

卒中后抑郁的神经生物学机制研究进展

薛雪¹, 李武^{2*}

(1. 济宁医学院精神卫生学院, 山东 济宁 272067;

2. 济宁市精神病防治院, 山东 济宁 272051

* 通信作者: 李武, E-mail: sdsdzyylw@163.com)

【摘要】 卒中后抑郁(PSD)是脑卒中患者一种常见的并发症,发病率较高。抑郁的存在严重影响了患者的神经功能康复,对家庭和社会造成了沉重的负担。目前 PSD 的发生机制尚不明确,涉及神经解剖学、神经生物学和心理学等多门学科。本文从神经生物学角度就目前 PSD 的机制研究进展进行综述,以加深对 PSD 的认识,并为其防治提供参考。

【关键词】 卒中后抑郁;神经生物学;机制

中图分类号:R749.4

文献标识码:B

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2018.02.022

Advance in research on neurobiological for patients with post – stroke depression

Xue Xue¹, Li Wu^{2*}

(1. The College of Mental Health of Jining Medical University, Jining 272067, China;

2. Jining Psychiatric Hospital, Jining 272051, China

* Corresponding author: Li Wu, E-mail: sdsdzyylw@163.com)

【Abstract】 As a common complication of cerebral vascular disease, Post – stroke depression (PSD) has a higher morbidity rate. The influence of PSD is further strengthened, which will seriously affect the recovery of patients' neurological function and increase the burden on society and family. Its pathogenesis is complex, which deals with many areas such as anatomy, neurobiology and psychology. This article reviews the recent research progress of post – stroke depression from the neurobiology aspect, in order to strengthen our understanding of PSD, and to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of PSD.

【Keywords】 Post – stroke depression; Neurobiological; Pathogenesis

卒中后抑郁(Post – stroke depression, PSD)是脑卒中患者在卒中急性期、恢复期或后遗症期常见的并发症,主要表现为心境低落、意志活动减退、思维迟缓、悲观厌世以及一系列躯体症状,如睡眠障碍、食欲减退、乏力、自主神经功能紊乱等。严重影响了脑卒中患者的神经功能康复。Ayerbe 等^[1]的研究结果显示,脑卒中后 15 年内 PSD 的累积发病率约为 55%,患病率为 29% ~ 39%。PSD 的发生不仅降低了卒中患者的生活质量,增加了致残率和致死率,也加重了家庭和社会的负担。随着对 PSD 认识的逐渐深入,越来越多的研究开始对 PSD 的机制进行探索。目前主要有以下两种观点:反应性机制和原发性内源性机制。而现阶段从神经生物学方面研究 PSD 的发病机制还不够深入。本文根据目前对 PSD 的发病机制从神经生物学角度进行研究的相关文献加以综述,以了解其脑内机制,并分别从神经解剖、神经递质、细胞因子、神经内分泌、脑源性神经营养因子等方面进行阐述。

1 神经解剖学

有研究表明,卒中部位发生在小脑、脑干及额叶的患者更易发生抑郁^[2]。唐学梅等^[3]的研究显示, 184 万方数据

额叶的损伤比其他部位损伤更容易导致 PSD。Kim 等^[4]认为脑卒中破坏了额叶/颞叶基底节腹侧脑干环路相关的化学神经解剖径路,从而促使了 PSD 的发生。Parikh 等^[5-6]也得出了类似的结论。目前已知的与抑郁有关的神经递质,如 5 – 羟色胺(5 – HT)与去甲肾上腺素(NE),其神经元发出轴突经过丘脑、基底节等处,最终止于皮层。基底节是 5 – HT、NE、多巴胺(DA)能神经元轴突的一个重要通路,也是较易发生脑出血的部位。脑卒中患者脑缺血、缺氧、水肿导致脑实质损害,使脑组织的代谢紊乱,导致功能失调,损害了纹状体 – 苍白球 – 丘脑 – 皮质通路,影响该通路的 5 – HT 能和 NE 能神经元,使这两种神经递质水平下降,从而导致抑郁。关于抑郁的神经影像学研究显示,额叶 – 边缘系统 – 纹状体的灰质和白质间存在明显异常^[7]。国内有研究显示,小脑顶核可能参与了 PSD 的发生^[8],这可能是通过小脑 – 下丘脑通路调控炎症进而诱发 PSD 的发生。而 Zhang 等^[9]最新的一项研究也得出小脑参与了 PSD 的发生和发展这一结论。皮质 – 小脑通路通过皮质纤维束连接皮质和同侧脑桥以及脑桥和对侧小脑^[10]。由各种脑损伤导致的皮质 – 小脑通路的交叉失联络,可能会导致通过脑桥皮质传输的冲动不

