doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.05.021

◇临床医学◇

大动脉粥样硬化型脑梗死急性期情感淡漠 与血清甲状腺激素水平及卒中功能障碍的相关性

吴莲^a, 何怡^a, 曹平^b

作者单位: 重庆市璧山区人民医院(重庆医科大学第一附属医院璧山医院),

^a神经内科, ^b重症医学科, 重庆 402760

通信作者: 曹平, 女, 副主任医师, 研究方向为神经重症, E-mail: cpbsjzk@yeah.net

基金项目: 重庆市璧山区科学技术委员会科技计划项目(2017-16)

摘要: **目的** 探讨大动脉粥样硬化型脑梗死(LAACI)急性期情感淡漠的发生率及与血浆甲状腺激素水平、卒中功能障碍的相关性。**方法** 选取2017年3月至2018年9月重庆市璧山区人民医院 LAACI病人 188 例为病例组, 选取重庆市璧山区人民医院同期具有明确脑动脉粥样硬化危险因素的体检者 188 例为对照组。使用修订版情感淡漠评定量表(MAES)分别进行情感淡漠评分, 将 MAES 评分 > 14 分定义为情感淡漠。根据 MAES 评分将病例组分为情感淡漠组和非情感淡漠组。用 mRS 评定卒中功能障碍, 应用 BI 评分评估日常生活能力, 同时抽取静脉血检测血浆促甲状腺激素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、四碘甲状腺原氨酸(T4)及游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)。**结果** 病例组淡漠发生率明显高于对照组(39.89%)比(9.04%, $\chi^2 = 65.234, P = 0.001$)。在病例组中, 情感淡漠组年龄、mRS 评分、TSH 水平明显高于非情感淡漠组[年龄(67.84±10.32)比(60.23±11.12)岁; mRS(2.89±1.12)比(1.87±1.09)分; TSH(3.83±0.92)比(2.23±0.67)mU/L, 均 $P < 0.05$]。而非情感淡漠组受教育年限、BI 评分、T3、FT3 水平明显低于非情感淡漠组[受教育年限(4.31±2.13)比(8.98±3.39)年; BI(71.81±13.39)比(87.12±10.87)分; T3(1.46±0.85)比(2.13±1.05)nmol/L; FT3(3.08±1.12)比(4.98±1.04)pmol/L, 均 $P < 0.05$]。在情感淡漠组中 mRS 评分、TSH 水平与 MAES 评分呈正相关($B_{mRS} = 1.506, P = 0.002; B_{TSH} = 0.165, P = 0.012$); T3 及 FT3 水平与 MAES 评分呈负相关($B_{T3} = -0.856, P = 0.030; B_{FT3} = -0.801, P = 0.034$)。**结论** LAACI 急性期情感淡漠与血浆 TSH、T3、FT3 水平及卒中功能障碍相关。**关键词:** 脑梗死; 情感淡漠; 促甲状腺素; 甲状腺原氨酸类; 动脉粥样硬化

Correlation of apathy during the acute stage of large artery atherosclerotic cerebral infarction with serum thyroid hormone level and functional disability

WU Lian^a, HE Yi^a, CAO Ping^b

Author Affiliation: ^aDepartment of Neurology, ^bDepartment of Critical Care Medicine, People's Hospital of Bishan County (Bishan Hospital, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University), Chongqing 402760, China

