

# 急性缺血性脑卒中患者血清 sTREM2 和 DKK-1 水平检测对抑郁发生的预测价值研究

董汉宁<sup>a</sup>, 彭芸娟<sup>a</sup>, 雷国奇<sup>b</sup>, 艾艳萍<sup>c</sup>, 方足兵<sup>a</sup>

(武汉市汉口医院 a. 心理康复科; b. 中医科; c. 神经内科, 武汉 430012)

**摘要:** 目的 研究急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 患者血清可溶性髓细胞表达触发受体 2(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2, sTREM2) 及 Wnt 信号通路抑制因子 1(DKK-1) 水平对抑郁发生的预测价值。方法 选取 2019 年 1 月~2021 年 1 月于武汉市汉口医院住院治疗的 AIS 患者 251 例为研究对象。根据卒中后 6 个月汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 评分, 将 AIS 患者分为非卒中后抑郁 (NPSD) 组 (<7 分,  $n=183$ ) 和卒中后抑郁 (PSD) 组 ( $\geq 7$  分,  $n=68$ )。比较两组一般临床资料、神经功能评分及实验室检查指标的差异。相关性分析采用 Pearson 相关分析。多因素 Logistic 回归分析影响 AIS 患者 PSD 发生的影响因素。受试者工作曲线分析血清 sTREM2, DKK-1 及联合检测对 AIS 患者 PSD 的预测价值。结果 PSD 组患者血清 sTREM2 ( $312.79 \pm 51.24$  ng/L), DKK-1 ( $4.47 \pm 0.62$   $\mu$ g/L), 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、改良 Rankin 量表 (mRS) 评分均高于 NPSD 组 ( $172.96 \pm 32.55$  ng/L,  $3.01 \pm 0.57$   $\mu$ g/L), 日常生活活动能力量表 (ADL) 评分明显低于 NPSD 组, 差异均有统计学意义 ( $t=25.585, 17.607, 5.937, 47.288, 2.990$ , 均  $P<0.05$ )。PSD 组血清 sTREM2, DKK-1 水平与 NIHSS 评分、mRS 评分均呈显著正相关 ( $r=0.657, 0.669; 0.620, 0.614$ , 均  $P<0.05$ ), 与 ADL 评分呈显著负相关 ( $r=-0.712, -0.701$ , 均  $P<0.05$ )。sTREM2(OR=1.219, 95%CI=1.040 ~ 1.429) 升高, DKK-1(OR=1.363, 95%CI=1.076 ~ 1.728) 升高是影响 AIS 患者 PSD 发生的独立危险因素 ( $P<0.05$ )。血清 sTREM2, DKK-1 两者联合对 AIS 患者 PSD 的预测曲线下面积 (95%CI) 为 0.914 (0.843 ~ 0.967), 高于血清 sTREM2, DKK-1 单一指标检测 [0.823 (0.760 ~ 0.869), 0.801 (0.743 ~ 0.851)], 差异具有统计学意义 ( $Z=3.864, 4.072$ , 均  $P<0.05$ )。结论 血清 sTREM2 和 DKK-1 水平升高是 AIS 患者 PSD 的独立影响因素, 对 AIS 发生 6 个月内抑郁的发生有预测作用。

**关键词:** 急性缺血性卒中; 可溶性髓细胞表达触发受体 2; Wnt 信号通路抑制因子 1

**中图分类号:** R743.33; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 06-136-06

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.025

## Predictive Value of Serum sTREM2 and DKK-1 Levels in Patients with Acute Ischemic Stroke for the Occurrence of Depression

DONG Hanning<sup>a</sup>, PENG Yunjuan<sup>a</sup>, LEI Guoqi<sup>b</sup>, AI Yanping<sup>c</sup>, FANG Zubing<sup>a</sup>

(a. Department of Psychological Rehabilitation; b. Department of Traditional Chinese Medicine; c. Department of Neurology, Wuhan Hankou Hospital, Wuhan 430012, China)

