

· 论 著 ·

【编者按】 据 2016 中国脑卒中大会暨第六届全国心脑血管病论坛发布, 我国脑卒中发病率正以每年增长 8.7% 的速度升高, 且发病人群呈年轻化趋势, 应引起广泛关注和高度重视。脑卒中后疲劳是脑卒中患者常见症状之一, 可导致患者生活质量降低。目前, 有关脑卒中后疲劳的影响因素及其对患者短期预后影响的研究报道较多, 但其对患者长期预后等的研究报道则较少。李欣等所在课题组研究表明, 脑卒中后疲劳可能与缺血性脑卒中患者血清白介素 1 β 、C 反应蛋白、同型半胱氨酸水平升高有关, 且脑卒中后疲劳会对患者长期预后产生不利影响, 有一定参考价值, 敬请关注!

脑卒中后疲劳与缺血性脑卒中患者血清白介素 1 β 、C 反应蛋白、同型半胱氨酸水平及预后的相关性研究

李欣¹, 张彦红², 聂拴锁¹, 戴巧英¹, 袁世君¹, 申秀香³, 桂艳红¹, 席爱萍⁴, 许岩丽⁴

【摘要】 背景 目前有关细胞因子与脑卒中后疲劳相关性的研究报道较多, 但尚无定论; 脑卒中后疲劳对脑卒中患者运动能力及生活质量有一定影响, 但其对长期预后的影响研究较少。目的 探讨脑卒中后疲劳与缺血性脑卒中患者血清白介素 1 β (IL-1 β)、C 反应蛋白 (CRP)、同型半胱氨酸 (Hcy) 水平及预后的相关性。方法 选取 2013—2015 年邯郸市第一医院收治的缺血性脑卒中患者 100 例, 常规治疗 2 周后, 根据疲劳严重程度量表 (FSS) 评分将所有患者分为疲劳组 (FSS 评分 ≥ 4 分, $n = 38$) 和非疲劳组 (FSS 评分 < 4 分, $n = 62$)。比较两组患者入院时实验室检查指标, FSS 评分与缺血性脑卒中患者血清 IL-1 β 、CRP、Hcy 水平的相关性分析采用 Pearson 相关性分析; 随访 1 年, 采用改良 Rankin 量表 (mRS)、工具性日常生活活动力量表 (IADL) 评估两组患者长期预后。结果 疲劳组患者空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白及血清 IL-1 β 、CRP、Hcy 水平高于非疲劳组 ($P < 0.05$); 两组患者高密度脂蛋白比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, FSS 评分与缺血性脑卒中患者血清 IL-1 β ($r = 0.524$)、CRP ($r = 0.328$)、Hcy ($r = 0.412$) 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。随访 1 年, 疲劳组患者 mRS 评分和 IADL 评分高于非疲劳组 ($P < 0.05$)。结论 脑卒中后疲劳可能与缺血性脑卒中患者血清 IL-1 β 、CRP、Hcy 水平升高有关, 且脑卒中后疲劳会对缺血性脑卒中患者长期预后产生不利影响。

【关键词】 脑卒中后疲劳; 白介素 1 β ; C 反应蛋白; 同型半胱氨酸; 预后

【中图分类号】 R 743.314 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.08.004

李欣, 张彦红, 聂拴锁, 等. 脑卒中后疲劳与缺血性脑卒中患者血清白介素 1 β 、C 反应蛋白、同型半胱氨酸水平及预后的相关性研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (8): 15-19. [www.syxnf.net]

LI X, ZHANG Y H, NIE S S, et al. Correlations of post-stroke fatigue with serum levels of IL-1 β , CRP and homocysteine, and prognosis in patients with ischemic stroke [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (8): 15-19.

