

• 论 著 •

首发性抑郁症患者血清 GFAP、NSE、Hcy 水平与认知功能的关系

李 涛¹, 胡晓科¹, 范超望¹, 吴云云¹, 王继红^{2△}

(1. 延安大学咸阳医院精神科, 陕西咸阳 712000; 2. 陕西省西安市精神卫生中心护理部 710061)

摘要:目的 探讨首发性抑郁症患者血清胶质纤维蛋白(GFAP)、神经特异性烯醇化酶(NSE)、同型半胱氨酸(Hcy)水平与认知功能的关系。方法 选取 2015 年 6 月至 2016 年 6 月延安大学咸阳医院精神科收治的 40 例首发性抑郁症患者(抑郁组)和 40 例健康体检者(健康对照组)作为研究对象,采用酶联免疫吸附试验测定两组研究对象血清 GFAP、NSE、Hcy 水平,采用韦氏成人智力测验量表第四版(WAIS-IV)、韦氏记忆测验第四版(WMS-IV)、威斯康星卡片分类测验(WCST)对两组研究对象认知功能进行评定,采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)对抑郁患者病情严重程度进行评价,采用 Pearson 单因素分析血清 GFAP、NSE、Hcy 与认知功能及病情的关系。结果 抑郁组患者血清 GFAP、NSE、Hcy 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);抑郁组 WAIS-IV 各维度评分及总评分、WMS-IV 各维度评分及总评分均低于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);抑郁组 WCST 总测验数、持续错误数、随机错误数明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。经 Pearson 单因素分析,GFAP 与 WAIS-IV 总评分及其工作记忆指数、认知效率指数、WMS-IV 总评分及其即时记忆评分均呈负相关,而与 WCST 总测验数呈正相关($P < 0.05$),血清 NSE、Hcy 均与 WAIS-IV 总评分及其纬度中的知觉推理指数、工作记忆指数、认知效率指数、WMS-IV 总评分呈负相关($P < 0.05$),血清 GFAP、NSE、Hcy 与 HAMD 评分呈正相关($P < 0.05$)。结论 首发性抑郁症患者存在血清 GFAP、NSE、Hcy 水平升高,与患者认知功能损害及抑郁病情有关。

关键词: 首发性抑郁症; 胶质纤维蛋白; 神经特异性烯醇化酶; 同型半胱氨酸; 认知功能

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 24. 013 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)24-3601-04

Relationship between serum GFAP, NSE, Hcy levels and cognitive function in patients with first-episode depression

LI Tao¹, HU Xiaoke¹, FAN Chaowang¹, WU Yunyun¹, WANG Jihong^{2△}

(1. Department of Psychiatry, Xian Yang Hospital of Yan'an University, Xianyang, Shanxi 712000, China;

2. Department of Nursing, Mental Health Center of Xi'an, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between glial fibrillary acidic protein (GFAP), neuron specific enolase (NSE), homocysteine (Hcy) and cognitive function in patients with first-episode depression. **Methods** The levels of GFAP, NSE and Hcy of 40 cases of patients with first-episode depression (depression group), who were treated in the hospital from June 2015 to June 2016, and 40 cases of healthy people (healthy control group) were measured by ELSA. The cognitive functions of two groups were evaluated with Wechsler Adult Intelligence Test Scale Fourth Edition (WAIS-IV), Wechsler Memory Test Fourth Edition (WMS-IV), Wisconsin Card Sorting Test (WCST). The severity of depression in patients were assessed with Hamilton Depression Rating Scale (HAMD). The relationship between the levels of GFAP, NSE, Hcy and cognitive function and disease was analyzed by Pearson univariate analysis. **Results** The levels of serum GFAP, NSE and Hcy in depression group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). The scores in each dimension and the overall scores of WAIS-IV and WMS-IV in depression group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). The total number of WCST, the number of continuous errors and the number of random errors in depression group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). By Pearson univariate analysis, the levels of GFAP were negatively correlated with the total score of WAIS-IV, working memory index and cognitive efficiency index, the total score of WMS-IV and instant memory, but were positively correlated with the overall number of WCST test ($P < 0.05$). The levels of NSE and Hcy were negatively correlated with the total score of WAIS-IV and the perceptual reasoning index, working memory index, cognitive efficiency index and the total score of WMS-IV ($P < 0.05$). The levels of serum GFAP, NSE and Hcy were positively correlated with HAMD score ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum GFAP, NSE and Hcy in the patients with first episode depression increase, and this is positively correlated with the cognitive impairment and depression.

