

• 综 述 •

老年期抑郁障碍危险因素的研究进展

张孝玲¹综述,肖 谦^{2△}审校

(重庆医科大学附属第一医院老年病科,重庆 400010)

[摘 要] 随着人口老龄化,老年期抑郁障碍(LLD)的患病率逐年上升。LLD 经常被误解为一种生理衰老过程,多年来仍未得到充分诊断和治疗,导致了老年精神疾病负担增加、放大失能甚至自杀,是老年人群常见且严重的健康问题,成为老年病学的诊断和治疗挑战之一。现将 LLD 危险因素的研究进展总结如下,旨在为 LLD 的病因预防提供思路。

[关键词] 抑郁障碍; 老年; 危险因素; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.05.030 中图法分类号:R592

文章编号:1009-5519(2023)05-0869-05 文献标识码:A

Research progress on risk factors of depression disorder in the elderly*

ZHANG Xiaoling¹,XIAO Qian^{2△}

(Department of Gerontology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] With the aging of the population, the prevalence of late life depression (LLD) is increasing year by year. Depression disorder in the elderly is often misunderstood as a physiological aging process, which remains underdiagnosed and undertreated for many years, leading to an increasing burden of mental illness, amplified disability and even suicide in the elderly. It is a common and serious health problem in the elderly population, and has become one of the diagnosis and treatment challenges of gerontology. In order to provide ideas for the etiological the research progress of risk factors of depressive disorder in the elderly is summarized as follows, in order to provide ideas for the etiological prevention of LLD.

[Key words] Depression disorder; Elderly; Risk factors; Review

近年来,老年期抑郁障碍(LLD)成为晚年生活中最常见的情感痛苦原因。LLD 是指出现在年龄大于或等于 60 岁人群中的抑郁障碍,既包括早年抑郁障碍发病而目前进入老年期的患者,也包括老年期首次发生抑郁障碍的患者,其临床特征是情绪变化、认知缺陷以及躯体症状^[1-2]。LLD 并非一个独立的疾病单元,通常处于未被发现的状态或未被诊断,即使诊断后也未能得到充分的治疗,目前也缺乏筛查性体格检查及特异性实验室或影像学检查来协助诊断,主要根据临床医师在标准化访谈中结合症状、严重程度进行归类。事实上,对于临床意义上的 LLD 目前尚未达成共识,包括《国际疾病诊断标准(第十一版)》《美国精神障碍诊断与统计手册(第五版)》《中国抑郁障碍防治指南(第二版)》^[3]《老年期抑郁障碍诊疗专家共识》中,LLD 仍是直接采用与成年人一致的诊断标准。

由于文化因素、评估方法和样本的差异性,在不同的研究中,LLD 的患病率有显著差异。最新数据显示,2007—2017 年全球患有 LLD 的人数增加了 27.1%^[4],仅在美国,预计到 2060 年就将数百万老年人将遭受 LLD 及其严重后果^[5]。据第七次全国人口普查统计,全国 LLD 人数共 141 178 万人,其中 60 岁及以上人口为 26 402 万人,占 18.70%^[6]。但遗憾的是,由于我国对 LLD 患病率长期的忽视,至今缺乏具有全国代表性样本的患病率资料。

LLD 的临床表现与年轻人存在质的差异,抑郁障碍的“三低”症状在老年人中表现并不典型,他们可能不会表现出典型的悲伤或抑郁情绪,反而倾向于表现为快感缺乏、易怒或社会退缩。此外,老年人常常以躯体症状和植物神经功能的改变为主诉,如疲劳、疼痛、睡眠障碍、注意力不集中等往往是突出的。随着

