

本文引用: 王子文, 高娟, 白艳梅, 等. 脑卒中后抑郁的病因及发病机制研究进展[J]. 医学研究与教育, 2021, 38(2): 21-25. DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2021.02.004.

· 临床医学 ·

脑卒中后抑郁的病因及发病机制研究进展

王子文¹, 高娟^{2,3}, 白艳梅², 张志强⁴, 张金库³

(1. 承德医学院研究生学院, 河北 承德 067000; 2. 保定市第一中心医院神经内科, 河北 保定 071000; 3. 河北省分子病理与肿瘤早期诊断重点实验室, 河北 保定 071000; 4. 保定市第一中心医院心胸血管外科, 河北 保定 071000)

摘要: 抑郁症是缺血性卒中最常见的并发症, 对存活者的功能恢复和生活质量产生很大的负面影响。约 1/3 的人受到卒中后抑郁的影响, 这使其成为一个严重的社会和公共卫生问题。合理预防及治疗卒中后抑郁需要对此疾病的病理生理因素有一个综合的认识。对脑卒中后抑郁的病因及发病机制进行详细综述可为以后此疾病的预防及治疗提供更全面、更系统的科学依据。

关键词: 脑卒中; 抑郁; 病因; 发病机制

DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2021.02.004

中图分类号: R743

文献标志码: A

文章编号: 1674-490X(2021)02-0021-05

Developments on the etiology and pathogenesis of post-stroke depression

WANG Ziwen¹, GAO Juan^{2,3}, BAI Yanmei², ZHANG Zhiqiang⁴, ZHANG Jinku³

(1. Graduate School of Chengde Medical College, Chengde 067000, China; 2. Department of Neurology, Baoding No. 1 Central Hospital, Baoding 071000, China; 3. Hebei Key Laboratory of Molecular Pathology and Early Diagnosis of Tumor, Baoding 071000, China; 4. Department of Cardiothoracic Vascular Surgery, Baoding No. 1 Central Hospital, Baoding 071000, China)

Abstract: Depression is the most common complication of ischemic stroke, which has a great negative impact on the functional recovery and quality of life of survivors. About 1/3 people are affected by post-stroke depression, which makes it a serious social and public health problem. Reasonable prevention and treatment of post-stroke depression requires a comprehensive understanding of the pathophysiological factors of the disease. A detailed review of the etiology and pathogenesis of post-stroke depression can provide a more comprehensive and systematic scientific basis for the prevention and treatment of this disease in the future.

Key words: stroke; depression; etiology; pathogenesis

在脑卒中对幸存者造成的后果中, 卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD) 是脑卒中并发症中最常见的精神问题, 有研究表明, PSD 的患病率为 33.5%^[1]。PSD 不仅会产生情绪低落、主动性差、兴趣

收稿日期: 2021-02-04

基金项目: 河北省科学技术研究与发展计划项目 (10206128D)

第一作者: 王子文 (1994—), 女, 河北保定人, 医师, 在读硕士, 主要从事脑血管病研究。

通信作者: 高娟 (1972—), 女, 河北保定人, 主任医师, 教授, 博士, 硕士生导师, 主要从事脑血管病、脱髓鞘疾病的研究。E-mail: gaojuzhulia@163.com

丧失和睡眠障碍等降低生活质量的临床表现,脑卒中后长期抑郁还会增加患者的死亡风险^[2]。PSD 的病理生理学机制为在心理社会困扰背景下由于脑缺血引起的神经生物学功能障碍。PSD 患者的神经生物学功能障碍与神经炎症反应、下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的应激激活等背景下的适应性反应障碍之间存在关系。

