

脑源性神经营养因子与抑郁症及其执行功能的关联研究*

吉 峰¹ 戴媛媛² 冯 玉² 杨志寅¹

(¹ 济宁医学院山东省高校行为与健康人文社科基地, 山东 济宁 272067; ² 新乡医学院研究生院, 河南 新乡 453003)

摘 要 **目的** 探讨脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)与抑郁症及其执行功能的关系。**方法** 随机抽取 68 例抑郁症患者及 71 例正常人为研究对象, 采用 ELISA 法检测血清 BDNF 水平、PCR-RFLP 技术检测 BDNF rs6265 多态位点基因多态性, 应用威斯康星卡片分类测验(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)评估执行功能。**结果** 抑郁症组与 WCST 有关的执行功能明显差于对照组($t=2.02\sim4.82$, $P_{\text{均}}<0.05$); 抑郁症组血清 BDNF 水平低于对照组($t=3.62$, $P<0.001$), 其蛋氨酸携带率(89.7%)高于对照组(79.4%)($P<0.05$); 抑郁症血清 BDNF 水平与分类数明显相关($r=0.27$, $P<0.05$), 携带蛋氨酸组非持续错误数低于非携带蛋氨酸组($z=0.20$, $P<0.05$)。**结论** 血清 BDNF 水平及其 rs6265 多态位点基因多态性与抑郁症的执行功能有关。

关键词 抑郁症; 执行功能; 脑源性神经营养因子

中图分类号: R749.4 **文献标志码**: A **文章编号**: 1000-9760(2013)04-080-04

The association of BDNF with depression and executive function

Ji Feng, DAI Yuan-yuan, FENG Yu, et al

(Behavior and Health Research Institute of Humanities and Social Sciences of Shandong Province, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Objective The current study focused on the association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) with depression and executive function. **Methods** The study was performed in 68 depressive disorders and 71 healthy controls. They were all investigated by the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) to evaluate executive function. We measured the serum BDNF level by ELISA and the rs6265 polymorphism by PCR-RFLP. **Results** Compared with the control group, depressed patients had poorer executive function ($t=2.02\sim4.82$, $P<0.05$) and lower serum BDNF levels ($t=3.62$, $P<0.001$). The frequency of BDNFrs6265 Met allele gene in depressive disorders(89.7%) was significantly higher than that in negative controls (79.4%). The serum BDNF levels was significantly correlated with number of categories. The depressive disorders with BDNFrs6265 Met allele gene had significantly lower non persist error number than that in BDNFrs6265 non Met allele. **Conclusion** The serum BDNF levels and the BDNFrs6265 polymorphism may correlate with depression and executive function.

Key words: Depressive disorders; Executive function; BDNF

抑郁症是精神科常见疾病之一, Song 等^[1]对北京大学及香港大学在校学生的一项调查研究发现, 抑郁症的患病率为 43.9%。我国学者在 2010 年对年龄在 11~22 岁的中国人口调查研究也发现, 高达 44.2% 的人患有抑郁症^[2]。另外, 大约 1/3 的抑郁症患者对药物治疗不敏感, 这不但增加了患者的经济负担, 也严重影响了患者的生活质量。

目前的研究文献显示, 抑郁症普遍存在注意、

短时记忆、执行等认知功能的损害^[3-4], 而其中以执行功能损害最为明显。如一些研究结果证实成年重度抑郁障碍患者(Major Depression Disorder, MDD)急性阶段存在执行功能的损害^[5], 并且这种损害在非用药的抑郁症患者中同样存在^[6]。而抑郁症的认知功能障碍会直接影响到临床疗效及疾病复发率, 可能是患者神经生物学异常的主要原因及对药物治疗不敏感的主要指标^[7]。如 Burdick KE 等研究也发现^[8], 采用韦氏成人智力测验(Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS), 在数

* [基金项目] 山东省自然科学基金(编号: ZR2010CM031)

字符测验中,抑郁症患者信息处理速度功能与社会功能明显相关。因此,探讨抑郁症认知损害的发病机制具有重要的理论及临床价值。

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)广泛表达于成人脑中,在神经元的分化、生长、存活及损伤后的修复过程中均起着重要的作用。近年来, BDNF 与抑郁症及其认知损害之间的关系越来越受到人们的关注。本研究旨在探讨 BDNF 对抑郁症及其执行功能的影响,为研究抑郁症执行功能损害的发病机制提供一定的理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

