

# 血浆 A $\beta$ <sub>40</sub>、A $\beta$ <sub>42</sub> 水平与无认知功能障碍抑郁症患者的相关性

高静 邬素萍

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院精神科

通信作者: 邬素萍, Email: wsping01@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.03.018

**【摘要】目的** 探讨血浆  $\beta$  淀粉样蛋白 40、42(A $\beta$ <sub>40</sub>、A $\beta$ <sub>42</sub>) 水平及两者比值与无认知功能障碍抑郁症患者的相关性。**方法** 收治无认知功能障碍未接受过系统治疗的抑郁症患者 70 例, 纳入患者组, 同期健康体检者 70 例作对照组。测量每组血浆 A $\beta$ <sub>40</sub>、A $\beta$ <sub>42</sub> 水平。采用汉密尔顿抑郁量表 24 项 (HAMD-24) 评估抑郁严重程度。**结果** 患者组血浆 A $\beta$ <sub>40</sub> 水平和对照组比较差异无统计学意义 ( $P=0.39$ ); 患者组血浆 A $\beta$ <sub>42</sub> 水平明显低于对照组 ( $P=0.02$ ), A $\beta$ <sub>40</sub>/A $\beta$ <sub>42</sub> 水平明显高于对照组 ( $P=0.01$ ), 且不受年龄影响, 差异有统计学意义。A $\beta$ <sub>42</sub> 水平与 HAMD24 总分呈负相关关系 ( $r=-0.401$ ,  $P=0.015$ ), A $\beta$ <sub>40</sub>/A $\beta$ <sub>42</sub> 与 HAMD-24 总分呈正相关关系 ( $r=0.461$ ,  $P=0.005$ )。**结论** 认知功能正常的抑郁症患者血浆 A $\beta$ <sub>42</sub> 水平降低, A $\beta$ <sub>40</sub>/A $\beta$ <sub>42</sub> 水平增高, A $\beta$ <sub>42</sub>、A $\beta$ <sub>40</sub>/A $\beta$ <sub>42</sub> 水平变化可能与抑郁症发病有关。

**【关键词】** 抑郁症;  $\beta$  淀粉样蛋白

## Correlation between plasma levels of A $\beta$ <sub>40</sub>, A $\beta$ <sub>42</sub> and depressed patients without cognitive impairment

Gao Jing, Wu Suping

Psychiatry Department, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Wu Suping, Email: wsping01@126.com

**【Abstract】Objectives** To explore the correlation between plasma amyloid  $\beta$  protein 40, 42 (A $\beta$ <sub>40</sub>, A $\beta$ <sub>42</sub>) levels and their ratios in depressed patients without cognitive impairment. **Methods** A total of 70 depressed patients without cognitive impairment who had not gone through systemic treatment were selected as the experimental group. During the same period, a total of 70 healthy cases were selected as the control group. The plasma levels of A $\beta$ <sub>40</sub> and A $\beta$ <sub>42</sub> in each group were measured. The Hamilton Depression Scale 24 (HAMD-

- [6] 王炜, 王鲁宁. “蒙特利尔认知评估量表”在轻度认知损伤患者筛查中的应用[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(5): 414-416. DOI: 10.3760/j.issn: 0578-1426.2007.05.031.
- [7] Chertkow H, Nasreddine Z, Joannette Y, et al. Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: Part A, concept and diagnosis [J]. *Alzheimers Dement*, 2007, 3(4): 266-282. DOI: 10.1016/j.jalz.2007.07.013.
- [8] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(17): 1294-1301. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0376-2491.2018.17.003.
- [9] 陈宁, 何俐. 蒙特利尔认知评估(MoCA)的研究和应用概况[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(10): 632-634.
- [10] 公冶慧娟, 田家利, 张欣, 等. 计算机认知训练在老年群体中的应用研究进展[J]. 护理学杂志, 2018, 33(12): 102-104. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2018.12.102.
- Gongye HJ, Tian JL, Zhang X, et al. Application of computerized cognitive training to community-based older people [J]. *Journal of Nursing Science*, 2018, 33(12): 102-104.
- [11] 曹瀚元, 夏文广, 郑婵娟, 等. 计算机辅助认知训练对脑卒中后不同程度认知障碍康复疗效的影响[J]. 生物医学工程与临床, 2018, 22(6): 633-635. DOI: 10.13339/j.cnki.sglc.201811.12.006.

