	12(42.86)	10(35.71)	6(21.43)
$\chi^2/Z/F$ 值		3.388		1.478		2.170		
P 值		0.336		0.687		0.538		

组别	例数	TC	TG	HDL-C	LDL-C	糖化血红蛋白
		$(\bar{x} \pm s, \text{mmol/L})$	$(\bar{x} \pm s, \text{mmol/L})$	$(\bar{x} \pm s, \text{mmol/L})$	$(\bar{x} \pm s, \text{mmol/L})$	$(\bar{x} \pm s, \%)$
Q1 组	28	4.21 ± 0.89	1.16 ± 0.35	1.21 ± 0.45	2.33 ± 1.10	6.95 ± 0.89
Q2 组	29	4.38 ± 1.10	2.04 ± 0.63	1.36 ± 0.31	2.48 ± 1.14	7.11 ± 1.20
Q3 组	29	4.32 ± 1.28	2.74 ± 0.88	1.10 ± 0.42	2.63 ± 1.25	8.20 ± 1.47
Q4 组	28	4.58 ± 1.39	3.53 ± 1.15	1.35 ± 0.48	2.47 ± 1.29	8.95 ± 2.00
$\chi^2/Z/F$ 值		0.485	31.191	2.531	0.297	12.090
P 值		0.694	< 0.001	0.061	0.827	< 0.001

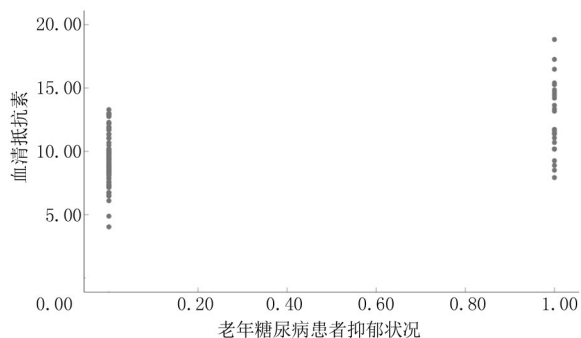


图1 血清抵抗素水平与老年糖尿病患者伴发抑郁的散点图

Figure 1 Scatter diagram of serum resistin level and depression in elderly patients with diabetes

2.6 血清抵抗素水平影响糖尿病患者伴发抑郁的 Logistic 回归分析 将糖尿病患者伴发抑郁为因变量(未发生=0,发生=1),将血清抵抗素、TG 和糖化血红蛋白水平作为自变量(均为连续变量),经 Logistic 回归分析显示,血清抵抗素、TG 和糖化血红蛋白水平均为老年糖尿病患者伴发抑郁的影响因素($P < 0.05$)。见表4。

表3 老年糖尿病患者血清抵抗素水平与 TG、糖化血红蛋白水平的相关性

Table 3 Correlation between serum resistin level and TG, glycosylated hemoglobin level in elderly patients with diabetes

指标	r 值	P 值
TG	0.594	<0.001
糖化血红蛋白	0.512	<0.001

表4 血清抵抗素水平影响糖尿病患者伴发抑郁的 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of the effect of serum resistin level on depression in patients with diabetes

自变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
血清抵抗素	0.311	0.157	3.947	0.047	1.364	1.004~1.856
TG	0.503	0.255	3.903	0.048	1.654	1.004~2.723
糖化血红蛋白	0.417	0.206	4.087	0.043	1.517	1.013~2.272

2.7 入组时血清抵抗素水平预测老年糖尿病患者伴发抑郁的价值 将入组时血清抵抗素水平(连续变量)作为检验变量,将老年糖尿病患者伴发抑郁为因变量(未发生=0,发生=1),绘制 ROC 曲线显示,入组时血清抵抗素水平预测老年糖尿病患者伴发抑郁的 AUC 为 0.808(95%CI: 0.709~0.908, $P < 0.001$),特异度为 0.716,敏感度为 0.846,约登指数为 0.562,具有一定的预测价值;且当 cut-off 值取 10.165 $\mu\text{g/L}$ 时,可获得最佳预测价值。见图4。

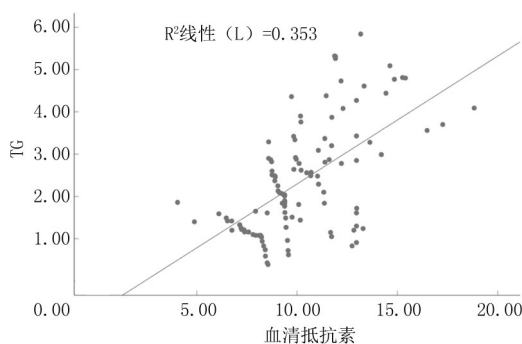


图2 老年糖尿病患者血清抵抗素与 TG 相关性的散点图
Figure 2 Scatter diagram of correlation between serum resistin and TG in elderly patients with diabetes

