

共享通路下糖尿病共病抑郁症的药物交叉效应

王莉敏, 靳蕊源, 王 岚, 安翠霞

河北医科大学第一医院精神卫生中心, 河北 石家庄 050031

【摘要】 糖尿病与抑郁症是全球高发的慢性共病, 因共享下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴失调、慢性炎症与胰岛素抵抗等通路而形成双向病理循环, 导致治疗药物常产生交叉影响。本文系统综述了降糖药与抗抑郁药在共病中的交叉作用及机制。部分药物可通过共享机制实现双重获益: 如二甲双胍、胰高血糖素样-1 受体激动剂兼具神经保护与抗炎作用; 伏硫西汀、安非他酮则呈现代谢中性或有益特性。反之, 胰岛素治疗负担及三环类抗抑郁药的代谢副作用可能加重共病。因此, 临床管理需转向整合协同, 优先选用具有双重潜力的药物并进行个体化监测。本综述为共病合理用药提供依据, 并为靶向共享通路的新疗法与精准干预策略指明方向。

【关键词】 抑郁症; 糖尿病; 降糖药; 抗抑郁药; 药物相互作用

【中图分类号】 R395.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2026)03-0041-06

Drug cross-effects of diabetes-depression comorbidity under shared pathways WANG Li-min, JIN Rui-yuan, WANG Lan, AN Cui-xia *Mental Health Center, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China*

【Corresponding author】 AN Cui-xia

【Abstract】 Diabetes and depression are chronic comorbidities with high incidence in the world. Due to the dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, chronic inflammation and insulin resistance pathways, the two type diseases form a bidirectional pathological cycle. This often leads to cross effects of therapeutic drugs. This article systematically reviews the cross effects and mechanisms of hypoglycemic drugs and antidepressants in the comorbidities. Some drugs can achieve dual benefits through sharing mechanisms. For example, metformin and glucagon like 1 receptor agonists have both neuroprotective and anti-inflammatory effects, and fluoxetine and bupropion exhibit modern metabolic neutral or beneficial properties. On the contrary, the burden of insulin therapy and the metabolic side effects of tricyclic antidepressants may exacerbate comorbidities. Therefore, clinical management needs to shift towards integrated collaboration. The use of drugs with dual potential should be prioritized and personalized monitoring should be conducted. This review provides a basis for rational drug use in the comorbidities. It also points out the direction for new therapies and precise intervention strategies targeting shared pathways.

【Key words】 Depression; Diabetes mellitus; Hypoglycemic agents; Antidepressive agents; Drug interactions

糖尿病与抑郁症都是在我国乃至全球范围内构成严峻公共卫生挑战的慢性疾病。2024 年全球成人糖尿病患病率已达 11.11%, 患者约 5.89 亿, 预计将持续增长^[1]。2022 年《柳叶刀》数据显示抑郁症全球患病率约为 5%^[2]。2019 年《柳叶刀·精神病学》数据显示, 我国抑郁症的终生患病率为 3.4%^[3]。这两种高负担疾病在临床中存在显著交集, 既往研究显示, 糖尿病患者中, 抑郁症患病率达 14%, 抑郁症状患病率则高达 32%^[4]。新的孟德尔随机化研究证实, 抑

郁症与 2 型糖尿病之间存在双向遗传因果关联, 抑郁遗传易感性倍增可使 2 型糖尿病风险增加 14%, 而 2 型糖尿病遗传易感性倍增也可使抑郁症风险增加 2%^[5]。共病使得患者预后不良, 协同增加全因死亡率, 严重影响生活质量与社会经济。

糖尿病和抑郁症共享下丘脑-垂体-肾上腺皮质 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴功能失调、慢性炎症、胰岛素抵抗及神经可塑性受损等多重机制, 这些机制并非静态共存, 而是构成深度交织的

[29] van Dalen JH, Markus CR. The influence of sleep on human hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity: a systematic review[J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 39: 187-194.

[30] Jiao Y, Butoyi C, Zhang Q, et al. Sleep disorders impact hormonal regulation: unravelling the relationship among sleep disorders, hormones and metabolic diseases[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2025, 17: 305.

