

血清 5-羟色胺水平与卒中后抑郁的关系研究

吴 静¹, 陈丹蕾², 王 赞³, 廖文象¹

(1. 桂林医学院附属医院神经内科, 广西 桂林 541001;

2. 桂林医学院附属医院老年病科, 广西 桂林 541001;

3. 东南大学附属中大医院神经内科, 江苏 南京 210009)

摘要:目的 探讨血清 5-羟色胺(5-HT)水平与卒中后抑郁(PSD)的关系。方法 选取 2021 年 6 月-2022 年 11 月桂林医学院附属医院神经内科住院的急性缺血性脑卒中患者 103 例, 根据精神障碍诊断和统计手册第 5 版中抑郁症的诊断标准, 结合 HAMD-17 和 PHQ-9 进行辅助诊断, 将患者分为 4 组: A 组是基线期和随访时均存在明显抑郁情绪, 均符合 PSD 标准; B 组是基线期符合 PSD 标准, 随访时抑郁情绪已恢复但不符合 PSD 标准; C 组是基线期不符合 PSD 标准, 随访时出现抑郁情绪符合 PSD 标准; D 组是基线期和随访时均无抑郁情绪, 不符合 PSD 标准。比较 4 组临床资料, 并采用二元 Logistic 回归分析探讨各因素对 PSD 的贡献作用, ROC 曲线分析 5-HT 和 NIHSS 评分预测 PSD 发生的诊断效能。结果 4 组性别、年龄、HCY、LDL、空腹血糖和 NIHSS 评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 而四组 HAMD-17 基线、PHQ-9-基线、HAMD-17 随访、PHQ-9-随访、5-HT 水平比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。二元 Logistic 回归分析显示, NIHSS 评分和血清 5-HT 水平是 PSD 的独立预测风险因子。ROC 曲线分析显示, 5-HT 和 NIHSS 评分联合诊断 PSD 的预测价值良好(曲线下面积为 0.817, 95% 置信区间为 0.728-0.906, $P<0.05$)。结论 血清 5-HT 水平与 PSD 关系密切, 能较为准确的预测 PSD 的发生。

关键词: 血清 5-羟色胺; 卒中后抑郁; 风险因素

中图分类号: R743.34

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.16.012

文章编号: 1006-1959(2024)16-0059-05

Study on the Relationship Between Serum 5-hydroxytryptamine Level and Post-stroke Depression

WU Jing¹, CHEN Dan-lei², WANG Zan³, LIAO Wen-xiang¹

(1. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi, China;

2. Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi, China;

3. Department of Neurology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum 5-hydroxytryptamine (5-HT) level and post-stroke depression (PSD). Methods A total of 103 patients with acute ischemic stroke who were hospitalized in the Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College from June 2021 to November 2022 were selected. According to the diagnostic criteria of depression in the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, combined with HAMD-17 and PHQ-9 for auxiliary diagnosis, the patients were divided into four groups: group A had obvious depression at baseline and follow-up, which met the PSD criteria; in group B, the baseline period met the PSD standard, and the depression recovered but did not meet the PSD standard at follow-up; in group C, the baseline period did not meet the PSD standard, and the depression during follow-up was in line with the PSD standard; group D had no depression at baseline and follow-up, which did not meet the PSD criteria. The clinical data of the four groups were compared, and the contribution of each factor to PSD was explored by binary Logistic regression analysis. ROC curve was used to analyze the diagnostic efficacy of 5-HT and NIHSS scores in predicting PSD. Results There were no significant differences in gender, age, HCY, LDL, fasting blood glucose and NIHSS scores among the four groups ($P>0.05$), while there were significant differences in HAMD-17 baseline, PHQ-9-baseline, HAMD-17 follow-up, PHQ-9-follow-up and 5-HT levels among the four groups ($P<0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that NIHSS score and serum 5-HT level were independent predictors of PSD. ROC curve analysis showed that the predictive value of 5-HT combined with NIHSS score in the diagnosis of PSD was good (area under the curve was 0.817, 95% confidence interval was 0.728-0.906, $P<0.05$). Conclusion Serum 5-HT level is closely related to PSD and can accurately predict the occurrence of PSD.

