

## · 综述 ·

## 卒中后抑郁相关生物学标志物及影像学的研究进展

李汉斌 陈雯

250013 济南, 山东第一医科大学附属中心医院神经内科

通信作者: 陈雯, Email: 20076165@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.10.008

【摘要】卒中后抑郁症是发生在缺血性和出血性脑梗死后的临床常见并发症, 约 1/3 的脑卒中患者会出现卒中后抑郁, 其发病率是普通人群的 4~10 倍。近年来, 研究者一直在寻找与卒中后抑郁相关的生物学标志物, 虽然没有明确的证据支持特定的卒中后抑郁生物学标志物, 但在氧化应激、下丘脑-垂体-肾上腺轴功能障碍、神经递质改变、神经营养因子变化、肠道微生物群失衡和遗传易感性方面发现一些变化。此外, 影像学研究可发现卒中后抑郁患者早期脑部结构细微损伤, 与生物学标志物结合可一定程度地提高卒中后抑郁的诊断与预测。现综述与卒中后抑郁相关的生物学标志物及影像学检查, 旨在为了解卒中后抑郁的病理生理学、预防和治疗提供帮助。

【关键词】卒中后抑郁; 生物学标志物; 影像学; 综述

基金项目: 山东省医药卫生科技项目 (202403071100)

**Research progress on biological markers and imaging related to post-stroke depression** Li Hanbin, Chen Wen

Neurology Department, Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250013, China

Corresponding author: Chen Wen, Email: 20076165@qq.com

【Abstract】Post-stroke depression (PSD) is a common clinical complication occurring after ischemic and hemorrhagic cerebral infarction. About 1/3 of stroke patients develop PSD, and its incidence rate is 4 to 10 times higher than that in the general population. In recent years, efforts have been made to identify biomarkers related to PSD. Despite the lack of evidence supporting the use of a particular biomarker for PSD, several changes have been observed in oxidative stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction, neurotransmitter alterations, neurotrophic factor changes, gut microbiota imbalance, and genetic susceptibility. In addition, neuroimaging studies can detect early subtle structural brain damage in patients with PSD, and the integration with biological biomarkers may enhance the diagnostic and predictive accuracy for this condition. This article reviews the biological markers and imaging examinations related to PSD, aiming to understand the pathophysiology, prevention, and treatment of PSD and provide assistance.

【Key words】Post-stroke depression; Biological markers; Imaging; Review

Fund program: Shandong Provincial Medical and Health Science and Technology Project (202403071100)

脑卒中是指因脑局部供血障碍致脑组织缺血、缺氧, 引起脑组织坏死、软化, 导致永久性组织损伤。其临床表现为偏瘫、感觉障碍、失语、头痛、呕吐、昏迷等, 严重时可出现脑疝甚至危及生命。脑卒中主要包括缺血性和出血性, 85% 是缺血性脑卒中, 12% 是出血性脑卒中<sup>[1]</sup>。主要病因包括脑血管栓塞、狭窄、闭塞、血栓形成、痉挛等, 导致大脑血流减少从而出现脑组织缺血和细胞的过早死亡<sup>[2]</sup>。

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD) 常于缺血性卒中发生后 3 个月内出现, 表现为情绪低落、沉默寡言、反应迟钝、兴趣与愉快感降低、悲观厌世

等精神症状, 主观能动性降低、活动减少, 原有躯体症状进一步加重, 认知、记忆和行为功能遭受严重损害, 影响功能康复, 增加卒中的复发或死亡风险。这不仅降低了个人生活质量, 而且增加了家庭和社会的负担<sup>[3]</sup>。通过适当的筛选方法早期发现 PSD 并及时开始预防和治疗, 可以减轻与该疾病相关的医疗和社会经济负担。目前的研究发现, 年龄、性别、受教育程度、经济条件、社会支持等因素与 PSD 的发生有关。在这些相关因素中, 因不同研究者、不同区域与 PSD 关系的研究结果不一<sup>[4]</sup>。因此, 生物学标志物的确定及影像学检查水平的提高将有助于

