

惊恐障碍患者血清 VGF 水平的对照研究

朱益丰¹, 陈素珍^{2,3}, 袁勇贵^{2,3}

(1. 张家港市第四人民医院精神科, 江苏 张家港 215600;

2. 东南大学医学院心身医学研究所, 江苏 南京 210029;

3. 东南大学附属中大医院心理精神科, 江苏 南京 210029)

摘要:目的 探讨惊恐障碍患者血清 VGF 水平的变化, 分析其与疾病临床症状的关系及其对惊恐障碍的辅助诊断价值。方法 选择东南大学附属中大医院心理精神科 2015 年 4 月~2016 年 8 月住院的惊恐障碍患者 30 例作为研究对象, 设为惊恐障碍组。另选同期东南大学附属中大医院体检中心的健康体检者 30 例设为对照组。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测血清 VGF 蛋白水平, 同时采用惊恐障碍严重程度量表(PDSS)、汉密尔顿焦虑量表(HARS)对所有研究对象进行评估; 采用 Spearman 相关分析对血清 VGF 水平与焦虑评分、惊恐症状严重程度进行相关性分析, 并使用受试者工作特征(ROC)曲线评价 VGF 辅助诊断惊恐障碍的价值。结果 惊恐障碍组血清 VGF 水平为(874.16±42.84)pg/ml, 低于对照组的(1041.47±53.74)pg/ml, 差异有统计学意义($P<0.05$)。相关分析未发现血清 VGF 水平与惊恐障碍的严重程度、HARS 得分等临床变量之间存在相关性($P>0.05$)。ROC 分析显示, 血清 VGF 辅助诊断惊恐障碍的阈值(cut-off)为 972.19 pg/ml, 对应的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.999, 特异性为 96.70%, 敏感性达 100.00%。结论 血清 VGF 水平在惊恐障碍患者中显著降低, 具有辅助诊断惊恐障碍的价值。

关键词: 惊恐障碍; VGF; 辅助诊断

中图分类号: R749.7

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2019.24.018

文章编号: 1006-1959(2019)24-0057-03

Controlled Study of Serum VGF Levels in Patients with Panic Disorder

ZHU Yi-feng¹, CHEN Su-zhen^{2,3}, YUAN Yong-gui^{2,3}

(1. Department of Psychiatry, Zhangjiagang Fourth People's Hospital, Zhangjiagang 215600, Jiangsu, China;

2. Institute of Psychosomatic Medicine, School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210029, Jiangsu, China;

3. Department of Psychology and Psychiatry, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of serum VGF levels in patients with panic disorder, and to analyze its relationship with clinical symptoms of the disease and its auxiliary diagnostic value for panic disorder. Methods 30 patients with panic disorder who were hospitalized from April 2015 to August 2016 in the Department of Psychology and Psychiatry of Zhongda Hospital affiliated to Southeast University were selected as the research objects and set as panic disorder group. In the same period, 30 healthy medical examiners from the Medical Center of Zhongda Hospital of Southeast University were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum VGF protein levels, while panic disorder severity scale (PDSS) and Hamilton anxiety scale (HARS) were used to evaluate all subjects. Spearman correlation analysis was used to determine serum VGF levels and Correlation analysis was performed on anxiety score and panic symptoms severity, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of VGF in diagnosing panic disorders. Results The level of serum VGF in panic disorder group was (874.16 ± 42.84) pg/ml, which was lower than that in the control group (1041.47 ± 53.74) pg/ml, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Correlation analysis found no correlation between serum VGF levels and clinical variables such as the severity of panic disorder and HARS score ($P>0.05$). ROC analysis showed that the (cut-off) threshold of serum VGF for diagnosis of panic disorder was 972.19 pg/ml, the area under the corresponding ROC curve (AUC) was 0.999, the specificity was 96.70%, and the sensitivity was 100.00%. Conclusion Serum VGF level is significantly reduced in patients with panic disorder, which has the value of assisting the diagnosis of panic disorder.