[31] Guo X, Mi S, Zhao L, et al. Sleep patterns and cardiovascular disease risk: investigating the mediating role of inflammatory markers in a large NHANES adult population[J]. *Mediators Inflamm*, 2025, 2025(1): 3250786.

[32] Hussain N, Al Haddad AHI, Abbass S, et al. The potential impact of habitual sleep quality on glycaemic control and inflammation: a study on geriatric patients recently diagnosed with type 2 diabetes mellitus (T2DM)[J]. *Sleep Med X*, 2025, 9: 100139.

[33] Matsubayashi H, Nagai M, Dote K, et al. Long sleep duration and cardiovascular disease: associations with arterial stiffness and blood pressure variability[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(3): 496-503.

(收稿日期: 2026-03-22; 修回日期: 2026-03-30)

(本文编辑: 彭 羽)

循环。这种双向关联使得针对其中一种疾病的治疗药物,极有可能通过作用于这些共同通路,对另一种疾病产生意料之外的交叉影响。因此,系统梳理常用抗抑郁药与降糖药对于共病的交叉影响,对于打破共病恶性循环、实现安全有效的协同管理与精准化治疗具有至关重要的临床意义。

1 共同机制

抑郁症与糖尿病的共病建立在共享的生物学通路上,这些通路构成一个动态、双向的恶性循环网络,该网络包含以下几个关键层面:首先,慢性应激、HPA 轴失调与炎症反应是驱动这一网络的核心机制。长期心理或生理应激激活 HPA 轴,导致皮质醇持续升高,促进糖异生并诱导胰岛素抵抗,进而推动糖代谢紊乱^[6]。同时,两种疾病状态所伴随的慢性炎症及促炎细胞因子(如 TNF- α , IL-6 等)水平的升高,这些炎症因子不仅恶化血糖控制,还与糖尿病血管并发症的发生发展密切相关^[7]。其次,外周与中枢的胰岛素抵抗是上述机制交汇的病理枢纽。在外周,它既是 HPA 轴失调与慢性炎症的主要代谢后果,其引发的高胰岛素血症等状态反过来也会加剧这些病理过程^[8]。在中枢,大脑胰岛素信号广泛参与情绪调节与奖赏感知,中枢胰岛素抵抗会直接损害关键神经回路功能^[9]。同时,所伴随的氧化应激与晚期糖基化终末产物堆积,也协同加剧神经元能量危机与突触损伤^[10]。这一系列上游紊乱共同破坏维持稳态的下游多个通路:脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的衰竭,色氨酸-犬尿氨酸代谢通路的失衡,以及神经递质系统的紊乱。此外,肠道菌群失调可通过破坏肠屏障、加剧全身性炎症及影响神经活性物质代谢,进一步破坏糖代谢与情绪稳态^[11]。共同的遗传易感性也为共病提供了基础背景^[5]。

理解这一环环相扣的病理网络至关重要,针对其中一种疾病的治疗策略,可通过影响这些通路,对另一种疾病的进程产生显著的交叉影响。

2 常用降糖药物对抑郁状态的影响

2.1 胰岛素 胰岛素受体广泛分布于海马、前额叶皮层等情绪调节关键脑区,被视为一种潜在的神经

调节剂。胰岛素治疗可增加脑内色氨酸摄取,还可调节 γ -氨基丁酸活性,促进单胺类神经递质稳态,逆转神经元可塑性的损伤,改善患者抑郁状态^[12, 13]。另外,给予胰岛素治疗也有助于抑制 HPA 轴的过度激活,降低中枢系统氧化应激和炎症水平^[14]。然而,胰岛素治疗对情绪的影响并非单一方向。在需要强化治疗或基线控制较差的老年患者中,观察到胰岛素治疗与抑郁症状减轻及生活质量改善相关联^[15]。胰岛素与抑郁风险的关联,更依赖于患者基线血糖水平、糖尿病病程以及对于治疗负担的认知。在部分患者中,疾病进展阶段以及治疗复杂性所带来的心理负担,可能会抵消甚至超过血糖改善带来的情绪方面的获益。