△ 通信作者, E-mail: xiaoqian1956@126.com。

年龄的增长,老年人易遭受更多的生活变故,如配偶、家庭成员或朋友的死亡、易地搬迁等,这些事件会引起悲伤反应,从而发展成 LLD 或掩盖 LLD 的相关症状。这些症状往往被错误地归因于“正常的”衰老迹象。在病耻感的基础上,老年患者不太可能报告 LLD 相关症状,讳疾忌医的他们更不可能寻求治疗。LLD 也往往是一种复发性或持续性疾病,在老年人中持续时间更长。LLD 与各种不良后果有关,如放大失能,降低生活质量,影响内科疾病的转归、卫生资源的过度利用,以及对自杀和非自杀死亡率都有不良影响。LLD 可能是由多种危险因素相互作用引起的,包括生物、心理、社会 and 躯体因素。随着人口老龄化趋势的加快,LLD 带来的公共健康后果将逐渐增加,LLD 的防治工作意义重大。本文综述了 LLD 危险因素的研究进展,旨在为老年期抑郁障碍的病因预防提供思路。

1 生物因素

1.1 遗传因素 主要包括易感性的遗传和基因的遗传。一项荟萃分析发现,50 岁以上发病的 LLD 患者直系亲属的风险为 8.3%^[7]。遗传易感性在 LLD 中的作用较弱,老年期首次发作的 LLD 患者少有抑郁障碍或其他严重精神障碍家族史。近年来,LLD 特定基因标记虽然逐渐成为热门,但遗传基因的结果仍然没有定论。LAM 等^[8]提出血清素转运体基因(SLC6A4)甲基化与 LLD 之间的基因型存在依赖关系,SLC6A4 基因变异与该位点的 DNA 甲基化相互作用,从而增加 LLD 的风险,表明 SLC6A4 的表观遗传学调控与 LLD 的遗传变异有关。由于 LLD 亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)C677T 位点突变率增加,从而增加了血管性抑郁的风险。常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质脑病(CADASIL)是一种 Notch3 基因突变疾病,抑郁症状是该疾病的首发症状之一,这表明基因多态性或突变可能使老年人易患血管性抑郁^[9]。在携带载脂蛋白 E4(APOE4)等位基因的老年人中^[10],也有研究发现其深部脑白质高密度与 LLD 症状相关。5-羟色胺转运体基因连锁(5-HTTLPR)与海马的可塑性和应激反应有关,特别是与 5-羟色胺 α 受体结合的活性,在人到中年期间显著下降,在大脑前扣带回、枕叶皮层和海马区发生 5-羟色胺 α 受体结合的受体丢失,反之,又会反复激活皮质激素水平,导致海马区永久性损伤,提示 5-HT 通路的失调可能导致 LLD^[11]。此外,也有研究发现 LLD 的 DNA 氧化损伤增加、氧化应激活性升高,这为进一步研究 LLD 的危险因素提供了新的证据^[12]。

1.2 年龄 既往年龄因素被认为是 LLD 的危险因素,患病率随着年龄的增长而增加。在 65 岁或以上的老年人中,有 0.9%~49.0% 的人受抑郁亚综合征和 LLD 临床症状的影响;75 岁以上的人群中 LLD 患病率多达 17%,85 岁以上则达 25%^[13]。既往研究发现,流行病学的差异可能归因于对“老年”的任意定义、临床诊断的研究设计(确定诊断的标准、研究的时间长度、所使用的量表工具的类型)和抽样人群(样本量和样本类型、文化、种族的差异)之间的差异,从而产生了不同的流行病学报告。但近年来年龄因素逐渐受到争议,越来越多的研究支持年龄与 LLD 的患病率并无相关性,因为在控制性别、躯体疾病、认知障碍以及社会经济地位等混杂因素后,发现 LLD 与年龄并无显著相关性。

1.3 性别 LLD 与性别有着密切关系,男女比例大约为 1:1.3~2:1。随着年龄增长,性别效应在社会经济地位、身体机能和社会角色上发生相关的变化,LLD 患病率的性别差异会缩小,甚至趋于平衡^[14],但女性是 LLD 的危险因素目前基本达成专家共识,且目前的横断面及队列研究报告大多证实了女性与 LLD 之间的相关性。导致老年女性 LLD 患病率高可能原因是女性较男性所经受的应激性生活事件多,易感性更高、持续时间更长,男性更可能表现出愤怒、易激惹、情感淡漠或酒精滥用,而不太可能承认悲伤或心理症状。

