

终末期肾病患者的抑郁症状

崔梦笔 钟 玲 综述 本刊审校

中图分类号: S856.59

文献标识码: B

doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.01.035

随着透析技术的进步及医疗保险的贯彻实施,接受血液透析治疗的终末期肾病(End Stage Renal Disease, ESRD)患者越来越多,生存时间越来越长,ESRD 患者的心血管系统、血液系统、骨骼疾病等躯体并发症与体征异常已引起人们的广泛关注,而 ESRD 患者可能出现的如神经衰弱、焦虑症、抑郁症、恐惧感等精神或神经症候群则容易被忽视。据统计,在普通人群中大约有 1.1%~15% 的男性和 1.8%~23% 的女性有抑郁症,而在 ESRD 患者中存在抑郁状态的占 20%~30%^[1],抑郁会通过患者对自身健康的关心、用药及透析的依从性、营养状态的恶化、免疫功能的异常以及应激状态的低反应来影响病人的生活质量^[2]。抑郁也会造成日常活动障碍,增加躯体疼痛,对现在和未来的健康期望持消极态度,容易疲劳,产生情感障碍以至于影响社会交际和心理健康^[3],从而降低生活质量。为了解当前国外对于 ESRD 患者抑郁的病因、发病机制、临床表现和治疗的最新研究进展,本文通过在 Pubmed 上搜索 ESRD 及抑郁有关的文献,最终选取了 19 篇英文文献进行综述,以期对 ESRD 临床诊疗改进提供理论依据。

1 ESRD 患者抑郁的病因及发病机制

1.1 躯体因素 尿毒症毒素及并发症会诱发或加重 ESRD 患者的抑郁症状。例如:炎症状态、贫血、营养状况较差、合并其他慢性疾病等^[2,4-5]。Hung 等^[6]发现患抑郁症的透析患者其炎症介质白介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 比非抑郁症患者更高,白蛋白和胆固醇均比非抑郁症患者低,贝克抑郁量表分值(Beck Depression Inventory, BDI) 分别与 IL-6、白蛋白有相关性。Borniveil 等^[7]也发现 ESRD 抑郁患者与非抑郁患者血红蛋白以及 C-反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP) 之间的差异有统计学意义,且汉密尔顿抑郁量表评分与血红蛋白及 CRP

间均有相关性。提示抑郁与营养状态、炎症反应有关,营养状态越差、炎症介质水平越高,患抑郁症的可能性越大。因此改善患者的贫血、低蛋白及炎症状态可能有助于改善抑郁。同时多变量 logistic 回归分析显示 BDI 与合并症有相关性^[8],提示合并慢性病患者可能更容易产生抑郁。

1.2 社会心理因素 社会心理因素如社会支持、婚姻关系、经济压力等也会诱发或加重 ESRD 患者的抑郁症状。Kimmel 等^[4]发现 ESRD 患者获得的社会支持越低,其 BDI 评分越高,提示缺乏社会支持可能是抑郁的诱发因素。同时有研究证明婚姻满意度和稳定性可能会影响患者对疾病的认识及透析治疗的依从性^[9],而患者对疾病的负性认识和消极行为通常与抑郁相关。另外,医疗资源的分配不均及收入差距较大,也会引起抑郁,如 Rai 等^[10]研究发现月收入低于 5000 卢比以及无业人员的 ESRD 患者更容易出现抑郁症状。

1.3 其他 目前,关于 ESRD 患者抑郁的确切发病机理仍不明确。近 10 年来,5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT) 假说越来越受到重视^[11],Hsu 等^[12]在研究透析患者 5-HT 的代谢产物血清硫酸吲哚酚(Indoxyl Sulfate, IS) 的水平时,发现抑郁透析患者与非抑郁透析患者的 IS 水平之间有差异,且 IS 水平与抑郁程度呈负相关,IS 水平越低,抑郁程度越重。提示 ESRD 病人的低蛋白饮食,低色氨酸可能引起低 5-HT 和低 IS,从而诱发患者的抑郁症状。

2 临床表现及诊断

2.1 躯体症状 抑郁躯体症状的主要表现与 ESRD 的症状相似,如疼痛、睡眠障碍、厌食、乏力、胃肠道功能紊乱等^[12]。目前疼痛被认为是 ESRD 患者重要的症状之一,近半数的 ESRD 患者表示饱受慢性疼痛的折磨。但 Harris 等^[13]在研究中用 BDI 评估 ESRD 患者的抑郁程度,麦吉疼痛问卷(McGill Pain Questionnaire) 调查患者疼痛的频率、持续时间以及强度时,发现 BDI 评分越高的患者,

作者单位: 400010 重庆医科大学第二附属医院肾内科

通信作者: 钟 玲, E-mail: lzhi92@sina.com

无论是在透析时(除外穿刺带来的疼痛)还是透析间期,其感受的疼痛强度更大、频率更高。因此疼痛加剧也可能成为 ESRD 患者抑郁症状的临床表现之一。

另外, Turkmenistan 等^[14]在用睡眠调查表评价患者的睡眠质量时发现:睡眠质量差的患者 BDI 评分比睡眠质量好的患者高,因此,抑郁的 ESRD 患者可以表现为睡眠障碍,且可能会与疼痛相互影响,增加患者的抑郁情绪。同时,有研究显示,治疗患者的抑郁、焦虑情绪和睡眠障碍可以减轻患者的疼痛^[13]。因此减轻疼痛、改善睡眠质量可能有利于抑郁症状的减轻^[14]。

