

论著·临床

老年抑郁症患者认知功能损害与血清皮质醇的关系研究

钟笑梅, 吴章英, 王艳华, 陈 贲, 彭 琪, 陈辛茹, 张蔚茹, 欧阳聪,
胡国艳, 林裕龙, 陈建平, 李含秋, 施海珊, 宁玉萍

(广州医科大学附属脑科医院, 广州市惠爱医院, 广东 广州 510370)

通信作者: 宁玉萍 E-mail: ningjenny@126.com

【摘要】目的 探讨老年抑郁症(LLD)患者认知功能损害与血清皮质醇水平的关系。**方法** 纳入 LLD 认知损害患者 35 例、LLD 认知正常患者 14 例、正常对照组 25 例,采用汉密尔顿抑郁量表 17 项版(HAMD-17)和简易智能状态评价量表(MMSE)分别评定抑郁症状和总体认知功能,采用化学发光微粒子免疫法测定血清皮质醇浓度。**结果** LLD 认知损害患者的血清皮质醇水平高于 LLD 认知正常者 [11.83 ± 4.70 ug/dL vs. (8.21 ± 3.64) ug/dL, $P < 0.01$]。LLD 发作期伴认知损害者 [11.6 ± 4.6 ug/dL]、LLD 恢复期伴认知损害者 [12.4 ± 5.2 ug/dL]血清皮质醇水平均高于 LLD 恢复期认知正常者 [8.5 ± 3.7 ug/dL]及正常对照组 [8.6 ± 4.3 ug/dL] (P 均 < 0.05)。**结论** 伴有认知损害的 LLD 患者,无论是处于发作期还是恢复期,血清皮质醇水平均升高。皮质醇水平可能是影响 LLD 患者认知功能的重要因素。

【关键词】 老年抑郁症; 认知损害; 发作期; 恢复期; 皮质醇

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.02.006

Correlation of cognitive impairment in late-life depression patients and cortisol levels

ZHONG Xiao-me, WU Zhang-ying, WANG Yan-hua, CHEN Ben, PENG Qi, CHEN Xin-ru, ZHANG Wei-ru,
OUYANG Cong, HU Guo-yan, LIN Yu-long, CHEN Jian-ping, LI Han-qiu, SHI Hai-shan, NING Yu-ping*

(The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Huiai Hospital, Guangzhou 510370, China)

* Corresponding author: NING Yu-ping, E-mail: ningjenny@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the association between cognitive impairment and levels of serum cortisol in patients with late-life depression (LLD). **Methods** We included 35 LLD patients with cognitive impairment, 14 LLD patients without cognitive impairment and 25 normal controls. The Hamilton Depression Scale-17 item (HAMD-17) and Mini Mental State Examination (MMSE) were used to assess the severity of depressive symptoms and the cognitive function, respectively. Serum cortisol levels were measured by radioimmunoassay. **Results** Serum cortisol levels in LLD patients with cognitive impairment were significantly higher than those in LLD patients without cognitive impairment and normal controls (All $P < 0.01$). LLD patients with cognitive impairment in episode stage and those in remitted stage showed significantly higher serum cortisol levels than LLD patients without cognitive impairment in remitted stage and normal controls (All $P < 0.05$). **Conclusion** The findings suggest that, in both episode and remitted stages, LLD patients with cognitive impairment show increased serum cortisol levels. High cortisol level might be associated with impaired cognitive function in LLD patients.

【Key words】 Late-life depression; Cognitive impairment; Episode stage; Remitted stage; Cortisol

老年抑郁症(Late-life Depression, LLD)是影响老年人精神健康和生活质量的常见疾病。LLD 是指存在于老年人(年龄 ≥ 60 岁)这一特定人群的抑郁症^[1],包括早发性抑郁症在老年期复发或持续至老年期,及首次发作时年龄 ≥ 60 岁的老年期晚发性抑

郁症。LLD 患病率高,据世界卫生组织统计,LLD 患者占老年人口总数的 7% ~ 10%,在养老托护机构中甚至高达 14% ~ 42%^[2],且 LLD 患者常伴有认知功能障碍^[3-4],预后较差^[5]。LLD 伴认知损害患者是痴呆的高危人群^[6],不但在发作期常有记忆力下降表现,甚至在进入恢复期后,仍有 45% ~ 60% 的患者存在持续认知功能损害^[7-10]。已有研究显示,在 LLD 的发生、发展,甚至在抑郁症状缓解的情况