(收稿日期: 2018-11-29)

(本文编辑: 戚红丹)

24) was used to assess the severity of depression. **Results** There was no significant difference in plasma  $A\beta_{40}$  level between patients and controls ( $P=0.39$ ). The level of plasma  $A\beta_{42}$  in the patient group was significantly lower than that in the control group ( $P=0.02$ ), and the level of  $A\beta_{40}/A\beta_{42}$  was significantly higher than that in the control group ( $P=0.01$ ). The results were not affected by age and the differences were statistically significant.  $A\beta_{42}$  level was negatively correlated with HAMD-24 total score ( $r=-0.401$ ,  $P=0.015$ ), while  $A\beta_{40}/A\beta_{42}$  was positively correlated with HAMD-24 total score ( $r=0.461$ ,  $P=0.005$ ). **Conclusions** Depressed patients without cognitive impairment have decreased serum  $A\beta_{42}$  levels and increased  $A\beta_{40}/A\beta_{42}$  levels. The changes of  $A\beta_{42}$  and  $A\beta_{40}/A\beta_{42}$  levels may be associated with the onset of depression.

**【Key words】** Depressive disorder; Amyloid  $\beta$ -protein

抑郁症是一种常见的情感性精神障碍<sup>[1]</sup>,涉及情感、认知、行为等多方面。预计到2020年,抑郁症将成为仅次于心血管疾病的第二大疾病负担源<sup>[2]</sup>。近年来,抑郁症的患病率逐年增高,65岁以上的老年人抑郁症终身患病率高达20%<sup>[3]</sup>。食品药品监督管理局已经将抑郁症列为阿尔茨海默病(AD)的危险因素。国外有文献报道,抑郁症的患者是患AD的高危人群,并且早期AD患者中多伴有抑郁症状,但是目前这种联系的机制尚不清楚<sup>[4-5]</sup>。另外有文献报道,在抑郁症的患者中,发现了 $\beta$ 淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein,  $A\beta$ )的改变,同时在统计调查时发现,这些有 $A\beta$ 改变的抑郁症患者,最终均在老年期发展成AD,但国内尚无相关报道<sup>[6-7]</sup>。因此,推测认为 $A\beta$ 可能成为抑郁症的发病原因,本文将对其进行初步研究。

## 一、资料与方法

1. 一般资料:选取2017年10月至2018年5月在哈尔滨医科大学附属第一医院精神卫生中心住院的抑郁症患者为患者组,纳入标准:(1)符合DSM-5中重性抑郁障碍的诊断标准;(2)年龄20~80岁;(3)汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale)24项(HAMD-24)总分>20分;(4)未接受过系统的抗抑郁药物治疗、电抽搐治疗;(5)简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分 $\geq 27$ 分。排除标准:(1)其他精神疾病史;(2)伴有其他重大躯体疾病史;(3)家族遗传疾病;(4)妊娠期及哺乳期女性。同时随机选取同期体检中心行健康体检人员为对照组。对照组纳入标准:(1)年龄20~80岁;(2)既往无其他神经精神疾病,HAMD-24总分<8分;(3)MMSE评分 $\geq 27$ 分;患者组和对照组各纳入70例。

2. 方法:(1)血样收集及血浆 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 的水平测定:所有入组对象于清晨空腹早6点静脉取血,在取血前休息15 min,抽取肘静脉血5 ml,EDTA抗凝,冷却,4℃下2 000~3 000 r/min离心(20 min),仔细收集上清液,-20℃保存待测。保存过程中避

