

神经病学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000355

血浆脑源性神经营养因子水平与抑郁症的相关性研究

陈小容¹, 操 军², 王 俊², 况 利², 陈建梅², 艾 明², 王 我¹, 吕 臻¹, 王恒光²

(1. 重庆医科大学附属大学城医院心理卫生中心, 重庆 401331; 2. 重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心, 重庆 400016)

【摘要】目的: 探讨血浆脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 水平与抑郁症的相关性。**方法:** 采用 ELISA 测定 60 例抑郁症患者和 30 名健康对照血浆 BDNF 的含量, 并进行汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton depression rating scale, HDRS) 和贝克抑郁自评量表 (Beck self-rating depression scale, BDI) 评定。**结果:** 抑郁症组患者的血浆 BDNF 水平 (931.10 ± 250.04) pg/ml 明显低于健康对照组 ($1\ 348.06 \pm 192.67$) pg/ml ($t=-8.013, P=0.000$)。首发型抑郁症患者血浆 BDNF 水平 ($1\ 007.57 \pm 277.52$) pg/ml 高于复发型抑郁症患者 (854.63 ± 195.15) pg/ml ($t=2.469, P=0.017$); 首发型抑郁症患者与晚发型抑郁症患者 HDRS 得分 ($t=1.009, P=0.317$)、BDI 得分 ($t=1.743, P=0.087$) 以及 BDNF 水平 ($t=-0.281, P=0.779$) 之间差异无统计学意义; 有自杀行为的抑郁症患者 HDRS 得分 ($t=3.917, P=0.000$) 和 BDI 得分 ($t=3.482, P=0.001$) 明显高于无自杀行为患者, 而血浆 BDNF 水平 (778.88 ± 230.71) pg/ml 明显低于无自杀行为的抑郁症患者 ($1\ 055.64 \pm 191.00$) pg/ml ($t=-5.085, P=0.000$); 抑郁症患者血浆 BDNF 水平与 HDRS 得分 ($r=-0.337, P=0.008$) 和 BDI 得分 ($r=-0.431, P=0.001$) 之间呈负相关。**结论:** 血浆 BDNF 水平的改变与抑郁症及自杀行为有关, 可能参与了抑郁症和自杀行为的病理生理机制。

【关键词】脑源性神经营养因子; 抑郁症; 自杀; 血浆**【中图分类号】**R749.4**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-03-18Association of plasma brain-derived neurotrophic factor levels
with depressive disorderChen Xiaorong¹, Cao Jun², Wang Jun², Kuang Li², Chen Jianmei², Ai Ming², Wang Wo¹, Lyu Zhen¹, Wang Hengguang²

(1. Mental Health Center, University-Town Hospital of Chongqing Medical University; 2. Mental Health Center, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the correlation between the plasma levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and depression. **Methods:** Enzyme-linked immunosorbent analysis (ELISA) was used to test the plasma BDNF levels in 60 depressive patients and 30 normal controls. Meanwhile, the subjects were assessed with the Hamilton depression scale (HAMD) and Beck Self-rating Depression Scale (BDI). **Results:** The plasma levels of BDNF in depressive patients (931.10 ± 250.04) pg/ml was significantly lower than those of normal controls ($1\ 348.06 \pm 192.67$) pg/ml ($t=-8.013, P=0.000$). The plasma BDNF levels in recurrent depressive patients ($1\ 007.57 \pm 277.52$) pg/ml was lower than those of first-episode depressive patients (854.63 ± 195.15) pg/ml ($t=2.469, P=0.017$). There was no difference in HDRS total score ($t=1.009, P=0.317$), BDI total score ($t=1.743, P=0.087$) and plasma BDNF levels ($t=-0.281, P=0.779$) between early-onset depressive patients and late-onset depressive patients. Depressive patients with suicidal tendency had higher HDRS total score ($t=3.917, P=0.000$) and BDI total score ($t=3.482, P=0.001$) than depressive patients without suicidal tendency. The plasma BDNF levels were significantly lower in depressive patients with suicidal tendency than in depressive patients without suicidal tendency (778.88 ± 230.71) pg/ml vs. ($1\ 055.64 \pm 191.00$) pg/ml ($t=-5.085, P=0.000$). The plasma BDNF level was significantly negatively correlated with HDRS total score and BDI total score in depressive patients. **Conclusion:** The alteration of plasma BDNF level is related to depression and suicide, and it maybe involved in pathophysiology of depression and suicidal behavior.