Correlations of Post-stroke Fatigue with Serum Levels of IL-1 β , CRP and Homocysteine, and Prognosis in Patients with Ischemic Stroke LI Xin¹, ZHANG Yan-hong², NIE Shuan-suo¹, DAI Qiao-ying¹, YUAN Shi-jun¹, SHEN Xiu-xiang³, GUI Yan-hong¹, XI Ai-ping⁴, XU Yan-li⁴

1. The First Hospital of Handan, Handan 056002, China

2. The Traditional Chinese Medicine Hospital of Handan, Handan 056001, China

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81373095); 河北省卫生计生委 2016 年医学科学研究重点课题计划 (20160053)

1. 056002 河北省邯郸市第一医院

2. 056001 河北省邯郸市中医院

3. 056200 河北省邯郸市第四医院

4. 056002 河北省邯郸市, 河北工程大学医学院

通信作者: 许岩丽, E-mail: xuyanli@vip.sina.com

3. The Fourth Hospital of Handan, Handan 056200, China

4. Medical College, Hebei University of Engineering, Handan 056002, China

Corresponding author: XU Yan-li, E-mail: xuyanli@vip.sina.com

【Abstract】 Background Although there are a lot of research reports about correlation between cytokines and post-stroke fatigue at present, but it is inconclusive; post-stroke fatigue can affect the motor ability and quality of life to some extent, but reports about its impact on long-term prognosis is infrequent. **Objective** To investigate the correlations of post-stroke fatigue with serum levels of IL-1 β , CRP and homocysteine, and prognosis in patients with ischemic stroke. **Methods** A total of 100 patients with ischemic stroke were selected in the First Hospital of Handan from 2013 to 2015, after 2 weeks of conventional treatment, all of the patients were divided into A group (with post-stroke fatigue and FSS score equal or over 4, $n = 38$) and B group (without post-stroke fatigue and with FSS score less than 4, $n = 62$) according to FSS score. Laboratory examination results at admission were compared between the two groups, Pearson correlation was used to analyze the correlations of FSS score with serum levels of IL-1 β , CRP and homocysteine; all of the patients were followed up for 1 year, and long-term prognosis was evaluated by mRS and IADL. **Results** FPG, TC, TG, LDL, serum levels of IL-1 β , CRP and homocysteine of A group were statistically significantly higher than those of B group ($P < 0.05$); while no statistically significant differences of HDL was found between the two groups ($P > 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that, FSS score was positively correlated with serum levels of IL-1 β ($r = 0.524$), CRP ($r = 0.328$) and homocysteine ($r = 0.412$) in patients with ischemic stroke, respectively ($P < 0.05$). After 1-year follow-up, mRS score and IADL score of A group were statistically significantly higher than those of B group ($P < 0.05$). **Conclusion** Post-stroke fatigue is significantly correlated with serum level of IL-1 β , of CRP, of homocysteine in patients with ischemic stroke, respectively, and it may adversely affect the long-term prognosis.

【Key words】 Post-stroke fatigue; Interleukin 1 beta; C-reactive protein; Homocysteine; Prognosis

脑卒中后疲劳是脑卒中患者常见的症状之一，其发生率为30%~78%^[1-2]。临床研究显示，约59.5%的患者认为乏力是脑卒中后最坏的症状之一^[3]，脑卒中后疲劳与生活质量降低有关^[4]，也可能与高病死率有关^[5]，分析其原因主要如下：在最佳康复期内，很多患者由于疲劳感而影响康复训练效果，严重者甚至影响其日常生活自理能力、疾病进展及病死率。目前，虽有大量有关细胞因子与脑卒中后疲劳关系的研究报道，但尚无定论；脑卒中后疲劳对脑卒中患者运动能力及生活质量产生不利影响，但其与长期预后关系的研究报道较少。本研究旨在探讨脑卒中后疲劳与缺血性脑卒中患者血清白介素1 β (interleukin-1beta, IL-1 β)、C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 水平及长期预后的关系，为脑卒中后疲劳患者的发生机制研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013—2015年邯郸市第一医院收治的缺血性脑卒中患者100例，均经颅脑CT或MRI检查确诊。其中男61例，女39例；年龄51~76岁，平均年龄(65.2 \pm 9.2)岁；平均体质指数(26.4 \pm 4.2)kg/m²；病变部位：基底核58例，其他部位42例；吸烟46例，饮酒57例。常规治疗2周后，根据疲劳严重程度量表(FSS)评分将所有患者分为疲劳组(FSS评分 \geq 4分, $n = 38$)和非疲劳组(FSS评分 $<$ 4分, $n = 62$)。两组患者性别、年龄、体质指数、病变部位、吸

