

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.01.007

◇脑心血管疾病◇

缺血性脑卒中血清淀粉样蛋白 A 表达水平 及其与抑郁的相关性

钱维娜, 王莉莉, 沈斌

作者单位: 启东市人民医院神经内科, 江苏 启东 226200

通信作者: 王莉莉, 女, 副主任医师, 研究方向为神经内科脑电专业, E-mail: baocx2007@163.com

摘要:目的 探讨缺血性脑卒中病人血清淀粉样蛋白 A(SAA)表达水平,以及 SAA 与抑郁发生的关系。方法 选择 2016 年 6 月至 2017 年 12 月启东市人民医院收治缺血性脑卒中 62 例(研究组)、健康体检者 30 例(对照组),根据是否并发抑郁症将研究组分为脑卒中后抑郁(PSD)组(15 例)和非 PSD 组(47 例)。比较不同组之间人口社会学、生活方式及生物学资料、影像学检查结果及 SAA、同型半胱氨酸(Hcy)水平变化,采用多因素 logistic 回归分析缺血性脑卒中病人血清 SAA 水平与抑郁的相关性。结果 非 PSD 组、PSD 组血清 SAA 水平明显高于对照组[(167.55±23.18)比(387.23±30.36)比(104.20±14.27)μg/L($P < 0.05$)]。PSD 组血清 SAA 水平、汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分均较非 PSD 组明显升高($P < 0.05$)。抑郁与非抑郁病人在性别、文化程度、高同型半胱氨酸血症(HHcy)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分方面比较,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。性别($OR = 1.97, 95\%CI: 1.29 \sim 2.98$)、血清 SAA 水平($OR = 3.25, 95\%CI: 1.88 \sim 4.61$)及 NIHSS 评分($OR = 1.71, 95\%CI: 1.14 \sim 2.54$)是缺血性脑卒中病人并发 PSD 的独立危险因素,而文化程度($OR = 0.23, 95\%CI: 0.08 \sim 0.61$)则是保护性因素($P < 0.05$)。结论 SAA 在缺血性脑卒中病人中明显升高,且与 PSD 的发生密切相关,可作为预测 PSD 发生的一种生物学标志物。关键词:卒中; 抑郁; 血清淀粉样蛋白 A; 社会学,医学; 危险因素; 高同种半胱氨酸血症; 炎症反应; 相关性

Study on the expression of serum amyloid A and its correlation with depression in patients with ischemic stroke

QIAN Weina, WANG Lili, SHEN Bin

Author Affiliation: Department of Neurology, Qidong People's Hospital of Jiangsu Province,
Qidong, Jiangsu 226200, China

Abstract: Objective To explore the expression of serum amyloid A(SAA) and its correlation with depression in patients with ischemic stroke. **Methods** 62 patients with ischemic stroke (study group) and 30 healthy subjects (control group) admitted to Qidong People's Hospital between June 2016 and December 2017 were selected. And study group was divided into PSD group (15 cases) and non-PSD group (47 cases) according to whether depression was complicated. Demographic sociology, lifestyle and biological data, imaging examination results and changes in SAA and homocysteine (Hcy) levels between different groups were compared. Multivariate logistic regression was used to analyze the correlation between SAA and the incidence of depression. **Results** Compared with control group, the level of serum SAA was significantly increased in non-PSD group and PSD group [(167.55±23.18, 387.23±30.36 vs. 104.20±14.27) μg/L], and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the non-PSD group, the level of serum SAA and HAMD score in PSD group were significantly increased ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in gender, educational level, HHcy and NIHSS score between depressed and non-depressed patients ($P < 0.05$). Gender ($OR = 1.97, 95\%CI: 1.29-2.98$), serum SAA ($OR = 3.25, 95\%CI: 1.88-4.61$) and NIHSS score ($OR = 1.71, 95\%CI: 1.14-2.54$) were independent risk factors for PSD in patients with ischemic stroke, while education level ($OR = 0.23, 95\%CI: 0.08 \sim 0.61$) was a protective factor ($P < 0.05$). **Conclusion** SAA is significantly increased in patients with ischemic stroke, and closely related to the occurrence of PSD, which can be used as a biological marker to predict the occurrence of PSD.

