

论著·临床研究

血清 25(OH)D、TSH 水平与脑卒中患者抑郁的相关性及危险因素分析

马同敏¹, 赵志强²

(1. 山东枣庄矿业集团中心医院检验科, 山东枣庄 277000; 2. 山东煤炭卫生学校, 山东枣庄 277000)

摘要:目的 探究血清 25 羟基维生素 D[25(OH)D]、促甲状腺激素(TSH)水平与脑卒中患者抑郁情况的相关性及危险因素。方法 选择 2015 年 12 月至 2017 年 12 月脑卒中患者共 206 例为研究对象, 其中发生卒中后抑郁(PSD)患者 58 例为研究组, 脑卒中后未发生 PSD 患者 148 例为对照组, 同时选择脑部非卒中的其他疾病患者 60 例作为其他脑部疾病组。收集或检测并比较每位患者一般资料、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分及血清 TSH 和 25(OH)D 水平。HAMD 评分与血清 TSH 和 25(OH)D 的相关性使用 Spearman 相关性分析, 采用 Logistic 多元回归分析血清 TSH 和 25(OH)D 与 PSD 发生的关系。结果 研究组的男性比例显著高于对照组和其他脑部疾病组, 研究组的受教育年限、首次发病比例、血清 TSH 和 25(OH)D 水平显著低于对照组和其他脑部疾病组($P<0.05$)。受教育年限、血清中 TSH、25(OH)D 与 HAMD 评分呈负相关($P<0.05$), 男性、非首次卒中发病与 HAMD 评分呈正相关关系($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 男性、非首次卒中发病、受教育年限、血清 TSH 和 25(OH)D 是 PSD 发生的影响因素($P<0.05$)。血清 TSH 和 25(OH)D 对 PSD 的受试者工作特征曲线下面积分别为 0.885(95%CI:0.842~0.998)和 0.917(95%CI:0.831~1.000)。结论 PSD 患者血清中 TSH 和 25(OH)D 水平显著下调, 血清 TSH 和 25(OH)D 是 PSD 发生的危险因素。

关键词:脑卒中; 卒中后抑郁; 促甲状腺激素; 25 羟基维生素 D

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.13.014

中图法分类号:R446.1, R743.3

文章编号:1673-4130(2019)13-1592-04

文献标识码:A

Correlation between serum 25(OH)D, TSH levels and depression in stroke patients and its risk factors

MA Tongmin¹, ZHAO Zhiqiang²

(1. Department of Clinical Laboratory, Shandong Zaozhuang Mining Group Central Hospital, Zaozhuang, Shandong 277000, China; 2. Shandong Coal Health School, Zaozhuang, Shandong 277000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum 25(OH)D, TSH levels and depression in stroke patients and its risk factors. **Methods** A total of 206 patients with stroke were selected from December 2015 to December 2017, in which 58 patients with post-stroke depression (PSD) were used as the study group, and 148 patients without PSD after stroke were used as the control group, other non-stroke patients were selected as other brain disease group. General data, HAMD scores, and serum TSH, 25(OH)D levels were collected or tested and compared. The correlation between HAMD score and serum TSH and 25(OH)D was analyzed by Spearman correlation analysis. Logistic multiple regression analysis was used to analyze the relationship between serum TSH, 25(OH)D and PSD. **Results** The proportion of males in study group was significantly higher than that in control group and other brain disease group. The years of education, the proportion of first-time incidence, serum TSH and 25(OH)D levels in the study group were significantly lower than those in the control group and other brain disease group ($P<0.05$). The years of education, serum TSH and 25(OH)D were negatively correlated with HAMD scores ($P<0.05$). There was a positive correlation between male, non-first stroke and HAMD scores ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that male, non-first stroke, education years, serum TSH and 25(OH)D were the influencing factors of PSD ($P<0.05$). The area under the ROC curve of serum TSH and 25(OH)D to PSD was 0.885 (95%CI:0.842—0.998) and 0.917 (95%CI:0.831—1.000), respectively. **Conclusion** The levels of TSH and 25(OH)D in serum of patients with PSD are significantly down-regulated, and logistic regression analysis also shows that serum TSH and 25(OH)D are risk factors for PSD.

