

老年抑郁症共病阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与血脂、抑郁焦虑症状的关系

洪虹¹, 孔晓明¹, 张丽¹, 孙艳², 陈颖¹

作者单位:¹合肥市第四人民医院、安徽省精神卫生中心、安徽医科大学附属心理医院老年心理科一病区, 安徽 合肥 230022;²安徽医科大学附属第一医院老年内分泌科, 安徽 合肥 230022

通信作者:孔晓明,男,副主任医师,研究方向为老年精神卫生, E-mail:kxm186@163.com

基金项目:安徽省高校自然科学基金项目重点项目(KJ2018A0196);合肥市卫计委应用医学研究项目(hwk2017yb15)

摘要:目的 探讨老年抑郁症病人阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)与血脂及抑郁、焦虑症状的相关性。**方法** 选取2016年1月至2019年8月安徽省精神卫生中心住院的老年抑郁症病人60例,根据是否存在OSAHS,分成抑郁症伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征组(DEP-O组,30例)和抑郁症无阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征组(DEP-N组,30例),选取年龄、性别相匹配健康体检者30例作为健康对照组。测量三组总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)和低密度脂蛋白(LDL-C),采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评定三组抑郁、焦虑症状程度。**结果** 三组在TC、HDL-C和LDL-C差异有统计学意义;采用LSD法进行两两比较,结果显示,DEP-O组TC(4.88 ± 0.91)mmol/L、LDL-C(2.89 ± 0.78)mmol/L高于DEP-N组(4.42 ± 0.67)mmol/L、(2.43 ± 0.57)mmol/L($P < 0.05$),HDL-C(1.30 ± 0.28)mmol/L低于健康对照组(1.54 ± 0.31)($P < 0.01$),LDL-C高于健康对照组($P < 0.05$);DEP-N组TC(4.42 ± 0.67)mmol/L、HDL-C(1.35 ± 0.34)mmol/L低于健康对照组($P < 0.05$);三组的HAMD、HAMA评分差异有统计学意义,采用LSD法进行两两比较,结果显示,DEP-O组的HAMD(27.10 ± 6.26)分、HAMA(18.83 ± 6.27)分高于DEP-N组和对照组($P < 0.05$);DEP-O组中HAMD、HAMA均与AHI呈正相关($P < 0.05$),HAMA与TC、LDL-C呈正相关($P < 0.05$)。**结论** OSAHS对老年抑郁症病人的血脂代谢有影响,主要表现在TC、LDL-C的升高,不论有无OSAHS,老年抑郁症病人的HDL-C水平都低于健康对照组,伴有OSAHS的老年抑郁症病人有更严重的抑郁、焦虑症状,且与TC、LDL-C升高以及呼吸暂停的严重程度有关。

关键词:抑郁症; 睡眠呼吸暂停,阻塞性; 胆固醇; 三酰甘油类; 胆固醇,HDL; 脂蛋白类,LDL; 老年人

Association of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome with blood lipid, depression and anxiety in elderly patients with depression

HONG Hong¹, KONG Xiaoming¹, ZHANG Li¹, SUN Yan², CHEN Ling¹

Author Affiliations: ¹Department of Geriatric Psychology Ward 1, Hefei Fourth People's Hospital, Anhui Mental Health Center, Psychological Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China; ²Department of Geriatric Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Abstract: Objective To investigate the correlation of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) with blood lipid, depression and anxiety in geriatric depression patients. **Methods** Sixty cases of geriatric patients with depression, who were hospitalized in Anhui Mental Health Center from January 2016 to August 2019 were assigned, according to the presence of OSAHS or not, into depression complicated with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome group (DEP-O group, 30 cases) and depression not complicated with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome group (DEP-N group, 30 cases), and 30 healthy subjects having physical examination with matched age and gender were chosen as control group. Total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein (HDL-C) and low-density lipoprotein (LDL-C) in the three groups were measured, and the depression and anxiety symptoms of the three groups were assessed by Hamilton depression rating scale (HAMD-24) and Hamilton anxiety rating scale (HAMA). **Results** There were statistically significant differences in TC, HDL-C and LDL-C among the three groups. LSD method was used for pairwise comparison, and the results showed that TC and LDL-C levels in the DEP-O group were higher than those in the DEP-N group [(4.88 ± 0.91) mmol/L vs. (4.42 ± 0.67) mmol/L, (2.89 ± 0.78) mmol/L vs. (2.43 ± 0.57) mmol/L; $P < 0.05$]. HDL-C level in DEP-O group was lower than that in the normal control group [(1.30 ± 0.28) mmol/L vs. (1.54 ± 0.31) , $P < 0.01$], and LDL-C

