

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.20.020

产后抑郁的危险因素分析及血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平变化的临床意义

吉文丽

复旦大学附属妇产科医院产科,上海 200433

摘要:目的 探讨产后抑郁的危险因素及血清脑源性神经营养因子(BDNF)、S100B 和神经肽 Y(NPY)水平在产后抑郁诊断中的效能。**方法** 将 2019 年 1 月至 2021 年 12 月在该院分娩的 176 例孕检无异常且正常分娩的产妇纳入研究,其中诊断为产后抑郁的产妇 40 例作为抑郁组,无产后抑郁的产妇 139 例作为对照组。比较两组产前、产后血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平,并对产后抑郁的危险因素进行单因素和多因素回归分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平用于产后抑郁诊断的效能。**结果** 产前,两组血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);产后 2 d 和产后 7 d,抑郁组血清 BDNF 和 NPY 水平较产前和对照组明显降低($P<0.05$),而血清 S100B 水平较产前和对照组明显升高($P<0.05$)。文化程度、产次、哺乳方式、家庭收入和夫妻关系与产后抑郁发生有关($P<0.05$),而年龄、体质指数(BMI)、吸烟、饮酒、分娩方式和新生儿性别与产后发生抑郁无关($P>0.05$)。多因素分析显示:产后 7 d 血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平异常是发生产后抑郁的独立危险因素($P<0.05$)。血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平用于产后抑郁的诊断具有较高的效能。三者联合检测的灵敏度为 89.2%,特异度为 95.7%;曲线下面积(AUC)为 0.975,明显大于各指标单独检测($P<0.05$),而三个指标单独检测的 AUC 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平异常是发生产后抑郁的独立危险因素,三者联合检测对产后抑郁有较高的诊断价值。

关键词:产后抑郁; 多因素分析; 脑源性神经营养因子; S100B; 神经肽 Y

中图分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)20-2820-04

Analysis of risk factors for postpartum depression and clinical significance of changes in serum BDNF, S100B and NPY levels

JI Wenli

Department of Obstetrics, Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200433, China

Abstract: Objective To investigate the risk factors of postpartum depression and the efficacy of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF), S100B and neuropeptide Y (NPY) levels in the diagnosis of postpartum depression. **Methods** A total of 176 puerperae who gave birth in the hospital from January 2019 to December 2021 were enrolled in the study. Among them, 40 puerperae diagnosed with postpartum depression were enrolled as the depression group, and 139 puerperae without postpartum depression were enrolled as the control group. The prenatal and postnatal serum BDNF, S100B and NPY levels were compared between the two groups, and the risk factors of postpartum depression were analyzed by univariate and multivariate regression analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the efficacy of serum BDNF, S100B and NPY levels in the diagnosis of postpartum depression. **Results** Before delivery, there was no significant difference in the levels of serum BDNF, S100B and NPY between the two groups ($P>0.05$). On the 2nd and 7th day after delivery, the levels of serum BDNF and NPY in the depression group were significantly lower than those in the prenatal and control groups ($P<0.05$), while the levels of serum S100B were significantly higher than those in the prenatal and control groups ($P<0.05$). Education level, parity, breastfeeding mode, family income and marital relationship were associated with postpartum depression ($P<0.05$), while age, BMI, smoking, drinking, mode of delivery and neonatal gender were not associated with postpartum depression ($P>0.05$). Multivariate analysis showed that abnormal levels of serum BDNF, S100B and NPY on

the 7th day postpartum were independent risk factors for postpartum depression ($P < 0.05$). Serum BDNF, S100B and NPY levels have high efficacy in the diagnosis of postpartum depression. The sensitivity of the combined detection was 89.2% and the specificity was 95.7%; the area under the curve (AUC) was 0.975, which was significantly greater than those of indicators tested alone ($P < 0.05$), while there was no statistical difference among the AUCs of the three indicators tested alone ($P > 0.05$). **Conclusion** Abnormal levels of serum BDNF, S100B and NPY are independent risk factors for postpartum depression, and the combined detection of the three has higher diagnostic value for postpartum depression.

