

卒中后抑郁的发病机制及危险因素的研究进展

汪海潮, 毛森林, 王澎伟综述, 李 峰审校

摘要: 卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中后最常见的神经精神系统并发症。卒中后抑郁会导致包括残疾加重、发病率和死亡率增高等多种不良结果。了解卒中后抑郁的发病机制及危险因素,对卒中后抑郁的诊疗至关重要,期望能为卒中后抑郁的治疗提供新的可能。

关键词: 卒中后抑郁; 发病机制; 影响因素

中图分类号: R743.3 **文献标识码:** A

Research advances in the pathogenesis and risk factors of post-stroke depression WANG Haichao, MAO Senlin, WANG Pengwei, et al. (The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Post-stroke depression (PSD) is the most common neuropsychiatric complication after stroke. PSD can lead to unfavorable outcomes, increasing disability, morbidity, and mortality. Understanding the pathogenesis and risk factors of PSD is critical for its diagnosis and treatment, which can provide new possibilities for the treatment of PSD.

Key words: Post-stroke depression; Pathogenesis; Influencing factor

脑卒中被列为第三大致命疾病,在世界范围内普遍存在,是一种致残率和致死率极高的疾病,其社会经济负担高于心血管疾病和癌症,且在全球范围内,脑卒中依然是死亡和残疾的第二大原因^[1]。卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中后最常见和最严重的神经精神并发症^[2]。PSD是指发生于卒中后,表现除卒中症状以外的一系列以情绪低落、兴趣缺失为主要特征的情感障碍综合征,常伴有躯体症状,目前诊断标准尚不明确^[3]。卒中后抑郁是一个慢性过程,会导致多种不良结果,包括残疾加重、发病率和死亡率增高等。卒中后抑郁患者与非抑郁的卒中患者相比,在卒中后的第一年里会出现更严重的功能障碍、更长的住院时间、更差的康复结果、更低的生活质量以及更高的死亡率等^[4]。一项卒中后幸存者的分析结果显示卒中和抑郁之间存在正相关^[5]。伊朗的一项研究结果显示,近一半的伊朗卒中患者患有卒中后抑郁。抑郁情绪导致治疗依从性降低,最终使患者病情恶化^[6]。因此,了解卒中后抑郁的发病机制,找出卒中后抑郁的危险因素,对卒中后抑郁的治疗十分重要。

1 卒中后抑郁的发病机制

卒中后抑郁背后的病理生理过程是复杂多样的,卒中后抑郁的发生是由心理、生物等多重因素共同决定的,目前仍无法用单一的病理生理机制来解释其发病过程。目前具有说服力的卒中后抑郁的发病机制包括:神经递质机制、免疫机制、内分泌机制、神经营养机制^[7]等。多种发病机制共同作用,参与其发病过程。

1.1 神经递质机制 大脑部分区域及回路调

节情绪和执行功能,这些相互关联的“边缘”区域内的功能失调会导致抑郁行为的发生^[8]。目前关于卒中后抑郁与神经递质的关系主要有两种理论,一种是单胺能机制;另一种是谷氨酸介导的兴奋性毒性机制。单胺能机制认为抑郁症与低水平的单胺类递质有关,尤其是5-HT、去甲肾上腺素及多巴胺,缺血性病变可能会中断从脑干到大脑皮质的含生物胺的轴突,导致额叶和颞叶边缘结构以及基底神经节中5-HT和去甲肾上腺素的产生减少^[9]。多巴胺能够支配边缘系统、前额皮质和参与情绪调节的相关结构,其改变可能导致快感缺乏,并介导抑郁症和其他情绪障碍中出现的许多突出的行为异常^[10]。谷氨酸是一种兴奋性神经递质,急性卒中后,脑脊液和血浆中的谷氨酸水平都会升高。研究表明,卒中后抑郁症患者脑脊液中谷氨酸浓度明显高于健康对照组^[11]。脑卒中影响神经递质释放,从而导致卒中后抑郁的发生。

1.2 免疫机制 免疫及炎症机制在缺血性损伤中起着至关重要的作用,促炎因子和抗炎因子之间的不平衡会导致神经系统结局恶化^[12]。免疫系统和卒中后抑郁是中枢和外周之间的双向交流,传入通路通过细胞因子、感觉纤维和迷走神经连接到大脑,传出通路通过下丘脑-垂体-肾上腺轴、交感神经和副交感神经系统调节外周免疫反应^[13]。现有大量的实验和临床证据表明,细胞因子是先天免疫和适应性免疫的体液介质,也是情绪的重要调节因子。

