

血清脑源性神经营养因子水平及其基因多态性与首发老年抑郁症 认知功能的关系

任莉 潘伟刚 朱丹迪 毛佩贤 汤宜朗

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病
诊断与治疗北京市重点实验室(任莉、潘伟刚、朱丹迪、毛佩贤); 100069 北京, 人脑保护
高精尖创新中心(潘伟刚); 30322 美国佐治亚州埃默里大学精神病学与行为医学系(汤宜朗)

通信作者: 汤宜朗, Email: ytang@genetics.emory.edu

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.11.005

【摘要】 目的 探求血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平及其基因多态性与老年首发抑郁症患者认知功能障碍的关系。方法 前瞻性连续纳入2014年4月至2016年1月首都医科大学附属北京安定医院门诊或住院的60岁及以上老年首发抑郁症患者。采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)、言语流畅性测验、连线测验A-B、Stroop字色测试和威斯康星卡片分类测试对患者进行抑郁症严重程度及认知功能的评定,采集患者静脉血测定血清BDNF水平,并提取DNA,测定BDNF rs6265基因单核苷酸多态性位点。结果 共80例老年抑郁症患者纳入本研究。BDNF rs6265基因型与抑郁障碍严重程度无关(均 $P > 0.05$)。HAMD-17总分与言语流畅性测验、WCST持续性错误数呈负相关($r = -0.239, -0.226$, 均 $P < 0.05$)。rs6265 VAL/MET基因型的连线测验A-B表现较VAL/VAL基因型差[(62.0 ± 18.9)分比(48.3 ± 18.6)分],差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清BDNF水平与认知功能之间无相关性(均 $P > 0.05$),与HAMD-17评分呈负相关($r = -0.23, P < 0.05$)。结论 BDNF rs6265基因多态性与老年抑郁症患者认知功能损害相关,而与BDNF水平无显著关联,提示BDNF可能通过其他机制影响老年抑郁症认知功能。

【关键词】 老年; 抑郁症; 认知功能障碍; 脑源性神经营养因子; 基因多态性

基金项目: 首都临床诊疗技术研究与示范应用(Z191100006619105);北京市保健局科研项目(京18-号);北京市教委科技计划一般项目(KM201710025021)

Association between brain-derived neurotrophic factor serum level, gene polymorphisms and cognitive function in first-episode late-life depression Ren Li, Pan Weigang, Zhu Dandi, Mao Peixian, Tang Yilang
The National Clinical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China (Ren L, Pan WG, Zhu DD, Mao PX); Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069, China (Pan WG); Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University, Atlanta, Georgia 30322, USA (Tang YL)
Corresponding author: Tang Yilang, Email: ytang@genetics.emory.edu

【Abstract】 Objective To examine the associations between the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) level, gene polymorphism, and cognitive function in patients with late-life depression. **Methods** From April 2014 to January 2016, inpatients or outpatients over and 60 years old with first-episode depression from Beijing Anding Hospital affiliated to Capital Medical University were enrolled in this study. The severity of depression and cognitive function were assessed using Hamilton Depression Scale (HAMD-17), the verbal fluency test, trail making tests (TMT) A-B, the Stroop color-word test and Wisconsin card sorting test. Blood samples were collected to determine the level of serum BDNF, and DNA was extracted to determine the single nucleotide polymorphism (SNP) of BDNF rs6265 gene. **Results** A total of 80 patients were enrolled in this study. No significant associations were found between BDNF rs6265 and the severity of depression ($P > 0.05$). The total score of HAMD-17 was negatively correlated with verbal fluency test and WCST persistent errors ($r = -0.239, -0.226$), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Patients with VAL/MET on rs6265 performed significantly worse on TMT A-B than that in patients with VAL/VAL ($P < 0.05$). The serum BDNF is not significantly correlated to cognitive function ($P > 0.05$), while it is negatively correlated with the HAMD-17

total score ($P < 0.05$). **Conclusions** BDNF rs6265 gene polymorphism is associated with cognitive impairment in patients with late-life depression, but not with BDNF level, suggesting that BDNF may affect cognitive function in elderly depression through other mechanisms.