1.4 生理因素

1.4.1 脑结构的变化 随着结构影像学及功能性影像学技术的应用与发展,学术界近来探讨热点是 LLD 的某些亚型与神经退行性病变或脑血管疾病引起的额叶皮质下环路(纹状体-苍白球-丘脑-皮层通路)损害有关^[15]。有假说认为,维生素 D 通过与大脑边缘结构和海马区的受体相互作用来影响情绪^[16]。也有研究发现,营养补充剂(维生素 D 和蛋白质)可以使抑郁合并衰弱的患者受益^[17],因此维生素 D 缺乏可能是 LLD 的一个重要风险因素,对维生素 D 含量的检测可以为 LLD 的自我补充报告提供重要的客观数据。未来的研究有必要确认上述研究结果,在重要实验室及脑影像学检查基础上来全面捕捉 LLD 疾病谱。

1.4.2 生理功能的退化:血管危险因素 血管抑郁假说认为,脑血管疾病或血管危险因素可能诱发或导致 LLD 发生、发展,且经久不愈,这是基于 LLD 与脑血管病变的合并症和卒中后抑郁症的频繁发生^[18]。血管疾病、缺血性脑损伤与明显的抑郁症状之间存在

的相关证据支持了血管抑郁假说。尤其是高血压和糖尿病是 LLD 的高发人群,影响 LLD 的严重程度和认知功能损害程度^[19]。与脑血管病相关的抑郁障碍特征为精神运动迟滞、快感缺失、额叶执行功能障碍较明显,以及自知力差。影像学研究显示,脑血管疾病引起灰质体积下降和白质病变^[20],脑萎缩、皮层下深部白质高信号和脑室周围缺血性病变均可能与之有关。LLD 的其他影像学表现是室脑比增加和特定脑区域体积下降。用于预防和治疗脑血管疾病的药物可能有助于预防血管性抑郁。在未来的研究中,结构和功能成像、电生理学、时间生物学和遗传学的发展将揭示 LLD 和脑损伤之间的联系。

1.4.3 炎症 LLD 在某种意义上是一种涉及免疫、内分泌和神经系统的非稳态负荷。神经炎症通过增加促炎细胞因子、激活下丘脑-垂体-肾上腺轴、增加糖皮质激素抵抗、影响血清素合成与代谢、神经元凋亡与可塑性等参与 LLD 的病理生理过程^[21]。LLD 体内释放的白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 可能是血清素水平降低的原因。研究发现,在 LLD 患者中,炎症标志物表达水平高于非抑郁个体,而在有炎症反应的患者中,共病抑郁发生率也很高^[15]。此外,内源性炎症的拮抗作用在缓解 LLD 症状方面也很有效^[22]。急性时相反应蛋白在 LLD 中表达增加,低水平的全身炎症反应是抑郁障碍进展的一个预测因子^[23]。期待通过更多的临床试验来确定 LLD 的相关性炎症介质及实验室数据定量分析,并探索性分析炎症介质在 LLD 患者中的生物通路,从而得出更具体的结论。

1.4.4 生活方式 吸烟和酗酒也是 LLD 的危险因素。一项对 21 728 名居住在社区、年龄大于或等于 65 岁的 LLD 队列研究发现,在 10 年的随访中,观察到吸烟与 LLD 呈剂量-反应关系:与从不吸烟相比,吸烟 1~<15、15~<25、 ≥ 25 支/天的 LLD 风险比分别为 1.11、1.44 和 1.54;既往有吸烟史的 LLD 的风险比为 1.16。在同一组研究中,女性酗酒与患上 LLD 的风险比 1.20^[24]。当前,越来越多的研究方向转向了营养干预:一项由多个国家共 2 687 例 65 岁以上的老年人参与的为期 6 年的随访中研究发现,长期良好坚持地中海饮食的参与者罹患 LLD 的概率明显低于低坚持地中海饮食的参与者($OR = 0.65$)^[25]。营养已经成为 LLD 风险研究中的一个热门话题,营养干预(包括食物的多样性和饮食模式的优越性)为预防 LLD 提供了新的前景。

