

中老年抑郁症患者执行功能障碍及其与血清脑源性神经营养因子的关系

吴城瀚,夏光源,陈静,邹涛

(贵州医科大学精神病学教研室,贵州 贵阳 550004)

通信作者:邹涛,E-mail:zoutaozou@tom.com)

【摘要】目的 探讨中老年抑郁症患者执行功能及其与血清脑源性神经营养因子(BDNF)的关系,为了解中老年抑郁症患者执行功能及生化指标的变化提供理论基础。**方法** 选取2014年6月-2015年1月在贵州医科大学附属医院心理科住院的、符合《精神障碍诊断与统计手册(第4版)》(DSM-IV)抑郁症诊断标准的中老年住院患者78例(抑郁组),并于同期选取贵州医科大学附属医院职工、心理科患者家属80例(对照组),根据抑郁自评量表(SDS)评分将抑郁组分为轻中度抑郁组和重度抑郁组。采用执行功能行为评定量表成人版自评问卷(BRIEF-A)评定抑郁组和正常对照组的执行功能,包括行为管理指数(BRI)和元认知指数(MI)。采用生物素双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定BDNF水平。**结果** 抑郁组BRIEF-A总评分、BRI、MI及各因子评分均高于正常对照组(P 均 <0.01);重度抑郁组的抑制、转移、工作记忆因子评分与轻中度抑郁组差异无统计学意义(P 均 >0.05),而BRIEF-A总评分及其他因子评分均高于轻中度抑郁组(P 均 <0.05)。中老年抑郁组BDNF水平低于正常对照组,重度抑郁组BDNF水平低于轻中度抑郁组(P 均 <0.05)。执行功能总评分及各因子评分与BDNF水平的相关均无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** 与正常中老年人相比,中老年抑郁症患者执行功能明显受损,中老年抑郁组患者BDNF水平较低,且随抑郁程度加重而下降。抑郁症患者的执行功能和BDNF水平无明显相关性。

【关键词】 中老年抑郁症;执行功能;元认知;血浆脑源性神经营养因子(BDNF)

中图分类号:R749.4

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2016.03.006

Study of correlation between disorder of executive function and brain derived neurotrophic factor in elderly patients with depression

WU Cheng-han, XIA Guang-yuan, CHEN Jing, ZOU Tao*

(Psychiatry Department of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

*Corresponding author: ZOU Tao, E-mail:zoutaozou@tom.com)

【Abstract】 Objective To explore the executive function of elderly patients with depression and the correlation between disorder of executive function and plasma brain-derived neurotrophic factor(BDNF) in these patients, providing basic theory for further understanding the changes of the cognitive function and the biochemical indexes in elderly patients with depression. **Methods** 78 patients with depression meeting the diagnose criteria of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV) from the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University and 80 normal controls were selected. And then according to the SDS scores, the patients were divided into mild-to-moderate depression group and major depression group. The executive function was assessed by the Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version(BRIEF-A), including Behavioral Regulation Index(BRI) and Metacognition Index(MI). Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) was used to measure the level of BDNF. **Results** The executive function score and its each factor score in depression group were significantly higher than normal control group($P < 0.01$). The inhibition, transfer, working memory factor score in major depression group had no significant difference with mild-to-moderate depression group($P > 0.05$), while the executive function aggregate score and the other factor scores in major depression group were much higher than mild-to-moderate depression group($P < 0.05$). The level of BDNF in depression group was much lower than the normal control group($P < 0.05$). The level of BDNF in major depression group is much lower than mild-to-moderate depression group($P < 0.05$). The global executive composite and its other functions has no correlation with the level of BDNF($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with normal elderly people, the executive function of elderly patients with depression is obviously impaired. The level of BDNF in elderly patients with depression is much lower, which is decreased with ascending depressive level. The executive function of elderly patients with depression has no correlation with the level of BDNF.

