

亚抑郁状态与A β 在Tau沉积及认知损害中的协同效应

辛泽亮, 高 萌, 刘新英, 姚婷婷*

同济大学附属东方医院胶州医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年9月21日; 录用日期: 2025年10月14日; 发布日期: 2025年10月22日

摘 要

背景: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是全球最常见的神经退行性疾病, 其典型病理特征包括脑内淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)斑块沉积和Tau神经纤维缠结形成。亚临床抑郁(subsyndromal depression, SSD)在老年人群中高发, 既往研究提示其与认知功能下降及AD风险增加相关。然而, SSD与A β 状态对Tau沉积及认知功能变化的交互作用尚未得到系统阐明。方法: 本研究基于阿尔茨海默病神经影像学倡议(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI)数据库, 纳入439例受试者。老年抑郁量表(Geriatric Depression Scale, GDS-15)得分1~5分的个体被定义为SSD, 得分为0分者归为Non-SSD组。A β 阳性(A β +)的判定标准为¹⁸F-florbetapir SUVR ≥ 1.11 或¹⁸F-florbetaben SUVR ≥ 1.08 。采用多元线性回归模型评估SSD与A β 在Tau沉积及认知功能中的交互作用, 并控制载脂蛋白E $\epsilon 4$ 状态、临床诊断类别、年龄、性别及受教育年限。结果: 与A β -组相比, A β +组在执行功能和记忆功能方面的表现更差。进一步结果显示, SSD与A β 在记忆功能上存在显著交互作用($P < 0.05$), 提示二者可能协同加速记忆损害。在Tau沉积方面, A β +组在Braak I、Braak III/IV、Braak V/VI及Meta-temporal区域的SUVR均明显升高(调整后 P 均 < 0.001)。进一步结果显示, SSD与A β 在所有Tau ROI均呈现显著交互效应, 提示SSD可能在A β 病理背景下促进Tau沉积。结论: 本研究发现SSD与A β 状态在Tau沉积和认知损害方面存在显著交互作用, 支持二者在AD早期发病机制中发挥协同效应。该结果提示SSD可能是识别和干预AD高风险人群的重要临床线索。

关键词

阿尔茨海默病, 淀粉样蛋白, 亚临床抑郁, Tau沉积, 认知功能障碍

Synergistic Effects of Subsyndromal Depression and Amyloid- β on Tau Deposition and Cognitive Impairment

Zeliang Xin, Meng Gao, Xinying Liu, Tingting Yao*

*通讯作者。

文章引用: 辛泽亮, 高萌, 刘新英, 姚婷婷. 亚抑郁状态与A β 在Tau沉积及认知损害中的协同效应[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 2141-2151. DOI: 10.12677/acm.2025.15102993

Abstract

Background: Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder worldwide, characterized by amyloid- β ($A\beta$) plaque deposition and tau neurofibrillary tangles. Subsyndromal depression (SSD) is highly prevalent among older adults and has been associated with cognitive decline and an increased risk of AD. However, the synergistic effects of SSD and $A\beta$ status on tau deposition and cognitive impairment remain unclear. **Methods:** This study utilized data from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) and included 439 participants. A baseline Geriatric Depression Scale (GDS-15) score of 1~5 was used to define SSD, while a score of 0 was used to define the Non-SSD group. $A\beta$ positivity ($A\beta+$) was defined as ^{18}F -florbetapir SUVR ≥ 1.11 or ^{18}F -florbetaben SUVR ≥ 1.08 . Multiple linear regression models were applied to examine the interaction between SSD and $A\beta$ on tau deposition and cognitive performance, adjusting for apolipoprotein E $\epsilon 4$ (APOE $\epsilon 4$) status, clinical diagnosis, age, sex, and years of education. **Results:** Compared with the $A\beta-$ group, participants in the $A\beta+$ group showed poorer performance in executive function and memory. Moreover, a significant interaction between SSD and $A\beta$ was observed for memory performance ($P < 0.05$), suggesting that SSD and $A\beta$ may act synergistically to accelerate memory impairment. Regarding tau PET measures, $A\beta+$ participants exhibited significantly higher SUVRs in the Braak I, Braak III/IV, Braak V/VI, and meta-temporal regions (all adjusted $P < 0.001$). Further analyses demonstrated significant SSD $\times$ $A\beta$ interactions across all tau ROIs, indicating that SSD may promote tau deposition in the presence of $A\beta$ pathology. **Conclusion:** This study demonstrates significant interactive effects of SSD and $A\beta$ status on both tau deposition and cognitive impairment, supporting a synergistic role of the two factors in the early pathogenesis of AD. These findings highlight SSD as a potential clinical marker for identifying and intervening in high-risk populations.

