

行政院國家科學委員會專題研究計畫 期中進度報告

賀爾蒙、新陳代謝指標與青少年憂鬱：前瞻性雙胞胎家庭追蹤研究(1/2)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC93-2320-B-002-069-

執行期間：93年08月01日至94年07月31日

執行單位：國立臺灣大學公共衛生學院流行病學研究所

計畫主持人：陳為堅

共同主持人：莊立民

計畫參與人員：郭淑瑜、莊千儀

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 94 年 6 月 1 日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫 期中報告

賀爾蒙、新陳代謝指標與青少年憂鬱：前瞻性雙胞胎家庭追蹤研究
Hormones and Metabolic Profiles in Relation to Adolescent Depression : A
Prospective Follow-up study of Twin Families

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 93-2320-B-002-069-

執行期間：93年 8月 1日至94年 7月 31日

計畫主持人：陳為堅 教授

共同主持人：莊立民 教授

計畫參與人員：郭淑瑜、莊千儀

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告 完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

赴國外出差或研習心得報告一份

赴大陸地區出差或研習心得報告一份

出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、
列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年 二年後可公開查詢

執行單位：國立台灣大學公共衛生學院流行病學研究所

國立台灣大學醫學院內科

中 華 民 國 94 年 5 月 31 日

(一)中文摘要

本計畫為二年期追蹤計畫之第一年研究，主要研究目的是為瞭解賀爾蒙、新陳代謝指標變化與青少年憂鬱及相關行為問題之相關的涵義，即藉由結構式模型建構來評估基因、共享環境、非共享環境對賀爾蒙、新陳代謝指標與青少年憂鬱之相關的貢獻。相關文獻指出青春期階段的賀爾蒙變化與新陳代謝指標與青少年憂鬱的致病機轉有密切的關係，但是未有研究深入探討形成這些相關的基因與共同環境的作用，故本計畫擬針對於 2002-2005 年為探討胰島素敏感性與 Beta 細胞功能之可能遺傳貢獻所建立的 252 個雙胞胎(手足)世代及其雙親的家庭，進行關於賀爾蒙與新陳代謝指標變化與青少年憂鬱的遺傳流行病學分析。該世代的總參加人數共為 1127 人，包括雙胞胎指標個案 380 人、三胞胎指標個案 20 人(其中一對三胞胎的一位指標個案未參加)、手足配對指標個案 110 人、其他手足 138 人，雙親 479 人。

本計畫原本擬以三年的時間，針對在計畫申請時已蒐集到之 180 雙胞胎(手足)家庭，在第一年進行賀爾蒙與新陳代謝指標的基線值檢測，並追蹤 45 個家庭；第二年則預計追蹤 90 個家庭，第三年上半年再追蹤 45 家，然後在下半年時以全部追蹤資料進行分析。目前本計畫執行期限先被核准為二年，加上世代家庭在前述計畫執行完畢後增加為 252 家，因此，我們的執行目標也隨之作相關的調整。特別是本計劃大多的收案個案皆是在學的學生，只能在假日進行追蹤，在二年期間事實上無法完成 252 個雙胞胎(手足)世代家庭的追蹤。因此，對於未能在兩年內完成追蹤者，將來需在第三年時再提計劃來執行。

至 2005 年 5 月止，本計畫已針對 512 位雙胞胎或手足配對完成五項賀爾蒙之基線值檢測；並且針對 252 個世代家庭，我們已完成 155 (61.5%)個雙胞胎(手足)家庭的資料更新，其中有 41 個雙胞胎(手足)家庭目前尚無法追蹤，包括拒絕追蹤(21 家)、無法取得聯繫(16 家)、空號或搬家(4 家)，其餘的家庭則陸續安排合適的受檢時間。我們在執行計畫的第一年中，已針對 252 個雙胞胎(手足)世代及其雙親的家庭所貯存之冷凍血液檢體進行賀爾蒙之檢測，包括:腎上腺皮質內泌(cortisol)、DHEA(dehydroepiandrosterone)、瘦素(leptin)、雌二醇(estradiol)、睪固酮(testosterone)，並以基線時所收集的憂鬱症狀進行雙胞胎分析。此外，我們也開始進行追蹤研究，即參加個案須完成口服葡萄糖耐受性試驗、賀爾蒙與新陳代謝指標的測量，並接受追蹤訪談，評估工具包]括自填式之青少年問卷與父母填寫的問卷，以及精神疾病的結構式訪談。雖然本計畫因收案機構需重新規劃硬體環境，而須配合更換、重新設置收案地點，但是此項不預期的變更並未嚴重影響預定的進度，我們目前共完成 45 個雙胞胎(手足)家庭追蹤訪談與血液檢測的工作，預期至 7 月底應