项目基金:国家自然科学基金面上项目(81571333);广州市科技计划项目 2015 年科学研究专项(1563000496);广州市医药卫生科技项目(20141A011044)

下,存在损害患者认知功能的因素^[11]。

下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal,HPA)轴功能失调是抑郁障碍重要的神经病理机制。负性生活事件与LLD的发病密切相关^[12],LLD患者HPA轴功能亢进较非老年抑郁症患者更为明显^[13],表现为脑脊液促肾上腺皮质激素释放因子水平升高,垂体和肾上腺素活性增强,皮质醇分泌增多。糖皮质激素升高对海马神经元存在毒性作用^[13]。海马是记忆和情感的中枢,海马神经元损害将引起记忆和情感障碍^[14-15]。因此,皮质醇水平升高可能与LLD患者认知损害存在密切关系。本研究纳入LLD患者并分析其血清皮质醇水平与认知功能的关系,以探索LLD患者认知损害的潜在影响因素。

1 对象和方法

1.1 对象

LLD患者入组标准:为2014年6月-2015年8月在广州医科大学附属脑科医院就诊的患者,由精神科副主任或以上医师确诊后入组。入组标准:①年龄≥60岁;②符合《精神障碍诊断与统计手册(第4版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth edition,DSM-IV)重性抑郁障碍诊断标准,且在60岁后有抑郁发作;③近一年内无电休克治疗史。排除标准:①符合DSM-IV轴I任一其他诊断标准;②甲状腺功能减退、维生素B₁₂缺乏、叶酸缺乏、梅毒感染;③患心、肝、肾等重大躯体疾病不能耐受本研究;④中枢神经系统感染、中风、脑积水、脑肿瘤等神经系统疾病;⑤符合痴呆的诊断标准。

根据简易智能状态评价量表(Mini-Mental State Examination,MMSE)评分将LLD患者分为LLD认知损害组和LLD认知正常组。LLD认知损害组入组标准:MMSE评分文盲≤17分、小学≤20分、中学或以上≤24分;如LLD患者MMSE评分文盲>17分、小学>20分、中学或以上>24分,则进一步行详细认知功能检查,对符合Petersen研究组制定的轻度认知功能障碍的诊断标准者纳入LLD认知损害组。LLD认知正常组入组标准:MMSE评分文盲>17分、小学>20分、中学或以上>24分,且不符合Petersen研究组制定的轻度认知功能障碍的诊断标准。对照组来自社区招募的健康老人,入组标准:①

认知功能正常;②无严重躯体疾病史;③汉密尔顿抑郁量表17项版(Hamilton Depression Scale-17 item,HAMD-17)评分≤7分;④无精神或神经系统疾病史;⑤无酒精和药物滥用史,无精神疾病家族史;⑥无中枢神经系统感染、中风、脑积水、脑肿瘤等神经系统疾病。

共纳入LLD患者49例,正常对照组25例。LLD患者中,认知损害组35例,认知正常组14例。本研究经广州医科大学附属脑科医院伦理委员会批准,所有被试入组前签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 神经心理测评

量表评定由经过统一培训的精神科、神经科研究生完成。采用HAMD-17评定抑郁症状,采用MMSE评定总体认知功能。对正常对照组及能完成多维度神经心理测验的LLD患者,使用Rey听觉词语记忆测试(RAVMT)、词语流畅性测验(VFT)、Boston命名测验、数字广度测验(DST)、符号数字模式测验(SDMT)、画钟测验(CDT)、连线测试(TMT)、Stroop色词测验评定记忆、语言、注意、视空间及执行功能。

1.2.2 血液标本采集

于9:00-10:00真空促凝管抽取肘静脉血,在4℃离心机3000 r/min离心15 min,分离出血清后于-80℃冰箱储存,批量待检。

1.2.3 血清皮质醇测定

采用ABBOTT的i1000SR全自动化学发光分析仪(美国雅培公司),使用雅培ARCHITECT皮质醇测定试剂盒,以化学发光微粒子免疫法测定血清皮质醇浓度,严格按照说明书操作。

1.3 统计方法

采用Epidata3.10建立数据库,进行资料二次录入。采用SPSS17.0进行统计分析。正态分布计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示。三组间的比较主要采用单因素方差分析(One-way Analysis of Variance,ANOVA),多重比较采用LSD检验。相关分析使用Pearson相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$,双侧检验。

2 结 果

2.1 LLD 认知损害组、认知正常组和正常对照组比较

LLD 认知损害组、LLD 认知正常组、正常对照组三组间年龄、性别、受教育年限差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。LLD 认知损害组 HAMD - 17 评分、

