

慢性乙型病毒性肝炎合并焦虑、抑郁研究现状

毛孝周^{1,2}, 郑盛^{2*}, 杨涓²

¹大理大学临床医学院 云南大理

²大理大学第二附属医院 云南昆明

【摘要】慢性乙型病毒性肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 作为全球常见的传染性疾病, 尽管可以通过安全有效的疫苗进行预防, 但仍没有一种有效的治疗方法可以完全清除人体内的慢性乙型肝炎病毒, 这种疾病不可治愈的本质及需要长期住院的经济压力往往会导致焦虑、抑郁负面情绪, 影响着患者自我管理能力和药物依从性及健康相关生活质量。因此, 本文拟对慢性乙型病毒性肝炎合并焦虑、抑郁患者的健康相关生活质量, 影响因素, 血清学标志物, 治疗等方面作一综述。

【关键词】慢性乙型病毒性肝炎; 焦虑; 抑郁; 影响因素; 血清学标志物

【基金项目】云南省教育厅科学研究基金项目 (编号: 2023Y1003); 云南省科技厅地方本科高校 (部分) 基础研究联合专项面上项目 (编号: 2018FH-001-076; 编号: 2018FH-001-080)

【收稿日期】2023 年 5 月 13 日 **【出刊日期】**2023 年 6 月 27 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20230244

Research status of chronic hepatitis B complicated with anxiety and depression

Xiaozhou Mao^{1,2}, Sheng Zheng^{2*}, Juan Yang²

¹ School of Clinical Medicine, Dali University, Dali, Yunnan

²The Second Affiliated Hospital of Dali University, Kunming, Yunnan

【Abstract】Chronic hepatitis B is a common infectious disease in the world. Although it can be prevented by safe and effective vaccine, there is still no effective treatment method that can completely eliminate chronic hepatitis B virus. The incurable nature of this disease and the economic pressure of long-term hospitalization often lead to anxiety and depression, which affects patients' self-management ability, medication adherence and health-related quality of life. Therefore, this article reviews the HRQOL, influencing factors, serum markers and prognosis, prognosis of patients with chronic hepatitis B combined with anxiety and depression.

【Keywords】Chronic hepatitis B; Anxiety; Depression; Factors; Serum markers

慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是世界范围内的一个严重健康问题, 可诱发多种肝脏疾病, 如慢性肝炎、肝硬化和肝癌^[1-2]。目前, 尽管可以通过安全有效的疫苗进行预防, 但仍没有一种有效的治疗方法可以完全清除人体内的 HBV。这种疾病不可治愈的本质及需要长期住院的经济压力往往许多负面情绪, 如焦虑、抑郁, 此外, CHB 患者因自身病耻感、社会污名化和歧视而被边缘化, 也促进了焦虑、抑郁的发展^[3-4]。然而, 更重要的是焦虑、抑郁情绪会影响 CHB 患者自我管理能力和药物依从性及健康相关生活质量。本文拟对慢性乙型病毒性肝炎合并焦虑、

抑郁患者的健康相关生活质量, 影响因素, 血清学标志物, 治疗等方面作一综述。

1 CHB 患者合并焦虑、抑郁的健康相关生活质量
CHB 合并焦虑、抑郁可导致健康相关生活质量受损。一项关于慢性肝病患者的生活质量的 Meta 分析^[4]显示: 无论病因如何, 肝病患者的生活质量都会受损, 尤其是 CHB 患者在焦虑、抑郁等心理领域及腹部症状、身体健康及相关生活质量更差。同时, 有研究证实^[5]焦虑、抑郁是健康相关生活质量的最强预测因子, Li 等^[6]利用线性回归模型也验证了抑郁与 CHB 患者健康相关生活质量独立相关 ($p < 0.0001$)。Zhang 等^[7]通过

