

· 论著 ·

血清 BDNF 水平与帕金森病抑郁的相关性

俱西驰 王伟 屈秋民 答嵘 李萍 宋文峰

710061 西安交通大学第一附属医院神经内科(俱西驰、屈秋民、李萍、宋文峰), 检验科(答嵘);

710068 西安, 陕西省人民医院预防保健科(王伟)

通信作者: 屈秋民, Email: quqiuminn@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.10.002

【摘要】目的 探讨血清脑源性神经营养因子(BDNF)和帕金森病抑郁(PDD)的相关性。**方法** 收集帕金森病(PD)患者 56 例(其中 PDD 23 例, 非 PDD 33 例), 健康对照 56 人。测量每组血清 BDNF 水平。采用病人健康问卷抑郁自评量表(PHQ-9)对 PD 患者进行抑郁评估, 采用 H-Y 分级对 PD 患者运动功能进行评估。**结果** PD 组血清 BDNF 水平(7.28 ± 1.49) ng/ml 明显低于对照组(11.87 ± 2.03) ng/ml, 差异有统计学意义($t=2.35, P < 0.01$)。PDD 组血清 BDNF 水平(4.95 ± 1.33) ng/ml 明显低于非 PDD 组(9.60 ± 1.67) ng/ml, 差异有统计学意义($t=3.45, P < 0.01$)。不同抑郁程度的 PDD 患者血清 BDNF 水平比较显示, 重度 PDD 组血清 BDNF 水平最低。各 PDD 亚组之间的血清 BDNF 水平相比较分析有等级相关性($r_s=-0.24, P < 0.01$)。**结论** PD 患者血清 BDNF 水平降低, 血清 BDNF 水平与 PD 抑郁程度呈负相关, BDNF 水平降低可能参与了 PDD 的病理生理机制。

【关键词】 帕金森病; 抑郁; 脑源性神经营养因子

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81201426); 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2016JM8006)

Relationship between serum BDNF level and Parkinson disease depression Ju Xichi, Wang Wei, Qu Qiumin, Da Rong, Li Ping, Song Wenfeng

Neurology Department, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China (Ju XC, Qu QM, Li P, Song WF); Clinical Laboratory Department, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China (Da R); Prevention Care Department, Shaanxi People's Hospital, Xi'an 710068, China (Wang W)

Corresponding author: Qu Qiumin, Email: quqiuminn@163.com

【Abstract】Objective To investigate the correlation between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) level in serum and Parkinson disease depression (PDD). **Methods** A total of 56 patients with Parkinson disease (PD) and 56 healthy controls were recruited. Among the 56 PD patients, there were 23 cases of PDD and 33 cases of non-PDD. All patients' serum BDNF level was examined. Depression was assessed by PHQ-9 for PD patients. All the PD patients were evaluated with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for their depression degree, and Hoehn-Yahr grading scale for PD patients' motor function. **Results** The serum BDNF level of patients with PD was (7.28 ± 1.49) ng/ml, which was significantly lower than that of the control group (11.87 ± 2.03) ng/ml, and the difference was statistically significant ($t=2.35, P < 0.01$). The serum BDNF level of patients with PDD was (4.95 ± 1.33) ng/ml, which was lower than that of the patients with non-PDD (9.60 ± 1.67) ng/ml, and the difference was statistically significant ($t=3.45, P < 0.01$). The comparison of serum BDNF level of PDD patients with different depression levels showed that the serum BDNF level of the severe PDD group was the lowest. The serum BDNF levels of all PDD groups were compared and analyzed with hierarchical correlation ($r_s=-0.24, P < 0.01$). **Conclusions** Serum BDNF level decreased in PD patients. Serum BDNF level was negatively correlated with PD depression. The decrease of BDNF level may be involved in the pathophysiology of PDD.