Key words: postpartum depression; multivariate analysis; brain-derived neurotrophic factor; S100B; neuropeptide Y

产后抑制是产科产褥期发生的精神心理障碍性疾病,临床主要表现易哭、沮丧和易激惹等表现,随着疾病的加重甚至出现幻觉。在全球范围内产后抑郁的发生率为 8%~13%^[1]。产后抑郁不仅对产妇、家庭和儿童成长产生较大的消极影响,而且给亲属带来内心的伤害,给儿童的早期认知和心理情绪产生负面的影响^[2]。现对产后抑郁的发生机制仍不清楚,大多数学者认为是心理、生理、社会和环境的综合性作用产生的结果^[3-4]。神经内分泌因素在产后的抑郁的发病具有重要作用。脑源性神经营养因子(BDNF)与机体产生疼痛和抑郁等情绪变化具有密切关系,对产后抑郁具有一定的影响^[5]。S100B 是一种神经胶质细胞分泌的钙结合蛋白,在神经营养、修复和代谢的过程中具有重要作用^[6],是否与抑郁具有关系仍不清楚。神经肽 Y(NPY)是一种神经肽类物质,与调节情感相关的物质,具有抗抑郁和抗焦虑的作用^[7]。本课题组对产后抑郁的危险因素进行了分析,并探讨了血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平用于产后抑郁诊断的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2019 年 1 月至 2021 年 12 月在本院分娩的孕检无异常且正常分娩的产妇 176 例纳入研究。收集产妇各种对抑郁会产生影响的临床资料。所有研究对象均签署知情同意书和经医院伦理审核通过。纳入标准:资料齐全,包括产前体检,分娩和随访记录;患者均能独立完成问卷调查资料;年龄 22~40 岁。排除标准:单胎妊娠;孕前有精神病史;有妊娠合并症;脑部或者其他部位的器质性疾病;近期使用抗精神病相关的药物。采用爱丁堡妊娠产后抑郁量表(EPDS)于产后 2 d 和 3 d 分别对孕妇进行抑郁评估,评分量表总共有 10 个条目:自责、焦虑、应对、哭泣、失眠、兴趣、恐惧、自伤、心境和悲伤,每个条目分别给出 4 个等级,每个等级从无、偶尔、经常和总是出现频率分别赋予 0、1、2 和 3 分,EPDS \geq 13 分即诊断为产后抑郁。纳入研究的产妇中,诊断为产后抑郁的产妇 40 例作为抑郁组,无产后抑郁的产妇 139 例作

为对照组。

1.2 方法

1.2.1 临床资料的收集 每位产妇住院后均填写好本科室自制的表格,主要包括年龄、文化程度、吸烟、饮酒、产次、体质量指数(BMI)、家庭收入和夫妻关系。

1.2.2 血液标本的留取和检测 患者于产前、产后 2 d 和产后 7 d,分别留取肘部静脉血约 5 mL,放置在常温条件下,采用离心机离心后,取上清液放置在一 80 °C 的冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平,所有试剂盒均为北京贝尔生物工程股份有限公司产品,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 观察指标 比较两组产前、产后血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平;对产后抑郁发生的危险因素进行单因素和多因素分析;血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平用于产后抑郁诊断的效能。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验。计数资料用百分率或频数表示,组间比较采用 χ^2 检验。先对患发生抑郁的危险因素进行单因素分析,即抑郁组和对照组间进行 BDNF、S100B、NPY 水平及文化程度、产次、哺乳方式、家庭收入和夫妻关系等方面的比较。然后将单因素分析有统计学意义的项目进行 Logistic 分析(多因素分析)。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平用于产后抑郁诊断的效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间治疗前后血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平的比较 产前,两组血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);产后 2 d 和产后 7 d,抑郁组血清 BDNF 和 NPY 水平较产前和对照组明显降低($P < 0.05$),而 S100B 水平较产前和对照组明显升高($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 临床资料与产后抑郁的关系 文化程度、产次、

哺乳方式、家庭收入和夫妻关系与产后发生抑郁有关 ($P < 0.05$), 而年龄、BMI、吸烟、饮酒、分娩方式和新生儿性别与产后发生抑郁无关 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 1 两组治疗前后血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平的变化 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/mL}$)

组别	n	BDNF			S100B			NPY		
		产前	产后 2 d	产后 7 d	产前	产后 2 d	产后 7 d	产前	产后 2 d	产后 7 d
抑郁组	37	5.93±1.59	4.62±1.28*	3.86±0.91*	43.68±10.96	54.84±12.77*	63.11±13.55*	8.61±1.68	6.64±1.33*	5.16±1.28*
对照组	139	6.02±1.60	5.91±1.39*	5.88±1.52*	44.35±16.24	45.68±15.34*	43.38±12.12*	8.47±1.80	8.68±1.85	8.02±2.07*
t		0.309	5.095	10.253	0.236	3.335	8.574	0.417	6.269	10.437
P		0.757	<0.001	<0.001	0.813	<0.001	<0.001	0.677	<0.001	<0.001