*通讯作者: 郑盛

SF-36 健康问卷对 349 例 CHB 患者对不同疾病分期的 CHB 患者情绪障碍与健康相关生活质量问卷调查后表示,伴有焦虑、抑郁的 CHB 患者,无论是肝功能受损或肝细胞癌患者 SF-36 评分普遍明显降低;另外一项来自 Zhang 等人^[8]也发现合并焦虑、抑郁的 CHB 患者,尤其是合并肝硬化、肝癌患者,生活质量明显受损,因此,及早为 CHB 患者提供心理支持,有助于延缓 CHB 相关疾病的发展,是提高 CHB 患者相关生活质量的关键。此外,生活质量受损也在一定程度上加重 CHB 患者负性情绪。Vu 等^[9]对 298 名有 HBV 感染的患者进行了横断面研究,患者使用健康问卷 9 (PHQ-9) 和 EuroQol-5 维度 5 水平评估健康相关生活质量和抑郁水平,结果显示健康相关生活质量与抑郁严重程度成负相关,健康生活质量评分越低,抑郁程度越重。Kim 等^[10]也得出了类似的结论,并强调将健康生活质量评估纳入 CHB 患者心理健康管理是必要的。健康相关生活质量涵盖多个维度,包括自我形象、独立性、睡眠、情绪、人际关系、日常活动、身体健康等方面。国外一项研究^[11]表明,CHB 患者睡眠质量与抑郁水平相关,睡眠不足及抑郁会对患者的生活质量和认知水平产生负面影响。

2 CHB 患者并发焦虑、抑郁的影响因素

2.1 性别

现有文献对于性别是否影响慢性乙型病毒性肝炎患者焦虑、抑郁观点尚不统一。以往的研究^[6],女性被认为是 CHB 患者合并焦虑、抑郁的独立影响因素,然而,近期 Safari 等^[12]在针对不同程度焦虑、抑郁患者的研究发现男性 CHB 患者免疫相关 ISP-I 水平明显降低,推测 CHB 患者抑郁可能与 IPS 表达的性别依赖性改变有关,换言之,男性 CHB 有发生免疫相关抑郁基因表达风险。

2.2 年龄

任亮等^[13]发现,年龄是 CHB 患者发生焦虑、抑郁的独立影响因素。值得注意的是,一项基于多变量的 Logistic 回归模型^[14]显示,年龄与抑郁症呈正相关,患者年龄越大,发生焦虑、抑郁的风险越高,这可能与高龄 CHB 患者器官衰老、代谢紊乱、心理脆弱性有关。

2.3 受教育程度

目前,大部分研究^[15-16]表明受教育程度是 CHB 患者合并焦虑、抑郁症状的重要影响因素。OZGAT 等^[3]研究发现受教育程度越高的 CHB 患者,因认知意识提

高,自我感知病耻感等原因更容易出现焦虑、抑郁。但 Kong L 等^[14]通过焦虑、抑郁量表-21 对 188 名 CHB 患者问卷调查后发现焦虑、抑郁在受教育程度较低的患者中更常见,并指出这可能与不同教育程度患者自我健康管理能力差异有关。

2.4 婚姻

越来越多的证据^[7]表明婚姻状况与 CHB 患者焦虑、抑郁相关。一项针对 349 名 CHB 患者的随访研究^[7]显示婚姻状况 (OR=9.971) 与乙型肝炎病毒相关肝硬化健康相关生活质量相关。另外,有研究^[17]显示同伴婚姻教育可减轻改善 CHB 患者的心理压力,对疾病形成积极态度,提高治疗依从性。

2.5 疾病活动性

HBV-DNA 可以反应 CHB 患者疾病的活动性,DNA 水平越高,病毒复制越活跃,传染性越强。Zhang 研究^[7]显示 HBV-DNA 病毒载量是 CHB 患者焦虑、抑郁的独立危险因素,一项针对病毒性肝炎患者精神疾病的筛查^[18]显示,与健康人群相比,病毒载量高等患者精神疾病发生率更高。这可能是由于高病毒载量的 CHB 患者需要更长时间的抗病毒治疗时间且容易出现复发、反弹等现象,因此,大部分患者容易出现情绪障碍。

2.6 社会经济因素

社会经济情况在一定程度上体现个体对疾病负担的应对能力。一项基于多变量 logistic 回归模型的研究显示,社会经济地位的差异是 CHB 患者抑郁的预测因素,低收入水平、失业等与抑郁症呈正相关^[9]。Tosun 等^[19]利用二元概率模型 (BMP) 证明了社会经济因素对 HBV 感染的影响至关重要。然而目前的研究大多采用跨地区生产总值作为衡量指标,由于世界各地分层标准不一,存在明显偏倚。因此,还需要更多的研究在证实社会经济因素对 CHB 患者焦虑、抑郁的影响。

