

## · 论著 ·

# 卒中后抑郁影响因素及其与脑源性神经营养因子基因多态性的关系研究

何明, 马飞月

**【摘要】** 背景 卒中后抑郁(PSD)是卒中常见并发症之一,严重影响患者治疗配合程度及治疗效果,探讨其影响因素有利于早期识别、筛查 PSD 并及时干预。目的 探讨 PSD 的影响因素及其与脑源性神经营养因子(BDNF)基因多态性的关系。方法 选取 2015 年 7 月—2018 年 6 月上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院及其所属区域医疗联合体的 3 个卫生医疗机构门诊和住院部收治的缺血性卒中患者 480 例,随访 12 个月,根据 PSD 发生情况分为 PSD 组 192 例和非 PSD 组 288 例。比较两组患者 BDNF 不同位点基因型及等位基因分布频率、一般资料(包括性别、年龄、抑郁症家族史、性格、受教育程度、居住地、家庭经济收入)、卒中相关情况〔包括梗死部位、梗死面积、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、TOAST 分型、OCSP 分型〕、社会支持评定量表(SSRS)评分、改良 Barthel 指数(mBI)评分、改良 Rankin 量表(mRS)评分、治疗情况、医疗费用支付方式;PSD 的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。结果 (1)本组患者 PSD 发生率为 40.00%(192/480)。(2)两组患者 BDNF rs6265 位点基因型、等位基因分布频率及 rs10835210 位点基因型分布频率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者 BDNF rs56164415、rs7124442 位点基因型、等位基因分布频率及 rs10835210 位点等位基因分布频率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(3)两组患者性格、居住地、TOAST 分型、OCSP 分型及治疗情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组患者性别、年龄、抑郁症家族史、受教育程度、家庭经济收入、梗死部位、梗死面积、NIHSS 评分、SSRS 评分、mBI 评分、mRS 评分及医疗费用支付方式比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。(4)多因素 Logistic 回归分析结果显示,性别、年龄、性格、脑干/基底核梗死、SSRS 评分 $<20$ 分、NIHSS 评分 $\geq 14$ 分、mBI 评分, BDNF rs6265 位点 CT 基因型和 CC 基因型, BDNF rs10835210 位点 AC 基因型和 AA 基因型是缺血性卒中患者 PSD 的独立影响因素( $P<0.05$ )。结论 缺血性卒中患者 PSD 发生率较高,女性、高龄、内向型性格、脑干/基底核梗死、社会支持薄弱、神经功能缺损严重、日常生活能力低下者 PSD 发生风险较高,而携带 BDNF rs6265 位点等位基因 C、rs10835210 位点等位基因 A 的缺血性卒中患者 PSD 易感性较高。

**【关键词】** 卒中;抑郁;脑源性神经营养因子;基因多态性;rs6265 位点;rs56164415 位点;rs7124442 位点;rs10835210 位点;影响因素分析

**【中图分类号】** R 743 R 749.42 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.05.008

何明, 马飞月. 卒中后抑郁影响因素及其与脑源性神经营养因子基因多态性的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(5): 29-35. [www.syxnf.net]

HE M, MA F Y. Influencing factors of post-stroke depression and its relation with gene polymorphism of brain-derived neurotrophic factor [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(5): 29-35.

## Influencing Factors of Post-stroke Depression and Its Relation with Gene Polymorphism of Brain-derived Neurotrophic Factor HE Ming, MA Feiyue

Luan Branch of Ruijin Hospital Affiliated to Medical College, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200020, China

Corresponding author: MA Feiyue, E-mail: mafeiyue61@sina.com

**【Abstract】** **Background** Post-stroke depression (PSD) is one of common complications of stroke, which seriously affecting the degree of treatment coordination and treatment outcome, therefore, investigating the influencing factors of PSD is helpful to early identify, screen and intervene PSD. **Objective** To investigate the influencing factors of PSD and its relation with gene polymorphism of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). **Methods** From July 2015 to June 2018, a total of 480 patients with ischemic stroke were selected from the Outpatient and Inpatient Departments of Luan Branch of Ruijin Hospital Affiliated to Medical College, Shanghai Jiaotong University, 3 health and medical institutions in its regional medical

基金项目:上海市黄浦区科技项目(HKW201502)

