Feb. 2025

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.03.011 文章编号: 1005-8982 (2025) 03-0069-05

临床研究·论著

抑郁症患者认知损伤的危险因素分析及血清 Hcy、FGF22、hs-CRP水平观察*

王金,吴娟,翟磷坤

(联勤保障部队第987医院 精神科,陕西 宝鸡 721000)

摘要:目的 观察抑郁症患者认知损伤的危险因素及血清同型半胱氨酸(Hcy)、成纤维细胞生长因子22 (FGF22)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平。方法 选取联勤保障部队第987 医院精神科在2021年1月—2023年1月收治的94例抑郁症患者纳为观察组,并选择同期在该院参与体检的94例健康体检者为对照组。根据简易精神状态量表(MMSE)评分将观察组患者分为无认知损伤组(MMSE> 24分)48例及认知损伤组(MMSE< 24分)46例。收集并比较研究对象的临床资料,影响因素的分析采用多因素一般Logistic回归模型。结果 对照组、无认知损伤组和认知损伤组的性别构成、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、冠心病史、高脂血症史、收缩压和舒张压比较,差异均无统计学意义(P>0.05);认知损伤组 Hcy、hs-CRP水平高于无认知损伤组及对照组(P<0.05),FGF22 低于无认知损伤组及对照组(P<0.05)。Hcy水平[\hat{O} R =1.654(95% CI: 1.232, 3.354)]、FGF22 水平[\hat{O} R =1.446(95% CI: 1.232, 1.698)]和hs-CRP水平[\hat{O} R =1.729(95% CI: 1.130, 2.646)]均为影响抑郁症患者认知损伤的危险因素,可为临床提供参考依据。

关键词: 抑郁症;同型半胱氨酸;成纤维细胞生长因子22;超敏C反应蛋白;认知损伤中图分类号: R749.4 文献标识码: A

Analysis of risk factors for cognitive impairment in depression patients and serum levels of Hcy, FGF22, and hs-CRP*

Wang Jin, Wu Juan, Zhai Lin-kun (Department of Psychiatry, 987th Hospital of the Joint Logistics Support Force, Baoji, Shaanxi 721000, China)

Abstract: Objective To observe the risk factors for cognitive impairment in patients with depression and the serum levels of homocysteine (Hcy), fibroblast growth factor 22 (FGF22), and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). **Methods** A total of 94 depression patients who were treated in the Department of Psychiatry at the 987th Hospital of the Joint Logistics Support Force between January 2021 and January 2023 were recruited as the observation group. Concurrently, 94 healthy individuals undergoing health examinations at the same hospital were selected as the control group. Based on the Mini-Mental State Examination (MMSE) scores, patients in the observation group were further divided into the non-cognitive impairment group (MMSE \geq 24, n =48) and the cognitive impairment group (MMSE \leq 24, n =46). Clinical data of all subjects were collected and analyzed. Multivariate logistic regression models were used to analyze influencing factors. **Results** No statistically significant differences in gender distribution, age, body mass index, smoking history, drinking history, hypertension,

收稿日期:2024-08-12

[通信作者] 吴娟, E-mail: lone_bamboo@163.com; Tel: 13571776890

^{*}基金项目:陝西省重点研发计划项目(No: 2022SF-509)

diabetes, coronary heart disease, hyperlipidemia, systolic blood pressure, or diastolic blood pressure were observed among the control group, the non-cognitive impairment group, and the cognitive impairment group (P > 0.05). However, the cognitive impairment group had significantly higher levels of Hcy and hs-CRP compared to the non-cognitive impairment group and the control group (P < 0.05). Conversely, levels of FGF22 were significantly lower in the cognitive impairment group than in the other two groups (P < 0.05). Multivariate logistic regression analysis revealed that levels of Hcy [$\hat{OR} = 1.654$ (95% CI: 1.232, 3.354)], levels of hs-CRP [$\hat{OR} = 1.446$ (95% CI: 1.232, 1.698)], and levels of FGF22 [$\hat{OR} = 1.729$ (95% CI: 1.130, 2.646)] were all independent risk factors for cognitive impairment in patients with depression (P < 0.05). Conclusion Serum levels of Hcy, FGF22, and hs-CRP are independent risk factors for cognitive impairment in patients with depression, serving as valuable reference indicators for clinical practice.

