文章编号:1000-5404(2011)18-1967-03

论著

焦虑抑郁障碍共病患者的特质焦虑与其血清BDNF水平的相关性研究

曾 妍,艾 明,陈建梅,况 利 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心)

[摘要] **目的** 探讨焦虑抑郁障碍共病患者的特质焦虑与其血清人脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)变化水平的关系,分析特质焦虑是否对共病患者治疗效果产生影响。**方法** 收集重医附一院门诊及住院部焦虑抑郁障碍共病患者64例,以及正常对照组人群60例,随机给予患者抗抑郁药帕罗西汀或舍曲林进行治疗,分别于治疗前,治疗后第2、4、8、12周使用焦虑状态-特质量表(state-trait anxiety inventory,STAI)中T-AI量表部分对患者特质焦虑程度进行测评,同时ELISA法测定患者及正常人群相应的血清BDNF水平。**结果** ①治疗前焦虑抑郁障碍共病患者血清BDNF水平低于正常人群($P<0.05$),共病患者T-AI量表评分高于正常人群($P<0.05$)。②治疗后T-AI量表评分异常者较T-AI量表评分正常者血清BDNF水平恢复速度更慢。③患者的特质焦虑与其血清BDNF水平呈负相关($r=-0.502$,$P<0.05$)。**结论** 焦虑抑郁障碍共病患者的特质焦虑与其血清BDNF水平相关,药物作用起效时间相对更晚。

[关键词] BDNF;特质焦虑;抑郁症;焦虑障碍;共病现象
[中图法分类号] R749.41;R749.72;R446.112 [文献标志码] A

Correlation between trait anxiety and serum brain-derived neurotrophic factor level in patients with combined anxiety and depression

Zeng Yan, Ai Ming, Chen Jianmei, Kuang Li (Center of Mental Health, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To study the correlation between trait anxiety and serum brain-derived neurotrophic factor(BDNF) level in patients with combined anxiety and depression and analyze whether trait anxiety affects the therapeutic effect in such patients. **Methods** Sixty-four patients with combined anxiety and depression and 60 normal controls were enrolled in this study. Patients with combined anxiety and depression were treated with paroxetine or sertraline and their trait anxiety was assessed with the trait anxiety inventory (T-AI) scale in the state-trait anxiety inventory (S-TAI) before and 2, 4, 8, 12 weeks after treatment. Serum BDNF levels in patients with combined anxiety and depression and normal controls were measured by ELISA and analyzed using the SPSS18.0. **Results** The serum BDNF levels were lower and the trait anxiety scores were higher in patients with combined anxiety and depression than in normal controls before treatment($P<0.05$). The recovery time of serum BDNF levels was longer in patients with combined anxiety and depression who had abnormal T-AI scores than in those who had normal T-AI scores($P<0.05$). The trait anxiety in patients with combined depression and anxiety was negatively correlated with their serum BDNF levels($r=-0.502$, $P<0.05$). **Conclusion** Trait anxiety in patients with combined depression and anxiety is negatively correlated with their serum BDNF levels and the action of drugs in them is relatively later.

[**Key words**] brain-derived neurotrophic factor; trait anxiety; depression; anxiety; comorbidity

Supported by the Natural Science Foundation of Chongqing(CSTC2007BB5318) and the Key Project of Chongqing Municipal Health Bureau(2009-1-55). Corresponding author: Kuang Li, Tel: 023-89012696, E-mail: kuangli0308@163.com

焦虑抑郁障碍共病临床上相当常见,研究表明抑郁症中伴发焦虑障碍的约有35.6%[1],共病患者发生自伤、自杀行为的可能高于非共病组[1-2]。而人脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)主要参与调节神经元可塑性过程,被看作是神

[基金项目] 重庆市自然科学基金(CSTC2007BB5318);重庆市卫生局重点项目(2009-1-55)
[通信作者] 况 利,E-mail:kuangli0308@163.com

