

• 论 著 •

初诊广泛性焦虑障碍患者血浆 GDNF、NPY、Cor 水平与记忆功能的相关性^{*}

叶晓娟,徐瑞雪,严伟,张巍[△]

(重庆三峡中心医院精神科,重庆 404100)

摘要:目的 探讨初诊广泛性焦虑障碍(GAD)患者血浆胶质细胞源性生长因子(GDNF)、神经肽 Y(NPY)、皮质醇(Cor)水平和记忆功能的相关性。方法 84 例初诊 GAD 患者纳入 GAD 组,并依据不同焦虑程度分为轻度焦虑组(28 例)、中度焦虑组(35 例)及重度焦虑组(21 例),选择同期 79 例健康者纳入对照组。比较各组血浆 GDNF、NPY、Cor 水平和记忆功能指标,并分析各血浆指标和记忆功能指标的相关性。结果 GAD 组 Cor、总延迟反应时间、无延迟反应时间高于对照组,GDNF、NPY、总延迟正确数、无延迟正确数低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。重度焦虑组 Cor、总延迟反应时间、无延迟反应时间高于中度焦虑组及轻度焦虑组,GDNF、NPY、总延迟正确数、无延迟正确数低于中度焦虑组及轻度焦虑组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GDNF、NPY 与总延迟正确数、无延迟正确数呈正相关,与总延迟反应时间、无延迟反应时间呈负相关($P < 0.05$);Cor 与总延迟正确数、无延迟正确数呈负相关($P < 0.05$),与总延迟反应时间、无延迟反应时间呈正相关($P < 0.05$)。结论 血浆 GDNF、NPY、Cor 水平与初诊 GAD 的焦虑程度、记忆功能相关,其水平的检测有望用于诊断 GAD,但需大样本的研究进一步证实。

关键词:广泛性焦虑障碍; 胶质细胞源性生长因子; 神经肽 Y; 皮质醇; 记忆功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.16.007

中图法分类号:R749

文章编号:1673-4130(2020)16-1950-04

文献标识码:A

Correlation study between plasma levels of GDNF, NPY, Cor and memory function in patients with first-episode generalized anxiety disorder^{*}

YE Xiaojuan, XU Ruixue, YAN Wei, ZHANG Wei[△]

(Department of Psychiatry, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404100, China)

Abstract: Objective To study the correlation between plasma glial cell-derived growth factor (GDNF), neuropeptide Y (NPY), cortisol (Cor) and memory function in patients with first-episode generalized anxiety disorder (GAD). **Methods** A total of 84 patients with first-episode for GAD were recruited into study group, and divided into moderate anxiety group (28 cases), mild anxiety group (35 cases) and severe anxiety group (21 cases) according to different anxiety levels, and 79 healthy patients were selected into control group at the same time. The levels of GDNF, NPY, Cor and memory function indexes in each group were compared, and the correlations between plasma indexes and memory function indexes were analyzed. **Results** Cor, total delayed reaction time and non-delayed reaction time in GAD group were higher than those in control group, GDNF, NPY, total delayed correct number and non-delayed correct number in GAD group were lower than those in control group ($P < 0.05$). The Cor, total delay reaction time, no delay reaction time in severe anxiety group were higher than those in moderate anxiety group and mild anxiety group, while GDNF, NPY, total delayed correct number and non-delayed correct number were lower than those in moderate anxiety group and mild anxiety group ($P < 0.05$). GDNF and NPY correlated positively with total delayed correct number and non-delayed correct number, correlated negatively with total delay reaction time, no delay reaction time ($P < 0.05$). Cor correlated negatively with total delayed correct number and non-delayed correct number, and correlated positively with total delay reaction time, no delay reaction time ($P < 0.05$). **Conclusion** Plasma GDNF, NPY and Cor levels relate to anxiety and memory function of first-episode GAD, detection the levels of these

^{*} 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研基金资助项目(2016MSX226)。

作者简介:叶晓娟,女,副主任医师,主要从事精神病学、心理学研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhangwei0@126.com。

本文引用格式:叶晓娟,徐瑞雪,严伟,等.初诊广泛性焦虑障碍患者血浆 GDNF、NPY、Cor 水平与记忆功能的相关性[J].国际检验医学杂志,2020,41(16):1950-1953.

