

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.13.012

血清 ghrelin、NLRP3 对老年抑郁症患者认知功能损害的诊断价值分析 *

施于超 胡卫红[△] 白 丽 何 方 陆光华

(上海交通大学医学院附属精神卫生中心老年二科 上海 201108)

摘要 目的:分析血清胃促生长素(ghrelin)、Nod 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)对老年抑郁症患者认知功能损害的诊断价值。**方法:**选择 2020 年 1 月至 2021 年 10 月在我院接受诊治的老年抑郁症患者 90 例作为抑郁组,另选取同期精神健康老年志愿者 50 例作为对照组。根据抑郁病情严重程度将老年抑郁症患者分为轻度组(n=32)、中度组(n=30)、重度组(n=28),比较不同分组研究对象血清 ghrelin、NLRP3 水平变化。另根据老年抑郁症患者是否发生认知功能损害分为认知功能损害组和认知功能未损害组,收集患者一般人口学及临床资料,分析影响老年抑郁症患者认知功能发生损害的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ghrelin、NLRP3 对老年抑郁症患者认知功能损害的诊断价值。**结果:**重度组血清 NLRP3 炎症小体水平明显高于中度组,中度组血清 NLRP3 炎症小体水平明显高于轻度组,轻度组血清 NLRP3 炎症小体水平明显高于对照组($P<0.05$);重度组血清 ghrelin 水平明显低于中度组,中度组血清 ghrelin 水平明显低于轻度组,轻度组血清 ghrelin 水平明显低于对照组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,重大生活事件(意外事故、破产、至亲去世等)、合并糖尿病、血清 ghrelin 水平、独居、血清 NLRP3 炎症小体水平以及社会支持是老年抑郁症患者认知功能损害的影响因素($P<0.05$)。血清 NLRP3 炎症小体、ghrelin 单独以及联合诊断老年抑郁症患者认知功能损害的曲线下面积 AUC(0.95CI)分别为 0.723(0.506~0.922)、0.782(0.619~0.917)、0.863(0.721~0.981)。**结论:**血清 NLRP3 炎症小体水平在老年抑郁症患者中呈高表达,ghrelin 水平呈现低表达,二者均是老年抑郁症患者认知功能损害的影响因素,且联合检测二者水平可辅助诊断老年抑郁症患者认知功能损害。

关键词:Ghrelin;NLRP3;老年;抑郁症;认知功能;诊断价值

中图分类号:R749.42 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)13-2460-06

Diagnostic Value of Serum Ghrelin and NLRP3 in Cognitive Impairment of Elderly Patients with Depression*

SHI Yu-chao, HU Wei-hong[△], BAI Li, HE Fang, LU Guang-hua

(Second Department of Gerontology, Mental Health Center Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 201108, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the diagnostic value of serum ghrelin, Nod like receptor heat protein domain related protein 3 (NLRP3) for cognitive impairment in elderly patients with depression. **Methods:** A total of 90 elderly depressed patients disorder who were diagnosed in our hospital from January 2020 to October 2021 were selected as the depression group, while another 50 mentally healthy elderly volunteers during the same period were selected as the control group. According to the severity of depressive illness, elderly depressed patients were divided into mild group (n=32), moderate group (n=30), and severe group (n=28), and the serum levels of ghrelin and NLRP3 were compared. In addition, the elderly depressed patients were divided into cognitive impairment group and cognitive non impairment group, and general demographic and clinical data of the patients were collected to analyze the risk factors affecting the occurrence of impairment of cognitive function in elderly patients with depression. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the diagnostic value of serum ghrelin and NLRP3 for cognitive impairment in elderly patients with depression. **Results:** The levels of serum NLRP3 inflammasome in the severe group were significantly higher than that in the moderate group, the levels of serum NLRP3 inflammasome in the moderate group were significantly higher than that the mild group, and the levels of serum NLRP3 inflammasome in the mild group were significantly higher than that the control group($P<0.05$); The levels of serum ghrelin in the severe group were significantly lower than that the moderate group, the levels of serum ghrelin in the moderate group were significantly lower than that the mild group, and the levels of serum ghrelin in the mild group were significantly lower than that the control group ($P<0.05$). Multiple logistic regression analysis revealed that major life events (accidents, bankruptcy, death to first relatives, etc.), comorbid diabetes, serum ghrelin levels, living alone, serum NLRP3 inflammasome levels, and social support were significant influencing factors of cognitive impairment in elderly patients with depression ($P<0.05$). The area under the curve AUC (0.95 CI) of serum NLRP3 in-

* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研项目(2018-641)

作者简介:施于超(1982-),男,本科,主治医师,研究方向:老年精神医学, E-mail: shiyuchao8972@163.com

[△] 通讯作者:胡卫红(1968-),男,硕士,副主任医师,研究方向:老年精神医学, E-mail: hwhfqh@163.com

(收稿日期:2023-01-28 接受日期:2023-02-23)

flammasome, ghrelin alone and in combination for the diagnosis of cognitive impairment in elderly patients with depression were 0.723 (0.506-0.922), 0.782 (0.619-0.917), 0.863(0.721-0.981, respectively. **Conclusion:** Serum levels of the NLRP3 inflammasome is highly expressed and ghrelin is low in elderly patients with depression, which is more significant with the aggravation of the patient's condition. Both are contributing factors to cognitive impairment in older depressed patients, Moreover, the combined detection of both levels may assist in the diagnosis of cognitive impairment in elderly patients with depression.

Key words: Ghrelin; NLRP3; Elderly; Depression; Cognitive function; Diagnostic value

Chinese Library Classification(CLC): R749.42 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)13-2460-06

前言

抑郁症是一种常见的情感障碍性疾病,老年抑郁症是指患者首次发病年龄 ≥ 65 岁,据临床研究发现,抑郁症状是引起老年人群出现认知功能损害甚至引发阿尔茨海默病的高危因素^[1,2]。因此,探讨影响老年抑郁症患者认知功能发生损害的危险因素,对老年抑郁症患者认知功能损害的高危人群进行早发现、早诊断、早处理,以预防老年抑郁症患者认知功能损害的出现具有重要意义^[3]。近年来,随着临床检验技术的发展,采用血清学指标对抑郁患者认知功能损害进行预测,已逐渐成为趋势。据临床研究发现,老年抑郁症患者存在免疫炎症因子表达异常^[4]。Nod样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体是机体天然免疫系统的重要组成部分,其可在内源性刺激后被激活,在机体免疫反应和疾病发生过程中发挥重要作用^[5]。胃促生长素(ghrelin)是机体的一种内源性胃肠肽激素,与机体焦虑、抑郁等情绪的调节以及学习、记忆的形成有关^[6]。本研究通过探讨血清 ghrelin、NLRP3 水平与老年抑郁症患者认知功能的关系及其诊断价值,以期为此类患者的临床诊治提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 1 月至 2021 年 10 月在我院接受诊治的老年抑郁症患者 90 例作为抑郁组,另选取同期精神健康老年志愿者 50 例作为对照组。抑郁组:男 48 例,女 42 例,年龄 65~79 岁,平均年龄(74.02 $\pm$ 4.43)岁,病程 1~3 年,平均病程(1.54 $\pm$ 0.20)年,合并糖尿病 51 例,未合并糖尿病 39 例;吸烟 50 例,未吸烟 40 例;饮酒 35 例,未饮酒 55 例;对照组:男 26 例,女 24 例,年龄 66~79 岁,平均年龄(73.64 $\pm$ 5.24)岁,合并糖尿病 28 例,未合并糖尿病 22 例;吸烟 29 例,未吸烟 21 例;饮酒 21 例,未饮酒 29 例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有研究对象均签署知情同意书。抑郁组纳入标准:①符合《老年期抑郁障碍诊疗专家共识》中相关诊断标准,根据临床症状、体征、检查等确诊^[7];②入组前 2 周内未服用抗抑郁、焦虑等精神类药物;③临床病历资料完整者。所有研究对象排除标准:①有明显自杀或暴力倾向患者;②同时参与其他研究的患者;③严重认知障碍或失语患者;④严重心、肝、肾功能不全者;⑤伴有其他精神疾病患者;⑥其他精神活性物质和非依赖性物质所致抑郁。