免反复解冻,避免在37℃或更高的温度加热解冻,标本检测前在室温下解冻。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血浆 $A\beta_{40}$ 及 $A\beta_{42}$ 的水平。(2)HAMD-24评分:采用HAMD-24量表区分患者组和健康对照组,并评估患者组抑郁症状的严重程度,HAMD-24的信度及效度良好<sup>[8]</sup>。评定者的评定一致性系数为0.89,对抑郁症状进行评定时反映症状严重程度的经验真实性系数为0.92<sup>[9]</sup>。24项中大部分项目采用5级评分(0~4分),少数项目采用3级评分(0~2分)。各条目评分总和即总评分,总分 $\geq 20$ 分提示抑郁症状存在。分值越高,抑郁症状越严重。(3)MMSE<sup>[10]</sup>:采用MMSE量表评估患者精神状态,评分包含延迟记忆、计算力、注意力、定向力、即刻记忆等方面,总分0~30分, $\geq 27$ 分正常,分值越高代表精神状态越优。经评估后将得分 $\geq 27$ 分的对象纳入本研究。

3. 统计学方法:采用SPSS 19.0统计软件进行分析,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。将患者组和对对照组进一步按照年龄划分,即 $\leq 60$ 岁和 $> 60$ 岁,利用 $2 \times 2$ 双因素方差分析( $2 \times 2$  ANOVA)判断不同年龄组和疾病诊断对血浆 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 、 $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ 水平的影响。相关性分析采用Spearman相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 二、结果

1. 患者组与对照组的一般资料及临床资料比较:见表1。两组基线临床指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

2. 血浆 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 及 $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ 水平在两组间的比较:见表2。血浆 $A\beta_{40}$ 浓度在患者组和对对照组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。患者组血浆 $A\beta_{42}$ 水平明显低于对照组, $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ 水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

3. 双因素方差分析结果:见表3。不同年龄组和疾病诊断对血浆 $A\beta_{40}$ 水平无显著影响。而是否为抑郁症对患者血浆 $A\beta_{42}$ 、 $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ 水平有影

响,通过年龄及年龄与疾病的交互作用的比较结果可知,与对照组相比,抑郁症患者血浆 Aβ<sub>42</sub> 水平降低, Aβ<sub>40</sub>/Aβ<sub>42</sub> 水平升高,差异有统计学意义,并且这种差异不受年龄影响。

表1 两组一般情况比较

项目	患者组 (n=70)	对照组 (n=70)	t/χ <sup>2</sup> 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	56.2 ± 14.3	56.5 ± 15.1	-0.67	0.08
性别(例)				
男	21	19	0.48	0.47
女	49	51		
受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$ )	13.1 ± 2.3	12.5 ± 2.8	3.13	0.06
高血压(例)				
有	42	38	0.55	0.46
无	28	32		
糖尿病(例)				
有	21	17	0.16	0.69
无	49	53		
饮酒(例)				
有	32	25	0.51	0.47
无	38	45		
吸烟(例)				
有	28	21	0.04	0.85
无	42	49		
总胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.48 ± 1.32	4.47 ± 1.25	0.13	0.90
甘油三酯(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.40 ± 0.66	1.42 ± 0.59	-0.20	0.84
HAMD-24总分(分, $\bar{x} \pm s$ )	20.5 ± 8.3	-	-	-
首发年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	35.8 ± 15.0	-	-	-
既往发作次数(次, $\bar{x} \pm s$ )	2.2 ± 1.9	-	-	-

注: -无

表2 两组血浆 Aβ<sub>40</sub>、Aβ<sub>42</sub> 及 Aβ<sub>40</sub>/Aβ<sub>42</sub> 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	Aβ <sub>40</sub> (pg/ml)	Aβ <sub>42</sub> (pg/ml)	Aβ <sub>40</sub> /Aβ <sub>42</sub>
患者组	70	48.4 ± 8.1	17.3 ± 2.3	2.81 ± 0.69
对照组	70	47.9 ± 8.0	28.9 ± 5.7	1.71 ± 0.54
t值		-0.86	-11.24	5.31
P值		0.39	0.02	0.01

