

• 综 述 •

抑郁症合并代谢性疾病的共病机制及其治疗药物的研究进展

张 颖^{1,2}, 段冬梅³, 胡 园^{1*}, 刘 屏¹

1. 中国人民解放军总医院 临床药理药学研究室, 北京 100853

2. 重庆医科大学 药学院, 重庆 400016

3. 中国人民解放军总医院 中医研究院, 北京 100853

摘 要: 抑郁症是严重危害人类身心健康的常见病, 随着“生物-心理-社会”的现代医学模式转变, 发现其常与其他重大疾病如糖尿病、高血脂、心脏病、高血压等代谢综合征组分并存, 合并疾病发病率高且预后不良, 以及造成对家庭和社会的高负担, 关于其发病机制和防治措施的研究方兴未艾。抑郁症和代谢性疾病的发病可能存在一定共病基础和因果关系, 旨在重点探讨脂质代谢紊乱和血管内皮功能障碍在抑郁症合并代谢性疾病的病理发展和共病机制中的作用, 同时归纳总结现有治疗药物对脂质代谢异常和内皮功能障碍的影响, 为临床用药的优选及其共病患者的治疗方式提供综述基础。

关键词: 抑郁症; 脂质代谢; 内皮功能; 抗抑郁药

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)04-0807-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.04.044

Research Progress on co-morbid mechanism and therapeutic drugs of depression complicated with metabolic diseases

ZHANG Ying^{1,2}, DUAN Dong-mei³, HU Yuan¹, LIU Ping¹

1. Department of Clinical Pharmacology, the General Hospital of the People's Liberation Army, Beijing 100853, China

2. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

3. Institute of Traditional Chinese Medicine, the General Hospital of the People's Liberation Army, Beijing 100853, China

Abstract: Depression is a common disease that seriously endangers the physical and mental health of human beings with the change of the "bio-psycho-social" modern medical model, and it is found that depression often coexists with other major diseases such as diabetes, hyperlipidemia, heart disease, hypertension, and other metabolic syndrome components. The research on its pathogenesis and prevention measures is in the ascendant because of its high incidence and poor prognosis, as well as the high burden on the family and society. There may be a certain co-morbid basis and causal relationship between depression and metabolic diseases. The purpose of this paper is to explore the role of lipid metabolism disorder and vascular endothelial dysfunction in the pathological development and co-morbid mechanism of depression complicated with metabolic diseases. At the same time, the effects of existing therapeutic drugs on abnormal lipid metabolism and endothelial dysfunction are summarized. The purpose of this study is to provide a summary basis for the optimization of clinical medication and the treatment of patients with co-morbidities.

Key words: depression; lipid metabolism; endothelial function; antidepressants

抑郁症是常见的慢性精神疾病之一, 容易导致社交障碍, 如交流减少、合作能力减弱、情绪低落^[1], 该病致死和致残率较高^[2]。全球约有超过 4.5 亿人

患有精神或行为障碍, 每年有近 100 万人自杀^[3], 我国的抑郁症患病率约为 3.3%, 农村和城市地区的患病率分别为 2.0%、1.7%, 女性和男性之间的患病

收稿日期: 2020-02-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973520)

作者简介: 张 颖, 女, 研究方向临床药学。E-mail: yingzhang0728@163.com

*通信作者 胡 园, 女, 博士。E-mail: huyuan1980619@126.com

率分别为 2.1%、1.3%^[4]。代谢综合征是一个整合了生理、生化与临床等多方面因素的代谢症候群，主要表现为胰岛素抵抗、内脏脂肪堆积、血脂紊乱、内皮功能障碍、血压升高等一系列状态。近年来随着对疾病整体观念和社会因素的认知，发现抑郁合并代谢疾病的共病患者发病率显著增加，高血压和心梗患者中重度抑郁的患病率分别为 29%、22%^[3]，抑郁症患者患糖尿病的风险增加 41%，发生 2 型糖尿病的风险增加 32%^[5]，其复合疾病可增加心血管疾病、糖尿病、脂肪肝的患病率和死亡率^[6]。

现阶段，关于抑郁症和代谢性疾病共病发生与发展的具体机制不甚明确，主要围绕下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴、氧化应激、免疫系统、糖脂代谢紊乱以及血管内皮功能等方面，这些方面可导致两类疾病一定程度上互为因果^[7]。其中脂质代谢参与多种疾病病理生理引起的血管内皮功能障碍的发生和发展，两者存在密切关联^[8]。本文主要从脂质代谢紊乱和内皮功能障碍两个角度探索分析抑郁症和代谢性疾病可能的内在联系和共病机制，并对其共病的治疗药物进行综述。

