

抑郁症与阿尔茨海默病共病关系及干预方式探析

殷婷婷^{1*}, 卢裕淑¹, 陈学权¹, 陆昕恒¹, 苏裕盛^{1,2#}

¹宁德师范学院医学院, 福建 宁德

²宁德师范学院毒物与药物毒理学重点实验室, 福建 宁德

收稿日期: 2022年10月3日; 录用日期: 2022年10月31日; 发布日期: 2022年11月7日

摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病, 主要表现为认知障碍; 抑郁症(Major Depressive Disorder, MDD), 是一种常见的精神障碍疾病, 且现已证明AD与MDD二者之间存在紧密关系, 二者有一定的共同发病机制。抑郁因素作为AD的十二大危险因素之一, 现如今研究不断证明着AD患者在前期会呈现有抑郁状态的生理表现。AD的治疗方法研究虽已取得许多进步, 但目前仍无治疗的药物, 而MDD现已有药物治疗方法, 故有研究开始以基于两者共同病理学的基础来进行AD伴发MDD的药物治疗方法, 以及从生理性的非药物干预方法。故此探究AD与MDD基于共同的淀粉样蛋白、五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、星形细胞、糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)及其受体(Glucocorticoid receptor, GR)以及载脂蛋白E (Apolipoprotein E, ApoE) $\epsilon 4$ 等位基因的病理生理学基础, 并从AD与MDD的共同病理生理学机制来进行AD与MDD的药物与非药物干预。本文以文献综述的方法, 探讨AD与MDD的共同病理生理及其药物与非药物干预的机制, 结果发现AD与MDD有极大的共同病理生理学机制。结论是可通过选择性5-HT再摄取抑制剂、降胆固醇药物、谷氨酸受体拮抗剂等药物干预治疗AD伴发MDD患者, 通过心理干预、情绪干预、运动干预、音乐干预的非药物干预的方式来缓解与治疗AD与MDD。

关键词

阿尔茨海默症, 抑郁症, 药物干预, 非药物干预

Analysis of Comorbidities between Depression and Alzheimer's Disease and Intervention Methods

Tingting Yin^{1*}, Yushu Lu¹, Xuequan Chen¹, Xinheng Lu¹, Yusheng Su^{1,2#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 殷婷婷, 卢裕淑, 陈学权, 陆昕恒, 苏裕盛(2022). 抑郁症与阿尔茨海默病共病关系及干预方式探析. *心理学进展*, 12(11), 3683-3690. DOI: 10.12677/ap.2022.1211447

¹School of Medicine, Ningde Normal University, Ningde Fujian

²Key Laboratory of Toxicology and Drug Toxicology, Ningde Normal University, Ningde Fujian

Received: Oct. 3rd, 2022; accepted: Oct. 31st, 2022; published: Nov. 7th, 2022

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by cognitive impairment. Major Depressive Disorder (MDD) is a common mental disorder, and it has been proved that there is a close relationship between AD and MDD, and they have a certain common pathogenesis. As one of the 12 major risk factors for AD, current studies have constantly proved that AD patients will present physiological manifestations of depression in the early stage. Although a lot of progress has been made in the research on the treatment of AD, there are still no drugs for the treatment of MDD, while there are drug treatment methods for MDD. Therefore, some studies have begun to carry out drug treatment methods for AD with MDD based on the common pathology of the two, as well as physiologic non-drug intervention methods, therefore, to explore the common amyloid protein, 5-hydroxytryptamine (5-HT), astrocytes, Glucocorticoid (GC) and Glucocorticoid receptor based on AD and MDD (GR) and Apolipoprotein E (ApoE) 4 allele, and from the common pathophysiological mechanism of AD and MDD to carry out the drug and non-drug intervention of AD and MDD. This article reviewed the literature to explore the common pathophysiology of AD and MDD and the mechanism of drug and non-drug intervention. The results showed that AD and MDD have a great common pathophysiology. The conclusion is that AD patients with MDD can be treated by selective 5-HT reuptake inhibitors, cholesterol-lowering drugs, glutamate receptor antagonists and other drug interventions, and non-drug interventions such as psychological intervention, emotional intervention, exercise intervention and music intervention can alleviate and treat AD and MDD.

