

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.10.033

脑卒中后抑郁患者视黄醇结合蛋白 4 和结合珠蛋白的研究 *

高媛媛¹ 郭瑞友^{2△} 王 莉² 毛德军² 李 彬²

(1 青岛大学医学院 山东 青岛 266021; 2 青岛海慈医院 山东 青岛 266033)

摘要 目的:通过观察脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)患者血清结合珠蛋白(Hp)和视黄醇结合蛋白 4(RBP4)的水平变化,进一步明确 PSD 可能的作用机理。**方法:**以缺血性脑卒中患者为研究对象,采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)筛选符合条件的卒中后抑郁患者 35 例,选择不伴抑郁的卒中病人 35 例为对照组。于住院第 3 周,应用酶联免疫吸附法检测病人血清 Hp 和 RBP4 的水平。**结果:**卒中后抑郁组血清 Hp 和 RBP4 浓度[分别为(130.89± 15.86) mg/L、(36.45± 5.02) mg/L]较对照组[分别为(92.42± 15.74)mg/L、(28.57± 5.08)mg/L]明显增高,差异有显著性意义($P < 0.05$)。脑卒中后重度抑郁组血清 Hp 和 RBP4 的水平[分别为(146.83± 10.08)mg/L、(40.83± 4.28)mg/L]显著高于轻度抑郁组[分别为(113.67± 9.18)mg/L、(31.76± 4.11)mg/L]及中度抑郁组[分别为(130.73± 5.11)mg/L、(36.37± 1.17)mg/L],中度抑郁组亦高于轻度抑郁组($P < 0.05$)。血清 Hp 和 RBP4 水平与 HAMD 评分的 Pearson 相关分析表明两者显著相关(相关系数分别为: $r=0.913$ 、 $P < 0.01$; $r=0.800$ 、 $P < 0.01$)。**结论:**PSD 组中血清 Hp 和 RBP4 水平相对于对照组有明显增高,并且该组中 Hp 和 RBP4 的水平变化与抑郁程度显著正相关,提示血清 Hp 和 RBP4 可能在脑卒中后抑郁的发病机理中起着重要作用,并在一定程度上可反映脑卒中后抑郁的严重程度,并指导临床诊疗。

关键词:抑郁;缺血性脑卒中;结合珠蛋白;视黄醇结合蛋白 4

中图分类号:R743, R749.13 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)10-1938-04

Study on the Serum RBP4 and Hp in the Patients with Post-stroke Depression*

GAO Yuan-yuan¹, GUO Rui-you^{2△}, WANG Li², MAO De-jun², LI Bin²

(1 Qingdao University Medical College, Qingdao, Shandong, 266021, China;

2 Hiser Hospital of Qingdao, Qingdao, Shandong, 266033, China)

ABSTRACT Objective: Through explore the change of the serum levels of Hp and RBP4 in patients with post-stroke depression(PSD) can further clarify the possible biological mechanism. **Methods:** By using Hamilton Rating Scale for Depression(HAMD), 35 patients with post-stroke depression were recruited, and 35 patients without depression were divided into the control group. Two weeks after the onset of stroke, serum levels of Hp and RBP4 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). **Results:** The levels of Hp and RBP4 in patients with PSD were significantly higher than that of the control group (130.89± 15.86 mg/L vs 92.42± 15.74 mg/L, $P=0.000$; 36.45± 5.02 mg/L vs 28.57± 5.08 mg/L, $p=0.000$ respectively). Pearson correlation analysis showed the serum levels of Hp and RBP4 were positively correlated with the HAMD score($r=0.913$, $P < 0.01$; $r=0.800$, $P < 0.01$ respectively). The serum levels of Hp and RBP4 in patients with serious depression were higher than that in moderate and mild depression groups (146.83± 10.08 mg/L vs 130.73± 5.11 mg/L vs 113.67± 9.18 mg/L, 40.83± 4.28 mg/L vs 36.37± 1.17 mg/L vs 31.76± 4.11 mg/L), and that in moderate depression group were higher than that in mild depression group (all $P < 0.01$). **Conclusion:** The serum levels of Hp and RBP4 in depression group was increased obviously than the control group, and it was positive correlation with the degree of depression significantly. The serum cytokines Hp and RBP4 maybe play an important role in pathogenesis of post-stroke depression, and may be the markers of post-stroke depression, all of that can guide the diagnosis and the treatment in clinical.

