·临床研究·

晚发性抑郁症患者血清 miR-181c-3p、CCN1 水平与抑郁程度、认知功能的相关性

张倩，张秀红，张金霞

【摘要】目的　探讨晚发性抑郁症（LLD）患者血清 miR-181c-3p、富半胱氨酸蛋白 61（CCN1）水平与抑郁程度、认知功能的相关性。**方法**　本研究为回顾性观察性研究。纳入 2025 年 1—8 月杭州市中医院收治的 80 例 LLD 患者为研究对象。采用酶联免疫吸附法检测血清 miR-181c-3p、CCN1 水平，采用 24 项汉密尔顿抑郁量表评估抑郁程度，采用简易精神状态检查量表、蒙特利尔认知评估量表评估认知功能。Spearman 相关性分析法分析 LLD 患者 miR-181c-3p、CCN1 与抑郁程度、认知功能的关系，绘制受试者工作特征曲线（ROC）评估预测效能。**结果**　不同抑郁程度 LLD 患者 miR-181c-3p、CCN1 水平差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$），其中重度抑郁组水平最高（均 $P < 0.05$）。Spearman 相关性分析显示，LLD 患者血清 miR-181c-3p、CCN1 水平与抑郁程度均呈正相关（r=0.659、0.725，均 $P < 0.05$）。ROC 曲线结果显示，血清 miR-181c-3p、CCN1 联合预测 LLD 患者重度抑郁的敏感度、曲线下面积（*AUC*）均高于 miR-181c-3p、CCN1 单独预测。不同认知功能 LLD 患者 miR-181c-3p、CCN1 水平差异有统计学意义（均 $P < 0.05$），认知功能正常组水平最低（均 $P < 0.05$）。Spearman 相关性分析显示，LLD 患者血清 miR-181c-3p、CCN1 水平与认知功能障碍均呈正相关（r=0.773、0.789，均 $P < 0.05$）。ROC 曲线结果显示，血清 miR-181c-3p、CCN1 联合预测 LLD 患者重度认知障碍的敏感度、*AUC* 均高于单独预测。**结论**　LLD 患者血清 miR-181c-3p、CCN1 水平与抑郁程度及认知功能密切相关，联合检测在预测重度抑郁、重度认知障碍方面具有显著优势。

【关键词】　晚发性抑郁症；抑郁程度；认知功能；miR-181c-3p；富半胱氨酸蛋白 61

DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.04.006

【中图分类号】　R749　**【文献标志码】**　A　**【文章编号】**　1671-0800(2026)04-0367-05

晚发性抑郁症（late-life depression，LLD）指首次抑郁发作年龄＞ 60 岁的抑郁症患者。与早发性抑郁症相比，LLD 除典型的情感障碍外，常伴随认知功能障碍，如执行力下降、记忆力减退、信息处理速度减慢等[1]。研究表明，LLD 不仅是情绪障碍问题，还可能增加神经退行性疾病发病风险，部分患者甚至发展为痴呆[2-3]。深入探索 LLD 生物学机制，尤其是寻找能够预测认知功能损害的分子标志物，对 LLD 早期干预和个体化治疗具有重要意义。近年来，微小 RNA（miRNA）在精神疾病研究领域受到广泛关注，miRNA-181c-3p 作为 miRNA 家族成员，主要通过靶向调控下游基因参与神经细胞增殖、分化及突触可塑性过程，在神经炎症反应和应激性情绪障碍中发挥重要作用[4-5]。研究显示，miRNA-181c-3p 在抑郁症患者外周血中表达异常，可能通过调控炎症因子释放及 5-羟色胺转运体（serotonin transporter，SERT）功能影响抑郁表型[6]。富半胱氨酸蛋白 61（cysteine-rich protein 61，CCN1）参与细胞黏附、血管生成及神经修复等生物学过程，在中枢神经系统中通过调节脑源性神经营养因子表达及小胶质细胞活化状态，影响神经可塑性和炎症反应[7-8]。研究显示，CCN1 在抑郁症动物模型的海马组织中表达下调，且其水平与抑郁样行为改善、认知功能减退密切相关，提示其可能在抑郁症的“抑郁-认识损害”共病机制中扮演关键角色[9]。因此，本研究拟通过检测 LLD 患者血清 miRNA-181c-3p、CCN1 水平，分析二者与抑郁程度、认知功能的相关性，为揭示 LLD 分子机制及开发新型治疗靶点提供循证依据，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　本研究为回顾性观察性研究。纳入

