

缺血性脑卒中后抑郁患者的 BDNF 及 CRH 研究

穆夏黎, 黄永璐, 高宗良, 骆鹏飞

摘要 对 30 例未发生缺血性脑卒中后抑郁(非 PSD 组)患者及 25 例 PSD 组患者于多个时间点行血清脑源性神经生长因子(BDNF)及促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)检测。对照组为 25 例健康成年者。组内比较, PSD 组血清 BDNF 及 CRH 的变化晚于非 PSD 组。组间比较, PSD 组 BDNF 各个时间点均显著低于非 PSD 组, CRH 各时间点均显著高于非 PSD 组。相关性分析显示, PSD 组患者治疗前, BDNF 与 CRH 呈负相关性。BDNF 及 CRH 参与了 PSD 的发生发展, 并且两者具有相互作用关系, 动态检测血清 BDNF 及 CRH 浓度有可能成为预测 PSD 发生、指导其治疗的生物学指标。

关键词 卒中后抑郁; 脑源性神经生长因子; 促肾上腺皮质激素释放激素

中图分类号 R 743.33; R 749.42

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)03-0389-04

下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamo-pituitary-adrenal, HPA)轴及神经营养因子是当前缺血性脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)机制研究的热点, 两者均着眼于 PSD 引发的海马区神经元的损伤^[1]。研究^[2-3]显示脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)是 HPA 轴应答各种应激的重要调解物质。在抑郁症患者中 BDNF 可以作为压力应答的信使从而参与 HPA 轴活动的调节^[4]。促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)作为 HPA 轴的关键点可以准确反映轴功能, 同时也是糖皮质激素负反馈的重要靶点^[5]。有关 PSD 患者血清 BDNF 或 CRH 水平的检测和意义, 文献报道较多, 但至今尚未见两者同时检测的报道。该试验拟研究 BDNF 与 CRH 在 PSD 患者中的动态表达情况, 并结合神经心理学方法的评估, 探讨 BDNF 和 CRH 在 PSD 患者中的临床应用价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集安徽医科大学第二附属医院神经内科住院的首发脑梗死患者 55 例的临床资料, 其中男 35 例, 女 20 例; 年龄 34~70 (54.71 ± 10.06) 岁; 均为右利手。符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准, 均经头颅 CT 或 MRI 证实。入选标准: ① 神志清楚或治疗后意识清楚, 能配合检查, 神经体征 48 h 内无进展; ② 智能障碍通过简易智能状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)筛查; ③ 近 1 年内无重大精神创伤史; ④ 近期末服用抗抑郁药物; ⑤ 发病时间距就诊时间 < 3 d, 但超过溶栓时间窗, 无溶栓指征; ⑥ 美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评分 4~12 分; ⑦ 签署知情同意书并能积极配合治疗和检查者。排除标准: ① 下丘脑梗死的患者; ② 因视力、听力、意识及理解障碍无法完成检查者; ③ 合并脑外伤、脑出血、脑肿瘤或严重心、肝、肾、肺、造血系统及精神疾病者; ④ 观察期间死亡、再次卒中或出血性转化者; ⑤ 治疗中出现严重药物不良反应者; ⑥ 拒绝参与及中途退出的调查者。根据是否发生 PSD 分为 PSD 组($n=25$)和非 PSD 组($n=30$)。25 例在我院体检中心行体检检查的健康成年者作为对照组。

1.2 方法

1.2.1 PSD 的诊断 参考文献^[6]方法, 入院第 1 天、第 7 天、第 14 天由神经科住院医师使用汉密尔顿抑郁量表对患者进行抑郁评分, 对于评分 > 8 分的患者由神经科副主任医师(或主任医师)根据精神疾病诊断与统计手册第四版抑郁发作标准行 PSD 判定, 对判定为 PSD 的患者进行为期 2 周的随访以确定 PSD 的诊断。对于确诊 PSD 的患者给予盐酸氟西汀胶囊(百优解, 苏州礼来制药有限公司) 20 mg 口服抗抑郁治疗, 每晚 1 次。

