

· 学术交流 ·

老年抑郁症患者血清 Hcy、BDNF、NRG-1 变化 及与认知功能损害的关系

黄丽萍 李波 左晓伟 蒋璐繁 高海燕 李海玲

221000 徐州市东方人民医院精神二科(黄丽萍、左晓伟), 心理科(李波), 物质依赖科(蒋璐繁、李海玲), 精神五科(高海燕)

通信作者: 李海玲, Email: 94745067@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.06.009

【摘要】目的 探究老年抑郁症患者血清同型半胱氨酸(Hcy)、脑源性神经营养因子(BDNF)、神经调节蛋白-1(NRG-1)变化及与认知功能损害的关系。**方法** 选择2016年1月至2019年6月来徐州市东方人民医院就诊的老年抑郁症患者116例作为观察组,按照智力状态检查量表(MMSE)评分结果将观察组中认知功能损害57例作为认知功能损害组,认知功能未损害59例作为认知功能未损害组。并选取同期100名健康人群作为对照组,比较各组血清Hcy、BDNF、NRG-1变化,探究Hcy、BDNF、NRG-1变化与认知功能损害的关系。**结果** 认知功能损害组Hcy为 $(29.49 \pm 6.36) \mu\text{mol/L}$ 高于对照组的 $(10.47 \pm 3.31) \mu\text{mol/L}$ 及无认知功能损害组的 $(15.58 \pm 4.27) \mu\text{mol/L}$,认知功能损害组BDNF为 $(6.57 \pm 1.58) \mu\text{g/L}$,低于对照组的 $(18.26 \pm 4.73) \mu\text{g/L}$ 及无认知功能损害组的 $(13.24 \pm 3.45) \mu\text{g/L}$,认知功能损害组NRG-1水平为 $(11.25 \pm 4.12) \text{pg/ml}$,低于对照组的 $(32.50 \pm 7.14) \text{pg/ml}$ 及无认知功能损害组的 $(23.38 \pm 5.26) \text{pg/ml}$,认知功能损害组MMSE评分为 (21.36 ± 1.05) 分,低于对照组的 (28.01 ± 0.94) 分及无认知功能损害组的 (27.93 ± 0.71) 分;且与对照组比较,无认知功能损害组Hcy升高,BDNF、NRG-1水平降低($P < 0.05$)。观察组MMSE评分与血清Hcy呈负相关,与BDNF、NRG-1均呈正相关(r 值分别为 $-0.790, 0.778, 0.777, P < 0.05$)。预测老年抑郁症患者认知功能损害时,3项指标联合的曲线下面积(AUC)最大为0.884,优于单一的Hcy、BDNF、NRG-1($P < 0.05$)。单因素分析,认知功能损害患者Hcy水平及独居人数高于认知功能未损害组,BDNF、NRG-1水平低于认知功能未损害组($P < 0.05$);多因素分析显示,Hcy($OR=3.688$)、BDNF($OR=2.575$)、NRG-1水平($OR=3.019$),独居($OR=1.388$)是老年抑郁症患者认知功能损害的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 老年抑郁症认知损害患者的血清Hcy高于健康人群及认知未损害患者,BDNF、NRG-1水平低于健康人群及认知未损害患者,临床检测老年抑郁症患者血清Hcy、BDNF、NRG-1水平,能有效预测患者认知功能受损的可能性,从而进行早期预防,改善患者生活质量。

【关键词】 抑郁症,老年; 同型半胱氨酸; 脑源性神经营养因子; 神经调节蛋白-1; 认知功能

Changes of serum Hcy, BDNF and NRG-1 and their relationship with cognitive impairment in elderly patients with depression Huang Liping, Li Bo, Zuo Xiaowei, Jiang Lufan, Gao Haiyan, Li Hailing
Department II of Psychiatry, Xuzhou Oriental People's Hospital, Xuzhou 221000, China (Huang LP, Zuo XW);
Department I of Psychology, Xuzhou Oriental People's Hospital, Xuzhou 221000, China (Li B); Department
of Material Dependence, Xuzhou Oriental People's Hospital, Xuzhou 221000, China (Jiang LF, Li HL);
Department V of Psychiatry, Xuzhou Oriental People's Hospital, Xuzhou 221000, China (Gao HY)
Corresponding author: Li Hailing, Email: 94745067@qq.com