能传向对侧小脑,从而减少对侧小脑的血流量和代谢,进一步抑制了小脑功能,从而导致抑郁的发生。

上述研究提示,抑郁症可能与两条神经通路功能有关,一条是额叶-基底节-皮质通路,另一条是皮质-小脑通路。脑卒中患者的这些环路受损可能影响其认知、记忆、情绪、睡眠等功能,从而导致 PSD 的发生。但其具体机制还需进一步研究探讨。

2 神经递质

2.1 5-HT 和 NE 与 PSD

关于 PSD 发生机制的两种观点,一是反应性机制,该机制认为 PSD 是由家庭、社会、生理等多种因素导致的病后生理、心理失衡引发;二是原发性内源性机制,认为 PSD 的发生可能是由于大脑损害引起 5-HT 和 NE 的失衡。5-HT 的神经元主要存在于脑干的中缝核上,对维持人的精神活动具有重要作用。中枢神经系统中 NE 的神经元主要起源于脑桥和延髓的网状结构,包括蓝斑、腹侧背盖和孤束核等处。PSD 的发生可能与卒中病灶破坏 5-HT 通路,导致 5-HT 水平降低有关,且 5-HT 水平与 PSD 的严重程度呈负相关^[11]。5-HT 能神经元和 NE 能神经元发出轴突,经过丘脑下部、基底节、环绕胼胝体和放射冠,然后由前向后到达深层皮质,并逐渐发出分支,末端终止于皮质。当脑干及基底节区等处发生缺血、缺氧或出血等损害了 NE 及 5-HT 神经元纤维,使得这两种神经递质的传导及含量发生变化,就可能引起抑郁症状。Robinson 等^[12]研究认为,卒中病灶可能干扰生物胺的合成,降低 5-HT 与 NE 在额叶、颞叶、边缘结构和基底节等处的合成,使 5-HT 和 NE 在这些部位的含量减少,从而产生抑郁症状。PSD 患者接受了可以增加单胺类递质含量的抗抑郁药物治疗后,抑郁症状得到了缓解,从治疗方面进一步支持上述理论。

2.2 谷氨酸 (Glutamate, Glu) 与 PSD

Glu 是近年来才被逐渐认识的一种与 PSD 有关的神经递质,越来越多的证据表明,Glu 能系统在抑郁症的神经生物学和治疗中起着重要作用^[13]。Glu 是中枢神经系统中一种非常重要的兴奋性氨基酸,对脑内神经元的生长发育、成熟、修复和神经递质传递过程都有重要作用,并参与调节神经系统的多种重要功能,如认知、记忆、神经营养及诱导神经元重塑等^[14]。当脑卒中患者脑内因缺血或出血等引起神经元和其他神经胶质细胞损害或死亡时,使神经