表3 2(年龄组, ≤60岁比>60岁) × 2(疾病诊断, 患者组 比对照组) 双因素方差分析

指标	年龄组的影响		病例组的影响		交互作用: 年龄 × 疾病诊断	
	F值	P值	F值	P值	F值	P值
Aβ <sub>40</sub>	0.45	0.51	0.76	0.39	2.08	0.16
Aβ <sub>42</sub>	0.18	0.68	4.87	0.03	0.47	0.49
Aβ <sub>40</sub> /Aβ <sub>42</sub>	0.98	0.33	9.78	0.00	0.14	0.71

4. 患者组血浆 Aβ<sub>40</sub>、Aβ<sub>42</sub> 及 Aβ<sub>40</sub>/Aβ<sub>42</sub> 水平

与HAMD总分的相关性分析: Aβ<sub>40</sub> 水平与HAMD-24总分无关( $r=-0.314, P>0.05$ )。Aβ<sub>42</sub> 水平与HAMD-24总分呈负相关( $r=-0.401, P<0.05$ )。Aβ<sub>40</sub>/Aβ<sub>42</sub> 与HAMD-24总分呈正相关( $r=0.461, P<0.05$ )。

5. 血浆 Aβ<sub>42</sub> 及 Aβ<sub>40</sub>/Aβ<sub>42</sub> 水平的回归分析: 见表4。对上述分析中患者组和对照组存在差异的血浆 Aβ<sub>42</sub> 及 Aβ<sub>40</sub>/Aβ<sub>42</sub> 水平进行影响因素分析, 将一般资料、HAMD-24评分、疾病诊断纳入到 Aβ<sub>42</sub> 及 Aβ<sub>40</sub>/Aβ<sub>42</sub> 的相关分析中, 将相关性分析结果有意义的指标纳入线性回归模型, 结果显示血浆 Aβ<sub>42</sub> 及 Aβ<sub>40</sub>/Aβ<sub>42</sub> 水平受到抑郁症、抑郁症严重程度的影响, 前者为负相关关系, 后者为正相关关系(均  $P<0.05$ )。

表4 血浆 Aβ<sub>42</sub>、Aβ<sub>40</sub>/Aβ<sub>42</sub> 水平的回归分析

指标	B值	SE	β值	t值	P值
Aβ <sub>42</sub>					
常量	0.637	0.051	-	12.558	<0.001
抑郁症诊断	-0.044	0.026	-0.220	-1.662	0.103
HAMD-24总分	-0.030	0.013	-0.314	-2.373	0.022
Aβ <sub>40</sub> /Aβ <sub>42</sub>					
常量	0.040	0.024	-	1.709	0.094
抑郁症诊断	0.048	0.018	0.438	2.704	0.009
年龄	0.002	0.028	0.010	0.059	0.953
HAMD-24总分	0.005	0.017	0.044	0.271	0.006

注: -无

讨论 由 Aβ 组成的炎症斑块是 AD 发病的关键病理特征之一, Aβ 主要通过 β 淀粉样蛋白前体蛋白(β-amyloid precursor protein, APP)的代谢产生两种常见的 Aβ 肽, 即 Aβ<sub>40</sub> 和 Aβ<sub>42</sub>, 其可在脑脊液和血浆中被检测到<sup>[11]</sup>。抑郁症和 AD 通常共同发生并且有一些相似的临床症状, 例如记忆障碍, 执行功能障碍和行为症状, 如冷漠, 表明其可能具有共同的症状。最近的一项动物研究表明注射 Aβ 寡聚体会导致小鼠出现抑郁样现象<sup>[12]</sup>。为进一步了解 AD 的潜在机制, 需要将研究转移到疾病的早期阶段, 非痴呆抑郁症患者已被确定为发生痴呆风险的潜在人群, 其中一部分被认定为 AD 的高危人群。因此, 研究 Aβ 在抑郁症患者中的变化有着重要的意义。

本研究发现血浆 Aβ<sub>40</sub> 水平在抑郁症患者和对照组中无明显差异。抑郁症患者血浆 Aβ<sub>42</sub> 水平低于对照组, 而 Aβ<sub>40</sub>/Aβ<sub>42</sub> 水平高于对照组。目前针对 Aβ 的研究主要集中在 AD 方面, 对于抑郁症