2.2 二甲双胍 多项研究表明,糖尿病患者中,即使是低剂量二甲双胍,也与显著降低的抑郁症风险相关,且与其他降糖药相比,在长期使用者中其保护作用最强^[16, 17]。二甲双胍可协同干预情绪障碍的多个病理环节,其可激活 AMPK/CREB 信号通路,促进海马区 BDNF 表达和组蛋白乙酰化,逆转神经损伤^[18],还可降低循环中的支链氨基酸水平,增强海马体血清素能神经传导,改善患者记忆与情绪^[19]。

2.3 噻唑烷二酮类(TZDs) 临床研究显示,吡格列酮在抑郁治疗中显示出明确的疗效。一项随机对照实验证实,作为西酞普兰的辅助治疗,该药物能显著提升中重度抑郁患者的治疗反应率与缓解率^[20]。另一项小样本研究表明,在伴有代谢异常的抑郁症患者中,其单药治疗和联合抗抑郁药治疗均可显著改善抑郁症状^[21]。相较于其他降糖药物也具有显著优势,吡格列酮在降低汉密尔顿抑郁量表评分方面显著优于二甲双胍^[22]。TZDs 可抑制 NF-KB、IL-6 等关键促炎信号通路,降低前额叶皮层等情绪相关脑区的炎症因子水平^[23]。另外, TZDs 可调控神经营养因子表达,降低皮质醇水平,增强海马神经发生及突触可塑性,保护神经元和星形胶质细胞,进而减轻患者的抑郁状态^[24]。

2.4 胰高血糖素样-1 受体激动剂(GLP-1RA)

GLP-1RA 是近年来广泛应用的降糖药物,多项临床研究都支持该药物的神经精神安全性及潜在获益,其与自杀、自残或新发抑郁风险增加无关^[25]。与非使用者或其他降糖药物使用者相比, GLP-1RA 治疗者有更低的抑郁风险,且蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表、贝克斯抑郁量表等抑郁量表评分改善更显著^[26]。GLP-1RA 可通过改善线粒体功能,减少活性氧积累、抑制氧化应激与神经炎症、以及通过增强自噬等途径发挥神经保护作用,从而改善抑郁样

【基金项目】国家重点研发计划(编号:2023YFC2506201),京津冀基础研究合作专项(编号:H2023206925),河北省省级科技计划资助(编号:SG2021189)

【通讯作者简介】安翠霞,女,博士生导师,教授。河北省拔尖人才,中华医学会精神病学分会常委,教育部高等学校精神医学专业教学指导委员会委员,中国老年医学会精神医学与心理健康分会副会长。美国 Cedars Sinai 医学中心、哈佛医学院 McLean Hospital 访问学者。主要研究方向:抑郁症,强迫症等。

行为^[27]。然而具体药物可产生不同效应,可能因为不同 GLP-1RA 分子在穿透血脑屏障能力、半衰期及药效学上存在差异^[28]。

2.5 钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT-2)抑制剂

临床研究提示,SGLT-2 抑制剂类药物与抑郁严重程度显著改善相关,且对自杀相关结局具有中性到潜在的保护作用^[17, 29]。该类物质潜在的抗抑郁机制有部分区别于传统降糖药。SGLT-2 抑制剂可诱导生酮,而酮体作为高效的脑能量底物,可通过组蛋白去乙酰化酶抑制等表观遗传机制,发挥抗抑郁和神经保护作用^[30]。该类物质还可激活脑内 AMPK 信号,抑制在外侧缰核等抑郁相关脑区的神经元过度活跃,进而增强中缝背核的 5-羟色胺能神经传递,从而快速改善抑郁样行为^[31]。

降糖药物对抑郁状态的影响源于其外周代谢效应、中枢效应及治疗心理负担的综合结果。二甲双胍、吡格列酮、GLP-1RA 与 SGLT-2 抑制剂在多项研究中显示出较为明确的抗抑郁效应,而胰岛素受治疗复杂性或副作用等影响呈现出复杂的异质性。此外, α -糖苷酶抑制剂对抑郁状态的影响缺乏高质量的研究证据,但其调节肠道菌群、抑制炎症因子表达的机制提供了潜在的研究价值^[32]。鼻内给药等靶向中枢的递送策略,也为增强药物的神经保护效益、最小化外周副作用提供了新的可能。

3 常用抗抑郁药物对糖代谢的影响

3.1 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)