200020 上海市,上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院

通信作者:马飞月, E-mail: mafeiyue61@sina.com

union, and they were divided into PSD group ( $n=192$ ) and non-PSD group ( $n=288$ ) according to the incidence of PSD after 12-month follow-up. Genotypes and allele distribution frequency of different genetic locus of BDNF, general information (including gender, age, family history of depression, personality, educational level, place of residence and family economic income), stroke related conditions (including infarction location, infarction size, NIHSS scores, TOAST classification and OCSF classification), Social Support Rating Scale (SSRS) score, modified Barthel Index (mBI), modified Rankin Scale (mRS) score, treatment condition and payment methods of medical expenses were compared between the two groups, and multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of PSD. **Results** (1) The incidence of PSD was 40.00% (192/480). (2) There was statistically significant difference in BDNF rs6265 genotypes and allele distribution frequency, and BDNF rs10835210 genotype between the two groups, respectively ( $P<0.05$ ); there was no statistically significant difference in genotypes or allele distribution frequency of BDNF rs56164415 or rs7124442, or allele distribution frequency of BDNF rs10835210 ( $P>0.05$ ). (3) There was no statistically significant difference in personality, place of residence, TOAST classification, OCSF classification or treatment condition between the two groups ( $P>0.05$ ), while there was statistically significant difference in gender, age, family history of depression, educational level, family economic income, infarction location, infarction size, NIHSS score, SSRS score, mBI, mRS score and payment methods of medical expenses between the two groups ( $P<0.05$ ). (4) Multivariate Logistic regression analysis showed that, gender, age, personality, brainstem/basal ganglia infarction, SSRS score $<20$ , NIHSS score  $\geq 14$ , mBI, CT genotype and CC genotype of BDNF rs6265, AC genotype and AA genotype of BDNF rs10835210 were independent influencing factors of PSD ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Incidence of PSD is relatively high in patients with ischemic stroke, especially in female patients with advanced age, introverted personality, brainstem/basal ganglia infarction, weak social support, severe neurological impairment, and low daily living ability, moreover ischemic stroke patients carried BDNF rs6265 allele C and rs10835210 allele A are more susceptible to PSD.

**【Key words】** Stroke; Depression; Brain-derived neurotrophic factor; Gene polymorphism; rs6265 locus; rs56164415 locus; rs7124442 locus; rs10835210 locus; Root cause analysis

卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD) 是卒中后常见并发症之一, 其发生率为 50%~60%<sup>[1]</sup>, 可严重影响患者的神经功能恢复及生活质量。PSD 发病机制至今尚未完全清楚, 可能与社会心理学、神经解剖学、神经递质、神经内分泌、神经再生、神经营养及炎症反应等多种机制有关<sup>[2]</sup>。近年研究发现, PSD 存在遗传易感性<sup>[3]</sup>, 抑郁症患者血清脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 水平低于健康人群, 提示 BDNF 可能与抑郁症有关<sup>[4]</sup>, 神经营养学假说推断 BDNF 基因多态性可能与抑郁症发生有关<sup>[5]</sup>。但目前有关 BDNF 基因多态性与 PSD 关系的研究报道较少。本研究选取就诊于上海瑞金-卢湾医疗联合体中心的卒中患者作为研究对象, 旨在探讨 PSD 的影响因素及其与 BDNF 基因多态性的关系, 为基层医疗机构早期识别 PSD 高危人群并开启长程管理工作及深入研究 PSD 发病机制等奠定基础。

## 1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准: (1)首次诊断为卒中; (2)PSD 病程 $<1$ 年; (3)认知功能正常。排除标准: (1)卒中前伴有抑郁症者; (2)合并肿瘤、感染、精神疾病者; (3)伴有心、肺、肾等重要脏器功能衰竭者; (4)伴有认知障碍、失语、视觉障碍及无法配合完成量表者。

1.2 一般资料 选取 2015 年 7 月—2018 年 6 月上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院及其所属区域医疗

联合体的 3 个卫生医疗机构门诊和住院部收治的缺血性卒中患者 480 例, 均符合《各类脑血管病诊断要点》<sup>[6]</sup>中缺血性卒中的诊断标准, 并经颅脑 CT 或磁共振成像 (MRI) 检查证实为单侧脑组织损伤。随访 12 个月 (随访截至 2018 年 12 月), 根据 PSD 发生情况将所有患者分为 PSD 组 192 例和非 PSD 组 288 例, 抑郁的诊断参照《中国精神障碍分类与诊断标准》<sup>[7]</sup>中抑郁的诊断标准且汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分 $\geq 7$ 分<sup>[8]</sup>。本研究经上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院医学伦理委员会审核批准, 所有患者及其家属对本研究知情并签署知情同意书。

1.3 观察指标 收集所有患者一般资料 (包括性别、年龄、抑郁症家族史、性格、受教育程度、居住地、家庭经济收入)、卒中相关情况 [包括梗死部位、梗死面积、美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分、TOAST 分型、OCSF 分型]、社会支持评定量表 (Social Support Rating Scale, SSRS) 评分、改良 Barthel 指数 (modified Barthel Index, mBI) 评分、改良 Rankin 量表 (modified Rankin Scale, mRS) 评分、治疗情况 (包括药物治疗和非药物治疗) 及医疗费用支付方式 (包括职工医保、居民医保、新农合及自费)。

## 1.4 评估工具

1.4.1 艾森格个性问卷 (Eysenck Personality Questionnaire,

EPQ) 采用 EPQ 评定患者性格, 主要分为外向型和内向型。

1.4.2 Adama 分型法 采用 Adama 分型法判定梗死面积, 根据入院时颅脑 CT/ 磁共振成像 (MRI) 检查结果分为大梗死 (直径 >3.0 cm 并累及 2 个脑解剖部位)、小梗死 (直径 1.5~3.0 cm)、腔隙性梗死 (直径 <1.5 cm)。