1 一般影响因素

脑卒中后时间越长,越容易发生 PSD。研究^[3]表明,脑卒中后 2 周内 PSD 的发生率为 28.1%,1 年内 PSD 的发生率为 61%,脑卒中后 2 年的 PSD 发生率更高(79%)。与男性相比,女性在脑卒中后 90 d 内患抑郁症的可能性明显低于男性,女性患 PSD 后接受药物治疗的可能性更大^[4]。脑卒中后 90 d 时墨西哥裔美国人患者的 PSD 患病率高于非西班牙裔白人患者^[5];与其他种族相比,拉丁裔脑卒中幸存者患有 PSD 的比例更高,而且这种种族差异在脑卒中后/短暂性脑缺血发作幸存者中比普通人群中更大^[6]。此种族差异很可能与教育程度有关。除此之外,PSD 与社会支持、人格特征等因素密不可分。近期研究提示:脑卒中后 18 个月发生抑郁的决定性因素包括脑卒中后导致的活动减少和人际关系等问题^[7]。

2 生物学相关因素

2.1 遗传因素

有研究显示,常见的基因变异可能会使脑卒中患者精神变得脆弱,从而患上 PSD。一些候选基因已被检测为 PSD 的危险因素,例如,单胺类神经递质基因、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)基因、细胞因子基因、血小板相关基因、一氧化氮合成酶基因、心房钠尿肽等。其中研究较多的是 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、BDNF 相关基因。

2.1.1 5-HT 相关基因

5-HT 作为影响脑发育和认知功能的重要物质,与 PSD 存在显著相关,其基因位于染色体 17q11.1-12 区域。5-羟色胺转运体(5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT)对 5-HT 在突触间的传递起着重要的作用。目前研究主要集中在 5-羟色胺转运体基因启动子区域(5-hydroxytryptamine transporter gene-linked promoter region, 5-HTTLPR)基因多态性。5-HTTLPR 具有短(S)和长(L)等位基因,其基础是是否存在 43bp 的插入/缺失多态性。S 等位基因降低了 5-HTT 基因启动子的转录活性,导致 5-HTT 表达降低,因此被认为是抑郁症的风险因素^[8]。Mak 等^[9]对 641 例脑卒中患者分析提示,5-HTTLPR SS 纯合基因型显著增加 PSD 的易感性,5-HTTLPR LL 纯合基因型则有保护性作用。同样, Kohen 等^[10]研究显示,与 L/L 或 L/XL 基因型相比, S/S 基因型患 PSD 的概率是 L/L 或 L/XL 基因型的 3 倍。Zhao 等^[11]所做的 Meta 分析显示, 5-HTTLPR 基因多态性与 PSD 的遗传风险密切相关:与 S/S 基因型相比, S/L 基因型的风险降低 66%, L/L 基因型的风险降低 50%。近期研究^[12]同样提示, 5-HTTLPR LL、LS+、LL、LS 基因型和 L 等位基因可能对 PSD 有保护作用。

2.1.2 BDNF 相关基因

与 PSD 有关的另一个重要候选基因为染色体 11p14.1 上的 BDNF。BDNF 参与海马依赖性记忆和海马可塑性的调节,它包含一个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),在第 66 位密码子上由缬氨酸(valine, Val)到蛋氨酸(methionine, MET)的氨基酸变化会导致 BDNF 活性依赖性分泌减少,延迟神经元修复,导致抑郁症的发生^[13]。Kim 等^[14]对 276 例 PSD 患者的 5-HTT、5-羟色胺 2a 受体(5-hydroxytryptamine 2a receptor, 5-HTR2a)和 BDNF 相关基因多态性研究显示, 5-HTR2a 1438A/A 基因型与重度 PSD 相关, 5-HTTLPR S/S 和 BDNF Met/MET 基因型与所有类型(轻度和重度)PSD 相

关。Jin等^[15]研究显示,PSD小鼠海马区BDNF启动子IV的特定CpG位点(位点2)的DNA甲基化显著增加,可能与BDNF Met/MET基因突变有关。然而,Zhou等^[16]研究显示,虽然PSD患者血清BDNF水平降低,但Val66Met基因多态性与血清BDNF浓度无关。PSD患者血清BDNF降低的机制有待进一步研究。