烟率、饮酒率、高血压发生率、糖尿病发生率及冠心病发生率比较，差异无统计学意义($P > 0.05$, 见表1)，具有可比性。所有患者自愿参加本研究并配合治疗。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准：(1)首次发病；(2)发病后24h内入院；(3)年龄 $<$ 80岁；(4)上肢和下肢肌力均 \geq 3级患者。排除标准：(1)存在严重认知功能障碍、视觉障碍、沟通障碍者；(2)合并严重肝肾功能及造血系统、内分泌系统原发性疾病者；(3)合并严重心力衰竭、肺功能障碍者；(4)合并肿瘤者。

1.3 观察指标 记录两组患者入院时一般资料和实验室检查指标；随访1年，采用改良Rankin量表(mRS)、工具性日常生活活动力量表(IADL)评估两组患者长期预后。

1.3.1 一般资料 一般资料包括性别、年龄、体质指数、病变部位、吸烟、饮酒及高血压、糖尿病、冠心病发生情况等。

1.3.2 实验室检查指标 采用光反射技术检测空腹血糖，所用仪器为罗氏血糖仪；采用全自动生化分析仪自动检测血脂指标；采用酶联免疫吸附试验检测血清IL-1 β 和Hcy水平；采用免疫比浊法检测血清CRP水平，所用仪器为美国贝克曼免疫化学系统。

1.3.3 mRS mRS是一种评估患者神经功能的简化量表，0分：无神经功能障碍，日常生活正常；1分：有极轻微神经功能障碍，但不影响患者日常生活；2分：有轻度神经功能障碍，影响患者日常生活但能自理；3

分: 有中度神经功能障碍, 需要一些帮助, 但能自己行走; 4 分: 有中重度神经功能障碍, 没有帮助不能行走和自理, 靠轮椅行走; 5 分: 卧床不起, 失禁, 完全不能自理, 需长期护理; 6 分: 死亡。

1.3.4 IADL IADL 是一种评估患者功能状态的量表, 包括打电话、购物、备餐、做家务、洗衣、使用交通工具、服药和自理经济 8 项内容, 1 分为自己完全可以做、2 分为有些困难、3 分为需要帮助、4 分为根本无法做, 单项评分 1 分为正常、2~4 分为功能下降, 2 项或 2 项以上评分 ≥ 3 分为功能障碍。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件包进行数据处理, 符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用两独立样本 t 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验; FSS 评分与缺血性脑卒中患者血清 IL-1 β 、CRP、Hcy 水平的相关性分析采用 Pearson 相关性分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者实验室检查指标比较 疲劳组患者空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白及血清 IL-1 β 、CRP、Hcy 水平高于非疲劳组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者高密度脂蛋白水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 2)。

2.2 相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示, FSS 评分与缺血性脑卒中患者血清 IL-1 β ($r = 0.524$)、CRP ($r = 0.328$)、Hcy ($r = 0.412$) 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。

2.3 两组患者 mRS 评分和 IADL 评分比较 随访 1 年,

疲劳组患者 mRS 评分和 IADL 评分高于非疲劳组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

表 3 两组患者随访 1 年 mRS 评分和 IADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of mRS score and IADL score between the two groups after 1-year follow-up

