

论著 · 临床研究

青年期广泛性焦虑障碍患者认知功能缺陷分析 及其与相关激素水平的关系*

伍华林, 陈家强, 徐彩霞, 谢筱颖, 周洁明

(佛山市第三人民医院/佛山市精神卫生中心, 广东佛山 528041)

摘要:目的 探讨青年期广泛性焦虑障碍(GAD)患者认知功能缺陷变化及其与下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴、下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴相关激素水平的关系。方法 将该院收治的 80 例青年期 GAD 患者作为研究对象(观察组),另将同期于该院进行体检的 80 例无 GAD 的健康青年人作为对照组,均进行 MATRICS 共识认知成套测验(MCCB)以评估认知功能,并检测血清 HPA 轴激素[促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(Cor)]和 HPT 轴激素[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)]水平,比较其认知功能以及 HPA 轴和 HPT 轴激素水平,并分析青年期 GAD 患者 MCCB 认知总分与其 HPA 轴和 HPT 轴激素水平的关系。结果 观察组 MCCB 测验中信息处理速度、注意/警觉性、工作记忆、词语学习、视觉学习、推理及问题解决、社会认知评分及认知综合分均显著低于对照组($P<0.05$)。观察组血清 ACTH、Cor、TSH 水平均显著高于对照组($P<0.05$),FT3、FT4 水平低于对照组($P<0.05$)。青年期 GAD 患者认知总分与 ACTH、Cor 水平均呈负相关($r=-0.635$ 、 -0.682 , $P<0.05$),与 FT3、FT4 水平均呈正相关($r=0.668$ 、 0.593 , $P<0.05$)。结论 青年期 GAD 患者多存在认知功能缺陷,且其严重程度与 ACTH、Cor、FT3、FT4 水平有关。

关键词:广泛性焦虑障碍; 认知缺陷; 下丘脑-垂体-肾上腺轴; 下丘脑-垂体-甲状腺轴; 青年

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.18.013 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2019)18-2227-04 **文献标识码:**A

Analysis on the cognitive dysfunction of adolescent patients with generalized anxiety disorder and the relationship with related hormones*

WU Hualin, CHEN Jiaqiang, XU Caixia, XIE Xiaoyin, ZHOU Jieming

(The Third People's Hospital of Foshan/Foshan Mental Health Center, Foshan, Guangdong 528041, China)

Abstract: Objective To investigate the cognitive dysfunction of adolescent patients with generalized anxiety disorder (GAD) and the relationship with the hormone concentrations of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. **Methods** 80 adolescent patients with GAD admitted to the hospital were enrolled in the study (observation group). The other 80 young healthy people without GAD who underwent physical examination in the hospital in the same period were selected as the control group. The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) was performed to evaluate cognitive function. The levels of serum hormones [adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol (Cor)] of HPA axis and hormone [thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3) and free tetraiodothyronine (FT4)] of HPT axis were detected. The cognitive function, hormone levels of HPA axis and HPT axis were compared. The relationship between total score of MCCB and hormone levels of HPA axis, HPT axis of adolescent patients with GAD was analyzed. **Results** The scores of information processing speed, attention/alertness, working memory, word learning, visual learning, reasoning, problem solving and social cognition and cognitive synthesis scores in MCCB of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). The levels of serum ACTH, Cor and TSH in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), while the levels of FT3 and FT4 were lower than those in the control group ($P<0.05$). The cognitive total scores of adolescent patients with GAD were negatively correlated

* 基金项目:佛山市十三五医学特色专科(FSTS ZK002);佛山市医学科技类攻关项目(2018AB002871)。

作者简介:伍华林,男,主管技师,主要从事临床检验的相关研究。

本文引用格式:伍华林,陈家强,徐彩霞,等.青年期广泛性焦虑障碍患者认知功能缺陷分析及其与相关激素水平的关系[J].国际检验医学杂志,2019,40(18):2227-2229.

ted with levels of ACTH and Cor ($r = -0.635, -0.682, P < 0.05$), positively correlated with levels of FT3 and FT4 ($r = 0.668, 0.593, P < 0.05$). **Conclusion** There is cognitive dysfunction in adolescent patients with GAD. The severity is related to the levels of ACTH, Cor, FT3 and FT4.

