

脑源性神经营养因子在卒中后抑郁中的检测及临床意义

刘卫斌, 谢 艳(湖北省仙桃市第一人民医院神经内科 433000)

【摘要】 目的 检测卒中后抑郁患者血清脑源性神经营养因子(BDNF)的水平并研究其临床意义。**方法** 选择 2011 年 1 月至 2013 年 6 月仙桃市第一人民医院神经内科诊治的 50 例卒中后抑郁患者为研究对象(观察组),以同期体检的健康人为对照组,比较两组对象血清 BDNF 水平的差异,分析不同临床资料下 BDNF 的差异,分析 BDNF 与病灶体积、抑郁评分和 NIHSS 评分的相关性。**结果** 观察组卒中后抑郁患者 BDNF 为(10.7±3.2)ng/mL,对照组 BDNF 为(18.4±5.9)ng/mL,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组卒中后抑郁患者血清 BDNF 在性别、年龄、卒中病因、病灶部位、病灶分布和卒中部位中的差异无统计学意义($P>0.05$);在病灶体积、抑郁评分和 NIHSS 评分中的差异有统计学意义($P<0.05$)。将 BDNF 与病灶体积、抑郁评分和 NIHSS 评分进行相关性分析,BDNF 与病灶体积、抑郁评分和 NIHSS 评分均呈负相关($P<0.05$),卒中后抑郁患者病灶体积越大、抑郁评分越高、NIHSS 评分越高,血清 BDNF 值越低。**结论** 卒中后抑郁患者 BDNF 明显降低,其水平与病灶体积、抑郁评分和 NIHSS 评分均呈负相关,在卒中后抑郁患者病情及预后的评估中具有重要意义。

【关键词】 卒中; 抑郁; 脑源性神经营养因子

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.05.042 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)05-0670-02

卒中后抑郁(PSD)是指脑卒中后出现的以情绪障碍、思维迟缓及活动功能减退为主要特征的情感障碍^[1-2]。研究表明,卒中后抑郁的发病机制与脑卒中损伤情感相关部位有关,导致大脑神经递质的合成、释放、摄取、降解异常,最终引起抑郁相关症状^[3-4]。脑源性神经营养因子(BDNF)属于神经营养因子,可降低谷氨酸兴奋对神经元的不良反应,营养支持 5-羟色胺神经元及多巴胺神经元,增强突触的动力,影响神经递质及神经营养因子的合成,是脑卒中后神经元再生的关键分子,但目前 BDNF 与脑卒中后抑郁病情及预后间的关联少见报道^[5-6]。本研究检测卒中后抑郁患者 BDNF 水平,探讨 BDNF 在卒中后抑郁病情及预后评估中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 1 月至 2013 年 6 月本科室诊治的 50 例 PSD 患者为研究对象(观察组),其中男 23 例,女 27 例;年龄 35~80 岁,平均(64.7±10.1)岁。入选标准:(1)首次发作,既往无任何专科治疗;(2)临床表现、体格检查、颅脑 CT 或 MRI 确诊,诊断符合 1995 年全国脑血管病学术会议制定的脑血管病中脑卒中的诊断标准^[7];(3)抑郁障碍的诊断符合美国精神障碍分类与诊断标准第 4 版(DSM-IV)中抑郁症诊断标准;(4)排除脑卒中前有精神障碍病史、病情严重、意识障碍及严重认知功能障碍等患者。以同期健康体检的正常健康人为对照组,其中男 24 例,女 26 例;年龄 35~80 岁,平均(63.1±11.5)岁。两组研究对象在性别和年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。

1.2 观察指标及方法 (1)血清 BDNF 检测:两组研究对象在空腹 8 h 后取静脉血 10 mL,室温下 3 000 r/min,离心 5 min 后取血清检测 BDNF 水平,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)。(2)抑郁状态评定采用汉密尔顿抑郁量表 17 项版本(HAMD-17),采用交谈和观察的方式,由两名评定者分别独立评分,取平均值,HAMD-17 总分超过 24 分为重度抑郁,17~23 分为中度抑郁,8~16 分为轻度抑郁,小于 8 分为无抑郁;(3)卒中患者神经功能缺损采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评定,分值为 0~45 分,分值越高表示神经功能缺损程度越重。

(4)卒中病灶体积评估:采用螺旋 CT 行断层扫描,将数据导入后采用三维重建方式重建病灶,计算病灶体积。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.5 对数据进行统计分析和处理。组间均数比较采用 t 检验或 Student-Newman-Keuls 检验;计数资料采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关分析, $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 BDNF 水平比较 观察组卒中后抑郁患者 BDNF 为(10.7±3.2)ng/mL,对照组 BDNF 为(18.4±5.9)ng/mL,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 BDNF 在不同临床资料的表达差异 观察组卒中后抑郁患者血清 BDNF 在性别、年龄、卒中病因、病灶部位、病灶分布和卒中部位中的差异无统计学意义($P>0.05$);在病灶体积、抑郁评分和 NIHSS 评分中的差异有统计学意义($P<0.05$),具体结果见表 1。