1 脂质代谢紊乱在抑郁症合并代谢性疾病机制中的作用

1.1 下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴紊乱

1.1.1 HPA 轴紊乱与抑郁 HPA 轴的过度激活是抑郁症发病的重要生理基础，HPA 轴激活时产生的糖皮质激素如皮质醇，可以下调边缘系统 5-羟色胺（5-HT）1A 受体基因的转录水平^[9]，降低皮质醇水平可能会影响 5-HT 的传递并改善抑郁症状。而体内或饮食中的饱和脂肪酸导致 HPA 轴紊乱（过度活跃），并增加人类对抑郁的易感性^[10-11]。同时 HPA 轴功能受到血脂水平影响而发生改变，并通过反馈机制影响抑郁症^[12]。应激诱导神经内分泌 HPA 轴的激活增加了糖皮质激素的合成和葡萄糖的可获得性，以满足应激反应的代谢需求。糖皮质激素调节体内脂肪的积累和储存，可以增加食欲，进而导致体质量增加^[13]。

1.1.2 HPA 轴紊乱与抑郁症合并代谢性疾病 在临床上，2 型糖尿病患者更易出现抑郁症状，抑郁症状和代谢异常（肥胖，血糖升高，三酰甘油水平升高和高密度脂蛋白降低）相互交汇都会增加患 2 型糖尿病的风险，造成高血糖、胰岛素抵抗以及微血管并发症等不良结局^[14]。应激导致的 HPA 轴失调、交感神经失衡及其慢性炎症均促进抑郁伴 2 型糖尿

病的病理发展^[15]。一项前瞻性队列研究显示在 3 270 名参与者中昼夜皮质醇水平的改变与血糖紊乱相关，夜间皮质醇水平升高预示着新发糖尿病^[16]。皮质醇可导致糖尿病代谢前期内脏肥胖和胰岛素抵抗^[17]。干预 HPA 轴异常可能会改善抑郁症和糖尿病的预后^[18]。

1.2 大脑脂质失调

1.2.1 大脑脂质失调与抑郁 除外周血脂外，大脑特定的脂质类别也直接参与抑郁症的病理发展过程。临床前大量证据表明，脂肪酸及其某些代谢物在大脑特定的区域内起作用，调节神经递质传递和信号通路，最终影响情绪行为，血脂谱可以用来预测人对抗抑郁药物的治疗反应^[19]。高脂导致下丘脑 5-HT 代谢失调，并在猕猴后代中产生类似抑郁样行为^[20]；大脑中长时间缺乏 *n*-3 多不饱和脂肪酸（*n*-3PUFA）可以诱导抑郁和焦虑相关的行为^[21]，*n*-3PUFA 饮食能够恢复脑膜的脂肪酸组成、多巴胺能神经以及 5-HT 能神经传递的参数^[22]。

脂质在脑内突触分布广泛，使得更多的递质系统受到脂质失调的影响。主要的参与通路包括（1）磷脂代谢通路：磷脂作为脑膜脂质的重要成分，在诱导焦虑与抑郁样行为过程中起着关键作用，抑郁患者酸性鞘磷脂酶（ASM）活性增强，神经酰胺（Cer）（复杂鞘磷脂的前体）浓度升高，ASM-Cer 系统的活性增加，导致神经发生的减少和抑郁样行为^[23-25]。（2）大麻素（eCB）信号通路：I 型大麻素受体（CB1R）的缺乏与过度活跃参与皮质醇反应、5-HT 能神经传递的改变以及神经元的发生^[26-29]。弗林德斯敏感线（FSL）大鼠（具有抑郁症基因的大鼠模型）前额叶皮层内源性 eCB 信号减少，可能会导致抑郁样行为^[30]。分析 eCB 的内源性配体花生四烯酸乙醇酰胺（AEA）和 2-花生四烯酰甘油（2-AG）的水平，FSL 大鼠左侧海马 AEA 和 2-AG 的水平明显低于对照组^[30]，与此相一致的是，患有严重抑郁障碍的女性患者表现出血清中 2-AG 和 AEA 水平的降低^[31]。

1.2.2 大脑脂质失调与抑郁合并代谢性疾病 肥胖是情绪障碍的危险因素，情绪障碍也易导致肥胖^[32]。内源性 eCB 在脂质、葡萄糖的代谢中也参与重要作用，内源性大麻素系统（ECS）异常可能导致糖尿病、肥胖、抑郁等疾病^[33]。抑郁多巴胺能神经参与免疫调节和炎症过程，可双向启动单核巨噬细胞-脂肪细胞关键信号分子，诱导肥胖伴随的抑郁症状^[34-35]。

1.3 脂质过氧化

1.3.1 脂质过氧化与抑郁 脂质的氧化损伤不仅可能直接加剧氧化应激,还可能影响脂质信号传导、免疫炎症途径等,直接伴随抑郁的发生和发展^[36-37],脂质过氧化中氧和亚硝化应激(O&NS)损伤增加,包括血浆丙二醛(MDA,脂质过氧化的标志)的含量增加^[38],促进重度抑郁的病理生理进展。脂质过氧化与代谢参数相关,高脂或高糖饮食都可能诱导大鼠的新陈代谢紊乱,并引发类似的焦虑和抑郁行为,脂质过氧化可能将饮食诱导的代谢改变转化为行为方面的障碍^[39]。