【Abstract】Objective To explore the changes of serum homocysteine (Hcy), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neuregulin-1 (NRG-1), and their relationship with cognitive impairment in elderly depression patients. **Methods** A total of 116 elderly patients with depression who were treated in Xuzhou Oriental People's Hospital from January 2016 to June 2019 were enrolled as the observation group. According to scoring results of Mini-Mental State Examination (MMSE), 57 patients with cognitive impairment

and 59 patients without cognitive impairment in the observation group were enrolled as cognitive impairment group and cognitive non-impairment group. A total of 100 healthy people in the same period were enrolled as control group. The changes of serum Hcy, BDNF, NRG-1 were compared among all groups, so as to explore the relationship between their changes and cognitive impairment. **Results** Hcy of cognitive impairment group was $(29.49 \pm 6.36) \mu\text{mol/L}$, which was higher than $(10.47 \pm 3.31) \mu\text{mol/L}$ of control group and $(15.58 \pm 4.27) \mu\text{mol/L}$ of cognitive non-impairment group. BDNF of cognitive impairment group was $(6.57 \pm 1.58) \mu\text{g/L}$, which was lower than $(18.26 \pm 4.73) \mu\text{g/L}$ of control group and $(13.24 \pm 3.45) \mu\text{g/L}$ of cognitive non-impairment group. The level of NRG-1 of cognitive impairment group was $(11.25 \pm 4.12) \text{pg/ml}$, which was lower than $(32.50 \pm 7.14) \text{pg/ml}$ of control group and $(23.38 \pm 5.26) \text{pg/ml}$ of cognitive non-impairment group. MMSE score of cognitive impairment group was (21.36 ± 1.05) , which was lower than (28.01 ± 0.94) of control group and (27.93 ± 0.71) of cognitive non-impairment group. Compared with the control group, Hcy increased, while BDNF and NRG-1 levels decreased in cognitive non-impairment group ($P < 0.05$). MMSE score was negatively correlated with serum Hcy, and positively correlated with BDNF and NRG-1 levels in the observation group ($r = -0.790, 0.778, 0.777$; $P < 0.05$). When predicting cognitive impairment in elderly patients with depression, AUC of Hcy combined with BDNF and NRG-1 had a greatest value 0.884, which was better than each of them alone ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that Hcy level and the number of patients living alone in cognitive impairment group were higher than those in cognitive non-impairment group, while levels of BDNF and NRG-1 were lower than those in cognitive non-impairment group ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that Hcy ($OR = 3.688$), BDNF ($OR = 2.575$), NRG-1 ($OR = 3.019$) and living alone ($OR = 1.388$) were independent risk factors of cognitive impairment in elderly patients with depression ($P < 0.05$). **Conclusions** The serum Hcy in elderly depression patients with cognitive impairment is higher than that in healthy people and those without cognitive impairment, while levels of BDNF and NRG-1 are lower. Clinical detection of serum Hcy, BDNF and NRG-1 levels in elderly patients with depression can effectively predict the possibility of cognitive impairment, so as to conduct early prevention and improve their quality of life.

【Key words】 Depression, elderly; Hcy; BDNF; NRG-1; Cognitive function

老年抑郁症是指首次发病年龄 ≥ 60 岁的精神障碍, 该病多伴随认知功能缺损, 表现为记忆、执行力、注意力、语言表达等方面的神经心理缺陷, 影响患者的身心健康及社会功能^[1]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经调节蛋白-1(neuregulin-1, NRG-1)是近来评估脑损伤的血清标志物, Hcy是氨基酸的中间代谢产物, 可通过血脑屏障进入神经中枢, 引起线粒体功能障碍, 抑制神经传导引起患者认知功能障碍^[2]; BDNF是脑内合成蛋白质, 能促进神经突触生长并抵抗伤害刺激, 其水平与语言记忆、注意力均相关^[3]; NRG-1是含有表皮生长因子样结构域的营养因子, 在神经元发育、神经递质传递、神经损伤后髓鞘的再生及修复中发挥重要作用, 对认知障碍的恢复有帮助作用^[4]。本研究通过探究老年抑郁症患者血清Hcy、BDNF、NRG-1的变化, 探究其与患者认知功能损害的关系, 以期为临床检测患者认知功能损害, 提供一种更为有效的方法。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选择2016年1月至2019年6月于徐州市东方人民医院就诊的首发老年抑郁症患者168例, 其中符合入组条件的有116例, 作为观察

