

血清神经酰胺 C16、C24 水平及其比值变化在脑出血后抑郁诊断中的临床价值

王洪美¹, 郑光辉¹, 刘建华², 吕 虹¹, 张国军^{1△}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科, 北京 100070; 2. 首都医科大学附属北京康复医院检验科, 北京 100144

摘要:目的 分析脑出血后抑郁患者血清神经酰胺 C16、C24 水平及其比值变化情况, 探讨脑出血后抑郁的影响因素。方法 收集 2018 年 7—11 月首都医科大学附属北京康复医院 60 例脑出血后患者纳入观察组, 根据抑郁自评量表(SDS)评分分为脑出血后抑郁组和脑出血后非抑郁组。同时随机选择同年龄段的体检健康者 10 例纳入健康对照组。比较脑出血后抑郁组与脑出血后非抑郁组的基线资料、血液学指标, 比较不同病程组患者与健康对照者血清神经酰胺水平; 分析脑出血后抑郁的影响因素。结果 血清神经酰胺 C16、C16/C24 在脑出血后<1 个月组最高, 健康对照组最低, 多重比较显示, 脑出血后<1 个月组的血清神经酰胺 C16 水平、C16/C24 与健康对照组比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 其他各组之间比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。随着病程的进展, 血清神经酰胺 C16、C24 及 C16/C24 总体上有逐渐向健康人群水平接近的趋势。多因素 Logistic 回归分析显示, 血清神经酰胺 C16 水平升高可能是脑出血后抑郁发生的危险因素; 血清神经酰胺 C16 诊断脑出血后抑郁的受试者工作特征曲线下面积为 0.798。结论 血清神经酰胺 C16 水平升高可能会增加脑出血患者抑郁发生的风险, C16 有望成为诊断脑出血后抑郁的生物标志物之一。

关键词:脑出血; 神经酰胺 C16; 神经酰胺 C24; 抑郁

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.24.004

中图法分类号:R446.9

文章编号:1673-4130(2021)24-2958-05

文献标志码:A

Clinical value of change of serum ceramide C16, C24 levels

and their ratio in diagnosis for depression after intracerebral hemorrhage

WANG Hongmei¹, ZHENG Guanghui¹, LIU Jianhua², LYU Hong¹, ZHANG Guojun^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Beijing Rehabilitation Hospital, Capital Medical University, Capital Medical University, Beijing 100144, China

Abstract: **Objective** To analyze the changes of serum ceramide C16, C24 levels and their ratios in patients with depression after intracerebral hemorrhage, and to explore the influencing factors of depression after intracerebral hemorrhage. **Methods** A total of 60 patients with intracerebral hemorrhage in Beijing Rehabilitation Hospital, Capital Medical University from July to November 2018 were enrolled into the observation group. According to the self-rating Depression Scale (SDS) score, they were divided into the post-intracerebral depression group and the non-depressed group. At the same time, 10 healthy subjects of the same age were randomly selected into the healthy control group. The baseline data and hematological indexes of post-intracerebral depression group and non-depressed group were compared, and the serum ceramide levels of patients with different course of disease and healthy controls were compared. To analyze the influencing factors of depression after intracerebral hemorrhage. **Results** The levels of serum ceramide C16 and C16/C24 were the highest in <1 month group after intracerebral hemorrhage, and the lowest in healthy control group. Multiple comparisons showed that the levels of serum ceramide C16 and C16/C24 in <1 month group after intracerebral hemorrhage were significantly different from those in healthy control group ($P<0.05$), there was no significant difference among other groups ($P>0.05$). With the progression of the disease, serum ceramide C16, C24 and C16/C24 gradually approached the level of healthy people. Multivariate Logistic regression analysis showed that increased serum ceramide C16 level might be a risk factor for depression after intracerebral hemorrhage. The area under the receiver operating characteristic curve of ceramide C16 for diagnosis depression after intracerebral hemorrhage was 0.798. **Conclusion** Elevated C16 level might increase the risk of depression

作者简介:王洪美,女,主管技师,主要从事临床检验研究。△ **通信作者,** E-mail: zgjlunwen@163.com。

本文引用格式:王洪美,郑光辉,刘建华,等. 血清神经酰胺 C16、C24 水平及其比值变化在脑出血后抑郁诊断中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(24): 2958-2962.

after intracerebral hemorrhage, and it is expected to become one of the biomarkers for the diagnosis of depression after intracerebral hemorrhage.

