

• 临床研究 •

血清肌肽、GDF-15、sTREM2 检测在抑郁症临床诊断及病情评估中的作用

严焕然, 许冬琴, 陈晶

【摘要】目的 探讨血清肌肽、生长分化因子 15(GDF-15)、可溶性髓系细胞触发受体 2(sTREM2)水平在抑郁症临床诊断及病情评估中的价值。**方法** 回顾性纳入 2021 年 9 月 2023 年 9 月期间绍兴市第七人民医院接诊的 160 例抑郁症患者为抑郁症组,根据病情严重程度将患者分为轻症亚组(62 例)、中症亚组(60 例)和重症亚组(38 例);纳入同期 162 例健康体检人群为对照组。采用 ELISA 法检测研究对象血清肌肽、GDF-15、sTREM2 水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标诊断抑郁症的临床价值;采用 Logistic 回归分析影响抑郁症发病的因素;分析各指标与抑郁症病情程度相关性。**结果** 抑郁症组血清肌肽、GDF-15 水平高于对照组,血清 sTREM2 水平低于对照组(均 $P < 0.05$)。血清肌肽、GDF-15、sTREM2 诊断抑郁症的曲线下面积(AUC)分别为 0.78、0.78、0.80,低于联合诊断 AUC 为 0.90 ($Z=3.95, 3.95, 3.37$, 均 $P < 0.05$)。血清肌肽 ($OR=2.98, 95\%CI: 1.63 \sim 5.42$)、GDF-15 ($OR=2.76, 95\%CI: 1.44 \sim 5.29$)、sTREM2 ($OR=0.78, 95\%CI: 0.66 \sim 0.92$) 均是抑郁症发病的影响因素(均 $P < 0.05$)。轻症亚组、中症亚组、重症亚组血清肌肽、GDF-15 水平依此升高,血清 sTREM2 水平依此降低(均 $P < 0.05$)。抑郁症患者病情程度与血清肌肽、GDF-15 水平均呈正相关($r=0.54, 0.54$, 均 $P < 0.05$),与血清 sTREM2 水平呈负相关($r=-0.51, P < 0.05$)。**结论** 联合检测血清肌肽、GDF-15、sTREM2 水平可作为临床诊断抑郁症的参考依据,且各指标对病情程度评估同样具有重要指导作用。

【关键词】 抑郁症;肌肽;生长分化因子 15;可溶性髓系细胞触发受体 2;诊断;病情程度

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.05.007

【中图分类号】 R446 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)05-0589-03

抑郁症属于精神科常见疾病,患者常表现出多种关键功能的改变,包括食欲和睡眠质量下降、情绪低落、认知损伤、精神活动减退^[1]。随着现代生活节奏的加快和压力的不断增加,抑郁症的发病率呈不断升高趋势,患者一旦进展为重度抑郁症可出现自杀等行为^[2]。肌肽是一种由两个氨基酸(β -丙氨酸和组氨酸)组成的二肽,高度集中于肌肉和脑组织中,参与调节与抑郁症及心血管疾病相关的多个生理系统^[3]。生长分化因子 15(growth differentiation factor 15, GDF-15)可通过与年龄相关的多种生物学途径在生物衰老中发挥重要作用,且其在抑郁症老年人中水平显著升高^[4]。髓系细胞触发受体 2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)是一种免疫球蛋白受体,经相关因素刺激后,以可溶性 TREM2(soluble TREM2, sTREM2)的形式释放到细

胞外空间并在外周血和脑脊液中检测到,既往研究证明较低的脑脊液 sTREM2 水平与重度抑郁症有关^[5]。本研究分析血清肌肽、GDF-15、sTREM2 水平对于抑郁症的诊断价值及其与疾病严重程度的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性纳入 2021 年 9 月至 2023 年 9 月绍兴市第七人民医院接诊的抑郁症患者 160 例,设为抑郁症组。其中男 74 例,女 86 例;中位年龄 45.0(20.0, 67.5)岁;受教育年限(11.45 ± 3.28)年。另选本院同期接诊的健康体检人群 162 例为对照组,其中男 72 例,女 90 例;中位年龄 45.5(19.0, 67.0)岁;受教育年限(11.28 ± 3.41)年。两组上述资料差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。本研究获得绍兴市第七人民医院伦理批准,所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

