

慢性肾脏病患者的抑郁症研究概述

周毅¹ 王洁^{2*} 黄美英² 蒙华美¹

1. 右江民族医学院研究生学院, 中国·广西 百色 533000

2. 右江民族医学院附属医院, 中国·广西 百色 533000

摘要: 慢性肾脏病 (CKD) 合并抑郁症 (MDD) 具有高发病率及不良结局特点。研究发现, CKD 患者的脑结构异常和慢性炎症是抑郁症的关键因素, 信号分子和神经营养因子的变化也显著影响抑郁发生。运动等非药物干预可通过其抗炎作用改善患者症状, 而药物对 CKD 患者的抑郁症状疗效有待商榷。通过分析慢性肾脏病患者抑郁症发病机制及干预措施, 为制定安全有效处方及综合治疗策略提供新视角。

关键词: 慢性肾脏病; 抑郁症; 发病机制; 干预措施

Overview of Depression Research in Patients with Chronic Kidney Disease

Yi Zhou¹ Jie Wang^{2*} Meiyang Huang² Huamei Meng¹

1. Graduate School, Youjiang Medical University For Nationalities, Baise, Guangxi, 533000, China

2. Affiliated Hospital of Youjiang University of Ethnic Medicine, Baise, Guangxi, 533000, China

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) combined with depression (MDD) has the characteristics of high incidence and adverse outcomes. Studies have found that brain structural abnormalities and chronic inflammation in CKD patients are the key factors of depression, and the changes of signaling molecules and neurotrophic factors also significantly affect the occurrence of depression. Non drug interventions such as exercise can improve patients' symptoms through its anti-inflammatory effect, while the efficacy of drugs on depressive symptoms in patients with CKD remains to be discussed. Objective to provide a new perspective for the formulation of safe and effective prescriptions and comprehensive treatment strategies by analyzing the pathogenesis and intervention measures of depression in patients with chronic kidney disease.

Keywords: chronic kidney disease; depression; pathogenesis; interventions

0 前言

慢性肾脏疾病 (CKD) 被定义为肾脏损伤或结构异常在影像学上可见, 或肾功能下降至肾小球滤过率 (eGFR) 在至少 3 个月内持续低于 $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 。根据世界卫生组织发布的全球疾病负担数据显示, 2017 年全球慢性肾脏疾病 (CKD) 患者总数达 6.975 亿人, 总患病率为 9.1%, 较 1990 年增长了 29.3%。预计到 2040 年, CKD 每年将导致 220 万至 400 万人死亡。中国的相关数据显示, CKD 患者数量从 1.2 亿增加到 1.323 亿, 在全球范围内排名第一, 总患病率为 10.8%, 略高于全球平均水平^[1]。既往的研究表明, 抑郁症影响了大约 3 亿人, 是导致健康相关残疾的主要原因^[2]。CKD 患者由于长期治疗, 导致心理和生理症状的出现, 其中抑郁是最常见的情绪, 对观察性研究的系统回顾和 meta 分析显示, CKD 患者 (1~5 期) 和移植受者的抑郁症状汇总患病率分别为 26.5% 和 26.6%^[4], 由于 CKD 的叠加效应, 其抑郁症状可能比一般人群更严重。现国内外对 CKD 患者抑郁症的研究仍较少, CKD 患者抑郁症的高发病率使得疾病管理难度的增加及社会经济负担的加重。因此, 研究慢性肾脏疾病 (CKD) 与抑郁症之间的临床证据和潜在机制对于 CKD 治疗和干预的进展具有重要意义。

1 CKD 合并抑郁症的发病机理

1.1 脑结构异常

既有研究发现 CKD 是脑血管疾病和 MRI 上可见的亚临床脑改变的既定危险因素, 如白质病变 (WMLs)、白质完整性降低、低灌注以及灰质 (GM) 萎缩^[5]。这些结构异常可能是由一系列与 CKD 相关的潜在过程引起的毒性反应和缺血所致, 如尿毒症、慢性炎症和管壁钙化。另外, 血液透析 (HD) 的治疗对脑灌注的改变使得大脑的额外损伤成为可能^[6]。CKD 患者患抑郁症的高发率可能部分源于与 CKD 相关的脑部变化。