Keywords

Alzheimer Disease, Depression, Drug Intervention, Non-Drug Intervention

Copyright © 2022 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 disease, AD)是最常见的失智类型,其特征是认知功能逐渐下降,整体功能恶化(Liu, Li et al., 2017)。患者的临床表现主要为认知功能障碍和记忆的进行性损伤,且常伴有情绪和行为障碍等神经精神症状。根据国际阿尔茨海默病协会(Alzheimer's Disease International, ADI)所发布的数据显示,大约每3秒钟,全球就有一位新的AD患者产生。随着全球人口老龄化速度的不断加快,患有AD的人数也在不断快速上涨,据预计,到本世纪中叶时,全世界将有1亿多人患有AD(Liao et al., 2021)。与AD相关的死亡在过去十年中增加了100%以上(Liu, Wang et al., 2017),这对于整个世界来说,都无疑是一个残酷事实。根据2022年AD最新进展表明,我国每年至少有30万新发病例,目前患者数已超过1000万,占世界AD患者总人口的1/4,所以AD的防治成为了我国的健康问题之一。AD患者的预期进一步增长将对社会产生巨大影响,使AD成为21世纪最大的全球挑战之一(Livingston et al., 2017)。

抑郁症(Major Depressive Disorder, MDD), 是一种常见的精神障碍疾病, 受社会、心理和生物等多因素影响, 具有高致残率、高复发率和高自杀率等特点(Malhi & Mann, 2018), 并且在国内外都非常普遍。尤其是晚年时期的 MDD, 已经成为了各国威胁老年人健康的极大危险因素之一。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的报告中指出, MDD 现如今已被列为全球疾病负担的第三大原因, 预计到 2030 年, MDD 将成为世界第一疾病负担(Malhi & Mann, 2018), 流行病学研究表明, 在过去几十年中, 抑郁症的发病率有所上升; 据估计, 抑郁症影响全球 3 亿多人, 几乎占世界人口的 4.4% (Dong et al., 2019)。据 WHO 的调查显示, 全球约有 4 亿抑郁症患者, 其中, 中国有近 1 亿患者。MDD 的终生患病率为 8%~12%, 我国抑郁症终生患病率为 6.9%, 一年内有 3.6% 的人患有抑郁症。中国各个年龄段的抑郁问题都非常突出, 老年人的 MDD 问题更是在现下社会中成为了一个愈来愈突出的问题。

2. MDD 发病与 AD 的关系

在过去几十年中, 这两种疾病在世界范围内的流行率急剧上升, 并将继续上升, 主要原因是世界人口的稳步老龄化(Brookmeyer et al., 2007)。预估计, 到 21 世纪中期, AD 和 MDD 将成为两种负担最重的疾病之一, 较其他疾病而言, 这两种疾病较为难以治疗。最近的一项荟萃分析确定, 全因性失智和 AD 患者的 MDD 患病率分别为 15.9% 和 14.8% (Wilde et al., 2014)。更引人注目的是, 大约三分之一的成年 MDD 患者被诊断为伴有轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI) (Ismail et al., 2017)。

虽然 MDD 和 AD 基本上是由不同的病理生理事件引起的, 但抑郁因素作为 AD 的十二大危险因素之一, 且 AD 常以 MDD 作为首发症状(赖琼等, 2016), 所以虽然并没有文章指出 MDD 与 AD 的具体有关机制, 但已经有许多相关研究表明, MDD 在痴呆性疾病的发展中起着重要作用, 尤其是 AD, 因为 MDD 可能会增加失智症的风险, 甚至成为其前驱阶段。AD 的早期临床表现中, 抑郁也是其最常见的情感障碍, 发生率约为 30%~50% (Lyketsos & Olin, 2002)。流行病学研究已经获得了越来越多的证据, 表明 AD 和 MDD 具有共同的病理生理途径。