组。纳入标准:(1)符合《国际疾病分类及诊断标准》(ICD-10)抑郁发作诊断标准, 且为首发者, 并由精神科主治医师确诊;(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)24项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)评分 ≥ 20 分;(4)入组前未使用过任何抗抑郁药物;(5)近1年内无电休克治疗史;(6)患者及家属均知情并同意参与本研究。排除标准:(1)伴有恶性肿瘤或心、肝、肾功能严重疾病患者;(2)存在沟通障碍或不配合患者;(3)中枢神经系统感染、有精神疾病史患者;(4)有明显自杀或暴力倾向患者;(5)既往存在颅脑损伤或神经系统疾病患者;(6)其他精神活性物质和非依赖性物质所致抑郁患者;(7)心因性抑郁患者;(8)双相情感障碍抑郁发作患者;(9)老年痴呆患者。其中男67例, 女49例, 年龄60~80岁, 平均 (69.12 ± 4.13) 岁; 病程1~3年, 平均 (2.14 ± 0.67) 年; HAMD-24评分为 (23.51 ± 2.34) 分。选取同期体检科100名无认知损害及抑郁者作为对照组, 认知功能均正常(MMSE评分均 > 26 分), 无重大身体疾病史, HAMD-24评分 < 7 分, 无精神疾病家族史, 无中枢神经系统感染、卒中等神经系统疾病。其中男54例, 女46例, 年龄61~80岁, 平均 (69.26 ± 4.25) 岁。两组患者的年龄、性别比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医学伦理委员会同意。

2. 观察指标: (1) 血清 Hcy、BDNF、NRG-1 水平:

入院清晨, 抽取所有受试者静脉血, 3 500 r/min 离心 10 min, 取上层血清, 使用酶联免疫吸附法 ELISA 检测血清 Hcy、BDNF、NRG-1 水平, 试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司, 操作过程严格按照说明书进行, 批内和批间变异系数分别为 < 5% 和 10%。

(2) 认知功能: 观察组患者入院后采用智力状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE)^[5] 对其进行认知功能评分, 该量表主要对定向、记忆、回忆、语言、计算和注意进行评定, MMSE 评分 < 26 分为认知功能损害。经评估观察组中认知功能损害患者 57 例, 无认知功能损害患者 59 例。

3. 统计学方法: 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析, 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组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; 计数资料以例数和百分比(%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。血清 Hcy 与 BDNF、NRG-1 水平的相关性分析采用 Pearson 相关性分析。血清 Hcy 与 BDNF、NRG-1 对老年抑郁症患者认知功能损害的预测价值作受试者工作特征(ROC) 曲线分析, 根据各项指标的回归系数及常量得到老年抑郁患者认知功能损害的预测概率值回归模型, 生成一组新的变量即联合概率预测值, 比较各变量间的 ROC 曲线下面积(AUC); 多因素回归分析采取 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 3 组受试者血清 Hcy、BDNF、NRG-1 水平及 MMSE 评分比较: 见表 1。与无认知功能损害组及对照组比较, 认知功能损害组的 Hcy 升高, BDNF、NRG-1 水平及 MMSE 评分降低($P < 0.05$); 与对照组比较, 无认知功能损害组 Hcy 升高, BDNF、NRG-1 水平降低($P < 0.05$), MMSE 评分两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 观察组血清 Hcy、BDNF、NRG-1 水平与 MMSE 评分的关系: 见图 1。MMSE 评分与血清 Hcy 呈负相关, 与 BDNF、NRG-1 均呈正相关($P < 0.05$), Hcy 与 MMSE 评分的回归方程为 $y = -0.31x + 31.41$, BDNF 与 MMSE 评分的回归方程为 $y = 0.71x + 17.85$, NRG-1 与 MMSE 评分的回归方程为 $y = 0.32x + 18.97$ 。