Key words: Panic disorder; VGF; Auxiliary diagnosis

惊恐障碍(panic disorder)是以反复出现显著的心悸、出汗、震颤等自主神经症状, 伴以强烈的濒死感或失控感, 害怕产生不幸后果的惊恐发作为特征的一种常见的急性焦虑障碍。近年, 一项包括 25 个高、中、低收入国家 142949 名年龄在 18 岁以上参与者的调查研究显示^[1], 惊恐障碍跨国家的终生患病率约为 1.7%, 中位发病年龄为 32 岁。患者常因惊恐发作反复就诊于急诊科、心内科或呼吸科, 反复行心电图、心脏彩超、胸部 CT、头颅 MRI 及心梗组套、电解质等检查, 甚至于冠脉造影, 占据了大量的医疗资源, 给患者带来巨大经济负担的同时也严重影响其社会功能与

生活质量。既往研究认为, 惊恐障碍是一种多因素的疾病, 其发病原因涉及生理、心理和社会等多方面因素^[2]。然而, 时至今日其确切的发病机制仍未明确, 临床上仍需依据症状学标准进行诊断。近年来, 大量研究表明蛋白质在精神疾病的发生发展过程中具有重要的作用, 通过血清相关蛋白水平的检测对精神疾病的诊断和病情评估具有重要意义。有研究发现 VGF 蛋白可能与抑郁症的发病机制有关, 血清 VGF 蛋白的水平更是具有辅助诊断和鉴别诊断单相抑郁和双相抑郁的潜能^[3,4]。血清 VGF 是否同样有助于惊恐障碍的诊断, 目前国内外相关研究报道罕见。本研究采取病例对照研究的方法比较惊恐障碍患者血清 VGF 水平与健康人群是否存在差异, 并分析惊恐障碍患者血清 VGF 水平的变化与其惊恐、焦虑症状严重程度等临床变量是否存在相关性及其是否有助于惊恐障碍的临床诊断, 现报道如下。

基金项目: 国家重点研发计划项目(编号: 2016YFC1306700)

作者简介: 朱益丰(1973.1-), 男, 江苏江阴人, 本科, 副主任医师, 主要从事精神疾病生物标记物研究

通讯作者: 陈素珍(1984.2-), 女, 江苏南京人, 博士研究生, 主治医师, 主要从事精神疾病生物标记物研究

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择东南大学附属中大医院心理精神科 2015 年 4 月~2016 年 8 月住院的惊恐障碍患者 30 例作为研究对象,设为惊恐障碍组。纳入标准:①年龄 18~60 岁;②符合《精神障碍诊断与统计手册》第四版^[6]惊恐障碍的诊断标准;③入组前未服用过抗抑郁药、抗精神病药等精神类药物或至少停药 2 周以上,无电休克及重复经颅磁刺激治疗史。排除标准:①合并精神发育迟滞、癫痫、脑炎等脑器质性疾病或其他神经系统疾病;②免疫及内分泌代谢障碍等严重系统性疾病及恶性肿瘤等严重疾病;③有药物、酒精、烟草或精神活性物质滥用或依赖史;④妊娠或哺乳期妇女;⑤实验室及辅助检查发现明显异常。另选择同期东南大学附属中大医院体检中心的健康体检者 30 例设为对照组。入组标准:①年龄 18~60 岁;②无现患精神疾病及精神疾病史;③无精神疾病家族史。排除标准同惊恐障碍组。本研究经东南大学附属中大医院伦理委员会批准,向所有研究参与者详细描述该研究后获得书面知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床评估 入组后采用汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS)对惊恐障碍组及对照组的焦虑症状进行评估,由高年资精神科医师完成;同时由两组研究对象本人采用惊恐障碍严重程度量表(Panic Disorder Severity Scale, PDSS)对自身惊恐症状严重程度进行评估。

1.2.2 标本采集与血清 VGF 检测 所有研究对象均于入组次日晨 6:30~8:00 抽取空腹肘静脉血 5 ml,置于促凝管中室温静置分层后,以 3500 r/min 离心 10 min,吸取上层血清分装,置于 -80℃ 冰箱储存待检。采用酶联免疫吸附法检测血清 VGF 蛋白水平的表达,VGF ELISA 试剂盒购自加拿大 Hermes Criterion Biotechnology(HCB)公司,其检测浓度范围为 35~2400 pg/ml。所有操作严格参照试剂盒说明书进行。在酶联免疫检测仪上进行血清 VGF 浓度检测,建立 VGF 校正曲线并进行浓度分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的采用非参数检验;计数资料以(*n*)表示,采用 χ^2 检验。惊恐障碍患者血清 VGF 水平与其焦虑评分及惊恐障碍严重程度进行 Spearman 相关分析;采用受试者操作曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析血清 VGF 对惊恐障碍组与对照组的区分能力^[6]。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般状况及临床特征比较 该研究共纳入惊恐障碍组和对照组,各 30 例,两组年龄、性别、婚姻状况、体重指数(body mass index, BMI)及教育年限比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性;惊恐障碍组的 PDSS 和 HARS 评分均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般状况与临床特征比较($n=30, \bar{x}\pm s$)