【Key words】 Depression in elderly; Executive function; Metacognition; Brain derived neurotrophic factor(BDNF)

抑郁症患者普遍存在认知功能障碍^[1],其中以执行功能损害最明显^[2]。执行功能是指个体在完成复杂任务或实现特定目标时,以灵活、优化的方式控制调节多种认知加工过程,并协同操作的心理健康功能^[3]。临床中常使用威斯康星卡片分类测验、Stroop 色词干扰测验等他评方法对执行功能障碍进行评定,而本研究应用执行功能行为评定量表成人版自评问卷(Behavior Rating Inventory of Executive Function - Adult Version, BRIEF - A)^[4],该问卷更注重受试者的主观感受,能更好地采集受试者对自身状态的感知。

近年来在对抑郁症生物学的研究中有学者提出了抑郁症的神经营养因子假说^[5]。该假说认为,神经营养因子具有维持、保护及修复神经元的作用,各种条件导致脑内神经营养因子减少可引发突触功能降低,并使得大脑功能紊乱而导致抑郁症。相关研究显示,抑郁症患者认知功能的关键性脑区出现神经组织损伤^[6-7],神经组织的损伤可导致患者认知功能障碍,而神经营养因子在促进损伤神经修复再生的过程中有着重要作用。理论上,神经营养因子通过修复损伤神经可改善患者的认知功能,但目前神经营养因子与认知功能相关关系研究较少,且存在一定的争议^[8-10]。

中老年抑郁症患者在抑郁症患者中所占比例很高,而且中老年人较其他人群具有身体机能及大脑功能逐渐减退、在神经受损后难以重塑、性格特征不易变化等特点,因此,本研究将研究对象定位于中老年人,选择检测神经营养因子假说中主要涉及的血浆脑源性神经营养因子(Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF),探讨中老年抑郁症患者执行功能及其与 BDNF 的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

抑郁症患者组为 2014 年 6 月 - 2015 年 1 月在贵州医科大学附属医院心理科病房的住院患者。入组标准:①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)抑郁症一般诊断标准;②年龄 40 ~ 75 岁;③抑郁自评量表(Self - rating Depression Scale, SDS)^[11]评分 ≥ 53 分;④既往无精神障碍史,无精神活性物质滥用史;⑤无明显重大的中枢神经

系统疾病及各种躯体疾病。共入组 78 例,其中男性 30 例,女性 48 例;年龄 40 ~ 75 岁,平均年龄(56 \pm 8)岁。轻中度抑郁组(SDS 评分 ≤ 72 分)57 例,重度抑郁组(SDS 评分 > 72 分)21 例。正常对照组为 2014 年 6 月 - 2015 年 1 月贵州医科大学附属医院职工、心理科患者家属。入组标准:①年龄 40 ~ 75 岁;②SDS^[11]评分 ≤ 52 分;③无明显重大的中枢神经系统疾病及各种躯体疾病;④无任何精神疾病史及精神活性物质滥用史;⑤入组前未使用过任何药物。共入组 80 例,其中男性 33 例,女性 47 例,年龄 41 ~ 72 岁,平均年龄(53 \pm 7)岁。本研究经贵州医科大学附属医院伦理委员会审查、批准,所有对象均自愿签署知情同意书。

1.2 工具

1.2.1 SDS^[11]

SDS 共 20 个条目,按照 1 ~ 4 分 4 级评分,所得分数乘以 1.25 后的整数部分为标准分。标准分分界值为 53 分,53 ~ 62 分为轻度抑郁;63 ~ 72 分为中度抑郁; > 72 分为重度抑郁。

1.2.2 BRIEF - A

BRIEF - A 共 75 个条目,分为行为管理指数(Behavioral Regulation Index, BRI)和元认知指数(Metacognition Index, MI)。BRI 包含抑制、转移、情感控制和自我控制 4 个因子,重点为测量成人将自己的行为及情绪保持控制在合理范围内的能力;MI 包含任务启动、工作记忆、计划、组织和任务监督 5 个因子,重点为测量个体面对需要同时解决多个任务的情况时,通过组织计划系统解决问题的能力。每个条目采用 3 级评分(1 = 从不, 2 = 有时, 3 = 经常),各项得分之和为总评分(global executive composite, GEC),总评分越高,受试者执行功能受损程度越重。各因子评分越高,说明相应症状越严重。BRIEF - A 由北京大学精神卫生研究所的王玉凤主持翻译成中文版,并经信效度的评定,证明该问卷适用于我国文化背景下对执行功能的评定^[4]。本研究量表向美国 PAR 公司购买,并获得使用版权。

1.2.3 量表评定方法

由两名经过统一培训的医务人员对受试者进行问卷调查。先让受试者完成 SDS 评定,以 SDS 评分

及相关分组方法确定分组后,再使用 BRIEF - A 对受试者进行评定,如受试者填写的 BRIEF - A 为无效问卷,则需对受试者进行重测或重新选取其他实验对象入组,评定环境安静无干扰,评定时间控制在 30 分钟内。

