

本文引文格式:王娴,沈毅,陈涛,等.血清神经丝蛋白轻链与抑郁症之间的关系:基于NHANES数据库的横断面研究[J].右江民族医学院学报,2025,47(3):465-471.

【论著与临床报道】

## 血清神经丝蛋白轻链与抑郁症之间的关系: 基于NHANES数据库的横断面研究

王娴<sup>1,2</sup>, 沈毅<sup>1,2</sup>, 陈涛<sup>3</sup>, 廖宁<sup>4</sup>, 张玲丽<sup>4</sup>, 刘柳芳<sup>4</sup>, 李相志<sup>2</sup>

(1. 右江民族医学院公共卫生学院, 广西 百色 533000;

2. 广西科技大学医学部公共卫生系, 广西 柳州 545000;

3. 湖北省十堰市人民医院, 湖北医药学院附属人民医院神经内科, 湖北 十堰 442000;

4. 广西科技大学第二附属医院核医学科, 广西 柳州 545000)

**摘要:**目的 旨在评估血清神经丝蛋白轻链(NfL)水平与抑郁症之间的关系。方法 此项横断面研究使用了2013—2014年间进行的美国健康与营养调查(NHANES)的数据, 一共纳入1 908名研究者。通过逻辑回归和限制性立方样条曲线(RCS)回归评估了成年人中NfL水平与抑郁症之间的关系。此外, 还通过交互作用分析评估了结果的稳定性。结果 所有参与者中, 有180例(9.43%)患有抑郁症, 抑郁症患者的NfL值高于非抑郁症患者( $P < 0.05$ )。NfL以19.0 pg/mL为临界值分为两组, 根据单变量分析, 高NfL组( $\geq 19.0$  pg/mL)患抑郁症的风险更高( $OR = 2.016, P < 0.001$ )。调整所有协变量后, NfL与抑郁呈正相关( $OR = 1.503, 95\% CI: 1.035 \sim 2.172, P < 0.05$ )。RCS分析显示, 在调整所有协变量后, NfL与抑郁之间呈U型非线性关系( $P = 0.027$ )。在交互作用分析中, NfL与抑郁之间的正相关关系仍然很强。结论 血清NfL是抑郁症的独特生物标志物, NfL水平( $\geq 19.0$  pg/mL)与抑郁症之间密切相关。

**关键词:**神经丝蛋白轻链; 抑郁症; 美国健康与营养调查数据

中图分类号: R749.41

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2025)03-0465-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.03.015

### The relationship between serum neurofilament light chain and depression: a cross-sectional study based on the NHANES database

WANG Xian<sup>1,2</sup>, SHEN Yi<sup>1,2</sup>, CHEN Tao<sup>3</sup>, LIAO Ning<sup>4</sup>, ZHANG Lingli<sup>4</sup>, LIU Liufang<sup>4</sup>, LI Xiangzhi<sup>2</sup>

(1. School of Public Health, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China; 2. Department of Public Health, School of Medicine, Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou 545000, Guangxi, China;

3. Department of Neurology, Shiyan People's Hospital, People's Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei, China;

4. Department of Nuclear Medicine, The Second Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou 545000, Guangxi, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the relationship between serum neurofilament light chain (NfL) levels and depression. **Methods** A total of 1 908 participants were included in this cross-sectional study, which utilized data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) conducted between 2013 and 2014. Logistic regression and restricted cubic spline (RCS) regression were used to assess the association between NfL levels and depression. Additionally, interaction analysis was performed to

第一作者:王娴,在读硕士研究生,研究方向:公共卫生,E-mail:applepeach11@163.com

通讯作者:李相志,博士,副教授,研究方向:卫生毒理学,E-mail:lxz2046@smu.edu.cn

evaluate the stability of the results. **Results** Among all participants, 180 cases (9.43%) were diagnosed with depression. Patients with depression exhibited higher NfL values compared to those without depression ( $P < 0.05$ ). Using a cutoff value of 19.0 pg/mL, participants were divided into two groups based on NfL levels. Univariate analysis revealed a higher risk of depression in the high NfL group ( $\geq 19.0$  pg/mL) ( $OR = 2.016, P < 0.001$ ). After adjusting for all covariates, a positive correlation was observed between NfL and depression ( $OR = .503, 95\% CI : 1.035 \sim 2.172, P < 0.05$ ). RCS analysis demonstrated a U-shaped non-linear relationship between NfL and depression after adjusting for all covariates ( $P = 0.027$ ). In the interaction analysis, the positive correlation between NfL and depression remained robust. **Conclusion** Serum NfL serves as a unique biomarker for depression, with a significant association observed between NfL levels ( $\geq 19.0$  pg/mL) and depression.

