

老年糖尿病患者血清C反应蛋白水平与抑郁事件相关性分析

赵靓,贾海燕

【摘要】 目的 探讨老年糖尿病患者血清C反应蛋白(CRP)水平与抑郁事件发生之间的关系。**方法** 将收集的2016年1月至2019年9月在南阳中心医院就诊的288例老年糖尿病患者设为研究组,同期在体检中心选取无糖尿病的健康老年人群作为对照组。收集两组人群的数据并分析血清CRP水平与糖尿病患者发生抑郁事件的相关性。**结果** 多元回归分析显示,糖尿病患者血清CRP水平与抑郁评分呈正相关(回归系数=0.179, $P < 0.001$),与年龄、性别、BMI、婚姻状况、受教育程度、吸烟状况、饮酒状况、锻炼活动、心血管疾病史、实验室检查等因素无关。但分层分析发现,服用抗抑郁药之后,血清CRP水平与抑郁评分相关性消失;随访3年后,糖尿病患者血清CRP水平与抑郁事件发生显著相关($P < 0.05$)。将上述混杂因素进行调整后研究发现,在老年糖尿病患者中,血清CRP水平升高与抑郁发生风险增加相关($OR = 1.304, 95\% CI: 1.014, 1.861, P = 0.011$),但是在未患糖尿病的老年人群中,血清CRP水平升高与抑郁发生风险无关($OR = 1.004, 95\% CI: 0.992, 1.013, P = 0.341$)。**结论** 老年糖尿病患者血清CRP水平与抑郁事件发生之间存在显著的正相关。

【关键词】 老年人;糖尿病;抑郁;血清C反应蛋白;相关性

Correlation analysis of serum C-reactive protein level and depressive events in elderly diabetic patients ZHAO Liang, JIA Hai-yan

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum C-reactive protein (CRP) level and depressive events in elderly diabetic patients. **Methods** From January 2016 to September 2019, 288 elderly diabetic patients treated in Nanyang Central Hospital were selected as the research group, and the healthy elderly without diabetes who received physical examinations were selected as the control group. Clinical data were collected to analyze the correlation between CRP level and depressive events in both groups. **Results** Multiple regression analysis showed that serum CRP level in elderly diabetic patients was positively correlated with depression scores (regression coefficient=0.179, $P < 0.001$), which was not correlated with age, gender, body mass index (BMI), marital status, education level, smoking status, drinking status, exercises, history of cardiovascular diseases, and laboratory testing data. However, stratified analysis found that after taking antidepressants, the correlation between serum CRP level and depression scores in elderly diabetic patients disappeared. After 3 years of follow-up, serum CRP level in elderly diabetic patients was still significantly correlated with depression events ($P < 0.05$). After adjusting the above confounding factors, serum CRP level in elderly diabetic patients was positively correlated with the risk of depressive symptoms ($OR = 1.304, 95\% CI: 1.014, 1.861, P = 0.011$), which was not correlated in the healthy elderly without diabetes ($OR = 1.004, 95\% CI: 0.992, 1.013, P = 0.341$). **Conclusion** After adjusting various lifestyle factors, there is a significant positive correlation between the serum CRP level and the prevalence of depression in elderly diabetic patients.

【Keywords】 Elderly population; Diabetes mellitus; Depression; Serum C-reactive protein; Correlation

老年人是糖尿病的高危人群,而糖尿病可加重心脑血管疾病的发病率,且高危因素复杂,需要长期服药,而血糖控制不佳却时有发生,不仅加重患者心理负担,甚至出现情绪抑郁等表现^[1],从而影响患者服药依从性和生活质量。有研究显示^[2],心理压力会作用于神经系统,使巨噬细胞肾上腺素受体增加炎症因子水平,刺激促肾上腺皮质激素的释放,从而激活下丘脑-垂体轴的功能来影响情绪反应。血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为机体炎症反应的非特异性指标,在多种