Key words: Stroke; Depression; Serum amyloid A protein; Sociology, medical; Risk factors; Hyperhomocysteinemia; Inflammatory reaction; Relationship

脑卒中后抑郁(PSD)是缺血性脑卒中病人发病后常见的情绪障碍,对神经功能恢复具有不利影响。PSD已成为我国脑卒中二、三级预防靶点之

一^[1-2]。有研究表明,缺血性脑卒中的发生、发展过程与炎症反应、氧化应激反应密切相关^[3]。随着检验医学的进步,急性时相反应蛋白的检测愈发受到

关注。当机体发生炎症刺激时,血清淀粉样蛋白 A (SAA)将迅速升高至生理水平 1 000 倍以上,被视为急性期反应较为敏感的炎性标志物^[4],但其与 PSD 之间的关系国内鲜有报道。本研究通过对收治的缺血性脑卒中病人 SAA 的表达水平进行检测,分析其与 PSD 发生的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究组为 2016 年 6 月至 2017 年 12 月启东市人民医院收治 62 例缺血性脑卒中病人。入组标准:①符合脑卒中诊断标准^[5],且为首次发病;②脑卒中发病不超过 72 h 即入院;③意识基本尚存,能配合接受量表评估。排除标准:①存在严重意识障碍或无法配合调查;②卒中发病前已诊断为抑郁、认知功能障碍或其他精神疾病;③合并恶性肿瘤、严重外伤或心肝肾功能障碍。男 35 例,女 27 例;年龄范围为 47~80 岁,年龄(61.1±4.2)岁。对照组为同期该院 30 例健康体检者,男 15 例,女 15 例;年龄范围为 40~80 岁,年龄(60.8±4.5)岁。两组病人年龄分布、性别构成比比较,均差异无统计学意义($\chi^2=0.34, P=0.560; t=0.31, P=0.754$)。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 病人入院后完善相关资料采集和影像学检查:①人口社会学:年龄、性别、文化程度、职业及婚姻状况等;②生活方式及生物学资料:吸烟(正在吸烟,或已戒烟但未满 1 年)、饮酒(每日饮酒量超过 50 mL,或已戒酒但未满 1 年)、高血压、糖尿病、高脂血症、同型半胱氨酸血症(HHcy)等发生情况;③影像学检查:卒中部位、合并陈旧性腔隙性脑梗死、合并深部脑白质疏松等。④美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS):根据评分结果将病情分为:<5 分为轻度、5~15 分为中度、>15 分为重度。⑤并发症:发热、消化道出血、肺部感染及泌尿系统感染等。

1.2.2 实验室指标检测 入院次日早晨 8:00 抽取空腹肘静脉血 3 mL,3 000 r/min 高速离心(离心半径 8 cm)10~15 min,留取上层血清。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 SAA 水平,测定仪为美国 Bio-red 公司生产的 Bechmark 酶标仪及其试剂盒;采用强生 VITROS 全自动免疫分析仪,血清 Hcy 水平测定采用荧光偏振免疫分析法。

1.2.3 抑郁的诊断标准及分组 参照《美国精神障碍诊断与统计手册(第四版)》(DSM-IV)^[6],对脑卒中病人发病后 1 个月进行 PSD 诊断,并根据诊断结

果分为 PSD 组(15 例)和非 PSD 组(37 例)。参照 17 项版汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)^[7]评估 PSD 病人抑郁程度。由同一名医务人员对所有病人入院时进行上述两个量表测定。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 版软件统计包。计数资料以例表示,比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用单因素方差分析或 t 检验,PSD 发生的影响因素采用多因素 logistic 回归模型分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 SAA、HAMD 评分比较 非 PSD 组、PSD 组血清 SAA 水平较对照组明显升高,PSD 组较非 PSD 组,亦明显升高,均差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

组别	例数	SAA/($\mu\text{g/L}$)	HAMD 评分/分
对照组	30	104.20±14.27	5.77±1.20
非 PSD 组	47	167.55±23.18 ^a	6.21±1.41
PSD 组	15	387.23±30.36 ^{ab}	10.42±2.74 ^{ab}
F 值, P 值		841.56, <0.001	45.66, <0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与非 PSD 组比较,^b $P<0.05$ 。PSD 为脑卒中后抑郁

