

脑卒中后抑郁的病因学机制

李雅芬 王荔

【中图分类号】 R743.3 R749.1⁺3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2017)01-0075-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.01.0022

脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是与脑卒中事件相关的一种情感障碍性疾病,其临床主要表现为抑郁心境、快感缺乏、睡眠障碍、疲乏及无价值感等。研究结果显示 PSD 的患病率为 20%~72%,这可能与 PSD 模糊的定义、不同入选标准、观察时间及实验方法有关。到目前为止,PSD 的病因学机制尚未明确,多数研究认为可能与神经生化、神经解剖、神经遗传及社会心理等多方面因素有关。本研究就 PSD 近年来的病因学研究进展综述如下。

1 神经生化

1.1 神经递质假说

早在 20 世纪 80 年代,Robinson 和 Bloom^[1]发现儿茶酚胺浓度的减低与鼠的异常行为密切相关,并首次提出了生物胺学说。该学说认为调控情感行为的单胺类神经递质去甲肾上腺素能和 5-羟色胺能神经元胞体位于脑干,其轴突通过丘脑、基底节到达额叶皮质,脑卒中病变累及该通路时则导致 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)减少及其生物利用度的降低,从而引起抑郁。随后大量关于单胺类神经递质、受体及 mRNA 水平的临床及动物实验也进一步支持该理论。Gao 等^[2]通过对 60 例患者血浆及脑脊液中 5-HT 浓度测定发现,PSD 组患者血浆及脑脊液中 5-HT 的浓度显著低于对照组。Wang 等^[3]发现脑卒中后抑郁大鼠齿状回 5-HT(1A)受体的表达及 mRNA 水平显著降低,提示齿状回 5-HT(1A)受体功能失调在 PSD 发病机制中起关键作用,并可能成为未来治疗干预的作用靶点。最近, Ji 等^[4]利用高性能液相色谱法检测到位于前额叶及海马的 PSD 组大鼠的 5-HT、DA、NE 水平与对照组相比显著降低,同时该研究还发现通过免疫印迹法检测 PSD 组大鼠前额叶成纤维细胞生长因子 2(fibroblast growth factor 2, FGF-2)蛋白表达水平明显低于对照组,提示脑内 FGF-2 的表达与 PSD 的发生可能相关。现在临床上使用选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)及选择性 5-HT 和 NE 再摄取抑制剂(SNRIs)来缓解 PSD 症状,也进一步支持了 PSD 的生物胺学说^[5-6]。另外,谷氨酸可能作为另一种神经递质参与了抑郁的发生。谷氨酸大量存在于脑内并作为一种兴奋性神经递质主要通过激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)发挥作用^[7]。然而,脑卒中时脑组织缺血缺氧使神经元能量代谢发生障碍,神经元去极

化,促使谷氨酸大量释放,谷氨酸受体过度活化,产生兴奋性毒性损害,导致突触后神经元兴奋、溃变、死亡^[8-9]。Wang 等^[10]利用氢质子磁共振波谱(H-MRS)对 15 例健康志愿者和 51 例初次脑卒中的患者检查发现,脑卒中后抑郁者存在显著的病灶侧额叶谷氨酸/肌酐(Glu/Cr)水平的升高。近来,有研究显示 NMDA 受体拮抗剂氯胺酮有快速的抗抑郁作用,也进一步支持了抑郁的发生与谷氨酸密切相关^[11-12]。

1.2 免疫失衡假说

关于缺血性脑损伤后免疫炎症反应一直是学者们研究的热点,相关研究提示急性脑卒中可引起一系列炎症因子增多,包括白介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(IFN)家族。另外,大量的临床研究显示抑郁的患者伴有明显的促炎性因子 IFN- γ 、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-1 水平升高以及抗炎性细胞因子 IL-10 水平的减低^[13]。甚至有研究提出抑郁是一种免疫系统的功能失衡。基于这些依据, Pascoe 等^[14]认为脑卒中后的炎症反应与 PSD 密切相关,可能是脑卒中后炎症反应导致机体内环境失衡及代谢紊乱,直接或间接影响脑内神经递质分泌平衡,从而导致抑郁的发生。Su 等^[15]通过对 PSD 患者 1 年的随访研究发现,IL-6、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ 水平均升高,提出免疫失衡在 PSD 的病理生理过程中发挥重要作用。然而,具体机制尚不清楚,可能包括以下几个方面。