Keywords

Alzheimer's Disease, Amyloid- β , Subsyndromal Depression, Tau Deposition, Cognitive Impairment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的神经退行性疾病,其典型病理特征包括脑内淀粉样蛋白(amyloid- β , $A\beta$)斑块沉积和 Tau 神经纤维缠结形成[1]。AD 相关的认知障碍和功能衰退不仅严重降低患者的生活质量,同时也带来巨大的社会和公共卫生负担。流行病学研究提示,抑郁与 AD 之间存在密切关联。一项大规模队列研究显示,晚年抑郁者发生痴呆的风险增加约 70% [2]。

在探讨抑郁与 AD 病理学联系的过程中, Tau 病理被认为可能是关键通路。正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)研究发现,无论是在认知正常人群还是 AD 早期患者中,伴随抑郁症状者均表现出更高的脑内 Tau 沉积[3]-[5]。此外,尸检研究也表明,有抑郁病史的 AD 患者其神经纤维缠结负荷显著高于无抑郁病史者[6]。

亚临床抑郁(subsyndromal depression, SSD)是指个体虽存在抑郁症状,但不足以满足《精神障碍诊断与统计手册》(DSM)中重度或轻度抑郁障碍的诊断标准[7]。与典型的重度抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)不同, SSD 临床表现相对轻微,但在老年人群中十分常见[8]。研究表明, SSD 不仅显著增加罹患 MDD 的风险[9],还与生活质量下降[10]以及认知功能减退密切相关[11][12]。此外,持续存在抑郁症状的个体更易转变为 AD,并表现出明显的认知损害,提示 SSD 可能是 AD 进展的重要临床标志[11]。

尽管已有证据支持 SSD 在认知衰退及 AD 风险中的作用,其在 AD 早期病理演变中的作用仍未得到充分阐明。尤其是在 $A\beta$ 病理背景下, SSD 是否能够协同加重 Tau 蛋白沉积并进一步加速认知功能损害,目前缺乏系统性研究。现有文献多集中于抑郁症状与认知或单一病理指标的关联[13][14],而关于 SSD 与 $A\beta$ 交互作用对 Tau 负荷及认知功能影响的研究仍然有限。

基于此,本研究旨在系统评估 SSD 与 $A\beta$ 在 Tau 沉积及认知损害中的交互作用,重点探讨二者是否存在协同效应,从而加重 Tau 病理负担并加速认知功能下降。本研究结果将有助于加深对 SSD 与 AD 核心病理相互作用的理解,并为高风险人群的早期识别与干预提供潜在线索。

2. 材料与方法

2.1. 研究人群

本研究共纳入国际阿尔茨海默病神经影像数据库(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI; <http://adni.loni.usc.edu>)中 439 例受试者,涵盖三个临床诊断组:认知正常(Cognitively Normal, CN)、轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)和 AD。CN 组:受试者的简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分为 24~30 分,临床痴呆评定量表(Clinical Dementia Rating, CDR)为 0.5,且未主诉记忆减退。MCI 组:受试者 MMSE 评分为 24~30 分,CDR 为 0.5,表现出客观记忆功能障碍,但日常生活能力保持完好。AD 组:受试者存在明显记忆下降,MMSE 评分为 20~26 分,CDR 为 0.5 或 1.0,且依据美国国家神经疾病与中风研究所及阿尔茨海默病及相关疾病协会(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, NINCDS-ADRDA)标准被临床诊断为可能的 AD。更详细的纳入和排除标准可以参考 www.adni-info.org。

2.2. 神经影像学采集与 PET 预处理

本研究的 $A\beta$ -PET 采用 ^{18}F -florbetapir 或 ^{18}F -florbetaben 示踪剂, Tau-PET 采用 ^{18}F -flortaucipir。根据 ADNI 成像协议, tau-PET 在注射 ^{18}F -flortaucipir 后 75~105 分钟采集,分为 6×5 分钟帧; $A\beta$ -PET 则在注射 ^{18}F -florbetapir 后 50~70 分钟或 ^{18}F -florbetaben 后 90~110 分钟采集,均为 4×5 分钟帧。所有 PET 图像均由 ADNI PET 核心实验室进行标准化处理,包括帧间运动校正、共配准、加权平均,以及方向、体素大小和信号强度的标准化处理。

$A\beta$ -PET 的标准摄取值比(standardized uptake value ratio, SUVR)基于 MRI 导出的 FreeSurfer 分割结果提取,并以小脑整体作为参考区归一化。当 ^{18}F -florbetapir SUVR ≥ 1.11 或 ^{18}F -florbetaben SUVR ≥ 1.08 时,判定为 $A\beta$ 阳性($A\beta+$)。

Tau-PET 图像与结构 MRI 配准后, SUVR 以小脑下部皮层作为参考区进行归一化。随后依据既定方法计算复合区域的感兴趣区域(Region of Interest, ROI) Tau-PET SUVR,包括: Braak I 区(内嗅皮层)、Braak III/IV 区(海马旁回、梭状回、舌回、杏仁核、中/下颞回、岛叶、扣带回[前部、后部及峡部]及颞极)、以及 Braak V/VI 区(额极、上/中额回、外侧/内侧眶额回、额下回、顶上/下小叶、外侧枕叶、上颞回、上颞沟、楔前叶和横颞回)。Braak II 区(海马)因可能受到脉络丛非特异性结合影响而被排除在分析之外。此外,本研究还计算了 Meta-temporal ROI 的 SUVR,用于评估颞叶整体的病理负荷。