Keywords: depression; homocysteine; fibroblast growth factor 22; high-sensitivity C-reactive protein; cognitive impairment

抑郁症是一种慢性复发性疾病,其特征是情 绪低落、兴趣下降、思维迟缓、注意力和记忆力下 降、自我否定、食欲下降和活动减少等凹。患者的 行为和认知能力也会受其影响,抑郁症引起的认 知功能损伤主要包括记忆力下降、注意力不集中、 思维迟缓等,严重时可能导致精神症状或自杀倾 向四。根据流行病学统计显示,抑郁症的患病率逐 年增加,目前抑郁症已经成为世界疾病排行榜的 第四大疾病,10%~15%的抑郁症患者最终死于自 杀[3]。因此,尽早识别抑郁症患者认知损伤的影响 因素,及时提供干预措施,防止患者病情的持续发 展,具有重要意义。根据相关研究显示,抑郁症患 者认知功能损伤的发生及发展与机体中相关细胞 因子水平变化存在密切关系[4]。同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy)升高可能导致血管内皮细胞损 伤,促进动脉粥样硬化的形成,从而影响大脑的血 液供应。此外, Hey 还可能通过影响神经递质的合 成和释放、引发氧化应激反应等途径,直接对神经 系统造成损害。成纤维细胞生长因子22(fibroblast growth factor 22, FGF22)是一种属于成纤维细胞生 长因子家族的蛋白质,具有促进神经细胞生长、分 化和存活的功能。在大脑中,FGF22的表达与突触 可塑性、神经元存活以及突触连接的稳定性密切 相关,这些生物学特性使FGF22在维护大脑的认知 功能方面发挥着重要作用。超敏C反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 是一种在 血液中微量存在的蛋白质, 当身体受到感染或发 生炎症时,其浓度会迅速上升,可能通过影响身体 的炎症反应和代谢过程,进一步影响大脑神经元 的结构和功能,导致认知损伤的发生。既往已有 研究观察血清 Hey、FGF22、hs-CRP水平与抑郁症患者认知损伤的关系,本次研究将其纳入多因素分析,并开展 ROC分析,明确各指标的最佳界值,从而为临床评估提供更多依据。基于此,本研究拟用上述指标对抑郁症患者认知损伤进行观察,旨在研究其量化标准,为临床提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取联勤保障部队第987 医院精神科在2021年1月—2023年1月收治的94 例抑郁症患者为观察组,并选择同期在本院参与体检的94 例健康体检者为对照组。根据简易精神状态量表(Minimental State Examination, MMSE)评分将观察组患者分为无认知损伤组(MMSE>24分)48 例及认知损伤组(MMSE<24分)46 例。观察组纳入标准:①符合《抑郁症基层诊疗指南(实践版·2021)》^[5]的抑郁症诊断标准;②年龄25~45岁;③汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)>7分;④近期未服用过精神抑制类药物;⑤患者及家属知情同意,并且签署同意书。观察组排除标准:①合并其他精神类疾病;②妊娠期女性;③肝肾功能异常;④有免疫系统疾病、感染性疾病者;⑤合并其他血液系统疾病。

1.2 方法

1.2.1 收集患者临床资料 包括性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、冠心病史、高血脂史、收缩压、舒张压情况。吸烟史:连续和累计吸烟6个月及以上者;饮酒史:5年以上,等效乙醇含量>40 g/d;高血

压史:未用药时,安静状态下非同日3次以上测量真实血压,收缩压≥140 mmHg,舒张压≥90 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa;糖尿病史:空腹血糖≥7.0 mmol/L,餐后2h血糖≥11.1 mmol/L;冠心病史:冠状动脉造影检查后,动脉血管狭窄50%以上;高脂血症:总胆固醇≥5.1 mmol/L,甘油三酯≥1.7 mmol/L,低密度脂蛋白≥3.3 mmol/L;收缩压、舒张压:静卧5 min,连接检测仪(黑龙江科达医疗设备有效公司,型号:VS-1500A),患者手臂与右心房处于同一水平,外展45°,测量患者收缩压及舒张压。

1.2.2 Hcy、FGF22、hs-CRP水平 所有研究对象抽取晨起空腹外周静脉血5 mL,用离心机(北京时代北利离心机有限公司,型号:DT5-3)以3 000 r/min离心5 min,离心半径10 cm,分离血清,取上清液。使用全自动生化分析仪(桂林优利特医疗电子有限公司,桂械注准20172220142,型号:URIT-8020A),采用酶联免疫吸附试验检测Hcy、FGF22水平,采用免疫比浊法检测hs-CRP水平。

1.2.3 观察组患者认知损伤情况 采用 MMSE 评分观察患者认知损伤情况^[6]。此量表包括定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆力、语言能力、绘画能力,共30个条目,总分0~30分;认知功能正常