2.2 神经递质

去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、5-HT和多巴胺(dopamine, DA)等脑神经递质是生物胺类物质,此类脑神经递质参与神经细胞或神经元与效应细胞之间的信息传递,并协调与整合人体各方面生理功能。抑郁的发生常常与这些神经递质缺陷导致的神经功能受损有关^[17]。脑中存在5-HT及NE神经元细胞体,神经纤维通过丘脑与基底神经节映射到额叶大脑皮质和海马区域,调控人类的情绪和情感^[18]。脑卒中的发生,一方面可导致神经递质水平降低,另一方面可影响5-HT能神经元和NE能神经元及其通路,从而导致PSD发生。Ji等^[18]采用大脑中动脉结扎法建立大鼠卒中模型,用高效液相色谱法检测脑组织中5-HT、DA和NE的含量,结果显示,PSD组大鼠额叶和海马中5-HT、DA和NE含量明显低于脑卒中组。Zahrai等^[19]研究显示,PSD组小鼠卒中部位(左侧扣带回)和左侧大脑白质的5-HT、NE神经分布明显减少。选择性5-HT再摄取抑制剂能有效提高5-HT水平,改善抑郁症状。

2.3 细胞因子

在脑卒中应激状态下,中枢神经系统中胶质细胞产生的细胞因子及其受体与PSD的发生密切相关,包括IL-1、IL-6、TNF- α 和IFN- γ 等。此种炎性细胞因子增多导致了吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)的广泛激活,成为导致副边缘系统(额叶外侧皮质、颞极皮质、基底节)的5-HT耗竭重要原因,引起PSD发生^[20]。升高的细胞因子通过激活色氨酸(tryptophan, TRP)代谢酶IDO降低其前体TRP的利用率,从而降低5-HT水平^[21]。TRP的代谢产物犬尿氨酸与喹啉酸具有神经毒性,可以进一步导致神经细胞损害及PSD发生^[22]。Wu等^[23]研究显示,将外源性IL-18注射到杏仁核,会引起脑卒中小鼠严重的抑郁样行为。相反,IL-18的特异性拮抗剂IL-18结合蛋白阻断内源性IL-18可抑制抑郁表型。Chen等^[24]对889名急性脑卒中患者的荟萃分析提示,IL-6和TNF- α 可作为脑卒中急性期抑郁的潜在生物标志物。

2.4 神经内分泌

适量浓度糖皮质激素对神经元兴奋性的维持发挥重要作用,并对海马情感调节、学习记忆功能产生积极影响。急性脑卒中后,机体处于应激状态,可引起体内糖皮质激素浓度快速升高,海马区糖皮质激素的受体快速下调,导致糖皮质激素轴负反馈调节不可逆性受损,即HPA轴持续性活跃,持续升高的糖皮质激素损害大脑神经元,最终导致了海马功能障碍与PSD发生^[25]。高达40%的中风患者会出现持续性的HPA轴失调^[26]。近期研究^[20]显示,PSD患者皮质醇水平显著升高,且皮质醇昼夜节律消失。此外,脑卒中患者细胞因子水平升高,可通过干扰HPA轴上循环皮质类固醇的负反馈调节使HPA轴过度活动导致PSD发生^[21]。

3 神经解剖因素

特定的脑区及其纤维联系参与了情感和认知的调控,神经病理学研究^[27]显示了抑郁和特定的脑区结构及其纤维联系病变的相关性。有学者^[28]认为,神经解剖因素即生物学因素在PSD的发病机制中起了非常重要的作用。研究表明,前额叶和基底神经节等特定区域的急性梗死可以破坏情绪相关神经递质的关键回路和通路,从而导致抑郁障碍^[27]。临床研究还表明,抑郁与涉及皮质-边缘回路的损害有关^[28]。特别是,近些年的研究支持抑郁与一些基底神经节或额叶结构的损害,包括内侧前额皮质的损

