

血清甲状腺激素、肾上腺皮质激素水平变化 与产后抑郁的关系研究

翁宇红 陈 静 汤稳权 魏 华 邹 涛

【摘要】目的 探讨分娩前后一周血清甲状腺激素及肾上腺皮质激素水平变化对产后抑郁的影响。**方法** 选取 2012 年 3 月 - 2012 年 9 月在贵阳医学院附属医院就诊的 395 例孕产妇为研究对象,采用爱丁堡产后抑郁量表 (EPDS) 对其产后抑郁状况进行评定,并用采用生物素双抗体夹心酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定产妇血清皮质醇 (Cor)、三碘甲状腺原氨酸 (T_3)、四碘甲状腺原氨酸 (T_4)、促甲状腺激素 (TSH)、5-羟色胺 (5-HT) 水平。**结果** ① 产后一周抑郁症状检出人数为 48 例,检出率为 12.15%。② 抑郁组与非抑郁组 COR 均高于正常值,抑郁组产后 COR 稍高于非抑郁组,两两间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。③ 抑郁组产后血清 TSH 水平低于非抑郁组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。④ 相关分析显示:产后 EPDS 得分与产后血清皮质醇水平呈正相关、与产后 5-HT、 T_3 及 TSH 水平呈负相关 ($P < 0.05$)。⑤ 逐步线性回归分析显示:甲状腺激素水平及肾上腺皮质激素水平对产后抑郁的直接预测效应无显著意义 ($P > 0.05$) 对 5-HT 水平有显著预测效应,预测变异量为 65.6% ($P < 0.05$)。**结论** 5-HT 及其受体功能对产后抑郁的发病起重要作用,产后血清甲状腺激素水平及肾上腺皮质激素水平对产后抑郁没有直接作用,但通过作用于 5-羟色胺水平影响产后抑郁症状的发生。

【关键词】 皮质醇 (COR); 甲状腺激素; 产后抑郁; 5-羟色胺

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.05.002

Relationship between serum thyroid hormone, adrenal cortical hormone level changes and postpartum depression

WENG Yu-hong¹, CHEN Jing², TANG Wen-quan³, WEI Hua⁴, ZOU Tao²

¹Gynaecology and obstetrics Department of Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, China

²Psychological Department of Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, China

³The people's Hospital of Yunyang County, Chongqing 404500, China

⁴Henan Nursing Vocational College, Anyang 455000, China

【Abstract】Objective To explore thyroid hormone and adrenal cortical hormone level changing influences on postpartum depression. **Methods** Selection 395 cases of maternal who saw a doctor in Guiyang Medical College Affiliated Hospital as the research object in March 2012 - September 2012, using the Edinburgh postnatal depression scale (EPDS) to assess the postpartum depression, and using the method of biotin double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent (ELISA) determination of maternal serum cortisol (Cor), three iodine thyroid glycine (T_3), four iodine glycine (T_4) and thyroid-stimulating hormone (TSH), serotonin (5-HT) level. **Results** ① Depression detected the number of 48 cases, detection rate of 12.15% a week after childbirth. ② depression group with and without depression group COR are higher than normal, depression group Postpartum COR Slightly higher than without depression group, but there was no significant statistical difference ($P > 0.05$). ③ The postpartum depression group serum TSH level is lower than the without depression group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). ④ correlation analysis shows that: postpartum EPDS scores and postpartum serum cortisol levels were positively correlated, and postpartum 5-HT, T_3 , and TSH levels negatively correlated ($P < 0.05$). ⑤ Regression analysis showed that thyroid hormone levels and adrenal cortisol levels have no direct prediction effect of postpartum depression ($P > 0.05$) but regression analysis also revealed the Cor, TSH, and T_3 to 5-HT have prediction effect ($R^2 = 65.6\%$ $P < 0.05$). **Conclusion** 5-HT and its receptors function play an important role in the pathogenesis of postpartum

项目基金: 贵州省科学技术基金 [2009]2323。

作者单位: 550004 贵阳医学院附属医院妇产科(翁宇红); 贵阳医学院附属医院心理科(陈静、邹涛); 重庆市云阳县人民医院(汤稳权); 河南护理职业学院(魏华)

通信作者: 邹涛, E-mail: zoutaozou@tom.com

depression. It suggests that 5-HT may play a mediating role between maternal serum cortisol and thyroid hormone of different level on postpartum depressions.