1.2.2 血清学标本的检测 治疗前、治疗 2 周及 6 周时各抽取患者空腹静脉血 2 ml, $3\ 000\ r/min$ 离心 15 min, 取上清液放入 $-80\ ^\circ C$ 冰箱内保存待成批检测。采用 ELISA 法测定 BDNF 及 CRH 含量。BDNF

2014-10-07 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81000534)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院神经内科, 合肥 230601

作者简介: 穆夏黎, 女, 硕士研究生;

高宗良, 男, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: lu-opengf1987@163.com

试剂盒购自美国 Promage 公司; CRH 试剂盒购自上海江莱公司。

1.2.3 神经学量表评估 采用 NIHSS 量表进行神经功能缺损程度评定,采用巴氏量表(BI)进行日常生活能力评定,使用改良 Rankin 量表(mRS)进行独立生活能力评定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析。正态分布计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验、多因素方差分析、重复测量方差分析;非正态资料使用 MD (IQR) 表示,检测方法为 Mann-Whitney U 检验;定性资料使用 χ^2 检验;相关性检测使用 Pearson 检测相关性分析。

2 结果

2.1 PSD 发生率及基线资料比较 55 例脑梗死患者中 25 例确诊为 PSD,发生率为 45.5%。PSD 组与非 PSD 组患者年龄、性别等基线资料比较差异无统计学意义,两组患者具有可比性。见表 1。

2.2 两组治疗前后神经缺损功能量表比较 PSD 组与非 PSD 组患者治疗前 NIHSS 评分及 BI 评分差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗 2 周及 6 周后非 PSD 组 NIHSS 评分均显著低于 PSD 组,差异有统计学意义($P < 0.01$),BI 评分显著高于 PSD 组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组 mRS 评分在治疗前后差异均无统计学意义,见表 2。

2.3 两组治疗前后血清 BDNF 和 CRH 水平比较 治疗前非 PSD 组患者血清 BDNF 水平显著高于

对照组及 PSD 组,PSD 组与对照组比较差异无统计学意义。组内比较(重复测量方差分析),非 PSD 组治疗 2 周及 6 周后血清 BDNF 均较治疗前有显著升高,治疗 2 周与 6 周之间差异无统计学意义($F = 5.324$)。PSD 组治疗 2 周血清 BDNF 较前有升高,但差异无统计学意义,治疗 6 周较治疗前显著升高($F = 12.536, P < 0.05$)。组间比较(多因素方差分析),PSD 组患者治疗前、治疗 2 周、治疗 6 周血清 BDNF 均显著低于非 PSD 组患者($F = 55.759, 64.873, 33.069, P < 0.05$),见图 1。

治疗前 PSD 组血清 CRH 水平显著高于非 PSD 组及对照组,非 PSD 组显著高于对照组。组内比较(重复测量方差分析),非 PSD 组血清 CRH 治疗 2 周及 6 周后均较治疗前有显著下降,治疗 2 周较治疗 6 周水平下降差异有统计学意义($F = 13.307, P < 0.05$)。PSD 组治疗 2 周较治疗前差异无统计学意义,治疗 6 周较治疗前有显著差异($F = 7.073, P < 0.05$)。组间比较(多因素方差分析),PSD 组患者治疗前、治疗 2 周、治疗 6 周血清 CRH 均显著高于非 PSD 组($F = 119.874, 117.167, 79.310, P < 0.05$),见图 2。

