

# 血清BDNF和Ghrelin水平与冠心病介入术后并发抑郁症的关系

余天浩, 李瑜辉, 伍灏堃, 廖文君, 杨瑶琳, 李建云, 陈 森  
(广东省第二人民医院心血管内一科, 广东 广州 510317)

**摘要:**【目的】探讨血清脑源性神经营养因子(BDNF)、胃饥饿素(Ghrelin)水平与冠心病介入术后并发抑郁症的联系。【方法】选择2015年3月至2017年2月我院心内科收治的无抑郁症的冠心病患者142例,经PCI术后,按照汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分标准,患者分为PCI术后合并抑郁患者(HAMD评分 $\geq 7$ 分,抑郁组, $n = 45$ )和PCI术后无抑郁患者(HAMD评分 $< 7$ 分,非抑郁组, $n = 97$ )。比较两组患者PCI术治疗后3d血清中BDNF和Ghrelin水平,同时比较不同抑郁程度患者血清中BDNF和Ghrelin水平,另外分析血清BDNF和Ghrelin水平与HAMD评分的相关性。【结果】无抑郁症的冠心病患者经PCI术后有31.7%患者并发抑郁症;且术后并发抑郁组患者血清BDNF和Ghrelin水平均显著低于非抑郁组患者( $P < 0.05$ );术后不同抑郁程度患者血清BDNF和Ghrelin水平之间的差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),抑郁患者和严重抑郁患者血清BDNF和Ghrelin水平显著低于可能抑郁患者,同时严重抑郁患者血清BDNF和Ghrelin水平显著低于抑郁患者,且差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ );冠心病患者PCI术后血清BDNF、Ghrelin水平与HAMD评分呈负相关( $P < 0.05$ )。BDNF、Ghrelin的ROC曲线的分析结果显示血清BDNF AUC为0.99,临界值为0.16,敏感性和特异性分别为100%和98.97%。血清Ghrelin AUC为0.93,临界值为0.25,敏感性和特异性分别为95.6%和79.4%。【结论】血清BDNF、Ghrelin水平与冠心病患者PCI术后并发抑郁症患者密切相关,可以反映抑郁症的严重程度。

**关键词:**脑源性神经营养因子;胃饥饿素;冠心病;经皮冠状动脉介入治疗;抑郁症

中图分类号:R54 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2018)05-0717-07

## Relationship between Serum BDNF, Ghrelin and Coronary Heart Disease after Interventional Complicated with Depression

YU Tian-hao, LI Yu-hui, WU Hao-kun, LIAO Wen-jun, YANG Yao-lin, LI Jian-yun, CHEN Sen  
(Department of Cardiovascular Medicine, Guangdong Second People's Hospital, Guangzhou 510317, China)

Corresponding to: YU tian-hao; E-mail: eshldr@126.com

**Abstract:** 【Objective】 To explore the relationship between serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Ghrelin and postoperative depression of coronary heart disease (CHD). 【Methods】 After PCI surgery, according to the Hamilton depression rating scale (HAMD) score standard, 142 cases of patients with coronary heart disease from March 2015 to February 2017 were divided into primary PCI patients (HAMD score  $\geq 7$  points, the depression group,  $n = 45$ ) and PCI postoperative patients with non-depression (HAMD score  $< 7$  points, the non-depression group,  $n = 45$ ). The HAMD scores of two groups of patients before 3 days and 3 days after treatment were compared, and the levels of BDNF and Ghrelin of two groups of patients 3 days after treatment were contrasted. At the same time the levels of BDNF and Ghrelin of patients with different degree of depression were compared. In addition, the correlation of serum BDNF and Ghrelin levels and HAMD scores was analyzed. 【Results】 Patients with coronary heart disease without depression had 31.69% of patients with depression after PCI surgery; The differences of different levels of depression in patients with postoperative

收稿日期:2018-06-06

基金项目:广东省医学科研基金(A2017242)