Key words: stroke; post-stroke depression; thyroid stimulating hormone; 25(OH)D

作者简介:马同敏, 女, 副主任技师, 主要从事免疫与肿瘤检验方面的研究。

本文引用格式:马同敏, 赵志强. 血清 25(OH)D、TSH 水平与脑卒中患者抑郁的相关性及危险因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(13):

卒中又名脑血管意外,俗称中风,是脑局部血液供应障碍、缺血、缺氧引起的局限性脑组织性坏死、神经元损伤凋亡,具有极高的致残率和致死率^[1]。卒中后抑郁(PSD)是脑卒中后的常见疾病,不但影响患者及其家庭的生活质量,还会提高卒中复发的风险^[2]。关于 PSD 的早期诊断及影响因素目前尚不清楚,促甲状腺激素(TSH)是维持机体新陈代谢的最重要激素之一,由腺垂体分泌,有研究显示 TSH 与 PSD 的发生情况有关,但相关研究较少^[3]。25 羟基维生素 D [25(OH)D]是维生素 D 的主要活性形式之一,在临床检测中应用广泛,25(OH)D 与抑郁症的发生有关,但是关于 25(OH)D 是否可以作为早期诊断 PSD 的指标研究极少^[4]。本文使用前瞻性研究方法,探究 PSD 患者血清 TSH、25(OH)D 水平与神经功能缺损及抑郁的关系,以期为临床 PSD 的早期发现和干预提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 12 月至 2017 年 12 月于山东枣庄矿业集团中心医院进行治疗的脑卒中患者共 206 例,年龄 48~75 岁,男 112 例,女 94 例。将发生 PSD 的患者 58 例作为研究组,其中男 37 例,女 21 例;脑卒中后未发生 PSD 的患者 148 例作为对照组,其中男 75 例,女 73 例。同时选择脑部非卒中的其他疾病患者 60 例作为其他脑部疾病组,包括脑部肿瘤 11 例,锥体外系疾病 23 例,脑血栓 12 例,严重偏头痛 4 例。所有患者知情同意本次研究且通过山东枣庄矿业集团中心医院伦理委员会批准。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)年龄 20~75 岁;(2)符合脑卒中的诊断标^[5]或 PSD 的诊断标准^[6];

(3)患者具有一定的文化知识,可进行相关评分;(4)患者顺应性良好,配合后续检查、研究及随访;(5)患者或其家属签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他神经内科疾病患者;(2)合并颅脑疾病或外科创伤患者;(3)合并精神异常、意识障碍患者或有精神病史的患者;(4)合并糖尿病、甲状腺功能亢进等内分泌疾病的患者;(5)临床资料不全的患者。

1.3 研究指标 患者在入院时进行 TSH 水平检查,抽取患者外周空腹静脉血 5 mL,使用放射免疫分析法检测 TSH 及 25(OH)D 水平,试剂盒购自 Diasorin 公司,严格按照试剂盒方法操作。同时收集患者的基本资料和临床相关数据,并使用汉密顿抑郁量表(HAMD)^[7]评价患者抑郁情况,分数越高表示抑郁程度越严重。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析或 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,HAMD 评分与血清 TSH、25(OH)D 的相关性使用 Spearman 相关性分析,采用 Logistic 多元回归分析血清 TSH、25(OH)D 与 PSD 发生的关系。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价血清 TSH、25(OH)D 对 PSD 的诊断价值。均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者一般资料、血清 TSH 和 25(OH)D 比较 研究组的男性比例显著高于对照组和其他脑部疾病组,研究组的受教育年限、首次卒中发病比例、血清 TSH 和 25(OH)D 水平显著低于对照组和其他脑部疾病组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者一般资料血清、TSH 和 25(OH)D 比较($\bar{x} \pm s$)

项目	研究组(<i>n</i> =58)	对照组(<i>n</i> =148)	其他脑部疾病组(<i>n</i> =6)	<i>F</i> / <i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	37/21 ^{ab}	75/73	33/27	8.432	0.000
配偶(无/有, <i>n</i> / <i>n</i>)	11/47	18/130	12/48	1.643	0.072
首次卒中发病(否/是, <i>n</i> / <i>n</i>)	35/23 ^a	59/89	—	7.321	0.000
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	57.85 $\pm$ 4.73	57.21 $\pm$ 4.81	58.64 $\pm$ 4.84	0.367	0.687
受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$)	6.46 $\pm$ 2.14	7.86 $\pm$ 2.33	7.32 $\pm$ 2.06	3.054	0.026
HAMD 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	17.45 $\pm$ 1.06 ^{ab}	8.85 $\pm$ 2.26	10.84 $\pm$ 2.77	14.642	0.000
TSH(μ IU/mL, $\bar{x} \pm s$)	1.05 $\pm$ 0.35 ^{ab}	2.36 $\pm$ 0.96	2.21 $\pm$ 0.93	5.643	0.000
25(OH)D(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	23.43 $\pm$ 4.22 ^{ab}	33.53 $\pm$ 5.24	33.04 $\pm$ 5.62	6.865	0.000

