

论著·临床研究

中重度抑郁症患者血清维生素 D₂/D₃ 水平分析胡 瑶¹, 毛旭东², 刘晓华¹, 陈海莹¹, 曲 毅², 方贻儒¹, 施慎逊¹, 吴 彦¹

1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030; 2. 上海市徐汇区中心医院, 上海 200031

[摘要] **目的**·分析中重度抑郁症患者血清维生素 D₂/D₃ 的水平。**方法**·选取符合抑郁症诊断标准的 85 例患者为病例组 (中度抑郁者 53 例, 重度抑郁者 32 例), 同时选取 50 例年龄相仿的正常人作为对照组; 采用液相色谱-质谱联用分析方法 (LC-MS/MS) 检测研究对象血清中的 25 (OH) D₂、25 (OH) D₃ 及总浓度, 并进行组间比较。采用 Logistic 回归筛选影响抑郁症患者抑郁严重程度的危险因素。**结果**·病例组维生素 D₂、D₃ 以及总维生素 D 浓度均显著低于对照组 ($P=0.012$, $P=0.000$, $P=0.000$); 重度组的维生素 D₂、D₃ 以及总维生素 D 浓度低于对照组 (均 $P=0.000$) 和轻度组 ($P=0.007$, $P=0.010$, $P=0.002$)。轻度组仅维生素 D₃、总维生素 D 浓度与对照组的差异具有统计学意义 (均 $P=0.000$)。重度组的体质指数显著高于对照组和轻度组 (均 $P=0.002$); 超重/肥胖和总维生素 D 浓度是抑郁症严重程度的影响因素 ($P=0.034$, $P=0.011$)。**结论**·不同严重程度的抑郁症患者均存在血清维生素 D₂、D₃ 及总浓度的降低, 而重度抑郁症患者的维生素 D 缺乏更严重, 超重/肥胖更明显; 为抑郁症患者制定治疗计划时, 可能需考虑补充足量的维生素 D 和控制体质量。

[关键词] 液相色谱-质谱联用; 25 (OH) D₂/D₃; 体质指数; 抑郁症; 严重程度

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.03.015 **[中图分类号]** R749.4 **[文献标志码]** A

Analyses of vitamin D₂/D₃ levels in moderately and severely depressive patientsHU Yao¹, MAO Xu-dong², LIU Xiao-hua¹, CHEN Hai-ying¹, QU Yi², FANG Yi-ru¹, SHI Shen-xun¹, WU Yan¹

1. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 2. Shanghai Xuhui Central District Hospital, Shanghai 200031, China

[Abstract] **Objective**·To detect the vitamin D₂ and D₃ levels in the patients with moderate and severe depression. **Methods**·Eighty-five patients who met the criteria for major depressive disorder were recruited (53 patients with moderate depression, 32 patients with severe depression). Fifty age-matched healthy volunteers were recruited as controls. Serum 25 (OH) D₂, 25 (OH) D₃ and total 25 (OH) D₂/D₃ levels were detected by using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The risk factors which might influence the severity of depression were screened by Logistic regression analysis. **Results**·The serum 25 (OH) D₂, 25 (OH) D₃ and total 25 (OH) D₂/D₃ levels in the case group was lower than those in the control group ($P=0.012$, $P=0.000$, $P=0.000$). The patients with moderate depression presented significantly lower serum 25 (OH) D₃ and total 25 (OH) D₂/D₃ levels than the controls did ($P=0.000$), although no significant difference in serum 25 (OH) D₂ levels was found between these two groups. As well, the serum 25 (OH) D₂, 25 (OH) D₃ and total 25 (OH) D₂/D₃ levels in patients with severe depression were significantly lower than those in patients with moderate depression and controls ($P<0.05$). The body mass index of severe depression group was much higher than that of moderate depression group and control group ($P=0.002$). Both overweight/obesity and the concentration of vitamin D may be the major influencing factors of depression severity ($P=0.034$, $P=0.011$). **Conclusion**·Vitamin D₂ and D₃ deficiency in depressive patients, particularly in those patients with severe depression, was shown in the present study. In addition, overweight/obesity as well as the concentration of vitamin D may exert the significant influence on the severity of depression. Vitamin D supplementation and weight control may be needed to be considered in making therapeutic strategies of major depressive disorder.