【Key words】 Parkinson disease; Depression; Brain derived neurotrophic factor

Fund programs: National Natural Science Foundation for Youth (81201426); Shaanxi Natural Science Basic Research Project (2016JM8006)

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经生长因子家族中一个成员,在

各种神经发育以及神经生理过程中起着关键作用^[1]。BDNF在海马、杏仁核、纹状体及前额皮质等区域表

达增高,而这些区域也与情绪改变、焦虑及认知障碍等精神病理过程密切相关^[2]。抑郁是帕金森病(Parkinson disease, PD)最常见的非运动症状之一,平均发病率为17%^[3-4]。最近许多研究证明血清BDNF水平在抑郁症患者中显著降低,血清BDNF是抑郁症的一个生物标志物^[5]。也有研究显示BDNF基因水平及蛋白表达在PD患者的黑质中均降低,在新近诊断的PD患者中血清BDNF水平也降低,BDNF参与了PD的病理生理过程^[6]。但有关BDNF水平与帕金森病抑郁(Parkinson disease depression, PDD)相关性尚不清楚,本研究主要探讨PDD和血清BDNF水平的相关性。

对象与方法

1. 研究对象: 选取2014年8月—2017年7月在西安交通大学第一附属医院神经内科门诊及病房诊治的PD患者56例作为PD组。纳入标准: 符合2006年中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组制定的PD诊断标准。排除标准: 已使用多巴胺受体激动剂、抗焦虑及抗抑郁药者,有其他全身系统疾病和药物滥用、酗酒等病史。患者及其照料者了解本研究的目的和方法。同期选择我院体检中心健康检查者中的健康老年人作为对照组。PD组男29例,女27例,平均年龄(64.75 ± 4.90)岁,平均受教育年限(9.75 ± 1.89)年;对照组男30人,女26人,平均年龄(65.37 ± 6.88)岁,平均受教育年限(9.72 ± 1.71)年;两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经我院伦理委员会同意。每位受试者均签署了知情同意书。

2. 方法: (1) 采用病人健康问卷抑郁自评量表(the Patient Health Questionnaire, PHQ-9)对入选对象进行评定^[7], PHQ-9问卷是一个简短的抑郁自评问卷,主要评定受试者近2周内抑郁状况,共包括9个条目,每个条目得分为0~3分,其中0分表示无症状,3分表示几乎每天都有症状,如受试者PHQ-9总分 ≥ 5 分则表示患有抑郁。本研究将PHQ-9得分 < 5 分的患者纳入非PDD组(33例),将PHQ-9得分 ≥ 5 分的患者纳入PDD组(23例)。PDD组进一步根据PHQ-9得分5~9、10~14及15~19分为轻度PDD组、中度PDD组和重度PDD组。(2) 血样收集及测定血清BDNF水平: 所有研究对象均采集清晨空腹肘静脉血4 ml。后进行分离、分装置于 -80°C 冰箱保存待测。严格按照人BDNF ELISA试剂盒(武汉博士德公司)说明书操作,测定血清BDNF水平。

(3) 全部研究对象均进行病史询问及查体,了解受试者基本情况。PD患者测定帕金森病综合评分量表(Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS) III,按Hoehn-Yahr分期。PDD组H-Y分级为(1.72 ± 0.69),非PDD组H-Y分级(1.63 ± 0.70),两组差异无统计学意义($t=0.60, P > 0.05$)。

3. 统计学方法: 采用SPSS 15.0及Graphpad Prism 5统计软件分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组数据间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,相关性分析采用Spearman相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. PD组和对照组血清BDNF水平比较: PD组血清BDNF水平(7.28 ± 1.49) ng/ml,与对照组(11.87 ± 2.03) ng/ml相比明显较低,差异有统计学意义($t=2.35, P < 0.01$)。

2. PDD组与非PDD组血清BDNF水平比较: PD患者中PDD组血清BDNF水平(4.95 ± 1.33) ng/ml明显低于非PDD组(9.60 ± 1.67) ng/ml,差异有统计学意义($t=3.45, P < 0.01$)。

3. 不同抑郁程度的PDD患者血清BDNF水平比较: 见表1。各组间比较差异有统计学意义,重度PDD组血清BDNF水平最低($P < 0.05$)。各PDD组之间的血清BDNF水平相比较分析有等级相关性($r_s = -0.24, P < 0.01$)。

表1 不同抑郁程度的PDD患者血清BDNF水平比较(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清BDNF
轻度PDD组	8	6.33 ± 1.46
中度PDD组	7	4.98 ± 1.52
重度PDD组	8	2.99 ± 1.24