Key words: first-episode depression; glial fibrin; neuron-specific enolase; homocysteine; cognitive function

抑郁症是精神科常见的多发性疾病,患者表现为情绪低落、语言动作减少、思维迟缓,且患者普遍存在脑组织功能损伤及认知功能障碍,是一种严重复发性甚至致残性障碍疾病^[1]。目前关于抑郁症的发病机制尚不明确,机体中相关细胞因子水平变化在抑郁症发生及认知功能损伤过程中起重要作用。胶质纤维蛋白(GFAP)属于中枢神经系统中星胶质细胞独有的

骨架蛋白,在维持血脑屏障,控制可溶性分子及有害物质进出,调节神经元功能及认知功能方面起重要作用^[2]。神经特异性烯醇化酶(NSE)、同型半胱氨酸(Hcy)是近年发现用以评估脑损伤的特异性血清标记物,血清中 NSE、Hcy 水平可反映脑组织损伤程度^[3-4]。为此,本研究将探讨血清 GFAP、NSE、Hcy 水平与抑郁症患者认知功能及抑郁病情的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2016 年 6 月延安大学咸阳医院精神科收治的抑郁症患者 40 例作为研究对象,男 18 例,女 22 例;年龄 20~60 岁,平均(42.2±3.8)岁;病程 6~18 个月,平均(10.8±2.8)个月;学历:小学 12 例,初中 12 例,高中 10 例,大专或以上 6 例。另选取同期延安大学咸阳医院 40 例健康体检者作为健康对照组,学历均为初中或以上,均无精神疾病史或家族史,男 20 例,女 20 例;年龄 18~60 岁,平均(41.8±3.2)岁;学历:小学 10 例,初中 14 例,高中 10 例,大专或以上 6 例。两组患者性别、年龄、学历等比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合美国精神病学会出版的精神神经病诊断统计分册第 4 版对重症抑郁症的诊断标准;(2)24 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分大于或等于 20 分;(3)均为首发病例,入组前未使用过任何抗抑郁药物;(4)年龄 20~60 岁,女性,处于非月经期;(5)学历初中或以上;(6)均自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)其他精神疾病史、严重躯体疾病史、神经系统疾病史;(2)药物或乙醇滥用史;(3)妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 评估工具 由延安大学咸阳医院精神科主任医师于患者入院当天未接受治疗前分别采用韦氏成人智力测验量表第四版(WAIS-IV)、韦氏记忆测验第 4 版(WMS-IV)、威斯康星卡片分类测验(WCST)及 HAMD 对两组研究对象进行评价。

1.3.1 WAIS-IV WAIS-IV 包括语言理解指数、知觉推理指数、工作记忆指数、加工速度指数、认知效率指数等纬度,每个纬度评分为各条目评分之和,总分为各纬度平均分之和,分值越高认知功能越好。

1.3.2 WMS-IV WMS-IV 与 WAIS-IV 同时修订,是一套用于评估各种记忆功能的测试系统,包括听觉记忆、视觉记忆、视觉工作记忆、即时记忆、延迟记忆及总记忆评分。总分为各纬度平均分之和,分值越高认知功能越好。

1.3.3 WCST 采用 IBM version of Coglab WCST 电脑测试

软件进行评定,测试成绩包括总测验数、持续错误数、随机错误数。

1.3.4 HAMD HAMD 包括抑郁情绪、有罪感、自杀、入睡困难、睡眠不深、早醒、工作及兴趣、阻滞、激越、精神性焦虑、躯体性焦虑、胃肠症状、全身症状、性症状、疑病、体质量减轻、自知力、日夜变化、人格解体、偏执症状、强迫症状、能力减退感、绝望感、自卑感。总分小于 8 分为正常;总分 8~20 分为可能有抑郁症;总分大于 20~35 分为肯定有抑郁症;总分大于 35 分为严重抑郁症。

1.3.5 血清 GFAP、NSE、Hcy 水平测定 (1)样本制备。精神分裂症患者均于首次诊查时抽取静脉血 5 mL,同时抽取同期行常规检查的健康对照者静脉血 5 mL,置于 4℃下以 2 500 r/min 离心处理 15 min,取上清液,于-20℃下保存待测。(2)采用酶联免疫吸附试验测定血清中 GFAP、NSE、Hcy 水平,GFAP 试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司,NSE 试剂盒购于北京艾然生物技术有限公司,Hcy 试剂盒购于上海基免实业有限公司。操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,采用 Person 单因素分析首发性抑郁症患者血清 GFAP、NSE、Hcy 水平与认知功能的关系,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象血清 GFAP、NSE、Hcy 水平比较 见表 1。抑郁症组患者血清 GFAP、NSE、Hcy 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组研究对象血清 GFAP、NSE、Hcy 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	GFAP(ng/L)	NSE(ng/mL)	Hcy(μg/L)
抑郁症组	40	1 252.63±112.56	11.98±2.69	16.89±3.26
健康对照组	40	895.26±48.69	4.52±0.95	10.25±1.85
<i>t</i>		18.430	16.538	11.204
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