可完成 50 家以上。整體而言，目前計畫的執行符合原本的計畫進度。利用現有的資料，我們將評估賀爾蒙、新陳代謝指標變化與青少年憂鬱及其相關行為問題之相關，並進行雙胞胎分析以了解遺傳與環境因素之影響。

關鍵詞: 青少年憂鬱、雙胞胎研究、賀爾蒙、新陳代謝指標

(二) 計畫英文摘要

Changes in hormones and metabolic profiles during adolescence have been associated with depression in this developmental period. However, previous studies could not distinguish between genetic influences and shared environmental influences on these associations. Although twin studies are an ideal design for this purpose, few had collected blood sample and conducted a thorough examination on hormones and metabolic indexes. In this study we plan to conduct a twin-family analysis on 252 twin/sib-pair families that were established for investigating potential genetic contribution to insulin sensitivity and beta cell function during 2002-2005. The cohort consisted of 1127 individuals, including 190 twin pairs, 7 triplets (one member of one triplet wasn't recruited), 55 sib-pairs, 138 non-proband siblings, and 479 parents

The original proposal was aimed to examine the relationship of hormones and metabolic profiles with adolescent depression among 180 twin/sib-pair families in a 3-year follow-up schedule. At the first year, the baseline measurement of hormones and metabolic profiles will be tested using the stored blood samples. Besides, a total of 45 twin/sib-pair families will be followed-up for oral glucose tolerance test and psychiatric interview as well as self-report questionnaires at the same period. We planned to complete the follow-up assessment among another 90 families at the second-year study period. In the last year we will complete the follow-up assessment on the remaining 45 twin/sib-pair families. The present study, however, was approved for 2-year duration. Besides, at the completion of the aforementioned study, i.e., insulin sensitivity and beta cell function study, the recruited cohort was expanded to 252 twin/sib-pair families. Because most of the probands can participate in the follow-up examination only during weekends or summer/winter recess, it is practically not feasible to accomplish the follow-up of the whole cohort in 2-year period. In the future, we'll apply for a third year plan to complete the follow-up of the 252 families.

As of May, 2005, among 252 cohort families, we have contacted 155 (61.5%) twin/sib-pair families and successfully followed and interviewed 45 families. In the first year, we have tested the stored blood sample of the twin/sib-pair families for the baseline hormones, including cortisol, dehydroepiandrosterone, leptin, estradiol, and testosterone among 512 twin/sib-pair probands. The research site was relocated due to the reconstruction of original research building. The recruitment timeline, however, was in progress as scheduled. Structural equation modeling as well as correlated frailty models will be used to estimate the contributions of genes, common environment, and nonshared environment to adolescent depression in these twin-families.

Key words: Adolescent depression, twin study, hormones, metabolic profiles

(三)、前言與研究目的

憂鬱疾患是青少年常見的情緒困擾，以西方國家為例，點盛行率(prevalence)約介於0.7%-6.1% (Fergusson et al., 1993)，終生盛行率則約在4% – 14 % (Kessler et al., 2001)。台灣的調查結果也指出青少年重鬱症的點盛行率為3.4%，而輕鬱症的點盛行率為2.7% (Yang et al., 2004)。可見青少年憂鬱症是一跨文化、存於不同開發程度國家的精神疾病。影響青少年憂鬱的成因相當複雜，多項內分泌素、新陳代謝指標、遺傳因素、家庭環境因素以及生活事件等皆扮演了重要的角色。但是對青少年憂鬱之探討，甚少研究蒐集血液檢體，有系統考量個人及環境因素，探討發展階段對於遺傳與環境因素表現之影響等議題，尤其缺乏以家庭雙胞胎研究設計的探討賀爾蒙、新陳代謝指標等生物因子的作用。