作者简介:余天浩,医学学士、副主任医师,研究方向:冠心病介入治疗,E-mail: eshldr@126.com

serum BDNF and Ghrelin were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of serum BDNF and Ghrelin postoperative of depression and severe depression patients were significantly lower than patients of may be depressed. The levels of serum BDNF and Ghrelin of severe depression patients were significantly lower than patients with depression, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Serum BDNF and Ghrelin levels after PCI were negatively correlated with HAMD scores ( $P < 0.05$ ). The results of the analysis of the ROC curves of BDNF and Ghrelin showed that the serum BDNF AUC was 0.99, the critical value was 0.16, and the sensitivity and specificity were 100% and 98.97%, respectively. The serum Ghrelin AUC was 0.93, the critical value was 0.25, and the sensitivity and specificity were 95.6% and 79.4%, respectively. 【Conclusion】 Serum BDNF and Ghrelin levels are closely related to depression in the patients with coronary heart disease after PCI, which can reflect the severity of depression.

**Key words:** brain-derived neurotrophic factor; Ghrelin; coronary heart disease; percutaneous coronary intervention; depression

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(5): 717-723]

冠心病,又称为冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD),是由冠状动脉粥样硬化诱发血管管腔狭窄或闭塞,致使心肌缺血缺氧而出现的缺血性心脏病。近年来随着社会压力增加和生活节奏的加快,冠心病的发病率逐年升高,严重威胁人类的生命健康<sup>[1]</sup>。近年来临床上主要通过药物治疗、改善生活方式及经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)进行治疗,其中PCI是治疗效果最显著的方式之一,但是术后容易并发抑郁症<sup>[2-3]</sup>。抑郁症作为世界重大的情感障碍疾病,患者的临床表现为兴趣缺失、心情低落、消化功能障碍及睡眠障碍等,严重者甚至出现自杀倾向<sup>[4]</sup>。研究发现<sup>[5]</sup>,冠心病合并抑郁症的发病概率是正常人的4~8倍,同时行PCI术的冠心病患者术后发生抑郁症的概率高达30%~40%。PCI术容易导致冠心病患者术后发生抑郁症,而抑郁症反过来又增加心脏不良事件,目前对于冠心病患者PCI术后并发抑郁症的作用机制尚未明确,并且无明确的生物学指标可以诊断抑郁症,因此寻找合适的生物学标记物对于预测PCI术后抑郁症的发生具有重要意义<sup>[5]</sup>。研究证实<sup>[6]</sup>,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和胃饥饿素(Ghrelin)影响PCI术后抑郁症的发生,但是无定论。本研究通过探讨BDNF、Ghrelin水平与冠心病介入术后并发抑郁症的关系,且与既往研究不同,采样取年龄55岁以下患者作为研究对象,排除老年性抑郁症,尽量避免因老年造成的干扰因素,旨在改善冠心病患者PCI术后的生活质量。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选择2015年3月至2017年2月我院心内科收治的行PCI术的冠心病患者142例,冠心病的诊断参考《内科学》(第八版)<sup>[7]</sup>中对冠状动脉粥样硬化性心脏病的诊断标准,并且经冠状动脉造影确诊,纳入标准:①年龄为30~55岁;②无手术禁忌证;③能够独立完成评估表;④签署治疗知情同意书。排除标准:①术前有抑郁症的患者;②合并肝、肾等重大脏器病变患者;③合并患有恶性肿瘤患者。经PCI术后,按照汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分标准<sup>[8]</sup>,患者分为PCI术后合并抑郁患者(HAMD评分 $\geq 7$ 分,抑郁组)45例和PCI术后无抑郁患者(HAMD评分 $< 7$ 分,非抑郁组)97例。其中抑郁组中男25例,女20例;年龄30~54岁,平均(42.2 $\pm$ 3.8)岁;体质量指数19.8~24.4 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.0 $\pm$ 1.9) kg/m<sup>2</sup>;按照抑郁程度,抑郁组患者分为可能抑郁患者(7~17分,不含17分)17例、抑郁患者(17~24分,含17分)18例及严重抑郁患者( $> 24$ 分)10例。非抑郁组中男24例,女22例;年龄30~55岁,平均(42.2 $\pm$ 3.6)岁;体质量指数19.4~24.6 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.2 $\pm$ 1.8) kg/m<sup>2</sup>。比较两组患者各项基本资料之间的差异,结果无统计学意义( $P > 0.05$ )。所有研究过程均符合我院医学伦理委员会的相关规定。