1.2 方法

1.2.1 血清 NLRP3 炎症小体、ghrelin 水平检测 抽取所有研究对象清晨空腹外周静脉血 5 mL,以 3500 r/min 的速率离心

10 min 分离血清,静置于 -80℃ 冰箱待测。采用酶联免疫吸附试验测定血清 ghrelin(检测限:0.03 ng/mL~10 ng/mL)、NLRP3 炎症小体(检测限:5 pg/mL~560 pg/mL)水平,试剂盒均购自北京利德曼生化股份有限公司。

1.2.2 抑郁症严重程度判断 采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)^[8]对老年抑郁症患者病情严重程度进行判断并分组,轻度组 32 例为 HAMD 评分 8~17 分,中度组 30 例为 HAMD 评分 18~24 分,重度组 28 例为 HAMD 评分 ≥ 25 分。

1.2.3 认知功能评价 采用简易智力状态检查量表(MMSE)^[9]对老年抑郁症患者认知功能进行评价并分组,因患者受教育程度不同认定的认知功能受损分界值也不同。文盲患者 ≤ 13 分、13分<小学文化患者 ≤ 19 分、19分<中学及以上文化患者 <26 分者认定为认知功能损害。根据是否发生认知功能损害,将 90 例老年抑郁症患者分为认知功能损害组 47 例,认知功能未损害组 43 例。

1.2.4 一般人口学及临床资料 收集两组患者资料包括合并糖尿病与否、社会支持与否、性别、年龄、重大生活事件发生次数(意外事故、破产、至亲去世等)、独居情况、饮酒情况、吸烟情况、病程、HAMD 评分、血清 NLRP3 炎症小体水平以及血清 ghrelin 水平。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验进行比较;计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断价值,Logistic 回归分析影响因素,以 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情严重程度研究对象血清 NLRP3 炎症小体、ghrelin 水平比较

重度组患者血清 NLRP3 炎症小体水平明显高于中度组患者,中度组患者血清 NLRP3 炎症小体水平明显高于轻度组,轻度组患者血清 NLRP3 炎症小体水平明显高于对照组($P<0.05$),重度组患者血清 ghrelin 水平明显低于中度组患者,中度组患者血清 ghrelin 水平明显低于轻度组,轻度组患者血清 ghrelin 水平明显低于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 影响老年抑郁症患者发生认知功能损害的单因素分析

单因素分析结果显示,认知功能损害组与认知功能未损害组 HAMD 评分、吸烟、饮酒比例、病程、性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组在合并糖尿病、社会支持、重大生活事件、独居、血清 NLRP3 炎症小体、血清 ghrelin 水平方面具有统计学差异($P<0.05$),见表 2。

表 1 不同病情严重程度研究对象血清 NLRP3 炎症小体、ghrelin 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum levels of NLRP3 inflammasome, ghrelin in study subjects with different disease severity ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	NLRP3 inflammasome(pg/mL)	Ghrelin(ng/mL)
Control group	50	256.92± 42.12	7.25± 2.14
Mild group	32	323.98± 56.00 ^a	6.50± 2.02 ^a
Moderate group	30	389.87± 62.82 ^{ab}	5.42± 1.76 ^{ab}
Severe group	28	440.19± 69.25 ^{abc}	5.03± 1.38 ^{abc}
F		110.846	71.828
P		0.000	0.000

Note: compared with control group, ^a $P<0.05$; compared with mild group, ^b $P<0.05$; compared with moderate group, ^c $P<0.05$.