项目	对照组	惊恐障碍组	统计值	<i>P</i>
年龄(岁)	35.97±9.14	35.47±11.59	<i>t</i> =-0.186	0.853
性别(男/女)	15/15	15/15	$\chi^2=0.000$	1.000
婚姻(未婚/已婚/离异或丧偶)	7/22/2	7/21/2	$\chi^2=0.357$	0.837
BMI(kg/m ²)	23.08±2.95	22.04±3.15	<i>t</i> =-1.326	0.190
教育年限(年)	13.53±3.58	13.23±3.49	<i>t</i> =-0.329	0.744
疾病病程(月)	/	34.23±52.67	/	/
PDSS(分)	0.57±0.73	12.37±5.49	<i>t</i> =11.664	0.000
HARS(分)	0.97±0.93	18.77±6.47	<i>t</i> =14.920	0.000

2.2 两组血清 VGF 蛋白水平比较 惊恐障碍组血清 VGF 浓度为 (874.16±42.84)pg/ml, 低于对照组的 (1041.47±53.74)pg/ml, 差异具有统计学意义 ($t=-13.334$, $P<0.05$),见图 1。

2.3 惊恐障碍组血清 VGF 水平相关因素分析 Spearman 相关分析显示,惊恐障碍组血清 VGF 水平与性别、年龄、BMI、受教育年限、病程及疾病严重程度(PDSS 与 HARS 得分)均无显著相关性($P>0.05$)。

2.4 血清 VGF 对惊恐障碍的诊断效能 ROC 曲线分析结果显示,血清 VGF 辅助诊断惊恐障碍的 cut-off 值为 972.19 pg/ml,对应的 AUC 为 0.999,敏感性为 100.00%,特异性为 96.70%,见图 2。

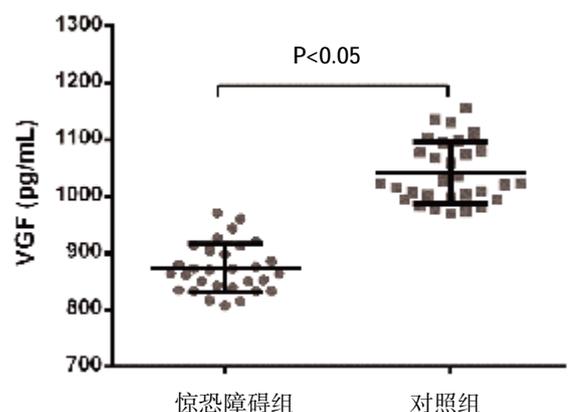


图 1 惊恐障碍组与对照组血清 VGF 水平比较

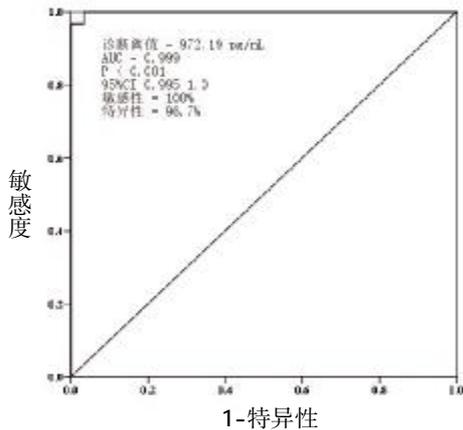


图 2 血清 VGF 对惊恐障碍的 ROC 曲线分析

3 讨论

惊恐障碍和抑郁症均是临床较为常见的精神疾病,但其具体病因及发病机制尚不完全清楚。惊恐障碍因起病急、反复出现、发作不可预测,且多伴有显著的呼吸、消化或心血管等系统症状,甚至强烈的濒死感,临床表现似肺栓塞、心肌梗死、脑缺血发作等内科疾病,极易被误诊为心、脑血管疾病或呼吸系统疾病等,不仅浪费了大量的医疗资源,也加重了患者的经济负担和心理负担,造成患者极大的精神痛苦及功能缺陷。然而,目前国内大多数综合性医院并未设立精神专科,非专科医师对惊恐障碍认识不足、识别率低,尤其是当惊恐障碍与某些疾病的临床症状出现重叠、交互作用时,常常导致病程迁延不愈,影响预后,同时给惊恐障碍的诊断与治疗带来了一定困难。因此,许多研究人员一直致力于阐明惊恐障碍的发病机制,并开发出有助于正确诊断惊恐障碍的方法。

