



DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2023.221732

## 度洛西汀联合降糖治疗对糖尿病合并抑郁患者的疗效及对 认知功能与皮质醇水平的影响

陈敏, 宋清扬, 戚欣生

(北京市隆福医院老年病科, 北京 100000)

**[摘要]** 目的: 探讨度洛西汀联合降糖治疗对糖尿病合并抑郁患者的疗效及对认知功能与皮质醇水平的影响。方法: 选取北京市隆福医院2020年4月至2021年4月确诊后治疗的60例糖尿病合并抑郁患者作为研究对象。患者均以二甲双胍作为降糖药治疗, 联合度洛西汀作抗抑郁治疗。通过比较治疗前后认知功能与皮质醇水平分析治疗效果。结果: 治疗后, 患者5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)水平较治疗前均显著提高(均 $P<0.001$ ); 皮质醇水平较治疗前显著降低( $P<0.001$ ); 白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平较治疗前均显著降低(均 $P<0.001$ )。患者词语配对、视觉再现、逻辑记忆、图形重置、空间叠加评分均显著高于治疗前(均 $P<0.001$ )。患者焦虑情绪、抑郁情绪评分均显著降低(均 $P<0.001$ )。结论: 临床治疗糖尿病合并抑郁患者选择二甲双胍、度洛西汀联合治疗, 可改善神经营养因子、皮质醇及炎症因子水平, 促进认知功能恢复, 有效控制患者焦虑、抑郁情绪, 具有显著的临床意义。

**[关键词]** 糖尿病; 抑郁症; 度洛西汀; 认知功能; 皮质醇水平

## Effect of duloxetine combined with hypoglycemic therapy on diabetic patients with depression and their cognitive function and cortisol level

CHEN Min, SONG Qingyang, QI Xinsheng

*(Department of Geriatric, Beijing Longfu Hospital, Beijing 100000, China)*

### ABSTRACT

**Objective:** To investigate the effect of duloxetine combined with hypoglycemic therapy on diabetic patients with depression and their cognitive function and cortisol level.

**Methods:** A total of 60 patients with diabetes and depression treated who were diagnosed and treated in the Beijing Longfu Hospital from April 2020 to April 2021 were selected as the research subject. Metformin was used as an antidiabetic drug and combined with

收稿日期(Date of reception): 2022-08-16

第一作者(First author): 陈敏, Email: chenminapple@126.com

通信作者(Corresponding author): 陈敏, Email: chenminapple@126.com

duloxetine as an antidepressant treatment. The treatment effect was analyzed by comparing the cognitive function and cortisol levels before and after the treatment.

**Results:** After the treatment, the levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT) and norepinephrine (NE) were significantly higher than those before the treatment (both  $P < 0.001$ ); the cortisol level was significantly lower than before treatment ( $P < 0.001$ ); and the levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were significantly decreased (both  $P < 0.001$ ). The scores of word pairing, visual representation, logical memory, graph resetting, and spatial superposition were significantly higher than those before the treatment (all  $P < 0.001$ ). The scores of anxiety and depression were significantly decreased (both  $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** The combination of metformin and duloxetine for clinical treatment of diabetic patients with depression can change the levels of neurotrophic factors, cortisol, and inflammatory factors, promote the recovery of cognitive function, and effectively control the anxiety and depression of patients, which has a significant clinical significance.

**KEY WORDS** diabetes; depression; duloxetine; cognitive function; cortisol level

糖尿病作为当前世界范围内的一项常见慢性内分泌疾病, 其治疗较为复杂, 主要包括药物治疗、饮食护理、生活习惯调整等方面。这些治疗虽然在一定程度上可以控制患者病情, 但随着疾病长时间发展, 不仅容易出现并发症, 还会导致患者产生抑郁情绪<sup>[1]</sup>。相关研究<sup>[2]</sup>指出: 约15%的糖尿病患者会出现抑郁症, 而抑郁症在引发患者情绪变化的同时, 还会导致患者治疗配合度降低、胰岛素抵抗及认知障碍等, 增加糖尿病并发症的发生率, 降低治疗效果。因此, 当前临床对糖尿病患者的治疗, 不仅需要降糖治疗, 还需要联合抗抑郁治疗。