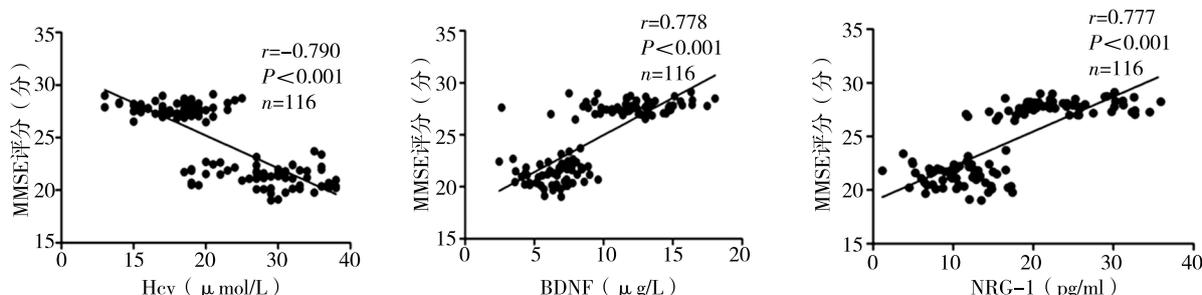
3. 血清 Hcy、BDNF、NRG-1 对预测老年抑郁症患者认知功能损害的 ROC 曲线分析: 见表 2、图 2(见本期封三)。预测老年抑郁症患者认知功能损害时, 3 项指标联合的 AUC 最大为 0.884, 优于单一的 Hcy、BDNF、NRG-1($P < 0.05$)。

4. 老年抑郁症患者认知功能损害的单因素分析: 见表 3。认知功能损害患者与认知功能未损害患者在性别、婚姻状况方面差异无统计学意义($P > 0.05$), 认知功能损害患者 Hcy 水平及独居人数高于无认知功能损害组, BDNF、NRG-1 水平低于无认知功能损害组($P < 0.05$)。

表 1 3 组受试者血清 Hcy、BDNF、NRG-1 水平及 MMSE 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hcy(μ mol/L)	BDNF(μ g/L)	NRG-1(pg/ml)	MMSE(分)
对照组	100	10.47 ± 3.31	18.26 ± 4.73	32.50 ± 7.14	28.01 ± 0.94
无认知功能损害组	59	15.58 ± 4.27 ^a	13.24 ± 3.45 ^a	23.38 ± 5.26 ^a	27.93 ± 0.71
认知功能损害组	57	29.49 ± 6.36 ^{ab}	6.57 ± 1.58 ^{ab}	11.25 ± 4.12 ^{ab}	21.36 ± 1.05 ^{ab}
<i>F</i> 值		320.713	174.426	230.853	1 097.626
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: Hcy 同型半胱氨酸; BDNF 脑源性神经营养因子; NRG-1 神经调节蛋白-1; MMSE 智力状态检查量表; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与无认知功能损害组比较, ^b $P < 0.05$



注: Hcy 同型半胱氨酸; BDNF 脑源性神经营养因子; NRG-1 神经调节蛋白-1; MMSE 智力状态检查量表

图 1 观察组血清 Hcy、BDNF、NRG-1 与 MMSE 评分的相关性分析

表2 预测老年抑郁症患者认知功能损害的AUC比较

指标	AUC	P值	Z值	Cut-off值
Hcy	0.811	<0.001	2.745	21.152 μmol/L
BDNF	0.776	<0.001	0.242	8.600 μg/L
NRG-1	0.791	<0.001	2.714	17.407pg/ml
三项指标联合	0.884	-	-	-