[Key words] liquid chromatography-tandem mass spectrometry; 25(OH) D₂/D₃; body mass index; depression; severity

抑郁症是一种患病率、复发率、致残率均较高的精神疾病。目前, 抑郁症的发病机制尚不清楚, 可能是家族遗传、个性特质、内分泌变化、外部环境变化、躯体疾病等多种因素综合作用的结果^[1]。研究发现, 某些机体必需的营养成分在抑郁症相关病因机制中起到重要作用。与抑郁症相关的营养成分缺乏研究主要针对叶酸、维生素 B₁₂、锌、硒、铁、脂肪酸等。众所周知, 维生素 D 缺乏会影响

骨密度, 增加骨折风险。一些研究发现情绪低落、抑郁者体内维生素 D 水平较低, 维生素 D 对精神疾病具有一定的影响, 可能参与了抑郁症的发病与发展过程。目前, 国内该领域的相关研究较少^[1-2]。因此, 本研究分析抑郁症与维生素 D 的关系以及不同严重程度抑郁症患者外周血清中维生素 D 水平, 以期为临床上制定抑郁症患者个体化治疗策略提供参考。

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会科研项目 (20114303); 上海市自然科学基金 (15ZR1435400) (Project of Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission, 20114303; Natural Science Foundation of Shanghai, 15ZR1435400)。

[作者简介] 胡 瑶 (1979—), 女, 主治医师, 学士; 电子信箱: saveheart@163.com。

[通信作者] 吴 彦, 电子信箱: drwuyan@163.com。毛旭东, 电子信箱: maoxud@sina.com。

1 对象与方法

1.1 对象

研究共纳入抑郁症患者 85 例 (病例组) 和健康对照者 50 名 (对照组)。病例组选自 2012 年 1 月—2015 年 1 月就诊于上海市精神卫生中心精神科及心理咨询门诊的患者。病例组入选标准: ①符合国际疾病分类第 10 版 (ICD-10) 抑郁发作诊断标准, 由 2 名精神科主治医师及以上职称的医师独立做出诊断。②年龄 18 ~ 65 岁。③筛查和基线汉密尔顿抑郁量表 17 (HAMD-17) 评分 ≥ 17 分。④体检、实验室及心电图检查, 无临床意义的异常。⑤近一年未使用任何维生素 D 制剂。病例组排除标准: ①伴有严重的或不稳定的心、肝、肾、内分泌、血液系统等内科疾病。②酒和药物依赖者。③继发于其他精神疾病或躯体疾病的抑郁发作。④双相障碍。⑤严重消极。以 HAMD-17 评分 24 分作为临界值, 将全部抑郁症患者进一步分为 2 个亚组: HAMD-17 评分为 17 ~ 24 分者 53 例, 为中度组; ≥ 24 分者 32 例, 为重度组。

对照组选取自同期在上海市徐汇区中心医院体检中心体检的健康人群, 年龄与患者组相匹配。所有研究对象或其监护人均签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 采集抑郁症患者和健康对照者的一般人口学资料, 以及体质量、身高、吸烟及饮酒情况。计算体质量指数 (BMI); BMI ≥ 25 定义为超重/肥胖。吸烟者指在调查前 30 d 内吸过烟, 并一生中连续或累积吸烟 12 个月及以上者。饮酒者指近 3 个月每月摄入纯乙醇量 ≥ 50 g 者; 纯乙醇量 (g) = 饮酒量 (mL) \times 乙醇含量 (%) $\times 0.8$ (g/mL), 记录并换算出平均日摄入乙醇量 (g/d)。

