

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.13.015

文章编号: 1005-8982 (2019) 13-0080-04

## 内皮细胞特异性分子-1水平与阿尔茨海默病患者抑郁的相关性

任宏

(云南省心理卫生中心 精神三科, 云南 昆明 650000)

**摘要:** **目的** 探讨内皮细胞特异性分子-1 (ESM-1) 水平和阿尔茨海默病 (AD) 患者抑郁的相关性。**方法** 采用 ELISA 检测 26 例伴抑郁的 AD 患者 (研究组)、29 例不伴抑郁的 AD 患者 (对照组) 及 29 例健康志愿者 (正常组) 的 ESM-1 水平与抑郁症状。采用简易精神状态检查表 (MMSE) 和老年忧郁量表简明版 (SGDS) 评估受试者抑郁症状和认知功能。**结果** 研究组 ESM-1 水平低于对照组和正常组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。ESM-1 水平与 SGDS 评分呈负相关 ( $r = -0.254, P = 0.009$ ), 与 MMSE 评分无相关性 ( $r = 0.120, P = 0.378$ )。**结论** ESM-1 与 AD 患者抑郁相关, 能够作为 AD 患者抑郁程度的生物指标。

**关键词:** 内皮细胞特异性分子-1; 阿尔茨海默病; 抑郁

**中图分类号:** R749.4

**文献标识码:** A

## Association of serum endocellular-specific molecule-1 levels with depression in Alzheimer's disease\*

Hong Ren

(Department of Psychiatry, Yunnan Mental Health Center, Kunming, Yunnan 650000, China)

**Abstract: Objective** To explore association of endocellular-specific molecule-1 (ESM-1) levels with depression in Alzheimer's disease (AD). **Methods** A total of 26 AD patients with depression, 29 AD patients without depression, and 29 healthy controls were involved in this study. Serum ESM-1 were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay kit. The Mini-Mental State Examination-Korean version (MMSE-KC) and the Korean version of the Geriatric Depression Scale-Short Form (SGDS-K) were used to evaluate cognitive function and depressive symptoms, respectively. **Results** Serum ESM-1 were significantly lowered in AD patients with depression than that in AD patients without depression or healthy controls ( $P < 0.05$ ). Serum ESM-1 were negatively correlated with SGDS-K scores ( $r = -0.254, P = 0.009$ ) while no obvious association was identified between ESM-1 and MMSE-KC scores ( $r = 0.120, P = 0.378$ ). **Conclusions** Endocellular-specific molecule-1 levels might be associated with depression in AD.

**Keywords:** endocellular-specific molecule-1; alzheimer's disease; depression

尽管淀粉样斑块是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 患者的主要病理损伤, 但是其在大脑中的形成机制目前仍不清楚<sup>[1]</sup>。AD 患者脑毛细血管内

皮细胞血管生成激活引起淀粉样斑块沉积, 神经毒性多肽分泌, 并损伤皮层神经元。大量研究发现, 血管生成因子与 AD 发病机制有关<sup>[2]</sup>。JUNG 等<sup>[3]</sup>研究表

明, 合并抑郁的 AD 患者血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平升高, 表明 VEGF 与 AD 患者抑郁有关。VEGF 能够促进血管生成标志物内皮细胞特异性分子-1 (endothelial cell specific molecule-1, ESM-1) 的表达。ESM-1 是人内皮细胞的一类新分子, 在多种肿瘤中呈高表达, 与肿瘤生长和血管生成有关。此外, ESM-1 在内皮依赖性病理障碍和炎症疾病中发挥重要作用, 表明 ESM-1 与内皮功能紊乱和炎症疾病有关。本研究结果表明, ESM-1 与 AD 患者病理生理有关<sup>[4-5]</sup>。目前尚无研究分析 AD 患者 ESM-1 水平, 也未研究分析 ESM-1 水平与 AD 患者抑郁间的关系。因此, 本研究通过分析合并和不合并抑郁的 AD 患者 ESM-1 水平的差异, 探讨 AD 患者 ESM-1、认知功能和抑郁的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2014 年 6 月—2017 年 10 月云南省心理卫生中心治疗的 AD 患者。入选标准: ①符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第 3 版 (CCMD3) AD 诊断标准。②由 2 位精神科主治医师 (下同) 采用简易精神状态检查表 (mini-mental state examination, MMSE) 和临床痴呆评定量表 (clinical dementia rating, CDR) 评分筛查为轻、中度痴呆患者。③无甲状腺疾病, 入选前后无服用影响甲状腺代谢的药物。④排除脑血管病等其他脑器质性病变所致智能损害, 抑郁症等精神障碍所致假性痴呆, 精神发育迟滞或老年良性健忘症患者 55 例。其中, 男性 11 例, 女性 44 例; 年龄 (76.4 ± 5.5) 岁; 病程 (3.0 ± 1.2) 年。