根据血管抑郁假说, 脑血管疾病引起的额 - 皮层下网络损害可能是导致抑郁症状的原因之一。抑郁发病年龄较晚、存在心血管危险因素和脑血管异常是这种血管性抑郁亚型的特征, 额叶和边缘区域的灰质体积减小被认为在后期抑郁症的病理生理学中起作用^[7]。Maaik Meurs 等学者对被诊断为抑郁或焦虑症的 CKD 患者进行了头颅 MRI 扫描后发现, 与年龄和性别匹配的对照组相比, CKD 患者的整体 GM 体积显著减少, 且 wml 更严重, 包括右侧额下回 (IFG), 研究显示 CKD 患者的额叶 WM 病变负荷略高^[8], 提示 CKD 的额叶病理可能介导了抑郁病理风险的增加。这与血管性

抑郁假说相一致, 该假说认为异常会特别发生在额叶脑区。而 Adam R. Aron 的抑郁症神经影像学研究显示抑郁症患者的 IFG 中 GM 减少和功能激活异常, 右 IFG 被发现特别参与抑制过程^[9]。以上脑结构的异常与抑郁症的发生及严重程度相关, 除了 CKD 的心理负担外, 脑变化可能使患者更容易出现抑郁症状。

1.2 炎症状态及能量代谢障碍

在 Jing Song 的研究中, 患有慢性肾脏疾病合并抑郁症的患者, 嗜中性粒细胞百分比高于仅患有慢性肾脏疾病而无抑郁症状的患者。抑郁症的发生与炎症性高度相关, 在终末期肾病患者中表现明显^[10]。据报道, CKD 患者中可能存在 TNF- α 、IL-4、IL-6 等炎症因子受到下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA) 的有效调节, 炎症因子也有可能直接刺激 HPA 轴, 引发异常生理反应。研究表明, HPA 异常是导致抑郁症的主要原因之一^[11]。因此, CKD 合并抑郁症患者的高炎症反应可能构成抑郁症的病理基础。

三羧酸循环 (TCA cycle) 是糖、脂类和氨基酸的最终和枢纽代谢途径^[12]。CKD 抑郁症患者血清中存在较高含量的 n-乙酰天冬氨酸 (NAA) 和龙胆酸等物质, 以上物质均参与了 TCA 过程中^[13], 在伴有抑郁症的 CKD 患者中, 存在 TCA 代谢失调。CKD 患者普遍存在营养代谢障碍, 使得脑部生化反应的能量供应不足, 而促使抑郁症发生发展。NAA 作为人类大脑中最集中的代谢物之一, 仅存在于神经元中, 被视为神经元损伤严重程度的生物标志物, CKD 合并抑郁症患者的 NAA 水平高于无抑郁的 CKD 患者, 由于神经元凋亡和坏死, 导致了 CKD 合并抑郁症患者的神经元活动降低或功能损伤。此外, 血清素是一种重要的神经递质, 中枢神经系统中血清素的缺乏会导致抑郁症^[14]。在重度抑郁症患者中常见于血清素功能和活性的降低引起的抑郁、食欲缺乏和内分泌功能失调。大脑的磷脂占其比重多达 60%, 磷脂对特定的结构如突触结构起到重要的影响, 磷脂在多巴胺、血清素等信号传导中发挥重要作用^[15]。能量代谢障碍对抑郁症状的影响或成为未来研究的一个重要领域。