炎症机制疾病的发生和进展中起着重要作用^[3]。有研究显示^[4],抑郁症合并糖尿病患者的血清CRP高于未患抑郁症的糖尿病患者,提示抑郁症、糖尿病和血清CRP水平存在一定的关联性,但没有对混杂因素进行调整。因此,糖尿病患者CRP水平与抑郁事件发生之间相关性结论的稳健性尚需要加压验证。为此,本研究将在调整多种混杂因素的前提下,对老年糖尿病患者血清CRP水平与抑郁事件发生的关系进行研究,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 随机选取南阳中心医院内分泌科于2016年1月至2019年9月就诊的糖尿病患者为研究组,并同期在体检中心随机抽取65岁以上的无糖尿病人群作为对照组,分析整理相关数

据,包括实验室生化检测数据及潜在混杂因素等详细资料数据。通过对纳入人群进行3年的随访研究,进一步分析血清CRP水平与糖尿病患者抑郁事件的相关性。本研究经过南阳市中心医院伦理委员会的批准(批准文号:LL20160009),所有对象均知情同意。

1.2 选取标准 纳入标准:年龄>65岁;符合糖尿病的诊断标准^[5];无其他系统性疾病;对本研究知情且自愿参加。排除标准:恶性肿瘤患者;严重精神异常患者;肝肾功能不全患者;其他重大疾病患者。

1.3 方法

1.3.1 CRP水平的测量及抑郁评分 由研究者于清晨抽取研究对象空腹静脉血5~6 mL,送医院实验室进行CRP水平及低密度脂蛋白(LDL),高密度脂蛋白(HDL)、胆固醇、糖化血红蛋白等生化指标检测。抑郁评分采用流行病学研究中心抑郁量表(Center for Epidemiological Survey, Depression Scale, CES-D)^[6]。该量表已在流行病学研究中广泛使用,包括20个条目,反映抑郁心情、罪恶感和无价值感、无助与绝望感、精神运动性迟滞、食欲减退、睡眠障碍6个抑郁状态,采用0~3分计分法,总分范围0~60分,得分越高说明抑郁越严重,该量表Cronbach's α 系数为0.97。

1.3.2 调整混杂因素 将研究结果与炎症及抑郁相关因素予以调整,如年龄、性别、婚姻状况、受教育程度、吸烟状况、饮酒量和运动锻炼程度,以及相关并发症如高血压、心力衰竭、心肌梗死等心血管系统疾病,并建模。首先,在调整了混杂因素后进行多元回归分析,评估血清CRP水平与抑郁事件之间的关联程度。为了进一步研究CRP与抑郁事件之间的关系,还将是否服用抗抑郁药、心血管疾病病史作为变量进行了分层分析,并进行3年的随访,最后调整所有混杂因素后进行多因素Logistic回归分析,以评估血清CRP与抑郁事件之间的相关性。本研究参考以往研究^[7]对运动锻炼状态及饮酒状态进行定义,将2次/周,30 min/次以上的有氧运动视为存在运动锻炼,低于此标准者定义为无运动锻炼;将1次/周及以上,每次饮用酒精度大于45%,容量大于50 mL白酒者定义为饮酒。同时为了更加深入了解血清CRP水平与抑郁事件发生情况的关系,本研究参考以往研究^[8],将血清CRP水平以4.51 mg/L为临界值,分别对两组研究对象进行亚分组,将血清CRP水平<4.51 mg/L定义为低浓度组, ≥ 4.51 mg/L定义为高难度组,进行3年随访,统计两组不同血清CRP

