

血清皮质醇、NLR、IGF-1 及 IL-6 在脑卒中后抑郁中的表达及临床价值分析*

孙李晴¹ 江依勇¹ 蔡溢¹ 蔡艳² 邵田莉¹

【摘要】 目的 探讨血清皮质醇、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及白细胞介素-6(IL-6)在脑卒中后抑郁中的表达及临床价值。方法 收集 175 例脑卒中患者进行研究,根据 3 个月抑郁发生情况,将患者分为抑郁组(74 例)和非抑郁组(101 例),比较两组患者血清皮质醇、NLR、IGF-1 及 IL-6 水平及其对脑卒中后抑郁的评估价值,并分析导致脑卒中后发生抑郁的独立危险因素。结果 抑郁组患者血清皮质醇、NLR、IGF-1 及 IL-6 水平高于非抑郁组($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,皮质醇、NLR、IGF-1、IL-6 对脑卒中后抑郁的预测价值的 AUC 分别为 0.883、0.776、0.876、0.865,采用 Z 检验比较 AUC 差异,皮质醇、IGF-1 的 AUC 高于 NLR($P < 0.05$)。根据最佳临界值,当皮质醇高于 99.46 ng/ml 时,其敏感度为 64.9%,特异度为 99.0%;当 NLR 高于 3.84 时,其敏感度为 50.0%,特异度为 98.0%;当 IGF-1 高于 31.08 ng/ml 时,其敏感度为 77.0%,特异度为 91.1%;当 IL-6 高于 68.17 ng/L 时,其敏感度为 70.3%,特异度为 85.1%。多因素 Logistic 回归分析显示,负性生活事件、高斯堪的纳维亚卒中量表(SSS)评分、高水平皮质醇、高水平 IGF-1、高水平 IL-6 是脑卒中后发生抑郁的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 血清皮质醇、NLR、IGF-1 及 IL-6 在脑卒中后抑郁中呈高表达,对脑卒中后抑郁的发生有一定预测价值,并且血清皮质醇、IGF-1、IL-6 是脑卒中后抑郁发生的独立危险因素。

【关键词】 皮质醇 中性粒细胞与淋巴细胞比值 胰岛素样生长因子-1 白细胞介素-6 脑卒中 抑郁

【中图分类号】R749.4 **【文献标识码】**A **【文章编号】**2095-9346(2021)-04-0308-04

doi: 10.3969/j.issn.2095-9346.2021.04.005

Expression and clinical value of serum cortisol , NLR , IGF-1 and IL-6 in post-stroke depression. SUN Liqing , JIANG Yiyong , CAI Yi , et al. Shenzhen Kangning Hospital , Shenzhen Mental Health Center , Shenzhen 518000 , China

【Abstract】 Objective To explore the expression and clinical value of serum cortisol , neutrophil to lymphocyte ratio(NLR) , insulin-like growth factor-1(IGF-1) and interleukin-6(IL-6) in post-stroke depression. **Methods** A total of 175 stroke patients were selected and divided into depression group(74 cases) and non-depression group (101 cases) according to the occurrence of depression in 3 months. Levels of serum cortisol , NLR , IGF-1 and IL-6 in two groups were compared , and their evaluation values for post-stroke depression were analyzed , to analyze independent risk factors for depression after stroke. **Results** The levels of serum cortisol , NLR , IGF-1 and IL-6 in depression group were all significantly higher than those in non-depression group($P < 0.05$) . ROC curve analysis showed that the AUCs of cortisol , NLR , IGF-1 , and IL-6 for the predictive value of post-stroke depression were 0.883 , 0.776 , 0.876 , 0.865 , respectively. The Z test was used to compare the differences in AUCs , and the AUCs of cortisol , IGF-1 were higher than that of NLR($P < 0.05$) . According to the best cut-off value , when cortisol level was higher than 99.46 ng/ml , its sensitivity was 64.9% and specificity was 99.0% ; when NLR was higher than 3.84 , its sensitivity was 50.0% and specificity was 98.0% ; when IGF-1 level was higher than 31.08 ng/ml , its sensitivity was 77.0% and specificity was 91.1% ; when IL-6 level was higher than 68.17 ng/L , its sensitivity was 70.3% and specificity was 85.1% . Multivariate logistic regression showed that negative life events , high score of Scandinavian Stroke Scale(SSS) , high levels of cortisol , IGF-1 , and IL-6 were independent risk factors for depression after stroke($P < 0.05$) . **Conclusion** Serum cortisol , NLR , IGF-1 and IL-6 are highly expressed in patients with post-stroke depression , which has a certain predictive value for the occurrence of post-stroke depression , and serum cortisol , IGF-1 and IL-6 are independent risk factors for depression after stroke.

