

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.03.005
文章编号: 1005-8982 (2024) 03-0026-08

脑卒中专题·论著

缺血性脑卒中后抑郁患者外周血 CDC42、Th17 细胞表达及与抑郁程度的相关性分析*

马海峰, 常青, 贾聚娟, 张耀元, 宋爱霞

(河北北方学院附属第一医院 神经内科, 河北 张家口 075000)

摘要: 目的 观察缺血性脑卒中患者外周血细胞分裂周期蛋白42(CDC42)、辅助性T细胞17(Th17)表达并探究其表达与患者抑郁程度的相关性。**方法** 选取2022年1月—2023年1月河北北方学院附属第一医院收治的200例缺血性脑卒中患者为观察组,另选取同期该院200例体检健康者为对照组。患者入院后均接受常规抗血小板聚集、降脂等对症支持治疗,并采用多感官刺激方案对患者进行干预。采用蒙哥马利抑郁评定量表评估患者的抑郁状态,并将患者分为无抑郁组116例、轻度抑郁组38例、中度抑郁组31例、重度抑郁组15例。比较各组医院焦虑抑郁量表(HADS)和简易精神状态评价量表(MMSE)评分,比较观察组干预前后日常生活活动能力(ADL)评分;检测各组外周血 CDC42 mRNA、Th17 细胞、调节性T细胞(Treg)、Th17/Treg 表达。以 Pearson 相关系数分析 HADS 评分与患者外周血 CDC42 mRNA、Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 表达水平的相关性。**结果** 观察组 HADS-A 评分、HADS-D 评分均高于对照组($P < 0.05$),MMSE 评分低于对照组($P < 0.05$)。重度抑郁组 HADS-A 评分、HADS-D 评分高于其他组($P < 0.05$),MMSE 评分低于其他组($P < 0.05$);中度抑郁组 HADS-A 评分、HADS-D 评分高于轻度抑郁组和无抑郁组($P < 0.05$),MMSE 评分低于轻度抑郁组和无抑郁组($P < 0.05$);轻度抑郁组 HADS-A 评分、HADS-D 评分高于无抑郁组($P < 0.05$),MMSE 评分低于无抑郁组($P < 0.05$)。观察组外周血 CDC42 mRNA、Treg 细胞的表达水平低于对照组($P < 0.05$),外周血 Th17 细胞、Th17/Treg 的表达水平高于对照组($P < 0.05$)。重度抑郁组 Th17 细胞、Th17/Treg 表达水平高于其他组($P < 0.05$),Treg 细胞表达水平低于另外组($P < 0.05$),中度抑郁组 Th17 细胞、Th17/Treg 表达水平高于轻度抑郁组、无抑郁组($P < 0.05$),Treg 细胞表达水平低于轻度抑郁组、无抑郁组($P < 0.05$),轻度抑郁组 Th17 细胞、Th17/Treg 表达水平高于无抑郁组($P < 0.05$),Treg 细胞表达水平低于无抑郁组($P < 0.05$)。观察组干预后 HADS-A 评分、HADS-D 评分低于干预前($P < 0.05$),MMSE 评分、ADL 评分高于干预前($P < 0.05$)。观察组干预前后外周血 CDC42 mRNA 表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组干预前后外周血 Th17 细胞、Th17/Treg 表达水平低于干预前($P < 0.05$),外周血 Treg 细胞表达水平高于干预前($P < 0.05$)。观察组患者外周血 Th17 细胞、Th17/Treg 表达与 HADS 评分呈正相关($r = 0.673, 0.603$,均 $P < 0.05$),外周血 Treg 细胞表达与 HADS 评分呈负相关($r = -0.586, P < 0.05$),外周血 CDC42 mRNA 与 HADS 评分无相关性($r = -0.375, P > 0.05$)。**结论** 缺血性脑卒中患者外周血 CDC42 mRNA 表达明显降低、Th17 细胞表达明显升高,随着患者抑郁程度加重, Th17 细胞表达逐渐升高,而 CDC42 mRNA 表达与患者的抑郁程度无相关性,可通过合理的干预措施减轻抑郁情绪,防止病情加重。

关键词: 缺血性脑卒中; 抑郁; 细胞分裂周期蛋白42; 辅助性T细胞17

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

Expression of CDC42 and Th17 cells in peripheral blood of patients with post ischemic stroke depression and their correlation with the degree of depression*

收稿日期: 2023-05-09

* 基金项目: 河北省2023年度医学科学研究课题(No:20231410)

[通信作者] 宋爱霞, E-mail: 1979958315@qq.com; Tel: 15530396748

Ma Hai-feng, Chang Qin, Jia Ju-juan, Zhang Yao-yuan, Song Ai-xia
(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University,
Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

