

· 临床研究 ·

胰岛素抵抗对急性脑卒中患者卒中后抑郁发病的影响及预测价值

张爽¹, 田荣桑¹, 丁佳豪², 郝明霞², 章梦琦², 张冬森³, 苑杰^{4*}

(华北理工大学:¹临床医学院,²心理与精神卫生学院,³附属唐山工人医院神经内科,⁴精神卫生研究所,河北 唐山 063000)

【摘要】 目的 探讨胰岛素抵抗(IR)水平对卒中后抑郁(PSD)发病的影响及预测价值。**方法** 选择2021年10月至2022年9月华北理工大学附属唐山工人医院神经内科病房收治的242例急性脑卒中患者为研究对象。根据17项版本汉密尔顿抑郁(HAMD-17)量表评分将患者分为PSD组(69例)与卒中后非抑郁(non-PSD)组(173例),应用自行设计的问卷,收集患者临床资料。卒中状态评估量表应用美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)、Essen卒中风险评分量表(ESRS)及日常能力评估量表(Barthel指数)。实验室指标包括血脂、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血同型半胱氨酸(Hcy)、空腹血糖(FBG)及空腹胰岛素(Fins)。计算胰岛素抵抗的稳态模型评估指数(HOMA-IR)并以HOMA-IR值 P_{75} 将患者分为IR低水平组(182例)与IR高水平组(60例)。采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。根据数据类型,分别采用 t 检验、Mann-Whitney U 检验或 χ^2 检验进行组间比较。应用logistic回归分析IR对PSD的影响。构建受试者工作特征(ROC)曲线,评价IR对PSD的预测价值。**结果** 与non-PSD组患者相比,PSD组患者的体质指数、NHSS评分、总胆固醇、hs-CRP、Hcy、空腹Fins水平及HOMA-IR指数更高,Barthel指数更低,男性及有高血压和高脂血症病史者更易发生PSD,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素logistic回归分析结果显示,高脂血症病史($OR=3.52, 95\%CI\ 1.44\sim8.62; P<0.05$);NHSS评分($OR=1.12, 95\%CI\ 1.00\sim1.25; P<0.05$);hs-CRP($OR=1.11, 95\%CI\ 1.04\sim1.19; P<0.05$);Hcy($OR=1.07, 95\%CI\ 1.03\sim1.10; P<0.05$);HOMA-IR($OR=8.84, 95\%CI\ 3.86\sim20.22; P<0.05$)为PSD发生的危险因素。ROC曲线结果提示,引入HOMA-IR后,ROC曲线下面积为0.88($95\%CI\ 0.84\sim0.92$),灵敏度为81.2%,特异度为78.8%($P<0.001$)。**结论** IR是PSD的独立危险因素,入院时HOMA-IR高水平与PSD的风险增加相关。

【关键词】 卒中;抑郁;胰岛素抵抗;危险因素

【中图分类号】 R743.3

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.07.104

Effect of insulin resistance on incidence of post-stroke depression and its predictive value

Zhang Shuang¹, Tian Rongshen¹, Ding Jiahao², Hao Mingxia², Zhang Mengqi², Zhang Dongsen³, Yuan Jie^{4*}

(¹Clinical Medical School, ²School of Psychology and Mental Health, ³Department of Neurology, Affiliated Tangshan Worker's Hospital, ⁴Institute of Mental Health, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China)