2.3. 抑郁量表评估

在 ADNI 研究中采用 15 项老年抑郁量表(Geriatric Depression Scale, GDS-15)评估受试者的抑郁症状。该量表总分范围为 0~15 分,得分越高表示抑郁症状越严重。当 GDS 得分 ≥ 6 分时,被认为具有临床意义的抑郁症状[15][16]。参照既往研究,基线 GDS 得分在 1~5 分的参与者被定义为 SSD,而得分为 0 分的参与者被归为 Non-SSD 组[17]。

2.4. 神经心理量表评估

ADNI 参与者接受了多种临床和认知功能评估。记忆功能通过 ADNI 记忆复合指标(ADNI Memory Composite, ADNI-MEM)进行评估。执行功能采用 ADNI 执行功能复合指标(ADNI Executive Function Composite, ADNI-EF)测量。语言能力则通过 ADNI 语言复合指标(ADNI Language Composite, ADNI-LAN)进行评估。更详细的信息请参见 <https://adni.loni.usc.edu/methods/>。

2.5. APOE 基因型测定

APOE 基因分型在经 EDTA 处理的 3 mL 外周血样本中提取的 DNA 上进行,操作流程遵循 Cogenics 提供的标准方案(<https://adni.loni.usc.edu/data-samples/adni-data/genetics-related-omics/>)。若受试者携带至少一个 $\epsilon 4$ 等位基因($\epsilon 4/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 4/\epsilon 3$ 或 $\epsilon 4/\epsilon 2$),则被定义为 APOE $\epsilon 4$ 携带者;未携带 $\epsilon 4$ 等位基因的受试者则归类为 APOE $\epsilon 4$ 非携带者。

2.6. 统计学处理

在统计分析中,首先利用 Shapiro-Wilk 检验对连续型变量进行正态性判定。若数据呈正态分布,则采用 t 检验进行组间比较;若不符合正态分布,则改用秩和检验。分类变量的比较则通过 χ^2 检验完成。

为评估 SSD 与 A β 在认知表现及 Tau-PET 指标上的交互效应,本研究建立多元线性回归模型,将 SSD $\times$ A β 交互项作为主要解释变量,并将 APOE $\epsilon 4$ 携带状态、临床诊断分组、年龄、性别及受教育年限作为协变量纳入模型。随后,借助 R 语言中的“emmeans”包进行组间两两事后比较,并采用 FDR 方法进行多重校正。所有统计学处理均在 R 软件(版本 4.4.3)及 SPSS 软件(版本 26.0)中完成,双侧检验 $P < 0.05$ 被设定为统计学显著性阈值。

3. 结果

3.1. 一般人口学特征

在本研究中,比较了 A β -组与 A β +组受试者的人口学特征(见表 1)。与 A β -组相比,A β +组中 CN 比例较低,而 MCI 和 AD 比例则显著升高($P < 0.001$)。A β +组受试者的平均年龄较高($P < 0.001$),且 APOE $\epsilon 4$ 携带者比例明显更高($P < 0.001$)。然而,两组在性别、受教育年限以及 SSD 比例方面差异均无统计学意义。

3.2. 认知功能分析结果

在认知量表方面(见表 2),A β +组在多个认知领域的表现均显著低于 A β -组。具体来看,A β +组的语言功能(ADNI-LAN)评分较低[0.42 ± 0.92 vs. 0.84 ± 0.85 , $P < 0.001$],但在校正 APOE $\epsilon 4$ 携带状态、临床诊断类别、性别、年龄及受教育年限这些协变量后,差异不再显著(Adjusted $P = 0.058$)。相比之下,A β +组在执行功能(ADNI-EF, Adjusted $P = 0.001$)和记忆功能(ADNI-MEM, Adjusted $P = 0.001$)方面的劣势在校正协变量后仍保持统计学意义。

Table 1. Demographic characteristics of participants
表 1. 研究对象的人口学特征

	A β - (N = 249)	A β + (N = 190)	P
CN/MCI/AD	174/65/10 (70%/26%/4%)	84/68/38 (44%/36%/20%)	<0.001
年龄(岁)	70.15 (6.75)	72.80 (7.35)	<0.001
女性(%)	140 (56%)	100 (53%)	0.51
受教育年限(年)	16.67 (2.32)	16.30 (2.35)	0.1
APOE ϵ 4 携带者(%)	63 (25%)	123 (65%)	<0.001
SSD (%)	132 (53%)	112 (59%)	0.25

注：P < 0.05 具有统计学意义。

Table 2. Cognitive performance by A β status
表 2. 按 A β 状态分组的认知功能比较

认知量表	A β - (N = 249)	A β + (N = 190)	P	Adjusted P
ADNI-LAN	0.84 (0.85)	0.42 (0.92)	<0.001	0.058
ADNI-EF ^a	1.07 (0.87)	0.43 (1.08)	<0.001	0.001
ADNI-MEM	1.08 (0.83)	0.38 (1.10)	<0.001	0.001