2.2 不同焦虑程度患者血浆 GDNF、NPY 及 Cor 水平比较 重度焦虑组 Cor、总延迟反应时间、无延迟反应时间高于中度焦虑组及轻度焦虑组,GDNF、NPY、总延迟正确数、无延迟正确数低于中度焦虑组及轻度焦虑组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 GAD 患者血浆 GDNF、NPY、Cor 水平与记忆

功能的相关性分析 GDNF、NPY 与总延迟正确数、无延迟正确数呈正相关,与总延迟反应时间、无延迟反应时间呈负相关($P<0.05$);Cor 与总延迟正确数、无延迟正确数呈负相关($P<0.05$),与总延迟反应时间、无延迟反应时间呈正相关($P<0.05$)。见表 3。

表 2 GAD 组不同焦虑程度患者血浆 GDNF、NPY 及 Cor 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	GDNF (pg/mL)	NPY (μg/mL)	Cor (nmol/L)	总延迟正确数 (个)	无延迟正确数 (个)	总延迟反应时间 (ms)	无延迟反应时间 (ms)
轻度焦虑组	28	521.08±78.33 [‡]	5.88±0.79 [‡]	581.99±78.42 [‡]	35.21±5.93 [‡]	10.27±1.95 [‡]	3 418.94±43.33 [‡]	2 809.05±37.09 [‡]
中度焦虑组	35	423.87±69.16 [*]	5.09±0.71 [*]	684.31±89.05 [*]	30.75±4.81 [*]	8.91±1.37 [*]	3 742.82±48.72 [*]	3 064.31±41.28 [*]
重度焦虑组	21	323.14±57.57 ^{*‡}	2.99±0.48 ^{*‡}	840.82±104.54 ^{*‡}	26.12±3.47 ^{*‡}	7.94±0.95 ^{*‡}	4 212.18±57.27 ^{*‡}	3 491.94±48.34 ^{*‡}
<i>F</i>		48.580	109.474	49.860	20.446	14.883	1 553.454	1 606.297
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度焦虑组比较,^{*} $P<0.05$;与中度焦虑组比较,[‡] $P<0.05$ 。

表 3 GAD 患者血浆 GDNF、NPY、Cor 水平与记忆功能的相关性分析

项目	总延迟正确数		无延迟正确数		总延迟反应时间		无延迟反应时间	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
GDNF	0.421	0.019	0.528	<0.000	−0.471	0.001	−0.428	0.015
NPY	0.403	0.021	0.549	<0.000	−0.462	0.005	−0.396	0.032
Cor	−0.486	0.007	−0.497	<0.000	0.496	0.028	0.415	0.027

3 讨 论

GAD 的起病缓慢,容易引起多种症状,病程多迁延数年,且易反复发作。相关研究报道,部分初诊 GAD 患者存在记忆及短时视觉记忆功能异常,再认困难和自由联想等,对患者生活质量及社会功能的影响较大^[7]。VYTAL 等^[8]认为 GAD 患者记忆功能的缺陷程度和病情程度有直接关联。