Key words: intracerebral hemorrhage; ceramide C16; ceramide C24; depression

脑卒中后抑郁(PSD)是脑卒中后最常见且严重的并发症之一,至少有 1/3 的患者脑卒中后 1 年内会出现抑郁^[1-2]。目前,临床上抑郁症的诊断主要依靠 24 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)、抑郁自评量表(SDS)等量表及专业医生的主观判断,缺点是主观性强和易受到患者暂时性情绪的影响^[3]。临床发现药物干预对 PSD 的治疗、预防均有较好的效果,可能有助于患者肢体功能和认知水平的恢复,但尚无确切的实验室指标来支持使用药物对 PSD 进行预防。因此,需要对 PSD 的发病机制做进一步研究,筛查出对 PSD 有诊断意义的相关生物标志物,为制订合理的预防性药物治疗方案提供依据^[4]。前期有研究者在体外实验、动物模型实验及抑郁症患者中发现了神经酰胺水平的改变,提出神经酰胺可能是联络抑郁症中枢神经损伤与外周神经炎性反应、氧化应激之间的重要环节^[5],在脑出血患者中是否也存在该类物质的改变值得探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择首都医科大学附属北京康复医院 2018 年 7—11 月收治的 60 例脑出血患者为观察组,年龄≥18 岁,男 41 例、女 19 例。患者符合 1995 年中华医学会全国第 4 届脑血管病会议制定的脑出血诊断标准,均经头颅计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)证实,意识清晰无明显理解障碍且愿意配合检查。患者排除标准:合并慢性神经疾病病史;患脑和(或)其他部位肿瘤;有抑郁症病史或其他精神疾病病史;因严重失语、智力障碍、听力障碍等原因而无法交流;临床资料不全。同时随机选择同年龄段的体检健康者 10 例纳入健康对照组。本研究通过首都医科大学附属北京康复医院医学伦理委员会批准后进行(批件号:KY2019-049-01)。

1.2 收集基线数据 调查患者的基本情况,包括性别、年龄、病程、出血部位,是否合并高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症,是否伴发脑梗死和(或)腔隙性脑梗死等病史,以及日常生活能力评定(Barthel 指数)评分和日常生活能力的转归情况。

1.3 不同病程分组 根据患者首次诊断为脑出血的病

程长短分为脑出血后<1 个月组、脑出血后 1~<3 个月组、脑出血后 3~<6 个月组和脑出血后≥6 个月组。

1.4 指标检测 患者入院时随实验室常规检查留取血液标本,并进行 SDS 评分。采用高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS, Waters-TQD 质谱检测器 LC/MS/MS, 美国)技术检测血清神经酰胺 C16、C24 水平,同时检测患者血常规、生化及凝血等指标。

1.5 抑郁诊断 对患者进行 SDS 测评,根据 SDS 评分将发生抑郁的 30 例患者作为脑出血后抑郁组,将未发生抑郁的 30 例患者作为脑出血后非抑郁组。

1.6 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK-*q* 检验;呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用二分类 Logistic 回归评估单因素筛选出来的因素对患者抑郁结局的影响;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各因素对脑出血后抑郁的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑出血后抑郁组与脑出血后非抑郁组的基线资料比较 脑出血后抑郁组的平均年龄、合并糖尿病比例高于脑出血后非抑郁组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组其余基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 不同病程患者与健康对照者血清神经酰胺水平比较 血清神经酰胺 C16、C16/C24 在脑出血后<1 个月组最高,健康对照组最低,多重比较显示,脑出血后<1 个月组的血清神经酰胺 C16 水平、C16/C24 与健康对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其他各组之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。神经酰胺 C24 在脑出血后 1~<3 个月组最低,在健康对照组最高,但各组之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。随着病程的进展,血清神经酰胺 C16、C24 及 C16/C24 总体上有逐渐向健康人群水平接近的趋势。见表 2。