**Key words:** neurofilament light chain; depression; National Health and Nutrition Examination Survey

抑郁症是一种广泛存在的精神障碍,显著增加了全球疾病负担<sup>[1-2]</sup>。其主要特征包括持续的情绪低落、情感受损、行动迟缓、动力减退、记忆障碍以及自主神经系统功能紊乱,已成为美国致残的主要原因之一<sup>[3-4]</sup>。据世界卫生组织(WHO)报告,全球超过 3.5 亿人受到抑郁症的影响,使其成为全球第四大流行疾病,且患病人数还在快速增长<sup>[5-7]</sup>。WHO 预测到 2030 年,抑郁症将成为全球疾病负担的主要因素之一<sup>[8]</sup>。COVID-19 大流行进一步加剧了这一危机,最新研究显示,2020 年全球重度抑郁症患者数量预计将增加 28%,焦虑症患者数量预计将增加 26%,其中女性和年轻人受影响尤为严重<sup>[9]</sup>。抑郁症及其引发的原发性残疾,以及与之相关的慢性疾病所导致的继发性残疾,共同构成了世界上最昂贵的医疗负担之一,同时也成为一个重要的公共卫生问题<sup>[10]</sup>。

近年来,神经丝蛋白轻链(NfL)作为一种有前景的生物标记物,被广泛应用于神经和精神疾病(包括抑郁症)的研究<sup>[11]</sup>。NfL 是一种主要存在于神经元中的蛋白质,对于维持神经细胞结构的完整性至关重要<sup>[12]</sup>。当神经元受损或发生变性时,NfL 会释放到脑脊液和血液中,为神经元损伤和疾病进展提供重要的信息<sup>[13]</sup>。最新研究强调了血清 NfL 水平与抑郁症之间的潜在联系,认为血清 NfL 水平的升高可能反映了抑郁症患者潜在的神经元损伤或功能障碍<sup>[14-15]</sup>。例如,在帕金森病患者中,NfL 水平的升高与抑郁症状的高风险相关<sup>[16]</sup>;同样,在中风患者中,NfL 水平的升高也与重度抑郁的更高风险相关<sup>[17]</sup>。然而,目前尚不清楚这种关联是否适用于更广泛的群体。

为了评估代表性人群中血清 NfL 水平与抑郁症之间的潜在相关性,本研究利用 2013—2014 年美国健康与营养调查(NHANES)的数据,开展了一项横断面研究,旨在更广泛的人群背景下,阐明血清 NfL 水平与抑郁症之间的关系,为理解这种普遍存在的精神疾病的神经生物学基础提供新的视角。

## 1 资料与方法

1.1 资料来源 NHANES 是由美国疾病控制与预防中心(CDC)和美国卫生统计中心(NCHS)共同开展的一项全国性健康调查项目。其主要目的是分析和评估公民的健康与营养状况,获取具有代表性的数据样本。本研究基于 NHANES 2013—2014 年的数据集,纳入了年龄在 20 岁及以上的参与者。所有参与者均完成了全面的抑郁症调查问卷(PHQ-9),并提供了血清 NfL 水平的数据。在排除协变量数据不完整的参与者后,最终共有 1908 名参与者纳入研究分析。图 1 详细展示了参与者的招募流程。

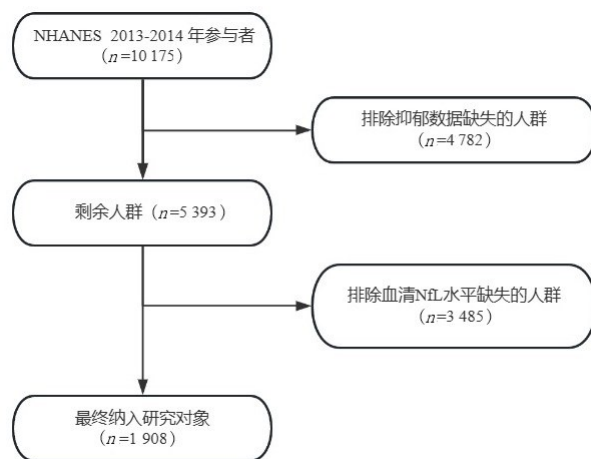


图 1 纳入排除标准

1.2 血清 NfL 血清 NfL 的测量是通过全自动 At-telica 免疫测定系统,采用高灵敏度、高通量的吡啶酯免疫测定法来完成的。具体过程如下:首先,将样品与能够特异性结合 NfL 抗原并标记有吡啶酯的抗体进行处理。接着,向样品中加入预先涂有捕获抗体的顺磁颗粒,形成由吡啶酯标记的抗体、NfL 抗原和顺磁颗粒组成的复合物。在去除并分离未结合的吡啶酯标记抗体之后,通过加入酸性和碱性溶液来触发化学发光反应,并测量由此产生的发光强度。对于低浓度 NfL 样品的重复测试结果显示,该检测方法具有较高的灵