基金项目：　杭州市医药卫生科技项目（A20250397）

作者单位：　310000 杭州，杭州市中医院（张倩，张秀红）；杭州市丁桥医院（张金霞）

通信作者：　张金霞，Email：846377005@qq.com

2025 年 1—8 月杭州市中医院收治的 80 例 LLD 患者为研究对象。纳入标准：(1) 符合《精神疾病诊断与统计手册（第五版）》[10]中抑郁症相关诊断标准，且首次发病年龄≥60 岁；(2) 24 项汉密尔顿抑郁量表（HAMD-24）[11]≥17 分；(3) 小学以上文化程度，且依从性良好。排除标准：(1) 合并双相情感障碍、精神分裂症等其他精神疾病；(2) 合并器质性脑病或帕金森病、阿尔茨海默病等严重神经系统疾病；(3) 合并恶性肿瘤、肝肾功能衰竭等严重躯体疾病；(4) 近 3 个月内服用过抗抑郁药以外的精神类药物。本研究获得杭州市中医院科研伦理委员会批准（2025KLL163），所有研究者均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　血清 miR-181c-3p、CCN1 水平检测　入院 24 h 内采集空腹外周静脉血 6 ml。取 3 ml 标本置于无 RNA 酶采血管，室温凝聚 30 min 后离心、分离血清；向分离后的血清样本中加入 RNA 提取试剂，提取总 RNA，并对提取的 RNA 进行反转录；采用 miR-181c-3p 特异性 ELISA 试剂盒（美国 Care Fusion 公司）检测 miR-181c-3p 水平。剩余 3 ml 样本置于无菌抗凝管中，离心后去除沉淀，采用 CCN1 ELISA Kit 试剂盒检测 CCN1 水平，试验所用试剂盒购自上海酶连生物科技有限公司。

1.2.2　临床分组　依据 HAMD-24 评估抑郁程度。入院当日，采用 HAMD-24 评估患者抑郁状态。HAMD-24 由 24 个条目组成，其中 15 个条目采用 Likert 0 ～ 4 分 5 级评分法评定，9 个条目采用 Likert 0 ～ 2 分 3 级评分法评定，分值区间 0 ～ 78 分。将 HAMD-24 评分＜ 20 分的患者纳入轻度抑郁组，20 ～ 34 分的患者纳入中度抑郁组，≥35 分的患者纳入重度抑郁组。依据简易精神状态检查量表（MMSE）[12]、蒙特利尔认知评估量表（MoCA）[13]评估认知功能。首先采用 MMSE 评估认知功能：包含定向力、记忆力、注意力与计算力、回忆能力及语言能力 5 个维度，分值区间 0 ～ 30 分，将 MMSE 评分≤26 分定义为存在认知障碍。进一步采用 MoCA 评估认知功能障碍程度：包括视空间与执行能力、语言、注意力、抽象思维、命名、定向力、延迟记忆及瞬时记忆 8 个分量表，总分值区间 0 ～ 30 分。MoCA 评分 18 ～ 25 分提示轻度认知障碍，10 ～ 17 分提示中度认知障碍，＜ 10 分提示重度认知障碍，分别纳入轻度认知障碍组、中度认知障碍组、重度认知障碍组，＞ 25 分纳入认知功能正常组。

1.3　统计方法　采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据。计量资料以均数±标准差描述，采用 t 检验和重复测量方差分析；Spearman 相关性分析法评估相关性；受试者工作特征（ROC）曲线评估预测效能。P＜ 0.05 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　不同抑郁程度 LLD 患者血清 miR-181c-3p、CCN1 水平比较　根据 HAMD-24 评分，分为轻度抑郁 28 例，中度抑郁 40 例，重度抑郁 12 例。不同抑郁程度 LLD 患者 miR-181c-3p、CCN1 水平差异均有统计学意义（均 P＜ 0.05），重度抑郁组水平最高（均 P＜ 0.05），见表 1。