研究较少,且主要针对老年抑郁患者。以往研究调查了老年抑郁症患者脑脊液和血浆中A $\beta$ 肽的水平。大多数研究结果表明老年抑郁症患者伴随血浆A $\beta_{42}$ 水平的降低以及A $\beta_{40}$ /A $\beta_{42}$ 水平的升高<sup>[13-15]</sup>,近年来的一篇荟萃分析结果表明老年抑郁症患者组A $\beta_{40}$ 水平和健康人群无差异,本试验研究结果与上述结果一致<sup>[16]</sup>。一项针对995例居家养老的老年人血浆A $\beta$ 水平的研究结果显示,伴有抑郁症状的老年人存在血浆较低水平的A $\beta_{42}$ 和较高水平的A $\beta_{40}$ /A $\beta_{42}$ ,且A $\beta_{40}$ /A $\beta_{42}$ 比值较高的抑郁症患者可能是AD的早期阶段<sup>[6]</sup>,说明A $\beta_{40}$ /A $\beta_{42}$ 水平对在预测抑郁症患者疾病发展方面起到了重要作用。相比于单独的A $\beta$ 肽,A $\beta_{40}$ /A $\beta_{42}$ 水平变化被认为是反映疾病更为敏感更具代表性的指标<sup>[17]</sup>。而另外一些研究却得出了相反的结果<sup>[18-21]</sup>;结果的不一致性可能和纳入人群、样本量及采集的标本类型等有关。我们进一步研究了不同年龄段和疾病诊断对于血浆A $\beta$ 变化的交互作用,结果发现与健康对照组相比较,抑郁症患者血浆A $\beta_{42}$ 水平降低,A $\beta_{40}$ /A $\beta_{42}$ 水平升高,并且差异不受年龄这一危险因素的影响,这与Inoue等<sup>[22]</sup>的研究结果一致。以上结果说明,抑郁症可影响血浆A $\beta$ 代谢,抑郁症患者更容易出现血浆A $\beta_{42}$ 水平的降低、A $\beta_{40}$ /A $\beta_{42}$ 水平升高。

抑郁症患者A $\beta$ 水平变化可能有如下机制:抑郁症患者存在下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal,HPA)轴的过度激活,这种过度激活同样存在于AD患者中,HPA的过度激活会导致中枢神经系统和外周血糖皮质激素含量的增高<sup>[23-24]</sup>。糖皮质激素会促进A $\beta$ 对神经元的损伤,从而引起血浆A $\beta$ 水平变化。一些研究表明糖皮质激素可增加AD小鼠模型的A $\beta$ 病理学改变,慢性糖皮质激素给药降低了猕猴的血浆A $\beta_{42}$ 水平<sup>[25]</sup>。此外糖原合成酶激酶3(glycogen synthase kinase-3 beta, GSK3 $\beta$ )与抑郁症和AD有关也已被发现<sup>[26]</sup>。GSK3 $\beta$ 过度激活是抑郁症发病的一个因素<sup>[27]</sup>,GSK3 $\beta$ 可引起A $\beta$ 沉积和Tau蛋白过度磷酸化,导致抑郁症患者的神经元损伤。

本研究发现A $\beta_{42}$ 与HAMD-24总分呈负相关关系,A $\beta_{40}$ /A $\beta_{42}$ 与HAMD-24总分呈正相关关系,表明A $\beta_{42}$ 及A $\beta_{40}$ /A $\beta_{42}$ 水平可反映抑郁症患者病情的严重程度。患者血浆A $\beta_{42}$ 水平越低、A $\beta_{40}$ /A $\beta_{42}$ 水平越高则患者抑郁症的严重程度可能越重,在一定程度上可指导对抑郁症患者治疗方案的选择。

