

老年抑郁症患者认知功能损害的随访研究

衣磊 于慧 崔维珍

【摘要】目的 探讨老年抑郁症患者抑郁症状与认知功能损害的关系及其对老年抑郁症转归的影响。方法以 2010 年 1 月 - 2011 年 12 月就诊于青岛市精神卫生中心的老年抑郁症患者为研究组 (SD 组 $n=64$) ,均符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(CCMD-3) ,选择同期于青岛大学附属医院进行健康体检的老年人为正常对照组 (NC 组 $n=60$) 。于基线期和 24 个月后进行颅脑 CT 检查和尿液中 AD7c - NTP 的含量检测 ,并采用汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 、简明精神状态评价量表 (MMSE) 、日常生活能力量表 (ADL) 评定抑郁等精神症状。结果 24 个月时 ,SD 组 HAMD 评分低于基线水平 ,但仍高于 NC 组 ($P<0.01$) ;SD 组 MMSE 评分低于基线水平及 NC 组 ($P<0.01$) ;24 个月时 ,SD 组患者尿中 AD7c - NTP 含量较基线期和 NC 组水平高 ($P<0.05$ 或 0.01) ;基线期 SD 组、NC 组 MMSE 评分均与受教育程度呈正相关 ($P<0.05$) 24 个月后 ,SD 组 MMSE 评分与受教育程度呈正相关 ($P<0.01$) ,与年龄、HAMD 评分呈负相关 ($P<0.01$) ,NC 组 MMSE 与受教育程度呈正相关 ($P<0.01$) ,与年龄呈负相关 ($P<0.01$) 。结论 老年抑郁症患者存在一定的认知功能损害 ,抑郁症状可能影响认知功能的恢复 ,可能是认知功能损害的危险因素。

【关键词】 老年抑郁症; 阿尔茨海默病; 阿尔茨海默病相关的神经丝蛋白; 认知功能

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10. 11886/j. issn. 1007-3256. 2015. 03. 012

Follow - up study of persistent cognitive impairment of senile depression

YI Lei ,YU Hui ,CUI Wei - zhen

Qingdao Mental Health Center , Department of geriatric Qingdao 266034 , China

【Abstract】Objective To investigate the relationship between the depressive symptoms of senile depression and cognitive impairment and to clarify its influence on the prognosis of senile depression. **Methods** We choosed the patients which visited Qingdao Mental Health Center from Jan 2010 to Dec 2011 as the senile depression group (SD $n=64$) ,All the patients meet the diagnosis standard of Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disease ,third edition (CCMD - 3) . The normal control group (NC $n=60$) contained normal mental state elderly people whict did health examination in the affiliated hospital of Qingdao University at the same time. The results of cranial computed tomography ,urinary AD7c - NTP levels ,Hamilton Depression Scale (HAMD) ,Mini - Mental State Examination (MMSE) ,Activities Daily Living Scale (ADL) were investigated in both two groups. After a 24 - month - follow up ,We repeat the tests above to detect the cognitive function and investigate the relationship between senile depression and Alzheimer's disease.

Results In patients with senile depression ,the score of HAMD 24 months later ,significantly decreased than the baseline ,and still was significantly higher than that of normal mental state elderly people ($P<0.01$) . The score of MMSE in SD group wsa significantly decreased than baseline level ,and also than that in NC group ($P<0.01$) . Compared with NC group ,the urinay AD7c - NTP levels was significantly higher in Senile depression group ($P<0.01$) ,and the urinay AD7c - NTP levels of patients with senile depression also higher than its baseline ($P<0.05$) . The score of MMSE showed positive related to the culture in both two groups (base line $P<0.05$, 24th month $P<0.01$) . At the end of 24th month ,the score of MMSE in SD group showed negative related to age and the score of HAMD (both $P<0.01$) ,while the score of MMSE showed negative related to age in NC group ($P<0.01$) . **Conclusion** Patients with senile depression have some cognitive impairment ,depression symptoms may affect the recovery of cognitive function. So we infer that depression may be a risk factor for cognitive impairment.