1.3.2 脂质过氧化与抑郁合并代谢性疾病 一项随机对照研究显示,高脂高糖大鼠肥胖模型与对照组相比显示内脏脂肪增多、血清三酰甘油(TG)水平升高与焦虑抑郁行为相关,氧化应激介导了从过度营养状态下细胞内游离脂肪酸和葡萄糖的过载到胰岛素抵抗的出现,反之胰岛素、游离脂肪酸和(或)葡萄糖水平的增加可以增加活性氧的产生,从而恶化胰岛素的作用和胰岛素的分泌,脂质过氧化参与了脂肪酸、葡萄糖代谢和抑郁行为变化,导致胰岛素抵抗、肥胖以及抑郁行为^[39-40]。

2 内皮功能障碍在抑郁症合并代谢性疾病机制中的作用

2.1 可溶性黏附分子

2.1.1 可溶性黏附分子与抑郁 血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)属于免疫球蛋白基因家族,其参与的内皮功能障碍可导致动脉粥样硬化^[41],同时也被认为是抑郁症与心血管疾病相关的可能共病机制^[42]。抑郁情绪的患者体内可溶性黏附分子sVCAM-1、sICAM-1、可溶性血管性假血友病因子(vWF)和全身炎症标志物超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平较高^[43-44]。一项精神障碍筛查显示,排除与炎症反应和整合混杂因素(年龄、性别、体质量指数和吸烟习惯)后,发现抑郁和易怒气质 TEMPS-A 评分与sVCAM-1水平相关,说明sVCAM-1是情绪障碍易感性的特征标志物^[45]。临床研究显示抑郁症与反映内皮功能的肱动脉血流介导的血管舒张功能(FMD)呈负相关,同时抗抑郁药可有效改善FMD,显示了抑郁症对内皮细胞功能有不良影响^[46],同时发现了抑郁症患者外周内皮祖细胞(EPC)的耗竭^[47]。临床随机对照研究发现与健康对照组相比,躁狂症患者的ICAM和VCAM

水平较高^[48]。

2.1.2 可溶性黏附分子与抑郁合并代谢性疾病 抑郁症合并心血管疾病会加速动脉粥样硬化,改变心脏自主神经反应,共病患者体内循环内皮祖细胞(EPC)减少,发生动脉粥样硬化病变区域的内皮细胞表达VCAM-1和ICAM-1增加^[49],并导致外周VCAM-1和血管内皮生长因子(VEGF)水平较高^[50]。一项前瞻性观察研究显示,对30名心力衰竭患者在基线以及12个月后采用贝克抑郁量表(BDI)评估抑郁症状的严重程度,结果显示sICAM-1是心力衰竭患者12个月后抑郁症状的独立预测因子^[51],提示内皮功能障碍可能是抑郁症与心血管疾病相关联的重要环节。

2.2 一氧化氮(NO)系统

2.2.1 NO系统与抑郁 NO系统的调节参与内皮功能障碍是近年来研究的热点,慢性应激使细胞内皮功能恶化,应激激素(如皮质醇、炎症细胞因子、内皮素-1)可能通过下调内皮一氧化氮合酶(eNOS)的表达,使eNOS失活,减少NO的作用,增加NO的降解,以及对抗NO诱导的血管舒张,影响eNOS、环氧化酶(COX)的表达,诱发内皮依赖性超极化舒张功能减弱,诱导内皮K⁺通道的表达减少和活性的改变^[52-53],最终导致内皮细胞功能障碍,抑郁患者血浆NO水平较低,其内皮细胞产生的NO减少。

2.2.2 NO系统与抑郁合并代谢性疾病 内皮和血小板产生的NO在心血管疾病调节和病理过程中起重要作用,许多心血管疾病,如高血压、心力衰竭和冠心病等,都与一氧化氮系统的改变有关^[54],NO可通过促进血管舒张、抑制平滑肌细胞收缩及生长、抑制血小板聚集和白细胞黏附内皮来维持健康的血管系统。内皮功能障碍的特征是内皮的作用转向血管舒张功能减弱、致炎状态。自由基可以破坏NO的平衡^[55],导致内皮受损,一氧化氮水平失衡,CRP水平升高,降低eNOS mRNA的表达来减少eNOS介导的NO产生,促进动脉粥样硬化的炎症反应^[56-57]。此外,氧化脂蛋白和溶血磷脂酰胆碱这两种动脉粥样硬化形成的重要介质都能抑制NO释放^[58],氧化型低密度脂蛋白在体外也会降低eNOS的表达或其功能^[59]。内皮NO的可获得性降低,是一个公认的心血管疾病发生的预测因子,抑郁患者血小板过度活跃导致血小板eNOS活性的急剧下降,增加抑郁患者心血管风险^[42, 60]。内皮功能障碍也被认为是糖