2.2　LLD 患者血清 miR-181c-3p、CCN1 水平与抑郁程度的相关性　Spearman 相关性分析显示，LLD 患者血清 miR-181c-3p、CCN1 水平与抑郁程度均呈正相关（r=0.659、0.725，均 P＜ 0.05），见图 1。

2.3　血清 miR-181c-3p、CCN1 水平预测 LLD 患者抑郁程度的效能　ROC 曲线结果显示，血清 miR-181c-3p、CCN1 联合预测 LLD 患者重度抑郁的敏感性、曲线下面积（AUC）分别为 89.50%、0.889，均高于 miR-181c-3p（82.00%、0.822）、CCN1（80.50%、0.815）单独预测，见图 2。

2.4　不同认知功能 LLD 患者血清 miR-181c-3p、CCN1 水平比较　根据 MMSE、MoCA 评分，分为认知功能正常 10 例，轻度认知功能障碍 38 例，中度认知功能障碍 22 例，重度认知功能障碍 10 例。不同认知功能 LLD 患者 miR-181c-3p、CCN1 水平均差异有统计学意义（均 P＜ 0.05），认知功能正常组水

表 1　不同抑郁程度 LLD 患者血清 miR-181c-3p、CCN1 水平比较

组别	例数	miR-181c-3p（nmol/L）	CCN1（g/L）
轻度抑郁组	28	1.50±0.28	1.20±0.30
中度抑郁组	40	2.33±0.35[a]	2.07±0.41[a]
重度抑郁组	12	3.02±0.42[ab]	2.98±0.45[ab]
F 值		96.77	99.13
P 值		＜ 0.05	＜ 0.05

注：与轻度抑郁组比较，aP＜ 0.05；与中度抑郁组比较，bP＜ 0.05。CCN1 为富半胱氨酸蛋白 61，LLD 为晚发性抑郁

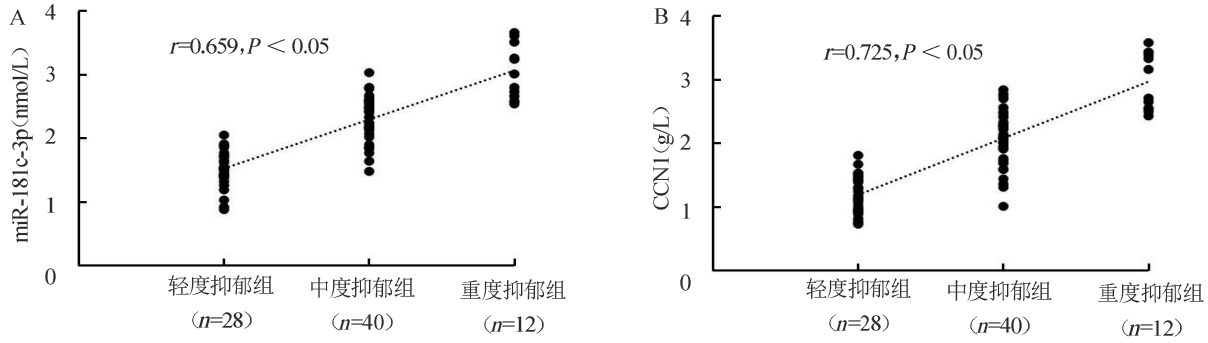
平最低（均 $P < 0.05$），见表 2。

2.5　LLD 患者血清 miR-181c-3p、CCN1 水平与认知功能的相关性　Spearman 相关性分析显示，LLD 患者血清 miR-181c-3p、CCN1 水平与认知功能障碍均呈正性相关（r=0.773、0.789，均 $P < 0.05$），见图 3。

2.6　血清 miR-181c-3p、CCN1 水平预测 LLD 患者认知功能的效能　ROC 曲线结果显示，血清 miR-181c-3p、CCN1 联合预测 LLD 患者重度认知障碍的敏感性、*AUC* 分别为 88.90%、0.882，均高于 miR-181c-3p（81.50%、0.822）、CCN1（81.80%、0.817）单独预测，见图 4。