元能量代谢发生障碍,直接抑制质膜上 Na^+ 、 K^+ 酶活性,使细胞外 K^+ 浓度显著增高,神经元去极化,促使 Glu 大量释放,大量 Glu 无法被重摄取,从而导致 Glu 在脑内异常蓄积,产生兴奋性毒性损害,引起一系列的相应临床症状^[15]。谷氨酸的含量以大脑皮质、海马和纹状体最高,而这些区域都与情感和精神活动密切相关。当卒中发生在大脑边缘系统、基底节等区域时,可引起相应的情感和精神症状。Glodzik-Sobanska 等^[16]的研究表明,脑卒中患者发病两周时血 Glu 水平高于非 PSD 患者。在缺血性卒中患者的脑脊液和外周血中,Glu 含量也明显高于正常水平,甚至达正常水平的 80 倍^[17]。有研究显示,抑郁症患者的血浆 Glu 水平显著增高^[18]。故推测,谷氨酸在抑郁症的发生中起着重要作用,其原因可能是脑卒中患者卒中病灶的破坏导致脑内 Glu 大量蓄积,从而导致抑郁的发生。

3 细胞因子与 PSD

肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 是由巨噬细胞和单核细胞产生的一种炎性介质,参与介导炎症反应,并具有促进细胞生长的作用。TNF- α 过量可导致神经细胞损伤。IL-6、IL-23 是 B 细胞产生的炎症介质,也可诱发体内的炎症反应。当机体发生卒中事件时,启动了炎症级联反应,使细胞因子的含量迅速升高。这些细胞因子通过多种方式透过血脑屏障,进入中枢神经系统,主要通过以下机制诱发抑郁症状:①TNF- α 和 IL-6、IL-23 可能直接刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA 轴),使肾上腺皮质激素释放增多,参与抑郁的发生。②卒中导致神经细胞及神经胶质细胞损伤,尤其是活化的小胶质细胞,损伤后可产生一定的 TNF- α 、IL-6 和 IL-23,它们直接作用于神经细胞,产生抑郁症状。有研究显示,TNF- α 和 IL-23 的表达与抑郁自评量表 (Self-rating Depression Scale, SDS) 评分呈正相关^[19]。而 Dowlati 等^[20]也认为 TNF- α 能促进抑郁的发生。李平等^[21]的研究显示,急性期血清升高的 TNF- α 、IL-6 是 PSD 发病的独立危险因素。

4 神经内分泌

4.1 下丘脑-垂体-甲状腺轴 (hypothalamic-pituitary-thyroid axis, HPT 轴) 与 PSD

甲状腺功能的改变在 PSD 中的作用机制尚无明确定论。近年来,国内外均有研究显示甲状腺功

能异常与抑郁的发生密切相关。多个研究显示,急性脑卒中患者的 HPT 轴发生了明显的抑制^[22-23]。该系统的抑制使无活性的血清游离甲状腺素(FT₄)水平升高,有活性的血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)水平反而下降,这有利于降低脑组织的代谢率,促进脑组织损伤部位的修复,但同时也会降低其他组织器官的生理功能。Constant 等^[24]研究表明,大脑皮层的血流量及代谢率与 FT₃ 水平呈正相关,与抑郁严重程度呈负相关。可见,甲状腺激素通过提高中枢神经递质的合成及代谢速率,从而使情感高涨。脑卒中患者的低三碘甲状腺原氨酸(T₃)水平使其情感淡漠,加剧了抑郁的发生。蔡永良等^[25]研究表明,不伴 PSD 的急性脑卒中患者其甲状腺功能抑制的时间为 7 天,而在 PSD 患者中这一时间为 21 天。提示卒中可抑制 HPT 轴的活性,且抑制的时间越长,发生 PSD 的几率越大。

4.2 HPA 轴与 PSD

当发生卒中时,机体产生应激反应,激活 HPA 轴,使肾上腺皮质激素(如糖皮质激素等)释放增多,过多的糖皮质激素可能诱发抑郁症状,从而导致 PSD。McEwen 等^[26]研究显示,通过升高实验动物脑内的糖皮质激素水平,可抑制其海马颗粒细胞下区的神经干细胞增殖,导致海马萎缩。抑郁患者海马体积缩小可能是由该机制引起的。抑郁情绪通过中脑网状结构及大脑边缘系统,持续刺激下丘脑促皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)神经元,使 CRH 分泌增多,产生过量的糖皮质激素,损害海马^[27]。佟琳等^[28]报道 PSD 患者血清 CRH 水平明显升高,且 CRH 水平与汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分呈正相关。以上均说明 HPA 轴与 PSD 密切相关。