表 2 影响老年抑郁症患者发生认知功能损害的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of factors influencing the occurrence of cognitive impairment in older depressed patients

Factor	Cognitive impairment group(n=47)	Cognitively non-impairment group(n=43)	χ^2/t	P
Gender[n(%)]			0.001	0.978
Male	25(53.19)	23(53.49)		
Female	22(46.81)	20(46.51)		
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	73.70± 6.68	74.38± 7.42	-0.458	0.648
Comorbid diabetes[n(%)]			7.351	0.007
Yes	33(70.21)	18(41.86)		
No	14(29.79)	25(58.14)		
Social support[n(%)]			9.842	0.002
Yes	13(27.66)	26(60.47)		
No	34(72.34)	17(39.53)		
Major life events[n(%)]			6.009	0.014
>3 times	20(42.55)	8(18.60)		
≤2 times	27(57.45)	35(81.40)		
Living alone[n(%)]			5.487	0.019
Yes	28(59.57)	15(34.88)		
No	19(40.43)	28(65.12)		
Drinks[n(%)]			0.972	0.324
Yes	16(34.04)	19(44.19)		
No	31(65.96)	24(55.81)		
Smoking[n(%)]			1.746	0.186
Yes	23(48.94)	27(62.79)		
No	24(51.06)	16(37.21)		
Disease duration (months, $\bar{x} \pm s$)	12.42± 2.36	11.83± 2.41	1.173	0.244
HAMD Scores (Score, $\bar{x} \pm s$)	26.80± 3.44	25.61± 3.65	1.592	0.155
Serum NLRP3 inflammasome(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	399.03± 66.13	363.59± 58.61	2.680	0.009
Serum ghrelin(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	5.25± 1.43	6.16± 2.08	-2.436	0.017

2.3 影响老年抑郁症患者发生认知功能损害的多因素 Logistic 回归分析

以老年抑郁症患者认知功能损害为因变量,将单因素分析中 $P<0.05$ 的指标作为自变量, 纳入多因素 Logistic 回归分析,

结果显示,社会支持、血清 NLRP3 炎症小体水平、血清 ghrelin 水平、重大生活事件、合并糖尿病、独居是老年抑郁症患者认知功能损害的影响因素($P<0.05$),见表 3、4。

表 3 赋值
Table 3 Assignment

Factor	Variable	Assignment
Cognitive impairment	Y	Not occurring=0, Occurring=1
Major life events	X1	≤ 2 times=0, > 3 times=1
Comorbid diabetes	X2	No=0, Yes=1
Serum ghrelin	X3	Continuous variable
Living alone	X4	No=0, Yes=1
Serum NLRP3 inflammasome	X5	Continuous variable
Social support	X6	Yes=0, No=1

表 4 影响老年抑郁症患者发生认知功能损害的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multiple logistic regression analysis affecting the occurrence of cognitive impairment in elderly patients with depression

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Constant	0.081	0.038	4.579	0.032	-	-
Major life events	0.596	0.248	5.798	0.016	1.815	1.596~2.125
Comorbid diabetes	0.785	0.224	12.232	0.000	2.193	1.785~3.548
Serum ghrelin	-0.397	0.135	8.597	0.003	0.672	0.327~0.697
Living alone	0.380	0.173	4.821	0.028	1.463	1.194~2.380
Serum NLRP3 inflammasome	0.152	0.058	6.949	0.008	1.164	1.054~1.525
Social support	0.294	0.106	7.718	0.005	1.342	1.147~1.494

2.4 血清 NLRP3 炎症小体、ghrelin 诊断老年抑郁症患者认知功能损害的 ROC 曲线分析

血清 NLRP3 炎症小体、ghrelin 单独以及联合诊断老年抑

郁症患者认知功能损害的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.723 (0.506~0.922)、0.782 (0.619~0.917)、0.863 (0.721~0.981), 见表 5, 图 1。

表 5 血清 NLRP3 炎症小体、ghrelin 诊断老年抑郁症患者认知功能损害的 ROC 曲线分析

Table 5 ROC curve analysis of serum NLRP3 inflammasome, ghrelin in the diagnosis of cognitive impairment in elderly patients with depression