SSRIs 药物作为抑郁症治疗的一线药物,适用于多种类型的抑郁症,疗效良好且不良反应率相对较低,在合并糖尿病患者的治疗中亦具有特殊价值。大多数研究表明,SSRIs 在改善糖尿病患者抑郁症状的同时,能协同改善胰岛素抵抗与血糖水平。氟西汀能独特地抑制脂肪组织分解,促进体重减轻,降低循环中的游离脂肪酸以减轻胰岛素抵抗,并能直接增强骨骼肌的糖原合成能力与胰岛素受体信号,显著降低空腹血糖及糖化血红蛋白水平^[33, 34]。帕罗西汀效果则更为复杂且持续时间短暂,有研究表明治疗初期能改善血糖,但该效应在 6 个月后消失^[35]。舍曲林适用于对代谢影响要求较为保守的情况下,其对糖代谢表现为中性效应^[36]。艾司西酞普兰可通过正常化过度激活的 HPA 轴逆转胰岛素抵抗,同时也可改善氧化应激损伤,调节 BDNF 水平^[37]。氟伏沙明可通过抑制 PI3K-AKT 通路,抑制促炎细胞因子的产生,可能延缓糖尿病发病^[38];然而最新荟萃分析表明,该药物与明确的体重增加相关^[39]。当使用 SSRIs 药物时,应慎重考虑其潜在的

降糖效应及对体重的潜在影响。

3.2 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)

部分研究认为去甲肾上腺素能的增强可能会刺激肝脏糖异生而增加血糖,但由于其镇痛效果及对胰岛素敏感性的改善,又可能抵消高血糖风险^[40]。文拉法辛对糖代谢的影响具有明显的剂量依赖效应,低剂量主要抑制 5-HT 再摄取,随着剂量增加,阻断去甲肾上腺素再摄取的作用则占据主导^[41]。而度洛西汀的代谢效应呈现复杂性,最新荟萃分析证实,该药物能显著降低体重,但被观察到与血糖升高存在关联^[39]。度洛西汀联合降糖药使用时,需在临床检测中予以关注。米那普仑联合二甲双胍治疗使得患者空腹血糖和糖化血红蛋白均显著下降^[42]。这些治疗反应的异质性与个体受体是否敏感及基线时的代谢与精神状态相关联。

3.3 去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂(NDRIs)

以安非他酮为代表药物的 NDRI 已被多项研究证实对糖代谢和体重有积极影响。安非他酮单药治疗即可独立地降低糖化血红蛋白,改善患者血糖^[43]。最新荟萃分析也支持了这一结论,其对血糖水平无显著负面影响,且与明确的体重减轻相关^[39]。安非他酮可同时增强下丘脑的多巴胺与去甲肾上腺素能信号,抑制食欲,从而导致体重减轻,有效降低肝纤维化和脂肪变风险^[44]。同时,在外周代谢中,该药物通过激活胰腺 β 细胞中的多巴胺受体,可精细化调节胰岛素分泌^[45],其去甲肾上腺素能作用可促进脂肪分解,减少脂肪组织的促炎因子分泌,缓解胰岛素抵抗,是代谢障碍合并抑郁症患者的可选药物^[46]。

3.4 褪黑素受体激动剂

阿戈美拉汀机制较为独特,可通过激动 MT1/MT2 褪黑素受体以调节昼夜节律,昼夜节律可调节葡萄糖代谢和胰岛素敏感性,改善葡萄糖稳态。共病患者使用阿戈美拉汀治疗期间展现了良好的安全性,未出现空腹血糖或糖化血红蛋白的明显恶化,且胰岛素敏感性标志物可能改善^[47]。最新荟萃分析也表明阿戈美拉汀是众多药物中减重效应最为显著的药物之一^[39]。该药物可抑制 TNF- α 、NF- κ B 等通路,使得全身炎症减轻及胰岛素信号改善,参与限制肾损伤^[48],也可促进脂质代谢,降低内皮功能障碍,调节肠道菌群,进而改善代谢紊乱^[49]。

3.5 去甲肾上腺素能和特异性 5-羟色胺能抗抑郁药(NaSSAs)