注: Hcy 同型半胱氨酸; BDNF 脑源性神经营养因子; NRG-1 神经调节蛋白-1; -无数据

表3 老年抑郁症患者认知功能损害的单因素分析因素

项目	认知功能损害组(n=57)	无认知功能损害组(n=59)	χ ² /t值	P值
性别(例)				
男	31	36	0.523 ^a	0.470
女	26	23		
Hcy(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	29.49 ± 6.36	15.58 ± 4.27	13.873 ^a	<0.001
BDNF(μg/L, $\bar{x} \pm s$)	6.57 ± 1.58	13.24 ± 3.45	13.309	<0.001
NRG-1(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	11.25 ± 4.12	23.38 ± 5.26	13.795	<0.001
是否独居(例)				
是	38	17	16.661 ^a	<0.001
否	19	42		
婚姻状况(例)				
未婚	6	3	2.770 ^a	0.251
已婚	40	49		
离婚	11	7		

注: Hcy 同型半胱氨酸; BDNF 脑源性神经营养因子; NRG-1 神经调节蛋白-1; ^aχ²值

5. 老年抑郁症患者认知功能损害的多因素 Logistic 分析: 见表4。以老年抑郁症患者认知功能损害(认知功能未损害=0, 认知功能损害=1)作为因变量, 将单因素中差异存在统计学意义的因素 [Hcy、BDNF、NRG-1 水平, 是否独居(是=1, 否=0)] 作为自变量, 回归方程为 $\text{Logit}P=1.305 \times \text{Hcy}+0.946 \times \text{BDNF}+1.105 \times \text{NRG-1}+0.328 \times \text{独居}+0.154$, 结果显示, 上述因素的 OR 值均 > 1, 因此 Hcy、BDNF、NRG-1 及独居是老年抑郁症患者认知功能损害的独立危险因素。

表4 老年抑郁症患者认知功能损害的多因素分析

因变量	β值	S.E.	Wald χ ² 值	OR值	95%CI	P值
Hcy	1.305	0.418	9.747	3.688	1.625 ~ 8.367	0.002
BDNF	0.946	0.347	7.432	2.575	1.305 ~ 5.084	0.007
NRG-1	1.105	0.313	12.463	3.019	1.635 ~ 5.576	<0.001
是否独居	0.328	0.131	6.269	1.388	1.074 ~ 1.795	0.013
常数项	0.154	0.021	53.778	1.166	-	<0.001

注: Hcy 同型半胱氨酸; BDNF 脑源性神经营养因子; NRG-1 神经调节蛋白-1; -无数据

讨论 认知功能损伤是老年抑郁症常见临床特征之一, 患者一般会出现记忆、执行功能损害, 严重者甚至进展为阿尔茨海默病, 影响患者的躯体、情绪及思维^[6]。而血清 BDNF、NRG-1 对神经的营养功能, Hcy 的兴奋性神经毒性作用, 以及它们与疾病相关关系的研究成为目前临床研究的热点之一^[7]。若早期进行干预可使患者在更长时间内维持基本认知功能, 有助于改善患者及照料者的生活质量, 因而血清 Hcy、BDNF、NRG-1 指标的监测有助于判断患者是否出现认知功能损伤^[8]。

Hcy 属于硫氨基酸, 其氧化易产生大量自由基和过氧化氢, 导致细胞失活, 损害内皮, 促进神经元的凋亡, 较高水平的 Hcy 对注意、信息处理速度、记忆等有影响^[9]。贾娟等^[10]研究表明老年抑郁患者认知损害越重, Hcy 水平越高。而本研究中, 与无认知功能损害组及对照组比较, 认知功能损害组的 Hcy 升高, 说明老年抑郁症认知损害患者 Hcy 水平较健康人及认知未损害者高。同时多因素分析显示, Hcy 是老年抑郁症患者认知功能损害的独立危险因素。Hcy 的水平超过 20 μmol/L 会削弱患者血皮细胞活性, 损害血管内皮, 导致记忆、学习功能受损, 影响患者的认知功能^[11]。李涛等^[12]研究表明抑郁患者血清 Hcy 偏高, 有可能是通过增加神经细胞钠钾-ATP 酶的活性, 抑制 DNA 甲基化, 激活半胱氨酸天冬酶, 并抑制抗凋亡基因 Bcl-2 的表达, 导致神经元凋亡, 从而使神经功能失调, 从而导致认知功能损害。苏邹等^[13]研究表明采用叶酸辅助舍曲林治疗抑郁患者后其 BDNF 水平上升, Hcy、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平下降, 说明 BDNF、Hcy 可能是抑郁症的状态指标。