**Abstract: Objective** To investigate the predictive value of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (sTREM2) and Wnt signaling pathway inhibitor 1 (DKK-1) levels in the occurrence of depression in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** 251 patients with AIS who were hospitalized in Wuhan Hankou Hospital from January 2019 to January 2021 were selected as the study subjects. According to the Hamilton depression scale (HAMD) score at 6 months after stroke, patients with AIS were divided into a non-post stroke depression (NPSD) group (<7 points,  $n=183$ ) and a post stroke depression (PSD) group ( $\geq 7$  points,  $n=68$ ). The differences of general clinical data, neurological function scores and laboratory test indexes between the two groups were compared. Pearson correlation analysis was used for correlation analysis. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of PSD in AIS patients. The predictive value of serum sTREM2, DKK-1 and their combined detection on PSD in patients with AIS was analyzed by receiver operating curve analysis. **Results** The serum sTREM2 ( $312.79 \pm 51.24$  ng/L), DKK-1 ( $4.47 \pm 0.62$   $\mu$ g/L), NIHSS scores and mRS scores in PSD group were higher than those in NPSD group ( $172.96 \pm 32.55$  ng/L,  $3.01 \pm 0.57$   $\mu$ g/L), and the ADL scores were significantly

**基金项目:** 武汉市卫生和计划生育委员会项目 (编号: WX18D33): 基于计算机的认知训练结合穴位按摩对脑器质性精神障碍患者的认知功能的影响研究。

**作者简介:** 董汉宁 (1977-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 精神障碍的中西医及物理治疗, E-mail: donghanning73@163.com。

lower than those in NPSD group ( $t=25.585, 17.607, 5.937, 47.288, 2.990$ , all  $P<0.05$ ). In PSD group, serum sTREM2 and DKK-1 levels were significantly positively correlated with NIHSS score and mRS score ( $r=0.657, 0.669; 0.620, 0.614$ , all  $P<0.05$ ), and significantly negatively correlated with ADL score ( $r=-0.712, -0.701$ , all  $P<0.05$ ). The elevation of sTREM2 (OR=1.219, 95%CI=1.040 ~ 1.429) and DKK-1 (OR=1.363, 95%CI=1.076 ~ 1.728) were independent risk factors for PSD in patients with acute ischemic stroke ( $P<0.05$ ). The predictive area under the curve (95% CI) of serum sTREM2 and DKK-1 combination for PSD in AIS patients was 0.914 (0.843 ~ 0.967), and significantly higher than serum sTREM2, DKK-1 single index detection 0.823 (0.760 ~ 0.869), 0.801 (0.743 ~ 0.851) ( $Z=3.864, 4.072$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusion** The elevation of serum sTREM2 and DKK-1 levels is an independent influencing factor of PSD in AIS, which can predict the occurrence of depression within 6 months after AIS.

**Keywords:** acute ischemic stroke; soluble myeloid cells expressed trigger receptor 2; Wnt signal pathway inhibitor 1

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 占有脑卒中类型的 70%, 是我国致死致残首要原因<sup>[1]</sup>。卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD) 是脑卒中患者常见的神经精神并发症, 发病率可达 30% ~ 50%, 增加患者脑血管事件的复发及死亡风险<sup>[2-3]</sup>。可溶性髓细胞表达触发受体 2 (soluble myeloid cells expressed trigger receptor 2, sTREM2) 能结合蛋白酪氨酸激酶, 参与炎症及免疫反应、神经退行性疾病等病理生理过程<sup>[4-5]</sup>。研究表明, 缺血性脑梗死大鼠中 sTREM2 的表达能增强梗死周围脑组织炎症免疫反应, 是潜在的免疫调节靶点<sup>[6]</sup>。Wnt 信号通路抑制因子 1(Dickkopf-1, DKK-1) 是具有半胱氨酸结构域的分泌型蛋白, 能结合抑制  $\beta$ -连环蛋白, 抑制 Wnt 通路的信号传导<sup>[7]</sup>。研究发现, DKK-1 的过度表达通过抑制 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路, 诱导海马损伤, 导致抑郁症的发生<sup>[8]</sup>。目前 sTREM2, DKK-1 与 AIS 患者 PSD 发生的关系尚不清楚。本研究通过检测 AIS 患者血清 sTREM2 和 DKK-1 水平, 探讨两者对 PSD 发生的预测价值。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 1 月 ~ 2021 年 1 月于武汉市汉口医院住院治疗的 AIS 患者 251 例为研究对象。病例纳入标准: ① AIS 诊断符合中华医学会神经病学分会 2018 年制定的《中国急性脑卒中临床研究规范共识 2018》标准<sup>[9]</sup>; ② 年龄 18 ~ 80 岁, 卒中发作后 1 周内入院就诊且均为首次卒中; ③ 经头颅 CT 或 MRI 扫描有明确的病灶; ④ 患者及家属对本研究知情并签署知情同意书。排除标准: ① 既往有抑郁症或其它精神疾病史者, 卒中发作前曾服用抗抑郁药物或抗精神疾病药物; ② 有意识障碍, 精神症状或认知障碍不能配合者或因其他因素如失访、死亡等不能完成随访调查者; ③ 并发严重的心肺功能异常、甲状腺功能低下、急性感染性疾病、自身免疫性疾病及恶性肿瘤者。本研究经我院伦理委员会批准通过。