1.3 血清 BDNF 水平测定

用普通生化管抽取中老年抑郁症患者及正常中老年人静脉血 5 mL,以 4000 r/min 的转速在离心机中离心 5 分钟后取出血液标本,取其上清液(血清),并将其盛入 5 mL 离心管中存放于 -80℃ 冰箱,待研究对象标本收集完毕后采用武汉华美生物技术有限责任公司生产的人脑源性神经营养因子(BDNF)酶联免疫检测试剂盒统一测定。

1.4 统计方法

采用 SPSS17.0 进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,成组的两组计量资料采用独立样本 t 检验,多组的计量资料采用单因素方差检验(多重比较用 SNK 法,方差不齐时用 Tamhane 检验),应用 Pearson 相关分析两统计量的相关性。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 中老年抑郁组与正常对照组 BRIEF - A 评分比较

抑郁组 BRIEF - A 中 GEC、BRI、MI 以及各因子评分均高于正常对照组(P 均 < 0.01)。见表 1。

表 1 中老年抑郁组与正常对照组 BRIEF - A 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组 别	BRIEF - A 评分					
	GEC	BRI	MI	抑制	转移	情感控制
中老年抑郁组($n = 78$)	134.1 ± 18.4	53.4 ± 8.1	74.3 ± 11.8	14.6 ± 2.5	10.8 ± 2.1	17.8 ± 3.3
正常对照组($n = 80$)	96.0 ± 17.0	38.2 ± 7.4	51.8 ± 9.4	10.7 ± 2.3	7.3 ± 1.7	12.5 ± 2.4
t	6.35	10.13	10.67	8.19	8.90	9.01
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

组 别	BRIEF - A 评分					
	自我控制	任务启动	工作记忆	计划	任务监督	组织
中老年抑郁组($n = 78$)	10.2 ± 2.1	15.3 ± 3.2	15.1 ± 2.9	18.6 ± 3.1	10.9 ± 1.9	14.4 ± 2.6
正常对照组($n = 80$)	7.6 ± 1.8	10.8 ± 2.4	10.1 ± 1.8	12.6 ± 2.9	7.8 ± 1.6	10.5 ± 2.1
t	6.86	8.03	10.14	10.53	9.12	8.44
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 轻中度与重度抑郁组 BRIEF - A 评分比较

重度抑郁组 BRIEF - A 中 GEC、BRI、MI 及情感控制、自我控制、任务启动、计划、任务监督、组织因

子评分均高于轻中度抑郁组(P 均 < 0.05 或 0.01)。而两组抑制、转移、工作记忆因子评分差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2。

表 2 轻中度抑郁组与重度抑郁组 BRIEF - A 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组 别	BRIEF - A 评分					
	GEC	BRI	MI	抑制	转移	情感控制
轻中度抑郁组($n = 57$)	130.6 ± 18.0	52.0 ± 7.9	72.1 ± 11.5	14.4 ± 2.6	10.6 ± 2.2	17.2 ± 3.3
重度抑郁组($n = 21$)	143.8 ± 16.6	57.1 ± 7.4	80.2 ± 10.2	15.1 ± 2.2	11.6 ± 2.3	19.2 ± 2.8
t	-2.92	-2.58	-2.82	-1.18	-1.82	-2.41
P	0.005	0.012	0.006	0.242	0.073	0.018

续表 2:

组 别	BRIEF - A 评分					
	自我控制	任务启动	工作记忆	计划	任务监督	组织
轻中度抑郁组($n = 57$)	9.8 ± 2.0	14.9 ± 3.1	14.8 ± 2.7	17.8 ± 3.8	10.6 ± 1.9	14.0 ± 2.3
重度抑郁组($n = 21$)	11.2 ± 2.0	16.6 ± 3.1	15.9 ± 3.1	20.0 ± 2.6	11.9 ± 1.6	15.7 ± 2.9
<i>t</i>	-2.70	-2.14	-1.61	-2.40	-2.80	-2.75
<i>P</i>	0.009	0.036	0.112	0.019	0.006	0.007