本研究也存在一定的不足,首先,本研究为横

断面研究,未对患者进行最终随访调查,且样本量相对较小,因此,需要在今后的研究中还有待进一步完善。此外,最近一项利用<sup>18</sup>F-PET测定区域性脑淀粉样蛋白沉积与血浆A $\beta_{42}$ 和A $\beta_{40}$ 水平以及A $\beta_{40}$ /A $\beta_{42}$ 比值间相关性的研究发现,脑中A $\beta$ 和血浆A $\beta_{42}$ 、A $\beta_{40}$ 及A $\beta_{40}$ /A $\beta_{42}$ 比值存在弱到中度的相关性<sup>[28]</sup>。即血浆A $\beta$ 水平虽在一定程度上可反映大脑A $\beta$ 水平变化,但不能完全代表脑内A $\beta$ 水平。但若条件允许,仍应采集患者脑脊液A $\beta$ 以获得更进一步的研究和更准确的研究结果。

抑郁症越来越成为严重的健康和社会问题,病情的转归直接影响患者的生活质量,基于抑郁症与AD存在共同的病理生理机制,设计了本研究课题。初步探讨了血浆中A $\beta_{40}$ 、A $\beta_{42}$ 及A $\beta_{40}$ /A $\beta_{42}$ 水平与抑郁症的相关性,初步分析了可能的病理机制,希望能为进一步认识抑郁症奠定基础,从而达到预防AD的目的。

**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** 研究准备、数据搜集、数据分析及整理、论文撰写为高静,全文构思与设计、论文修订为邬素萍

## 参 考 文 献

- [1] Askari MS, Andrade LH, Filho AC, et al. Dual burden of chronic physical diseases and anxiety/mood disorders among São Paulo Megacity Mental Health Survey Sample, Brazil[J]. J Affect Disord, 2017, 220: 1-7. DOI: 10.1016/j.jad.2017.05.027.
- [2] 鲁洪香. 抑郁症及其治疗方法的研究进展[J]. 海峡药学, 2011, 23(5): 15-18. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2011.05.004.
- [3] Bennett S, Thomas AJ. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence[J]. Maturitas, 2014, 79(2): 184-190. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.05.009.
- [4] Herbert J, Lucassen PJ. Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: Genes, steroids, cytokines and neurogenesis-What do we need to know[J]. Front Neuroendocrinol, 2016, 41: 153-171. DOI: 10.1016/j.yfrme.2015.12.001.
- [5] Goto Y, Yang CR, Otani S. Functional and dysfunctional synaptic plasticity in prefrontal cortex: roles in psychiatric disorders[J]. Biol Psychiatry, 2010, 67(3): 199-207. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.08.026.
- [6] Sun X, Steffens DC, Au R, et al. Amyloid-associated depression: a prodromal depression of Alzheimer disease[J]. Arch Gen Psychiatry, 2008, 65(5): 542-550. DOI: 10.1001/archpsyc.65.5.542.
- [7] Hansson O, Zetterberg H, Vanmechelen E. Evaluation of plasma Abeta(40) and Abeta(42) as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment[J]. Neurobiol Aging, 2010, 31(3): 357-367. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.027.
- [8] 汪向东,王希林,马弘. 心理卫生评定量表手册[J]. 中国心理卫生杂志, 1999(增刊): 220-223.
- [9] 赵靖平,郑延平. Hamilton抑郁量表的信度和效度[J]. 中