【Key words】 Aged; Depression; Cognitive dysfunction; Brain derived neurotrophic factor; Gene polymorphisms

Fund programs: Capital Clinical Diagnosis and Treatment Technology Research and Demonstration Application (Z191100006619105); Beijing Municipal Health Bureau Scientific Research Project (JING-No.18); Beijing Municipal Education Commission Science and Technology Plan General Project (KM201710025021)

老年抑郁症除熟知的抑郁症状外,还常有认知功能损害,且后者已成为影响老年患者社会功能康复和临床疗效的重要因素之一^[1]。已有研究显示,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)血清水平及其基因多态性对非老年抑郁障碍及其认知功能障碍的发生、发展与治疗效果产生一定影响^[2]。研究显示,老年抑郁症患者海马及前额叶皮质部位BDNF水平明显降低,血清BDNF水平降低,经过抗抑郁剂治疗症状改善后,血清BDNF水平升高^[3],这表明血清BDNF参与老年抑郁症的发病过程。而对BDNF基因Val66Met多态性的研究显示, Met等位基因可干扰BDNF的成熟和分泌^[4]。

多项研究表明, BDNF Val66Met多态性与老年抑郁症之间存在联系^[5-6]。与健康受试者相比,携带Met等位基因的老年抑郁症患者更多,而且携带Met等位基因者老年抑郁症患病风险增加^[7]。然而, Val等位基因纯合性与抑郁症状的严重程度之间存在关联^[8],表明不同神经元途径可能导致不同基因型的抑郁症发作。并非所有研究均支持BDNF Val66Met多态性与老年抑郁症之间存在关联。一项Meta分析结果表明, Val66Met基因多态性可能会增加老年抑郁症发病风险^[9]。另一项Meta分析结果表明, BDNF Val66Met多态性与抑郁症无关^[10]。老年抑郁症患者BDNF水平与信息处理速度、情景记忆等认知功能无关^[11]。目前,国内外对BDNF血清水平及其基因多态性与认知功能的关系的研究结果不一。

本研究选择老年首发抑郁症患者为研究对象,客观评估患者抑郁症状严重程度及认知功能情况,采集患者血样提取DNA,进行BDNF血清水平及其基因测定,探索老年抑郁症患者血清BDNF水平及其基因多态性与老年抑郁症及其认知功能障碍的关联,为老年抑郁症发病机制及认知功能损害机制提供有价值的依据。

一、对象与方法

1. 研究对象: 本研究为前瞻性研究,连续纳入2014年4月至2016年1月于首都医科大学附属北京

安定医院门诊或住院的首发老年抑郁症患者。入组标准:(1)符合《国际疾病分类第十版》(ICD-10)重度抑郁症的诊断标准^[12];(2)患者首次发作,既往未经过精神科药物治疗者,年龄 ≥ 60 岁,性别不限,汉族;(3)文化程度:小学及以上文化程度,具备一定的文字阅读能力;(4)无色盲、色弱、耳聋、口吃等影响认知功能评定的因素;(5)患者或法定监护人签署知情同意书。排除标准:(1)有躁狂或轻躁狂发作史者;(2)由其他器质性或药物引起的继发性抑郁障碍或双相障碍;(3)患有心、脑血管疾病或神经系统疾病,以及不稳定的躯体疾病者;(4)合并或既往患有物质依赖或滥用者;(5)简易精神状态检查表筛选呈阳性者;(6)无法配合临床评估及生物采集的患者。

本研究方案获得首都医科大学附属北京安定医院伦理委员会批准[伦理审批号:(2011)临审第(33)号],并获得患者或家属书面知情同意。

2. 评定工具: 所有患者需要完成受试者临床资料表一份,包括社会人口学资料等;采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评估临床症状和疾病严重程度^[13]。神经心理学测验包括:(1)言语流畅性测验^[1];(2)连线测验A-B^[6];(3)Stroop字色测试^[1];(4)威斯康星卡片分类测试(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)^[1], WCST以持续性应答数、持续性错误数、持续性错误百分数、完成分类数、错误应答数等作为评价该任务的指标,被试执行功能中定势转移的能力。研究开始前对研究人员进行培训,并进行一致性检验,一致性符合试验要求。