3. AD 与 MDD 的病理生理关系

对于 AD 来说, 认知障碍是该疾病的主要标志, 神经精神症状几乎影响所有患者, 并且持续存在的一种状态(Orgeta et al., 2017); 同时, MDD 是 AD 最常见的神经精神症状之一, AD 患者在患病前期也会有忧郁倾向, 所以 MDD 是 AD 的前期表征之一; 而且许多患有 AD 的患者中期或后期会出现 MDD 的生理特征, 故就此可以得出 AD 和 MDD 这两种疾病使人衰弱的脑部疾病, 通常情况下都是同时存在的。大约 20%~30% 的 AD 患者患有重度 MDD, 并且有 MDD 的个人或家庭病史(Orgeta et al., 2017)。基于不断进行的各项流行病学研究已经获得了越来越多的证据, 表明 AD 和 MDD 具有共同病理生理关系。

3.1. 淀粉样蛋白

在一些主观性认知障碍患者中, 研究表明, 抑郁状态越严重, 淀粉样蛋白的负荷就会越高, 故在 AD 的认知障碍患者中, 抑郁的症状越严重, 淀粉样蛋白负荷越高。在主观认知能力下降, 尤其是 AD 患者中, 更多的且更严重的抑郁症状与 AD 的生物标志物之一, 淀粉样蛋白相关, 也就是与 AD 相关(Moulinet et al., 2022)。

3.2. 5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)

在 AD 的发病机制研究中, 单胺类神经递质血清素 5-羟色胺(5-HT)假说是研究和评价较为广泛, 5-HT 假说在 1967 年成为研究学者普遍接受的抑郁症发病机制之一。5-HT 假说确认 5-HT 水平的失衡和 5-HT 受体家族的功能障碍与抑郁症有关(Oxenkrug, 2013; Takahashi, 1976), 并且而通过增加脑内 5-HT 水平可

有效的减轻 MDD 的症状(Kang et al., 2005), 反之, 若脑内 5-HT 含量降低, 不仅有可能使患上 MDD 的危险性增加, 而且甚至会进一步恶化为 AD。

3.3. 星形细胞

星形胶质细胞是中枢神经系统中的一种多功能胶质细胞, 星形胶质细胞能产生和分泌某些神经递质以及表达某些神经递质受体, 与大脑中的其他细胞类型密切相关。基于这个关系, 所以越来越多的证据表明, 星形细胞功能障碍与 MDD 和 AD 的进展有关。星形胶质细胞和小胶质细胞之间的相互作用在许多神经炎症性疾病中总是成对的, 包括 MDD 和 AD (Liao et al., 2021)。

3.4. 糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)及其受体(Glucocorticoid Receptor, GR)

糖皮质激素是一种类固醇激素, 可自由穿过血脑屏障, 与高亲和力 MR 和低亲和力 GR 结合。其中, 低亲和力 GR 参与应激反应, 对 HPA 轴(Hypothalamic pituitary adrenal axis, HPA 轴)活动产生负反馈, 对许多中枢神经系统功能至关重要, 包括学习和记忆。HPA 轴的破坏、GC 过度暴露或 GR 功能的改变可能具有极强的毒性(Canet et al., 2018), 长期的 HPA 轴功能异常所致的应激激素水平的升高也与 MDD 的发病机制密切相关(唐培等, 2020), 这可能是导致患者认知能力下降的部分原因。当机体处于应激情况, 糖皮质激素会大量产生, 而过多的糖皮质激素会导致人体内分泌系统紊乱, 对中枢系统造成影响, 导致认知能力下降以及加速 AD 与 MDD 病情的进展。

