

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230072

· 专题报道 ·

有效再灌注的急性缺血性脑卒中患者卒中后抑郁相关因素分析

张萍^{1,2△}, 陈蕾^{1△}, 袁绘¹, 罗淑丹³, 郑静¹, 胡欢欢¹, 吴涛¹, 邓本强¹, 张永巍^{1*}, 刘建民¹

1. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院脑血管病中心, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)海军特色医学中心神经内科, 上海 200052

3. 海军军医大学(第二军医大学)基础医学院学员四大队, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨有效再灌注的急性缺血性脑卒中(AIS)患者机械取栓术后90 d发生卒中后抑郁(PSD)的影响因素。**方法** 回顾性分析2019年1月至2020年12月海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院脑血管病中心有效再灌注的AIS患者的临床资料,有效再灌注定义为机械取栓治疗血管成功再通(改良脑梗死溶栓分级 $\geq 2b$)且90 d功能预后良好(改良Rankin量表评分 ≤ 3 分)。收集患者入院时基线资料,包括入院时白细胞计数、淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)等炎症指标和机械取栓治疗相关资料,并采用9条目患者健康问卷抑郁量表(PHQ-9)评估患者的抑郁情绪。将患者分为PSD组(PHQ-9评分 ≥ 10 分)和无PSD组(PHQ-9评分 < 10 分),分析两组患者临床特征的差异。采用多因素二元logistic回归模型分析PSD的独立影响因素,采用ROC曲线分析LMR及多因素联合预测PSD的价值。**结果** 共纳入206例有效再灌注的AIS患者,其中PSD组68例(33.01%)、无PSD组138例(66.99%)。多因素二元logistic回归分析显示年龄($OR=0.946, P=0.011$)、术前Alberta卒中计划早期计算机断层扫描评分($OR=0.707, P=0.008$)、入院时白细胞计数($OR=0.729, P=0.006$)和入院时LMR($OR=0.596, P=0.003$)是有效再灌注的AIS患者机械取栓术后90 d发生PSD的独立影响因素。ROC曲线分析显示,上述4项因素联合预测PSD的AUC值为0.795; LMR单独预测PSD的AUC值为0.711,最佳临界值是2.96,灵敏度为71.0%,特异度为64.7%。LMR ≤ 2.96 (86例)和LMR > 2.96 (120例)的患者取栓术后90 d的PSD发生率分别为51.16%(44/86)和20.00%(24/120),差异有统计学意义($\chi^2=22.00, P<0.001$)。**结论** 机械取栓术后获得有效再灌注的AIS患者约1/3会发生PSD。年轻、发病时缺血范围大和入院时LMR与白细胞计数低是PSD发生的独立危险因素。

[关键词] 急性缺血性脑卒中; 卒中后抑郁; 机械取栓; 淋巴细胞; 单核细胞; 预后

[引用本文] 张萍, 陈蕾, 袁绘, 等. 有效再灌注的急性缺血性脑卒中患者卒中后抑郁相关因素分析[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(8): 897-903. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230072.

Analysis of related factors of post-stroke depression in acute ischemic stroke patients with effective reperfusion

ZHANG Ping^{1,2△}, CHEN Lei^{1△}, YUAN Hui¹, LUO Shudan³, ZHENG Jing¹, HU Huanhuan¹, WU Tao¹, DENG Benqiang¹, ZHANG Yongwei^{1*}, LIU Jianmin¹

1. Neurovascular Center, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Neurology, Naval Medical Center, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200052, China

3. The Fourth Student Team, College of Basic Medical Sciences, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To investigate the influencing factors of post-stroke depression (PSD) 90 d after mechanical thrombectomy (MT) in acute ischemic stroke (AIS) patients with effective reperfusion. **Methods** The clinical data of AIS patients with effective reperfusion in Neurovascular Center, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) from Jan. 2019 to Dec. 2020 were retrospectively analyzed. Effective reperfusion was defined as successful recanalization (modified thrombolysis in cerebral infarction grade $\geq 2b$) and good functional prognosis (modified Rankin scale score ≤ 3) 90 d after MT. The baseline data of patients at admission were collected, including inflammatory indicators such as white blood cell (WBC) count and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and clinical data related to

[收稿日期] 2023-02-23 [接受日期] 2023-04-25

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会智慧医疗专项研究项目(2018ZHYL0218)。Supported by Special Research Project for Wise Information Technology of Medicine of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (2018ZHYL0218).