水平人群抑郁事件情况,并与研究基线进行统计分析,以深入探讨血清CRP水平与老年糖尿病患者抑郁事件相关性。

1.4 统计学方法 使用SPSS 25.0软件进行数据统计分析。计量资料均符合正态分布,以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验;计数资料以率 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验。采用多因素Logistics回归分析糖尿病患者血清CRP水平与抑郁事件之间的关系。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的基本临床特征 本研究共纳入288例糖尿病和288例非糖尿病老年人群进入研究,所有受试者的临床特征见表1。两组受试者年龄、性别、BMI、婚姻状态、受教育程度以及吸烟方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。老年糖尿病患者无运动锻炼、饮酒状态、合并高血压、心力衰竭、血栓栓塞性疾病构成比,以及血清糖基化血红蛋白、CRP以及抑郁评分均高于无糖尿病老年人,而LDL, HDL和胆固醇水平低于无糖尿病老年人,组间差异均有高度统计学意义($P < 0.001$)。

2.2 不同模型下老年糖尿病及非糖尿病人群血清CRP水平与抑郁评分的相关性 逐步调整混杂因素,分别建模(共建立3个模型),运用多因素回归分析法分析有无糖尿病老年人群血清CRP水平与抑郁评分间的关系,结果显示,血清CRP水平与老年糖尿病患者的抑郁评分呈独立正相关(回归系数=0.179, $P < 0.001$, 模型3),而非糖尿病老年人的抑郁评分无关(回归系数=0.012, $P = 0.494$, 模型3),见表2。

2.3 服用抗抑郁药亚分组老年人群血清CRP水平与抑郁评分的相关性 为了客观评估老年糖尿病患者血清CRP水平和抑郁评分间的关系,本研究将是否服用抗抑郁药进行亚分组,进入模型进行亚组分析,结果显示,血清CRP水平和抑郁评分之间的相关性明显会受到服用抗抑郁药物的影响,血清CRP水平仅与未服用抗抑郁药物的糖尿病患者的抑郁症独立相关(回归系数=0.178, $P < 0.001$, 模型3),见表3。

2.4 合并心血管疾病亚分组老年人群血清CRP水平与抑郁评分的相关性 将是否存在心血管疾病进行亚分组,进入模型进行亚组分析,结果显示,老年糖尿病患者血清CRP水平和抑郁评分间关系不受心血管疾病的影响,仍呈现正相关($P < 0.05$),但无糖尿病老年人群血清CRP水平和抑郁评分间相关性受影响($P > 0.05$),见表4。

2.5 两组研究对象3年随访抑郁事件发生情况比较

对两组对象进行定期随访3年,分别对两组研究对象抑郁事件发生的基线水平和随访3年后水平进行比较,结果显示,老年糖尿病患者高浓度和低浓度组抑郁事件与基线比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),而无糖尿病老年人则差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表5。

2.6 有无糖尿病老年人群抑郁事件多因素 Logistic回归分析 多因素回归分析显示,调整混杂因素后(模型3),老年糖尿病患者血清CRP水平与抑郁事件独立相关($OR = 1.304, 95\% CI 1.014, 1.861, P = 0.011$),而与非糖尿病老年人无关($OR = 1.004, 95\% CI 0.992, 1.013, P = 0.341$),见表6。

表1 两组研究对象基本临床资料比较[($\bar{x} \pm s$), $n(\%)$]