表 2 两组研究对象 WAIS-IV 评分、WMS-IV 评分、WCST 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	WAIS-IV 评分(分)						WCST(个)		
		语言理解指数	知觉推理指数	工作记忆指数	加工速度指数	认知效率指数	总评分			
抑郁症组	40	101.22±4.02	90.22±5.26	92.45±6.02	80.12±7.56	85.22±6.55	92.36±8.02			
健康对照组	40	110.28±3.14	104.25±8.12	104.96±5.22	102.69±8.22	105.36±9.02	104.28±7.66			
<i>t</i>		11.233	9.717	9.366	12.782	11.427	6.798			
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000			
组别	<i>n</i>	WMS-IV 评分(分)						WCST(个)		
		听觉记忆	视觉记忆	视觉工作记忆	即时记忆	延迟记忆	总评分	总测验数	持续错误数	随机错误数
抑郁症组	40	82.96±5.26	84.68±4.85	85.02±5.88	81.78±6.98	82.02±7.02	83.96±5.42	74.58±5.26	26.98±3.22	24.52±3.78
健康对照组	40	105.96±6.89	102.88±7.02	103.78±10.22	104.59±7.69	102.98±8.11	105.03±6.39	60.02±4.22	17.85±3.02	17.69±2.98
<i>t</i>		16.781	13.490	10.063	13.891	12.359	10.485	13.655	13.080	8.974
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 两组研究对象 WAIS-IV 评分、WMS-IV 评分、WCST 比较 见表 2。抑郁症组 WAIS-IV 各维度评分及总评分、WMS-

IV 各维度评分及总评分均低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);抑郁症组 WCST 总测验数、持续错误数、随机错误

数明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 抑郁症患者血清 GFAP、NSE、Hcy 水平与认知功能及抑郁病情的关系 见表 3。经 Pearson 单因素分析显示,GFAP 与 WAIS-IV 总评分及其工作记忆指数、认知效率指数、WMS-IV 总评分及其即时记忆呈负相关,而与 WCST 总测验数呈正

相关($P<0.05$),NSE、Hcy 均与 WAIS-IV 总评分及其纬度中的知觉推理指数、工作记忆指数、认知效率指数、WMS-IV 总评分呈负相关($P<0.05$),血清 GFAP、NSE、Hcy 与 HAMD 评分均呈正相关($P<0.05$)。

表 3 抑郁症患者血清 GFAP、NSE、Hcy 水平与认知功能及抑郁病情的关系

项目	GFAP		NSE		Hcy	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
WAIS-IV						
语言理解指数	0.089	0.566	0.105	0.645	0.093	0.710
知觉推理指数	0.466	0.610	-0.303	0.000	-0.339	0.000
工作记忆指数	-0.328	0.000	-0.312	0.001	-0.318	0.002
加工速度指数	0.142	0.658	0.133	0.692	0.138	0.592
认知效率指数	-0.334	0.000	-0.308	0.000	-0.340	0.000
总评分	-0.322	0.000	-0.318	0.001	-0.336	0.000
WMS-IV						
听觉记忆	0.086	0.710	0.142	0.526	0.133	0.642
视觉记忆	0.092	0.625	0.105	0.469	0.122	0.602
视觉工作记忆	0.142	0.588	0.121	0.702	0.105	0.811
即时记忆	-0.318	0.000	-0.322	0.000	-0.302	0.000
延迟记忆	0.116	0.488	0.132	0.569	0.105	0.603
总评分	-0.086	0.622	-0.113	0.429	-0.138	0.599
WCST						
总测验数	0.327	0.000	0.145	0.702	0.119	0.568
持续错误数	0.078	0.812	0.116	0.755	0.121	0.802
随机错误数	0.142	0.770	0.130	0.810	0.156	0.702
HAMD 评分	0.362	0.000	0.340	0.000	0.324	0.000