注：Adjusted P 值校正了 APOE ϵ 4、临床诊断状态、性别、年龄及受教育年限。^aADNI-EF 数据在 1 名受试者中不可用。P < 0.05 具有统计学意义。

3.3. SSD 与 A β 状态对认知功能的交互作用

本研究进一步分析了 SSD 与 A β 状态对认知功能的交互影响。如表 3 所示，在记忆功能(ADNI-MEM)上观察到显著交互效应($\beta = -0.33$, 95% CI: $-0.57 \sim -0.08$, $P = 0.01$)，提示 SSD 与 A β 状态可能协同作用以加速记忆损害。相反，在语言功能(ADNI-LAN, $P = 0.948$)和执行功能(ADNI-EF, $P = 0.741$)方面未检测到显著交互作用。

在事后比较中(见表 4)，A β + /SSD 组的记忆功能评分显著低于其他三组。具体而言，A β + /SSD 组的 ADNI-MEM 评分低于 A β - /Non-SSD ($P = 0.002$)、A β - /SSD 组($P < 0.001$)以及 A β + /Non-SSD ($P = 0.011$)。相比之下，其余组间对比均未显示显著差异(P 均 > 0.05)。

Table 3. Interaction of SSD and A β status on cognitive performance
表 3. SSD 与 A β 状态在认知功能中的交互作用

认知量表	SSD $\times$ A β 状态		
	β	95%CI	P
ADNI-LAN	0.01	$-0.30 \sim 0.32$	0.948
ADNI-EF	-0.05	$-0.36 \sim 0.26$	0.741
ADNI-MEM	-0.33	$-0.57 \sim -0.08$	0.01

注：P 校正了 APOE ϵ 4、临床诊断状态、性别、年龄及受教育年限；P < 0.05，具有统计学意义。

Table 4. Post-hoc comparisons of ADNI-MEM scores by SSD and A β status
表 4. SSD 与 A β 状态交互作用对记忆功能的组间事后比较

Contrast	Estimate	SE	P
(A β -/Non-SSD) vs. (A β -/SSD)	-0.0517	0.0853	0.599
(A β -/Non-SSD) vs. (A β +/Non-SSD)	0.0539	0.1024	0.599
(A β -/Non-SSD) vs. (A β +/SSD)	0.3332	0.0986	0.002
(A β -/SSD) vs. (A β +/Non-SSD)	0.1056	0.1002	0.439
(A β -/SSD) vs. (A β +/SSD)	0.3849	0.0910	0.000
(A β +/Non-SSD) vs. (A β +/SSD)	0.2793	0.1006	0.011

注：P < 0.05，具有统计学意义。

3.4. Tau-PET 结果分析

在 Tau-PET 指标方面(见表 5)，A β +/组在所有感兴趣区域的 SUVR 均显著高于 A β -组。具体而言，Braak I、Braak III/IV、Braak V/VI 以及 Meta-temporal 区域的 SUVR 在 A β +/组均明显升高(Adjusted P < 0.001)。

Table 5. Comparison of Tau-PET SUVRs by A β status
表 5. 按 A β 状态分组的 Tau-PET SUVR 比较

Tau-PET ROIs	A β - (N = 249)	A β + (N = 190)	P	Adjusted P
Braak I SUVR	1.09 (0.12)	1.32 (0.28)	<0.001	<0.001
Braak III/IV SUVR	1.10 (0.08)	1.28 (0.26)	<0.001	<0.001
Braak V/VI SUVR	1.02 (0.07)	1.15 (0.24)	<0.001	<0.001
Meta-temporal ROI SUVR	1.13 (0.09)	1.38 (0.34)	<0.001	<0.001