因此，本研究計畫擬採前瞻式雙胞胎研究，從兩方面來探討這些問題：1)在橫斷面上，從2002-2005年“胰島素敏感性與Beta細胞功能之雙胞胎研究”所建立之國中生雙胞胎、手足配對，利用其所保存之血液檢體與憂鬱症狀之測量，建立基線資料；2)在追蹤上，以較完善工具評估其憂鬱症狀與憂鬱疾患，建構涵蓋青少年之年齡發展因素的雙胞胎模型；收集雙胞胎之雙親的資料，包括家庭關係、人格、憂鬱症狀及物質使用疾患診斷之相關資料，以雙胞胎家族之研究設計建構兩代之傳遞模型，探討環境危險因子與家庭遺傳因素對於青少年憂鬱症之影響。具體言之，本研究之目的為：

- (1) 探討青少年憂鬱、賀爾蒙、新陳代謝指標、共享環境因素以及非共享環境因素等面向之分佈；
- (2) 建構青少年憂鬱與賀爾蒙、新陳代謝指標等相關因子之雙胞胎多變項模型，評估遺傳因素、共享環境因素以及非共享環境因素的貢獻；
- (3) 探討賀爾蒙、新陳代謝指標等因子作為青少年憂鬱之特質標記(trait marker)的可能性；
- (4) 建構涵蓋青少年憂鬱之年齡發展因素的縱斷式雙胞胎模型，以評估影響青少年憂鬱之遺傳成分及環境因素是否受年齡發展因素所影響，並同時探討男女性是否由不同之遺傳或環境因素所影響。

(四)、文獻探討

人體的下視丘—腦下垂體—腎上腺軸 (hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis) 的主要功能乃是對壓力情境的因應。當面臨壓力時，HPA axis 與交感神經系統釋放不同的壓力賀爾蒙來因應，這些壓力賀爾蒙被認為與神經發展有密切關係。長期暴露於大量壓力會造成壓力系統的過度活躍反應，包括造成杏仁核的過度反應而影響恐懼表現、降低海馬迴的活動、多巴胺的分泌、上腺皮質內分泌素分泌過多，以及抑制生殖賀爾蒙、成長賀爾蒙、與甲狀腺與免疫功能(Charmandari et al 2003)，當面對壓力事件時，具有 diurnal 規律的腎上腺皮質素的分泌增高 (Goodyer et al 2000)。另外，對青少年憂鬱者而言，有 31% 的人其 DHEA(dehydroepiandrosterone) 不及控制組的 1/5 含量(Goodyer 1996; Goodyer et al 2001a)。而青春前期期的憂鬱患者的腎上腺皮質素在睡覺後的前 4 小時之分泌量比對照組的少(De Bellis et al 1996)，且早上 8 時慢性憂鬱患者的 cortisol/DHEA 比值較從未患得憂鬱或憂鬱症緩解的青少年高(Goodyer et al 2003)。

憂鬱症的性別差異，在青春前期即明顯可見，到 15 歲時女性已較男性有二倍的機會發生憂鬱症，造成如此明顯性別的差異的主要原因之一是賀爾蒙的調控(Angold et al 1999; Cyranowski et al 2000; Wade et al 2002)。在一項針對 1073 位 9-13 歲的美國青少年的調查研究，指出青少年的憂鬱在青春期中期明顯上升，而男性的憂鬱者反而在 Tanner stage II 時下降，顯示賀爾蒙的調控在男女性的作用不同(Angold et al 1998)。