3 CHB 患者焦虑、抑郁的血清学标志物

3.1 5-羟色胺

研究证实^[20]单胺能神经递质如 5-羟色胺、多巴胺、肾上腺素在焦虑、抑郁的发生发展中发挥重要作用。目前大量基础研究^[21]证实 5-羟色胺水平低下是 CHB 患者焦虑、抑郁发病的基础。班艳娜等^[22]研究也发现 CHB 患者 5-羟色胺的水平与健康对照组比较显著性降低,表明 5-羟色胺与 CHB 患者抑郁症状相关。此外,5-羟色胺水平还与 CHB 患者焦虑抑郁严重程度相关,5-羟色胺水平越低,焦虑、抑郁程度越重。

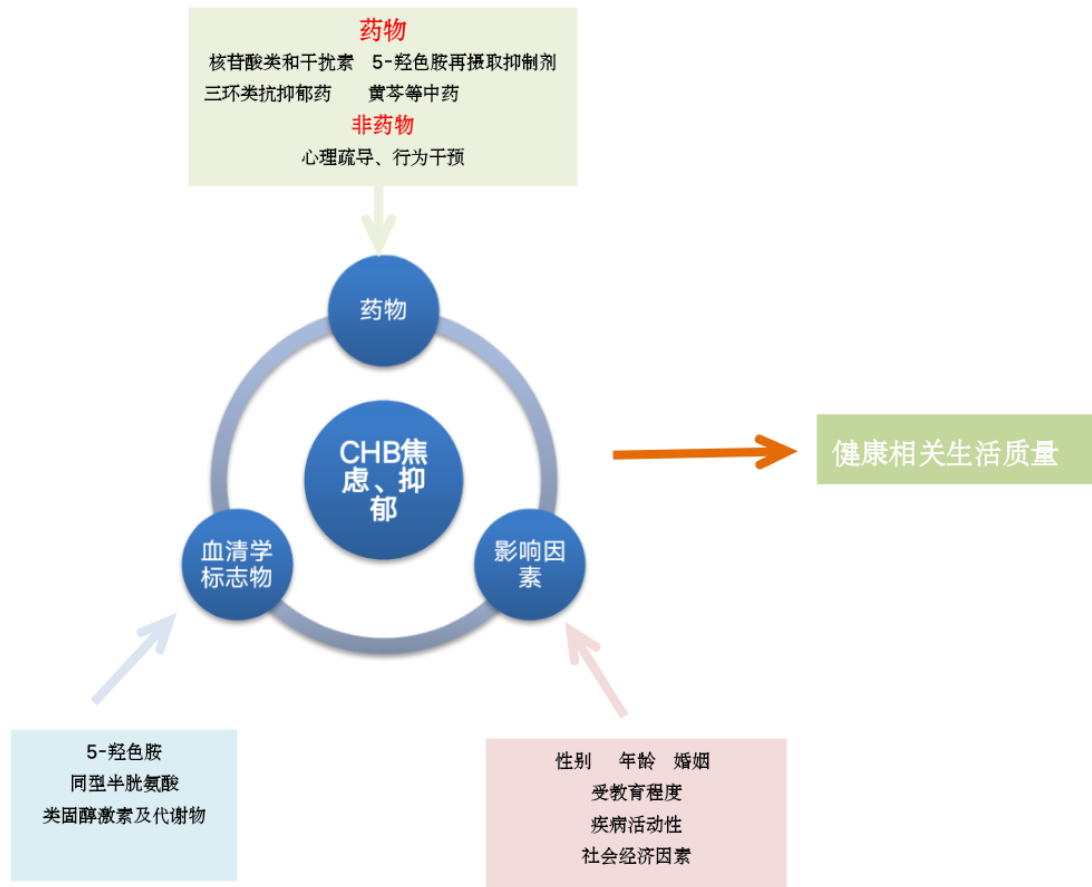


图 1 慢性乙型病毒性肝炎合并焦虑、抑郁研究

国内学者杜忠彩等人^[23]在调整性别、年龄等相关混杂因素后，多重线性回归模型显示焦虑、抑郁症状与血浆 5-HT 水平成负相关，与健康人群相比，CHB 患者焦虑、抑郁发病率更高，其中 5-羟色胺水平越低的患者中有更高的抑郁程度越重，可见 5-羟色胺作为 CHB 患者焦虑抑郁的评估是具有潜力的。