1.2 仪器与试剂 人 sTREM2 ELISA 试剂盒 (上

海科培瑞生物公司, 货号 KPR-1265), 人 DKK-1 ELISA 试剂盒 (泉州睿信生物科技公司, 货号 RX-0103), Varioskan LUX 多功能酶标仪 (美国赛默飞公司)。

## 1.3 方法

1.3.1 检测方法: 采用酶联免疫吸附实验检测血清 sTREM2 和 DKK-1 表达。留取所有研究对象入院后第二天清晨空腹静脉血约 5 ml, 3 000 r/min 离心 10 min, 留取上层血清待测。实验步骤按照试剂盒说明书进行。终止反应后酶标仪读取 450nm 处的吸光度值, 根据标准品孔吸光度值计算样品孔浓度值。

1.3.2 观察指标: 收集患者性别、年龄、受教育年限、体质指数 (body mass index, BMI)、高血压史、精神疾病家族史、糖尿病史、冠心病史、高脂血症史、卒中发病部位等资料。记录所有患者入院后第 2 天实验室检查指标, 包括总胆红素、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白-胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、空腹血糖、血尿素氮、血肌酐、纤维蛋白原等。

1.3.3 卒中病情评估及分组: 于患者入院当天由神经内科医师使用美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评估 AIS 患者病情严重程度, 评分范围为 0 ~ 42 分, 分数越高, 神经受损越严重<sup>[10]</sup>。所有患者脑卒中后 6 个月时, 采用日常生活活动力量量表 (activities of daily living, ADL) 评估日常生活活动功能, 评分范围为 0 ~ 100 分, 分数越低, 患者日常生活活动能力越差<sup>[11]</sup>; 采用改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS) 评估神经功能恢复情况, 评分范围为 0 ~ 6 分, 分数越高, 患者神经功能恢复情况越差<sup>[12]</sup>; 采用汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 对所有 AIS 患者进行评分, 分为 PSD 组 ( $\geq 7$  分,  $n=68$ ) 和非 PSD (none PSD, NPSD) 组 ( $<7$  分,  $n=183$ )。

1.4 统计学分析 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布且方差齐性的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用两独立样

本  $t$  检验。计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。多因素 Logistic 回归分析影响 AIS 患者 PSD 发生的因素。受试者工作曲线分析血清 sTREM2, DKK-1 及两者联合对 AIS 患者 PSD 发生的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

表 1 两组血清 sTREM2, DKK-1 水平及临床指标比较 [ $n(\%)$ ,  $\bar{x} \pm s$ ]