Key words: Serum 5-hydroxytryptamine; Post-stroke depression; Risk factors

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是指脑卒中后出现的以情绪低落、兴趣减退等为主要表

现的心境障碍, 是脑卒中常见的神经精神并发症之一。既往研究表明, PSD 发病率为 18%-33%^[1,2], 5 年

基金项目: 广西科技基地和人才专项(编号: 2018AD19270)

作者简介: 吴静(1996.1-), 女, 广西钦州人, 硕士, 住院医师, 主要从事神经内科疾病研究

通讯作者: 廖文象(1986.9-), 男, 广西贺州人, 博士, 主治医师, 主要从事神经内科疾病研究

内累积发病率为39%-52%^[3]。PSD可能对脑卒中预后产生不良影响,包括影响患者神经功能康复,降低患者生活质量,增加患者死亡风险等^[4-7]。早期识别并进行早期治疗可能改善PSD患者预后。目前PSD的发病机制尚不明确,普遍认为是环境因素、生物因素和遗传因素共同作用的结果。神经递质假说被认为与抑郁症发病关系密切,目前临床上使用的抗抑郁药物——5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)再摄取抑制剂正是基于该假说起作用,治疗效果良好。血清中5-HT水平与抑郁情绪的密切关系,可能是PSD发病机制的部分内容。本研究主要通过分析血清5-HT水平与PSD的关系,旨在寻找PSD早期诊断的生物学指标,为PSD早期治疗提供一定理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年6月-2022年11月桂林医学院附属医院神经内科住院的急性缺血性脑卒中患者103例。纳入标准:①均符合急性缺血性卒中诊断标准,且年龄40~80岁;②视力或矫正视力、双耳听力正常,可以配合完成评估。排除标准:①既往有精神疾病病史及家族史,包括但不限于精神分裂症、抑郁症、焦虑症、双相情感障碍病史等;②合并其他中枢神经系统疾病如颅内感染、癫痫、帕金森、颅脑损伤、颅内肿瘤、脱髓鞘性等疾病病史;③合并有严重的循环、呼吸、泌尿、内分泌、消化、血液等系统疾病;④入院前2周曾服用抗精神或抗抑郁药物;⑤合并失语或意识障碍患者。本研究经桂林医学院附属医院伦理委员会审查批准,所有受试者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 收集患者年龄、性别等一般临床资料,并在入院当天对所有卒中患者进行美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评估。收集住院期间患者空腹血糖、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)检测结果。在基线期(住院期间)和3个月后随访时对所有受试者进行汉密尔顿抑郁量表-17项(Hamilton Depression Rating Scale for Depression-17 item, HAMD-17)和9项病人健康问卷(Patient Health Questionnaire-9 item, PHQ-9)评估。在随访评估时,有4例患者已去世,有10例患者随访脱落,最终仅89例患者完成随访的量表评估。根据精神障碍诊断和统计手册第5版中

抑郁症的诊断标准,结合HAMD-17和PHQ-9进行辅助诊断,将HAMD-17评分 ≥ 8 分且PHQ-9 ≥ 5 分的患者认为符合PSD标准,其余患者认为符合非抑郁卒中(non-depressed stroke, NDS)标准。根据基线期和随访的评估结果,将患者分为4组:A组是基线期和随访时均存在明显抑郁情绪,均符合PSD标准;B组是基线期符合PSD标准,随访时抑郁情绪已恢复但不符合PSD标准;C组是基线期不符合PSD标准,随访时出现抑郁情绪符合PSD标准;D组是基线期和随访时均无抑郁情绪,不符合PSD标准。

1.3 血清5-HT水平测定 采集患者入院第2天晨起空腹静脉血3 ml,离心后将血清统一存放-80℃冰箱备用。样本收集完后统一采用酶联免疫吸附试验法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)进行5-HT水平检测。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析,事后两两比较采用Bonferroni分析;计数资料以(n)表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确检验进行分析。采用二元Logistic回归分析和ROC曲线分析PSD的预测因子。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组临床资料比较 四组性别、年龄、HCY、LDL、空腹血糖和NIHSS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而四组HAMD-17基线、PHQ-9-基线、HAMD-17随访、PHQ-9-随访、5-HT水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且进一步事后Bonferroni分析显示,A组和C组血清5-HT水平均低于D组,见表1。