项目	无糖尿病老年人 ($n = 288$)	老年糖尿病患者 ($n = 288$)	统计值	P 值
年龄/岁	70.63 \pm 4.42	71.05 \pm 4.11	1.181*	0.238
性别(女)	165(57.29)	177(61.46)	1.036 [®]	0.309
BMI/($kg \cdot m^{-2}$)	27.35 \pm 4.61	28.03 \pm 4.73	1.709*	0.088
已婚	199(69.10)	196(68.06)	0.073 [®]	0.787
受教育水平			2.531 [®]	0.112
初中及以下	70(24.31)	87(30.21)		
高中及以上	218(75.69)	201(69.79)		
吸烟史			0.349 [®]	0.839
从未吸烟	130(45.14)	136(47.22)		
既往吸烟	127(44.10)	120(41.67)		
处于吸烟状态	31(10.76)	32(11.11)		
饮酒			6.379 [®]	0.012
有	205(71.18)	231(80.21)		
无	83(28.82)	57(19.79)		
运动锻炼			9.162 [®]	0.003
有	200(69.44)	165(57.29)		
无	88(30.56)	123(42.71)		
合并高血压	98(34.03)	189(65.63)	57.507 [®]	< 0.001
合并心力衰竭	3(1.04)	18(6.25)	11.119 [®]	< 0.001
合并冠心病	88(30.56)	33(11.46)	31.648 [®]	< 0.001
合并血栓栓塞性疾病	8(2.78)	28(9.72)	11.852 [®]	< 0.001
实验室检测				
糖化血红蛋白/($mmol \cdot L^{-1}$)	32.11 \pm 10.18	44.94 \pm 11.28	14.329*	< 0.001
LDL/($mmol \cdot L^{-1}$)	3.12 \pm 1.18	2.25 \pm 0.68	10.841*	< 0.001
HDL/($mmol \cdot L^{-1}$)	1.87 \pm 0.38	1.42 \pm 0.66	10.028*	< 0.001
胆固醇/($mmol \cdot L^{-1}$)	5.36 \pm 1.89	4.18 \pm 1.45	8.406*	< 0.001
hs-CRP/($mg \cdot L^{-1}$)	3.62 \pm 0.72	4.89 \pm 0.91	18.574*	0.002
抑郁评分	35.33 \pm 8.78	46.89 \pm 7.21	17.268*	0.029

注: BMI = 体质量指数, LDL = 低密度脂蛋白, HDL = 高密度脂蛋白, hs-CRP = 超敏C反应蛋白; *为 t 值, [®]为 χ^2 值。

表2 不同模型下老年糖尿病及非糖尿病人群血清CRP水平与抑郁评分的相关性

相关变量	无糖尿病老年人($n = 288$)			老年糖尿病患者($n = 288$)		
	回归系数	95% CI	P 值	回归系数	95% CI	P 值
模型1	0.024	- 0.004, 0.057	0.099	0.187	0.108, 0.278	< 0.001
模型2	0.013	- 0.022, 0.045	0.478	0.178	0.098, 0.267	< 0.001
模型3	0.012	- 0.021, 0.043	0.494	0.179	0.094, 0.261	< 0.001

注: 模型1 = 未进行混杂因素调整, 模型2 = 据年龄和性别、BMI、已婚、教育程度、吸烟状况、饮酒、运动锻炼进行调整, 模型3 = 据年龄和性别、BMI、已婚、教育程度、吸烟状况、饮酒、运动锻炼、和实验室检测指标进行调整, 下同。

表3 服用抗抑郁药亚组老年人群血清CRP水平与抑郁评分的相关性

相关变量	无糖尿病老年人(<i>n</i> = 288)			老年糖尿病患者(<i>n</i> = 288)		
	回归系数	95% CI	<i>P</i> 值	回归系数	95% CI	<i>P</i> 值
未服用抗抑郁药						
模型1	0.034	- 0.005, 0.067	0.079	0.229	0.128, 0.378	< 0.001
模型2	0.023	- 0.015, 0.052	0.378	0.218	0.128, 0.317	< 0.001
模型3	0.015	- 0.014, 0.046	0.384	0.178	0.104, 0.281	< 0.001
服用抗抑郁药						
模型1	0.021	- 0.011, 0.059	0.109	0.047	- 0.980, 0.248	0.057
模型2	0.014	- 0.012, 0.035	0.479	0.041	- 0.088, 0.217	0.106
模型3	0.011	- 0.021, 0.033	0.489	0.057	- 0.084, 0.201	0.116