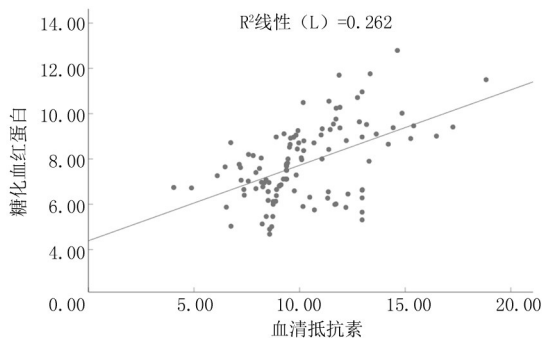


图3 老年糖尿病患者血清抵抗素与糖化血红蛋白相关性的散点图
Figure 3 Scatter diagram of correlation between serum resistin and glycosylated hemoglobin in elderly patients with diabetes

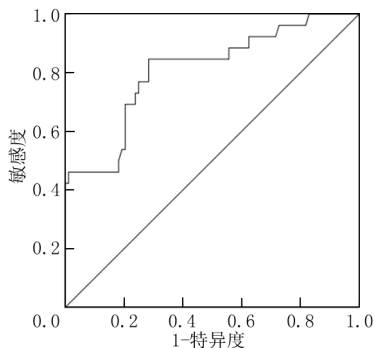


图4 入组时血清抵抗素水平预测老年糖尿病患者伴发抑郁的 ROC 曲线图
Figure 4 ROC curve of serum resistin level in predicting depression in elderly diabetes patients at enrollment

3 讨 论

抑郁症主要以情绪低落、思维活动缓慢和意志活动减退为核心症状,易出现自残或自杀等行为^[8]。研究指出,糖尿病患者中抑郁的发病率高达 27% 且合并抑郁的糖尿病患者具有更高的致残风险^[9]。此外,糖尿病与抑郁症共病患者的全因病死率明显提高,抑郁症是糖尿病患者治疗依从性差的独立危险因素^[10]。本研究显示,114 例老年糖尿病患者伴发抑郁的发生率为 22.81%, 低于上述研究结果,分析原因可能与纳入对象的糖尿病病程差异等有关。但仍提示糖尿病患者伴发抑郁风险高,早期预估尤为必要。

血脂、血糖水平已被研究指出与糖尿病伴发抑郁密切相关,在抑郁症的发生发展中发挥关键性作用^[11]。本研究结果也证实上述结论,TG 和糖化血红蛋白水平均为老年糖尿病患者伴发抑郁的影响因素,因此本研究并未对此进行重点分析。

本研究结果显示,伴发抑郁的老年糖尿病患者入组时的血清抵抗素水平明显高于无抑郁患者,初步提示血清抵抗素水平可影响老年糖尿病患者伴发抑郁;再经进一步的相关性和 Logistic 回归分析验证显示血清抵抗素水平与老年糖尿病患者伴发抑郁密切相关且为影响抑郁发生的影响因素。研究^[12]指出外周胰岛素抵抗会引起神经炎症和脑胰岛素抵抗,进而损害神经元信号和突触可塑性,促进抑郁症进展。抵抗素是一种主要表达于白色脂肪组织中的多肽类激素,研究表明抵抗素可通过 IRS、PI3K、Akt 和 GSK3 这一信号级联转导系统发挥胰岛素抵抗作用^[13]。血清抵抗素可损害或抑制 β 细胞分泌胰岛素的功能进而影响胰岛素调节糖原合成的过程,促使血糖升高,导致下丘脑—垂体—甲状腺轴紊乱,造成去甲肾上腺素和 5-羟色胺的分泌减少,影响身体记忆和情绪变化,从而增加抑郁症发生风险^[14-15]。研究^[16]表明,血清抵抗素与 C 反应蛋白等炎症因子呈正相关,血清抵抗素可诱发下丘脑炎症,促进白细胞介素 6、C 反应蛋白等下丘脑炎症细胞因子的表达进而加强机体炎症和胰岛素抵抗,过度激活下丘脑—垂体—甲状腺轴系统,促进皮质醇的合成与释放,从而提高老年糖尿病患者伴发抑郁的风险^[17]。既往有研究指出,抵抗素、瘦素等脂肪因子在情绪障碍疾病发生和发展中发挥重要作用^[18],因此猜测血清抵抗素参与了老年糖尿病患者伴发的抑郁的发展过程,本研究以此为创新点。