类 别	NPSD 组 ( $n=183$ )	PSD 组 ( $n=68$ )	$t/\chi^2$	$P$
男性	97 (53.01)	48 (70.59)	5.408	0.020
年龄 (岁)	55.13 $\pm$ 4.64	60.86 $\pm$ 4.79	8.619	0.000
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	25.74 $\pm$ 3.71	25.46 $\pm$ 3.84	0.526	0.599
受教育年限 $\leq$ 9 年	128 (69.95)	42 (61.76)	1.307	0.253
精神疾病家族史	6 (3.28)	12 (17.65)	13.234	0.000
高血压史	137 (74.86)	57 (83.82)	1.952	0.162
糖尿病史	49 (26.78)	20 (29.41)	0.149	0.700
冠心病史	47 (25.68)	20 (29.41)	0.303	0.582
高脂血症史	62 (33.88)	37 (54.41)	7.532	0.006
发病部位 额顶叶	84 (45.90)	34 (50.00)		
颞枕叶	54 (29.51)	19 (27.94)	0.352	0.839
基底核和脑干	45 (24.59)	15 (22.06)		
总胆红素 ( $\mu\text{mol/L}$ )	12.24 $\pm$ 4.36	13.51 $\pm$ 5.20	1.943	0.053
总胆固醇 ( $\text{mmol/L}$ )	5.03 $\pm$ 2.06	5.71 $\pm$ 2.14	2.300	0.022
三酰甘油 ( $\text{mmol/L}$ )	1.70 $\pm$ 0.15	1.71 $\pm$ 0.14	0.478	0.633
高密度脂蛋白-胆固醇 ( $\text{mmol/L}$ )	1.60 $\pm$ 0.34	1.58 $\pm$ 0.41	0.391	0.696
低密度脂蛋白-胆固醇 ( $\text{mmol/L}$ )	2.74 $\pm$ 0.67	2.87 $\pm$ 0.71	1.344	0.180
空腹血糖 ( $\text{mmol/L}$ )	7.15 $\pm$ 2.06	7.67 $\pm$ 2.14	1.759	0.080
血肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	59.14 $\pm$ 7.68	60.40 $\pm$ 8.83	1.108	0.269
血尿素氮 ( $\text{mmol/L}$ )	17.54 $\pm$ 3.57	18.11 $\pm$ 3.39	1.139	0.256
血尿酸 ( $\mu\text{mol/L}$ )	334.19 $\pm$ 45.21	327.51 $\pm$ 39.75	1.074	0.284
纤维蛋白原 ( $\mu\text{g/L}$ )	2.94 $\pm$ 0.46	3.03 $\pm$ 0.52	1.329	0.185
sTREM2 ( $\text{ng/L}$ )	172.96 $\pm$ 32.55	312.79 $\pm$ 51.24	25.585	0.000
DKK-1 ( $\mu\text{g/L}$ )	3.01 $\pm$ 0.57	4.47 $\pm$ 0.62	17.607	0.000
NIHSS 评分	2.32 $\pm$ 0.71	2.95 $\pm$ 0.84	5.937	0.000
ADL 评分	94.58 $\pm$ 7.55	91.41 $\pm$ 7.23	2.990	0.003
mRS 评分	0.50 $\pm$ 0.17	2.23 $\pm$ 0.41	47.288	0.000

2.2 血清 sTREM2, DKK1 水平与各评分的相关性 PSD 组血清 sTREM2, DKK-1 水平与 NIHSS 评分 ( $r=0.657, 0.620, P=0.000$ ), mRS 评分 ( $r=0.669, 0.614, P=0.000$ ) 呈显著正相关, 与 ADL 评分呈显著负相关 ( $r=-0.712; -0.701$ , 均  $P=0.000$ )。

2.3 影响 AIS 患者 PSD 发生的因素 见表 2。以 AIS 患者是否发生 PSD 为因变量, 以血清 sTREM2, DKK-1 为自变量, 以性别、年龄、精神疾病家族史、高脂血症史、总胆固醇、NIHSS 评分、

2.1 两组血清 sTREM2, DKK-1 水平及临床指标比较 见表 1。PSD 组男性比例、年龄、精神疾病家族史、高脂血症史、总胆固醇、血清 sTREM2, DKK-1, NIHSS 评分及 mRS 评分高于 NPSD 组, ADL 评分低于 NPSD 组, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

mRS 评分和 ADL 评分为协变量, 多因素 Logistic 回归分析显示, 血清 sTREM2, DKK-1 是影响 AIS 患者 PSD 发生的独立危险因素。

2.4 血清 sTREM2, DKK-1 对 AIS 患者 PSD 发生的预测价值 见表 3, 图 1。血清 sTREM2, DKK-1 联合检测对 AIS 患者 PSD 发生预测的曲线下面积大于血清 sTREM2, DKK-1 单项指标, 差异具有统计学意义 ( $Z=3.864, 4.072$ , 均  $P < 0.05$ )。



表 2 多因素 Logistic 回归分析影响 AIS 患者 PSD 发生的因素						
变 量	$\beta$	SE	Wald	OR	95%CI	P
sTREM2	0.198	0.131	5.975	1.219	1.040 ~ 1.429	0.000
DKK-1	0.310	0.121	6.564	1.363	1.076 ~ 1.728	0.000

表 3 血清 sTREM2, DKK-1 及联合检测对 AIS 患者 PSD 发生的预测价值						
项 目	约登指数	截断值	敏感度	特异度	曲线下面积	95%CI
sTREM2	0.491	305.14 ng/L	0.788	0.703	0.823	0.760-0.869
DKK-1	0.362	4.31 $\mu$ g/L	0.780	0.582	0.801	0.743-0.851
两者联合	0.691	-	0.768	0.923	0.914	0.843-0.967