【Abstract】 Objective To explore the impact of insulin resistance (IR) on the occurrence of post-stroke depression (PSD) and its predictive value. **Methods** A total of 242 patients with acute stroke admitted to Department of Neurology of Affiliated Tangshan Worker's Hospital from October 2021 to September 2022 were subjected in this study. Then according to Hamilton Depression Scale-17 (HAMD-17), they were divided into PSD group ($n=69$) and non-PSD group ($n=173$). A self-designed questionnaire was used to collect their clinical data. National Institutes of Health stroke scale (NHSS), Essen stroke risk score (ESRS), and daily ability assessment scale (Barthel index) were employed to evaluate the stroke status. Laboratory indicators, such as lipids, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), homocysteine (Hcy), fasting blood glucose (FBG) and fasting insulin (Fins) were collected. After homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) was calculated, the patients were divided into low-IR group ($n=182$) and high-IR group ($n=60$) with HOMA-IR value of P_{75} . SPSS statistics 26.0 was used for data analysis. Depending on data type, student's t test, Mann-Whitney U test or χ^2 -square test was performed for comparison between groups. Logistic regression analysis was applied to analyze the effect of IR on PSD. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive value of IR for PSD. **Results** Significantly higher body mass index, NHSS score, total cholesterol, hs-CRP, Hcy, Fins levels and HOMA-IR, and lower Barthel index were observed in the PSD group when compared with the non-PSD group. The patients of male, and history of hypertension and hyperlipidemia were prone to PSD ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that history of hyperlipidemia

收稿日期: 2022-11-24; 接受日期: 2023-01-28

基金项目: 河北省2020年度医学科学研究课题(20201216)

通信作者: 苑杰, E-mail: tsphjy@126.com

($OR=3.52$, 95% CI 1.44–8.62; $P<0.05$), NHISS score ($OR=1.12$, 95% CI 1.00–1.25; $P<0.05$), hs-CRP ($OR=1.11$, 95% CI 1.04–1.19; $P<0.05$), Hcy ($OR=1.07$, 95% CI 1.03–1.10; $P<0.05$) and HOMA-IR ($OR=8.84$, 95% CI 3.86–20.22; $P<0.05$) were risk factors for PSD. The ROC curve showed that after introduction of HOMA-IR, ROC area under the curve was 0.88 (95% CI 0.84–0.92), sensitivity was 81.2%, and specificity was 78.8% ($P<0.001$). **Conclusion** IR is an independent risk factor for PSD. High HOMA-IR level at admission is associated with an increased risk of PSD.

【Key words】 stroke; depression; insulin resistance; risk factors

This work was supported by the Medical Science Research Project of Hebei Province in 2020 (20201216).

Corresponding author: Yuan Jie, E-mail: tsphyj@126.com

卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD) 是卒中后常见的神经精神后遗症^[1], 是卒中后预后不良的主要预测因子^[2]。PSD 尚无明确病因, 但可以确定的是 PSD 的发生是多种因素协同作用的结果, 包括生物因素和心理社会因素^[2]。发病的危险因素包括年龄、性别、脑卒中类型和严重程度、病变部位、神经认知功能缺损程度等^[3]。胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是指体内的胰岛素敏感组织和细胞对葡萄糖摄取和利用的效能降低^[4]。近些年来, 研究发现抑郁症和其他严重的精神神经疾病通常与疾病相关的代谢变化有关, IR 就是这些代谢变化的核心^[5]。既往已有研究证实, 脂质代谢、超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 等生化指标会对 PSD 的发生产生影响^[6]。还有研究证实 IR 是血管疾病代谢紊乱的关键环节, 与心脑血管疾病发生相关^[7], IR 检测的金标准高胰岛素钳夹法过于繁琐, 胰岛素抵抗的稳态模型评估指数 (homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR) 是评估 IR 的可靠替代工具^[8,9]。有研究表明 IR 与冠状动脉疾病、心肌梗死、缺血性卒中和卒中小动脉闭塞亚型的风险有因果关系^[10]。非糖尿病老年人 IR 水平与缺血性卒中风险相关^[11], 但 IR 与 PSD 发病之间研究较少, 仅国外有相关研究^[12]。因此, 本研究旨在通过 HOMA-IR 分析 IR 水平对 PSD 发病的影响, 为 PSD 的防治提供新的线索。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2021 年 10 月至 2022 年 9 月华北理工大学附属唐山工人医院神经内科病房收治的急性脑卒中患者为研究对象。纳入标准: (1) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[13] 诊断标准, 经头颅 CT 或 MRI 确诊; (2) 年龄 ≥ 18 岁; (3) 病程 <1 周。排除标准: (1) 有精神疾病病史; (2) 入组前服用过心境稳定剂、抗精神病药或任何抗抑郁药物; (3) 由冠心病、高血压等其他血管危险因素所致的抑郁; (4) 所有其他因素导致中途退出或不能完成调查者。最终纳入 242 例患者, 入院后第 10~14 天经汉密尔顿抑郁量表-17 (Hamilton depression scale-17, HAMD-17) 测评, 评分 ≥ 8 分者为 PSD 组 (69 例), 评分 <8 分者