血清皮质醇浓度均高于 LLD 认知正常组及正常对照组 (P 均 <0.01) ,MMSE 评分低于 LLD 认知正常组及正常对照组 (P 均 <0.01)。LLD 认知正常组与正常对照组间 HAMD - 17 评分、MMSE 评分、血清皮质醇水平差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。见表 1。

表 1 三组人口学资料、HAMD - 17、MMSE 评分及血清皮质醇水平比较

组 别	年龄 (岁)	性别 (男/女)	受教育年限 (年)	HAMD - 17 评分(分)	MMSE 评分(分)	血清皮质醇 水平 (ug/dL)
LLD 认知损害组 ($n=35$)	67.6 ± 6.8	11/24	8.2 ± 4.5	10.9 ± 7.8 ^{ab}	20.5 ± 6.1 ^{ab}	11.8 ± 4.7 ^{ab}
LLD 认知正常组 ($n=14$)	66.5 ± 5.8	4/10	9.8 ± 3.7	4.1 ± 3.0	26.7 ± 2.0	8.2 ± 3.6
正常对照组 ($n=25$)	66.4 ± 6.0	11/14	10.3 ± 3.3	1.4 ± 1.6	27.0 ± 1.9	8.6 ± 4.3
F/χ^2	0.339	1.338	2.229	22.181	19.020	6.399
P	0.714	0.512	0.115	<0.01	<0.01	0.003

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.01$;与 LLD 认知正常组比较,^b $P < 0.01$

2.2 LLD 发作期认知损害组、LLD 恢复期认知损害组和认知正常组及正常对照组比较

以 HAMD - 17 评分 ≤ 7 分为抑郁恢复期标准,将 49 例 LLD 患者分组,其中恢复期患者 22 例,发作期患者 27 例。结合神经心理评定的结果,将 LLD 患者分为如下四组,LLD 发作期认知损害组 ($n=24$)、LLD 发作期认知正常组 ($n=3$)、LLD 恢复期认知损害组 ($n=11$)、LLD 恢复期认知正常组 ($n=11$)。鉴于 LLD 发作期认知正常例数少,未纳入进一步的统计。

四组间年龄、性别、受教育年限差异无统计学意

义 (P 均 >0.05)。四组 HAMD - 17 评分、MMSE 评分差异有统计学意义 (P 均 <0.01)。LLD 发作期认知损害组 HAMD - 17 评分高于 LLD 恢复期认知损害组、LLD 恢复期认知正常组及正常对照组 (P 均 <0.01) ,LLD 发作期认知损害组、LLD 恢复期认知损害组 MMSE 评分均低于 LLD 恢复期认知正常组及正常对照组 (P 均 <0.01) ,四组间血清皮质醇水平比较差异有统计学意义 ($P=0.014$)。LLD 发作期认知损害组、LLD 恢复期认知损害组的血清皮质醇水平均高于 LLD 恢复期认知正常组及正常对照组 (P 均 <0.05)。见表 2。

表 2 四组人口学资料、HAMD - 17、MMSE 评分及血清皮质醇水平比较

组 别	年龄 (岁)	性别 (男/女)	受教育年限 (年)	HAMD - 17 评分(分)	MMSE 评分(分)	血清皮质醇 水平 (ug/dL)
LLD 发作期认知损害 ($n=24$)	66.3 ± 6.1	8/16	8.1 ± 4.6	14.8 ± 6.2 ^{bde}	20.3 ± 6.3 ^{bd}	11.6 ± 4.6 ^{ac}
LLD 恢复期认知损害 ($n=11$)	70.6 ± 7.7	2/9	8.4 ± 4.6	2.6 ± 1.6	21.0 ± 5.9 ^{bd}	12.4 ± 5.2 ^{ac}
LLD 恢复期认知正常 ($n=11$)	66.1 ± 5.8	3/8	9.1 ± 3.4	3.6 ± 1.9	27.2 ± 1.9	8.5 ± 3.7
正常对照组 ($n=25$)	66.4 ± 6.0	11/14	10.3 ± 3.3	1.4 ± 1.6	27.0 ± 1.9	8.6 ± 4.3
F/χ^2	1.424	2.573	1.381	57.491	12.292	3.821
P	0.243	0.462	0.257	<0.01	<0.01	0.014

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与 LLD 恢复期认知正常组比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;与 LLD 恢复期认知损害组比较,^e $P < 0.01$

