

血清皮质醇和病耻感对脑卒中后抑郁的预测价值

巩诗彤¹ 阚姝² 牟英峰² 张亚洁² 李晴晴¹ 沈娜¹ 耿德勤²

¹徐州医科大学第一临床医学院,徐州 221004; ²徐州医科大学附属医院神经内科,徐州 221002

通信作者:耿德勤,Email:gengdeqin@xzhmu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨血清皮质醇联合病耻感评定对脑卒中后抑郁(PSD)的预测价值。**方法** 选取病程<48 h 的急性脑梗死患者 159 例,根据汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24),将 HAMD-24 评分>7 分的患者纳入 PSD 组($n=58$),HAMD-24 评分 ≤ 7 分的患者纳入非 PSD 组($n=101$)。2 组患者均于入组后次日进行血清皮质醇检测和病耻感评定[采用慢性疾病病耻感量表-8(SSCI-8)],HAMD-24 评定由 1 名神经内科医师在 2 组患者病程 3 个月时(随访时)完成。采用 Spearman 分析血清皮质醇和病耻感与抑郁程度相关性,使用观测者操作特性曲线(ROC)比较血清皮质醇联合病耻感对于脑卒中后抑郁的早期预测价值。**结果** PSD 组患者的血清皮质醇和病耻感分别为 13.45(10.03,16.5) ug/dl 和 21(15,24) 分,均明显高于非 PSD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。急性脑梗死患者的病耻感与抑郁程度呈正相关($r=0.556, P<0.01$),血清皮质醇与抑郁程度呈正相关($r=0.423, P<0.01$)。病耻感、血清皮质醇以及二者联合预测 PSD 的曲线下面积分别为 0.775、0.742、0.850,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对病耻感、血清皮质醇以及二者联合曲线下面积进行 Z 检验比较,结果显示,二者联合曲线下的面积明显高于病耻感和血清皮质醇单一指标曲线下面积,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 病耻感、血清皮质醇均与抑郁程度呈正相关,对急性脑梗死患者病程 3 个月内发生的 PSD 有一定预测意义,血清皮质醇联合病耻感对 PSD 的预测价值更高。

【关键词】 脑梗死; 脑卒中后抑郁; 血清皮质醇; 病耻感
基金项目:2018 年度“中国脑卒中高危人群干预适宜技术研究及推广项目”(GN-2018R0009)

Funding: Research and Promotion of Appropriate Intervention Technology for Stroke High-risk Groups in China, 2018 (GN-2018R0009)
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.06.015

脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中后最常见的精神行为障碍之一,严重影响患者的功能康复和生活质量,且与较高的死亡率密切相关^[1-2]。因此,识别可以预测 PSD 的危险因素,有助于对其早期诊断和治疗,以改善脑卒中患者的预后。有学者提出,下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)的失调与抑郁症的发病风险增加有关^[3],异常的糖皮质激素水平可能导致 PSD 的发生。有研究则认为,病耻感可能是 PSD 的发病机制之一^[4]。本研究旨在通过分析血清皮质醇和病耻感与 PSD 的相关性,以探讨首发急性脑梗死患者早期血清皮质醇联合病耻感评定对 PSD 的预测价值。

资料与方法

一、一般资料

纳入标准:①首次发作,病程<48 h,且符合《中国各类主要脑血管病诊断要点 2019》中脑梗死的诊断要点^[5];②经颅脑计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)证实;③可配合完成量表检查;④

签署知情同意书。
排除标准:①年龄<18 岁;②严重中风、认知障碍、失语或构音障碍导致抑郁及病耻感量表评估失败的患者;③既往确诊抑郁症或有抑郁表现者;④有库欣综合征、肾上腺皮质增生、肿瘤等病史的患者;⑤既往有肝炎、结核等传染病史者;⑥有中枢神经系统感染、痴呆、精神分裂症或其他精神疾病史;⑦预期寿命<3 个月或因其他原因无法完成随访者。
选取 2021 年 1 月至 6 月在徐州医科大学附属医院神经内科就诊的急性脑梗死患者 228 例,其中无法配合病耻感和抑郁量表评估者 46 例,死亡或失访者 23 例,最终纳入急性脑梗死患者 159 例(均符合上述入选和排除标准)。2 组患者入组后均接受神经内科脑卒中常规治疗,并进行汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale-24, HAMD-24)评分^[8]。将 HAMD-24 评分>7 分的患者纳入 PSD 组($n=58$),HAMD-24 评分 ≤ 7 分的患者纳入非 PSD 组($n=101$),2 组患者的平均年龄、性别、婚姻状况、工作情况、高血压史、糖尿病史等一般资料组间比较,差异均无统计学意义($P<0.05$)。本研究经徐州医科大学附属医院伦理委员会的审批通过,伦理号:XYFY2018-KL038-01。