測量新陳代謝功能常用的指標包括血糖、血壓、三甘油脂、腰臀比、身體質量比與高密度膽固醇等。關於血糖與憂鬱的關係，相關的研究皆指出在接受葡萄糖耐量試驗之後，憂鬱症患者相較正常人，其血糖及胰島素會明顯上升 (Winokur et al., 1988, Koslow et al., 1982)。在一個追蹤長達 23 年、涵括 1037 位青少年的出生世代研究，有 7% 的青少年在青春前期發生憂鬱症、22% 在青春後期發生憂鬱症，其中約有 12% 的青少年憂鬱患者在成年階段發生肥胖 (obesity)。其中以青春後期發生憂鬱症的女性比無憂鬱的少女有二倍風險發生肥胖(relative risk, 2.32; 95% confidence interval, 1.29-3.83)，而且隨著憂鬱症狀數目愈多，其肥胖風險愈高(Richardson et al 2003)。近年來，leptin 亦被指出可能是 HPA 軸向之外來控制因子，可能與 cortisol 之控制有關。一臨床試驗研究(Antonićević et al 1998)，在嚴謹的睡眠實驗室給于 15 位憂鬱患者 growth hormone-releasing hormone 之後，監測夜裡血中的 leptin 濃度的變化，結果顯示憂鬱者的 cortisol 分泌較多，血中 leptin 的含量也明顯較高，而且女性較男性高。研究者指出 leptin 的血中濃度上升促使 CRH (corticotropin-releasing hormone) 的分泌，造成 HPA 系統之過度敏感。最近台灣一項針對 921 地震的受創民眾的

創傷後症候群的研究(Liao et al 2004)，也指出 leptin 的血中濃度在具高機警症狀 (hyperarousal state) 的病患較高 (marginal mean:9.6)，而且與憂鬱症狀有顯著相關。

綜合以上的結果顯示賀爾蒙、新陳代謝指標與青少年憂鬱密切相關，藉由本計畫所收集的豐富資料與最先進的統計分析，我們預期可以增加對於青少年憂鬱與相關行為問題的成因的瞭解。

(五)、研究方法

擬針對 2002-2005 年探討胰島素敏感性與 Beta 細胞功能之雙胞胎研究所建立的 252 個雙胞胎 (手足) 世代及其雙親的家庭，進行關於賀爾蒙與新陳代謝指標變化與青少年憂鬱的遺傳流行病學分析。研究個案於檢查前一日需空腹 8 小時以上，檢查當日每位個案皆接受 75 克口服葡萄糖耐受性試驗，每隔 30 分鐘抽血，採取 10c.c. 空腹血液檢體、以及 30 分鐘、60 分鐘、90 分鐘、及 120 分鐘的血液檢體各 3c.c.，同時進行體格檢查及問卷調查。評估工具包括自填式之青少年問卷 (行為檢核量表、性格量表、憂鬱量表、生活事件評估與家庭功能) 與父母填寫的問卷 (評估其子女之行為檢核量表、本身之性格量表與憂鬱量表)，以及精神疾病的訪談。

(六)、結果與討論

2002-2005 年探討胰島素敏感性與 Beta 細胞功能之雙胞胎研究所建立的 252 個雙胞胎 (手足) 世代及其雙親的家庭，其總參加人數共為 1127 人，包括雙胞胎指標個案 380 人、三胞胎指標個案 20 人 (其中一對三胞胎的一位指標個案未參加)，手足配對指標個案 110 人、其他手足 138 人，雙親 479 人。

至 2005 年 5 月止，本計畫已針對 512 位雙胞胎或手足配對完成五項賀爾蒙之基線值檢測；並且針對 252 個世代家庭，我們已完成 155 (61.5%) 個雙胞胎 (手足) 家庭的資料更新，其中有 41 個雙胞胎 (手足) 家庭目前尚無法追蹤，包括拒絕追蹤 (21 家)、無法取得聯繫 (16 家)、空號或搬家 (4 家)，其餘的家庭則陸續安排合適的受檢時間。