注：P 校正了 APOE ϵ 4、临床诊断状态、性别、年龄及受教育年限；P < 0.05，具有统计学意义。

3.5. SSD 与 A β 状态对 Tau-PET 的交互作用

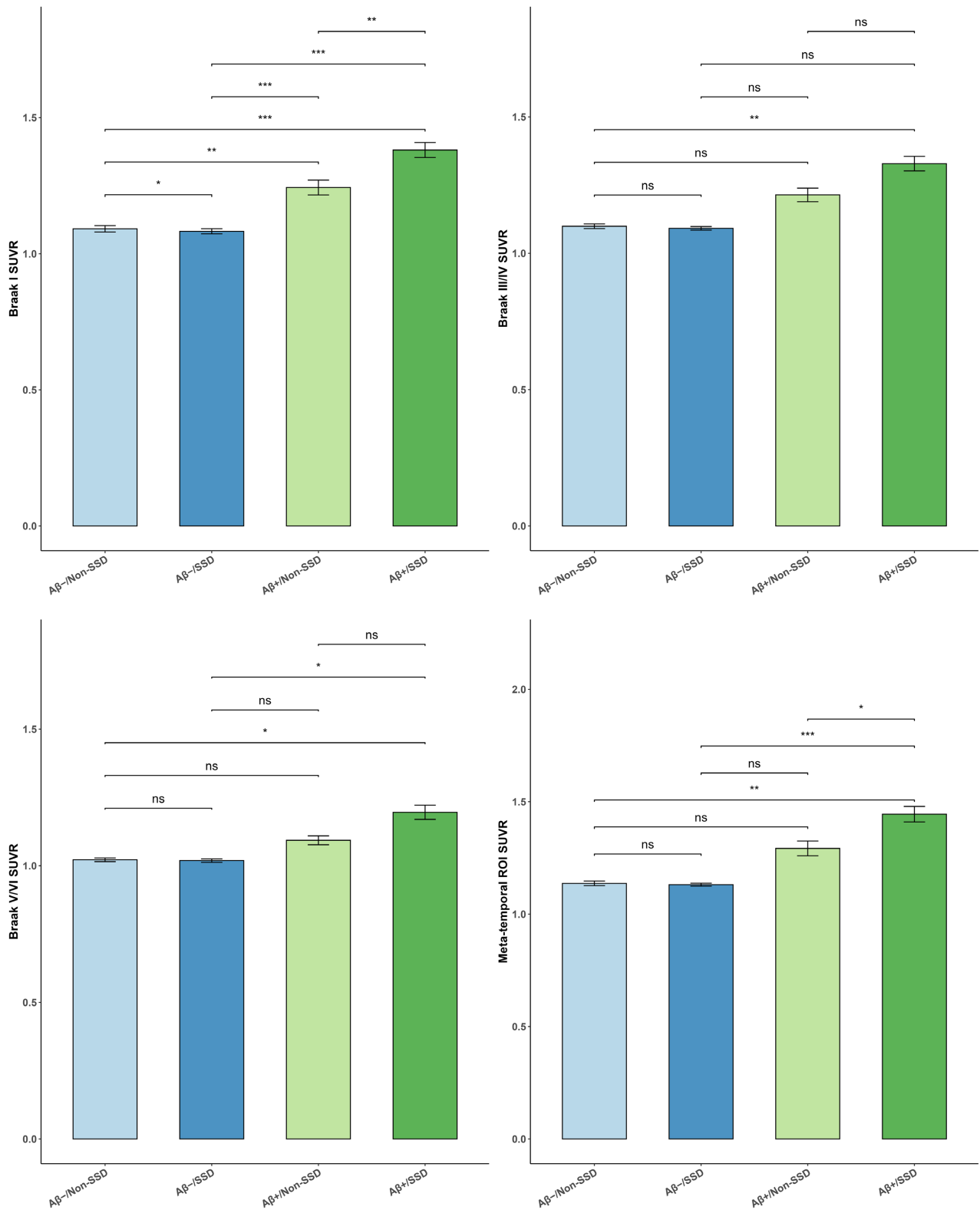
本研究进一步分析了 SSD 与 A β 状态对 Tau-PET ROI 的交互作用(见表 6)。结果显示，SSD 与 A β 状态的交互效应在 Braak I 区 SUVR 上显著(P = 0.001)，Braak III/IV 区(P = 0.003)和 Braak V/VI 区(P = 0.005)同样显示出显著差异。此外，Meta-temporal 区域 SUVR 的交互效应也显著(P = 0.003)。

进一步的事后比较分析显示(见图 1)，在 Braak I 区域，A β +/SSD 组的 SUVR 显著高于其他三组(P 均

Table 6. Interaction of SSD and A β status on Tau-PET ROIs
表 6. SSD 与 A β 状态在 Tau-PET ROI 上的交互作用

Tau-PET ROIs	SSD $\times$ A β 状态		
	β	95%CI	P
Braak I SUVR	0.53	0.22~0.83	0.001
Braak III/IV SUVR	0.48	0.16~0.80	0.003
Braak V/VI SUVR	0.46	0.14~0.79	0.005
Meta-temporal ROI SUVR	0.48	0.17~0.79	0.003

注：P 校正了 APOE ϵ 4、临床诊断状态、性别、年龄及受教育年限；P < 0.05，具有统计学意义。



注: *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$, ns 表示无显著差异。

Figure 1. Post-hoc comparisons of Tau-PET ROIs by SSD and Aβ status

图 1. SSD 与 Aβ 状态交互作用下 Tau-PET ROI 的组间事后比较

<0.05)。在 Braak III/IV 区域, A β + /SSD 组的 SUVR 显著高于 A β - /Non-SSD 组($P < 0.01$), 但其余组间差异未达统计学意义(P 均>0.05)。在 Braak V/VI 区域, A β + /SSD 组的 SUVR 同样高于 A β - /Non-SSD 组($P < 0.05$)和 A β - /SSD 组($P < 0.05$)。在 Meta-temporal 区域, A β + /SSD 组的 SUVR 显著高于 A β - /Non-SSD 组($P < 0.01$)、A β - /SSD 组($P < 0.001$)和 A β + /Non-SSD 组($P < 0.05$)。相比之下, 其他组间对比未观察到显著差异(P 均>0.05)。综上所述, Tau PET 事后比较结果提示 A β + /SSD 组在多个关键 ROI 的 Tau 沉积水平均显著高于其他分组, 进一步支持了 SSD 与 A β 在促进早期 Tau 病理进展中的协同作用。