【Key words】 Senile depression; Alzheimer's disease; AD7c - NTP; cognitive function

老年抑郁症是以持续的抑郁心境为主要临床表

现的一类精神障碍。近年来我国老龄化程度加快 ,老年抑郁症的发病率逐年攀升 ,且症状常不典型 ,治疗复杂 ,预后相对不佳。老年抑郁症常伴轻度认知功能障碍 ,并与阿尔茨海默病 (AD) 的转化率关系密切^[1]。AD 的核心症状为认知功能缺损 ,可涉及定

项目基金: 青岛卫生局医药科研计划 (2008 - WSZD111)

作者单位: 266034 青岛市精神卫生中心老年一科

通信作者: 崔维珍 ,E - mail: cwz_3055966@163.com

向力、学习、记忆、计算、理解、判断、语言、视空间结构等多方面的功能,其认知功能的损害,将逐渐影响患者日常生活能力及社会功能,多数患者会伴有精神、行为症状及人格改变,已成为导致成年人死亡的第四大元凶^[2]。老年抑郁症和阿尔茨海默病是两类常见的危害老年人健康的精神障碍,两者之间可能存在着共同的病理改变^[3],其预后差、死亡率高,给患者自身、家庭及社会带来了严重的经济和精神负担。基于以上,本研究通过检测老年抑郁症患者与正常老年人基线期及随访 24 个月后的影像学指标、尿液中 AD7c - NTP 的表达水平,通过精神神经评定量表评定其认知变化,探讨老年抑郁症患者抑郁症状与认知功能损害之间的关系及其对老年抑郁症转归的影响,以期对 AD 的早期预测和诊断提供理论基础。

1 对象与方法

1.1 对象 以 2010 年 1 月 - 2011 年 12 月就诊于青岛市精神卫生中心的老年抑郁症患者为研究组 (SD 组 $n = 64$),均符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disease, third edition, CCMD - 3)。选择同期于青岛大学附属医院进行健康体检的老年人为正常对照组 (NC 组 $n = 60$)。两组年龄 60 ~ 70 岁,排除脑器质性疾病、严重躯体疾病以及一级亲属中存在抑郁症、轻度认知功能障碍 (Mild Cognitive Impairment, MCI) 或痴呆的患者。所有入组患者均签署知情同意书,内容包括告知实验组患者实验过程、随访时间、目前诊断、治疗方案、预后及药物可能发生副作用;告知对照组受试者实验过程、随访时间以及可能出现的转归。随访 24 个月后 SD 组脱落 3 例,NC 组脱落 2 例。SD 组患者 61 例,男性 18 例、女性 43 例;平均年龄 (66.57 ± 2.05) 岁;受教育程度:小学 33 例、初中 28 例。NC 组 58 例,男性 22 例、女性 36 例;平均年龄 (65.97 ± 2.26) 岁;受教育程度:小学 27 例、初中 31 例。两组受试者之间年龄、性别构成、受教育程度比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究获得青岛市精神卫生中心伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 检测指标及方法 对完成入组的受试者进行影像学检查、尿液 AD7c - NTP 含量的测定、精神

神经评定量表的测定,包括汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Scale, HAMD)、简明精神状态评价量表 (Mini Mental State Examination, MMSE) 及日常生活能力量表 (Activity of Daily Living Scale, ADL)。24 个月后再次进行随访调查,重复测查以上项目及 SD 组病情演变等情况。根据美国国立神经病、语言障碍和卒中研究院 (NINCDS) - 阿尔茨海默病和相关疾病学会 (ADRDA) 的诊断标准^[4]以明确诊断罹患阿尔茨海默病的人数,并测算其发病率。所有研究对象的测评均由 2 名高年资主治医师独立评定,一致性检验 Kappa 值 = 0.87。