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与其他脑部疾病组比较,^b $P < 0.05$;—表示此项无数据

表 2 一般资料、血清 TSH、25(OH)D 与 PSD 相关性分析

项目	<i>r</i>	<i>P</i>
性别	0.624	<0.05
非首次卒中发病	0.616	<0.05
受教育年限	-0.575	<0.05
TSH	-0.604	<0.05
25(OH)D	-0.619	<0.05

2.2 一般资料、血清 TSH、25(OH)D 与 PSD 相关性

分析 受教育年限、血清中 TSH、25(OH)D 与 HAMD 评分呈负相关关系($P < 0.05$),男性、非首次卒中发病与 HAMD 评分呈正相关关系($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 PSD 发病期的多因素 Logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归分析结果显示,男性、非首次卒中发病、受教育年限、血清 TSH 和 25(OH)D 是 PSD 发生的影响因素($P < 0.05$),见表 3。

表 3 PSD 发病期的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β	S. E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
男性	0.601	0.013	9.864	0.000	1.516	1.264~1.512
非首次卒中发病	0.613	0.014	11.073	0.000	1.082	1.192~1.478
受教育年限	0.543	0.031	9.443	0.000	1.464	1.325~1.753
TSH	0.575	0.024	10.063	0.000	1.374	1.205~1.532
25(OH)D	0.619	0.012	11.164	0.000	1.070	1.013~1.139

2.4 ROC 曲线分析 血清 TSH 和 25(OH)D 对 PSD 的 ROC 曲线下面积分别为 0.885 (95%CI: 0.842~0.998)和 0.917(95%CI:0.831~1.000),见图 1。

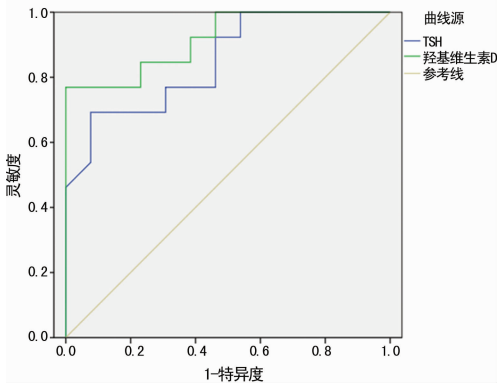


图 1 TSH 和 25(OH)D 对 PSD 的 ROC 曲线分析

3 讨 论

患者在发生脑卒中后,即使得到了及时的治疗,也往往会出现肢体功能障碍或神经功能缺损,随着我国人口老龄化的加剧和人们生活压力的提高,PSD 的发病率也逐年升高^[1]。解剖学研究认为,大脑优势半球额叶损伤患者抑郁症状发病率更高,而且损伤严重者抑郁情况也更加严重,右侧大脑损伤患者多表现为运动迟缓、冷漠、无欲^[8]。另一方面,由于卒中患者术后出现的肢体功能障碍或语言障碍,会使患者出现情绪不稳诱发负面情绪而导致抑郁,PSD 被认为是生物因素和社会心理因素共同导致的^[9]。

目前,关于 PSD 的发病机制尚不完全明确,有研究发现神经系统功能的损害可能会引起内分泌水平及代谢水平的变化,这为 PSD 的早期诊断治疗提供了思路。本文研究组的男性比例显著高于对照组和其他脑部疾病组,研究组的受教育年限、首次发病比例、血清 TSH 和 25(OH)D 水平显著低于对照组和其他脑部疾病组。此外,受教育年限、血清中 TSH、25(OH)D 与 HAMD 评分呈负相关关系,男性、非首次卒中发病与 HAMD 评分呈正相关关系。以上因素可分为社会心理因素和生物因素两大类。过往研究也表明,男性、受教育程度低的脑卒中患者更易出现 PSD,而非首次脑卒中发病患者可能同时影响心理和生理因素^[10-11]。这说明 PSD 患者血清 TSH、25(OH)D 显著升高,并且高于其他脑部疾病的患者,可能作为判断 PSD 的血清指标,并进行接下来的研究。