[作者简介] 张萍, 博士, 讲师、主治医师. E-mail: pingzhang1121@163.com; 陈蕾, 博士, 主治医师. E-mail: gloria_leilei@163.com

[△]共同第一作者(Co-first authors).

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161940, E-mail: zhangyongwei@163.com

MT. The depression of patients was evaluated by patient health questionnaire-9 (PHQ-9). The patients were divided into PSD group (PHQ-9 score ≥ 10) and non-PSD group (PHQ score < 10), and the differences of clinical characteristics between the 2 groups were analyzed. Multivariate binary logistic regression model was used to analyze the independent influencing factors of PSD, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of LMR alone and multivariate combination in predicting PSD. **Results** A total of 206 AIS patients with effective reperfusion were enrolled, including 68 patients (33.01%) in PSD group and 138 patients (66.99%) in non-PSD group. Multivariate binary logistic regression analysis showed that age (odds ratio [OR] = 0.946, $P=0.011$), Alberta Stroke Program early computed tomography score (ASPECTS) before thrombectomy ($OR=0.707$, $P=0.008$), WBC at admission ($OR=0.729$, $P=0.006$) and LMR at admission ($OR=0.596$, $P=0.003$) were independent influencing factors for PSD 90 d after MT in AIS patients with effective reperfusion. The ROC curve analysis showed that the area under curve (AUC) value of combination of the above 4 factors in predicting PSD was 0.795, and the AUC value of LMR alone in predicting PSD was 0.711. The optimal cut-off value of LMR was 2.96, with a sensitivity of 71.0% and a specificity of 64.7%. The incidence of PSD 90 d after MT in patients with $LMR \leq 2.96$ (86 cases) and $LMR > 2.96$ (120 cases) was 51.16% (44/86) and 20.00% (24/120), respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2=22.00$, $P<0.001$). **Conclusion** About 1/3 of AIS patients with effective reperfusion will develop PSD. Young age, large ischemic area at the beginning of onset, and low LMR and WBC count at admission are independent risk factors for PSD.

[**Key words**] acute ischemic stroke; post-stroke depression; mechanical thrombectomy; lymphocytes; monocytes; prognosis

[**Citation**] ZHANG P, CHEN L, YUAN H, et al. Analysis of related factors of post-stroke depression in acute ischemic stroke patients with effective reperfusion[J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(8): 897-903. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230072.

脑卒中已成为我国成人致死、致残的首要原因^[1]。卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD) 是卒中后常见的情绪障碍, 大约有 1/3 卒中患者会发生 PSD^[2]。PSD 不仅会影响患者神经功能的康复, 降低生活质量, 还会增加脑卒中患者的死亡率^[3]。PSD 的影响因素很多, 可能与生物和社会心理因素有关^[4], 其中脑卒中导致的社会功能预后差被认为与 PSD 密切相关^[5]。机械取栓治疗已被证实可有效改善急性大血管闭塞所致缺血性脑卒中患者的功能预后, 但很多取栓治疗成功且预后良好的患者仍会出现 PSD^[3], 然而这些患者发生 PSD 的危险因素尚不清楚。

为了研究除社会功能预后这一难控因素外的其他 PSD 发病机制, 本研究通过回顾性分析海军军医大学 (第二军医大学) 第一附属医院脑血管病中心机械取栓术后达到有效再灌注的急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 患者的临床资料, 探究 90 d PSD 发生的独立影响因素, 以期找到简单易得的 PSD 预测指标。既往研究认为 PSD 和机体炎症反应密切相关, 特别是脑卒中发病初即可能启动炎症反应, 出现免疫功能紊乱, 如淋巴细胞/单核细胞比值 (lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR) 低被证实是脑卒中患者不良预后的独立影响因素, 也是 PSD 风险增加的因素^[6-7]。因此, 本研究特别关注了入院时炎症指标如白细胞计数、LMR 与 PSD 的关系, 期望了解 PSD 的预测因素并对治疗 PSD 开拓新思路。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月海军军医大学 (第二军医大学) 第一附属医院脑血管病中心连续收治的发病 24 h 内数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA) 证实为颅内大血管闭塞, 并行早期机械取栓治疗后达到有效再灌注的 AIS 患者作为研究对象。发病时间 > 4.5 h 的患者采用单纯机械取栓治疗, 发病时间 ≤ 4.5 h 的患者采用机械取栓联合 (或不联合) 静脉溶栓治疗。所有静脉溶栓患者的治疗均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[8]。所有机械取栓治疗符合《中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南 2022》^[9]。脑梗死部位经头颅 CT 或 MRI 检查确定。排除标准: (1) 入院前 2 周内感染; (2) 患有血液病或实体恶性肿瘤或自身免疫病; (3) 有免疫抑制剂、抗抑郁药或类固醇药物使用史; (4) 既往有抑郁症或其他精神类疾病; (5) 有严重失语症或构音障碍, 或视觉/听觉障碍导致评估失败; (6) 改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS) 评分 > 3 分。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则, 获得海军军医大学 (第二军医大学) 第一附属医院伦理委员会审批 (CHEC2018-003)。