Abstract: Objective To observe the expression of peripheral blood cell division cycle protein 42 (CDC42) and helper T cell 17 (Th17) in patients with ischemic stroke and explore their correlation with the degree of depression in patients. **Methods** From January 2022 to January 2023, 200 patients with ischemic stroke admitted to the First Affiliated Hospital of Hebei North University were selected as the observation group, and 200 healthy individuals undergoing physical examinations during the same period were selected as the control group. After admission, all patients received routine antiplatelet aggregation, lipid-lowering, and symptomatic supportive treatment, and a multimodal sensory stimulation program was used for intervention. The Montgomery Depression Rating Scale was used to assess the depressive state of the patients, and the patients were divided into the non-depression group (116 cases), mild depression group (38 cases), moderate depression group (31 cases), and severe depression group (15 cases). The HADS and MMSE scores of each group were compared, and the daily life activity (ADL) score before and after intervention in the observation group was compared. The expression of peripheral blood CDC42 mRNA, Th17 cells, regulatory T cells (Treg), and Th17/Treg in each group was detected. The correlation between HADS scores and the expression levels of CDC42 mRNA, Th17 cells, Treg cells, and Th17/Treg in peripheral blood was analyzed using Pearson correlation coefficient. **Results** The HADS-A and HADS-D scores in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the MMSE score was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The HADS-A and HADS-D scores in the severe depression group were higher than those in the other groups ($P < 0.05$), and the MMSE score was lower than that in the other groups ($P < 0.05$). The HADS-A and HADS-D scores in the moderate depression group were higher than those in the mild depression group and non-depression group ($P < 0.05$), and the MMSE score was lower than that in the mild depression group and non-depression group ($P < 0.05$). The HADS-A and HADS-D scores in the mild depression group were higher than those in the non-depression group ($P < 0.05$), and the MMSE score was lower than that in the non-depression group ($P < 0.05$). The expression levels of peripheral blood CDC42 mRNA and Treg cells in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the expression levels of peripheral blood Th17 cells and Th17/Treg were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The expression levels of Th17 cells and Th17/Treg in the severe depression group were higher than those in the other groups ($P < 0.05$), and the expression level of Treg cells was lower than that in the other groups ($P < 0.05$). The expression levels of Th17 cells and Th17/Treg in the moderate depression group were higher than those in the mild depression group and non-depression group ($P < 0.05$), and the expression level of Treg cells was lower than that in the mild depression group and non-depression group ($P < 0.05$). The expression levels of Th17 cells and Th17/Treg in the mild depression group were higher than those in the non-depression group ($P < 0.05$), and the expression level of Treg cells was lower than that in the non-depression group ($P < 0.05$). After intervention, the HADS-A and HADS-D scores in the observation group were lower than those before intervention ($P < 0.05$), and the MMSE and ADL scores were higher than those before intervention ($P < 0.05$). There was no significant difference in the expression level of peripheral blood CDC42 mRNA before and after intervention in the observation group ($P > 0.05$). After intervention, the expression levels of peripheral blood Th17 cells and Th17/Treg in the observation group were lower than those before intervention ($P < 0.05$), and the expression level of peripheral blood Treg cells was higher than that before intervention ($P < 0.05$). The expression levels of peripheral blood Th17 cells and Th17/Treg in the observation group were positively correlated with HADS scores ($r = 0.673$ and 0.603 , both $P < 0.05$), and the expression level of peripheral blood Treg cells was negatively correlated with HADS scores ($r = -0.586$, $P < 0.05$). There was no correlation between peripheral blood CDC42 mRNA and HADS scores ($r = -0.375$, $P > 0.05$). **Conclusion** The expression of peripheral blood CDC42 mRNA in patients with ischemic stroke is significantly reduced, and the expression of Th17 cells is significantly increased. With the aggravation of the patient's depressive state, the expression of Th17 cells gradually increases, while the expression of CDC42 mRNA is not significantly correlated with the patient's degree of depression. Reasonable interventions can alleviate depressive emotions and prevent the worsening of the condition.

Keywords: ischemic stroke; depression; cell division cyclin 42; helper T cells 17