3. DNA的提取及BDNF基因型测定: 中国汉族抑郁症患者BDNF Val66Met基因多态性共存在3种基因型(VAL/VAL、VAL/MET、MET/MET)^[14]。符合入组标准的受试者,经知情同意后,采前臂静脉血5 ml,乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝。以3 000 r/min(离心半径8 cm),离心20 min,分离血细胞与血浆。血细胞置于 -70 °C超低温冰箱保存,用于DNA提取。

在离心管中取 300 μ l 血细胞, 采用磁珠法经 DNA 试剂盒(美国 Renta 公司)提取 DNA。采用 NanodropTMND2000 型微量紫外分光光度计(美国 Thermo 公司)对 DNA 样本进行浓度测定。根据浓度进行不同倍数的稀释, 将所有的 DNA 样本标准化为统一浓度的标准化工作液(20 μ g/ml), 于 -70 $^{\circ}$ C 冰箱保存。聚合酶链式反应(PCR)总反应体系 10 μ l, PCR 混合液先经 96 $^{\circ}$ C 预处理 5 min, 再经循环反应, 然后延伸 2 min。反应在 Perkin-E1-mer9600 型扩增仪(美国珀金埃尔默公司)上进行。循环条件: 96 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 55 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 共循环 40 次。内切酶 0.3 μ l 在 37 $^{\circ}$ C 孵箱中放置 4 h 后切开 PCR 扩增产物, 然后用 20 g/L 二琼脂糖凝胶电泳分离。根据酶切图谱判断基因型。使用全自动凝胶成像分析系统观察结果并照相。采用网上工具(<http://www.had2know.com/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-2-alleles.html>)进行基因型分布的 Hardy-Weinberg 平衡检验。

4. BDNF 血清水平的检测: 患者于清晨空腹抽取血 4 ml, 充分抗凝后 3 000 r/min(离心半径 8 cm)离心 5 min, 分离血清, -70 $^{\circ}$ C 保存待测。每个样本取两点测定, 所得结果取平均值, 采用酶联免疫吸附剂测定(ELISA)检测 BDNF 血清水平。人 BDNF ELISA 试剂盒由 R&D 公司提供。所有样本由同一位检验师负责测定。

5. 统计学方法: 应用 SPSS 16.0 统计软件对所有数据进行分析处理。采用单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验法, 对计量资料进行正态性检验。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料以例数和百分比表示。比较不同基因型患者间一般人口学资料及临床特征及认知功能评分有无差异, 除性别采用 χ^2 检验外, 其余各项计量资料均符合正态分布及方差齐性, 组间比较采用方差分析, 采用 LSD 法进行两两多重比较。 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^[15]。采用 Pearson 相关评估 HAMD-17 总分、BDNF 血清水平与认知功能之间的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 一般临床资料: 本研究共收集 80 例患者, 男 29 例(36.2%), 女 51 例(63.8%); 受教育年限 6~12 年, 平均 8.0(5.0, 11.0)年; 发病年龄 60~78 岁, 平均(65.8 \pm 5.0)岁; 病程 2~68 个月, 平均 18.0(8.0, 39.75)个月。

2. HAMD-17 评分与认知功能的相关性分析: 结果显示, HAMD-17 总分与连线测试 A-B、Stroop 色词测试无相关性(均 $P > 0.05$); HAMD-17 总分与言语流畅性测验、WCST 持续性错误数呈负相关, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 80 例老年抑郁症患者 HAMD-17 总分与认知任务之间的相关性分析

认知任务	r 值	P 值
言语流畅性测验	-0.239	0.033
连线测验 A-B	-0.049	0.665
Stroop 色词测试	0.196	0.082
WCST 持续性错误数	-0.226	0.044