3.6. 敏感性分析结果

为进一步验证结果的稳健性, 本研究将 GDS-15 总分作为连续变量纳入回归模型, 并检验其与 A β 状态的交互效应(见表 7)。结果显示, 在认知功能方面, GDS $\times$ A β 交互作用对记忆功能(ADNI-MEM)具有显著负向影响($\beta = -0.15, P = 0.014$), 而在语言功能(ADNI-LAN, $P = 0.204$)和执行功能(ADNI-EF, $P = 0.064$)中未观察到显著作用。在 Tau PET 指标方面, GDS $\times$ A β 交互作用在所有感兴趣区域均达到统计学显著水平: Braak I 区($\beta = 0.33, P < 0.001$)、Braak III/IV 区($\beta = 0.25, P = 0.001$)、Braak V/VI 区($\beta = 0.17, P = 0.035$)及 Meta-temporal 区域($\beta = 0.27, P = 0.001$)。这些结果进一步支持了抑郁症状在 A β 病理背景下与 Tau 沉积和记忆功能下降存在协同作用。

Table 7. Interaction of GDS-15 total score and A β status on cognitive performance and Tau-PET ROIs
表 7. GDS-15 总分与 A β 状态交互作用对认知功能及 Tau PET 指标的影响

	GDS $\times$ A β 状态		
	β	95%CI	P
ADNI-LAN	0.1	-0.05~0.25	0.204
ADNI-EF	0.14	-0.01~0.29	0.064
ADNI-MEM	-0.15	-0.27~-0.03	0.014
Braak I SUVR	0.33	0.18~0.47	<0.001
Braak III/IV SUVR	0.25	0.10~0.41	0.001
Braak V/VI SUVR	0.17	0.01~0.33	0.035
Meta-temporal ROI SUVR	0.27	0.11~0.42	0.001

注: P 校正了 APOE $\epsilon 4$ 、临床诊断状态、性别、年龄及受教育年限; $P < 0.05$, 具有统计学意义。

4. 讨论

4.1. 本研究的主要发现

本研究系统评估了 SSD 与 A β 状态对 Tau 负荷及认知功能的交互作用。结果主要体现在以下几个方面: 第一, A β + 个体在执行功能和记忆功能方面表现更差, 提示 A β 沉积可能是认知损害的重要驱动因素。第二, 在记忆功能(ADNI-MEM)上观察到 SSD 与 A β 的显著交互效应, 提示 SSD 可能在 A β 病理背景下发挥协同作用, 从而加速记忆损害。第三, 在 Tau-PET 指标方面, A β + 组在 Braak I、Braak III/IV、Braak V/VI 及 Meta-temporal 区域的 SUVR 均显著升高。第四, SSD 与 A β 在所有 Tau ROI 均呈现显著交互作用, 提示 SSD 可能在 A β 病理背景下促进 Tau 蛋白的沉积与聚集, 这一过程或许与神经毒性或炎症反应相关, 但具体机制仍有待进一步验证。

4.2. SSD 与 A β 对 Tau 沉积的影响

AD 是一种进行性神经退行性疾病, 其病程包括一个漫长的临床前阶段, 在此期间 A β 斑块和 Tau 神

神经纤维缠结开始无明显认知损害的情况下逐渐积累[18]。尽管“淀粉样级联假说”认为 $A\beta$ 是 τ 病理的上游驱动因素，但越来越多的证据表明，其他易感因素也可能调节这一过程。抑郁与 AD 在老年人群中常见共病，且均与神经退行性变加速和生活质量下降密切相关[19]。横断面神经影像学和尸检研究已发现抑郁症状与脑内 τ 负荷升高之间存在显著关联[3]-[5][20][21]，提示抑郁可能在 AD 早期 τ 病理形成过程中发挥潜在作用。此外，最近的一项研究表明，GDS 得分与 τ 积累速率呈正相关，且这种关联在调整了基线 τ 负荷、 $A\beta$ -PET 状态以及 APOE 基因型后仍然显著[22]。该研究发现，这种相关性仅在 $A\beta$ 阳性个体中观察到，而在 $A\beta$ 阴性个体中则未见显著关联。这与我们研究的结果相符，提示 SSD 在 $A\beta$ 阳性背景下可能与 τ 积累存在一定关联，从而加剧神经退行性损伤，但其因果关系仍需纵向研究进一步验证。我们的数据为这一假设提供了初步支持，显示 SSD 与 $A\beta$ 的交互作用在 τ 沉积的多个脑区均呈现显著关联，尤其是 Braak I、III/IV、V/VI 和 Meta-temporal 区域，这些区域通常与早期认知损害密切相关。这些结果提示，抑郁症状可能不仅是神经精神共病，还可能作为 AD 病理进程的潜在调节因子。未来还需要结合纵向随访和多模态研究加以验证。