【Key words】 Cortisol Neutrophil to lymphocyte ratio Insulin-like growth factor-1 Interleukin-6 Stroke Depression

脑卒中后抑郁是脑卒中患者常见并发症,不仅影响患者生存质量,而且会增加卒中不良预后风险^[1]。因此,需要对脑卒中后抑郁尽早识别诊断,以提高脑卒中治疗效果,促进临床康复。然而,由于脑卒中后抑郁

* 基金项目:广东省高水平临床重点专科(编号:SZGSP013);湖南省自然科学基金(编号:2019JJ50309)

作者单位:1. 518000 广东深圳 深圳市康宁医院(深圳市精神卫生中心) 2. 湖南省脑科医院(湖南省第二人民医院)

患者往往伴随语言、认知方面障碍,导致抑郁难以被发现,诊断率较低,需要从其他方面找寻脑卒中后抑郁早期预测和诊断方法。大量报道^[2,3]显示,脑卒中后抑郁与神经功能损伤、社会心理等因素密切相关,但关于其与内分泌功能、炎症反应的关系报道相对较少。因此,本研究对脑卒中后抑郁患者血清皮质醇、中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR)、胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1) 及白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6) 水平进行分析,以探究脑卒中后抑郁的早期预测指标和高危发生因素,为临床脑卒中患者预后康复提供参考,研究结果如下。

1 对象与方法

1.1 对象 收集 2019 年 1 月~2020 年 12 月在深圳市康宁医院及湖南省脑科医院就诊的 175 例脑卒中患者。纳入标准:(1)符合《中国脑血管疾病分类 2015》^[4]中诊断标准,且经影像和实验室检查确诊;(2)卒中前无抑郁、焦虑症状及近 3 个月内未服用抗抑郁药物;(3)意识清晰,无明显认知障碍者;(4)患者及家属自愿参与研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并恶性肿瘤者;(2)血液系统疾病者;(3)肝、肾、肺等功能障碍者;(4)随访丢失者。随访 3 个月,根据《ICD-10 精神与行为障碍分类》^[5]中诊断标准,将 175 例患者分为抑郁组(74 例)和非抑郁组(101 例)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 皮质醇、NLR、IGF-1 及 IL-6 水平检测 采集两组患者清晨空腹静脉血,分别置于红色采血管(4 ml 血清)和紫色采血管(4 ml 血常规)中。取紫色采血管中血液标本进行血常规检查,获取中性粒细胞和淋巴细胞数值,计算 NLR,检测仪器为 HF-3800 全自动血液分析仪(泰安市康宇医疗器械有限公司)。红色采血管中血液标本静置 5 min 后,离心机 3 000 r/min 加速离心,分离获取上层血清,置于 -20 ℃ 冰箱冷藏待检。皮质醇采用放射免疫法检测,IGF-1、IL-6 采用酶联免疫吸附法检测,检测仪器为 BK-1200 全自动生化分析仪(博科医疗器械有限公司)。试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 资料收集 收集两组患者性别、年龄、卒中病因学分型、疾病史、吸烟史、饮酒史、是否独居、入院前半年负性生活事件发生情况以及入院时斯堪的纳维亚卒中量表(Scandinavian Stroke Scale, SSS) 评分。