Abstract: Objective To investigate the incidence and whether apathy during the acute stage of large artery atherosclerotic cerebral infarction (LAACI) was related to thyroid hormone and functional disability. **Methods** Totally 188 patients with LAACI who met the inclusion criteria were recruited from the Department of Neurology, People's Hospital of Bi'shan District. 188 volunteers of the control group were recruited from medical center in our hospital during the same period. Apathy was assessed using modified apathy evaluation scale (MAES). According to the MAES score, LAACI patients were divided into the apathy group (MAES was more than 14 points) and the non-apathy group. Modified Rankin SeMe (mRS) was used to assess functional disability. Functional disability in daily living activities was assessed with the Barthel Index (BI). Serum levels of thyrotropine (TSH), triiodothyronine (T3), free triiodothyronine (FT3), tetraiodothyronine (T4) and free tetraiodothyronine (FT4) of patients were determined. **Results** The prevalence of apathy in patients was significantly higher than the control group (39.89% vs. 9.04%, $\chi^2 = 65.234, P = 0.001$). In the case group, compared with the non-apathy group, the age, mRS score and plasma TSH level of apathy group were significantly increased [age (67.84±10.32 vs. 60.23±11.12) years, mRS score (2.89±1.12 vs. 1.87±1.09) points, TSH (3.83±0.92 vs. 2.23±0.67)mU/L, all $P < 0.05$]. Compared with non-apathy group, the education level, BI score, plasma T3, FT3 level of apathy group were significantly lower [education level (4.31±2.13) vs. (8.98±3.39) years, BI (71.81±13.39 vs. 87.12±10.87), T3 (1.46±0.85 vs. 2.13±1.05)nmol/L,

FT3(3.08±1.12 vs. 4.98±1.04)pmol/L, all $P < 0.05$]. In the apathy group, the mRS score and plasma TSH level were positively correlated with the MAES score ($B_{\text{mRS}} = 1.506, P = 0.002, B_{\text{TSH}} = 0.165, P = 0.012$), serum T3, FT3 level were positively with the MAES score ($B_{\text{T3}} = -0.856, P = 0.030, B_{\text{FT3}} = -0.801, P = 0.034$). **Conclusion** The plasma TSH, T3, FT3 level and functional disability are closely related to apathy during the acute stage of LAACI.

Key words: Cerebral infarction; Apathy; Thyrotropin; Thyronines; Atherosclerosis

脑卒中是目前世界范围内导致成年人死亡的第二大原因,也是致残的注意原因,流行病学调查显示全世界每年新发的脑卒中病人1 500余万,脑卒中后工作能力丧失及生活自理能力丧失十分常见,给社会、家庭带来极大负担,同时也给病人自身带来极重的心理负担,因此卒中后情感障碍十分常见^[1-2]。为减少死亡率及致残率,目前对于脑卒中的早期急救及后期肢体功能锻炼是临床关注的重点,但对于病程稳定后精神障碍却未能引起足够重视。卒中后精神障碍会直接影响病人生活质量、躯体功能和认知功能康复,改善卒中后精神障碍将有助于提高病人各种功能的恢复,改善远期生活质量^[3-4]。淡漠是卒中后精神障碍的重要类型,既往研究已证实情感淡漠会影响卒中后病人的生活质量及后期的功能恢复情况,还会给看护者造成了巨大的负担。大动脉粥样硬化型脑梗死(LAACI)是脑梗死中最常见的类型,本研究旨在探讨LAACI急性期情感淡漠是否与甲状腺激素水平有关,通过简单指标的检测利于临床早期识别脑梗死情感淡漠高危病人。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从2017年3月至2018年9月,对在重庆市璧山区人民医院神经内科连续入住的脑梗死病人筛查,共纳入符合标准的188例急性LAACI为病例组。其中男102例,女86例;年龄范围为34~87岁,年龄(61.28±11.24)岁。

纳入标准:年龄≥18岁;符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》诊断标准^[5];符合Gao等^[6]提出的中国缺血性卒中亚型(Chinese ischemic stroke subclassification, CISS)中的LAA型。

排除标准:痴呆、帕金森病、神经系统退行性变、颅内肿瘤等病史;发育迟滞、抑郁症、焦虑症、精神分裂症等精神疾病病史;严重失语;严重的听觉或视觉损害;合并脑出血、蛛网膜下腔出血、硬膜下血肿、颅脑外伤者;既往有甲状腺疾病病史者;恶性肿瘤者;药物依赖或药物滥用者;不能识别或不能理解问卷内容者;拒绝进行该研究者。

同时选取同期在重庆市璧山区人民医院体检的具有明确脑动脉粥样硬化危险因素者188例为对照组。对照组男104例,女84例;年龄范围为42~

88岁,年龄(62.17±10.89)岁;性别、年龄与病例组大致匹配。病人或近亲属对研究方案签署知情同意书。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 一般临床资料 记录所有纳入者性别、年龄、受教育年限、吸烟史、饮酒史;入院时收缩压、舒张压及美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)等。