注: HAMD-17 汉密尔顿抑郁量表; WCST 威斯康星卡片分类测试

3. 不同基因型的人口学资料分析: 80 例患者中, VAL/VAL 基因型为 16 例(20.0%), VAL/MET 基因型为 42 例(52.5%), MET/MET 基因型 22 例(27.5%)。基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡($\chi^2=0.13, P > 0.05$)。说明研究样本为随机样本, 具有群体代表性。BDNF Val66Met 3 种基因型组间一般人口学资料及临床特征差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

4. rs6265 各基因型认知功能的比较: 单因素方差分析结果显示, rs6265 VAL/MET 基因型的连线测验 A-B 表现较 VAL/VAL 基因型差, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

5. rs6265 基因多态性间血清 BDNF 水平比较: rs6265 MET/MET、VAL/MET、VAL/VAL 不同基因型血清水平分别为(290.1 \pm 64.3)、(284.4 \pm 65.5)、(272.3 \pm 78.5)ng/L, 差异无统计学意义($F=0.33, P=0.72$)。

6. 血清 BDNF 水平与认知功能的相关性分析: 采用 Pearson 相关分析, BDNF 血清水平与言语流畅性测验、Stroop 色词测试、WCST 持续性错误数、连线测试 A-B 之间均无相关性(r 值分别为 0.074、-0.131、0.036、0.053, 均 $P > 0.05$); BDNF 血清水平与 HAMD-17 总分呈负相关, 差异有统计学意义($r=-0.236, P=0.044$)。

讨论 本研究结果进一步证实, 老年首发抑郁症患者 HAMD 总分与执行功能损害呈正相关, 提示老年抑郁症患者存在执行功能损害, 这与国内研究结果一致^[1]。此外, 本研究结果还表明, 老年抑郁症 HAMD 评分与 BDNF 的水平呈负相关, 提示老年抑郁症 BDNF 水平较低。目前多数学者认为, 抑郁症状与认知功能障碍相互影响, 互为易感因素。“抑

表2 BDNF 基因 rs6265 多态性间一般人口学资料和临床特征比较

项目	MET/MET (n=22)	VAL/MET (n=42)	VAL/VAL (n=16)	F/ χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	68.1 ± 4.8	67.0 ± 5.0	67.2 ± 5.2	0.36	0.70
性别(例)					
男	8	14	7	0.54	0.76
女	14	28	9		
受教育水平(年, $\bar{x} \pm s$)	8.6 ± 3.8	8.3 ± 3.2	8.9 ± 3.9	0.18	0.84
发病年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.3 ± 4.6	64.1 ± 3.8	65.8 ± 5.1	1.13	0.33
病程(月, $\bar{x} \pm s$)	30.7 ± 13.0	36.4 ± 13.6	33.2 ± 12.3	1.40	0.25
HAMD-17 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	25.2 ± 7.6	26.1 ± 7.4	24.4 ± 6.2	0.35	0.71

注: BDNF 脑源性神经营养因子; HAMD-17 汉密尔顿抑郁量表

表3 BDNF 基因 rs6265 多态性间认知功能的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	MET/MET (n=22)	VAL/MET (n=42)	VAL/VAL (n=16)	F 值	P 值
言语流畅性测验	43.7 ± 12.5	46.6 ± 10.0	45.6 ± 8.9	0.55	0.58
Stroop 色词测试	33.3 ± 9.1	37.4 ± 14.6	36.8 ± 11.6	0.77	0.47
WCST 持续性错误数	30.0 ± 12.9	37.7 ± 16.3	30.4 ± 7.1	2.50	0.09
连线测验 A-B	51.9 ± 23.8	62.0 ± 18.9 ^a	48.3 ± 18.6	3.40	0.04

注: BDNF 脑源性神经营养因子; WCST 威斯康星卡片分类测试; 与 VAL/VAL 基因型比较, ^aP < 0.05

郁-执行功能障碍综合征”假说,认为在晚发性抑郁的部分患者中,因为老化及卒中导致的前额叶-纹状体环路功能失调可以作为预测抑郁发生的因素之一,老年抑郁症患者抑郁症状严重程度及执行功能损害与其前额叶功能下降相关^[16]。