【Key words】 Cortisol (COR); Thyroid hormone; Postpartum depression; Serotonin

产后抑郁(PPD)也叫产后忧郁症,1968年由Pitt^[1-2]首次提出,严重危害产妇的身心健康及婴幼儿的健康成长,越来越受到国内外学者的高度重视和关注。妇女产后体内甲状腺激素水平处于较低的水平,导致疲乏、健忘、无精打采,对什么事都提不起兴趣,甚至抑郁^[3]。下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)功能不仅影响机体的对环境的适应能力还会影响情绪改变^[4]。妇女孕期血浆皮质醇水平逐渐增高至正常未孕水平的2~3倍,并且在产后3天快速下降至正常^[5]。这一剧烈变化将导致女性心境和情绪的波动,进而易发生产后抑郁。五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是一种重要的神经递质,在抑郁症的发病机制中起关键作用,产后抑郁发病同样受5-HT的影响。妇女在妊娠、分娩的过程中,尤其在产后24h内体内激素水平的急剧变化可能是产后抑郁症发生的生物学基础^[6-10]。目前国内外对产妇神经内分泌功能改变与产后抑郁之间相关性的研究已进行了大量研究,但这些多局限于某个激素水平或某个激素轴对产后抑郁的影响,但是轴与轴之间的相互作用对产后抑郁的影响研究较少,内分泌激素对神经递质系统的影响不甚清楚,本研究通过对产后甲状腺激素及肾上腺皮质激素水平变化来初步探讨相关激素间影响,以及与产后抑郁情绪的关系。

1 对象与方法

1.1 对象 选取2012年3月-2012年9月在贵阳医学院附属医院就诊的395例孕产妇为研究对象。抑郁组入选标准:①产后一周内;②既往无精神障碍史、无精神活性物质滥用史,无明显重大的中枢神经系统疾病及各种躯体疾病;③产后测得爱丁堡产后抑郁量表(Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS)评分 ≥ 13 分。非抑郁组入选标准:①产后一周内;②无精神障碍及其他躯体重要脏器疾病;③产

后测得EPDS < 13 分。抑郁组48例,并从其余347名产妇中随机抽取45名产妇作非抑郁组。排除干扰因素进行1:1的匹配。两组均签署知情同意书。

1.2 研究工具 采用EPDS进行抑郁评定,该量表由Cox等^[11]编制,主要为了评价当前的抑郁症状(一周内),量表为自评量表,共包括10个条目,每个条目分4级评分(0~3分),总分0~30分,分数越高,抑郁程度越重。本组研究 α 系数法为0.76。

1.3 血清标本的采取及测定 用普通生化试管抽取产妇静脉血4ml,离心后将血清存放于 -80°C 冰箱,待测标本收集完毕后,采用生物素双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA),经稀释、加样、配液、洗涤、显色、测定等步骤测出产妇血清Cor、 T_3 、 T_4 、TSH、5-HT水平。

1.4 统计方法 采用SPSS18.0统计软件对数据进行统计分析,Excel2003软件手工辅助进行制图。组间比较采用 t 检验;两两比较采用Pearson相关分析;多变量之间采用线性回归进行分析。取双侧检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 产后3天抑郁症状检出情况 395例中抑郁症状检出人数为48例,检出率为12.15%。

