

分类号:

密 级: 公开

学 号: 20172114128

单位代码: 10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



非致残性缺血性卒中后疲劳 与血浆 3-MST、H₂S 的相关性研究

学 位 申 请 人	成 瑜
指 导 教 师	王宏教授
申 请 学 位 级 别	临床医学专业硕士
专 业 名 称	康复医学与理疗学
研 究 方 向	脑血管疾病康复
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2020年6月

分类号：

密 级：公开

学 号：20172114128

单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



非致残性缺血性卒中后疲劳 与血浆 3-MST、H₂S 的相关性研究

学 位 申 请 人	成 瑜
指 导 教 师	王宏教授
申 请 学 位 级 别	临床医学专业硕士
专 业 名 称	康复医学与理疗学
研 究 方 向	脑血管疾病康复
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2020 年 6 月

**The study on the correlation between PSF in patients with
non-disabling ischemic stroke and 3-MST、 H₂S in plasma**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Medicine

By

Cheng Yu

(Rehabilitation Medicine & Physical Therapy)

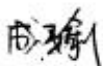
Dissertation Supervisor: prof. Wang Hong

June, 2020

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

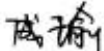
本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名： 

时间：2020年6月7日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名： 

时间：2020年6月7日

导师签名：



时间：2020年6月7日

中文摘要

目的 探讨非致残性缺血性卒中患者的卒中后疲劳（Post-stroke fatigue, PSF）与血浆 3-巯基丙酮酸硫基转移酶(3-Mercaptopyruvate sulfur transferase, 3-MST)、硫化氢(Hydrogen sulfide, H₂S)水平之间的关系。

方法 选取 2018 年 10 月至 2019 年 5 月在石河子大学医学院第一附属医院神经内科住院的非致残性缺血性脑卒中患者 120 例,依照疲劳严重度量表(Fatigue Severity Scale, FSS)、采用汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)对所有患者进行评估,分为卒中后疲劳组和卒中后非疲劳组,收集所有研究对象的基本资料,病例组于入院后次日留取空腹静脉血,以及选取同期在我院体检的 40 例健康人作为对照组。分别采用酶联免疫吸附法(Enzyme linked immunology sorbent assay, ELISA)测定血浆中 3-MST 水平、微量法测定 H₂S 含量并采集实验室检查结果,比较三组血浆中 3-MST、H₂S 含量的差异以及各生物学指标的变化,分析与 PSF 的相关性。

结果 1. 卒中后疲劳组血浆 3-MST 水平(3.32±0.58 ng/mL)明显低于卒中后非疲劳组(3.59±0.76 ng/mL)及对照组(4.66±1.04 ng/mL), $P < 0.01$, 差异有统计学意义; 2. 卒中后疲劳组血浆 H₂S 水平(8.09±3.45 umol/L)明显低于卒中后非疲劳组(11.98±3.42 umol/L)及对照组(17.79±1.69 umol/L), $P < 0.01$, 差异有统计学意义; 3. 卒中后疲劳组血浆高密度脂蛋白水平(1.14±0.24 mmol/L)明显低于卒中后非疲劳组(1.28±0.24 mmol/L)及对照组(1.20±0.19 mmol/L), $P < 0.01$, 差异有统计学意义; 4. 卒中后疲劳组血浆总胆固醇水平(4.31±0.55 mmol/L)明显高于卒中后非疲劳组(3.75±0.63 mmol/L)及对照组(3.67±0.73 mmol/L), $P < 0.01$, 差异有统计学意义; 5. 卒中后疲劳组抑郁评分(13.26±6.47)明显高于卒中后非疲劳组(5.97±4.81), $P < 0.01$, 差异有统计学意义; 6. 卒中后疲劳的二元 Logistic 回归分析示: 血浆中 H₂S、高密度脂蛋白与卒中后疲劳负相关(OR=0.753, 0.049, $P < 0.05$); 总胆固醇、抑郁评分与卒中后疲劳正相关(OR=2.496, 1.180, $P < 0.05$), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

结论 1、非致残性缺血性卒中后疲劳的患者血浆中 3-MST、H₂S 水平低于卒中后非疲劳患者及对照组人群; 2、非致残性缺血性卒中后疲劳的患者血浆中总胆固醇水平高于卒中后非疲劳患者及对照组人群; 3、非致残性缺血性卒中后疲劳的患者抑郁评分高于卒中后非疲劳患者; 4、H₂S、高密度脂蛋白与卒中后疲劳呈负相关; 5、总胆固醇、抑郁评分与卒中后疲劳呈正相关。

关键词 非致残性缺血性卒中后疲劳; 3-MST; H₂S; 抑郁; 总胆固醇;

Abstract

Objective: To discuss the relativity between 3-MST、H₂S in plasma and post-stroke fatigue (PSF) in patients with non-disabling ischemic stroke.

Methods: From October 2018 to May 2019, 120 patients with non-disabling ischemic stroke who were hospitalized in the Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Shihezi University Medical College were selected as the case group. All patients were assessed according to Fatigue Severity Scale (FSS)、Hamilton anxiety Scale (HAMA) and Hamilton Depression Scale (HAMD), and were divided into post-stroke fatigue group and non-fatigue group. Collect the basic information of all the subjects, fasting venous blood was collected from the case group on the second day after admission, and 40 healthy patients who came to the hospital for physical examination during the same period were used as the control group. Enzyme linked immunology sorbent assay (ELISA) was used to determine the level of 3-MST in plasma and the content of H₂S by microassay, and collect laboratory results. The differences of 3-MST and H₂S in plasma and the changes of each bioindicator were compared among the three groups, and the risk factors associated with PSF were analyzed.

Results: (1) The 3-MST level in plasma (3.32 ± 0.58 ng/mL) in the post-stroke fatigue group was significantly lower than that in the non-fatigue group (3.59 ± 0.76 ng/mL) and the control group (4.66 ± 1.04 ng/mL) ($P<0.01$), and the difference was statistically significant. (2) The H₂S level in plasma (8.09 ± 3.45 umol/L) in the post-stroke fatigue group was significantly lower than that in the non-fatigue group (11.98 ± 3.42 umol/L) and the control group (17.79 ± 1.69 umol/L) ($P<0.01$), with statistically significant differences. (3) The high density lipoprotein level in plasma (1.14 ± 0.24 mmol/L) in the post-stroke fatigue group was significantly lower than that in the non-fatigue group (1.28 ± 0.24 mmol/L) and the control group (1.20 ± 0.19 mmol/L) ($P<0.01$), and the difference was statistically significant. (4) The total cholesterol level in plasma (4.31 ± 0.55 mmol/L) in the post-stroke fatigue group was significantly higher than that in the non-fatigue group (3.75 ± 0.63 mmol/L) and the control group (3.67 ± 0.73 mmol/L) ($P<0.01$), with statistically significant differences. (5) The depression score (13.26 ± 6.47) in the post-stroke fatigue group was significantly higher than that in the non-fatigue group (5.97 ± 4.81) ($P<0.01$), with statistically significant differences. (6) Logistic regression results showed that the H₂S and HDL in plasma were negatively related with PSF (OR=0.753, 0.049, $P<0.05$); Total cholesterol and depression were positively related with PSF (OR=2.496, 1.180, $P<0.05$).

Conclusions: 1. Plasma levels of 3-MST、H₂S in the post-fatigue group of patients with non-disabling ischemic stroke were lower than those in the non-stroke fatigue group and the control group. 2. TC in the post-fatigue group of patients with non-disabling ischemic stroke

were higher than those in the non-stroke fatigue group and the control group. 3. The depression scores in the post-fatigue group of patients with non-disabling ischemic stroke were higher than those in the non-stroke fatigue group.4. H₂S and HDL were negatively related with PSF. 5. Total cholesterol and depression were positively related with PSF.

Key words: Non-disabling Ischemic post-stroke fatigue; H₂S; 3-MST; Depression; Total cholesterol.

目 录

中文摘要.....	I
Abstract.....	II
目 录.....	IV
中英文缩略词对照表.....	VI
前 言.....	1
材料与方法.....	3
1. 研究对象.....	3
1.1 纳入标准.....	3
1.2 排除标准.....	3
2. 研究方法.....	3
2.1 收集资料.....	3
2.2 量表说明.....	4
2.3 血浆中 3-MST、H ₂ S 浓度的测定.....	4
2.4 统计学方法.....	7
2.5 技术路线图.....	8
结 果.....	9
1.研究对象的基本资料.....	9
1.1 卒中后非疲劳组、卒中后疲劳组、对照组一般资料比较.....	9
1.2 卒中后非疲劳组、卒中后疲劳组、对照组 3-MST、H ₂ S 及血液指标比较.....	10
1.3 卒中后非疲劳组与疲劳组各因素比较.....	11
2.卒中后疲劳多因素相关性分析.....	12
3.卒中后疲劳组的疲劳评分与 NIHSS 评分、抑郁的关系.....	13
讨 论.....	14
1.PSF 的相关因素.....	14
2. PSF 与 TC、HDL 的关系.....	15
3. PSF 与 NIHSS 的关系.....	15

4. PSF 与焦虑、抑郁的关系.....	15
5. PSF 与血浆中 3-MST、H ₂ S 的关系.....	16
6.不足与展望.....	16
结 论.....	17
参 考 文 献.....	18
文献综述.....	23
缺血性卒中后疲劳的相关因素分析.....	23
1. 脑卒中后疲劳的概念及评估.....	24
1.1 脑卒中后疲劳概念的演变.....	24
1.2 脑卒中后疲劳的评估.....	24
2. 缺血性卒中后疲劳的相关因素.....	24
2.1 年龄与性别.....	24
2.2 自身存在的基础情况.....	25
2.3 抑郁、焦虑情绪障碍.....	25
2.4 缺血性卒中后疲劳与生化指标、3-MST 、H ₂ S 的关系.....	25
3.结语展望.....	27
参 考 文 献.....	28
附 录.....	31
致 谢.....	32
作 者 简 介.....	33
导师评阅表.....	34

中英文缩略词对照表

英文缩写	英文全称	中文全称
BFI	Brief Fatigue Index	简要疲劳指数
BU	Blood Urea	血尿素
CBS	Cystathionine β -synthase	胱硫醚 β 合成酶
CSE	Cystathionine- γ -lyase	胱硫醚- γ -裂解酶
CIS	Checklist of individual strength	个人强度目录
CI	Confidence Interval	置信区间
ELISA	Enzyme linked immunology sorbent assay	酶联免疫检测法
FAS	Fatigue Assessment Scale	疲劳评价量表
FT ₃	Free Triiodothyronine	游离三碘甲状腺原氨酸
FT ₄	Free Tetraiodothyronine	游离四碘甲状腺原氨酸
FSS	Fatigue Severity Scale	疲劳严重程度量表
FIS	Fatigue Impact Scale	疲劳影响量表
FPG	Fasting Plasma Glucose	空腹血清葡萄糖
HAMA	Hamilton Anxiety Scale	汉密尔顿焦虑量表
HAMD	Hamilton Depression Scale	汉密尔顿抑郁量表
HB	Hemoglobin	血红蛋白
HCY	Homocysteine	同型半胱氨酸
HDL	High Density Lipoprotein	高密度脂蛋白
H ₂ O ₂	Hydrogen peroxide	过氧化氢
HRP	Horseradish Peroxidase	辣根过氧化物酶
H ₂ S	Hydrogen Sulfide	硫化氢
LDH	Lactic Dehydrogenase	乳酸脱氢酶
LDL	Low density lipoprotein	低密度脂蛋白

MFSI-20	Multidimensional- fatigue Symptom Inventory	多维疲劳症状量表
MRS	Modified Rankin Scale	改良 Rankin 修订量表
3-MST	3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase	3 巯基丙酮酸硫基转移酶
NICE	Non-disabling Ischemic Cerebrovascular Events	非致残性缺血性脑血管疾病
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale	美国国立卫生研究院卒中量表
OD	Optical Density	透光率
OR	Odds Ratio	比值比
PSF	Post-stroke Fatigue	卒中后疲劳
PSD	Post-stroke Depression	卒中后抑郁
ROS	Reactive Oxygen Species	活性氧
SCR	Serum Creatinine	肌酐
TG	Triglyceride	甘油三酯
TC	Total Cholesterol	总胆固醇
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	促甲状腺激素
UA	Uric Acid	尿酸

前 言

目前随着我国经济的发展,生活水平方式的改变以及人口老龄化进程的加重,脑卒中已然成为人类疾病致死的重要原因之一,也是慢性残疾的主要原因,临床包括出血性与缺血性。缺血性卒中根据疾病后果分致残性与非致残性两种^[1]。近些年,非致残性缺血性脑血管疾病(non-disabling ischemic cerebrovascular events, NICE)逐渐引起人们关注,这是我国学者在国际上提出的一个新的分类概念^[2],它包含了短暂性脑缺血发作(Transient ischemic attack, TIA)、轻型缺血性卒中(NIHSS≤5)及迅速缓解无残疾三大类^[3]。轻型缺血性卒中患者可能会有轻微症状,但发病后神经功能不会残留明显的缺损,也不影响日常生活、工作能力^[1]。