### 1.2 PCI治疗方案

所有患者手术前进行抗血小板治疗,根据血

管病变情况决定具体的PCI手术方式,术后在皮下注射低分子肝素一周左右防止支架内形成血栓,嘱咐患者需要长期口服阿司匹林(商品名:拜阿司匹灵,生产厂家:拜耳医药保健有限公司,批准文号:国药准字J20080078,生产批号:20150201)和硫酸氢氯吡格雷片(商品名:波立维,生产厂家:赛诺菲(杭州)制药有限公司,批准文号:国药准字J20130083,生产批号:20150115),至少服用1年。同时根据患者围术期的情况决定是否使用血小板糖蛋白(glycoprotein, Gp) II b/III a受体拮抗剂治疗。

### 1.3 检测方法

所有患者均于术后3 d空腹抽取外周静脉血4 mL,置于未涂有肝素钠的采血管中,室温下静置20 min,以3 500 r/min的速度离心10 min,离心半径 $r = 3$  cm,分离上清液,即得血清,置于 $-20$  °C冰箱中待测备用。采用酶联免疫吸附测定法检测血清中BDNF和Ghrelin水平,试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司,严格按照试剂盒的说明书进行操作。

### 1.4 观察指标

比较两组患者治疗前3 d和治疗后3 d时HAMD评分,对比两组患者治疗后3 d血清中BDNF和Ghrelin水平,同时比较不同抑郁程度患者血清中BDNF和Ghrelin水平,另外分析血清BDNF和Ghrelin水平与HAMD评分的相关性。

### 1.5 评价标准

由两名精神科专业医师根据Hamilton编写的HAMD量表衡量患者的抑郁状态<sup>[9]</sup>,主要参考内容包括抑郁情绪、有罪感、自杀、入睡困难、睡眠不深等17项内容,除4~6项、12~14项和16项评分为0~2分,其他项评分为0~4分,分数越高,病情越严重。总分 $< 7$ 分:正常;总分在7~17分之

间(不含17分):可能有抑郁症;总分在17~24分之间(含17分):肯定有抑郁症;总分 $> 24$ 分:严重抑郁症。

### 1.6 统计学方法

研究中所有数据均在SPSS19.0统计软件上运行处理,血清BDNF和Ghrelin水平及治疗前后HAMD评分用平均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,数据符合方差齐性和正态分布,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析;其他数据用百分率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。血清BDNF和Ghrelin水平与HAMD评分的相关性采用Pearson相关分析。BDNF、Ghrelin的诊断价值用ROC曲线的分析。检验标准设置为 $P < 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组患者手术前后HAMD评分的对比

142例无抑郁症(HAMD评分 $< 7$ 分)的冠心病患者经PCI术后有45例患者(占比31.7%)并发抑郁症,与既往研究结论相吻合<sup>[5]</sup>,并将其分为抑郁组和非抑郁组。术后抑郁组患者HAMD评分显著高于术前,同时术后抑郁组患者HAMD评分显著高于非抑郁组,且差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),而非抑郁组患者PCI手术前后HAMD评分之间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1)。

### 2.2 两组患者术后血清BDNF和Ghrelin水平

术后抑郁组患者血清BDNF和Ghrelin水平均显著低于非抑郁组患者,且差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ,表2)。