1.2.3 统计学方法 采用统计软件 SPSS 22.0 处理数据,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行独立样本 *t* 检验;计数资料用 *n*(%) 表示,先采用 χ^2 检验;有统计学意义的指标进行多因素 Logistic 回归分析;采用受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC) 曲线分析各指标对脑卒中后抑郁的预测价值,曲线下面积(Area Under Curve, AUC) 在 0.7~0.9 为诊断准确性良好,>0.9 为诊断准确性高。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组皮质醇、NLR、IGF-1 及 IL-6 水平比较 抑郁组血清皮质醇、NLR、IGF-1 及 IL-6 水平高于非抑郁组(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组皮质醇、NLR、IGF-1 及 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	抑郁组(<i>n</i> = 74)	非抑郁组(<i>n</i> = 101)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
皮质醇(ng/ml)	114.39 ± 25.06	71.31 ± 21.42	12.227	0.000
NLR	3.83 ± 0.95	2.76 ± 0.75	8.322	0.000
IGF-1(ng/ml)	34.37 ± 5.99	25.23 ± 5.47	10.488	0.000
IL-6(ng/L)	82.86 ± 19.37	56.32 ± 12.48	11.006	0.000

2.2 血清皮质醇、NLR、IGF-1 及 IL-6 对脑卒中后抑郁的预测价值分析 ROC 曲线分析显示,皮质醇、NLR、IGF-1、IL-6 对脑卒中后抑郁的预测价值的 AUC 分别为 0.883、0.776、0.876、0.865,采用 *Z* 检验比较 AUC 差异,皮质醇、IGF-1 的 AUC 高于 NLR(*Z*₁ = 2.441, *P*₁ = 0.015; *Z*₂ = 2.222, *P*₂ = 0.026),皮质醇与 IGF-1、IL-6 的 AUC 比较,差异无统计学意义(*Z*₁ = 0.190, *P*₁ = 0.849; *Z*₂ = 0.489, *P*₂ = 0.625),IGF-1 与 IL-6 的 AUC(*Z* = 0.288, *P* = 0.773)。根据最佳临界值,当皮质醇高于 99.46 ng/ml 时,其敏感度为 64.9%,特异度为 99.0%;当 NLR 高于 3.84 时,其敏感度为 50.0%,特异度为 98.0%;当 IGF-1 高于 31.08 ng/ml 时,其敏感度为 77.0%,特异度为 91.1%;当 IL-6 高于 68.17 ng/L 时,其敏感度为 70.3%,特异度为 85.1%。见表 2,图 1。

表 2 血清皮质醇、NLR、IGF-1 及 IL-6 对脑卒中后抑郁的预测价值分析

指标	AUC	<i>S</i> 值	<i>P</i> 值	渐近 95% <i>CI</i>	cut-off 值	Youden 指数	敏感性(%)	特异性(%)
皮质醇(ng/ml)	0.883	0.025	0.000	0.834~0.931	99.46	0.639	64.9	99.0
NLR	0.776	0.036	0.000	0.706~0.846	3.840	0.480	50.0	98.0
IGF-1(ng/ml)	0.876	0.027	0.000	0.822~0.930	31.08	0.681	77.0	91.1
IL-6(ng/L)	0.865	0.027	0.000	0.813~0.918	68.17	0.554	70.3	85.1

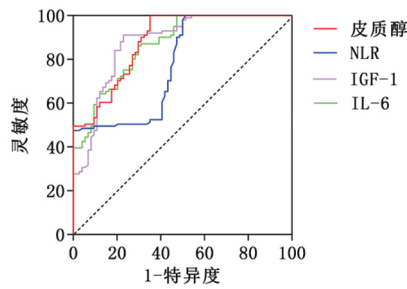


图 1 血清皮质醇、NLR、IGF-1 及 IL-6 对脑卒中后抑郁的预测价值

2.3 脑卒中后抑郁的单因素分析 单因素分析结果显示,脑卒中后发生抑郁与独居、入院半年内发生负性生活事件、较高 SSS 评分有关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 脑卒中后抑郁的单因素分析 [n(%)]