本研究绘制 ROC 曲线结果显示,入组时血清

抵抗素水平预测老年糖尿病患者伴发抑郁的特异度和敏感度分别为 72% 和 85%, 预测价值良好;尤其当血清抵抗素水平 >10.165 g/L 时患者伴发抑郁风险更高,未来或可作为患者伴发抑郁的有效预测指标,也可为抑郁症的治疗提供新靶点。但本研究仍存在一定的局限性,如目前临床尚缺少动物及细胞实验验证,未能充分阐述血清抵抗素在糖尿病与抑郁共病中的具体作用机制;血清抵抗素的检测时点为入组时,并不能准确反映其趋势与老年糖尿病患者伴发抑郁的关系;研究对象主要是单一区域的人群,对研究结果的外推产生影响,未来还需开展更多相关研究探析。

综上所述,血清抵抗素水平可对老年糖尿病患者伴发抑郁产生影响,血清抵抗素水平越高,患者伴发抑郁风险越高且可作为预测患者伴发抑郁的辅助指标。

[参考文献]

- [1] Lovic D, Piperidou A, Zografou I, et al. The growing epidemic of diabetes mellitus[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(2): 104-109.
- [2] van der Feltz-Cornelis C, Allen SF, Holt RIG, et al. Treatment for comorbid depressive disorder or subthreshold depression in diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(2): e01981.
- [3] Farooqi A, Gillies C, Sathanapally H, et al. A systematic review and meta-analysis to compare the prevalence of depression between people with and without Type 1 and Type 2 diabetes[J]. *Prim Care Diabetes*, 2022, 16(1): 1-10.
- [4] Leonard BE, Wegener G. Inflammation, insulin resistance and neuroprogression in depression [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2020, 32(1): 1-9.
- [5] 周琳, 罗玮. 2 型糖尿病与抵抗素基因多态性关系的研究[J]. *现代预防医学*, 2022, 49(14): 2523-2526.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 282-344.
- [7] Park SH, Kwak MJ. Performance of the geriatric depression scale-15 with older adults aged over 65 years: an updated review 2000-2019[J]. *Clin Gerontol*, 2021, 44(2): 83-96.
- [8] Rafael B, Horváth L, Szemán F, et al. Association of diabetes mellitus with depression, anxiety and quality of life[J]. *Orv Hetil*, 2022, 163(45): 1789-1797.
- [9] Martins LB, Braga Tibães JR, Berk M, et al. Diabetes and mood disorders: shared mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2022, 26(2): 183-195.
- [10] Meloni ME, Cherchi S, Tonolo G. Psychodiagnostic investigation between diabetes and depression: there is a correlation[J]. *Psychiatr Danub*, 2022, 34(Suppl 8): 262-264.

- [11] 周子靖,闫爽.降血糖药对调节抑郁焦虑状态机制的研究进展[J].中国医药导报,2021,18(17):40-44.
- [12] 刘心怡,冉柳毅,王我.抑郁症与胰岛素抵抗研究进展[J].精神医学杂志,2022,35(2):198-200.
- [13] 楼海锋,陈丹青.妊娠早期脂肪因子水平预测妊娠期糖尿病研究进展[J].国际妇产科学杂志,2021,48(5):494-498.
- [14] 陈前修,万运强,刘行.氯胺酮联合丙泊酚麻醉的改良电休克治疗对超重抑郁症患者脂肪因子及临床结局的影响[J].实用医学杂志,2020,36(4):518-521.
- [15] 姚钱,李艳.瘦素,脂联素和视黄醇结合蛋白4与抑郁症关系研究进展[J].微循环学杂志,2021,31(1):82-87.
- [16] Tripathi D,Kant S,Pandey S,et al. Resistin in metabolism, inflammation, and disease [J]. FEBS J, 2020, 287 (15): 3141-3149.
- [17] 胡婷,李佳美,蒋春雷.难治性抑郁症相关炎症机制的研究进展[J].第二军医大学学报,2022,43(5):550-554.
- [18] Fulton S,Décarie-Spain L,Fioramonti X,et al. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence [J]. Trends Endocrinol Metab,2022,33(1):18-35.

(本文编辑:何祯)