Index	AUC(0.95CI)	Cut off	Sensitivity(n/N)	Specificity(n/N)	Youden index	Accuracy(n/N)
Serum NLRP3 inflammasome	0.723(0.506~0.922)	380 pg/mL	0.681(32/47)	0.721(31/43)	0.402	0.700(63/90)
Serum ghrelin	0.782(0.619~0.917)	5.7 ng/mL	0.745(35/47)	0.767(33/43)	0.512	0.756(68/90)
The joint	0.863(0.721~0.981)	-	0.830(39/47)	0.837(36/43)	0.667	0.833(75/90)

3 讨论

抑郁症是临床最常见的抑郁障碍性疾病,患者临床主要表现为精神抑郁、情绪低落、沉默寡言、意志活动减退、思维迟缓等临床症状,若得不到及时有效治疗,易导致患者出现自杀行为,严重威胁患者生命健康安全^[9]。随着我国社会进程的加速发展以及老年化社会的到来,老年抑郁症患者发病率呈不断上升趋势,已逐渐成为社会所关注的公共卫生问题^[11]。据临床研究发现,存在类似老年痴呆症状或明显认知障碍的老年抑郁症患者比例高达 15%左右^[12]。出现认知功能损伤的老年抑郁症患者一般会出现记忆、执行功能损害,甚至病情易发展至阿尔茨海默病,严重影响患者思维、情绪、躯体健康以及生活质量^[13]。因此,寻找能够有效预测老年抑郁症患者合并认知功能

损伤的血清学指标对于疾病的早期预防和预后评估具有重要的意义。

NLRP3 炎症小体是天然免疫系统的重要组成部分^[14]。临床研究发现,NLRP3 炎症小体功能失调与抑郁症的发生发展密切相关^[15]。本研究结果发现,轻度组患者血清 NLRP3 炎症小体水平明显高于对照组,中度组患者血清 NLRP3 炎症小体水平明显高于轻度组,重度组患者血清 NLRP3 炎症小体水平明显高于中度组患者。提示老年抑郁症患者机体内 NLRP3 炎症小体水平显著升高,且血清 NLRP3 炎症小体水平随患者病情的加重呈上升趋势,可将其作为评估抑郁症严重程度的客观指标。田海华^[15]等学者研究发现,选择的 60 例对照组的血清 NLRP3 炎症小体水平为 (246.38±35.95)pg/mL,100 例脑梗死后抑郁组患者的血清 NLRP3 炎症小体水平为 (373.15±51.42)

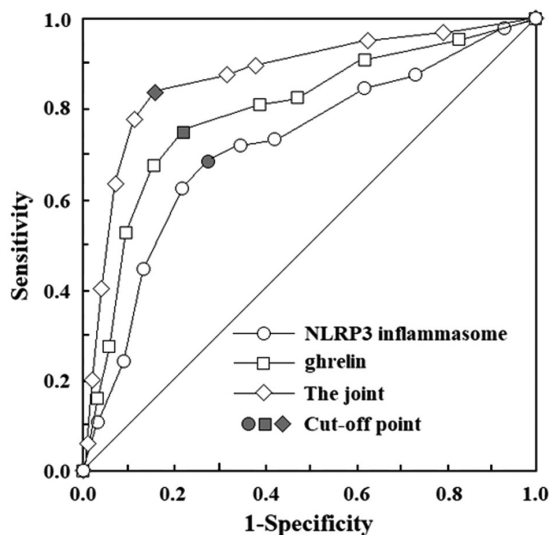


图1 血清 NLRP3 炎症小体、ghrelin 诊断老年抑郁症患者认知功能损害的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for the serum NLRP3 inflammasome, ghrelin, in the diagnosis of cognitive impairment in elderly patients with depression