临床特点	非抑郁组 (n = 101)	抑郁组 (n = 74)	χ^2 值	P 值
性别			0.003	0.956
男	70(69.31)	51(68.92)		
女	31(30.69)	23(31.08)		
年龄			0.911	0.340
≥60 岁	64(63.37)	52(70.27)		
<60 岁	37(36.63)	22(29.73)		
卒中病因学分型			1.773	0.183
大动脉粥样硬化	11(10.89)	13(17.57)		
小血管闭塞	13(12.87)	10(13.51)		
心源性栓塞	69(68.32)	45(60.81)		
其他	8(7.92)	6(8.11)		
高血压病史			0.058	0.810
有	82(81.19)	59(79.73)		
无	19(18.81)	15(20.27)		
糖尿病史			0.061	0.805
有	15(14.85)	12(16.22)		
无	86(85.15)	62(83.78)		
高脂血症			0.976	0.323
有	31(30.69)	28(37.84)		
无	70(69.31)	46(62.16)		
缺血性心脏病			0.280	0.597
有	29(28.71)	24(32.43)		
无	72(71.29)	50(67.57)		
心房颤动			0.330	0.566
有	30(29.70)	25(33.78)		
无	71(70.30)	49(66.22)		
吸烟史			0.326	0.568
有	38(37.62)	31(41.89)		
无	63(62.38)	43(58.11)		
饮酒史			0.041	0.839
有	34(33.66)	26(35.14)		
无	67(66.34)	48(64.86)		
独居			16.644	0.000
有	10(9.90)	26(35.14)		
无	91(90.10)	48(64.86)		
负性生活事件			11.821	0.001
有	55(54.46)	21(28.38)		
无	46(45.54)	53(71.62)		
SSS 评分			35.278	0.000
≤15 分	8(7.92)	1(1.35)		
16~30 分	85(84.16)	39(52.70)		
≥31 分	8(7.92)	34(45.95)		

2.4 脑卒中后抑郁的危险因素分析 以是否发生抑郁为因变量(非抑郁组 = 1,抑郁组 = 2),以独居(有 = 1,无 = 2)、负性生活事件(有 = 1,无 = 2)、SSS 评分(≤15 分 = 1,16~30 分 = 2,≥31 分 = 3)、皮质醇(以均值为界限,≤89.53 ng/ml = 1, >89.53 ng/ml = 2)、NLR(以均值为界限,≤3.21 = 1, >3.21 = 2)、IGF-1(以均值为界限,≤29.09 ng/ml = 1, >29.09 ng/ml = 2)、IL-6(以均值为界限,≤67.54 ng/L = 1, >67.54 ng/L = 2)为自变量;多因素 Logistic 回归显示,负性生活事件、高 SSS 评分、高水平皮质醇、高水平 IGF-1、高水平 IL-6 是脑卒中后发生抑郁的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 脑卒中后发生抑郁的多因素分析

变量	标准回归系数	标准误	χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
独居	-1.187	0.720	2.718	0.099	0.305	0.074~1.251
负性生活事件	1.776	0.616	8.321	0.004	5.904	1.767~19.728
SSS	2.365	0.690	11.736	0.001	10.644	2.751~41.187
皮质醇	2.589	0.643	16.230	0.000	13.312	3.778~46.903
NLR	0.841	0.569	2.186	0.139	2.319	0.760~7.071
IGF-1	3.718	0.764	23.659	0.000	41.200	9.208~184.343
IL-6	2.296	0.593	14.993	0.000	9.938	3.108~31.777
常量	-21.115	3.851	30.067	0.000	0.000	