敏度,其定量下限(LLOQ)设定为 3.9 pg/mL,而定量上限(ULOQ)则为 500 pg/mL。这一定量下限的确定是基于变异系数的标准,即当变异系数达到或超过 20%时,该浓度值被认定为 LLOQ,确保了测量结果的准确性和可靠性。

1.3 抑郁症 PHQ-9 是一种广泛使用的自我报告式抑郁筛查工具,它基于《精神疾病诊断与统计手册》第 5 版(DSM-5)中定义的抑郁症状,涵盖了 9 个关键问题。这个工具被设计来量化个体在过去两周内经历的抑郁症状的频率和严重程度。PHQ-9 的问卷包含 9 个项目,每个项目对应一种抑郁症状,受访者需要根据症状出现的频率,从 0(完全没有)到 3(几乎每天都有)进行评分。问卷的总分范围从 0~27 分,得分越高,表示抑郁症状越严重。一般而言,总分达到 10 分或以上,可以被视为存在抑郁症状的指标,这可能提示需要进一步的临床评估和干预。

1.4 协变量 为了削弱潜在混杂效应对研究结论的干扰,本研究确定了与抑郁症相关的协变量:年龄(岁)、性别、教育程度(高中以下和高中以上)、家庭年收入(低于和高于两万美元)和婚姻状况(同居、独居)。体重指数(BMI)数据分为 3 类: $<25 \text{ kg/m}^2$ 、 $25\sim 29.9 \text{ kg/m}^2$  和  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 。有吸烟习惯和没有吸烟习惯(少于和多于 100 支)的人分为两类。根据饮酒状况分为两组:每年饮酒超过 12 杯者为“是”,每年饮酒少于 12 杯者为“否”。此外,如果患者的平均收缩压  $\geq 18.62 \text{ kPa}$ ,平均舒张压  $\geq 11.97 \text{ kPa}$ ,或医生报告有高血压,则被定义为高血压。本研究通过对 5 种主要心血管疾病(CVD)事件[包括充血性心力衰竭(CHF)、冠心病(CHD)、心绞痛、心脏病发作和中风]的自我报告诊断,试图确定 CVD 结果的发生率。患有心血管疾病的人是指那些在被问及是否曾接受过关于他们患有冠心病、心力衰竭、心绞痛、心脏病发作或中风的医疗建议时回答肯定的人。

1.5 统计学方法 使用重复插值法填补缺失的协变量数据,所有正态分布和偏态连续变量均以  $(\bar{x} \pm s)$  或中位数和四分位距(IQR)表示,而分类变量则以频率或百分比(%)表示。分类变量、正态分布变量和偏态分布变量分别采用  $\chi^2$  检验、单因素方差分析和 Kruskal-Wallis 检验进行比较。通过单向逻辑回归研究 NfL 与抑郁症变量之间的关系。经多变量调整的多变量逻辑回归模型用于研究 NfL 与抑郁之间的关系。通过限制性立方样条(RCS)回归评估 NfL 含量与抑郁之间的剂量-反应关系,使用 OR 检验、亚组修正和交互作用进行了评估,并根据先前的研究结果选择了可能的混杂因素。所有研究均使用 R 统计软件程序(<http://www.r-project.org>, The R Founda-

tion)。

## 2 结果

2.1 研究对象的基本特征 在 1 908 例参与者(男性 923 例,女性 985 例)中,共有 180 例(9.43%)患有抑郁症。抑郁症患者的血清 NfL 水平高于非抑郁症患者( $P < 0.001$ )。抑郁组和非抑郁组之间还发现以下变量存在显著相关性:年龄、性别、教育水平、BMI、吸烟状况、婚姻状况、糖尿病、高血压和心血管疾病( $P < 0.05$ ),但肌酐、饮酒量或胆固醇不存在显著相关性( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 研究人群的基本特征