注: $F=5.64, P=0.015$

讨 论

本研究中,PDD组和非PDD组患者血清BDNF水平均较对照组下降,与既往报道结果相似^[8]。而且有文献证明在PD尸检患者中,BDNF基因水平及蛋白表达水平在黑质致密部、尾状核和壳核均降低^[9],提示低BDNF水平在PD的精神病理方面起着重要作用。

PD患者的非运动症状比较普遍,包括嗅觉障碍、认知障碍,便秘及焦虑、抑郁等,而抑郁最常发

生^[1]。抑郁发生在 PD 疾病早期,甚至早于运动症状出现^[10]。然而关于 PD 和抑郁关系的机制还不完全明确,可能的解释为脑结构的变化和 BDNF 调节的信号转导通路与 PDD 发生相关^[11]。BDNF 通过在特殊脑区,特别是海马区域的工作产生抗抑郁作用。而且,有电生理研究也显示 BDNF 在突触效能方面也是一个关键传感器,它与抗抑郁效果以及提高抑郁的恢复密切相关^[12]。

本研究结果显示,PD 患者中血清低 BDNF 水平与 PDD 患者高的 PHQ-9 得分显著相关。有研究证明 BDNF 水平与抑郁严重程度呈负相关^[13],而且在抗抑郁治疗患者中,降低的 BDNF 水平恢复至正常水平与抗抑郁治疗后抑郁分值降低显著相关^[14]。这些结果说明不但在抑郁患者,而且在 PD 患者中 BDNF 水平均与抑郁的严重程度相关。

本研究结果显示,血清 BDNF 水平与 PD 抑郁程度呈负相关,但因其是横断面研究,尚不能对 BDNF 水平与 PDD 是否存在因果关系做出分析。故今后应进一步进行 BDNF 与 PDD 的纵向研究来支持此结论。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为俱西驰、屈秋民,资料收集为王伟、答嵘、宋文峰,论文撰写为俱西驰,论文修订及审校为屈秋民、李萍

参 考 文 献

- [1] Waterhouse EG, Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2009, 42(2): 81-89. DOI: 10.1016/j.mcn.2009.06.009.
- [2] Duman RS. Neurotrophic factors and regulation of mood: role of exercise, diet and metabolism[J]. *Neurobiol Aging*, 2005, 26 Suppl 1: 88-93. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.08.018.
- [3] Kano O, Ikeda K, Cridebring D, et al. Neurobiology of depression and anxiety in Parkinson's disease[J]. *Parkinsons Dis*, 2011, 2011: 143547. DOI: 10.4061/2011/143547.
- [4] Goodarzi Z, Mrklas KJ, Roberts DJ, et al. Detecting depression in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Neurology*, 2016, 87(4): 426-437. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002898.
- [5] Bus BA, Molendijk ML, Tendolkar I, et al. Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(5): 602-608. DOI: 10.1038/mp.2014.83.
- [6] Scalzo P, Kümmer A, Bretas TL, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2010, 257(4): 540-545. DOI: 10.1007/s00415-009-5357-2.
- [7] Donnelly PL, Kim KS. The Patient Health Questionnaire (PHQ-9K) to screen for depressive disorders among immigrant Korean American elderly[J]. *J Cult Divers*, 2008, 15(1): 24-29.
- [8] Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels correlate with cognitive performance in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment[J]. *Front Behav Neurosci*, 2015, 9: 253. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00253.
- [9] Howells DW, Porritt MJ, Wong JY, et al. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra [J]. *Exp Neurol*, 2000, 166(1): 127-135. DOI: 10.1006/exnr.2000.7483.
- [10] Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2009, 24(11): 1641-1649. DOI: 10.1002/mds.22643.
- [11] Aarsland D, Pählhagen S, Ballard CG, et al. Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management [J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 8(1): 35-47. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.189.
- [12] Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(8): 3251-3261. DOI: 20026292.
- [13] Berghauzen-Maciejewska K, Wardas J, Kosmowska B, et al. Alterations of BDNF and trkB mRNA expression in the 6-hydroxydopamine-induced model of preclinical stages of Parkinson's disease: an influence of chronic pramipexole in rats [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0117698. DOI: 10.1371/journal.pone.0117698.
- [14] Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, 64(4): 341-357. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2010.02113.x.

(收稿日期: 2018-03-09)

(本文编辑: 赵金鑫)