1.2.2 尿液标本收集及 AD7c - NTP 含量的测定

留取受试者晨尿的中段尿,经尿液分析测定合格后,将标本进行离心 (400r/min, 离心 5min),以微量加样器吸取上清液,加入 2ml 的 EP 管内,置于 -20℃ 冰箱冻存待测。从取尿到存入冰箱在 2h 内完成。以酶联免疫吸附实验 (ELISA) 测定尿液标本中 AD7c - NTP 的含量。所用人 AD7c - NTP 酶联免疫检测试剂盒为武汉华美生物公司生产 (NO. CSB - EQ027774HU),酶标仪为澳大利亚 Tencan 公司生产,GENIOS 型。

1.3 统计方法 采用 SPSS17.0 进行分析,两组间 AD 发病率比较采用 χ^2 检验,量表评分及尿 AD7c - NTP 含量的两组间比较采用成组 t 检验,基线期和随访 24 个月的比较采用配对 t 检验,各因素的相关性采用 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AD 的诊断及发病率 基线期两组受试者均无脑萎缩,随访 24 个月后,SD 组出现脑萎缩 8 例,NC 组出现脑萎缩 6 例,两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。最终 SD 组确诊 AD 患者 5 例,发病率为 8.19%;NC 组确诊 AD 患者 2 例,发病率为 3.45%。

2.2 两组精神神经评定量表评分比较 基线期 SD 组 HAMD 评分高于 NC 组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。24 个月时,SD 组 HAMD 评分低于基线水平,但仍高于 NC 组 ($P < 0.01$);24 个月时,SD 组 MMSE 评分低于基线水平及 NC 组 ($P < 0.01$),ADL 评分与基线期和 NC 组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组精神神经评定量表评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组 别	HAMD 评分		<i>t</i>	<i>P</i>
	基线期	随访 24 个月		
SD 组(<i>n</i> = 61)	25.87 ± 2.25	15.54 ± 1.61	29.129	0.000
NC 组(<i>n</i> = 58)	6.72 ± 1.66	7.24 ± 1.14	-1.952	0.054
<i>t</i>	52.898	32.563	-	-
<i>P</i>	0.000	0.000	-	-

组 别	MMSE 评分		<i>t</i>	<i>P</i>
	基线期	随访 24 个月		
SD 组(<i>n</i> = 61)	24.77 ± 1.20	23.90 ± 1.39	3.697	0.000
NC 组(<i>n</i> = 58)	25.15 ± 1.09	24.93 ± 1.06	1.125	0.263
<i>t</i>	-1.826	-4.536	-	-
<i>P</i>	-1.826	0.000	-	-

组 别	ADL 评分		<i>t</i>	<i>P</i>
	基线期	随访 24 个月		
SD 组(<i>n</i> = 61)	14.56 ± 1.00	14.47 ± 0.94	0.464	0.644
NC 组(<i>n</i> = 58)	14.32 ± 0.66	14.41 ± 0.82	-0.625	0.533
<i>t</i>	1.478	0.380	-	-
<i>P</i>	0.142	0.704	-	-

2.3 尿液中 AD7c - NTP 含量比较 两组基线期尿 AD7c - NTP 的含量分别为(1.30 ± 0.51) ng/ml、(1.14 ± 0.40) ng/ml 24 个月时分别为(1.47 ± 0.41) ng/ml、(1.22 ± 0.36) ng/ml。SD 组 24 个月时尿中的 AD7c - NTP 含量较基线期、NC 组水平高,差异有统

计学意义($t = -2.057, 3.529 P < 0.05$ 或 0.01)。

2.4 相关分析 基线期两组 MMSE 评分均与受教育程度呈正相关,随访 24 个月时 SD 组 MMSE 评分与年龄、HAMD 评分呈负相关,NC 组 MMSE 评分与年龄呈负相关。见表 2。

表 2 相关分析

组 别	相关系数(<i>r</i>)				
	年龄	受教育程度	HAMD 评分	ADL 评分	AD7c - NTP
SD 组 基线期 MMSE 评分	-0.062	0.288 ^a	-0.127	-0.008	-0.109
随访 24 个月 MMSE 评分	-0.365 ^b	0.551 ^b	-0.342 ^b	-0.112	-0.167
NC 组 基线期 MMSE 评分	-0.049	0.305 ^a	-0.147	-0.082	-0.067
随访 24 个月 MMSE 评分	-0.417 ^b	0.348 ^b	-0.183	-0.048	-0.127