纳入标准:(1)抑郁症诊断依据国际疾病分类第 11 版中的诊断标准^[6],且首次发病;(2)年龄 ≥ 18 岁;

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2020KY332、2023KY1272、2024KY484)

作者单位: 312000 浙江省绍兴,绍兴市第七人民医院

通信作者: 许冬琴,Email: 18858501485@163.com

(3) 入组前未服用过任何抗抑郁治疗药物。排除标准: (1) 有精神分裂症等其他精神疾病或有自杀倾向者; (2) 有颅脑损伤、卒中等其他脑部疾病者; (3) 有药物、酒精滥用史者; (4) 合并恶性肿瘤、肝肾等脏器功能障碍疾病及免疫系统疾病者。

1.2 方法

1.2.1 抑郁症病情程度评估 采用汉密尔顿抑郁量表 24 项(hamilton depression scale-24, HAMD-24)评估患者抑郁症病情程度, 分值越高病情越重。根据评分将患者分为轻症亚组(20 ~ 30 分, 62 例)、中症亚组(31 ~ 49 分, 60 例)和重症亚组(> 49 分, 38 例)。

1.2.2 血清肌肽、GDF-15、sTREM2 水平检测 收集研究对象清晨静脉血样 5 ml, 离心半径 14 cm 离心机 3 000 r/min 离心 15 min, 分离血清。采用 ELISA 法检测血清肌肽、GDF-15、sTREM2 水平。肌肽 ELISA 试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司 (LS-F9898), GDF-15 ELISA 试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司 (70-EK1100-96), sTREM2 ELISA 试剂盒购自上海美轩生物科技有限公司 (MEXN-H2609)。

1.3 统计方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行分析, 计数资料以频数(百分比)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 两组比较采用独立样本 t 检验, 多组比较采用单因素方差分析, 多重比较采用 SNK- q 检验; 诊断效能分析采用受试者工作特征 (ROC) 曲线, 曲线下面积 (AUC) 比较行 Z 检验; 影响因素分析采用 Logistic 回归分析; 相关性分析采用 Spearman 相关分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清肌肽、GDF-15、sTREM2 水平比较 抑郁症组血清肌肽、GDF-15 水平高于对照组, 血清 sTREM2 水平低于对照组(均 $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 血清肌肽、GDF-15、sTREM2 水平对抑郁症的临床诊断分析 肌肽、GDF-15、sTREM2 诊断抑郁症的 AUC 分别为 0.78、0.78、0.80, 低于联合诊断 AUC 为 0.90($Z \geq 3.37$, 均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 抑郁症发病的影响因素分析 肌肽、GDF-15、

sTREM2 均是抑郁症发病的影响因素(均 $P < 0.05$), 见表 3。

2.4 不同病情程度抑郁症患者血清肌肽、GDF-15、sTREM2 水平比较 不同病情程度抑郁症患者血清肌肽、GDF-15、sTREM2 水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 轻症亚组、中症亚组、重症亚组血清肌肽、GDF-15 水平依次升高, 血清 sTREM2 水平依次降低(均 $P < 0.05$), 见表 4。

2.5 血清肌肽、GDF-15、sTREM2 水平与抑郁症患者病情严重程度的相关性 血清肌肽、GDF-15 水平与抑郁症患者病情严重程度呈正相关($r=0.54, 0.54$, 均 $P < 0.05$), 血清 sTREM2 水平与抑郁症患者病情程度呈负相关($r=-0.51, P < 0.05$)。