1.2.2 量表评定及病例分组 病例组于治疗2周后用修订版情感淡漠评定量表(modified apathy evaluation scale, MAES)评估是否存在淡漠,依据文献^[7]中MAES量表评估是否存在淡漠及淡漠严重程度,MAES > 14分时诊断情感淡漠。根据MAES评分将病例组分为情感淡漠组与非情感淡漠组。同时应用modified Rankin Scale(mRS)评分评定卒中功能结局、BI评分评估日常生活能力。

1.2.3 甲状腺激素水平测定 入院后次日清晨抽取空腹静脉血检测甲状腺激素水平,所有标本于采集标本后2 h内检测,包括促甲状腺激素(thyrotropin, TSH)、三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、四碘甲状腺原氨酸(tetraiodothyronine, T4)、游离四碘甲状腺原氨酸(free tetraiodothyronine, FT4),采用放射免疫分析法检测。

1.3 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,比较应用独立样本 t 检验,计数资料比较应用 χ^2 检验,应用逐步线性回归分析急性期PSA的相关因素。以上统计分析采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组情感淡漠发生率比较 病例组188例中,75例(39.89%)病人存在情感淡漠;对照组188例中17例(9.04%)存在情感淡漠,两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 65.234, P = 0.001$)。

2.2 病例组中情感淡漠组与非情感淡漠组临床资料比较 情感淡漠组年龄、入院时TSH水平、治疗2周后mRS评分明显高于非情感淡漠组(均 $P < 0.05$);情感淡漠组受教育年限、入院T3、FT3水平及

治疗后 BI 评分明显低于非情感淡漠组 (均 $P < 0.05$)。两组间性别、吸烟史、饮酒史、入院时收缩压、舒张压、NIHSS 评分、T4、FT4 水平差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)，见表 1。两组病人治疗两周后均无达到诊断甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退病例。

表 1 脑梗死病人中情感淡漠组与非情感淡漠组临床资料比较

项目	情感淡漠组 (n=75)	非情感淡漠组 (n=113)	$t/(\chi^2)$ 值	P值
男/例 (%)	35(46.67)	54(47.79)	(0.094)	0.765
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	67.84±10.32	60.23±11.12	3.576	0.011
受教育年限/(年, $\bar{x} \pm s$)	4.31±2.13	8.98±3.39	7.329	0.001
吸烟史/例 (%)	32(42.67)	45(39.82)	(1.879)	0.176
饮酒史/例 (%)	42(54.67)	65(57.52)	(1.899)	0.167
入院时收缩压/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	149.15±20.29	147.98±19.37	0.041	0.976
入院时舒张压/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	89.33±11.31	87.76±12.42	1.367	0.178
入院时NIHSS评分/ (分, $\bar{x} \pm s$)	14.87±2.56	14.55±2.98	0.516	0.478
TSH/(mU/L, $\bar{x} \pm s$)	3.83±0.92	2.23±0.67	2.879	0.034
T3/(nmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.46±0.85	2.13±1.05	3.878	0.001
T4/(nmol/L, $\bar{x} \pm s$)	107.20±19.30	110.50±21.30	1.891	0.174
FT3/(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.08±1.12	4.98±1.04	4.041	0.001
FT4/(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	14.21±5.12	15.01±4.98	2.345	0.055
治疗2周后mRS评分/ (分, $\bar{x} \pm s$)	2.89±1.12	1.87±1.09	7.789	0.001
治疗2周后BI评分/ (分, $\bar{x} \pm s$)	71.81±13.39	87.12±10.87	3.576	0.001

注: TSH 为促甲状腺激素, T3 为三碘甲状腺原氨酸, FT3 为游离三碘甲状腺原氨酸, T4 为四碘甲状腺原氨酸, FT4 为游离四碘甲状腺原氨酸

2.3 相关性分析 通过对情感淡漠组资料进行逐步线性回归分析发现 mRS 评分、TSH、T3 及 FT3 水平与 MAES 评分密切相关。其中 mRS 评分、TSH 水平与 MAES 评分呈正相关 ($B_{mRS} = 1.506, P = 0.002$; $B_{TSH} = 0.165, P = 0.012$)，T3 及 FT3 水平与 MAES 评分呈负相关 ($B_{T3} = -0.856, P = 0.030$; $B_{FT3} = -0.801, P = 0.034$)。见表 2。