1.2.2 实验室检测 抽取患者空腹血清, 生化法测定肝肾功能, 同时用高效液相色谱—质谱联用分析方法 (LC-MS/MS) 测定 25 (OH) D₂ 和 25 (OH) D₃。所用仪器设备包括 API 4000 串联质谱仪 (Applied Biosystems, 美国)、Shimadzu 系列液相色谱仪 (日本岛津公司)、LC20AD 泵、SIL-20ACHT 自动进样器、DGU-20A₃ 在线脱气仪、CTO-20A 柱温箱等。以 25 (OH) D₃- 氘 6 和 25 (OH) D₂- 氘 3 为内标, 取 100 μ L 血样加入 10 μ L 混合内标, 进行色谱分离、质谱分析。结果由 Analyst1.5 分析软件采集, 然后做定量分析处理。记录 25 (OH) D₃ 和内标以及 25 (OH) D₂ 和内标的峰面积比值, 对相应样品的浓度值进行加权 (1/X) 线性回归, 采用标准曲线法推算未

知血样在线性范围内的浓度值。低、中、高浓度质控的准确度在 85% ~ 115%, CV<15%。

1.3 统计学分析

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。服从正态分布的变量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述, 不符合正态分布者用中位数 (四分位数范围) 表示, 数据间比较采用独立样本 *t* 检验。采用 Logistic 回归筛选影响抑郁症患者抑郁严重程度的危险因素。

2 结果

2.1 受试者基本资料

病例组抑郁症患者的平均年龄与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P=0.239$)。病例组与对照组的 BMI 比较, 差异具有统计学意义 ($P=0.047$); 重度组的 BMI 显著高于对照组和中度组 (均 $P=0.000$)。病例组患者的平均病程为 (4.64 ± 1.88) 年, HAMD-17 平均评分为 23.47 ± 3.49 。详见表 1。

表 1 受试者基本资料的组间比较
Tab 1 Comparison of basic data among the groups

指标	对照组 (<i>n</i> =50)	病例组 (<i>n</i> =85)	中度组 (<i>n</i> =53)	重度组 (<i>n</i> =32)
年龄 / 岁	48.66 \pm 7.86	47.88 \pm 7.45	48.66 \pm 7.62	46.59 \pm 7.09
性别 (男 / 女) / <i>n</i>	30 / 20	51 / 34	32 / 21	19 / 13
BMI	23.64 \pm 1.54 ^①	24.35 \pm 2.59 ^①	23.70 \pm 2.16 ^②	25.44 \pm 2.91
吸烟 / <i>n</i> (%)	26 (52.0)	41 (48.2)	25 (47.2)	16 (50.0)
饮酒 / <i>n</i> (%)	8 (16.0)	18 (21.2)	9 (17.0)	9 (28.1)
病程 / 年		4.64 \pm 1.88	4.90 \pm 1.90	4.31 \pm 1.87
HAMD-17 评分		23.47 \pm 3.49	21.00 \pm 1.47	27.56 \pm 1.32

注: ① $P=0.047$, 与对照组比较; ② $P=0.000$, 与重度组比较。

2.2 维生素 D 水平的比较

病例组维生素 D₂、D₃ 以及总维生素 D 浓度均显著低于对照组 ($P=0.012$, $P=0.000$, $P=0.000$); 重度组的 D₂、D₃ 以及总维生素 D 浓度低于对照组 (均 $P=0.000$) 和中度组 ($P=0.007$, $P=0.010$, $P=0.002$)。中度组仅 D₃、总维生素 D 浓度与对照组的差异具有统计学意义 (均 $P=0.000$); 中度组 D₂ 水平降低, 但差异无统计学意义 ($P=0.268$), 见图 1。