VGF 是一种神经生长因子诱导肽,可被脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 显著诱导^[7],广泛表达在中枢神经系统中^[8],并被证明与抑郁症有关^[9]。Lin P 等^[10]研究显示,VGF 衍生肽 TLQP62 可以上调 BDNF/TrkB/CREB 信号通路。也就是说,VGF 浓度与 BDNF 浓度呈正相关。本研究结果显示,惊恐障碍患者血清 VGF 蛋白浓度较正常人显著降低,与国内曹红子等^[11]研究显示的惊恐障碍患者血浆 BDNF 水平显著低于正常人一致,表明 BDNF 与 VGF 均可能与惊恐障碍的病理生理改变相关。

借助 ROC 曲线分析,本研究进一步探讨了显著变化的血清 VGF 辅助诊断惊恐障碍的可行性,结果显示,利用血清 VGF 蛋白水平可以在很大程度上正确区分惊恐障碍患者和正常人,其特异性为 96.70%,敏感性更是高达 100.00%,因而有可能作为一种辅助诊断惊恐障碍的可量化、简便、易操作的客

观指标而被应用。

此外,本研究还对血清 VGF 与惊恐症状严重程度、焦虑严重程度等临床特征之间是否存在相关性进行了探讨。Spearman 相关分析结果显示,血清 VGF 水平与惊恐障碍患者的年龄、受教育水平、BMI、病程长短及 PDSS、HARS 评分之间均无相关性,表明血清 VGF 蛋白水平不能作为评估惊恐障碍患者疾病严重程度的指标。

综上所述,外周循环中血清 VGF 蛋白水平减少在惊恐障碍的病理生理机制中起着重要的作用,并且在辅助诊断惊恐障碍方面具有可行性,但不能将其水平的变化用于评估惊恐障碍的疾病严重程度。本研究的局限性在于样本量较小、缺乏纵向随访数据,而包含治疗后血清 VGF 水平变化的大样本研究将有助于进一步探讨 VGF 在惊恐障碍中的作用。

参考文献:

- [1]de Jonge P,Roest AM,Lim CC,et al.Cross-national epidemiology of panic disorder and panic attacks in the world mental health surveys[J].*Depress Anxiety*,2016,33(12):1155-1177.
- [2]安婷,王丹,陈琛,等.惊恐障碍病因及诊治研究进展[J].*国际精神病学杂志*,2015(5):68-73.
- [3]Chen S,Jiang H,Hou Z,et al.Higher serum VGF protein levels discriminate bipolar depression from major depressive disorder[J].*J Neurosci Res*,2019,97(5):597-606.
- [4]Jiang H,Chen S,Lu N,et al.Reduced serum VGF levels were reversed by antidepressant treatment in depressed patients [J].*World J Biol Psychiatry*,2017,18(8):586-591.
- [5]Lopez IJ,Frances A,Jones C.Dysthymic disorder: a comparison of DSM-IV and ICD-10 and issues in differential diagnosis [J].*Acta Psychiatr Scand Suppl*,1994(383):12-18.
- [6]Haenisch F,Cooper JD,Reif A,et al.Towards a blood-based diagnostic panel for bipolar disorder[J].*Brain Behav Immun*,2016(52):49-57.
- [7]Alder J,Thakker-Varia S,Bangasser DA,et al.Brain-derived neurotrophic factor-induced gene expression reveals novel actions of VGF in hippocampal synaptic plasticity [J].*J Neurosci*,2003,23(34):10800-10808.
- [8]Lewis JE,Brameld JM,Jethwa PH.Neuroendocrine Role for VGF[J].*Front Endocrinol (Lausanne)*,2015(6):3.
- [9]Thakker-Varia S,Alder J.Neuropeptides in depression: role of VGF[J].*Behav Brain Res*,2009,197(2):262-278.
- [10]Lin P,Wang C,Xu B,et al.The VGF-derived peptide TLQP62 produces antidepressant-like effects in mice via the BDNF/TrkB/CREB signaling pathway [J].*Pharmacol Biochem Behav*,2014(120):140-148.
- [11]曹红子,千永日.惊恐障碍患者病理生理特性与血浆脑源性神经营养因子水平的相关性[J].*延边大学医学学报*,2014,37(3):202-204.

收稿日期:2019-10-14;修回日期:2019-10-25

编辑/肖婷婷