1.2 研究方法

1.2.1 一般临床资料收集 收集患者的人口学资料、临床特征和治疗方式, 包括年龄、性别、卒中危险因素 (高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤

动、既往卒中史、吸烟史、饮酒史等)、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health stroke scale, NIHSS)评分^[10]、卒中病因分型[Org 10172 急性脑卒中治疗试验(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST)分型]^[11]、是否行重组组织型纤溶酶原激活物(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓治疗、机械取栓术后24 h NIHSS评分、脑梗死部位等。所有患者在急诊机械取栓治疗前抽取静脉血,进行血常规和血生物化学检测,获得白细胞计数、LMR、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血糖、血肌酐等资料。

1.2.2 影像学资料收集 所有患者入院时完成一站式头颅CT检查,包括CT平扫、计算机断层扫描血管成像(computed tomography angiography, CTA)和计算机断层扫描灌注成像(computed tomography perfusion, CTP)。通过RAPID软件分析得到术前Alberta脑卒中计划早期计算机断层扫描评分(Alberta Stroke Program early computed tomography score, ASPECTS)^[12]及核心梗死体积[脑血流量<30%的脑组织体积(volume of cerebral blood flow<30%, $V_{CBF<30\%}$)]。术后即刻复查头颅CT观察有无出血转化。术后24 h复查头颅CT(神经功能恶化者术后即刻复查头颅CT),同时行NIHSS评分。术后(5±2) d再次行NIHSS评分。

1.2.3 随访和抑郁状态的判定与分组 机械取栓治疗采用改良脑梗死溶栓(modified thrombolysis in cerebral infarction, mTICI)分级判断血管再通程度,认为mTICI分级≥2b为成功再通^[8]。机械取栓治疗后(90±14) d由神经科医师采用结构化问题形式,通过电话随访患者90 d mRS评分,定义mRS评分≤3分为社会功能预后良好^[2]。将mTICI分级≥2b且90 d mRS评分≤3分定义为有效再灌注^[13]。采用9条目患者健康问卷抑郁量表(patient health questionnaire-9, PHQ-9)评估患者术后90 d的抑郁情绪,将PHQ-9评分≥10分定义为患有PSD^[2]。根据PHQ-9评分将患者分为PSD组(PHQ-9评分≥10分)和无PSD组(PHQ-9评分<10分)。

1.3 统计学处理 应用SPSS 25.0软件进行统计学分析。计数资料以例数和百分数表示,两组间比较采用 χ^2 检验。计量资料若符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;若为非正态

分布则以中位数(下四分位数,上四分位数)表示,两组间比较采用秩和检验。将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量纳入多因素二元logistic回归模型,分析PSD的独立影响因素。采用ROC曲线分析LMR及多因素联合预测PSD的价值。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 病例筛选 共有414例AIS患者行早期机械取栓治疗,排除再通失败7例,90 d mRS评分>3分151例,有发病前感染史10例,有抑郁症或其他精神病史6例,有失语、视觉或听觉障碍而无法配合23例,有类固醇药物或免疫抑制剂使用史3例,以及失访8例,最后纳入成功再通(mTICI分级≥2b)且预后良好(mRS评分≤3分)的AIS患者206例,其中PSD组68例(33.01%)、无PSD组138例(66.99%)。

2.2 PSD影响因素的单因素分析 单因素分析结果显示,年龄、吸烟史、饮酒史、术前ASPECTS、入院时白细胞计数、入院时LMR、是否行rt-PA静脉溶栓、术后出血转化、颞叶梗死、术后24 h NIHSS评分及术后(5±2) d NIHSS评分与有效再灌注AIS患者机械取栓术后90 d发生PSD有关(P 均<0.05)。见表1。