3.5. 载脂蛋白 E (Apolipoprotein E, ApoE) ϵ 4 等位基因

不携带载脂蛋白 E (ApoE) ϵ 4 等位基因是 AD 的关联多态性的基因之一, 大脑中载脂蛋白 E 先前被认为主要由星形胶质细胞产生, 然而部分研究证明, 小胶质细胞中也有相当数量的 ApoE 转录物表达, 甚至在 AD 脑神经元中其表达也上调(Jeong et al., 2019), 载脂蛋白 ϵ 4 与 AD 主要由 A β 所组成的更高淀粉样斑块负荷有关。 ϵ 4 等位基因部分是通过高血清总胆固醇来增加 AD 的患病风险(袁勇贵等, 2005), 载脂蛋白 E4 对脂质的运输亲和力和结合能力较低, 所以较高的血清总胆固醇水平是 AD 的危险因素。有研究发现, 载脂蛋白 ApoE ϵ 4 是晚发性 MDD 的危险因子, 所以与不患有 MDD 的人相比, 患有 MDD 的非 ApoE4 等位基因携带者 AD 的风险更高(Demir et al., 2019)。

4. AD 与 MDD 的药物干预

目前针对 AD 所用的药物仅能在一定程度上缓解痴呆症状, 无法达到理想根治的效果, AD 患者的生存现状仍然堪忧(王英等, 2014)。由于 AD 患者并不能以药物来做到完全治愈, 或者说 AD 是没有药物可以治的, 但是对于伴有 MDD 的 AD 患者来说, 抗抑郁药仍然是治疗伴抑郁的 AD 患者的主要药物(Orgeta et al., 2017)。

4.1. 选择性 5-HT 再摄取抑制剂

5-HT 受体亚型的选择性配体可以作为治疗剂, 用于增强精神障碍(如精神分裂症)以及与年龄相关的神经退行性疾病(如 AD)的认知功能(Orgeta et al., 2017)。作为一种神经递质, 5-HT 神经传递的缺陷与 MDD 有关, 5-HT 在精神障碍的病理生理学和治疗中发挥着重要作用(Alvin et al., 2007), 而在 AD 的发病机制研究中, 5-HT 假说是研究和评价较为广泛的, 故大脑中的 5-HT 功能很重要, 通过增加脑内 5-HT 水平可有效的减轻 MDD 的症状(Kang et al., 2005), 脑内 5-HT 若减少量超出正常一般范围, MDD 后期转化为 AD 的可能性就会大大增加, 故选择性 5-HT 再摄取抑制剂是治疗 AD 伴发 MDD 的首选药物(张竞予, 2021)。

4.2. 降胆固醇药物

作为一种载脂蛋白，载脂蛋白 E 在脑胆固醇转运中的作用已被广泛研究和重视(Jeong et al., 2019)。载脂蛋白 E 目前已知有三种亚型：ApoE2、ApoE3 和 ApoE4，与其他亚型相比，载脂蛋白 E4 诱导的 A β 累积和胶质增生最高，因不携带载脂蛋白 E (ApoE) ϵ 4 等位基因部分是关联多态性的基因之一，且是通过高血清总胆固醇来增加 AD 的患病风险(袁勇贵等, 2005)，这便证明载脂蛋白 E4 的异常胆固醇代谢可能与 AD 相关的病理学有关。所以服用降胆固醇药物是可以降低 AD 伴发 MDD 患者的发病率。

4.3. 谷氨酸受体拮抗剂

谷氨酸(Glutamate, Glu)是一种广泛分布于中枢神经系统中的兴奋性神经递质，谷氨酸受体参与了許多基础、翻译和代谢过程，阿尔茨海默病和脑血管病(Cerebral vascular disease, CVD)，是老年失智症的主要原因，谷氨酸受体参与了 CVD 或 AD 的许多基本和临床方法(Simões-Pires et al., 2020)。通过调节谷氨酸神经传递的神经保护作用可能局限于沿 A β 肽渐进聚合的相对狭窄的窗口，这可能随 AD 的时间和空间进展而变化(Ahmed et al., 2021)。而对于抑郁症机制而言，突触间隙中 Glu 持续积累参与 MDD 的发生发展，Glu 是一种兴奋性神经递质，也是抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的直接前体，Glu 还是大脑中潜在的神经毒素，过量会导致神经元死亡或脑损伤，过低与精神分裂症发生发展相关，因此维持 Glu 稳态对神经活动至关重要(Daikhin & Yudkoff, 2000; Mahmoud et al., 2019)。