PSD 的预测、诊断及早期干预。(1) 生物标志物被定义为在血液、其他体液或组织中发现的客观指标,可预测生理或病理状态、疾病风险增加或治疗干预的药理学反应<sup>[5]</sup>。与 PSD 相关的生物学标志物的研究主要围绕 PSD 的发病机制展开,包括炎症因子、氧化应激、神经递质改变、肠道微生物失调、遗传因素等<sup>[4]</sup>,在疾病早期预警和个体化治疗中提供帮助。(2) 影像方面: PSD 的早期研究主要应用 CT、MRI 等结构影像检查技术,且多数研究侧重于卒中患者病灶部位、体积等与 PSD 的关系,结论尚不统一<sup>[4]</sup>。目前,多模态 MRI 技术被应用到 PSD 的诊断,如弥散张量成像、弥散张量纤维束成像、弥散峰度成像、磁共振灌注成像、血氧水平依赖的功能性 MRI 等新兴 MRI 技术,其在显示白质纤维束、血流灌注、脑组织微循环、血管壁结构及病理、脑组织代谢等方面提供更加直观及客观的评价信息,为 PSD 发病机制探索、预测提供影像学帮助。现综述 PSD 的生物学标志物和影像学技术,以期通过两者的结合为 PSD 的预测和诊断提供多角度支持。

### 一、生物学标志物

1. 炎症标志物: 脑卒中通过破坏下丘脑-肾上腺-皮质(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴的抑制区延长 HPA 轴的激活,影响海马功能,使皮质醇增多<sup>[6]</sup>,色氨酸 2, 3-双加氧酶和吲哚胺 2, 3-双加氧酶产生,导致去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和 5-HT 产生减少、犬尿氨酸产生增加及活性氧产生导致 PSD 出现;且脑卒中激活小胶质细胞,产生大量的炎症因子,如 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ ,增加的 IL-6 参与色氨酸 2, 3-双加氧酶的产生,从而导致 5-HT 的减少。TNF- $\alpha$  通过激活丝裂原活化蛋白激酶通路(mitogen-activated protein kinase, MAPK)使突触前膜处多巴胺减少,进而导致 PSD 出现<sup>[7]</sup>。中性粒细胞/淋巴细胞、血小板/淋巴细胞、单核细胞/淋巴细胞比率是目前新型且临床中易获得的炎症因子,Meta 分析发现 PSD 组三者比率较非 PSD 组高<sup>[8]</sup>,可能原因是脑卒中发生后,中性粒细胞可通过受损血脑屏障到达损伤部位,改变颅内炎症状态,从而影响神经内分泌功能,降低单胺类神经递质分泌,导致 PSD。

2. 氧化应激标志物: 人类大脑中的抗氧化水平较低,容易受到氧化应激的影响。脑卒中及抑郁症都伴随氧化应激增加和抗氧化防御降低<sup>[9]</sup>。近年来,关于氧化应激与 PSD 之间的关系被广泛关注。临床中,作为易获得的氧化应激标志物维生素 D、