缺血性脑卒中是临床常见的致残性、致死性疾病。流行病学研究显示超过 1/3 的卒中患者可出现不同程度的卒中后抑郁,患者通常存在兴趣缺失、情绪低落等状态或表现,卒中后抑郁不仅可延缓患者认知和神经功能的恢复,还会加重家庭和社会的负担,增加致残和致死的风险^[1-3]。细胞分裂周期蛋白 42 (cell division cycle protein 42, CDC42) 是一种小谷氨酸-丙酮酸氨基转移酶,参与大部分神经细胞的发育,近些年其在神经系统疾病中的研究逐渐增多,可能成为精神分裂症、脑卒中、癫痫等疾病中潜在的治疗靶点^[4-5]。研究显示, CDC42 在缺血性脑卒中患者外周血淋巴细胞中的表达明显降低,因此考虑 CDC42 与缺血性脑卒中的发病存在一定相关性^[6]。辅助性 T 细胞 17 (helper T cells 17, Th17) 是 T 细胞的亚群之一, Th17 细胞因子表达量的增加能够诱导 Th1 细胞分化从而促进炎症反应增强,导致神经损伤加重,其与脑卒中发病机制的关系仍是临床研究的热点^[7-8]。本研究旨在观察缺血性脑卒中患者外周血 CDC42、Th17 细胞的表达并探究其与患者抑郁程度的相关性,期望为脑卒中焦虑、抑郁、认知障碍的诊治提供外周血生物标志和科学依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月—2023 年 1 月河北北方学院附属第一医院收治的 200 例缺血性脑卒中患者为观察组,另选取同期本院 200 例体检健康者为对照组。纳入标准:①根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[9]相关诊断标准,局灶性脑神经功能缺损持续时间 > 24 h,经 CT 或 MRI 检查显示有新发梗死灶;②发病后 24 h 内入院;③年龄 18 ~ 80 岁。排除标准:①合并严重感染、炎症或自身免疫性疾病;②失语、偏瘫无法配合研究;③颅内出血;④既往有精神

病史或服用抗精神病药物;⑤既往有酒精、药物依赖。两组性别构成、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、文化程度、吸烟史、饮酒史比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。采用蒙哥马利抑郁评定量表^[10]评估患者的抑郁状态。该量表共 10 个项目,采用 7 级评分法,每项 0 ~ 6 分,满分 60 分;得分 < 12 分为无抑郁,12 ~ 21 分为轻度抑郁,22 ~ 29 分为中度抑郁,30 ~ 34 分为重度抑郁,得分 ≥ 35 分为极度抑郁。根据得分将观察组分为无抑郁组 116 例、轻度抑郁组 38 例、中度抑郁组 31 例、重度抑郁组 15 例。所有研究对象均在实验前知晓本实验的目的并签署知情同意书。本研究实验流程经医院医学伦理学委员会批准,并遵循赫尔辛基宣言和相应的规章制度。

1.2 方法

1.2.1 干预方法 观察组入院后接受常规抗血小板聚集、降脂等对症支持治疗,并采用多感官刺激方案对患者进行持续干预。①触觉感觉刺激:患者清洁双手并修剪指甲,取正坐位,指导患者将手指分开呈扇形,略微弯曲并放置在前额头皮处,略微用力使用指腹按压头皮,从额头前发际往上方游走,从百会穴向颈部风府穴等穴区进行按压,行至穴位时稍微停顿并向下稍用力按压持续数秒。按压轻重程度根据患者主观感觉确定,力度以感觉肌肤松弛、头部酸胀为准。②视听感觉刺激:利用视频播放器和音乐播放器播放视频和音频,视频内容主要为森林、山川、海洋、江河、风土民俗、节日庆典等自然及人文景观,通过色彩鲜明的景象刺激患者的视觉感受器。音乐播放器播放 α 波音乐,音量控制为 20 ~ 60 分贝,患者闭眼,医护人员或家属引导患者回忆视频中的内容, α 波音乐有利于调节脑波,将其控制在 60 ~ 70 节拍、频率 8 ~ 14 的 α 波状态,有利于缓解焦虑、抑郁等负性情绪。③嗅觉感觉刺激:使用薰衣草精油 (已使用葡萄籽油稀释,比

表 1 两组一般资料比较

组别	男/女/例	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	文化程度 例(%)		吸烟史 例(%)	饮酒史 例(%)
				初中及以下	高中及以上		
观察组	112/88	62.17 ± 9.86	22.85 ± 3.19	126(63.00)	74(37.00)	91(45.50)	82(41.00)
对照组	105/95	60.32 ± 8.05	23.06 ± 3.24	115(57.50)	85(42.50)	74(37.00)	68(34.00)
χ^2/t 值	0.494	1.300	0.413	1.263		2.981	2.091
P 值	0.482	0.196	0.680	0.261		0.084	0.148

例1滴精油:5 mL葡萄籽油),分别在患者的耳后、前额处涂抹精油,以患者面部表情舒缓、呼吸平稳为标准,患者闭眼感受、细嗅精油的特殊气味。若患者对其不耐受则改用香橙精油,两种精油均有利于放松身心、改善睡眠、改善记忆力,可缓解焦虑抑郁状态。

1.2.2 医院焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depression scale, HADS) HADS量表分为焦虑(hospital anxiety and depression scale anxiety subscale, HADS-A)评分和抑郁(hospital anxiety and depression scale depression subscale, HADS-D)评分,每个量表均包含7个项目,采用4级评分法,每项1~4分,总分7~28分,得分越高表示焦虑、抑郁越严重^[11]。

1.2.3 简易精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE)评分 MMSE评分包含定向力、计算力、注意力、语言能力等19个问题,共30项,总分30分,得分27~30分为正常,<27分为认知功能障碍^[12]。