4.3. SSD 与 $A\beta$ 对认知功能的影响

越来越多的研究提示，情绪相关的神经精神症状可能在 $A\beta$ 病理背景下加重认知功能损害，但其潜在机制尚不明确，仍需进一步研究加以验证。本研究发现，SSD 与 $A\beta$ 状态在记忆功能上存在显著交互作用， $A\beta$ +/SSD+ 个体表现出最为严重的记忆下降。这一结果与 Brendel 等人的纵向随访研究相一致[23]，他们在 ADNI 队列中发现，伴有亚综合征抑郁症的 MCI 患者若存在较高的 $A\beta$ 负荷，则更有可能在较短时间内进展为 AD。进一步分析显示，抑郁症状的存在显著缩短了 $A\beta$ (+) MCI 患者的转化时间，且在 $A\beta$ 负荷较高的亚组中表现更为突出。此外，AIBL 研究亦报道，即使在认知功能正常的老年人群中， $A\beta$ -PET 阳性且伴随焦虑或其他情绪症状的个体，在三年随访中表现出更快的情景记忆和语言记忆下降[24]。这些结果与本研究发现相呼应，提示 SSD 可能不仅是认知下降的独立风险因素，还可能在 $A\beta$ 阳性背景下与认知退化存在协同关联。但需要强调的是，这一假设尚待纵向及机制性研究进一步证实。

4.4. 本研究的创新性和局限性

本研究首次系统评估了 SSD 与 $A\beta$ 状态对 τ -PET 负荷及多维度认知功能的交互作用。结果提示，在 $A\beta$ 阳性背景下，SSD 可能与 τ 沉积及记忆损害相关，这一发现为 SSD 作为 AD 早期阶段潜在风险标志及干预靶点提供了新的证据。

然而，本研究亦存在一定局限性。首先，本研究未对 GDS-15 的不同因子(如情感症状、躯体症状)进行区分，因此无法完全排除症状维度重叠可能带来的混杂效应。未来研究应在更大样本基础上，结合更精细化的抑郁量表，进一步探讨不同症状维度在 AD 病理进展中的潜在差异。其次，本研究采用横断面设计，难以明确 SSD 与 $A\beta$ 交互作用的因果关系。未来需要依赖纵向随访研究，以验证 SSD 是否能够预测更快的 τ 累积及认知功能下降。最后，尽管本研究已控制 APOE $\epsilon 4$ 状态，但未将其他 AD 相关基因(如 TREM2、CLU 等)纳入分析。这些遗传变异可能与 SSD 和 $A\beta$ 存在互作，从而影响 τ 病理进展。后续研究应整合更全面的遗传信息，以进一步阐释 SSD 与 $A\beta$ 交互作用的机制，并提升对其生物学意义的理解。

5. 结论

本研究揭示了 SSD 与 $A\beta$ 状态之间存在显著交互作用，二者共同作用于 τ 沉积和认知功能下降，尤其在记忆功能领域表现更为突出。这一结果提示，SSD 可能在 $A\beta$ 病理背景下加重神经退行性改变，

为其在 AD 早期阶段的潜在协同作用提供了支持性证据。这些发现提示 SSD 有望作为识别和管理 AD 高风险人群的重要临床标志物，并为制定早期干预策略提供新的研究方向。