变量	总人群 ( $n=1\ 908$ )	非抑郁 ( $n=1\ 728$ )	抑郁 ( $n=180$ )	$P$
血清 NfL/( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	17.01 $\pm$ 20.22	16.30 $\pm$ 16.60	23.50 $\pm$ 40.78	$<0.001$
性别				$<0.001$
男	923(48.38)	859(49.71)	64(35.56)	
女	985(51.62)	869(50.29)	116(64.44)	
年龄/岁	47.14 $\pm$ 15.50	46.65 $\pm$ 15.62	51.84 $\pm$ 13.93	$<0.001$
教育水平				0.003
高中以上	801(41.98)	707(40.91)	94(52.22)	
高中及以下	1107(58.02)	1021(59.09)	86(47.78)	
家庭收入状况/美元				$<0.001$
$<20\ 000$	415(21.75)	343(19.85)	72(40.00)	
$\geq 20\ 000$	1493(78.25)	1385(80.15)	108(60.00)	
BMI/( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )				$<0.001$
$<25$	561(29.40)	530(30.67)	31(17.22)	
$25\sim 29.9$	643(33.70)	596(34.49)	47(26.11)	
$\geq 30$	704(36.90)	602(34.84)	102(56.67)	
吸烟状况				$<0.001$
是	1064(55.77)	985(57.00)	79(43.89)	
否	844(44.23)	743(43.00)	101(56.11)	
饮酒状况				0.607
是	489(25.63)	440(25.46)	49(27.22)	
否	1419(74.37)	1288(74.54)	131(72.78)	
婚姻状况				$<0.001$
同居	723(37.89)	634(36.69)	89(49.44)	
独居	1185(62.11)	1094(63.31)	91(50.56)	
心血管疾病				$<0.001$
是	1751(91.77)	1607(93.00)	144(80.00)	
否	157(8.23)	121(7.00)	36(20.00)	
高血压				0.019
是	1760(92.24)	1602(92.71)	158(87.77)	
否	148(7.76)	126(7.29)	22(12.22)	
糖尿病				$<0.001$
是	1601(83.91)	1469(85.01)	132(73.33)	
否	307(16.09)	259(14.99)	48(26.67)	
总胆固醇/( $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ )				0.063
0~79	478(25.05)	442(25.58)	36(20.00)	
80~129	478(25.05)	434(25.12)	44(24.44)	
130~199	476(24.95)	435(25.17)	41(22.77)	
200~239	476(24.95)	417(24.13)	59(32.77)	
肌酐/( $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ )	118.52 $\pm$ 72.98	118.81 $\pm$ 73.49	126.54 $\pm$ 66.97	0.177

注:表内计量资料数据以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,计数资料数据用  $[n(\%)]$  表示。

2.2 抑郁症患者和非抑郁症患者的 NfL 分布情况  
与非抑郁症患者相比,抑郁症患者的 NfL 水平更高,两组之间的差异具有统计学意义( $P = 0.019$ ),总体趋势是聚类更紧密,分散性更小。见图 2。

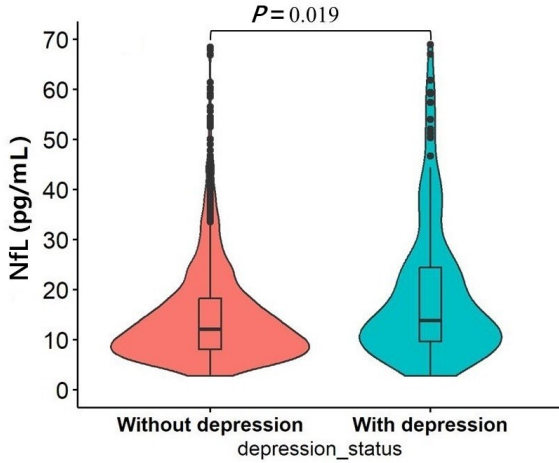


图 2 研究人群的 NfL 分布情况

2.3 NfL 与抑郁之间的单因素分析 单变量分析结果见表 2。两组 NfL 水平以 19.0 pg/mL 为基础进行划分<sup>[18]</sup>。当 NfL > 19.0 pg/mL 时, NfL 水平与抑郁风险之间存在很强的相关性; NfL 水平越高, 抑郁风险越大 ( $OR = 2.016, P < 0.001$ )。许多风险因素与抑郁有关, 包括年龄、受教育程度(高中及以下)、BMI ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ )、吸烟状况(是)、心血管疾病(否)、糖尿病(是)和总胆固醇(200~239 mg/dL),  $OR > 1, P < 0.05$ 。相反, 性别(男性)、家庭收入 ( $\geq 20\ 000$  美元) 和婚姻状况(同居)被认为是保护因素,  $OR < 1, P < 0.05$ 。

表 2 抑郁症相关变量的单因素分析

变量	OR (95% CI)	P
性别		
女	1(Ref)	
男	0.558(0.404~0.765)	<0.001
年龄/岁	1.022 (1.012~1.033)	<0.001
NfL/(pg·mL <sup>-1</sup> )	1.011 (1.004~10176)	<0.001
<19	1(Ref)	
$\geq 19$	2.016(1.462~2.766)	<0.001
教育水平		
高中以上	1(Ref)	
高中及以下	1.578(1.160~2.150)	<0.001
家庭收入/美元		
<20 000	1(Ref)	
$\geq 20\ 000$	0.371(0.270~0.513)	<0.001
婚姻状况		
独居	1(Ref)	
同居	0.593(0.435~0.807)	<0.001