### 2.3 不同抑郁程度患者术后血清BDNF和Ghrelin水平

随着抑郁程度的加重,术后患者血清BDNF和Ghrelin水平均显著降低( $P < 0.05$ )。抑郁患者

表1 两组患者治疗前后HAMD评分的对比

Table 1 Comparison of HAMD score before and after treatment in two groups

( $\bar{x} \pm s$ )

| Group          | n  | HAMD score       |                   | t      | P     |
|----------------|----|------------------|-------------------|--------|-------|
|                |    | Before treatment | After treatment   |        |       |
| Depression     | 45 | 6.29 $\pm$ 0.77  | 26.52 $\pm$ 14.63 | -9.264 | 0.000 |
| Non-depressive | 97 | 6.31 $\pm$ 0.69  | 6.19 $\pm$ 0.82   | 1.152  | 0.662 |
| t              |    | -0.152           | 13.701            |        |       |
| P              |    | 0.505            | 0.000             |        |       |

表2 两组患者术后血清BDNF和Ghrelin水平比较  
Table 2 Comparison of serum BDNF and Ghrelin levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

| Group          | n  | BDNF     | Ghrelin |
|----------------|----|----------|---------|
| Depression     | 45 | 4.1±2.2  | 5.0±1.5 |
| Non-depressive | 97 | 11.8±1.7 | 9.4±2.5 |
| t              |    | -20.232  | -13.029 |
| P              |    | 0.008    | 0.000   |

表3 不同抑郁程度患者术后血清BDNF和Ghrelin水平  
Table 3 Serum BDNF and Ghrelin levels in patients with different levels of depression

| Group                           | n  | BDNF                      | Ghrelin                   |
|---------------------------------|----|---------------------------|---------------------------|
| People who may be depressed     | 17 | 6.05±1.53                 | 6.19±0.90                 |
| Depressed patients              | 18 | 3.98±1.37 <sup>1)</sup>   | 4.96±1.13 <sup>2)</sup>   |
| Patients with severe depression | 10 | 1.09±0.40 <sup>1)2)</sup> | 3.14±0.62 <sup>1)2)</sup> |
| F                               |    | 2.514                     | 1.037                     |
| P                               |    | 0.016                     | 0.008                     |

1) compared with maybe depressed,  $P < 0.05$ ; 2) compared with depressed,  $P < 0.05$

和严重抑郁患者血清BDNF和Ghrelin水平显著低于可能抑郁患者,同时严重抑郁患者血清BDNF和Ghrelin水平显著低于抑郁患者,且差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ,表3)。

#### 2.4 血清BDNF和Ghrelin水平与HAMD评分的相关性

冠心病患者PCI术后血清BDNF、Ghrelin水平与HAMD评分呈负相关( $r = -0.814$ ,  $P = 0.000$ ,图1;或 $r = -0.778$ ,  $P = 0.000$ ,图2)。

#### 2.5 BDNF、Ghrelin诊断的敏感性、特异性和ROC曲线

为更好地评价BDNF、Ghrelin诊断价值,对两个指标进行ROC曲线的分析(图3),血清BDNF AUC为0.99,临界值为0.16,敏感性和特异性分别为100%和98.97%。血清Ghrelin AUC为0.93,临界值为0.25,敏感性和特异性分别为95.6%和

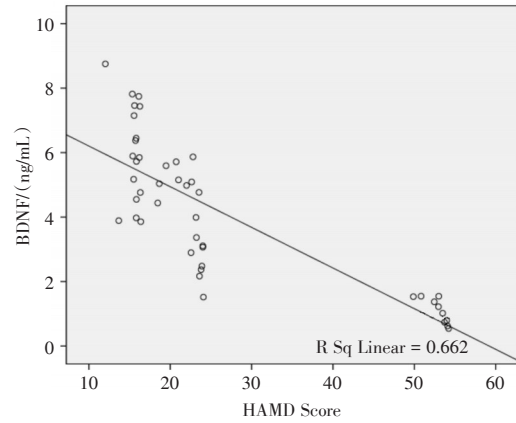


图1 HAMD评分与血清BDNF水平的直线相关关系  
Fig.1 Linear correlation between HAMD score and serum BDNF level