27~30分,轻度认知损伤21~26分,中度认知损伤10~20分,重度认知损伤0~9分,得分越高代表认知功能越好。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数 ± 标准差 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,比较用方差分析,两两比较用 LSD-t 检验;影响因素的分析用多因素一般 Logistic 回归模型; P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象临床资料的单因素分析

对照组、无认知损伤组和认知损伤组的性别构成、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、冠心病史、高脂血症史、收缩压和舒张压比较,经 χ^2/F 检验,差异均无统计学意义(P>0.05)。对照组、无认知损伤组和认知损伤组 Hey、hs-CRP水平和 FGF22 的比较,经方差分析,差异均有统计学意义(P<0.05);认知损伤组 Hey、hs-CRP水平高于无认知损伤组及对照组,FGF22 低于无认知损伤组及对照组。见表 1。

组别	n	男/女	年龄/(岁, 	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	吸烟史 例(%)	饮酒史 例(%)	高血压史 例(%)	糖尿病史 例(%)	冠心病史 例(%)	高脂血症史 例(%)
对照组	94	49/45	35.11 ± 5.26	23.33 ± 1.05	52(55.32)	50(53.19)	55(58.51)	54(57.45)	54(57.45)	51(54.26)
无认知损伤组	48	26/22	35.41 ± 5.15	23.46 ± 1.32	28(58.33)	27(56.25)	24(50.00)	24(50.00)	24(50.00)	20(41.67)
认知损伤组	46	25/21	35.33 ± 5.14	23.35 ± 1.11	25(54.35)	26(56.52)	24(52.17)	26(56.52)	25(54.35)	25(54.35)
χ^2/F 值		0.086	0.062	0.215	0.173	0.194	1.097	0.749	0.716	2.278
P值		0.958	0.940	0.807	0.917	0.908	0.578	0.688	0.699	0.320

表 1 研究对象临床资料的单因素分析

组别	收缩压/(mmHg, x±s)	舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	$\text{Hey/}(\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s)$	FGF22/(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	hs-CRP/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	131.54 ± 8.54	86.54 ± 2.52	9.15 ± 3.01	200.12 ± 10.23	3.21 ± 0.52
无认知损伤组	130.52 ± 8.13	86.64 ± 2.61	15.26 ± 4.02	181.24 ± 15.34	5.64 ± 1.41
认知损伤组	131.39 ± 8.55	86.68 ± 2.48	23.64 ± 6.45	165.35 ± 15.11	6.98 ± 1.65
χ^2/F 值	0.241	0.055	174.386	117.168	187.878
P值	0.786	0.946	0.000	0.000	0.000

2.2 影响抑郁症患者认知损伤的多因素 Logistic 回归分析

以是否产生认知损伤(否=0,是=1)为因变量, 以单因素分析有统计学意义的Hey、FGF22、hsCRP 水平(均为实测值)为自变量进行多因素一般 Logistic 回归分析,结果显示: Hey 水平[ÔR =1.654 (95% CI: 1.232, 3.354)]、FGF22 水平[ÔR =1.446 (95% CI: 1.232, 1.698)]和 hs-CRP 水平[ÔR =1.729

(95% CI: 1.130, 2.646)]均影响抑郁症患者认知损 伤的危险因素(P<0.05)。见表2。

自变量	1	$S_{\!\scriptscriptstyle b}$	Wald χ^2	P值	ÔR	95% CI	
	Ь					下限	上限
Hey	0.503	0.150	11.211	0.008	1.654	1.232	3.354
FGF22	0.369	0.129	8.176	0.004	1.446	1.123	1.698
hs-CRP	0.548	0.217	6.367	0.012	1.729	1.130	2.646

表 2 影响抑郁症患者认知损伤的多因素一般 Logistic 回归分析参数

3 讨论

认知功能损伤是抑郁症常见临床特征之一,抑郁症患者大脑中异常的神经递质会影响大脑功能,导致认知损伤、记忆和执行功能障碍,通常表现为记忆力下降、注意力障碍、警觉性增高、抽象思维能力减弱、学习困难等明显的功能减退,在严重的情况下,甚至会发展为阿尔茨海默病,影响患者的身体、情绪和思维[7-8]。认知障碍会降低患者的认知灵活性和学习归纳能力,导致患者生活和社会功能受损,影响其远期预后。相关研究显示,抑郁症患者出现认知功能损伤时,其精神运动速度会出现明显减缓,产生瞬间和延迟精神缺陷[9]。研究显示,如果早期对患者进行疾病干预可以维持患者的基本认知功能,有助于改善患者生活质量[10-11]。