1.2.4 观察组干预前后日常生活活动能力(activities of daily living, ADL)评分 ADL评分共包含步行、上下楼梯、吃饭、洗澡、穿衣、如厕等项目,总分100分,得分越高表示患者自理能力越好^[12]。

1.2.5 外周血 CDC42、Th17、调节性 T 细胞(regulatory T-cell, Treg)、Th17/Treg 检测 收集所有研究对象的外周血样本,清晨采集空腹静脉血 2 mL 于抗凝管中,2 mL 放于非抗凝管中,4 ℃、3 000 r/min 离心 20 min。分离血浆并储存在-80 ℃环境下。使用血细胞分析仪(XN-350型,日本 System 株式会社)检测外周血 Th17、Treg 细胞比例,计算 Th17/Treg;使用实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测血浆 CDC42 mRNA 相对表达量,正向引物:5'-GCCCCGTGA CCTGAAGGCTGTCA-3',反向引物:5'-TGCTTTTAGTA TGATGCCGACACCA-3',长度分别为 18 和 22 bp,以 GAPDH 为内参基因,扩增片段 407 bp。使用美国 Thermo 公司的 TRIzol 试剂提取总 DNA,之后逆转录合成 cDNA,逆转录反应体系为 2 μL 5×RT Buffer, 0.5 μL Primer Mix, 800 ng RNA,最后使用无核酸酶水补足体积至 10 μL。先于 37 ℃ 下进行 15 min 逆转录反应,98 ℃ 下进行 5 min 酶失活反应,反应结束后于-20 ℃ 冰箱冷冻保存。qRT-PCR 反应体系按照

12.5 μL SYBR Premix Ex Taq, 1.0 μL Forward Primer, 1.0 μL Uni-miR qPCR Primer, 2.0 μL cDNA 模板, 8.5 μL 双蒸水,总体积 25 μL。反应条件:95 ℃ 预变性 30 s, 95 ℃ 变性 5 s; 60 ℃ 退火 20 s, 共 40 个循环。以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 CDC42 mRNA 相对表达量。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用 *t* 检验或方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;相关性分析用 Pearson 法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组 HADS 评分、MMSE 评分比较

观察组与对照组 HADS-A 评分、HADS-D 评分和 MMSE 评分比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),观察组 HADS-A 评分、HADS-D 评分均高于对照组,MMSE 评分低于对照组。见表 2。

表 2 观察组与对照组 HADS 评分、MMSE 评分比较
($n=200, \bar{x}\pm s$)

组别	HADS-A 评分	HADS-D 评分	MMSE 评分
观察组	12.09 ± 3.26	10.57 ± 2.81	24.61 ± 3.92
对照组	8.86 ± 1.35	8.27 ± 0.59	28.15 ± 1.73
<i>t</i> 值	12.946	11.328	11.684
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

2.2 不同抑郁程度患者 HADS 评分、MMSE 评分比较

各组的 HADS-A 评分、HADS-D 评分、MMSE 评分比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。重度抑郁组 HADS-A 评分、HADS-D 评分高于其他组($P<0.05$),MMSE 评分低于其他组($P<0.05$);中度抑郁组 HADS-A 评分、HADS-D 评分高于轻度抑郁组和无抑郁组($P<0.05$),MMSE 评分低于轻度抑郁组和无抑郁组($P<0.05$);轻度抑郁组 HADS-A 评分、HADS-D 评分高于无抑郁组($P<0.05$),MMSE 评分低于无抑郁组($P<0.05$)。见表 3。

2.3 观察组与对照组外周血 CDC42 mRNA、Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 表达水平比较

观察组与对照组外周血 CDC42 mRNA、Th17 细

表 3 不同抑郁程度患者 HADS 评分、MMSE 评分比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HADS-A 评分	HADS-D 评分	MMSE 评分
无抑郁组	116	10.12 ± 1.42	7.82 ± 0.54	26.17 ± 1.25
轻度抑郁组	38	10.65 ± 1.18 ^①	9.12 ± 1.72 ^①	25.51 ± 0.69 ^①
中度抑郁组	31	11.48 ± 1.94 ^{①②}	12.08 ± 2.06 ^{①②}	24.83 ± 0.84 ^{①②}
重度抑郁组	15	12.83 ± 2.29 ^{①②③}	13.67 ± 2.93 ^{①②③}	24.02 ± 0.85 ^{①②③}
F 值		17.411	130.128	26.489
P 值		0.000	0.000	0.000

注：①与无抑郁组比较， $P < 0.05$ ；②与轻度抑郁组比较， $P < 0.05$ ；③与中度抑郁组比较， $P < 0.05$ 。

胞、Treg 细胞、Th17/Treg 表达水平比较，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)，观察组外周血 CDC42 mRNA、Treg 细胞表达水平低于对照组，外周血 Th17 细胞、Th17/Treg 表达水平高于对照组。见表 4。

2.4 不同抑郁程度患者外周血 CDC42 mRNA、Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 表达水平比较