1.4.3 NIHSS 采用 NIHSS 评估患者神经功能缺损程度, 该量表包括意识水平、凝视、视野、面瘫、上肢运动、下肢运动、肢体共济运动、感觉、语言、构音障碍及忽视共 11 个条目, 评分范围 0~42 分, NIHSS 评分 <6 分为轻度神经功能缺损、6 分 ≤ NIHSS 评分 ≤ 13 分为中度神经功能缺损, NIHSS 评分 ≥ 14 分为重度神经功能缺损<sup>[9]</sup>。

1.4.4 SSRS 采用 SSRS 评价患者在社会生活中得到的心理支持程度及其支持利用情况, 该量表包括 10 个条目, 1、3、4、5 为主观支持评分, 2、6、7 为客观支持评分, 8、9、10 为支持利用度评分。SSRS 评分 <20 分为社会支持较少, 20~30 分为具有一般社会支持度, 31~40 分为具有满意社会支持度。

1.4.5 mBI 采用 mBI 评估患者日常生活能力, 该量表包括进食、洗澡、修饰、穿衣、控制大便、控制小便、如厕、床椅移动、平地行走、上下楼梯共 10 个条目, 评分范围 0~100 分, mBI 评分 0~20 分为极严重功能障碍, 25~45 分为严重功能障碍, 50~70 分为中度功能障碍, 75~95 分为轻度功能障碍, 100 分为生活自理<sup>[10]</sup>。

1.4.6 mRS 采用 mRS 评估患者残疾程度, 其中 0~1 分为明显残疾、2 分为轻度残疾、3 分为中度残疾、4 分为重度残疾、5 分为严重残疾。

1.5 BDNF 基因多态性检测方法 采集两组患者禁食水 12 h 后外周静脉血 3 ml, 置于 2% 乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝试管中, 48 h 内完成静脉血全基因组 DNA 提取工作。采用 AU1001 核酸提取仪及其配套试剂 (北京百泰克生物技术有限公司生产) 提取 DNA, UV-7500 双光束紫外可见分光光度计 (上海棱光技术有限公司生产) 鉴定 DNA 纯度和完整性, 取吸光度 (A260/280 nm) 值在 1.5~2.0、浓度 >50 ng/μl 的 DNA 样品待检。在 GenBank 数据库查找 BDNF 基因, 采用 Premier 5.0 软件设计引物, 引物合成由上海天昊生物科技有限公司完成。聚合酶链反应 (PCR) 反应体系为 25 μl, 含有 60 ng DNA、2.5 μl dNTPs (2 mmol/L), PCR 扩增反应条件: 94 °C 预变性 5 min, 94 °C 变性 30 s, 55 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 30 s, 共 35 个循环, 72 °C 延伸 5 min。取扩增产物 25 μl, 4 °C 保存, 琼脂糖凝胶电泳, 采用 FR-250 电泳仪 (上海复日科技有限公司生产) 扫描并拍照。采用 iMLDR 技术, 取上述 PCR 扩增产物 10 μl, 采用美国应用生物公司 (ABI) 开发的 SNaPshot 技术测定

BDNF rs6265、rs56164415、rs7124442、rs10835210 位点基因多态性。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据处理, 应用 SHEsis 软件对 BDNF rs6265、rs56164415、rs7124442、rs10835210 位点进行 Hardy-Weinberg 平衡检验, 以  $P > 0.05$  为符合遗传平衡定律。计数资料分析采用  $\chi^2$  检验, PSD 影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。检验水准 (双侧)  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 PSD 发生率及遗传学分析 本组患者 PSD 发生率为 40.00% (192/480), 其中卒中后 1~3 个月发生 PSD 62 例 (占 32.29%), 3~6 个月发生 PSD 95 例 (占 49.48%), >6 个月发生 PSD 35 例 (占 18.23%)。BDNF rs6265、rs56164415、rs7124442、rs10835210 位点基因型分布频率符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ( $\chi^2$  值分别为 2.110、1.352、1.059、1.771,  $P > 0.05$ ), 具有群体代表性。

2.2 BDNF 不同位点基因型、等位基因分布频率比较 两组患者 BDNF rs6265 位点基因型、等位基因分布频率及 rs10835210 位点基因型分布频率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组患者 BDNF rs56164415、rs7124442 位点基因型、等位基因分布频率及 rs10835210 位点等位基因分布频率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 见表 1~4)。

表 1 两组患者 BDNF rs6265 位点基因型、等位基因分布频率比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of genotypes and allele distribution frequency of BDNF rs6265 between the two groups

组别	例数	基因型			等位基因	
		CC	CT	TT	C	T
非 PSD 组	288	57 (19.79)	132 (45.83)	99 (34.38)	246 (42.71)	330 (57.29)
PSD 组	192	63 (32.81)	119 (61.98)	10 (5.21)	245 (63.80)	139 (36.20)
$\chi^2$ 值		56.712			41.028	
$P$ 值		<0.01			<0.01	