组别	例数	mRS 评分	IADL 评分
非疲劳组	62	2.36 \pm 0.45	17.26 \pm 5.05
疲劳组	38	3.24 \pm 0.75	21.43 \pm 6.54
t 值		7.342	3.577
P 值		<0.001	0.001

注: mRS = 改良 Rankin 量表, IADL = 工具性日常生活活动能力量表

3 讨论

脑卒中后客观或主观疲劳发生率为 30%~78%, 轻微脑卒中患者卒中后疲劳发生率约为 30%^[1-2], 且可以持续 1 年或更长时间, 其特点与普通疲劳不同, 休息后疲劳不能缓解^[6]。临床研究显示, 脑卒中后疲劳的危险因素较多, 包括年龄、性别、残疾、抑郁、超重、饮酒或睡眠呼吸暂停综合征等^[7-8], 其主要治疗措施包括运动训练、认知疗法、抗抑郁治疗等。INGLES 等^[9]于 1999 年首次对脑卒中后疲劳进行了系统研究。近年研究表明, 脑卒中后疲劳与脑卒中患者预后及生活质量密切相关^[10], 且脑卒中后疲劳对脑卒中患者的危害是持久的、巨大的, 故探究脑卒中后疲劳发生机制刻不容

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	病变部位(例)		吸烟 [n(%)]	饮酒 [n(%)]	高血压 [n(%)]	糖尿病 [n(%)]	冠心病 [n(%)]
					基底核	其他部位					
非疲劳组	62	38/24	65.2 \pm 9.4	25.8 \pm 3.8	31	31	26(41.9)	31(50.0)	46(74.2)	31(50.0)	14(22.6)
疲劳组	38	23/15	66.2 \pm 9.2	26.5 \pm 4.0	27	11	20(52.6)	26(68.4)	27(71.1)	20(52.6)	8(21.1)
$\chi^2(t)$ 值		0.006	0.521 ^a	0.942 ^a	1.527		1.085	3.262	0.118	0.065	0.032
P 值		0.939	0.604	0.349	0.217		0.298	0.071	0.731	0.798	0.858

注:^a为 t 值

表 2 两组患者实验室检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of laboratory examination results between the two groups

组别	例数	空腹血糖 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	IL-1 β (μ g/L)	CRP (mg/L)	Hcy (μ mol/L)
非疲劳组	62	7.32 \pm 1.42	5.06 \pm 1.05	2.14 \pm 0.32	4.03 \pm 0.38	1.13 \pm 0.22	28.97 \pm 4.75	24.84 \pm 4.12	15.47 \pm 2.47
疲劳组	38	8.67 \pm 1.34	5.52 \pm 1.10	2.58 \pm 0.44	4.41 \pm 0.36	1.05 \pm 0.28	35.65 \pm 5.43	28.65 \pm 4.16	20.54 \pm 2.56
t 值		4.713	2.088	5.774	4.951	1.589	6.462	4.472	9.827
P 值		<0.001	0.039	<0.001	<0.001	0.115	<0.001	<0.001	<0.001

注: IL-1 β = 白介素 1 β , CRP = C 反应蛋白, Hcy = 同型半胱氨酸

缓。虽然国内有关脑卒中后疲劳的研究开展已久,但主要集中在脑卒中临床特征及临床相关因素方面,很少涉及细胞因子方面。本课题组从细胞因子方面考虑,旨在探讨脑卒中后疲劳与缺血性脑卒中患者血清 IL-1 β 、CRP、Hcy 水平及预后的关系。

IL-1 β 为趋化因子家族的一种细胞因子,其在传递信息、激活与调节免疫细胞、炎症反应及介导 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞活化、增殖、分化中发挥着重要作用^[11-12]。本研究结果显示,疲劳组患者血清 IL-1 β 水平高于非疲劳组,且 FSS 评分与缺血性脑卒中患者血清 IL-1 β 水平呈正相关,提示脑卒中后疲劳的发生与血清 IL-1 β 水平升高有关。