同型半胱氨酸被广泛研究。(1) 维生素 D。维生素 D 是一种脂溶性维生素,Meta 分析显示低水平维生素 D 使 PSD 发生风险增加 3 倍( $OR=3.25$ )<sup>[10]</sup>。维生素 D 抗抑郁特性的潜在机制是由其诱导神经营养因子释放、抗氧化和抗炎以及其对神经传递和 NE 释放的调节<sup>[10]</sup>。在动物实验中,注射骨化三醇(VitD<sub>3</sub>)可提高 PSD 模型小鼠海马维生素 D 受体和 BDNF 的表达水平,并改善小鼠的运动功能障碍和抑郁样行为,其中以 25  $\mu\text{g/kg}$  组效果最佳。注射 BDNF 清除剂(TrkB-IgG)几乎完全逆转了 VitD<sub>3</sub> 的抗抑郁和神经保护作用<sup>[11]</sup>。VitD<sub>3</sub> 通过调节转录因子的表达促进调节性 T 细胞的功能,转录因子产生抗炎细胞因子,如 IL-10 并抑制促炎细胞因子的释放<sup>[12]</sup>,从而减轻 PSD。此外,维生素 D 通过上调抗氧化过程和中断活性氧的产生减轻缺血性损伤,从而降低脑组织中的氧化应激<sup>[13]</sup>。动物实验发现,维生素 D 能改善皮质醇水平,防止皮质醇水平升高,从而发挥抗 PSD 作用<sup>[14]</sup>。目前研究发现,维生素 D 通过调节循环一氧化氮和 FK506 结合蛋白水平发挥抗抑郁作用<sup>[15]</sup>。(2) 同型半胱氨酸。同型半胱氨酸是蛋氨酸代谢为半胱氨酸的重要代谢产物。一项 238 人的入院研究显示,在经过变量校正后的 3 个月时,血清同型半胱氨酸水平  $\geq 16.5 \text{ mmol/L}$  时 PSD 发生风险增加 6.13 倍<sup>[16]</sup>。Zhou 等<sup>[17]</sup>的研究发现,同型半胱氨酸水平较高( $\geq 16.98 \mu\text{mol/L}$ )的患者发生早发性 PSD 的风险增加 10.976 倍。Jaiswal 等<sup>[18]</sup>通过 Meta 分析发现 PSD 患者的同型半胱氨酸基线水平较高,可用作预测早发性 PSD 风险的生物学标志物。升高的同型半胱氨酸导致甲硫氨酸循环中 S-腺苷甲硫氨酸的合成减少,进而使与情绪相关的 3 种神经递质合成减少和代谢紊乱,导致抑郁状态<sup>[19]</sup>。此外,同型半胱氨酸作用于 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)增加钙内流并引起细胞凋亡、细胞信号传导改变<sup>[20]</sup>;同时 NMDARs 介导的突触可塑性参与了 PSD 的产生<sup>[21]</sup>。而且同型半胱氨酸是一种强大的兴奋性毒素,可通过氧化应激引起神经功能障碍<sup>[22]</sup>,进而导致 PSD。

3. 单胺类标志物: 情绪是由 3 种单胺类神经递质介导,主要包括 5-HT、多巴胺、NE。Ji 等<sup>[23]</sup>通过阻塞左侧大脑中动脉的方法建立大鼠脑卒中模型,模拟 PSD 的病理状态,发现 PSD 组大鼠额叶皮质和海马中的 5-HT、NE 和多巴胺含量较对照组明显降低,与涉及 5-HT 和 NE 的通路直接中断有关,5-HT、多巴胺、NE 水平降低导致 PSD 的发生。口服

SSRIs 连续 2 个月发现试验组的疗效明显高于对照组且安全性高, 不良反应少。因其有效抑制中枢神经内 5-HT 和 NE 再摄取, 且对于中枢和外周受体几乎无影响<sup>[24]</sup>。以上均表明单胺类神经递质的变化与 PSD 有关。