表 2(续) 抑郁症相关变量的单因素分析

变量	OR (95% CI)	P
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )		
<25	1(Ref)	
25~29.9	1.348(0.848~2.172)	0.211
$\geq 30$	2.897(1.929~4.468)	<0.001
吸烟状况		
否	1(Ref)	
是	1.695(1.245~2.314)	<0.001
饮酒状况		
否	1(Ref)	
是	0.913(0.651~1.301)	0.607
心血管疾病		
否	1(Ref)	
是	3.320(2.181~4.957)	<0.001
高血压		
否	1(Ref)	
是	1.770(1.069~2.812)	0.201
糖尿病		
否	1(Ref)	
是	2.062(1.434~2.925)	<0.001
总胆固醇/(mg·dL <sup>-1</sup> )		
0~79	1(Ref)	
80~129	1.245(0.787~1.981)	0.351
130~199	1.157(0.726~1.852)	0.540
200~239	1.737(1.129~2.706)	0.013
肌酐/(mg·dL <sup>-1</sup> )		
	1.001(0.999~1.003)	0.177

2.4 NfL 与抑郁症的 Logistic 回归分析 本研究构建了 3 个多变量逻辑回归模型, 以探究 NfL 水平与抑郁症之间潜在的关系, 见表 3。在 3 个模型中, NfL 均显示出与抑郁症正相关 ( $OR > 1, P < 0.05$ )。当将 NfL 作为分类变量考虑时, 与低 NfL 水平 (<19.0 pg/mL) 相比, 高 NfL 水平 ( $\geq 19.0 \text{ pg/mL}$ ) 与抑郁症之间存在正相关。即使在进一步调整了年龄、性别、教育水平、家庭年收入、婚姻状况、BMI、吸烟、饮酒、心血管疾病、高血压、糖尿病、总胆固醇和尿肌酐等协变量后, 上述关系依然稳健, 并未因这些额外的调整而减弱。RCS 分析得出了一致的结果, 揭示了 NfL 与抑郁之间的 U 型非线性关联 ( $P = 0.027$ ), 见图 3。关键因素包括 19.0 pg/mL 的拐点, 在该临界点上下会产生不同的影响。另一方面, 在拐点之上发现 NfL 与抑郁之间存在显著的正相关性 ( $P < 0.05$ ), 表 3 显示了 NfL 与抑郁相关性的临界效应分析。

2.5 交互作用分析 根据交互作用分析的结果, NfL 与抑郁之间的关系在基于年龄 (>50 岁)、BMI (<25 kg/m<sup>2</sup>)、心血管疾病(是)和总胆固醇(Q4)的亚组中具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。根据交互作用分析, 在其他分组中均未发现明显的交互作用 ( $P > 0.05$ )。见图 4。

表 3 Logistic 回归分析 NfL 与抑郁症的相关性

项目	模型 I		模型 II		模型 III	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
总 NfL/(pg · mL <sup>-1</sup> )	1.009(1.002~1.016)	0.009	1.009(1.002~1.016)	0.013	1.008(1.001~1.015)	0.026
<19	1 (Ref)		1 (Ref)		1 (Ref)	
≥19	1.672(1.163~2.397)	<0.001	1.678(1.166~2.405)	<0.001	1.503(1.035~2.172)	0.031

模型 I:年龄、性别、受教育程度、家庭年收入、婚姻状况、BMI;模型 II:模型 I + 吸烟、饮酒;模型 III:模型 II + 心血管疾病、高血压、糖尿病、总胆固醇、尿肌酐。