脑卒中后脑缺血缺氧导致神经元坏死及活性氧自由基产生,促使炎性细胞大量激活,CRP 等炎性递质释放入血后可触发一系列炎性级联反应,导致全身性炎症反应,CRP 等炎性递质直接或间接参与动脉粥样硬化的形成和发展^[13]。同时,CRP 作为一种炎性标志物,在多种疾病发生发展过程中可能发挥着重要作用,如急性脑梗死^[14]、感染性疾病^[15-16]、肿瘤^[17-18]等。高建国等^[19]研究显示,CRP 异常脑梗死患者神经功能缺损程度(NDS)评分改善程度低于 CRP 正常脑梗死患者,且 CRP 异常脑梗死患者中预后无变化和死亡者所占比例高于 CRP 正常脑梗死患者($P < 0.01$),提示 CRP 可作为临床评估脑梗死严重程度和预后的一个重要生物学指标。本研究结果显示,疲劳组患者血清 CRP 水平高于非疲劳组,且 FSS 评分与缺血性脑卒中患者血清 CRP 水平呈正相关,提示脑卒中后疲劳的发生与血清 CRP 水平升高有关。CRP 作为脑卒中患者的一种临床指标,除对疾病发生发展及结局具有预测作用外,还可预测疲劳的发生,故对血清 CRP 水平升高的脑卒中患者应加以重视^[20-21]。

Hcy 早在 1969 年就被假设能参与动脉粥样硬化过程,之后大量流行病学调查结果显示,血清 Hcy 水平与脑卒中发病率呈正相关。一项前瞻性研究的荟萃分析支持血浆 Hcy 水平与脑卒中关联的可能性,Hcy 每升高 5 mmol/L 则导致卒中风险增加 59%,Hcy 每降低 3 mmol/L 则导致卒中风险降低 24%^[22]。ANKOLEKAR 等^[23]通过研究 109 例发生缺血性脑卒中的亚洲年轻人发现,Hcy 水平升高与缺血性脑卒中有关 [$OR = 5.17, 95\% CI (1.96, 13.63), P = 0.001$]。本研究结果显示,疲劳组患者血清 Hcy 水平高于非疲劳组,且 FSS 评分与缺血性脑卒中患者血清 Hcy 水平呈正相关,提示脑卒中后疲劳的发生与血清 Hcy 水平升高有关。分析 Hcy 导致脑卒中后疲劳的机制可能如下:(1) Hcy 的兴奋性毒性:Hcy 与 N-甲基-D-天冬氨酸受体结合可引起钙离子大量

内流,导致钙超载、细胞代谢障碍、功能受损^[24];(2) 氧化应激:高水平 Hcy 能减少抗氧化剂含量,增加氧自由基含量,进而损伤细胞能量代谢^[25];(3) 损伤血管:Hcy 可促进低密度脂蛋白胆固醇氧化,导致血管壁增厚、血管舒缩功能紊乱,促进脑动脉硬化,损伤认知功能^[26];(4) 抑制甲基化:Hcy 水平升高可导致细胞内 S-腺苷半胱氨酸增加,引起磷酸化 P-tau 蛋白增多,进而导致神经元功能损伤^[27-28]。

还有研究显示,脑卒中后疲劳患者白介素 1、肿瘤坏死因子 α 、白介素 6 等生物学因子发生改变,分析其原因可能为上述致炎性因子激活下丘脑-垂体-肾上腺素轴及减弱神经胶质细胞对谷氨酸的清除作用,从而导致疲劳^[29]。近年研究表明,多种细胞因子与脑卒中后疲劳患者的预后密切相关^[30]。本研究随访 1 年观察两组患者长期预后,结果显示,疲劳组患者 mRS 评分和 IADL 评分高于非疲劳组,提示脑卒中后疲劳可影响缺血性脑卒中患者的长期预后。