害呈正相关^[29-30]。Zhang等^[31]对缺血性脑卒中患者的研究提示,内囊后肢、内囊膝部和颞叶皮质-皮质下区的病变,以及多发性急性脑梗死的存在与PSD的发生有关。Zhang等^[32]利用临床磁共振波谱成像技术对PSD患者的小脑代谢变化进行定量评估,PSD患者发病后小脑代谢发生改变,且小脑损伤的严重程度与PSD的严重程度密切相关。此外,研究表明无症状性中风引起的PSD主要与脑白质病变有关^[27]。

4 存在的问题及展望

目前,对PSD缺乏统一的诊断标准,各研究对脑卒中后患者进行心理评估的时间选择不完全一致,有可能遗漏了重要的临床变量。事实上,PSD仍然存在诊断不足、治疗不足和研究不足等问题。目前的抗抑郁药物治疗只有少部分的PSD患者得到缓解,因此需要进一步明确此疾病的病因及发病机制,从而优化PSD的治疗。细胞因子可以通过各种简单灵敏的实验室方法检测到,这使他们作为生物标志物具有明显的优势,未来可能成为许多抗抑郁药物发挥作用的靶点。

参考文献:

- [1] MITCHELL A J, SHETH B, GILL J, et al. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: a meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2017, 47: 48-60. DOI: 10.1016/j.genhosppsy. 2017. 04. 001.
- [2] CAI W, MUELLER C, LI Y J, et al. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 50: 102-109. DOI: 10.1016/j.arr. 2019. 01. 013.
- [3] YUAN H W, WANG C X, ZHANG N, et al. Poststroke depression and risk of recurrent stroke at 1 year in a Chinese cohort study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46906. DOI: 10.1371/journal.pone.0046906.
- [4] DONG L M, SÁNCHEZ B N, SKOLARUS L E, et al. Sex difference in prevalence of depression after stroke[J]. *Neurology*, 2020, 94(19): e1973-e1983. DOI: 10.1212/wnl.0000000000009394.
- [5] DONG L M, SÁNCHEZ B N, SKOLARUS L E, et al. Ethnic differences in prevalence of post-stroke depression[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2018, 11(2): e004222. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004222.
- [6] FEI K Z, BENN E K, NEGRON R, et al. Prevalence of depression among stroke survivors: racial-ethnic differences[J]. *Stroke*, 2016, 47(2): 512-515. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010292.
- [7] DE RYCK A, FRANSEN E, BROUNS R, et al. Psychosocial problems associated with depression at 18 months poststroke[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014, 29(2): 144-152. DOI: 10.1002/gps.3974.
- [8] ANGUELOVA M, BENKELFAT C, TURECKI G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders[J]. *Mol Psychiatry*, 2003, 8(6): 574-591. DOI: 10.1038/sj.mp.4001328.
- [9] MAK K K, KONG W Y, MAK A, et al. Polymorphisms of the serotonin transporter gene and post-stroke depression: a meta-analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(3): 322-328. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303791.
- [10] KOHEN R, CAIN K C, MITCHELL P H, et al. Association of serotonin transporter gene polymorphisms with poststroke depression[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65(11): 1296-1302. DOI: 10.1001/archpsyc.65.11.1296.
- [11] ZHAO Q, GUO Y, YANG D, et al. Serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism as a protective factor against the progression of post-stroke depression[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(3): 1699-1705. DOI: 10.1007/s12035-015-9120-7.
- [12] WANG Y K, LIU H Y, JIANG Y, et al. Meta-analysis of 5-hydroxytryptamine transporter gene promoter region polymorphism and post-stroke depression[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(6): 300060520925943. DOI: 10.1177/0300060520925943.
- [13] GATT J M, NEMEROFF C B, DOBSON-STONE C, et al. Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety[J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(7): 681-695. DOI: 10.1038/mp.2008.143.

