

抑郁症患者认知功能障碍相关的神经生化指标分析

胡全喜 杨雪岭 王德民 温金峰

510510 广州, 广东三九脑科医院心理行为科(胡全喜、王德民、温金峰); 510510 广州, 南方医科大学公共卫生学院心理学系(杨雪岭)

通信作者: 胡全喜, Email: huquanxi2018@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.04.013

【摘要】目的 研究抑郁症患者神经生化指标与其认知功能障碍的关系。**方法** 采用MoCA量表(中文版)将抑郁症患者分为认知功能受损组和认知功能正常组, 通过Logistic回归分析鉴定其血清同型半胱氨酸(Hcy)、皮质醇(COR)、硫化脱氢表雄酮(DHEA)、白细胞介素 18(IL-18)和脑源性神经生长因子(BDNF)水平与认知功能障碍的相关性。**结果** 调整性别、年龄、受教育年限和HAMD-24评分后, 血清Hcy、COR、DHEA和IL-18水平与抑郁症患者的认知功能障碍相关, 其比值比(OR)分别是2.458(95%CI=1.343~4.918)、2.034(95%CI=1.217~4.837)、1.954(95%CI=1.122~4.129)和2.173(95%CI=1.226~4.909)。**结论** 抑郁症患者血清Hcy、COR、DHEA和IL-18水平与其认知功能障碍相关, 可以应用于抑郁症患者认知功能障碍的预测。

【关键词】 抑郁症; 认知功能障碍; 神经生化指标

基金项目: 广东省自然科学基金(2018A0303130044)

Analysis of neurobiochemical markers associated with cognitive dysfunction in patients with depression

Hu Quanxi, Yang Xueling, Wang Demin, Wen Jinfeng

Psychobehavioral Division, Guangdong 999 Brain Hospital, Guangzhou 510510, China (Hu QX, Wang DM, Wen JF); Psychology Department, School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou 510510, China (Yang XL)

Corresponding author: Hu Quanxi, Email: huquanxi2018@126.com

【Abstract】Objectives To study the association between neurobiochemical markers and cognitive dysfunction in patients with depression. **Methods** Patients with depression were divided into cognitive dysfunction group and normal cognitive function group according to the Chinese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Multivariate analysis was performed with binary logistic regression model to identify the association between serum homocysteine (Hcy), corticoid (COR), dehydroepiandrosterone (DHEA), interleukin-18 (IL-18), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and cognitive dysfunction in patients with depression. **Results** After adjusting for gender, age, educational years and the 24-item Hamilton Depression Scale (HAMD-24) scores, serum Hcy, COR, DHEA and IL-18 were associated with cognitive dysfunction in patients with depression, and their odds ratio (OR) were 2.458 (95%CI: 1.343-4.918), 2.034 (95%CI: 1.217-4.837), 1.954 (95%CI: 1.122-4.129) and 2.173 (95%CI: 1.226-4.909), respectively. **Conclusions** Serum Hcy, COR, DHEA, and IL-18 were associated with cognitive dysfunction in patients with depression, which might be used in the prediction of cognitive dysfunction in patients with depression.

【Key words】 Depression; Cognitive dysfunction; Neurobiochemical markers

Fund program: Natural Science Foundation of Guangdong Province (2018A0303130044)

抑郁症是精神科常见的疾病之一, 临床主要表现为“三低症状”, 即与周围环境极不相符且显著而持久的情感低落、意志活动减少和思维迟缓^[1]。抑郁症不仅严重影响患者的正常生活和工作, 还会对其家庭和社会造成沉重的负担^[2-3], 据WHO预

测, 截止到2020年, 抑郁症在世界范围内会成为导致死亡和伤残的第二大原因, 而由其引起的自杀死亡人数将位列所有精神障碍的首位。认知功能障碍是抑郁症常见的情感和躯体症状外的主要临床表现之一, 其损害程度与疾病的严重程度和预后