Key words: generalized anxiety disorder; cognitive dysfunction; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; hypothalamic-pituitary-thyroid axis; adolescence

现代社会生活节奏的加快和社会急剧改变在给青年群体提供了广阔发展空间的同时也带来了较大生活压力,当机体持续长久或过于强烈处于高压环境,超出个体所承受的能力,就会影响人体正常生理和心理活动,损害身心健康,具体表现为焦虑、紧张、失眠、抑郁甚至是疾病。广泛性焦虑障碍(GAD)是一种主要特征为长期不可控的过度担忧和焦虑情绪的焦虑障碍,其发病原因暂不明确,但相关资料表示,作为神经内分泌系统重要组成部分,下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴、下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴异常改变可能是抑郁和焦虑障碍发病关键机制之一^[1-2]。近年来有研究发现,认知功能缺陷是 GAD 一种特征性心理状态,可使患者学习和工作能力下降,影响其正常生活^[3]。为了解青年期 GAD 患者认知功能缺陷情况,本次研究将本院 80 例青年期 GAD 患者作为研究对象,分析其认知功能,并探讨认知功能缺陷与 HPA 轴、HPT 轴相关激素水平的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2018 年 1—11 月收治的 80 例青年期 GAD 患者为观察组,纳入标准:(1)符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第三版(CCDM-3)^[4] GAD 相关诊断标准,汉密尔顿焦虑量表(HAMD)评分 ≥ 14 分;(2)年龄 18~40 岁;(3)首次 GAD 发病就诊,未使用过抗焦虑和抗精神疾病药物治疗。排除标准:(1)合并精神分裂症、器质性精神障碍、情感障碍或其他类型焦虑障碍;(2)合并心、肝、肾功能异常;(3)近 3 个月内无感染、外伤、手术等应激因素;(4)妊娠及哺乳期妇女。另选择同期于本院进行体检的 80 例无 GAD 青年健康人为对照组。观察组男 33 例、女 47 例,年龄 20~39 岁,平均年龄(29.84 ± 4.15)岁。对照组男 30 例、女 50 例,年龄 19~40 岁,平均年龄

(30.16 ± 4.27)岁。两组性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 认知功能评估 采用 MATRICS 共识认知成套测验(MCCB)^[5]评估两组认知功能,该量表包含连线测试、符号编码测试、简易视觉空间记忆测试、韦氏记忆量表(第 3 版)、情绪智商测试等 9 个测试项目,代表信息处理速度、注意/警觉性、工作记忆、词语学习、视觉学习、推理及问题解决、社会认知 7 个认知领域,测试涉及计算机辅助测试和纸笔测试,完成整套测试约 40 min,两组患者进行测试时均经过专业 MCCB 工具培训,MCCB 评分越低表示认知功能缺陷越严重。

1.2.2 标本采集 采集两组清晨空腹静脉血 3 mL,以化学发光法测定其促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(Cor)、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)水平。正常参考值:ACTH 为 10~46 pg/mL;Cor 为 5~25 $\mu\text{g/dL}$;TSH 为 0.27~4.20 $\mu\text{IU/L}$;FT3 为 3.40~6.50 pmol/L;FT4 为 10.30~22.00 pmol/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计数资料均以百分率表示,采用 χ^2 检验;计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 值检验;以 Spearman 软件分析青年期 GAD 患者认知评分与其 HPA 轴和 HPT 轴激素水平相关相关性; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组认知功能比较 观察组 MCCB 测验中信息处理速度、注意/警觉性、工作记忆、词语学习、视觉学习、推理及问题解决、社会认知评分及认知总分均显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组认知功能比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	信息处理速度	注意/警觉性	工作记忆	词语学习	视觉学习	推理及问题解决	社会认知	认知总分
观察组	80	38.12 \pm 8.45	41.67 \pm 9.53	38.04 \pm 8.71	36.91 \pm 9.23	44.78 \pm 9.86	43.50 \pm 8.52	46.52 \pm 8.44	289.54 \pm 58.63
对照组	80	48.26 \pm 9.75	47.85 \pm 8.96	43.52 \pm 9.04	42.61 \pm 9.65	49.57 \pm 9.88	49.04 \pm 9.69	49.61 \pm 8.71	330.46 \pm 66.71
<i>t</i>		7.029	4.226	3.905	3.818	3.069	3.840	2.279	4.121
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.003	0.000	0.024	0.000