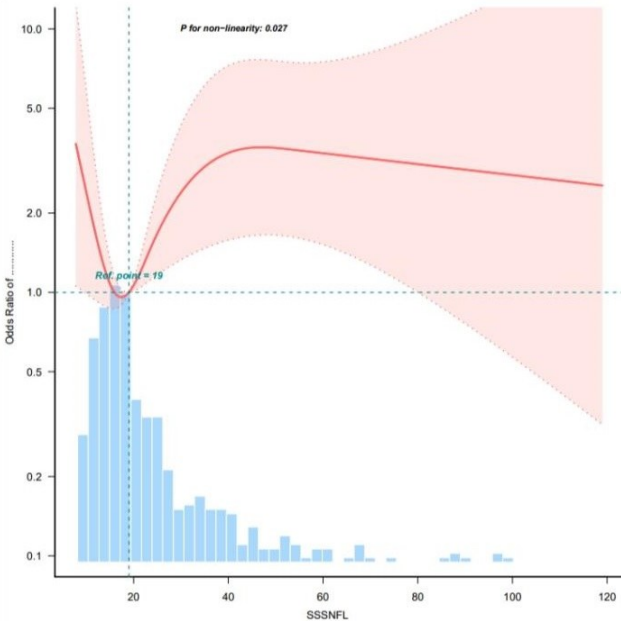


图 3 NfL 和抑郁之间的 RCS 分析

Subgroup	OR(95% CI)	P-value
Age<50	0.86 (0.40,1.82)	0.689
Age ≥ 50	2.04 (1.30,3.22)	0.002
BMI< 25	3.11 (1.31,7.41)	0.01
BMI 25~29.9	1.65 (0.82,3.31)	0.755
BMI ≥ 30	1.09 (0.64,1.83)	0.157
Card NO	1.21 (0.79,1.84)	0.38
Card YES	3.66 (1.45,9.23)	0.006
Hyper NO	1.46 (0.98,2.16)	0.063
Hyper YES	1.57 (0.51,4.84)	0.436
Diabete NO	1.45 (0.93,2.24)	0.098
Diabete YES	1.55 (0.76,3.16)	0.229
Choles Q1	1.49 (0.59,3.77)	0.395
Choles Q2	1.42 (0.65,3.11)	0.376
Choles Q3	1.24 (0.55,2.78)	0.608
Choles Q4	1.89 (1.01,3.55)	0.047

注:CholesQ1:0~79;CholesQ2:80~129;  
CholesQ3:130~199;CholesQ4:200~239。

图 4 NfL 与抑郁之间关系的交互作用分析

### 3 讨论

本研究基于 NHANES 数据开展了一项横断面研究,揭示了成年人 NfL 水平与抑郁症之间的关系。此外,还观察到 NfL 水平与抑郁症之间存在非线性关系。在调整潜在混杂因素后,这种关联依然稳健,进一步证明了其可靠性。与以往的研究结果并不一致。有

研究表明 NfL 水平与抑郁症之间没有明显的相关性<sup>[19-21]</sup>,一项涉及 77 例脑脊液异常患者的前瞻性研究发现,NfL 浓度与抑郁等临床结果无关<sup>[19]</sup>。另一项研究纳入了 82 例接受慢性血液透析的患者,结果显示抑郁风险较低和较高的患者之间 NfL 水平并无显著差异<sup>[21]</sup>。然而,最近的研究逐渐揭示了 NfL 水平与抑郁症之间的显著相关性。血清 NfL 水平升高与抑郁风险增加有关<sup>[22-24]</sup>,这表明 NfL 可能是一种新兴的生物标志物,有望在抑郁症和认知功能领域发挥重要作用<sup>[25-26]</sup>。动物实验也支持这一观点。一项研究发现,抑郁症大鼠海马中的 NfL 表达减少,提示海马中 NfL 的异常表达与抑郁症的发生存在复杂联系<sup>[27]</sup>。此外,一项针对荷兰鹿特丹 60 岁及以上人群的横断面分析显示,较高的 NfL 水平与抑郁症状相关,且随着年龄增长,患抑郁症的风险增加<sup>[23]</sup>。一些前瞻性研究也表明,NfL 水平升高与特定人群(如缺血性中风患者<sup>[17]</sup>、帕金森病患者<sup>[28]</sup>和有轻度脑外伤病史的退伍军人<sup>[29]</sup>)患抑郁症的风险显著增加有关。

本研究的 RCS 回归分析结果显示,NfL 水平与抑郁症之间存在非线性关系。具体而言,与 NfL 水平低于临界值的人群相比,NfL 水平至少为 19.0 pg/mL 的成年人患抑郁症的风险显著升高。NHANES 数据的大样本量进一步证实了这一发现,增强了 NfL 作为潜在生物标志物的可靠性和重要性。此外,交互作用分析表明,血清 NfL 与抑郁症之间的关联在不同亚组中具有稳定性,这有助于验证本研究的假设。NfL 水平升高主要与神经退行性疾病导致的轴突损伤有关<sup>[30]</sup>。轴突损伤后,NfL 从轴突释放进入组织液,随后扩散到脑脊液和外周血中<sup>[31-32]</sup>。大量神经退行性疾病研究表明,NfL 水平与大脑轴突损伤程度存在可靠的相关性<sup>[33]</sup>,且血液中 NfL 水平的增加与轴突损伤程度成正比<sup>[12]</sup>。因此,推测抑郁症可能与神经元损伤有关。抑郁症患者表现出轴突细胞骨架的改变,进而引发轴突损伤<sup>[34]</sup>。此外,抑郁症的其他病理生理机制(如线粒体功能障碍、氧化应激增加、神经元凋亡、自身免疫性炎症、新陈代谢途径失衡和能量代谢受损)也可能间接导致或加剧神经轴突损伤<sup>[35-36]</sup>。总之,血清 NfL 是轴突损伤的标志物,而抑郁症可通过多种机制