参考文献

- [1] Bateman, R.J., Xiong, C., Benzinger, T.L.S., Fagan, A.M., Goate, A., Fox, N.C., *et al.* (2012) Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, **367**, 795-804. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1202753>
- [2] Barnes, D.E., Yaffe, K., Byers, A.L., *et al.* (2012) Midlife vs Late-Life Depressive Symptoms and Risk of Dementia: Differential Effects for Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Archives of General Psychiatry*, **69**, 493-498. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1481>
- [3] Tommasi, N.S., Gonzalez, C., Briggs, D., Properzi, M.J., Gatchel, J.R. and Marshall, G.A. (2021) Affective Symptoms and Regional Cerebral Tau Burden in Early-Stage Alzheimer's Disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **36**, 1050-1058. <https://doi.org/10.1002/gps.5530>
- [4] Babulal, G.M., Roe, C.M., Stout, S.H., Rajasekar, G., Wisch, J.K., Benzinger, T.L.S., *et al.* (2020) Depression Is Associated with Tau and Not Amyloid Positron Emission Tomography in Cognitively Normal Adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, **74**, 1045-1055. <https://doi.org/10.3233/jad-191078>
- [5] Gatchel, J.R., Donovan, N.J., Locascio, J.J., Schultz, A.P., Becker, J.A., Chhatwal, J., *et al.* (2017) Depressive Symptoms and Tau Accumulation in the Inferior Temporal Lobe and Entorhinal Cortex in Cognitively Normal Older Adults: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, **59**, 975-985. <https://doi.org/10.3233/jad-170001>
- [6] Rapp, M.A., Schnaider-Beeri, M., Purohit, D.P., Perl, D.P., Haroutunian, V. and Sano, M. (2008) Increased Neurofibrillary Tangles in Patients with Alzheimer Disease with Comorbid Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **16**, 168-174. <https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e31816029ec>
- [7] Lyness, J.M., Chapman, B.P., McGriff, J., Drayer, R. and Duberstein, P.R. (2009) One-Year Outcomes of Minor and Subsyndromal Depression in Older Primary Care Patients. *International Psychogeriatrics*, **21**, 60-68. <https://doi.org/10.1017/s1041610208007746>
- [8] Horwath, E., Johnson, J., Klerman, G.L., *et al.* (1992) Depressive Symptoms as Relative and Attributable Risk Factors for First-Onset Major Depression. *Archives of General Psychiatry*, **49**, 817-823. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820100061011>
- [9] Cuijpers, P. and Smit, F. (2004) Subthreshold Depression as a Risk Indicator for Major Depressive Disorder: A Systematic Review of Prospective Studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **109**, 325-331. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00301.x>
- [10] da Silva Lima, A.F.B. and de Almeida Fleck, M.P. (2007) Subsyndromal Depression: An Impact on Quality of Life? *Journal of Affective Disorders*, **100**, 163-169. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.10.010>
- [11] Lee, G.J., Lu, P.H., Hua, X., Lee, S., Wu, S., Nguyen, K., *et al.* (2012) Depressive Symptoms in Mild Cognitive Impairment Predict Greater Atrophy in Alzheimer's Disease-Related Regions. *Biological Psychiatry*, **71**, 814-821. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.024>
- [12] Zhang, C., Li, B., Ng, K.P., Huang, G., Wang, X., Kong, M., *et al.* (2025) Plasma Neurofilament Light Chain Mediates the Effect of Subsyndromal Symptomatic Depression on Cognitive Decline in Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **17**, Article 1547394. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1547394>
- [13] Wang, Z., Shen, X., Ma, Y., Ou, Y., Dong, P.Q., Tan, P.L., *et al.* (2021) Associations of the Rate of Change in Geriatric Depression Scale with Amyloid and Cerebral Glucose Metabolism in Cognitively Normal Older Adults: A Longitudinal Study. *Journal of Affective Disorders*, **280**, 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.10.078>
- [14] Wang, Z., Sun, Y., Ma, Y., Fu, Y., Hu, H., Xu, W., *et al.* (2022) STREM2 Mediates the Associations of Minimal Depressive Symptoms with Amyloid Pathology in Prodromal Alzheimer's Disease: The CABLE Study. *Translational Psychiatry*, **12**, Article No. 140. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01910-4>
- [15] Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., *et al.* (1982) Development and Validation of a Geriatric Depression Screening Scale: A Preliminary Report. *Journal of Psychiatric Research*, **17**, 37-49. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)
- [16] Marc, L.G., Raue, P.J. and Bruce, M.L. (2008) Screening Performance of the 15-Item Geriatric Depression Scale in a Diverse Elderly Home Care Population. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **16**, 914-921. <https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e318186bd67>
- [17] Bertens, D., Tijms, B.M., Vermunt, L., Prins, N.D., Scheltens, P. and Visser, P.J. (2017) The Effect of Diagnostic Criteria on Outcome Measures in Preclinical and Prodromal Alzheimer's Disease: Implications for Trial Design. *Alzheimer's &*

- Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, **3**, 513-523. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.08.005>
- [18] Braak, H. and Del Tredici, K. (2015) The Preclinical Phase of the Pathological Process Underlying Sporadic Alzheimer's Disease. *Brain*, **138**, 2814-2833. <https://doi.org/10.1093/brain/awv236>
- [19] Tune, L.E. (1998) Depression and Alzheimer's Disease. *Depression and Anxiety*, **8**, 91-95. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-6394\(1998\)8:1+<91::aid-da14>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-6394(1998)8:1+<91::aid-da14>3.0.co;2-m)
- [20] Gonzales, M.M., Samra, J., O'Donnell, A., Mackin, R.S., Salinas, J., Jacob, M.E., *et al.* (2021) Association of Midlife Depressive Symptoms with Regional Amyloid-B and Tau in the Framingham Heart Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, **82**, 249-260. <https://doi.org/10.3233/jad-210232>
- [21] Moriguchi, S., Takahata, K., Shimada, H., Kubota, M., Kitamura, S., Kimura, Y., *et al.* (2020) Excess Tau PET Ligand Retention in Elderly Patients with Major Depressive Disorder. *Molecular Psychiatry*, **26**, 5856-5863. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0766-9>
- [22] Talmasov, D., Johnson, A.S., Brown, P.J., Provenzano, F.A., Lao, P.J., Marder, K.S., *et al.* (2025) Depressive Symptoms Correlate with Tau Accumulation Rates in Amyloid Positive Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **33**, 756-769. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2025.04.207>
- [23] Brendel, M., Pogarell, O., Xiong, G., Delker, A., Bartenstein, P. and Rominger, A. (2015) Depressive Symptoms Accelerate Cognitive Decline in Amyloid-Positive MCI patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **42**, 716-724. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2975-4>
- [24] Pietrzak, R.H., Scott, J.C., Neumeister, A., Lim, Y.Y., Ames, D., Ellis, K.A., *et al.* (2014) Anxiety Symptoms, Cerebral Amyloid Burden and Memory Decline in Healthy Older Adults without Dementia: 3-Year Prospective Cohort Study. *British Journal of Psychiatry*, **204**, 400-401. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.134239>