BDNF 是神经营养家族的主要一员, 具有维持神经元发育、存活、分化及加速神经元受损后恢复再生的作用, 同时在学习、记忆的突触调节中发挥重要作用, 其表达与阿尔茨海默病、抑郁症等均相关^[14]。本研究中, 认知功能损害组 BDNF 水平低于

对照组及无认知功能损害组,说明老年抑郁症认知损害患者BDNF水平较健康人及认知未损害者低。多因素分析显示BDNF是老年抑郁症患者认知功能损害的独立危险因素,提示较低血清BDNF水平患者易出现认知功能损害。有研究表明BDNF可改变神经突触的可塑性,且能抵抗伤害刺激,从而参与对认知功能的影响,对维持和巩固迟发阶段的长时程增强和学习及记忆过程有重要作用^[15]。BDNF对高龄患者学习和记忆的形成具有记忆作用,但是较低的BDNF水平会影响患者抑郁程度及认知功能^[16]。施学丽等^[17]研究表明采用酸枣仁-合欢汤剂可通过增加环磷酸腺苷反应元件结合蛋白的表达,从而提高BDNF水平来改善抑郁患者的认知功能。

NRG-1是一种多效的营养因子,与突触可塑性、神经元迁移、再生及修复等相关^[18]。NRG-1最初与精神分裂症有关,广泛存在于海马和皮层,参与学习记忆的神经心理机制中的突触可塑性,如这一过程受损将引起记忆障碍^[19]。本研究中,认知功能损害组NRG-1水平低于对照组及无认知功能损害组,说明老年抑郁症认知损害患者BDNF水平较健康人及认知未损害者低。多因素分析显示NRG-1是老年抑郁症患者认知功能损害的独立危险因素,提示较低水平NRG-1患者易出现认知功能损害。NRG-1能够防止脑微血管内皮细胞和神经胶质细胞的死亡及凋亡,并保护神经元轴索及髓鞘结构的完整,并通过抑制基质金属蛋白酶-9的炎症发展,增加神经元特异性烯醇化酶的活性,改善神经元存活微环境,其水平较低会影响对神经的保护功能^[20]。Ryu等^[21]研究表明向脑室注入NRG-1能减轻阿尔茨海默病转基因小鼠模型中的认知功能损害,主要通过减弱小鼠初级海马神经元培养物中寡聚A β_{1-42} 诱导的树突棘密度及神经分化的减少,从而保护神经元,改善小鼠记忆及学习障碍情况。研究表明采用氯胺酮治疗抑郁大鼠,其NRG-1水平上调,说明NRG-1可能是抑郁症的状态指标^[22]。

MMSE评分与血清Hcy呈负相关,与BDNF、NRG-1均呈正相关,说明血清Hcy、BDNF、NRG-1与MMSE评分均相关,能很好地预测老年抑郁症患者认知功能损害。预测老年抑郁症患者认知功能损害时,三项指标的AUC均大于0.7,且三项指标联合的AUC最大,说明可联合三项指标来预测老年抑郁患者是否发生认知障碍。老年抑郁症患者发病受多种因素影响,本研究中多因素分析同时显示独居是老年抑郁症患者认知功能损害的独立危险因素,独居患者其情绪长期低沉,加重了抑郁程度从而影响其

认知功能^[23]。因此对于独居的初发老年抑郁患者应早期予以关注,进行适当药物及心理治疗。

综上,老年抑郁症患者血清Hcy水平较健康人高,BDNF、NRG-1较健康人低,多因素分析显示Hcy、BDNF、NRG-1是老年抑郁症患者认知功能损害的独立危险因素,因此临床检测患者Hcy、BDNF、NRG-1水平,能有效预测患者认知功能损伤可能性,并应尽早进行预防。

利益冲突 文章所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 试验设计为黄丽萍、李波,研究实施、资料收集为黄丽萍、左晓伟、蒋璐繁,论文撰写为黄丽萍,论文修订为高海燕、李海玲