2.2 PSD 危险因素的单因素分析 抑郁与非抑郁病人的性别、文化程度、NIHSS 评分、HHcy 水平比较,均差异有统计学意义($P<0.05$),而婚姻状况、职业、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、卒中部位及高脂血症等差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 PSD 危险因素的多因素分析 多因素 logistic 回归分析显示,女性、NIHSS 评分、血清 SAA 水平是缺血性脑卒中病人并发 PSD 的独立危险因素,而文化程度则是保护性因素($P<0.05$)。见表 3。

3 讨论

PSD 作为急性缺血性脑卒中后常见并发症,通常伴有躯体症状,近年来已成为脑血管病领域关注的热点问题^[8]。研究报道称,合并 PSD 的缺血性脑卒中病人神经功能的恢复较慢,甚至可能出现加重,其康复时间明显长于非 PSD 者,且可能增加病人发病后 1 年期间的死亡率^[9]。多数观点认为,卒中后 6 个月内是 PSD 的高发期,急性期尤为明显,终生发病率约为 20%~60%^[10],对于更早期 PSD 的发生率报道差异较大,基本在 6%~41% 范围波动,本研究中 62 例病人脑卒中后 1 个月出现抑郁 15 例,PSD 发生率为 24.2%。目前,临床医师和病人对 PSD 的认识和重视程度不够,导致其诊治率较低。故明

表2 脑卒中62例脑卒中后抑郁(PSD)发生的单因素分析/例

因素	PSD组 (n = 15)	非PSD组 (n = 47)	χ^2 值	P值
性别			7.14	0.008
男	4	31		
女	11	16		
年龄			1.39	0.238
< 60岁	6	27		
≥ 60岁	9	20		
婚姻			0.19	0.664
已婚	11	37		
单身或丧偶	4	10		
职业			0.07	0.795
农民	5	14		
非农民	10	33		
文化程度			4.45	0.035
初中及以下	9	14		
高中及以上	6	33		
吸烟			0.01	0.931
是	4	12		
否	11	35		
饮酒			0.01	0.916
是	3	10		
否	12	37		
高血压			0.07	0.789
是	6	17		
否	9	30		
糖尿病			0.28	0.595
是	4	16		
否	11	31		
高脂血症			0.18	0.673
是	5	13		
否	10	34		
HHcy			4.02	0.045
是	8	12		
否	7	35		
卒中部位			0.36	0.546
前循环	9	24		
后循环	6	23		
NIHSS评分			7.35	0.025
轻(<5分)	2	25		
中(5~15分)	7	12		
重(>15分)	6	10		
并发症			1.50	0.221
消化道出血	3	4		
发热	5	7	2.45	0.116
肺部感染	3	5	0.89	0.346
泌尿道感染	2	3	0.65	0.787

注:NIHSS评分为美国国立卫生研究院卒中量表评分

表3 脑卒中后抑郁15例危险因素的多元logistic回归分析

变量	β 值	SE值	Wald值	OR值	95%CI值	P值
性别(女)	0.180	0.218	9.701	1.97	1.29 ~ 2.98	0.003
文化程度	-1.49	0.514	8.146	0.23	0.08 ~ 0.61	0.004
血清SAA水平	0.142	0.423	7.769	3.25	1.88 ~ 4.61	0.000
NIHSS评分	0.139	0.489	3.871	1.71	1.14 ~ 2.54	0.017

注:SAA即血清淀粉样蛋白A,NIHSS评分即美国国立卫生研究院卒中量表评分

确PSD发病的相关危险因素,对于早期识别并予以干预是改善预后的关键因素之一。

PSD的病因复杂,多数观点认为,PSD类似于其他精神疾病,也是由社会-心理-生物学等综合因素所致^[11]。卒中病人发病后随着生理功能障碍、生活环境的改变及自我认同感降低等,极易诱发精神问题^[12]。本研究中,性别、文化程度、NIHSS评分均是PSD发生的独立影响因素($P < 0.05$),与既往相关研究结果基本一致^[13]。近年研究认为,Hcy等炎症因子与缺血性脑卒中的发生、发展密切相关,但其具体机制尚不清楚,可能与单胺递质甲基化过程受阻、钠-钾-ATP酶抑制、Hcy及其代谢产物的神经毒性作用等有关^[14]。