注: ^a $P < 0.05$ ^b $P < 0.01$ 。

3 讨 论

目前老年人群中普遍存在抑郁情绪和认知功能损害,多为共病同时发生,且两者之间的关系复杂,未有明确结论。老年抑郁症和阿尔茨海默病(AD)的发病率随年龄的增长而增加,且逐年攀升,年龄 > 70 岁的老年人中有 22.3% 存在不同程度的抑郁障碍,年龄 < 70 岁的老年人则有 12.9% 存在抑郁障碍。AD 是一种进行性神经退行性疾病,主要表现为痴呆症状,占有痴呆总数的 50% ~ 60%,AD 早期症状比较隐

匿,进展缓慢且进行性加重,确诊一般历时 3 年左右,其认知功能的损害将逐渐影响患者日常生活能力及社会功能,多数患者会伴有精神、行为症状及人格改变。目前确诊主要参考临床表现和颅脑 CT、磁共振等影像学检查以及精神神经量表评定结果等,其准确率仅为 70%。AD 带来的社会、家庭负担较重,迄今尚无有效治疗方法,故早发现、早干预、早治疗显得尤为重要。AD 患者在发病早期常出现抑郁症状,老年期抑郁症与 AD 的相关性研究目前已引起学者的广泛关注。有研究认为,抑郁可以增加临床 AD 的发病

风险,可能是 AD 的前驱症状,同时,抑郁也是 AD 病理改变所产生的症状之一,抑郁症状经常出现于 AD 患者,伴认知损害的抑郁症患者发展成 AD 的比率(15%)也远高于一般老年人(约 2%),最终许多老年抑郁症会进展为 AD^[5-6]。

本研究以老年抑郁症患者及正常老年人为研究对象,通过 24 个月的随访,测定其影像学资料、精神神经评定量表和尿液中 AD7c-NTP 的含量。AD7c-NTP 属于跨膜磷蛋白的一种,分子量 41kD,只表达于神经元,大量存在于 AD 患者脑中的神经元纤维缠结中,而在其他器官则没有表达^[7-8]。AD7c-NTP 的表达水平仅在 AD 患者的脑组织、脑脊液及尿液中选择性升高,且与疾病的严重程度呈正相关^[9]。Levy 等^[10]发现,ELISA 法检测尿液中 AD7c-NTP 含量,对于 AD 诊断的灵敏度达到 90%,特异性达到 91%。本课题组先前的研究发现,AD7c-NTP 的表达水平与 AD 存在相关性,故选取该指标作为评判探讨 AD 发病的指标之一。本研究结果显示:随访 24 个月后,SD 组患者经 SSRI 类抗抑郁药治疗后,HAMD 评分下降,提示 SD 组的抑郁水平降低,但同时其 MMSE 评分较基线期低,Spearman 相关性分析显示,SD 组的 MMSE 评分与年龄、HAMD 评分呈负相关。提示:老年抑郁症患者存在一定的认知功能损害,经过系统抗抑郁治疗后,其认知功能水平仍低于正常,并呈逐渐加重趋势,抑郁症状影响了认知功能的恢复,推断抑郁可能是认知功能损害的危险因素,与国内外有关研究结果一致。有研究表明^[11],约 35% 的老年抑郁症患者具有认知功能损害,伴认知损害的抑郁症患者在症状消失后,23% 的患者认知功能完全恢复,34% 的患者认知功能无明显变化,43% 的患者仍存在认知功能损害。抑郁可以是认知功能下降的表现,也可以是 AD 的早期症状,抑郁症状的严重程度可预测老年人认知功能的下降^[12]。本研究中两组受试者影像学改变差异无统计学意义,65 岁以上的正常老年人痴呆发病率为 3.45%,本研究中正常老年人 AD 发生的比率略高于国外研究结果^[13],这可能与本研究的样本量较少有关,但亦说明两者可能有某种程度的联系,SD 和 AD 呈现共病现象。SD 患者尿液中 AD7c-NTP 含量较正常老年人高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。24 个月随访结束后,SD 患者尿液中 AD7c-NTP 含量较基线时高。本研究发现,尿液中 AD7c-NTP 含量随着受试者年龄的增长而升高,但与 HAMD 及 MMSE 评分未呈现显著性相关性。这可能与随访时间较短及样本量较少有关,加之该方法对诊断 AD 的灵敏度及特异性无法达到 100%,故尿液中 AD7c-NTP 含量与认知水平的相关性有待进一步研究。