表 1 脑出血后抑郁组与脑出血后非抑郁组基线资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	性别		平均年龄 (岁)	病程			
		男	女		<1 个月	1~<3 个月	3~6 个月	>6 个月
脑出血后非抑郁组	30	22(73.3)	8(26.7)	50.13±15.70	1(3.3)	11(36.7)	7(23.3)	11(36.7)
脑出血后抑郁组	30	19(63.3)	11(36.7)	59.50±13.61	5(16.7)	4(13.3)	13(43.3)	8(26.7)
χ^2/t		0.693		-2.469	-0.371			
<i>P</i>		0.405		0.017	0.711			

续表 1 脑出血后抑郁组与脑出血后非抑郁组基线资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	出血部位			合并高血压		合并糖尿病		合并冠心病	
		左侧脑半球	右侧脑半球	其他	否	是	否	是	否	是
脑出血后非抑郁组	30	12(40.0)	12(40.0)	6(20.0)	7(23.3)	23(76.7)	27(90.0)	3(10.0)	28(93.3)	2(6.7)
脑出血后抑郁组	30	11(36.7)	15(50.0)	4(13.3)	4(13.3)	26(86.7)	18(60.0)	12(40.0)	26(86.7)	4(13.3)
χ^2/t			0.777			1.002		7.200		0.741
<i>P</i>			0.678			0.317		0.007		0.389

组别	<i>n</i>	合并高脂血症		伴发脑梗死		日常生活能力评定等级		日常生活转归	
		否	是	否	是	轻中度	重度	能力好转	变差、未变
脑出血后非抑郁组	30	14(46.7)	16(53.3)	23(76.7)	7(23.3)	7(23.3)	23(76.7)	18(60.0)	12(40.0)
脑出血后抑郁组	30	20(66.7)	10(33.3)	17(56.7)	13(43.3)	8(26.7)	22(73.3)	15(50.0)	15(50.0)
χ^2/t			2.443		2.700		0.089		0.606
<i>P</i>			0.118		0.100		0.766		0.436

表 2 不同病程患者与健康对照组血清神经酰胺水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	神经酰胺 C16 ($\mu\text{mol/L}$)	神经酰胺 C24 ($\mu\text{mol/L}$)	C16/C24
观察组	60			
脑出血后<1 个月组	6	0.30±0.10*	3.25±1.36	0.09±0.02*
脑出血后 1~<3 个月组	15	0.21±0.10	2.95±1.17	0.07±0.02
脑出血后 3~6 个月组	20	0.24±0.08	3.93±1.72	0.07±0.05
脑出血后>6 个月组	19	0.20±0.05	3.28±0.87	0.06±0.02
健康对照组	10	0.18±0.05	3.95±0.90	0.05±0.02
<i>F</i>		3.039	1.753	2.945
<i>P</i>		0.023	0.149	0.027

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 脑出血后抑郁组与脑出血后非抑郁组的血液学

表 3 脑出血后抑郁组与脑出血后非抑郁组的血液学指标比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	神经酰胺 C16($\mu\text{mol/L}$)	神经酰胺 C24($\mu\text{mol/L}$)	C16/C24	白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)
脑出血后非抑郁组	30	0.19(0.16,0.21)	3.25(2.48,3.57)	0.06(0.05,0.08)	6.55±1.69
脑出血后抑郁组	30	0.27(0.22,0.34) ^{ab}	3.57(2.43,4.82)	0.08(0.06,0.10) ^{ab}	7.29±2.51
健康对照组	10	0.18(0.15,0.18)	3.95(3.35,4.70)	0.05(0.04,0.05)	—
<i>Z/t</i>		20.025	4.777	15.817	—1.336
<i>P</i>		<0.001	0.092	<0.001	0.187