3 讨 论

抑郁症患者普遍存在认知功能障碍,患者认知功能障碍表现为记忆力衰退、应答时应答率下降及持续性或非持续性错误率增加。本研究选择首发、未服药患者作为研究对象,同时排除药物、乙醇、女性特殊生理期等混杂因素的影响,能较好地反映抑郁症患者的认知功能。通过几种国际认知测评量表对首发性抑郁症患者记忆力、注意力及执行力进行评价,结果表明,首发性抑郁症患者 WAIS-IV 各维度及总评分、WMS-IV 各维度及总评分均低于健康对照组,而 WCST 总测验数、持续错误数、随机错误数均明显高于健康对照组。提示首发性抑郁症患者存在记忆力衰退、执行能力下降、应答时应答率下降等情况,其中记忆力衰退可反映患者前额叶区损伤,而执行能力下降则提示患者苍白球、丘脑、皮质下连接纤维等结构出现损害,应答时应答率下降则提示患者额前叶功能障碍^[5]。

目前关于抑郁症患者认知功能障碍的发病机制尚不明确,但越来越多的证据显示,神经细胞因子在抑郁症认知功能障碍中起重要作用。GFAP 是星形胶质细胞骨架蛋白,同时也是星形胶质细胞特有的标记蛋白,当神经损伤时,星形胶质细胞活化,导致 GFAP 表达上调^[6]。Gormley 等^[7]研究发现,敲除 GFAP 基因的小鼠会发生一系列退行性改变,如血脑屏障功能及结构损伤、大脑白质结构退化及脱髓鞘改变。Torres-Platas 等^[8]研究发现,GFAP 在精神分裂症、抑郁症及双相情感障碍患者中表达水平升高,从某种程度上反映了星形胶质细胞功能

障碍与精神类疾病的发生有关。本研究中首发性抑郁症患者血清 GFAP 水平明显高于健康对照组,且与 WAIS-IV 总评分及其工作记忆指数、认知效率指数、WMS-IV 总评分及其即时记忆呈负相关,而与 WCST 总测验数、HAMD 评分呈正相关($P<0.05$)。提示血清 GFAP 水平升高与抑郁症及抑郁症认知功能障碍的发生有密切关系,通过测定血清 GFAP 可反映抑郁症患者病情的严重程度。Zhang 等^[9]研究发现,抑郁症患者血清 GFAP 水平下降,而本研究结果与之不一致,考虑可能是因为本研究纳入对象均为首发性抑郁症,患者发病时间较短,而在发病早期机体具有自我保护功能,为了减轻神经元损伤,会刺激星形胶质细胞生成,从而导致 GFAP 水平增加。

NSE 是颅脑损伤标志物,其水平可反映脑组织损伤程度。当脑实质及脱髓鞘发生病变时,神经元中 NSE 将被释放至脑脊液及血液中,且与脑损伤程度平衡。Wiener 等^[10]应用神经生化法及神经影像学观察到抑郁症模型小鼠海马区及额叶区 NSE 表达水平减少,并由此推测中枢神经损伤后血脑屏障通透性将增加,而海马区及额叶区的 NSE 可通过血脑屏障进入血液,导致血清 NSE 水平增加。本研究中首发性抑郁症患者血清 NSE 水平明显高于健康对照组,且与 WAIS-IV 总评分及其纬度中的知觉推理指数、工作记忆指数、认知效率指数、WMS-IV 总评分及即时记忆呈负相关($P<0.05$),而与 HAMD 评分呈正相关。由此提示血清 NSE 水平升高可反映首发性抑郁症患者认知功能障碍及病情的严重程度。

Hcy 属含硫氨基酸,可作为脑损伤的标志物之一,目前发现其与多种神经系统疾病的发生有密切关系。Bukharaeva 等^[11] 研究指出,年轻、原发性精神分裂症患者普遍存在血清 Hcy 水平升高,提示其可能与精神分裂症有关。本研究中首发抑郁症患者血清 Hcy 水平明显高于健康对照组,且与 WAIS-IV 总评分及其纬度中的知觉推理指数、工作记忆指数、认知效率指数、WMS-IV 总评分及即时记忆呈负相关($P<0.05$),而与 HAMD 评分呈正相关。由此提示血清 Hcy 水平升高可反映首发抑郁症患者认知功能障碍及病情的严重程度。考虑其可能机制是:Hcy 可通过增加神经细胞钙离子内流及线粒体中活性氧化物质水平,抑制 DNA 甲基化,激活半胱氨酸天冬酶,导致抑制抗凋亡基因 Bcl-2 表达减少并激活凋亡基因 Bax 的表达,进而导致神经元细胞凋亡^[12]。

综上所述,首发抑郁症患者血清 GFAP、NSE、Hcy 水平升高与患者认知功能损害及抑郁病情有关,可作为评价首发抑郁症发生及病情进展的预测指标。

参考文献

[1] 谭雅容,王阳,张宁,等.首发轻中度抑郁症患者认知行为治疗前后大脑局部变化的功能磁共振研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2014,23(6):490-493.