表 2 情感淡漠组脑梗死病人临床资料的逐步线性回归分析结果

变量	标准化回归 系数(β)	标准误 (SE)	非标准回归 系数(Beta)	t值	P值
mRS评分	1.506	0.502	0.261	3.567	0.002
TSH	0.165	0.062	0.201	2.529	0.012
T3	-0.856	0.387	-0.191	-2.186	0.030
FT3	-0.801	0.398	-0.198	-2.065	0.034

3 讨论

脑血管疾病是临床常见病、多发病,随着老龄化社会的到来,其发病率仍在持续升高,已然成为社会重要的公共卫生问题^[8]。脑血管意外致残率高,发生后会给社会及家庭造成沉重的负担,也是目前因病致贫、因病返贫最重要因素之一。急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)占急性脑血管病的 70% 左右,在老年病人中发病率极高,大动脉粥样硬化是主要的原因,LAACI 是常见的脑梗死类型。卒中后抑郁、焦虑、情感淡漠等精神障碍发生较为常见,严重影响病人生活质量及肢体功能的恢复,早期发现,早期干预是十分重要的措施。

情感淡漠是脑卒中后常见并发症,表现为认知功能下降及情感减退,不仅影响病人的病情恢复,还增加病人自杀意念,若不重视将引起严重的后果^[9-10]。因此要求临床医务工作者们必须得通过不同的干预及治疗措施改善情感淡漠的发生,对于病人生活质量的提高,减轻病人情感障碍,减轻照料者负担有积极的意义。目前研究表明,缺血性卒中后急性期情感淡漠发生率从 15.2% 至 71% 不等,平均发生率 39.5%^[11]。本研究中病例组 188 例中有 75 例病人 MAES 评分 ≥ 14 分,存在情感淡漠,比例高达 39.89%;对照组 188 例中 17 例病人存在情感淡漠,仅占 9.04%,对照组纳入者均为具有明确脑动脉粥样硬化危险因素的人群,两组比较差异有统计学意义,表明 LAACI 存在极高的情感淡漠的发生率,若是与正常人群比较,这个比例将更惊人。本研究结果表明 LAACI 病人并发情感淡漠者年龄显著高于非情感淡漠者,而情感淡漠与受教育年限低相关,提示年龄因素在 LAACI 病人情感淡漠发生中具有重要地位,情感淡漠将随年龄增加而增加;受教育程度低者也更容易发生情感淡漠,提示接受更多教育者,在疾病发生后自我调节能力较强,能通过减压来降低情感淡漠的发生。本研究中对 LAACI 病人治疗 2 周后行卒中功能结局及日常生活能力评估,结果发现 LAACI 并发情感淡漠者有更低的 BI 评分和更高的 mRS 评分,表明情感淡漠在一定程度上会影响病人的日常生活能力及卒中功能障碍。进一步行逐步线性回归分析提示淡漠程度评分与 mRS 评分呈正相关,更加证实了情感淡漠是影响 LAACI 病人卒中功能障碍的因素之一。

脑卒中后情感淡漠发生机制目前尚未完全清楚,研究表明可能与额叶与基底核的神经连接受损、脑干网状激活系统病变及大脑神经细胞网络的损害、多巴胺传递障碍、炎症细胞因子释放及睡眠-

觉醒节律障碍有关^[12-15]。脑梗死病人常合并有神经连接及神经细胞网络破坏,同时也合并有细胞因子释放增加及睡眠障碍等,存在情感淡漠发生的众多危险因素,因此也能解释本研究中极高的情感淡漠发生率。甲状腺激素是神经系统发育和成熟过程中的重要激素,对已分化成熟的神经系统同样起作用;甲状腺功能低下者,中枢神经系统兴奋性减低,甲状腺激素水平降低与卒中后精神情感障碍有关。目前对于甲状腺激素与情感淡漠的关系研究较少,尚未得出结论。本研究结果表明TSH、T3及FT3水平与MAES评分密切相关,其中TSH与MAES评分呈正相关,T3、FT3与MAES评分负相关,提示甲状腺激素水平可能和情感淡漠相关,笔者推测可能与下列因素有关^[16-17]:甲状腺激素代谢水平的波动,通过基础性代谢率的异常影响到炎症反应的激活,引起细胞因子释放的增加;甲状腺激素水平的变化可出现睡眠-觉醒节律障碍的发生,最终对情感淡漠的发生产生一定的影响。两组病人治疗前后均无诊断甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退病例,提示情感淡漠组病人甲功异常是由脑卒中所致,而不是原发性甲功异常所致。