Pearson 相关性分析显示,PSD 组患者治疗前,BDNF 与 CRH 呈负相关性($r = -0.647, P < 0.05$),见图 3。

3 讨论

本试验中 PSD 的发生率为 45.5%,与相关研

表 1 基线资料比较

项目	PSD 组($n = 25$)	非 PSD 组($n = 30$)	对照组($n = 25$)	检验统计量值	P 值
男(n)	15	20	14	$\chi^2 = 0.678$	0.713
年龄(岁 $\bar{x} \pm s$)	54.64 ± 9.95	54.77 ± 10.32	51.76 ± 10.90	$F = 0.693$	0.503
受教育程度(年 $\bar{x} \pm s$)	6.16 ± 3.85	5.83 ± 3.82	6.56 ± 4.02	$F = 0.237$	0.789
体重指数(kg/m^2 $\bar{x} \pm s$)	21.80 ± 2.93	21.40 ± 2.94		$t = 0.503$	0.617
病灶部位(n)					
左半球	6	8		$\chi^2 = 2.241$	0.524
右半球	10	13			
双侧半球	3	6			
小脑脑干	6	3			
吸烟(n)	15	19		$\chi^2 = 0.064$	0.800
饮酒(n)	20	21		$\chi^2 = 0.719$	0.397
高血压(n)	17	25		$\chi^2 = 1.776$	0.183
糖尿病(n)	7	9		$\chi^2 = 0.026$	0.871
房颤(n)	5	5		$\chi^2 = 0.102$	0.750
同型半胱氨酸($\mu\text{mol}/\text{L}$ $\bar{x} \pm s$)	12.72 ± 8.84	14.13 ± 14.09		$t = 0.435$	0.666
纤维蛋白原(g/L $\bar{x} \pm s$)	3.37 ± 1.24	3.31 ± 1.21		$t = 0.159$	0.874
低密度脂蛋白(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	4.41 ± 0.98	3.90 ± 0.64		$t = 1.528$	0.134

表2 两组治疗前后神经缺损能量表评分[分, MD(IQR)]

组别	NHSS 评分	BI 评分	mRS 评分
PSD(n = 25)			
治疗前	9(7 ~ 11) **	40(25 ~ 50) **	2(1 ~ 4)
治疗 2 周	8(6 ~ 10) **	50(30 ~ 60) **	2(1 ~ 3)
治疗 6 周	6(5 ~ 9) **	50(40 ~ 70) **	2(1 ~ 3)
非 PSD(n = 30)			
治疗前	6(5 ~ 9)	50(40 ~ 60)	3(1 ~ 3)
治疗 2 周	6(4 ~ 8)	60(40 ~ 76)	2(1 ~ 3)
治疗 6 周	5(2 ~ 7)	70(58 ~ 80)	2(1 ~ 3)