各组外周血 CDC42 mRNA 比较，差异无统计学

表 4 观察组与对照组外周血 CDC42 mRNA、Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 表达水平比较 ($n=200, \bar{x} \pm s$)

组别	CDC42 mRNA	Th17/%	Treg/%	Th17/Treg
观察组	1.37 ± 0.21	7.25 ± 1.86	4.33 ± 1.06	2.27 ± 0.65
对照组	1.56 ± 0.17	2.95 ± 0.71	8.17 ± 1.29	0.36 ± 0.08
t 值	9.945	30.545	32.525	41.245
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

意义 ($P > 0.05$)。各组外周血 Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 表达水平比较，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；重度抑郁组 Th17 细胞、Th17/Treg 表达水平高于其他组 ($P < 0.05$)，Treg 细胞表达水平低于另外组 ($P < 0.05$)，中度抑郁组 Th17 细胞、Th17/Treg 表达水平高于轻度抑郁组、无抑郁组 ($P < 0.05$)，Treg 细胞表达水平低于轻度抑郁组、无抑郁组 ($P < 0.05$)，轻度抑郁组 Th17 细胞、Th17/Treg 表达水平高于无抑郁组 ($P < 0.05$)，Treg 细胞表达水平低于无抑郁组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 不同抑郁程度患者外周血 CDC42 mRNA、Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CDC42 mRNA	Th17/%	Treg/%	Th17/Treg
无抑郁组	116	1.39 ± 0.19	5.12 ± 1.47	4.72 ± 1.18	1.08 ± 0.23
轻度抑郁组	38	1.35 ± 0.08	5.64 ± 1.16 ^①	4.29 ± 0.96 ^①	1.32 ± 0.25 ^①
中度抑郁组	31	1.36 ± 0.11	6.82 ± 1.85 ^{①②}	3.85 ± 0.73 ^{①②}	1.77 ± 0.41 ^{①②}
重度抑郁组	15	1.32 ± 0.14	7.53 ± 2.06 ^{①②③}	3.26 ± 0.78 ^{①②③}	2.31 ± 0.62 ^{①②③}
F 值		1.312	18.166	12.307	96.004
P 值		0.272	0.000	0.000	0.000

注：①与无抑郁组比较， $P < 0.05$ ；②与轻度抑郁组比较， $P < 0.05$ ；③与中度抑郁组比较， $P < 0.05$ 。

2.5 观察组干预前后 HADS 评分、MMSE 评分、ADL 评分比较

观察组干预前后 HADS-A 评分、HADS-D 评分、MMSE 评分、ADL 评分比较，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)，观察组干预后 HADS-A 评分、HADS-D 评分低于干预前，MMSE 评分、ADL 评分高于干预前。见表 6。

2.6 观察组干预前后外周血 CDC42 mRNA、Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 表达水平比较

观察组干预前后外周血 CDC42 mRNA 表达水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组干预前后外周血 Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 表达水平

表 6 观察组干预前后 HADS 评分、MMSE 评分、ADL 评分比较 ($n=200, \bar{x} \pm s$)

时间	HADS-A 评分	HADS-D 评分	MMSE 评分	ADL 评分
干预前	12.09 ± 3.26	10.57 ± 2.81	24.61 ± 3.92	51.39 ± 14.83
干预后	10.84 ± 2.52	8.96 ± 1.25	25.74 ± 2.58	63.72 ± 12.05
t 值	4.290	7.403	3.405	9.125
P 值	0.000	0.000	0.001	0.000

比较，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)，观察组干预后外周血 Th17 细胞、Th17/Treg 表达水平低于干预前，外周血 Treg 细胞表达水平高于干预前。见表 7。

表 7 观察组干预前后外周血 CDC42 mRNA、Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 表达水平比较 (n=200, $\bar{x} \pm s$)

时间	CDC42 mRNA	Th17/%	Treg/%	Th17/Treg
干预前	1.37 ± 0.21	7.25 ± 1.86	4.33 ± 1.06	2.27 ± 0.65
干预后	1.39 ± 0.18	5.94 ± 1.22	5.28 ± 1.27	1.48 ± 0.37
t 值	1.023	8.329	8.122	14.938
P 值	0.307	0.000	0.000	0.000

2.7 观察组患者外周血 CDC42 mRNA、Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 表达水平与 HADS 评分的相关性分析

观察组患者外周血 Th17 细胞、Th17/Treg 表达与 HADS 评分呈正相关 ($r = 0.673$ 和 0.603 , $P = 0.007$ 和 0.011), 外周血 Treg 细胞表达与 HADS 评分呈负相关 ($r = -0.586$, $P = 0.013$), 外周血 CDC42 mRNA 与 HADS 评分无相关性 ($r = -0.375$, $P = 0.194$)。见图 1 ~ 4。