收稿日期:2023-05-10;修订日期:2023-09-04

作者单位:(哈尔滨医科大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

通信作者:李 峰, E-mail:harbinlifeng@163.com

炎症和氧化应激的组合在卒中后抑郁的病理生理学中起着至关重要的作用^[14]。Su等人通过评估缺血性卒中患者1年内的细胞因子变化,发现PSD患者的细胞因子显著增加,证实了PSD与炎症相关的假设,并且导致细胞因子水平变化的免疫失调可能与PSD的病因有关^[15]。最近发表的研究表明,白细胞介素-6(IL-6)的血清浓度升高与PSD躯体症状的严重程度呈正相关^[16]。

中枢神经系统内的细胞因子受体被外周和中枢合成的细胞因子激活^[17]。细胞因子通过血脑屏障的渗漏作用等3种途径进入大脑。与大脑内皮上表达的细胞因子特异性转运分子结合;激活迷走神经传入纤维,将细胞因子信号传递到特定的部位,如孤束核,然后作为中转站传递到其他脑核,包括下丘脑中的室旁核等处^[18]。细胞因子诱导的行为变化与大脑中对情绪调节至关重要的区域包括边缘系统(杏仁核、海马体和伏隔核)的血清素、去甲肾上腺素和多巴胺代谢的改变有关。血清素、去甲肾上腺素和多巴胺的神经递质功能的改变会诱发抑郁的发生^[19]。除了影响神经递质代谢外,炎症细胞因子对下丘脑和杏仁核中的下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴激素以及CRH(mRNA和蛋白质)具有刺激作用^[20]。这些作用在很大程度上是由HPA轴组织中丰富的细胞因子网络及其受体介导的,这些细胞因子网络促进细胞因子信号的整合,进而导致HPA轴进一步失调。同时,大脑缺血后释放的促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-6和IL-18)和肿瘤坏死因子- α 的增加,导致了吡啶胺2,3-双加氧酶的激活,该酶将色氨酸代谢为犬尿氨酸,从而消耗边缘区(如腹侧颞叶皮质、极颞叶皮质和基底神经节)的血清素,并促使卒中后抑郁的发生^[21,22]。

1.3 内分泌机制 HPA轴是主要的神经内分泌应激反应系统,涉及调节情绪、免疫和代谢等活动。前额叶皮质的抑制和杏仁核的激活刺激了自主神经交感轴和HPA轴,自主神经交感轴的反应最快,并通过肾上腺分泌肾上腺素起作用^[23];HPA轴在肾上腺素分泌增多后数分钟被激活,由下丘脑视旁核分泌促肾上腺皮质激素释放激素,刺激垂体合成和释放促肾上腺皮质激素(drenocorticotrophic hormone, ACTH)。促肾上腺皮质激素进一步刺激糖皮质激素皮质醇的合成和释放^[24]。动物研究表明,小鼠在糖皮质激素受体表达降低时会导致抑郁样行为,而在大脑糖皮质激素受体表达增加的小鼠中,提供了对抗压力的保护作用^[25]。

1.4 神经营养机制 神经营养机制是近些年提出的与卒中后抑郁相关的另一种理论。神经营养因子是大脑中一类重要的信号分子,负责轴突靶向、

神经元生长、发育过程中突触的成熟和突触可塑性^[26]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)对于脑卒中后的恢复和神经康复十分重要^[27]。一项研究表明,通过观察卒中后抑郁患者血清中BDNF的变化,卒中后抑郁患者较未发生卒中后抑郁的患者血清中的BDNF浓度明显下降,BDNF可能在卒中后抑郁的发病机制中起重要作用^[28]。体内BDNF可通过调节细胞因子和转录因子的水平来调节局部炎症,从而保护大脑免受缺血性损伤,而卒中所诱导的缺氧环境可下调大脑中的BDNF表达^[29,30]。此外,BDNF信号通路在海马体中发挥着十分重要的作用^[31]。海马体接收来自下丘脑-垂体-肾上腺轴的输入信号,调节压力反应,在情感认知和记忆中很重要,通过对抑郁患者的解剖学观察发现,卒中后抑郁患者海马的体积减小,同时海马中的BDNF及其受体神经营养受体酪氨酸激酶2(neurotrophic receptor tyrosine kinase, TrkB)的水平下降^[32]。相关研究表明,抗抑郁药也会增加海马体和皮质中的BDNF表达^[33]。此外,通过Zhu等人比较卒中、抑郁和卒中后抑郁大鼠模型中杏仁核中小胶质细胞的BDNF和TrkB表达水平得出,杏仁核中小胶质细胞的BDNF和TrkB表达降低可能导致PSD的发生^[34]。