3 讨论

脑卒中在我国发病率较高,已成为我国第一死亡原因,并且有些患者即使经治疗挽救了生命,但残疾率仍较高^[6]。报道显示,脑卒中并发症较多,包括肺炎、营养不良、褥疮、抑郁等,其中抑郁是较难发现的一种并发症,往往会因无明显症状而受到忽视^[7]。因此,需要进一步探究其形成机制,为早期脑卒中后抑郁的诊断、治疗提供思路。神经生物学认为脑卒中后抑郁是由神经病理变化引起神经递质活动异常、脑内调节功能受损导致的,心理学则认为其是由心理、社会因素共同作用引起的。

近年来,随着对脑卒中后抑郁患者生化因子水平研究的深入,逐渐显示抑郁的发生与神经内分泌、炎症反应等有关,其中神经内分泌可能占主导地位^[8-9]。因此,本研究选取其相关指标血清皮质醇、NLR、IGF-1 及 IL-6 进行分析,结果显示,抑郁组血清皮质醇、NLR、IGF-1 及 IL-6 水平高于非抑郁组,说明这些指标可能参与脑卒中患者抑郁的发生,与既往研究^[10-12]结果一致。皮质醇是调节神经内分泌的一种激素,其在脑卒中后抑郁患者中水平升高的原因可能为:脑卒中发生后,机体处于高度应激状态,交感神经兴奋,促进儿茶酚、糖皮质激素分泌,从而导致皮质醇水平升高,而皮质醇可作用于缝核-海马系统 5-羟色胺神经元,使 5-羟色胺传导系统受损,从而导致脑卒中后抑郁的发

生。IGF-1 是一种多肽,可调节多种神经递质,参与中枢神经元细胞生长、分化,修复受损的神经元,其在脑卒中后抑郁患者中水平升高的原因可能为:脑卒中会损伤中枢神经元,导致数目和大小发生变化,而机体为修复受损神经元,导致 IGF-1 代偿性增加;而 IGF-1 可刺激肾上腺皮质细胞分泌糖皮质激素,从而导致皮质醇水平升高,导致抑郁发生。研究显示,炎症反应在脑卒中和抑郁发生、发展中发挥重要作用^[13]。NLR 可通过血常规获得,在脑卒中后抑郁患者中水平升高的原因可能为:脑卒中发生后,中性粒细胞可通过受损血脑屏障到达损伤部位,改变颅内炎症状态,从而影响神经内分泌功能,降低单胺类神经递质分泌,从而导致抑郁。IL-6 作为一种重要炎症介质,在脑卒中后抑郁患者中水平升高的原因可能为:其不仅可介导炎症级联反应,而且可促进 C 反应蛋白表达,引起神经组织损伤,从而导致抑郁发生。并且研究进一步分析血清皮质醇、NLR、IGF-1、IL-6 对脑卒中后抑郁的预测价值显示,皮质醇、NLR、IGF-1、IL-6 对脑卒中后抑郁的预测价值的 AUC 分别为 0.883、0.776、0.876、0.865,且皮质醇、IGF-1 的 AUC 高于 NLR,说明皮质醇、NLR、IGF-1、IL-6 均对脑卒中后抑郁具有预测价值,且皮质醇、IGF-1 的预测价值高于 NLR。预测脑卒中后抑郁发生的本质是为了对高危患者采取措施,以降低抑郁的发生,因此明确脑卒中后抑郁发生的独立危险因素同样具有重要意义。本研究多因素 Logistic 回归结果显示,负性生活事件、高 SSS 评分、高水平皮质醇、高水平 IGF-1、高水平 IL-6 是脑卒中后发生抑郁的独立危险因素。负性生活事件是指患者入院半年内发生了让患者感到痛苦和苦恼的事件,同时产生抑郁、焦虑等消极情绪,王旭生等^[14]报道同样表示,负性生活事件是导致抑郁发生的独立危险因素。可能入院半年内负性生活事件一定程度上增加了患者的心理应激,当再次发生脑卒中后心理承受能力降低,从而增加抑郁发生风险。SSS 评分反映的是神经缺损程度^[15],分数越高神经缺损程度越大,从而导致神经递质传导受限,抑郁发生风险升高。