为卒中后非抑郁 (non post-stroke depression, non-PSD) 组 (173 例)。本研究经华北理工大学精神卫生研究所伦理委员会批准 (NCSTJW-2021-01), 所有患者均已签署知情同意书。

1.2 方法

(1) 一般资料收集。应用自行设计的统计学数据问卷, 收集患者的基本信息如性别、年龄、身高、体重、既往病史 (高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症)、个人史 (吸烟、饮酒)。(2) 量表测评。入院后 1 d 内完成美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health stroke scale, NHISS)、Essen 卒中风险评分量表 (Essen stroke risk score, ESRS) 与日常能力评估量表 (Barthel 指数), 评估患者神经功能状态、卒中风险分层和日常生活活动功能。入院后 10~14 d 完成 HAMD-17 量表, 评估患者抑郁情况, PSD 的诊断标准符合《精神障碍诊断与统计手册第五版》 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5, DSM-5)。(3) 实验室检查。入院后第 2 天采集清晨空腹静脉血, 通过酶法测定高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, TG) 水平; 通过葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素 (fasting insulin, Fins) 水平; 通过酶循环法测定 Hcy; 通过超敏胶乳增强免疫比浊法检测 hs-CRP 水平。

1.3 定义及诊断标准

(1) HOMA-IR: $HOMA-IR = \text{空腹 FBG} \times \text{空腹 Fins} / 22.5$, HOMA-IR 的最佳分界点尚未有统一标准, 大多建议使用 P_{75} 进行分界^[14], 本研究以 HOMA-IR 值 P_{75} 为分界值, 将患者分为 IR 低水平组 (≤ 3.50) 与 IR 高水平组 (>3.50)。(2) 高血压: 收缩压/舒张压 $\geq 140/90$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 或既往诊断为高血压, 目前正在服用降压药物者^[15]。(3) 糖尿病: 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 或既往诊断为糖尿病, 目前应用降糖药物或胰岛素者^[16]。(4) 冠心病: 诊断标准参照《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019)》^[17]。(5) 高脂血症:

诊断标准参照《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》^[18]。(6)体质质量指数(body mass index, BMI):BMI=体质质量(kg)/身高²(m²)^[19]。(7)吸烟为≥1支/d,持续1年以上。(8)饮酒为平均每日饮酒(酒精含量50%以上)≥100 ml,持续1年以上。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料使用中位数(四分位数间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析 PSD 发生的影响因素。将上述有统计学意义的自变量纳入多因素 logistic 回归模型,以是否发生 PSD 为因变量(赋值:non-PSD = 0, PSD = 1),控制分析过程中的混杂因素,采用逐步回归法的方式进入方程,筛选有意义的因素。采用 MedCalc 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,分析 IR 对 PSD 的预测价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PSD 组与 non-PSD 组患者基线资料比较

242 例患者中 PSD 组 69 例,non-PSD 组 173 例,PSD 的发病率为 28.5%。2 组患者比较,PSD 组 BMI 和 NHISS 评分高于 non-PSD 组;Barthel 指数低于 non-PSD 组;男性患者及有高血压和高脂血症病史者更易发生 PSD,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。2 组患者年龄、糖尿病史、冠心病史、吸烟史、饮酒史及 Essen 评分比较,差异无统计学意义(*P*>0.05;表 1)。