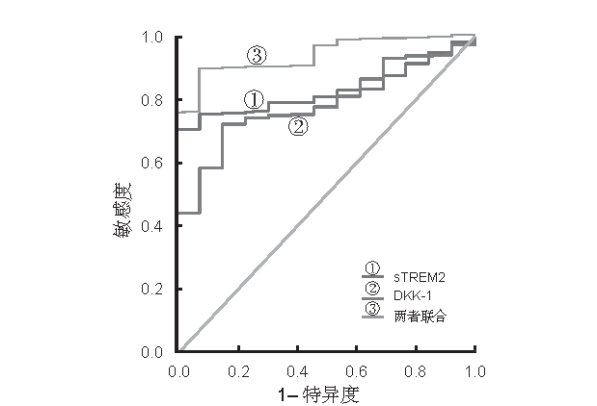


图 1 受试者工作曲线分析各指标对 AIS 患者 PSD 发生的预测价值

3 讨论

临床上，卒中后抑郁（PSD）患者主要表现为情绪低落、兴趣缺失、快感缺乏及焦虑等症状。PSD 多为轻中度抑郁，临床表现显著持久，影响急性缺血性脑卒中（AIS）患者的神经功能恢复，增加 AIS 的复发率及致死率<sup>[2]</sup>。目前 PSD 的诊断主要依据临床表现，缺乏可靠的生物学指标，难以及时发现及治疗<sup>[13]</sup>。PSD 疾病机制尚不清楚，目前认为与年龄、脑卒中严重程度及单胺类神经递质水平下降有关。深入研究 PSD 疾病病因及疾病机制，寻找能够评估 AIS 患者 PSD 发生的血清指标，有助于 PSD 早期干预治疗。

髓细胞表达触发受体 2(TREM2) 主要表达于脑小胶质细胞表面，蛋白水解裂解后形成可溶性 sTREM2，是小胶质细胞活化的生物标志物<sup>[14]</sup>。研究发现，在阿尔兹海默病、帕金森病等神经退行性疾病中，患者脑脊液中 sTREM2 水平升高，sTREM2 通过促进神经元凋亡及炎症微环境形成，增加认知障碍及痴呆发生的风险<sup>[4-5, 15]</sup>。本研究，PSD 组患者血清 sTREM2 升高，提示 sTREM2 升高参与 AIS 患者 PSD 的发生。有研究报道，大脑中动脉闭塞小鼠卒中模型中 sTREM2 的转录显著增加，在脑梗死区域周围的脑组织中，sTREM2 的表达与对照组相比升高四倍，sTREM2 能够通过受损

的血脑屏障进入外周血，导致血清 sTREM2 表达水平升高<sup>[16]</sup>。此外，sTREM2 能够激活脑梗死亚急性期小胶质细胞，促进白介素 1 $\beta$ ，肿瘤坏死因子  $\alpha$  等促炎细胞因子及趋化因子的分泌产生，加重脑组织炎症反应<sup>[16]</sup>。HISAYAMA 等<sup>[17]</sup> 研究报道，血清 sTREM2 水平升高能够显著增加血管性痴呆的发生风险。本研究中发现，血清 sTREM2 表达与患者 NIHSS 评分、mRS 评分均呈显著正相关，与 ADL 评分呈显著负相关，表明血清 sTREM2 水平能够反映患者神经功能损伤严重程度，sTREM2 水平越高，患者神经功能损伤越严重，日常生活活动能力较差。分析其原因，sTREM2 能够诱导患者 AIS 后的神经系统炎症反应，加重神经元的损伤，导致患者神经功能障碍。有研究报道，TREM2 能够通过激活小胶质细胞引起神经元溶酶体功能障碍、脂质及葡萄糖代谢失调，促进神经元突触丢失及神经元凋亡，降低星状胶质细胞的神经修复作用<sup>[18]</sup>。本研究中，sTREM2 升高是影响 AIS 患者 PSD 发生的独立危险因素，提示血清 sTREM2 是新的评估 AIS 患者 PSD 发生风险的血清标志物。研究发现，小胶质细胞过度激活及脑组织炎症反应加重，能引起大脑海马区可塑性发生变化，导致患者焦虑抑郁等行为学异常。