综上所述,血清皮质醇、NLR、IGF-1 及 IL-6 在脑卒中后抑郁中呈高表达,对脑卒中后抑郁的发生有一定预测价值,并且负性生活事件、高 SSS 评分、高水平皮质醇、高水平 IGF-1、高水平 IL-6 是脑卒中后发生抑郁的独立危险因素。本研究仍有一定不足之处,例如入院后随访时间较短,只有 3 个月,而由于脑卒中后致残率较高,有些患者疾病短期可能并不会出现抑郁症状,而会随着时间的延长,抑郁发生风险上升,从而对

研究结果产生一定影响。

参考文献

- [1] Zahrai A, Vahid-Ansari F, Daigle M, et al. Fluoxetine-induced recovery of serotonin and norepinephrine projections in a mouse model of post-stroke depression [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 334.
- [2] 钟小路,郝巧蓉,汪应瑞,等.老年脑卒中后抑郁状况评估及其相关因素分析[J].*现代预防医学*, 2020, 47(3): 96-100.
- [3] 王正阳,何雅琪,李丹丹,等.醒神启闭针刺法对脑卒中后抑郁患者的临床疗效及血清 C 反应蛋白、白细胞介素 10 的影响[J].*世界中西医结合杂志*, 2020, 15(1): 171-175.
- [4] 陈艳,胡发云,吴波.《中国脑血管疾病分类 2015》解读[J].*中国现代神经疾病杂志*, 2017, 17(12): 865-868.
- [5] 刘平. ICD-10 精神与行为障碍分类[M].北京:人民卫生出版社,1995: F30-F39.
- [6] 黎建乐,王莹,冯慧宇,等.广东省脑卒中流行病学调查[J].*中国神经精神疾病杂志*, 2020, 46(1): 5-11.
- [7] Garriboli L, Pruner G, Miccoli T, et al. Carotid artery stenting without embolic protection device: A single-center experience [J]. *J Endovasc Ther*, 2019, 26(1): 121-127.
- [8] 王旭生,朱欣茹,张朝辉,等.卒中后抑郁与炎症因子的关系研究[J].*中国卒中杂志*, 2020, 15(5): 532-536.
- [9] 钱维娜,王莉莉,沈斌.缺血性脑卒中血清淀粉样蛋白 A 表达水平及其与抑郁的相关性[J].*安徽医药*, 2020, 24(1): 24-27.
- [10] 张占华,田锋.脑卒中后抑郁治疗前后血清皮质醇水平的表达及其与抑郁的相关性分析[J].*实用临床医药杂志*, 2019, 23(24): 34-36.
- [11] 胡佳,周伟,周志明,等.炎症指标对缺血性脑卒中卒中后抑郁的预测价值[J].*南方医科大学学报*, 2019, 39(6): 665-671.
- [12] 冯玉婧,王大鹏,袁建新,等.脑卒中患者早期血清 BDNF、Hs-CRP 及 IGF-1 含量与脑卒中后抑郁的关系探讨[J].*脑与神经疾病杂志*, 2019, 27(3): 158-160.
- [13] 易晓仪,朱向阳,周永,等.卒中后抑郁的炎症机制[J].*国际脑血管病杂志*, 2020, 28(8): 635-640.
- [14] 王旭生,周祥,郭言,等.急性高血压性脑出血术后患者抑郁及其危险因素分析[J].*中国慢性病预防与控制*, 2020, 28(7): 513-517.
- [15] 刘顺美,刘莉,付相利,等.百乐眠胶囊辅助阿司匹林与氯吡格雷治疗脑梗死后睡眠障碍临床效果以及对睡眠质量、负性情绪的影响[J].*中华中医药学刊*, 2020, 38(9): 92-94.

(收稿日期: 2021-04-27)