[2] 郭彦祥,胡建.首发抑郁症患者血清胶质纤维酸性蛋白浓度与认知功能的关系[J].临床精神医学杂志,2015,4(5):326-328.

[3] 徐莹华,梁婧,杨泽勇,等.老年患者早期术后认知功能障碍与神经特异性烯醇化酶的表达[J].中国老年学杂志,2010,30(21):3158-3159.

[4] 柴晓斌,陈秋惠,张医芝,等.高同型半胱氨酸血症与神经系统疾病的关系[J].中国老年学杂志,2012,32(10):2216-2218.

[5] Makizako H,Shimada H,Doi T,et al. Comorbid Mild Cognitive Impairment and Depressive Symptoms Predict Future Dementia in Community Older Adults: A 24-Month Follow-Up Longitudinal Study[J]. J Alzheimers Dis, 2016, 54(4): 1473-1482.

[6] Cobb JA,O'Neill K,Milner J,etal. Density of GFAP-immunoreactive astrocytes is decreased in left hippocampi in major depressive disorder [J]. Neuroscience, 2016, 316(2):209-220.

[7] Gormley S,Rouine J,McIntosh A,et al. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) immunoreactivity correlates with cortical perfusion parameters determined by bolus tracking arterial spin labelling (bt-ASL) magnetic resonance (MR)imaging in the Wistar Kyoto rat[J]. Physiol Behav, 2016,160(4):66-79.

[8] Torres-Platas SG,Nagy C,Wakid M,et al. Glial fibrillary acidic protein is differentially expressed across cortical and subcortical regions in healthy brains and downregulated in the thalamus and caudate nucleus of depressed suicides[J]. Mol Psychiatry,2016,21(4):509-515.

[9] Zhang XH,Huang SJ,Wang YY,et al. Effects of kaixin jieyu decoction on behavior and glial fibrillary acidic protein expression in cerebral hippocampus of a rat vascular depression model[J]. Chin J Integr Med, 2015, 21(3): 223-228.

[10] Wiener CD,Molina ML,Passos M,et al. Neuron-specific enolase levels in drug-naive young adults with major depressive disorder[J]. Neurosci Lett,2016,620(4):93-96.

[11] Bukharaeva E,Shakirzyanova A,Khuzakhmetova V,et al. Homocysteine aggravates ROS-induced depression of transmitter release from motor nerve terminals:potential mechanism of peripheral impairment in motor neuron diseases associated with hyperhomocysteinemia [J]. Front Cell Neurosci,2015,9(4):391-395.

[12] 韩旭庆,黎红华.高同型半胱氨酸血症与卒中后抑郁相关性的研究进展[J].脑与神经疾病杂志,2015,5(3):237-240.

(收稿日期:2017-07-19 修回日期:2017-09-26)

(上接第 3600 页)
应立即实施半月板切除术,保留或修复半月板均不能取得理想的效果。

参考文献

[1] 王兵,董桂芝,鞠衍馨,等.臭氧与曲安奈德治疗膝关节半月板损伤的病例对照研究[J].中国骨伤,2014,27(4):295-298.

[2] 郑冲,甄志雷,杨国夫.半月板损伤修复与重建研究进展[J].医学研究杂志,2016,45(4):178-180.

[3] 张晨,杨自权.半月板损伤修复技术研究进展[J].实用骨科杂志,2015,22(8):718-720.

[4] 刘劲松,李智尧.关节镜下半月板部分切除术治疗中老年人内侧半月板损伤[J].中国骨伤,2014,27(8):631-634.

[5] 彭伟,李博.关节镜下半月板损伤治疗效果影响因素分析[J].创伤外科杂志,2014,16(2):137-139.

[6] 陈涛平,王云飞.关节镜治疗膝关节半月板损伤对 Lysholm 评分的影响[J].现代中西医结合杂志,2015,24(13):1425-1426.

[7] 金亚平,徐刚,金建华,等.关节镜治疗膝关节盘状半月板损伤的疗效及术后疼痛的危险因素分析[J].中华全科医学,2015,13(11):1796-1798.

[8] 孙建强.膝关节镜下手术治疗半月板损伤的临床效果[J].中国综合临床,2015,37(3):249-251.

[9] 胡远明.关节镜下半月板切除与半月板成形修复老年膝关节半月板损伤[J].中国组织工程研究,2016,20(5):35-36.

[10] 丁英奇,刘英飞,李耀华,等.关节镜手术联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗半月板损伤临床疗效观察[J].疑难病杂志,2014,12(1):85-87.

(收稿日期:2017-06-18 修回日期:2017-08-20)