2.2 二元Logistic回归分析 将基线期或随访期任何一次抑郁情绪评估符合PSD标准归为PSD组,即A、B和C组归为PSD组,D组归为NDS组;采用二元Logistic回归分析探讨各因素对PSD的贡献作用,结果显示NIHSS评分和血清5-HT水平是PSD的独立预测风险因子,见表2。

2.3 ROC曲线分析 进一步对NIHSS评分和血清5-HT水平对PSD影响情况进行ROC曲线分析,结果显示NIHSS评分对PSD诊断预测准确性不佳(曲线下面积为0.608,95%置信区间为0.489~0.726, $P < 0.05$);血清5-HT水平对PSD诊断预测准确性良

好（曲线下面积为 0.771,95%置信区间为 0.667~0.874, $P<0.05$ ），且血清 5-HT 最佳临界值为 91.08 ng/ml,此时预测 PSD 的敏感性为 70.20%,特异性为 81.00%;5-HT 和 NIHSS 评分联合诊断 PSD 的预测价值良好（曲线下面积为 0.817,95%置信区间为 0.728~0.906, $P<0.05$),见图 1。

表 1 四组临床资料比较($n, \bar{x} \pm s$)

项目	A 组($n=20$)	B 组($n=12$)	C 组($n=15$)	D 组($n=42$)	统计值	P
性别(男/女)	14/6	7/5	12/3	31/11	1.735 ^a	0.661
年龄(岁)	63.45±8.53	63.67±8.22	59.87±7.58	64.17±8.58	$F=1.000$	0.397
NIHSS(分)	3.95±3.33	3.33±2.31	2.73±3.71	2.33±2.39	$F=1.556$	0.206
HAMD-17 基线(分)	18.30±6.35	17.42±5.21	2.00±2.30	2.74±2.83	$F=94.392$	0.000
PHQ-9-基线(分)	16.70±5.09	16.00±6.84	1.07±1.39	1.33±1.75	$F=115.526$	0.000
HAMD-17 随访(分)	15.25±5.75	3.75±1.66	12.53±3.72	2.69±2.58	$F=68.483$	0.000
PHQ-9-随访(分)	12.10±5.38	2.17±1.40	10.93±5.44	1.52±1.73	$F=53.936$	0.000
5-HT(ng/ml)	88.09±39.76 [*]	101.53±45.79	70.08±12.07 [*]	142.96±65.69	$F=9.683$	0.000
HCY(μ mol/L)	15.44±4.15	16.13±5.02	15.39±5.86	15.92±5.01	$F=0.095$	0.963
LDL(mg/dl)	2.49±0.90	2.66±1.05	3.00±1.10	2.66±0.94	$F=0.803$	0.496
空腹血糖(mmol/L)	7.28±3.00	5.70±1.52	6.23±1.01	6.01±1.98	$F=2.071$	0.110

注:^a表示采用 Fisher 精确检验;^{*}表示与 D 组比较, $P<0.05$ 。

表 2 二元 Logistic 回归分析结果

因素	B	标准误	χ^2	df	OR	95%置信区间	P
性别							
男	/	/	/	/	1.000	/	/
女	0.145	0.613	0.056	1	1.157	0.348~3.845	0.812
年龄	-0.017	0.032	0.270	1	0.984	0.924~1.047	0.603
NIHSS 评分	0.252	0.115	4.821	1	1.286	1.027~1.610	0.028
5-HT	-0.024	0.006	15.652	1	0.976	0.964~0.988	0.000
HCY	-0.028	0.059	0.229	1	0.972	0.867~1.091	0.632
LDL	-0.073	0.285	0.065	1	0.930	0.532~1.626	0.798
空腹血糖	0.006	0.128	0.002	1	1.006	0.782~1.293	0.964
常数	3.698	2.587	2.044	1	40.386	/	0.153