目前,有研究发现,神经系统中的相关神经递质可能在焦虑发生、维持及消除中有重要作用,且可通过神经内分泌反应引起一定生理改变^[9]。GDNF 能够促进脑内多巴胺神经元的发育,且诱导多巴胺摄取,还可预防体内多巴胺神经元的退行性改变^[10]。近年来研究报道,GDNF 对中枢及周围神经系统的感觉神经元、副交感神经元及交感神经元有一定的营养及保护作用,能够促进神经元再生,并避免外界损伤所致的凋亡^[11]。脑组织受到外界刺激时能够调节 GDNF 表达,参与神经元再生及抗神经元凋亡作用。本研究结果显示,GAD 组血浆 GDNF 水平较对照组低,随着焦虑程度的增加,其水平相应下降,提示 GDNF 水平可辅助 GAD 的诊断,且可用于病情程度的判断。临床研究报道,GAD 患者 GDNF 水平和执行功能相关^[12]。本研究结果显示,GAD 患者 GDNF 和总延迟正确数、无延迟正确数呈正相关,与总延迟反应时间、无延迟反应时间呈负相关,证实 GDNF 和患者记忆功能有一定相关性。

NPY 主要在交感神经系统中分布,具有调节胰岛素释放、中枢神经及内分泌系统,并促进脂肪储存的作用^[13]。神经系统中的 NPY 可调节神经元前体细胞增殖功能,对大脑有潜在的保护作用,其活性下降可能是神经系统发生疾病的病理机制之一^[14]。动物学研究报道,应激动物模型中 NPY 可起到抗焦虑及抗紧张作用,推测其可促进促肾上腺皮质激素释放因子的释放及合成,参与机体的心理、行为^[10]。既往有研究报道,低水平的 NPY 和抑郁症的发生有关^[11]。结合本研究结果,发现 GAD 患者 NPY 水平明显下降,且重度焦虑组患者 NPY 水平降低更为明显,可见 NPY 在 GAD 病理机制中有一定作用。另有研究认为,NPY 在应激的情感和行为反应中有重要的调节作用,可参与大脑学习记忆,存在学习记忆损伤者中枢神经系统 NPY 水平明显降低^[12]。本研究结果也显示,NPY 和记忆功能指标之间有一定相关性。

Cor 为肾上腺分泌的糖皮质激素,为下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的终端分泌产物,机体受到外界刺激时能够促进其分泌,以提升机体的生理及行为反应^[13-14]。愤怒、焦虑等负面情绪可导致 HPA 轴的持续激活,引起海马改变,危害大脑功能的整合,导致认知功能损伤,进一步引起心理改变^[15-16]。WINTER-DAHL 等^[17]的研究也表明,心理应激因素可引起大脑皮层功能障碍,导致迷走神经兴奋,从而促进糖皮

质激素的大量分泌。本研究结果显示,与对照组比较,GAD 组 Cor 水平相对较高,重度焦虑组患者 Cor 水平上升更为明显,考虑与 GAD 患者有较高的应激水平,焦虑能够引起 HPA 轴过度激活,促进 Cor 分泌有关。相关研究认为,Cor 的增加能够抑制海马神经元突触传递及树突萎缩,从而影响患者的执行功能及记忆力^[18]。本研究还发现,Cor 与总延迟正确数、无延迟正确数、总延迟反应时间、无延迟反应时间有明显的相关性,提示其与患者记忆功能下降有关。

4 结 论

血浆 GDNF、NPY 及 Cor 水平与初诊 GAD 的焦虑程度和记忆功能相关,其水平的检测有望用于诊断 GAD,但需大样本的研究进一步证实。

参考文献

[1] 崔克. 焦虑障碍患者焦虑素质及临床特征相关性研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2017, 24(4): 302-304.

[2] 杨晓琴, 黄霞飞, 郭洪林, 等. 外周血 C 反应蛋白、白介素及神经递质检测对初诊广泛性焦虑障碍患者记忆功能的临床意义[J]. 海南医学, 2018, 29(5): 606-608.

[3] TORPY J M, BURKE A E, GOLUB R M. Generalized anxiety disorder[J]. J Am Med Assoc, 2016, 305(5): 522-526.

[4] SOARES A T, ANDREAZZA A C, REJ S, et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor in older adults with bipolar disorder[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2016, 24(8): 596-601.