注: PSD= 卒中后抑郁

表 2 两组患者 BDNF rs56164415 位点基因型、等位基因分布频率比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of genotypes and allele distribution frequency of BDNF rs56164415 between the two groups

组别	例数	基因型			等位基因	
		GG	AG	AA	A	G
非 PSD 组	288	230 (79.86)	58 (20.14)	0	58 (4.86)	518 (95.14)
PSD 组	192	161 (83.85)	31 (16.15)	0	31 (8.07)	353 (91.93)
$\chi^2$ 值		1.216			1.092	
$P$ 值		0.270			0.296	



**表 3** 两组患者 BDNF rs7124442 位点基因型、等位基因分布频率比较 [n (%)]

**Table 3** Comparison of genotypes and allele distribution frequency of BDNF rs7124442 between the two groups

组别	例数	基因型			等位基因	
		CC	CT	TT	C	T
非 PSD 组	288	5 (1.74)	43 (14.93)	240 (83.33)	53 (9.20)	523 (90.80)
PSD 组	192	2 (1.04)	27 (14.06)	163 (84.90)	31 (8.07)	353 (91.93)
$\chi^2$ 值		0.474			0.368	
P 值		0.789			0.544	

**表 4** 两组患者 BDNF rs10835210 位点基因型、等位基因分布频率比较 [n (%)]

**Table 4** Comparison of genotypes and allele distribution frequency of BDNF rs10835210 between the two groups

组别	例数	基因型			等位基因	
		AA	AC	CC	A	C
非 PSD 组	288	19 (6.60)	123 (42.71)	146 (50.69)	161 (27.95)	415 (72.05)
PSD 组	192	19 (9.90)	104 (54.17)	69 (35.93)	92 (23.96)	292 (76.04)
$\chi^2$ 值		10.382			1.830	
P 值		0.006			0.176	

2.3 PSD 影响因素的单因素分析 两组患者性格、居住地、TOAST 分型、OCSP 分型及治疗情况比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 两组患者性别、年龄、抑郁症家族史、受教育程度、家庭经济收入、梗死部位、梗死面积、NIHSS 评分、SSRS 评分、mBI 评分、mRS 评分及医疗费用支付方式比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ , 见表 5)。

2.4 PSD 影响因素的多因素 Logistic 回归分析 将 PSD 作为因变量, 将表 1~5 中有统计学差异的指标及性格作为自变量 (变量赋值见表 6) 进行多因素 Logistic 回归分析, 自变量入选采用逐步法, 结果显示, 性别、年龄、性格、脑干 / 基底核梗死、SSRS 评分  $<20$  分、NIHSS 评分  $\geq 14$  分、mBI 评分, BDNF rs6265 位点 CT 基因型和 CC 基因型, BDNF rs10835210 位点 AC 基因型和 AA 基因型是缺血性卒中患者 PSD 的独立影响因素 ( $P<0.05$ , 见表 7)。

### 3 讨论

急性缺血性卒中是全球范围内第二大死亡原因, 其致残率、致死率均较高<sup>[11-12]</sup>。近年来随着我国社会老龄化进程加剧, 卒中发病率正以每年 8.7% 的速度不断增长, 且经积极治疗后仍有很大一部分患者遗留瘫痪、失用等功能障碍, 严重影响患者的学习、工作和生活, 甚至给家庭带来沉重的经济和精神负担。PSD 是卒中的常见并发症, 主要表现为情绪低落或烦躁、兴趣减退、入睡困难、噩梦、早醒、睡眠过度、晨醒、心境恶劣等, 可严重影响患者治疗配合程度及治疗效果, 部分患者

**表 5** 缺血性卒中患者 PSD 影响因素的单因素分析 [n (%)]

**Table 5** Univariate analysis on influencing factors of PSD in patients with ischemic stroke

临床特征	PSD 组 (n=192)	非 PSD 组 (n=288)	$\chi^2$ 值	P 值
性别			14.589	<0.01
男	101 (52.60)	201 (69.79)		
女	91 (47.40)	87 (30.21)		
年龄			11.543	0.001
$\geq 65$ 岁	93 (48.44)	95 (32.99)		
<65 岁	99 (51.56)	193 (67.01)		
抑郁症家族史			8.970	0.003
有	49 (25.52)	42 (14.58)		
无	143 (74.48)	246 (85.42)		
性格			1.118	0.290
内向型	86 (44.79)	115 (39.93)		
外向型	106 (55.21)	173 (60.07)		
受教育程度			23.259	<0.01
本科及以上	20 (10.42)	83 (28.82)		
高中	61 (31.77)	76 (26.39)		
初中	59 (30.73)	69 (23.96)		
小学及以下	52 (27.08)	60 (20.83)		
居住地			2.520	0.112
农村	103 (53.65)	175 (60.76)		
城市	89 (46.35)	113 (39.24)		
家庭经济收入 (元/月)			20.418	<0.01
>8 000	28 (14.58)	89 (30.90)		
5 001~8 000	40 (20.83)	62 (21.53)		
3 000~5 000	43 (22.40)	58 (20.14)		
<3 000	81 (42.19)	79 (27.43)		
梗死部位			43.746	<0.01
额叶或额颞叶	40 (20.83)	88 (30.56)		
顶枕叶	35 (18.23)	76 (26.39)		
脑干 / 基底核	94 (48.96)	59 (20.49)		
延髓	23 (11.98)	65 (22.56)		
梗死面积			52.145	<0.01
大梗死	97 (50.52)	87 (30.21)		
小梗死	72 (37.50)	82 (28.47)		
腔隙性梗死	23 (11.98)	119 (41.32)		
NIHSS 评分 (分)			17.040	<0.01
<6	35 (18.23)	102 (35.42)		
6~13	71 (36.98)	90 (31.25)		
$\geq 14$	86 (44.79)	96 (33.33)		
TOAST 分型			0.606	0.895
LAA	42 (21.88)	69 (23.96)		
CE	36 (18.75)	58 (20.14)		
SAO	49 (25.52)	71 (24.65)		
SOE	26 (13.54)	46 (15.97)		
SUE	39 (20.31)	44 (15.28)		
OCSP 分型			1.925	0.588
TACI	65 (33.85)	96 (33.33)		
PACI	52 (27.08)	82 (28.47)		
LACI	49 (25.52)	61 (21.18)		