(包括免疫和炎症相关机制)导致轴突损伤。然而,本研究也存在一些局限性。首先,NHANES 数据为横断面数据,无法确定 NfL 水平与抑郁症之间的因果关系。未来研究应开展纵向研究和孟德尔随机化研究,以评估 NfL 在普通人群中抑郁症状的潜在作用,并验证本研究结果。其次,本研究使用了 PHQ-9 量表评估抑郁症状,未来研究应结合临床诊断以更准确地评估抑郁症。第三,研究人群仅限于国外患者,其结果的普适性有待进一步研究。最后,尽管本研究控制了一些混杂变量,但仍无法完全排除其他未预期或未测量因素造成的残余混杂。未来的研究方向应包括更大规模的队列研究,以进一步验证血清 NfL 水平与抑郁症之间的关联,从而更全面地了解血清 NfL 作为抑郁症诊断、预后和个性化治疗工具的潜力。此外,还应深入研究血清 NfL 在抑郁症发展过程中的时间动态变化及其与其他神经系统生物标志物的关联。

总之,这项横断面研究表明,在成年人人群中,NfL 水平与抑郁症之间存在非线性关系。抑郁症的发病与 NfL 水平  $\geq 19.0$  pg/mL 密切相关。本研究数据支持了血清 NfL 水平是抑郁症状的独特生物标志物这一观点。

#### 参考文献:

[1] WANG J H, WU X H, LAI W Y, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(8): e017173.

[2] GBD 2017 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1789-1858.

[3] GOTLIB H I, JOORMANN J. Cognition and depression: current status and future directions[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2010, 6: 285-312.

[4] SIU A L. Screening for depression in children and adolescents: u. s. preventive services task force recommendation statement[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(5): 360-366.

[5] SMITH K. Mental health: a world of depression[J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 181.

[6] ANO Y, KITA M, KITAOKA S, et al. Leucine-histidine dipeptide attenuates microglial activation and emotional disturbances induced by brain inflammation and repeated social defeat stress[J]. *Nutrients*, 2019, 11(9): 2161.

[7] ARIAS-DE LA TORRE J, VILAGUT G, RONALDSON A, et al. Prevalence and variability of current depressive disorder in 27 European countries: a population-based study[J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(10): e729-e738.

[8] MALHI G S, MANN J J. Depression[J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2299-2312.

[9] COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic[J]. *Lancet*, 2021, 398(10312): 1700-1712.

[10] GREENBERG P E, FOURNIER A A, SISITSKY T, et al. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2010 and 2018)[J]. *Pharmacoeconomics*, 2021, 39(6): 653-665.

[11] MEREGALLI C, FUMAGALLI G, ALBERTI P, et al. Neurofilament light chain as disease biomarker in a rodent model of chemotherapy induced peripheral neuropathy[J]. *Exp Neurol*, 2018, 307: 129-132.

[12] GAETANI L, BLENNOE K, CALABRESI P, et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(8): 870-881.

[13] ARGYRIOU A A, PARK S B, ISLAM B, et al. Neurophysiological, nerve imaging and other techniques to assess chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the clinical and research settings[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(12): 1361-1369.

[14] OLSSON B, PORTELUS E, CULLEN N C, et al. Association of cerebrospinal fluid neurofilament light protein levels with cognition in patients with dementia, motor neuron disease, and movement disorders[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(3): 318-325.

[15] THEBAULT S, BOOTH R A, RUSH C A, et al. Serum neurofilament light chain measurement in MS: hurdles to clinical translation[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 654942.

[16] YIN W F, ZHU Y Y, YANG B Y, et al. Plasma neurofilament light chain levels are associated with depressive and anxiety symptoms in Parkinson's disease[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(4): 2839-2843.

[17] ZHAO H L, MO M H, MIAO C, et al. Association of serum biomarker neurofilament light concentration with post-stroke depression: a preliminary study [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2020, 64: 17-25.

[18] GAO Y Y, SU D, XUE Z Y, et al. Association between serum neurofilament light chain and cognitive performance among older adults in the united states: a cross-sectional study[J]. *Neurol Ther*, 2023, 12(6): 2147-2160.

[19] ISGREN A, SELLGREN C, EKMAN C J, et al. Markers of neuroinflammation and neuronal injury in bipolar disorder: Relation to prospective clinical outcomes[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 65: 195-201.

[20] BESSE M, BELZ M, FOLSCH T, et al. Serum neurofilament light chain (NFL) remains unchanged during electroconvulsive therapy[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2020, 21(2): 148-154.

[21] STANISLAWSKA M, ROMAN M, NOWICKI M. The plasma neurofilament light chain, brain-derived neurotrophic factor, and risk of depression in chronic hemodialysis patients[J]. *Biomedicine*, 2024, 12(1): 103.