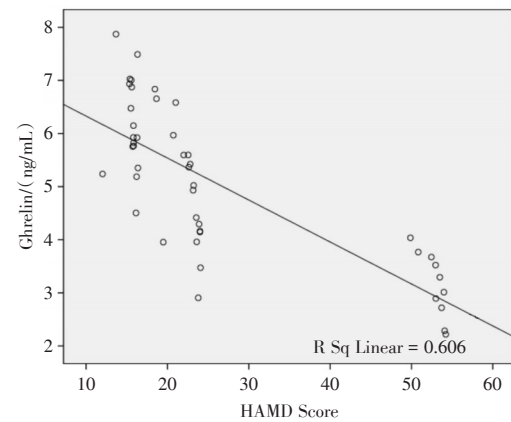


图2 HAMD评分与血清Ghrelin水平的直线相关关系  
Fig.2 Linear correlation between HAMD score and serum Ghrelin level

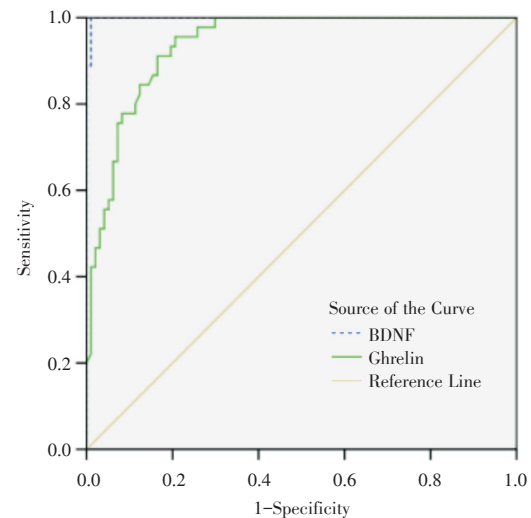


图3 BDNF、Ghrelin诊断的ROC曲线  
Fig.3 ROC curves in BDNF and Ghrelin diagnosis

79.4%。

### 3 讨 论

随着冠状动脉介入技术的快速发展,我国行PCI术的患者数量逐年升高,目前我们对于冠心病患者的关注点集中在疾病的抢救与治疗,并不关注术后心理状态的康复,致使PCI术后患者出现抑郁状态,具有较高的发病率、致死率和致残率,增加社会及家庭的经济负担<sup>[8]</sup>。流行病学数据显示,心脏病患者合并出现抑郁症的比例接近25%,但是心内科医师对抑郁症的诊断率不足5%,治疗率更低,不足3%<sup>[10]</sup>。本研究与既往研究<sup>[3,10]</sup>不同,采样取年龄55岁以下患者作为研究对象,排除老年性抑郁症,尽量避免因老年造成的干扰因素,且得出无抑郁症的冠心病患者经PCI术后有31.7%患者并发抑郁症,与既往研究结论相吻合<sup>[5]</sup>。术后抑郁组患者HAMD评分显著高于术前,同时术后抑郁组患者HAMD评分显著高于非抑郁组,且差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ,表1),而非抑郁组患者PCI手术前后HAMD评分之间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1),按照HAMD的评分标准,冠心病患者行PCI术前未发生抑郁,而术后出现抑郁,说明PCI术可能会诱发抑郁症。分析其中的原因主要是由于手术导致患者出现负面情绪,如术后对不良反应的恐惧、预后的经济负担及是否影响正常生活的担忧等,因此,临床医师应及时评估行PCI术的冠心病患者的心理状态,并进行及时有效的干预,改善患者术后生活质量<sup>[3]</sup>。

BDNF是由德国神经生物学家Barde在1982年从猪脑中分离纯化的抑制神经元坏死的小分子碱性内源性蛋白,分子质量为13.15 ku,前体分子由约247个氨基酸残基构成,裂解形成成熟的BDNF单体,由119个氨基酸残基组成,3个二硫键存在肽链之间,在体内主要以二聚体形式存在。BDNF主要分布在中枢神经系统的海马、小脑、下丘脑、脑干和大脑皮层等,其中海马和大脑皮层含量最高,同时在骨骼肌、肺和卵巢等周围神经组织中均有表达<sup>[11-12]</sup>。BDNF是神经营养因子家族的成员之一,“神经营养假说”支持BDNF与抑郁症的关系,推测BDNF水平降低或结构异常改变神经可塑性而诱发抑郁症<sup>[13]</sup>。研究中术后抑郁