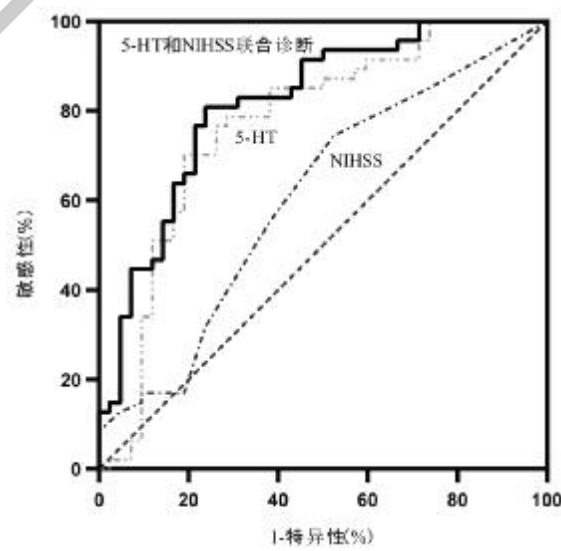


图 1 5-HT 和 NIHSS 评分预测 PSD 发生的 ROC 曲线图

3 讨论

单胺类神经递质假说是目前较为公认的抑郁症发病机制学说之一,其中 5-HT 被认为是与抑郁症关系最为密切的一种单胺类神经递质,该假说明确指出抑郁症患者神经突触间隙可有效利用的 5-HT 水平显著下降。然而,神经突触间隙 5-HT 水平检测困难,外周血 5-HT 水平是否能替代其用于抑郁症的诊断仍不明确,目前关于外周血中 5-HT 水平变化情况在抑郁症患者中的研究结果存在争议^[8,9]。PSD 作为卒中后常见的并发症之一,其抑郁情绪与外周血 5-HT 水平的关系更不明确。本研究通过对缺血性卒中患者血清 5-HT 水平进行分析发现,无论是卒中急性期还是恢复期出现抑郁情绪的患者,其血清 5-HT 水平均低于非抑郁卒中患者,这提示血清 5-HT 水平较低的患者迟早出现抑郁情绪;且进一步 ROC 曲线分析也证实,血清 5-HT 水平对 PSD 预测诊断准确性良好。

目前认为 PSD 发病机制主要涉及以下方面:一是生物学机制:脑卒中患者中一些与神经传导物质相互作用的结构遭到破坏或局部血流量改变,从而引起 5-HT、去甲肾上腺素以及多巴胺等神经递质数量显著下降,甚至失去其生物学功能,从而诱发抑郁情绪的发生^[10-12];其他是社会心理学机制^[13]和遗传学机制^[14]。5-HT 水平异常可能是 PSD 的特征性表现,而外周血 5-HT 水平可以部分反映神经突触间隙 5-HT 的变化情况,且因其检测相对方便,因此越来越多的研究关注其与 PSD 之间的关系。既往有研究显示^[15],低 5-HT 水平是 PSD 独立风险预测因子,且 5-HT 水平与 PSD 的严重程度呈显著负相关关系。本研究同样证实,低血清 5-HT 水平是 PSD 风险因素,其用于预测 PSD 的发生有较好的准确性,并且本研究结果进一步表明,低 5-HT 水平的脑卒中患者可能迟早出现抑郁情绪,这为早期预测 PSD 的发生提供一定理论指导。此外,脑卒中患者炎症反应增加、脑源性神经营养因子减少和下丘脑-垂体-肾上腺轴失调等因素可能影响 5-HT 水平^[16,17],这提示单独使用 5-HT 水平预测 PSD 发生具有一定局限性,从多角度层面综合评估预测 PSD 的发生可能更为准确。

卒中患者神经缺损功能严重程度与 PSD 存在一定关系。既往研究表明^[18-20],中重度脑卒中患者 PSD 发病率明显高于轻度脑卒中患者,且神经功能

缺损被认为是 PSD 的预测风险因素。这可能是由于神经功能缺损严重的患者生活受限较大,并承受更大的精神心理压力,这些心理压力一部分来源于患者自身病情较重导致,另一半来源于更重的家庭经济负担和护理难度更高等方面。本研究证实了神经功能缺损(NIHSS 评分)与 PSD 的密切关系,但其用于预测诊断 PSD 效果不佳。这可能是由于本研究样本主要为轻中度脑卒中患者的原因,也可能提示神经功能缺损对 PSD 的影响作用相对较小。