(续表5)

临床特征	PSD组 (n=192)	非 PSD组 (n=288)	$\chi^2$ 值	P 值
POCI	26 (13.55)	49 (17.02)		
SSRS 评分 (分)			11.566	0.003
31~40	41 (21.35)	102 (35.42)		
20~30	52 (27.08)	72 (25.00)		
<20	99 (51.57)	114 (39.58)		
mBI 评分 (分)			61.041	<0.01
0~20	83 (43.22)	72 (25.00)		
25~45	66 (34.38)	79 (27.43)		
50~70	43 (22.40)	66 (22.92)		
75~95	0	71 (24.65)		
mRS 评分 (分)			32.117	<0.01
<2	86 (44.79)	65 (22.57)		
2~3	67 (34.90)	108 (37.50)		
>3	39 (20.31)	115 (39.93)		
治疗情况			0.800	0.371
药物治疗	62 (32.29)	82 (28.47)		
非药物治疗	130 (67.71)	206 (71.53)		
医疗费用支付方式			31.774	<0.01
职工医保	23 (11.98)	78 (27.08)		
居民医保	45 (23.44)	59 (20.49)		
新农合	82 (42.71)	130 (45.14)		
自费	42 (21.87)	21 (7.29)		

注: NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表, LAA=大动脉粥样硬化型, CE=心源性栓塞型, SAO=小动脉闭塞型, SOE=其他原因所致缺血性脑卒中, SUE=不明原因缺血性脑卒中, TACI=完全前循环梗死型, PACI=部分前循环梗死型, LACI=腔隙性梗死型, POCI=后循环梗死型, SSRS=社会支持评定量表, mBI=改良 Barthel 指数, mRS=改良 Rankin 量表

存在自杀想法甚至有自杀行为,直接威胁患者生命安全。因此,明确 PSD 影响因素有利于医务人员早期识别、筛查 PSD 并及时干预。

本组患者 PSD 发病率为 40.00%,与 NEKOUEI 等<sup>[13]</sup> 研究结果一致。结合本研究结果分析 PSD 影响因素如下:

(1) 单亚维等<sup>[14]</sup> 研究结果显示,女性脑卒中患者发病 12 个月内 PSD 发生率为 49.50%,高于男性脑卒中患者的 28.60%;本研究结果显示,女性缺血性卒中患者随访 12 个月 PSD 发生风险是男性患者的 1.699 倍,分析其原因主要如下:应激状态下女性易发生神经内分泌紊乱,其次女性偏于内向型性格,有潜在的抑郁发生风险。(2) 既往研究表明,PSD 发生风险随年龄增长而升高<sup>[15-16]</sup>;本研究结果显示,年龄 $\geq 65$  岁的缺血性卒中患者随访 12 个月 PSD 发生风险是年龄 <65 岁患者的 1.861 倍,分析其原因可能与高龄患者躯体疾病、心理承受能力日趋减退有关。(3) 杜晋峰等<sup>[17]</sup> 研究结果显示,PSD 与人格特征有关,其中内向不稳定型性格是 PSD 的高危因素;本研究结果显示,内向型性格的缺血

表 6 变量赋值

Table 6 Variable assignment

变量	赋值
性别	男=0, 女=1
年龄	<65 岁=0, $\geq 65$ 岁=1
抑郁症家族史	无=0, 有=1
性格	外向型=0, 内向型=1
受教育程度	小学及以下=1, 初中=2, 高中=3, 本科及以上=4
家庭经济收入	<3 000 元/月=1, 3 000~5 000 元/月=2, 5 001~8 000 元/月=3, >8 000 元/月=4
梗死部位	额叶或额颞叶=1, 顶枕叶=2, 脑干/基底核=3, 延髓=4
梗死面积	腔隙性梗死=1, 小梗死=2, 大梗死=3
NIHSS 评分	<6 分=1, 6~13 分=2, $\geq 14$ 分=3
SSRS 评分	31~40 分=1, 20~30 分=2, <20 分=3
mBI 评分	$\geq 50$ 分=1, <50 分=2
医疗费用支付方式	职工医保=1, 居民医保=2, 新农合=3, 自费=4
mRS 评分	<2 分=1, 2~3 分=2, >3 分=3
BDNF rs6265 位点基因型	CC 基因型=1, CT 基因型=2, TT 基因型=3
BDNF rs10835210 位点基因型	AA 基因型=1, AC 基因型=2, CC 基因型=3
PSD	未发生=0, 发生=1