经再生假说的重要环节之一,且目前研究认为其变化水平与抑郁、焦虑等病情波动有关[3]。大量研究表明,BDNF在焦虑障碍、抑郁症的发病过程中均有参与[4-6]。Spielberger认为特质焦虑是一种人格特质,是在焦虑倾向下所表现出来的相对持久的稳定的个性特征[7]。胡光涛等[8]研究发现,特质焦虑可对个体的心理健康产生影响,那么此种人格特征是否也会对焦虑抑郁患者的治疗效果产生影响?本研究对此类患者的特质焦虑和血清BDNF水平的关系进行探讨,希望为临床药物治疗提供一定的参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2009年9月至2010年12月我中心门诊或住院焦虑抑郁障碍共病患者共64例,男性32例,女性32例,年龄(43.47±15.53)岁,汉族人群,小学以上文化程度,有足够的视听水平完成研究所需的检查。入组标准:①同时符合DSM-IV中惊恐障碍、广泛性焦虑障碍和抑郁症诊断标准;②汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale,HAMD)24项评分≥20分且汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale,HAMA)评分≥14分[9]。排除标准:患有严重器质性疾病者、服用精神活性物质者、大量吸烟或饮酒者、孕妇或哺乳期妇女。采用随机数字表法给予入组患者帕罗西汀(20~30 mg/d)或舍曲林(75~150 mg/d)进行抗焦虑抑郁治疗,其中使用帕罗西汀者共35例,使用舍曲林者31例。同时收集健康志愿者60例作为正常对照人群,其中男性29例,女性31例,年龄(41.77±11.66)岁。正常对照组无任何符合DSM-IV诊断标准的精神疾病,且与共病组个体之间无任何血缘关系。2组年龄差异无统计学意义($t=0.49$,$P>0.05$)。入组对象自愿参加本项研究并签署知情同意书。入组对象由我院2名主治级别以上医师共同诊断,对诊断不确定者不予纳入。专职研究员负责采集基本人口学资料和临床资料。

1.2 方法

1.2.1 量表评定 治疗前和治疗12周后对2组使用焦虑状态-特质量表(state-trait anxiety inventory,STAI)评估个体的特质焦虑。该量表共40题,由前20题状态焦虑量表(S-AI)和后20题特质焦虑量表(T-AI)两部分组成,T-AI量表总分重测信度,即稳定性系数r为0.73~0.77,前后一致性好。使用T-AI分量表评估患者特质焦虑,T-AI分量表常模采用美国正常成人常模[9],得分高于常模者为异常,入FAI异常组。在采血当日,使用HAMD、HAMA对疾病的严重程度进行评定,总分越低表示疾病严重程度越轻。治疗4周后HAMD、HAMA减分率<25%为无效,无效者将在限定范围内增加原用药物剂量。所有量表由同一名医师完成,该医师完成调查所需培训。

1.2.2 标本采集 在患者开始首次服药前,服药后第2、4、8、12周时分别抽取肘前静脉血10 ml,置于未抗凝的塑料试管中,室温下静置2 h后,3 000 r/min离心10 min,取血清放置于-80 ℃冰箱中备用。标本测定前避免反复冻融。

1.2.3 标本检测 使用BDNF定量检测试剂盒(ELISA)(96孔板)(R&D Systerms GmbH,德国公司),采用酶联免疫吸附法(ELISA)进行测定,试剂盒检测范围在0.375~12.000 μg/L,按照操作说明书进行操作,ELX-800型酶标仪(美国宝特公司)测定血清BDNF水平。

1.3 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件,变量间比较采用方差分析、t检验或χ^2检验,相关性比较采用直线相关分析。

2 结果

2.1 治疗前后共病患者及正常人群的T-AI量表评分比较

焦虑抑郁障碍共病组治疗前后T-AI量表评分分别为(47.75±8.03)、(47.22±7.02)分;正常对照组为(43.74±9.57)、(43.49±8.48)分。2组治疗前后评分比较差异显著($t=3.81$,$P<0.01$),但2组各自治疗前后T-AI量表评分差异不显著($P>0.05$)。