3 讨论

抑郁症的危险因素包括抑郁症家族史、早年经历、性别、生活压力、医疗疾病等。抑郁症若不及时发现和治疗将进展为重度抑郁症, 增加患者自杀及

表 1 两组血清肌肽、GDF-15、sTREM2 水平比较

组别	例数	肌肽(ng/ml)	GDF-15(ng/ml)	sTREM2(ng/L)
对照组	162	438.94 $\pm$ 98.17	549.48 $\pm$ 105.34	146.87 $\pm$ 30.12
抑郁症组	160	546.72 $\pm$ 102.55	662.19 $\pm$ 112.84	118.67 $\pm$ 24.82
t 值		9.61	9.27	9.16
P 值		< 0.05	< 0.05	< 0.05

注: GDF-15 为生长分化因子 15, TREM2 为髓系细胞触发受体 2

表 2 血清肌肽、GDF-15、sTREM2 的诊断参数

指标	AUC	95%CI	特异度	敏感度	截断值	P 值
肌肽	0.78	0.73 ~ 0.83	69.86	88.87	489.17 ng/ml	< 0.05
GDF-15	0.78	0.73 ~ 0.83	71.66	85.67	590.60 ng/ml	< 0.05
sTREM2	0.80	0.76 ~ 0.85	71.67	88.16	131.58 ng/L	< 0.05
联合	0.90	0.86 ~ 0.93	85.27	83.89	—	< 0.05

注: GDF-15 为生长分化因子 15, TREM2 为髓系细胞触发受体 2

表 3 影响抑郁症发病的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
肌肽	1.09	0.31	12.69	2.98	1.63 ~ 5.42	< 0.05
GDF-15	1.02	0.33	9.43	2.76	1.44 ~ 5.29	< 0.05
sTREM2	-0.25	0.09	8.37	0.78	0.66 ~ 0.92	< 0.05

注: GDF-15 为生长分化因子 15, TREM2 为髓系细胞触发受体 2

表 4 不同病情程度抑郁症患者血清肌肽、GDF-15、sTREM2 水平比较

组别	例数	肌肽(ng/ml)	GDF-15(ng/ml)	sTREM2(ng/L)
轻症亚组	62	475.92 $\pm$ 101.37	592.45 $\pm$ 109.81	131.98 $\pm$ 26.16
中症亚组	60	539.81 $\pm$ 95.76 ^a	671.38 $\pm$ 115.07 ^a	120.71 $\pm$ 26.82 ^a
重症亚组	38	673.16 $\pm$ 109.82 ^{ab}	761.45 $\pm$ 105.72 ^{ab}	93.73 $\pm$ 19.45 ^{ab}
F 值		44.80	27.70	27.88
P 值		< 0.05	< 0.05	< 0.05

注: GDF-15 为生长分化因子 15, TREM2 为髓系细胞触发受体 2。与轻症组比较, ^a $P < 0.05$; 与中症组比较, ^b $P < 0.05$

心血管等疾病发病风险。

肌肽参与血管张力的调节并防止缺血性损伤,且对巨噬细胞发挥强大的抗炎活性^[7]。而巨噬细胞在抑郁症的病理生理学中起着核心作用^[8]。本研究结果显示,抑郁症患者肌肽与疾病严重程度呈正相关,与 Ali-Sisto 等^[3]研究结果基本一致。分析认为发病初期血清肌肽水平逐渐升高并对巨噬细胞发挥抗炎活性,抑制巨噬细胞释放高水平促炎细胞因子;同时,肌肽可清除反应性物质并改变氧化应激诱导的神经病理改变,随着促炎细胞因子数量的不断增加和炎症水平的升高,肌肽作用不足以抑制病理改变及抑郁症疾病进展。