SAA可通过激活并结合巨噬细胞和神经胶质细胞上甲酰化肽样受体、Toll样受体,释放C反应蛋白、肿瘤坏死因子等大量炎性细胞因子等多种途径参与免疫调节^[15-16]。最近研究发现,SAA与脑卒中后认知功能障碍及预后息息相关^[17]。本组病例中,PSD组血清SAA水平、HAMD评分明显高于对照组、非PSD组($P < 0.05$),说明血清SAA可能参与缺血性脑卒中病人脑部急性炎症反应,诱发病后的抑郁情绪。同时,SAA是缺血性脑卒中病人出现PSD的独立危险因素($P < 0.05$),提示SAA可能通过诱导缺血性脑卒中后大量炎性因子的分泌释放,促进PSD的发生和发展。因此,笔者建议应对缺血性脑卒中病人定期进行SAA检测,以便早期发现指标异常并及时干预。

总而言之,缺血性脑卒中病人血清SAA明显升高,影响PSD的发生发展,但本研究纳入病例数有限,SAA在PSD中的具体作用机制尚需积累样本进一步研究论证。

参考文献

- [1] LI Y, CAO LL, LIU L, et al. Serum levels of homocysteine at admission are associated with post-stroke depression in acute ischemic stroke[J]. Neurol Sci, 2017, 38(5): 811-817.
- [2] ROBINSON RG, SPALLETTA G. Post-stroke depression: a review[J]. Can J Psychiatry, 2010, 55(6): 341-349.
- [3] 展倩丽, 孟繁军, 田小燕. 急性缺血性脑卒中患者血清淀粉样蛋白A及胱抑素C水平与病情程度相关性研究[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(6): 573-575.
- [4] GETZ GS, KRISHACK PA, REARDON CA. Serum amyloid A and atherosclerosis[J]. Curr Opin Lipidol, 2016, 27(5): 531-535.
- [5] 中华神经科学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379.
- [6] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)[M]. New York: Guilford Press, 1994.

- [7] 王拥军. 神经病学临床评定量表[M]. 北京: 中国友谊出版公司, 2005: 302-328.
- [8] BRYLEVA EY, KEATON SA, GRIT J, et al. The acute-phase mediator serum amyloid A is associated with symptoms of depression and fatigue[J]. Acta Psychiatr Scand, 2017, 135(5): 409-418.
- [9] 周英, 朱荣志, 檀国祥, 等. 卒中前血糖水平对急性缺血性脑卒中早期神经功能缺损严重程度及预后的影响[J]. 安徽医药, 2019, 23(7): 1437-1441.
- [10] PRA M, MUIR RT, BLACK SE, et al. Subcortical brain involvement is associated with impaired performance on the psychomotor vigilance task after minor stroke[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2018, 32(11): 999-1007.
- [11] SHI Y, XIANG Y, YANG Y, et al. Depression after minor stroke: prevalence and predictors[J]. J Psychosom Res, 2015, 79(2): 143-147.
- [12] GOLDHOORN RB, MJHL M, IGH J, et al. Safety and outcome of endovascular treatment for minor ischemic stroke: results from the multicenter clinical registry of endovascular treatment of acute ischemic stroke in the netherlands[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(3): 542-549.
- [13] SEZER S, UÇAR F, ULUSOY EK, et al. Serum amyloid A, fetuin-A, and pentraxin-3 levels in patients with ischemic stroke: novel prognostic biomarkers?[J]. Turk J Med Sci, 2014, 44(1): 16-23.
- [14] TANG CZ, ZHANG YL, WANG WS, et al. Serum levels of high-sensitivity C-reactive protein at admission are more strongly associated with poststroke depression in acute ischemic stroke than homocysteine levels[J]. Molecular Neurobiology, 2016, 53(4): 2152-2160.
- [15] 孟海妹, 魏蔚, 焦亚冲, 等. 血清淀粉样蛋白A通过Toll样受体4途径诱导类风湿关节炎中性粒细胞胞外诱捕网形成[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(6): 404-408.
- [16] NGUYEN KD, MACAUBAS C, TRUONG P, et al. Serum amyloid A induces mitogenic signals in regulatory T cells via monocyte activation[J]. Mol Immunol, 2014, 59(2): 172-179.
- [17] 李楷, 吕云利, 刘吉耀, 等. 急性脑梗死患者血清淀粉样蛋白A与认知功能障碍的相关性研究[J]. 卒中与神经疾病, 2016, 23(5): 314-317.