2.3 PSD影响因素的多因素logistic回归分析 多因素二元logistic回归分析结果显示,年龄($OR=0.946$, 95% CI 0.905~0.987, $P=0.011$)、术前ASPECTS($OR=0.707$, 95% CI 0.547~0.913, $P=0.008$)、入院时白细胞计数($OR=0.729$, 95% CI 0.581~0.913, $P=0.006$)和入院时LMR($OR=0.596$, 95% CI 0.421~0.844, $P=0.003$)是有效再灌注AIS患者机械取栓术后90 d发生PSD的独立影响因素,均呈负相关。

2.4 ROC曲线评价多因素联合和LMR单独预测PSD的价值 ROC曲线分析结果表明,年龄、术前ASPECTS、入院时白细胞计数和入院时LMR联合预测有效再灌注AIS患者发生PSD的AUC值为0.795;入院时LMR预测有效再灌注AIS患者发生PSD的AUC值为0.711,最佳临界值为2.96,灵敏度为71.0%,特异度为64.7%(图1)。LMR≤2.96(86例)和LMR>2.96(120例)的有效再灌注AIS患者机械取栓术后90 d的PSD发生率分别为51.16%(44/86)和20.00%(24/120),差异有统计学意义($\chi^2=22.00$, $P<0.001$)。

表1 机械取栓术后90 d有效再灌注AIS患者的临床特征分析

Tab 1 Clinical characteristics of AIS patients with effective reperfusion 90 d after mechanical thrombectomy

Variable	PSD <i>N</i> =68	Non-PSD <i>N</i> =138	Statistic	<i>P</i> value
Age/year, $\bar{x} \pm s$	60.35 ± 14.35	64.01 ± 10.98	<i>t</i> =2.028	0.044
Male, <i>n</i> (%)	46 (67.65)	98 (71.01)	$\chi^2=0.246$	0.620
Hypertension, <i>n</i> (%)	36 (52.94)	78 (56.52)	$\chi^2=0.236$	0.627
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	14 (20.59)	28 (20.29)	$\chi^2=0.002$	0.960
Hyperlipemia, <i>n</i> (%)	14 (20.59)	24 (17.39)	$\chi^2=0.259$	0.611
Atrial fibrillation, <i>n</i> (%)	28 (41.18)	40 (28.99)	$\chi^2=3.062$	0.080
History of stroke, <i>n</i> (%)	18 (26.47)	32 (23.19)	$\chi^2=0.267$	0.605
History of smoking, <i>n</i> (%)	14 (20.59)	64 (46.38)	$\chi^2=12.877$	<0.001
History of drinking, <i>n</i> (%)	12 (17.65)	43 (31.16)	$\chi^2=4.033$	0.045
Pre-stroke mRS score ≤3, <i>n</i> (%)	68 (100.00)	134 (97.10)	$\chi^2=2.010$	0.156
Left side of cerebral infraction, <i>n</i> (%)	23 (33.82)	55 (39.86)	$\chi^2=3.466$	0.177
NIHSS score at admission, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)	13 (9, 18)	13 (9, 18)	<i>Z</i> =-0.375	0.707
Systolic pressure at admission/mmHg, $\bar{x} \pm s$	142 ± 26	145 ± 21	<i>t</i> =-0.709	0.479
WBC at admission/(L ⁻¹ , × 10 ⁹), $\bar{x} \pm s$	8.26 ± 2.51	9.00 ± 2.80	<i>t</i> =1.762	0.048
NLR at admission, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)	4.14 (2.97, 6.69)	3.40 (2.18, 5.85)	<i>Z</i> =-1.329	0.184
LMR at admission, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)	2.95 (2.28, 4.21)	3.39 (2.65, 4.95)	<i>Z</i> =4.931	<0.001
Glucose at admission/(mmol·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	7.45 ± 2.15	7.38 ± 2.49	<i>t</i> =-0.189	0.850
Troponin at admission/(μg·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)	0.00 (0.00, 0.02)	0.00 (0.00, 0.02)	<i>Z</i> =-0.500	0.617
Creatinine at admission/(μmol·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	72.55 ± 17.42	75.03 ± 17.09	<i>t</i> =0.929	0.354
Use of rt-PA, <i>n</i> (%)	12 (17.65)	43 (31.15)	$\chi^2=4.033$	0.045
ASPECTS before thrombectomy, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)	7.5 (7.0, 9.0)	9.0 (8.0, 10.0)	<i>Z</i> =-3.531	<0.001
Onset-to-recanalization time/min, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)	445 (307, 667)	430 (265, 726)	<i>Z</i> =0.888	0.375
General anesthesia, <i>n</i> (%)	34 (50.00)	78 (56.52)	$\chi^2=0.781$	0.377
mTICI ≥2b after thrombectomy, <i>n</i> (%)	58 (85.29)	126 (91.30)	$\chi^2=1.725$	0.189
Hemorrhagic transformation after thrombectomy, <i>n</i> (%)	22 (32.35)	24 (17.39)	$\chi^2=12.470$	0.002
<i>V</i> _{CBF<30%} /mL, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)	10.50 (0.00, 16.00)	6.00 (0.00, 20.00)	<i>Z</i> =-1.029	0.303
Infraction location, <i>n</i> (%)				
Basal ganglia	24 (35.29)	66 (47.83)	$\chi^2=3.233$	0.199
Frontal lobe	26 (38.24)	54 (39.13)	$\chi^2=0.015$	0.901
Temporal lobe	10 (14.71)	38 (27.54)	$\chi^2=4.196$	0.041
Parietal lobe	14 (20.59)	28 (20.29)	$\chi^2=2.688$	0.101
Posterior circulation	8 (11.76)	18 (13.04)	$\chi^2=0.068$	0.795
NIHSS score 24 h after thrombectomy, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)	5 (2, 13)	3 (1, 5)	<i>Z</i> =-3.448	0.001
NIHSS score (5 ± 2) d after thrombectomy, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)	2 (0, 5)	1 (0, 3)	<i>Z</i> =-2.313	0.021
mRS score 90 d after thrombectomy, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)	2 (0, 3)	2 (0, 3)	<i>Z</i> =-2.286	0.122