5. AD 与 MDD 的非药物干预

随着 AD 是不可治愈的思想正在逐步得到证实，越来越多患者或从事 AD 治疗、探究的人员，更偏向于采用 AD 的非药物干预形式，非药物干预强调以人为本，尤其是从心理与情绪方面。采用非药物干预措施可促进和改善功能，可以增加智能刺激，减少认知问题(国家卫生健康委, 2021)。在如此背景下，非药物预防策略的研究更加深入。事实上，每发生一次与情绪障碍相关的新情感事件，患 AD 的风险就会增加，尤其是每发生一次 MDD，痴呆程度往往会增加 13% (Kessing & Andersen, 2004)。近年来，AD 伴发 MDD 患者的非药物干预疗法因其在患者中有不可替代的效果而被广泛应用与 AD 伴发 MDD 的临床实践中。故最为常见的一些疗法的大方向主要是以下几点：

5.1. 心理干预

自 20 世纪 70 年代初以来，心理肿瘤学领域已被纳入癌症患者的管理。有经验证据表明，肿瘤学中的心理社会护理有助于减轻情绪负担，改善患者和他人的幸福感(Ayda et al., 2022)。实际上不仅是对于肿瘤学这一方面，对于许多特殊疾病治疗方面，特定心理治疗和心理教育方法是十分需要的，特别是在旨在改善心理健康和幸福感的早期干预方面。现如今的大方向下，心理干预疗法也越来越多的得到运用。许多 AD 患者和 MDD 患者中，家属及其医护人员、心理治疗师会通过一些心理的暗示，来帮助重新认识自己，构建自己的认知框架。尤其对于 AD 伴有 MDD 的患者而言，家属、医护人员、心理治疗师都倾向于采用一些回忆的方法来进行对患者的心理干预，如：让患者回忆从前或近期发生的一些重大事件、给患者看一些物品让患者思考、反复回到一些具有特殊意义的地点，让患者回忆等，通过记忆的反复回想来对患者心理进行干预，重新构建患者自我认知框架以及重新树立对自己自信心，进而改善患者自身的心理健康和提升患者自我幸福感。

5.2. 情绪干预

研究显示，合理情绪治疗法是帮助求助者解决情绪困扰的一种心理治疗方法，属于医学心理学中“认

知心理治疗”中的一种疗法，通常也称之为“认知-行为疗法”。实验证明，合理的情绪疗法作为一种认知性心理治疗可以提高 MDD 患者的疗效并降低复发率(Demir et al., 2019)。许多研究现已证明，AD 患者大部分都会时常出现一种抑郁状态，尤其是因为忧郁因素而引起的 AD，所以抑郁状态的出现，会对 AD 患者当下的情况产生极大的影响，会使患者处于一些极不稳定的情绪状态中。此时，根据合理情绪疗法，要调节不良情绪状态，就是要以合理的思维方式代替不合理的思维方式，以合理的信念代替不合理的信念(刘超等, 2019)，需要来自及时进行情绪干预，避免有极端现象发生。

5.3. 运动干预

近年来有在动物实验的研究发现，运动训练可以减少 AD 转基因小鼠的淀粉样蛋白斑块沉积，保护 AD 小鼠的认知功能(Hyun et al., 2008)。有研究显示，认知功能和运动量之间存在联系(张竞予, 2021)：运动与认知功能相关，也与人的精神、情绪有极大关系，运动作为一种积极因素，适当的运动可以提高正常人群的思考、认知能力。有一项国内 AD 患者对中、高强度有氧运动有良好的耐受性和安全性的研究表明，中、高强度有氧运动能明显改善 AD 患者的认知能力和精神神经症状(王英等, 2014)。同时，运动作为 AD 的十二大影响因素之一，运动疗法对 AD 患者或更有效，适当有规律的进行运动，可以维持良好的情绪状态，可以降低 AD 发病风险，减低抑郁症状。