2.2 PSD 组与 non-PSD 组实验室指标比较

与 non-PSD 组患者比较,PSD 组患者 TC、

hs-CRP、Hcy、空腹 Fins 及 HOMA-IR 水平明显升高,差异有统计学意义(*P*<0.05);2 组患者 TG、HDL-C、LDL-C 及空腹 FBG 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05;表 2)。

2.3 PSD 发生的影响因素

以是否发生抑郁为因变量(赋值:non-PSD = 0, PSD = 1),通过单因素 logistic 回归分析,得到性别、高血压病史、高脂血症病史、BMI、Barthel 指数、NHISS 评分、TC、hs-CRP、Hcy、空腹 Fins 及 HOMA-IR 水平均有统计学意义(*P*<0.05)。控制分析过程中的混杂因素,进行多因素 logistic 回归分析,结果显示:高脂血症病史(*OR* = 3.52, 95% *CI* 1.44 ~ 8.62; *P*<0.05)、NHISS 评分(*OR* = 1.12, 95% *CI* 1.00 ~ 1.25; *P*<0.05)、hs-CRP(*OR* = 1.11, 95% *CI* 1.04 ~ 1.19; *P*<0.05)、Hcy(*OR* = 1.07, 95% *CI* 1.03 ~ 1.10; *P*<0.05)、HOMA-IR(*OR* = 8.84, 95% *CI* 3.86 ~ 20.22; *P*<0.05)为 PSD 发生的危险因素。最终得到的多因素 logistic 模型具有统计学意义(*P*<0.01)。该模型能够正确分类 83.4% 的研究对象。NHISS 评分、hs-CRP、Hcy、HOMA-IR 水平较高及存在高脂血症病史的患者发生 PSD 的可能性更高(表 3)。

2.4 ROC 曲线分析 IR 对 PSD 的预测价值

仅用 HOMA-IR 预测 PSD 的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.71(95% *CI* 0.65 ~ 0.77),将 HOMA-IR 引入到已建立的危险因素模型中,该风险模型因素包括性别、高血压病史、高脂血症病史、BMI 指数、Barthel 指数、NHISS 评分、TC、hs-CRP、Hcy, AUC 从 0.84(95% *CI* 0.79 ~ 0.89)增加到 0.88(95% *CI* 0.84 ~ 0.92),引入前灵敏度为 82.6%,特异度为 76.2%;引入后灵敏度为 81.2%,特异度为 78.8%(*P*<0.001),且引入 HOMA-IR 后的风险模型与引入前比较差异有统计学意义(*P*=0.04;图 1)。

表 1 PSD 组与 Non-PSD 组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between PSD group and Non-PSD group

Item	PSD group (<i>n</i> = 69)	non-PSD group (<i>n</i> = 173)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i> value
Gender[<i>n</i> (%)]			7.166	0.007
Male	54(78.3)	104(60.1)		
Female	15(21.7)	69(39.9)		
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	62.30±12.77	61.79±10.11	0.302	0.764
Previous medical history[<i>n</i> (%)]				
Hypertension	52(75.4)	99(57.2)	6.915	0.009
Diabetes mellitus	17(24.6)	47(27.2)	0.162	0.687
Coronary heart disease	10(14.5)	21(12.1)	0.245	0.621
Hypercholesterolemia	22(31.9)	22(12.7)	12.182	<0.001
Smoking[<i>n</i> (%)]	35(50.7)	76(43.9)	0.917	0.338
Alcohol drinking[<i>n</i> (%)]	31(44.9)	66(38.2)	0.943	0.331
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	26.30±2.88	25.25±3.32	2.296	0.023
Barthel index[$M(Q_1, Q_3)$]	50.00(30.00,75.00)	70.00(35.00,85.00)	-1.595	0.012
NHISS score[points, $M(Q_1, Q_3)$]	3.00(2.00,8.00)	3.00(1.00,5.00)	1.560	0.015
ESRS score[points, $M(Q_1, Q_3)$]	3.00(2.00,3.00)	2.00(1.00,3.00)	1.293	0.071

PSD: post-stroke depression; BMI: body mass index; NHISS: National Institute of Health stroke scale; ESRS: Essen stroke risk score.