2.2 两组血清激素水平比较

2.2.1 产后抑郁组与非抑郁组血清5-HT、皮质醇及甲状腺激素水平比较 产后抑郁组血清5-HT水平为 (12.47 ± 7.03) ng/ml,非抑郁组为 (17.02 ± 7.77) ng/ml,差异有统计学意义($P < 0.05$)。产后抑郁组血清TSH水平为 (1.80 ± 0.60) mIU/L,非抑郁组为 (2.20 ± 0.78) mIU/L,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 产后产妇血清5-HT、COR、 T_3 、 T_4 、TSH水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	5-HT(ng/ml)	COR(ug/dl)	T_3 (nmol/L)	T_4 (nmol/L)	TSH(mIU/L)
抑郁组	12.47 ± 7.03	28.16 ± 6.42	2.12 ± 0.39	127.36 ± 22.36	1.80 ± 0.60
非抑郁组	12.47 ± 7.03	26.48 ± 6.54	2.30 ± 0.42	130.99 ± 15.38	2.20 ± 0.78
t	-2.92	-0.535	-1.95	-0.90	-2.71
P	0.004	0.594	0.054	0.372	0.008

2.3 相关性分析 产后EPDS得分与产后皮质醇水平下降水平呈正相关($r = 0.439$),与产后5-HT、 T_3 、 T_4 及TSH水平呈负相关($r = -0.560$ 、 -0.291 、

-0.135 、 -0.460 , $P < 0.05$)。见表2。

2.4 回归分析 以产后血清五羟色胺、皮质醇、 T_3 、 T_4 、TSH水平为自变量,产后EPDS总评分为因变量

进行归分析显示,对抑郁的预测的变异量是33.5%。以产后血清皮质醇、 T_3 、 T_4 、TSH 水平为自变量,产后

血清五羟色胺为因变量进行归分析显示,对产后血清五羟色胺的预测的变异量是 65.6%。见表3。

表2 产后 EPDS 得分、5-HT 水平与产前后激素水平的相关性研究(r)

	EPDS	5-HT	T_3	T_4	TSH
5-HT	-0.560 ^a	-	-	-	-
T_3	-0.291 ^a	0.452 ^a	-	-	-
T_4	-0.135	0.106	0.070	-	-
TSH	-0.460 ^a	0.674 ^a	0.170	0.145	-
Cor	0.439 ^a	-0.721 ^a	-0.341 ^a	-0.132	-0.630 ^a

注:^a $P < 0.01$ 。

表3 产后血清 5-HT、雌二醇、孕酮、皮质醇、 T_3 、 T_4 、TSH 水平对产后抑郁症状的线性逐步回归分析

因变量	自变量	R^2	F	P	B	Beta	t	P
EPDS		0.335	8.461	0.000				
	5-HT				-0.187	-0.405	-2.665	0.009
	T_3				-0.618	-0.072	-0.705	0.483
	T_4				-0.012	-0.062	-0.691	0.491
	TSH				-0.771	-0.156	-1.210	0.230
5-HT	皮质醇				0.009	0.016	0.118	0.907
	皮质醇	0.656	40.602	0.000	-0.476	-0.396	-4.600	0.000
	T_3				4.696	0.253	3.731	0.000
	T_4				-0.008	-0.020	-0.308	0.759
	TSH				4.117	0.384	4.670	0.000

3 讨论

本次研究采用 EPDS 产后抑郁量表对入组的 395 例产妇进行测评,筛选出抑郁阳性产妇 48 例,正常组 347 例,产后抑郁症的发生率为 12.15%。大量研究表明^[12]:中枢神经系统中 5-HT 释放减少或重吸收增加,导致神经突触间隙中 5-HT 及其代谢终产物 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)水平较正常水平低,使 5-HT 能神经系统功能减退,进而发生抑郁。本次的研究结果表明产妇产后血清 5-羟色胺(5-HT)水平和产后抑郁之间呈负相关。