非致残性缺血性卒中对患者产生的临床影响较轻,易被患者及家属忽视,此类患者虽然病症轻微,但再次卒中的风险率高^[4],并且也有研究认为非致残性缺血性卒中复发后的病人通常会合并认知障碍^[5]。研究证明出现轻度认知障碍的患者往往是因为合并了疲劳,出现了思维迟缓、注意力易分散,进而影响患者进行正常生活^[6]。随着人们对卒中后各种并发症的深入研究,疲劳感逐渐备受重视。疲劳在生活中是一种肢体软弱、无力的普遍感受。卒中后患者常出现难以缓解的病理性疲劳感,影响患者工作,甚至不能自主进行日常生活,我们称为卒中后疲劳(Post-stroke fatigue, PSF)。Leegaard 于 1983 年首先发现卒中病人存在疲劳感,此后 De Groot^[7]于 2003 年提出 PSF 的诊断标准,近年来逐渐被人们熟知。对于非致残性缺血性卒中的研究方向更多的是其复发后的危害性及复发后应对措施,很少有研究者提出这部分轻型卒中后患者是否也同样存在被人忽视的病理性疲劳,并且这种疲劳的出现是否又和某种生物学指标相关呢?所以本课题旨在探讨与 PSF 产生的相关生物学因子及其他因素。PSF 发病率高,通常在 25%-85%之间^[8],而且会干扰患者康复过程并损害其功能恢复,还可能间接影响患者的心理状况和生活质量,也与患者的预后和死亡率密切相关。但目前尚未明确识别 PSF 的具体方法,临床症状不典型,卒中后患者的疲劳仍未得到足够的重视,其应对也变得困难。

PSF 区别于典型的疲倦,因为它不会总是随着休息而改善。Lynch 等人^[9]认为住院患者在卒中后近乎每天都感受着疲劳,因为疲劳而难以参加日常活动,需要更多的休息。患者会普遍表现为疲乏、倦怠、无精打采、睡眠时间增多、无法抗拒的疲倦、缺乏从事日常生活的力气,与情绪低落、无力感不同,休息与放松等方式均不能使其缓解。疲劳的评估工具包括疲劳严重程度量表(Fatigue severity scale, FSS)、多维疲劳症状量表(multidimensional- fatigue symptom inventory, MFSI-20)以及简要疲劳指数(Brief Fatigue Index, BFI)等多种量表,但通过对这些量表的综合评估,普遍认为 FSS 更简单易懂、效度高,便于临床使用^[10-11]。

PSF 会影响 50%的幸存者,在急性卒中后可能与日常活动有关^[12],这种状况对患者的康复、神经功能恢复以及工作均带来负面影响^[13-15],并且显著影响患者的远期预后^[16]。Wei C 等^[17]研究发现在卒中早期疲劳可能是其后期仍存在的预测因子,而非致残性缺血

性卒中急性期时往往因为发病者症状轻微,可能患者没有意识到这种疲劳感是一种病理性的疲劳,并会长期存在。但是早期恰恰是患者功能恢复的黄金时期,如因为疲劳而影响早期进行功能活动,后期会出现多种并发症,因此研究 PSF 发生的相关因素尤为重要。

目前,PSF 的机制虽不清楚,但是有些因素被认为是与疲劳有关的,比如人口学因素、高血压、糖尿病等慢性疾病。Nadarajah M 等人^[18]提出 PSF 的发生与患者卒中后出现的心理疾病相关,尤其是卒中后抑郁(Post-stroke depression, PSD)、焦虑,并且有效的心理干预可能对减轻病人的疲劳感有很大作用。梁志等人^[19]认为 PSF 与抑郁相关,并且疲劳和抑郁可同时出现在卒中患者中,同时疲劳又独立于卒中后的抑郁症状而单独存在,但都未对 PSF 的病理生理机制详细论述。有人提出缺血性卒中急性期,脑组织缺血缺氧发生氧化应激等反应,体内抗氧化系统紊乱,活性氧(Reactive Oxygen Species,ROS)含量不均衡导致疲劳的产生,致使 PSF 发病率上升^[20],所以急性期卒中后疲劳的产生可能与氧化应激相关。

H₂S 是一种强效抗氧化剂,具有神经调节及保护作用,最近各种研究结果发现 H₂S 参与了机体的病理生理学机制,因此人们便对这种小分子的理解开始改变。H₂S 作为继一氧化碳(CO)和一氧化氮(NO)之后的第三种气体递质和神经调节剂,在维持神经系统的稳定中发挥着重大的调节作用,并且内源性 H₂S 水平和转硫途径的紊乱还与卒中有关。它在体内通过抗氧化等机制改善脑部缺血缺氧,保护神经细胞免受损害及凋亡^[21]。2013 年 Hourihan J M 通过实验证明 H₂S 还可以通过激活某种特异因子从而调控抗氧化基因来保护细胞免遭氧化应激损伤^[22]。Qu K^[23]也认为 H₂S 可能是一种神经调节剂以及细胞内的信使,因为在神经元中,H₂S 可能通过激活 NMDA 受体来增强长期电位,调节氧化还原状态,通过清除自由基和反应性物质来抑制氧化损伤从而减轻脑组织损害。

目前已知生物体内 H₂S 主要通过 3-巯基丙酮酸硫基转移酶(3-mercaptopyruvate sulfur transferase 3-MST)作用底物 L-半胱氨酸进而生成 H₂S,而 3-MST 又被报道主要表达在血管内皮细胞、星形胶质细胞和神经元中^[24],并且存于神经细胞线粒体内,是调控中枢系统生成 H₂S 的最主要的酶。Shibuya 等人^[25]的早期研究工作证实了大约 9/10 的 H₂S 的产生与 3-MST/H₂S 催化途径有关。3-MST 介导的 H₂S 的产生可能在 TIA 早期脑屏障的破坏中起重要作用^[26]。缺血性脑卒中后神经细胞缺血坏死,产生氧化反应从而降低 3-MST 的活性,对 3-MST/H₂S 代谢途径产生影响,导致 3-MST 活性丧失和 H₂S 浓度下降^[27]。此外有课题组通过实验也表明缺血性卒中病人体内中 H₂S、3-MST 浓度较正常水平均降低,并且与缺血缺氧后引起氧化应激级联损害等反应相关,缺血性卒中早期 PSF 发病率高,同样与早期脑缺血缺氧、氧化反应导致疲劳状态的疾病模式有关^[28]。孙洪兆等人也通过动物实验证明 H₂S 可通过抗氧化作用从而减轻蟾蜍肌肉的疲劳感^[29]。所以 PSF 的产生可能与 3-MST、H₂S 的含量变化有一定关系,然而与之相关的研究较少。

本研究旨在通过测定非致残性缺血性卒中患者血浆中 3-MST、H₂S 的水平,探讨 PSF 与两因子的相关性,分析 PSF 在非致残性缺血性卒中的发病率及发生的相关因素,为临床医护工作者及研究人员在对其进行描述和评估时提供更为可靠的理论依据。

材料与方法

1. 研究对象

选取 2018 年 10 月至 2019 年 5 月在石河子大学医学院第一附属医院神经内科住院的 120 例缺血性脑卒中患者为病例组，依照疲劳严重度量表 FSS 分为卒中后疲劳组和非疲劳组，选取同期在我院体检的 40 例健康人为对照组，收集所有研究对象的基本资料。

1.1 纳入标准

1.1.1 病例组：

①依照 2012 年缺血性脑卒中诊断和诊疗质量控制行业制定的标准^[30]选取病例组，并经头颅核磁或 CT 证实，首次卒中并且发病时间在 2 周以内；PSF 的评估：患者近乎每天感觉严重疲倦、乏力、精力不足，持续时间久不能依靠睡眠及休息减轻的疲劳感，影响患者的日常生活^[31]。本课题研究综合有关文献最终采纳 FSS 评估量表，其分值与疲劳度成正比，得分越高则说明疲劳越严重，FSS 总分 ≥ 4 分诊断为疲劳，FSS 总分 < 4 分为非疲劳，以此分为疲劳组与非疲劳组；

② NIHSS 评分 ≤ 5 分；

③ 改良 Rankin 修订量表 (Modified Rankin Scale, MRS) < 2 分；

④ 年龄在 18-80 岁之间；

⑤ 患者和/或其家属知情同意。

1.1.2 对照组

①年龄在 18-80 岁之间；

②既往无脑卒中病史；

③近 3 个月无持续性的疲劳感。

1.2 排除标准

①患有认知障碍不能配合完成可信量表调查的；

②严重慢性消耗性疾病（心肺功能不全、自身免疫性疾病、癌症）；

③神经变性疾病（阿尔兹海默病、帕金森病等）疲劳高发病；

④严重精神疾病史（精神分裂症、抑郁症等）；

⑤不同意接受量表调查者。

2. 研究方法

2.1 收集资料

依照纳入与排除标准留取所有入组者的一般资料，包括基本信息以及个人史、既往史等信息，入院后次日抽取空腹静脉血标本待测，记录所有研究对象血液实验室检查结果，如高密度脂蛋白、总胆固醇、同型半胱氨酸、血红蛋白、甲状腺激素三项等指标，病例组完成 NIHSS、FSS、HAMA、HAMD 的评定，依据 FSS 标准分为卒中后疲劳组及卒中后非疲劳组。

2.2 量表说明

(1)美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 全世界用来评估卒中临床严重程度最常用的量表。其总分是 42 分, 分值与神经功能受害程度呈正比。0-1 分代表神经功能正常或着几乎正常; 2-4 分我们称之为轻度卒中又或者是小卒中; 5-15 分表示中度卒中; 而 16-20 分是中重度卒中; 21-42 分则最严重, 患者预后最差, 属于重度卒中; 本课题研究的卒中患者属于非致残性缺血性卒中, 即选取 NIHSS 评分 ≤ 5 的轻中度患者, 以排除严重神经损伤带来的偏差。

(2)疲劳严重度量表 (Fatigue Severity Scale, FSS) PSF 比较常见, 需要通过心理计量学工具进行评估, 一项横断面研究证明 FSS 具有良好的心理测量特性, 表明其可作为诊断为中风患者疲劳严重程度的评估工具^[32]。该量表分 9 项, 每项均是从 1 分 (非常不同意) 上升到 7 分 (非常同意), 最终每一项得分的总分求取平均值, 这个平均分即为 FSS 的总分, 本研究将 FSS 总分 ≥ 4 分为卒中后疲劳组, FSS 总分 < 4 分为卒中后非疲劳组, 分值和疲劳度正相关。

(3)汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Anxiety Scale, HAMA) 是评定焦虑程度最广泛使用的措施之一^[33], 该表包括 14 个条目, 按照 5 级 4 分法可分为 0 分无症状; 1 分轻度; 2 分中等; 3 分重度; 4 分极重度。最终结果评价: 总分 29 分及以上可能有严重焦虑; 大于等于 21 分肯定有明显焦虑; 大于等于 14 分肯定有焦虑; 大于等于 7 分可能有焦虑; 如小于 7 分便没有焦虑症状。本课题中分组 29 分及以上为重度焦虑患者, 14-28 分为轻中度焦虑患者。

(4)汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Scale, HAMD) 是衡量抑郁水平的黄金标准^[34]。本课题中采用 24 项目的版本, 同样是 5 级评分法, 分级标准界定为: 0 分为无症状; 1 分为轻度; 2 分中等程度; 3 分重度; 4 分极重度。结果评价: 总分超过 35 分严重抑郁; 大于等于 20 分肯定有抑郁; 8 分及 8 分以上可能有抑郁; 小于 8 分便没有抑郁症状。本课题中分组 35 分及以上为重度抑郁患者, 20-34 分为轻中度抑郁患者。

(5)改良 Modified Rankin Scale(MRS)评分量表用来评估患者神经功能恢复情况, 根据症状及生活自理分为从完全无症状的 0 分到严重残障的 5 分共 6 个等级。0~1 分是患者没有症状或没有明显残障; 2 分及 2 分以上表示患者存在不同程度的残障, 分数越高残障程度越严重。本课题选取 MRS < 2 分的患者, 排除残障对患者日常生活的影响因素。

2.3 血浆中 3-MST、H₂S 浓度的测定

2.3.1 3-MST、H₂S 样本采集及处理

病例组患者于入院后次日抽取空腹静脉血 5mL, 对照组体检时抽取空腹静脉血 5mL, 所有血样本于离心机中以 3000r/min 的速度离心 10min, 提取上清液, 标记后置于-80℃冰箱中保存待测。采用 ELISA 测定血浆 3-MST、化学微量法测定血浆中 H₂S 浓度。