尿病/抑郁血管病变的病理生理学基础,血管功能障碍与 Toll 样受体 4 (TLR-4) 和促炎性细胞因子 TNF- α

和 IL-1 β 水平相关^[61-62]。脂质代谢异常和内皮功能损伤与抑郁症合并代谢性疾病的机制见图 1。

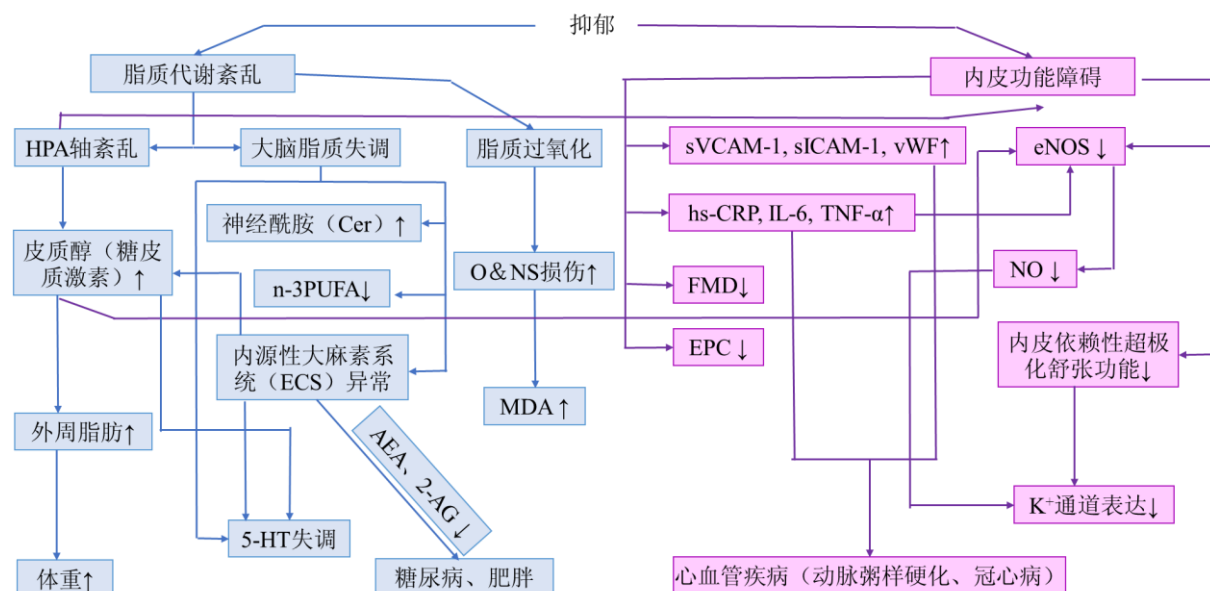


图1 脂质代谢异常和内皮功能损伤与抑郁症合并代谢性疾病的机制

Fig. 1 Mechanism of abnormal lipid metabolism and endothelial function damage associated with depression complicated with metabolic diseases

3 抑郁合并代谢疾病的治疗药物

抑郁合并代谢性疾病的临床治疗和管理难度大且用药复杂,如抑郁伴糖尿病患者,采用心理干预、单独抗抑郁治疗、抗抑郁药的基础上联用降糖药物,或西药联合中药的中西医联合治疗^[63-65]。抑郁合并高血压一般需要联合使用抗抑郁药加降压药物,或联合使用抗抑郁药和心理疗法^[66-67]。抑郁伴冠心病采用心脏病药物联合抗抑郁药或辅助心理治疗^[68-69]。抗抑郁药物在这类疾病中仍然是合并用药的首选,但大多数抗抑郁药物可以影响患者的血脂、血糖代谢甚至影响内皮功能,使得此类复合疾病的治疗更为复杂。

目前西药治疗主要涉及三环类抗抑郁药(TCAs)、5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)等,其中SSRIs在临床上应用最为广泛,该类物质影响脂质代谢和内皮功能的报道受到关注。

SSRIs 血药浓度与血脂水平、体质量、代谢综合征的风险之间存在显著相关性^[70-71]。临床随机对照研究显示 28 名抑郁症患者接受氟西汀治疗 8 周后,血清三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)和低密度脂蛋白(LDL)水平显著增加^[72]。糖尿病合并应激

患者接受氟西汀治疗 6 周后,主动脉 TLR4 基因和蛋白的表达显著降低,进而降低促炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 的水平,显示了其对糖尿病/抑郁的代谢、血管和炎症异常的改善^[73]。一项临床随机对照研究中,抑郁合并糖尿病患者舍曲林联合心理干预治疗 8 周后,空腹血糖和糖化血红蛋白与对照组相比均显著下降,舍曲林不仅缓解了患者的抑郁情绪,也有效控制血糖^[74]。抑郁合并高血压患者在接受帕罗西汀联合心理干预治疗 3 个月,显示心理干预联合帕罗西汀能有效缓解高血压患者的抑郁情绪,同时可明显改善患者血压^[75]。临床随机对照研究显示,重度抑郁症患者在接受艾司西酞普兰治疗 24 周中,活体循环内皮细胞(CECs)、vWF 和 VCAM-1 逐渐下降,内皮型一氧化氮合酶逐渐恢复正常水平,活性氧产生减少^[76]。