妊娠后甲状腺功能受多种因素的影响,致使甲状腺激素发生很大的变化,甲状腺功能减退症伴发抑郁情绪在临床上很常见。但是本研究结果表明:产后抑郁组 T_3 、 T_4 值低于非抑郁组,但差异无统计学意义,产后抑郁组 TSH 值低于非抑郁组,差异有统计学意义,这与国内的一些研究基本一致,如姚凤梅等^[13]研究结果显示:产后抑郁组甲状腺激素水平均值均在正常范围内,与非抑郁组比较,抑郁组的血清 T_3 、 T_4 两项指标均偏低,血清 TSH 的水平偏高,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。但作者同时认为尽管下降后的甲状腺激素水平仍在正常范围

内,但甲状腺激素水平的动态下降与抑郁状态发生有关。由于本研究样本量较少,结果可能存在一定的偏差,需进一步扩大样本量研究证实。

本研究显示产后第 3 天产妇 COR 高于正常值,这可能是由于分娩过程中妇女承受的应激与压力水平增加使人 HPA 轴功能增强,导致血清皮质醇升高。相关分析显示:产后产妇 COR 产后 EPDS 得分及产后血清 5-HT 水平呈正相关。研究表明,下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进可导致促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)分泌增多,血浆和尿液游离皮质醇浓度升高。皮质醇增高可通过损伤海马内的糖皮质激素受体及蓝斑等处神经系统,使患者产生认知功能障碍、情绪低下、失眠等抑郁症状^[14]。

回归分析显示:产后血清甲状腺激素水平及肾上腺皮质醇水平对产后抑郁没有直接预测效应,但产后 T_3 、 T_4 及皮质醇水平能通过作用于 5-羟色胺能神经系统间接影响产后抑郁症状。这说明 5-羟色胺代谢障碍是导致抑郁发病的关键因素,而产后内分泌激素通过影响 5-羟色胺能神经系统功能间接作用于产后抑郁。妊娠后甲状腺功能受多种因素的影响,致使甲状腺激素发生很大的变化,由于甲状腺结合球蛋白含量升高,胎盘生成的甲状腺刺激

因子,如绒毛膜促性腺激素(HCG)产生过多,较高水平的HCG可发生负反馈作用抑制腺垂体释TSH,致使血浆中的TSH含量降低,产后胎盘娩出后HCG在体内迅速下降而TSH仍维持较低水平,从而导致 T_3 、 T_4 下降。然而 T_3 、 T_4 有拟5-HT的作用, T_3 、 T_4 水平下降可以引起5-HT受体功能低下^[15],进而出现抑郁症状。因而推测甲状腺功能降低可能通过影响5-HT受体功能而成为PPD的发病因素之一。研究表明,适当的皮质醇升高,有利于机体应对外界刺激与压力,而长时间过高的血清皮质醇水平使机体交感神经兴奋性过高,产妇易激惹、情绪不稳,容易发生产后抑郁^[16]。当分娩应激导致产妇体内皮质醇水平长期过渡升高时,使5-HT神经递质合成、释放及代谢受到抑制,从而导致产后抑郁的发生^[17]。妊娠期孕妇体内神经内分泌功能亢进,下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPTA)、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)功能均发生巨大变化,而这些激素轴通过脑内神经递质系统在基因水平及代谢水平上的作用^[18]增强中枢神经系统的活跃性、灵敏性及警觉性,产后这些激素水平的急剧变化,导致神经递质分泌改变,出现大脑兴奋性异常,产生抑郁症^[19]。