- [22] AL-HAKEIM H K, AL-NAQEEB T H, ALMULLA A F, et al. The physio-affective phenome of major depression is strongly associated with biomarkers of astroglial and neuronal projection toxicity which in turn are associated with peripheral inflammation, insulin resistance and lowered calcium[J]. *J Affect Disord*, 2023, 331: 300-312.
- [23] SCHUURMANS I K, GHANBARI M, CECEL C A M, et al. Plasma neurofilament light chain in association to late-life depression in the general population[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2024, 78(2): 97-103.
- [24] URSO D, BATZU L, LOGROSCINO G, et al. Neurofilament light predicts worse nonmotor symptoms and depression in Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 185: 106237.
- [25] BAVATO F, BARRO C, SCHNIDER L K, et al. Introducing neurofilament light chain measure in psychiatry: current evidence, opportunities, and pitfalls[J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(8): 2543-2559.
- [26] TRAVICA N, BERK M, MARX W, et al. Neurofilament light protein as a biomarker in depression and cognitive function[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2022, 35(1): 30-37.
- [27] REINÈS A, CERESETO M, FERRERO A, et al. Neuronal cytoskeletal alterations in an experimental model of depression[J]. *Neuroscience*, 2004, 129(3): 529-538.
- [28] GIBSON L L, POLLAK T A, HESLEGRAVE A, et al. Plasma neurofilament light and p-tau181 and risk of psychosis in parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2022, 12(5): 1527-1538.
- [29] GUEDES V A, KENNEY K, SHAHIM P, et al. Exosomal neurofilament light: a prognostic biomarker for remote symptoms after mild traumatic brain injury? [J]. *Neurology*, 2020, 94(23): e2412-e2423.
- [30] THEBAULT S, BOOTH R A, FREEDMAN M S. Blood neurofilament light chain; the neurologist's troponin? [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(11): 523.
- [31] DISANTO G, BARRO C, BENKERT P, et al. Serum neurofilament light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis [J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(6): 857-870.
- [32] CHATTERJEE P, CHEONG Y J, BHATNAGAR A, et al. Plasma metabolites associated with biomarker evidence of neurodegeneration in cognitively normal older adults[J]. *J Neurochem*, 2021, 159(2): 389-402.
- [33] BARRO C, CHITNIS T, WEINER H L, et al. Blood neurofilament light: a critical review of its application to neurologic disease[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(12): 2508-2523.
- [34] BARANGER D A A, HALCHENKO Y O, SATZ S, et al. Aberrant levels of cortical myelin distinguish individuals with depressive disorders from healthy controls[J]. *NeuroImage Clin*, 2021, 32: 102790.
- [35] ALLEN J, CARUNCHO H J, KALYNCHUK L E. Severe life stress, mitochondrial dysfunction, and depressive behavior: a pathophysiological and therapeutic perspective[J]. *Mitochondrion*, 2021, 56: 111-117.
- [36] LEONARD B E. Inflammation, depression and dementia: are they connected? [J]. *Neurochem Res*, 2007, 32(10): 1749-1756.

收稿日期: 2024-12-03; 修回日期: 2025-03-02

(本文编辑 钟琳)

(上接第 456 页)

- [29] BABAEI M, SHAMSI R, HEIDARI B, et al. Serum uric acid status and its association with bone mineral density in the elderly people aged 60 years and more[J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2019, 17(3): e80780.
- [30] ZHAO H, QI C J, ZHANG Y J, et al. Correlation between uric acid levels and bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1415550.
- [31] 陈俏. 2 型糖尿病绝经后女性患者血清尿酸与骨密度、骨质疏松相关性分析[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.
- [32] DU L, ZONG Y, LI H R, et al. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 212.
- [33] IANTOMASI T, ROMAGNOLI C, PALMINI G, et al. Oxidative stress and inflammation in osteoporosis: molecular mechanisms involved and the relationship with microRNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3772.
- [34] DOMAZETOVIC V, MARCUCCI G, IANTOMASI T, et al. Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants[J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2017, 14(2): 209-216.
- [35] ZHAO D D, JIAO P L, YU J J, et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mineral density in chinese men with type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016: 2528956.
- [36] CHEN F, WANG Y F, GUO Y, et al. Specific higher levels of serum uric acid might have a protective effect on bone mineral density within a Chinese population over 60 years old: a cross-sectional study from North East China[J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14: 1065-1073.
- [37] LIN K M, LU C L, HUNG K C, et al. The paradoxical role of uric acid in osteoporosis[J]. *Nutrients*, 2019, 11(9): 2111.
- [38] XU L, LI C W, WAN T T, et al. Targeting uric acid: a promising intervention against oxidative stress and neuroinflammation in neurodegenerative diseases [J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1): 4.

收稿日期: 2025-04-15; 修回日期: 2025-05-28

(本文编辑 覃黎黎)