pg/mL,脑梗死后抑郁组血清 NLRP3 炎症小体水平明显高于对照组,与本研究结论类似。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 NLRP3 炎症小体水平是老年抑郁症患者发生认知功能损害的影响因素,血清 NLRP3 炎症小体诊断老年抑郁症患者认知功能损害的 AUC 值为 0.723。提示老年抑郁症患者机体内 NLRP3 炎症小体的活化与认知功能障碍的发生密切相关,血清 NLRP3 炎症小体可作为老年抑郁症患者发生认知功能损害的辅助评估指标。NLRP3 炎症小体通过一系列机制招募和激活促炎症蛋白酶 Caspase-1,从而产生相应的成熟细胞因子,增加炎症因子的表达,从而介导脑胶质细胞的凋亡,对大脑认知功能造成损伤^[16]。此外,NLRP3 炎症小体也能够通过凋亡因子的多样化效应,介导神经胶质细胞以及神经元细胞发生炎症性坏死,对患者大脑认知功能造成损伤^[17]。

ghrelin 又被称为生长激素释放促分泌素受体配体,通过与效应细胞表面相应的受体结合而发挥调节机体食欲、进食和能量平衡等生理效应,据临床研究发现,ghrelin 参与了机体摄食、胃肠活动及胃酸分泌、焦虑及抑郁情绪产生等过程^[18]。本研究结果发现,重度组患者血清 ghrelin 水平明显低于中度组患者,中度组患者血清 ghrelin 水平明显低于轻度组,轻度组患者血清 ghrelin 水平明显低于对照组。提示老年抑郁症患者机体内 ghrelin 水平显著降低,且血清 ghrelin 水平随患者病情的加重呈下降趋势,可将其作为评估抑郁症严重程度的辅助指标。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 ghrelin 水平是老年抑郁症患者发生认知功能损害的影响因素。血清 ghrelin 预测老年抑郁症患者认知功能损害的 AUC 值为 0.782。若与 NLRP3 炎症小体进行联合诊断,则诊断效能还可明显提升,AUC 可达 0.863。提示老年抑郁症患者机体内 ghrelin 的活化与认知功能障碍的发生密切相关,可作为老年抑郁症患者发生认知功能损害的反馈指标。许可^[19]等学者研究发现,选择的 60 例对照组的血清 ghrelin 水平为 (6.65 ± 2.53) ng/mL,40 例脑梗死后抑郁组患者的血清 ghrelin 水平为 (4.85 ± 2.37) ng/mL,脑梗死后抑郁组血清 ghrelin 水平明显低于对照组,与本研究结果

类似。据基础实验证实,敲除 ghrelin 受体基因的大鼠大鼠学习记忆能力也同时下降,而外源性给予大鼠 ghrelin,可促进海马神经元形成,而抑制海马神经元细胞凋亡,提高学习和记忆能力^[20]。另外据基础研究发现,ghrelin 可通过上调糖尿病大鼠神经生长因子水平,增加突触密度以及突触素的表达,从而减少炎症因子表达,减少突触变性^[21]。ghrelin 还可通过抑制线粒体活性氧介质产生跨膜电位,减少高糖毒性所致的大脑神经干细胞的凋亡,参与突触可塑性的改变,从而有助于认知功能的改善^[22,23]。以上研究均表明 ghrelin 水平的下降可通过多个分子途径影响机体学习和记忆等认知能力。

本研究还发现,除 ghrelin 以及 NLRP3 炎症小体水平表达外,重大生活事件次数、合并糖尿病、独居以及社会支持亦是老年抑郁症患者认知功能损害的影响因素。独居的患者由于缺乏可信任的朋友家人、倾诉的对象,社交活动较少,长期孤独生活,日常生活中积攒的消极郁闷情绪不能及时发泄,增加认知功能损害的发生风险^[24,25]。合并糖尿病的患者长期卧床或难以自由进行社交活动,心理负担和心理压力较大,导致其认知功能受损的风险增高^[26]。经历多次意外事故、破产、至亲去世等重大生活事件的患者,其认知功能均可能在多次重大生活事件带来的精神冲击影响下发生损害^[27]。社会支持是介于抑郁症与应激生活事件之间的中间变量^[28]。社会支持较多的老年抑郁症患者平时与外界交流活动相对较多,其负面情绪可以及时有效的发泄舒缓,认知功能受损的风险明显降低^[29,30]。因此,对老年抑郁症患者应尽早进行有效治疗,对患者定期进行心理辅导和健康教育,减少社会心理因素对疾病的影响,避免抑郁症状反复发作对认知功能的损害。