2 心理因素

神经质的人格特征、角色转变、消极应对方式也

是 LLD 的危险因素。神经质指的是一种长期的情绪调适能力差、不稳定性和倾向于经历厌恶情绪状态。神经质的个性特征可能与 LLD 有关,这种性格特征涉及更多的担忧和情绪困扰^[26],回避、依赖、挑剔的人格因素是 LLD 的易感因素和促发因素之一。在步入老年后,老年人群的相关主观幸福感知成分发生变化,因此与年轻人有不同的临床表现和精神需求。随着年龄增大,老年人群身体和精神发生衰退和虚弱,随之而来的是活动受限、失能,对自己的生活和命运的掌控感降低,生活目标的丧失或人际关系改变使他们产生“老而无用”的消极情绪,若与负性生活事件重叠,则心理灵活性进一步下降,LLD 程度也更为严重。老年人群普遍认为谈论精神情感问题是相当尴尬的,甚至逐渐发展为一种群体病耻感效应而慢性应激甚至消极应对。增强掌控感可能会缓和 LLD 与预期的耻辱感之间的关系,心理因素与生物学因素双向相互作用,影响 LLD 发病和病程进展。

3 社会因素

老年患者特有的一些社会因素如婚姻关系、经济状况、居住状况,均会导致老年人群缺乏情感支持、社会支持,从而增加 LLD 的易感性。负性生活事件是社会因素中 LLD 的主要危险因素,负性生活事件的数量与 LLD 发生显著相关,然而其与 LLD 的中介机制仍然未知。丧偶是与 LLD 关系最密切的应激源,婚姻状况为丧偶、离异或分居,对 LLD 有重要影响,家庭和睦是发生 LLD 的保护性因素。家庭支持对 LLD 患者尤为重要,家庭成员应参与到 LLD 患者的治疗中,并应使其了解该疾病的症状和体征、治疗及预后。社交退缩或活动减少可能是重要的警告信号。心理社会逆境-贫困、残疾、孤立、搬迁、照顾和丧亲都会导致一系列生理变化,进一步增加 LLD 的易感性,或在本已衰弱的老年人中发生 LLD。社会环境是 LLD 危险因素研究的新兴领域,包括绿化水平和空气质量。较低的住宅绿化水平、城市住宅建筑环境质量差^[27]、长期暴露于环境细颗粒物($PM_{2.5}$)^[28]与 LLD 的发生密切相关。 $PM_{2.5}$ 是环境诱发炎症和氧化应激的最主要来源之一, $PM_{2.5}$ 暴露可能通过增加神经炎症、氧化应激、脑血管损伤和神经变性等危害心理健康,因此,对生态系统环境的建设也为 LLD 的预防提出了新的视角。

4 躯体因素

4.1 内科共病 与早发抑郁不同,LLD 是由生理和社会心理问题和慢性疾病引起的,具有高致病性、复杂性、异质性,LLD 可共病多种躯体疾病,两者互为因

果,也可能相互恶化。当存在躯体疾病,LLD 患者可能会因躯体不适辗转多家医院就诊,主诉突出,尤其是癌症、心肌梗死、神经系统疾病时,LLD 发生率显著增加。抑郁障碍对内科患者死亡率的影响已得到认识和量化:心肌梗死后患者抑郁障碍发作的死亡率增加 4 倍。LLD 共病对功能性残疾和生活质量具有加性和乘性影响。神经退行性疾病(如帕金森病或阿尔茨海默病)和轻度认知障碍也被认为是 LLD 的可能危险因素^[29]。因此应注意躯体疾病本身及其治疗所带来的风险,对共病躯体疾病和神经系统疾病进行全面的生物学评估,不仅评估其与 LLD 的发生关系,还要评估其对 LLD 治疗的影响。