综上所述,血清 5-HT 水平与 PSD 关系密切,能较为准确的预测 PSD 的发生。由于本研究样本量较小,且随访时未再次测量血清 5-HT 水平,因此未能动态观察患者血清 5-HT 水平随着抑郁情绪的变化情况。今后研究应加大样本量进行纵向研究,从而提供更强有力的证据。

参考文献:

- [1] Mitchell AJ, Sheth B, Gill J, et al. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2017, 47: 48-60.
- [2] Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(8): 1017-1025.
- [3] Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CD, et al. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Psychiatry*, 2013, 202(1): 14-21.
- [4] Paolucci S, Iosa M, Coiro P, et al. Post-stroke Depression Increases Disability More Than 15% in Ischemic Stroke Survivors: A Case-Control Study [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 926.
- [5] Haghighi HA, Pazuki ES, Hosseini AS, et al. Depression, activities of daily living and quality of life in patients with stroke [J]. *J Neurol Sci*, 2013, 328(1-2): 87-91.
- [6] Cai W, Mueller C, Li Y J, et al. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 50: 102-109.
- [7] Ezema CI, Akusoba PC, Nweke MC, et al. Influence of Post-Stroke Depression on Functional Independence in Activities of Daily Living [J]. *Ethiop J Health Sci*, 2019, 29(1): 841-846.
- [8] Li C, Cai Q, Su Z, et al. Could peripheral 5-HT level be used as a biomarker for depression diagnosis and treatment? A narrative minireview [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1149511.
- [9] Choi W, Kim JW, Kang HJ, et al. Interaction effect of serum serotonin level and age on the 12-week pharmacotherapeutic response in patients with depressive disorders [J]. *Sci Rep*, 2021, 11

(1):24226.

[10]Loubinoux I,Kronenberg G,Endres M,et al.Post-stroke depression:mechanisms,translation and therapy [J].J Cell Mol Med, 2012,16(9):1961-1969.

[11]Wang Z,Shi Y,Liu F,et al.Diversiform Etiologies for Post-stroke Depression[J].Frontiers In Psychiatry,2018,9:761.

[12]Meng G,Ma X,Li L,et al.Predictors of early-onset post-ischemic stroke depression:a cross-sectional study[J].BMC Neurol,2017,17(1):199.

[13]Wang X,Hu CX,Lin MQ,et al.Family Functioning is Associated with Post-Stroke Depression in First-Ever Stroke Survivors:A Longitudinal Study [J].Neuropsychiatr Dis Treat, 2022,18:3045-3054.

[14]Vahid-Ansari F,Albert PR.Rewiring of the Serotonin System in Major Depression[J].Front Psychiatry,2021,12:802581.

[15]梅峰,孙树印,张作记,等.5-羟色胺系统与卒中后抑郁[J].中华行为医学与脑科学杂志,2015,4(24):360-363.

[16]Raison CL,Borisov AS,Majer M,et al.Activation of central

nervous system inflammatory pathways by interferon- α : relationship to monoamines and depression [J].Biol Psychiatry, 2009,65(4):296-303.

[17]Xu Q,Jiang M,Gu S,et al.Metabolomics changes in brain-gut axis after unpredictable chronic mild stress[J].Psychopharmacology (Berl),2022,239(3):729-743.

[18]徐伟,李东芳,白波,等.血清糖脂代谢、5-羟色胺水平与脑卒中后抑郁的相关性[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(23):4364-4367.

[19]Wang Z,Zhu M,Su Z,et al.Post-stroke depression:different characteristics based on follow-up stage and gender-a cohort perspective study from Mainland China [J].Neurological Research,2017,39(11):996-1005.

[20]Robinson RG,Jorge RE.Post-Stroke Depression:A Review [J].American Journal of Psychiatry,2016,173(3):221-231.

收稿日期:2023-08-19;修回日期:2023-09-25

编辑/杜帆