3.2 同型半胱氨酸

同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy) 是蛋氨酸代谢中产生的一种非蛋白硫氨基酸，来源于蛋白质的饮食或内源性降解，其在 S-苷甲硫氨酸酶和辅酶维生素 B12 的作用下能循环形成甲硫氨酸，是甲基化、再甲基化、转硫途径交叉处的关键代谢物^[24]。近期研究发现 CHB 患者血清 Hcy 水平的持续升高可视为肝炎进展的危险因素^[25-26]，可作为肝脏损伤程度的的血清学标志物，且与焦虑抑郁水平相关。对于 Hcy 在抑郁发生可能的原因有以下方面^[27-28]：(1) Hcy 能抑制催 5-羟色胺和 S-甲硫氨酸甲基化反应所需的酶，阻碍其产生合成 5-羟色胺所需的甲基，降低 5-羟色胺的浓度，

而 5-羟色胺是导致焦虑、抑郁发生的重要神经递质；

(2) 在小鼠模型中已证实 Hcy 激动 GABA 受体，引发 γ -氨基丁酸释放，使神经元功能失调，导致抑郁的发生。(3) 多项研究表明，Hcy 水平升高与细胞因子失衡密切相关，Hcy 会增加促炎因子的产生并上调 NF-Kb，导致甲基化受损，从而参与精神疾病病理过程。

3.3 类固醇激素及代谢物

下丘脑-垂体-肾上腺是神经内分泌的重要组成部分，参与调控应激反应，调节免疫、心理等多项身体活动。长期持续的慢性 HBV 感染可能通过激活 HPA 轴，使其受体失调，抑制 HPA 的负反馈，从而干扰下游激素如类固醇或代谢物的产生，引起或加重焦虑、抑郁。Jang Y 等^[29]发现 B 患者类固醇激素水平与焦虑、抑郁显著相关。值得注意的是，Xie J 等^[30]报道了一种罕见的预测指标，通过双代谢组学平台 (NMR 光谱和 GC-MS) 识别 hbv 合并抑郁患者的潜在生物标的研究中，确定了 7 种代谢物 (α -羟基异丁酸、马尿酸、壬

二酸、异丁酸、丙二酸、乙酰丙酸和苯乙酰甘氨酸)在鉴别乙肝合并抑郁患者方面具有良好的预测价值。

4 CHB 患者并发焦虑、抑郁的治疗

针对 CHB 患者自身的抗病毒治疗,可有效改善患者的焦虑、抑郁症状。目前,部分药物已应用于 CHB 患者的治疗,包括核苷酸类和干扰素类药物。最新的临床研究^[31]发现干扰素 a-2b 类药物可阻断 HBx/MSL2/cccDNA/ HBV/ HBx 的正反馈来抑制乙醇富集 HBVcccDNA,进而干扰病毒基因组的转录,延缓 HBV 感染进程,从而改善患者心理症状,然而,一些研究得出结论干扰素会改变色氨酸代谢^[32],色氨酸水平的变化使患者抑郁易感性增加。鉴于目前的争议。对 CHB 患者对症使用抗焦虑、抑郁药物如 5-羟色胺再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药是必要的。最近的研究^[33]也证实了黄芩等中药在改善 CHB 患者焦虑、抑郁方面的疗效,这也为今后通过中西医结合缓解 CHB 患者的焦虑、抑郁提供了新的方向。

此外,心理治疗也很重要。在一项对 CHB 患者心理状态与生活质量的的研究中,Yorulmaz 等^[34]人发现乙肝患者抑郁与生活质量相关,伴随着较差睡眠质量及较高的发病率。因此,专门针对 CHB 患者的心理疏导、行为干预可以减轻患者负面情绪,有助于改善他们的健康生活质量,如渐进性肌肉放松可降低大脑皮层、中枢神经系统的兴奋性,减少机体耗氧量缓解肌肉紧张和疲劳。一项基于渐进性肌肉放松的行为干预研究证实了这一点^[35],该疗法可以有效缓解 CHB 患者的疲劳及抑郁。中国抑郁防治指南^[36]强调对于抑郁症患者,推荐联合药物治疗、心理治疗和健康管理等综合治疗方式,Jang Y 等^[29]在一项对 CHB 患者随访研究发现,与常规护理组相比,那些自我健康管理组的 CHB 患者在心理状态、自我效能、对疾病的认知和行为改变等方面显著改善。