level in DEP-O group was higher than that in the normal control group ($P < 0.05$). TC and HDL-C levels in DEP-N group were lower than those in the normal control group [(4.42 ± 0.67) mmol/L, (1.35 ± 0.34) mmol/L, respectively; $P < 0.05$]. HAMD and HAMA scores of the three groups showed statistically significant differences. LSD method was used for pairwise comparison, and the results showed that HAMD (27.10 ± 6.26) and HAMA (18.83 ± 6.27) scores of the DEP-O group were higher than those of the DEP-N group and the normal control group ($P < 0.05$). In the DEP-O group, HAMD and HAMA were positively correlated with AHI ($P < 0.05$), and HAMA was positively correlated with TC and LDL-C ($P < 0.05$). **Conclusions** OSAHS has influence on the blood lipid metabolism in elderly patients with depression, mainly manifested in the increase of TC, LDL-C. Regardless of the presence of OSAHS, in elderly patients with depression HDL-C level is lower than that of the normal control group. Geriatric patients with depression accompanied by OSAHS have more severe depression and anxiety symptoms, which are related to the increase of TC, LDL-C and the severity of apnea.

Key words: Depressive disorder; Sleep apnea, obstructive; Cholesterol; Triglycerides; Cholesterol, HDL; Lipoproteins, LDL; Aged

老年抑郁症是精神科常见疾病,发病率高,阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)也是临床常见疾病,患病率随着年龄的增长而增加,老年人群多发^[1],临床中常见两者共病的情况。国内一项OSAHS病人的大样本调查显示,抑郁的发生率高达47.4%^[2]。老年抑郁症和OSAHS有很多类似的临床表现,如睡眠障碍、全身疲劳、意志和判断能力下降、认知障碍加重和生活质量下降等^[3],且老年人敏感性降低,极少出现打鼾、憋醒等症状,易被病人及家属忽视^[4],临床工作中诊治老年抑郁症时常会漏诊OSAHS。有研究指出OSAHS会导致自杀意念增多^[5],并且因睡眠中反复间歇性低氧、二氧化碳潴留,造成神经调节功能失衡、内分泌紊乱、血流动力学改变及微循环异常,最终会导致靶器官受损,增加心脑血管疾病发生的风险。研究证实抑郁症存在脂质代谢紊乱^[6-7],并且与晚年抑郁症状有关^[7]。也有研究表明OSAHS会导致血脂代谢异常^[8-9],血脂异常不仅是引起靶器官受损的机制之一,还会加重抑郁症状,但目前对OSAHS与老年抑郁症血脂水平及临床症状的关系研究较少,本研究旨在比较伴与不伴OSAHS老年抑郁症病人血脂和临床症状水平,探讨病人OSAHS与血脂水平和抑郁症状间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2019年8月安徽省精神卫生中心住院的老年抑郁症病人为研究对象。入组标准:(1)符合国际疾病和相关健康问题统计分类第10版(International Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth, ICD-10)中关于抑郁症诊断标准;(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)无其他精神疾病史;(4)无高血脂病史且近1个月未服用影响血脂代谢的药物;(5)自愿并配合参加该项研究。排除标准:(1)患严重躯体疾病或神经系统疾病;(2)酒精或精神活性物质滥用或依赖;(3)近1

周出现过发热和感染等症状。

共入组60例老年抑郁症病人,给予多导睡眠监测(PSG),根据呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI),将其分为伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征组(DEP-O组, AHI ≥ 5 次/小时)30例,其中男5例,女25例,年龄(68.60 ± 5.56)岁,受教育年限(4.03 ± 4.57)年;不伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征组(DEP-N组, AHI < 5 次/小时)30例,其中男5例,女25例,年龄(67.23 ± 5.82)岁,受教育年限(3.70 ± 4.29)年;选取年龄、性别相匹配健康体检者30例作为对照组,其中男5例,女25例,年龄(67.83 ± 5.83)岁,受教育年限(4.37 ± 3.85)年。三组间年龄、性别、受教育年限差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 试验方法