炎性细胞因子可能通过干扰胺类神经递质的合成及代谢或作用于单胺转运体,从而引起胺类神经递质功能下降,导致抑郁的发生。Miller 等^[16]通过给予猕猴 TNF- α 发现其可以影响 5-HT 的合成及再摄取。Zhu 等^[17]观察到炎性因子 TNF- α 及 IL-1 β 可激活 5-HT 转运体,从而增加 5-HT 的再摄取。Spalletta 等^[18]提出了“细胞因子假说”,他们认为细胞因子与 5-HT 通过吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO 酶)的相互作用起着重要的作用,脑卒中后致炎性细胞因子增多导致了边缘区炎症过程的扩大和 IDO 酶的广泛激活,并继发旁边缘结构如前侧额皮质、颞极皮质和基底节的 5-HT 耗竭。

另外,脑卒中后的炎症反应致脑组织进一步损伤可能与 PSD 的发生有关^[19]。动物实验显示海马及纹状体 IL-1 β 及 TNF- α 等多种炎性细胞因子的增多,可增加梗死灶的大小及促进水肿形成,通过抑制这些关键因子可减小梗死灶的大小,因而炎性因子在调节细胞死亡过程中起关键作用,特别是海马等易受损区域^[20-21]。Kubera 等^[22]进一步的研究认为增多的细胞死亡可导致脑梗死的放大,并可能与抑郁症状的出现直接相关。另外,有学者发现抗抑郁药可以降低炎症活动,抑制 IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ 的表达,并可通过调节

细胞凋亡而发挥神经保护作用^[23-24],这一结果也进一步支持了该理论。

一些研究推断细胞因子可能参与了 HPA 轴的激活,使糖皮质激素水平增高,引起相应的情绪及行为改变。然而,具体的糖皮质激素相关性抑郁机制目前尚不清楚。研究显示重度抑郁与糖皮质激素抵抗有关,而皮质醇增多可引起糖皮质激素抵抗^[25]。在 PSD 的发病机制中 HPA 轴的功能失调与炎症因子密切相关,炎症因子可能通过抑制糖皮质激素受体引起皮质醇增多及糖皮质激素抵抗^[26]。最近,一项临床研究显示皮质醇增多也可能与单胺类递质功能失调有关,Reimold 等^[27]通过正电子发射断层扫描发现丘脑 5-HT 转运体的减少与皮质醇反应增多显著相关。但具体机制仍待进一步研究。

2 神经解剖学

PSD 的发生与脑卒中后病灶部位之间的关系一直受到学者们的高度关注,但其研究结果却存在争议。早在 30 年前 Robinson 等^[28]首次提出脑卒中部位在左侧半球(特别是左额叶)与 PSD 的发生密切相关。此后,学者们进行了大量的实验研究,然而结果却不尽相同。

支持病灶部位假说的相关研究多数认为,病灶累及左侧半球特别是左额叶及基底节是 PSD 发生的关键部位。一些研究者将它们称为“额叶皮层下环路”(FSC)及“边缘-皮质-纹状体-苍白球-丘脑神经环路”(LCSPTC),这两环路在一定程度上是相似的,均主要由额叶、基底节及其相邻的结构组成,在调节情绪行为的过程中起重要作用。Rajashakaran 等^[29]及 Jiang 等^[30]认为脑卒中病灶位于左侧半球与 PSD 有关。Tang 等^[31]对 591 例脑卒中患者 MRI 表现进行分析显示,病灶累及 FSC 与 PSD 的发生显著相关。Terroni 等^[32]根据 MRI 研究显示病灶影响 LCSPT,尤其是前额叶腹侧和背侧扣带回皮层、海马、杏仁核等易产生 PSD,且以左侧为著。Shi 等^[33]对 1067 例首次脑卒中的患者进行 1 年随访研究发现,在调整混杂变量后病灶位于前额叶与 PSD 的发生明显相关。