1 mmHg=0.133 kPa. AIS: Acute ischemic stroke; PSD: Post-stroke depression; mRS: Modified Rankin scale; NIHSS: National Institutes of Health stroke scale; WBC: White blood cell; NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio; LMR: Lymphocyte-to-monocyte ratio; rt-PA: Recombinant tissue-type plasminogen activator; ASPECTS: Alberta Stroke Program early computed tomography score; mTICI: Modified thrombolysis in cerebral infarction; *V*_{CBF<30%}: Volume of cerebral blood flow<30%; *M* (*Q_L*, *Q_U*): Median (lower quartile, upper quartile).

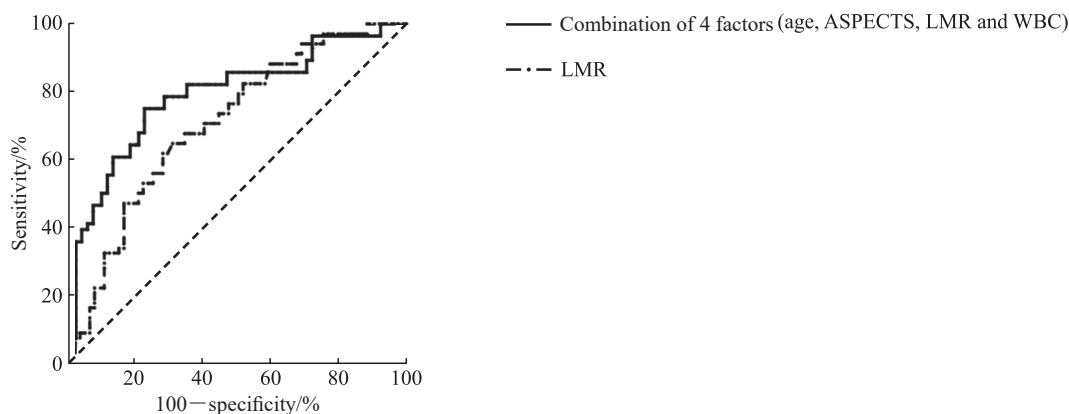


图1 多因素联合和 LMR 单独预测有效再灌注 AIS 患者发生 PSD 的 ROC 曲线

Fig 1 ROC curve of multivariate combination and LMR alone in predicting PSD in AIS patients with effective reperfusion

LMR: Lymphocyte-to-monocyte ratio; AIS: Acute ischemic stroke; PSD: Post-stroke depression; ROC: Receiver operating characteristic; ASPECTS: Alberta Stroke Program early computed tomography score; WBC: White blood cell.