病例组:选取 2011 年 10 月 1 日至 2012 年 5 月 1 日期间在山东省安康医院住院的 68 例抑郁症患者。其中,男性 35 人,女性 33 人;平均年龄(34.28 ± 12.39)岁;平均受教育年限(8.75 ± 3.53)年。入组标准:1)符合国际疾病伤害及死因分类标准第十版抑郁症的诊断标准,并经一名精神科主治医师及以上职称的医师面谈确诊;首发、复发均可,吃药者需经过 2 周的药物洗脱期;2)性别不限,年龄:16~60 岁;3)小学及以上文化程度;4)血象、心、肝、肾功能正常;5)既往无脑外伤史,无酗酒、物质滥用等行为。所有研究对象在知情同意的情况下,签署知情同意书。

对照组:在社区随机招募与病例组相匹配的正常人为对照组,抽样时间为 2011 年 10 月 1 日至 2012 年 5 月 1 日,其中,男性 39 人,女性 32 人;平均年龄(31.27 ± 9.91)岁;平均受教育年限(8.87 ± 3.02)a。入组标准:①汉密尔顿抑郁量表评分 < 8 分;其他入组标准同抑郁症组②~⑤。所有研究对象在知情同意的情况下,签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 认知功能的评估 病例组与对照组在入组当天应用 WCST 软件评估受试者的执行功能。主要分析指标有:应答数、分类数、正确数、错误数、持续错误数、非持续错误数,其中,持续错误数是显示执行功能(偶然性任务转换能力)损害的最主要指标,分类数则主要反映概念形成能力。

1.2.2 血清 BDNF 水平的检测 在受试者未服用任何抗精神病药物或已经过 2 周药物洗脱期的情况下,抽取清晨肘静脉血 3ml,置入 5ml 非抗凝

管中,离心,收集血清, -80°C 的冰箱冻结保存。本实验应用人 BDNF 提取试剂盒采用双抗体夹心(ELASA)法检测血清 BDNF 浓度。

1.2.3 BDNF rs6265 基因多态性的检测 采用多聚酶链反应—限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法对基因多态性进行检测。抽取清晨肘静脉血 2mL,置入 5mL 的 2%EDTA 抗凝管中,在 -80°C 的冰箱冻结保存。应用北京天根生化科技有限公司提供的血液基因组 DNA 提取试剂盒(离心柱型)提取人外周血基因组 DNA。从美国国家生物信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)的 GenBank DNA 库中获取基因位点的单核苷酸多态性信息。由上海生物工程有限公司根据多态位点上下游序列设计并合成 PCR 引物。上游:5'-CAAACATCCGAGGA-CAAGGT-3';下游:5'-AGAAGAGGAGGCTC-CAAAGG-3'。PCR 反应条件:95℃预变性 1min, 95℃变性 30s, 53℃退火 30s, 72℃延伸 1min, 共 35 个循环。PmlI 酶在 37℃水浴箱中水浴过夜, 切开 PCR 产物。2%琼脂糖凝胶电泳鉴定 PCR 产物及酶切产物。

1.3 统计学处理

应用 SPSS16.0 统计学软件进行统计处理及分析。数据为正态分布的计量资料以均数(M)及标准差(SD)表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数及四分位数间距表示,两组间比较采用两独立样本非参数检验(Mann-Whitney U 检验); χ^2 检验判断多态位点的基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律及进行两组基因型的比较;Pearson 相关分析两统计量的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组执行功能、BDNF 水平及多态位点基因型的比较

病例组应答数、正确数、错误数、持续错误数、非持续错误数明显高于对照组($P < 0.05$);血清 BDNF 水平明显低于对照组($P < 0.05$);BDNF rs6265 多态位点基因型两组之间的差异有统计学意义($P < 0.05$),主要表现为抑郁症组蛋氨酸携带发生率明显高于对照组;而完成分类数两组无明显差异($P > 0.05$)。见表 1、2。

表 1 两组执行功能的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	应答数	正确数	错误数	分类数	持续错误数	非持续错误数
病例组	68	90.72±25.01	67.18±14.87	23.54±15.49	5.71±0.88	10.82±6.60	12.72±12.59
对照组	71	74.08±19.68	58.58±11.42	15.51±10.41	5.93±0.35	6.25±4.28	9.25±6.55
t		4.25	3.81	3.57	1.95	4.82	2.02
P		<0.001	<0.001	<0.001		<0.001	<0.05

表 2 两组 BDNF 血清水平及 rs6265 多态位点基因型的比较(n, %)

组别	n	rs6265		BDNF(ng/ml)
		GG	AA/AG	
病例组	68	7(10.3)	61(89.7)	12000±7485.89
对照组	71	18(25.4)	53(74.6)	16500±7287.27
χ^2/t		5.34		3.62
P		<0.05		<0.001