2 卒中后抑郁的危险因素

PSD的危险因素可分为3类:卒中前危险因素(遗传因素、性别、抑郁病史等),卒中相关危险因素(脑血管因素、卒中部位、神经功能缺损程度等)以及卒中后危险因素(社会支持、残疾程度较高等)。

2.1 卒中前危险因素 一项卒中后抑郁患者的meta分析显示,5-HTTLPR SS基因型可能是PSD的危险因素,具有5-HTTLPR s/s基因型的个体的PSD患病几率比l/l或xl基因型携带者高3倍^[30]。与STin2 9/12基因型携带者相比,STin2 12/4或2/10基因型的受试者患PSD的几率高10倍。在卒中幸存者中,SERT的5-HTTLPR和STin2 VNTR多态性与PSD相关^[35]。一项对24项卒中患者研究的系统回顾报告称,有1/3的研究认为女性是PSD的危险因素^[36]。

卒中前抑郁与卒中后抑郁在两个方面有显著的相关性。首先,荟萃分析表明,抑郁是卒中的重要危险因素^[37]。此外,在一项164 993例患者的研究中,六分之一的卒中患者患有卒中前抑郁症,卒中前抑郁症显著增加卒中后抑郁症的几率^[38]。

2.2 卒中相关危险因素 动脉粥样硬化是一种进行性的病理过程,可导致进行性血管狭窄和脑低灌注,是世界各地卒中发生和复发的主要原因。有研究表明它不仅仅是缺血性卒中的主要致病因素,同时也是抑郁发生的独立危险因素^[39]。Carol等人通过建立的非人类灵长类动物模型得出抑郁与动

脉粥样硬化具有显著相关性^[40]。一项来自巴西的横断面数据分析显示,焦虑和抑郁症状与颈动脉内膜中层厚度增加有关^[41]。一项关于3 781例年龄≥65岁的参与者的数据显示,抑郁症状与≥65岁受试者动脉粥样硬化的发展有关,随着颈动脉粥样硬化的严重程度,抑郁症状的风险显著增加^[42]。卒中后抑郁不仅与颈动脉内膜相关,与颅内动脉也有着密不可分的关系。Chen等学者研究发现颅内动脉粥样硬化同时是卒中患者急性期和卒中后3个月时诱发PSD的重要预测因子^[43]。神经功能缺损程度是卒中后抑郁的独立危险因素。一项研究通过格拉斯哥昏迷量表评分,将卒中后的神经功能缺损分为重度(3~8)、中度(9~12)和轻度(13~15)水平的损伤。得出了神经功能缺损程度与卒中后抑郁之间可能存在直接的联系。并且发现,在患病后3个月、1年和3年中,伴有吞咽困难和尿失禁症状的患者卒中后抑郁患病率大约是没有这些症状的患者的两倍^[44,45]。病灶部位与卒中后抑郁的严重程度具有显著相关性,一项对103例卒中患者的随访研究发现,左半球脑损伤患者比右半球或脑干梗死患者明显抑郁程度更高^[46]。此外,通过计算机断层扫描筛选出的涉及皮质组织或完全局限于皮质下结构的卒中患者中,那些有左额极病变的患者,无论是皮质还是皮质下病变,其抑郁的频率和严重程度都明显高于其他病变位置的患者^[47]。同时,有横断面研究表明,左侧皮质梗死和皮质下梗死与PSD有显著相关性^[48]。

2.3 卒中后危险因素 研究结果证实,缺少社会支持、残疾程度高、医疗负担大、卒中后因卒中相关缺陷而独立性较低是PSD发病率增加的原因^[49]。Meta分析结果显示,在卒中的急性期、亚急性期及恢复期,患者的残疾程度都与PSD密切相关^[2],严重的残疾会严重影响患者的生活和工作,导致巨大的生理和心理创伤,最终导致PSD。对卒中患者卒中后2个月进行评估,结果显示卒中后日常生活活动损害的严重程度与PSD呈显著正相关^[50]。