【Key words】brain-derived neurotrophic factor; depression; suicide attempt; plasma

作者介绍: 陈小容, Email: cqykdxcxr@163.com,

研究方向: 抑郁症及自杀的神经生物学机制。

通信作者: 况 利, Email: kuangli0308@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81071118); 卫生部公益行业科研专项资助项目 (编号: 201002003); 重庆市科委重点资助项目 (编号: CSTC2011BA5040); 重庆市渝中区科委资助项目 (编号: 20120217)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20150127.1506.008.html>
(2014-07-15)

抑郁症是一种严重的情感性精神障碍,具有高发、高复发、高自杀和高致残等特点。目前,关于抑郁症的病因和发病机制尚不清楚,神经营养假说认为抑郁症的发生与神经网络的功能障碍有关,活性依赖的神经可塑性可以促进神经网络的恢复^[1]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)参与了活性依赖的神经可塑性,在神经网络的形成和可塑中起到了重要作用。近年有研究显示:抑郁症与 BDNF 表达的降低有关,抗抑郁药物通过提高 BDNF 水平,提高活性依赖的神经可塑性来改变神经网络,从而改善抑郁症症状^[2]。因此,BDNF 在抑郁症的病理生理机制和恢复过程中发挥了重要作用。本研究通过酶联免疫分析检测首发与复发、早发和晚发以及有否自杀未遂史的抑郁症患者血浆 BDNF 水平的差异,从而探讨血浆 BDNF 水平与抑郁症的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 病例组 为 2010 年 9 月至 2011 年 11 月就诊于重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心门诊及住院的抑郁症患者。入组标准:①符合美国精神障碍诊断和统计手册第 4 版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Four, DSM-IV)“抑郁发作”诊断标准;②汉族,年龄 18~70 岁,小学及以上文化程度;③汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale, HDRS)评分 ≥ 18 分,贝克抑郁自评量表(Beck self-rating depression scale, BDI)评分 > 5 分;④未服用抗抑郁药物或停用抗抑郁药物至少 4 周以上,1 个月内无电休克治疗史。排除标准:合并其他精神疾病或有物质滥用史患者;有精神疾病家族史患者;合并有严重躯体疾病患者。

共收集抑郁症患者 60 例,其中男性 29 例,女性 31 例,年龄 18~68 岁,平均年龄(38.27 ± 14.41)岁,受教育年限 6~19 年,平均(12.40 ± 3.30)年;首发型抑郁症患者 30 例,复发型抑郁症患者(发作次数 ≥ 2 次)30 例;早发型(首次发病年龄 ≥ 30 岁)抑郁症患者 24 例,晚发型(首次发病年龄 < 30 岁)抑郁症患者 36 例;有自杀行为的抑郁症患者 27 例,无自杀

行为的抑郁症患者 33 例。

1.1.2 健康对照组 为来自重庆医科大学学生及附属第一医院职工。入组标准:①汉族,年龄 18~70 岁,小学及以上文化程度;②HDRS 评分 < 8 分;③既往及目前无任何神经精神疾病、脑器质性疾病以及重大躯体疾病;④无精神疾病家族史和自杀未遂史。共入组 30 名,男 14 名,女 16 名,年龄 20~66 岁,平均年龄(41.97 ± 12.14)岁,受教育年限 9~19 年,平均(12.83 ± 2.83)年。抑郁症组与健康对照组在性别($\chi^2=1.103$, $P=0.370$)、年龄($t=-1.208$, $P=0.230$)以及受教育年限($t=-0.614$, $P=0.541$)之间的差异均无统计学意义。

1.1.3 知情同意 本研究通过重庆医科大学附属第一医院伦理委员会的批准,所有研究对象对本研究均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 量表评定 由 2 名经过严格培训的精神科高年资主治医师以上医师进行量表评定。所有研究对象均进行一般人口学资料采集和 HDRS 以及 BDI 评定。