3　讨论

本研究结果显示，LLD 患者血清 miR-181c-3p 水平与抑郁程度呈显著正性相关（r=0.659），其中重度抑郁症患者 miR-181c-3p 水平最高。从生物学机制来看，miR-181c-3p 可能通过多种途径参与并加重抑郁进程。一方面，miR-181c-3p 可靶向调控炎症相关基因。既往研究发现，miR-181c-3p 过表达可促进白介素-6、肿瘤坏死因子-α等促炎因子的释放，还可抑制转化生长因子-β1 等抗炎因子的表达 [14]。而在 LLD 患者中，神经炎症本就处于异常激活状态，随着



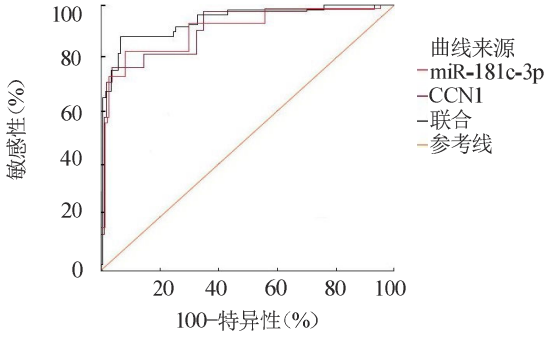
注：LLD 为晚发性抑郁，CCN1 为富半胱氨酸蛋白 61

图 1　LLD 患者血清 miR-181c-3p、CCN1 水平与抑郁程度的相关性

表 2　不同认知功能 LLD 患者血清 miR-181c-3p、CCN1 水平比较

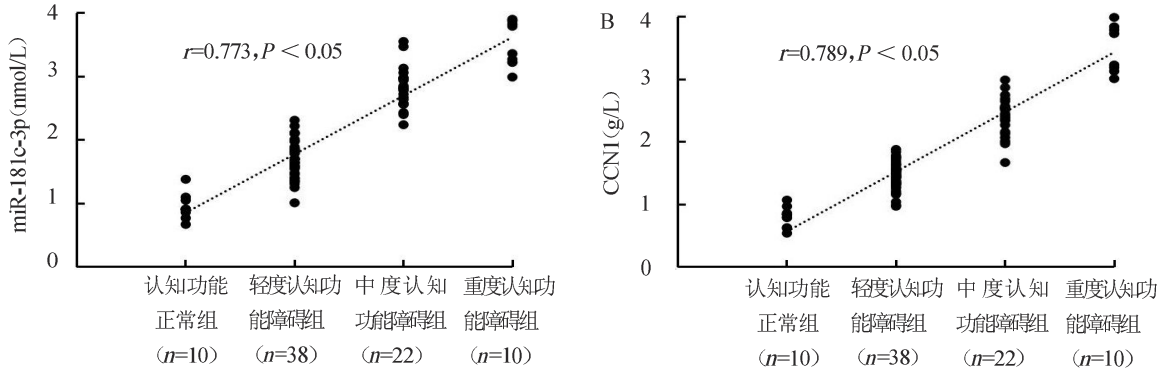
组别	例数	miR-181c-3p（nmol/L）	CCN1（g/L）
认知功能正常组	10	0.95±0.20	0.80±0.16
轻度认知障碍组	38	1.70±0.28[a]	1.45±0.22[a]
中度认知障碍组	22	2.82±0.32[ab]	2.40±0.31[ab]
重度认知障碍组	10	3.53±0.40[abc]	3.63±0.45[abc]
F 值		188.62	238.66
P 值		< 0.05	< 0.05

注：与认知功能正常组比较，aP < 0.05；与轻度认知障碍组比较，bP < 0.05；与中度认知障碍组比较，cP < 0.05。LLD 为晚发性抑郁，CCN1 为富半胱氨酸蛋白 61