表 3 血清 BDNF 水平与抑郁症执行功能的相关性分析

	应答数	正确数	分类数	错误数	非持续错误数	持续错误数
BDNF(ng/ml)	0.06	-0.10	0.27*	0.19	0.11	0.24

注: *表示 $P < 0.05$

表 4 rs6265 基因多态位点对执行功能的影响分析

组别	n	应答数	分类数	持续错误数	非持续错误数	正确数	错误数
非携带蛋氨酸组	7	中位数	101.00	6.00	9.00	27.00	63.00
		四分位数间距	37.00	2.00	3.00	26.00	29.00
携带蛋氨酸组	61	中位数	86.00	0.00	9.00	8.00	65.00
		四分位数间距	47.50	0.00	8.50	10.00	23.50
z		1.31	1.25	0.19	0.20	0.56	1.77
P				<0.05			

3 讨论

执行功能障碍是抑郁症患者主要的认知损害之一^[6],与其他认知功能不同,执行功能损害对治疗疗效及患者社会功能康复的影响更为广泛。WCST 涉及多个认知功能,但主要用于评定受试者执行功能中的抽象思维能力及偶然性任务转换能力。目前采用 WCST 对抑郁症认知功能的研究发现,抑郁症患者 WCST 的多个指标均显著低于对照组,而以“持续错误数”及“完成分类数”最明显,提示抑郁症患者存在概念形成及转换功能障碍。而这种损害会随着治疗的进展逐渐改善,可能是一种状态性的指标,如 Chang HH 等^[9]的一项研究发现,在排除了练习效应后,药物治疗 6 周的患者其完成分类数较用药前明显改善。本研究结果显示,病例组应答数、正确数、错误数、持续错误数、非持续错误数明显高于对照组($P < 0.05$),与既往研究结果基本一致,提示抑郁症患者存在抽象思维能力及偶然性任务转换能力等执行功能的损

2.2 血清 BDNF 水平及 rs6265 多态位点对执行功能的影响分析

血清 BDNF 浓度与分类数呈明显正相关($r = 0.27, P < 0.05$);将抑郁症患者按照基因型分为携带蛋氨酸组(7 例)及非携带蛋氨酸组(61 例)两组,进行非参数检验,发现两组间 WCST 分析指标中的非持续错误数差异有统计学意义($P < 0.05$),其余无明显阳性发现。见表 3、4。

害。分析认为,患者的思维迟缓及注意障碍等临床症状可能是导致执行功能损害的主要原因之一。

关于抑郁症的发生机制,目前在研究精神心理因素及神经生物化学因素的基础上,“神经营养及可塑性”理论越来越受到人们的关注,认为抑郁症的发生与中枢神经系统内以 BDNF 为代表的神经营养因子缺乏及神经可塑性减退有关^[10],因此,目前关于 BDNF 与抑郁症之间关系的研究越来越多^[11-12],也提示 BDNF 基因可能是抑郁症的一个主要易感基因之一。但 Gyekis JP 等^[13]最近的一项 meta 分析却发现,BDNF 及其基因多态性与抑郁症无关。本研究结果发现,抑郁症患者血清 BDNF 水平明显低于对照组,且 BDNF rs6265 多态位点基因型两组之间的差异有统计学意义,主要表现为抑郁症组 Met 发生率明显高于对照组,与“神经营养及可塑性理论”基本一致。目前认为,脑内 5-HT 能神经元减少或活性降低是抑郁症发病的主要机制之一,而 BDNF 则可以为胆碱能、多巴胺能、5-HT 能等神经元提供重要的营养支持,蛋氨酸转染的海马神经元分泌 BDNF 明显减少^[14],促

进了抑郁症的发生。

BDNF 与抑郁症之间的关系已基本明确,但与抑郁症认知功能的研究目前尚缺乏一定的一致性。Cardoner N 等^[15]对抑郁症患者的研究发现,BDNF rs6265 多态位点与患者大脑眶额叶皮质体积及治疗疗效有关,且可影响遗忘型轻度认知损害患者的执行功能。另外,对精神分裂症及痴呆患者的研究也显示,BDNF 水平可能与认知功能有关^[16-17]。但也有研究显示,BDNF 水平及其基因多态性与抑郁症的认知功能及临床疗效无关^[18-19],且关于老鼠抑郁模型的研究也证实了这一点^[20]。本研究结果显示,血清 BDNF 浓度与 WCST 中的分类数呈明显正相关性($r=0.27, P<0.05$),携带蛋氨酸的抑郁患者其非持续错误数明显低于非携带蛋氨酸组($z=0.20, P<0.05$),提示 BDNF 与抑郁症概念的形成及转换能力有一定的相关性,可能参与了患者的抽象思维能力过程。分析其原因,可能是位于 BDNF 基因启动子上的 rs6265 多态位点对其前体蛋白的形成有重要作用,蛋氨酸使前体蛋白汇聚在核周,进而影响认知功能^[21]。