5.4. 音乐干预

据法国健康认证和评估机构称，音乐治疗被视为一种干预措施，其疗效目前是治疗某些心理和行为症状的最佳方法之一(Stéphane et al., 2013)，尤其是对于处于抑郁状态的人来说，并且有研究证明，音乐治疗是对老年失智患者最有益的方法之一(张鹤馨, 2018)；而对于 AD 伴有 MDD 的患者来说，音乐干预无疑是一种极好的非药物干预措施，所谓音乐干预，其主要机理是通过聆听欢快或柔和的乐曲，调节患者体内激素的分泌，舒缓抑郁情绪，进而改善精神症状(张竞予, 2021)。因此，鼓励长期且缓慢的进行音乐干预与音乐疗法，是对 AD 伴发 MDD 患者的一种积极的干预治疗方式。

6. 结论与展望

MDD 作为 AD 的十二大影响因素之一，AD 患者的抑郁状态对 AD 患者健康的重要性不容忽视。对于 AD 患者来说，MDD 已成为一种额外的精神负担，虽然 MDD 是 AD 的前驱症状的一种表现。MDD 表现在 AD 患者中时，可能会加重患者的认知障碍，致使 AD 患者的生活能力进一步下降，造成一种难以控制的恶性循环。流行病学表明了 MDD 在失智的发展中起着重要作用，抑郁症状与高危人群患 AD 的风险增加有关，尤其是在晚年，MDD 可能会增加失智症的风险，特别是对于 AD 来说，MDD 甚至成为其前驱阶段。AD 患者与 MDD 患者有许多共同的病理生理学特征，所以 AD 患者的表征与 MDD 患者的表征有着极大的关联。

MDD 是一种可治愈的疾病，但是 AD 是一种到目前为止还不能完全治愈的疾病，它只能进行对症缓解治疗，而其治疗 AD 的关键在于对于 AD 的早期诊断，并进行 AD 的早期药物干预与非药物干预。因其 AD 的特殊性，故严防 AD 十二大因素之一 MDD 促发转化成为 AD 已经成为了要务之一。因 AD 与 MDD 存在许多共同的病理生理学特征，所以通过一些共同病理生理学特征来对 AD 伴发 MDD 进行干预治疗，对于 MDD 进而发展成 AD 的情况，需要及时地进行药物干预与非药物干预的共同治疗。显然，根据近些年对于临床实践与患者自身来说，大部分还是更偏向于采用 AD 的非药物干预形式，非药物干预强调以人为本，尤其是从心理与情绪方面，且因非药物干预疗法在 AD 伴发 MDD 患者中有不可替代的效果而被广泛应用。