1.2.2 血标本采集和处理 所有研究对象采集清晨空腹肘静脉血 4 ml 于 EDTA 抗凝真空采血管中,室温下静置 2 h 后,3 000 r/min 离心 10 min 分离血浆,取上清液 1.5 ml 于 EP 管内,置于 -80 ℃冰箱保存待测。

1.2.3 血浆 BDNF 检测 采用 ELISA 测定血浆 BDNF 水平,试剂盒购于 R & D Systems GmbH 公司,所有标本测定过程均严格遵照操作说明书进行。

1.3 统计学处理

数据使用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。HDRS 得分、BDI 得分以及血浆 BDNF 水平以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,为计量资料,采用两独立样本 t 检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 抑郁症组与健康对照组血浆 BDNF 水平比较

如表 1 所示,抑郁症组患者的血浆 BDNF 水平(931.10 ± 250.04) pg/ml 明显低于健康对照组($1\,348.06 \pm 192.67$) pg/ml, ($t=-8.013$, $P=0.000$)。

2.2 抑郁症组中不同亚型患者临床量表和 BDNF 水平比较

首发型抑郁症患者血浆 BDNF 水平($1\,007.57 \pm 277.52$)

表 1 2 组人口学资料及血浆 BDNF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Demographic data and plasma BDNF levels of depression group and normal controls ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	性别(男/女)	年龄(岁)	受教育年限(年)	BDNF 水平(pg/ml)
抑郁症组	60	29/31	38.27 ± 14.41	12.40 ± 3.30	931.10 ± 250.04^a
健康对照组	30	11/19	41.97 ± 12.14	12.83 ± 2.83	1348.06 ± 192.67
χ^2/t 值		1.103	-1.208	-0.614	-8.013
P 值		0.370	0.230	0.541	0.000

表 2 不同抑郁症亚型患者临床量表和血浆 BDNF 水平比较 (pg/ml)

Tab.2 Comparison of clinical variables and plasma BDNF levels in different subtypes of depression (pg/ml)

		例数 (<i>n</i>)	HDRS	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	BDI	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	BDNF	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
首发与复发	首发型	30	26.20 ± 4.60	-1.228	0.225	27.70 ± 4.86	-0.286	0.776	1 007.57 ± 277.52	2.469	0.017
	复发型	30	27.70 ± 4.86			19.60 ± 5.98			854.63 ± 195.15		
早发与晚发	早发型	24	27.71 ± 5.16	1.009	0.317	21.17 ± 6.44	1.743	0.087	919.89 ± 283.52	-0.281	0.779
	晚发型	36	26.44 ± 4.46			18.14 ± 6.69			938.57 ± 228.97		
自杀未遂	有	27	29.33 ± 5.01	3.917	0.000	22.41 ± 6.43	3.482	0.001	778.88 ± 230.71	-5.085	0.000
	无	33	25.00 ± 3.54			16.85 ± 5.92			1 055.64 ± 191.00		

pg/ml 高于复发型抑郁症患者 (854.63 ± 195.15) pg/ml ($t=2.469$, $P=0.017$); 早发型抑郁症患者与晚发型抑郁症患者 HDRS 得分 ($t=1.009$, $P=0.317$)、BDI 得分 ($t=1.743$, $P=0.087$) 以及 BDNF 水平 ($t=-0.281$, $P=0.779$) 之间差异无统计学意义; 有自杀行为的抑郁症患者 HDRS 得分 ($t=3.917$, $P=0.000$) 和 BDI 得分 ($t=3.482$, $P=0.001$) 明显高于无自杀行为患者, 而血浆 BDNF 水平 (778.88 ± 230.71) pg/ml 明显低于无自杀行为的抑郁症患者 (1055.64 ± 191.00) pg/ml ($t=-5.085$, $P=0.000$)。见表 2。

2.3 抑郁症患者血浆 BDNF 水平与临床资料的相关性分析

抑郁症患者血浆 BDNF 水平与 HDRS 得分 ($r=-0.337$, $P=0.008$) 和 BDI 得分 ($r=-0.431$, $P=0.001$) 之间呈负相关; 与年龄 ($r=-0.021$, $P=0.876$) 和受教育年限 ($r=-0.121$, $P=0.358$) 之间无相关性。