- 国心理卫生杂志, 1992, 6(5): 214-216. DOI: 10.3321/j.issn:1000-6729.1992.05.007.
- [ 10 ] 葛祺祺, 冯枫, 王磊. 认知功能评估的常用量表及临床应用[ J ]. 中国卒中杂志, 2014, 9(6): 500-504. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2014.06.008.  
Ge ZZ, Feng F, Wang L. Clinical Application Progress of Cognitive Function Assessment Scales[ J ]. Chinese Journal of Stroke, 2014, 9(6): 500-504.
- [ 11 ] Blennow K, Hampel H, Weiner M, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease[ J ]. Nat Rev Neurol, 2010, 6(3): 131-144. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.4.
- [ 12 ] Ledo JH, Azevedo EP, Clarke JR, et al. Amyloid- $\beta$  oligomers link depressive-like behavior and cognitive deficits in mice[ J ]. Mol Psychiatry, 2013, 18: 1053-1054. DOI: 10.1038/mp.2012.168.
- [ 13 ] Namekawa Y, Baba H, Maeshima H, et al. Heterogeneity of elderly depression: increased risk of Alzheimer's disease and A $\beta$  protein metabolism[ J ]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 43: 203-208. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.12.016.
- [ 14 ] Baba H, Nakano Y, Maeshima H, et al. Metabolism of amyloid- $\beta$  protein may be affected in depression[ J ]. J Clin Psychiatry, 2012, 73(1): 115-120. DOI: 10.4088/JCP.10m06766.
- [ 15 ] Kita Y, Baba H, Maeshima H, et al. Serum amyloid beta protein in young and elderly depression: a pilot study[ J ]. Psychogeriatrics, 2009, 9(4): 180-185. DOI: 10.1111/j.1479-8301.2009.00293.x.
- [ 16 ] Nascimento KK, Silva KP, Malloy-Diniz LF, et al. Plasma and cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  levels in late-life depression: A systematic review and meta-analysis[ J ]. J Psychiatr Res, 2015, 69: 35-41. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.07.024.
- [ 17 ] Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, et al. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease[ J ]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(8): 457-470. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.119.
- [ 18 ] Ledo JH, Azevedo EP, Clarke JR, et al. Amyloid- $\beta$  oligomers link depressive-like behavior and cognitive deficits in mice[ J ]. Mol Psychiatry, 2013, 18(10): 1053-1054. DOI: 10.1038/mp.2012.168.
- [ 19 ] Qiu WQ, Zhu H, Dean M, et al. Amyloid-associated depression and ApoE4 allele: longitudinal follow-up for the development of Alzheimer's disease[ J ]. Int J Geriatr Psychiatry, 2016, 31(3): 316-322. DOI: 10.1002/gps.4339.
- [ 20 ] Ledo JH, Azevedo EP, Beckman D, et al. Cross Talk Between Brain Innate Immunity and Serotonin Signaling Underlies Depressive-Like Behavior Induced by Alzheimer's Amyloid- $\beta$  Oligomers in Mice[ J ]. J Neurosci, 2016, 36(48): 12106-12116. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1269-16.2016.
- [ 21 ] Schiavone S, Tucci P, Mhillaj E, et al. Antidepressant drugs for beta amyloid-induced depression: A new standpoint[ J ]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2017, 78: 114-122. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.05.004.
- [ 22 ] Inoue M, Baba H, Yamamoto K, et al. Serum Levels of Albumin- $\beta$ -Amyloid Complex in Patients with Depression[ J ]. Am J Geriatr Psychiatry, 2016, 24(9): 764-772. DOI: 10.1016/j.jagp.2016.05.005.
- [ 23 ] Marques AH, Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid dysregulations and their clinical correlates. From receptors to therapeutics[ J ]. Ann N Y Acad Sci, 2009, 1179: 1-18. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04987.x.
- [ 24 ] Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments[ J ]. Trends Neurosci, 2008, 31(9): 464-468. DOI: 10.1016/j.tins.2008.06.006.
- [ 25 ] Kulstad JJ, McMillan PJ, Leverenz JB, et al. Effects of chronic glucocorticoid administration on insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in the aged macaque[ J ]. J Neuropathol Exp Neurol, 2005, 64(2): 139-146. DOI: 10.1093/jnen/64.2.139.
- [ 26 ] Pláteník J, Fišar Z, Buchal R, et al. GSK3 $\beta$ , CREB, and BDNF in peripheral blood of patients with Alzheimer's disease and depression[ J ]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 50: 83-93. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.12.001.
- [ 27 ] Llorens-Martín M, Jurado J, Hernández F, et al. GSK-3 $\beta$ , a pivotal kinase in Alzheimer disease[ J ]. Front Mol Neurosci, 2014, 7: 46. DOI: 10.3389/fnmol.2014.00046.
- [ 28 ] Wu KY, Hsiao IT, Chen CH, et al. Plasma A $\beta$  analysis using magnetically-labeled immunoassays and PET 18F-florbetapir binding in non-demented patients with major depressive disorder[ J ]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2739. DOI: 10.1038/s41598-018-21140-3.

(收稿日期: 2019-01-01)

(本文编辑: 戚红丹)