与此同时,中药方剂因其多成分、多效应、多环节、多通路、多靶点和毒副作用小的优势,也是抗抑郁药物治疗的优选,其中开心散可通过增加褪黑素分泌来调节模型大鼠的 HPA 轴活性,参与改善葡萄糖和脂质代谢紊乱^[77]。疏肝解郁胶囊可以保护脂蛋白被氧化^[79],在治疗抑郁症的同时显示抗动脉粥样硬化的作用^[80-81]。逍遥散对 2 型糖尿病共病抑

郁障碍有显著的治疗作用,可以上调慢性应激大鼠海马的eNOS蛋白表达量,从而保护血管内皮^[82]。逍遥散在改善抑郁状态的同时,降低空腹和餐后血糖^[83]。逍遥散治疗冠心病伴抑郁状态的临床随机对

照研究也显示其不仅能改善抑郁情绪,还对心血管疾病有潜在的治疗作用^[84]。抑郁合并代谢疾病的治疗药物主要为抗抑郁药物,其对脂质代谢和血管内皮功能的影响见表1。

表1 抗抑郁药物对脂质代谢和血管内皮功能的影响

Table 1 Effects of antidepressants on lipid metabolism and vascular endothelial function

药物	疾病	用药周期	临床/动物模型	疗效指标	观察指标	结论
氟西汀	抑郁症	8周	临床试验	HAMD	TG、TC、LDL、HDL	氟西汀的抗抑郁治疗与脂质代谢异常有关
	抑郁症/2型糖尿病	6周	动物模型	HOMA-IR	TLR-4、TNF- α 、IL-1 β	改善抑郁伴糖尿病患者的血糖和血脂变化
盐酸舍曲林	抑郁症/2型糖尿病	8周	临床试验	HAMD	空腹血糖、糖化血红蛋白	有效控制患者血糖,缓解患者的抑郁情绪
帕罗西汀	抑郁症/高血压	3月	临床试验	HAMD	收缩压、舒张压	改善抑郁情绪,有效控制血压
艾司西酞普兰	抑郁症	24周	临床试验	HAMD	CECs、EPC、vWF、VCAM-1	对内皮损伤具有保护作用
开心散	抑郁症	6周	动物模型	肾上腺指数、HOMA-IR、ISI	TG、TC、LDL-C、CORT	改善抑郁症的葡萄糖和脂质代谢紊乱
疏肝解郁胶囊	抑郁/动脉粥样硬化	12h	细胞试验	内皮细胞形态学	丙二醛	圣约翰草可以同时实现抗氧化/抗抑郁作用
逍遥散	抑郁症	3周	动物实验	行为学指标	CRH、ACTH、CORT	下调HPA轴的亢进功能
	抑郁症/糖尿病	6周	临床试验	抑郁自评量表、HAMD	空腹血糖、餐后血糖、ACTH、CORT	改善抑郁伴糖尿病患者的血糖紊乱
	抑郁症/冠心病	1年	临床试验	抑郁自评量表、HAMD	左心室射血分数、心功能分级	改善抑郁情绪和心功能指标

4 结语

慢性应激可以导致神经内分泌紊乱,诱发机体免疫系统激活,释放大量(促炎)细胞因子,进而影响神经递质的合成、代谢与效应;同时HPA轴过度激活,并通过多种途径损伤脂类代谢信号通路的信息传递,造成糖、脂等关键能量物质的代谢紊乱,进一步诱发机体炎症反应,内皮功能异常,导致抑郁合并糖尿病、冠心病等复合疾病代谢异常的加剧。基于脂质代谢和内皮功能障碍的相关共病通路,特别是中枢递质对外周介质的调控,以及外周介质对应的中枢反射区域,在这种复合疾病中的相互影响和共病机制还有待进一步的研究,仍需大量的横向研究对此进行探索。同时在治疗复合疾病中不同类型抗抑郁药物的使用也会影响脂质代谢与血管内皮细胞功能,也依然需要大规模的循证医学研究支撑,以确定抗抑郁药对于复合疾病的远期疗效和安全性。但以脂质代谢异常和内皮功能损伤为抑郁发生

发展及其相关代谢疾病的共病靶点进行深入探究,将有利于发现共病的新机制和药物治疗的新靶点,减少药物不良反应,为患者提供新型药物、个体化治疗和更为安全有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Kupferberg A, Bicks L, Hasler G. Social functioning in major depressive disorder [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 69(28): 313-332.
- [2] Li H, Luo X, Ke X, et al. Major depressive disorder and suicide risk among adult outpatients at several general hospitals in a Chinese Han population [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): 372-384.
- [3] WHO. Investing in mental health [J]. *East Mediterr Health J*, 2015, 21(7): 531-534.
- [4] Gu L, Xie J, Long J, et al. Epidemiology of major depressive disorder in mainland china: a systematic review [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): 478-485.
- [5] Yu M, Zhang X, Lu F, et al. Depression and risk for diabetes: a meta-analysis [J]. *Can J Diabetes*, 2015,