组别	<i>n</i>	红细胞计数($\times 10^{12}/\text{L}$)	血红蛋白(g/L)	血小板计数($\times 10^9/\text{L}$)	C 反应蛋白(mg/L)
脑出血后非抑郁组	30	4.13±0.59	126.63±13.62	219.97±54.96	2.57(1.00,3.00)
脑出血后抑郁组	30	4.31±0.54	127.37±16.06	279.60±67.20	9.18(1.00,7.50)
健康对照组	10	—	—	—	—
<i>Z/t</i>		—1.243	—0.191	—3.762	—1.783
<i>P</i>		0.219	0.849	<0.001	0.075

组别	<i>n</i>	空腹血糖 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)
脑出血后非抑郁组	30	5.16(4.50,5.27)	4.20±0.92	1.72(1.06,2.15)	2.62±0.75	1.02(0.90,1.09)
脑出血后抑郁组	30	6.24(4.69,6.43)	4.44±1.02	1.63(1.17,1.96)	2.89±0.91	1.05(0.88,1.17)
健康对照组	10	—	—	—	—	—
<i>Z/t</i>		—2.166	—0.973	—0.170	—1.273	—0.429
<i>P</i>		0.030	0.335	0.865	0.208	0.668

指标比较 脑出血后抑郁组的神经酰胺 C16 和 C16/C24 高于脑出血后非抑郁组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。脑出血后抑郁组的血小板计数、空腹血糖和纤维蛋白原水平高于脑出血后非抑郁组,差异有统计学意义($P<0.05$)。其余指标各组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 脑出血后抑郁的 Logistic 多因素回归分析 将是否为脑出血后抑郁(非抑郁=0,抑郁=1)作为因变量,纳入年龄、是否合并糖尿病、神经酰胺 C16、C16/C24 比值、血小板计数、空腹血糖、纤维蛋白原 7 项指标作为自变量,进行 Logistic 多因素回归分析,结果显示,神经酰胺 C16 水平、血小板计数越高,脑出血后抑郁发生的风险越高($OR>1,P<0.05$)。见表 4。

续表 3 脑出血后抑郁组与脑出血后非抑郁组的血液学指标比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	凝血酶原时间 (s)	国际标准化比值	活化部分凝血活酶时间 (s)	纤维蛋白原 (mg/dL)	凝血酶时间 (s)
脑出血后非抑郁组	30	10.65±0.74	0.92(0.86,0.95)	25.71±3.85	294.1(238.8,327.6)	17.60±0.92
脑出血后抑郁组	30	10.71±0.77	0.93(0.88,0.99)	25.65±3.75	351.0(297.2,382.5)	17.48±0.79
健康对照组	10	—	—	—	—	—
<i>Z/t</i>		—0.307	—0.438	0.061	—2.901	0.511
<i>P</i>		0.760	0.661	0.951	0.004	0.611

注:与脑出血后非抑郁组比较,^a $P<0.05$;与健康对照组比较,^b $P<0.05$;—为无数据。

表 4 脑出血后抑郁的 Logistic 多因素回归分析

指标	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
年龄	0.050	0.033	2.395	0.122	1.052(0.987~1.121)
合并糖尿病	2.027	1.097	3.410	0.065	7.588(0.883~65.204)
神经酰胺 C16	23.957	9.790	5.989	0.014	2.538×10 ¹⁰ (117.881~5.462×10 ¹⁸)
C16/C24	—1.447	17.285	0.007	0.933	0.235(0.000~1.214×10 ¹⁴)
血小板计数	0.020	0.008	6.293	0.012	1.021(1.004~1.037)
空腹血糖	—0.027	0.237	0.013	0.908	0.973(0.611~1.549)
纤维蛋白原	0.002	0.005	0.137	0.712	1.002(0.992~1.012)
常量	—13.604	3.934	11.956	0.001	0.000

2.5 ROC 曲线分析 神经酰胺 C16 诊断脑出血后抑郁的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.798(95%CI: 0.678~0.918),差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 1。