综上所述,脑卒中后疲劳可能与缺血性脑卒中患者血清 IL-1 β 、CRP、Hcy 水平升高有关,且脑卒中后疲劳会对缺血性脑卒中患者长期预后产生不利影响。但本研究为单中心研究,且样本量较小、观察指标较少,未能明确血清 IL-1 β 、CRP、Hcy 水平与脑卒中后疲劳的因果关系,今后还需进行多中心前瞻性研究进一步证实。

作者贡献:李欣、席爱萍、许岩丽进行文章的构思与设计;张彦红、聂拴锁进行研究的实施与可行性分析;戴巧英、袁世君、申秀香、桂艳红进行数据收集、整理、分析、结果分析与解释、撰写论文及中英文的修订;席爱萍、许岩丽负责文章的质量控制、审校及对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 陈仰昆,肖卫民,袁伟杰,等. 缺血性脑卒中患者疲劳症状的影响因素分析 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35 (8): 640 - 642. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254 - 1424. 2013. 08. 013.
- [2] ANNONI J M, STAUB F, BOGOUSLAVSKY J, et al. Frequency, characterisation and therapies of fatigue after stroke [J]. Neurol Sci, 2008, 29 (Suppl 2): S244 - 246. DOI: 10. 1007/s10072 - 008 - 0951 - 0.
- [3] CARMICHAEL M D, DAVIS J M, MURPHY E A, et al. Role of brain IL-1beta on fatigue after exercise induced muscle damage [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2006, 291 (5): R1344 - 1348.
- [4] 唐川. 卒中后疲劳的研究进展 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.
- [5] 王珊珊. 缺血性脑卒中患者急性期疲劳发生风险及患病结局研究 [D]. 开封: 河南大学, 2015.
- [6] TSENG B Y, BILLINGER S A, GAJEWSKI B J, et al. Exertion