表 1 观察组卒中后抑郁患者血清 BDNF 在不同临床资料中的差异($\bar{x}\pm s$)					
临床资料		<i>n</i>	BDNF(ng/mL)	<i>F</i> 或 <i>t</i>	<i>P</i>
性别	男	23	10.6±3.4	0.198	0.844
	女	27	10.8±3.7		
年龄	≥60 岁	30	10.6±3.1	0.210	0.835
	<60 岁	20	10.8±3.6		
卒中病因	脑出血	8	10.8±3.2	0.150	0.881
	脑梗死	42	10.6±3.5		
病灶部位	左半球	19	10.7±3.1	0.000	1.000
	右半球	31	10.7±3.5		
病灶分布	皮层	15	10.5±3.1	0.281	0.780
	皮层下层	35	10.8±3.6		
卒中部位	前部	20	10.6±3.3	0.202	0.840
	后部	30	10.8±3.5		

续表 1 观察组卒中后抑郁患者血清 BDNF 在不同临床资料中的差异($\bar{x}\pm s$)

临床资料		<i>n</i>	BDNF(ng/mL)	<i>F</i> 或 <i>t</i>	<i>P</i>
病灶体积	≥30 cm ³	18	9.3±2.1	2.485	0.017
	<30 cm ³	32	11.5±3.4		
抑郁评分	重度	10	7.4±2.6	9.925	<0.05
	中度	25	10.6±3.1		
	轻度	15	13.1±3.5		
NIHSS 评分	≥8	15	8.6±2.7	2.766	0.008
	<8	35	11.6±3.8		

2.3 BDNF 与病灶体积、抑郁评分和 NIHSS 评分相关性 将 BDNF 与病灶体积、抑郁评分和 NIHSS 评分进行相关性分析,结果显示 BDNF 与病灶体积、抑郁评分和 NIHSS 评分均呈负相关($P<0.05$),卒中后抑郁患者病灶体积越大、抑郁评分越高、NIHSS 评分越高,血清 BDNF 值越低,具体结果见表 2。

表 2 BDNF 与病灶体积、抑郁评分和 NIHSS 评分相关性分析

临床生化指标	相关系数(<i>r</i>)	<i>P</i>
病灶体积	-0.547	0.013
抑郁评分	-0.481	0.001
NIHSS 评分	-0.524	0.026

3 讨 论

脑卒中后脑组织损伤可引起相关神经递质传递及神经内分泌失调,引起器质性情感障碍,其中去甲肾上腺素和 5-羟色胺水平下降是目前公认的神经生物学基础^[8-9]。脑卒中等外界刺激导致抑制性去甲肾上腺素及兴奋性 5-羟色胺调节紊乱,下丘脑过度分泌促肾上腺皮质激素释放激素,使中枢系统的去甲肾上腺素和 5-羟色胺水平下降,导致抑郁发生、发展及加重,同时脑卒中可导致情绪反应相关的神经递质合成、传递及代谢异常^[10-11]。目前发现 BDNF 与 PSD 发病机制密切相关,抗抑郁治疗的药物可通过增加 BDNF 的表达而发挥抗 PSD 治疗作用,同时 BDNF 蛋白含量与神经功能缺损程度呈负相关^[12-13]。本研究中,PSD 患者血清 BDNF 明显低于健康人,与前述研究一致,证实 BDNF 与 PSD 的发病机制存在关联。

脑卒中病灶大小及神经功能缺损程度是脑卒中患者病死率和生存质量的决定因素,PSD 发生率与病灶大小及神经功能缺损紧密相关。Robinson 等^[14]回顾分析 PSD 的影响因素,结果表明 PSD 的发生率与病灶大小及神经功能缺损正相关。许洁等^[15]分析抑郁的相关影响因素,结果表明 PSD 患者生存质量与神经功能缺损呈负相关。PSD 患者神经功能缺损越严重,日常生活依赖程度越高,卒中后发生抑郁症状越明显,随着缺损神经功能的恢复,抑郁症状也随之好转。本研究中,BDNF 在性别、年龄、卒中病因、病灶部位、病灶分布和卒中部位中的差异无统计学意义($P>0.05$),在病灶体积、抑郁评分和 NIHSS 评分中的差异具有统计学意义($P<0.05$),进一步相关性分析表明 BDNF 与病灶体积、抑郁评分和 NIHSS 评分均呈负相关($P<0.05$)。基于病灶体积、抑郁评分和 NIHSS 评分可评估 PSD 患者病情及预后这一事实,本研究表明 BDNF 可