- [14] KIM J M, STEWART R, BAE K Y, et al. Serotonergic and BDNF genes and risk of depression after stroke[J]. *J Affect Disord*, 2012, 136(3): 833-840. DOI: 10.1016/j.jad.2011.09.029.
- [15] JIN H J, PEI L, LI Y N, et al. Alleviative effects of fluoxetine on depressive-like behaviors by epigenetic regulation of BDNF gene transcription in mouse model of post-stroke depression[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14926. DOI: 10.1038/s41598-017-13929-5.
- [16] ZHOU Z M, LU T T, XU G L, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with post-stroke depression but not with BDNF gene Val66Met polymorphism[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(2): 185-189. DOI: 10.1515/CCLM.2011.039.
- [17] BERG C, BACKSTRÖM T, WINBERG S, et al. Developmental exposure to fluoxetine modulates the serotonin system in hypothalamus[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e55053. DOI: 10.1371/journal.pone.0055053.
- [18] JI X W, WU C L, WANG X C, et al. Monoamine neurotransmitters and fibroblast growth factor-2 in the brains of rats with post-stroke depression[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(1): 159-164. DOI: 10.3892/etm.2014.1674.
- [19] ZAHRAI A, VAHID-ANSARI F, DAIGLE M, et al. Fluoxetine-induced recovery of serotonin and norepinephrine projections in a mouse model of post-stroke depression[J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 334. DOI: 10.1038/s41398-020-01008-9.
- [20] ZHANG X F, ZOU W, YANG Y. Effects of IL-6 and cortisol fluctuations in post-stroke depression[J]. *Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2016, 36(5): 732-735. DOI: 10.1007/s11596-016-1653-0.
- [21] SCHIEPERS O J, WICHERS M C, MAES M. Cytokines and major depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, 29(2): 201-217. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.003.
- [22] KOO Y S, KIM H, PARK J H, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase-dependent neurotoxic kynurenine metabolism contributes to poststroke depression induced in mice by ischemic stroke along with spatial restraint stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 2413841. DOI: 10.1155/2018/2413841.
- [23] WU D, ZHANG G C, ZHAO C Y, et al. Interleukin-18 from neurons and microglia mediates depressive behaviors in mice with post-stroke depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 411-420. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.004.
- [24] CHEN Y, PU J C, LIU Y Y, et al. Pro-inflammatory cytokines are associated with the development of post-stroke depression in the acute stage of stroke: a meta-analysis[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2020; 1-10. DOI: 10.1080/10749357.2020.1755813.
- [25] MEISEL C, SCHWAB J M, PRASS K, et al. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(10): 775-786. DOI: 10.1038/nrn1765.
- [26] KATON W J. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2011, 13(1): 7-23. DOI: 10.31887/DCNS.2011.13.1/wkaton.
- [27] WU R H, FENG C, XU Y, et al. Late-onset depression in the absence of stroke: associated with silent brain infarctions, microbleeds and lesion locations[J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(6): 587-592. DOI: 10.7150/ijms.8025.
- [28] WEI N, YONG W, LI X Y, et al. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review[J]. *J Neurol*, 2015, 262(1): 81-90. DOI: 10.1007/s00415-014-7534-1.
- [29] GONG Q Y, HE Y. Depression, neuroimaging and connectomics: a selective overview[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(3): 223-235. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.08.009.
- [30] VAHID-ANSARI F, LAGACE D C, ALBERT P R. Persistent post-stroke depression in mice following unilateral medial prefrontal cortical stroke[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(8): e863. DOI: 10.1038/tp.2016.124.
- [31] ZHANG T, JING X, ZHAO X Q, et al. A prospective cohort study of lesion location and its relation to post-stroke depression among Chinese patients[J]. *J Affect Disord*, 2012, 136(1/2): e83-e87. DOI: 10.1016/j.jad.2011.06.014.
- [32] ZHANG L, SUI R B. Proton magnetic resonance spectroscopy study on the metabolism changes of cerebellum in patients with post-stroke depression[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(4): 1393-1402. DOI: 10.1159/000467907.

(责任编辑: 高艳华)