组患者血清BDNF水平显著低于非抑郁组患者( $P < 0.05$ ,表2),提示BDNF水平降低可能影响PCI术后抑郁症的发生,同时随着抑郁程度的加重,术后患者血清BDNF水平均显著降低( $P < 0.05$ ,表3),且冠心病患者PCI术后血清BDNF水平与HAMD评分呈负相关( $P < 0.05$ ,图1-2),表明血清BDNF水平对于PCI术后抑郁症的发展具有临床指导意义,有利于评估PCI术后抑郁严重程度。BDNF选择性地调节中枢神经和周围神经的生长、发育、分化、迁移等,修复损伤的神经元,抑制神经元萎缩,改善神经细胞的病理状态<sup>[14]</sup>。BDNF能够上调多巴胺、海马和大脑皮层的5-羟色胺、5-羟吲哚乙酸单胺神经递质的水平,通过增加突触终末的密度而诱导树突和轴突的发育,同时加强突触间递质的信号传递,并经过胞体运行至轴突末端,然后被次级神经元摄取并利用,提高突触的可塑性<sup>[11,15]</sup>。另外,BDNF通过介导细胞内的丝裂原激活蛋白激酶和磷脂酰肌醇-3-激酶的不同信号通路减轻神经细胞凋亡<sup>[16]</sup>。

下丘脑-垂体-肾上腺轴通过介导机体的应激反应影响抑郁症的发生,而Ghrelin是调节下丘脑-垂体-肾上腺轴的关键因素,当机体血清Ghrelin水平异常,致使应激相关性情绪障碍,如抑郁症<sup>[3]</sup>。Ghrelin最初是由日本学者Kojima于1999年在胃内分泌细胞中分离出来的多肽类物质,由28个氨基酸组成,分布在结肠、胃、胰腺、垂体和下丘脑等组织,通过与生长激素促分泌激素受体相结合而发挥作用<sup>[17-19]</sup>。患者担忧PCI术后带来的相关因素影响,造成严重的心理负担,长此以往,损伤脑组织,神经细胞萎缩及摄取Ghrelin能力的下降,下调Ghrelin的合成及分泌量<sup>[3]</sup>。Ghrelin最开始的作用为刺激食欲、调节能量代谢及增强机体免疫力,近年发现Ghrelin与心血管疾病及神经功能调节关系密切,Ghrelin是新型的生长激素释放肽,治疗心血管疾病及调节情绪,可能成为心血管疾病合并抗抑郁的新型药物之一<sup>[19]</sup>。有研究表明,Ghrelin可抑制心肌纤维化,减轻左心室重构,并通过调节激活素A和卵泡雌激素阻滞剂平衡,最终改善心功能<sup>[20]</sup>。本研究结果中发现PCI术后抑郁组患者术后血清Ghrelin水平均显著低于非抑郁组患者( $P < 0.05$ ),且血清Ghrelin水平随着抑郁程度的加重而显著降低,另外相关性分析结果显示Ghrelin水平与HAMD评分呈负

相关,说明血清 Ghrelin 水平降低可能影响冠心病患者 PCI 术后合并抑郁症的发生及发展,可能成为预测冠心病患者行 PCI 术后合并抑郁症的生物学因子。Ghrelin 的作用机制分为以下几个方面<sup>[21-24]</sup>:①Ghrelin 调节能量代谢,改善机体的睡眠状态,潜在治疗抑郁症;②Ghrelin 通过促进非快速动眼睡眠而改善睡眠质量,提高生长激素和皮质醇的分泌量,提示 Ghrelin 可以通过影响下丘脑-垂体-肾上腺轴改善患者的抑郁状态;③Ghrelin 提高肾上腺素、去甲肾上腺素和 5-羟色胺等单胺类递质的释放量,在分离的心肌细胞实验中,Ghrelin 可增强异丙肾上腺素引起的钙离子的瞬