为进一步研究 PSD 的危险因素,笔者使用 Logis-

tic 多元回归分析法分析血清 TSH、25(OH)D 与 PSD 发生的关系,结果显示,男性、非首次卒中发病、受教育年限、血清 TSH、25(OH)D 是 PSD 发生的影响因素。并且血清 TSH、25(OH)D 对 PSD 的 ROC 曲线下面积分别为 0.885 和 0.917。研究认为氧化应激反应和炎性反应是导致抑郁症的危险因素,而维生素 D 水平的缺乏与机体氧化应激反应和炎症水平的升高有关,过往研究发现 PSD 患者 25(OH)D 水平显著下调^[12-13]。同时过往已有研究发现甲状腺功能亢进与 PSD 发生有关,但 TSH 与 PSD 的关系目前不完全明确,有研究认为脑梗死后导致的脑损伤以及炎性、应激反应可直接影响下丘脑或垂体功能,影响丘脑-垂体-甲状腺轴,从而影响 TSH 水平^[14]。JARAMILLO 等^[15]研究认为代谢减退对于脑组织具有一定的保护功能,机体可能通过调节 TSH 水平调节代谢保护脑组织。

4 结 论

PSD 患者血清中 TSH 和 25(OH)D 水平显著下调,并且 Logistic 回归分析也显示血清 TSH 和 25(OH)D 是 PSD 发生的危险因素,提示对脑卒中患者血清 TSH 和 25(OH)D 检测可用于 PSD 的早期防治,值得进一步研究。

参考文献

[1] MOZAFFARIAN D,BENJAMIN E J,GO A S,et al. Executive summary:heart disease and stroke statistics-2016 Update[J]. Circulation,2016,129(3):e28.
[2] WEI N,YONG W,LI X,et al. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review[J]. J Neurol, 2015, 262(1):81-90.
[3] DELPONT B,ABOAEBOULÉ C,DURIER J,et al. Associations between thyroid stimulating hormone levels and both severity and early outcome of patients with ischemic stroke[J]. Eur Neurol,2016,76(3/4):125-129.
[4] HAN B,LYU Y,SUN H,et al. Low serum levels of vitamin D are associated with post-stroke depression[J]. Eur J Neurol,2015,22(9):1269-1274.
[5] 邢岩. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2010,43(4):67-73.
[6] DOLL T N. American psychiatric association diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV) [M]. Springer:Boston,2011:89-100. (下转第 1599 页)

4 结 论

临沧地区目前 AIDS 抗病毒治疗病毒学失败人群耐药基因突变率较高,接受治疗者对逆转录酶抑制剂的耐药率较高,虽然基因型耐药突变并不能表明所耐受的 药物已经失去作用,但是随着治疗时间的延长和耐药突变的积累,抗病毒药物最终将失去作用。随着 HAART 治疗的深入开展,应做好 HAART 过程中患者服药的管理工作,提高患者的服药依从性并及时进行耐药监测,为抗病毒药物合理选择提供建议,减缓耐药病例的发生,最终提高患者的生存质量。

参考文献

- [1] 邵一鸣. HIV 耐药监测策略和检测技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:74-75.
- [2] 李韩平,韩扬,朱新鹏,等. HIV-1 N348I 耐药突变流行状况及突变模式的研究[J]. 中华流行病学杂志,2011,32(9):908-912.
- [3] 张福杰. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2012:68-69.
- [4] GUPTA S, TAYLOR T, PATTERSON A, et al. A robust PCR protocol for HIV drug resistance testing on low-level viremia samples [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 4979252.
- [5] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2016:15-18.
- [6] BALZARINI J. Current status of the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors of human immunodeficiency virus type1 [J]. Curr Top Med Chem, 2004, 4(9): 921-944.
- [7] 汤毓华,张明国. 汉密顿抑郁量表(HAMD)[J]. 上海精神医学,1984,5(2):61-64.
- [8] GAETE J M, BOGOUSLAVSKY J. Post-stroke depression. [J]. Exp Rev Neurotherapeut, 2008, 8(1): 75.
- [9] ZHANG G, CHEN L, YANG L, et al. Combined use of spatial restraint stress and middle cerebral artery occlusion is a novel model of post-stroke depression in mice [J]. Sci Rep, 2015, 5: 16751.
- [10] 杨彩梅,李雪斌,王洁,等. 急性缺血性卒中后抑郁的相关危险因素分析[J]. 临床神经病学杂志,2016,29(6):401-404.
- [11] 王东,张临洪,汪琴,等. 首发急性轻中度缺血性卒中患者发生卒中后抑郁的相关危险因素分析[J]. 中华神经医学杂志,2017,16(1):6-10.
- [12] YUE W, XIANG L, ZHANG Y J, et al. Association of se-