2.3 抑郁症严重程度的危险因素分析

为分析抑郁症严重程度是否受某些因素影响, 进一步进

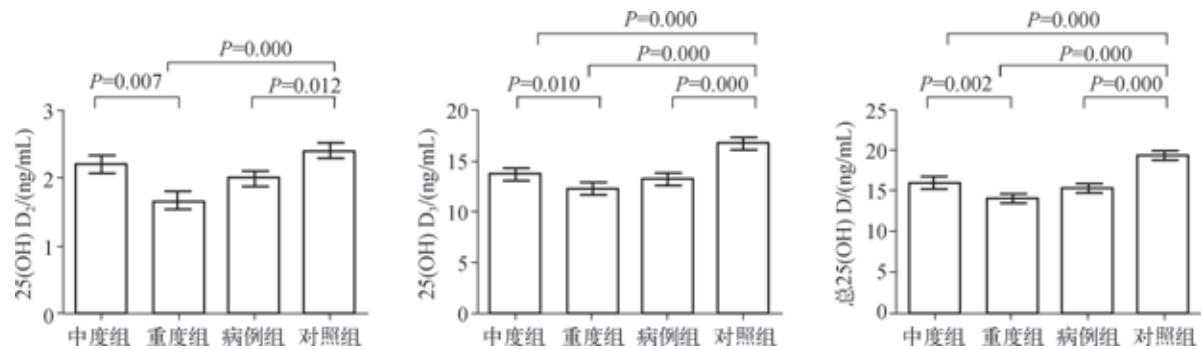


图1 维生素 D 水平的组间比较
Fig 1 Comparisons of serum vitamin D levels among the groups

行 Logistic 回归分析。以抑郁程度为因变量,以性别、年龄、病程、是否吸烟、是否饮酒、是否超重/肥胖、总维生素 D 浓度等因素为协变量,共筛选出 2 个影响因素,分别为超重/肥胖 ($P=0.034$)、总维生素 D 浓度 ($P=0.011$),见表 2。

表 2 影响抑郁症严重程度的危险因素
Tab 2 Risk factors influencing the severity of depression

影响因素	OR	95%CI	P 值
性别	1.044	(0.359 ~ 3.038)	0.937
年龄	0.977	(0.895 ~ 1.066)	0.603
病程	0.831	(0.580 ~ 1.190)	0.313
吸烟	0.975	(0.360 ~ 2.644)	0.961
饮酒	1.728	(0.479 ~ 6.232)	0.403
超重 / 肥胖	2.918	(1.084 ~ 7.857)	0.034
总维生素 D 浓度	0.753	(0.605 ~ 0.936)	0.011

3 讨论

维生素 D 是一类脂溶性的固醇类衍生物,主要有麦角钙化醇(维生素 D₂)和胆钙化醇(维生素 D₃) 2 种。维生素 D₃ 由动物性食物和皮肤组织内的 7-脱氢胆固醇经日光中的紫外线照射后发生光化学反应转化生成;维生素 D₂ 主要从植物性食物中摄入。获取的维生素 D 与血浆维生素 D 结合蛋白(vitamin D binding protein, DBP)结合后,最终经过血液到达靶器官并与细胞上的维生素 D 受体结合,发挥骨骼健康效应和非骨骼健康效应。非骨骼健康效应主要包括对精神状态和认知功能方面的影响。25-(OH) D 是维生素 D 在血液循环中的主要存在形式,其半衰期长达 20 ~ 30 d^[2-3]; LC-MS/MS 方法可精确、灵敏地分别对 25 (OH) D₂ 和 25 (OH) D₃ 的浓度进行测定^[4-5]。

本研究采用 LC-MS/MS 方法对抑郁症患者进行了维生素 D 水平的分析,结果发现抑郁症患者的维生素 D₂、

D₃ 以及总维生素 D 水平均显著降低,重度抑郁的患者缺乏程度更甚。中度抑郁的患者维生素 D₃ 和总维生素 D 浓度较健康对照者显著下降。2000 年, Schneider 等^[6]发现抑郁症患者的维生素水平显著低于健康对照者。Berk 等^[7]对 53 例包括抑郁症在内的精神病患者的血 25-(OH) D 浓度进行了测定,结果显示 58% 的患者浓度 <50 nmol/L, 11% 的患者 <25 nmol/L,提示精神病患者普遍存在着维生素 D 中度缺乏。Jorde 等也报道了血清 25-(OH) D 水平的降低与较高的抑郁评分有关^[8]。在老年人中的研究同样有相似发现,维生素 D 缺乏者伴有情绪低落及认知表现差^[9]。但中国人群的调查结果与此不甚一致。2009 年, Pan 等^[10]对北京和上海 3 262 名中老年人的调查发现抑郁症状与维生素 D 缺乏之间无密切联系。2011 年, Chan 等^[11]对中国香港地区 939 名老年男性居民调查发现维生素水平与抑郁症状之间存在负相关关系,但长期随访结果显示这种相关关系消失。