Key words: Depression; Ischemic stroke; Hp; RBP4

Chinese Library Classification(CLC): R743, R749.13 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)10-1938-04

前言

脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)对日常生活能

力有不利影响,容易损害学习能力、注意力及记忆功能,增加复发率和死亡率^[1]。脑卒中后抑郁发病机制复杂,因缺乏特异的生物学指标和诊断标准,漏诊率高,若能早期预测及筛选并早期

* 基金项目:青岛市科技局立项课题(06-2-2-4-nsh)

作者简介:高媛媛(1984-),女,硕士研究生,

△通讯作者:郭瑞友(1965-),男,医学博士,主任医师,电话:18765979896, E-mail: gaoyuangyy@163.com

(收稿日期:2012-11-28 接受日期:2012-12-18)

加以干预及治疗,则意义重大。尽管学者们对 PSD 进行了深入的研究,但 PSD 的发生机制仍未完全阐明。

结合珠蛋白(Haptoglobin,Hp)作为一种急性时相反应蛋白,在宿主的抗感染、内环境的稳定以及组织的修复过程中起着重要作用,其血清含量在多种应激状态(创伤、感染、炎症、肿瘤等)时血浆浓度升高^[2]。范长和^[3]研究表明原发性抑郁患者血清 Hp 含量明显升高。另外,血清视黄醇结合蛋白 4(Retinol-binding protein 4,RBP4)是新近发现的脂肪因子之一,血清 RBP4 与代谢综合征组分,如胰岛素抵抗、中心性肥胖和脂谱改变有关,且与心血管疾病危险因素,如低密度脂蛋白-胆固醇水平升高有关^[4]。有研究^[5,6]认为血清 Hp 与 RBP4 可能参与原发性抑郁及轻度认知功能障碍的发病,但两种因子与卒中后抑郁的关系未有直接报道。本研究通过观察老年性脑卒中后抑郁患者的血清 RBP4 和 Hp 的水平变化特点,旨在了解 PSD 的发生机制,为 PSD 的临床诊断及治疗提供可能的生物学依据。

1 材料与方法

1.1 对象

1.1.1 卒中后抑郁组 收集 2011 年 7 月至 2012 年 7 月于青岛大学医学院附属海慈医院神经内科住院的缺血性脑卒中后抑郁患者(入院时病程<7 天)35 例。

纳入标准:脑梗死患者符合 1995 年中华医学会第四届全国脑血管病会议修订的脑血管病诊断标准^[7],并且经颅脑 CT 或 MRI 检查确诊首发急性脑卒中患者。脑卒中抑郁的诊断标准符合美国精神病学学会制订的《诊断与统计手册:精神障碍》第四版(DSM-IV)的诊断内容,并结合汉密尔顿抑郁量表(HAMD)17 项版本进行诊断。抑郁量表总分 ≥ 8 分为入组条件。抑郁程度分为:轻度(8-16 分)、中度(17-23 分)、重度(≥ 24 分)。

排除标准:①神经功能缺损评分为重型或者伴有意识障碍者;②感觉性失语或者完全性运动性失语、失用者;③严重的认知功能障碍者;④有精神障碍的个人或者家族史阳性者;⑤合并除抑郁焦虑之外的其他严重精神疾病者;⑥合并严重肺功能