紧密相关^[4]。研究发现,多种神经生化指标与抑郁症认知功能障碍有关,比如血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、皮质醇(corticoid, COR)、硫化脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)、白细胞介素18(interleukin-18, IL-18)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)等^[5]。但是,目前尚无研究对这些神经生化指标进行综合分析,以明确这些神经生化指标与抑郁症认知功能障碍的相关性。本研究通过二项分类Logistic回归模型对上述神经生化指标进行综合分析,并调整年龄和性别等相关因素,明确其与抑郁症认知功能障碍的相关性,为抑郁症认知功能障碍的预测提供实验室依据。

一、对象与方法

1. 研究对象:本研究以2016年3月—2018年3月在广东三九脑科医院心理行为科就诊的208例抑郁症患者为研究对象。采用MoCA量表(中文版)评估研究对象的认知功能,认知功能受损者为病例组,认知功能正常者为对照组。本研究经我院伦理委员会批准,研究对象均知情同意。纳入标准:(1)符合国际疾病分类第十版(ICD-10)中抑郁症的诊断标准,由两名心理科副主任医师共同诊断;(2)年龄19~69岁;(3)入组时至少2周内未服用过影响认知功能的药物和抗抑郁剂;(4)24项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale-24, HAMD-24)评分 ≥ 21 分。排除标准:(1)癫痫、脑血管病、精神发育迟滞、精神分裂症及其他脑部疾病和重大躯体疾病患者;(2)妊娠和哺乳期妇女;(3)酒精和(或)药物依赖或滥用。

2. 认知功能的评估:采用MoCA量表评估视空间/执行功能、命名、记忆、注意、语言、抽象能力、延迟回忆和定向力8个方面的认知功能。若研究对象受教育年限 > 12 年者总分不予处理,受教育年限为10~12年者总分加1,受教育年限 < 9 年者总分加2。研究对象总分 ≥ 26 分,同时否认认知功能受损,则认为认知功能正常;总分 < 26 分,同时有认知功能损害的症状,则认为认知功能障碍^[6]。

3. 生化指标检测:研究对象于入组次日早晨8:00点空腹采集肘静脉血5 ml, 1 h内离心(3 000 r/min, 5 min),分离血清储存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下。血清Hcy水平采用人同型半胱氨酸检测试剂盒(XY-Bioscience, 中国)进行检测,血清COR和DHEAS分别采用¹²⁵I标记的人血清COR放免试剂盒和DSL-3500DEHA-S试剂盒(天津协和医药科技有限公司, 中国)进行检测,血清IL-18水平采用人血清IL-18 ELISA试剂盒

(深圳晶美生物技术有限公司, 中国)进行检测,血清BDNF水平采用BDNF ELISA试剂盒(上海西唐生物科技有限公司, 中国)进行检测。

4. 统计学方法:使用SPSS 22.0统计软件对数据进行统计学分析。连续型变量以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分类变量以率或百分比(%)表示。单因素分析采用独立成组样本 t 检验或四格表 χ^2 检验,以研究对象有无认知功能受损为因变量,以血清Hcy、COR、DHEA、IL-18和BDNF水平及性别、年龄、受教育年限和HAMD-24评分为自变量进行多因素Logistic回归分析, $\alpha_{\text{进入}}=0.05$, $\alpha_{\text{剔除}}=0.10$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 一般资料:见表1。研究对象中男性101例,女性107例,年龄19~67岁,平均(39.27 \pm 16.84)岁,平均受教育年限(11.86 \pm 2.69)年。认知功能受损者(病例组)81例,认知功能正常者(对照组)127例。单因素分析显示,病例组与对照组在受教育年限、血清Hcy、COR、DHEA和IL-18水平方面差异有统计学意义($P < 0.05$),而在性别比例、年龄和血清BDNF水平方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 病例组与对照组的人口学特征及神经生化指标比较