### 1.2 方法

1.2.1 分组 采用汉密顿抑郁量表 (HAMD) 对入组患者进行筛查, 有抑郁症状者设为研究组 26 例; 无

抑郁症状者设为对照组 29 例, 有抑郁组和无抑郁组 AD 患者性别、年龄、文化程度、职业、经济状况及遗传史差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。同时以医院同期体检的 29 例健康志愿者作为正常组。正常组受试者与有抑郁组和无抑郁组 AD 患者性别年龄匹配。

1.2.2 评定指标 MMSE 评估患者认知功能, 评分范围 0 ~ 30 分, 得分越高表示认知功能越好。CDR 评估患者 AD 严重程度, 0 分表示无痴呆, 0.5 分表示可疑痴呆, 1 分表示轻度痴呆, 2 分表示中度痴呆, 3 分表示严重痴呆。老年忧郁量表简明版 (geriatric depression scale short form, SGDS) 评估患者抑郁严重程度, 评分范围 0 ~ 15 分, 得分越高表明抑郁越严重。

1.2.3 血清内皮细胞特异性分子-1 水平检测 抽取所有受试者清晨空腹血, 采用 ELISA 检测 ESM-1 水平。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 先进行正态分布检验与方差齐性检验, 若呈正态分布且方差齐, 用  $t$  检验及方差分析; 计数资料采用  $\chi^2$  检验; 相关分析采用 Person 法。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组受试者一般情况比较

3 组受试者年龄、性别、高血压、体重指数 (BMI) 和吸烟比较, 差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (见表 1)。3 组 SGDS、MMSE 及 CDR 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。AD 患者 MMSE 及 CDR 评分高于正常组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。AD 伴抑郁患者 SGDS 评分高于不伴抑郁的 AD 患者或者正常组 ( $P < 0.05$ )。

表 1 3 组受试者一般资料比较

| 组别           | <i>n</i> | 男/女/例 | 年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | 高血压例 (%)   | BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ ) | 吸烟例 (%)   | SGDS/(分, $\bar{x} \pm s$ ) | MMSE/(分, $\bar{x} \pm s$ ) | CDR/(分, $\bar{x} \pm s$ ) |
|--------------|----------|-------|--------------------------|------------|--|-----------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 研究组          | 26       | 4/22  | 76.88 ± 7.86             | 15 (57.69) | 22.53 ± 2.47                               | 4 (15.38) | 10.15 ± 3.50               | 16.00 ± 3.46               | 0.96 ± 0.37               |
| 对照组          | 29       | 7/22  | 76.83 ± 5.66             | 19 (65.52) | 21.83 ± 2.60                               | 3 (10.34) | 2.65 ± 0.48                | 14.90 ± 3.56               | 1.10 ± 0.60               |
| 正常组          | 29       | 11/18 | 73.83 ± 4.24             | 13 (44.82) | 23.35 ± 3.02                               | 1 (3.45)  | 0.52 ± 0.13                | 27.90 ± 1.59               | 0.00 ± 0.00               |
| $F/\chi^2$ 值 |          | 3.702 | 2.394                    | 2.692      | 2.294                                      | 2.344     | 111.712                    | 166.073                    | 61.322                    |
| $P$ 值        |          | 0.157 | 0.098                    | 0.26       | 0.108                                      | 0.316     | 0.000                      | 0.000                      | 0.000                     |

## 2.2 3 组 ESM-1 水平比较

3 组受试者 ESM-1 水平分别为  $(0.51 \pm 0.13)$ 、 $(0.70 \pm 0.18)$  和  $(0.64 \pm 0.20)$  ng/ml。3 组间比较, 差异有统计学意义 ( $F=3.982$ ,  $P=0.018$ )。研究组 ESM-1 水平低于对照组和正常组 ( $P<0.05$ )。见图 1。