表 2 PSD 组与 Non-PSD 组患者实验室指标比较

Table 2 Comparison of laboratory indicators between PSD group and Non-PSD group

Item	PSD group (n=69)	Non-PSD group (n=173)	t/Z	P value
TC[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	4. 91(3. 85,5. 88)	4. 75(4. 00,5. 44)	1. 365	0. 048
TG[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1. 40(1. 04,2. 06)	1. 35(1. 00,1. 78)	1. 323	0. 060
HDL-C[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1. 01(0. 87,1. 22)	1. 06(0. 86,1. 29)	-0. 577	0. 893
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	3. 07±0. 86	2. 86±0. 83	1. 742	0. 083
hs-CRP[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	4. 65(2. 55,9. 03)	1. 30(0. 89,3. 05)	3. 576	<0. 001
Hcy[μ mol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	18. 95(14. 90,34. 93)	14. 40(12. 50,17. 20)	2. 627	<0. 001
FBG[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$])	5. 86(5. 00,7. 32)	5. 39(4. 82,6. 72)	1. 332	0. 058
Fins[μ IU/ml, $M(Q_1, Q_3)$]	13. 03(8. 55,17. 70)	7. 73(5. 82,10. 48)	3. 290	<0. 001
HOMA-IR[$M(Q_1, Q_3)$]	3. 56(2. 43,4. 88)	2. 12(1. 38,2. 79)	3. 230	<0. 001

TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; Hcy: homocysteine; FBG: fasting blood glucose; Fins: fasting insulin; HOMA-IR: homeostasis model assessment-insulin resistance.

表 3 多因素 logistic 回归分析 PSD 发生的影响因素

Table 3 Multiple logistic regression analysis on influencing factors of PSD

Factor	Unadjusted		Multivariable-adjusted	
	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value
Gender				
Male	1			
Female	0. 68(0. 27-1. 70)	0. 409		
Hypertension	1. 59(0. 67-3. 76)	0. 294		
Hypercholesterolemia	3. 21(1. 25-8. 21)	0. 015	3. 52(1. 44-8. 62)	0. 006
BMI	1. 02(0. 91-1. 14)	0. 772		
Barthel index	1. 00(0. 98-1. 02)	0. 937		
NHIS score	1. 11(0. 96-1. 28)	0. 147	1. 12(1. 00-1. 25)	0. 042
TC	1. 06(0. 84-1. 33)	0. 623		
hs-CRP	1. 11(1. 03-1. 19)	0. 005	1. 11(1. 04-1. 19)	0. 003
Hcy	1. 06(1. 03-1. 10)	<0. 001	1. 07(1. 03-1. 10)	<0. 001
HOMA-IR				
Lower level($\leq 3. 50$)	1		1	
Higher level(>3. 50)	8. 12(3. 40-19. 44)	<0. 01	8. 84(3. 86-20. 22)	<0. 001

PSD: post-stroke depression; BMI: body mass index; NHIS: National Institute of Health stroke scale; TC:total cholesterol; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; Hcy: homocysteine; HOMA-IR: homeostasis model assessment-insulin resistance.