本研究结果显示,血清 BDNF 水平与 HAMD 分值呈显著负相关,而未发现 BDNF rs6265 多态性与抑郁症严重程度有关,与此前的一项 Meta 研究结果一致^[10]。BDNF 基因多态性并不影响发病年龄、抑郁症严重程度及认知功能,但是与未携带 Met 等位基因的人相比,携带 Met 等位基因人的老年抑郁症患者的风险增加约 2 倍,提示 BDNF Val166Met 变异是老年抑郁症发病的风险因素。另有研究表明,经过抗抑郁药治疗后 BDNF 水平升高,提示 BDNF 与抑郁症状的严重程度相关^[7]。本研究分析 BDNF Val166Met 基因型对患者认知功能的影响,发现 VAL/MET 基因型的连线测验 A-B 表现较 VAL/VAL 基因型差,进一步提示,BDNF Val166Met 基因多态性可能与老年抑郁症维持注意能力和认知目标转换的能力功能损害相关,影响其信息加工速度,进而影响其执行功能^[1]。但是,多项研究结果表明,BDNF 血清水平与认知功能之间无显著相关性^[11, 18],提示 BDNF 血清水平与抑郁症的认知功能无关。

可以看出,BDNF 与抑郁症之间的关系比较明确,但与抑郁症认知功能的关系目前研究结论缺乏一致性,提示 BDNF Val166Met 多态性并非通过影响

BDNF 的代谢过程,而是通过其他机制导致抑郁症。BDNF 基因多态性可能影响大脑发育,导致永久性神经元发育和可塑性损伤^[19],从而增加了抑郁症的神经生物学和(或)社会心理风险。此外,BDNF 基因多态性与抑郁症相关的另一证据是 5-羟色胺能神经传递的调节。在抑郁症的动物模型中,海马中的 5-羟色胺能纤维收缩和树突棘密度降低。然而,BDNF 影响球蛋白受体激酶 B 信号,促进了 5-羟色胺能神经元的发育和存活,最终减少抑郁症的发生^[8, 20]。

综上所述,老年首发抑郁症患者存在注意、记忆等执行功能损害。BDNF 可能参与了抑郁症的病理生理机制;老年首发抑郁症患者认知损害与血清 BDNF 水平无相关性,提示 BDNF 基因多态性及其水平与老年抑郁症发病的因果关系尚未明确,仍需要更多的研究。

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 研究设计为毛佩贤、汤宜朗,研究实施、资料收集为任莉、潘伟刚、朱丹迪,数据分析为潘伟刚,论文撰写为任莉、潘伟刚,论文修订为毛佩贤

参 考 文 献

- [1] 鲍枫,潘伟刚,毛佩贤,等.中重度晚发抑郁症患者的神经认知功能损害[J].中国心理卫生杂志,2017,31(6):442-446. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2017.06.004.
- Bao F, Pan WG, Mao PX, et al. Neurocognitive functioning impairment in patients with moderate to severe late-onset depression[J]. Chinese Mental Health Journal, 2017, 31(6): 442-446.