参 考 文 献

- [1] 秦碧勇,戴立磊,郑艳.认知功能受损、共病数量对老年抑郁症患者生活质量的影响[J].海南医学,2016,27(16):2594-2598. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2016.16.006.
Qing BY, Dai LL, Zheng Y. Correlation between the cognitive function damage and social support of elderly depression and the risk factors of cognitive function damage[J]. Hainan Med J, 2016, 27(16): 2594-2598.
- [2] 李娇健,董岩,郎朗,等.血清同型半胱氨酸与癫痫患者认知功能损害的关系探讨[J].河北医学,2017,23(1):35-37. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2017.01.012.
Li JJ, Dong Y, Lang L, et al. The Relationship between Serum Homocysteine and Cognitive Impairment in Patients with Epilepsy[J]. Hebei Med, 2017, 23(1): 35-37.
- [3] 郭美英,杜玉青,张艳丽,等.血浆脑源性神经营养因子水平与抑郁症的相关性研究[J].解放军医药杂志,2016,28(6):80-82. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2016.06.020.
Guo MY, Du YQ, Zhang YL, et al. Correlation between plasma brain-derived neurotrophic factor level and depression[J]. Med Pharm J Chin People's Liberation Army, 2016, 28(6): 80-82.
- [4] 王亚康,朱超,罗卓荆.NRG-1参与髓鞘再生及修复的研究进展[J].神经解剖学杂志,2015,31(3):382-386. DOI: 10.11670/1000-7547.201503022.
Wang YK, Zhu C, Luo ZJ. Research progress of NRG-1 involved in myelin regeneration and repair[J]. Chin J Neuroanat, 2015, 31(3): 382-386.
- [5] 王艳华,钟笑梅,吴章英,等.首次发作年龄对老年抑郁症患者认知功能的影响[J].中国神经精神疾病杂志,2016,42(3):145-149. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2016.03.004.
Wang YH, Zhong XM, Wu ZY, et al. The effects of the age onset on cognitive function in late life depression[J]. Chin J Nervous Mental Dis, 2016, 42(3): 145-149.
- [6] Fan N, Tan YL, Yang FD, et al. Effect of Risperidone on Serum Homocysteine Levels in First-episode, Drug-naïve Patients with Schizophrenia[J]. Neurosci Lett, 2017, 650(22): 168-173. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.04.025.
- [7] Culpepper L, Lam RW, McIntyre RS. Cognitive Impairment in Patients With Depression: Awareness, Assessment, and Management[J]. J Clin Psychiatry, 2017, 78(9): 1383-1394. DOI: 10.4088/JCP.tk16043ah5c.