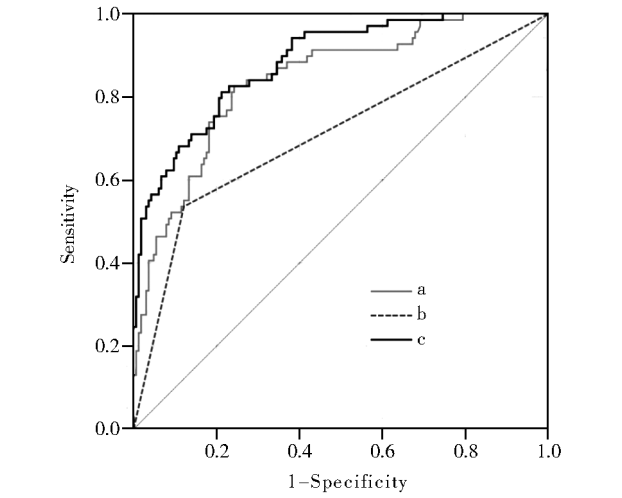


图 1 HOMA-IR 预测 PSD 的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of HOMA-IR in diagnosis of PSD
a: before introduction of HOMA-IR; b: HOMA-IR; c: after introduction of HOMA-IR. HOMA-IR: homeostasis model assessment-insulin resistance; PSD: post-stroke depression; ROC: receiver operating characteristic.

3 讨论

本研究中,单因素 logistic 回归分析结果显示,男性、存在高血压或高脂血症合并症患者发生 PSD 的风险更高;BMI、NHIS 评分、TC、hs-CRP、Hcy 升高会增加 PSD 发生的风险,与国外大部分研究结果相符^[20,21]。本研究中,空腹 Fins 及 HOMA-IR 升高也会增加发生 PSD 的风险。Barthel 指数升高会降低发生 PSD 的风险。

多因素 logistic 回归分析结果提示,高 NHIS 评分、hs-CRP、Hcy、HOMA-IR 及高脂血症病史的患者发生 PSD 的可能性更高。IR 不仅是糖尿病发病的基础,还会增加患者血管疾病及抑郁的发生风险,其发挥作用机制的假说主要包括炎症、高胰岛素血症、线粒体功能障碍等^[22]。腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)是作为调控能量稳态的重要激酶,活化的作用是促进分解代谢以减少合成代谢的过程,也就是

减少三磷酸腺苷(adenosine-triphosphate, ATP)消耗, 增加 ATP 合成的过程, 维持体内能量平衡。在 IR 条件下, AMPK 活性随着 AMPK 磷酸化状态和 AMPK 蛋白的减少而降低, 能量底物造成的线粒体超载导致线粒体功能障碍^[22,23]。近年来, 国内外学者均提出了卒中后抑郁的线粒体功能障碍假说^[24,25]。脑卒中患者由于脑组织血流减少致脑细胞缺血缺氧, 此时更容易受缺血引起的有氧代谢障碍的影响, 线粒体功能出现障碍, 继而供应大脑能量来源的 ATP 急剧下降。在抑郁患者的海马体等部分也发现了能量代谢的变化^[26]。因此, IR 增加 PSD 发生风险的机制可能与线粒体功能障碍有关。

综上, HOMA-IR 是 PSD 发生的独立危险因素, 入院时 HOMA-IR 高水平与 PSD 的风险增加相关, 且 HOMA-IR 对 PSD 的预测具有更准确的价值。