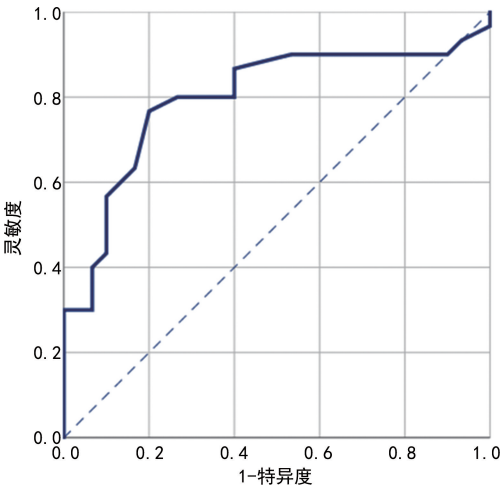


图 1 神经酰胺 C16 诊断脑出血后抑郁的 ROC 曲线

3 讨论

随着神经科学的发展,发现神经多肽、第二信使、细胞凋亡、细胞因子及基因的相互作用等在抑郁症的发生、发展中起到了重要作用,也为进一步探讨 PSD 的病因机制提供了更广的思路。通过对多种生物标志物进行监测,建立生物标志物相关模型,尽早识别抑郁的症状,及时进行心理干预和采取有效药物治疗,对降低 PSD 发生率、促进神经功能缺损恢复、提高脑卒中患者的生存率和生活质量具有重要意义。大

量研究对 PSD 的相关影响因素进行了分析,但脑出血与神经酰胺的相关研究却鲜有报道^[6-9]。本研究发现,脑出血后抑郁组的神经酰胺 C16、C16/C24 均高于健康对照组和脑出血后非抑郁组,而各组间神经酰胺 C24 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,神经酰胺 C16 升高为脑出血后抑郁发生的危险因素($OR>1$)。

GULBINS 等^[10]发现,大脑中神经酰胺水平的降低对患病小鼠具有抗抑郁的作用,一些常用抗抑郁药物可以让小鼠体内的神经酰胺水平趋于正常。酸性鞘磷脂酶(ASM)是鞘脂类代谢的关键酶,能水解鞘磷脂生成神经酰胺,调节神经酰胺动态平衡^[5]。一项对重度抑郁症人群研究发现,ASM 及其反应产物神经酰胺可能在抑郁症的病理、生理和抗抑郁药物的治疗作用中起作用^[11]。另一项对阿尔茨海默病患者的研究发现,重度抑郁的阿尔茨海默病患者血浆神经酰胺水平也会升高^[12]。此外,体外实验发现,抗抑郁药物丙咪嗪和阿米替林可诱导培养细胞中 ASM 活性的长期降低^[13]。另外一项体外实验显示,神经酰胺可减少体外神经元的增殖^[14],可能抑郁影响了海马神经网络的恢复。以上研究表明,神经酰胺参与细胞存活、增殖、分化、凋亡等基础生命过程^[11-15],这些研究虽然研究对象不同,但从侧面支持了本研究的发现,神经酰胺可能成为将来脑出血后抑郁的潜在诊断指标或治疗靶点之一。

通过对血清神经酰胺 C16 绘制 ROC 曲线,发现神经酰胺 C16 诊断脑出血后抑郁的 AUC 为 0.798

(95%CI:0.678~0.918),说明神经酰胺 C16 对脑出血后抑郁具有较好的诊断能力。

本研究结果显示,随着病程的进展血清神经酰胺 C16、C24 及 C16/C24 总体上有逐渐向健康人群水平接近的趋势。其他学者研究 PSD 多发生于脑卒中发病后 1 年内,3 个月内发病率尤其较高^[16];另有研究认为,PSD 发病高峰在脑卒中后 1 个月^[17],也有报道称发病高峰在脑卒中后 3~6 个月^[18-19]。本研究虽然发现脑出血后随病程进展以上 3 项指标的水平呈现一定规律性变化,但未发现在脑出血后每个病程组 3 项指标比较有明显差异,可能与研究对象、标本类型、方法学、评估时间点和用于测量抑郁的工具不同有关。

综上所述,脑出血后神经酰胺 C16 水平升高可能会增加抑郁发生的风险,C16 也有望成为诊断脑出血后抑郁的生物标志物之一。

参考文献

[1] SAARNI S I, SUVISAARI J, SINTONEN H, et al. Impact of psychiatric disorders on health-related quality of life: general population survey[J]. *Brit J Psychiat*, 2007, 190(4):326-332.