表 1 2 组患者一般资料

组别	例数	平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	性别[例(%)]		婚姻状况[例(%)]		工作情况[例(%)]			高血压史 [例(%)]	糖尿病史 [例(%)]
			男	女	已婚	单身	工作	离/退休	无工作		
非 PSD 组	101	61.97 $\pm$ 13.69	65(64.4)	36(35.6)	97(96.0)	4(4.0)	40(39.6)	27(26.7)	34(33.7)	62(61.4)	29(28.7)
PSD 组	58	63.19 $\pm$ 14.32	38(65.5)	20(34.5)	56(96.6)	2(3.4)	22(37.9)	15(25.9)	21(36.2)	37(63.8)	16(27.6)

二、检测和评定方法

2 组患者均于入组后次日进行血清皮质醇检测和病耻感评定,抑郁评定则由 1 名神经内科医师在 2 组患者病程 3 个月时(随访时)完成。

1.血清皮质醇检测:抽取空腹静脉血 3 ml,3400 rpm 离心 5 min,采用西门子医学诊断产品(上海)有限公司生产的 IMMULITE 2000 型全自动电化学发光分析仪和配套试剂检测血清皮质醇。

2.病耻感评定:使用慢性疾病病耻感量表-8(stigma scale for chronic illness-8,SSCI-8)。SSCI-8 是邓翠玉等人^[7]在汉化 SSCI-24^[8]的基础上筛选出 8 个条目,由 3 个内在病耻感条目和 5 个外在病耻感条目组成,所有条目均为正向条目。量表有 5 个选项,分别是:“没有”、“很少”、“有时”、“经常”、“总是”,并赋值 1~5 分,总分 8~40 分,得分越高表示病耻感越高。量表 Cronbach's α 系数为 0.892,重测信度为 0.809,具有较好的信效度和稳定性,可作为评定脑梗死患者病耻感的工具。

3.抑郁评定:采用 HAMD-24 量表^[6],该量表可归纳为 7 类因子结构,包括焦虑/躯体化、体重、认识障碍、日夜变化、阻滞、睡眠障碍、绝望感,HAMD-24 量表评分越高则抑郁状态越重。

三、统计学方法

采用 SPSS 26.0 版统计学软件对本研究所得数据进行分析。计量资料经正态性检验,符合正态分布的资料均采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。不符合正态分布的资料均采用中位数(四分位数)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类计数资料均采用例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 检验分析血清皮质醇和病耻感与抑郁程度的相关性。采用观测者操作特性曲线(receiver operating characteristic,ROC)分析相关指标对脑卒中后抑郁的诊断价值,ROC 曲线下面积比较采用 Z 检验。检验水准均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组患者血清皮质醇和病耻感比较

PSD 组患者的血清皮质醇和病耻感均明显高于非 PSD 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 2 组患者血清皮质醇和病耻感比较[$M(Q_U-Q_L)$]

组别	例数	血清皮质醇(ug/dl)	病耻感(分)
PSD 组	58	13.45(10.03,16.5)	21(15,24)
非 PSD 组	101	9.65(7.72,11.6) ^a	14(12,16) ^a

注:与 PSD 组比较,^a $P < 0.01$

二、血清皮质醇和病耻感与抑郁程度的相关性分析

急性脑梗死患者的病耻感与抑郁程度呈正相关($r = 0.556$, $P < 0.01$),血清皮质醇与抑郁程度呈正相关($r = 0.423$, $P < 0.01$),详见图 1、2。

三、血清皮质醇和病耻感对急性脑梗死患者发生 PSD 的预测价值

图 3 可见,病耻感、血清皮质醇以及二者联合预测 PSD 的曲线下面积分别为 0.775、0.742、0.850,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对病耻感、血清皮质醇以及二者联合曲线下面积进行 Z 检验比较,结果显示,二者联合曲线下的面积明显高于病

耻感和血清皮质醇单一指标曲线下面积,差异均有统计学意义($P < 0.05$),病耻感与血清皮质醇的曲线下面积比较,差异无统计学意义($Z = 0.544$, $P = 0.586$)。