2.2 两组血清 HPA 轴激素水平比较 观察组血清 ACTH、Cor 水平均显著高于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清 HPT 轴激素水平比较 观察组血清

TSH 水平高于对照组,FT3、FT4 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 青年期 GAD 患者 MCCB 认知总分与相关激素水平的相关性 青年期 GAD 患者 MCCB 认知总分

与 ACTH、Cor 水平呈负相关,与 FT3、FT4 水平呈正相关,见表 4。

表 2 两组血清 HPA 轴激素水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	ACTH(pg/mL)	Cor(μ g/dL)
观察组	80	58.64 \pm 27.31	39.25 \pm 16.83
对照组	80	29.14 \pm 13.85	18.77 \pm 6.90
<i>t</i>		8.617	10.071
<i>P</i>		0.000	0.000

表 3 两组血清 HPA 轴激素水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	TSH(μ IU/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)
观察组	80	3.41 \pm 1.29	3.89 \pm 1.64	12.73 \pm 4.64
对照组	80	2.94 \pm 0.96	5.03 \pm 1.12	16.01 \pm 5.23
<i>t</i>		2.614	5.134	4.196
<i>P</i>		0.010	0.000	0.000

表 4 青年期 GAD 患者 MCCB 认知总分与其 HPA 轴和 HPT 轴激素水平相关性		
激素项目	<i>r</i>	<i>P</i>
ACTH	-0.635	<0.05
Cor	-0.682	<0.05
TSH	0.271	>0.05
FT3	0.668	<0.05
FT4	0.593	<0.05

3 讨 论

GAD 是常见精神疾病,主要表现为缺乏具体内容和明确对象的焦虑和紧张,且伴有自主神经症状、肌肉紧张和运动性不安症状^[6]。报道显示,成年人 GAD 终生患病率为 4.1%~6.6%,女性患者多于男性^[7-8]。随着青年人群心理压力的增加,青年人群 GAD 患病率也逐渐增多。关于 GAD 的发病机制,主要假说为神经内分泌功能紊乱,HPA 轴和 HPT 轴活动异常。本次研究比较青年期 GAD 患者和健康人群 HPA、HPT 轴相关激素水平,显示观察组血清 ACTH、Cor、TSH 水平均显著高于对照组($P<0.05$),FT3、FT4 水平低于对照组($P<0.05$),且观察组部分激素水平超出正常范围,表明青年期 GAD 患者 HPA 轴和 HPT 轴活动紊乱。REEVES 等^[9]研究亦表明,GAD 患者 Cor 活性会增强。分析原因,焦虑应激状态下患者免疫系统会发生紊乱,使得 HPA 轴功能活动增高,而 HPA 轴与 ACTH 水平有关,当 HPA 轴功能活动增强时,ACTH 水平也会升高,并刺激 Cor 分泌增加^[10-11]。并且 HPA 轴功能活动增高会使 HPT 轴部分功能受到抑制,三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素合成与分泌受限,FT3、FT4 水平降低。张敏等^[12]研究也证实,焦虑会使机体血清 FT3、FT4 水平