造成研究结果不完全一致的可能原因包括:研究对象不同(如研究纳入的是特殊人群或来自不同地区的患者,其维生素 D 缺乏的发生率本身存在差异);研究方法不同(如采用的抑郁评估工具不同等可能引起研究结果的差异)。最重要的是,维生素 D 与抑郁症发生相关的具体机制目前还不清楚。在人类,维生素 D 受体主要分布在与神经内分泌功能密切相关的下丘脑区域^[12];而抑郁症的病因机制研究中,许多学者发现下丘脑在抑郁症发生、发展中起到重要作用;一些研究也发现维生素 D 在脑发育中起到重要作用。Eyles 等^[13]发现维生素 D 缺乏的大鼠后代的脑发育、细胞分化及生长因子信号通路受到严重影响,神经生长因子表达下降;研究还发现,维生素水平低下会影响某些激素的分泌,从而导致抑郁。动物放射自显影和免疫组织化学研究显示 25-(OH) D 对应的靶组织与内分泌系统的分泌腺及促进细胞生长过程有关,而不只与钙代谢有关。另外, 25-(OH) D 的目标神经元的分布表明其对

神经生长因子、乙酰胆碱酯酶、色氨酸、睾酮、甲状腺激素以及酪氨酸羟化酶信使 RNA 合成有一定影响,而这些均与人类抑郁症的发生有关^[12-13]。

本研究结果还显示,重度抑郁症患者中超重/肥胖者占一定比例,其 BMI 显著高于对照组和中度抑郁组。回归分析结果也提示,除总维生素 D 浓度外,超重/肥胖也是抑郁症严重程度的影响因素。临床上,多数抑郁症患者出现食欲减退、体质量下降等表现,但体质量减轻与食欲减退不一定成比例;少数患者可出现食欲增强、体质量增加。另外,严重的抑郁症患者可有活动减少等显著、持久的精神运动性抑制表现;还有研究发现抑郁症患者往往存在内分泌代谢系统的异常等^[1]。这些因素都可能导致抑郁症患者 BMI 上升。事实上,已有研究发现,肥胖可增加罹患抑郁症的风险,而抑郁症患者中体质量超标的比例相当高,在女性尤其明显。由此可见,抑郁症与肥胖存在显著的相关关系^[14-18],甚至有研究者从遗传学角度找到了抑郁症与肥胖存在关联的证据,发现抑郁症和肥胖共有某些候选基因^[16,19]。本研究中患者的 BMI 仅为入组时的横断面结果,并不能反映患者抑郁发作前(即健康状态时) BMI 与健康对照组是否存在差异。本研究也未限定受试患者是否服用精神科治疗药物,而研究结果显示部分精神科药物可能导致患者食欲增大、体质量增加。这些因素均可能影

响了本研究的结果,也是本研究的局限性所在。

本研究采用横断面设计,通过 LC-MS/MS 法初步探讨了抑郁症患者维生素 D 缺乏的程度,证实了较健康人而言,抑郁症患者存在更严重、更普遍的维生素 D 缺乏。国外多项研究表明维生素 D 与抑郁症关系密切,维生素 D 在抑郁症辅助治疗中也可能起到很大作用。研究发现,通过光照或者是摄入维生素 D 可明显改善患者的情绪,而对所需补充的维生素 D 剂量尚不明确。有学者认为,仅靠饮食和晒太阳不够,需添加维生素 D 药物^[20]。国外文献报道,每日 800 IU 的维生素 D 补充不能提高心理健康评分^[11];每周 20 000 ~ 40 000 IU,为期 1 年的较大剂量维生素 D 补充能改善抑郁症状^[13];临床对照研究发现维生素 D 补充治疗 8 周可使抑郁症患者的抑郁症状显著改善^[21]。目前,国内精神科领域针对汉族人群抑郁症或双相障碍抑郁发作患者采用维生素 D 补充治疗的相关研究仍是空缺。本研究虽未能进行随访干预评价,但可为抑郁症患者的临床治疗提供一定的启示。针对抑郁症患者,除给予抗抑郁药规范化治疗以外,应同时给予其他的综合治疗干预,如鼓励患者多接触阳光、控制体质量、通过食物或药物补充维生素 D 等。今后,我们将设计随机对照试验来探索不同剂量维生素 D 增效治疗对抑郁症的疗效与安全性,以期对抑郁症的临床治疗提供更多的实践证据。