2.3.2 仪器及设备

3-MST 及 H₂S 试剂盒均由上海研谨科技有限公司提供, 保质期为 3 个月, 置于 4℃冰箱保存待用。

实验仪器	生厂商
-80℃冰箱	日本 sony 公司
4℃冰箱	中国 Haier 公司
蒸汽灭菌器	江阴滨江医疗设备厂
37℃恒温水浴箱	上海跃进医疗器械厂
酶标仪	芬兰 Thermo 公司
离心机	上海安亭科学仪器厂
漩涡混匀器	XW-80A 上海青浦沪西仪器厂
水浴箱 YX 数显恒温水	山东湮成制造厂
聚丙烯样品管	上海生工生物工程有限公司
TIP 头	上海生工生物工程有限公司
一次性吸管	上海生工生物工程有限公司
移液枪	德国 Eppendorf
96 孔板	上海研谨生物科技有限公司
全自动生化分析仪	石河子大学医学院第一附属医院

2.3.3 3-MST 因子测定设备与试剂

实验试剂	规格
酶 标 板	96 微孔/48 微孔
冻干标准品	2 支
标 准 品	0.5ml/瓶
标准品稀释液	1.5ml/瓶
样品稀释液	3ml/瓶
酶标试剂	6ml/瓶
显色剂 A 液	6ml/瓶
显色剂 B 液	6ml/瓶
浓缩洗涤液	(20mlx30 倍) /瓶
反应终止液	6ml/瓶

H₂S 因子测定的设备与试剂

实验试剂	规格
酶标板	96 微孔/48 微孔
提取液	100ml/瓶
试剂一	10ml/瓶
试剂二	5ml/瓶
试剂三	5ml/瓶
试剂四	1ml/管
标准品	3mg/管

2.3.4 测定 3-MST 水平的原理

本课题采用 ELISA 法测量血浆中 3-MST 的水平，根据样本性状和石河子大学实验室的检测设备条件，选取双抗体夹心法测定 3-MST。将提纯后的 MST 抗体包被成 96T/48T 孔板，制成固相抗体，往微孔依次加入 3-MST。再与辣根过氧化物酶 HRP 标记的 3-MST 抗体结合，形成抗体-抗原-酶标抗体复合物，经过彻底洗涤后加底物四甲基联苯胺 TMB 显色。TMB 在 HRP 酶的催化下转化成蓝色，并在酸的作用下转化成最终的黄色。颜色的深浅和样品中的 MST 浓度呈正相关。450nm 波长下用酶标仪检测所有板孔吸光度(OD)值，最后用标准曲线法计算 3-MST 的浓度。

3-MST 操作具体流程图

步骤	3-MST 的操作方法
1	准备：取出待测血样和试剂盒，将提前冰冻的血样上清液在室温下解冻，按照顺序标号。
2	加样：将空白、标准以及待测样品孔分别标记。在酶标包被板上待测样品孔中先加样品稀释液 40ul，然后在加待测样品 10ul（样品最终稀释度为 5 倍）。加样时将样品加于酶标板孔底部，避免触碰孔壁，完成后轻轻晃动酶标版，使液体混匀。
3	温育：用封板膜封板后置 37℃ 水温箱中，孵育 30min。
4	洗涤：去除封板膜，弃去液体，甩干后，把每孔加满洗涤液，静置 30s 后弃去洗涤液，此步骤重复进行 5 次，拍干，注意拍板过程中避免将孔板顺序颠倒。
5	加酶：除空白孔外的每孔加入酶标试剂 50ul。
6	温育：重复操作步骤 3 的温育过程。
7	洗涤：去封板膜，弃液体，弃去孔内液体，甩干，洗板、拍板 5 次，方法同步骤 4。
8	显色：每孔先加显色剂 A 50ul，再加显色剂 B 50ul，轻轻震荡混匀，37℃ 避光显色 15min。
9	终止：每孔加终止液 50ul，终止反应。
10	测定：空白孔调零，用酶标仪在 450nm 波长测量各孔的吸光度（OD 值）。
11	将未用完的试剂按规定的保存温度放回冰箱保存。

测定 H₂S 水平的化学原理

H₂S 是一种气体，直接测量误差较大，可采用化学反应的方法，使其与醋酸锌、N,N-二甲基对苯二胺和硫酸铁铵等反应生成亚甲基蓝，而亚甲基蓝在 665nm 处有最大吸收峰，利用酶标仪测定 665nm 处的吸光值，最后带入相应公式中计算样本中 H₂S 含量。

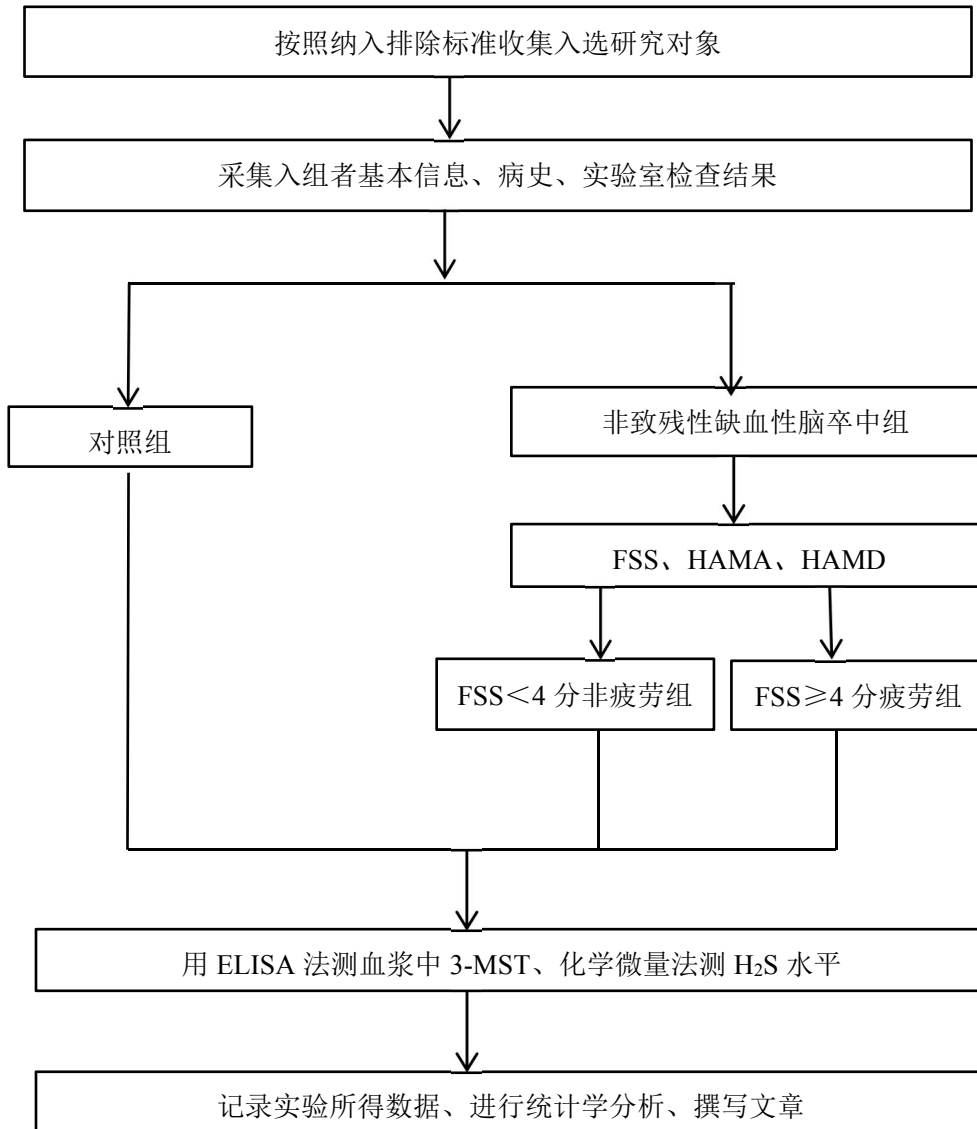
H₂S 操作具体流程图

	空白管	测定管	标准管
样品 (ul)	--	50	50
蒸馏水 (ul)	50		
试剂一 (ul)	50	50	50
充分震荡混匀			
试剂二 (ul)	50	50	50
充分震荡混匀			
试剂三 (ul)	50	50	50
充分震荡混匀			
试剂四 (ul)	10	10	10
4℃，12000rpm 离心 10min，取 200ul 上清液 25℃静置 20min，96 孔板酶标仪测定 665nm OD 值			

2.4 统计学方法

数据录入 SPSS 23.0 软件中进行操作，计量资料呈正态分布用($\bar{x} \pm s$)表示，统计方法采用 t 检验或方差分析；计数资料用率表示，组间比较采用 χ^2 检验；多因素分析采用 Logistic 回归模型分析与脑卒中后疲劳相关的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2.5 技术路线图



结 果

1. 研究对象的基本资料

1.1 卒中后非疲劳组、卒中后疲劳组、对照组的一般资料比较

本课题纳入非致残性缺血性卒中患者 120 例，健康体检者 40 例，卒中后疲劳者有 53 例，发生率为 44.16% (见图 1)，卒中后非疲劳者有 67 例，其中脑卒中患者 FSS 评分的分布为 1~7 分不等 (见图 2)。疲劳组 53 例患者中男性 38 例、女性 15 例，年龄在 34~79 岁、平均 (63.38±11.67) 岁，合并高血压 36 例、糖尿病 19 例、冠心病 10 例、吸烟 24 例、饮酒 4 例；非疲劳组 67 例患者中，男性 44 例、女性 23 例，年龄在 32~79 岁、平均 (65.75±11.18) 岁，合并高血压 51 例、糖尿病 15 例、冠心病 19 例、吸烟 22 例、饮酒 14 例；对照组男性 22 例，女性 18 例，年龄在 31~79 岁，平均 (62.95±10.16) 岁，合并高血压 31 例、糖尿病 10 例、冠心病 13 例、吸烟者 9 例、饮酒 5 例；三组在性别、年龄、高血压、冠心病、糖尿病、吸烟和饮酒上差异无统计学意义 ($P>0.05$)，(见表 1)。

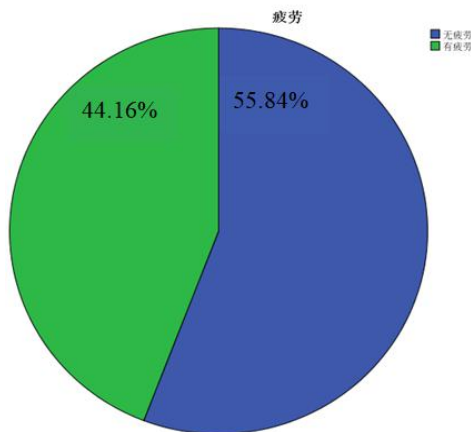


图 1 非致残性缺血性卒中后疲劳发病率

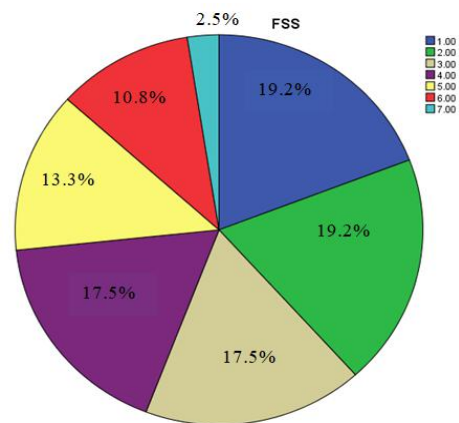


图 2 非致残性缺血性卒中组 FSS 分布

Fig 1: Incidence of PSF after non-disabling ischemic stroke Fig 2: FSS distribution in non-disabling ischemic stroke

表 1 非疲劳组、疲劳组及对照组的一般资料比较

Table 1 Comparison of general data of fatigue group, non-fatigue group and control group

组别	性别		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	高血压 有 (%)	冠心病 有 (%)	糖尿病 有 (%)	吸烟 有 (%)	饮酒 有 (%)
	女 (%)	男 (%)						
非疲劳组 (n=67)	23 (34.3)	44 (65.7)	65.75±11.18	51 (76.1)	19 (28.3)	15 (22.4)	22 (32.8)	14 (20.9)
疲劳组 (n=53)	15 (28.3)	38 (71.7)	63.38±11.67	36 (67.9)	10 (18.8)	19 (35.8)	24 (45.3)	4 (7.5)
对照组 (n=40)	18 (45)	22 (55)	62.95±10.16	31 (77.5)	13 (32.5)	10 (25.0)	9 (22.5)	5 (12.5)
F/x ²	2.817		1.048	1.414	2.453	2.857	5.366	4.436
P	0.245		0.353	0.493	0.493	0.240	0.068	0.109