3 总结

发现与PSD发生的相关危险因素,及时进行早期筛查与治疗,可避免抑郁程度的加重。PSD的发生、发展与多种病理、生理因素密切相关,神经递质变化情况、梗死部位与PSD的关系已成为该领域的研究热点。卒中后抑郁的发病机制十分复杂,影响其病理生理学的因素多种多样,各种发病机制在卒中后抑郁的发生和发展中具有重要作用。通过对其发病机制的探索,为临床上卒中后抑郁的诊疗提供了新的思路,随着对卒中后抑郁发病机制的进一步研究,期望能为卒中后抑郁的治疗提供新的可能。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 汪海潮、毛森林、王澎伟负责设计撰写论文、文献收集;李峰负责拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Anthony S, Cabantan D, Monsour M, et al. Neuroinflammation, stem cells, and stroke[J]. *Stroke*, 2022, 53(5):1460-1472.
- [2] Shi Y, Yang D, Zeng Y, et al. Risk factors for post-stroke depression: a meta-analysis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9:218.
- [3] 王少石, 周新雨, 朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2016, 11(8):685-693.
- [4] Zemed A, Sany K, Gahaw M. Burden of depression and predictors among Ethiopian stroke survivors: cross-sectional study[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021, 71:102926.
- [5] Dong JY, Zhang YH, Tong J, et al. Depression and risk of stroke[J]. *Stroke*, 2012, 43(1):32-37.
- [6] Dalvand S, Gheshlagh RG, Kurdi A. Prevalence of poststroke depression in Iranian patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14:3073-3080.
- [7] Tay J, Morris RG, Markus HS. Apathy after stroke: Diagnosis, mechanisms, consequences, and treatment[J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(5):510-518.
- [8] Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, et al. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(9):1961-1969.
- [9] Dulay MF, Criswell A, Hodics TM. Biological, psychiatric, psychosocial, and cognitive factors of poststroke depression[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(7):5328.
- [10] Zhang FF, Peng W, Sweeney JA, et al. Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(11):994-1003.
- [11] Gruenbaum BF, Kutz R, Zlotnik A, et al. Blood glutamate scavenging as a novel glutamate-based therapeutic approach for post-stroke depression[J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2020, 10:2045125320903951.
- [12] Makris K, Haliassos A, Chondrogianni M, et al. Blood biomarkers in ischemic stroke: potential role and challenges in clinical practice and research[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2018, 55(5):294-328.
- [13] Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology?[J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2018, 30(1):1-16.
- [14] Corrigan M, O'Rourke AM, Moran B, et al. Inflammation in the pathogenesis of depression: a disorder of neuroimmune origin[J]. *Neuronal Signal*, 2023, 7(2):NS20220054.
- [15] Su JA, Chou SY, Tsai CS, et al. Cytokine changes in the pathophysiology of poststroke depression[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012, 34(1):35-39.
- [16] Spalletta G, Cravello L, Imperiale F, et al. Neuropsychiatric symptoms and interleukin-6 serum levels in acute stroke[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2013, 25(4):255-263.
- [17] Chamberlain SR, Cavanagh J, de Boer P, et al. Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein[J]. *Br J Psychiatry*, 2019, 214(1):11-19.
- [18] Sarno E, Moeser AJ, Robison AJ. Neuroimmunology of depression[J].