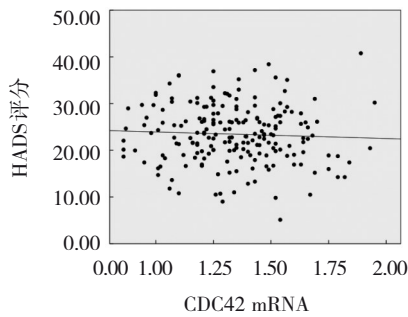


图 1 外周血 CDC42 mRNA 与 HADS 评分的相关性散点图

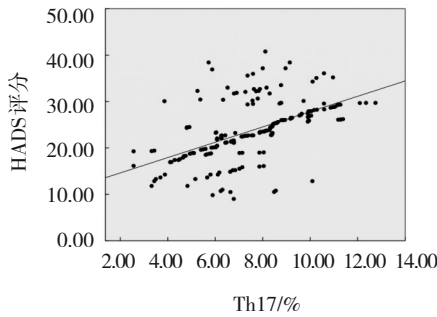


图 2 外周血 Th17 细胞表达与 HADS 评分的相关性散点图

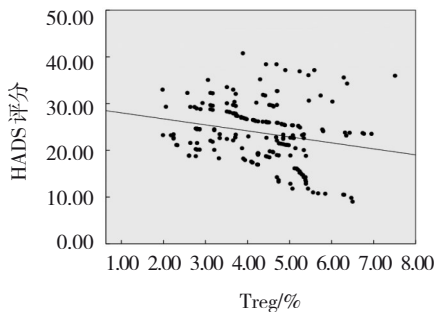


图 3 外周血 Treg 细胞表达与 HADS 评分的相关性散点图

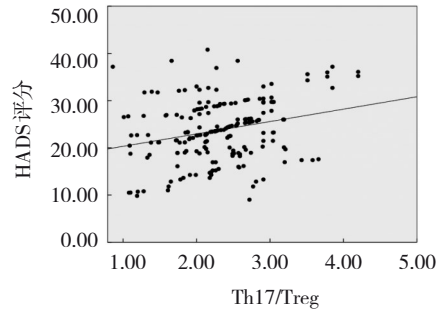


图 4 外周血 Th17/Treg 表达水平与 HADS 评分的相关性散点图

3 讨论

卒中后抑郁是缺血性脑卒中患者的常见的合并症,其病理机制与多种因素有关,同时涉及精神病学领域和神经病学范畴,目前比较认同的机制包括分子生物学和社会心理学,其中分子生物学是临床研究最重要的领域^[13-14]。因此,临床研究缺血性脑卒中的发病机制,对提出更优化的康复治疗方 案、行为干预措施,提高患者生活质量,促进全民健康,减轻家庭、社会负担具有重要意义。随着分子生物学的发展,CDC42、Th17 等生物学标志物被逐渐引入。有研究显示,卒中患者通过降低促炎细胞 Th17 水平,有利于降低抑郁的发生率,考虑抗炎治疗可能有利于降低卒中后抑郁发生的风险^[15]。CDC42、Th17 等与缺血性脑卒中的发病密切相关,有望成为脑卒中焦虑、抑郁、认知功能障碍等事件的生物指标或治疗靶点,为该病的临床诊治提供依据^[16-17]。

本研究结果显示,观察组 HADS 评分高于对照组,MMSE 评分低于对照组,提示缺血性脑卒中患者存在焦虑、抑郁等负性情绪及认知功能损伤。缺血性脑卒中患者在发病后短时间即可出现语言和肢体功能障碍,同时也可发生神经-内分泌系统损伤,而部分精神症状的发生相对滞后^[18]。下丘脑作为缺血性脑卒中的好发部位,也是表达情绪的重要部位,下丘脑受损后可对下丘脑-垂体-肾上腺轴和自主神经的结构和功能造成影响,引起细胞免疫水平降低,患者精神状态的变化可能与免疫功能的变化有关^[19-20]。

本研究结果显示,观察组外周血 CDC42 表达低于对照组,提示 CDC42 表达可能与缺血性脑卒中的发病机制有关,CDC42 在神经细胞的生长、迁移等生

理过程中均有参与,神经细胞发育时,轴突从细胞体向外延伸,并和其他细胞形成突触联系,CDC42 缺失的神经细胞丝状足生长较慢、数量较少,CDC42 对于轴突的生长仍有缺陷,考虑在轴突的发育和延伸过程中 CDC42 具有调节作用,因此 CDC42 的表达可在一定程度上反映缺血性脑卒中患者的神经损伤^[21-22]。另有研究显示,CDC42 蛋白表达水平和阳性率在缺血性脑卒中患者外周血淋巴细胞中均明显降低,缺血性脑卒中患者发病后 CDC42 活性受到影响,而酰基生长素释放肽对于神经功能具有保护作用,对轴突生长具有促进作用,能够缓解脑损伤^[23]。既往研究通过蛋白质组学发现 CDC42 参与了神经突的生长过程;此外 CDC42 还是屏障功能和内皮细胞迁移的调节因子,经炎症作用影响血管内皮细胞的修复,对中性粒细胞迁移进行调节,参与缺血性脑卒中患者神经损伤的修复^[24]。本研究结果显示,不同抑郁程度缺血性脑卒中患者 CDC42 mRNA 表达比较无明显差异,提示缺血性脑卒中患者的抑郁程度与其外周血 CDC42 表达无相关性,其原因可能是轻度抑郁组、中度抑郁组、重度抑郁组中样本量较小,对统计学结果造成一定影响。