对血糖的影响存在明显的异质性。该药物强效拮抗 α 2-肾上腺素能受体,从而增强去甲肾上腺素能和 5-羟色胺能神经传递,可调控 HPA

轴、抑制炎症反应并改善胰岛素敏感性;又可阻断组胺 H1 和 5-HT_{2C} 受体,从而刺激食欲使得体重增加^[50]。最新意向荟萃分析证实,米氮平是导致体重增加的主要药物之一^[39]。未来仍需进一步探索相关影响及背后机制,以减轻该类药物使用者潜在的不良代谢影响。

3.6 伏硫西汀 最新一项大规模比较证据表明伏硫西汀对体重几乎无影响^[39],这与该药物在临床研究中观察到的代谢友好性一致。接受伏硫西汀治疗的患者,可观察到糖化血红蛋白、空腹血糖及甘油三酯等关键代谢指标均显著改善,提示其或有助于改善胰岛素敏感性^[51]。这可能与伏硫西汀的多模式病理机制有关,其可调节多个 5-HT 受体亚型,如可通过激动 5-HT_{1B} 受体抑制食欲,从而减轻体重并改善葡萄糖耐量^[52]。另外,伏硫西汀也可能通过降低全身炎症水平、调节 HPA 轴等改善患者代谢环境,其对于糖代谢的机制仍需更多高质量研究进一步探索。

抗抑郁药物对糖代谢的影响由于药物药理作用不同而呈现出或改善或恶化的异质性。伏硫西汀、安非他酮、阿戈美拉汀及部分 SSRIs 展现出代谢中性或积极的特性,可在有效抗抑郁的同时不损害甚至有益于血糖控制,是共病管理血糖的优先选择。SNRIs、氟伏沙明以及米氮平对血糖控制的效应取决于使用剂量、具体药物及个体差异,用药时需权衡其益处和风险。关于抗抑郁药的代谢影响,最新高质量随机对照试验的系统综述与长期观察性研究结果存在矛盾,前者提示部分抗抑郁药与短期内体重降低有关,而长期治疗与体重增加相关联^[39]。这可能与观察性研究中疾病进展、生活方式改变等混杂因素难以控制相关联。抗抑郁药的长期治疗中,食欲亢进可能导致体重增加及胰岛素抵抗加剧;过度镇静可能导致体力活动减少,这些生活方式的改变均可能恶化血糖调控。经典的三环类抗抑郁药在此方面尤其突出,其具有明确的致体重增加与代谢恶化风险,应尽量避免在共病患者中常规使用^[39]。

此外,艾司氯胺酮、米安色林等众多新型抗抑郁药的相关研究较为缺乏,未来仍需更多高质量长期研究明确抗抑郁药对于糖代谢相关指标的影响效应。临床选药时,应进行更全面的代谢评估,综合考量药物直接作用机制与其可能引发生活方式改变的副作用,以实现血糖及情绪的有效管控。

4 降糖药与抗抑郁药之间的相互作用

在糖尿病共病抑郁患者的药物治疗中,药物-

药物相互作用的风险使得临床治疗变得更为复杂,可能影响药物的代谢过程、改变药物疗效,甚至可能引发严重的不良反应。

4.1 药代动力学相互作用 肝脏的细胞色素 P450 酶(CYP)系统是其中的重要枢纽,绝大多数抗抑郁药和许多降糖药都通过该系统进行代谢。SSRIs 与磺脲类药物联用时风险很高,氟西汀、氟伏沙明等为 CYP2C9 酶的强效抑制剂^[53],而磺脲类药物主要通过该酶代谢。这种相互作用使得磺脲类药物血药浓度急剧升高,从而可能引发严重的低血糖^[54]。舍曲林、氟伏沙明等与噻唑烷二酮类降糖药在药理作用层面均涉及 CYP3A4 代谢^[53],这些药物联用时也应警惕低血糖等不良反应的风险。二甲双胍因不经过肝脏 CYP 酶系统代谢,相较于其他降糖药,与大多数抗抑郁药联用时药代动力学风险相对更低^[53]。GLP-1RA 的一个重要机制是延缓胃排空,这可能会同步减慢抗抑郁药的吸收速率,对需要快速起效的患者可能产生临床影响。