注:与产前比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 临床指标与产后发生抑郁的多因素分析 将上述抑郁组和对照组间比较差异有统计学意义的项目,如产后 7 d 的血清学指标(BDNF、S100B 和 NPY)、文化程度、产次、哺乳方式、家庭收入和夫妻关系纳入抑郁发生危险因素的 Logistic 回归分析。血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平异常是产后发生抑郁的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 临床资料与产后抑郁的关系

指标	抑郁组 (n=37)	对照组 (n=139)	t/χ ²	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	29.97±4.17	28.79±4.53	1.434	0.153
文化程度[n(%)]			8.621	0.013
初中及以下	6(16.22)	31(22.30)		
高中	9(24.32)	62(44.60)		
大专及以上	22(59.46)	46(33.09)		
BMI(kg/m ²)	27.85±3.20	27.87±2.40	0.036	0.971
吸烟[n(%)]			1.649	0.199
有	5(13.51)	35(25.18)		
无	32(86.49)	104(74.82)		
饮酒[n(%)]			0.059	0.808
有	2(5.41)	4(2.88)		
无	35(94.59)	135(97.12)		
产次[n(%)]			31.110	<0.001
初产妇	33(89.19)	50(35.97)		
经产妇	4(10.81)	89(64.03)		
哺乳方式[n(%)]			18.309	<0.001
母乳喂养	5(13.51)	76(54.68)		
人工喂养	32(86.49)	63(45.32)		
分娩方式[n(%)]			0.669	0.413
阴道分娩	16(43.24)	73(52.52)		
剖宫产	21(56.76)	66(47.48)		
新生儿性别[n(%)]			0.842	0.359
男	20(54.05)	61(43.88)		
女	17(45.95)	78(56.12)		

续表 2 临床资料与产后抑郁的关系

指标	抑郁组 (n=37)	对照组 (n=139)	t/χ ²	P
家庭收入[n(%)]			14.153	<0.001
<10 万元	27(72.97)	51(36.69)		
≥10 万元	10(27.03)	88(63.31)		
夫妻关系			19.607	<0.001
好	5(13.51)	78(56.12)		
差	32(86.49)	61(43.88)		

2.4 血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平在预测产后发生抑郁的诊断效能 血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平用于产后抑郁的诊断具有较高的效能, 见表 4。得到 3 个指标联合检测的新变量方程 $Y = -1.21X_{\text{BDNF}} + 0.14X_{\text{S100B}} - 0.96X_{\text{NPY}} + 2.9$ 用于诊断。联合检测的灵敏度为 89.2%, 特异度为 95.7%; AUC 为 0.975, 明显高于单个指标 BDNF ($Z = 3.608, P < 0.05$)、S100B ($Z = 3.346, P < 0.05$) 和 NPY ($Z = 3.849, P < 0.05$), 而 3 个指标单独检测的 AUC 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

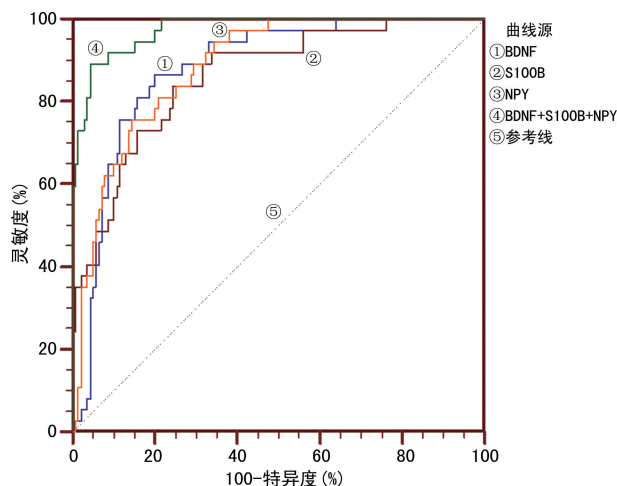


图 1 血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平用于产后抑郁诊断的 ROC 曲线

表 3 临床指标与发生产后抑郁的多因素分析

因素	回归系数	标准误差	Wald χ^2	P	OR	95%CI
BDNF 水平异常	-1.558	0.605	6.629	0.010	0.211	0.064~0.689
S100B 水平异常	0.158	0.071	4.899	0.027	1.171	1.018~1.347
NPY 水平异常	-1.272	0.532	5.728	0.017	0.280	0.099~0.794
文化程度	-0.497	1.899	0.069	0.793	0.608	0.015~25.143
产次	-20.335	14 126.77	<0.001	0.999	0.000	—
哺乳方式	8.261	27 229.80	<0.001	1.000	3 869.24	—
家庭收入	-3.194	14 731.95	<0.001	1.000	0.041	—
夫妻关系	-14.179	26 907.19	<0.001	1.000	0.000	—