4. 神经营养因子: (1) BDNF。BDNF 在哺乳动物的中枢和外周神经系统特别是在皮质和海马中表达, 通过与酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptor, Trk) 结合发挥修复受损神经、防止神经元受损和死亡、维持神经元的存活、生长及调节突触可塑性的作用<sup>[25]</sup>。一项研究发现, 当 PSD 的小鼠使用低温治疗后 BDNF 水平上升, 抑郁症状减轻<sup>[26]</sup>。BDNF 通过磷脂酰肌醇 3-激酶和 Ras/丝裂原活化蛋白激酶信号通路保护海马神经元免受谷氨酸毒性<sup>[27]</sup>, 进而达到减轻 PSD 的作用。此外, 在女性中, BDNF 为 PSD 3 个月时的重要标志物之一<sup>[28]</sup>, 主要原因是雌激素与雌激素受体结合, 作用于丝裂原活化蛋白激酶, 或直接激活酪氨酸激酶, 导致环磷腺苷效应元件结合蛋白(cyclophosphoadenosine effector binding protein, CREB) 磷酸化, CREB 随后将激活 BDNF 以增强 BDNF-Trk 信号传导, 从而减轻 PSD<sup>[29]</sup>, 故 BDNF 可作为预测因子进一步研究。(2) 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)。IGF-1 在大脑发育和正常生长中起着重要作用<sup>[30]</sup>。在局部缺血的动物模型中, 在不同时间通过不同途径给予外源性 IGF-1, 发现其减轻了神经损伤和伴随的行为变化<sup>[31]</sup>。在一项英国老龄化纵向研究分析中, 横断面和纵向分析的结果都显示了一种“U”形的关联模式, 即较低和较高水平的 IGF-1 与抑郁症的风险略有升高相关, 而最低的风险出现在中位数水平附近<sup>[32]</sup>。IGF-1 通过下调环氧合酶 2 和诱导型一氧化氮合酶的表达诱导 MAPK 信号通路, 调控星形胶质细胞 G 蛋白偶联雌激素受体而发挥抗炎作用<sup>[33]</sup>, 减轻谷氨酸的神经毒性发挥神经保护作用<sup>[34]</sup>, 诱导 TrkB 受体数量显著增加发挥增强 BDNF 活性作用<sup>[35]</sup>, 以降低 PSD 患者的抑郁症状。

5. 肠道微生物失调: 肠道微生物菌群通过脑-肠轴影响大脑的行为和功能。一项 Meta 分析显示, PSD 中微生物的物种和微生物群组成发生了显著变化<sup>[36]</sup>。幽门螺杆菌感染的 PSD 患者的抑郁症状较对照组严重<sup>[37]</sup>。抑郁症影响胃肠道的正常节律性运动和黏膜的分泌, 从而影响肠道菌群的类型和空间分布。肠道微生物可能参与了 PSD 发展, 其机制可能如下: (1) 改变代谢方式(嘌呤代谢、磷酸肌醇代

谢和糖酵解、糖异生途径<sup>[38]</sup>) 介导大脑皮层基因表达的失调。(2) 增加肠道通透性。脑卒中引起白细胞在肠黏膜中积蓄、诱导肠细胞凋亡并激活肠组织中的炎性小体, 导致肠屏障损害, 使肠道通透性增加。在 PSD 患者中肠道通透性过高的生物标志物肠型脂肪酸结合蛋白表现出更高的水平<sup>[39]</sup>。

6. 遗传因素: 微小 RNA(microRNA, miRNA) 参与调节内皮功能障碍、细胞增殖和凋亡、炎症反应、氧化应激、血管生成与神经发生。在一项临床试验中证明 miR-22 和 TrkB 基因(NTRK 2) 之间相关, 且在 PSD 患者和非 PSD 患者中观察到 miR-22 的表达差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。既往研究发现, 升高的 miR-22 抑制与突触可塑性有关的 BDNF-ERK-CREB 通路, 而神经元可塑性的损伤已被证明在 PSD 发病机制中发挥重要作用。miR-22 可能与 NTRK 2 转录的靶 mRNA 的 3' UTR 区域结合<sup>[40]</sup>, 抑制靶蛋白(TrkB) 的合成及相关的信号级联反应, 破坏神经元的可塑性, 最终导致 PSD 的发生。miR-146 a-5 p 在 PSD 患者中的表达水平异常增高<sup>[41]</sup>, 可能通过 TLR、神经营养因子和 NF- $\kappa$ B 信号通路影响 PSD。