4.2 药效动力学相互作用 药效动力学相互作用在最终生理作用的呈现上则更为直接。三环类抗抑郁药通过抗胆碱能效应和抗 α_1 肾上腺素能效应,直接抑制胰岛 β 细胞分泌胰岛素,从靶点上拮抗胰岛素抵抗与磺脲类药物等促胰岛素分泌剂的降糖效应,具有显著的高血糖风险^[55, 56]。此外,药物对体重等共同中间指标的影响也可能因相互作用抵消,米氮平增加体重的副作用与 GLP-1RA 减轻体重的效应可能相互抵消,呈现出复杂结局^[44]。

对于共病患者的临床治疗方案确定,应尽可能避免强 CYP2C9 抑制类抗抑郁药与磺脲类药物、三环类抗抑郁药与任何降糖方案等这类有明确高风险组合,尽量选择相互作用方面更为安全的药物。同时,许多新型药物与各类降糖药的相互作用还缺乏高质量临床证据,应用时应密切监测患者血糖,以实现个性化的精准管理。

5 总结与展望

糖尿病与抑郁症基于共享的生物学通路,构成了紧密复杂的交织网络。本文阐明了部分降糖药物与抗抑郁药物因作用于共享通路而呈现出的共治潜力,忽略这些交叉影响可能使得治疗陷入恶性循环。未来研究应进一步精细化、整合化,针对特定人群展开前瞻性研究,以识别可指导个体化用药的生物标志物,并探索靶向共享通路的新疗法。另外,构建跨学科的协同诊疗模式,建立标准的共病筛查路径、融合代谢与情绪指标的动态监测方案,将患者情绪与血糖指标纳入治疗考量范围,对