2.3 相关分析

所有 LLD 样本纳入相关分析。LLD 患者的血清皮质醇水平与 MMSE 评分无显著相关($r = -0.171$, $P = 0.141$)。见图 1。血清皮质醇水平与 HAMD-17 评分呈正相关($r = 0.304$, $P = 0.034$)。见图 2。HAMD-17 评分与 MMSE 评分呈负相关($r = -0.307$, $P = 0.034$)。见图 3。

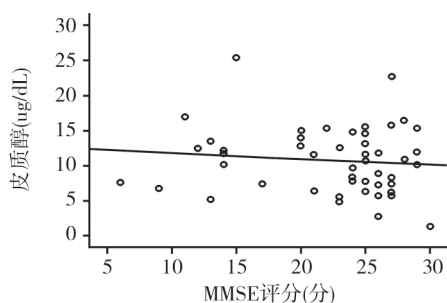


图 1 LLD 患者血清皮质醇水平与 MMSE 评分的相关分析

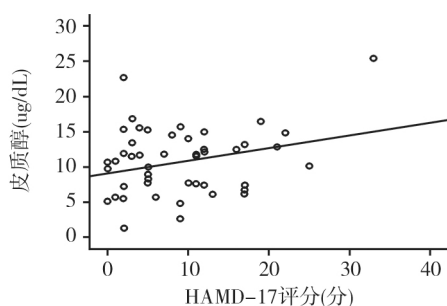


图 2 LLD 患者血清皮质醇水平与 HAMD-17 评分的相关分析

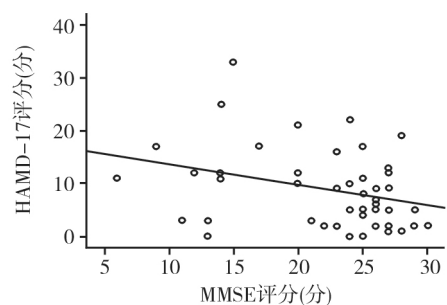


图 3 LLD 患者 HAMD-17 评分与 MMSE 评分的相关分析

3 讨 论

LLD 患者认知损害发生率高,但其可能的影响因素未完全明确。本研究结果提示,LLD 伴认知损害者血清皮质醇水平升高,不但是发作期的患者,即使是进入了恢复期的患者,伴认知损害者血清皮质醇水平也升高。

本研究发现,LLD 伴认知损害的患者血清皮质

醇浓度高于无认知损害者。动物实验研究证明,高皮质醇血症不但可促进转基因阿尔茨海默病大鼠的 β 淀粉样蛋白形成及神经元纤维缠结产生^[16],还可加重海马锥体神经元的兴奋毒性,抑制齿状回神经的颗粒细胞产生,导致海马依赖的空间记忆受损^[17]。糖皮质激素长期处于较高水平,将影响认知功能。有研究表明,皮质醇浓度较高的 LLD 患者,MMSE 评分显著低于皮质醇浓度较低者^[10]。抑郁症患者尿液中的皮质醇水平与分类测验的错误数显著相关^[18]。本研究相关分析发现,LLD 患者血清皮质醇水平越高,抑郁症状越严重,而抑郁症状严重者认知损害越重。抑郁相关的高皮质醇血症,可能是抑郁症认知损害的重要影响因素^[18]。

抑郁症患者 HPA 轴功能亢进通常为状态依赖性,病情缓解后大部分患者的 HPA 轴功能逐步恢复正常。Appelhof 等^[19]研究发现,部分处于恢复期的抑郁症患者在进行地塞米松/促肾上腺皮质激素释放激素试验时,HPA 轴仍处于高反应状态,皮质醇分泌明显增强,这些患者抑郁复发的机率也增高^[15]。也有研究表明,恢复期 LLD 患者皮质醇浓度略有下降,但与发作期相比并无显著性差异^[20]。本研究结果显示,认知功能正常的恢复期 LLD 患者,血清皮质醇水平在正常范围,而伴有认知损害的恢复期 LLD 患者,血清皮质醇水平升高,与发作期患者间并无差异,提示恢复期 LLD 患者的血清皮质醇水平与认知功能损害密切相关。恢复期 LLD 患者持续认知损害可能与血清皮质醇水平持续升高有关。