1.3 信号分子及神经营养因子

血清素水平变化与血小板聚集以及血管收缩增强相关, 这揭示了在一般人群中患有抑郁症的个体发生冠状动脉事件的可能性, 神经可塑性的变化包括神经元数量的减少以及海马整体体积的降低。一氧化氮 (NO) 失调是抑郁症相关心血管风险的生物学途径之一。NO 参与多种关键细胞功能, 涵盖神经传递、血管张力调节以及免疫反应等方面。在中枢神经系统中, NO 参与调控突触可塑性。与多个细胞内靶点的相互作用使 NO 能够启动一系列信号传导途径, 从而产生刺激性或抑制性的信号输出。生理上, NO 具有神经保护作用, 但过量生成该气体可能造成有害效应^[16]。一氧化氮 (NO) 可以通过氧化还原反应形成细胞毒性化合物, 从而引发“亚硝化应激”, 这种变化与某些主要神经退行性疾

病相关。再者, NO 的生物利用度过高或过低均可能对脑细胞造成损害。在这方面, 不对称二甲精氨酸 (ADMA) 一种 NO 合酶的主要内源性抑制剂与抑郁症^[17] 相关。抑郁症症状与高 ADMA 水平和低 L-精氨酸/ADMA 比率相关。在 CKD 中, 高 ADMA 水平被视为一个指标。其被视为 CKD 相关的抑郁症的一个潜在危险因素^[18]。最新的研究表明, ADMA 对心理功能的影响可能与其对脑源性神经营养因子 (BDNF) 的调控密切相关。

脑源性神经营养因子 (BDNF) 在促进神经元的可塑性方面发挥关键作用。BDNF 在神经元可塑性中具有双重性质, 通过 TrkB 和 p75NTR 两种受体调节功能, 二者在神经元可塑性中起相反作用。BDNF-TrkB 信号促进神经发生、突分支和突触形成, 而 BDNF-p75 信号导致神经突缩短、神经元凋亡和突触修剪。保持 BDNF 的“合成”与“分解”代谢平衡对神经网络的发展和维持至关重要。降低 BDNF 表达可能导致神经退行性变化和异常神经网络功能, 因此 BDNF 可能参与了^[19] 抑郁症的发病机制。

2 CKD 合并抑郁症干预措施

2.1 非药物干预措施

社会心理干预被视为一种不涉及药物物质的干预手段, 旨在提供心理、情感或社会支持。这种干预形式社会团体支持、认知行为疗法或可视化技术等^[20], 此类方法已能够有效为抑郁症患者提供心理、情感或社会支持。与常规护理 (UC) 相比, 心理社会干预能减少 CKD 患者和/或其护理人员抑郁症状和焦虑, 并改善生活质量, 无需使用药物治疗。一项针对老年患有亚临床抑郁症的人群的元分析得出结论, 即社会心理干预有助于改善生活质量并减轻抑郁症状 (DS)^[21]。

自我管理是一个广义的概念, 作为非药物干预手段, 其指患者对健康生活方式负责并具备的能力, CKD 患者的自我护理涵盖了患者主动监测身体健康和症状、有效利用医疗资源、采用理想生活方式, 以最大限度地减少健康状况恶化的风险。Lee 等人进行的荟萃分析研究表明, 自我管理方案对慢性肾脏疾病 (CKD) 患者的抑郁症状有显著减轻作用^[22]。作为一项创新的健康指导方法, 旨在替代传统的健康教育方式, 有效缓解患者的抑郁情绪。

运动作为一种非药物治疗情绪障碍的方法, 在其他慢性疾病和健康人群中已被广泛研究并被医生推崇^[23]。稳定的体育活动 PA 对 CKD 患者的抑郁并发症具有保护作用, 积极参与适度的运动有助于改善免疫功能并发挥抗炎作用^[24]。CKD 与先天免疫和适应性免疫的显著变化相关联, 这使得 CKD 患者更容易发生感染性并发症和慢性炎症。据 Viana 等人的研究^[25] 中等量的 PA 对参与透析前的患者具有抗炎的效果, 抑郁症状的缓解得益于 PA 对炎症反应的抑制, 运动作为积极干预的一部分在减轻 DS 方面值得期待。