时交换,改善神经内分泌反应,而发挥抗抑郁作用;④Ghrelin 同时具有保护神经和促进神经再生的功能。

此外,本研究 ROC 曲线的分析结果显示 BDNF、Ghrelin 具有良好的诊断价值。综上所述,冠心病行 PCI 术后合并抑郁症患者血清 BDNF 和 Ghrelin 水平显著降低,临床上通过检测两种生物学指标对于预测 PCI 术后合并抑郁的发生具有一定意义,并且血清 BDNF 和 Ghrelin 水平可以反映抑郁症的严重程度,深层的临床诊断价值依然需要进一步研究。

#### 参考文献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2015》概要[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(6): 521-528.  
Chen WW, Gao RL, Liu LS, et al. "China Cardiovascular Disease Report 2015" Summary [J]. China Circul J, 2016, 31(6): 521-528.
- [2] Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: A scientific statement from the American heart association [J]. Circulation, 2014, 129(9): 1350-1369.
- [3] 王亚亚,张福,李燕玲,等. 冠心病经皮冠状动脉介入治疗术后并发抑郁症与血清脑源性神经营养因子及胃饥饿素的相关性研究[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(11): 1071-1074.  
Wang YY, Zhang F, Li YL, et al. Coronary depression following percutaneous coronary intervention for coronary heart disease and the correlation between serum brain-derived neurotrophic factors and stomach hunger [J]. China Circul J, 2017, 32(11): 1071-1074.
- [4] 朱孝苍,黄荟杰,韩秋琴,等. 电针不同穴位对慢性应激抑郁大鼠的抗抑郁作用及对血浆胃饥饿素的影响[J]. 针刺研究, 2015, 40(4): 283-289.  
Zhu XC, Huang HJ, Han QQ, et al. Effects of different acupuncture points on antidepressant effects and plasma stomach hunger in chronic stress depressed rats [J]. Acupuncture Res, 2015, 40(4): 283-289.
- [5] Davidson PM, Salamonson Y, Rolley J, et al. Perception of cardiovascular risk following a percutaneous coronary intervention: a cross sectional study [J]. Int J Nurs Stud, 2011, 48(8): 973-978.
- [6] Karlovic D, Serretti A, Jevtovic S, et al. Diagnostic accuracy of serum brain derived neurotrophic factor concentration in antidepressant naive patients with first major depression episode [J]. J Psychiatr Res, 2013, 47(2): 162-167.
- [7] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2014.  
Ge JB, Xu YJ. Internal medicine [M]. 8 ed. Beijing: People's Health Press, 2014.
- [8] 刘玥,陈可冀. 抑郁、焦虑状态与血栓形成: 研究现状与思考[J]. 浙江医学, 2016, 38(18): 1471-1472, 1490.  
Liu Y, Chen KY. Depressed, Anxiety and thrombosis: research status and thinking [J]. Zhejiang Med, 2016, 38(18): 1471-1472; 1490.
- [9] 胡大一. 心脏病精神卫生培训教程[M]. 北京:人民军医出版社, 2006.  
Hu DY. Cardiac Mental Health Training Course [J]. Beijing: People's Military Medical Press, 2006.
- [10] 王亚亚. 冠心病 PCI 治疗后并发抑郁症与血清 BDNF 及 Ghrelin 水平的相关性研究[D]. 宁夏医科大学, 2017.  
Wang YY. Correlation between depression and serum BDNF and Ghrelin levels after PCI treatment of coronary heart disease [D]. Ningxia Medical University, 2017.
- [11] 王宇,朱睿,王卉,等. 脑源性神经营养因子与针刺对心脑功能影响的关系研究进展[J]. 甘肃中