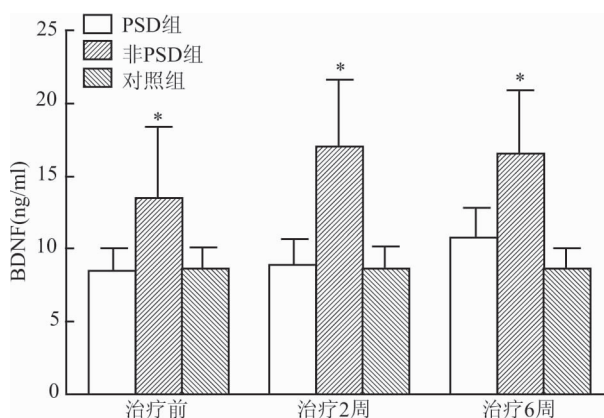
与非 PSD 组同一时间比较: ** $P < 0.01$ 

图1 BDNF 动态变化

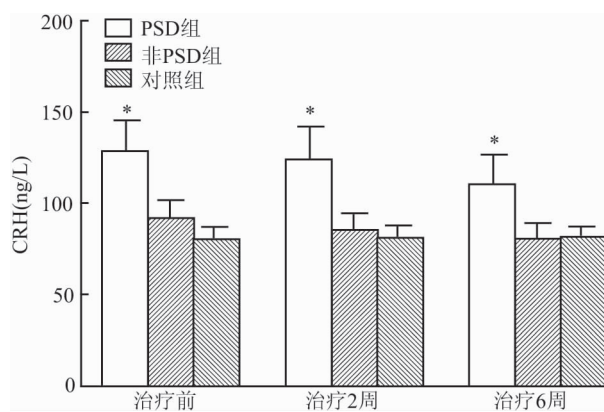
与 PSD 组比较: * $P < 0.05$ 

图2 CRH 动态变化

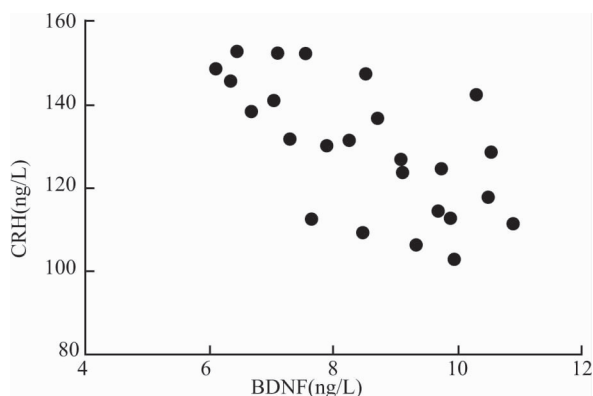
与非 PSD 组比较: * $P < 0.05$ 

图3 治疗前 BDNF 与 CRH 相关性分析

究^[6]结果基本一致,治疗前、治疗 2 周及 6 周后 PSD 组患者的 NHSS 评分均显著高于非 PSD 组,PSD 组 BI 评分指数显著低于非 PSD 组,这与 Hackett et al^[7]研究结果一致。治疗前非 PSD 组患者血清 BDNF 水平显著高于对照组及 PSD 组,PSD 组血清 BDNF 与对照组差异无统计学意义,与 Yang et al^[8]研究结果一致。治疗前 PSD 组 CRH 的水平较非 PSD 组及对照组均高,非 PSD 组显著高于对照组,这证明了 HPA 轴的活化,与 Dedic et al^[9]研究一致。相关性分析显示,PSD 组患者治疗前,BDNF 与 CRH 呈负相关性,提示 BDNF 与 CRH 在 PSD 发生中存在相互作用关系。

脑缺血损伤后 BDNF 作为内源性神经保护剂可通过多方面起到神经保护作用,动物研究^[10]显示早期使用外源性 BDNF 可以通过减少缺血诱导的神经细胞死亡达到神经保护的作用,并且在缺血后长期神经功能恢复中具有重要作用。大脑各个部位的 BDNF 皆可通过血脑屏障,且大脑中 BDNF 浓度改变和血清 BDNF 浓度改变平行,即当大脑区域的 BDNF 升高时,血清 BDNF 水平可以反映这种变化^[11]。因此,本试验中治疗前非 PSD 组血清 BDNF 水平显著高于对照组,反映机体通过自发提高 BDNF 含量来达到神经保护的作用。

在治疗前 PSD 组血清 BDNF 水平与对照组差异无统计学意义。同时显著低于非 PSD 组,考虑其原因可能是:卒中可使大脑中的 BDNF 的表达增加,而抑郁使得 BDNF 的表达减少,两者共同作用导致 PSD 组 BDNF 表达为一种妥协性的增加。同时本试验表明治疗前 PSD 组 CRH 的水平高于非 PSD 组及对照组,非 PSD 组显著高于对照组,推测这是卒中及抑郁两个同向因素共同作用的结果。本试验中 PSD 组患者血清 BDNF 及 CRH 的变化晚于非 PSD 组患者,提示 BDNF 及 CRH 参与了 PSD 的发病机制。PSD 组血清 BDNF 各个时间点均显著低于非 PSD 组,PSD 组血清 CRH 各个时间点均显著高于非 PSD 组,相关性分析显示,PSD 组患者治疗前,BDNF 与 CRH 呈负相关性,这进一步提示了 BDNF 与 CRH 在 PSD 发生中相互作用。

分析 HPA 轴及 BDNF 相互作用影响 PSD 的可能途径:① 应激引起 HPA 轴功能亢进从而增加糖皮质激素水平,而糖皮质激素的过量分泌可以减少海马区 BDNF 的表达^[12];② 糖皮质激素通过其受体发挥作用,糖皮质激素受体可以通过竞争作用影