目前, 对于糖尿病合并抑郁症的患者, 我国的治疗方案主要以控制血糖为基础, 心理治疗、抗抑郁药物治疗为辅助。盐酸度洛西汀是一种抗抑郁药, 最初于2004年被美国食品药品监督管理局批准用于治疗重度抑郁症, 实际上该药物在许多国家被批准用于治疗广泛性焦虑症和糖尿病周围神经性疼痛。盐酸度洛西汀对5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)通路具有长期调节作用。鉴于度洛西汀的作用机制, 其可能是治疗糖尿病合并抑郁症患者的宝贵选择。抑郁症和糖尿病之间是双向关系, 目前有许多研究者关注这种共病相关的生物标志物的作用。如Prabu等<sup>[3]</sup>报道: 皮质醇与糖尿病合并抑郁症显著相关, 合并症患者的皮质醇水平显著高于2型糖尿病患者或抑郁症患者。然而, 目前国内少见关于度洛西汀联合降糖治疗对糖尿病合并抑郁患者疗效的报道, 以及该治疗方案对及患者认知功能与

皮质醇水平的影响。为此, 本研究对其进行了探讨, 现报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取北京市隆福医院2020年4月至2021年4月收治的60例糖尿病合并抑郁确诊患者, 其中女22例, 男38例, 年龄( $58.57 \pm 3.25$ )岁, 病程( $8.77 \pm 1.05$ )年。纳入标准: 1)符合糖尿病诊断标准<sup>[4]</sup>; 2)符合中国精神障碍分类与诊断标准第3版(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders version 3, CCMD-3)<sup>[5]</sup>关于抑郁症的诊断标准; 3)无二甲双胍、度洛西汀用药禁忌和过敏史; 4)临床资料完整; 5)无恶性肿瘤; 6)未处于妊娠期、分娩期。排除标准: 1)因其他疾病导致的抑郁症; 2)有精神类疾病家族史; 3)存在严重合并症、并发症<sup>[6]</sup>; 4)不能配合完成研究; 5)有自杀行为。本研究通过北京市隆福医院医学伦理委员会批准(审批号: LFYLL-2021-38), 所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

全部患者予健康宣教、运动、饮食控制及二甲双胍(批准文号: H20023370, 中美上海施贵宝制药有限公司, 0.5 g/次, 2次/d, 口服)治疗; 此外, 联合使用度洛西汀(国药准字: H20061261, 上海上药中西制药有限公司, 60 mg/次, 2次/d, 口服)治疗。

患者均持续治疗 60 d。

### 1.3 研究指标

患者接受治疗前及治疗 60 d 后, 取空腹静脉血, 采用酶联免疫吸附法检测神经营养因子、炎症因子水平<sup>[7-8]</sup>, 包括 5-HT、NE、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ); 化学发光法检测皮质醇水平<sup>[9]</sup>。

采用韦克斯勒记忆量表(Wechsler Memory Scale, WMS)评估治疗前、后患者认知功能。WMS 共包括 5 个条目, 总分 100, 为正向赋值<sup>[10]</sup>, 得分越高提示认识功能越好; 焦虑自评量表、抑郁自评量表作为患者治疗前、后负面情绪的评估工具, 均为 20 个条目, 4 分制, 反向赋值<sup>[11]</sup>, 得分越高分别提示焦虑、抑郁水平越高。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计量资料经 Kolmogorov-Smirnov 法检验均符合正态分

布, 以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 组间比较采用  $t$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前、后神经营养因子和皮质醇水平比较

治疗后, 患者 5-HT、NE 水平较治疗前均显著提高(均  $P<0.001$ ); 皮质醇水平较治疗前显著降低(均  $P<0.001$ , 表 1)。

### 2.2 治疗前、后炎症因子水平比较

治疗后, 患者 IL-6、TNF- $\alpha$  水平较治疗前均显著降低(均  $P<0.001$ , 表 2)。

### 2.3 治疗前、后认知功能评分比较

治疗后, 患者词语配对、视觉再现、逻辑记忆、图形重置、空间叠加评分均显著高于治疗前(均  $P<0.001$ , 表 3)。

表 1 治疗前、后神经营养因子、皮质醇水平比较( $n=60$ ,  $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of the levels of neurotrophic factors and cortisol before and after the treatment ( $n=60$ ,  $\bar{x}\pm s$ )