基金项目

本文获宁德师范学院引进人才项目基金(2019Y20)及 2021 年福建省社科基金(FJ2021X023)支持。

参考文献

- 国家卫生健康委(2021). 阿尔茨海默病的诊疗规范(2020 年版). *全科医学临床与教育*, 19(1), 4-6.
- 赖琼, 张海燕, 方洋, 万娜, 杨明(2016). 从抑郁症的角度探讨阿尔茨海默病的防治. *中国新药杂志*, 25(2), 175-181.
- 刘超, 刘利, 钱丽菊(2019). 应付方式、父母教养方式对抑郁症患者功能失调性认知的作用研究. *精神医学杂志*, 32(3), 204-208.
- 唐培, 蔡玉洁, 谭声鸿, 崔理立(2020). 阿尔茨海默病和抑郁症的共同病理学特征研究进展. *山东医药*, 60(9), 93-96.
- 王英, 沈飞飞, 朱奕, 杨思雨, 李海燕, 汪琴, 王炜, 吴婷(2014). 中高强度有氧运动干预阿尔茨海默病的临床研究. *中国临床神经科学*, 22(5), 504-509.
- 袁勇贵, 叶勤, 李海林, 吴瑞枝(2005). 老年期抑郁症与阿尔茨海默病的相关性. *中国临床康复*, (41), 102-104.
- 张鹤馨(2018). 音乐对痴呆症护理健康的影响. *北方音乐*, 38(23), 231-232, 240.
<http://doi.org/10.3969/j.issn.1002-767X.2018.23.133>
- 张竞予(2021). 阿尔茨海默病伴发抑制症的治疗进展. *中国冶金工业医学杂志*, 38(2), 139-140.
- Ahmed, S., Khan, S. T., Zargaham, M. K., Khan, A. U., Khan, S., Hussain, A., Uddin, J., Khan, A., & Al-Harrasi, A. (2021). Potential Therapeutic Natural Products against Alzheimer's Disease with Reference of Acetylcholinesterase. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, Article ID: 111609. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111609>
- Alvin, V. T., Jerry, J. B., & Christina, W. (2007). Cognitive Dysfunction in Neuropsychiatric Disorders: Selected Serotonin Receptor Subtypes as Therapeutic Targets. *Behavioural Brain Research*, 195, 30-38.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.12.006>
- Ayda, R., Anna, K., Franziska, K., & Frank, J. (2022). Psychotherapeutic Interventions in Individuals at Risk for Alzheimer's Dementia: A Systematic Review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14, Article No. 18.
<https://doi.org/10.1186/s13195-021-00956-8>
- Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., & Arrighi, H. M. (2007). Forecasting the Global Burden of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, 3, 186-191. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.04.381>
- Canet, G., Chevallier, N., Zussy, C., Desrumaux, C., & Givalois, L. (2018). Central Role of Glucocorticoid Receptors in Alzheimer's Disease and Depression. *Frontiers in Neuroscience*, 12, Article No. 739.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00739>
- Daikhin, Y., & Yudkoff, M. (2000). Compartmentation of Brain Glutamate Metabolism in Neurons and Glia. *Journal of Nutrition*, 130, 1026S-1031S. <https://doi.org/10.1093/jn/130.4.1026S>
- Demir, E. A., Tutuk, O., Dogan, H., & Tumer, C. (2019). Depression in Alzheimer's Disease: The Roles of Cholinergic and Serotonergic Systems. In T. Wisniewski (Ed.), *Alzheimer's Disease* (pp. 14, 223-235). Codon Publications.
<https://doi.org/10.15586/alzheimersdisease.2019.ch14>
- Dong, M., Zeng, L. N., Lu, L., Li, X. H., Ungvari, G. S., Ng, C. H., Chow, I., Zhang, L., Zhou, Y., & Xiang, Y. T. (2019). Prevalence of Suicide Attempt in Individuals with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Observational Surveys. *Psychological Medicine*, 49, 1691-1704. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002301>
- Hyun, S. U., Eun, B. K., Yea, H. L., In, H. C., Chun, H. Y., Kab, R. C., Dae, Y. H., & Joon, Y. C. (2008). Exercise Training Acts as a Therapeutic Strategy for Reduction of the Pathogenic Phenotypes for Alzheimer's Disease in an NSE/APPsw-Transgenic Model. *International Journal of Molecular Medicine*, 22, 529-539.
- Ismail, Z., Elbayoumi, H., Fischer, C. E., Hogan, D. B., Millikin, C. P., Schweizer, T., Mortby, M. E., Smith, E. E., Patten, S. B., & Fiest, K. M. (2017). Prevalence of Depression in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry*, 74, 58-67. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3162>
- Jeong, W., Lee, H., Cho, S., & Seo, J. (2019). ApoE4-Induced Cholesterol Dysregulation and Its Brain Cell Type-Specific Implications in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Molecules and Cells*, 42, 739-746.
- Kang, M., Pyun, K., Jang, C., Kim, H., Bae, H., & Shim, I. (2005). Nelumbinis Semen Reverses a Decrease in Hippocampal 5-HT Release Induced by Chronic Mild Stress in Rats. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 57, 651-656.
<https://doi.org/10.1211/0022357056055>
- Kessing, L. V., & Andersen, P. K. (2004). Does the Risk of Developing Dementia Increase with the Number of Episodes in Patients with Depressive Disorder and in Patients with Bipolar Disorder? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psy-*