海马齿状回的颗粒下区是影响成人神经发生的最重要的区域之一，在抑郁症的发生发展中起着重要作用。Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路参与调节海马神经元的发生和正常功能的维持，该通路的异常与抑郁症的发生密切相关<sup>[19]</sup>。DKK-1 是经典 Wnt 信号通路中的抑制因子。有研究报道，AIS 患者存在 DKK-1 表达升高的现象，其水平升高可增加 PSD 的发生风险<sup>[20]</sup>。本研究表明，PSD 组患者血清 DKK-1 水平升高，提示 DKK-1 升高参与 AIS 患者 PSD 的发生。PSD 组患者血清 DKK-1 水平升高的原因可能是 AIS 后，脑梗死灶及血小板激活引起 DKK-1 释放增多，DKK-1 通过受损的血脑屏障进入外周血，引起血清 DKK-1 水平升高。而 DKK-1

的水平升高能够抑制  $\beta$ -连环蛋白的表达,诱导海马神经元的损伤,导致抑郁及学习认知功能损害的发生<sup>[21]</sup>。本研究中,血清 DKK-1 水平与 PSD 患者神经功能评分有关,提示血清 DKK-1 水平有助于反映 PSD 患者神经功能损伤严重程度。研究发现,DKK-1 水平升高能够促进循环促炎细胞因子的释放,诱导神经元凋亡,加重患者神经功能损伤<sup>[22]</sup>。有学者发现,脑卒中患者脑组织中 DKK-1 表达升高能抑制糖原合成酶激酶-3 $\beta$  丝氨酸 9 的磷酸化,加重海马神经元的氧化应激损伤,导致海马学习和记忆受损<sup>[8]</sup>。本研究中,血清 DKK-1 水平升高是影响 AIS 患者 PSD 发生的独立危险因素,提示 DKK-1 是一种新的血清生物标志物,有助于评估 AIS 患者 PSD 的发生风险。有学者报道,过表达 DKK-1 能够通过抑制 Wnt 通路,降低海马 CA1 区神经元的突触可塑性,引起神经突触功能障碍或功能丧失,导致患者焦虑和抑郁的发生及学习记忆功能障碍<sup>[23]</sup>。此外,DKK-1 表达升高还能够抑制血管内皮细胞的增殖和迁移,激活血管组织中基质金属蛋白酶 9 的表达,损伤血管壁组织,造成血脑屏障完整性丧失,大量促炎介质造成海马神经元损伤,导致 PSD 的发生<sup>[24]</sup>。本研究发现,血清 sTREM2, DKK-1 两者联合对 AIS 患者 PSD 的发生具有较高的诊断价值,其诊断的敏感度和特异度分别为 0.768, 0.923, 提示联合检测 AIS 患者血清 sTREM2, DKK-1 水平有助于评估 PSD 的发生风险,临床上针对高危 PSD 患者早期干预治疗,以提高患者的生存质量,促进神经功能的恢复。

综上所述,并发 PSD 的 AIS 患者血清 sTREM2, DKK-1 水平升高,两者表达与 NIHSS 评分、mRS 评分及 ADL 评分有关。血清 sTREM2, DKK-1 水平升高是 AIS 患者中 PSD 发生的独立危险因素,两者联合检测对 AIS 患者 PSD 的发生具有较高的预测价值。临床医师可根据 AIS 患者血清 sTREM2 和 DKK-1 水平对 AIS 患者 PSD 发生的风险进行分层,优化临床治疗方案,以减轻患者神经功能损伤程度,降低 PSD 发生风险,改善患者临床预后。此外,针对 sTREM2, DKK-1 为靶点的临床治疗能否有助于 AIS 患者 PSD 的治疗,值得今后进行深入研究。但本研究也存在一定的不足,本研究未能对 AIS 患者血清 sTREM2, DKK-1 水平动态变化进行检测,有待今后深入研究。

#### 参考文献:

[1] 吴琼,王晨冉,赵燕,等. 1990 ~ 2019 年中国卒中危险因素归因负担及变化趋势[J]. 中华疾病控制杂志, 2022, 26(1): 28-33, 79.  
WU Qiong, WANG Chenran, ZHAO Yan, et al. Attributable burden and change trend of stroke risk factors

in China from 1990 to 2019[J]. Chinese Journal of Disease Control & Prevention, 2022, 26(1): 28-33, 79.