时间点	5-HT/(ng·mL <sup>-1</sup> )	NE/(pg·mL <sup>-1</sup> )	皮质醇/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )
治疗前	43.22 $\pm$ 5.25	93.14 $\pm$ 28.25	251.25 $\pm$ 22.52
治疗后	85.29 $\pm$ 6.82	130.62 $\pm$ 37.52	116.14 $\pm$ 11.35
$t$	34.56	5.643	37.88
$P$	<0.001	<0.001	<0.001

5-HT: 5-羟色胺; NE: 去甲肾上腺素。

表 2 治疗前、后炎症因子水平比较( $n=60$ ,  $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of the levels of inflammatory factors before and after the treatment ( $n=60$ ,  $\bar{x}\pm s$ )

时间点	IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )
治疗前	6.72 $\pm$ 1.24	8.47 $\pm$ 1.05
治疗后	2.11 $\pm$ 0.27	3.01 $\pm$ 0.48
$t$	25.69	33.44
$P$	<0.001	<0.001

IL-6: 白细胞介素-6; TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 。

表 3 治疗前、后认知功能评分比较( $n=60$ ,  $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of cognitive function scores before and after the treatment ( $n=60$ ,  $\bar{x}\pm s$ )

时间点	词语配对/分	视觉再现/分	逻辑记忆/分	图形重置/分	空间叠加/分
治疗前	39.25 $\pm$ 4.21	40.24 $\pm$ 3.25	41.26 $\pm$ 4.25	43.66 $\pm$ 5.45	46.56 $\pm$ 5.11
治疗后	88.54 $\pm$ 8.57	89.75 $\pm$ 8.52	89.26 $\pm$ 7.25	92.31 $\pm$ 7.45	90.12 $\pm$ 7.25
$t$	36.50	38.39	39.29	37.27	34.73
$P$	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

## 2.4 治疗前、后焦虑、抑郁情绪评分比较

治疗后, 患者焦虑、抑郁情绪评分较治疗前均显著降低(均 $P < 0.001$ , 表4)。

表4 治疗前、后焦虑、抑郁情绪评分比较( $n=60$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of anxiety and depression scores before and after the treatment ( $n=60$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

时间点	焦虑情绪/分	抑郁情绪/分
治疗前	72.21±6.21	75.62±6.78
治疗后	42.15±4.02	44.25±3.78
<i>t</i>	28.73	28.29
<i>P</i>	<0.001	<0.001

## 3 讨论

近些年来, 受生活习惯等因素影响, 世界范围内糖尿病发病率呈明显上升趋势, 甚至还出现年轻化趋势。糖尿病患者病情发展快, 且病程时间长, 需要长时间药物治疗、饮食护理、生活习惯调整等, 还可能会出现并发症, 从而导致抑郁、焦虑情绪的出现或加重<sup>[12]</sup>。研究<sup>[13-14]</sup>表明糖尿病患者的抑郁症发生率为8.5%~27.3%。一项前瞻性研究<sup>[13]</sup>发现: 糖尿病使患者抑郁症的风险增加了1倍, 表明心理障碍和糖尿病可能会相互促进恶化。抑郁情绪可抑制胰岛细胞的分泌, 从而降低糖尿病患者的糖代谢调节能力, 导致较高的死亡风险。糖尿病与抑郁症之间的关系不能通过简单的压力病模型来解释。各种共同的风险因素通过各种生物学机制在糖尿病合并抑郁的发生、发展中起作用, 因而为改善糖尿病的治疗效果, 就需要加强对患者抑郁症的联合治疗<sup>[15]</sup>。