于临床转化与深度干预具有重要意义,对于提供以整体健康为中心的个性化、精准化治疗具有重要价值。

【参考文献】

- [1] Genitsaridi I, Salpea P, Salim A, et al. 11th edition of the IDF Diabetes Atlas; global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050 [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2026, 14(2): 149-156.
- [2] Herrman H, Patel V, Kieling C, et al. Time for united action on depression; a lancet-world psychiatric association commission [J]. *Lancet*, 2022, 399(10328): 957-1022.
- [3] Lu J, Xu X, Huang Y, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(11): 981-990.
- [4] Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE. Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation [J]. *Diabetes Care*, 1993, 16(8): 1167-1178.
- [5] Bala R, Handley D, Gillett A, et al. Evidence of bidirectional relationship between type 2 diabetes and depression; a Mendelian randomization study [J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(11): 5013-5023.
- [6] Li JX, Cummins CL. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(9): 540-557.
- [7] Bruce DG, Davis WA, Dragovic M, et al. Comorbid anxiety and depression and their impact on cardiovascular disease in type 2 diabetes; the fremantle diabetes study phase II [J]. *Depress Anxiety*, 2016, 33(10): 960-966.
- [8] Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, et al. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4): 1169-1209.
- [9] Cai W, Xue C, Sakaguchi M, et al. Insulin regulates astrocyte gliotransmission and modulates behavior [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(7): 2914-2926.
- [10] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications [J]. *Nature*, 2001, 414(6865): 813-820.
- [11] Slyepchenko A, Maes M, Machado-Vieira R, et al. Intestinal dysbiosis, gut hyperpermeability and bacterial translocation: missing links between depression, obesity and type 2 diabetes [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(40): 6087-6106.
- [12] MacKenzie RG, Trulsson ME. Effects of insulin and streptozotocin-induced diabetes on brain tryptophan and serotonin metabolism in rats [J]. *J Neurochem*, 1978, 30(1): 205-211.
- [13] Antony S, Kumar TP, Kuruvilla KP, et al. Decreased GABA receptor binding in the cerebral cortex of insulin induced hypoglycemic and streptozotocin induced diabetic rats [J]. *Neurochem Res*, 2010, 35(10): 1516-1521.
- [14] Essmat N, Soliman E, Mahmoud MF, et al. Antidepressant activity of anti-hyperglycemic agents in experimental models: A review [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14(5): 1179-1186.
- [15] Reza M, Taylor CD, Towse K, et al. Insulin improves well-being for selected elderly type 2 diabetic subjects [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, 55(3): 201-207.
- [16] Kessing LV, Rytgaard HC, Ekstrøm CT, et al. Antidiabetes agents and incident depression; a nationwide population-based study [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(12): 3050-3060.
- [17] Wium-Andersen IK, Osler M, Jørgensen MB, et al. Diabetes, antidiabetic medications and risk of depression-a population-based cohort and nested case-control study [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2022, 140: 105715.
- [18] Fang W, Zhang J, Hong L, et al. Metformin ameliorates stress-induced depression-like behaviors via enhancing the expression of BDNF by activating AMPK/CREB-mediated histone acetylation [J]. *J Affect Disord*, 2020, 260: 302-313.
- [19] Zemdeg J, Martin H, Pintana H, et al. Metformin promotes anxiolytic and antidepressant-like responses in insulin-resistant mice by decreasing circulating branched-chain amino acids [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(30): 5935-5948.
- [20] Sepanjnia K, Modabbernia A, Ashrafi M, et al. Pioglitazone adjunctive therapy for moderate-to-severe major depressive disorder; randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(9): 2093-2100.
- [21] Kemp DE, Ismail-Beigi F, Ganocy SJ, et al. Use of insulin sensitizers for the treatment of major depressive disorder; a pilot study of pioglitazone for major depression accompanied by abdominal obesity [J]. *J Affect Disord*, 2012, 136(3): 1164-1173.
- [22] Kashani L, Omidvar T, Farazmand B, et al. Does pioglitazone improve depression through insulin-sensitization? Results of a randomized double-blind metformin-controlled trial in patients with polycystic ovarian syndrome and comorbid depression [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(6): 767-776.
- [23] Qin X, Wang W, Wu H, et al. PPAR γ -mediated microglial activation phenotype is involved in depressive-like behaviors and neuroinflammation in stressed C57BL/6J and ob/ob mice [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 117: 104674.
- [24] Cheng Y, Rodriguiz RM, Murthy SR, et al. Neurotrophic factor- α 1 prevents stress-induced depression through enhancement of neurogenesis and is activated by rosiglitazone [J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(6): 744-754.
- [25] Ueda P, Söderling J, Wintzell V, et al. GLP-1 receptor agonist use and risk of suicide death [J]. *JAMA Intern Med*, 2024, 184(11): 1301-1312.
- [26] Chen X, Zhao P, Wang W, et al. The antidepressant effects of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2024, 32(1): 117-127.
- [27] Yang F, Wang X, Qi J, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor activation inhibits microglial pyroptosis via promoting mitophagy to alleviate depression-like behaviors in diabetic mice [J]. *Nutrients*, 2022, 15(1): 38.
- [28] 何林翰, 王慧. 糖尿病共病抑郁症的临床防治研究进展 [J]. *现代医药卫生*, 2025, 41(9): 2044-2048.
- [29] Chang EW, Huang JY, Lo SC, et al. Association between SGLT-2 inhibitors and suicide risk in type 2 diabetes and bipolar: a real-world cohort study [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1601118.
- [30] Jang J, Kim SR, Lee JE, et al. Molecular mechanisms of neuroprotection by ketone bodies and ketogenic diet in cerebral ischemia and neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1):