7. 高迁移率组蛋白 1(high mobility group box 1, HMGB-1): HMGB-1 是一种主要表达于神经元和小胶质细胞、与细胞外分泌后的早期炎症变化相关的核蛋白。Shan 等<sup>[42]</sup>发现 PSD 患者血清中的 HMGB-1 水平也升高, 由此推测 HMGB-1 与 PSD 有关。HMGB-1 参与 PSD 的机制如下。(1) 诱导小胶质细胞和巨噬细胞的活化以及趋化因子和细胞黏附分子的产生, 从而导致 PSD<sup>[43]</sup>。(2) 作为内源性炎症介质, HMGB-1 由坏死细胞被动释放到缺血核心, 放大炎症过程<sup>[44]</sup>, 增加 PSD 发生风险。(3) 抑制神经胶质细胞谷氨酸转运蛋白, 并增加细胞外谷氨酸水平及其受体, 增加谷氨酸的神经毒性<sup>[45]</sup>, 导致 PSD 的发生。(4) 损伤内皮细胞、破坏血脑屏障和增加线粒体氧化应激<sup>[46]</sup>, 参与 PSD 产生。

8. 脂质运载蛋白-2(lipocalin-2, LCN 2): 研究表明, LCN 2 水平升高是 PSD 发生的独立危险因素<sup>[47]</sup>。缺血性脑卒中后星形胶质细胞通过 NOX-NF- $\kappa$ B 信号传导机制刺激 LCN 2 的表达和分泌, 阻断星形胶质细胞 NHE 1 有利于减少缺血性卒中后 LCN 2 介导的神经毒性<sup>[48]</sup>。LCN 2 通过 STAT 6 磷酸化放大神经炎症并促进神经元死亡和脱髓<sup>[49]</sup>, 还可经 P38 MAPK 通路调节海马小胶质细胞的活化参与 PSD 的发生和发展<sup>[50]</sup>。综上所述可认为 LCN2 是 PSD 的潜在预测指标。

## 二、影像学检查

MRI 检查方式使 PSD 的影像学检查更加精确, 为 PSD 的定位解剖、机制提供了更加精细的帮助。

1. 高分辨率血管壁 MRI: 在动脉粥样硬化引起的脑卒中患者中, 经磁共振血管成像发现颅内动脉粥样硬化与卒中后 3 个月患者的 PSD 相关<sup>[51]</sup>。但其存在 2 个缺陷, 首先磁共振血管成像易受血流伪影影响, 高估狭窄的程度; 其次对血管病理的检测(如斑块内出血、脂质核心、纤维帽完整性)能力有限<sup>[52]</sup>。在此背景下, 高分辨率血管壁 MRI 作为一种新进的成像技术, 可非侵入性地对颅内动脉管腔形态(狭窄率、重构指数)和管壁特征(斑块负荷、正性重构)进行定量分析<sup>[53]</sup>。目前的一项前瞻性队列研究显示, 急性期高分辨率 MRI 检测的症状性斑块可作为早发 PSD 的独立预测因子( $OR=1.034$ ,  $95\%CI: 1.014 \sim 1.055$ ,  $P=0.001$ )<sup>[54]</sup>, 提示斑块的炎性和易损性与 PSD 有关, 这为 PSD 的病理检查提供了帮助。

2. 静息态功能 MRI: 静息态功能 MRI 能探测大脑在静息状态下的自发性神经元活动, 反映脑区域之间相关性的网络连接, 静息态 MRI 主要通过局部一致性(regional homogeneity, ReHo)、低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)、功能连接(functional connectivity, FC)反映神经元的活动, 其在 PSD 中多采用 ReHo、ALFF 反映脑神经活动。张帆等<sup>[55]</sup>通过研究 PSD 患者小脑各部位 ReHo 发现右侧小脑前叶、小脑后叶上部及小脑后叶下部 ReHo 值降低。杨蓉蓉和朴翔宇<sup>[56]</sup>通过 ALFF 分析 PSD 组及非 PSD 组, 发现 PSD 组右侧后扣带回、楔前叶区、距状裂周围皮层的 ALFF 值显著降低, 考虑与边缘系统-皮质-纹状体-苍白球-丘脑环路有关。张佩瑶等<sup>[57]</sup>发现 PSD 相关默认网络中相关脑区的 FC 发生变化, 如右颞下回和左顶下回 FC 升高, 两侧楔前叶、右颞中回以及左额上回 FC 降低, 表明默认网络与 PSD 发病机制有关。Wu 等<sup>[58]</sup>通过收集静息状态 ALFF 数据发现 ALFF 的频率依赖性和时变特性可以以互补的方式反映 PSD 特异性改变。