2.2 HMAD量表评分及减分率分析

治疗4周后,HAMD量表评分减分率<25%为无效,≥25%的为有效;共病组中T-AI异常组共29例,4周后有效例数为21例,有效率为72.4%;T-AI正常组共35例,4周后有效例数为29例,有效率82.9%;两组有效率差异无统计学意义($\chi^2=1.012$,$P>0.05$)。

2.3 治疗前后血清BDNF水平比较

治疗前,共病组血清BDNF水平低于正常对照组,共病组内T-AI异常组与T-AI正常组血清BDNF水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗2~8周,共病组组内T-AI异常组血清BDNF水平低于T-AI正常组($P<0.05$),共病组BDNF水平低于正常对照组($P<0.01$);治疗12周后共病组BDNF水平与正常对照组差异无统计学意义($P>0.05$),共病组组内血清BDNF水平T-AI异常组与T-AI正常组差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 抗抑郁治疗前后4组T-AI量表评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后2周	治疗后4周	治疗后8周	治疗后12周
共病组	64	13.42±4.62[b]	15.89±3.06[b]	18.44±3.04[b]	20.37±3.25[b]	22.32±2.40
T-AI异常组	29	12.55±4.26	14.65±3.10	16.99±3.04	19.51±3.38	21.87±2.44
T-AI正常组	35	14.55±4.97	17.48±2.22[a]	20.30±1.81[a]	22.64±2.01[a]	22.90±2.30[a]
对照组	60	23.60±3.54	23.56±3.37	24.62±3.31	23.23±3.19	23.17±3.58

a:$P<0.05$,与治疗前比较;b:$P<0.01$,与对照组比较

2.4 T-AI量表得分与血清BDNF的相关性分析

治疗前,共病组血清BDNF水平高低与T-AI量表得分呈负相关($r=-0.502$,$P<0.05$);治疗12周后,共病组血清BDNF水平与T-AI量表得分无明显相关($r=-0.232$,$P>0.05$)。

3 讨论

焦虑、抑郁是临床上常见的精神障碍,二者常常伴

随发生。焦虑抑郁共病的发病机制虽未明确,但目前普遍认为,心理社会因素起到了一定作用;在治疗方面,患者个体特质焦虑是否会给临床治疗带来更多的困难这一问题,目前尚缺乏肯定的实验依据。

本研究结果显示,共病患者治疗前后 T-AI 量表评分未显示出差异,这表明本量表有效反映了患者一贯的性格基础。另一方面,共病患者的 T-AI 量表评分水平高于正常人群,说明此类患者特质焦虑程度普遍高于正常,该结果支持心理社会因素参与了焦虑抑郁发病机制的结论。

血清 BDNF 在抑郁症和焦虑障碍中的作用目前已有大量研究,且已证实 BDNF 在神经细胞生长、分化及可塑性等过程中起着重要的作用[10]。当前研究中关于共病患者血清 BDNF 水平的相关研究较少。目前大多数研究认为,焦虑障碍或抑郁症患者在急性期时,其血清 BDNF 水平低于正常人群[11-12]。本结果显示,共病患者血清 BDNF 水平也低于正常人群,这提示共病与单纯焦虑或抑郁患者可能具有相同或相似的病理生理基础。Pandey 等[13]直接将 BDNF 无意义链注入小鼠杏仁核等脑区,引起 BDNF mRNA 表达水平和 BDNF 蛋白表达水平下降,小鼠可出现类焦虑表现。这些提示 BDNF 表达水平下调可能涉及焦虑障碍的分子机制,与本结果相一致。