初步的分析指出，所收集的雙胞胎 (手足) 世代的平均年齡為 13.7 歲，並無男女差異。由父母填寫評估其子女之行為檢核量表的問卷中顯示，於內在面向的行為問題 (internalizing problem)，女性得分較高 (男性: 平均值為 5.9[SD=6.3])，女性: 平均值為 8.9[SD=9.4]；外在面向的行為問題則無性別差異；整體的行為問題也未呈現顯著的性別差異 ($p=0.0525$)。在身體檢查與血液測量方面，Body mass index、腰圍/臀圍比、收縮壓與睪固酮 (testosterone) 皆

顯示男性比女性高($p<0.05$)。我們刻正對這些基線資料進行更詳盡的分析，以充分掌握此一世代之相關特性。

(七)、計畫成果自評

由於大多的收案個案皆是在學的學生，本計畫只能在假日進行收案，加上原本收案家數由原本在計畫申請時已蒐集到之 180 雙胞胎(手足)家庭，增加到 252 家，故預估在二年期間完成 252 個雙胞胎(手足)世代家庭的追蹤恐會有困難，將來仍需是第三年的計劃。針對無法完成聯繫的世代家庭，我們會在不同的時間持續以電話或信件來努力完成聯繫，以提高本計畫的參與率。

在今年執行收案過程中，本計畫因收案機構需重新規劃硬體環境，而須配合更換、重新設置收案地點，但是此項不預期的變更並未嚴重影響預定的進度，我們目前共完成 45 個雙胞胎(手足)家庭追蹤訪談與血液檢測的工作。整體而言，目前計畫的執行符合原本的計畫進度。未來更完善的分析結果將有助於瞭解青少年憂鬱與賀爾蒙、新陳代謝指標的相關。

(八)、參考文獻

- Angold A, Costello EJ, Erkanli A, Worthman CM (1999): Pubertal changes in hormone levels and depression in girls. *Psychological Medicine*. 29:1043-53.
- Angold A, Costello EJ, Worthman CM (1998): Puberty and depression: the roles of age, pubertal status and pubertal timing. *Psychological Medicine*. 28:51-61.
- Antonišević IA, Murck H, Frieboes RM, Horn R, Brabant G, Steiger A (1998): Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. *Journal of Psychiatric Research*. 32:403-10.
- Charmandari E, Kino T, Souvatzoglou E, Chrousos GP (2003): Pediatric stress: hormonal mediators and human development. *Hormone Research*. 59:161-79.
- Cyranowski JM, Frank E, Young E, Shear MK (2000): Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model.[comment]. *Archives of General Psychiatry*. 57:21-7.
- Goodyer IM (1996): Persistent depression.[comment]. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 35:1259-60; author reply 1260-1.
- Goodyer IM, Herbert J, Tamplin A (2003): Psychoendocrine antecedents of persistent first-episode major depression in adolescents: a community-based longitudinal enquiry.[comment]. *Psychological Medicine*. 33:601-10.

- Goodyer IM, Herbert J, Tamplin A, Altham PM (2000): Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents.[comment]. *British Journal of Psychiatry*. 177:499-504.
- Goodyer IM, Park RJ, Herbert J (2001a): Psychosocial and endocrine features of chronic first-episode major depression in 8-16 year olds. *Biological Psychiatry*. 50:351-7.
- Kessler RC, Avenevoli S, Ries Merikangas K (2001): Mood disorders in children and adolescents: an epidemiologic perspective. *Biological Psychiatry*. 49:1002-14.
- Liao S, Lee M, Lee Y, Huang T (2004): Hyperleptinemia in subjects with persistent partial posttraumatic stress disorder after a major earthquake. *Psychological Medicine*. 66:1-6..
- Richardson LP, Davis R, Poulton R, et al (2003): A longitudinal evaluation of adolescent depression and adult obesity. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 157:739-45.
- Wade TJ, Cairney J, Pevalin DJ (2002): Emergence of gender differences in depression during adolescence: national panel results from three countries. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 41:190-8.
- Yang, H.-J., W.-T. Soong, et al. (2004). "Using the CES-D in a two-phase survey for depressive disorders among nonreferred adolescents in Taipei: a stratum-specific likelihood ratio analysis." *Journal of Affective Disorders* **82**(3): 419-430.