注：均 $P>0.05$ 差异无统计学意义。

1.2 卒中后非疲劳组、卒中后疲劳组、对照组 3-MST、H₂S 及血液指标比较

卒中后疲劳组血浆 3-MST 水平 (3.32 ± 0.58 ng/mL) 低于卒中后非疲劳组 (3.59 ± 0.76 ng/mL) 及对照组 (4.66 ± 1.04 ng/mL), $P<0.01$, 差异均有统计学意义; 缺血性卒中后疲劳组血浆 H₂S 水平 (8.09 ± 3.45 umol/L) 低于卒中后非疲劳组 (11.98 ± 3.42 umol/L) 及对照组 (17.79 ± 1.69 umol/L), $P<0.01$, 差异有统计学意义; 卒中后疲劳组血浆高密度脂蛋白水平 (1.14 ± 0.24 mmol/L) 低于卒中后非疲劳组 (1.28 ± 0.24 mmol/L) 及对照组 (1.20 ± 0.19 mmol/L), $P<0.01$, 差异有统计学意义; 卒中后疲劳组血浆总胆固醇水平 (4.31 ± 0.55 mmol/L) 高于卒中后非疲劳组 (3.75 ± 0.63 mmol/L) 及对照组 (3.67 ± 0.73 mmol/L), $P<0.01$, 差异有统计学意义。其他生物学指标尿素、尿酸、肌酐、空腹血清葡萄糖、甘油三酯、低密度脂蛋白、游离三碘甲状腺原氨酸、游离四碘甲状腺原氨酸、促甲状腺激素、同型半胱氨酸、乳酸脱氢酶以及血红蛋白在三组之间比较 $P>0.05$, 差异无统计学意义 (如表 2)。

表 2 卒中后非疲劳组、卒中后疲劳组、对照组 3-MST、H₂S 及血液指标比较Table 2 Comparison of 3-MST, H₂S, blood indexes in fatigue group, non-fatigue group and control group

变量	非疲劳组 (n=67)	疲劳组 (n=53)	对照组 (n=40)	F/x ²	P
3-MST(ng /mL, $\bar{x}\pm s$)	3.59±0.76	3.32±0.58	4.66±1.04	35.641	0.000*
H ₂ S(umol/L, $\bar{x}\pm s$)	11.98±3.42	8.09±3.45	17.79±1.69	111.892	0.000*
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	3.75±0.63	4.31±0.55	3.67±0.73	15.283	0.000*
LDH(U/L, $\bar{x}\pm s$)	183.37±31.87	190.00±28.59	164.80±33.43	7.772	0.057
UA(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.16±1.14	5.16±1.11	5.17±1.27	0.002	0.998
SCR(umol/L, $\bar{x}\pm s$)	69.55±14.48	71.75±14.25	68.18±14.33	0.746	0.476
BU(umol/L, $\bar{x}\pm s$)	295.64±69.15	301.11±64.14	309.10±66.01	0.510	0.602
FPG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	6.4±1.22	6.22±1.24	5.23±1.87	2.942	0.056
TG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.51±0.66	1.48±0.69	1.58±0.85	0.238	0.789
LDL(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.38±0.74	2.61±0.69	2.05±0.52	7.594	0.070
HDL(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.28±0.24	1.14±0.24	1.20±0.19	5.435	0.005*
Hcy (umol/L, $\bar{x}\pm s$)	16.18±5.55	17.35±5.84	15.01±5.86	1.912	0.151
HB(g/L, $\bar{x}\pm s$)	141.53±16.11	142.79±20.49	134.95±13.91	2.660	0.073
FT ₃ (pmol/L, $\bar{x}\pm s$)	6.14±2.33	5.56±1.41	5.77±1.89	1.351	0.262
FT ₄ (pmol/L, $\bar{x}\pm s$)	16.86±3.81	17.22±4.15	15.96±4.79	1.070	0.345
TSH(uIU/ml, $\bar{x}\pm s$)	2.62±1.18	3.02±1.66	2.77±1.25	1.261	0.286

注: 尿素(UA) 尿酸(BU) 肌酐(SCR) 空腹血清葡萄糖(FPG) 甘油三酯(TG) 总胆固醇(TC) 低密度脂蛋白(LDL) 高密度脂蛋白(HDL) 同型半胱氨酸(Hcy) 乳酸脱氢酶(LDH) 血红蛋白(HB) 游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃) 游离四碘甲状腺原氨酸(FT₄) 促甲状腺激素(TSH); * $P<0.05$ 有统计学意义。

1.3 卒中后非疲劳组与疲劳组各因素比较

如表 3 所示：卒中后疲劳组和卒中后非疲劳组在一般资料性别、年龄，基础疾病高血压、糖尿病、冠心病及吸烟饮酒史上差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 3 卒中后非疲劳组及疲劳组一般资料比较

Table3 Comparison of general data between fatigue group and non-fatigue group

组别	性别		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	高血压 有 (%)	冠心病 有 (%)	糖尿病 有 (%)	吸烟 有 (%)	饮酒 有 (%)
	女 (%)	男 (%)						
非疲劳组 (n=67)	23 (34.3)	44 (65.7)	65.75±11.18	51 (76.1)	19 (28.3)	15 (22.4)	22 (32.8)	14 (20.9)
疲劳组 (n=53)	15 (28.3)	38 (71.7)	63.38±11.67	36 (67.9)	10 (18.8)	19 (35.8)	24 (45.3)	4 (7.5)
t/x ²	0.497		1.131	0.997	1.454	2.641	1.939	4.135
P	0.487		0.260	0.318	0.228	0.104	0.164	0.069

注：计数资料采用卡方检验；计量资料采用独立样本 t 检验；均 $P>0.05$ 差异无统计学意义。

如表 4 所示：1.卒中后疲劳组血浆 3-MST 水平 (3.32 ± 0.58 ng/mL) 明显低于卒中后非疲劳组 (3.59 ± 0.76 ng/mL)， $P<0.01$ ，差异有统计学意义；2.卒中后疲劳组血浆 H₂S 水平 (8.09 ± 3.45 umol/L) 明显低于卒中后非疲劳组 (11.98 ± 3.42 umol/L)， $P<0.01$ ，差异有统计学意义；3.卒中后疲劳组血浆高密度脂蛋白水平 (1.14 ± 0.24 mmol/L) 明显低于卒中后非疲劳组 (1.28 ± 0.24 mmol/L)， $P<0.01$ ，差异有统计学意义；4.卒中后疲劳组血浆总胆固醇水平 (4.31 ± 0.55 mmol/L) 明显高于卒中后非疲劳组 (3.75 ± 0.63 mmol/L)， $P<0.01$ ，差异有统计学意义；5.卒中后疲劳组抑郁评分 (13.26 ± 6.47) 明显高于卒中后非疲劳组 (5.97 ± 4.81)， $P<0.01$ ，差异有统计学意义；6.卒中后疲劳组 (2.89 ± 1.36) 和卒中后非疲劳组 (2.99 ± 1.32) NIHSS 评分比较 $P>0.05$ ，差异无统计学意义；7.卒中后疲劳组 (7.45 ± 4.73) 和卒中后非疲劳组 (5.89 ± 3.77) 焦虑评分比较 $P>0.05$ ，差异无统计学意义。8. UA、BU、SCR、FPG、TG、LDL、Hcy、LDH、HB、FT₃、FT₄、TSH 指标在卒中后疲劳组与非疲劳组之间比较 $P>0.05$ ，差异无统计学意义。

表 4 非疲劳组、疲劳组 3-MST、H₂S、焦虑、抑郁、NIHSS 评分、生物学指标比较Table 4 Comparison of 3-MST, H₂S, anxiety, depression, NIHSS, biological indicators between two groups

变量	非疲劳组 (n=67)	疲劳组 (n=53)	t	p
3-MST (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	3.59±0.76	3.32±0.58	2.076	0.040*
H ₂ S (umol/L, $\bar{x} \pm s$)	11.98±3.42	8.09±3.45	6.158	0.000*
焦虑 ($\bar{x} \pm s$, 分)	5.89±3.77	7.45±4.73	-2.007	0.053
抑郁 ($\bar{x} \pm s$, 分)	5.97±4.81	13.26±6.47	-7.091	0.000*
NIHSS ($\bar{x} \pm s$, 分)	2.99±0.72	2.89±0.96	0.399	0.691
TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.75±0.63	4.31±0.55	-5.069	0.000*
LDH (U/L, $\bar{x} \pm s$)	183.37±31.87	190.00±28.59	3.136	0.002*
UA (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.16±1.14	5.16±1.11	0.100	0.992
SCR (umol/L, $\bar{x} \pm s$)	69.55±14.48	71.75±14.25	-0.832	0.407
BU (umol/L, $\bar{x} \pm s$)	295.64±69.15	301.11±64.14	-0.444	0.658
FPG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.4±1.22	6.22±1.24	-0.185	0.854
TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.51±0.66	1.48±0.69	0.206	0.837
LDL (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.38±0.74	2.61±0.69	-1.686	0.095
HDL (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.28±0.24	1.14±0.24	-1.119	0.266
Hcy (umol/L, $\bar{x} \pm s$)	16.18±5.55	17.35±5.84	-1.183	0.239
HB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	141.53±16.11	142.79±20.49	-0.376	0.708
FT ₃ (pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.14±2.33	5.56±1.41	1.595	0.113
FT ₄ (pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	16.86±3.81	17.22±4.15	0.494	0.622
TSH (uIU/ml, $\bar{x} \pm s$)	2.62±1.18	3.02±1.66	1.542	0.126

注: * $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2. 卒中后疲劳多因素相关性分析

对单变量分析中有显著统计学意义的变量进行 Logistic 模型分析: 血浆中 H₂S 因子与 PSF 呈负相关 (OR=0.753, $P < 0.01$); 高密度脂蛋白水平与 PSF 呈负相关 (OR=0.049, $P < 0.05$); 总胆固醇含量与 PSF 呈正相关 (OR=2.496, $P < 0.05$); 抑郁评分与 PSF 呈正相关 (OR=1.180, $P < 0.01$), 差异均有统计学意义。3-MST 虽然在组间有差异性, 但与 PSF 没有相关性 ($P > 0.05$), 差异无统计学意义 (见表 5)。

表 5 卒中后疲劳的二元 Logistic 回归分析

Table5 Logistic regression analysis of PSF

变量	β	SE	wald	<i>P</i>	OR 值	95%CI
TC	0.915	0.428	4.573	0.032*	2.469	1.079-5.771
抑郁	0.166	0.045	13.748	0.000*	1.180	1.081-1.289
H ₂ S	-0.284	0.084	11.322	0.001*	0.753	0.638-0.888
HDL	-3.012	1.178	6.540	0.011*	0.049	0.005-0.495
3-MST	---	---	---	0.115	---	---

注：* $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

3. 卒中后疲劳组的疲劳评分与 NIHSS 评分、抑郁的关系

3.1 疲劳组中 NIHSS 评分最高为 5 分，最低为 0 分，根据 NIHSS 评分小于 3 分、3-5 分之间分为 A、B 两组，A 组有 22 人占 41.5%，B 组有 31 人占 58.5%，FSS 评分在两组之间差异无统计学意义 ($t=0.230$, $P=0.819$)，（见表 6）。

表 6 A、B 两组 FSS 评分比较

Table6 Comparison of FSS scores of the two groups

变量	A 组 (NIHSS < 3) (n=22)	B 组 (3 ≤ NIHSS ≤ 5) (n=31)	t	<i>P</i>
FSS ($\bar{x} \pm s$, 分)	4.95 ± 0.89	4.97 ± 0.98	0.230	0.819

注： $P > 0.05$ 差异无统计学意义。

3.2 疲劳组中抑郁评分最高为 25 分，最低为 1 分，20 分及以上为肯定抑郁组，有 10 人占 18.9%，20 分以下至 8 分之间为可能抑郁组，有 32 人占 60.4%，8 分及以下为非抑郁组，有 11 人占 20.8%，肯定有抑郁组疲劳评分 (5.18 ± 0.87) 略高于非抑郁组 (4.90 ± 0.87) 及可能抑郁组 (4.90 ± 0.99)，三组间疲劳评分差异无统计学意义 ($F=0.370$, $P=0.693$)（见表 7）。

表 7 非抑郁组、可能抑郁组、肯定抑郁组 FSS 评分比较

Table7 Comparison of FSS scores of three groups

变量	非抑郁组 (n=11)	可能抑郁组 (n=32)	肯定抑郁组 (n=10)	F	<i>P</i>
FSS ($\bar{x} \pm s$, 分)	4.90 ± 0.87	4.90 ± 0.99	5.18 ± 0.87	0.370	0.693

注： $P > 0.05$ 差异无统计学意义。

讨 论

疲劳可能是缺血性卒中后发生在患者身上众多症状中维持时间较长症状之一，严重影响着病人的生活质量，这种倦怠、无力感给期望复工的幸存者带来沉重打击，不仅使他们工作效率减退，而且也难以参与日常活动，大大削弱了康复潜力^[35]。

Ramírez-Moreno 认为人们在非致残性缺血性 PSF 的研究当中，发现 PSF 可能受多重因素影响，并且疲劳不易量化^[36]以及卒中后患者几乎没有出现神经损伤，所以容易被人忽略。疲劳这一困扰众多幸存者的难题从躯体运动到意识反应再致精神层面可看出不是单一空间，而是从方方面面、多角度来影响患者^[37]。