- 124.
- [31] Dong D, Liu X, Ma L, et al. Dapagliflozin inhibits the activity of lateral habenula to alleviate diabetes mellitus-induced depressive-like behavior [J]. *Exp Neurol*, 2023, 366: 114448.
- [32] Zhang L, Song P, Zhang X, et al. Alpha-glucosidase inhibitors alter gut microbiota and ameliorate collagen-induced arthritis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1684.
- [33] Chiu YJ, Tu HH, Kung ML, et al. Fluoxetine ameliorates high-fat diet-induced metabolic abnormalities partially via reduced adipose triglyceride lipase-mediated adipocyte lipolysis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111848.
- [34] Breum L, Bjerre U, Bak JF, et al. Long-term effects of fluoxetine on glycemic control in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus or glucose intolerance: influence on muscle glycogen synthase and insulin receptor kinase activity [J]. *Metabolism*, 1995, 44(12): 1570-1576.
- [35] Paile-Hyvärinen M, Wahlbeck K, Eriksson JG. Quality of life and metabolic status in mildly depressed patients with type 2 diabetes treated with paroxetine: a double-blind randomised placebo controlled 6-month trial [J]. *BMC Fam Pract*, 2007, 8: 34.
- [36] Padmapriya C, Pushkarapriya S, Shanmugapriya N, et al. Effect of sertraline in patients with newly diagnosed depression and type 2 diabetes mellitus or hypertension: an observational study from south India [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14(5): 1065-1068.
- [37] Dionisie V, Ciobanu AM, Toma VA, et al. Escitalopram targets oxidative stress, Caspase-3, BDNF and MeCP2 in the hippocampus and frontal cortex of a rat model of depression induced by chronic unpredictable mild stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7483.
- [38] Zou Y, Zhang J, Sun F, et al. Fluvoxamine inhibits Th1 and Th17 polarization and function by repressing glycolysis to attenuate autoimmune progression in type 1 diabetes [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 23.
- [39] Pillinger T, Arumuham A, McCutcheon RA, et al. The effects of antidepressants on cardiometabolic and other physiological parameters: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Lancet*, 2025, 406(10515): 2063-2077.
- [40] Yao J, Zhu CQ, Sun Y, et al. Insulin resistance: The role in comorbid type 2 diabetes mellitus and depression [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2025, 175: 106218.
- [41] Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57(5): 503-509.
- [42] Abrahamian H, Hofmann P, Kinzl J, et al. Diabetes mellitus and comorbid depression: improvement of both diseases with milnacipran. A replication study (results of the Austrian major depression diabetes mellitus study group) [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2012, 8: 355-360.
- [43] Lustman PJ, Williams MM, Sayuk GS, et al. Factors influencing glycemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(3): 459-466.
- [44] Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis [J]. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(10): 1259-1272.
- [45] el-Dakhkhny M, Abdel el-Latif HA, Ammon HP. Different effects of the antidepressant drugs imipramine, maprotiline and bupropion on insulin secretion from mouse pancreatic islets [J]. *Arzneimittelforschung*, 1996, 46(7): 667-669.
- [46] Ahmed M, El-Bakly WM, Zaki AM, et al. Bupropion effects on high-fat diet-induced steatohepatitis and endothelial dysfunction in rats: role of tumour necrosis factor-alpha [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(6): 793-801.
- [47] Gędek A, Modrzejewski S, Materna M, et al. Efficacy and safety of agomelatine in depressed patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23): 12631.
- [48] Promsan S, Pengrattanachot N, Phengpol N, et al. Agomelatine mitigates kidney damage in obese insulin-resistant rats by inhibiting inflammation and necroptosis via the TNF- α /NF- κ B/p-RIPK3 Pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 1940.
- [49] Diez-Echave P, Vezza T, Algieri F, et al. The melatonergic agonist agomelatine ameliorates high fat diet-induced obesity in mice through the modulation of the gut microbiome [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113445.
- [50] Zhao Z, Low YS, Armstrong NA, et al. Repurposing cAMP-modulating medications to promote β -cell replication [J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(10): 1682-1697.
- [51] Tovilla-Zúrate CA, Pérez-Mandujano A, Ramírez-González IR, et al. Vortioxetine versus sertraline in metabolic control, distress and depression in Mexican patients with type 2 diabetes [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(22): 656.
- [52] De Diego-Adeliño J, Crespo JM, Mora F, et al. Vortioxetine in major depressive disorder: from mechanisms of action to clinical studies. An updated review [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(5): 673-690.
- [53] Manolopoulos VG, Ragia G, Alevizopoulos G. Pharmacokinetic interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with other commonly prescribed drugs in the era of pharmacogenomics [J]. *Drug Metabol Drug Interact*, 2012, 27(1): 19-31.
- [54] Low Y, Setia S, Lima G. Drug-drug interactions involving antidepressants: focus on desvenlafaxine [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: 567-580.
- [55] van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, van Veen T, et al. Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2010, 122(1): 30-39.
- [56] Eslami M, Monemi M, Nazari MA, et al. The anti-inflammatory potential of tricyclic antidepressants (TCAs): a novel therapeutic approach to atherosclerosis pathophysiology [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18(2): 197.

(收稿日期:2026-01-25;修回日期:2026-02-10)

(本文编辑:彭羽)