2.3 抑郁组与正常对照组及不同抑郁程度组之间血清 BDNF 水平比较

抑郁组 BDNF 水平低于正常对照组[(28.18 ± 2.79)ng/mL vs. (38.91 ± 3.53)ng/mL, $t = -18.28$, $P < 0.01$]。重度抑郁组 BDNF 水平低于轻中度抑郁组[(25.38 ± 1.98)ng/mL vs. (28.67 ± 2.53)ng/mL, $t = 5.35$, $P < 0.01$]。

2.4 抑郁组执行功能与血清 BDNF 水平的相关分析

抑郁组 BRIEF - A 总评分、BRI、MI 及各因子评分与血清 BDNF 水平均无统计学意义相关。

3 讨 论

研究发现,执行功能是由包括额叶、前扣带回、基底节等组成的分布式皮层神经网络共同控制^[12],抑郁症患者在额叶皮质、海马、杏仁核及其他介导认知功能的关键性脑区,出现了神经组织体积下降、胶质细胞数量减少等损伤^[6-7],重度抑郁症患者损伤更重^[13]。本研究结果显示,中老年抑郁组执行功能总评分及各因子评分均高于正常对照组(P 均 < 0.01),同时重度抑郁组 GEC、BRI、MI、情感控制、自我控制、任务启动、计划、任务监督、组织因子评分均高于轻中度抑郁组(P 均 < 0.05),抑制、转移、工作记忆因子评分与轻中度抑郁患者无明显差异(P 均 > 0.05)。推测中老年抑郁症患者执行功能在各方面较正常中老年人均有不同程度的受损是由于相应的脑区神经组织损伤所致,中老年重度抑郁症患者在 GEC 等对应的脑区神经组织损伤更重,而抑制、转移、工作记忆因子所对应的脑区神经组织损伤与轻中度抑郁患者无明显差异。

本次研究显示抑郁症患者元认知指数及其包括的 4 个因子评分(任务启动、计划、任务监督、组织)均高于正常对照组(P 均 < 0.05),提示抑郁症患者存在元认知功能障碍。元认知就是个体对于自身认知过程的认识和意识,其核心意义是对认知的认知^[14]。元认知干预法是通过认知调整和暗示性学

习,让患者掌握正确的元认知知识,产生积极的情绪体验,进而形成适应行为反应的心理学应用技术^[15]。研究发现存在执行功能障碍的抑郁症患者药物治疗效果较执行功能正常者差^[16]。对抑郁障碍的治疗,心理干预与药物同时使用具有叠加作用,比单独使用抗抑郁药物效果更好^[17]。而元认知干预技术是已经被证实的能够有效干预抑郁障碍的心理治疗方法^[15]。有研究甚至显示,元认知疗法在改善患者执行功能方面优于认知行为疗法^[18]。BRIEF - A 可反映抑郁症患者元认知受损,为抑郁症综合治疗方案中使用元认知治疗提供了参考。

近年来,各项研究表明神经营养因子对神经元的保护修复作用,可能对改善抑郁症患者的认知行为具有重要意义^[19],因此有学者提出了神经营养假说^[5],大量研究发现抑郁症患者存在血清 BDNF 水平的降低^[20]对神经营养因子假说是有力的论证。本研究结果显示中老年抑郁组血清 BDNF 水平低于正常对照组($P < 0.05$),结果同样支持神经营养因子假说,同时研究结果进一步表明抑郁程度越重,血清 BDNF 水平下降幅度越大。血清 BDNF 与抑郁症之间的相关关系已得到大量研究证实,但其与抑郁症患者认知功能的相关关系目前研究较少,且研究结果存在一定的差异。有研究表明^[21]血清 BDNF 可能通过改变神经突触的可塑性参与对认知功能的影响。Cardoner 等^[8-9]研究结果表明,抑郁症患者的认知功能与血清 BDNF 水平有一定的相关性,而本研究结果显示,执行功能指数及相关因子评分与血清 BDNF 水平无相关性,与 Dols 等^[10]研究结果一致。

本研究样本量较小,未完全选取首发抑郁症患者作为研究对象,难以统一患者服药情况、BRIEF - A 操作时间,这些因素可能会干扰实验结果。

参考文献

- [1] 戴占占,周振和,王军. 首发与复发抑郁症患者的认知功能特征比较[J]. 神经疾病与精神卫生,2016,16(1):41-45.
- [2] 李含秋,王西林,张敏玲. 源性神经营养因子 G196A 基因多态性与抑郁症及认知功能的关系[J]. 新医学,2012,43(7):

466 - 470.