表 7 缺血性卒中患者 PSD 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 7 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of PSD in patients with ischemic stroke

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	OR (95%CI)	P 值
性别	0.530	0.264	4.030	1.699 (1.013, 2.850)	0.016
年龄	0.621	0.135	21.160	1.861 (1.428, 2.424)	<0.01
性格	0.925	0.346	7.147	2.522 (1.280, 4.969)	0.003
脑干/基底核梗死(以额叶或额颞叶梗死为参照)	0.614	0.260	5.577	1.848 (1.110, 3.076)	0.011
SSRS 评分<20 分(以 31~40 分为参照)	0.852	0.345	6.099	2.344 (1.192, 4.610)	0.009
NIHSS 评分 $\geq 14$ 分(以 <6 分为参照)	0.905	0.431	4.409	2.472 (1.062, 5.573)	0.013
mBI 评分	0.647	0.209	10.400	1.910 (1.268, 2.877)	<0.01
BDNF rs6265 位点基因型(以 TT 基因型为参照)					
CT 基因型	0.265	0.141	3.532	1.303 (0.989, 1.718)	0.039
CC 基因型	0.349	0.172	4.117	1.418 (1.012, 1.986)	0.025
BDNF rs10835210 位点基因型(以 CC 基因型为参照)					
AC 基因型	0.382	0.183	4.357	1.465 (1.024, 2.097)	0.021
AA 基因型	0.461	0.190	5.887	1.586 (1.093, 2.301)	0.013

性卒中患者随访 12 个月 PSD 发生风险是外向型性格患者的 2.522 倍,从心理学角度分析主要为内向型性格不合群、悲观、孤僻、保守,因此突发事件后更易出现焦虑、紧张等不稳定情绪。(4) 邹琴等<sup>[2]</sup> 研究结果显示,脑

干、基底核区梗死患者 PSD 发生风险分别是其他部位梗死患者的 3.46、3.82 倍；本研究结果显示，脑干/基底核梗死的缺血性卒中患者随访 12 个月 PSD 发生风险是额叶或额颞叶梗死患者的 1.848 倍，分析其原因与控制情感的神经环路主要分布在皮质、基底核、丘脑及海马等部位有关，神经环路受损导致 5-羟色胺（5-HT）、去甲肾上腺素（NE）神经轴突中断，5-HT 及 NE 等神经递质水平降低，进而诱发 PSD<sup>[18-19]</sup>。（5）严建东等<sup>[16]</sup>研究表明，家庭关系是 PSD 的影响因素（ $OR=12.321$ ）；本研究结果显示，SSRS 评分 <20 分的缺血性卒中患者随访 12 个月 PSD 发生风险是 SSRS 评分 31~40 分患者的 2.344 倍，分析原因主要为脑卒中患者基本丧失工作能力，且经济收入减少，如果家庭经济支持力度不够则患者将承受巨大的心理压力，进而导致抑郁发生风险增加<sup>[20]</sup>。（6）卒中患者神经功能缺损程度越重则残疾率越高，日常生活能力越低，心理压力越大。王雯等<sup>[21]</sup>研究表明，神经功能缺损程度是青年卒中患者发生 PSD 的独立影响因素（ $OR=1.820$ ），本研究结果与之相一致。

本研究结果显示，PSD 组患者有抑郁症家族遗传史者所占比例高于非 PSD 组，提示有抑郁症遗传倾向的缺血性卒中患者更易罹患抑郁。现代分子遗传学研究表明，卒中与抑郁均与遗传有关，BDNF 基因表达可能参与抑郁症的发生<sup>[22]</sup>。BDNF 是一种内源性蛋白，具有神经营养功能，其不仅与神经元增殖、分化等有关<sup>[5]</sup>，还与 5-HT 能神经环路功能有关<sup>[23]</sup>。BDNF 基因位于 11 号染色体短臂 I 区，由 11 个外显子组成，可编码神经营养因子。