- [2] Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment [J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(11): 1088-1095. DOI: 10.1038/mp.2010.98.
- [3] Zhou C, Zhong J, Zou B, et al. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e172270. DOI: 10.1371/journal.pone.0172270.
- [4] Caviedes A, Lafourcade C, Soto C, et al. BDNF/NF- κ B Signaling in the Neurobiology of Depression [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(21): 3154-3163. DOI: 10.2174/1381612823666170111141915.
- [5] Kang HJ, Kim JM, Bae KY, et al. Longitudinal associations between BDNF promoter methylation and late-life depression [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(4): 1761-1764. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.035.
- [6] 王小泉, 侯正华, 袁勇贵, 等. 晚发性抑郁症患者血浆脑源性神经营养因子水平与认知功能 [J]. *中华精神科杂志*, 2011, 44(4): 226-229. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2011.04.012. Wang XQ, Hou ZH, Yuan YG, et al. The plasma brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive functions in late onset depressive patients [J]. *Chin J Psychiatry*, 2011, 44(4): 226-229.
- [7] Taylor WD, Züchner S, Mcquoid DR, et al. Allelic differences in the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in late-life depression [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2007, 15(10): 850-857. DOI: 10.1097/JGP.0b013e318050c9d5.
- [8] Ye Q, Bai F, Zhang Z. Shared Genetic Risk Factors for Late-Life Depression and Alzheimer's Disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 52(1): 1-15. DOI: 10.3233/JAD-151129.
- [9] 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. DOI: 10.1002/ajmg.b.32062.
- [10] 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, 162B(1): 61-70. DOI: 10.1002/ajmg.b.32122.
- [11] Dols A, Thesing CS, Bouckaert F, et al. BDNF serum levels are not related to cognitive functioning in older depressed patients and controls [J]. *Int Psychogeriatr*, 2015, 27(4): 649-656. DOI: 10.1017/S1041610214002622.
- [12] 世界卫生组织. ICD-10精神与行为障碍分类临床描述与诊断要点 [M]. 范肖东, 汪向东, 于欣, 等, 译. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 97-100.
- [13] 汤毓华. 汉密顿抑郁量表(Hamilton Depression rating Scale for Depression, HRSD) [M]. 增订版. 北京: 中国心理卫生杂志, 1999: 220-224.
- [14] 沈鑫华, 钱敏才, 袁勇贵, 等. BDNF 基因 Val66Met 功能多态性与抗抑郁剂疗效及血浆 BDNF 水平的关联研究 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2014, 31(2): 196-200. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2014.02.015. Shen XH, Qian MC, Yuan YG, et al. Research on association of BDNF gene Val66Met polymorphism with efficacy of antidepressants and plasma BDNF level [J]. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2014, 31(2): 196-200.
- [15] 翁鸿, 江海, 仇成凤, 等. 遗传关联性研究 Meta 分析中的 Hardy-Weinberg 平衡 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2016, 8(11): 1281-1283, 1287. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2016.11.01. Weng H, Jiang M, Qou CF, et al. Hardy-Weinberg equilibrium in Meta-analysis of genetic association study [J]. *Chinese Journal of Evidence-Bases Cardiovascular Medicine*, 2016, 8(11): 1281-1283, 1287.
- [16] 潘伟刚, 马辛, 蒋长好, 等. 晚发抑郁症患者词语流畅性测验下前额叶氧合血红蛋白浓度变化的近红外线光谱成像研究 [J]. *中华精神科杂志*, 2016, 49(5): 280-285. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2016.05.003. Pan WG, Ma X, Jiang CH, et al. Prefrontal cortex hemoglobin concentration changes during a verbal fluency test in late-onset depression: a multi-channel near-infrared spectroscopy study [J]. *Chin J Psychiatry*, 2016, 49(5): 280-285.
- [17] 金玲. 艾司西酞普兰与氟西汀对抑郁症患者疗效及血清脑源性神经营养因子、炎症反应因子的影响 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2019, 19(7): 692-696. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.07.010. Jin L. Effects of escitalopram and fluoxetine on depression and serum BDNF and inflammatory reaction factor [J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2019, 19(7): 692-696.
- [18] 胡全喜, 杨雪岭, 王德民, 等. 抑郁症患者认知功能障碍相关的神经生化指标分析 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2019, 19(4): 382-385. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.04.013. Hu QX, Yang XL, Wang DM, et al. Analysis of neurobiochemical markers associated with cognitive dysfunction in patients with depression [J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2019, 19(4): 382-385.
- [19] 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. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7.
- [20] Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders [J]. *Trends Neurosci*, 2004, 27(10): 589-594. DOI: 10.1016/j.tins.2004.08.001.

(收稿日期: 2020-09-18)

(本文编辑: 赵金鑫)