参 考 文 献

- [1] 李凌江,马辛.中国抑郁障碍防治指南[M].2版.北京:中华医学电子音像出版社,2015:7.
- [2] 王雪梅,吴彦,毛旭东.维生素 D 与抑郁症相关性研究进展[J].上海医药,2012,33(17):13-17.
- [3] Anderson PH, May BK, Morris HA. Vitamin D metabolism: new concepts and clinical implications[J]. Clin Biochem Rev, 2003, 24(1): 13-26.
- [4] Higashi T, Shibayama Y, Fuji M, et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for the determination of salivary 25-hydroxyvitamin D3: a noninvasive tool for the assessment of vitamin D status[J]. Anal Bioanal Chem, 2008, 391(1): 229-238.
- [5] Van den Ouweland JM, Beijers AM, Demacker PN, et al. Measurement of 25-OH-vitamin D in human serum using liquid chromatography tandem-mass spectrometry with comparison to radioimmunoassay and automated immunoassay[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010, 878(15-16): 1163-1168.
- [6] Schneider B, Weber B, Frensch A, et al. Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism[J]. J Neural Transm (Vienna), 2000, 107(7): 839-842.
- [7] Berk M, Jacka FN, Williams LJ, et al. Is this D vitamin to worry about? Vitamin D insufficiency in an inpatient sample[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2008, 42(10): 874-878.
- [8] Jorde R, Waterloo K, Saleh F, et al. Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels. The Tromsø study[J]. J Neurol, 2006, 253(4): 464-470.
- [9] Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, et al. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2006, 14(12): 1032-1040.
- [10] Pan A, Lu L, Franco OH, et al. Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese[J]. J Affect Disord, 2009, 118(1-3): 240-243.
- [11] Chan R, Chan D, Woo J, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and psychological health in older Chinese men in a cohort study[J]. J Affect Disord, 2011, 130(1-2): 251-259.
- [12] Eyles DW, Smith S, Kinobe R, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain[J]. J Chem Neuroanat, 2005, 29(1): 21-30.
- [13] Eyles DW, Feron F, Cui X, et al. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development[J]. Psychoneuroendocrinology, 2009, 34 (Suppl 1): S247-257.
- [14] Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, et al. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial[J]. J Intern Med, 2008, 264(6): 599-609.
- [15] Roberts RE, Strawbridge WJ, Deleger S, et al. Are the fat more jolly ?[J]. Ann Behav Med, 2002, 24(3): 169-180.
- [16] Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC. Depression and obesity[J]. Biol Psychiatry, 2003, 54(3): 330-337.
- [17] Roohafza H, Kelishadi R, Sadeghi M, et al. Are obese adolescents more depressed ?[J]. J Educ Health Promot, 2014, 3: 74.
- [18] 赵国庆,张晨,陈俊,等.抑郁症与代谢综合征关系的研究进展[J].中华精神科杂志,2016,49(4): 261-264.
- [19] Samaan Z, Lee YK, Gerstein HC, et al. Obesity genes and risk of major depressive disorder in a multiethnic population: a cross-sectional study[J]. J Clin Psychiatry, 2015, 76(12): e1611-1618.
- [20] Dumville JC, Miles JN, Porthouse J, et al. Can vitamin D supplementation prevent winter-time blues? A randomised trial among older women[J]. J Nutr Health Aging, 2006, 10(2): 151-153.
- [21] Sepehrmanesh Z, Kolahdooz F, Abedi F, et al. Vitamin D supplementation affects the beck depression inventory, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in patients with major depressive disorder: a randomized, controlled clinical trial[J]. J Nutr, 2016, 146(2): 243-248.

[收稿日期] 2016-11-15

[本文编辑] 吴 洋