rs6265 位于人类 11q13 外显子区域，第 196 号核苷酸位点若发生鸟嘌呤-腺嘌呤碱基突变则可导致其密码子对应 BDNF 前体蛋白第 66 号氨基酸由缬氨酸变为蛋氨酸，影响 BDNF 蛋白表达和分泌活性，进而影响神经元生长、发育、存活及突触可塑性<sup>[24]</sup>。POLYAKOVA 等<sup>[25]</sup>研究表明，BDNF rs6265 位点突变后，A 等位基因与 BDNF 分泌减少有关。王瑛等<sup>[5]</sup>研究表明，BDNF rs6265 位点基因多态性与老年抑郁症发生无直接关系，但其影响老年抑郁症患者认知功能，其中 A 型纯合子基因型患者认知障碍发生风险更高。YANG 等<sup>[26]</sup>研究表明，BDNF rs6265 位点基因多态性与抑郁障碍无关，但与负性生活事件存在交互作用。周英勇等<sup>[4]</sup>研究表明，BDNF rs6265 位点基因突变与产后抑郁密切相关，其中携带 CC 基因型是产后抑郁的危险因素。彭敏等<sup>[23]</sup>研究发现，冠心病共病抑郁患者 BDNF rs6265 位点 AA 基因型、等位基因 A 频率高于未患抑郁的冠心病患者，提示 BDNF rs6265 位点基因突变与冠心病共病抑郁密切相关。CZIRA 等<sup>[27]</sup>研究表明，BDNF

rs6265 位点基因多态性与抑郁症状严重程度有关。本研究结果显示，PSD 组患者 BDNF rs6265 位点 CC 基因型、等位基因 C 频率高于非 PSD 组，进一步行多因素 Logistic 回归分析结果显示，BDNF rs6265 位点 CT 基因型和 CC 基因型是 PSD 的独立影响因素，提示携带 BDNF rs6265 等位基因 C 的缺血性卒中患者对 PSD 易感。

rs10835210 在 BDNF 基因上距离 rs6265 仅 16 kb<sup>[28]</sup>。既往研究表明，rs10835210 与 rs6265 之间存在强连锁不平衡<sup>[29]</sup>。邓彭等<sup>[30]</sup>通过二元 Logistic 回归分析结果显示，BDNF rs10835210 位点基因多态性与抑郁有关，其中杂合子（AC 基因型）携带者较野生型纯合子（CC 基因型）携带者抑郁症反复发作风险降低（ $OR=0.772$  比  $OR=1.045$ ）。本研究结果显示，PSD 组患者 BDNF rs10835210 位点 AC 基因型频率高于非 PSD 组，进一步行多因素 Logistic 回归分析结果显示，rs10835210 位点 AC 基因型和 AA 基因型是 PSD 的独立影响因素，提示携带 BDNF rs10835210 位点等位基因 A 的缺血性卒中患者对 PSD 易感，rs10835210 可能是与抑郁症关联的微效应位点。本研究结果还显示，BDNF rs56164415、rs7124442 位点基因多态性与 PSD 发病无关，与德国一项大型前瞻性、多中心随访研究结果相一致<sup>[31]</sup>。

综上所述，缺血性卒中患者 PSD 发生率较高，女性、高龄、内向型性格、脑干/基底核梗死、社会支持薄弱、神经功能缺损严重、日常生活能力低下者 PSD 发生风险较高，而携带 BDNF rs6265 位点等位基因 C、rs10835210 位点等位基因 A 的缺血性卒中患者 PSD 易感性较高。但本研究仍存在以下局限：（1）PSD 的发生机制复杂且存在多种病理生理相互作用，易受多种因素影响，因此本研究结果仍有待进一步研究证实；（2）本研究对象均为缺血性卒中患者，因客观原因而未纳入出血性卒中患者，因此不同卒中类型所致 PSD 的影响因素仍需进一步研究。

作者贡献：何明进行文章的构思与设计，研究的实施与可行性分析，进行数据收集、整理、分析，结果分析与解释，负责撰写论文；马飞月负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] 罗利俊, 梅俊华, 陈国华, 等. 卒中单元中西医结合治疗对脑卒中患者抑郁及认知功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(10): 779-782. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.10.008.
- [2] 邹琴, 李其富, 刘力源, 等. 缺血性脑卒中后抑郁的临床特点及相关因素分析[J]. 中国热带医学, 2018, 18(8): 815-818. DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2018.08.17.
- [3] 刘晓芳. GREB1、BDNF 基因多态性与汉族老年男性卒中后抑郁