## 2.3 ESM-1 水平、抑郁及认知评分的相关性

ESM-1 与 SGDS 评分呈负相关 ( $r=-0.254$ ,  $P=0.009$ ), 与 MMSE 评分无相关 ( $r=0.120$ ,  $P=0.378$ )。见图 2。

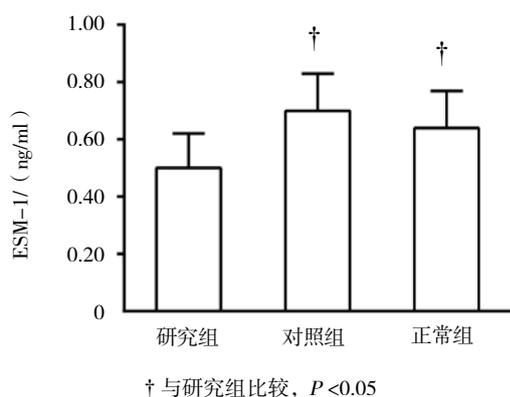


图 1 3 组受试者 ESM-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

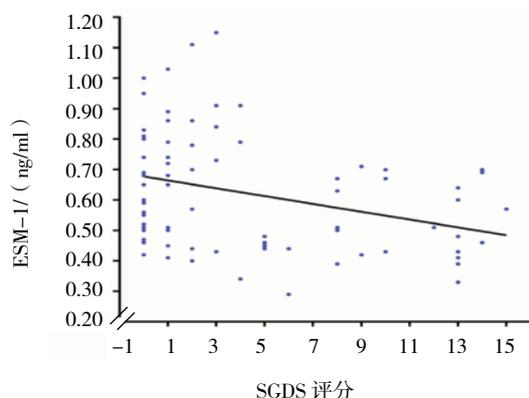


图 2 SGDS 评分与 ESM-1 的相关性分析

## 3 讨论

本研究结果显示, 伴抑郁的 AD 患者 ESM-1 水平低于不伴抑郁的 AD 患者及健康志愿者。ESM-1 水平与 AD 患者抑郁症状呈负相关, 提示 ESM-1 参与 AD 患者抑郁的发病过程。

ESM-1 和 AD 患者抑郁相关性的机制目前尚不清楚。一个可能的原因是抑郁患者皮质醇含量增加影响 ESM-1 水平。目前研究已经证实老年抑郁症患者与下丘脑-垂体-肾上腺轴活动增加有关, 且老年抑郁

症患者常伴有高皮质醇血症<sup>[6]</sup>。而有报道表明, 皮质醇能够抑制脂肪前体细胞中 ESM-1 基因表达和脂肪细胞中 ESM-1 分泌<sup>[7]</sup>。本研究结果与上述结果一致, 伴抑郁的 AD 患者 ESM-1 水平下降, 可能是由于皮质醇含量增加抑制 ESM-1 基因表达。伴抑郁的 AD 患者 ESM-1 水平下降的原因可能与抑郁相关的炎症细胞因子调控有关。

抑郁患者肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 等细胞因子含量增加, 这些因子能够影响 ESM-1 表达<sup>[8]</sup>。TNF- $\alpha$  能够诱导 HUVECs 细胞 IFN- $\gamma$  表达, 而 IFN- $\gamma$  能够抑制 ESM-1 mRNA 表达。当 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  联合作用时, HUVECs 细胞 ESM-1 mRNA 表达受到抑制<sup>[9]</sup>。因此, 本组伴抑郁的 AD 患者 ESM-1 含量下降可能与 IFN- $\gamma$  的抑制作用有关。抑郁患者 IFN- $\gamma$  增加减少 ESM-1 分泌。但本研究并未直接证实 ESM-1 和伴抑郁 AD 患者炎症细胞因子间的关系。此外, 还有研究报道 ESM-1 和 CRP 间的关系。