综上所述,血清 NLRP3 炎症小体水平在老年抑郁症患者中呈高表达,ghrelin 水平呈现低表达,且随患者病情的逐渐加重变化更为显著,二者联合检测对老年抑郁症患者认知功能损害具有一定诊断价值。除血清 ghrelin、NLRP3 炎症小体水平外,重大生活事件次数、合并糖尿病、独居以及社会支持均是老年抑郁症患者认知功能损害的影响因素。

参考文献(References)

- [1] Invernizzi S, Simoes LI, Kandana A KG, et al. Late-Life Depression, Cognitive Impairment, and Relationship with Alzheimer's Disease[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2021, 50(5): 414-424
- [2] Harerimana NV, Liu Y, Gerasimov ES, et al. Genetic Evidence Supporting a Causal Role of Depression in Alzheimer's Disease[J]. Biol Psychiatry, 2022, 92(1): 25-33
- [3] 张闻宇, 许秀峰, 曾勇, 等. 不同抑郁程度的老年抑郁症患者认知功能损害比较[J]. 临床精神医学杂志, 2020, 30(1): 12-14
- [4] 卞合涛, 王高华, 肖玲, 等. 细胞因子与抑郁症炎症发病机制研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2020, 20(3): 153-156
- [5] Li Y, Song W, Tong Y, et al. Isoliquiritin ameliorates depression by suppressing NLRP3-mediated pyroptosis via miRNA-27a/SYK/ NF- κ B axis[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 1
- [6] 余天浩, 李瑜辉, 伍灏塍, 等. 血清 BDNF 和 Ghrelin 水平与冠心病介入术后并发抑郁症的关系 [J]. 中山大学学报: 医学版, 2018, 39(5): 717-723
- [7] 中华医学会精神医学分会老年精神医学组. 老年期抑郁障碍诊疗专家共识[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(5): 329-334