- [7] 刘佳,闫江舟,杨文杰,等. 河南省 1 922 例艾滋病一线抗病毒治疗失败患者中 HIV 耐药基因突变情况分析[J]. 中华预防医学杂志,2015,49(11):950-955.
- [8] LU X, ZHAO H, ZHANG Y, et al. HIV-1 drug-resistant-mutations and related risk factors among HIV-1-positive individuals experiencing treatment failure in Hebei province, China[J]. AIDS Res Ther, 2017, 14(1): 4.
- [9] LI H, ZHONG M, GUO W, et al. Prevalence and mutation patterns of HIV drug resistance from 2010 to 2011 among ART-failure individuals in the Yunnan Province, China [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e72630.
- [10] 肖培培,卢静,胡海洋,等. 2016 年江苏省 579 例艾滋病抗病毒治疗失败患者 HIV-1 耐药突变状况及影响因素分析[J]. 中华预防医学杂志,2017,51(11):988-993.
- [11] 朱晓艳,王国永,孙晓光,等. 山东省抗病毒治疗的 HIV/AIDS 患者的耐药调查结果分析[J]. 中国艾滋病性病, 2017, 2(5): 107-111.
- [12] 郑锦雷,徐云,何林,等. 浙江省 2009—2014 年艾滋病抗病毒治疗效果分析[J]. 中华流行病学杂志,2016,37(5): 673-677.
- [13] 兰芸,蔡卫平,李凌华,等. 2015 年广东省抗病毒治疗失败艾滋病患者非核苷类逆转录酶抑制剂耐药相关基因突变分析[J]. 中华临床感染病杂志,2017,10(1):14-19.
- [14] XING H, WANG X, LIAO L, et al. Incidence and associated factors of HIV drug resistance in Chinese HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e62408.
- [15] 彭志行,鲁佳菲,王岚,等. 中国艾滋病抗病毒治疗的流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志,2012,33(9):977-982.

(收稿日期:2019-01-06 修回日期:2019-03-14)

(上接第 1594 页)

- [7] 汤毓华,张明国. 汉密顿抑郁量表(HAMD)[J]. 上海精神医学,1984,5(2):61-64.
- [8] GAETE J M, BOGOUSLAVSKY J. Post-stroke depression. [J]. Exp Rev Neurotherapeut, 2008, 8(1): 75.
- [9] ZHANG G, CHEN L, YANG L, et al. Combined use of spatial restraint stress and middle cerebral artery occlusion is a novel model of post-stroke depression in mice [J]. Sci Rep, 2015, 5: 16751.
- [10] 杨彩梅,李雪斌,王洁,等. 急性缺血性卒中后抑郁的相关危险因素分析[J]. 临床神经病学杂志,2016,29(6):401-404.
- [11] 王东,张临洪,汪琴,等. 首发急性轻中度缺血性卒中患者发生卒中后抑郁的相关危险因素分析[J]. 中华神经医学杂志,2017,16(1):6-10.
- [12] YUE W, XIANG L, ZHANG Y J, et al. Association of se-

- rum 25-hydroxyvitamin D with symptoms of depression after 6 months in stroke patients [J]. Neurochem Res, 2014, 39(11): 2218-2224.
- [13] KIM S H, SEOK H, DONG S K. Relationship between serum vitamin D levels and symptoms of depression in stroke patients [J]. Ann Rehabil Med, 2016, 40(1): 120-125.
- [14] 戢运建,况娥. 脑卒中后抑郁患者血清 TSH 含量与神经递质、神经营养状态及神经细胞凋亡的关系[J]. 海南医学院学报,2017,23(9):1276-1278.
- [15] JARAMILLO A, ILLANES S, DÍAZ V. Is hypothermia useful in malignant ischemic stroke? Current status and future perspectives[J]. J Neurol Sci, 2008, 266(1/2): 1-8.

(收稿日期:2018-12-30 修回日期:2019-03-08)