从 Lynch J 等^[38]人的课题中可以看出 PSF 发病率不是一成不变的，而是与研究者界定的纳入排除条件、筛选的病人种类以及测评疲劳的工具等相关。研究表明 PSF 好发于卒中恢复期，并且早期患者出现疲劳可能预示后遗症期疲劳感持续存在^[39]。该项课题筛选了符合标准的 120 名非致残性缺血性卒中患者，均处于急性期，经过 FSS 量表评估后 53 例合并了 PSF，67 例没有出现疲劳，非致残性缺血性卒中急性期 PSF 的发病率为 44.16%。目前热衷于研究 PSF 的学者很多，其研究方向集中于发病率、产生的相关因素以及康复措施干预来减轻疲劳感，但临床医师对 PSF 的重视度仍欠缺，对其形成机制不明^[40]，尤其是非致残性缺血性卒中急性期合并疲劳的研究较少。本课题就以非致残性缺血性卒中急性期患者为对象讨论与疲劳产生的相关因素。

Aarnes Rannveig 等人^[41]检索多个英文数据库，在纳入的卒中后疲劳相关文献中统计其发生的相关因素显示人口学特征、临床因素以及心理情绪等均与 PSF 有关，并结合 PSF 可以避免或者干预处理的因素提出了新框架以提高临床效用。PSF 有着繁杂多维病因，急需进一步研究和探讨其可调节的因素，来寻找临床上可采用的治疗方式来降低 PSF 的发病率。

1.PSF 的相关因素

女性相比男性体力较差，运动相对较少，所以可能会更易产生疲劳感，Lerdal A^[42]的一项研究就表明女性卒中后出现疲劳的几率更高，可能因为女性身体素质较差，难以进行日常活动，而本课题得出性别对 PSF 的影响无明显差异性，与 Schepers VP、Tang WK 及 Mead GE^[43-44]几位研究人员得出的结果相同。

年龄越大可能越容易出现疲劳，对日常生活的影响会越大，Mead GE^[45]就认为年老患卒中后较年轻人更易出现疲劳。亦有学者观点相反，Naess Halvor^[46]对一批年轻卒中患者的疲劳量表进行了分析，发现他们当中疲劳经常发生，同时也有研究指出可能是中青年日常工作活动多、负担大，但多数研究认为急性期卒中与年龄之间无明显关系^[17]。本课题数据分析认为卒中后疲劳组与非疲劳组之间年龄无明显差异性，可能是未对年龄划分层次进一步详细分析出现的差异。

王利^[47]对卒中早期 200 名病人基本资料分析认为高血压、糖尿病与 PSF 的发病有关，而本研究根据所收集的数据分析得出高血压、糖尿病及冠心病与卒中后疲劳无明显关系。

有关 PSF 和吸烟、饮酒的研究尚未找到支持文献，而本课题也未得出这两者和疲劳之间的关系，这可能与本研究样本量少有关。

此外，PSF 与生物学指标的对比得出 UA、BU、SCR、FPG、TG、LDL、Hcy、LDH、HB、FT₃、FT₄、TSH 在疲劳组与非疲劳组、对照组之间比较 $P>0.05$ ，差异均无统计学意义。宋征宇^[48]等人研究认为甲状腺激素三项在中风急性期时出现疲劳是相关的，也有研究认为以上生物学指标与卒中后疲劳的关系不明，有待进一步研究。以上这些差异可能是由于收取的样本量以及纳入标准不同，也可能由于本课题纳入的样本量少，所有研究人员来自新疆石河子地区，不排除选择偏倚产生的误差，所以后期可增大入组病例数据，扩大收纳区域的范围。

2. PSF 与 TC、HDL 的关系

本课题分析血样本中的生化指标得出 PSF 组 TC 水平均高于非 PSF 组及对照组，与李欣^[49]的研究一致，并且 HDL 含量在 PSF 组明显低于非 PSF 组及对照组。血液中 TC 含量的上升会导致血流变慢，附壁血栓容易形成，产生动脉粥样硬化，斑块脱落随血液进入脑动脉栓塞，患者即发生卒中。钱莹^[50]发现减轻负重小鼠在水中前进的疲劳感是因为减少了其体内 TC 的浓度，与王嘉怡^[51]的研究结果相同，而胆固醇和 PSF 的相关研究并无文献支持。Logistic 分析提示 TC 和 PSF 呈正相关，HDL 与 PSF 呈负相关，TC 水平的增多可能加重疲劳的程度，与吴丹等^[52]人的研究一致，说明 TC 可能参与了疲劳的产生机制，所以降低总胆固醇的治疗是否可能减轻卒中后患者的疲劳感值得进一步临床研究。

3. PSF 与 NIHSS 的关系

NIHSS 评分代表卒中后神经功能严重情况，有研究认为 NIHSS 评分越高，临床患者的疲劳感越重，即 FSS 评分越高^[48]。本课题研究得出 NIHSS 评分在卒中后疲劳组与非疲劳组之间并无差异，此外将卒中后疲劳组的 53 例患者按 NIHSS 评分分组比较，发现 FSS 评分在两组之间差异仍无统计学意义，这可能是由于纳入的卒中人群是非致残性缺血性脑卒中，损伤程度轻微，并未体现出疲劳严重程度和神经损伤程度之间的关系。

4. PSF 与焦虑、抑郁的关系

近年来，心理疾病的发展越演越烈，人们对心理疾病的重视度越来越高，而脑卒中后患者往往会出现抑郁、焦虑心态。随着学者对卒中后疲劳的进一步研究发现抑郁、焦虑和卒中后疲劳之间关系密切。长期以来，疲劳被认为是 PSD 的一种症状，但现在人们认识到抑郁和疲劳之间可以各自独立存在^[53]。而 Wu S 等人^[54]所研究的课题将之前有关抑郁和脑卒中后疲劳之间的 Meta 分析进行分析，最后认为抑郁是疲劳的危险因素。他同时认为焦虑和 PSF 的紧密度会明显下降是在去除抑郁的干扰后出现的，两者共同作用时焦虑与 PSF 关系紧密。结合本课题研究得出抑郁评分在卒中后疲劳组与非疲劳组之间差异有统计学意义，并且抑郁评分和 PSF 呈正相关，抑郁评分越高，疲劳程度越严重，

表明疲劳和抑郁之间可能存在一定关系。根据表 7 对卒中后疲劳患者抑郁情况的分析, 可知 PSF 合并 PSD 的患者有 10 例, 说明 PSF 和 PSD 可能是卒中患者的共病, 可同时出现在同一患者身上。此外, 将卒中后疲劳组按抑郁程度分成三组比较时, 却得出 FSS 评分与抑郁程度之间差异无统计学意义, 可能是由于样本量少不具代表性所致, 所以需要扩大样本量, 筛选有代表性的人群, 对卒中后抑郁患者普遍行疲劳量表测定, 进一步分析卒中后疲劳和抑郁之间的关系。

5. PSF 与血浆中 3-MST、H₂S 的关系

本课题研究得出疲劳组患者血浆中 H₂S 水平均低于非疲劳组及对照组并且有差异性, Logistic 回归分析得出 H₂S 与脑卒中后疲劳呈负相关 ($P < 0.05$), 所以 H₂S 的下降可能致使卒中后疲劳的出现甚至加重疲劳程度。H₂S 是体内第三种气体分子, 作为内源性神经调节剂, 在中枢发挥着重要的生理作用, 尤其是抗氧化应激和神经保护作用。前言中提及卒中急性期 PSF 发生可能与早期脑组织氧化应激产生疲劳模式有关。Gheibi Sevdal^[55]在大鼠脑组织短暂缺血实验中证明的, H₂S 发挥的神经保护作用是通过抗氧化产生的。同样的 Lemle Marian Dix^[56]在小鼠实验中得出 H₂S 代谢不均衡引起氧自由基产生增多从而导致疲劳感的出现, 此外还有实验证明 H₂S 可通过抗氧化作用而减轻蟾蜍肌肉的疲劳感^[57]。综上, 我们推测 H₂S 可能在体内具有减轻疲劳的作用。而人体内 H₂S 主要通过位于神经细胞中的 3-MST 催化而来, Zhao Heng^[58]与黄坦等^[59]均认为 3-MST 是生成 H₂S 的主要酶。缺血性脑血管疾病发生后, 脑组织会产生氧化级联损害从而影响 3-MST/H₂S 通路, 从而进一步使体内 3-MST 和 H₂S 水平发生变化。以上论述表明 3-MST 通路的代谢可能会影响 H₂S 的水平, 从而间接引起 PSF 的产生。本课题研究虽然得出疲劳组患者血浆中 3-MST 水平均低于非疲劳组及对照组, 差异有统计学意义, 但是 Logistic 回归分析显示 3-MST 与卒中后疲劳未呈现出相关性 ($P > 0.05$), 这可能是由于 H₂S 对 PSF 的保护作用大于 3-MST 在体内的作用, 或者是通过其他通路、因素影响 H₂S 的含量而产生的疲劳, 也可能是本课题纳入的样本量不足、筛选的人群地域单一的原因。

通过以上论述以及本课题研究得到的结果来看, 今后我们可以考虑补充外源性 H₂S 来减轻患者的疲劳感, 又或是降低脑卒中患者总胆固醇水平、对 PSF 患者进行心理干预, 从而提高患者的生活质量, 为今后临床上提供更多新方法。

6. 不足与展望

不足: 1. 未对脑卒中患者进行随访, 后期血浆 3-MST、H₂S 水平的变化与疲劳的关系未研究, 没有深入讨论; 2. 样本量偏小, 选取人群可能不具有代表性。

展望: 1. 今后可进行干预性研究 H₂S 是否会减轻患者卒中后疲劳感, 进行动态观察, 为临床提供更多依据帮助。2. 增大样本量开展 PSF 伴抑郁症状的动态观察, 对卒中后抑郁的患者进行 FSS 量表的测定, 进一步研究两者之间的关系。

结 论

- 1、非致残性缺血性卒中后疲劳的患者血浆中 H₂S、3-MST 及高密度脂蛋白水平低于卒中后非疲劳患者及对照组人群；
- 2、非致残性缺血性卒中后疲劳的患者血浆中总胆固醇水平高于卒中后非疲劳患者及对照组人群；
- 3、非致残性缺血性卒中后疲劳的患者抑郁评分高于卒中后非疲劳患者；
- 4、H₂S 及高密度脂蛋白与卒中后疲劳负相关；
- 5、总胆固醇、抑郁评分与卒中后疲劳正相关。

参 考 文 献

(References)

- [1]陈玮琪, 马琳, 荆京, 王伊龙, 王拥军. 为什么要关注非致残性缺血性脑血管事件及其定义[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(05): 60-63.
- [2]Zhang L. Diagnostic value of D-D and coagulation indices detection in cerebral apoplexy [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2016, 54(5):112-115.
- [3]柴昌, 胡全忠. 非致残性缺血性脑血管疾病的概念及其不良预后的相关研究进展[J]. 实用心脑血管肺血管病杂志, 2016, 24(10):8-10.
- [4]王冬欣, 张志涛, 李丽, 侯永革, 朱荣彦. 基于中国缺血性卒中亚型分型的轻型缺血性卒中与致残性缺血性卒中的危险因素及病因学分析[J]. 临床神经病学杂志, 2019, 32(01): 58-60.
- [5]周知微, 马萌萌, 何俐. 高危非致残性缺血性脑血管事件与认知障碍[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(12):1123-1126.
- [6]郭思媛, 马捷, 韩晨霞, 张炜悦, 李峰. 疲劳引起的轻度认知功能障碍的诊疗研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(13): 177-180+186.
- [7]De Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: implications for stroke rehabilitation [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2003, 84(11):1714-1720.
- [8]Su Ya, Yuki Michiko, Otsuki Mika. Non-Pharmacological Interventions for Post-Stroke Fatigue: Systematic Review and Network Meta-Analysis.[J]. Journal of clinical medicine, 2020, 9(3),621.
- [9]Lynch, J.; Mead, G.; Greig, C.; Young, A.; Lewis, S.; Sharpe, M. Fatigue after stroke: The development and evaluation of a case definition. J. Psychosom. Res. 2007, 63, 539-544.
- [10]Poulsen Mai Bang, Skovbølling Sara Lyngby, Kruuse Christina, Overgaard Karsten, Rasmussen Rune Skovgaard. How to identify fatigue in stroke patients: an investigation of the post-stroke fatigue case definition validity.[J]. Topics in stroke rehabilitation, 2019.1-8.
- [11]Hubacher M, Calabrese P, Bassetti C, et al. Assessment of post-stroke fatigue: the fatigue scale for motor and cognitive functions [J]. Eur Neurol, 2012, 67(6): 377-384.
- [12]M. Kirkevold, D. Christensen, G. Andersen, S.P. Johansen, I. Harder, Fatigue after stroke: manifestations and strategies, Disabil. Rehabil. 2012, 34: 665-670.
- [13]T.B. Cumming, A.B. Yeo, J. Marquez, L. Churilov, J.-M. Annoni, U. Badaru, et al., Investigating post-stroke fatigue: an individual participant data meta-analysis, J. Psychosom. Res. 2018, 113:107-112.
- [14]G. Andersen, D. Christensen, M. Kirkevold, S.P. Johnsen, Post-stroke fatigue and return