3. 弥散张量成像: 弥散张量成像是水分子的自由热运动的各向异性进行量化分析, 目前能活体显示脑白质微观结构完整性的无创影像技术。其核心参数包括各向异性分数、平均扩散系数, 利用彩色图像以三维的形式显示白质纤维束的走行、方向、排列、紧密度、髓鞘化程度及病理损伤范围<sup>[59]</sup>。一项 39 例回顾性研究发现 PSD 组前额叶、海马、扣带回及胼胝体膝部的病灶侧, 小脑中脚、小脑下脚的

病灶对侧的 FA 值均显著低于对侧( $P < 0.05$ ), 提示 PSD 的发生可能与前额叶背外侧神经环路、边缘系统及小脑结构受损有关<sup>[60]</sup>。

4. 弥散峰度成像: 弥散张量成像基于水分子扩散服从高斯分布的假设, 但人体内存在的细胞膜、髓鞘等限制扩散的屏障, 使水分子在组织中的扩散并不服从高斯分布。弥散峰度成像作为弥散张量成像的一种扩展, 其是一种研究水分子弥散的非高斯分布效应的方法, 能克服弥散张量成像的局限性, 更准确地描述扩散信号, 提供更丰富的组织微观结构信息<sup>[61]</sup>。其核心参数包括各向异性(fractional anisotropy, FA)和平均峰度(mean kurtosis, MK)。其中 MK 值越高提示组织微观结构复杂度越强。Shen 等<sup>[62]</sup>发现, PSD 组的左额叶 FA 值, 双侧额叶、双侧颞叶及胼胝体外侧区 MK 值降低。颞叶内侧是边缘系统的组成成分, 此外胼胝体是连接两侧大脑半球并连接额叶、顶叶、颞叶、枕叶的连合纤维, 在人脑中起着信息整合和传递的重要作用。因此, 颞叶、胼胝体白质微结构损伤可能是 PSD 的早期原因之一, 弥散峰度成像可作为 PSD 早期预测的影像学检查。

5. 弥散张量纤维束成像: 弥散张量纤维束成像是由弥散张量成像发展而来, 可显示白质纤维束的 3D 图像, 用于探索双相障碍、脑创伤后情感障碍等脑白质微观结构变化。祁杰等<sup>[63]</sup>应用弥散张量纤维束成像技术观察 PSD 组患者, 发现额枕束、皮质脊髓束、额桥束、扣带束、钩束的白质结构损伤与 PSD 程度有关, 提示 PSD 的机制牵扯多环路功能障碍, 故弥散张量纤维束成像可作为 PSD 的影像学检查手段。

6. 磁共振灌注成像: 磁共振灌注成像可检测脑卒中患者脑血流灌注情况及脑卒中的范围, 为临床治疗方面提供了血流动力学的参数。赵清河等<sup>[64]</sup>发现, PSD 合并认知障碍组的双侧额叶脑、左侧颞叶和右侧基底节脑血流显著低于卒中组( $P < 0.05$ ), 提示 PSD 合并认知障碍的发生可能和患者双侧额叶、左侧颞叶、右侧基底节区的血流灌注减少造成的局部脑功能异常有关。但磁共振灌注成像的勾画感兴趣区会存在人为的因素, 如选择的范围大小、层面、标准等, 故需加强对数据统计的标准衡量。

7. 质子磁共振波谱: 质子磁共振波谱是一种非侵入性的成像方式, 可观察受损脑区的代谢变化。与 PSD 有关的代谢物质多为氮-乙酰天冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)、胆碱(choline, Cho)、肌