项目	病例组(n=81)	对照组(n=127)	χ^2/t 值	P值
性别(例)				
男	38	63	0.144	0.705
女	43	64		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	41.83 \pm 17.12	37.64 \pm 15.76	1.775	0.081
受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$)	10.82 \pm 2.14	12.52 \pm 3.25	4.548	< 0.001
Hcy($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	17.34 \pm 7.25	12.49 \pm 6.51	4.893	< 0.001
COR($\mu\text{g/ml}$, $\bar{x} \pm s$)	29.18 \pm 7.49	23.85 \pm 5.97	5.403	< 0.001
DHEA($\mu\text{g/ml}$, $\bar{x} \pm s$)	197.41 \pm 47.64	251.68 \pm 56.36	7.452	< 0.001
IL-18(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	589.57 \pm 94.39	493.76 \pm 86.95	7.359	< 0.001
BDNF(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	18.59 \pm 8.18	18.91 \pm 7.93	0.278	0.764

2. 多因素分析:见表2。在调整了性别、年龄、受教育年限和HAMD-24评分后,血清Hcy、COR、DHEA和IL-18水平与抑郁症患者的认知功能障碍相关,而血清BDNF水平与其认知功能障碍无关,血清Hcy、COR、DHEA和IL-18水平的OR值分别是2.458、2.034、1.954和2.173。

讨论 Hcy具有神经毒性和兴奋性毒性,高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)与帕金森病和阿尔茨海默病等伴认知功能损害的神经系统变性疾病紧密相关^[7-8]。而且HHcy能通过抑

表2 抑郁症患者血清神经生化指标与认知功能障碍的关系

因素	B值	S.E.	Wald χ^2 值	OR值	95%CI	P值
Hcy	1.079	0.536	5.562	2.458	1.343 ~ 4.918	0.020
COR	0.868	0.404	4.908	2.034	1.217 ~ 4.837	0.027
DHEA	0.637	0.385	4.523	1.954	1.122 ~ 4.129	0.035
IL-18	0.781	0.437	5.014	2.173	1.226 ~ 4.909	0.025
BDNF	0.216	0.124	2.412	1.321	0.374 ~ 2.794	0.344

制甲基化过程增高罹患抑郁症的风险,同时会对抑郁症患者的认知功能产生不良影响^[9-10]。Bjelland等^[11]研究发现,HHcy与抑郁症之间存在显著的正相关性,罹患抑郁症的风险随血清Hcy水平的升高而升高;乔娟等^[12]研究发现,对抑郁症患者而言,其HHcy的发生率显著高于健康对照,且其血清Hcy水平与HAMD-24量表评分之间具有正相关性。Yin等^[13]研究显示,在中国人群中,急性缺血性卒中患者HHcy和高超敏C-反应蛋白的并存与卒中后抑郁独立相关。

Caparros-Gonzalez等^[14]发现,头发COR水平与产后抑郁的发生有关;Jiang等^[15]研究亦发现,降低的DHEA水平与抑郁症患者的急性心理应激有关。其原因可能在于认知功能主要与海马状突起和脑额叶前部皮质有关,而海马内存在大量的糖皮质激素受体,高水平的COR可损伤海马和蓝斑等部位,从而使抑郁症患者产生注意和记忆缺损以及情感和行为障碍;而DHEA对于中枢神经系统具有多种正性作用,包括神经保护作用,促进海马齿状回中神经的发生及减少神经退化等,DHEA水平下降可对认知功能产生不良影响。

赵娜等^[16]通过分析首发抑郁症患者血清中IL-18的水平发现,首发抑郁症患者血清IL-18水平显著高于健康对照,且抑郁症患者血清IL-18水平与其认知功能损害程度之间呈正相关性;Pietrzak等^[17]研究显示,男性银屑病患者抑郁症严重程度与高IL-18水平有关。王小泉等^[18]发现,对晚发性抑郁症患者而言,其血浆BDNF水平与认知功能受损之间无显著相关性。而另一项针对重性抑郁障碍认知功能的研究显示,BDNF基因Val66Met多态性与重性抑郁障碍患者认知功能受损可能有关^[19]。