GDF-15 表达水平可因氧化应激和炎症增加而显著增加^[9];此外,其还可能通过在血管壁中产生氧化应激而导致内皮功能障碍,内皮功能障碍在抑郁症的发病机制中发挥着重要作用^[10]。Zang 等^[11]研究发现,GDF-15 可能通过炎症、氧化应激和内皮功能障碍等作用参与影响脑卒中后抑郁的途径。Peng 等^[12]研究显示,有自杀意念的抑郁症患者血清 GDF-15 水平高于无自杀意念患者。本研究结果显示,GDF-15 水平与抑郁症严重程度呈正相关。分析认为病情较重的抑郁症患者炎症水平较高,氧化应激作用和内皮功能障碍程度增加,血清 GDF-15 水平随之增加并可能进一步引发级联反应,促使患者病情加重。

sTREM2 与各种神经疾病相关,其在阿尔茨海默病(AD)小胶质细胞的吞噬功能和神经炎症调节中发挥重要作用^[13]。本研究抑郁症患者血清 sTREM2 水平低于健康人群,与 Teipel 等^[5]研究脑脊液中 sTREM2 的表达趋势一致。且血清 sTREM2 水平与抑郁症疾病进展程度呈负相关。基于上述研究推测可能与 sTREM2 参与小胶质细胞吞噬功能及神经炎症调节有关。

本研究显示血清肌肽、GDF-15、sTREM2 联合诊断的 AUC 和特异度均高于单指标检测,这表明联合诊断的临床应用价值更高,更有利于提高诊断准确度。

综上所述,血清肌肽、GDF-15、sTREM2 联合检测可作为抑郁症诊断和病情评估的参考指标,作为辅助指标用于临床检测。但各指标参与抑郁症疾病的具体机制有待进一步明确和验证。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 严焕然:实施研究、文章撰写;许冬琴:数据采集、数据分析;陈晶:统计分析、材料支持

参 考 文 献

- [1] MONROE S M, HARKNESS K L. Major depression and its recurrences: Life course matters[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2022, 18:329-357.
- [2] 郑春美,蒋海潮,彭玲,等.抑郁症患者药物治疗态度和依从性的影响因素研究[J]. *浙江医学*, 2022, 44(2):145-149.
- [3] ALI-SISTO T, TOLMUNEN T, KRAAV S L, et al. Serum levels of carnosine may be associated with the duration of MDD episodes[J]. *J Affect Disord*, 2023, 320:647-655.
- [4] MASTROBATTISTA E, LENZE E J, REYNOLDS C F, et al. Late-life depression is associated with increased levels of GDF-15, a pro-aging mitokine[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2023, 31(1):1-9.
- [5] TEIPEL S, BRUNO D, PLASKA C R, et al. Association of CSF sTREM2, a marker of microglia activation, with cholinergic basal forebrain volume in major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2021, 293:429-434.
- [6] Khoury B, Kogan C, Daouk S. International classification of diseases 11th edition (ICD-11)[J]. *Edu Tech Res Dev*, 2017, 1(1):32-76.
- [7] SPAAS J, FRANSSEN W M A, KEYTSMAN C, et al. Carnosine quenches the reactive carbonyl acrolein in the central nervous system and attenuates autoimmune neuroinflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):255.
- [8] CARUSO G, FRESTA C G, GRASSO M, et al. Inflammation as the common biological link between depression and cardiovascular diseases: can carnosine exert a protective role[J]? *Curr Med Chem*, 2020, 27(11):1782-1800.
- [9] LI Y, MEI T, SUN T, et al. Altered circulating GDF-15 level predicts sex hormone imbalance in males with major depressive disorder[J]. *BMC Psychiatry*, 2023, 23(1):28.
- [10] LU X, DUAN J, CHENG Q, et al. The association between serum growth differentiation factor-15 and 3-month depression after acute ischemic stroke[J]. *J Affect Disord*, 2020, 260:695-702.
- [11] ZANG Y, ZHU Z, XIE Y, et al. Serum growth differentiation factor 15 levels are associated with depression after ischemic stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(1):e022607.
- [12] PENG R, LI D, MEI S Q, et al. The association among serum growth differentiation factor 15 level and suicidal ideation is dependent on testosterone deficiency in depressive patients[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:2723-2730.
- [13] VAN Lengerich B, ZHAN L, XIA D, et al. A TREM2-activating antibody with a blood-brain barrier transport vehicle enhances microglial metabolism in Alzheimer's disease models[J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(3):416-429.

收稿日期:2024-01-12

(本文编辑:孙海儿)