注：—表示该项无数据。

表 4 血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平在预测发生产后抑郁的诊断效能

检测指标	截断值($\mu\text{g/mL}$)	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
BDNF	4.48	86.5	79.9	0.880	0.823~0.924
S100B	51.32	83.8	75.5	0.861	0.801~0.909
NPY	5.79	75.7	85.6	0.885	0.829~0.928
BDNF+S100B+NPY	—	89.2	95.7	0.975	0.939~0.992

注：—表示该项无数据。

3 讨 论

围生期产妇由于生产中消耗大量的能量,产后恢复需要一个较长的过程,此时情感较为脆弱和心理状态极易受到环境的影响,往往导致产妇出现抑郁的症状。在产后 6 个月内发生持续心境低落状态为产后抑郁,随着生活水平提高,社会压力增加,社会节奏变快,产后越来越多的患者出现心理状态不稳定的情况^[8]。产后抑郁的发生不仅影响产妇本人,对家庭和社会带来严重影响,同时对婴儿生长发育产生不利影响。产后抑郁发病比较隐匿,早期不易发现,被发现时已经很严重甚至出现自杀或者杀婴的行为,给家庭和社会安全带来严重威胁^[9]。因此,尽早诊断和治疗对于改善产后抑郁的临床结局具有重要临床意义。本组研究显示文化程度、产次、哺乳方式、家庭收入、夫妻关系、血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平与产后发生抑郁具有密切联系,而年龄、BMI、吸烟、饮酒、分娩方式和新生儿性别与产后发生抑郁无关。说明文化程度越高、初产妇、人工喂养、家庭收入越低、夫妻关系越差、血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平有可能是引起产后抑郁的重要因素。为了进一步确认是否是产后发生抑郁的独立因素,用多因素分析显示血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平是产后发生抑郁的独立因素,其中 BDNF 和 NPY 水平是发生抑郁的保护因素,而 S100B 水平是发生抑郁的危险因素。

本研究结果显示产后 2 d 和 7 d 血清 BDNF 水平较治疗前和对照组明显降低,说明产后抑郁患者血清 BDNF 水平出现明显降低。现已知 BDNF 是神经营

养因子家族中的代表,主要分布在中枢神经系统中,其对中枢海马和其他大脑部位具有营养和保护作用^[10]。在动物实验中证实 BDNF 可以通过 Ras 介导的信号通路对神经元具有保护作用,还可以通过神经营养通路的下游靶点,在调节神经可塑性、神经细胞的生长、分化和维持等具有重要调节作用,而且具有抗损伤和促进神经元的修复等作用^[11]。BDNF 对神经突触的可塑性具有明显的调节作用,抑郁症患者中枢神经系统突触的可塑性明显降低与 BDNF 水平降低有关^[12]。本研究结果中显示:血清 BDNF 水平在产后抑郁的患者中出现明显降低,而抗抑郁治疗后血清 BDNF 水平出现明显升高。本研究结果显示血清 BDNF<4.48 ng/mL 时,诊断产后抑郁的灵敏度为 86.5%,特异度为 79.9%,AUC 为 0.880,说明血清 BDNF 水平对产后抑郁具有重要的诊断价值。

本研究显示,血清 S100B 水平在产后 2 d 和 7 d 明显高于产前和对照组,说明血清 S100B 水平升高与产后抑郁的发生有关。S100B 是一种神经胶质细胞分泌的钙敏蛋白质,对神经细胞和神经信号传递具有调控作用,对神经细胞生长和修复具有重要作用,参与了精神疾病的发生、发展^[13]。血清 S100B 水平在抑郁症患者出现明显升高,是情感障碍的血清学标记物,有学者证实血清 S100B 水平与抑郁症的严重程度呈正相关^[14]。在一些研究中显示抑郁症和躁狂症患者血清 S100B 水平均出现明显升高,高水平的 S100B 水平能够降低机体抗氧化自由基的能力,并促进氧自由基对机体的损伤^[15]。本研究显示,当血清 S100B>

51.32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,在诊断发生产后抑郁的灵敏度为 83.8%,特异度为 75.5%,AUC 为 0.861,说明血清 S100B 水平对产后抑郁的诊断具有较高的诊断效能,为早期干预产后抑郁提供了依据。