本组研究在前人研究的基础上,初步探讨了下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPTA)、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)的终端激素对5-羟色胺能神经系统和产后抑郁的作用机制,尝试分析产后各内分泌轴的相互作用关系以及对产后抑郁症状的影响。但本次研究的采样时间为产后一周之内的产妇。这时期内产后抑郁症多以抑郁情绪为主要的表现,抑郁症状表现不显著。本次研究所测定激素大多为各激素轴的终端血清指标,不能全面地反映对各激素轴的中枢与外周之间的反馈调节效应,只是对两个激素轴之间的相互作用进行初步探讨。由于研究样本量有限,对内分泌激素、5-羟色胺及产后抑郁之间的调节效应及路径分析有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 汤爱民. 浅析产妇产后抑郁的原因及干预[J]. 中外医学研究, 2012, 10(27): 89-90.
- [2] 郭念锋. 国家心理咨询师(2级) [M]. 北京: 民族出版社, 2011: 19-20.
- [3] Bloch M, Daly RC, Rubinow DR. Endocrine Factors in the Etiology of Postpartum Depression [J]. Compr Psychiatry, 2003, 44(3): 234-246.
- [4] Corwin EJ, Pajer K. The psychoneuroimmunology of postpartum depression [J]. J Womens Health (Larchmt), 2008, 17(9): 1529-1534.
- [5] Hughes JW, Watkins L, Blumenthal JA, et al. Depression and anxiety symptoms are related to increased 24-hour urinary norepinephrine excretion among healthy middle-aged women [J]. Psychosom Res, 2004, 57(4): 353.
- [6] 张巍, 郭锡永, 刘景. 更年期妇女抑郁症状与血清孕激素、叶酸、五羟色胺的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2006, 21(17): 2433-2436.
- [7] Glynn LM, Davis EP, Sandman CA. New insights into the role of perinatal HPA-axis dysregulation in postpartum depression [J]. Neuropeptides, 2013, 47(6): 363-370.
- [8] Birkenhäger TK, van den Broek WW, Fekkes D, et al. Lithium addition in antidepressant-resistant depression: effects on platelet 5-HT plasma 5-HT and plasma 5-HIAA concentration [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2007, 31(5): 1084-1088.
- [9] 李莉, 王彦芳, 贾艳敏. 产后抑郁程度与激素水平的相关性研究[J]. 宁夏医学杂志, 2012, 34(11): 1141-1142.
- [10] 李禾, 沈汝木, 杨惠娟, 等. 社会人口学因素对产后抑郁的影响研究[J]. 实用预防医学, 2009, 16(3): 690.
- [11] 赵建英. 产后抑郁患者护理干预效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(5): 213-214.
- [12] Pinheiro RT, Coelho FM, Silva RA, et al. Association of a serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and stressful life events with postpartum depressive symptoms: a population-based study [J]. J Psychosom Obstet Gynaecol, 2013, 34(1): 29-33.
- [13] 姚凤梅, 卫平祥, 刘永梅, 等. 孕产妇抑郁的发生和体内甲状腺激素关系的研究[J]. 现代医学, 2009, 4(7): 156-157.
- [14] 温忠麟, 刘红云. 中介效应检验程序及其应用[J]. 心理学报, 2004, 36(5): 614-620.
- [15] Mann JJ, McBride PA, Malone KM, et al. Blunted serotonergic responsiveness in depressed patients [J]. Neuropsychopharmacology, 1995, 13(1): 53-64.
- [16] Reddy R, Keshavan M, Yao JK. Blunted serotonergic responsiveness in neuroleptic-naive patients at first-episode of schizophrenia [J]. Schizophr Res, 2007, 90(1-3): 81-85.
- [17] Shively CA, Bethea CL. Cognition, mood disorders, and sex hormones [J]. ILAR J, 2004, 45(2): 189-199.
- [18] O'Keane V, Lightman S, Patrick K, et al. Changes in the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis during the early puerperium may be related to the postpartum blues [J]. J Neuroendocrinol, 2011, 23(11): 1149-1155.
- [19] Skalkidou A, Hellgren C, Comasco E, et al. Biological aspects of postpartum depression [J]. Womens Health (Lond Engl), 2012, 8(6): 659-672.

(收稿日期: 2014-10-20)