[2] MEDEIROS G C, ROY D, KONTOS N, et al. Post-stroke depression: a 2020 updated review [J]. General Hospital Psychiatry, 2020, 66: 70-80.

[3] 杨洋,田蕊萍,张利侠,等. 血清白介素-2 水平表达与卒中后抑郁相关性的 Meta 分析[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(2): 79-84, 117.  
YANG Yang, TIAN Ruiping, ZHANG Lixia, et al. Meta analysis of the correlation between serum interleukin-2 expression and post-stroke depression[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(2): 79-84, 117.

[4] WILSON E N, SWAROVSKI M S, LINORTNER P, et al. Soluble TREM2 is elevated in Parkinson's disease subgroups with increased CSF tau[J]. Brain, 2020, 143(3): 932-943.

[5] DEMING Y, FILIPELLO F, CIGNARELLA F, et al. The MS4A gene cluster is a key modulator of soluble TREM2 and Alzheimer's disease risk[J]. Science Translational Medicine, 2019, 11(505): eaau2291.

[6] GERVOIS P, LAMBRICHTS I. The emerging role of triggering receptor expressed on myeloid cells 2 as a target for immunomodulation in ischemic stroke [J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 1668.

[7] HENDERSON J, PRYZBORSKI S, STRATTON R, et al. Wnt antagonist DKK-1 levels in systemic sclerosis are lower in skin but not in blood and are regulated by microRNA33a-3p[J]. Experimental Dermatology, 2021, 30(1): 162-168.

[8] HUI Jiaojie, ZHANG Jianping, PU Mengjia, et al. Modulation of GSK-3 $\beta$  /  $\beta$ -catenin signaling contributes to learning and memory impairment in a rat model of depression[J]. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2018, 21(9): 858-870.

[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. 中国急性脑卒中临床研究规范共识 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(4): 247-255.  
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese consensus statement of clinical research on acute stroke 2018[J]. Chinese Journal of Neurology, 2018, 51(4): 247-255.

[10] KWAH L K, DIONG J. National institutes of health stroke scale (NIHSS)[J]. Journal of Physiotherapy, 2014, 60(1): 61.

[11] MLINAC M E, FENG M C. Assessment of activities of daily living, Self-care, and independence[J]. Archives of Clinical Neuropsychology, 2016, 31(6): 506-516.

[12] BRODERICK J P, ADEOYE O, ELM J. Evolution of the modified rankin scale and its use in future stroke trials[J]. Stroke, 2017, 48(7): 2007-2012.

[13] HU Jingjie, WANG Liuyuan, FAN Kaili, et al. The association between systemic inflammatory markers and post-stroke depression: a prospective stroke cohort [J]. Clin Interv Aging, 2021, 16: 1231-1239.

[14] GISSLÉN M, HESLEGRAVE A, VELEVA E, et al. CSF concentrations of soluble TREM2 as a marker of microglial activation in HIV-1 infection[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019, 6(1): e512.

[15] QIN Chuan, ZHOU Luoqi, MA Xiaotong, et al.

- Dual functions of microglia in ischemic stroke[J]. Neuroscience Bulletin, 2019, 35(5): 921-933.
- [16] LU Yaling, ZHAO Yu, ZHANG Qi, et al. Soluble TREM2 is associated with death and cardiovascular events after acute ischemic stroke: an observational study from CATIS[J]. Journal of Neuroinflammation, 2022, 19(1): 88.
- [17] OHARA T, HATA J, TANAKA M, et al. Serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 as a biomarker for incident dementia: the hisayama study[J]. Annals of Neurology, 2019, 85(1): 47-58.
- [18] REIFSCHNEIDER A, ROBINSON S, VAN LENDERICH B, et al. Loss of TREM2 rescues hyperactivation of microglia, but not lysosomal deficits and neurotoxicity in models of progranulin deficiency[J]. EMBO Journal, 2022, 41(4): e109108.
- [19] DAI J, PAN J Y, LIAO N, et al. Influence of miR-155 on behaviors of depression mice through regulating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020, 24(3): 1398-1407.
- [20] MO Zhizhun, ZENG Zhongyi, LIU Yuxiang, et al. Activation of Wnt/beta-catenin signaling pathway as a promising therapeutic candidate for cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 914537.
- [21] ROY B, DUNBAR M, AGRAWAL J, et al. Amygdala-based altered miRNome and epigenetic contribution of miR-128-3p in conferring susceptibility to depression-like behavior via Wnt signaling[J]. The International Journal of Neuropsychopharmacology, 2020, 23(3): 165-177.
- [22] ZHU Zhengbao, GUO Daoxia, ZHONG Chongke, et al. Serum Dkk-1 (dickkopf-1) is a potential biomarker in the prediction of clinical outcomes among patients with acute ischemic stroke[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2019, 39(2): 285-293.
- [23] GALLI S, STANCHEVA S H, DUFOR T, et al. Striatal synapse degeneration and dysfunction are reversed by reactivation of Wnt signaling [J]. Front Synaptic Neurosci, 2021, 13: 670467.
- [24] JANG J, JUNG Y, KIM Y, et al. LPS-induced inflammatory response is suppressed by Wnt inhibitors, Dickkopf-1 and LGK974 [J]. Scientific Reports, 2017, 7:41612.
- 收稿日期: 2023-03-15  
修回日期: 2023-06-25