衰竭、肺癌、心功能衰竭或者其他严重躯体疾病者;⑦有感染史者;⑧患有自身免疫性疾病或者服用过免疫抑制剂者。

所有患者均接受缺血性脑血管病常规治疗,在卒中后第三周进行抑郁评估。

1.1.2 对照组 收集 2011 年 7 月至 2012 年 7 月本院的缺血性脑卒中患者 35 例,HAMD 评分 < 8 分,纳入及排除标准同抑郁组。与脑卒中后抑郁组相比,两组患者年龄、性别、神经功能缺损评分、基础疾病差异均无统计学显著性($P>0.05$),见表 1,全体患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 测评工具 17 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD)^[8]:主要评估患者抑郁状态及抑郁程度,总分 < 8 分为无抑郁; ≥ 8 分为轻度抑郁; ≥ 17 分为中度抑郁; ≥ 24 分为重度抑郁。美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[9]:主要评估脑卒中患者的神经功能缺损程度,由语言、视野缺损、认知、运动、感觉和反射等 15 个项目组成,最高分 45 分,1-15 分为轻型、16-30 分为中型、31-45 分为重型,分值越高神经功能缺损越重。

1.2.2 标本采集及指标检测 脑卒中后抑郁组与对照组均在发病第三周清晨空腹抽取新鲜肘静脉血 4 mL,EDTA 抗凝,室温下静置 30 分钟后,4000 r/m 离心 10 分钟,取血清储存在 -70°C 低温条件下备用。血清 Hp 和 RBP4 等采用酶联免疫吸附法(试剂购于上海研辉生物科技有限公司),使用专用试剂盒并严格按照试剂盒说明操作。

1.2.3 数据处理 所有数据均用 SPSS 17.0 软件包处理,研究数据的计量资料采用表示,并且进行正态性检验,若不服从正态分布的经对数转换为正态分布,采用 t 检验。计数资料用百分比描述,采用 χ^2 检验。HAMD 评分与血清 Hp 和 RBP4 的相关性采用 Pearson 相关分析法, $P<0.05$ 为有显著统计学意义。

2 结果

2.1 卒中后抑郁组与对照组实验指标水平比较

2.1.1 卒中后抑郁组血清 Hp 和 RBP4 浓度显著高于对照组($P<0.01$)。两组血清分子标志物检测见表 2。

表 1 抑郁组和对照组临床基础资料(例数、 $\bar{x}\pm s$)

Table 1 The basic data in clinical of the depression group and control group(number, $\bar{x}\pm s$)

Group	Number	Male	Age	NIHSS	Hypertension	Diabetes	Hyperlipidemia	Heart disease
Depression	35	20	73.69 $\pm$ 4.34	11.86 $\pm$ 2.81	29	28	15	14
Control	35	19	74.11 $\pm$ 4.66	11.51 $\pm$ 3.25	27	26	16	15
t/ χ^2 值		1.446	0.761	0.615	0.22	0.015	0.24	0.013
p 值		0.22	0.457	0.574	0.62	0.92	0.601	0.94

表 2 抑郁组和对照组血清分子标志物水平($\bar{x}\pm s$)

Table 2 The serum level of molecule marker in the depression group and control group($\bar{x}\pm s$)

	Number	Hp (mg/L)	RBP4 (mg/L)
Depression group	35	130.89 $\pm$ 15.86	36.45 $\pm$ 5.02
Control group	35	92.42 $\pm$ 15.74	28.57 $\pm$ 5.08
t		10.184	6.525
p		0.000	0.000

2.1.2 脑卒中后不同抑郁程度患者血清 Hp 和 RBP4 的水平比较,表 3 显示脑卒中后重度抑郁组血清 Hp 和 RBP4 的水平显著高于中度抑郁组及轻度抑郁组($P<0.01$),中度抑郁组亦显著高于轻度抑郁组($P<0.01$)。

2.2 卒中后抑郁组血清 Hp 和 RBP4 浓度与 HAMD 评分相关

表 3 卒中后不同抑郁程度患者的 Hp 和 RBP4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The comparison of Hp and RBP4 in different post-depression group($\bar{x} \pm s$)