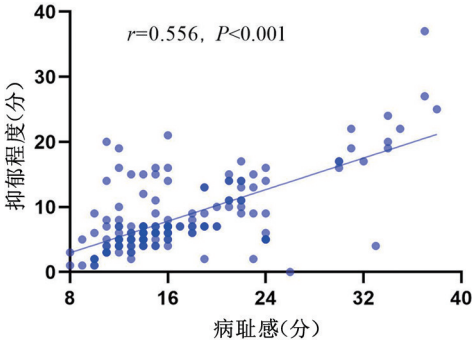


图 1 病耻感与抑郁程度的关系

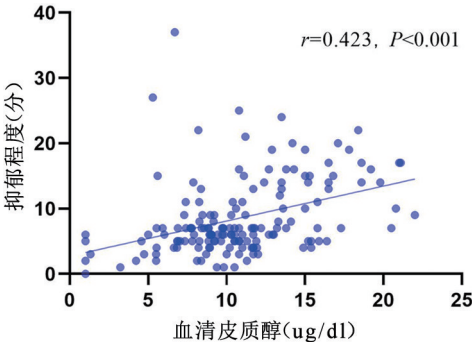


图 2 血清皮质醇与抑郁程度的关系

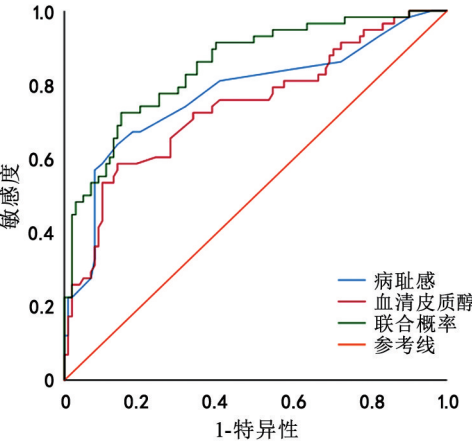


图 3 血清皮质醇、病耻感和二者联合预测急性脑梗死患者发生 PSD 的 ROC 曲线图

讨 论

本研究结果显示,PSD 组患者的病耻感、血清皮质醇水平明显高于非 PSD 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且急性脑梗死患者的病耻感和血清皮质醇与抑郁程度呈正相关($P < 0.05$),二者联合曲线下面积明显高于病耻感和血清皮质醇的单一指标曲线下面积,差异均有统计学意义($P < 0.05$),以上结果提示,病耻感与血清皮质醇联合预测评定 PSD 的价值高于病耻感和血清皮质醇的单一指标预测。

既往的研究表明,抑郁症患者的唾液^[9]或头发^[10]皮质醇水平高于非抑郁症患者,而对于血清皮质醇与 PSD 的相关性研

究较少。血清皮质醇虽为有创检查,但血清皮质醇水平可能高于唾液或头发皮质醇,更容易尽早观察其变化程度,这有助于早期识别和诊断 PSD,可使患者更早地接受治疗。本研究将血清皮质醇作为观察指标,结果提示,急性脑梗死患者的血清皮质醇与抑郁程度呈正相关,为 PSD 发生的危险因素。目前,关于 PSD 病理生理学主要有以下几种假说,如 HPA 轴功能障碍、炎性细胞因子假说、神经营养假说、神经退行性改变、遗传易感性、激素效应和单胺类神经递质假说等,其中 HPA 轴功能障碍在 PSD 的发生中扮演着重要角色^[11]。脑梗死患者发生脑损伤后,会过度激活 HPA 轴,最终导致皮质醇分泌和反应性的过度增加,而皮质醇水平的升高对中枢神经系统,特别是海马区会产生负面作用,包括使神经发生和神经元存活减少、神经营养系统的功能障碍、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)神经递质减少等,进而会增加 PSD 的发生风险。2017 年 Ferrari 等^[12]的研究也表明,PSD 发病风险的增加与 HPA 轴功能障碍相关。HPA 轴通过对 5-HT 与 5-HT 转运体连接的多态性区域(serotonin-transporter-linked polymorphism region, 5-HTTLPR)结合而影响参与 5-HT 系统^[13]。长时间、高水平的皮质醇会影响 5-HTTLPR 的多态性从而导致生物应激反应的改变,进一步增加 PSD 的严重程度。

病耻感是指患者因患病后产生的一种内心耻辱体验^[14],属于一种心理应激状态。本研究结果提示,病耻感与抑郁程度呈正相关,为 PSD 的危险因素。除了生物学方面因素外,社会心理学因素也在 PSD 的发生中亦起着至关重要的作用。脑梗死后遗留的神经功能障碍、公众对于残疾患者异样的眼光等常常会给患者带来消极感受,使患者自我“污名化”,导致病耻感的出现,进而改变患者的认知、行为和情绪^[15]。在本研究的评估过程中本课题组发现,部分存在病耻感的患者曾表达过“自己的疾病拖累了家庭”、“花了钱也治不好”、“我不好意思和老朋友见面”等想法,且有部分患者拒绝服药和康复治疗,特别是对那些有后遗症的患者,长期的康复过程和不理想的康复结果也会增加 PSD 的发生风险。所以,病耻感的产生会使患者进一步降低自我评价和社会交往能力,从而怀疑自身价值并出现社会孤立,最终导致脑卒中后抑郁的发生。