2.2 神经精神症状 ESRD 抑郁患者在精神症状方面的临床表现主要有抑郁、焦虑、认知功能损害、心境低落、意志活动减退、易激惹、恐惧等,其中前两者最常见。Lee 等^[15]用医院焦虑抑郁情绪测评量表(the Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)调查 ESRD 患者发现,抑郁的透析病人其焦虑情绪的评分比非抑郁的患者高。因此,抑郁的患者更容易有焦虑情绪等神经精神症状,会使患者的生活质量降低,死亡率增加。

3 治 疗

3.1 心理治疗 心理治疗包括认知治疗、行为治疗、家庭治疗、催眠治疗等^[11]。Hosseini 等^[16]发现对高 HADS 分值的患者进行心理治疗后, HADS 分值明显下降,其抑郁状态得到明显改善。Chen 等^[17]发现经过 6 周的认知行为治疗对于改善 ESRD 患者的睡眠障碍以及降低 hs-CRP、IL-1 β 、IL-18 等炎症介质和氧化低密度脂蛋白等氧化应激因子有很好的效果,而且还可以在在一定程度上改善患者的乏力、抑郁及焦虑。这可能是因为认知行为疗法是一种着眼于改正患者不合理的认知、行为、情感的心理疗法,通过改善患者对疾病的认识,从而降低其焦虑抑郁的情绪。1973 年 Scott 等^[18]对一名透析的抑郁病人进行为期一个月的催眠治疗,患者的抑郁情绪及瘙痒症状均得到明显改善,但由于该研究属于个案研究,故催眠疗法对透析患者的广泛疗效有待进一步证实。

3.2 药物治疗 抑郁的另一重要治疗手段就是药物治疗,目前最常见的抗抑郁药物是选择性 5-HT 再摄取抑制剂。Hosseini 等^[16]用西酞普兰治疗 ESRD 患者的抑郁,其治疗前后抑郁状态得到了明显改善,但由于研究设计未采用双盲,样本量较小,故西酞普兰对 ESRD 患者抑郁改善的疗效需要更严

格的试验设计以及更大的样本量进行研究。在 Nagler 等^[19]对相关研究的系统回顾中,非随机对照试验显示抗抑郁药物能改善 ESRD 患者的抑郁状态,但严格的随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT)显示,抗抑郁药物虽有益于患者抑郁的改善,但其效果与安慰剂相似,目前仍还没有严格的 RCT 来证明抗抑郁药对 ESRD 病人的安全性和有效性^[5]。而且,由于 ESRD 病人需要常规血液透析,故其药物浓度可能会在透析前后发生变化, Muller 等^[20]分别在透析前后测量患者体内的阿米曲替林加去甲阿米曲替林以及米氮平的血药浓度,结果显示透析后的血药浓度均较透析前明显降低,其浓度减少的原因除了与药物半衰期有关,也与血液透析清除有关,并且透析后的血药浓度低于该药的推荐治疗浓度。因此,抗抑郁药物对透析患者抑郁症状治疗的有效性还尚待研究。

4 讨 论

ESRD 抑郁症的具体发病机制还不十分清楚。对于肾功能正常人群的抑郁症发病机制,最新研究认为细胞因子通过调节单胺类神经递质的合成、代谢与重摄取,引起下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的过度激活并使负反馈调节受损,破坏神经形成等引发抑郁^[21]。对于 ESRD 患者,肾功能衰竭引起全身多系统的病变,如水、电解质代谢紊乱、贫血、心力衰竭、恶心呕吐等,这些应激源使机体处于慢性应激状态,激活外周及中枢免疫系统,释放细胞因子等大量炎症介质,同时由于 ESRD 的肾小球滤过率下降,经肾排除上述细胞因子或神经递质的代谢产物的能力降低,造成体内代谢产物积聚,可能高于正常上限,如堆积的色氨酸可分解成犬尿氨酸,后者可自由通过血脑屏障,而其水平的升高与抑郁的发生有关^[21],因此,对于 ESRD 患者,犬尿氨酸的水平升高是与抑郁有关,还是与肾小球滤过功能下降有关尚不清楚。所以,对于 ESRD 患者抑郁的发病机制应该通过对细胞因子与神经系统、神经内分泌系统相互作用的方向着手研究。

ESRD 抑郁最常见的临床表现有消化道症状、疼痛及睡眠障碍等^[12],但是,由于肾小球滤过功能降低,体内毒素清除减少以及血钙磷代谢障碍, ESRD 患者也可出现消化道症状以及肾性骨病,这些躯体症状与抑郁患者的表现相似,对抑郁的诊断带来困难,因此,临床工作者需要密切观察患者的精神状态,必要时进行抑郁量表评分,以尽早明确诊断,使患者得到及时治疗。另外由于 ESRD 患者肾