表4 合并心血管疾病亚组老年人群血清CRP水平与抑郁评分的相关性

相关变量	无糖尿病老年人(<i>n</i> = 288)			老年糖尿病患者(<i>n</i> = 288)		
	回归系数	95% CI	<i>P</i> 值	回归系数	95% CI	<i>P</i> 值
无心血管疾病						
模型1	1.008	0.998, 1.019	0.123	1.724	1.067, 2.257	< 0.001
模型2	1.005	0.994, 1.016	0.395	1.602	1.062, 2.217	0.002
模型3	1.004	0.992, 1.013	0.344	1.575	1.059, 1.978	0.008
存在心血管疾病						
模型1	1.008	0.998, 1.019	0.123	1.441	1.020, 1.953	0.008
模型2	1.005	0.994, 1.016	0.395	1.309	1.017, 1.865	0.009
模型3	1.004	0.992, 1.013	0.344	1.301	1.012, 1.789	0.011

表5 两组研究对象随访3年抑郁事件发生情况比较[*n*(%)]

变量	无糖尿病老年人(<i>n</i> = 288)		老年糖尿病患者(<i>n</i> = 288)	
	低浓度(<i>n</i> = 144)	高浓度(<i>n</i> = 144)	低浓度(<i>n</i> = 144)	高浓度(<i>n</i> = 144)
基线水平	10(6.9)	18(12.5)	10(6.9)	23(16.0)
随访3年	13(9.0)	22(15.3)	21(14.5)	40(27.8)
χ^2 值	0.425	0.465	4.374	5.872
<i>P</i> 值	0.514	0.496	0.036	0.015

表6 有无糖尿病老年人群抑郁事件多因素Logistic回归分析

相关变量	无糖尿病老年人(<i>n</i> = 288)			老年糖尿病患者(<i>n</i> = 288)		
	OR	调整后95% CI	<i>P</i> 值	OR	调整后95% CI	<i>P</i> 值
模型1	1.008	0.998, 1.019	0.123	1.412	1.020, 1.958	0.008
模型2	1.005	0.994, 1.016	0.398	1.308	1.018, 1.867	0.009
模型3	1.004	0.992, 1.013	0.341	1.304	1.014, 1.861	0.011

3 讨论

本研究结果显示,老年糖尿病患者血清CRP水平与抑郁评分之间存在密切的正相关性。并且随访发现,老年糖尿病患者血清CRP水平的升高会显著增加抑郁事件的发生率。在调整了社会人口特征和生活方式混杂因素后,血清CRP水平与抑郁症的高患病率相关,而将心血管疾病纳入混杂因素后,并没有减少这种关联程度,这一研究结论与Huang等^[9]研究结论一致,提示高浓度的血清CRP水平仍与糖尿病患者抑郁症的高患病率有关。

有研究显示^[10],肥胖人群中炎症和抑郁症之间存在关联性,并发现糖尿病伴抑郁患者的CRP水平高于非抑郁患者,与本研究结论一致。另外,

本研究尚无观察到未患糖尿病的老年受试者中血清CRP水平和抑郁症之间的显著联系。究其原因,可能与研究样本量不同,且对混杂因素的调整有关,需要在今后研究加以补充和印证。目前许多前瞻性研究已经表明高水平的炎症标志物可以预测糖尿病的发病率^[11]。而抑郁的发生和炎症之间又存在交叉联系,一方面抑郁症与高水平的炎症标志物有关,如白细胞、CRP和白细胞介素-6等,而抑郁评分较高与高浓度的血清CRP显著相关^[12]。此外,抑郁症和炎症之间的联系被证明是双向的,基线抑郁评分与随后白细胞介素-6水平的升高呈正相关,且CRP水平也会导致糖尿病患病率增加^[13]。

本研究在调整了人口特征和生活方式等混杂因素后,血清CRP水平和抑郁事件之间的相关性没有减弱。脂肪组织被认为是许多细胞因子的重要来源,众所周知,运动可以降低患糖尿病的风险^[14],并改善抑郁症的症状,而长期运动也可降低糖尿病患者的CRP水平^[15]。由此可见,脂肪组织中特异性的炎症细胞因子可能在血清CRP水平和重度抑郁症之间的联系中起着关键作用,并且糖尿病患者中,运动似乎是炎症和抑郁症之间联系的一个强有力的混杂因素。但是本研究尚未发现显著的关联性,这可能和本研究的一些局限性有关。首先,因数据缺失、随访缺失、患有其他疾病等因素排除了一些人群,可能会导致结果存在一些偏差。其次,无法获得哪些患者患有急性感染的的数据,因此无法对其进行混杂因素的调整,可能存在一定的偏移,未来期待更多的研究来探索这一观点。