5 脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)与 PSD

神经营养因子是神经元生长与存活所必需的一种蛋白质分子。BDNF 广泛分布于中枢神经系统、周围神经系统、内分泌系统以及骨和软骨组织等处,但其主要在中枢神经系统中表达,在海马、杏仁核及皮质中含量最高。海马主要参与人类的学习、记忆及情感等高级认知功能,与大脑皮质存在紧密联系。杏仁核是边缘系统的一部分,是产生、识别和调节情绪,控制学习和记忆的脑部组织,并且也在不同层次参与调控海马处理信息的过程。BDNF 在这些脑组

织中的表达水平较高,参与该部分神经元的生长、增殖、营养和成熟。当这部分的脑组织发生卒中时,首先,神经元的破坏可能导致患者情绪及认知的变化;其次,这些部位的 BDNF 含量减少,阻碍了神经元的生长、成熟和再生,更易导致抑郁的发生。因此有学者根据这一点对卒中患者 BDNF 水平展开了调查,结果显示 BDNF 表达水平与抑郁严重程度呈负相关。且抗抑郁药和情绪稳定剂也都被证明能增加大脑中的 BDNF 水平^[29-30]。但也有研究认为, BDNF 基因多态性与抑郁程度无关,亦未发现老年 PSD 患者 BDNF 水平发生变化^[31]。因此, BDNF 与 PSD 之间的关系有待进一步研究。

6 小结与展望

由目前研究可知, PSD 与多种因素密切相关,如神经递质 5-HT、NE, 细胞因子 TNF- α 、IL-23、BDNF 及神经内分泌等。这些因素共同促进了 PSD 的发生,它们之间也相互作用、相互影响,共同参与 PSD 的发生机制。脑卒中破坏了 5-HT 和 NE 通路,使这两种神经递质减少,产生抑郁症状。同时,卒中病灶又作为一种应激源,导致免疫激活产生多种细胞因子如 TNF- α 、L-6、IL-23 等,通过作用于 HPT 轴和 HPA 轴参与抑郁的发生,或通过损伤神经细胞而加重抑郁症状。卒中病灶破坏了神经元细胞,使 BDNF 表达减少,从而阻碍了神经元的生长、成熟和再生,更易导致抑郁的发生。多种因素共同作用导致了 PSD 的发生。以上主要是从神经生物学方面对 PSD 的发病机制进行研究,这是 PSD 最主要的发病机制。为了更好地治疗 PSD,促进脑卒中患者的神经功能康复,提高卒中患者的生活质量,从神经生物学入手对 PSD 患者进行抗抑郁治疗,将是今后研究的主要方向,需要更加深入细致地探讨 PSD 的发病机制。

参考文献

- [1] Ayerle L, Ayis S, Crichton S, et al. The natural history of depression up to 15 years after stroke: the South London Stroke Register[J]. Stroke, 2013, 44(4): 1105-1110.
- [2] 李海聪, 李求兵, 杨学青, 等. 老年脑卒中患者抑郁障碍的相关因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2010, 12(7): 620-623.
- [3] 唐学梅, 仇剑崑. 卒中后抑郁的流行病学及病因机制研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2011, 38(3): 280-284.
- [4] Kim JS, Choi-Kwon S. Poststroke depression and emotional incontinence: correlation with lesion location[J]. Neurology, 2000, 54(9): 1805-1810.

- [5] Parikh RM, Lipsey JR, Robinson RG. T Two - year longitudinal study of post - stroke mood disorders: dynamic changes in correlates of depression at one and two years [J]. *Stroke*, 1987, 18 (3): 579 - 584.
- [6] 张长青, 方向华, 刘宏军, 等. 首发脑梗死患者卒中后抑郁与卒中部位的关系[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2009, 35(3): 148 - 151.
- [7] Zanetti MV, Schaufelberger MS, de Castro CC, et al. White - matter hyperintensities in first - episode psychosis[J]. *Br J Psychiatry*, 2008, 193(1): 25 - 30.
- [8] 康笑, 隋汝波, 张磊, 等. 小脑 - 下丘脑通路在卒中后抑郁发病机制中的作用[J]. *中国医科大学学报*, 2015, 44(5): 389 - 393, 399.
- [9] Zhang L, Sui RB. 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.
- [10] Kim J, Lee SK, Lee JD, et al. Decreased fractional anisotropy of middle cerebellar peduncle in crossed cerebellar diaschisis: diffusion - tensor imaging - positron - emission tomography correlation study[J]. *Am J Neuroradiol*, 2005, 26(9): 2224 - 2228.
- [11] 梅峰, 孙树印, 张作记, 等. 5 - 羟色胺系统与卒中后抑郁[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2015, 24(4): 360 - 363.
- [12] 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.
- [13] McCarthy DJ, Alexander R, Smith MA, et al. Glutamate - based depression GBD [J]. *Med Hypotheses*, 2012, 78(5): 675 - 681.
- [14] Kugaya A, Sanacora G. Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders [J]. *CNS Spectr*, 2005, 10(10): 808 - 819.
- [15] Valentine GW, Sanacora G. Targeting glial physiology and glutamate cycling in the treatment of depression [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(5): 431 - 439.
- [16] Glodzik - Sobanska L, Slowik A, McHugh P, et al. Single voxel proton magnetic resonance spectroscopy in post - stroke depression [J]. *Psychiatry Res*, 2006, 148(2 - 3): 111 - 120.
- [17] Castellanos M, Sobrino T, Pedraza S, et al. High plasma glutamate concentrations are associated with infarct growth in acute ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2008, 71(23): 1862 - 1868.
- [18] Mitani H, Shirayama Y, Yamada T, et al. Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2006, 30(6): 1155 - 1158.
- [19] 孙晶. 老年脑卒中后抑郁患者血清 TNF - α 和 IL - 23 的表达及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(8): 1869 - 1870.
- [20] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta - analysis of cytokines in major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(5): 446 - 457.
- [21] 李平, 张巧莲, 李双英. 卒中后抑郁与血清炎性细胞因子水平及神经功能损害的相关性分析[J]. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33(2): 121 - 123.
- [22] Pearson SD, Goulart - Fisher D, Lee TH. Critical pathways as a strategy for improving care: problems and potential [J]. *Ann Intern Med*, 1995, 123(12): 941 - 948.
- [23] Saito Y, Oba N, Nishinakagawa S, et al. Identification of $\beta 2$ - microglobulin as a candidate for early diagnosis of imaging - invisible hepatocellular carcinoma in patient with liver cirrhosis [J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(5): 1325 - 1330.
- [24] Constant EL, de Volder AG, Ivanoiu A, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(8): 3864 - 3870.
- [25] 蔡永良, 张雅丽, 刘振宇, 等. 脑卒中后抑郁患者甲状腺轴功能改变的研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2011, 10(19): 1491 - 1493.
- [26] McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(3): 873 - 904.
- [27] Dhabhar FS. Stress - induced augmentation of immune function - the role of stress hormones, leukocyte trafficking, and cytokines [J]. *Brain Behav Immun*, 2002, 16(6): 785 - 798.
- [28] 佟琳, 李作孝. 脑卒中后抑郁患者血清促皮质激素释放激素水平的变化 [J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(10): 1296 - 1297.
- [29] Teixeira AL, Barbosa IG, Diniz BS, et al. Circulating levels of brain - derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function [J]. *Biomark Med*, 2010, 4(6): 871 - 887.
- [30] Yasuda S, Liang MH, Marinova Z, et al. The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain - derived neurotrophic factor in neurons [J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(1): 51 - 59.
- [31] 郭瑞友, 王莉, 李吉柱, 等. 老年卒中后抑郁患者血浆瘦素及胰岛素样生长因子 - 1 水平的相关性研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2010, 19(9): 798 - 800.

(收稿日期:2017 - 12 - 24)

(本文编辑:唐雪莉)