- chiatry*, 75, 1662-1666. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.031773>
- Liao, Y., Xing, Q., Li, Q., Zhang, J., Pan, R., & Yuan, Z. (2021). Astrocytes in Depression and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Medicine*, 15, 829-841. <https://doi.org/10.1007/s11684-021-0875-0>
- Liu, S., Li, C., Shi, Z., Wang, X., Zhou, Y., Liu, S., Liu, J., Yu, T., & Ji, Y. (2017). Caregiver Burden and Prevalence of Depression, Anxiety and Sleep Disturbances in Alzheimer's Disease Caregivers in China. *Journal of Clinical Nursing*, 26, 1291-1300. <https://doi.org/10.1111/jocn.13601>
- Liu, S., Wang, L., Sun, N., Yang, C., Liu, Z., Li, X., Cao, X., Xu, Y., & Zhang, K. (2017). The Gender-Specific Association of rs334558 in GSK3beta with Major Depressive Disorder. *Medicine (Baltimore)*, 96, e5928. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005928>
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., Samus, Q., Schneider, L. S., Selbaek, G., Teri, L., & Mukadam, N. (2017). Dementia Prevention, Intervention, and Care. *The Lancet*, 390, 2673-2734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)
- Lyketsos, C. G., & Olin, J. (2002). Depression in Alzheimer's Disease: Overview and Treatment. *Biological Psychiatry*, 52, 243-252. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01348-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01348-3)
- Mahmoud, S., Gharagozloo, M., Simard, C., & Gris, D. (2019). Astrocytes Maintain Glutamate Homeostasis in the CNS by Controlling the Balance between Glutamate Uptake and Release. *Cells*, 8, Article No. 184. <https://doi.org/10.3390/cells8020184>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, 392, 2299-2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Moulinet, I., Tournon, E., Mezenge, F., Dautricourt, S., De La Sayette, V., Vivien, D., Marchant, N. L., Poisnel, G., & Chetelat, G. (2022). Depressive Symptoms Have Distinct Relationships with Neuroimaging Biomarkers across the Alzheimer's Clinical Continuum. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, Article ID: 899158. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.899158>
- Orgeta, V., Tabet, N., Nilforooshan, R., & Howard, R. (2017). Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58, 725-733. <https://doi.org/10.3233/JAD-161247>
- Oxenkrug, G. (2013). Serotonin-Kynurenine Hypothesis of Depression: Historical Overview and Recent Developments. *Current Drug Targets*, 14, 514-521. <https://doi.org/10.2174/138945011314050002>
- Simões-Pires, E. N., Ferreira, S. T., & Linden, R. (2020). Roles of Glutamate Receptors in a Novel *in Vitro* Model of Early, Comorbid Cerebrovascular and Alzheimer's Diseases. *Journal of Neurochemistry*, 156, 539-552. <https://doi.org/10.1111/jnc.15129>
- Stéphane, G., Kevin, C., Alain, B., Christophe, A., Patrick, B., Frédéric, B., Jean-Pierre, B., Florence, B., Jean-Paul, B., Sylvain, C., Gérard, D., Fabrice, G., Nathalie, L., Edith, L., Sylvie, L., Hervé, P., Catherine, T., Jacques, T., François-Xavier, V., & Jean-Marie, L. (2013). An Overview of the Use of Music Therapy in the Context of Alzheimer's Disease: A Report of a French Expert Group. *Dementia*, 12, 619-634.
- Takahashi, S. (1976). Reduction of Blood Platelet Serotonin Levels in Manic and Depressed Patients. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica*, 30, 475-486. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1976.tb02670.x>
- Wilde, A., Chan, H. N., Rahman, B., Meiser, B., Mitchell, P. B., Schofield, P. R., & Green, M. J. (2014). A Meta-Analysis of the Risk of Major Affective Disorder in Relatives of Individuals Affected by Major Depressive Disorder or Bipolar Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 158, 37-47. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.01.014>