4.2 精神共病 LLD 患者往往存在精神共病如焦虑障碍、睡眠障碍。睡眠障碍是 LLD 患者最突出的症状,睡眠障碍史也是 LLD 缓解后复发的一个独立危险因素。越来越多的研究表明,睡眠障碍与 LLD 有着复杂的双向关系,而不仅仅是 LLD 的一个症状,然而需要更多的研究来探索性分析 LLD 和睡眠障碍之间的潜在机制。LLD 合并其他精神综合征(如躯体化、物质滥用)可能会影响总体治疗效果,并会增加复燃与复发的风险。因此,早期识别和治疗精神共病在 LLD 病程中有重要意义。

5 结语与展望

由于 LLD 的主观症状报告和不同的认知、精神运动和躯体特征,使用目前标准化的抑郁评估可能导致诊断不足或误诊。文献从生物、心理、社会、躯体多维度综述了 LLD 的相关危险因素。临床医生需要从症状学评估、生物学评估、心理社会综合评估 LLD 的危险因素,使其确保症状完全缓解、功能恢复和尽早重返社会。在未来的研究中,重要的实验室检查、分子生物学及脑影像学检查可能会对 LLD 的诊断有所帮助。此外,利用人工智能技术如自然语言处理来提取 LLD 患者的语言声学客观测量方法逐渐成为新兴领域。但值得一提的是,远程收集语音数据满足了新型冠状病毒肺炎大流行时代对远程认知和行为评估的重要需求^[30]。未来使用人工智能、可穿戴设备和其他新技术的互补语音收集和分析有助于进一步推进这一重要领域,为 LLD 危险因素的研究提供更多的思路,让黑狗般的抑郁不再成为老年人的生活常态。

参考文献

- [1] TAYLOR W D. Clinical practice. Depression in the elderly [J]. *New Engl J Med*, 2014, 371 (13):1228-1236.
- [2] 中华医学会精神医学分会老年精神医学组. 老年期抑郁障碍诊疗专家共识[J]. *中华精神科杂志*, 2017,50(5):329-334.
- [3] 李凌江,马辛. 中国抑郁障碍防治指南[M]. 北京:中华医学电子音像出版社,2015:19-32.
- [4] KIM J,KIM Y K. Crosstalk between depression and dementia with resting-state fMRI studies and its relationship with cognitive functioning [J]. *Biomedicines*,2021,9(1):82.
- [5] CHIRAG M VYAS, OLIVIA OKEREKE I. Late-life depression:A narrative review on risk factors and prevention[J]. *Harvard review of psychiatry*,2020,28(2):72-99.
- [6] 中华人民共和国人民政府网. 第七次全国人口普查主要数据情况[EB/OL]. (2021-05-11)[2022-04-13] http://www.gov.cn/xinwen/2021-05/11/content_5605760.htm.
- [7] TSANG R S M,MATHER K A,SACHDEV P S,et al. Systematic review and meta-analysis of genetic studies of late-life depression[J]. *Neurosci Biobehav Rev*,2017,75:129-139.
- [8] LAM D,ANCELIN M L,RITCHIE K,et al. Genotype-dependent associations between serotonin transporter gene (SLC6A4) DNA methylation and late-life depression[J]. *BMCPsychiatry*,2018,18(1):282.
- [9] WANG J,LI W,YUE L,et al. The Study of White matter hyperintensity (WMH) and factors related to geriatric late-onset depression [J]. *Shanghai Arch Psych*,2018,30(1):12-19.
- [10] 姚蕾,牟英峰,李皖陇,等. 抑郁症患者脑白质病变与认知功能的相关性研究[J]. *国际精神病学杂志*,2020,47(2):267-270.
- [11] JOANNE R,MARIE-LAURE A. Genetic and epigenetic regulation of the serotonin transporter gene in late-life depression [J]. *J Geriatr Psych Neurol*,2019,32(4):175-177.
- [12] VIEIRA E,MENDES-SILVA A P,FERREIRA J D,et al. Oxidative DNA damage is increased in older adults with a major depressive episode: a preliminary study[J]. *J Affect Disord*,2021, 279:106-110.
- [13] MICHELA B,FEDELE C,LEONARDO C,et al. Assessment of late-life depression via self-