然而,关于 PSD 与特定部位之间的关系仍存在一些不同的观点。Wichowicz 等^[34]对 116 例患者进行 1 年的随访发现 PSD 与病灶位于额叶及基底节有关,而与左右半球无关。显然,各研究结果之间相互存在矛盾,有学者对多项研究进行了系统分析,结果仍不一致。Bhogal 等^[35]回顾了 26 项相关研究,结果显示左半球病灶与住院患者 PSD 发生有关,而病灶位于右半球与社区性 PSD 相关。最近,Wei 等^[36]对 43 项研究进行荟萃分析,其中共包含 5507 例卒中患者,结果显示在脑卒中后亚急性期(1~6 个月),仅发现病灶位于右半球与 PSD 的发生在统计学上存在相关性,未发现左半球病灶与 PSD 的发生相关。另外,亦有报道称 PSD 与病灶部位及左右半球无明确关系。

因此,我们仍需进行大量研究来进一步阐明 PSD 的发生与病灶部位之间的关系。另外,为减少各研究结果之间的差异,需将 PSD 的定义、评估标准及评估时间间隔等多方面

进行统一,从而更好地了解 PSD 的神经解剖学机制。

3 神经遗传学

现代分子遗传学研究表明,脑卒中与抑郁的发病均与遗传因素有关。近几年,基因多态性是 PSD 病因机制中新的研究方向,与 PSD 相关的基因研究主要集中在 5-羟色胺转运体启动子区(serotonin transporter gene-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)基因及脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)基因等方面。

5-HTTLPR 基因位于染色体 17q11.1-12 区域。Starr 等^[37]的研究认为,不仅该基因与抑郁存在明显相关性,而且较少的等位基因就可独立地预测更严重的抑郁程度。Guo 等^[38]对 199 例脑卒中后抑郁患者及 202 例不伴有抑郁的脑卒中患者进行 5-HTTLPR 基因型及等位基因频率的对比研究,发现 PSD 组中纯合型 SS 等位基因频率显著高于对照组,在非 PSD 组中纯合型 LL 等位基因频率明显高于 PSD 组,因此认为纯合型 SS 等位基因可显著增加 PSD 的易感性,相反纯合型 LL 基因则有保护性作用。Mak 等^[39]进行了一项 meta 分析,共包含 260 例脑卒中后抑郁患者及 381 例脑卒中后未抑郁的患者,结果显示 5-HTTLPR 纯合子 SS 基因型与 PSD 的发生呈正相关,纯合子 LL 基因型与 PSD 的发生呈负相关,而杂合子 SL 基因型及其他基因多态性(如单核苷酸多态性 rs25531 及第二内含子上的变数串联重复序列 VNTR)与 PSD 的发生无显著的统计学相关性。Fang 等^[40]通过一项病例对照研究,检测 PSD 患者 5-羟色胺转运基因 SLC6A4 多态性的 7 种基因型,发现纯合型 SS 可能与中国患者 PSD 的发生呈正相关。

BDNF 基因位于染色体 11p14 区域。BDNF 是神经生长因子家族成员之一,主要分布在大脑皮质及海马,具有神经营养功能,对神经元的形成、存活及神经可塑性有重要影响。近年来研究显示,海马神经元形成的减少与 PSD 的发生密切相关^[41],而脑卒中后低水平的 BDNF 可导致海马神经发生的减少,因而研究者推测低水平的 BDNF 通过引起海马神经元形成减少,从而导致 PSD 的发生^[19,42]。Chen 等^[42]通过给 PSD 大鼠的海马注射 BDNF 慢病毒载体,致大鼠海马 BDNF 处于高表达水平,结果发现 PSD 大鼠抑郁状态明显改善,这一结果也进一步支持了上述观点。Kim 等^[43]对韩国某社区发生脑卒中的患者的 2 年跟踪研究,发现 BDNF val66met 基因多态性与 PSD 密切相关。

4 社会心理学

社会心理学机制即反应性机制学说,认为社会及心理学因素可能是脑卒中后引起抑郁发生的首要原因。例如,脑卒中后生活能力差、负性生活事件、社会支持不良、合并多种疾病及神经质人格特征等均可能促使 PSD 的发生。Jiang 等^[30]对急性脑卒中后 PSD 的患者进行多种相关因素分析,结果显示低收入、认知功能障碍、生活能力差、社会支持不良以及既往有高血压病、脑卒中病史均是急性期脑卒中患者易发生抑郁的危险因素。Lewin 等^[44]通过对与抑郁相关的多