3 讨 论

BDNF 是最主要的神经营养因子之一, 主要存在于中枢和外周神经系统, 在神经元的生存、生长以及突触的形成和可塑性方面起到了重要的作用, 具有调控神经系统突触发育可塑性的效应, 对神经系统的发育和成熟具有重要作用。BDNF 在大脑和外周中含量丰富, 人类血浆和血清中都可以发现。据研究报道, 血清 BDNF 水平比血浆高 100 倍^[3], 这种差异是凝血过程中血小板脱颗粒所引起^[4]。因此, 血浆 BDNF 反映了循环血液的水平而不是储存在血小板的水平。同时, BDNF 能够双向穿过血脑屏障, 循环中的 BDNF 可能产生于大脑神经元和基底节细胞, 由此可推测, 人体血浆 BDNF 水平可以部分反映大脑 BDNF 水平^[9]。

BDNF 在抑郁症发病中的作用已获得广泛关注, 许多临床前期和临床研究提供的直接证据表明 BDNF 表达的调控参与了抑郁症的病理过程^[5-7]。基于这些研究, 抑郁症的脑源性神经营养因子假说提出了。该假设认为抑郁症与脑源性神经营养因子表达的下降有关, 抑郁症患者大脑 BDNF 水平的降低

可以引起血循环 BDNF 的下降^[1]。本研究同样发现抑郁症患者的血浆 BDNF 水平降低, 这与既往的相关研究结果是一致的^[8-12]。最近有报道认为抑郁症的发病与大脑神经网络可塑性受损有关, 而 BDNF 是神经网络形成和重塑的关键调节物, BDNF 的下降反映了神经网络和可塑性受损, BDNF 活性的降低将会导致边缘结构的萎缩和情绪障碍的发生。一些报道也发现抑郁症患者的血清和血浆 BDNF 浓度在抗抑郁药物治疗后, 尤其在对抗抑郁药有反应的患者中显著升高^[13-16]。因此, BDNF 在抑郁症的病理生理机制和恢复过程中发挥了重要作用。

本研究中, 不仅测定了抑郁症患者和健康对照者的血浆 BDNF 水平, 同时也分析了血浆 BDNF 水平与抑郁症临床特征的相关性, 包括与抑郁症的亚型以及自杀未遂间的关系。研究发现复发型抑郁症患者血浆 BDNF 水平低于首发患者。这在既往有关文献中曾有报道^[19]。这表明抑郁症患者血浆 BDNF 水平降低可以反映疾病复发的趋势, 同时可以推测复发型抑郁症患者的神经网络或神经可塑性受损更严重, 对药物的反应也将会更差。而早发型与晚发型抑郁症患者血浆 BDNF 水平之间无明显差异, 这尚属首次报道; 这一研究结果同时说明抑郁症发病年龄对血浆 BDNF 水平无影响。李晓照等^[17]曾研究报道抑郁症患者血清 BDNF 与患者年龄、性别之间未发现具有相关性。本研究结果还显示, 有自杀行为的抑郁症患者血浆 BDNF 水平明显低于无自杀未遂史的抑郁症患者, 既往的相关研究中有同样的报道^[10, 18-21]。抑郁症与神经重塑受损有关, 而自杀行为可能是由于大脑神经网络严重功能障碍或者神经可塑性严重受损所导致的。抑郁症自杀者 BDNF 水平降低的另一个可能解释是与自杀未遂行为相关的应激源会降低自杀未遂后 BDNF 的表达, 动物研究表明急性和慢性应激能够诱导海马的 BDNF 表达下降^[22]。同样, 应激性事件比如自杀未遂行为可以

改变 HPA 轴系统的反应性和应激诱导糖皮质激素升高降低血液和大脑 BDNF 水平的表达^[19]。尽管抑郁症亚型血浆 BDNF 水平的差异的机制还不清楚,但本研究表明抑郁心境、抑郁症复发和自杀未遂的出现以及精神症状都会影响血浆 BDNF 的水平。

本研究还有一个有趣的发现:抑郁症自杀未遂患者的 HDRS 得分和 BDI 得分明显高于无自杀行为患者;所有抑郁症患者的血浆 BDNF 水平与 HDRS 得分和 BDI 得分呈负相关。因此,抑郁症自杀未遂患者血浆 BDNF 水平的下降与抑郁的严重程度和自杀行为相关,也就是说,抑郁症自杀患者的神经网络功能障碍更为严重。