1.2.1 PSG数据采集和分析 所有研究对象做PSG,数据由俄罗斯Neurosoft公司生产的Neuron-Spectrum-5型多导睡眠图仪采集,连续监测7 h以上,监测室温度稳定在22~26℃,环境安静,主要监测被试的脑电活动(EEG)、双侧眼电活动(EOG)、颌肌电活动(EMG)、心电活动(ECG)、口鼻气流、胸腹运动、血氧饱和度以及鼾声,信号输入多导生理记录仪放大并描记,次日将全部记录回放自动分析处理,再经过专业培训的一位技术员逐项核对。按照美国睡眠医学学会PSG判读标准(AASM2012)分析判读睡眠分期及睡眠相关事件。本研究采用AHI和睡眠时间作为分析指标。

1.2.2 血脂水平测量 所有研究对象在检查前3 d开始,忌食高脂肪饮食及饮酒,病人于入院时空腹抽取肘静脉全血4 mL,检测血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平并记录,并以Friedewald公式计算出低密度脂蛋白胆

固醇(LDL-C)^[10]。

1.2.3 抑郁症状评估 本研究采用汉密尔顿抑郁量表 24 项版本(HAMD-24)及汉密尔顿焦虑量表(HAMA)进行抑郁症病人临床症状评定^[11]。HAMD-24 由 24 项组成,HAMD 总分超过 20 分,提示病人存在抑郁,HAMD 小于 8 分,提示病人不存在抑郁。HAMA 包含 14 个项目,超过 7 分,提示可能有焦虑。评估者为老年心理科高年资医生三人,经过一致性培训,对被试者及血脂检查结果盲知。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。三组间的比较采用单因素方差分析,其中组间的两两比较采用 LSD 法,相关分析采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DEP-O、DEP-N 和健康对照组间血脂水平比较 单因素方差分析结果显示,三组间 TC、HDL-C 和 LDL-C 差异有统计学意义。两两比较结果显示,DEP-O 组 TC、LDL-C 高于 DEP-N 组,HDL-C 低于健康对照组,LDL-C 高于健康对照组;DEP-N 组 TC、HDL-C 低于健康对照组,见表 1。

表 1 老年抑郁症 60 例与老年健康体检者 30 例血脂水平比较/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TC	TG	HDL-C	LDL-C
对照组	30	4.92±0.59	1.47±0.43	1.54±0.31 ^b	2.56±0.43 ^a
DEP-N 组	30	4.42±0.67 ^{ab}	1.40±0.66	1.35±0.34 ^c	2.43±0.57 ^c
DEP-O 组	30	4.88±0.91	1.52±0.61	1.30±0.28	2.89±0.78
F 值		4.350	0.341	4.872	4.551
P 值		0.016	0.712	0.010	0.013

注:TC 为血清总胆固醇,TG 为三酰甘油,HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;与 DEP-O 组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$,与对照组比较,^c $P < 0.05$

2.2 DEP-O、DEP-N 和健康对照组间抑郁、焦虑症状得分比较 单因素方差分析结果显示,三组间 HAMD、HAMA 评分差异有统计学意义,两两比较结果显示 DEP-O 组的 HAMD、HAMA 得分显著高于 DEP-N 组和对照组,见表 2。

2.3 DEP-O 组抑郁、焦虑症状得分与血脂、睡眠时间和 AHI 的相关性比较 由表 3 可知,DEP-O 组中 HAMD 与 AHI 呈正相关,HAMA 与 TC、LDL-C、AHI 呈正相关。

3 讨论

本研究血脂分析结果显示,DEP-N 组 TC 水平低于健康对照组,这一点与一些研究结果^[12]一致。抑郁症病人 TC 下降可能是由于抑郁症病人胆固醇酯合成减少了,反向的影响了胆固醇的运输,以及病

表 2 老年抑郁症病人 60 例与老年健康体检者 30 例抑郁、焦虑症状得分的比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HAMD	HAMA
对照组	30	5.47±1.22 ^a	4.27±0.94 ^a
DEP-N 组	30	23.33±3.01	16.33±5.12 ^b
DEP-O 组	30	27.10±6.26	18.83±6.27
F 值		241.952	82.277
P 值		<0.001	<0.001