- 39(4): 266-272.
- [6] Saklayen M G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(2): 143-154.
- [7] Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: an integrated view [J]. *Asian J Psychiatr*, 2017, 27(6): 101-111.
- [8] Karki P, Birukov K G. Lipid mediators in the regulation of endothelial barriers [J]. *Tissue Barriers*, 2018, 6(1): 176-182.
- [9] Lanfumey L, Mongeau R, Cohen-Salmon C, et al. Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32(6): 1174-1184.
- [10] Singh M. Mood, food, and obesity [J]. *Front Psychol*, 2014, 5(24): 925-934.
- [11] Sharma S, Fulton S. Diet-induced obesity promotes depressive-like behaviour that is associated with neural adaptations in brain reward circuitry [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2013, 37(3): 382-389.
- [12] Swaab D F, Bao A M, Lucassen P J. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration [J]. *Ageing Res Rev*, 2005, 4(2): 141-194.
- [13] Ulrich-Lai Y M, Fulton S, Wilson M, et al. Stress exposure, food intake and emotional state [J]. *Stress*, 2015, 18(4): 381-399.
- [14] Schmitz N, Deschenes S S, Burns R J, et al. Depression and risk of type 2 diabetes: the potential role of metabolic factors [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(12): 1726-1732.
- [15] Badescu S V, Tataru C, Kobylinska L, et al. The association between diabetes mellitus and depression [J]. *J Med Life*, 2016, 9(2): 120-135.
- [16] Hackett R A, Kivimaki M, Kumari M, et al. Diurnal cortisol patterns, future diabetes, and impaired glucose metabolism in the whitehall II cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(2): 619-625.
- [17] Golden S H. A review of the evidence for a neuroendocrine link between stress, depression and diabetes mellitus [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2007, 3(4): 252-259.
- [18] Joseph J J, Golden S H. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2017, 139(1): 20-34.
- [19] Fernandes M F, Mutch D M, Leri F. The Relationship between fatty acids and different depression-related brain regions, and their potential role as biomarkers of response to antidepressants [J]. *Nutrients*, 2017, 9(3): 298-316.
- [20] Sullivan E L, Grayson B, Takahashi D, et al. Chronic consumption of a high-fat diet during pregnancy causes perturbations in the serotonergic system and increased anxiety-like behavior in nonhuman primate offspring [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(10): 3826-3830.
- [21] Muller C P, Reichel M, Muhle C, et al. Brain membrane lipids in major depression and anxiety disorders [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(8): 1052-1065.
- [22] Chalon S. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2006, 75(43): 259-269.
- [23] Brodowicz J, Przegalinski E, Muller C P, et al. Ceramide and its related neurochemical networks as targets for some brain disorder therapies [J]. *Neurotox Res*, 2018, 33(2): 474-484.
- [24] Oliveira T G, Chan R B, Bravo F V, et al. The impact of chronic stress on the rat brain lipidome [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(1): 80-88.
- [25] Kornhuber J, Muller C P, Becker K A, et al. The ceramide system as a novel antidepressant target [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35(6): 293-304.
- [26] Haring M, Grieb M, Monory K, et al. Cannabinoid CB (1) receptor in the modulation of stress coping behavior in mice: the role of serotonin and different forebrain neuronal subpopulations [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 65(8): 83-94.
- [27] Steiner M A, Marsicano G, Wotjak C T, et al. Conditional cannabinoid receptor type 1 mutants reveal neuron subpopulation-specific effects on behavioral and neuroendocrine stress responses [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, 33(8): 1165-1170.
- [28] Zimmermann T, Bartsch J C, Beer A, et al. Impaired anandamide/palmitoylethanolamide signaling in hippocampal glutamatergic neurons alters synaptic plasticity, learning, and emotional responses [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(8): 1377-1388.
- [29] Zimmermann T, Maroso M, Beer A, et al. Neural stem cell lineage-specific cannabinoid type-1 receptor regulates neurogenesis and plasticity in the adult mouse hippocampus [J]. *Cereb Cortex*, 2018, 28(12): 4454-4471.
- [30] Kirkedal C, Elfving B, Muller H K, et al. Hemisphere-dependent endocannabinoid system activity in prefrontal cortex and hippocampus of the flinders sensitive line rodent model of depression [J]. *Neurochem Int*, 2019, 125(4): 7-15.
- [31] Hill M N, Miller G E, Carrier E J, et al. Circulating endocannabinoids and N-acyl ethanolamines are differentially regulated in major depression and following exposure to social stress [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2009, 34(8): 1257-1262.
- [32] Jantaratnotai N, Mosikanon K, Lee Y, et al. The interface of depression and obesity [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2017, 11(1): 1-10.
- [33] Freitas H R, Isaac A R, Malcher-Lopes R, et al. Polyunsaturated fatty acids and endocannabinoids in health and disease [J]. *Nutr Neurosci*, 2018, 21(10): 695-714.
- [34] Leite F, Lima M, Marino F, et al. Dopaminergic receptors