影响老年抑郁症患者认知功能的因素较多,如

受教育年限、性别、年龄、是否合并躯体疾病、抑郁症的病程及治疗药物、疗程等。尽管入组前尽可能的减少各种影响因素对本研究结果的干扰,但本研究样本量相对较少,所患疾病的严重程度等存在一定的差异,所用神经心理测验涉及范围小,抗抑郁治疗的持续时间不同,随访时间相对较短等,可能对研究结果产生影响。关于老年抑郁症是否有增加 AD 患病率的风险,也有待进一步研究。

本研究结果提示,老年抑郁症患者存在一定的认知功能损害,抑郁症状影响了认知功能的恢复,与 AD 的发病有一定的相关性,由此推断,抑郁可能是认知功能损害的危险因素。如果能对两者及早识别,在抗抑郁治疗的同时,对认知功能障碍进行积极干预,将能预防或延缓 AD 的发生,这为 AD 的早期诊断提供了新的临床思路及临床应用前景。

参 考 文 献

- [1] Dranovsky A, Hen R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(12): 1136-1143.
- [2] 陶国枢, 张京立. 老年期痴呆研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 1998, 18(1): 57-60.
- [3] Korczyn AD, Halperin I. Depression and dementia [J]. *J Neurol Sci* 2009, 283(1-2): 139-142.
- [4] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria [J]. *Lancet Neurol* 2007, 6(8): 734-746.
- [5] 张涌, 王荫华. 阿尔茨海默病患者的抑郁症 [J]. *中国康复理论与实践* 2004, 10(3): 144-146.
- [6] Ritchie K, Gilham C, Ledésert B, et al. Depressive illness, depressive symptomatology and regional cerebral blood flow in elderly people with sub-clinical cognitive impairment [J]. *Age Ageing*, 1999, 28(4): 385-391.
- [7] Kahle PJ, Jakowec M, Teipel SJ, et al. Combined assessment of tau and neuronal thread protein in Alzheimer's disease CSF [J]. *Neurology* 2000, 54(7): 1498-1504.
- [8] Monte SM, Ghanbari K, Frey WH, et al. Characterization of the AD7c-NTP cDNA expression in Alzheimer's disease and measurement of a 41-kD protein in cerebrospinal fluid [J]. *J Clin Invest* 1997, 100(12): 3093-3104.
- [9] Iwatsubo T. Amyloid beta protein in plasma as a diagnostic marker for Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging* 1998, 19(2): 161-163.
- [10] Levy S, McConville M, Lazaro GA, et al. Competitive ELISA studies of neural thread protein in urine in Alzheimer's disease [J]. *J Clin Lab Anal* 2007, 21(1): 24-33.
- [11] Gedda YE, Knopman DS, Mrazek DA, et al. Depression, apolipoprotein E genotype and the incidence of mild cognitive impairment [J]. *Arch Neurol* 2006, 63(3): 435-440.
- [12] Tsuno N, Homma A. What is the association between depression and Alzheimer's disease [J]. *Expert Rev* 2009, 9(11): 1167-1176.
- [13] Snowden J, Lane F. The prevalence and outcome of depression and dementia in Botany's elderly population [J]. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001, 16(3): 293-299.

(收稿日期: 2015-03-17)