本研究结果显示,观察组外周血 Th17 细胞、Th17/Treg 表达水平高于对照组,Treg 表达水平低于对照组,并且随着抑郁程度加重,外周血 Th17 细胞、Th17/Treg 表达水平呈升高趋势,Treg 细胞表达呈下降趋势,提示患者抑郁程度与外周血 Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 的表达存在一定相关性。卒中后抑郁的发病机制较为复杂,可受到多种因素影响,如免疫系统激活、炎症反应、基因多态性等^[25-27]。CD4⁺T 淋巴细胞可分化为 Th17 细胞和 Treg 细胞,Th17 细胞特征性分泌白细胞介素-17,与受体结合后,可促进炎症因子表达,刺激 T 细胞活化,增强组织炎症反应^[28]。Treg 细胞能起到免疫抑制作用,对于抑制性 T 细胞具有活化作用,能够分泌多种抗炎因子如白细胞介素-10,参与自身免疫调节^[29]。两者对免疫功能起到互反的调节作用,相互拮抗,调节机体炎症和免疫炎症的动态平衡,最后可能影响到神经递质异常,从而影响卒中后抑郁的发生^[30]。

另外观察组干预后 HADS 评分、MMSE 评分、ADL 评分及外周血 Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 表达水平均有所改善,提示合理干预,有利于减轻

焦虑抑郁等负性情绪,防止病情加重,提高患者生活质量。本研究通过多感官刺激方案进行干预,有利于提高患者的皮质可塑性,对于皮质功能的重塑、重组具有促进作用,能够代偿受损神经,改善患者的认知功能。另外该方案通过多个感官刺激吸引患者视听感觉的注意力,促进患者与环境的沟通交流,放松身心,减轻抑郁。

综上所述,缺血性脑卒中患者外周血 CDC42 表达明显降低、Th17 表达明显升高,其可能参与了缺血性脑卒中的发病,并且 Th17 的表达与患者抑郁程度呈正相关,对于临床诊治卒中后抑郁具有一定的参考价值,临床根据患者病情采取相应的干预措施有利于减轻抑郁情绪,控制病情发展。而 CDC42 与患者的抑郁程度无相关性,可能与样本量较小有关,CDC42 与卒中后抑郁的联系与作用机制有待进一步研究验证。

参 考 文 献 :

- [1] OJAGBEMI A, AKINYEMI J, WAHAB K, et al. Pre-stroke depression in Ghana and Nigeria: prevalence, predictors and association with poststroke depression[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2022, 35(1): 121-127.
- [2] KANELLOPOULOS D, WILKINS V, AVARI J, et al. Dimensions of poststroke depression and neuropsychological deficits in older adults[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2020, 28(7): 764-771.
- [3] ZENG Y Y, CHENG H R, CHENG L, et al. Comparison of poststroke depression between acute ischemic and hemorrhagic stroke patients[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021, 36(4): 493-499.
- [4] 胡颖, 梁涛, 张骏. 细胞分裂周期蛋白 42 在神经系统疾病中机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2019, 25(6): 1076-1080.
- [5] RONG Z Y, CHENG B Y, ZHONG L, et al. Activation of FAK/Rac1/Cdc42-GTPase signaling ameliorates impaired microglial migration response to A β 42 in triggering receptor expressed on myeloid cells 2 loss-of-function murine models[J]. *FASEB J*, 2020, 34(8): 10984-10997.
- [6] MO X Y, LI T, HU Z P. Decreased levels of cell-division cycle 42 (Cdc42) protein in peripheral lymphocytes from ischaemic stroke patients are associated with Golgi apparatus function[J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(3): 642-653.
- [7] ZHANG Y M, LI F S, CHEN C, et al. RAGE-mediated T cell metabolic reprogramming shapes T cell inflammatory response after stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(6): 952-965.
- [8] HUANG Y R, XIAO M J, YE Z S, et al. 2-(-2-Benzofuranyl)-2-imidazoline reciprocally regulates Th17/Treg balance induced by ischemic stroke in rats[J]. *Pharmazie*, 2020, 75(11): 586-589.
- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂*