- and tyrosine hydroxylase expression in peripheral blood mononuclear cells: a distinct pattern in central obesity [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): 457-465.
- [35] Leite F, Lima M, Marino F, *et al.* beta2 Adrenoceptors are underexpressed in peripheral blood mononuclear cells and associated with a better metabolic profile in central obesity [J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(9): 853-861.
- [36] Moylan S, Maes M, Wray N R, *et al.* The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(5): 595-606.
- [37] Moylan S, Berk M, Dean O M, *et al.* Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 45(12): 46-62.
- [38] Maes M, Galecki P, Chang Y S, *et al.* A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(3): 676-692.
- [39] Gancheva S, Galunska B, Zhelyazkova-Savova M. Diets rich in saturated fat and fructose induce anxiety and depression-like behaviours in the rat: is there a role for lipid peroxidation? [J]. *Int J Exp Pathol*, 2017, 98(5): 296-306.
- [40] Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(5): 816-823.
- [41] Vanhoute P M, Shimokawa H, Tang E H, *et al.* Endothelial dysfunction and vascular disease [J]. *Acta Physiologica* (Oxford, England), 2009, 196(2): 193-222.
- [42] Joynt K E, Whellan D J, O'Connor C M. Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction [J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(3): 248-261.
- [43] van Dooren F E, Schram M T, Schalkwijk C G, *et al.* Associations of low grade inflammation and endothelial dysfunction with depression - The Maastricht Study [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 56(14): 390-406.
- [44] Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Borkowska A, *et al.* Serum soluble adhesion molecules and markers of systemic inflammation in elderly diabetic patients with mild cognitive impairment and depressive symptoms [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 122(7): 826-834.
- [45] Ivkovic M, Pantovic-Stefanovic M, Petronijevic N, *et al.* Predictive value of sICAM-1 and sVCAM-1 as biomarkers of affective temperaments in healthy young adults [J]. *J Affect Disord*, 2017, 207(34): 47-52.
- [46] Moran L J, Wilson C J, Buckley J D, *et al.* Changes in endothelial function and depression scores are associated following long-term dietary intervention: a secondary analysis [J]. *Nutrition*, 2013, 29(10): 1271-1284.
- [47] Chen H, Zhang L, Zhang M, *et al.* Relationship of depression, stress and endothelial function in stable angina patients [J]. *Physiol Behav*, 2013, 118(6): 152-158.
- [48] Turan C, Kesebir S, Suner O. Are ICAM, VCAM and E-selectin levels different in first manic episode and subsequent remission? [J]. *J Affect Disord*, 2014, 163(24): 76-80.
- [49] Iiyama K, Hajra L, Iiyama M, *et al.* Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation [J]. *Circ Res*, 1999, 85(2): 199-207.
- [50] Blum A, Pastukh N, Zaroura I, *et al.* Impaired ability to grow colonies of endothelial stem cells could be the mechanism explaining the high cardiovascular morbidity and mortality of patients with depression [J]. *QJM*, 2017, 110(8): 501-506.
- [51] Wirtz P H, Redwine L S, Linke S, *et al.* Circulating levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) independently predict depressive symptom severity after 12 months in heart failure patients [J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24(3): 366-369.
- [52] Toda N, Nakanishi-Toda M. How mental stress affects endothelial function [J]. *Pflugers Arch*, 2011, 462(6): 779-794.
- [53] Bouzinova E V, Norregaard R, Boedtker D M, *et al.* Association between endothelial dysfunction and depression-like symptoms in chronic mild stress model of depression [J]. *Psychosom Med*, 2014, 76(4): 268-276.
- [54] Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway [J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(27): 2002-2012.
- [55] Rubanyi G M, Vanhoute P M. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor [J]. *Am J Physiol*, 1986, 250(52): 822-827.
- [56] Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis [J]. *Clin Chem*, 2009, 55(2): 229-238.
- [57] Pasceri V, Willerson J T, Yeh E T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells [J]. *Circulation*, 2000, 102(18): 2165-2168.
- [58] Eizawa H, Yui Y, Inoue R, *et al.* Lysophosphatidylcholine inhibits endothelium-dependent hyperpolarization and N omega-nitro-L-arginine/indomethacin-resistant endothelium-dependent relaxation in the porcine coronary artery [J]. *Circulation*, 1995, 92(12): 3520-3526.
- [59] Chan H, Loughheed M, Laher I, *et al.* Oxidized low-density lipoprotein inhibits endothelium-dependent vasodilation by an antioxidant-sensitive, lysophosphatidylcholine-independent mechanism [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*,