[5] 周田田, 陆晓姿, 牛娟, 等. 广泛性焦虑障碍病人心理健康水平与血浆皮质醇关系[J]. 齐鲁医学杂志, 2015, 30(1): 62-63.

[6] 戴云飞, 肖泽萍. 中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版与国际疾病分类第 10 版的比较[J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(6): 426-427.

[7] 叶刚, 汤臻, 潘明志, 等. 初诊广泛性焦虑障碍患者外周血 C-反应蛋白、白细胞介素-6 水平与记忆功能的相关性[J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16(3): 293-296.

[8] VYTAL K E, ARKIN N E, OVERSTREET C, et al. Induced-anxiety differentially disrupts working memory in

generalized anxiety disorder[J]. BMC Psychiatry, 2016, 16: 62-69.

[9] 童梓顺, 肖攀攀, 刘赞. 广泛性焦虑症首次发病患者治疗前后前额叶皮质及海马神经生化物质的变化[J]. 临床精神医学杂志, 2015, 25(1): 23-26.

[10] MANSUR R B, SANTOS C M, RIZZO L B, et al. Brain-derived neurotrophic factor, impaired glucose metabolism, and bipolar disorder course[J]. Bipolar Disorders, 2016, 18(4): 373-378.

[11] 周蓉, 孙剑, 汪卫华, 等. 精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子、胶质源性神经营养因子水平变化[J]. 山东医药, 2018, 58(11): 58-60.

[12] NEWTON D F, NAIBERG M R, ANDREAZZA A C, et al. Association of lipid peroxidation and brain-derived neurotrophic factor with executive function in adolescent bipolar disorder[J]. Psychopharmacology, 2017, 234(4): 1-10.

[13] 徐亚辉, 王瑛, 刘晖, 等. 酒依赖患者神经肽 Y 与焦虑、抑郁及渴求的相关性[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(11): 690-693.

[14] 周田田, 孔伶俐, 刘春文. 广泛性焦虑障碍患者人格特征与血浆皮质醇水平的相关研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2015, 24(12): 1113-1116.

[15] 廖继武, 杨海华, 王丝丝, 等. 广泛性焦虑障碍血浆神经肽 Y、P 物质水平及相关因素分析[J]. 广东医学, 2019, 40(7): 140-143.

[16] 崔利军, 崔伟, 马小红, 等. 头发、血浆皮质醇水平变化与抑郁症的相关性研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(1): 43-47.

[17] WINTERDAHL M, MIANI A, VERCOE M J, et al. Vulnerability to psychogenic non-epileptic seizures is linked to low neuropeptide Y levels[J]. Stress, 2017, 20(6): 589-597.

[18] ROSNICK C B, WETHERELL J L, WHITE K S, et al. Cognitive-behavioral therapy augmentation of SSRI reduces cortisol levels in older adults with generalized anxiety disorder; a randomized clinical trial[J]. J Consul Clin Psychol, 2016, 84(4): 345-352.

(收稿日期: 2020-01-05 修回日期: 2020-03-14)

(上接第 1949 页)

[15] MAGALHÃES P, MISCHAK H, ZÜRBIG P. Urinary proteomics using capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry for diagnosis and prognosis in kidney diseases[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2016, 25(6): 494-501.

[16] KIM N H, HYEON J S, KIM N H, et al. Metabolic changes in urine and serum during progression of diabetic kidney disease in a mouse model[J]. Arch Biochem Biophys, 2018, 646: 90-97.

[17] EKINCI E I, JERUMS G, SKENE A, et al. Renal struc-

ture in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function[J]. Diabetes Care, 2013, 36(11): 3620-3626.

[18] COLOMBO M, LOOKER H C, FARRAN B, et al. Serum kidney injury molecule 1 and β_2 -microglobulin perform as well as larger biomarker panels for prediction of rapid decline in renal function in type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2019, 62(1): 156-168.

(收稿日期: 2019-12-16 修回日期: 2020-03-15)