项因素进行多元回归分析发现,强的自信心、脑卒中前无抑郁病史、良好的社会支持是 PSD 的保护性因素,而日常生活能力及年龄则与 PSD 无明显关系。另有研究认为 PSD 与其他精神疾病一样在现代的生物-心理-社会医学模式下可能是生物学因素及心理学因素共同作用的结果。

5 小结与展望

综上所述,PSD 的发病机制非常复杂,若单一从某一方面进行阐述往往不能得到对整体现象的圆满解释,因而目前认为 PSD 是一种生物心理社会多因素相互作用的疾病。关于单胺类神经递质在 PSD 的发病机制中的作用已得到大多数学者的认同,而与病灶部位有关的研究仍存在许多意见的分歧,近年来提出的炎性因子、细胞凋亡、HPA 轴功能失调、基因多态性等方面的研究为探讨 PSD 的病因机制提供的更广的思路,但仍需大量的研究对其在许多细节水平上进行系统的论证。相信随着神经科学的发展,PSD 的病因学会进一步明确,从而为 PSD 的诊疗提供更确切的理论依据。

参 考 文 献

- [1] Robinson RG, Bloom FE. Pharmacological treatment following experimental cerebral infarction: implications for understanding psychological symptoms of human stroke[J]. *Biol Psychiatry*, 1977, 12(5): 669-680.
- [2] Gao HQ, Zhu HY, Zhang YQ, et al. Reduction of cerebrospinal fluid and plasma serotonin in patients with post-stroke depression: A preliminary report[J]. *Clinical and Investigative Medicine*, 2008, 31(6): E351-E356.
- [3] Wang SH, Zhang ZJ, Guo YJ, et al. Decreased expression of serotonin 1A receptor in the dentate gyrus in association with chronic mild stress: a rat model of post-stroke depression[J]. *Psychiatry Res*, 2009, 170(2/3): 245-251.
- [4] Ji XW, Wu CL, Wang XC, 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.
- [5] Karaiskos D, Tzavellas E, Spengos K, et al. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2012, 24(3): 349-353.
- [6] Kraglund KL, Mortensen JK, Grove EL, et al. TALOS: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test the effects of citalopram in patients with acute stroke[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(6): 985-987.
- [7] Niciu MJ, Kelmendi B, Sanacora G. Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 100(4): 656-664.
- [8] Valentine GW, Sanacora G. Targeting glial physiology and glutamate cycling in the treatment of depression[J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(5): 431-439.
- [9] Niciu MJ, Kelmendi B, Sanacora G. Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 100(4): 656-664.
- [10] Wang X, Li YH, Li MH, et al. Glutamate level detection by magnetic resonance spectroscopy in patients with post-stroke depression[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2012, 262(1): 33-38.
- [11] Park M, Niciu MJ, Zarate CA. Novel glutamatergic treatments for severe mood disorders[J]. *Current behavioral neuroscience reports*, 2015, 2(4): 198-208.
- [12] Costi S, Van Dam NT, Murrough JW. Current status of ketamine and related therapies for mood and anxiety disorders[J]. *Current behavioral neuroscience reports*, 2015, 2(4): 216-225.
- [13] Müller N, Myint AM, Schwarz MJ. Inflammatory biomarkers and depression[J]. *Neurotox Res*, 2011, 19(2): 308-318.
- [14] Pascoe MC, Crewther SG, Carey LM, et al. Inflammation and depression: why poststroke depression May be the norm and not the exception[J]. *Int J Stroke*, 2011, 6(2): 128-135.
- [15] Su JA, Chou SY, Tsai CS, et al. Cytokine changes in the pathophysiology of post-stroke depression[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012, 34(1): 35-39.
- [16] Miller AH. Norman cousins lecture. mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: psychoneuroimmunology at the translational interface[J]. *Brain Behav Immun*, 2009, 23(2): 149-158.
- [17] Zhu CB, Blakely RD, Hewlett WA. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factoralpha activate serotonin transporters[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(10): 2121-2131.
- [18] Spalletta G, Bossù P, Ciarabella A, et al. The etiology of post-stroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines[J]. *Mol Psychiatry*, 2006, 11(11): 984-991.
- [19] Feng C, Fang M, Liu XY. The neurobiological pathogenesis of poststroke depression[J]. *ScientificWorldJournal*, 2014(2014): 521349.
- [20] Fan T, Jiang WL, Zhu J, et al. Arctigenin protects focal cerebral ischemia-reperfusion rats through inhibiting neuroinflammation[J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(11): 2004-2009.
- [21] Wang S, Yuan Y, Xia W, et al. Neuronal apoptosis and synaptic density in the dentate gyrus of ischemic rats' response to chronic mild stress and the effects of Notch signaling[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42828.
- [22] Kubera M, Obuchowicz E, Goehler L, et al. In animal models, psychosocial stress-induced (neuro) inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(3): 744-759.
- [23] Lucassen PJ, Fuchs E, Czéh B. Antidepressant treatment with tianeptine reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex[J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(8): 789-796.
- [24] Maes M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2008, 29(3): 287-291.
- [25] Carvalho LA, Pariante CM. In vitro modulation of the glucocorticoid receptor by antidepressants[J]. *Stress*, 2008, 11(6): 411-424.