本研究采用MoCA量表评估抑郁症患者的认知功能,以26分为诊断的截断点。MoCA量表是根据临床经验并参考简易智力状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)量表制定的,广泛应用于筛查轻度认知功能损害^[20]。MoCA量表共包括8个方面30个单项的测试内容,测试项目容易理

解、耗时短、可操作性强,更强调对注意力和执行功能方面认知功能的评估。若受试者受教育年限为10~12年,总分加1;受教育年限<9年,则总分加2。MoCA量表诊断轻度认知功能障碍的灵敏度显著高于MMSE量表,国内外一般均采用26分作为诊断轻度认知功能障碍的截断点^[20-21]。

本研究采用MoCA量表评估抑郁症患者的认知功能,通过二项分类Logistic回归模型调整性别、年龄、受教育年限和HAMD-24评分,结果显示抑郁症患者血清Hcy、COR、DHEA和IL-18水平与其认知功能障碍相关,与以前的研究一致,且血清Hcy、COR、DHEA和IL-18水平的OR值分别是2.458、2.034、1.954和2.173。该结果提示可以通过这些神经生化指标对抑郁症认知功能障碍进行预测,为抑郁症认知功能障碍的预防和治疗提供依据。本研究的局限在于未设健康对照组(即无抑郁症的人群),无法说明上述神经生化指标与抑郁情绪程度的相关性,因此不能说明这些神经生化指标水平与认知功能障碍的独立相关性;再者就是这些神经生化指标与抑郁症认知功能障碍之间的相关性有可能仅仅是统计学上的关联,并无生物学意义。在下一步的研究中,我们将通过设立健康对照组来进一步研究神经生化指标与抑郁症认知功能障碍的相关性,并评估神经生化指标预测抑郁症认知功能障碍的价值,为其临床应用奠定基础。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计、论文撰写为胡全喜,研究实施、资料收集为胡全喜、杨雪岭、王德民、温金峰,数据分析为王德民,论文修订为杨雪岭

参 考 文 献

- [1] Rahim T, Rashid R. Comparison of depression symptoms between primary depression and secondary-to-schizophrenia depression[J]. Int J Psychiatry Clin Pract, 2017, 21(4): 314-317. DOI: 10.1080/13651501.2017.1324036.
- [2] Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. The epidemiological modelling of major depressive disorder: application for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e69637. DOI: 10.1371/journal.pone.0069637.
- [3] Lu J, Ruan Y, Huang Y, et al. Major depression in Kunming: prevalence, correlates and co-morbidity in a south-western city of China[J]. J Affect Disord, 2008, 111(2/3): 221-226. DOI: 10.1016/j.jad.2008.02.018.
- [4] Roca M, Vives M, López-Navarro E, et al. Cognitive impairments and depression: a critical review[J]. Actas Esp Psiquiatr, 2015, 43(5): 187-193.
- [5] 刘军,周云. 抑郁症认知功能障碍研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(8): 1429-1431. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2013.08.029.