本研究显示,LLD 患者无论是发作期还是恢复期,存在认知损害时血清皮质醇水平均升高,高皮质醇水平可能是 LLD 认知损害的重要影响因素。本研究 LLD 发作期认知功能正常患者例数少,未能明确认知功能正常的 LLD 发作期患者皮质醇水平特点。本研究为横断面研究,在将来的研究中,需进一步扩大样本量,进行前瞻性研究,明确血清皮质醇水平对 LLD 患者的认知损害是否具有预测作用,并结合神经影像技术和动物实验,进一步阐明皮质醇在 LLD 恢复期持续认知损害中的可能机制。

参考文献

- [1] Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia [J]. Nat Rev Neurol, 2011, 7(6): 323-331.
- [2] Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults [J]. Annu Rev Clin Psychol, 2009, 5: 363-389.
- [3] 谭庆荣. 老年期抑郁的特点及治疗 [J]. 中华精神科杂志,

- 2013, 46(3): 180-181.
- [4] 侯正华,袁勇贵,柏峰,等. 老年抑郁症恢复期患者白质长纤维束完整性与认知功能改变的随访研究[J]. 中华精神科杂志, 2014, 47(1): 12-16.
- [5] 夏仲. 老年抑郁症的治疗进展[J]. 四川精神卫生, 2014, 27(3): 291-293.
- [6] Diniz BS, Sibille E, Ding Y, et al. Plasma biosignature and brain pathology related to persistent cognitive impairment in late-life depression[J]. Mol Psychiatry, 2015, 20(5): 594-601.
- [7] Yeh YC, Tsang HY, Lin PY, et al. Subtypes of mild cognitive impairment among the elderly with major depressive disorder in remission[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2011, 19(11): 923-931.
- [8] Bhalla RK, Butters MA, Mulsant BH, et al. Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2006, 14(5): 419-427.
- [9] Adler G, Chwalek K, Jajcevic A. Six-month course of mild cognitive impairment and affective symptoms in late-life depression[J]. Eur Psychiatry, 2004, 19(8): 502-505.
- [10] Naismith SL, Norrie LM, Mowszowski L, et al. The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features[J]. Prog Neurobiol, 2012, 98(1): 99-143.
- [11] Diniz BS, Reynolds CF, Begley A, et al. Brain-derived neurotrophic factor levels in late-life depression and comorbid mild cognitive impairment: a longitudinal study[J]. J Psychiatr Res, 2014, 49: 96-101.
- [12] 刘琳琳,段妮,王东明,等. 心理社会因素在老年抑郁症发生中的作用[J]. 四川精神卫生, 2013, 26(3): 230-233.
- [13] Belvederi MM, Pariante C, Mondelli V, et al. HPA axis and aging in depression: systematic review and meta-analysis[J]. Psychoneuroendocrinology, 2014, 41: 46-62.
- [14] Hickie I, Naismith S, Ward PB, et al. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression[J]. Br J Psychiatry, 2005, 186: 197-202.
- [15] Naismith SL, Norrie LM, Mowszowski L, et al. The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features[J]. Prog Neurobiol, 2012, 98(1): 99-143.
- [16] Green KN, Billings LM, Roozendaal B, et al. Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. J Neurosci, 2006, 26(35): 9047-9056.
- [17] Park CR, Zoladz PR, Conrad CD, et al. Acute predator stress impairs the consolidation and retrieval of hippocampus-dependent memory in male and female rats[J]. Learn Mem, 2008, 15(4): 271-280.
- [18] Rubinow DR, Post RM, Savard R, et al. Cortisol hypersecretion and cognitive impairment in depression[J]. Arch Gen Psychiatry, 1984, 41(3): 279-283.
- [19] Appelhof BC, Huyser J, Verweij M, et al. Glucocorticoids and relapse of major depression (dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in relation to relapse of major depression)[J]. Biol Psychiatry, 2006, 59(8): 696-701.
- [20] Fabian TJ, Dew MA, Pollock BG, et al. Endogenous concentrations of DHEA and DHEA-S decrease with remission of depression in older adults[J]. Biol Psychiatry, 2001, 50(10): 767-774.

(收稿日期: 2016-03-17)

(本文编辑: 唐雪莉)

关键词撰写要求

关键词是为了编制文献索引、检索和阅读而选取的能反映文章主题概念的词或词组。每篇论文一般为 3~5 个。尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版《Index Medicus》中《医学主题词表(Medical Subject Headings, MESH)》中的词或词组。如果最新版 MESH 中尚无相应的词,必要时可采用习用的自由词并列于最后。中医药关键词应从中国中

医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。有英文摘要的文章,应标注与中文对应的英文关键词。关键词中缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称;每个英文关键词第一个单词首字母大写,各词汇之间用“;”分隔。

《四川精神卫生》杂志编辑部