- to work: a 2-year follow-up, *Acta Neurol. Scand.* 2012, 125 : 248-253.
- [15]Eilertsen G, Ormstad H, Kirkevold M. Experience of poststroke fatigue; qualitative meta-synthesis. *J Adv Nurs* 2013, 69: 514-525.
- [16]Chen YK, Qu JF, Xiao WM, et al. Poststroke fatigue: risk factors and its effect on functional status and health-related quality of life [J]. *Int J Stroke*. 2015. 10 (4) : 506- 512.
- [17] Wei C, Zhang F, Chen L, et al. Retracted Article: Factors associated with post-stroke depression and fatigue: lesion location and coping styles [J]. *Journal of neurology*, 2016, 263(2): 269-276.
- [18]Nadarajah Mohanasuntharaam, Goh Hui-Ting. Post-stroke fatigue: a review on prevalence, correlates, measurement, and management.[J]. *Topics in stroke rehabilitation*, 2015, 22(3):208-220.
- [19]梁志,陈钊,夏学林,樊双义.卒中后疲劳的心理社会学研究进展[J].*医学综述*,2015,21(24):4494-4496.
- [20]刘晓静, 张拥波.被忽视的卒中并发症:卒中后疲劳[J].*临床和实验医学杂志*.2016,(3): 299-302.
- [21]唐祎昀,唐小卿.硫化氢神经生物学作用的研究进展[J].*生理科学进展*,2017,48 (01):42-51.
- [22]Hourihan J M, Kenna J G, Hayes J D. The gasotransmitter hydrogen sulfide induces Nr2-target genes by inactivating the keapl ubiquitin gase substrate adaptor through formation of a disulfide bond between Cys-226 and Cys-6130j1. *Antioxid Redox Signal*, 2013,19(5):465-481.
- [23]Qu K, Lee S W, Bian J S, Low C-M, Wong P T-H. Hydrogen sulfide: neurochemistry and neurobiology.[J]. *Neurochemistry international*, 2008,52(1-2):155-165.
- [24]Zhao Heng, Chan Su-Jing, Ng Yee-Kong, Wong Peter T-H. Brain 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase (3MST): Cellular Localization and Downregulation after Acute Stroke.[J]. *PloS one*, 2013, 8(6). e67322.
- [25]Shibuya N, Tanaka M, Yoshida M, et al. 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces hydrogen sulfide and bound sulfane sulfur in the brain[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2009, 11(4) : 703-714.
- [26]Jiang Zheng, Li Chun, Manuel Morganne L, Yuan Shuai, Kevil Christopher G, McCarter Kimberly D, Lu Wei, Sun Hong. Role of hydrogen sulfide in early blood-brain barrier disruption following transient focal cerebral ischemia.[J]. *PloS one*, 2015, 10(2). eo117982.
- [27]Modis K, Asimakopoulou A, Coletta C, et al. Oxidative stress suppresses the cellular bioenergetic effect of the 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase /hydrogen sulfide pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 433(4) : 401-407.

- [28]Becker Kyra,Kohen Ruth,Lee Richard,Tanzi Patricia,Zierath Dannielle,Cain Kevin,Mitchell Pamela,Weinstein Jonathan. Poststroke fatigue: hints to a biological mechanism.[J]. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association,2015,24(3):618-621.
- [29]孙洪兆,赵术珍,鲁凯,侯丰田,韩佳秀,赵鹏飞,张兴梅,张丽,张雪,韩增晓,刘晴晴,刘雪联. 外源性硫化氢对骨骼肌疲劳的影响[J].中国畜牧兽医,2014,41(01):240-242.
- [30]张旭.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》解读[C]. 浙江省医学会临床药学分会.2016年临床药学高峰论坛暨浙江省医学会临床药学分会学术会议论文汇编.浙江省医学会临床药学分会:浙江省科学技术协会,2016:108-115.
- [31]桂可欣,武倩倩,姜淑莹,鲍丽妮,张淑岩.急性卒中后疲劳生物学机制及相关因素的研究现状[J].中风与神经疾病杂志,2020,37(03):274-276.
- [32]Abdulla, Al-Khamis, Alsulaiman,Alshami. Psychometric properties of an Arabic version of the fatigue severity scale in patients with stroke [J]. Topics in Stroke Rehabilitation, 2019, 26(6):1-8.
- [33]Craig Rodriguez-Seijas,Justine S. Thompson,Joseph M. Diehl,Mark Zimmerman. A comparison of the dimensionality of the Hamilton Rating Scale for anxiety and the DSM-5 Anxious-Distress Specifier Interview [J]. Psychiatry Research,2020,284.
- [34]Vindbjerg Erik,Makransky Guido,Mortensen Erik Lykke,Carlsson Jessica. Cross-Cultural Psychometric Properties of the Hamilton Depression Rating Scale.[J]. Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie,2018,64(1):39-46.
- [35]Christensen D, Johnsen SP, Watt T, et al. Dimensions of post-stroke fatigue: a two-year follow-up study [J]. Cerebrovasc Dis, 2008, 26(2): 134-141.
- [36]Ramírez-Moreno José M, Muñoz-Vega Pedro,Alberca Sandra Bartolomé,Peral-Pacheco Diego. Health-Related Quality of Life and Fatigue After Transient Ischemic Attack and Minor Stroke. [J]. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association,2019,28(2):276-284.
- [37]Annoni JM, Staub F, Bogousslavsky J, et al. Frequency, characterisation and therapies of fatigue after stroke [J]. NeurolSci, 2008, 29: S244-S246.
- [38]Lynch J, Mead G, Greig C, et al. Fatigue after stroke: the development and evaluation of a case definition [J]. J Psychosom Res, 2007, 63(5):539-544.
- [39]Wang Shan-Shan, Wang Jia-Ji,Wang Pei-Xi,Chen Ruoling. Determinants of fatigue after first-ever ischemic stroke during acute phase.[J]. PloS one, 2014,9(10):e110037.
- [40]Mandliya A1, Das A, Unnikrishnan JP, et al. Post-stroke Fatigue is an Independent Predictor of Post-stroke Disability and Burden of Care: A Path analysis Study[J]. Top Stroke Rehabil, 2016, 23(1): 1-7.
- [41]Aarnes Rannveig,Stubberud Jan,Lerdal Anners. A literature review of factors associated

- with fatigue after stroke and a proposal for a framework for clinical utility.[J].
Neuropsychological rehabilitation,2019:1-28.
- [42]Lerdal A, Bakken LN, Rasmussen EF, Beiermann C, Ryen S, Pynnten S, Drefvelin AS, Dahl AM, Rognstad G, Finset A, Lee KA, Kim HS. Physical impairment, depressive symptoms and pre-stroke fatigue are related to fatigue in the acute phase after stroke [J]. Disabil Rehabil, 2011, 33:334-342.
- [43]Schepers VP, Visser-Meily AM, Ketelaar M, Lindeman E. Poststroke fatigue: course and its relation to personal and stroke-related factors [J].Arch Phys Med Rehabil, 2006, 87:184-188.
- [44]Tang WK, Chen YK, Mok V, Chu WC, Ungvari GS, Ahuja AT, Wong KS. Acute basal ganglia infarcts in poststroke fatigue: an MRI study [J]. J Neurol, 2010, 257:178- 182.
- [45]Mead GE, Graham C, Dorman P, Bruins SK, Lewis SC, Dennis MS, Sandercock PA; UK Collaborators of IST. Fatigue after stroke: baseline predictors and influence on survival. Analysis of data from UK patients recruited in the International Stroke Trial. PLoS One, 2011, 6:E16988.
- [46]Naess Halvor, Nyland Harald I, Thomassen Lars, Aarseth Jan, Myhr Kjell-Morten. Fatigue at long-term follow-up in young adults with cerebral infarction. [J]. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland), 2005, 20(4):245-250.
- [47]王利, 卞光荣, 马先军, 杜青, 赵树琴, 乔本玉. 多量表分析脑卒中后疲劳相关因素及对老年人预后的影响[J].中国老年学杂志, 2015,35(02):329-330.
- [48]宋征宇, 刘星亮, 高琳, 栗泱洋, 王月娟, 胡瑾, 岳秉宏. 脑卒中后疲劳与急性脑梗死患者甲状腺激素水平及神经功能的关系[J].中国医刊,2019,54(12):1358-1360.
- [49]李欣, 张彦红, 聂拴锁, 戴巧英, 袁世君, 申秀香, 桂艳红, 席爱萍, 许岩丽. 脑卒中后疲劳与缺血性脑卒中患者血浆白介素1 β 、C反应蛋白、同型半胱氨酸水平及预后的相关性研究[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(08): 15-19.
- [50]钱莹, 段钢. 不同大米蛋白降低胆固醇及抗疲劳作用的功能性研究[J].食品工业科技, 2013,34(05): 341-343+346.
- [51]王嘉怡. 发芽糙米米糠降血脂及抗疲劳功效的研究[C].中国营养学会. 中国营养学会第十次特殊营养学术会议论文集. 中国营养学会: 中国营养学会,2017:144.
- [52]吴丹. 卒中后疲劳与生化指标的关系研究[D].中国医科大学,2014.408-411.
- [53]Naess Halvor,Lunde Lene,Brogger Jan. The effects of fatigue, pain, and depression on quality of life in ischemic stroke patients: the Bergen Stroke Study.[J]. Vascular health and risk management,2012,8:407-413.
- [54]Wu S, Barugh A, Macleod M, et al. Psychological associations of post stroke fatigue: a systematic review and meta-analysis [J]. Stroke, 2014, 45(6): 1778-1783.

- [55]Gheibi Sevda,Aboutaleb Nahid,Khaksari Mehdi,Kalalian-Moghaddam Hamid,Vakili Abedin,Asadi Yasin,Mehrjerdi Fatemeh Zare,Gheibi Azam. Hydrogen sulfide protects the brain against ischemic reperfusion injury in a transient model of focal cerebral ischemia. [J]. Journal of molecular neuro science : MN,2014,54(2):264-270.
- [56]Lemle Marian Dix. Hypothesis: chronic fatigue syndrome is caused by dysregulation of hydrogen sulfide metabolism.[J]. Medical hypotheses, 2009, 72(1):108-109.
- [57]孙洪兆, 赵术珍, 鲁凯, 侯丰田, 韩佳秀, 赵鹏飞, 张兴梅, 张丽, 张雪, 韩增晓, 刘晴晴, 刘雪联. 外源性硫化氢对骨骼肌疲劳的影响[J].中国畜牧兽医,2014,41(01): 240-242.
- [58]Zhao Heng, Chan Su-Jing, Ng Yee-Kong,Wong Peter T-H. Brain 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase (3MST): Cellular Localization and Downregulation after Acute Stroke.[J]. PloS one, 2013,8(6):e67322.
- [59]黄坦, 黄书岚, 陈谦学. 硫化氢保护脑缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2016,21(10): 652-654.

•

文献综述

(Literature Review)

缺血性卒中后疲劳的相关因素分析

摘要 人口老化的加剧致使脑血管意外事件的发生率呈上升趋势，脑卒中已然成为威胁人类健康、致残的杀手之一，其包含缺血性与出血性两类。缺血性卒中又谓之脑梗死，是指脑部循环缺血后引起神经系统功能异常，进而产生卒中后并发症，甚至危害生命致死^[1]。随着人们对自身健康的关注及重视程度的提高，脑卒中后部分病人出现了持续不断的疲乏、倦怠感，我们称之为脑卒中后疲劳，它逐渐成为脑卒中后患者常见的一种并发症，阻碍卒中后幸存者躯体功能恢复，降低其生存质量，产生心理上的消极影响，进而延误患者康复进程^[2]，增加死亡率^[3]。医务人员如能尽早发现、尽早予以处理可能减轻卒中后患者的疲劳感。虽然国内有关脑卒中后疲劳的研究开展已久，但对卒中后疲劳形成的相关因子研究相对较少^[4]，本综述将从缺血性卒中后疲劳的相关因素探讨入手，并分析血浆 3-MST、H₂S 对缺血性脑卒中后疲劳的影响。

关键字 缺血性脑卒中；疲劳；3-MST；H₂S；

Analysis of correlation factors of fatigue after ischemic stroke

【 Abstract 】 The aggravation of aging population leads to an increasing incidence of cerebrovascular accidents. Cerebral apoplexy has become one of the killers that threaten human health and cause disability, including ischemic and hemorrhagic diseases. Ischemic stroke, also known as cerebral infarction, refers to the neurological dysfunction caused by cerebral circulation ischemia, which leads to post-stroke complications and even death^[1]. As people pay more attention to their own health and attach more importance to it, some patients after stroke have a persistent sense of fatigue and burnout, which is called post-stroke fatigue. It has gradually become a common complication of patients after stroke, hindering the recovery of physical function of survivors after stroke, reducing their quality of life, and producing negative psychological effects, thereby delaying the recovery process of patients^[2] and increasing the mortality^[3]. Early detection and treatment by medical staff may reduce fatigue in patients after stroke. Although studies on post-stroke fatigue have been carried out for a long time in China, there are relatively few studies on the related factors of post-stroke fatigue formation^[4]. This review will start from the discussion on the related factors of post-stroke fatigue and analyze the effects of plasma 3-MST and H₂S on post-stroke fatigue.