(上接第 77 页)

- [26] Pace TW, Hu F, Miller AH. Activation of cAMP-protein kinase A abrogates STAT5-mediated inhibition of glucocorticoid receptor signaling by interferon-alpha[J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(8):1716-1724.
- [27] Reimold M, Knobel A, Rapp MA, et al. Central serotonin transporter levels are associated with stress hormone response and anxiety[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011, 213(2/3):563-572.
- [28] Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, et al. Mood changes in stroke patients; relationship to lesion location[J]. *Compr Psychiatry*, 1984, 24(6):555-566.
- [29] Rajashekar P, Pai K, Thunga R, et al. Post-stroke depression and lesion location; A hospital based cross-sectional study[J]. *Indian J Psychiatry*, 2013, 55(4):343-348.
- [30] Jiang XG, Lin Y, Li YS. Correlative study on risk factors of depression among acute stroke patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(9):1315-1323.
- [31] Tang WK, Lu JY, Chen YK, et al. Association of frontal subcortical circuits infarcts in poststroke depression; a magnetic resonance imaging study of 591 Chinese patients with ischemic stroke[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2011, 24(1):44-49.
- [32] Terroni L, Amaro E, Iosifescu DV, et al. Stroke lesion in cortical neural circuits and post-stroke incidence of major depressive episode; a 4-month prospective study[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2011, 12(7):539-548.
- [33] Shi YZ, Xiang YT, Wu SL, et al. The relationship between frontal lobe lesions, course of post-stroke depression, and 1-year prognosis in patients with first-ever ischemic stroke[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e100456.
- [34] Wichowicz HM, Gaścecki D, Landowski J, et al. Clinical utility of chosen factors in predicting post-stroke depression; a one year follow-up[J]. *Psychiatr Pol*, 2015, 49(4):683-696.
- [35] Bhogal SK, Teasell R, Foley N, et al. Lesion location and post-stroke depression; systematic review of the methodological limitations in the literature[J]. *Stroke*, 2004, 35(3):794-802.
- [36] Wei N, Yong W, Li X, et al. Post-stroke depression and lesion location; a systematic review[J]. *J Neurol*, 2015, 262(1):81-90.
- [37] Starr LR, Hammen C, Brennan PA, et al. Serotonin transporter gene as a predictor of stress Generation in depression[J]. *J Abnorm Psychol*, 2012, 121(4):810-818.
- [38] Guo WY, Zhang ZH, Mu JL, et al. Relationship between 5-HTTLPR polymorphism and post-stroke depression [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(1):doi:10.4238/gmr.15017460.
- [39] 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.
- [40] Fang J, Yan W, Jiang GX, et al. Serotonin transporter gene polymorphism in Chinese patients with poststroke depression; a case-control study[J]. *Stroke*, 2011, 42(5):1461-1463.
- [41] Eisch AJ, Petrik D. Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission? [J]. *Science*, 2012, 338(613):72-75.
- [42] Chen HH, Zhang N, Li WY, et al. Overexpression of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus protects against post-stroke depression [J]. *Neural Regeneration Research*, 2015, 10(9):1427-1432.
- [43] Kim JM, Stewart R, Kim SW, et al. BDNF genotype potentially modifying the association between incident stroke and depression[J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(5):789-792.
- [44] Lewin A, Jbges M, Werheid K. The influence of self-efficacy, pre-stroke depression and perceived social support on self-reported depressive symptoms during stroke rehabilitation[J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2013, 23(4):546-562.

(2016-06-15 收稿)