(收稿日期: 2019-04-22, 修回日期: 2019-11-13)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.01.008

◇ 心脑血管疾病 ◇

清热熄风活血汤合葛根素注射液治疗 急性脑梗死风阳上扰证疗效观察

牛永义, 王芸生

作者单位: 平煤神马医疗集团总医院中医科, 河南 平顶山 467000

摘要:目的 探讨清热熄风活血汤合葛根素注射液治疗急性脑梗死风阳上扰证疗效及对实验室指标水平的影响。方法 选取平煤神马医疗集团总医院2016年5月至2018年5月收治急性脑梗死风阳上扰证病人共116例,以随机抽签法分为对照组(58例)和观察组(58例),对照组单纯西医方案:采用阿司匹林100 mg/d口服和阿托伐他汀20 mg/d口服为主的包括降低颅内压、抗血小板、降血糖、稳定血压及稳定斑块等治疗措施;观察组则在此基础上辅以清热熄风活血汤合葛根素注射液治疗,包括:①清热熄风活血汤[组分:石决明(先煎)、夜交藤、茯神等]煎汁,分早晚2次服用;②葛根素注射液400毫克/次,1次/天;两组疗程均为14 d。比较两组近期疗效、远期改良RANKIN量表(mRS)评分良好率、治疗前后中医证候积分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、缺血半暗带体积、工具性日常生活活动能力(IADL)评分、血脂指标水平、血液流变学指标、血管内皮生长因子(VEGF)、血管紧张素 I (Ang-I)及过氧化氢酶(CAT)水平。结果 观察组近期疗效和远期mRS评分良好率均优于对照组($P < 0.05$);观察组治疗后中医证候积分、NIHSS评分、缺血半暗带体积及IADL评分均优于对照组及治疗前($P < 0.05$);中医证候积分包括:偏身瘫痪[(1.09±0.12)比(1.53±0.40)比(4.21±1.10)分];舌强语蹇[(1.12±0.17)比(1.67±0.32)比(4.30±0.92)分];口眼喎斜[(0.97±0.19)比(4.12±0.94)比(1.44±0.37)分];耳鸣目眩[(0.93±0.20)比(1.35±0.32)比(3.90±0.82)分];NIHSS评分:(9.15±1.37)比(12.80±1.80)比(20.90±2.65)分;缺血半暗带体积:(21.92±4.65)比(33.60±6.80)比(83.90±14.98)mL;IADL评分:(19.15±4.79)比(15.80±3.44)比(5.30±1.05)分;观察组治疗后血脂指标和血液流变学指标水平均低于对照组及治疗前($P < 0.05$);血脂指标包括:总胆固醇(TC) [(3.97±0.51)比(4.51±0.64)比(5.59±0.83)mmol/L];三酰甘油(TG) [(1.19±0.30)比(1.54±0.45)比(2.11±0.68)mmol/L];低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) [(1.92±0.30)比(2.39±0.37)比(4.52±0.61)mmol/L];载脂蛋白B(Apo-B) [(1.07±0.31)比(1.33±0.40)比(1.72±0.52)g/L];血液流变学指标包括:血浆黏度[(1.73±0.53)比(2.09±0.68)比(2.53±0.79)mPa·s];纤维蛋白原(FIB) [(3.19±0.43)g/L比(4.65±0.58)比(6.23±0.70)g/L];红细胞压积(Hct) [(27.37±2.07)比(43.71±3.32)比(54.88±4.79)%];同时观察组治疗后血管内皮生长因子(VEGF)、血管紧张素 I (Ang-I)及过氧化氢酶(CAT)水平均高于对照组及治疗前($P < 0.05$) [VEGF: (322.41±70.36)比(287.93±61.84)比(245.19±55.43)pg/mL; Ang-I: (33.47±8.36)比(25.90±6.14)比(17.29±4.38)pg/mL; CAT: (20.89±5.45)比(17.64±3.97)比(13.55±2.81)pg/mL]。结论 清热熄风活血汤合葛根素注射液治疗急性脑梗死风阳上扰证可有效改善近远期预后,促进病灶缩小,提高生活自理能力,调节血脂指标,降低血液黏稠度,并有助于刺激VEGF、Ang-I及CAT合成。

关键词: 脑梗死; 疏风清热; 活血; 葛根素; 内皮生长因子; 血管紧张素 I; 过氧化氢酶; 血液黏度; 血细胞比容; 纤维蛋白; 清热熄风活血汤; 风阳上扰