- 医药大学学报,2017,34(2):105-108.
- Wang Y, Zhu R, Wang H, et al. Research progress on the relationship between brain-derived neurotrophic factors and the effect of acupuncture on cardiac and brain functions [J]. *J Gansu Univ Trad Chin Med*, 2017, 34(2): 105-108.
- [12] 李家鑫, 韦斌垣. BDNF 基因功能性多态 rs6265 与孤独症儿童的相关性研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(16): 28-31.
- Li JX, Wei BY. BDNF gene functional polymorphism rs6265 and autism children correlation study [J]. *Chin J Med*, 2014, 24(16): 28-31.
- [13] 吕明义, 邓淑玲, 龙晓凤. 脑源性神经营养因子预处理减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤 [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(2): 175-179.
- Lv MY, Deng SL, Long XF. Cerebrogenic neurotrophic factor preconditioning to relieve myocardial ischemia reperfusion injury in rats [J]. *China Circul J*, 2016, 31(2): 175-179.
- [14] 刘伟东, 吕国华, 王冰, 等. BDNF 基因转染促进骨髓间充质干细胞向神经元样细胞分化 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2012, 37(5): 441-446.
- Liu WD, Lu GH, Wang B, et al. BDNF gene transfection promotes differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into neuro-like cells [J]. *J Cent South Univ (Med Ed)*, 2012, 37(5): 441-446.
- [15] 赵钢勇, 崔蕾, 高娟, 等. BDNF 基因工程细胞对帕金森大鼠纹状体多巴胺及其代谢物影响的研究 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2013, 29(1): 82-85; 100.
- Zhao GY, Cui L, Gao J, et al. Study on the effect of BDNF genetic engineering cells on dopamine and its metabolites in the striatum of Parkinson's rats [J]. *Chin J Appl Physiol*, 2013, 29(1): 82-85; 100.
- [16] 王任焯, 俞雪峰, 谢响珮, 等. 氟西汀对恐惧记忆形成阶段 BDNF、Bcl-2 表达的影响 [J]. *药学学报*, 2014, 49(4): 463-469.
- Wang RY, Yu XF, Xie XP, et al. Effects of fluoxetine on the expression of BDNF, Bcl-2 in the stage of fear memory formation [J]. *J Pharm*, 2014, 49(4): 463-469.
- [17] Ohnishi S, Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin [J]. *Nihon Rinsho*, 2007, 65(Supple4): 186-190.
- [18] Himmerich H, Sheldrick AJ. TNF- $\alpha$  and ghrelin: Opposite effects on immune system, metabolism and mental health [J]. *Protein Pept Lett*, 2010, 17(2): 186-196.
- [19] 徐素丹, 卢永昕. Ghrelin 与心力衰竭和抑郁障碍的关系 [J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 30(7): 573-576.
- Xu SD, Lu YX. Ghrelin's relationship with heart failure and depressive disorder [J]. *J Clin Cardiovasc Dis*, 2014, 30(7): 573-576.
- [20] Yang C, Liu J, Liu K, et al. Ghrelin suppresses cardiac fibrosis of post-myocardial infarction heart failure rats by adjusting the activin A-follistatin imbalance [J]. *Peptides*, 2018, 1(99): 27-35.
- [21] Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, et al. Theorexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress [J]. *Nat Neurosci*, 2008, 11(7): 752-753.
- [22] Kluge M, Schussler P, Dresler M, et al. Effects of ghrelin on psychopathology, sleep and secretion of cortisol and growth hormone in patients with major depression [J]. *J Psychiatr Res*, 2011, 45(3): 421-426.
- [23] 宫冰. Ghrelin 对体外培养的中脑神经干细胞增殖和分化的影响 [D]. 青岛大学, 2016.
- Gong B. Effect of Ghrelin on the proliferation and differentiation of midbrain stem cells in vitro [D]. Qingdao University, 2016.
- [24] Camargo-Silva G, Turones LC, Da Cruz KR, et al. Ghrelin potentiates cardiac reactivity to stress by modulating sympathetic control and beta-adrenergic response [J]. *Life Sci*, 2018, 196(9): 84-92.

(编辑 刘清海)