酸(creatine, Cr)。潘才钰等<sup>[65]</sup>通过质子磁共振波谱发现 PSD 组两侧丘脑 NAA/Cr 比值小于健康对照组; Zhang 等<sup>[66]</sup>应用质子磁共振波谱发现 PSD 对侧小脑与卒中病变的 Cho/Cr 和 Cho/NAA 比值均高于健康者; Qiao 等<sup>[67]</sup>也通过质子磁共振波谱发现 PSD 组的额叶、颞叶、扣带前回 Cho/Cr 比值明显高于非 PSD 组。以上研究均发现 PSD 发病与脑内代谢改变有关。

### 三、总结与展望

本文介绍了多种生物学标志物及其引起 PSD 的可能作用机制,脑卒中在大脑区域引发强烈的炎症反应,炎症细胞因子影响 HPA 轴活性,导致皮质醇水平升高,从而下调海马中的 BDNF 水平,进一步导致 PSD 的发展。脑卒中可中断单胺类物质向大脑的投射使得脑情绪调节区的单胺减少,进而导致 PSD;肠道微生物菌群也可通过改变代谢途径、肠道通透性等机制作用于 PSD,而遗传因子则通过各种通路影响 PSD 的发生。各种新兴的影像学检查不仅明确了 PSD 定位,还可以进一步了解脑部受损微结构、代谢、血管壁病理变化,为 PSD 机制研究提供强有力的支持。

未来可进一步规范采样时间、研究人群、招募环境、评估时间点、测量抑郁症状的工具,加大样本量,长期连续追踪进行生物标志物采样及影像学检查,动态研究脑结构及脑功能的变化,完善 PSD 整体机制网络,深化 PSD 发病机制,做到对 PSD 的早发现、早治疗。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 论文撰写为李汉斌,论文修订为陈雯