【Keywords】 Ischemic stroke; fatigue; 3-MST; H₂S;

1. 脑卒中后疲劳的概念及评估

1.1 脑卒中后疲劳概念的演变

疲劳是一种主观躯体疲乏无力的感受，影响人的自主活动。PSF 区别于正常人的疲劳感，而是病理性疲乏，可在脑卒中后各个时期持续存在，患者早期就会出现筋疲力尽、不能从事日常活动的严重疲倦，经过休息后并不能缓解^[5]。早在 1983 年 Leegaard^[6]研究发现：脑卒中后 75% 的病人会出现疲劳感，此后 PSF 逐渐受到关注。1999 年 Ingles 等系统研究了 PSF，Staub、Glader 两位学者曾先后对 PSF 的概念加以说明（Staub 2001、Glader 2002），2003 年 De Groot 团队又将 PSF 界定为持续存在的异常病理性并且给卒中后幸存者产生不良影响的身体疲倦^[7]。Lynch 等^[8]在众人基础之上提出了有关 PSF 的病例概念，用以检查患者是否出现了 PSF，主要从患者是否主动提出感到显著的疲劳不适以及疲劳是否影响患者进行日常活动。2010 年 Tseng^[9]认为 PSF 应当包含运动性和慢性疲劳两部分，并且各自有着不同的发生机制和相关易感因素。然而直至目前为止，PSF 仍旧没有正式被广泛认可的定义。

1.2 脑卒中后疲劳的评估

PSF 的诊断及定义目前暂未统一标准，De Groot^[7]及其研究人员在 2003 年时参照癌症后疲劳的有关概念、以及 PSF 的相关临床表现提出了 PSF 的诊断标准：卒中后近乎每天出现显著的精力不足，活动后加重，影响日常活动，休息及睡眠后难以缓解的疲惫感，并且自身认识到要努力去克服这一症状。

PSF 的评估包含疲劳起病、持续时间、程度以及对疲劳加重或减轻的相关因素和疲劳对患者生活的影响。Toby 等^[10]在有关 PSF 的系统综述中表明目前国际上公认的评估 PSF 的量表众多，其中包括个人强度目录（checklist of individual strength, CIS）、多维疲劳症状量表（multidimensional- fatigue symptom inventory, MFSI-20）、疲劳严重程度量表（fatigue severity scale, FSS）、疲劳评价量表（fatigue assessment scale, FAS）、心境量表（profile of mood states, POMS）、疲劳影响量表（fatigue impact scale, FIS）等，并且对各评估量表进行了比对分析，每个量表有各自的作用，进行评估的方面不同，比如 FAS 可信度高，但相容性最差，最后综合认为 FSS 侧重于评价脑卒中患者疲劳状况，在评估卒中后疲劳方面最为常用。不仅国外应用 FSS 对缺血性脑卒中后的患者进行测评，国内大多数学者同样采取 FSS 对脑梗死患者进行分组，进而研究卒中后疲劳的相关影响因素^[11]。此外，因为疲劳症状毕竟是一种主观感受，并且受多因素相互影响，所以临床上进行询问卒中后患者时，也需通过问询病人的陪护人员或者照顾者来对患者平时的表现进行客观评价。

2. 缺血性卒中后疲劳的相关因素

2.1 年龄与性别

2.1.1 年龄 年龄因素和缺血性卒中后疲劳的关系目前没有得到确定结果，各个学者得出的结果只是自身研究所得结论。国外的 Glader^[12]在他的研究中随访了发生卒中后 2

年的患者，发现经常有疲劳感的往往是高龄患者。而 Mutai 团队^[13]则认为中青年发病的患者不能很好的照顾自身及随诊，还担负着工作、家庭等责任，很可能更易出现卒中后疲劳，SNAPHAAN^[14]的研究则表明较小年龄可能与卒中 2 月及 1 年后的疲劳有相关性。相反，Choi-Kwon^[15]等人更支持年龄和 PSF 没有直接关系。相对的国内也有学者支持年老是 PSF 的危险因素^[16]。2018 年李煜在 PSF 的相关危险因素中通过对 73 例新发脑梗死患者数据进行分析得出在缺血性脑卒中早期，年龄在疲劳和非疲劳之间有显著差异，并且高龄可能是 PSF 的危险因素^[17]。以上这些研究得出的差异可能与入组的人群、所选择的地区卒中发病年龄段有关系，所以年龄与 PSF 之间的相关性仍需进一步证实。

2.1.2 性别 如今性别是否与 PSF 相关同样存有异议。李文辉^[18]对 268 例脑卒中患者的临床资料进行比对，最后得出女性较男性卒中后更易出现疲劳，MEAD^[19]、SUH 等^[20]与此研究结果相同，可能是因为女性的精力以及耐受力低于男性，而 Snaphaan^[14]研究结果却相反，其表示卒中后男性较易感到疲劳，有待进一步明确。

2.2 自身存在的基础情况

研究证明，高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病等慢性病与 PSF 发生有相关性^[21]。Neass^[22]等人发现心肌梗死、糖尿病是 PSF 的独立危险因素，而 Harbison^[23]等人也表明高血压与脑卒中患者的疲劳情况有关联。王珊珊在其脑梗死后疲劳发生风险及患病结局的课题中采用横断面及前瞻性研究调查了 316 例卒中后急性期患者，并进行了单因素及多因素分析得出冠心病、卒中前疲劳以及睡眠障碍是缺血性卒中患者早期疲劳发病的危险因素，而卒中前疲劳通过回顾性获取，难以确切评估特征，其对 PSF 的影响尚未明了^[24]。

2.3 抑郁、焦虑情绪障碍

前文中提及疲劳属于一种主观症状，在很大程度上受患者心理作用的影响，而 Snaphaan 等在一项纵向队列研究中就表明卒中后有部分患者的疲劳进程相对缓慢，可能会延续存在^[14]，早期可能卒中本身影响较大，而心理社会因素在慢性期可能更占主导地位。黄晓敏在急性期卒中后疲劳的研究综述中表明疲劳与抑郁有着密切关系^[25]，也有多数研究显示 PSF 和抑郁之间关系明显，Mutai H^[26]的研究证明 1/3 的卒中后疲劳患者存在抑郁，Tang 等人^[27]对卒中后病人进行为期一年的研究调查，得出抑郁可能是造成患者持续疲劳的一个原因。2001 年 vander 提出抑郁独立于 PSF 而存在。2015 年 Duncan^[28]研究认为焦虑可能是急性期疲劳的一个预测因子，两者之间的关系似乎与抑郁有所差异。多数研究表示抑郁、焦虑是脑梗死后并发症，张宇等^[29]人在有关卒中后疲劳危险因素的 Meta 分析中得到抑郁、焦虑对 PSF 的影响有统计学意义，表明两者是 PSF 的危险因素，并且其认为抑郁与疲劳相互作用，而除去抑郁因素后，焦虑与 PSF 的紧密度有所下降，所以抑郁、焦虑与卒中后疲劳之间的关系有待进一步研究探讨。

2.4 缺血性卒中后疲劳与生化指标、3-MST、H₂S 的关系

2.4.1 血液指标 既往关于 PSF 的研究侧重于人口学、疾病社会及心理因素居多，而一些与疲劳相关的生化因子水平的变化较少。Wu 等学者^[30]的研究对卒中后患者分组，

进行血液指标的测定, 得出疲劳组患者的血糖以及 HCY 水平和非疲劳组之间存在明显差异, 纤维蛋白原、血脂含量在两组中差异无统计意义。吴丹等^[31]人在一项纳入 312 例急性卒中患者的研究中, 对所有入组人员的血糖、尿酸的水平进行测定分析, 得到这两者与疲劳有密切关系。此外, 吴春薇^[32]倾向于卒中后疲劳乃是一种中枢性疲劳, 是一些神经递质导致疲劳的机制, 同时也认为疲劳的产生与某些炎症因子有关, 并且提出了细胞因子假设。总之, 对卒中患者血液样本进行生化检验可在某种程度上有助于了解卒中后疲劳产生的机制, 利于 PSF 的早发现、早治疗。

2.4.2 H₂S、3-MST 近年来随着卒中后疲劳研究的深入, 不少学者提出疲劳的产生可能与脑缺血或再灌注损伤后引起的氧化应激相关。刘晓静等^[33]认为疲劳是出现于卒中后容易被忽视的并发症, 虽然疲劳产生的原因不确定, 但可能与氧化反应、某些生化因子等相关。Ormstad H^[33]通过研究发现, 在缺血梗死早期 PSF 患病率会有所增加, 是由于脑组织缺血激活氧化反应, 参与了 PSF 形成的病理生理机制, 这一过程加重了脑损害可能产生了疲劳的疾病模式, 新出现的证据同时也支持氧化反应是 PSF 急性期可能的发病机制。

具有臭鸡蛋味的 H₂S 是一种毒性气体, 在心脑血管系统中可舒张血管、降压等重要作用, 最重要的是具有抗氧化应激的功效, 在体内参与脑血管病的机理过程^[34], 具有保护神经系统的作用。H₂S 对神经元的保护作用主要通过抗氧化和抗凋亡等方面来体现。Yin 等^[35]通过大鼠脑缺血再灌注实验证明 H₂S 可通过抗氧化应激发挥了对脑的保护作用, 延长了大鼠的活动时间。有学者还研究发现 H₂S 也可发挥细胞保护作用, 使神经元免受氧化应激损伤。张阔等^[36]人发现缺血缺氧状态下, 细胞内外离子改变、ROS 含量增加, 使细胞内线粒体膜通透性改变, 最终导致能量生成障碍, 而 H₂S 却可以保护线粒体起到很好的抗氧化作用。2004 年时 Geng 等人^[37]就通过提供外源性硫化物与证明了是 H₂S 的抗氧化作用保护了心肌细胞。在有关蟾蜍的一项研究中, 孙洪兆设定了疲劳模型, 同样提供了硫化物, 得出 H₂S 可以缓解骨骼肌的疲劳的机制可能也是清除了氧自由基^[38]。缺血性 PSF 急性期的产生机制与氧化应激相关, 然而却很少有研究 H₂S 与急性期 PSF 的关系, H₂S 是不是也会是 PSF 的一种保护性因子有待进一步证明。

3-MST 存在神经细胞的线粒体中, 可快速高效催化形成硫化物, 是神经系统产生 H₂S 最主要的酶^[39]。聂政等^[40]通过模拟缺血大鼠模型, 证明 3-MST-H₂S 调节通路可能在缺氧时进行了中枢调控, 实验组大鼠体内 3-MST 的信使 RNA 表达增多, 推测可能是缺氧使其含量增加, 很可能经由催化生成内源性 H₂S 来抗氧化, 从而达到保护脑组织的目的。关于 3-MST 和 H₂S 之间的研究报道很多, 但几乎没有探讨 3-MST 与卒中后疲劳之间是否存在某种机制, 又或人体是否通过 3-MST/H₂S 调节通路来达到抗氧化作用, 从而保护神经系统, 减轻患者的疲劳感呢? 所以关于这两个因子与 PSF 之间的关系仍需进一步分析讨论。

3. 结语展望

通过上述叙述我们明确了 PSF 的概念来源，了解到 PSF 的发病率可能与人口学、患者基础疾病、心理情绪以及生物因子均相关。H₂S、3-MST 可能为 PSF 在治疗方向上开辟新思路。PSF 不仅耽误患者自身康复，更给其家庭带来严重负担，所以如果临床提前评估卒中患者发生疲劳的概率，或者存在的高危因素，对 PSF 做到尽早发现、正确诊断、及时干预处理，对患者或其家属进行健康宣教，有计划的制定康复训练等可能会改善卒中预后。

参 考 文 献

(Reference)