Group	Mild group① (n=11)	Moderate group② (n=12)	Severe group③ (n=12)	F	P	Comparison with each other ($P<0.05$)
RBP4	31.76± 4.11	36.37± 1.17	40.83± 4.28	19.542	0.00	③>②>①
Hp	113.67± 9.18	130.73± 5.11	146.83± 10.08	44.951	0.00	③>②>①

3 讨论

结合珠蛋白是血清球蛋白中的一种酸性糖蛋白,是一种活跃的急性期反应蛋白^[10],广泛存在于人类及许多哺乳类动物的血清及其他体液中。Hp 参与免疫应答、自身免疫性反应以及各种炎症的过程。研究^[2,3]认为血清 Hp 可能参与原发性抑郁的发病过程,重症抑郁症患者血清中 Hp 升高,且抑郁的程度与血清 Hp 水平显著正相关。本研究认为 PSD 患者血清 Hp 浓度明显升高,并与抑郁程度呈正相关关系。说明 Hp 可能参与 PSD 的发病过程。其机制可能是缺血性卒中发生后,机体发生急性期反应及免疫激活,急性期反应的一些炎症因子(如 IL-6)的水平升高促使结合珠蛋白的生成,从而导致抑郁情绪的发生^[9]。

RBP4 是细胞外视黄醇最主要的转运蛋白,是含量最丰富的 RBP 亚型^[11,12],分子质量为 21 ku,基因位于 10 q, mRNA 全长 941 bp,其编码的蛋白质由 181 个氨基酸组成,主要由肝脏分泌^[13],是一种分泌型的视黄醇结合蛋白,广泛存在于人体血清、脑脊液、尿液及其他体液中。Jung^[9]等认为脑脊液 RBP 和结合珠蛋白前体等位基因 1 可成为预测轻度认知障碍(MCI)以及痴呆的生物学指标。调查^[4,14,15]认为抑郁情绪是影响老年人心身健康和生活质量的重要因素之一,对老年人的认知功能损害最大,认为抑郁情绪是 MCI 的诱发因素之一。因此由上提示抑郁情绪与血清 RBP 水平可能有关联。本研究中脑卒中后抑郁患者的 RBP4 水平明显增高,其发生机制可能与下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)的活性有关^[16]。缺血性脑卒中发生后,由于机体处于应激状态,使免疫系统激活,从而导致 HPA 轴的功能亢进,糖皮质激素分泌增加,促进脂肪组织合成和释放 RBP4,导致卒中后患者血清 RBP4 水平增高,继而产生抑郁情绪。另一方面 RBP4 可通过增强血管内膜氧化应激并影响血脂代谢,参与动脉粥样硬化的发生发展,从而使大血管发生病变^[17,18]。而脑卒中后抑郁患者卒中复发率高,其卒中复发是否与血清 RBP4 的改变有关,相关机制尚有待于进一步深入研究。

本研究结果中,脑卒中后抑郁患者的血清 Hp 和 RBP4 水平较对照组明显增高,并且其浓度变化与抑郁严重程度显著正相关,提示血清 Hp 和 RBP4 有可能参与了卒中后抑郁的发病过程,并在一定程度上可反映脑卒中后抑郁的严重程度。本研究为脑卒中后抑郁的发病机制提供了试验依据,但研究样本量较少,大规模用于临床尚需时日,对于血清 Hp 和 RBP4 用来预

分析

卒中后抑郁组患者血清 Hp 和 RBP4 浓度与 HAMD 评分显著相关(相关系数分别为: $r=0.913$, $P<0.01$; $r=0.800$, $P<0.01$)。

测脑卒中后抑郁尚处于试验摸索阶段,仍需要进一步扩大样本量并动态观察血清 Hp 和 RBP4 的变化水平。

参考文献(References)