用于评估 PSD 的病情及预后,但本研究尚无 BDNF 和 PSD 病情及预后相关的证据,仅仅间接通过 PSD 病情及预后影响因素的相关性表明 BDNF 和 PSD 病情及预后的关联,该结论有待于进一步研究。

目前在 PSD 的病情及预后影响因素方面的研究众多,主要与病灶大小及神经功能缺损有关。李伟安等^[16]研究急性缺血性 PSD 及其相关因素分析,发现性别、文化程度、社会支持程度、日常生活能力量表(ADL)评分等多个指标均是相关因素。周瑾等^[17]采用汉密尔顿抑郁量表及神经功能缺损量表对患者分别进行抑郁状态及疾病严重程度的评分,同时针对可能的影响因素制订问卷进行调查,发现 PSD 的发生与神经功能的缺损程度、病程、负性生活事件及脑损害是否为部位优势半球有关,认为 PSD 的发生可能是神经生物学因素及社会心理因素综合作用的结果。梅嵘等^[18]对脑卒中患者进行 CT 或 MRI 定位、定性诊断,采用汉密尔顿抑郁量表进行抑郁障碍评定,并进行神经功能缺陷程度评分,发现脑出血组患者抑郁的发生率明显高于脑梗死组患者,脑卒中发生在大脑、脑干、额叶的抑郁发生率明显增加,抑郁组患者神经功能缺损评分显著高于非抑郁组患者,表明老年脑卒中患者的卒中性质、部位、神经功能缺损程度与 PSD 相关。

目前在 BDNF 与脑卒中关系方面的研究较少,主要研究集中在 BDNF 与脑卒中发病机制中。BDNF 通过细胞内传导通路来发挥作用,神经递质、某些生长因子、抗抑郁药物等许多信号分子通过作用于 cAMP 活化的激酶或直接激活酪氨酸激酶,导致反式作用因子(最重要的是 CREB)中特定的丝氨酸和(或)苏氨酸残基磷酸化,磷酸化的 CREB(pCREB)形成二聚体,然后与 DNA 上的 cAMP 应答元件(CRE)结合,从而调控下游靶基因 BDNF、Bcl-2 的转录,BDNF 再通过激活特定的受体 TrkB 发挥其生物学效应,因此目前公认 BDNF 信号通路中的关键分子 TrkB、CREB、G 蛋白在 BDNF 作用过程中发挥重要作用^[19]。进一步研究发现,脑卒中患者恢复期血清 BDNF 水平与抑郁的发生率存在关联。李云^[20]调查脑卒中患者卒中恢复期血清 BDNF 水平与 PSD 发生的相关性,发现 PSD 患者血清 BDNF 水平较非抑郁患者明显降低,相关分析发现脑卒中恢复期患者血清 BDNF 水平的表达变化与 PSD 程度呈负相关关系,认为 PSD 程度与脑卒中恢复期血清 BDNF 水平呈负相关关系。

综上所述,PSD 患者 BDNF 明显降低,其水平与病灶体积、抑郁评分和 NIHSS 评分均呈负相关,在 PSD 患者病情及预后评估中具有重要意义,故在临床上可通过监测血清 BDNF 的变化为 PSD 的治疗疗效评估提供客观证据。

参考文献

[1] 陈爱敏,刘振华,赵连旭. 5-羟色胺 1A 受体、G 蛋白 β3 亚基基因多态性与卒中后抑郁的相关性[J]. 中华神经科杂志,2011,44(8):544-549.

[2] 薛艺东,师宁,高晓嵘. 甲钴胺治疗急性脑梗死伴高同型半胱氨酸血症和卒中后抑郁的疗效[J]. 中华老年医学杂志,2013,32(7):720-722.

[3] 吴义高,储照虎. 卒中后抑郁的神经生物学研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志,2013,39(2):119-122.

[4] 段佩鑫,吴松鹰. 卒中后抑郁发病机制的(下转第 673 页)

产妇子宫收缩频率、子宫张力、子宫收缩幅度等方面都优于缩宫素。同时,本研究结果表明,对照组产妇用药 24 h 后血红蛋白下降幅度明显高于观察组产妇,这是由于卡贝缩宫素具有起效快、作用时间长等临床优势。卡贝缩宫素的作用强度可达缩宫素的 10 倍。这是由于卡贝缩宫素可与子宫平滑肌上的特异性受体相结合,引起子宫出现节律性收缩,同时卡贝缩宫素还可增加已有的子宫收缩频率,从而进一步增加子宫张力。卡贝缩宫素和缩宫素一样,均需要与产妇子宫体部的受体相结合后才能发挥作用,如果临床上已经给予产妇过量的缩宫素,且治疗无效,此时再给予产妇卡贝缩宫素,临床疗效往往不令人满意,因此,卡贝缩宫素更适合作为预防用药,预防宫缩乏力性产后出血^[10]。

综上所述,卡贝缩宫素可有效预防宫缩乏力性产后出血,安全有效,可快速止血,对产妇的不良反应小,值得在临床上推广使用。

参考文献

[1] 宋跃娟,蔡丽文,姜慧萍. 卡贝缩宫素预防宫缩乏力性产后出血 50 例的护理[J]. 护理与康复, 2013, 12(3): 286-287.