## (上接第58页)

- [16] 方建红, 张淑红, 徐敏, 等. MTHFR 基因多态性与血清叶酸水平对妊娠期糖尿病患者及其妊娠结局的影响 [J]. 中华妇幼临床医学杂志 (电子版), 2021, 17(3): 291-297.
- FANG Jianhong, ZHANG Shuhong, XU Min, et al. Effects of MTHFR gene polymorphism and serum folic acid level on pregnant women with gestational diabetes mellitus and their pregnancy outcomes [J]. Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology and Pediatrics(Electronic Edition), 2021, 17(3): 291-297.
- [17] 张燕, 王伟红, 郝万鹏. 乌鲁木齐汉族妇女亚甲基四氢叶酸还原酶基因变异与血清叶酸和同型半胱氨酸水平的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 98-100, 105.
- ZHANG Yan, WANG Weihong, HAO Wanpeng. Study on the correlation between the variation of methylenetetrahydrofolate reductase gene and folate and homocysteine in Urumqi han women [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5): 98-100, 105.
- [18] 邹卓群, 刘梅, 孙可可, 等. 体检人群同型半胱氨酸水平与心血管疾病的关系 [J]. 河北医药, 2018, 40(13): 2050-2053, 2057.
- ZOU Zhuoqun, LIU Mei, SUN Keke, et al. Correlation between homocysteine levels and cardiovascular diseases in physical examination population[J]. Hebei Medical Journal, 2018, 40(13): 2050-2053, 2057.
- [19] 谷雨明, 黄延芹, 徐云生. 不同糖调节状态胰岛素双相分泌的研究进展 [J]. 东南大学学报 (医学版), 2016, 35(4): 640-642.
- GU Yuming, HUANG Yanqin, XU Yunsheng. Research progress of biphasic insulin secretion in different glucose regulated states [J]. Journal of Southeast University(Medical Science Edition), 2016, 35(4): 640-642.
- [20] KAO K T, SABIN M A. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents[J]. Australian Family Physician, 2016, 45(6): 401-406.
- [21] 贺星星, 马晓静, 应令雯, 等. 新诊断标准下糖尿病前期人群胰岛  $\beta$  细胞功能和胰岛素敏感性的特点分析 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2018, 38(8): 940-947.
- HE Xingxing, MA Xiaojing, YING Lingwen, et al. Characteristic analysis of insulin secretion and sensitivity in pre-diabetes populations under new diagnostic criteria[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University(Medical Science), 2018, 38(8): 940-947.
- [22] 朱琳, 林延润, 杨发达, 等. PCOS 患者胰岛素释放试验峰值后移与胰岛素分泌总量及敏感性的特征分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(5): 154-158.
- ZHU Lin, LIN Yanrun, YANG Fada, et al. Analysis of the relationship between the peak shift of insulin release test and total insulin secretion and sensitivity in patients with PCOS[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(5): 154-158.
- [23] 田思敏, 唐明敏, 刘洋, 等. 2 型糖尿病胰岛素抵抗发生机制的研究进展 [J]. 新疆医科大学学报, 2015, 38(10): 1317-1320.
- TIAN Simin, TANG Mingmin, LIU Yang, et al. Advances in the pathogenesis of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus [J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2015, 38(10): 1317-1320.
- 收稿日期: 2023-05-19  
修回日期: 2023-06-21