下降。

研究表明,GAD 患者易发生认知功能异常,是应激诱导脑功能衰退特征之一,表现为注意、记忆、学习等认知功能障碍,严重影响患者身心健康和生活质量,也给其家庭和社会带来沉重负担^[13]。BECKER 等^[14]进行 Stroop 干扰测验,提示 GAD 患者花费较长时间来命名印刷有颜色的 GAD 相关词语,表现存在一些注意的偏向的改变。李鸿磊等^[15]研究表明,GAD 患者认知监控网络功能异常。本次研究对青年期 GAD 患者采用 MCCB 测试进行认知功能评估,MCCB 作为一套经过 FDA 认可的认知功能评定的标准化工具,具有测试方便易行、结果稳定可靠等优点,广泛用于各种精神疾病及健康人群。本次结果显示,观察组 MCCB 测验中信息处理速度、注意/警觉性、工作记忆、词语学习、视觉学习、推理及问题解决、社会认知评分及认知综合分均显著低于对照组($P<0.05$),表明青年期 GAD 患者认知功能显著低于健康人群。

在精神障碍疾病谱中,焦虑障碍往往会影响记忆和执行功能。脑部解剖学结构中负责记忆和执行功能的区域是海马体和前额叶皮层,其易受 HPA 轴激素影响^[16-17],长期高水平 ACTH、Cor 可能是精神病理发生和维持以及认知功能缺陷的重要影响因素。HPT 轴为急性应激反应的神经内分泌系统,能够调节应激反应,而认知功能对个体承受压力亦起决定性作用,可保证机体处于一个相对稳定的状态^[18]。因此,个体压力引起的应激反应情况下,HPT 轴激素水平可能会对机体认知功能产生影响。本次研究对青年期 GAD 患者认知功能与其 HPA 轴和 HPT 轴激素水平关系进行分析,显示青年期 GAD 患者认知总分与 ACTH、Cor 水平呈负相关,与 FT3、FT4 水平呈正相关,提示青年期 GAD 患者认知功能与 ACTH、Cor、FT3、FT4 水平密切相关。

4 结 论

青年期 GAD 患者多存在认知功能缺陷,且其严重程度与 ACTH、Cor 水平呈负相关,与 FT3、FT4 水平呈正相关。

参考文献

[1] 余庆,蒋雪,李琴.焦虑模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴高反应性与糖皮质激素受体蛋白表达降低相关[J].第三军医大学学报,2017,39(14):1464-1468.

[2] 李卓,张海三,李杰,等.老年抑郁症患者下丘脑-垂体-肾上腺轴功能和垂体、肾上腺体积的变化[J].实用医学杂志,2016,32(14):2329-2332.

[3] 张俊英,牛威,孔令明,等.广泛性焦虑症预后与 lncRNA 表达水平,社会心理因素的关系[J].解放军预防医学杂志,2018,36(4):469-473.

[4] 中华医学会精神病学分会.中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J].中华精(下转第 2233 页)

盒具有良好的一致性。

4 结 论

本研究对基于荧光免疫层析技术的 sFlt-1 检测试剂盒的临床性能,如,精密度、线性范围、方法学比对等,进行了全面评估,证实其均能达到临床应用的需求,具有重要的临床意义。

参考文献

[1] MCKEEMAN G C, ARDILL J E, CALDWELL C M, et al. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop[J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 191(4): 1240-1246.

[2] 杨铎琦, 蒋红. 子痫前期患者血清 FN 及 sFlt-1 的水平及临床意义研究[J]. 医学研究杂志, 2016, 6(1): 175-180.

[3] ZEISLER H, LLURBA E, CHANTRAINE F, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia[J]. N Engl J Med, 2016, 374(1): 13-22.

[4] KNUDSEN U B, KRONBORG C S, VON DADELSZEN P A, et al. A single rapid point-of-care placental growth factor determination as an aid in the diagnosis of pre-eclampsia[J]. Pregnancy Hypertens, 2012, 2(1): 8-15.

[5] ULLA S, FRANCESCA G, EMMA C, et al. Prediction of preeclampsia using the soluble fms-Like tyrosine kinase 1 to placental growth factor ratio[J]. Hypertension, 2017, 69(4): 731-738.

[6] National Committee for Clinical Laboratory. Evaluaiton of precision performance of clinical chemistry devices; EP5-

A[S]. Wayne, PA: NCCLS, 2004.

[7] National Committee for Clinical Laboratory. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures; a statistical approach; EP6-A [S]. Wayne, PA: NCCLS, 2003.