5 总结与展望

在 CHB 患者中,情绪障碍的患病率相对较高,焦虑、抑郁会以多种方式影响患者的生活质量。关于 CHB 患者发生焦虑、抑郁的因素是多样的,目前的证据表明,年龄、性别、婚姻、受教育程度、疾病活动度、社会经济地位共同促进了焦虑抑郁的发生。在生物预测指标方面,目前的研究已经报道和分析了 5-羟色胺、同型半胱氨酸、类固醇激素的预测价值,然而这些发现大多是基于基础研究,未来需要更多的临床研究证据支撑。目前,随着“生物-社会-医学”现代医学模式发展,对 CHB 患者的治疗强调联合药物治疗、

心理治疗和健康管理等综合治疗方式,值得注意的是,中医药在改善 CHB 患者焦虑、抑郁方面的疗效显著,这为今后通过中西医结合缓解 CHB 患者的焦虑、抑郁提供了新的方向。

参考文献

- [1] VERACRUZ N,GISH RG, CHEUNG R,et al. Global trends and the impact of chronic hepatitis B and C on disability-adjusted life years[J]. *Liver Int*, 2022, 42(10): 2145-2153.
- [2] NEGAHDARI B, DARVISHI M, SAEEDI AA. Gold nanoparticles and hepatitis B virus[J]. *Art if Cells Nanomed Biotechnol*, 2019,47(1):455-461.
- [3] OZGAT A, CAN G, CAN H,et al. Social stigmatization in Turkish patients with chronic hepatitis B and C[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2021, 44(5):330-336.
- [4] GRØNKJÆR LL, LAURIDSEN MM. Quality of life and unmet needs in patients with chronic liver disease: A mixed-method systematic review[J]. *JHEP Rep*,2021, 3(6): 100370.
- [5] CASTELLANOS-FERNÁNDEZ MI, BORGES -GON -ZÁLEZ SA, STEPANOVA M, et al. Health-related quality of life in Cuban patients with chronic liver disease: A real-world experience[J]. *Ann Hepatol*, 2021, 22(5): 100277.
- [6] LI G,WANG G,HSU FC,et al. Effects of Depression, Anxiety, Stigma, and Disclosure on Health-Related Quality of Life among Chronic Hepatitis B Patients in Dalian, China[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2020, 102(5): 988-994.
- [7] ZHANG Q,ZHONG C,CAI S,et al. Risk Factors Associated With Quality of Life in Patients With Hepatitis B Virus Related Cirrhosis[J]. *Front Psychol*, 2022, 12:770415.
- [8] ZHANG M,LI Y,FAN Z,et al. Assessing health-related quality of life and health utilities in patients with chronic hepatitis B-related diseases in China: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2021,11(9): e047475.
- [9] VU T T M,LE T V,DANG A K,et al. Socioeconomic vulnerability to depressive symptoms in patients with chronic hepatitis B[J]. *International journal of environmental research and public health*, 2019,16(2):