- [1] 程琳.卒中后疲劳的评估与对策(综述)[C].中华医学会(Chinese Medical Association)、中华医学会神经病学分会.中华医学会第十七次全国神经病学学术会议论文汇编(下).中华医学会(Chinese Medical Association)、中华医学会神经病学分会:中华医学会,2014:288.
- [2] 赵茂晶,张咏梅,陈俊希,王净,程菲.卒中后疲劳危险因素及其症状管理方案研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(03):6-9.
- [3] Mandliya A1, Das A, Unnikrishnan JP, et al. Post-stroke Fatigue is an Independent Predictor of Post-stroke Disability and Burden of Care: A Path analysis Study[J]. Top Stroke Rehabil, 2016, 23(1): 1-7.
- [4] 李欣,张彦红,聂拴锁,戴巧英,袁世君,申秀香,桂艳红,席爱萍,许岩丽.脑卒中后疲劳与缺血性脑卒中患者血清白介素 1 β 、C 反应蛋白、同型半胱氨酸水平及预后的相关性研究[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(08):15-19.
- [5] Tseng BY, Billinger SA, Gajewski BJ, et al. Exertion fatigue and chronic fatigue are two distinct constructs in people post-stroke [J]. Stroke, 2010, 41(12):2908-2912.
- [6] Leegaard OF. Diffuse cerebral symptoms in convalescent from cerebral infarction and myocardial infarction [J]. Acta Neurologica Scandinavica, 1983, 67(6):328-355.
- [7] De Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: implications for stroke rehabilitation [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2003, 84(11):1714-1720.
- [8] Lynch J, Mead G, Greig C, et al. Fatigue after stroke: the development and evaluation of a case definition [J]. J Psychosom Res, 2007, 63(5):539-544.
- [9] Tseng BY, Billinger SA, Gajewski BJ, et al. Exertion fatigue and chronic fatigue are two distinct constructs in people post-stroke [J]. Stroke, 2010, 41(12):2908-2912.
- [10] Toby B Cumming, Marcie Packer, Sharon F Kramer, et al. The prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis [J]. International Journal of Stroke, 2016, 11(9): 968-977.
- [11] 王娇, 盖海云. 脑卒中后疲劳评估工具研究进展[J]. 中西医结合护理(中英文), 2019, 5(11):132-136.
- [12] Glader EL, Stegmaryr B, Asplund K. Post stroke fatigue: a 2 year follow-up study of stroke patients in Sweden [J]. Stroke, 2002, 33:1327-1333.
- [13] MUTAI H, FURUKAWA T, HOURI A, et al. Factors associated with multidimensional aspect of post-stroke fatigue in acute stroke period[J]. Asian J Psychiatr, 2017, 26: 1-5.

- [14] Snaphaan, L, van der Werf, S., de Leeuw, F.E. Time course and risk factors of post-stroke fatigue: a prospective cohort study. *Eur. J. Neurol.* 2011,18: 611-617.
- [15] Choi-kwonshansw, kwonsu, et al. Post stroke fatigue: characteristics and related factors [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 19(2):84-90.
- [16] 陈仰昆, 肖卫民, 袁伟杰. 脑卒中后疲劳的研究进展[J]. *中华脑血管病杂志(电子版)*, 2011,5(1):60-67.
- [17] 李昱, 彭敏, 余浩佳, 辛世萌. 脑梗死后早期疲劳的发生率及其相关危险因素[J]. *医学与哲学(B)*, 2018,39(03):42-45.
- [18] 李文辉. 卒中后疲劳风险因素的相关分析[J]. *山东医药*, 2014,54(25):36-37.
- [19] Meda G E, Graham C, Dorman P, et al. Fatigue after stroke: baseline predictors and influence on survival. analysis of data from UK patients recruited in the international stroke trial [J]. *P LoS One*, 2011,6(3): e16988.
- [20] Suh M, Choi-kwon S, KIM J S. Sleep disturbances after cerebral infarction: role of depression and fatigue [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(7):1949-1955.
- [21] 吴丹. 卒中后疲劳与生化指标的关系研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2014.408-411.
- [22] Naess H, Lunde L, Brogger J, et al. Fatigue among stroke patients on long-term follow-up. The Bergen Stroke Study [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 312(1-2): 138-141.
- [23] Harbison JA, Walsh S, Kenny RA. Hypertension and daytime hypotension found on ambulatory blood pressure is associated with fatigue following stroke and TIA [J]. *QJM*, 2009, 102(2): 109-115.
- [24] 王珊珊. 缺血性脑卒中患者急性期疲劳发生风险及患病结局研究[D]. 河南大学, 2015.12(03):112-114.
- [25] 黄晓敏. 急性期脑卒中后疲劳的影响因素分析及生活质量相关性研究[D]. 遵义医科大学, 2019. (24): 112-116.
- [26] Mutai H, Furukawa T, Houru A, et al. Factors associated with multidimensional aspect of post-stroke fatigue in acute stroke period [J]. *Asian journal of psychiatry*, 2017, (26): 1-5.
- [27] Tang W K, Chen Y K, Liang H J, et al. Subcortical white matter infarcts predict 1-year outcome of fatigue in stroke [J]. *BMC neurology*, 2014, (14): 234.
- [28] Duncan, F., Lewis, S.J., Greig, C.A., Dennis, M.S., Sharpe, M., MacLulich, A.M., Mead, G.E., 2015. Exploratory longitudinal cohort study of associations of fatigue after stroke. *Stroke* 46, 1052-1058.
- [29] 张宇, 陈邓, 徐达, 王海娇, 朱丽娜, 李倩, 刘凌. 脑卒中后疲劳危险因素的Meta分析[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2019,19(10):726-733.
- [30] Wu D, Wang L, Teng W, et al. Correlation of post-stroke fatigue with glucose, homocysteine and functional disability [J]. *Acta Neurol Scand*, 2015,131 (6):400-404.

- [31] 吴丹, 王林, 滕伟禹, 高秀丽. 脑梗死急性期疲劳与血尿酸、血糖、抑郁及功能障碍的相关性分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(23): 10448-10452.
- [32] 吴春薇, 王得新. 脑卒中后疲劳的病因: 综述和涉及致炎因子的假设[J]. 中国康复理论与实践, 2008(01): 31-34.
- [33] 刘晓静, 张拥波. 被忽视的卒中并发症: 卒中后疲劳[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, (3): 299-302.
- [34] 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 Neurosci*, 2012, 122(11): 682-690.
- [35] Yin J, Tu C, Zhao J, et al. Exogenous hydrogen sulfide protects against global cerebral ischemia /reperfusion injury via its anti-oxidative, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in rats[J]. *Brain Research*, 2012. 1491(Complete): 188-196.
- [36] 张阔, 王岩. 外源性硫化氢在肾移植中改善缺血再灌注损伤的机制研究进展[J]. 现代泌尿外科杂志, 2018, 23(12): 964-967.
- [37] Geng Bin, Yang Jinghui, Qi Yongfen, Zhao Jing, Pang Yongzheng, Du Junbao, Tang Chaoshu. H₂S generated by heart in rat and its effects on cardiac function.[J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2004, 313(2): 362-368.
- [38] 孙洪兆, 赵术珍, 鲁凯, 侯丰田, 韩佳秀, 赵鹏飞, 张兴梅, 张丽, 张雪, 韩增晓, 刘晴晴, 刘雪联. 外源性硫化氢对骨骼肌疲劳的影响[J]. 中国畜牧兽医, 2014, 41(01): 240-242.
- [39] 唐祎昀, 唐小卿. 硫化氢神经生物学作用的研究进展[J]. 生理科学进展, 2017, 48(01): 42-51.
- [40] 聂政, 李慧, 侯雪飞, 周华, 唐玉红, 陈丽, 郑煜. 3-MST mRNA在大鼠延髓的表达以及急性缺氧对其基因表达的影响[J]. 成都医学院学报, 2012, (2): 178-180, 195.

附 录

附表1 FSS评估量表

九个项目					同意度（分值）	
①我感到疲劳时，我就什么都不想做了；						
②锻炼使我感到疲劳；						
③我很容易疲劳；						
④疲劳影响我的体能；						
⑤疲劳带来频繁的不适；						
⑥疲劳使我不能保持体能；						
⑦疲劳影响我从事某些工作；						
⑧疲劳是最影响我活动能力的症状之一；						
⑨疲劳影响了我的工作、家庭、社会活动；						
总分						
平均分						
1	2	3	4	5	6	7
非常不同意						非常同意

致 谢

(Acknowledgment)

时光飞逝，我在石河子大学医学院的三年研究生学习即将结束，在此毕业之际我向身边所有给予我帮助、关心的人致以最真诚的感谢和衷心的祝福！

首先感谢我的导师王宏教授，是他开启了我的科研之路，从论文开题、撰写到中期考核，他严谨的科研态度深深的感染了我，鼓励我们自己一步步开展课题研究，去学习做科研的过程，培养科研思维，给予了我很多指导与帮助。在学习上王老师很重视我们英语能力的提高，经常组织我们一起学习英文文献，掌握临床常见病以及专家共识，熟悉前沿最新知识，了解罕见病，增长见识，拓宽我们的视野。导师渊博的学识、高尚的医德、精湛的医术以及严谨的治学态度都是我今后学习的榜样。在此，我想对导师王宏教授致以最崇高的敬意和衷心的感谢！

在此，我还要特别感谢张桂青教授，张老师在我心中一直是一个母亲的形象，无论是生活上还是工作上，都给予我很多帮助和关心，让我感受到了家的温暖。在康复科学习的一年多时间里，我感受到了张老师忘我的工作精神以及严谨的工作态度，尤其是在今年新型冠状病毒肺炎的爆发下，您远赴一线的坚定信心和勇气，让我认识到身为医生的崇高责任。同时还要感谢我的带教张志强老师和祁鸣老师，让我逐渐成为一名合格的医师。感谢神经内科张惠丽老师、姚恩生老师对我论文的指导，感谢胡敏老师、梁霞老师以及陆可可师姐给予我的鼓励、帮助，感谢科室里护士姐妹对我的关心和指导。感谢师哥邢文龙、刘超猛、王晓磊，师姐顾杨、王梅子在科研上给予我的帮助与指导，感谢同门高源、李朝远等与我一同完成科研工作，感谢一起与我度过这三年美好时光的孟瑶、李浩浩同学以及师弟师妹们，我亲爱的舍友陈雪阳、管恋，谢谢你们给我的研究生生活带来的快乐与成长，感谢我亲爱的家人一如既往的关心、爱护、支持与付出。

毕业之际，在此期间我所受到的指导和帮助将永生难忘，请你们接受我最诚挚的谢意！感谢你们一直以来的支持和理解！

最后，祝愿母校蓬勃发展，蒸蒸日上！

研究生：成渝
2020年6月7日

作者简介 (Author Biography)

成瑜，女性，生于 1993 年 11 月，籍贯河北省邢台市隆尧县。2016 年 6 月毕业于承德医学院临床医学专业，获医学学士学位。2017 年 7 月考入石河子大学医学院攻读硕士学位，所学专业为康复医学与理疗学，研究生期间，认真学习，应修学分 22 分，实修 24.5 学分，在导师的指导下完成研究生毕业论文的撰写，并于 2017 年 7 月至 2020 年 6 月在石河子大学医学院第一附属医院进行住院医师规范化培训。

在校期间发表文章：

成瑜，高源, 李朝远, 王宏. 血浆中 3-MST、H₂S 水平与缺血性脑卒中后疲劳的相关性分析。（已录用，待见刊）。

获奖情况：

- 1、2019-2020 年度学业三等奖学金；
- 2、2018 年专业学位研究生案例大赛三等奖。

石河子大学硕士研究生学位论文 导师评阅表

研究生姓名	成瑜	学制	3 年
专业	康复医学与理疗学	研究方向	脑血管疾病康复

学术评语:


本研究选题正确, 课题设计严密, 思路清晰, 该同学阅读了大量国内外文献并认真撰写了综述, 综述全面准确, 文献的收集和整理全面准确, 归纳和评价得当。论文的结构层次及各部分之间逻辑关系紧密, 研究思路严谨可行, 数据资料可靠, 方法、分析、论证科学, 有一定的创新性。该课题探讨了非致残性缺血性脑卒中后疲劳的相关因素, 以期对 PSF 的预防、治疗提供新思路, 选题新颖, 具有一定的临床实践意义。

本研究发现, 与非 PSF 组相比, PSF 组患者体内 3-MST、H₂S、HDL 含量下降, TC、抑郁评分偏高。明确了 PSF 的概念来源, 了解到 PSF 的发病率可能与人口学、患者基础疾病、心理情绪以及生物因子均相关。H₂S、3-MST 可能为 PSF 在治疗方向上开辟新思路。

该生思想上一直不断积极要求进步, 热爱祖国, 关心集体; 工作上积极组织 and 参加集体活动, 团队精神强, 工作认真负责, 对患者服务热情, 使用文明用语; 学习上认真刻苦学习, 积极进取; 生活上以诚待人, 为人热情大方; 综合能力较强。

在专业课程的学习上, 根据研究方向的要求, 有针对性的认真研读了有关核心课程, 打下了扎实的科研基础。研究生期间, 积极参加临床实践活动, 教学实践活动, 包括本科教学和成人教学等, 是自己的理论与实践水平得到很大的提升。在外语能力上, 通过大学英语校线, 发表一篇文章, 具有较强的外语阅读及写作能力。

论文达到专业硕士学位论文水平, 同意其参加论文答辩。

指导教师签字: 
 2020 年 6 月 7 日