- 的关系分析 [D]. 郑州: 郑州大学, 2013.
- [4] 周英勇, 汪赛赢, 杨谧, 等. BDNF 基因多态性与剖宫产产妇产后抑郁的相关性分析 [J]. 解放军医学杂志, 2017, 42 (6): 538-544. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2017.06.11.
- [5] 王瑛, 张玉琦, 程灶火. BDNF 基因多态性与老年抑郁症及认知功能的关联研究 [J]. 现代医学, 2015, 43 (11): 1376-1379.
- [6] 中华医学会第四届全国脑血管病学术会议. 各类脑血管病诊断要点 [J]. 中华神经内科学杂志, 1996, 29 (6): 379-380.
- [7] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准 [M]. 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 87-88.
- [8] 许贤豪. 神经心理量表检测指南 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2007: 85.
- [9] 姜扬, 李晓秋, 隋轶, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 PTX3 水平变化及其与神经功能缺损和近期预后的关系 [J]. 山东医药, 2017, 57 (27): 52-54. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.27.015.
- [10] BERG A, PALOM AKI H, LEHTIHALNES M, et al. Post-stroke depression in acute phase after stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 12 (1): 14-20. DOI: 10.1159/000047675.
- [11] 王班, 关天嘉, 尤莉莉, 等. 我国缺血性脑卒中残疾情况及其影响因素分析 [J]. 中国全科医学, 2016, 19 (2): 216-219. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.02.019.
- [12] 田婷, 关智媛, 石正洪, 等. 复发性缺血性脑卒中的危险因素、严重程度及短期预后分析 [J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22 (2): 172-177. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2016.02.011.
- [13] NEKOUEI Z K, YOUSEFY A, DOOST H T, et al. Structural model of psychological risk and protective factors affecting on quality of life in patients with coronary heart disease: A psychocardiology model [J]. *J Res Med Sci*, 2014, 19 (2): 90-98.
- [14] 单亚维, 陆海英, 廖晓琴. 卒中后抑郁发生及其影响因素研究进展 [J]. 中国实用护理杂志, 2016, 32 (30): 2396-2400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2016.30.021.
- [15] 李悦, 刘敏, 徐洁华. 初发脑卒中后抑郁症的保护因素与危险因素分析 [J]. 西南国防医药, 2017, 27 (8): 808-811. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2017.08.010.
- [16] 严建东, 李静梅, 邓有琦. 脑卒中后抑郁程度轻重的相关影响因素分析 [J]. 当代医学, 2013, 19 (12): 158-159. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2013.12.115.
- [17] 杜晋峰, 江华, 郑晓梅. 脑卒中后抑郁的相关因素分析 [J]. 西部医学, 2015, 27 (6): 837-839.
- [18] 李雪斌, 杨彩梅, 王洁, 等. 急性脑梗死卒中病灶特点与卒中后抑郁的相关性分析 [J]. 中华神经科杂志, 2016, 49 (12): 936-941. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.12.006.
- [19] 余青龙, 任娟, 周奇卿. 血清 SAA、BDNF、ALP 水平与脑卒中后并发血管性认知功能障碍的关系 [J]. 实用预防医学, 2018, 25 (5): 565-568.
- [20] 王娟, 李志伟, 余雨. 脑卒中后抑郁的相关因素研究 [J]. 重庆医学, 2014, 43 (24): 3165-3167.
- [21] 王雯, 俞明明, 汪青松. 青年脑卒中患者抑郁状态相关因素分析及生活质量调查研究 [J]. 安徽医学, 2018, 39 (10): 1216-1218.
- [22] 王蕾, 王江涛, 徐建勋, 等. 脑源性神经营养因子基因甲基化与首发抑郁症患者发病及自杀观念的相关性 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2015, 24 (12): 1087-1089. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2015.12.008.
- [23] 彭敏, 蒲唯丹, 禹顺英, 等. BDNF 基因多态性与冠心病共病抑郁的关联及其血小板活性机制 [J]. 中国临床心理学杂志, 2018, 26 (2): 230-233. DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2018.02.005.
- [24] ANASTASIA A, DEINHARDT K, CHAO M V, et al. Val66Met polymorphism of BDNF alters prodomain structure to induce neuronal growth cone retraction [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2490. DOI: 10.1038/ncomms3490.
- [25] POLYAKOVA M, STUKE K, SCHUEMBERG K, et al. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis [J]. *J Affect Disord*, 2015, 174: 432-440. DOI: 10.1016/j.jad.2014.11.044.
- [26] YANG C, SUN N, LIU Z, et al. The interaction of combined effects of the BDNF and PRKCG genes and negative life events in major depressive disorder [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 237: 72-77. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.01.076.
- [27] CZIRA M E, WERSCHING H, BAUNE B T, et al. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms, neurotransmitter levels, and depressive symptoms in an elderly population [J]. *Age (Dordr)*, 2012, 34 (6): 1529-1541. DOI: 10.1007/s11357-011-9313-6.
- [28] ZHANG X Y, CHEN D C, TAN Y L, et al. BDNF polymorphisms are associated with schizophrenia onset and positive symptoms [J]. *Schizophr Res*, 2016, 170 (1): 41-47. DOI: 10.1016/j.schres.2015.11.009.
- [29] WITKOSC M, SZATKOWSKA A, SKIBINSKA M, et al. BDNF gene polymorphisms and haplotypes in relation to cognitive performance in Polish healthy subjects [J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2016, 76 (1): 43-52.
- [30] 邓彭, 赵晓锋, 庞剑月, 等. CREB1 和 BDNF 基因多态性交互作用与反复发作抑郁症的关联研究 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2017, 26 (10): 865-869. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2017.10.001.
- [31] MUSIL R, ZILL P, SEEMÜLLER F, et al. No influence of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphisms on treatment response in a naturalistic sample of patients with major depression [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2013, 263 (5): 405-412. DOI: 10.1007/s00406-012-0364-1.

(收稿日期: 2019-02-10; 修回日期: 2019-05-20)

(本文编辑: 谢武英)