3 讨论

PSD是脑卒中的常见并发症,严重影响患者的生活质量^[3]。PSD的发病率报道不一^[14-15],与研究人群、评估方法等不同相关。本研究探讨了除功能预后外,其他因素对AIS患者发生PSD的影响,特别关注患者入院时基本特征对PSD的预测作用,因此选取有效再灌注的AIS患者作为研究对象。本研究中有效再灌注的AIS患者机械取栓术后90 d PSD的发生率为33.01%(68/206),与既往研究^[15]一致。可见获得有效再灌注的机械取栓患者PSD发生率并不低,造成PSD的原因不仅仅是社会功能的下降,还有很多可探求的原因。本研究纳入的AIS患者均存在大血管闭塞,发病时神经功能缺损严重,即使大血管再通效果好且90 d mRS评分 ≤ 3 分,但仍然有PSD发生,其机制值得进一步探索。

本研究结果显示,年龄、术前ASPECTS和入院时的炎症指标白细胞计数及LMR是有效再灌注的AIS患者机械取栓术后90 d发生PSD的独立影响因素。年龄与PSD呈负相关,说明年轻的AIS患者更容易发生PSD,这与既往研究结果^[16]一致。年轻患者处于生命充满活力的时期,往往是家庭和社会的顶梁柱,脑卒中可能会对这些患者的工作和生活造成更严重的影响^[17]。ASPECTS是闭塞血管再通前评估梗死范围和预测结局的一个可靠工具,其与功能预后密切相关^[18]。ASPECTS越低的患者卒中程度越严重^[19],本研究结果显示其是有效再灌注的AIS患者PSD的独立影响因素,虽然对功能预后进行了限制,但仍表明卒中严重程度与PSD的关系密切,这也与既往研究中卒中严重程度可作为PSD预测因子的结论^[5]一致,并且这种影响可能在卒中发生时即已产生,如炎症因子风暴、免疫功能紊乱等^[20]。

本研究结果显示,入院时LMR与有效再灌注AIS患者术后90 d PSD的发生风险呈负相关。大量研究证实炎症与PSD密切相关^[21-22]。淋巴细胞在免疫系统中发挥调节或保护作用,在个体应激时其可以合成和分泌抗炎细胞因子如IL-4、IL-5、IL-10和TGF- β 等,改善抑郁症状。卒中后出现淋巴细胞减少表明总体状况较差,无法产生足够的抗炎因子以有效应对机体的变化,更易出现PSD^[22]。淋巴细胞减少可能与下丘脑调节异常有关——下丘

脑-垂体-肾上腺轴激活,皮质醇升高,从而诱导淋巴细胞凋亡^[5]。来自骨髓的单核细胞被释放到血液循环1~3 d,然后迁移到全身组织产生IL-1、IL-6和TNF- β ,认为单核细胞可能与PSD的发生有关^[22]。重症抑郁症患者中单核细胞数量的增加与抑郁严重程度关系密切^[23]。也有研究认为单核细胞可能通过分泌IL-6和IL-12加重抑郁症状^[24]。急性脑卒中的应激促进外周血单核细胞进入大脑并与小胶质细胞协作,加速了神经炎症和抑郁样行为的发展。神经炎症通过抑制单胺类神经递质的合成、改变神经发生和突触可塑性等引起抑郁症状^[25]。将单核细胞和淋巴细胞结合更能反映机体的免疫功能紊乱程度。LMR作为外周炎症标志物,体现了PSD患者的神经炎症,是预测PSD简单、有效的生物标志物,对临床实践有一定的指导作用。同时本研究观察到,发生PSD的有效再灌注AIS患者白细胞计数低于无PSD者,可能与白细胞中淋巴细胞计数远远大于单核细胞计数有关。但白细胞的影响因素太多,其不如LMR能较好地反映机体的免疫炎症情况。这再次证明免疫炎症可能是获得有效再灌注的机械取栓AIS患者发生PSD的原因之一,即在卒中发生时已发生了免疫功能紊乱,即使血管再通后炎症仍然对大脑产生序贯影响。本研究还探索了LMR预测PSD的价值和临界值,发现LMR的AUC值虽然低于多因素联合预测PSD的AUC值,但作为一个获取简单的指标,其仍有一定的实际应用价值。进一步按照LMR最佳临界值2.96分组分析,LMR ≤ 2.96 的有效再灌注AIS患者PSD发生率较LMR > 2.96 者高。但是LMR能否作为PSD患者免疫炎症的独立外周标志物还需要更多的证据。