- [1] 徐燕,吴丽斌,闫春华.卒中后抑郁的研究进展[J].包头医学院学报,2011,27(2):128-130
Xu Yan, Wu Li-e, Yan Chun-hua. Progress in the study of post-stroke depression [J]. Journal of Bao Tou Medical College, 2011, 27(2): 128-130
- [2] 谭丽娜,黄进华.结合珠蛋白的研究进展[J].国际病理科学与临床杂志,2006,26(1):43-47
Tan Li-na, Huang Jin-hua. Recent advances in the investigation of haptoglobin [J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2006, 26(1): 43-47
- [3] 范长和,谢光荣,陈凤华,等.抑郁症患者血清炎症细胞因子和急性期反应蛋白水平及其意义[J].中国神经精神疾病杂志,2000,26(5):272-275
Fan Chang-he, Xie Guang-rong, Chen Feng-hua, et al. Serum levels of inflammatory cytokine and acute phase proteins in major depressed patients [J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 2000, 26(5): 272-275
- [4] 丁云川.视黄醇结合蛋白 4 研究进展[J].右江医学,2011,39(3):373-375
Ding Yun-chuan. Progress in the study of Retinol-binding protein 4 [J]. Youjiang Medical Journal, 2011, 39(3): 373-375
- [5] Jung SM, Lee K, et al. Both plasma retinol-binding protein and haptoglobin precursor allele 1 in CSF: candidate biomarkers for the progression of normal to mild cognitive impairment to Alzheimer's disease [J]. Neurosci Lett, 2008; 436(2): 153-157
- [6] 罗鹏,廖涛,伍文彬,等.轻度认知障碍与抑郁情绪相关性探讨[J].中国老年学杂志,2011,31(15):1854-1855
Luo Peng, Liao Tao, Wu Wen-bin, et al. Discussion of the correlation between mild cognitive impairment and depression [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2011, 31(15): 1854-1855
- [7] 第四届全国脑血管病学术会议.各项脑血管病诊断要点[J].中华神经内科学杂志,1996,29(6):379-380
The fourth session of the Academic Conference for cerebrovascular disease in our country. The essentials of diagnosis about cerebrovascular disease [J]. Chinese Journal of Neurology, 1996, 29(6): 379-380
- [8] 张作记.行为医学量表手册[M/CD].北京:中华医学电子音像出版