- 255.
- [10] [KIM K, KOO KM. Influence of Different Exercise Types on Health-Related Quality-of-Life in Men With Depressive Disorder in South Korea[J]. *Front Public Health*, 2022, 10(4):811168.
- [11] SHAH NM, MALHOTRA AM, KALTSAKAS G. Sleep disorder in patients with chronic liver disease: a narrative review[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(S2): S248-S260.
- [12] SAFARI-ARABABADI M, MODARRESSI M H, SHEIKHFATHOLAHI M, et al. Depression Is Associated with Downregulation of IPS-1 in Chronic HBV-Infected Patients in a Sex-Dependent Manner[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2021, 28(2): 68-73.
- [13] 任亮, 王贵霞, 蒋娜, 等. 慢性乙型病毒性肝炎患者合并抑郁的 COX 风险预测模型[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(25): 3180-3187.
- [14] KONG L, YAO Y, LI L, et al. Psychological distress and self-management behaviours among patients with chronic hepatitis B receiving oral antiviral therapy[J]. *Journal of advanced nursing*, 2021, 77(1):266-274.
- [15] YLDZ L E, BAHECI L, YAVUZ A Y, et al. Assessment of Stigma Exposure Status of Patients with Hepatitis B Infection[J]. *Viral Hepatitis Journal*, 2021, 27(2):80-88.
- [16] HVIDBERG MF, FRØLICH A, LUNDSTRØM SL, et al. Catalogue of multimorbidity mean based severity and associational prevalence rates between 199+ chronic conditions-A nationwide register-based population study[J]. *PLoS One*, 2022, 17(9): e0273850.
- [17] XIA C, LI X, ZHENG Y. Effects of peer education on psychological stress, attitude towards disease and treatment compliance in patients with chronic hepatitis B[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2021, 14(1): 415-422.
- [18] ICOLE F, BRONOWICKI J P, JEANNOEL C, et al. Screening for hepatitis C in psychiatric population[J]. *European Psychiatry*, 2021, 64(S1): S90-S91.
- [19] TOSUN S, AYGÜN O, ÖZDEMİR H Ö, et al. The impact of economic and social factors on the prevalence of hepatitis B in Turkey[J]. *BMC public health*, 2018, 18(2): 1-9.
- [20] BHATT S, DEVADOSS T, JHA NK, et al. Targeting inflammation: a potential approach for the treatment of depression[J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(1): 45-59.
- [21] DEO N, REDPATH G. Serotonin Receptor and Transporter Endocytosis Is an Important Factor in the Cellular Basis of Depression and Anxiety[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 15(4):804592.
- [22] 班艳娜, 甄乾娜, 邓琳琳, 等. 慢性乙型肝炎及乙型肝炎性肝硬化患者色氨酸代谢变化及其相关性分析[J]. *重庆医学*, 2017, 46(33):4622-4624.
- [23] 杜忠彩. 慢性乙型病毒性肝炎患者焦虑、抑郁症状与血浆 5-HT 水平的关系[D]. 青岛大学, 2020.
- [24] KAUSHIK R, NEHRA N, NOVAKOVA V, et al. Near-Infrared Probes for Biothiols (Cysteine, Homocysteine, and Glutathione): A Comprehensive Review[J]. *ACS Omega*, 2022, 8(1): 98-126.
- [25] MORADI F, LOTFI K, ARMIN M, et al. The association between serum homocysteine and depression: A systematic review and meta - analysis of observational studies[J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2021, 51(5): e13486.
- [26] Drouet L, Hautefort C, Vitaux H, et al. Plasma Serotonin is Elevated in Adult Patients with Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Thromb Haemost*, 2020, 120(9):1291-1299.
- [27] AL MANSOORI A, SHAKOOR H, ALI HI, et al. The Effects of Bariatric Surgery on Vitamin B Status and Mental Health[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4):1383.
- [28] KAPLAN P, TATARKOVA Z, SIVONOVA MK, et al. Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7698.
- [29] JANG Y, AHN S H, LEE K, et al. Development and Pilot Testing of a Smartphone-Based Self-Care Program for Patients with Chronic Hepatitis B[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, 18(21): 11139.
- [30] XIE J, CHEN C, HOU L J, et al. Dual Metabolomic Platforms Identified a Novel Urinary Metabolite Signature for Hepatitis B Virus-Infected Patients with Depression. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 2020, 12(13):1677-1683.
- [31] LIU Z, WANG J, YUAN H, et al. IFN- α 2b inhibits the ethanol enriched-HBV cccDNA through blocking a positive feedback loop of HBx/MSL2/cccDNA/HBV/HBx in liver[J]. *Biochemical and Biophysical Research*

- Communications, 2020, 527(1):76-82.
- [32] HERRON J,CAVANAGH J. Inflammatory mechanisms of mental illness: brain inflammatory response to interferon stimulation[J]. BJPsych Open, 2021,7(S1): S256-S256.
- [33] GUO X,ZHENG B,WANG J,et al. Exploring the mechanism of action of Chinese medicine in regulating liver fibrosis based on the alteration of glucose metabolic pathways[J]. Phytotherapy Research, 2022,10:7667.
- [34] YORULMAZ E,DOĞAN E,YORULMAZ H. The Evaluation Factors Affecting Sleep Quality and Depression Levels in Chronic Hepatitis B and C and Liver Cirrhosis[J]. Cyprus Journal of Medical Sciences, 2019, 4(3): 189-194.
- [35] 史培卓. 渐进性肌肉放松训练对乙肝肝硬化患者情绪、睡眠及生活质量影响的研究[D].内蒙古医科大学, 2020.
- [36] 李凌江. 中国抑郁障碍防治指南(第二版)解读[J]. 中华医学信息导报, 2016, 31(19): 21.
- 版权声明:** ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS