

## • 综 述 •

## Th17/Treg 细胞在脑卒中后抑郁发病机制中的研究进展

剧锦叶 王荔

【中图分类号】 R743.3    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2019)03-0358-04  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.03.027

脑卒中后抑郁涉及到一系列复杂的机制,免疫功能紊乱在脑卒中后抑郁的病理生理过程中可能发挥重要作用,尤其是 Th17/Treg 细胞及其相关细胞因子的失衡,通过影响神经递质的合成及代谢,引起其功能下降,最终导致抑郁的发生。本研究就 Th17/Treg 细胞及其相关细胞因子与脑卒中后抑郁的关系作一综述。

脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是一种以情感低沉、兴趣下降、睡眠障碍、疲乏甚至出现自杀企图等为主要表现的情感障碍疾病,到目前为止 PSD 的发病机制尚未明确,可能包括生物学和社会心理学因素,而其生物学因素中的免疫炎症反应一直是学者们研究的热点,更有研究提出 PSD 与免疫系统的功能失衡有关,近年来 Th17、Treg 细胞这对在功能上起相反作用的 T 淋巴细胞亚群,其状态的失衡被发现参与多个系统疾病的形成包括自身免疫性疾病、感染、肿瘤、脑梗死、抑郁症、血液系统疾病等,在 PSD 的免疫学机制研究中 Th17/Treg 细胞平衡的打破可能扮演重要角色。

## 1 Th17、Treg 细胞的分化调控

1.1 Th17 细胞 2005 年 Harrington 等人证实存在 1 个完全不同于 Th1 和 Th2 的新的 CD4 T 细胞亚群,称其为 Th17 细胞<sup>[1]</sup>,分泌多种细胞因子如 IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26, IL-8 和 CCL20<sup>[2]</sup>。转录因子的调控:在确定 Th17 细胞存在后不久 ROR $\gamma$ t 被认为是启动 Th17 分化的关键转录因子<sup>[3]</sup>,其实实验证明编码 ROR $\gamma$ t 的基因缺陷的小鼠不能产生 Th17 细胞,只有 ROR $\gamma$ t 基因存在的细胞才能表达 IL-17A。RORC2 作为 ROR $\gamma$ t 的同源物,对人的 Th17 细胞起调节作用<sup>[4]</sup>。细胞因子的参与(1)诱导分化:Th17 细胞的分化需要 TGF- $\beta$  和 IL-6,尽管 IL-6 和 TGF- $\beta$  都增强 ROR $\gamma$ t 表达,但 IL-6 不足以进行 Th17 分化,仍然还需要 TGF- $\beta$  信号传导的配合<sup>[5-6]</sup>。对于 TGF- $\beta$  如何影响 Th17 细胞分化的机制,一些研究表明主要是通过逆转 SKI-SMAD4 轴介导的对 ROR $\gamma$ t 的抑制作用,促进 Th17 细胞分化<sup>[7]</sup>; (2)扩增:Th17 细胞可自分泌 IL-21, IL-21 进一步扩增 Th17 分化,并且 IL-21 可以替代 IL-6 位置,或与 IL-6、TGF- $\beta$  协同驱动

Th17 分化<sup>[8]</sup>,在没有 TCR 刺激的情况下 IL-1 扩增 Th17 细胞和细胞因子的生成<sup>[9]</sup>; (3)功能维持:TGF- $\beta$ 1 和 IL-6 诱导的 Th17 细胞没有致病性,除非有 IL-23 的参与<sup>[10]</sup>, Th17 细胞产生 TGF- $\beta$ 3, TGF- $\beta$ 3 可诱导 Th17 细胞致病,而 IL-23 可以增强和维持 TGF- $\beta$ 3 的表达<sup>[11]</sup>,所以 IL-23 对稳定 Th17 细胞的存活和功能维持起关键作用。

1.2 Treg 细胞 Treg 细胞作为 CD4+ T 细胞的独特谱系,在维持外周免疫稳态以防止免疫病理学损害方面起重要作用。调节性 T 细胞的来源可分为天然产生的自然调节性 T 细胞(nTreg)和诱导产生的适应性调节性 T 细胞(iTreg),它们的表型特征均为 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup>,分泌多种细胞因子如 IL-10、IL-35 等。

转录因子的调控:转录因子 Foxp3 决定着 Treg 细胞的分化和功能维持<sup>[12]</sup>。Foxp3 表达的中断可阻碍 Treg 的分化,其缺失可导致致命性的自身免疫性疾病<sup>[13]</sup>。转录因子 FOXO 可以结合并激活转录因子 Foxp3 基因的启动子序列,可直接调控 Foxp3 的表达<sup>[14]</sup>。其他转录因子如 MSC<sup>[15]</sup>、Batf3<sup>[16]</sup>等对 Treg 细胞的调控也有必不可少的作用。

细胞因子的参与:TGF- $\beta$  具有诱导 Foxp3 表达和 Treg 细胞分化的基本功能<sup>[17]</sup>,似乎与 Th17 分化互相矛盾,研究证实这与 TGF- $\beta$  的水平有直接关系。IL-2 在 Treg 细胞的分化发育中同样有着不可或缺的作用<sup>[18]</sup>。在 Treg 细胞发育过程中需要 IL-2 维持高水平的 Tet 因子<sup>[19]</sup>。IL-2 和 TGF- $\beta$  可分别激活 Smad5 和 Stat3 来促进 Tet1 和 Tet2 与 Foxp3 的结合,以维持 Foxp3 去甲基化和 Treg 细胞相关的免疫稳态<sup>[20]</sup>。此外, TGF- $\beta$  还可通过葡萄糖的 C-2 异构体 D-甘露糖介导活化,从而诱导 Treg 细胞分化<sup>[21]</sup>。

## 2 Th17/Treg 细胞平衡与信号分子

Th17 和 Treg 细胞之间的平衡对免疫稳态有重要的调节作用。在调节 Th17/Treg 细胞平衡的因子中 TGF- $\beta$  是指导 T 细胞分化的关键细胞因子,低浓度的 TGF- $\beta$  与 IL-6 联合作用,促进 IL-23 受体的表达,从而促进 Th17 细胞分化;相反,高浓度的 TGF- $\beta$  抑制 IL-23 受体表达,从而促进 Foxp3+ Treg 细胞分化<sup>[22]</sup>。炎症细胞因子 IL-6、IL-21 和 IL-23 共同诱导转录因子 STAT3 表达,可以阻断 TGF- $\beta$  驱动的 Foxp3 表达,从而抑制 Treg 细胞分化,并利用 TGF- $\beta$  增强 Th17 细胞的分化,表明通过控制 Foxp3/ROR $\gamma$ t 的平衡, IL-6、IL-21 和 IL-23 在 Treg 和 Th17 细胞的平衡调节中具有重要作用<sup>[23]</sup>。

基金项目:省科技厅科研项目(编号为 2017065)

作者单位:030001 太原,山西医科大学第二医院神经内科[剧锦叶 王荔(通信作者)]

### 3 Th17/Treg 细胞与脑卒中

#### 3.1 Th17、Treg 细胞相关的信号分子与脑卒中

临床研究表明,急性缺血性脑卒中会增加炎症细胞因子的水平,且与脑卒中严重程度明显相关,表明可通过减少促炎细胞因子,或增加抗炎细胞因子的水平,降低脑卒中进一步加重<sup>[24]</sup>。此外,在排除感染、恶性肿瘤和自身免疫性疾病的情况下在脑卒中患者的脑脊液和血浆中分别检测到 IL-6 水平的升高<sup>[25]</sup>,而且在脑卒中与炎症标志物相关性的研究中发现 IL-6 的水平与脑卒中发生风险高度相关<sup>[26-28]</sup>。同样,Amelia 等<sup>[29]</sup>通过对 1244 例脑卒中患者进行 1 个随访研究,发现其中有 115 例发生复发性血管事件,并且血管事件发生风险随着 IL-6 水平的升高而增加,表明了 IL-6 水平可预测血管事件复发的风险。

在脑卒中大鼠模型中检测血清中炎症细胞因子水平,结果显示 TNF- $\alpha$  水平降低,IL-10 水平明显升高<sup>[30]</sup>。另外,脑卒中后  $\gamma\delta$ T 细胞可通过血脑屏障侵入受损脑组织,加重脑组织的破坏,IL-17 是其中重要的促炎细胞因子,而 IL-10 可降低 IL-17 的水平,减轻脑损伤<sup>[31]</sup>。

动脉硬化症的形成是缺血性脑卒中主要的危险因素,通过对 177 例动脉硬化症患者长达 3 年多的随访研究,并检测血清中 IL-23 水平的变化,发现高水平的 IL-23 与最终发生心脑血管病的病死率的增加显著相关<sup>[32]</sup>。Zheng 等<sup>[33]</sup>通过利用 IL-23 p19 基因敲除的小鼠发现 IL-17 表达水平下降,同时 IFN- $\gamma$  和 Foxp3 表达水平增加,提出 IL-23 通过增加 IL-17 水平,进一步加重小鼠脑梗死后的免疫损伤。

#### 3.2 Th17/Treg 细胞的平衡与脑卒中

CD4+T 细胞亚群中 Th17 和 Treg 细胞与缺血性脑卒中的发展过程密切相关,利用 FasL 突变体 CD4+T 细胞后发现 Th17/Treg 细胞平衡倾向于 Treg 细胞,减轻了 Th17 细胞诱导的炎症反应,并影响其预后<sup>[34]</sup>。有研究表明,通过检测缺血性脑卒中患者外周血,发现患者 Treg 细胞、Foxp3 及 IL-10/TGF- $\beta$  表达水平显著低于正常人,而 Th17、RoryT 和 IL-17/IL-6 表达水平均显著高于正常人,证明缺血性脑卒中患者存在 Th17/Treg 细胞的数量和功能失衡,提示 Treg/Th17 细胞失衡在发病中可能起作用<sup>[35-36]</sup>。甚至有学者提出 Th17/Treg 细胞失衡在脑卒中发生前已经开始起作用<sup>[37]</sup>。

### 4 Th17/Treg 细胞与抑郁症

#### 4.1 Th17、Treg 细胞相关的信号分子与抑郁症

有研究证实,炎症细胞因子的增加是导致抑郁症的重要因素<sup>[38]</sup>。Norbert 等<sup>[39]</sup>发现抑郁的患者伴有明显的促炎性细胞因子 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 水平升高以及抗炎性细胞因子 IL-10 水平的降低。Alshogran 等<sup>[40]</sup>对 274 例血液透析患者进行长期随访,发现 IL-6 水平的增加与伴有抑郁症的严重程度显著相关,提示炎症介质 IL-6 可以作为预测抑郁症的生物标志物。另外,通过比较抑郁症患者与健康对照者外周血 IL-21、IL-17 和 TGF- $\beta$  水平,发现 IL-17 和 TGF- $\beta$  水平明显高于对照组,而 IL-21 的水平在两者之间并没有发现差

异,表明其 IL-17、TGF- $\beta$  与抑郁症的相关性,基于 IL-17 来源于 Th17, TGF- $\beta$  可介导 Th17 产生 IL-17,进一步表明通过降低促炎细胞因子 Th17 的水平,减少抑郁症的发生,提示抗炎治疗可能对抑郁症有益<sup>[41]</sup>。

#### 4.2 Th17/Treg 细胞的平衡与抑郁症

Th17/Treg 细胞之间的不平衡与抑郁症的发生高度相关,通过观察小鼠抑郁模型,结果显示抑郁行为的改变与 Th17、Treg 细胞的动态变化有关,发现 IL-23、TGF- $\beta$  水平的变化与 Th17、Treg 细胞之间的不平衡关系相关,表明 TGF- $\beta$  是关键性的调节性细胞因子<sup>[42]</sup>。同样,Beurel 等<sup>[43]</sup>在动物模型中观察到 Th17 细胞频率明显增加的一组小鼠中其学习能力差,并且抑郁样行为较明显,而检测 Treg 细胞水平反而没有变化,表明了促炎细胞因子 Th17 对抑郁症的致病性作用,同时在 ROR $\gamma$ T 敲除小鼠中发现 Th17 细胞频率的下降及学习能力的改善。然而,在此基础上进一步研究发现抑郁症严重程度与血液中 Th17 水平之间缺乏一致性,这表明 Th17 细胞可以促进抑郁,但可能不完全依赖 Th17<sup>[44]</sup>。

### 5 Th17/Treg 细胞及相关信号分子与 PSD

在正常情况下促炎细胞因子与抗炎细胞因子的效应处于一种平衡状态,有学者提出在 PSD 的发生发展中炎症细胞因子会出现免疫失衡状态<sup>[45]</sup>。

PSD 患者的外周血清中 IL-6 水平明显升高<sup>[46-47]</sup>,另外,与患有缺血性脑卒中但未发生抑郁症的患者相比,PSD 患者的 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平明显增高<sup>[45]</sup>,提示炎症细胞因子与 PSD 发生风险的高度相关性。Kim 等<sup>[48]</sup>通过检测 276 例脑卒中患者外周血促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和抗炎细胞因子 IL-4、IL-10 的基因多态性水平,结果发现促炎细胞因子基因多态性与抑郁无关,而抗炎细胞因子相关的基因多态性与抑郁的严重程度密切相关。这进一步反映了炎症细胞因子在 PSD 的发生、发展中起重要作用。

Yasuno 等<sup>[49]</sup>通过对 40 例脑卒中患者 6 个月的随访研究,观察脑白质微结构异常、T 淋巴细胞与 PSD 的关系,利用影像学方法测内囊前肢 FA 值,发现 FA 值增加率与抑郁量表评分(HAM-D)变化呈负相关,Treg 细胞水平降低程度与内囊前肢 FA 值的降低有关,然而并没有发现 Treg 细胞水平的变化与 PSD 有一致性,但不能排除他们之间有间接的关系。

### 6 小结与展望

目前,对于 Th17/Treg 细胞失衡与 PSD 的相关性研究较少,仍处于起步阶段。通过探讨炎症细胞因子参与脑卒中和抑郁症的发生发展的机制研究,表明 PSD 的患者会出现一定程度的免疫失衡,而 CD4+T 细胞分化群的改变可能是主要原因,通过对细胞因子、转录调节细胞因子等进行干预,有望使失衡的 Th17/Treg 细胞恢复平衡,可为 PSD 的治疗提供新的思路和方法。未来,还需要长期大量的研究来证实,为 PSD 预防及治疗提供更多的理论依据。

## 参 考 文 献

- [1] Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4<sup>+</sup> effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages[J]. *Nature Immunology*, 2005, 6(11):1123-1132.
- [2] Gaffen SL, Jain R, Garg AV, et al. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2014, 14(9):585-600.
- [3] Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR gamma t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17(+) T helper cells[J]. *Cell*, 2006, 126(6):1121-1133.
- [4] Unutmaz D. Rorc2: the master of human Th17 cell programming[J]. *European Journal of Immunology*, 2009, 39(6):1452-1455.
- [5] Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGF $\beta$  in the context of an inflammatory cytokine milieu supports De Novo differentiation of IL-17-Producing T cells[J]. *Immunity*, 2006, 24(2):179-189.
- [6] Bettelli E, Carrier Y, Gao Wenda, et al. Reciprocal developmental pathways for the Generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells[J]. *Nature*, 2006, 441(790):235-238.
- [7] Zhang S, Takaku M, Zou LY, et al. Reversing SKI-SMAD4-mediated suppression is essential for T(H)17 cell differentiation[J]. *Nature*, 2017, 551(7678):105.
- [8] Zhou L, Ivanov II, Spolski R, et al. IL-6 programs TH-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways[J]. *Nature Immunology*, 2007, 8(9):967-974.
- [9] Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by IL-1 signaling[J]. *Journal of Immunology*, 2009, 182(1):576-587.
- [10] Mcgeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, et al. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology[J]. *Nature Immunology*, 2007, 8(12):1390-1397.
- [11] Lee YJ, Awasthi A, Yosef N, et al. Induction and molecular signature of pathogenic TH17 cells[J]. *Nature Immunology*, 2012, 13(10):991-999.
- [12] Toker A, Engelbert D, Garg G, et al. Active demethylation of the Foxp3 locus leads to the Generation of stable regulatory T cells within the thymus[J]. *Journal of Immunology*, 2013, 190(7):3180-3188.
- [13] Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse[J]. *Nature Genetics*, 2001, 27(1):68-73.
- [14] Ghosh S, Roy-Chowdhuri R, Kang K, et al. The transcription factor Foxp1 preserves integrity of an active Foxp3 locus in extrathymic Treg cells[J]. *Nat Commun* 2018 Oct 26, 9(1):4473.
- [15] Wu C, Chen ZJ, Dardalhon V, et al. The transcription factor musclin promotes the unidirectional development of peripheral T-reg cells by suppressing the T(H)2 transcriptional program [J]. *Nature Immunology*, 2017, 18(3):344-353.
- [16] Lee W, Kim HS, Hwang SS, et al. The transcription factor Batf3 inhibits the differentiation of regulatory T cells in the periphery[J]. *Experimental and Molecular Medicine*, 2017, 49(11):e393.
- [17] Goldstein JD, Perol L, Zaragoza BA, et al. Role of cytokines in thymus- versus peripherally derived-regulatory T cell differentiation and function[J]. *Frontiers in Immunology*, 2013, 4:155.
- [18] Li XD, Liang YQ, Leblanc M, et al. Function of a Foxp3 cis-Element in protecting regulatory T cell identity [J]. *Cell*, 2014, 158(4):734-748.
- [19] Nair VS, Oh KI. Down-regulation of Tet2 prevents TSDR demethylation in IL2 deficient regulatory T cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 450(1):918-924.
- [20] Yang RL, Qu CY, Zhou Y, et al. Hydrogen sulfide promotes Tet1-and Tet2-Mediated Foxp3 demethylation to drive regulatory T cell differentiation and maintain immune homeostasis [J]. *Immunity*, 2015, 43(2):251-263.
- [21] Zhang DF, Chia C, Jiao Xu-e, et al. D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology [J]. *Nature Medicine*, 2017, 23(9):1036.
- [22] Zhou L, Lopes JE, Chong MM, et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgamma t function [J]. *Nature*, 2008, 453(7192):236-240.
- [23] Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid[J]. *Science (New York, N. Y. )*, 2007, 317(5835):256-260.
- [24] Elali A, Leblanc NJ. The role of monocytes in ischemic stroke pathobiology: new avenues to explore[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2016, 8(29):29.
- [25] Rothenburg LS, Herrmann N, Swardfager W A, et al. The relationship between inflammatory markers and post stroke cognitive impairment[J]. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 2010, 23(3):199-205.
- [26] Aulin J, Siegbahn A, Hijazi Z, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation[J]. *American Heart Journal*, 2015, 170(6):1151-1160.
- [27] Esenwa CC, Elkind MS. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2016, 12(10):594-604.
- [28] Fr YSHOV HM, Bj Rnerem, Engstad T, et al. Elevated inflammatory markers predict mortality in long-term ischemic stroke-survivors: a population-based prospective study [J]. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2017, 29(3):379-385.
- [29] Boehme AK, McClure LA, Zhang Y, et al. Inflammatory markers and outcomes after lacunar stroke levels of inflammatory markers in treatment of stroke study[J]. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 2016, 47(3):659-667.
- [30] Zuo L, Shi LH, Yan FL. The reciprocal interaction of sympathetic nervous system and cAMP-PKA-NF-kB pathway in immune suppression after experimental stroke[J]. *Neuroscience Letters*, 2016, 627:205-210.
- [31] Benakis C, Brea D, Caballero S, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal  $\gamma\delta$  T cells[J]. *Nature Medicine*, 2016, 22(5):516-523.
- [32] Abbas A, Gregersen I, Holm S, et al. Interleukin 23 levels

- are increased in carotid atherosclerosis possible role for the interleukin 23/interleukin 17 axis[J]. *Stroke*, 2015, 46(3):793.
- [33] Zheng Y, Zhong D, Chen H, et al. Pivotal role of cerebral interleukin-23 during immunologic injury in delayed cerebral ischemia in mice[J]. *Neuroscience*, 2015, 290:321-331.
- [34] Zhao HR, Wan LH, Chen Y, et al. FasL incapacitation alleviates CD4(+) T cells-induced brain injury through remodeling of microglia polarization in mouse ischemic stroke[J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2018, 318:36-44.
- [35] Li Q, Wang YP, Yu F, et al. Peripheral Th17/Treg imbalance in patients with atherosclerotic cerebral infarction[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2013, 6(6):1015-1027.
- [36] Dolati S, Ahmadi M, Khalili M, et al. Peripheral Th17/Treg imbalance in elderly patients with ischemic stroke[J]. *Neurological Sciences*, 2018, 39(4):647-654.
- [37] Hu YH, Zheng YH, Wu Y, et al. Imbalance between IL-17A-Producing Cells and Regulatory T Cells during Ischemic Stroke[J]. *Mediators of Inflammation*, 2014(2):813045.
- [38] Liu CS, Adibfar A, Herrmann N, et al. Evidence for Inflammation-Associated Depression[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2016, 31:3-30.
- [39] Müller N, Myint AM, Schwarz MJ. Inflammatory Biomarkers And Depression[J]. *Neurotoxicity Research*, 2011, 19(2):308-318.
- [40] Alshogran OY, Khalil AA, Oweis AO, et al. Association of brain-derived neurotrophic factor and interleukin-6 serum levels with depressive and anxiety symptoms in hemodialysis patients[J]. *GENERAL HOSPITAL PSYCHIATRY*, 2018, 53:25-31.
- [41] Davami MH, Baharlou R, Ahmadi VA, et al. Elevated IL-17 and TGF- $\beta$  serum levels: a positive correlation between t-help
- er 17 Cell-Related Pro-Inflammatory responses with major depressive disorder[J]. *Basic Clin Neurosci*, 2016, 7(2):137-142.
- [42] Hong M, Zheng J, Ding ZY, et al. Imbalance between Th17 and Treg Cells May Play an Important Role in the Development of Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depression in Mice[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2013, 20(1):39-50.
- [43] Beurel E, Harrington LE, Jope R S. Inflammatory Th17 cells promote depression-like behavior in mice[J]. *Biological Psychiatry*, 2013, 73(7):622.
- [44] Beurel E, Lowell JA. Th17 cells in depression[J]. *Brain Behavior and Immunity*, 2018, 69:28-34.
- [45] Su Jian-an, Chou SY, Tsai CS, et al. Cytokine changes in the pathophysiology of poststroke depression[J]. *General Hospital Psychiatry*, 2012, 34(1):35-39.
- [46] Jiao JT, Cheng C, Ma YJ, et al. Association between inflammatory cytokines and the risk of post-stroke depression, and the effect of depression on outcomes of patients with ischemic stroke in a 2-year prospective study[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2016, 12(3):1591-1598.
- [47] Mu YY, Wang Z, Zhou J, et al. Correlations of post-stroke depression with inflammatory response factors[J]. *Iranian Journal of Public Health*, 2018, 47(7):988-993.
- [48] Kim JM, Stewart R, Kim SW, et al. Associations of cytokine gene polymorphisms with post-stroke depression[J]. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2012, 13(8):579-587.
- [49] Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, et al. Microstructural abnormality in white matter, regulatory T lymphocytes, and depressive symptoms after stroke[J]. *Psychogeriatrics; the Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 2014, 14(4):213-221.

(2018-12-12 收稿)

(上接第 357 页)

压。故发病早期即出现相应症状与体征,并呈缓慢进行性加重趋势。本例患者虽出生后右手无力,但无进行加重的表现。后天性脑穿通畸形囊肿则常由于围产期产伤窒息或外伤脑出血、脑梗死、颅内感染继发脑组织软化坏死吸收而形成囊性液性暗区。本例患者无产伤史,无脑出血、脑梗死及外伤病史。考虑本例患者为先天性脑穿通畸形囊肿。

文献报道该病主要表现为三大主症如癫痫、脑瘫、低智。患者虽无典型的上述三主症,但仔细询问病史后却仍有迹可循。患者此次虽以腰痛为主诉就诊,但追问病史患者在出现腰痛前有过天旋地转的眩晕、全身僵硬,并伴有发热。考虑患者当时癫痫发作,肌张力明显增高,角弓反张,引起腰部肌肉拉伤。患者癫痫发作前首先出现眩晕,考虑为癫痫先兆。马顺昌等报道的 1 例成人先天性脑穿通畸形囊肿患者也出现了眩晕发作,继而出现癫痫发作。脑穿通畸形囊肿癫痫发作前眩晕是否具有特异性还有待证实。患者虽无明显肢体瘫痪,但自幼右手无力,不能从事精细劳动,持筷、写字均用左手。查体时右手肌力稍差,右侧腱反射亢进,巴宾斯基征

阳性。考虑患者右侧肢体存在轻偏瘫。患者正常交流可,但学习成绩较差,小学毕业后就辍学,不排除与智能减低有关。患者脾气暴躁、性格怪异,考虑与额叶病变有关。此外,国外病例报道的先天性脑穿通畸形囊肿,大部分病例在确诊前有过精神症状发作。该患者既往无明显的精神症状发作病史,也是该病例的特殊之处。

本病的治疗仍以对症治疗如抗癫痫治疗为主,也有人主张有症状者宜早期外科手术治疗。本例为成年男性患者,平常临床症状较轻微,不影响生活。本次发作为单纯部分性癫痫发作,持续时间较短,以休息、营养脑细胞对症治疗为主。但此类疾病,癫痫再发风险高,告知患者及家属,需定期随访;避免高空作业及开车等高风险工作,以免发生意外。该患者为成年男性,以单纯部分性癫痫发作为首发症状起病,脑穿通畸形囊肿的三大主症并不典型,在临床工作中极易被误诊、漏诊。提高对本病的认识,注意询问患者的生长发育史,及时完善颅脑 CT、核磁共振等相关检查,有利于尽早明确诊断,给予及时治疗,避免医疗资源浪费。

(2018-10-20 收稿)