响 BDNF 的特异性受体^[13]; ③ BDNF 是 HPA 轴维持正常应激反应的重要调节物^[2]; ④ 抗抑郁治疗可以同时降低 HPA 轴的活性以及提高 BDNF 的水平^[14]。

综上所述, 本研究表明 PSD 在临床上发生率较高, 应引起临床医师的重视。BDNF 及 CRH 参与了 PSD 的发生发展, 并且两者具有相互作用关系, 但两者相互作用影响 PSD 的具体途径尚不明确, 动态检测血清 BDNF 及 CRH 浓度有可能成为预测 PSD 发生与指导其治疗的生物化学指标。未来的研究重点应着眼于两者相互作用影响 PSD 的具体体制, 这将促进 PSD 的机制研究, 为 PSD 更好的诊断与治疗提供可能。

参考文献

- [1] Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, et al. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(9): 1961–9.
- [2] Naert G, Ixart G, Maurice T, et al. Brain-derived neurotrophic factor and hypothalamic-pituitary-adrenal axis adaptation processes in a depressive-like state induced by chronic restraint stress [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 46(1): 55–66.
- [3] Alexander N, Osinsky R, Schmitz A, et al. The BDNF Val66Met polymorphism affects HPA-axis reactivity to acute stress [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2010, 35(6): 949–53.
- [4] Schüle C, Zill P, Baghai T C, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and dexamethasone/CRH test results in depressed patients [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2006, 31(8): 1019–25.
- [5] El Hussein N, Laskowitz D T. The role of neuroendocrine pathways in prognosis after stroke [J]. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14(2): 217–32.
- [6] Hayhow B D, Brockman S, Starkstein S E. Post-stroke Depression [M]//The behavioral consequences of stroke. Springer New York, 2014: 227–40.
- [7] Hackett M L, Anderson C S. Predictors of depression after stroke a systematic review of observational studies [J]. *Stroke*, 2005, 36(10): 2296–301.
- [8] Yang L, Zhang Z, Sun D, et al. Low serum BDNF may indicate the development of PSD in patients with acute ischemic stroke [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26(5): 495–502.
- [9] Dedic N, Touma C, Romanowski C P, et al. Assessing behavioural effects of chronic HPA axis activation using conditional CRH-overexpressing mice [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32(5): 815–28.
- [10] Schäbitz W R, Steigleder T, Cooper-Kuhn C M, et al. Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis [J]. *Stroke*, 2007, 38(7): 2165–72.
- [11] Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets [J]. *Neurosci Lett*, 2002, 328(3): 261–4.
- [12] Hansson A C, Sommer W, Rimondini R, et al. C-fos reduces corticosterone-mediated effects on neurotrophic factor expression in the rat hippocampal CA1 region [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(14): 6013–22.
- [13] Kunugi H, Hori H, Adachi N, et al. Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, 64(5): 447–59.
- [14] Wang M, Chen Q, Li M, et al. Alaric-induced antidepressant-like effects and their relationship with hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and brain derived neurotrophic factor levels in mice [J]. *Peptides*, 2014, 56: 163–72.

A study of BDNF and CRH in patients with post ischemic stroke depression

Mu Xiali, Huang Yonglu, Gao Zongliang, et al

(Dept of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract The stroke patients were divided into PSD group ($n=25$) and non-PSD group ($n=30$). The brain derived neurotrophic factor (BDNF) and corticotropin releasing hormone (CRH) in all groups were detected at several time points. Compared with the non-PSD group, the PSD group had a significantly higher Serum BDNF and a significantly lower serum CRH. Correlation analysis showed that BDNF and CRH were negatively correlated in PSD patients before treatment. BDNF and CRH was involved in the development of PSD, both had the interaction relations, dynamic detection of serum BDNF and CRH concentration could predict PSD and guide its treatment.

Key words post-stroke depression; brain derived neurotrophic factor; corticotropin releasing hormone