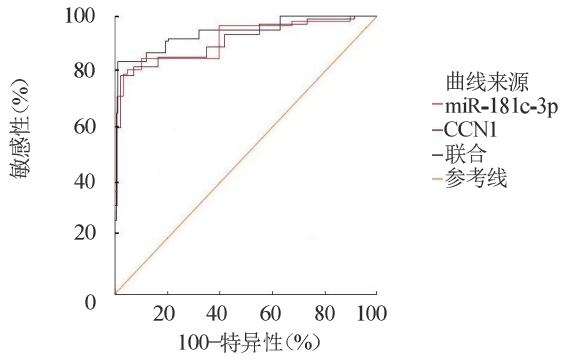
注：LLD 为晚发性抑郁，CCN1 为富半胱氨酸蛋白 61

图 2　血清 miR-181c-3p、CCN1 水平预测 LLD 患者抑郁程度的 ROC 曲线



注：LLD 为晚发性抑郁，CCN1 为富半胱氨酸蛋白 61

图 3　LLD 患者血清 miR-181c-3p、CCN1 水平与认知功能的相关性



注：LLD 为晚发性抑郁，CCN1 为富半胱氨酸蛋白 61

图 4 血清 miR-181c-3p、CCN1 水平预测 LLD 患者认知功能的 ROC 曲线

miR-181c-3p 的升高，炎症反应进一步失控，过量的炎症因子持续攻击大脑中前额叶皮质、海马体等情绪调控区域，从而损伤神经元、改善突触可塑性，加重 LLD 患者情绪低落、兴趣减退等核心抑郁症状；另一方面，miR-181c-3p 对神经递质系统也有重要影响。miR-181c-3p 可直接作用于 SERT 基因，抑制其表达。SERT 作为关键的神经递质，其表达受到抑制后，5-羟色胺的再摄取过程被打乱，无法有效激活下游的情绪调节通路[15-16]。对于 LLD 患者来说，神经递质系统功能随年龄增长而逐渐衰退，miR-181c-3p 过表达进一步削弱神经递质对情绪的正向调节作用，促使抑郁程度不断加深。本研究结果显示，CCN1 水平与 LLD 患者抑郁程度亦呈正性相关（r=0.725），且重度抑郁组水平最高。CCN1 作为多功能细胞外基质蛋白，在正常生理状态下，可促进海马神经元的增殖、突触形成。但在 LLD 患者的病理状态下，CCN1 功能可发生异常改变。高水平的 CCN1 可激活 Toll 样受体 4 信号通路，促使小胶质细胞由静息状态转变为过度活化的促炎表型，大量释放促炎因子，这些促炎因子一方面直接干扰神经元的正常代谢和功能；另一面通过抑制神经发生，阻碍受损神经的修复和再生，打破神经重塑性修复与炎症损伤之间的平衡，从而不断加重抑郁症状[17]。从 HPA 轴调控角度分析，CCN1 可与糖皮质激素反应元件结合，增强促肾上腺皮质激素释放激素基因转录活性，间接促进皮质醇分泌。高皮质醇状态不仅直接抑制海马神经元的功能，降低其对神经递质的反应性，还可干扰 SERT 的正常功能，形成高皮质醇-低神经递质-抑郁症状加重的恶性循环。进一步通过 ROC 曲线分析发现，血清 miR-181c-3p、CCN1 联合预测 LLD 患者重度抑郁的敏感度、*AUC* 均高于 miR-181c-3p、CCN1 单独预测，这一结果可能是由于二者在 LLD 病理过程中调控通路的互补性。miR-181c-3p 被认为与神经炎症及神经递质相关通路的异常调控密切相关，可能参与抑郁症状的发生发展过程；而 CCN1 则与神经可塑性调节及应激相关的 HPA 轴功能异常存在关联[18-19]。联合检测上述指标有助于从炎症、神经递质调控、神经可塑性及应激反应等多个关键通路层面，综合反映抑郁症的潜在病理状态，从而为临床识别重度 LLD 高风险人群提供参考。