- report measures; a review[J]. Clin Intervent Age, 2018, 13: 2021-2044.
- [14] CHANG S C, PAN A, KAWACHI I, et al. Risk factors for late-life depression: A prospective cohort study among older women[J]. Prevent Med, 2016, 91: 144-151.
- [15] KUO C Y, LIN C H, LANE H Y. Molecular basis of late-life depression[J]. Int J Mol Sci, 2021(14): 7421.
- [16] OKEREKE O I, SINGH A. The role of vitamin D in the prevention of late-life depression[J]. J Affect Dis, 2016, 198: 1-14.
- [17] BOT M, BROUWER I A, ROCA M, et al. Effect of multinutrient supplementation and food-related behavioral activation therapy on prevention of major depressive disorder among overweight or obese adults with subsyndromal depressive symptoms[J]. JAMA, 2019, 321(9): 858-868.
- [18] JELLINGER K A. Pathomechanisms of vascular depression in older adults[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 308.
- [19] HASHEM A H, NASRELDIN M, GOMAA M A, et al. Late versus early onset depression in elderly patients: vascular risk and cognitive impairment[J]. Curr Age Sci, 2017, 10(3): 211-216.
- [20] NOTZON S, ALFERINK J, AROLT V. Late-onset depression: Pathophysiology, diagnostics and treatment[J]. Nervenarzt, 2016, 87(9): 1017-1029.
- [21] WON J S, YONG-KU K. The role of neuroinflammation and neurovascular dysfunction in major depressive disorder[J]. J Inflamm Res, 2018, 11: 179-192.
- [22] HONG M, FANG T, SHENG M, et al. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(4): 2324-2332.
- [23] 李亚辉, 瞿秋霜, 梅刚. 老年抑郁症患者急性时相反应蛋白水平分析[J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46(3): 413-416.
- [24] CHANG S C, PAN A, KAWACHI I, et al. Risk factors for late-life depression: a prospective cohort study among older women[J]. Prev Med, 2016, 91: 144-151.
- [25] MASANA M F, HARO J M, MARIOLIS A, et al. Mediterranean diet and depression among older individuals: the multinational MEDIS study[J]. Exp Gerontol, 2018, 110: 67-72.
- [26] LAIRD K T, KRAUSE B, FUNES C, et al. Psychobiological factors of resilience and depression in late life[J]. Translat Psych, 2019, 9(1): 88.
- [27] BANAY R F, JAMES P, HART J E, et al. Greenness and depression incidence among older women[J]. Envir Health Perspect, 2019, 127(2): 27001.
- [28] PUN V C, MANJOURIDES J, SUH H. Association of ambient air pollution with depressive and anxiety symptoms in older adults: Results from the NSHAP study[J]. Envir Health Perspect, 2017, 125(3): 342-348.
- [29] ALMEIDA O P, HANKEY G J, YEAP B B, et al. Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia[J]. Translat Psych, 2017, 7(5): e1117.
- [30] DESOUSA D D, ROBIN J, GUMUS M, et al. Natural language processing as an emerging tool to detect late-life depression[J]. Front Psych, 2021, 12: 719125.

(收稿日期: 2022-05-24 修回日期: 2022-10-21)