- 2003, 41(6): 856-865.
- [60] Chrapko W, Jurasz P, Radomski M W, *et al.* Alteration of decreased plasma NO metabolites and platelet NO synthase activity by paroxetine in depressed patients [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(6): 1286-1293.
- [61] Lu Z, Zhang X, Li Y, *et al.* TLR4 antagonist reduces early-stage atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Endocrinol*, 2013, 216(1): 61-71.
- [62] Mooradian A D. Obesity: a rational target for managing diabetes mellitus [J]. *Growth Horm IGF Res*, 2001, 11(9): 79-83.
- [63] 潘志超. 抗抑郁治疗抑郁症合并糖尿病的观察及预后分析 [J]. *糖尿病新世界*, 2019, 22(6): 18-19.
- [64] 柴 皓. 糖尿病伴抑郁症应用中西医结合治疗的观察 [J]. *糖尿病新世界*, 2018, 21(18): 32-33.
- [65] 李 伟, 胡宝春. 心理干预对2型糖尿病伴抑郁患者糖代谢及生活质量的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(11): 3140-3141.
- [66] 毛庆录, 徐 梅. 心理干预加抗抑郁治疗在难治性高血压伴抑郁患者治疗中的作用 [J]. *吉林医学*, 2016, 12(6): 1356-1357.
- [67] 王 丽, 马国超, 杨苗娟. 氟西汀联合氨氯地平治疗老年性高血压合并焦虑抑郁的临床研究 [J]. *北方药学*, 2019, 23(9): 34-35.
- [68] 景 兰. 双心疗法治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛合并焦虑抑郁症状临床分析 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2017, 21(14): 13-14.
- [69] 徐凡叶, 牛芳桥, 王 云, 等. 双心疗法治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛合并焦虑抑郁状态 40 例 [J]. *中国药业*, 2014, 13(7): 92-93.
- [70] Fjukstad K K, Engum A, Lydersen S, *et al.* Metabolic abnormalities related to treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in patients with schizophrenia or bipolar disorder [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2016, 36(6): 615-620.
- [71] Shi Z, Atlantis E, Taylor A W, *et al.* SSRI antidepressant use potentiates weight gain in the context of unhealthy lifestyles: results from a 4-year Australian follow-up study [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(8): 243-256.
- [72] Pan S J, Tan Y L, Yao S W, *et al.* Fluoxetine induces lipid metabolism abnormalities by acting on the liver in patients and mice with depression [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(9): 1463-1472.
- [73] Habib M, Shaker S, El-Gayar N, *et al.* The effects of antidepressants "fluoxetine and imipramine" on vascular abnormalities and Toll like receptor-4 expression in diabetic and non-diabetic rats exposed to chronic stress [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): 543-556.
- [74] 吴慧萍. 舍曲林联合心理护理对糖尿病抑郁患者心理状态及糖代谢水平的影响 [J]. *海峡药学*, 2013, 14(2): 104-106.
- [75] 黄禄勇, 张 林. 心理干预联合帕罗西汀治疗高血压伴抑郁症患者疗效研究 [J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(5): 10-11.
- [76] Lopez-Vilchez I, Diaz-Ricart M, Navarro V, *et al.* Endothelial damage in major depression patients is modulated by SSRI treatment, as demonstrated by circulating biomarkers and an in vitro cell model [J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(9): 886-902.
- [77] 王 登, 周 珺, 张 锦, 等. 开心散和当归芍药散对高脂饲料喂养的慢性应激大鼠糖脂代谢的影响及 HPA 轴相关机制 [J]. *中药材*, 2015, 38(9): 1919-1924.
- [78] Ganji A, Salehi I, Sarihi A, *et al.* Effects of Hypericum Scabrum extract on anxiety and oxidative stress biomarkers in rats fed a long-term high-fat diet [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(2): 503-511.
- [79] Laggner H, Schreier S, Hermann M, *et al.* The main components of St John's Wort inhibit low-density lipoprotein atherogenic modification: a beneficial "side effect" of an OTC antidepressant drug? [J]. *Free Radic Res*, 2007, 41(2): 234-241.
- [80] Bajpai A, Verma A K, Srivastava M, *et al.* Oxidative stress and major depression [J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(12): 204-217.
- [81] Kattoor A J, Pothineni N V K, Palagiri D, *et al.* Oxidative stress in atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(11): 42-57.
- [82] 许亚辉, 吴佳佳, 严志祎, 等. 逍遥散对慢性应激抑郁大鼠海马一氧化氮合酶表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(12): 5679-5683.
- [83] 张杰文. 逍遥散对 2 型糖尿病共病抑郁障碍的治疗作用 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [84] 董立国. 逍遥散加减治疗冠心病伴抑郁状态患者的临床观察 [J]. *光明中医*, 2018, 33(12): 1727-1729.