- Liu J, Zhou Y. Research progress in cognitive impairment of depression[J]. Medical Recapitulate, 2013, 19(8): 1429-1431.
- [6] Tiffin-Richards FE, Costa AS, Holschbach B, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)- a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e106700. DOI: 10.1371/journal.pone.0106700.
- [7] Hooshmand B, Solomon A, Kåreholt I, et al. Homocysteine and holotranscobalamin and the risk of Alzheimer disease: a longitudinal study[J]. Neurology, 2010, 75(16): 1408-1414. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f88162.
- [8] Song IU, Kim JS, Park IS, et al. Clinical significance of homocysteine (hcy) on dementia in Parkinson's disease (PD) [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2013, 57(3): 288-291. DOI: 10.1016/j.archger.2013.04.015.
- [9] Mielke MM, Zandi PP. Hematologic risk factors of vascular disease and their relation to dementia[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2006, 21(5/6): 335-352. DOI: 10.1159/000091789.
- [10] 谢筱颖, 黄炜, 陈家强, 等. 血清同型半胱氨酸在双相障碍、精神分裂症和抑郁症中的表达[J]. 四川精神卫生, 2017, 30(3): 282-284. DOI: 10.11886/J.ISSN.1007-3256.2017.03.019.
- Xie XY, Huang W, Chen JQ, et al. Expression of serum homocysteine in bipolar disorder, schizophrenia and depression[J]. Sichuan Mental Health, 2017, 30(3): 282-284.
- [11] Bjelland I, Tell GS, Vollset SE, et al. Folate, vitamin B12, homocysteine, and the MTHFR 677C/T polymorphism in anxiety and depression: the Hordaland Homocysteine Study[J]. Arch Gen Psychiatry, 2003, 60(6): 618-626. DOI: 10.1001/archpsyc.60.6.618.
- [12] 乔娟, 张后峰, 朱相华, 等. 抑郁症患者血清同型半胱氨酸水平的研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(1): 7-9.
- Qiao J, Zhao HF, Zhu XH, et al. Study on the levels of serum homocysteine in the patients with depressive disorder[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2011, 14(1): 7-9.
- [13] Yin J, Zhong C, Zhu Z, et al. Elevated circulating homocysteine and high-sensitivity C-reactive protein jointly predicts post-stroke depression among Chinese patients with acute ischemic stroke[J]. Clin Chim Acta, 2018, 479: 132-137. DOI: 10.1016/j.cca.2018.01.011.
- [14] Caparros-Gonzalez RA, Romero-Gonzalez B, Strivens-Vilchez H, et al. Hair cortisol levels, psychological stress and psychopathological symptoms as predictors of postpartum depression[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0182817. DOI: 10.1371/journal.pone.0182817.
- [15] Jiang X, Zhong W, An H, et al. Attenuated DHEA and DHEA-S response to acute psychosocial stress in individuals with depressive disorders[J]. J Affect Disord, 2017, 215: 118-124. DOI: 10.1016/j.jad.2017.03.013.
- [16] 赵娜, 刘薇, 刘洋, 等. 首发抑郁症患者血清IL-18水平的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2010, 44(2): 192-194, 197.
- Zhao N, Liu W, Liu Y, et al. Levels of serum IL-18 in first-episode depressive patients[J]. Journal of Harbin Medical University, 2010, 44(2): 192-194, 197.
- [17] Pietrzak D, Pietrzak A, Grywalska E, et al. Serum concentrations of interleukin 18 and 25-hydroxyvitamin D3 correlate with depression severity in men with psoriasis[J]. PLoS One, 2018, 13(8): e0201589. DOI: 10.1371/journal.pone.0201589.
- [18] 王小泉, 侯正华, 袁勇贵, 等. 晚发性抑郁症患者血浆脑源性神经营养因子水平与认知功能[J]. 中华精神科杂志, 2011, 44(4): 226-229. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2011.04.012.
- Wang XQ, Hou ZH, Yuan YG, et al. The plasma brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive functions in late onset depressive patients[J]. Chin J Psychiatry, 2011, 44(4): 226-229.
- [19] 张璐璐, 老帼慧, 李莎, 等. 脑源性神经营养因子基因 Val66Met 多态性与重度抑郁障碍患者认知功能的关系[J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(5): 298-301.
- Zhang LL, Lao GH, Li S, et al. Relationship between brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism and cognitive function in patients with major depressive disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2013, 22(5): 298-301.
- [20] Ciesielska N, Sokotowski R, Mazur E, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis[J]. Psychiatr Pol, 2016, 50(5): 1039-1052. DOI: 10.12740/PP/45368.
- [21] 孙奕, 黄丹青, 田琦, 等. ACE-R 和 MoCA 量表对轻度认知功能障碍的评价对比[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(24): 21-24. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.24.005.
- Sun Y, Huang DQ, Tian Q, et al. Capacity of ACE-R and MoCA in assessing the mild cognitive impairment patients[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Disease, 2017, 20(24): 21-24.

(收稿日期: 2018-12-28)

(本文编辑: 戚红丹)