- [8] Jayakody DMP, Friedland PL, Eielboom RH, et al. A novel study on association between untreated hearing loss and cognitive functions of older adults: Baseline non-verbal cognitive assessment results [J]. *Clin Otolaryngol*, 2017, 43(1): 182-191. DOI: 10.1111/coa.12937.
- [9] Aruna A, Ilango K, Singh PK, et al. Age dependent levels of plasma homocysteine and cognitive performance [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 283(11): 139-144. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.01.016.
- [10] 贾娟, 郭彦祥, 李猛, 等. 老年抑郁患者同型半胱氨酸、血清胱抑素C和尿酸水平及与认知功能的相关性分析 [J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(3): 435-444. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2019.03.015.
- Jia J, Guo YX, Li M, et al. Relationship between The Levels of Homocysteine(H cy), Serum C ystatin C(Cys-C), Serum Uric Acid (UA)and Cognitive Function in Elderly Patients with Depression [J]. *J Int Psychl*, 2019, 46(3): 435-444.
- [11] Sklirou E, LichterKonecki U. Inborn Errors of Metabolism with Cognitive Impairment: Metabolism Defects of Phenylalanine, Homocysteine and Methionine, Purine and Pyrimidine, and Creatine [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2018, 65(2): 267-277. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.11.009.
- [12] 李涛, 胡晓科, 范超望, 等. 首发抑郁患者血清GFAP、NSE、Hcy水平与认知功能的关系 [J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(24): 3601-3604. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.24.013.
- Li T, Hu XK, Fan CW, et al. Relationship between serum GFAP, NSE, Hcy levels and cognitive function in patients with first-episode depression [J]. *Lab Med Clin*, 2017, 14(24): 3601-3604.
- [13] 苏邹, 丁迎, 陈婷婷, 等. 叶酸辅助舍曲林对抑郁症患者血清脑源性神经营养因子及同型半胱氨酸的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22(27): 3333-3338. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.402.
- Su Z, Ding Y, Chen TT, et al. Effects of Sertraline Plus an Additive Therapy with Folic Acid on Serum Brain-derived Neurotrophic Factor and Homocysteine in Depressive Patients [J]. *Chinese General Practice*, 2019, 22(27): 3333-3338.
- [14] Halappa NG, Thirthalli J, Varambally S, et al. Improvement in neurocognitive functions and serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with depression treated with antidepressants and yoga [J]. *Indian J Psychiatry*, 2018, 60(1): 32-36. DOI: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_154_17.
- [15] 杨会增, 高昕, 张京华, 等. 不同抗抑郁药物对抑郁症患者血清S100B蛋白和BDNF浓度与认知功能的影响 [J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(2): 242-245. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2019.02.014.
- Yang HZ, Gao X, Zhang JH, et al. Effects of Different Anti-depressant Drugs on Serum S100B Protein, BDNF Concentration and Cognitive Function in Patients with Depression [J]. *J Int Psychl*, 2019, 46(2): 242-245.
- [16] Bennett MR, Arnold J, Hatton SN, et al. Regulation of fear extinction by long-term depression: The roles of endocannabinoids and brain derived neurotrophic factor [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 319(4): 148-164. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.11.029.
- [17] 施学丽, 郭超峰, 蒋春雷, 等. 对药酸枣仁-合欢花对抑郁患者认知功能及血清BDNF水平的影响 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2013, 15(7): 1604-1607. DOI: 10.11842/ws.2013.07.021.
- Shi XL, Guo CF, Jiang CL, et al. Effects of Herbal Pair of Semen ZiziphiSpinosa and AlbiziaJuliobrissin Flower on Cognitive Function and Serum BDNF among Depression Patients [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater-World Science Technol*, 2013, 15(7): 1604-1607.
- [18] 李婷, 康敏敏, 黄正元, 等. 首发精神分裂症血清神经调节蛋白-1、脑电图 γ 活动及认知功能相关研究 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, 45(7): 390-394. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2019.07.002.
- Li T, Kang MM, Huang ZY, et al. The association of the serum levels of neuregulin-1 and γ activity of electroencephalogram with cognitive function in patients with first-episode schizophrenia [J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2019, 45(7): 390-394.
- [19] Xu J, De Winter F, Farrokhi C, et al. Neuregulin 1 improves cognitive deficits and neuropathology in an Alzheimer's disease model [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(3): 31692-31697. DOI: 10.1038/srep31692.
- [20] Dietmar E, Andreas M, Wolfgang B, et al. Association between increased plasma levels of homocysteine and depression observed in individuals with primary lactose malabsorption [J]. *Plos One*, 2018, 13(8): 567-571. DOI: 10.1371/journal.pone.0202567.
- [21] Ryu J, Hong BH, Kim YJ, et al. Neuregulin-1 attenuates cognitive function impairments in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(2): 2117-2120. DOI: 10.1038/cddis.2016.30.
- [22] Kreitzer N, Ancona R, McCullumsmith C, et al. The Effect of Antidepressants on Depression After Traumatic Brain Injury: A Meta-analysis [J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2019, 34(3): E47-E54. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000439.
- [23] 王永军, 孙丽丽, 贾建军. 老年抑郁症与认知功能障碍研究进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(7): 777-779. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2019.07.028.
- Wang YJ, Shun LL, Jia JJ. Advances in the research of geriatric depression and cognitive dysfunction [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Ves Dis*, 2019, 21(7): 777-779.

(收稿日期: 2020-03-23)

(本文编辑: 赵金鑫)