注:HAMD 为汉密尔顿抑郁量表,HAMA 为汉密尔顿焦虑量表;与 DEP-N 组比较,^a $P < 0.01$,与 DEP-O 组比较,^b $P < 0.05$

表 3 老年抑郁症伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征组 30 例抑郁、焦虑症状得分与血脂、睡眠时间和 AHI 的 Pearson 相关性分析

变量	HAMD	HAMA
TC	0.110	0.505 ^b
TG	-0.002	0.108
HDL-C	-0.035	0.355
LDL-C	0.143	0.424 ^a
睡眠时间	-0.169	0.042
AHI	0.369 ^a	0.405 ^a

注:TC 为血清总胆固醇,TG 为三酰甘油,HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇,AHI 为呼吸暂停低通气指数;^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

人食欲减退、脂类摄入减少、体质量减轻致使胆固醇水平下降^[12]。也有认为血浆胆固醇水平降低,可使脑细胞膜的流动性降低和脂质的微黏性降低,减少细胞膜表面 5-羟色胺受体的暴露,使中枢神经系统突触体膜中 5-羟色胺受体的数量减少、浓度降低、功能减弱,从而产生抑郁症^[13]。本研究发现,DEP-O 组 TC 高于 DEP-N 组,提示共病 OSAHS 会导致老年抑郁症病人 TC 升高。关于其机制,有认为 OSAHS 慢性的间歇性低氧可通过上调脂质生物合成、促进周围脂肪分解、抑制脂蛋白清除而导致血脂异常^[14];也有报道 OSAHS 可对内分泌代谢系统产生影响,致使病人的生长激素以及雄激素的释放增多,进而影响到机体的脂代谢;动物实验证明,慢性间歇性低氧通过激活固醇调节元件结合蛋白-1 途径而导致高脂血症^[15]。本研究 DEP-O 组 TC 水平与健康对照组差异无统计学意义,可能反映了 OSAHS 对老年抑郁病人 TC 水平减低基础上的影响。HDL-C 作为防止动脉硬化的保护性因子,其水平降低可增加发生心血管疾病的危险性,本研究发现 DEP-O 组和 DEP-N 组 HDL-C 水平均低于健康对照组,差异有统计学意义,提示老年抑郁症病人可能有较高发生心血管疾病的危险性。高 LDL-C 被认为是心血管疾病的危险因子,本研究 DEP-O 组 LDL-C 高于 DEP-N 组和健康对照组,表明共病 OSAHS 的老年抑郁症病人发生心血管疾病的危

险性可能更大。TG水平三组间差异无统计学意义,是否与选择偏倚和样本较小有关尚有待进一步探讨。

研究表明,HAMD总分与OSAHS有显著相关性^[3],共病OSAHS会加重抑郁症的症状,增加抑郁症治疗的难度,使难治性抑郁的比例增加,约11%~18%的难治性抑郁存在OSAHS^[16],本研究发现DEP-O组的HAMD、HAMA评分均高于DEP-N组,支持上述观点。有研究认为间歇性缺氧造成低灌注、内皮功能障碍和神经炎症,导致突触可塑性改变、神经元损伤,使得抑郁症状加重,并认为持续气道正压通气充分治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征可改善抑郁和神经认知功能^[17]。

本样本相关分析显示,共病OSAHS老年抑郁症病人HAMD评分与AHI呈正相关,表明老年抑郁症病人的症状可能与睡眠呼吸暂停的严重程度存在关联,这与一些学者的研究结果相一致^[18],而HAMD评分与HDL-C水平呈负相关、与LDL-C水平呈正相关,但差异无统计学意义,这可能与样本量较小有关;而HAMA评分与TC、LDL-C、AHI均呈正相关,提示合并OSAHS的老年抑郁症病人伴发的焦虑症状与TC、LDL-C升高,以及睡眠呼吸暂停的严重程度具有关联。何伟健^[19]指出老年抑郁症的临床症状不典型,与中青年相比有较大的临床变异,多表现为焦虑、激越,关于其原因,笔者认为,血脂异常、睡眠呼吸暂停可能在一定程度上影响了老年抑郁症病人的临床症状,使伴发的焦虑情绪更为突出,这需要后续进一步的研究来证实。这些结果表明,改善病人睡眠通气,稳定病人脂质代谢功能对老年抑郁病人症状改善具有临床意义。另外,临床工作中是否能用血脂水平作为划分抑郁症严重程度的生物学标志尚需进一步研究。