[2] Dyer RA, van Dyk D, Dresner A. The use of uterotonic drugs during caesarean section[J]. Int J Obstet Anesth, 2010, 19(3): 313-319.

[3] Leduc D, Senikas V, Lalonde AB. Active management of the third stage of Labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2011,

31(10): 980-994.

[4] 周辉红. 卡贝缩宫素预防和治疗产后出血的疗效观察[J]. 中国医学工程, 2013(1): 80-81.

[5] Rath W. Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009, 147(1): 15-20.

[6] 张龙月,陈莹. 卡贝缩宫素减少腹腔镜下子宫肌瘤剔除术和开腹子宫肌瘤剔除术出血量的比较[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013(4): 362-364.

[7] 惠薇,李艳秋,叶凤英. 卡贝缩宫素预防宫缩乏力性产后出血的临床观察[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(3): 362-364.

[8] 张宏秀,孙丽洲,王美莲,等. 卡贝缩宫素联合缩宫素预防阴道分娩产后出血效果分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(10): 767-769.

[9] Rosseland LA, Hauge TH, Grindheim G, et al. Changes in blood pressure and cardiac output during cesarean delivery: the effects of oxytocin and carbetocin compared with placebo[J]. Anesthesiology, 2013, 119(3): 541-551.

[10] Holleboom CA, van Eyck J, Koenen SV, et al. Carbetocin in comparison with oxytocin in several dosing regimens for the prevention of uterine atony after elective caesarean section in the Netherlands [J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 287(6): 1111-1117.

(收稿日期: 2013-08-27 修回日期: 2013-10-20)

(上接第 671 页)

中西医结合研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(1): 104-106.

[5] 张影. 健脑安神针刺法对脑卒中后抑郁大鼠 BDNF、多巴胺 D3 及 β 受体 mRNA 水平表达影响的研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2009.

[6] 李云, 彭春, 郭旭, 等. 脑卒中后抑郁大鼠海马、丘脑组织中 BDNF、TrkB 的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2013, 53(2): 7-9.

[7] 王兵, 姜玉章, 沈冲, 等. 血脂与缺血性脑卒中危险因素的相关分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(1): 92.

[8] 陈凤芝, 阎琪, 赵玉芝. 中西医结合治疗脑卒中后抑郁研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(11): 2145-2147.

[9] 李云, 郭旭, 李永刚. 脑卒中后抑郁大鼠额前皮质脑源性神经营养因子及酪氨酸激酶受体 B 表达的变化[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2013, 22(1): 6-8.

[10] 陈孝东, 曹勇军. 抗抑郁药物改善脑卒中预后的相关机制研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(8): 767-768.

[11] 薛忠元, 宋洋. 帕罗西汀对脑卒中后抑郁症患者血浆 P 物质、神经肽 Y 和促肾上腺皮质激素释放因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(10): 2148-2149.

[12] 李云. 脑卒中急性期患者神经功能缺损程度与血清 BD-

NF 含量的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(24): 24-25.

[13] 张立新, 贾桦, 李薇薇, 等. BDNF 在脱细胞同种异体神经移植修复神经缺损后不同组织中的表达[J]. 中国医科大学学报, 2008, 37(3): 325-328.

[14] Robinson RG, Spalletta G. Poststroke depression: a review[J]. Can J Psychiatry, 2010, 55(6): 341-349.

[15] 许洁, 吴毅, 刘文斌, 等. 脑卒中后抑郁相关因素及患者的生存质量研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(11): 1167-1169.

[16] 李伟安. 急性缺血性脑卒中后抑郁及其相关因素分析[J]. 海南医学, 2011, 22(24): 62-64.

[17] 周瑾, 韩毅, 王冰, 等. 脑卒中后抑郁的影响因素分析[J]. 医学与哲学, 2011, 32(4): 65-66.

[18] 梅嵘, 郭瑾, 李求兵. 老年脑卒中后抑郁的影响因素及护理对策[J]. 中国临床医生, 2012, 40(12): 61-63.

[19] 王建平, 刘晓芳. 脑源性神经营养因子及其通路相关蛋白与卒中后抑郁的关系[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2013, 22(3): 286-288.

[20] 李云. 脑卒中患者恢复期血清 BDNF 含量与抑郁发生的相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(20): 6-8.

(收稿日期: 2013-10-20 修回日期: 2013-11-13)