有趣的是,本研究中PSD组行rt-PA静脉溶栓治疗的比例较无PSD组低,这与多项临床试验亚组分析结果^[26-27]一致,即静脉溶栓可能降低有效再灌注AIS患者90 d的PSD发生率。最新研究认为组织型纤溶酶原激活物的蛋白水解活性不局限于纤维蛋白的降解,还与抑郁症大脑重塑机制密切相关^[28]。在血管外,组织型纤溶酶原激活物介导了抑郁症患者许多功能失调的生理反应(如伏隔核中的多巴胺释放和基质金属蛋白酶、N-甲基-D-天冬氨酸受体与神经营养因子等的裂解),以及脑源性神经营养因子前体向成熟脑源

性神经营养因子的转化。脑源性神经营养因子前体诱导神经元凋亡和长期突触抑制,而脑源性神经营养因子有利于神经元存活,促进神经发生和树突生长。膜联蛋白Ⅱ轻链/组织型纤溶酶原激活物/脑源性神经营养因子通路的基因变异在PSD中起着核心作用,抑郁症患者血清组织型纤溶酶原激活物水平降低,经抗抑郁药物治疗可逆转,提示膜联蛋白Ⅱ轻链/组织型纤溶酶原激活物/脑源性神经营养因子通路与抑郁症发病有关^[29]。一项氯胺酮治疗抑郁症大鼠的研究发现,氯胺酮抗抑郁治疗显效时大鼠海马组织中的脑源性神经营养因子前体/成熟脑源性神经营养因子比值下调、组织型纤溶酶原激活物水平升高,而在海马内注射组织型纤溶酶原激活物抑制剂可逆转氯胺酮的抗抑郁作用并使脑源性神经营养因子前体/成熟脑源性神经营养因子比值上调^[30]。因此推测,行静脉溶栓的有效再灌注AIS患者的PSD发生率低可能与rt-PA介导的脑源性神经营养因子转化有关。本研究尚不能得出rt-PA的使用是PSD的独立影响因素,但仍提示静脉溶栓可能会影响PSD的发生,值得进一步研究。

本研究存在一定的不足:一是研究人群为单中心机械取栓AIS患者,排除了mRS评分>3分和失语等患者,不能反映所有AIS患者的情况;二是未纳入社会因素,如社会支持水平和经济水平等;三是采用自评量表评估抑郁状况;四是由于未收集机械取栓人群其他早期炎症指标,炎症对PSD影响的探索尚不深入。但本研究重点关注了发病初期神经功能缺损严重但机械取栓治疗后社会功能预后良好患者PSD的影响因素,此类人群PSD发生率仍然较高,发病初炎症指标是PSD的独立影响因素,提示炎症可能在卒中早期启动并且是PSD产生的重要因素,这对未来的临床研究和干预有一定的指导作用。

总之,年轻、发病时缺血范围大和入院时LMR与白细胞计数低是获得有效再灌注的AIS患者术后90d发生PSD的独立危险因素。临床上应重点关注此类患者,早期进行情绪状态的评估和干预,从而促进患者的康复、提高机械取栓的疗效。

[参考文献]

[1] 《中国脑卒中防治报告2020》编写组.《中国脑卒中防治报告2020》概要[J].中国脑血管病杂志,2022,19(2):136-144. DOI: 10.3969/j.issn.1672-

5921.2022.02.011.

- [2] LEE E J, KWON O D, KIM S J. Prevalence, awareness, and treatment of depression among community-dwelling stroke survivors in Korea[J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 4050. DOI: 10.1038/s41598-022-08126-y.
- [3] 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. DOI: 10.1016/j.arr.2019.01.013.
- [4] WANG Z, SHI Y, LIU F, et al. Diversiform etiologies for post-stroke depression[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 9: 761. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00761.
- [5] GUO J, WANG J, SUN W, et al. The advances of post-stroke depression: 2021 update[J]. *J Neurol*, 2022, 269(3): 1236-1249. DOI: 10.1007/s00415-021-10597-4.
- [6] HALARIS A. Inflammation and depression but where does the inflammation come from?[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2019, 32(5): 422-428. DOI: 10.1097/ycp.0000000000000531.
- [7] REN H, HAN L, LIU H, et al. Decreased lymphocyte-to-monocyte ratio predicts poor prognosis of acute ischemic stroke treated with thrombolysis[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5826-5833. DOI: 10.12659/msm.907919.
- [8] 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2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [9] 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,中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组.中国急性缺血性卒中早期血管内介入诊疗指南2022[J].中华神经科杂志,2022,55(6):565-580. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220225-00137.
- [10] KWAH L K, DIONG J. National Institutes of Health stroke scale (NIHSS)[J]. *J Physiother*, 2014, 60(1): 61. DOI: 10.1016/j.jphys.2013.12.012.
- [11] ADAMS H P Jr, BENDIXEN B H, KAPPELLE L J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
- [12] PEXMAN J, BARBER P, HILL M, et al. Use of the Alberta Stroke Program early CT score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001, 22(8): 1534-1542.
- [13] BRUGGEMAN A, KAPPELHOF M, DEN HARTOG S D, et al. Successful reperfusion in relation to the number of passes: comparing outcomes of first pass expanded Treatment in Cerebral Ischemia (eTICI) 2B with multiple-pass eTICI 3[J]. *J NeuroInterventional Surg*, 2022, 15: 120-126. DOI: 10.1136/neurintsurg-