本研究显示,抑郁症存在明显执行功能的损害,血清 BDNF 水平及 BDNF rs6265 多态位点基因多态性在抑郁症及抑郁症执行功能损害的发生、发展过程中起着重要的作用。

参考文献:

- [1] Song Y, Huang Y, Liu D, et al. Depression in college: Depressive symptoms and personality factors in Beijing and Hong Kong college fresh-men[J]. *Comprehensive Psychiatry*, 2008, 49(5): 496-502.
- [2] Sun Ying, Tao Fangbiao, Hao Jiahu, et al. The Mediating Effects of Stress and Coping on Depression Among Adolescents in China[J]. *Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing*, 2010, 23(3): 173-180.
- [3] Lockwood KA, Alexopoulos GS, van Gorp WG. Executive dysfunction in geriatric depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159: 1119-1126.
- [4] Rapp MA, Dahlman K, Sano M, et al. Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162: 691-698.
- [5] Rogers MA, Kasai K, Koji M, et al. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence[J]. *Neuroscience Research*, 2004, 50: 1-11.
- [6] Taylor Tavares JV, Clark L, Cannon DM, et al. Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression[J]. *Biological Psychiatry*, 2007, 62: 917-924.
- [7] Story TJ, Potter GG, Attix DK, et al. Neurocognitive correlates of response to treatment in late-life depression[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008, 16(9): 752-759.

- [8] McGurk SR, Mueser KT, Harvey PD, et al. Cognitive and symptom predictors of work outcomes for clients with schizophrenia in supported employment[J]. *Psychiatr Serv*, 2003, 54: 1129-1135.
- [9] Chang HH, Lee IH, Gean PW, et al. Treatment response and cognitive impairment in major depression: Association with C-reactive protein[J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(1): 90-95.
- [10] Lake C, Stellos K, Hoffmann N, et al. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment[J]. *Psychiatry Investig*, 2010, 7(4): 231-235.
- [11] Kim JM, Kim SW, Stewart R, et al. Serotonergic and BDNF genes associated with depression 1 week and 1 year after mastectomy for breast cancer[J]. *Psychosom Med*, 2012, 74(1): 8-15.
- [12] Pei Y, Smith AK, Wang Y, et al. The brain-derived neurotrophic-factor (BDNF) val66met polymorphism is associated with geriatric depression: a meta-analysis[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2012, 159B(5): 560-566.
- [13] Gyekis JP, Yu W, Dong S, et al. No association of genetic variants in BDNF with major depression: A meta-and gene-based analysis[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2013, 162(1): 61-70.
- [14] Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function[J]. *Cell*, 2003, 112(2): 257-269.
- [15] Cardoner N, Soria V, Gratacòs M, et al. Val66Met BDNF Genotypes in melancholic depression: effects on brain structure and treatment outcome[J]. *Depress Anxiety*, 2013, 30(3): 225-233.
- [16] Laske C, Stellos K, Hoffmann N, et al. Higher BDNF serum levels predict slower cognitive decline in Alzheimer's disease patients[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14(3): 399-404.
- [17] Zhang XY, Liang J, Chen da C, et al. Low BDNF is associated with cognitive impairment in chronic patients with schizophrenia[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012, 222(2): 277-284.
- [18] Sözeri-Varma G, Enli Y, Aydın E, et al. Relationship Between Serum BDNF Levels and Cognitive Functions, Cortisol Levels in Depressive Disorder[J]? *Journal of Mood Disorders*, 2012, 2(2): 58-65.
- [19] Musil R, Zill P, Seemüller F, et al. No influence of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphisms on treatment response in a naturalistic sample of patients with major depression[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2012 DOI 10.1007/s00406-012-0364-1.
- [20] Zhang ZH, Wu LN, Song JG, et al. Correlations between cognitive impairment and brain-derived neurotrophic factor expression in the hippocampus of post-stroke depression rats[J]. *Mol Med Report*, 2012, 6(4): 889-893.
- [21] Goldberg TE, Iudicello J, Russo C, et al. BDNF Val66Met polymorphism significantly affects verbal recognition memory at short and long delays[J]. *Bio Psychol*, 2008, 77(1): 20-24.

(收稿日期 2013-04-15)