- 社, 2005: 225-227
- Zhang Zuo-ji. the scale manual of Behavioral medicine [M/CD]. Beijing: Chinese medical multimedia press, 2005: 225-227
- [9] Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [J]. Stroke, 1989, 20: 864-870
- [10] 张宇, 邱春光, 韩战营, 等. 血浆结合珠蛋白与冠心病相关性研究 [J]. 中国实用医刊, 2011, 38(12): 6-8
- Zhang Yu, Qiu Chun-guang, Han Zhan-ying, et al. Correlation of serum haptoglobin with coronary disease [J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2011, 38(12): 6-8
- [11] 陈健, 周度金. 视黄醇类结合蛋白的分类、结构及功能 [J]. 生命的化学, 2004, 24(2): 112-115
- Chen Jian, Zhou Du-jin. The classification, structure and function of retinol binding protein [J]. Chemistry of Life, 2004, 24(2): 112-115
- [12] 苏玉霞, 洪洁. 视黄醇结合蛋白 4: 一种新的脂肪因子 [J]. 国际内科学杂志, 2009, 36(5): 276-277, 285
- Su Yu-xia, Hong Jie. Retinol binding protein 4: a new adipocytokine [J]. International Journal of Internal Medicine, 2009, 36(5): 276-277, 285
- [13] Naderali EK, Fatani S, Telles M, Hunter L. The effects of physiological and pharmacological weight loss on adiponectin and leptin mRNA levels in the rat epididymal adipose tissue [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 579: 433-438
- [14] Marieke J. van der Werf-Elderling, Huibert Burger, et al. Cognitive Functioning in Patients with Bipolar Disorder: Association with Depressive Symptoms and Alcohol Use [J]. PLoS One, 2010, 5(9): 1-8
- [15] 许洁, 吴毅, 刘文斌, 等. 脑卒中后抑郁相关因素及患者的生存质量研究 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(4B): 1167-1169
- Xu Jie, Wu Yi, Liu Wen-bin, et al. Factors Associated with Post-stroke Depression and Quality of Life [J]. Chinese General Practice, 2011, 14(4B): 1167-1169
- [16] 崔青, 孙丽亚, 肖红, 等. 抑郁症患者神经内分泌节律变化的对照研究 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2010, 19: 33-35
- Cui Qing, Sun Li-ya, Xiao Hong, et al. Controlled study on the diurnal variation of neuroendocrine rhythm in depressed patients [J]. Chinese Journal of Behavioral Medical and Brain Science, 2010, 19: 33-35
- [17] 张博, 张黎军. 视黄醇结合蛋白 4 在糖尿病动脉粥样硬化大鼠血清中的表达及意义 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(4): 515-517
- Zhang Bo, Zhang Li-jun, et al. The expression of retinol binding protein-4 of atherosclerosis in aorta of diabetic rats [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2010, 30(4): 515-517
- [18] 刘晓华, 魏丽. 视黄醇结合蛋白 4 与代谢异常关系的研究进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(1): 77-79
- Liu Xiao-hua, Wei Li. Recent Progress in relations Between Retinol binding protein 4 and metabolic disorder [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2010, 30(1): 77-79
-
- (上接第 1979 页)
- [13] 瞿远珍, 杨柳, 刘凤军, 等. 以病例为基础的教学法在血管性眼病临床教学中的应用 [J]. 中国卒中杂志, 2011, 6(1): 93-95
- Qu Yuan-zhen, Yang Liu, Liu Feng-jun, et al. Case-Based Learning Method in Clinical Teaching of Vascular eye Disease [J]. Chin J Stroke, 2011, 6(1): 93-95
- [14] 王全桂, 戴红兵, 刘玉村, 等. 以病例为基础讨论式学习教学方法在耳鼻咽喉科学临床教学中的应用 [J]. 中华医学教育杂志, 2008, 28(6): 70-71
- Wang Quan-gui, Dai Hong-bing, Liu Yu-cun, et al. Effects of case-based discussion and learning in clinical teaching for otorhinolaryngology [J]. Chinses Journal of Medical Education, 2008, 28(6): 70-71
- [15] 刘海鹏, 黄其林, 杨辉, 等. 以病例为基础的教学法在神经外科教学中的应用 [J]. 现代医药卫生, 2011, 27(17): 2714-2715
- Liu Hai-peng, Huang Qi-lin, Yang Hui, et al. Case-Based Learning Method in Teaching of Neurosurgery [J]. Modern Medicine & Health, 2011, 27(17): 2714-2715
- [16] Sandhya Pillai Nair, Trushna Shah, Shruti Seth, et al. Case Based Learning: A Method for Better Understanding of Biochemistry in Medical Students [J]. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2013, 7(8): 1576-1578
- [17] PA Burrowers. A student-centered approach to teaching general biology that really works: Lord's constructivist model put to a test [J]. Am Biol Teach, 2003, 65: 491-502
- [18] Surapaneni KM. The effect of integrated teaching with Case Based Learning (CBL) in the biochemistry of undergraduate medical curriculum [J]. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2010, 5: 3058-3060
- [19] M Reicks, T Stoeber, C Hassel. Evaluation of a decision case approach to food biotechnology education at the secondary level [J]. J Nutr Educ, 2003, 28: 33-38
- [20] Chan WP, Hsu CY, Hong CY. Innovative "Case-Based Integrated Teaching" in an undergraduate medical curriculum: Development and teachers' and students' responses [J]. Ann Acad Med Singapore, 2008, 37(11): 952-956