本研究将病耻感和血清皮质醇二者联合,通过计算 ROC 曲线下面积发现,二者联合的 ROC 曲线下面积大于单独病耻感或血清皮质醇单一面积,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。该结果提示,血清皮质醇联合病耻感评定对急性脑梗死患者病程 3 个月内发生 PSD 具有更高的预测价值。本课题组认为,二者联合预测价值更高的可能机制包括:①血清皮质醇作为 HPA 轴最终产物,会对海马、杏仁核等参与调节情绪的大脑区域造成破坏性影响,增加 PSD 的发病风险;②病耻感患者存在着极强的自我否定,在中国传统文化的背景下,自我否定会让患者认为自己是无用的人,无法为家庭做出贡献,成为家庭的负担,长期心理压力下极易出现抑郁情绪;③PSD 的发生常常是由社会心理学因素和神经生物学因素共同导致的结果,病耻感患者自我概念较低,他们常因为自认为是家庭负担而感到压力。既往的研究证明,人体在面对压力时通常由 HPA 轴的负反馈机制调节^[16],病耻感患者在长期压力下可能会导致 HPA 轴慢性失调,表现为比正常的昼夜皮质醇斜率平坦,皮质醇觉醒反应夸张等^[17],从而进一步导致了 PSD 的发生。

综上所述,病耻感、血清皮质醇均与抑郁程度呈正相关,对急性脑梗死 3 个月时发生 PSD 有一定预测意义,血清皮质醇联合病耻感评定对于预测 PSD 具有更高价值,值得临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] Roth DL, Haley WE, Sheehan OC, et al. Depressive symptoms after ischemic stroke: population-based comparisons of patients and caregivers with matched controls[J]. *Stroke*, 2020, 51(1):54-60. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027039.
- [2] Allida S, Cox KL, Hsieh CF, et al. Pharmacological, psychological, and noninvasive brain stimulation interventions for treating depression after stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(9):e259-e260. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029239.
- [3] Otte C, Gold SM, Penninx BW, et al. Major depressive disorder[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16065. DOI:10.1038/nrdp.2016.65.
- [4] Zhu M, Zhou H, Zhang W, et al. Stigma experienced by Chinese patients with stroke during inpatient rehabilitation and its correlated factors: a cross-sectional study[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2019, 26(5):342-348. DOI: 10.1080/10749357.2019.1605759.
- [5] 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 55(9):710-715. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.09.003.
- [6] Hamilton M. A rating scale for depression[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23(1):56-62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.
- [7] 邓翠玉, 李丽雅, 张丽丽, 等. 慢性疾病病耻感量表-8 在脑卒中患者中应用的信效度研究[J]. *天津护理*, 2019, 27(05):505-508. DOI:10.3969/j.issn.1006-9143.2019.05.001.
- [8] 邓翠玉. 慢性疾病病耻感量表的汉化及在脑卒中患者中的应用研究[D]. 天津:天津医科大学, 2017.
- [9] Suijk D, Dols A, van Exel E, et al. Salivary cortisol as predictor for depression characteristics and remission in electroconvulsive therapy in older persons[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2019, 20(9):683-690. DOI:10.1080/15622975.2018.1433326.
- [10] Steudte-Schmiedgen S, Wichmann S, Stalder T, et al. Hair cortisol concentrations and cortisol stress reactivity in generalized anxiety disorder, major depression and their comorbidity[J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 84:184-190. DOI:10.1016/j.jpsychires.2016.09.024.
- [11] Jia Y, Liu L, Sheng C, et al. Increased serum levels of cortisol and inflammatory cytokines in people with depression[J]. *J Nerv Ment Dis*, 2019, 207(4):271-276. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000957.
- [12] Ferrari F, Villa RF. The neurobiology of depression: an integrated overview from biological theories to clinical evidence[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(7):4847-4865. DOI:10.1007/s12035-016-0032-y.
- [13] Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 184:131-144. DOI:10.1016/j.pharmthera.2017.11.005.
- [14] Deps P, Cruz A. Why we should stop using the word leprosy[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(4):e75-e78. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30061-X.
- [15] 王艳东, 查梦培, 郭宗海, 等. 脑出血偏瘫患者病耻感影响因素及其与自尊和希望水平的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(13):2855-2858. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.13.048.
- [16] Berger M, Sarnyai Z. "More than skin deep": stress neurobiology and mental health consequences of racial discrimination[J]. *Stress*, 2015, 18(1):1-10. DOI:10.3109/10253890.2014.989204.
- [17] DuBois LZ, Powers S, Everett BG, et al. Stigma and diurnal cortisol among transitioning transgender men[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 82:59-66. DOI:10.1016/j.psyneuen.2017.05.008.

(修回日期:2022-04-18)

(本文编辑:阮仕衡)