综上所述,BDNF 及其介导的信号可能参与了抑郁症和自杀行为的病理生理机制。但由于本研究样本量较小并且评估抑郁症患者血浆 BDNF 水平的时相点较少,尚需大样本研究和纵向随访,以进一步明确血浆 BDNF 水平与抑郁症的关系,及其在抑郁症发病机制中的作用。

参 考 文 献

- [1] Duman RS. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity[J]. Eur Psychiatry, 2002, 17(s3): 306–310.
- [2] Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment[J]. Psychiatry Investig, 2010, 7(4): 231–235.
- [3] Radka SF, Holst PA, Fritsche M, et al. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay[J]. Brain Res, 1996, 709(1): 122–301.
- [4] Fujimura H, Altar CA, Chen R, et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation[J]. Thromb Haemost, 2002, 87(4): 728–734.
- [5] Stuke H, Hellweg R, Bempohl F. The development of depression: the role of brain-derived neurotrophic factor[J]. Nervenarzt, 2012, 83(7): 869–877.
- [6] Hamani C, Machado DC, Hipolide DC, et al. Deep brain stimulation reverses anhedonic-like behavior in a chronic model of depression: role of serotonin and brain derived neurotrophic factor[J]. Biol Psychiatry, 2012, 71(1): 30–35.
- [7] Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2009(5): 433–449.
- [8] Birkenhager TK, Geldermans S, Van den Broek WW, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor level in relation to illness severity and episode duration in patients with major depression[J]. J Psychiatr Res, 2012, 46(3): 285–289.
- [9] 梁 炜, 张红梅, 张红亚, 等. 抑郁症患者脑源性神经营养因子蛋白及基因表达水平与自杀行为的关联分析[J]. 中国心理卫生杂志, 2012, 26(10): 726–730.
- [10] Lee BH, Kim H, Park SH, et al. Decreased plasma BDNF level in depressive patients[J]. J Affect Disord, 2007, 101(1–3): 239–244.
- [11] 孙喜蓉, 瞿正万, 蔡正宜, 等. 抑郁症患者血清脑源性神经营养因子水平及其相关因素[J]. 神经疾病与精神卫生, 2012, 12(4): 341–343.
- [12] Yoshimura R, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, et al. Blood levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in major depressive disorder[J]. Seishin Shinkeigaku Zasshi, 2010, 112(10): 982–985.
- [13] 张玉梅, 张志珺, 沙维伟, 等. 抑郁症患者治疗前后血清脑源性神经营养因子水平变化及相关因素分析[J]. 中华精神科杂志, 2009, 42(4): 210–214.
- [14] Piccinni A, Marazziti D, Catena M, et al. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments[J]. J Affect Disord, 2008, 105(1–3): 279–283.
- [15] Yoshimura R, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, et al. Adding a low dose atypical antipsychotic drug to an antidepressant induced a rapid increase of plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with treatment-resistant depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010, 34(2): 308–312.
- [16] Lee HY, Kim YK. Plasma brain-derived neurotrophic factor as a peripheral marker for the action mechanism of antidepressants[J]. Neuropsychobiology, 2008, 57(4): 194–199.
- [17] 李晓照, 陈泽奇, 胡随瑜, 等. 抑郁症患者血清 BDNF 水平与相关因素分析[J]. 中国临床心理学杂志, 2005, 13(3): 312–313, 342.
- [18] Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor and suicide pathogenesis[J]. Ann Med, 2010, 42(2): 87–96.
- [19] Sher L. Brain-derived neurotrophic factor and suicidal behavior in adolescents[J]. World J Pediatr, 2011, 7(3): 197–198.
- [20] Kim YK, Lee HP, Won SD, et al. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2007, 31(1): 78–85.
- [21] 白战生, 赵汉清, 高志勤, 等. 抑郁发作自杀未遂患者脑源性神经营养因子水平及其相关因素研究[J]. 中华精神科杂志, 2009, 42(2): 81–84.
- [22] Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders[J]. Biol Psychiatry, 2006, 59(12): 1116–1127.

(责任编辑: 冉明会)