综上所述,调整混杂因素后,老年糖尿病患者的血清CRP水平与抑郁症呈正相关。血清CRP水平可以在一定程度上评估糖尿病患者发生抑郁的风险。因此,在今后的健康教育和临床诊治中,可增加对糖尿病患者血清CRP的关注度,以降低抑郁的风险,从而有益于糖尿病患者的疾病管理。

参考文献

- [1] 王娅,孙娟,张晓义,等.2型糖尿病患者久坐行为水平与抑郁风险的相关性研究[J].中国全科医学,2020,23(22):2856-2862.
- [2] 连春雨,刘宏岩,张兆鹏,等.柴桂解郁开心方对脑卒中后抑郁大鼠血清炎症因子及海马自噬相关蛋白的影响[J].中国老年学杂志,2021,41(9):1900-1903.
- [3] 魏海涌.血清C-反应蛋白水平与心电图对无症状糖尿病周围神经病变的诊断价值评价[J].中国疗养医学,2021,30(6):654-655.
- [4] YANG Q Q, SHAO D, LI J. Positive Association Between Serum Levels of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Depression/Anxiety in Female, but Not Male, Patients With Type 2 Diabetes Mellitus[J].BIOL RES NURS, 2020, 22(2): 178-187.
- [5] 国家老年医学中心,中华医学会老年医学分会,中国老年保健协会糖尿病专业委员会.中国老年糖尿病诊疗指南(2021年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(1):14-46.
- [6] SILVIA K, LIDWINE M K, HENRIKE G, et al. Use of CES-D among 56-66 year old people of Dutch, Moroccan and Turkish origin: Measurement invariance and mean differences between the groups [J]. Current Psychology, 2021, 40 (2): 711-718.
- [7] 刘尚昕,李佳蔚,刘永泉,等.北京市梅园社区老年人多维度健康状况调查与分析[J].中华老年医学杂志,2022,41(7):855-860.
- [8] VOROBIEVA O V, FATEEVA V V. Association of markers of endothelial dysfunction with depression in middle-aged patients with cerebral microangiopathy [J].ZH NEVROL PSIKHIATR, 2021, 121(4): 7-11.
- [9] 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(15): 351-357.
- [10] 李雯曦,刘国顺,彭程,等.老年慢性心衰患者抑郁焦虑状态与血清炎症标志物的相关性[J].中华神经医学杂志,2020,19(12):1228-1234.
- [11] OSTADMOHAMMADI V, RAYGAN F, ASEMI Z. Alpha-lipoic acid administration affects psychological status and markers of inflammation and oxidative damage in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease [J].J Diabetes Metab Disord, 2022, 21(2): 1283-1291.
- [12] 尹艳,凌桂晨,冯铁为,等.抑郁症与人体免疫炎症因子的研究进展[J].国际免疫学杂志,2019(5):544-547.
- [13] 栗玉辉,李军,李士恩.血清25-羟维生素D水平与弥漫性毒性甲状腺肿抑郁状态的相关性分析[J].中国临床医生杂志,2019,47(8):938-940.
- [14] 王凯,田晨光,高迎,等.2型糖尿病患者不同运动干预后静息能量代谢影响因素研究[J].中国糖尿病杂志,2021,29(4):271-274.
- [15] WANG Y H, JIANG H C, LUO D L, et al. Effect of resistance exercise on peripheral inflammatory biomarkers in healthy adults: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. EUR REV MED PHARMACO, 2022, 26(21): 7742-7755.

(收稿日期:2022-11-29;修回日期:2023-01-16)

(本文编辑:武玥彤)