[2] 肖展宏, 庞晓敏, 韦宗勇. 脑卒中后抑郁的病理生理机制及其临床干预的研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 24(23): 4683-4687.

[3] 刘世钰, 赵亮, 陈俊, 等. 基于组学技术的抑郁症相关生物标志物研究进展[J]. *药学实践杂志*, 2018, 36(3): 198-203.

[4] 王甜甜, 王成坤, 韩峰. 脑卒中后抑郁病理机制及药物治疗进展[J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(11): 1628-1634.

[5] 孔维星, 李功迎. 神经酰胺与抑郁症的相关性研究进展[J]. *四川精神卫生*, 2019, 32(1): 74-77.

[6] 任晓莉, 赵月琦. 缺血性脑卒中后患者情感障碍发病机制及治疗的研究[J]. *医学信息*, 2021, 34(14): 40-42.

[7] 郑书恭. 缺血性脑卒中患者脑卒中后抑郁的相关因素分析[J]. *中国现代药物应用*, 2021, 15(12): 105-107.

[8] 唐甲凡, 翟万庆, 宋丽艳, 等. 多种血清指标预测老年脑卒中后抑郁的临床价值[J]. *河北医科大学学报*, 2021, 42

(6):651-655.

[9] 陈艳, 马丽明. 脑卒中后抑郁患者血清 MAO 水平升高与单胺类神经递质和氧化应激的关系[J]. *临床医学研究与实践*, 2021, 6(17):127-129.

[10] GULBINS E, PALMADA M, REICHEL M, et al. Acid sphingomyelinase-ceramide system mediates effects of antidepressant drugs[J]. *Nat Med*, 2013, 19(7):934-938.

[11] KORNHUBER J, REICHEL M, TRIPAL P, et al. The role of ceramide in major depressive disorder[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2009, 259 (Suppl 2): S199-204.

[12] GRACIA-GARCIA P, RAO V, HAUGHEY N J, et al. Elevated plasma ceramides in depression[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2011, 23(2):215-218.

[13] KORNHUBER J, MEDLIN A, BLEICH S, et al. High activity of acid sphingomyelinase in major depression[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2005, 112(11):1583-1590.

[14] GULBINS A, GRASSMÉ H, HOEHN R, et al. Regulation of neuronal stem cell proliferation in the hippocampus by endothelial ceramide[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(2):790-801.

[15] GULBINS E, WALTER S, BECKER K A, et al. A central role for the acid sphingomyelinase/ceramide system in neurogenesis and major depression [J]. *J Neurochem*, 2015, 134(2):183-92.

[16] 张子良, 陈金波, 宋晓文, 等. 脑卒中后抑郁的血清生物标志物[J]. *国际脑血管病杂志*, 2018, 26(3):207-212.

[17] PAN A, SUN Q, OKEREKE O I, et al. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review[J]. *JAMA*, 2011, 306(11):1241-1249.

[18] ROBINSON R G, SPALLETTA G. Post-stroke depression: a review[J]. *Can J Psychiatry*, 2010, 55(6):341-349.

[19] YANG R R, LU B C, LI T, et al. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein at admission and post stroke depression: a 6-month follow-up study [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2016, 31(3):231-239.

(收稿日期:2021-07-30 修回日期:2021-10-10)

(上接第 2957 页)

[16] SHMUELI H, THOMAS F, FLINT N, et al. Right-sided infective endocarditis 2020: challenges and updates in diagnosis and treatment[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(15):e017293.

[17] CAI Y, FANG X, ZHANG L, et al. Microbial yield from infectious tissues pretreated by various methods: an in-vitro study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1): 209.

[18] FANG X, ZHANG L, CAI Y, et al. Effects of different

tissue specimen pretreatment methods on microbial culture results in the diagnosis of periprosthetic joint infection[J]. *Bone Joint Res*, 2021, 10(2):96-104.

[19] ROTHENBERG A C, WILSON A E, HAYES J P, et al. Sonication of arthroplasty implants improves accuracy of periprosthetic joint infection cultures[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2017, 475(7):1827-1836.

(收稿日期:2021-03-11 修回日期:2021-07-13)