- 志, 2018, 51(9): 666-682.
- [10] LEE E J, KIM J S, CHANG D I, et al. Differences in therapeutic responses and factors affecting post-stroke depression at a later stage according to baseline depression[J]. *J Stroke*, 2018, 20(2): 258-267.
- [11] CHENG C M, LIU X, FAN W J, et al. Comprehensive rehabilitation training decreases cognitive impairment, anxiety, and depression in poststroke patients: a randomized, controlled study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(10): 2613-2622.
- [12] 刘伟, 赵静雅, 尚小龙, 等. 草酸艾司西酞普兰治疗卒中后抑郁的疗效及其对患者 MMSE 评分、ADL 评分的影响[J]. *国际精神病学杂志*, 2018, 45(1): 128-130.
- [13] 沈彤, 张景童, 刘洋. 高压氧联合并穴放血对脑卒中患者预后的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(14): 36-39.
- [14] 孙微, 王一帆, 李贺, 等. 乌灵胶囊对卒中后抑郁大鼠海马 PI3K/Akt/mTOR 通路和神经递质的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(14): 47-51.
- [15] HORN J, SIMPSON K N, SIMPSON A N, et al. Incidence of poststroke depression in patients with poststroke dysphagia[J]. *Am J Speech Lang Pathol*, 2022, 31(4): 1836-1844.
- [16] PERRAIN R, MEKAOU I L, CALVET D, et al. A meta-analysis of poststroke depression risk factors comparing depressive-related factors versus others[J]. *Int Psychogeriatr*, 2020, 32(11): 1331-1344.
- [17] 吕钊鹏, 宁翔, 杨洪瑞, 等. 瑞舒伐他汀联合普罗布考对老年缺血性脑卒中患者 Th17/Treg 细胞轴功能的影响[J]. *山东医药*, 2021, 61(32): 57-61.
- [18] 秦勇, 许文杰, 王枫, 等. 活血疏肝法治疗肝郁血瘀型脑卒中后抑郁的疗效及对神经递质水平、神经功能的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(17): 3002-3004.
- [19] 祝善尧, 葛伟, 张欢, 等. 老年急性缺血性脑卒中后抑郁患者睡眠障碍现状及与血清 IL-1、IL-2、5-HT 和 Hypocretin 的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(3): 475-480.
- [20] 张林丽, 宋景贵. CD4T 淋巴细胞在脑卒中后抑郁发病机制中的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(31): 62-65.
- [21] LI A, ZHU H M, CHEN Y, et al. Cdc42 facilitates axonogenesis by enhancing microtubule stabilization in primary hippocampal neurons[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41(7): 1599-1610.
- [22] URRUTIA P J, BODALEO F, BÓRQUEZ D A, et al. Tuba activates Cdc42 during neuronal polarization downstream of the small GTPase Rab8a[J]. *J Neurosci*, 2021, 41(8): 1636-1649.
- [23] LIU J, CHEN M, DONG R R, et al. Ghrelin promotes cortical neurites growth in late stage after oxygen-glucose deprivation/reperfusion injury[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 68(1): 29-37.
- [24] OSTER L, SCHRÖDER J, RUGI M, et al. Extracellular pH controls chemotaxis of neutrophil granulocytes by regulating leukotriene B4 production and Cdc42 signaling[J]. *J Immunol*, 2022, 209(1): 136-144.
- [25] 郝清波, 刘香银. 淀粉样蛋白 A1 位点 rs12218 基因多态性与急性缺血性脑卒中后抑郁易感性及影响因素分析[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2022, 62(3): 29-33.
- [26] 郭宏伟, 刘迪龔, 胡义奎, 等. 初发脑梗死患者血小板内皮聚集受体 1 基因多态性与卒中后神经功能缺损和认知功能障碍的关系[J]. *广西医学*, 2021, 43(11): 1326-1329.
- [27] 徐倩倩, 钱旭东, 孙凡, 等. 西红花苷对缺血性脑卒中后抑郁大鼠炎症反应及 TLR4/MYD88/NF-κB 信号通路的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(2): 179-185.
- [28] 李静, 尉娜, 刘亚美, 等. γ-分泌酶抑制剂 DAPT 阻断 Notch 通路并纠正脑卒中后抑郁大鼠 Th17/Treg 失衡[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(3): 393-399.
- [29] 黄玉静, 王英歌, 刘颖, 等. 血浆氧化型低密度脂蛋白水平与缺血性脑卒中患者辅助性 T 细胞/调节性 T 细胞轴功能平衡相关性分析[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(4): 424-426.
- [30] 韩振翔, 祁丽丽, 侯臻臻, 等. 醒神解郁方对卒中后中重度抑郁患者血清 Th17/Treg 免疫失衡及生活能力干预研究[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(2): 217-220.

(李科 编辑)

本文引用格式: 马海峰, 常青, 贾聚娟, 等. 缺血性脑卒中后抑郁患者外周血 CDC42、Th17 细胞表达及与抑郁程度的相关性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(3): 26-33.

Cite this article as: MA H F, CHANG Q, JIA J J, et al. Expression of CDC42 and Th17 cells in peripheral blood of patients with post ischemic stroke depression and their correlation with the degree of depression[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(3): 26-33.