[8] Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference testing in clinical chemistry; EP7-A [S]. Wayne, PA: CLSI, 2005.

[9] National Committee for Clinical Laboratory. User demonstration of performance for precision and accuracy; EP15-A[S]. Wayne, PA: NCCLS, 2001.

[10] LEVINE R J, MAYNARD S E, QIAN C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia[J]. N Engl J Med, 2004, 350(7): 672-683.

[11] 张展, 李鹤, 张琳琳. 胎盘因素、免疫因素、血管因素与子痫前期发病机制相关性探讨[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(10): 813-816.

[12] 贾冬丽, 方丽丽, 司晓辉. 血清 PDGF-BB、PlGF 和 sFlt-1 水平检测在预测子痫前期发生中的意义[J]. 安徽医药, 2018, 22(4): 685-688.

[13] 杨铎琦, 卢宗杰. 子痫前期患者血清可溶性 Endoglin 及可溶性 Fms 样酪氨酸激酶-1 水平及其临床意义[J]. 华西医学, 2017, 32(7): 1000-1005.

[14] 李阳, 王云龙. 免疫层析技术的研究进展[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(22): 3978-3980.

[15] 谢雪钦. 免疫层析试纸条标记探针研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2014, 5(7): 2138-2145.

(收稿日期: 2019-01-14 修回日期: 2019-03-06)

(上接第 2229 页)

神科杂志, 2001, 34(3): 184-188.

[5] 周亚楠, 翟金国, 陈敏. 首发精神分裂症精神病未治期对认知功能和社会功能的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(1): 41-46.

[6] 赵晶, 全亚萍, 陈园桃. 广泛性焦虑症中医药研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(4): 210-212.

[7] 刘军, 姚晓燕, 李珊珊, 等. 针灸治疗广泛性焦虑症临证思路探讨[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(11): 107-109.

[8] 钟书铭, 肖垚南, 陈妙扬, 等. 云浮市广泛性焦虑障碍流行病学调查[J]. 海南医学, 2015, 26(1): 135-136.

[9] REEVES J W, FISHER A J, NEWMAN M G, et al. Sympathetic and hypothalamic-pituitary-adrenal asymmetry in generalized anxiety disorder [J]. Psychophysiol, 2016, 53(6): 951-957.

[10] 周晓莉, 饶一武. 应激状态下患者下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的变化[J]. 医学综述, 2014, 20(13): 2439-2440.

[11] 陈力, 薛瑞, 于能江, 等. 小补心汤总黄酮对获得性无助小鼠的抗抑郁作用及其对 HPA 轴功能的影响[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(6): 815-821.

[12] 张敏, 谭利军, 谷伟, 等. 抑郁症患者血清甲状腺激素相关

因素分析[J]. 精神医学杂志, 2014, 27(1): 27-29.

[13] 陈淑燕, 谢稚鹃, 黄薛冰, 等. 集体认知行为治疗对广泛性焦虑障碍疗效的随机对照研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2017, 31(3): 177-182.

[14] BECKER E S, RINCK M, MARGRAF J, et al. The emotional Stroop effect in anxiety disorders: General emotionality or disorder specificity[J]. J Anxiety Disord, 2001, 15(3): 147-159.

[15] 李鸿磊, 王纯, 滕昌军, 等. 广泛性焦虑障碍患者认知监控网络异常的功能磁共振研究[J]. 临床精神医学杂志, 2016, 26(5): 299-301.

[16] 刘梅, 周海松, 许锦文, 等. 藜欢解郁胶囊的抗抑郁作用[J]. 中成药, 2016, 38(6): 1383-1387.

[17] 郭艳娥, 王盼, 周波, 等. 阿尔茨海默病及轻度认知功能障碍患者海马及海马旁回灰质体积与认知功能的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(4): 339-344.

[18] 沈翔. 运动干预和运动-认知干预对大学生压力应对及心理承受力的影响[J]. 武汉体育学院学报, 2015, 49(10): 76-82.

(收稿日期: 2019-01-24 修回日期: 2019-03-16)