度洛西汀属于5-HT、NE再摄取抑制剂的一种, 可以对机体5-HT、NE的摄取进行有效抑制。目前, 抑郁症的机制尚未阐明, 大多数研究者认为抑郁症的出现受神经5-HT、NE水平影响, 因而密切检测患者5-HT、NE水平的变化对于掌握病情价值较高<sup>[16]</sup>。皮质醇作为一种糖皮质激素, 大部分糖尿病患者的皮质醇水平会出现不同程度的改变, 且具有昼夜节律。糖尿病合并抑郁症患者多存在炎症因子水平异常, 因为皮质醇转导信号异常受阻, 使得机体抑制炎症因子的能力下降, 造成炎症因子水平升高, 不利于疾病的控制, 导致糖代谢紊乱, 出现胰岛素抵抗。本研究结果显示: 治疗后, 患者的5-HT、NE水平较治疗前均显著提高; 皮质醇平均水平较治疗前

显著降低; IL-6、TNF- $\alpha$ 水平较治疗前均显著降低。这提示在降糖治疗的过程中, 同时使用度洛西汀, 可以使患者体内神经营养因子水平升高, 皮质醇水平降低, 进而促进患者神经网络恢复稳定, 改善患者的负性情绪。度洛西汀改善炎症因子水平的效果明显, 分析原因为度洛西汀可以改善机体皮质醇水平, 避免发生转导信号受阻的情况, 促进炎症因子恢复, 减少后续不良事件出现。此外, 有研究<sup>[17]</sup>指出糖尿病患者的无菌性低度炎症与抑郁之间存在因果关系。高脂饮食会导致炎症细胞因子水平升高以及焦虑、抑郁行为。抗抑郁药降低了炎症细胞因子水平, 并逆转了由高脂饮食引起的行为缺陷。IL-6、TNF- $\alpha$ 是常见的炎症生物标志物, 可用于预测糖尿病患者发生抑郁症, 也可在一定程度上反映该类患者的病情<sup>[18]</sup>。本研究中治疗后, 患者IL-6、TNF- $\alpha$ 水平较治疗前均显著降低, 表明该方案疗效较好, 可明显改善患者的炎症状态。

糖尿病合并抑郁症患者的皮质醇水平升高, 会降低5-HT系统内受体结合力, 导致抑郁症发生, 并进一步造成肾上腺轴功能紊乱, 加重病情; 且皮质醇水平升高会对海马体造成损伤, 最终造成患者认知功能明显降低, 出现相关功能障碍。在本研究中, 治疗后, 患者词语配对、视觉再现、逻辑记忆、图形重置、空间叠加评分均显著高于治疗前; 患者焦虑、抑郁情绪评分均显著降低。这表明当使用度洛西汀后, 抑郁症状得到改善, 皮质醇水平降低, 避免了海马体受损, 从而确保患者认知功能正常, 使患者对后续治疗的配合度得到提升。然而, 本研究纳入的研究对象较少, 且未纳入多个时间点进行观察评定, 存在一定局限, 日后将进一步验证。

综上所述, 临床治疗糖尿病合并抑郁患者, 选择二甲双胍、度洛西汀联合治疗, 可改善神经营养因子、皮质醇及炎症因子水平, 促进认知功能恢复, 有效控制患者焦虑、抑郁情绪, 具有显著的临床意义。

**利益冲突声明:** 作者声称无任何利益冲突。

## 参考文献

- [1] AbdElmageed RM, Mohammed Hussein SM. Risk of depression and suicide in diabetic patients[J/OL]. Cureus, 2022, 14(1): e20860[2022-07-15]. <https://doi.org/10.7759/cureus.20860>.
- [2] Wu Y, Huang Y, Song M, et al. Anticonvulsive activity of duloxetine: a new choice for the epileptic patients with