【参考文献】

- [1] 沙滔, 高丽丽, 张春红. 针灸治疗脑梗死后抑郁的临床研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2021, 42(12): 82-85. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-2349. 2021. 12. 022.
- [2] Das J, G K R. Post stroke depression; the sequelae of cerebral stroke[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2018, 90: 104-114. DOI: 10.1016/j. neubiorev. 2018. 04. 005.
- [3] Ormstad H, Aass HC, Amthor KF, *et al.* Serum levels of cytokines, glucose, and hemoglobin as possible predictors of poststroke depression, and association with poststroke fatigue[J]. Int J Neurol, 2012, 122(11): 682-690. DOI: 10.3109/00207454. 2012. 709892.
- [4] 李晨. 2型糖尿病抑郁焦虑共病与胰岛素抵抗及皮质醇的相关研究[D]. 长春: 吉林大学, 2018: 6-7.
- [5] Leonard BE, Wegener G. Inflammation, insulin resistance and neuroprogression in depression[J]. Acta Neuropsychiatr, 2020, 32(1): 1-9. DOI: 10.1017/neu. 2019. 17.
- [6] 苑杰, 路月英, 郭鑫, 等. 血清尿酸水平对急性缺血性脑卒中后抑郁的预测价值研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(16): 1974-1979. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-9572. 2018. 16. 014.
- [7] Helmink MAG, de Vries M, Visseren FLJ, *et al.* Insulin resistance and risk of vascular events, interventions and mortality in type 1 diabetes[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 185(6): 831-840. DOI: 10.1530/EJE-21-0636.
- [8] Sharma VR, Matta ST, Haymond MW, *et al.* Measuring insulin resistance in humans[J]. Horm Res Paediatr, 2020, 93(11-12): 577-588. DOI: 10.1159/000515462.
- [9] Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome[J]. Med Clin North Am, 2007, 91(6): 1063-1077, viii. DOI: 10.1016/j. mcna. 2007. 06. 012.
- [10] Chen W, Wang S, Lu W, *et al.* Causal associations of insulin resistance with coronary artery disease and ischemic stroke: a Mendelian randomization analysis[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(1): e001217. DOI: 10.1136/bmjdc-2020-001217.
- [11] Thacker EL, Psaty BM, McKnight B, *et al.* Fasting and post-glucose load measures of insulin resistance and risk of ischemic stroke in older adults[J]. Stroke, 2011, 42(12): 3347-3351.

DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.620773.

- [12] Qiu HC, Liu HZ, Li X, *et al.* Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident post-stroke depression in Chinese subjects from ischemic stroke[J]. J Affect Disord, 2018, 231: 1-7. DOI: 10.1016/j. jad. 2018. 01. 023.
- [13] 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. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1006-7876. 2018. 09. 004.
- [14] Radikova Z, Koska J, Huckova M, *et al.* Insulin sensitivity indices: a proposal of cut-off points for simple identification of insulin-resistant subjects[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2006, 114(5): 249-56. DOI: 10.1055/s-2006-924233.
- [15] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-5410. 2019. 01. 002.
- [16] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5): 482-548. DOI: 10.3760/cma. j. cn121383-20210825-08063.
- [17] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 766-783. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2019. 10. 003.
- [18] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-950. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-3614. 2016. 10. 001.
- [19] 中国超重肥胖医学营养治疗专家共识编写委员会. 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(9): 525-540. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2016. 09. 004.
- [20] Cheng LS, Tu WJ, Shen Y, *et al.* Combination of high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine predicts the post-stroke depression in patients with ischemic stroke[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(4): 2952-2958. DOI: 10.1007/s12035-017-0549-8.
- [21] Yang RR, Lu BC, Li T, *et al.* The relationship between high-sensitivity C-reactive protein at admission and post stroke depression: a 6-month follow-up study[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2016, 31(3): 231-239. DOI: 10.1002/gps. 4315.
- [22] Ye J. Mechanism of insulin resistance in obesity: a role of ATP[J]. Front Med, 2021, 15(3): 372-382. DOI: 10.1007/s11684-021-0862-5.
- [23] Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(10): 165838. DOI: 10.1016/j. bbadis. 2020. 165838.
- [24] 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.
- [25] 丁志敏, 苏凯奇, 高静, 等. 线粒体功能障碍与脑卒中后抑郁的关系研究进展[J]. 中国全科医学, 2022, 25(12): 1528-1532. DOI: 10.12114/j. issn. 1007-9572. 2021. 02. 099.
- [26] Harper DG, Jensen JE, Ravichandran C, *et al.* Tissue type-specific bioenergetic abnormalities in adults with major depression[J]. Neuropsychopharmacology, 2017, 42(4): 876-885. DOI: 10.1038/npp. 2016. 180.