本研究结果显示，LLD 患者 miR-181c-3p 水平与认知功能障碍呈正性相关（r=0.773），其中认知功能正常组 miR-181c-3p 水平最低。从分子层面来看，miR-181c-3p 对 LLD 患者认知功能的影响主要体现在对突触功能、tau 蛋白代谢的调控。miR-181c-3p 可靶向抑制突触后致密蛋白 95、突触素等关键突触蛋白的表达，破坏突触形成的传递过程[20]。miR-181c-3p 水平升高后，可降低前额叶皮层、海马等与认知密切相关脑区的突触密度，神经元之间的信息传递受阻将直接影响记忆编码、信息处理等认知功能。动物实验研究显示，miR-181c-3p 能够抑制 tau 蛋白磷酸酶表达，减弱对 tau 蛋白的去磷酸化作用，进一步导致异常磷酸化的 tau 蛋白在神经元内大量聚集[21]。LLD 患者本身年龄偏高，tau 蛋白代谢存在一定程度的减缓趋势，miR-181c-3p 水平升高进一步加速 tau 蛋白的异常磷酸化过程，干扰神经元的物质运输和信号传导，诱发执行功能障碍、延迟记忆损害等症状。本研究亦发现，CCN1 水平与 LLD 患者的认知功能障碍密切相关（r=0.789），且认知功能正常组 CCN1 最低。正常生理状态下，CCN1 与血管内皮生长因子协同维持脑血管的正常结构和功能，当 CCN1 异常升高时，会诱导血管内皮细胞过度增殖，导致微血管网络结构紊乱。尤其是前额叶皮质、海马等对认知功能至关重要的脑区，一旦出现血液低灌注，神经元无法获得充足的氧气和营养物质，直接降低认知功能。此外，CCN1 对血脑屏障的完整性具有强破坏作用。而血脑屏障是维持大脑内环境稳定的重要结构，正常情况下可阻挡外周循环中的炎症因子、代谢废物等有害物质进入脑实质。CCN1 水平升高后，加速血脑屏障破坏，外周有害物质透过

受损的血脑屏障侵入脑实质，损害神经元，形成高 CCN1-血脑屏障损伤-认知恶化的恶性循环[22-23]。进一步通过 ROC 曲线分析发现，血清 miR-181c-3p、CCN1 联合检测对 LLD 患者重度认知障碍具有较高的预测效能，其敏感度、*AUC* 均高于 miR-181c-3p、CCN1 单独预测。这一结果提示，miR-181c-3p 与 CCN1 可能反映 LLD 不同病理维度的互补信息，如分别参与神经炎症调控、星形胶质细胞应激反应，但二者在分子机制尚是否存在相互作用或共响应，尚需通过基因干预、通路分析等实验进一步验证。

综上所述，LLD 患者血清 miR-181c-3p、CCN1 水平与抑郁程度及认知功能密切相关，且联合检测在预测重度抑郁、重度认知障碍方面具有显著优势。本研究为揭示 LLD 分子机制及开发新型治疗靶点提供了循证依据，但亦存在一定局限性，如样本量相对较少且为单中心研究，未来需进一步开展大样本、多中心的研究进行验证和深入探索。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　张倩：实验操作，论文撰写；张秀红，张金霞：数据整理，统计学分析，研究指导，论文修改，经费支持

参　考　文　献

[1] Elser H, Horváth-Puhó E, Gradus J L, et al. Association of early-, middle-, and late-life depression with incident dementia in a Danish cohort[J]. JAMA Neurol, 2023, 80(9): 949-958.

[2] 郑吉锋,冯彩琴.晚发性抑郁症患者抑郁程度与多导睡眠参数及疲劳水平的相关性[J].中华全科医学杂志,2024,22(8):1347-1349, 1419.

[3] 刘岩,刘传宏,刘艳霞,等.CYP2 D6 基因多态性对氟西汀治疗老年抑郁症患者效果的影响[J].中国临床保健杂志,2023,26(1): 61-65.

[4] Tsermpini E E, Kalogirou C I, Kyriakopoulos G C, et al. miRNAs as potential diagnostic biomarkers and pharmacogenomic indicators in psychiatric disorders[J]. Pharmacogenomics J, 2022, 22(4): 211-222.

[5] Singh S, Henderson J, Patil M, et al. microRNA-181c-5p modulates phagocytosis efficiency in bone marrow-derived macrophages[J]. Inflamm Res, 2022, 71(3): 321-330.