2.2 药物干预措施

Manon J.M. van Oosten 等的研究发现, CKDG4/G5 期透析患者和肾移植患者的慢性抗抑郁药物处方患病率分别为 5.6%、5.3% 和 4.2%^[26]。其中, 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 是最普遍的抗抑郁药物类型^[26]。S. Susan Hedayati 等人进行了大规模抗抑郁药随机对照试验 (n=201), 比较了舍曲林与安慰剂。研究发现, 在为期 12 周的治疗中, 不同治疗组之间的抑郁症状没有显著差异^[27]。相比之下, 舍曲林和帕罗西汀都是选择性血清素再摄取抑制剂, 另一项研究比较了阿戈美拉汀与帕罗西汀对慢性肾病患者抑郁和焦虑症状的疗效^[28], 在两组患者中, 抑郁和焦虑症状以及日常生活能力均有显著改善, CKD 患者使用抗抑郁药物治疗抑郁症的效果尚存争议。

目前, 治疗合并 CKD 抑郁症的主要方法主要集中在西方药物治疗方面, 而西药的肝肾毒性限制了 CKD 患者抑郁症的治疗选择。Xia 等在当归少药 (DSS) 的基础上添加茯苓等, 形成改良当归少药 (MDSS), 进一步优化了处方, 其对 CKD 患者的抑郁症有显著疗效^[29], 且在有效剂量下 MDSS 不会引起肾功能的进展或高钾等并发症的发生。中草药含有多种活性化合物协同作用起到抗炎、抗氧化作用, 而炎症为 MDD 发病机制一环。Xia 通过 PPI 网络分析发现, MDSS 能作用于多个炎症相关靶点 (IL6、ESR1、CASP3), 以及 MDSS 中包含的 β -谷甾醇、心肌酮和谷甾醇等作用于抗氧化、抗凋亡的化合物。相关研究为理解中草药在 CKD 患者抑郁症中的作用机制提供了重要线索, 表明其可能通过多种途径对炎症和氧化应激等生物过程产生积极影响。

3 结语

CKD 与抑郁症共病情况明显提高了患者的健康风险和社会经济负担。通过综述 CKD 患者抑郁症发病机制, 包括脑结构异常、炎症状态、能量代谢障碍以及信号分子和神经营养因子等, 这些因素通过多种途径影响抑郁症的发生和发展。在干预方面, 非药物措施如社会心理干预和自我管理已显示出一定效果, 而运动具有良好的抗病和改善心理健康作用。药物治疗方面, 虽然 SSRIs 是常用的抗抑郁药物, 但其在 CKD 患者中的疗效和安全性仍需进一步研究。中草药如 MDSS 展现了潜在的治疗优势, 为 CKD 合并抑郁症的治疗提供了新的方向。CKD 与抑郁症之间的复杂关系未来有待进一步探索, 以开发更为有效的综合治疗策略、提升患者生活质量并减轻疾病负担。

参考文献:

[1] NG203. Chronic kidney disease in adults: assessment and management Clinical guideline NG203[Z].2021.
[2] Collaboration G B D C K D. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet,

2020,395(10225):709-33.