- fatigue and chronic fatigue are two distinct constructs in people post-stroke [J]. *Stroke*, 2010, 41 (12): 2908 - 2912. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.596064.
- [7] ZEDLITZ A M, FASOTTI L, GEURTS A C. Post-stroke fatigue: a treatment protocol that is being evaluated [J]. *Clin Rehabil*, 2011, 25 (6): 487 - 500. DOI: 10.1177/0269215510391285.
- [8] 高星乐, 陈力宇, 孙乐球, 等. 脑梗死后遗症期疲劳及其影响因素的调查 [J]. *中国临床保健杂志*, 2016, 19 (1): 40 - 43. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2016.01.013.
- [9] INGLES J L, ESKES G A, PHILLIPS S J. Fatigue after stroke [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1999, 80 (2): 173 - 178.
- [10] MAAIJWEE N A, ARNTZ R M, RUTTEN - JACOBS L C, et al. Post-stroke fatigue and its association with poor functional outcome after stroke in young adults [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86 (10): 1120 - 1126. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308784.
- [11] SHEN M, ZHOU L, ZHOU P, et al. Lymphotoxin β receptor activation promotes mRNA expression of RelA and pro-inflammatory cytokines TNF α and IL-1 β in bladder cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16 (1): 937 - 942. DOI: 10.3892/mmr.2017.6676.
- [12] WEIGT S S, PALCHEVSKIY V, BELPERIO J A. Inflammasomes and IL-1 biology in the pathogenesis of allograft dysfunction [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127 (6): 2022 - 2029. DOI: 10.1172/JCI93537.
- [13] WU S, DUNCAN F, ANDERSON N H, et al. Exploratory Cohort Study of Associations between Serum C - Reactive Protein and Fatigue after Stroke [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (11): e0143784. DOI: 10.1371/journal.pone.0143784.
- [14] 高歌, 刘丽杰, 王静, 等. 脂蛋白 (a) 和超敏 C 反应蛋白的检测在急性脑梗中的意义 [J]. *中国实用医药*, 2013, 8 (21): 147. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2013.21.116.
- [15] 肖燕青, 黄滨, 李菊香, 等. 降钙素原、白细胞计数以及 C 反应蛋白在新生儿感染性疾病中的应用 [J]. *暨南大学学报 (自然科学与医学版)*, 2011, 32 (4): 437 - 439. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9965.2011.04.020.
- [16] 施彦臻, 张钧, 谢鑫友. 白细胞计数、C 反应蛋白检测与临终老年患者深部念珠菌感染的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36 (20): 5122 - 5123.
- [17] LEE S, CHOE J W, KIM H K, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cancer [J]. *J Epidemiol*, 2011, 21 (3): 161 - 168.
- [18] 邸亚芹. C 反应蛋白和 D-二聚体测定对肺癌转移诊断的价值 [J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18 (10): 1875, 1894. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2013.10.063.
- [19] 高建国, 周农, 翟金霞. 血清 C 反应蛋白水平与脑梗死预后的关系 [J]. *临床神经病学杂志*, 2005, 18 (1): 43 - 44.
- [20] SONG I U, KIM Y D, KIM J S, et al. Can high-sensitivity C-reactive protein and plasma homocysteine levels independently predict the prognosis of patients with functional disability after first-ever ischemic stroke? [J]. *EurNeurol*, 2010, 64 (5): 304 - 310. DOI: 10.1159/000321415.
- [21] RAJESHWAR K, KAUL S, AL-HAZZANI A, et al. C-reactive protein and nitric oxide levels in ischemic stroke and its subtypes: correlation with clinical outcome [J]. *Inflammation*, 2012, 35 (3): 978 - 984. DOI: 10.1007/s10753-011-9401-x.
- [22] ANSARI R, MAHTA A, MALLACK E, et al. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review [J]. *J Clin Neurol*, 2014, 10 (4): 281 - 288. DOI: 10.3988/jcn.2014.10.4.281.
- [23] ANKOLEKAR S, RENTON C, SARE G, et al. Relationship between poststroke cognition, baseline factors, and functional outcome: data from "efficacy of nitric oxide in stroke" trial [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23 (7): 1821 - 1829. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.022.
- [24] AZIMOVA J E, SERGEEV A V, KOROBENNIKOVA L A, et al. Effects of MTHFR gene polymorphism on the clinical and electrophysiological characteristics of migraine [J]. *BMC Neurol*, 2013, 13: 103. DOI: 10.1186/1471-2377-13-103.
- [25] GIRONI M, BIANCHI A, RUSSO A, et al. Oxidative imbalance in different neurodegenerative diseases with memory impairment [J]. *Neurodegener Dis*, 2011, 8 (3): 129 - 137. DOI: 10.1159/000319452.
- [26] RHODEHOUSE B C, MAYO J N, BEARD R S Jr, et al. Opening of the blood-brain barrier before cerebral pathology in mild hyperhomocysteinemia [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (5): e63951. DOI: 10.1371/journal.pone.0063951.
- [27] AGNATI L F, GENEDANI S, LEO G, et al. Abeta peptides as one of the crucial volume transmission signals in the trophic units and their interactions with homocysteine. Physiological implications and relevance for Alzheimer's disease [J]. *J Neural Transm*, 2007, 114 (1): 21 - 31.
- [28] WU D, WANG L, TENG W, et al. Correlation of post-stroke fatigue with glucose, homocysteine and functional disability [J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 131 (6): 400 - 404. DOI: 10.1111/ane.12300.
- [29] 赵思宇, 张会君, 刘涛, 等. 血清白细胞介素-1、-6、肿瘤坏死因子- α 及血糖水平与患者脑卒中后疲劳水平的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36 (19): 4906 - 4908.
- [30] 杨莉莉, 孙秋华. 脑卒中后疲劳相关因素与干预措施的研究进展 [J]. *中华现代护理杂志*, 2010, 16 (20): 2461 - 2464. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2010.20.049.

(收稿日期: 2017-06-13; 修回日期: 2017-08-16)

(本文编辑: 谢武英)