- [8] Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating [J]. Br J Med Psychol, 1959, 32(1): 50-55
- [9] Galea M, Woodward M. Mini-Mental State Examination (MMSE)[J]. Aust J Physiother, 2005, 51(3): 198
- [10] Bingham KS, Flint AJ, Mulsant BH. Management of Late-Life Depression in the Context of Cognitive Impairment: a Review of the Recent Literature[J]. Curr Psychiatry Rep, 2019, 21(8): 74
- [11] 陈晶, 盛梅青, 袁琼, 等. 老年抑郁症患者自杀意念与生活事件、家庭功能及多导睡眠图参数的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(18): 3588-3591, 3600
- [12] 曾令烽, 梁伟雄, 曹烨, 等. 不同程度认知障碍与老年患者抑郁症相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1906-1913
- [13] Devanand DP, Pelton GH, D'Antonio K, et al. Donepezil Treatment in Patients With Depression and Cognitive Impairment on Stable Antidepressant Treatment: A Randomized Controlled Trial [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2018, 26(10): 1050-1060
- [14] 邢梦娟, 彭代辉. NLRP3 炎症小体在抑郁症发病机制中的作用[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2018, 38(2): 217-220
- [15] 田海华, 刘纪猛, 徐国安, 等. 抑郁症患者胶质细胞源性神经因子、Nod 样受体蛋白 3 炎症小体表达水平及其诊断价值 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(08): 148-151
- [16] Feng X, Zhan F, Luo D, et al. LncRNA 4344 promotes NLRP3-related neuroinflammation and cognitive impairment by targeting miR-138-5p[J]. Brain Behav Immun, 2021, 98: 283-298
- [17] 薛瑞瑞, 周寿红. NLRP3 炎症小体在抑郁症中作用的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46(4): 441-443, 448
- [18] 朱玲, 张标, 王淳. 血浆酰基化 Ghrelin 水平变化与抑郁症的相关性[J]. 西部医学, 2019, 31(2): 299-303
- [19] 许可, 张菁华, 李鑫, 等. 脑梗死后抑郁与血清 Ghrelin、Obestatin 的相关性分析[J]. 重庆医学, 2020, 49(15): 2528-2532
- [20] Park JM, Kim YJ. Effect of Ghrelin on Memory Impairment in a Rat Model of Vascular Dementia [J]. J Korean Acad Nurs, 2019, 49(3): 317-328
- [21] 沈兆星, 肖谦, 赵宇星, 等. Ghrelin 对糖尿病大鼠海马 DKK-1 表达和学习记忆功能的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(4): 500-505
- [22] 夏威, 张云, 张菱, 等. 血清 ghrelin 水平与老年 2 型糖尿病轻度认知障碍的关系研究[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(8): 831-834
- [23] 张茗, 纪红, 严之红. 老年 2 型糖尿病认知功能障碍患者血清胃促生长素和血管内皮生长因子水平变化及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(12): 1198-1201
- [24] 孙环, 乔永涛, 夏昱, 等. 社区老年居民认知功能现状调查及其影响因素[J]. 华南预防医学, 2021, 47(2): 166-169
- [25] 马佳, 张韶伟, 于德华, 等. 轻度认知功能障碍与抑郁、焦虑症状的相关性研究进展[J]. 中国全科医学, 2020, 23(1): 120-124
- [26] 刘书伟, 杨树前. 合并糖尿病且伴发睡眠障碍的首发老年抑郁症患者认知功能损害及影响因素研究[J]. 中国医药导报, 2022, 19(8): 113-116
- [27] Torres-Berrío A, Issler O, Parise EM, et al. Unraveling the epigenetic landscape of depression: focus on early life stress [J]. Dialogues Clin Neurosci, 2019, 21(4): 341-357
- [28] Herbison CE, Allen K, Robinson M, et al. The impact of life stress on adult depression and anxiety is dependent on gender and timing of exposure[J]. Dev Psychopathol, 2017, 29(4): 1443-1454
- [29] 廖婷婷, 林立丰, 徐浩锋, 等. 广东省老年人认知功能障碍现状及影响因素分析[J]. 现代预防医学, 2022, 49(1): 107-109, 120
- [30] Kim JW, Kang HJ, Bae KY, et al. Social support deficit and depression treatment outcomes in patients with acute coronary syndrome: Findings from the EsDEPACS study [J]. Int J Psychiatry Med, 2019, 54(1): 39-52

(上接第 2453 页)

- [27] 陈琪瑶. 腰间盘突出症患者血清 MMP-3、TNF- α 、PGE2 的表达及其临床意义[J]. 医学检验与临床, 2019, 30(11): 48-50
- [28] 徐涛, 陈画菡, 谌颜, 等. P 物质与犬术后急性疼痛强度关系 [J]. 中国兽医学报, 2019, 39(2): 303-306
- [29] 梁志白, 赵枫. 脂联素抑制人髓核细胞分泌疼痛介质 PGE2 的初步机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(21): 37-42
- [30] 冉春龙, 赵欣杰, 李文辉, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨川芎治疗紧张型头痛潜在分子机制 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(1): 140-147
- [31] 张潇文, 应天昊, 梁美辰, 等. 基于网络药理学和分子对接研究三七抗类风湿关节炎的分子机制[J]. 山东科学, 2022, 35(2): 36-45
- [32] 郭子琳, 夏聪敏, 唐晓颖. 基于网络药理学探讨白芍治疗系统性红斑狼疮的分子机制[J]. 中医药信息, 2022, 39(6): 33-40
- [33] 陈斯. 延胡索化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(7): 78-82
- [34] 范莉, 李林, 何慧凤. 独活挥发油抗炎、镇痛药理作用的研究[J]. 安徽医药, 2009, 13(2): 133-134