功能下降 药物代谢产物经肾排出减少,以及透析时可能使部分药物滤过,对于治疗 ESRD 抑郁患者的药物,目前还没有精确且安全的剂量^[20],可对透析的抑郁患者予以经验性用药,另外,心理治疗尤其是来自家庭的关怀可能对透析病人的抑郁症状有较大帮助。

综上所述,尽管抑郁在 ESRD 患者中的发病率较高,但由于它的症状与 ESRD 的某些躯体症状相似,临床上容易被忽略。本文通过对 ESRD 患者抑郁的病因、发病机制、临床表现及治疗方面的总结,以期帮助医务人员尽早发现透析的抑郁症患者,并对其及时治疗,改善预后。但由于 ESRD 抑郁的发病机制十分复杂,目前仍不明确,本文无法具体阐明。另外,对于 ESRD 抑郁患者药物治疗的精确剂量仍不清楚。本文虽对新近研究有一定的综述,但数目有限,且没有进行数据分析对比,因此存在一定不足。未来研究也需要在这些方面进行改进,以期更好地为临床提供参考依据。

参 考 文 献

- [1] Klaric D, Klaric V. Depression in end stage renal disease: comparison between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis[J]. *Journal of Life Sciences* 2012 6(5): 582-586.
- [2] Kimmel PL, Peterson RA. Depression in end stage renal disease patients treated with hemodialysis: tools, correlates, outcomes, and needs[J]. *Seminars in Dialysis* 2005 18(2): 91-97.
- [3] Perales - Montilla CM, García - León A, Reyes - del Paso GA. Psychosocial predictors of the quality of life of chronic renal failure patients undergoing haemodialysis[J]. *Nefrologia* 2012 32(5): 622-630.
- [4] Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, et al. Psychologic functioning, quality of life, and behavioral compliance in patients beginning hemodialysis[J]. *J Am Soc Nephrol* 1996 7: 2152-2159.
- [5] Amira O. Prevalence of symptoms of depression among patients with chronic kidney disease[J]. *Nigerian Journal of Clinical Practice* 2011, 14(4): 460-463.
- [6] Hung KC, Wu CC, Chen HS, et al. Serum IL-6, albumin and comorbidities are closely correlated with symptoms of depression in patients on maintenance haemodialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26(2): 658-664.
- [7] Bornivelli C, Aperis G, Giannikouris I, et al. Relationship between depression, clinical and biochemical parameters in patient undergoing haemodialysis[J]. *J Ren Care* 2012 38(2): 93-97.
- [8] Beck AT, Steer RA, Brown GK. BDI - II: Beck Depression Inventory Manual[M]. 2nd ed. San Antonio: Psychological Corporation, 1996.
- [9] Kimmel PL. Psychosocial factors in dialysis patients[J]. *Kidney international*, 2001 59: 1599-1613.
- [10] Rai M, Rustagi T, Rustagi S, et al. Depression, insomnia and sleep apnea in patients on maintenance hemodialysis[J]. *Indian J Nephrol*, 2001 21(4): 223-229.
- [11] 江开达. 精神病学[M]. 北京: 人民卫生出版社 2009.
- [12] Hsu HJ, Yen CH, Chen CK, et al. Association between uremic toxins and depression in patients with chronic kidney disease undergoing maintenance hemodialysis[J]. *General Hospital Psychiatry* 2013 35(1): 23-27.
- [13] Harris TJ, Nazir R, Khetpal P, et al. Pain, sleep disturbance and survival in haemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012 27(2): 758-765.
- [14] Turkmen K, Erdur FM, Guney I, et al. Sleep quality, depression, and quality of life in elder hemodialysis patients[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2012 5: 135-142.
- [15] Lee YJ, Kim MS, Cho S, et al. Association of depression and anxiety with reduced quality of life in patients with predialysis chronic kidney disease[J]. *Int J Clin Pract*, 2013, 67(4): 363-368.
- [16] Hosseini SH, Espahbodi F, Mirzadeh G, et al. Citalopram Versus Psychological Training for Depression and Anxiety Symptoms in Hemodialysis Patients[J]. *Iran J Kidney Dis* 2012 6(6): 446-451.
- [17] Chen HY, Cheng IC, Pan YJ, et al. cognitive-behavioral therapy for sleep disturbance decrease inflammatory cytokines and oxidative stress in hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(4): 415-422.
- [18] Scott DL. Psychiatric problem of hemodialysis: their treatment by hypnosis[J]. *Brit J Psychiat*, 1973 122: 91-92.
- [19] Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, et al. Antidepressants for depression in stage 3-5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP) [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2012 27: 3736-3745.
- [20] Muller P, Jacob C, Riederer P, et al. Therapeutic drug monitoring of antidepressants in hemodialysis patients[J]. *Clin Drug Investig*, 2012, 32(8): 539-545.
- [21] 彭云丽, 王雯英, 蒋春雷, 等. 应激诱发抑郁症的细胞因子机制研究进展[J]. *生理学报* 2013 65(2): 229-236.

(收稿日期: 2013-10-11)