综上所述,本研究发现,在LAACI急性期TSH水平、T3、FT3水平及卒中功能障碍与情感淡漠有一定关系。临床医务工作者应重视对卒中病人情感淡漠的观察评估,积极控制相关危险因素,希望能降低情感淡漠的发生、提高病人生存质量。本研究也存在一定的局限性,本研究仅对LAACI病人早期甲状腺激素水平与急性期情感淡漠情况进行了分析,未对卒中过程中甲状腺激素水平进行动态监测。同时情感淡漠及非情感淡漠组病人虽然在入院时NIHHS评分未见差异,一定程度上可以反映两组病人病情程度具有一致性,但未对两组病人的梗死部位进行分析,可能导致该研究存在一定误差,将在今后的研究中进一步完善研究方案。

参考文献

- [1] 孙海欣,王文志.中国60万人群脑血管病流行病学抽样调查报告[J].中国现代神经疾病杂志,2018,18(2):83-88.
- [2] BENJAMIN EJ, BLAHA MJ, CHIUVE SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135 (10) : e146 - e603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
- [3] KIM JS. Management of post-stroke mood and emotional disturbances [J]. *Expert Rev Neurother*, 2017, 17(12):1179-1188.
- [4] 谢艳,夏琳,徐艳祥,等.氟哌噻吨美利曲辛联合解郁安神颗粒治疗卒中后抑郁症的临床研究[J].安徽医药,2017,21(6):1120-1123.
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [6] GAO S, WANG YJ, XU AD, et al. Chinese ischemic stroke sub-classification [J]. *Front Neurol*, 2011, 2:6.
- [7] HIGUCHI MA, TSUBOI Y, INOUE T, et al. Predictors of the emergence of apathy after bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease [J]. *Neuromodulation*, 2015, 18(2):113-117.
- [8] NAGHAVI M, ABAJOBIR AA, ABBAFATI C, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980—2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390(10100):1151-1210.
- [9] 王陇德.中国卒中防治工程的现状与未来[J].第二军医大学学报,2018,39(9):941-943.
- [10] SACHDEV PS. Post-Stroke Cognitive Impairment, depression and apathy: untangling the relationship [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2018, 26(3):301-303.
- [11] TANG WK, LAU CG, MOK V, et al. Apathy and health-related quality of life in stroke [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014, 95(5):857-861.
- [12] FISHMAN KN, ASHBAUGH AR, LANCTÔT KL, et al. The role of apathy and depression on verbal learning and memory performance after stroke [J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2019, 34(3):327-336.
- [13] LISIECKA-FORD DM, TOZER DJ, MORRIS RG, et al. Involvement of the reward network is associated with apathy in cerebral small vessel disease [J]. *J Affect Disord*, 2018(232):116-121.
- [14] 徐磊,喻明,谭华.缺血性卒中急性期情感淡漠的发生率及相关因素分析[J].天津医药,2017,45(3):301-305.
- [15] CHEN L, XIONG S, LIU Y, et al. C-Reactive protein can be an early predictor of poststroke apathy in acute ischemic stroke patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(7):1861-1869.
- [16] JOSHI SR. Thyro-weight: unlocking the link between thyroid disorders and weight [J]. *J Assoc Physicians India*, 2018, 66(3):75-78.
- [17] ROELFSEMA F, BOELEN A, KALSBEK A, et al. Regulatory aspects of the human hypothalamus-pituitary-thyroid axis [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2017, 31(5):487-503.

(收稿日期:2019-05-31,修回日期:2019-08-20)