- depression[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2019, 32(3): 997-1003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31278712/>.
- [3] Prabu P, Poongothai S, Shanthirani CS, et al. Altered circulatory levels of miR-128, BDNF, cortisol and shortened telomeres in patients with type 2 diabetes and depression[J]. *Acta Diabetol*, 2020, 57(7): 799-807. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01486-9>.
- [4] 王伟好, 郭立新. 《国家基层糖尿病防治管理指南(2018)》糖尿病胰岛素治疗章节的解读[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(9): 693-695. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.09.011>.  
WANG Weihao, GUO Lixin. Interpretation of the chapter on insulin therapy for diabetes mellitus in the national guidelines for the prevention and control of diabetes in primary care (2018)[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2019, 58(9): 693-695. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.09.011>.
- [5] 李磊, 李婷, 周长锦, 等. 血清MCP-1、SAA与老年2型糖尿病患者认知功能的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(4): 119-123. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-8982.2020.04.023>.  
LI Lei, LI Ting, ZHOU Changjin, et al. Study on the correlation between serum MCP-1, SAA and cognitive function in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2020, 30(4): 119-123. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-8982.2020.04.023>.
- [6] Niroomand M, Babaniamsour S, Aliniagerdroudbari E, et al. Distress and depression among patients with diabetes mellitus: prevalence and associated factors: a cross-sectional study[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2021, 20(1): 141-151. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00721-y>.
- [7] Wang Z, Dong H, Wang Q, et al. Effects of electroacupuncture on anxiety and depression in unmarried patients with polycystic ovarian syndrome: secondary analysis of a pilot randomised controlled trial[J]. *Acupunct Med*, 2019, 37(1): 40-46. <https://doi.org/10.1136/acupmed-2017-011615>.
- [8] Dohrn MF, Winter N, Dafotakis M. Causes, spectrum, and treatment of the diabetic neuropathy[J]. *Nervenarzt*, 2020, 91(8): 714-721. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00948-3>.
- [9] Rivera-Bonet CN, Birn RM, Ladd CO, et al. Cortisol effects on brain functional connectivity during emotion processing in women with depression[J]. *J Affect Disord*, 2021, 287: 247-254. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.034>.
- [10] Khodavirdipour A, Haddadi F, Keshavarzi S. Chromium supplementation; negotiation with diabetes mellitus, hyperlipidemia and depression[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2020, 19(1): 585-595. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00501-8>.
- [11] Alam U, Sloan G, Tesfaye S. Treating pain in diabetic neuropathy: current and developmental drugs[J]. *Drugs*, 2020, 80(4): 363-384. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01259-2>.
- [12] Vas PRJ, Papanas N. Depression and diabetic peripheral neuropathy: birds of a feather, but when do they flock together? [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2020, 128(5): 347-349. <https://doi.org/10.1055/a-0808-4269>.
- [13] Graham EA, Deschênes SS, Khalil MN, et al. Measures of depression and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2020, 265: 224-232. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.053>.
- [14] Riggan L. Association between gestational diabetes and mental illness[J]. *Can J Diabetes*, 2020, 44(6): 566-571.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2020.06.014>.
- [15] 毛艳玲, 何芳, 彭雪峰, 等. 早发型2型糖尿病患者合并抑郁状态的相关因素分析[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(2): 118-122. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.02.006>.  
MAO Yanling, HE Fang, PENG Xuefeng, et al. Related factors of depression in patients with early-onset type 2 diabetes mellitus[J]. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2018, 10(2): 118-122. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.02.006>.
- [16] Huang Y, Su Y, Chen H, et al. Serum levels of CRP are associated with depression in a middle-aged and elderly population with diabetes mellitus: a diabetes mellitus-stratified analysis in a population-based study[J]. *J Affect Disord*, 2021, 281: 351-357. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.028>.
- [17] Wang J, Zhou D, Dai Z, et al. Association between systemic immune-inflammation index and diabetic depression[J]. *Clin Interv Aging*, 2021, 16: 97-105. <https://doi.org/10.2147/CIA.S285000>.
- [18] Wang H, Chen H, Gao Y, et al. The effect of wuling capsule on depression in type 2 diabetic patients[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(2): BSR20191260. <https://doi.org/10.1042/BSR20191260>.

本文引用: 陈敏, 宋清扬, 戚欣生. 度洛西汀联合降糖治疗对糖尿病合并抑郁患者的疗效及对认知功能与皮质醇水平的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2023, 43(1): 36-40. DOI:10.3978/j.issn.2095-6959.2023.221732

**Cite this article as:** CHEN Min, SONG Qingyang, QI Xinsheng. Effect of duloxetine combined with hypoglycemic therapy on diabetic patients with depression and their cognitive function and cortisol level[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2023, 43(1): 36-40. DOI:10.3978/j.issn.2095-6959.2023.221732