在治疗后第 2 周,共病组患者血清 BDNF 水平开始回升,其中特质焦虑明显者,回升速度明显低于特质焦虑不明显者;第 8 周时,该情况仍然存在并低于正常水平。这提示特质焦虑评分高于正常者对药物相对不敏感,药物起效时间更晚。到治疗后第 12 周时,共病组患者血清 BDNF 水平可基本恢复到正常水平,这提示抗抑郁药物起效以后,巩固期共病患者血清 BDNF 的异常已明显缓解,这也与临床上患者症状缓解的情况相吻合。同时发现在治疗前 T-AI 量表评分与血清 BDNF 呈显著相关,这提示特质焦虑越明显者,其血清 BDNF 下降得越多,其病情可能相对更严重。但另一方面,本研究中未发现特质焦虑患者与无特质焦虑患者的减分率存在差异,这可能与样本量偏小有一定关系。

以上结论提示,在临床药物治疗过程中,特质焦虑明显的患者可能病情相对更重,此外,也有研究表明,特质焦虑程度对患者的认知[14]和睡眠[15]等功能造成影响。因此一方面在治疗初期应加强医患沟通,告知患者药物起效相对较慢的可能性,这有助于提高药物治疗的依从性;另一方面建议适当延长对此类焦虑特质明显患者临床药物治疗的观察时间,这有助于提高其临床治愈率。因此特质焦虑水平的评估问题值得引起更大的重视。

参考文献:

[1] 崔利军, 栗克清, 严保平, 等. 抑郁症共病其他精神障碍的特点及相关因素[J]. 中国心理卫生杂志, 2010, 24(8): 592-596.
[2] Ohayon M M, Schatzberg A F. Social phobia and depression: prevalence and comorbidity[J]. J Psychosom Res, 2010, 68(3): 235-243.
[3] 牟君, 谢鹏. 海马神经发生障碍--抑郁症发病机制的新观念[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(11): 1264-1266.
[4] Park D I, Kim H G, Jung W R, *et al*. Mecamylamine attenuates dexamethasone-induced anxiety-like behavior in association with brain derived neurotrophic factor upregulation in rat brains[J]. Neuropharmacology, 2011, 61(1/2): 276-282.
[5] Frustaci A, Pozzi G, Gianfagna F, *et al*. Meta-analysis of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) Val66Met polymorphism in anxiety disorders and anxiety-related personality traits[J]. Neuropsychobiology, 2008, 58(3/4):163-170.
[6] Yoshimura R, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, *et al*. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and mood disorder[J]. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi, 2010, 30(5/6):181-184.
[7] Spielberger C D, Auerbach S M, Wadsworth A P, *et al*. Emotional reactions to surgery[J]. J Consult Clin Psychol, 1973, 40(1): 33-38.
[8] 胡光涛, 冯正直, 王军, 等. 执行维稳任务军人个性、应对方式、状态-特质焦虑与心理健康的相关性研究[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(19): 2118-2120.
[9] 中华医学会. 行为医学量表手册[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 225-227, 214-215, 212-213.
[10] Dunham J S, Deakin J F, Miyajima F, *et al*. Expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor and its receptors in Stanley consortium brains[J]. J Psychiatr Res, 2009, 43(14): 1175-1184.
[11] Karege F, Perret G, Bondolfi G, *et al*. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients[J]. Psychiatry Res, 2002, 109(2): 143-148.
[12] 李晓照, 陈泽奇, 胡随瑜, 等. 抑郁症患者血清 BDNF 水平与相关因素分析[J]. 中国临床心理学杂志, 2005, 13(3): 312-313, 342.
[13] Pandey S C, Zhang H, Roy A, *et al*. Central and medial amygdaloid brain-derived neurotrophic factor signaling plays a critical role in alcohol-drinking and anxiety-like behaviors[J]. J Neurosci, 2006, 26(32): 8320-8331.
[14] Suchan B, Jokisch D, Skotara N, *et al*. Evaluation-related frontocentral negativity evoked by correct responses and errors[J]. Behav Brain Res, 2007, 183(2): 206-212.
[15] 杜好瑞, 赵洪祖, 严宏力, 等. 失眠症患者状态-特质焦虑与睡眠结构的关系[J]. 中国心理卫生杂志, 2009, 23(12): 868-871.

(**收稿**:2011-05-08;**修回**:2011-07-16)
(编辑 栾 嘉)