- 2021-018465.
- [14] MITCHELL A J, 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. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2017.04.001.
- [15] SALLINEN H, SAIRANEN T, STRBIAN D. Quality of life and depression 3 months after intracerebral hemorrhage[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(5): e01270. DOI: 10.1002/brb3.1270.
- [16] MAAIJWEE N A M M, TENDOLKAR I, RUTTEN-JACOBS L C A, et al. Long-term depressive symptoms and anxiety after transient ischaemic attack or ischaemic stroke in young adults[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(8): 1262-1268. DOI: 10.1111/ene.13009.
- [17] KAPOOR A, SI K, YU A, et al. Younger age and depressive symptoms predict high risk of generalized anxiety after stroke and transient ischemic attack[J]. *Stroke*, 2019, 50(9): 2359-2363. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025464.
- [18] CHENG X, SHI J, WU H, et al. Automated ASPECTS for multi-modality CT predict infarct extent and outcome in large-vessel occlusion stroke[J]. *Eur J Radiol*, 2021, 143: 109899. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.109899.
- [19] BARBER P A, DEMCHUK A M, ZHANG J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy[J]. *Lancet*, 2000, 355(9216): 1670-1674. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02237-6.
- [20] LEONARD B E. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology?[J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2018, 30(1): 1-16. DOI: 10.1017/neu.2016.69.
- [21] WANG X, WANG Q, WANG K, et al. Is immune suppression involved in the ischemic stroke? A study based on computational biology[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 830494. DOI: 10.3389/fnagi.2022.830494.
- [22] VILLA R F, FERRARI F, MORETTI A. Post-stroke depression: mechanisms and pharmacological treatment[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 184: 131-144. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.11.005.
- [23] ZHOU L, MA X, WANG W. Inflammation and coronary heart disease risk in patients with depression in China mainland: a cross-sectional study[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 81-86. DOI: 10.2147/ndt.s216389.
- [24] LEVADA O A, TROYAN A S. Poststroke depression biomarkers: a narrative review[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 577. DOI: 10.3389/fneur.2018.00577.
- [25] WOELFER M, KASTIES V, KAHLFUSS S, et al. The role of depressive subtypes within the neuroinflammation hypothesis of major depressive disorder[J]. *Neuroscience*, 2019, 403: 93-110. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.03.034.
- [26] ZHANG P, SHEN H J, CHEN L, et al. Patient-reported anxiety/depression after endovascular thrombectomy: a *post-hoc* analysis of direct-MT trial[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 811629. DOI: 10.3389/fneur.2022.811629.
- [27] KÖNIGSBERG A, SEHNER S, ARLT S, et al. Effect of intravenous alteplase on post-stroke depression in the WAKE UP trial[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(6): 2017-2025. DOI: 10.1111/ene.14797.
- [28] HOIRISCH-CLAPAUCH S. Mechanisms affecting brain remodeling in depression: do all roads lead to impaired fibrinolysis?[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(1): 525-533. DOI: 10.1038/s41380-021-01264-1.
- [29] JIANG H, CHEN S, LI C, et al. The serum protein levels of the tPA-BDNF pathway are implicated in depression and antidepressant treatment[J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(4): e1079. DOI: 10.1038/tp.2017.43.
- [30] ZHANG F, LUO J, ZHU X. Ketamine ameliorates depressive-like behaviors by tPA-mediated conversion of proBDNF to mBDNF in the hippocampus of stressed rats[J]. *Psychiatry Res*, 2018, 269: 646-651. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.08.075.

[本文编辑] 杨亚红