总之,老年抑郁症存在血脂代谢的异常,伴有OSAHS的老年抑郁症临床症状可能与TC、LDL-C水平降低及睡眠呼吸暂停的严重程度有关。临床工作中,特别是对难治性抑郁,需注意筛查OSAHS,早期发现积极干预OSAHS可减轻抑郁症状的严重程度,减少抑郁症的痛苦程度,减少自杀风险,积极控制症状,也可减轻血脂异常,降低相关心血管疾病发生的风险。本研究不足:一是本研究的样本来自住院病人,而非随机抽样;其次,本研究为横断面研究,只能发现睡眠呼吸暂停、血脂异常与老年抑郁症症状的关联,无法确定因果关系,未来可就此进行进一步的研究。

参考文献

[1] DA SRP, MARTINEZ D, LOPEZ P, et al. Effect of strength train-

ing on sleep apnea severity in the elderly: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2017, 18(1): 489.

[2] DAI Y, LI X, ZHANG X, et al. Prevalence and predisposing factors for depressive status in Chinese patients with obstructive sleep apnea: a large-sample survey[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0149939. DOI: 10.1371/journal.pone.0149939.

[3] CAI L, XU L, WEI L, et al. Evaluation of the risk factors of depressive disorders comorbid with obstructive sleep apnea[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 155-159.

[4] 高申琴. 老年阻塞性呼吸暂停低通气综合征特异性分析[J]. *医药论坛杂志*, 2016, 37(2): 127-129.

[5] KAUFMANN CN, SUSUKIDA R, DEPP CA. Sleep apnea, psychopathology, and mental health care[J]. *Sleep Health*, 2017, 3(4): 244-249.

[6] 周习丽, 唐平. 老年人抑郁与情绪调节及血脂水平的关系研究[J]. *成都医学院学报*, 2015, 10(1): 25-27.

[7] LIANG Y, YAN Z, CAI C, et al. Association between lipid profile and depressive symptoms among Chinese older people: mediation by cardiovascular diseases? [J]. *Int J Behav Med*, 2014, 21(4): 590-596.

[8] XU H, GUAN J, YI H, et al. Elevated low-density lipoprotein cholesterol is independently associated with obstructive sleep apnea: evidence from a large-scale cross-sectional study[J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(2): 627-634.

[9] 宋卫卫, 蒋军广, 安金路, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征血脂异常的相关因素[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(7): 1673-1675.

[10] 刘飒, 刘军, 秦兰萍, 等. 血清低密度脂蛋白胆固醇直接测定与公式计算结果相关性的研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2003, 22(1): 1-4.

[11] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 2版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 121-136.

[12] AIJÄNSEPPÄ S, KIVINEN P, HELKALA EL, et al. Serum cholesterol and depressive symptoms in elderly Finnish men[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002, 17(7): 629-634.

[13] ENGELBERG H. Low serum cholesterol and suicide[J]. *Lancet*, 1992, 339(8795): 727-729.

[14] LIN MT, LIN HH, LEE PL, et al. Beneficial effect of continuous positive airway pressure on lipid profiles in obstructive sleep apnea: a meta-analysis[J]. *Sleep Breath*, 2015, 19(3): 809-817.

[15] LI J, THORNE LN, PUNJABI NM, et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice[J]. *Circ Res*, 2005, 97(7): 698-706.

[16] SZAULISKA K, PLYWACZEWSKI R, SIKORSKA O, et al. Obstructive sleep apnea in severe mental disorders[J]. *Psychiatr Pol*, 2015, 49(5): 883-895.

[17] KERNER NA, ROOSE SP. Obstructive sleep apnea is linked to depression and cognitive impairment: evidence and potential mechanisms[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2016, 24(6): 496-508.

[18] 梁洪波, 孙东鹏, 朱相华. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者抑郁症状与AHI指数相关性分析[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(20): 68-69.

[19] 何伟健. 老年抑郁症患者临床特征及治疗状况对照研究[J]. *临床心身疾病杂志*, 2013, (6): 507-508, 518.

(收稿日期: 2019-08-17, 修回日期: 2019-09-27)