- [3] 张迎黎,张红梅,孟焱,等. 抑郁症患者抗抑郁治疗前后认知功能变化及意义[J]. 山东医药,2011,51(9):22 - 24.
- [4] 杜巧新,钱英,王玉凤. 执行功能行为评定量表成人版自评问卷的信效度[J]. 中国心理卫生杂志,2010,124(9):674 - 679.
- [5] de Sousa CN, Meneses LN, Vasconcelos GS, et al. Reversal of corticosterone - induced BDNF alterations by the natural antioxidant alpha - lipoic acid alone and combined with desvenlafaxine: Emphasis on the neurotrophic hypothesis of depression [J]. Psychiatry Res, 2015, 230(2):211 - 219.
- [6] MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression [J]. Focus, 2005, 3(1):146 - 155.
- [7] Travis S, Coupland NJ, Silversone PH, et al. Dentate gyrus volume and memory performance in major depressive disorder [J]. J Affect Disord, 2015, 172:159 - 164.
- [8] Cardoner N, Soria V, Gratacòs M, et al. Val66Met BDNF Genotypes in melancholic depression: effects on brains structure and treatment outcome [J]. Depress Anxiety, 2013, 30(3):225 - 233.
- [9] 吉峰,戴媛媛,冯玉. 脑源性神经营养因子与抑郁症及其执行功能的关联研究 [J]. 济宁医学院学报, 2013, 36(2):80 - 83.
- [10] Dols A, Thesing CS, Bouckaert F, et al. BDNF serum levels are not related to cognitive functioning in older depressed patients and controls [J]. Int Psychogeriatr, 2015, 27(4):649 - 656.
- [11] 舒良. 自评抑郁量表(Self - Rating Depression Scale, SAS) [J]. 中国心理卫生杂志, 1999, (增刊):194 - 197.
- [12] Hämaläinen A, Tervo S, Grau - Olivares M, et al. Voxel - based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment [J]. Neuroimage, 2007, 37(4):1122 - 1131.
- [13] Rajkowska G, Miguel - Hidalgo JJ, Wei J, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression [J]. Biol Psychiatry, 1999, 45(9):1085 - 1098.
- [14] Brinck I, Liljenfors R. The developmental origin of metacognition [J]. Infant Child Dev, 2013, 22(1):85 - 101.
- [15] Papageorgiou C. Metacognitive theory, therapy and techniques: introduction to the special issue [J]. Cognit Ther Res, 2015, 39(1):1 - 3.
- [16] Rattiner LM, Davis M, Ressler KJ. Brain - derived neurotrophic factor in amygdala - dependent learning [J]. Neurescientist, 2005, 11(4):323 - 333.
- [17] Popa - Velea O, Gheorghe IR, Truțescu CI, et al. Current challenges and pitfalls in the pharmacological treatment of depression [J]. J Med Life, 2015, 8(2):181 - 186.
- [18] Groves SJ, Porter RJ, Jordan J, et al. Changes in neuropsychological function after treatment with metacognitive therapy or cognitive behavior therapy for depression [J]. Depress Anxiety, 2015, 32(6):437 - 444.
- [19] Castren E. Neurotrophins and psychiatric disorders [J]. Handb Exp pharmacol, 2014, 220:461 - 479.
- [20] Lotrich FE, Albusaysi S, Ferrell RE. Brain - derived neurotrophic factor serum Levels and genotype: association with depression during interferon - α treatment [J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(6):985 - 995.
- [21] Je HS, Yang F, Ji Y, et al. Role of pro - brain - derived neurotrophic factor (proBDNF) to mature BDNF conversion in activity - dependent competition at developing neuromuscular synapses [J]. Pro Natl Acad Sci USA, 2012, 109(39):15924 - 15929.

(收稿日期:2016 - 04 - 22)

(本文编辑:陈 霞)

本刊关于提交伦理委员会审查资料和知情同意书的要求

根据《四川精神卫生》杂志关于提交伦理委员会审查资料和知情同意书的要求,凡涉及伦理学和知情同意内容的论文,请在向本刊投稿时将相关材料的扫描件以附件上传至投

稿系统(<http://www.psychjm.net.cn>),或发送至 scjsws@163.com,并请注明论文题目及作者姓名。

《四川精神卫生》杂志编辑部