[3] Giannakopoulou O, Lin K, Meng X, et al. The Genetic Architecture of Depression in Individuals of East Asian Ancestry: A Genome-Wide Association Study[J]. JAMA Psychiatry,2021, 78(11):1258-69.
[4] Palmer S, Vecchio M, Craig J C, et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Kidney Int,2013,84(1):179-91.
[5] Moodalbal D G, Reiser K A, Detre J A, et al. Systematic review of structural and functional neuroimaging findings in children and adults with CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2013,8(8):1429-48.
[6] Brouns R, De Deyn P P. Neurological complications in renal failure: a review[J]. Clin Neurol Neurosurg,2004,107(1):1-16.
[7] Sexton C E, Mackay C E, Ebmeier K P. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies in late-life depression[J]. Am J Geriatr Psychiatry,2013,21(2):184-95.
[8] Meurs M, Roest A M, Groenewold N A, et al. Gray matter volume and white matter lesions in chronic kidney disease: exploring the association with depressive symptoms[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2016(40):18-24.
[9] Aron A R, Robbins T W, Poldrack R A. Inhibition and the right inferior frontal cortex[J]. Trends Cogn Sci,2004,8(4):170-7.
[10] Song J, Ma W, Gu X, et al. Metabolomic signatures and microbial community profiling of depressive rat model induced by adrenocorticotrophic hormone[J]. J Transl Med,2019,17(1):224.
[11] Turkmen K, Guney I, Yerlikaya F H, et al. The Relationship Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Inflammation in End-Stage Renal Disease Patients[J]. Renal Failure,2011, 34(2):155-9.
[12] Zhang Z-H, Li M-H, Liu D, et al. Rhubarb Protect Against Tubulointerstitial Fibrosis by Inhibiting TGF- β /Smad Pathway and Improving Abnormal Metabolome in Chronic Kidney Disease[J]. Frontiers in Pharmacology,2018:9.
[13] Zhou X, Liu L, Lan X, et al. Polyunsaturated fatty acids metabolism, purine metabolism and inosine as potential independent diagnostic biomarkers for major depressive disorder in children and adolescents[J]. Molecular Psychiatry,2018,24(10):1478-88.
[14] Coppin A, Shaw D M, Malleson A, et al. Tryptamine Metabolism in Depression[J]. British Journal of Psychiatry,2018,111(479):993-8.
[15] Chen H, Miao H, Feng Y L, et al. Metabolomics in dyslipidemia[J]. Adv Clin Chem,2014(66):101-19.
[16] Guix F X, Uribealago I, Coma M, et al. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain[J]. Prog Neurobiol, 2005,76(2):126-52.
[17] Selley M L. Increased (E)-4-hydroxy-2-nonenal and asymmetric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression[J]. J

- Affect Disord,2004,80(2-3):249-56.
- [18] Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective[J]. *Kidney Int*,2006,70(1): 26-33.
- [19] Duman R S. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity[J]. *Eur Psychiatry*,2002,17 Suppl(3):306-10.
- [20] Yang H, Qi L, Pei D. Effect of psychosocial interventions for depression in adults with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Nephrol*,2024,25(1):17.
- [21] Rodrigue J R, Mandelbrot D A, Pavlakis M. A psychological intervention to improve quality of life and reduce psychological distress in adults awaiting kidney transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2011,26(2):709-15.
- [22] Lee M C, Wu S V, Hsieh N C, et al. Self-Management Programs on eGFR, Depression, and Quality of Life among Patients with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis[J]. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*,2016,10(4):255-62.
- [23] Glowacki K A-N K, Burrows M. Erratum regarding previously published articles in volume 16, 17, 18 and 19[J]. *Mental Health and Physical Activity*,2021(20).
- [24] Gleeson M, Bishop N C, Stensel D J, et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2011,11(9):607-15.
- [25] Viana J L, Kosmadakis G C, Watson E L, et al. Evidence for Anti-Inflammatory Effects of Exercise in CKD[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*,2014,25(9):2121-30.
- [26] van Oosten M J M, Koning D, Logtenberg S J J, et al. Chronic prescription of antidepressant medication in patients with chronic kidney disease with and without kidney replacement therapy compared with matched controls in the Dutch general population[J]. *Clin Kidney J*,2022,15(4):778-85.
- [27] Pearce C J, Hall N, Hudson J L, et al. Approaches to the identification and management of depression in people living with chronic kidney disease: A scoping review of 860 papers[J]. *J Ren Care*,2024,50(1):4-14.
- [28] Chen J W, Xie S Q. Agomelatine versus paroxetine in treating depressive and anxiety symptoms in patients with chronic kidney disease[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*,2018(14):547-52.
- [29] Xia M, Ai N, Pang J. Preliminary Exploration of Clinical Efficacy and Pharmacological Mechanism of Modified Danggui-Shaoyao San in the Treatment of Depression in Patients with Chronic Kidney Disease[J]. *Drug Des Devel Ther*,2022(16):3975-89.

作者简介: 周毅 (1996-), 男, 在读硕士。

通信作者: 王洁 (1969-), 女, 硕士, 教授, 从事肾小球疾病基础与临床研究。