本研究表明血清 NPY 水平产后 2 d 和 7 d 明显低于产前和对照组,说明血清 NPY 水平在产后抑郁者出现明显降低。NPY 是由 36 个氨基酸组成的活性多肽,在中枢神经系统中水平最高,尤其在下丘脑、海马、蓝斑和大脑皮质等情感相关的区域有关,通过与单胺类神经递质相互作用,通过神经元信号通路,参与情感产生过程^[16-17]。低表达 NPY 促进患者抑郁的发生,经治疗抑郁缓解后,血清 NPY 水平出现明显升高^[18]。本研究显示,NPY 以 5.79 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 为截断值时,在诊断产后抑郁的灵敏度为 75.7%,特异度为 85.6%,AUC 为 0.885,说明血清 NPY 水平对产后抑郁具有重要诊断价值。本研究显示,联合血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平用于诊断产后抑郁发生的灵敏度为 89.2%,特异度为 95.7%,AUC 为 0.975,明显高于 BDNF、S100B 和 NPY 单独检测,说明 3 个指标之间具有某种互补性,其具体机制需要进一步研究。

总之,血清 BDNF、S100B 和 NPY 水平异常是产后抑郁的独立危险因素,三者联合检测用于诊断产后抑郁具有较高的价值。

参考文献

- [1] SHOREY S, CHEE C, NG E D, et al. Prevalence and incidence of postpartum depression among healthy mothers: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 104: 235-248.
- [2] GHAEDRAHMATI M, KAZEMI A, KHEIRABADI G, et al. Postpartum depression risk factors: a narrative review[J]. *J Educ Health Promot*, 2017, 6: 60.
- [3] PAYNE J L, MAGUIRE J. Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2019, 52: 165-180.
- [4] THUL T A, CORWIN E J, CARLSON N S, et al. Oxytocin and postpartum depression: a systematic review[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 120: 104793.
- [5] LEE Y, KIM K H, LEE B H, et al. Plasma level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with postpartum depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 109: 110245.
- [6] 张秋君, 史云菊. 产后抑郁患者血清 S100B 和神经肽 Y 水平变化及临床意义[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(22): 1997-2002.
- [7] SHARMA A, REN X, ZHANG H, et al. Effect of depression and suicidal behavior on neuropeptide Y (NPY) and its receptors in the adult human brain: a postmortem study[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, 112: 110428.
- [8] ZHAO X H, ZHANG Z H. Risk factors for postpartum depression: an evidence-based systematic review of systematic reviews and meta-analyses[J]. *Asian J Psychiatr*, 2020, 53: 102353.
- [9] LI W, YIN P, LAO L, et al. Effectiveness of acupuncture used for the management of postpartum depression: a systematic review and meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 6597503.
- [10] GUINTIVANO J, SULLIVAN P F, STUEBE A M, et al. Adverse life events, psychiatric history, and biological predictors of postpartum depression in an ethnically diverse sample of postpartum women [J]. *Psychol Med*, 2018, 48(7): 1190-1200.
- [11] YANG Y, ZHAO S, YANG X, et al. The antidepressant potential of lactobacillus casei in the postpartum depression rat model mediated by the microbiota-gut-brain axis [J]. *Neurosci Lett*, 2022, 774: 136474.
- [12] GAO X, WANG J, YAO H, et al. Serum BDNF concentration after delivery is associated with development of postpartum depression: a 3-month follow up study [J]. *J Affect Disord*, 2016, 200: 25-30.
- [13] CARLIER A, BOERS K, VEERHUIS R, et al. S100 calcium-binding protein B in older patients with depression treated with electroconvulsive therapy [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 110: 104414.
- [14] OZCAN H, AYDIN N, AYDIN M D, et al. Olfactory bulbectomy and raphe nucleus relationship: a new vision for well-known depression model [J]. *Nord J Psychiatry*, 2020, 74(3): 194-200.
- [15] PAWLUSKI J L, BRAIN U, HAMMOND G L, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor effects on neural biomarkers of perinatal depression [J]. *Arch Womens Ment Health*, 2019, 22(3): 431-435.
- [16] STIERNBORG M, EFSTATHOPOULOS P, LENNARTSSON A, et al. Sirtuins and neuropeptide y downregulation in Flinders Sensitive Line rat model of depression [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2022, 34(2): 86-92.
- [17] 谢日华, 谢海艳, KREWSKI D, 等. 血浆神经递质浓度与产后抑郁症的关系 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(3): 274-281.
- [18] RANA T, BEHL T, SEHGAL A, et al. Exploring the role of neuropeptides in depression and anxiety [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, 114: 110478.