伴抑郁的 AD 患者 ESM-1 下降的临床意义目前还不清楚。既往有研究表明 ESM-1 具有抗炎和血管保护作用, 在冠状动脉硬化过程发挥重要作用。肥胖人群 ESM-1 水平下降, 表明肥胖人群血管保护因子减少与 ESM-1 下降有关。既往研究表明, 血管损伤、炎症能够加速 AD 进展, 并发抑郁使 AD 患者预后更差<sup>[10-12]</sup>。因此, 笔者推测, 伴抑郁的 AD 患者 ESM-1 含量下降可能减少血管保护和抗炎作用, 从而使 AD 患者预后差。因此, ESM-1 能够作为伴抑郁的 AD 患者的病理生理及疾病进展的标志物。但是 ESM-1 在伴抑郁的 AD 患者中的病理生理机制和功能仍需进一步深入研究。此外, 本研究还发现, ESM-1 水平与 AD 患者抑郁症状呈负相关, 提示 ESM-1 能够作为 AD 抑郁程度的生物标志物。而 ESM-1 是否与其他抑郁症状有关, 如主要抑郁和情绪障碍症, 仍需深入分析。

本研究存在以下几个不足。首先正常组样本数少于 AD 患者。未来需要在更大样本量研究中证实本研究结果。其次, 单纯的抑郁患者未包括在本研究内, 为了证实抑郁本身的存在是否影响 ESM-1 水平, 未来需要分析 ESM-1 和老年抑郁患者抑郁症状的相关性。最后, 由于本研究采用横断面设计, 因此未能评估 ESM-1 水平与抑郁症状改善间的关系。

总之, 本研究结果表明 ESM-1 与 AD 患者抑郁有关, 能够作为 AD 患者抑郁程度的生物标志物。

## 参 考 文 献:

- [1] 朱浩泽, 周鹏, 明东, 等. 阿尔茨海默症功能脑网络研究进展 [J]. 中国医学影像技术, 2015, 31(12): 1911-1914.
- [2] MALASHENKOVA I K, KHAILOV N A, KRYNSKII S A, et al. Levels of proinflammatory cytokines and growth factor VEGF in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Neuroscience & Behavioral Physiology*, 2017, 47(6): 694-698.
- [3] JUNG J, KIM S, YOON K, et al. The effect of depression on serum VEGF level in Alzheimer's disease[J]. *Disease Markers*, 2015, 2015: 1-6.
- [4] VARAN H D, GUNER G, KIZILARSLANOGLU M C, et al. Higher serum endocellular-specific molecule-1 level is associated with Alzheimer disease[J]. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders*, 2018, 44(5/6): 303.
- [5] PARDON M C, SARMA S, RATRAY I, et al. Repeated novel cage exposure-induced improvement of early Alzheimer's-like cognitive and amyloid changes in TASTPM mice is unrelated to changes in brain Endocellular-specific molecule-1nabinoids levels[J]. *Neurobiology of Aging*, 2009, 30(7): 1099.
- [6] 李宏伟, 高镇松, 吴强, 等. 抑郁障碍患者下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能与自杀行为的关系 [J]. *上海精神医学*, 2013, 22(1): 32-39.
- [7] JANKE J, ENGELI S, GORZELNIAK K, et al. Adipose tissue and circulating endothelial cell specific molecule-1 in human obesity[J]. *Hormone & Metabolic Research*, 2006, 38(1): 28-33.
- [8] TÜRER Ç C, DURMUŞ D, BALLI U, et al. Effect of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid and serum endocellular-specific molecule-1, vascular endothelial growth factor-A, and tumor necrosis factor-alpha levels[J]. *Journal of Periodontology*, 2017, 88(5): 1-13.
- [9] CAI L, LENG Z G, GUO Y H, et al. Dopamine agonist resistance-related endocellular-specific molecule-1 promotes angiogenesis and cells viability of prolactinomas[J]. *Endocrine*, 2016, 52(3): 641-651.
- [10] WYSS-CORAY T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response[J]. *Nature Medicine*, 2006, 12(9): 1005-1015.
- [11] RAPP M A, SCHNAIDER-BEERI M, PUROHIT D P, et al. Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression[J]. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2008, 16(2): 168-174.
- [12] SPALLETTA G, CALTAGIRONE C, GIRARDI P, et al. The role of persistent and incident major depression on rate of cognitive deterioration in newly diagnosed Alzheimer's disease patients[J]. *Psychiatry Research*, 2012, 198(2): 263-268.

(王荣兵 编辑)