[6] Kaurani L. Clinical insights into microRNAs in depression: Bridging molecular discoveries and therapeutic potential[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(5): 2866.

[7] Li Z Z, Song Y F, Lin Z, et al. Hypoxia-initiated Cysteine-rich protein 61 secretion promotes chemoresistance of acute B lymphoblastic leukemia cells[J]. Am J Cancer Res, 2024, 14(7): 3388-3403.

[8] Shi P C, Lin Z, Song Y F, et al. Chemotherapy-initiated cysteine-rich protein 61 decreases acute B-lymphoblastic leukemia chemosensitivity[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2024, 150(3): 159.

[9] Mamdouh Shoeib S, Elwy Abdeldaim D, Samir Mashal S, et al. The ratio of cysteine-rich angiogenic inducer 61 to microRNA-155 expression as a preeclampsia diagnostic marker and predictor of its severity[J]. Rep Biochem Mol Biol, 2023, 12(2): 332-339.

[10] Vanwoerden S, Stepp S D. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, alternative model conceptualization of borderline personality disorder: A review of the evidence[J]. Personal Disord, 2022, 13(4): 402-406.

[11] Wang H L, Jia M R. Analysis of thyroid function and related factors in narcolepsy patients[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 18494.

[12] Bukhbinder A S, Hinojosa M, Harris K, et al. Population-based mini-mental state examination norms in adults of Mexican heritage in the Cameron County hispanic cohort[J]. J Alzheimers Dis, 2023, 92(4): 1323-1339.

[13] Fasnacht J S, Wueest A S, Berres M, et al. Conversion between the Montreal cognitive assessment and the mini-mental status examination[J]. J Am Geriatr Soc, 2023, 71(3): 869-879.

[14] Goudarzi R, Zamanian G, Seyyedian Z, et al. Beneficial effects of arthrocen on neuroinflammation and behavior like depression in stroke in a murine model[J]. Food Sci Nutr, 2023, 11(1): 527-534.

[15] Ogata H, Higasa K, Kageyama Y, et al. Relationship between circulating mitochondrial DNA and microRNA in patients with major depression[J]. J Affect Disord, 2023, 339: 538-546.

[16] Martinez B, Peplow P V. microRNAs as potential diagnostic biomarkers for bipolar disorder[J]. Neural Regen Res, 2025, 20(6): 1681-1695.

[17] Roy M E, Veilleux C, Paquin A, et al. Transcriptional regulation of CYR61 and CTGF by LM98: A synthetic YAP-TEAD inhibitor that targets in-vitro vasculogenic mimicry in glioblastoma cells[J]. Anticancer Drugs, 2024, 35(8): 709-719.

[18] Gündel B, Liu X Y, Pfützenreuter A, et al. The crosstalk analysis between mPSCs and Panc1 cells identifies CCN1 as a positive regulator of gemcitabine sensitivity in pancreatic cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(17): 9369.

[19] Dong Y T, Zhou X H, Zhang N. CCN1 inhibition affects the function of endothelial progenitor cells under high-glucose condition[J]. Adv Clin Exp Med, 2024, 33(6): 619-631.

[20] Akiyoshi K, Boersma G J, Johnson M D, et al. Role of miR-181c in Diet-induced obesity through regulation of lipid synthesis in liver[J]. PLoS One, 2021, 16(12): e0256973.

[21] Martinez B, Peplow P V. microRNAs in mouse and rat models of experimental epilepsy and potential therapeutic targets[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(10): 2108-2118.

[22] Hu K S, Xie L M, Wu W J, et al. CYR61 acts as an intracellular microtubule-associated protein and coordinates mitotic progression *via* PLK1-FBW7 pathway[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(8): 3140-3155.

[23] Hutchenreuther J, Nguyen J, Quesnel K, et al. Cancer-associated fibroblast-specific expression of the matricellular protein CCN1 coordinates neovascularization and stroma deposition in melanoma metastasis[J]. Cancer Res Commun, 2024, 4(2): 556-570.

收稿日期：2025-10-30

（本文编辑：吴迪汉）