本研究结果显示,认知损伤组 Hcy、hs-CRP 水平高于无认知损伤组及对照组,FGF22低于无认 知损伤组及对照组, 提示以上因素均为影响抑郁 症患者认知损伤的关键因素,与既往研究相 符[12-13]。Hev 可引起血管内皮功能和结构功能障碍, 加重内皮基底膜损伤并引起血脂异常, 加重动脉 粥样硬化程度,引起脑组织灌注不足,导致脑网 状结构和信号转导通路功能障碍, 从而损害认知 功能[14]。Hey的升高可能反映了抑郁症患者体内叶 酸、维生素 B6 和维生素 B12 等代谢的异常,这些 物质的缺乏可能影响神经元的正常功能, 进而导 致认知损伤。同时, Hey还是一种强烈的氧化应激 诱导剂,可以引发神经元的氧化损伤,进一步加 重认知障碍。FGF22与中枢神经系统突触密切相 关,是诱导颅内兴奋性突触分化的核心因素,可 以通过促进突触小泡的聚集和轴突分支的形成来 实现突触前调节。根据相关研究显示, 认知功能

损伤与颅内兴奋性突触传递异常有关[15]。在抑郁症 患者中,由于FGF22的水平降低,神经元的保护和 修复能力可能减弱,从而会加重认知损伤。hs-CRP 是肝脏合成的一种急性期反应蛋白,可以反映 人体的炎症状态。在患者认知损伤的进程中, hs-CRP的升高会通过抑郁一氧化氮的产生等途径引起 内皮功能失调,破坏脑皮质环路的完整性,从而 抑制新生血管的形成,导致患者认知功能衰退。 炎症不仅可以直接损伤神经元,还可以通过影响 神经元的信号传导、突触可塑性等方式,间接导 致认知损伤。此外,长期的炎症反应还可能引发 神经元的凋亡,进一步加重认知障碍。hs-CRP能 沟经促炎症因子作用小胶质细胞产生IL1-β,随后 刺激其增殖、活化,从而产生细胞因子、黏附分 子及趋化因子,然而炎性细胞因子反作用于小胶 质细胞,导致细胞因子加剧产生,最后,小胶质 细胞产生的神经元细胞毒性物质和氧化损伤会导 致神经元变性和坏死,这些物质可用于大脑的神 经回路,并进一步加剧认知损伤[16]。

本研究多因素一般 Logistic 回归分析结果显示 Hey、FGF22 和hs-CRP水平均为影响抑郁症患者认知损伤的危险因素。究其原因在于Hey可通过增加钙离子流入神经细胞和线粒体中活性氧化剂的水平,抑制 DNA 甲基化,使抗凋亡基因 Bcl-2 下降,并激活凋亡基因 Bax 的表达,导致神经元细胞凋亡,最终引发认知损伤^[17-18]。FGF22 不仅可以促进突触的形成、维持和调节,还能够促进神经元形成,调节神经突触,促进海马成熟^[19-20]。根据相关研究显示,Hs-CRP可激活补体系统,加速单核细胞聚集,限制一氧化氮的产生,加速血管平滑肌细胞的增殖和迁移,导致内皮功能障碍,破坏大脑皮质回路的完整性,导致不同大小的脑血管变

化,从而发展为认知障碍^[21-22]。高水平的 hs-CRP 可能导致神经元的损伤和死亡,从而影响大脑的认知功能。另一方面,炎症过程中的细胞因子和化学物质可能干扰神经递质的正常功能,进一步导致认知障碍。另外,本次研究仍存在一定缺陷,如为确保研究的顺利实施在样本量选择中存在一定偏倚,受到时间限制纳入样本量较少,因此在后续的研究中仍有需要扩大样本量,开展多中心的研究继续深入探讨抑郁症患者血清 Hcy、FGF22、hs-CRP与认知损伤之间的关系,为此类患者的早期干预提供更加详细、可靠的依据。

综上所述,血清Hey、FGF22和hs-CRP水平均为影响抑郁症患者认知损伤的危险因素,可为临床提供参考依据。

参考文献:

- [1] 何瑾, 冯婷婷, 姚静, 等. 抑郁症患者躯体症状与皮质醇节律改变的关系[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2020, 29(10): 886-891.
- [2] 翟倩, 丰雷, 张国富. 抑郁症患者认知功能障碍的研究[J]. 北京 医学, 2020, 42(7): 597-601.
- [3] 王玉杰, 刘长军, 宋景贵, 等. 河南省 2021 年 18 岁及以上人群抑郁症、焦虑障碍流行病学调查[J]. 中华精神科杂志, 2022, 55(2): 129-137.
- [4] 黄丽萍, 李波, 左晓伟, 等. 老年抑郁症患者血清 Hcy、BDNF、NRG-1 变化及与认知功能损害的关系[J]. 神经疾病与精神卫生, 2020, 20(6): 419-424.
- [5] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 抑郁症基层诊疗指南(实践版·2021)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(12): 1261-1268.
- [6] GALEA M, WOODWARD M. Mini-mental state examination (MMSE)[J]. Aust J Physiother, 2005, 51(3): 198.
- [7] 岑文. 抑郁症认知功能损伤及异常脑机制研究进展[J]. 世界复合医学, 2020, 6(7): 196-198.
- [8] WEI Y G, ZHANG R, WANG Y, et al. Towards a neuroimaging biomarker for predicting cognitive behavioural therapy outcomes in treatment-naive depression: preliminary findings[J]. Psychiatry Res, 2023, 329: 115542.
- [9] NÈVE de MÉVERGNIES C, VERHAEGHE N, KOSTER E H W, et al. Health economic evaluation of cognitive control training for depression: key considerations[J]. JMIR Ment Health, 2023, 10: e44679.
- [10] PAN W G, HU X Y, ZHU D D, et al. The cognitive effects of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation for late-onset depression: a randomized controlled trial with 4 week

- follow-up[J]. Front Psychiatry, 2023, 14: 1240261.
- [11] 李雨桐, 王银雪, 黄淦, 等. 脑电神经反馈在抑郁症认知功能康复中应用的研究进展与挑战[J]. 中国生物医学工程学报, 2021, 40(2): 218-227.
- [12] 焦秀娟, 王章元, 徐东. 血清 Hcy 及胰岛素抵抗对抑郁症患者 认知水平的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(2): 275-278.
- [13] 曹江, 张岩, 袁娜华, 等. 抑郁症患者外周血超敏 C 反应蛋白水平与认知功能的相关性研究[J]. 中国基层医药, 2021, 28(10): 1534-1538
- [14] 郭小兵, 丰雷, 赵馨, 等. 抑郁症患者血清 IL-6、IL-18、GFAP、 Hcy水平与病情严重程度及认知功能的关系研究[J]. 现代生物 医学进展, 2021, 21(15): 2872-2876.
- [15] 徐宇浩, 韩薇, 徐建慧, 等. 首发性和复发性抑郁症伴认知功能障碍患者 P300、血清 FGF22 水平的比较及其与认知功能、血清炎性因子的关系 [J]. 中华神经医学杂志, 2022, 21(4): 354-358.
- [16] 周勤,赵后锋,耿德勤,等.青少年首发抑郁症患者血清超敏C反应蛋白水平与病情相关性研究[J].临床精神医学杂志,2021,31(4):267-270.
- [17] LI H H, LI H Q, ZHU Z M, et al. Association of serum homocysteine levels with intestinal flora and cognitive function in schizophrenia[J]. J Psychiatr Res, 2023, 159: 258-265.
- [18] SONG Y, QUAN M N, LI T T, et al. Serum homocysteine, vitamin B12, folate, and their association with mild cognitive impairment and subtypes of dementia[J]. J Alzheimers Dis, 2022, 90(2): 681-691.
- [19] 梁玉,李艳芳,王小波.逍遥散联合重复经颅磁刺激治疗肝郁 脾虚型抑郁症疗效及对患者血清 FGF-22、BDNF水平的影响[J]. 陕西中医, 2021, 42(1): 33-36.
- [20] STÜTZ A, KAMPTNER A Z M, SUTTERLÜTY H. A sprouty4 mutation identified in kallmann syndrome increases the inhibitory potency of the protein towards FGF and connected processes[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2145.
- [21] 冉芳, 张金洪, 赵文义, 等. 急性脑梗死患者认知功能障碍与hs-CRP、BUA、Lp-PLA2、VitB12 水平的相关性分析[J]. 中国病案, 2021, 22(12): 94-98.
- [22] 阎彦, 范秋瑾, 邹亮, 等. 血清 hs-CRP、Hcy及甲状腺激素水平与精神分裂症患者精神症状及认知功能的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(12): 3033-3039.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 王金, 吴娟, 翟磷坤. 抑郁症患者认知损伤的危险 因素分析及血清 Hey、FGF22、hs-CRP水平观察[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(3): 69-73.

Cite this article as: WANG J, WU J, ZHAI L K. Analysis of risk factors for cognitive impairment in depression patients and serum levels of Hcy, FGF22, and hs-CRP[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(3): 69-73.