- Adv Pharmacol, 2021, 91: 259-292.
- [19] Filatova EV, Shadrina MI, Slominsky PA. Major depression: one brain, one disease, one set of intertwined processes [J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1283.
 - [20] Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(2): 335-343.
 - [21] Li W, Ling S, Yang Y, et al. Systematic hypothesis for post-stroke depression caused inflammation and neurotransmission and resultant on possible treatments [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2014, 35(2): 104-109.
 - [22] Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: mechanisms and pharmacological treatment [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 184: 131-144.
 - [23] Juruena MF. Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression [J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 38: 148-159.
 - [24] Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, et al. Atypical depression and non-atypical depression: is HPA axis function a biomarker? A systematic review [J]. *J Affect Disord*, 2018, 233: 45-67.
 - [25] Ridder S, Chourbaji S, Hellweg R, et al. Mice with genetically altered glucocorticoid receptor expression show altered sensitivity for stress-induced depressive reactions [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(26): 6243-6250.
 - [26] Wang CS, Kavalali ET, Monteggia LM. BDNF signaling in context: from synaptic regulation to psychiatric disorders [J]. *Cell*, 2022, 185(1): 62-76.
 - [27] King M, Kelly LP, Wallack EM, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-1 and brain-derived neurotrophic factor as potential recovery biomarkers in stroke [J]. *Neurol Res*, 2019, 41(4): 354-363.
 - [28] Shan D, Zheng Y, Froud K. Brain-derived neurotrophic factor as a clinical biomarker in predicting the development of post-stroke depression: a review of evidence [J]. *Cureus*, 2021, 13(6): e15662.
 - [29] Porter GA, O'Connor JC. Brain-derived neurotrophic factor and inflammation in depression: Pathogenic partners in crime? [J]. *World J Psychiatry*, 2022, 12(1): 77-97.
 - [30] Mak KK, Kong WY, 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.
 - [31] Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, et al. BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(3): 579-593.
 - [32] Castrén E, Vöikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, 7(1): 18-21.
 - [33] Castrén E, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action [J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 90(2): 128-136.
 - [34] Zhu HX, Cheng LJ, Yang RWO, et al. Reduced amygdala microglial expression of brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor B (TrkB) in a rat model of poststroke depression [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e926323.
 - [35] Kohen R, Cain KC, Mitchell PH, et al. Association of serotonin transporter gene polymorphisms with poststroke depression [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65(11): 1296-1302.
 - [36] Babbair LA. Risk factors for poststroke depression: an integrative review [J]. *J Neurosci Nurs*, 2017, 49(2): 73-84.
 - [37] Pan A, Sun Q, Okereke OI, et al. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review [J]. *JAMA*, 2011, 306(11): 1241-1249.
 - [38] Taylor-Rowan M, Momoh O, Ayerbe L, et al. Prevalence of pre-stroke depression and its association with post-stroke depression: a systematic review and meta-analysis [J]. *Psychol Med*, 2019, 49(4): 685-696.
 - [39] Silverstein-Metzler MG, Justice JN, Appt SE, et al. Long-term sertraline treatment and depression effects on carotid artery atherosclerosis in premenopausal female Primates [J]. *Menopause*, 2017, 24(10): 1175-1184.
 - [40] Shively CA, Register TC, Appt SE, et al. Effects of long-term sertraline treatment and depression on coronary artery atherosclerosis in premenopausal female Primates [J]. *Psychosom Med*, 2015, 77(3): 267-278.
 - [41] Santos IS, Goulart AC, Brunoni AR, et al. Anxiety and depressive symptoms are associated with higher carotid intima-media thickness. Cross-sectional analysis from ELSA-Brasil baseline data [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(2): 529-534.
 - [42] Faramawi MF, Gustat J, Wildman RP, et al. Relation between depressive symptoms and common carotid artery atherosclerosis in American persons > or =65 years of age [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(11): 1610-1613.
 - [43] Chen YK, Qu JF, Xiao WM, et al. Intracranial atherosclerosis and poststroke depression in Chinese patients with ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(4): 998-1004.
 - [44] Gold SM, Köhler-Forsberg O, Moss-Morris R, et al. Comorbid depression in medical diseases [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 69.
 - [45] Mitchell AJ, 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.
 - [46] Jeon SW, Kim YK. The role of neuroinflammation and neurovascular dysfunction in major depressive disorder [J]. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 179-192.
 - [47] Pan C, Li G, Sun W, et al. Neural substrates of poststroke depression: current opinions and methodology trends [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 812410.
 - [48] Ibrahimagic O, Smajlovic D, Kunic S, et al. Post-stroke depression [J]. *Mater Sociomed*, 2019, 31(1): 31.
 - [49] Medeiros GC, Roy D, Kontos N, et al. Post-stroke depression: a 2020 updated review [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2020, 66: 70-80.
 - [50] van Mierlo ML, van Heugten CM, Post MW, et al. Psychological factors determine depressive symptomatology after stroke [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015, 96(6): 1064-1070.

引证本文: 汪海潮, 毛森林, 李峰. 卒中后抑郁的发病机制及危险因素的研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(9): 785-788.