### 参 考 文 献

- [1] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2015, 131(4): e29-e322. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152.
- [2] Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia[J]. Stroke, 2009, 40(5): e331-339. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.531632.
- [3] Sivolap YP, Damulin IV. Stroke and depression[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2019, 119(9): 143-147. DOI: 10.17116/jnevro2019119091143.
- [4] Guo J, Wang J, Sun W, et al. The advances of post-stroke depression: 2021 update[J]. J Neurol, 2022, 269(3): 1236-1249. DOI: 10.1007/s00415-021-10597-4.
- [5] Kim SJ, Moon GJ, Bang OY. Biomarkers for stroke[J]. J Stroke, 2013, 15(1): 27-37. DOI: 10.5853/jos.2013.15.1.27.
- [6] Zhou L, Wang T, Yu Y, et al. The etiology of poststroke-depression: a hypothesis involving HPA axis[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 151: 113146. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113146.
- [7] Feng X, Ma X, Li J, et al. Inflammatory pathogenesis of post-stroke depression[J]. Aging Dis, 2024, 16(1): 209-238. DOI: 10.14336/AD.2024.0203.
- [8] Cheng Y, Wang Y, Wang X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio in depression: An updated systematic review and Meta-analysis[J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 893097. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.893097.
- [9] Chun HY, Ford A, Kutlubaev MA, et al. Depression, anxiety, and suicide after stroke: a narrative review of the best available evidence[J]. Stroke, 2022, 53(4): 1402-1410. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035499.
- [10] Hung KC, Wu JY, Illias AM, et al. Association of a low vitamin D status with risk of post-stroke depression: a meta-analysis and systematic review[J]. Front Nutr, 2023, 10: 1142035. DOI: 10.3389/fnut.2023.1142035.
- [11] Xu Y, Liang L. Vitamin D3/vitamin D receptor signaling mitigates symptoms of post-stroke depression in mice by upregulating hippocampal BDNF expression[J]. Neurosci Res, 2021, 170: 306-313. DOI: 10.1016/j.neures.2020.08.002.
- [12] Lopez DV, Al-Jaberi F, Woetmann A, et al. Macrophages control the bioavailability of vitamin D and vitamin D-regulated T cell responses[J]. Front Immunol, 2021, 12: 722806. DOI: 10.3389/fimmu.2021.722806.
- [13] Pál É, Ungvári Z, Benyó Z, et al. Role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. Nutrients, 2023, 15(2): 334. DOI: 10.3390/nu15020334.
- [14] Al-Ramadhan FR, Abulmeaty M, Alquraishi M, et al. Effect of vitamin D3 on depressive behaviors of rats exposed to chronic unpredictable mild stress[J]. Biomedicines, 2023, 11(8): 2112. DOI: 10.3390/biomedicines11082112.
- [15] Gammoh O, Ibrahim A, Qnais E, et al. Vitamins C and D exhibit similar antidepressant effects to escitalopram mediated by NOx and FKBP in a stress-induced mice model[J]. Nutrients, 2023, 15(12): 2692. DOI: 10.3390/nu15122692.
- [16] Li Y, Cao LL, Liu L, et al. Serum levels of homocysteine at admission are associated with post-stroke depression in acute ischemic stroke[J]. Neurol Sci, 2017, 38(5): 811-817. DOI: 10.1007/s10072-017-2848-2.
- [17] Zhou H, Wang C, Wang W, et al. Lesion location and serum levels of homocysteine are associated with early-onset post-stroke depression in acute ischemic stroke[J]. Brain Behav, 2023, 13(10): e3210. DOI: 10.1002/brb3.3210.
- [18] Jaiswal V, Ang SP, Suresh V, et al. Association between baseline high-sensitive C-reactive protein, homocysteine levels, and post-stroke depression among stroke patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression[J]. Curr Probl Cardiol, 2024, 49(3): 102338. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102338.
- [19] Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2015, 29(6): 522-528. DOI: 10.1111/fcp.12145.
- [20] Poddar R, Chen A, Winter L, et al. Role of AMPA receptors in homocysteine-NMDA receptor-induced crosstalk between ERK and p38 MAPK[J]. J Neurochem, 2017, 142(4): 560-573. DOI: 10.1111/jnc.14078.

- [ 21 ] Wang M, Liang X, Zhang Q, et al. Homocysteine can aggravate depressive like behaviors in a middle cerebral artery occlusion/reperfusion rat model: a possible role for NMDARs-mediated synaptic alterations[ J ]. *Nutr Neurosci*, 2023, 26(6): 483-495. DOI: 10.1080/1028415X.2022.2060642.
- [ 22 ] Kang J, Wang D, Duan Y, et al. Aerobic exercise prevents depression via alleviating hippocampus injury in chronic stressed depression rats[ J ]. *Brain Sci*, 2020, 11(1): 9. DOI: 10.3390/brainsci11010009.
- [ 23 ] 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. DOI: 10.3892/etm.2014.1674.
- [ 24 ] 李春燕. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物治疗脑卒中后抑郁的有效性和安全性研究[ J ]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(21): 139-141. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2020.21.061.
- [ 25 ] Castrén E, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action[ J ]. *Biol Psychiatry*, 2021, 90(2): 128-136. DOI: 10.1016/j.biopsych.2021.05.008.
- [ 26 ] Zhong W, Yuan Y, Gu X, et al. Neuropsychological deficits chronically developed after focal ischemic stroke and beneficial effects of pharmacological hypothermia in the mouse[ J ]. *Aging Dis*, 2020, 11(1): 1-16. DOI: 10.14336/AD.2019.0507.
- [ 27 ] Chen HH, Zhang N, Li WY, et al. Overexpression of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus protects against post-stroke depression[ J ]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(9): 1427-1432. DOI: 10.4103/1673-5374.165510.
- [ 28 ] Qiu X, Wang H, Lan Y, et al. Blood biomarkers of post-stroke depression after minor stroke at three months in males and females[ J ]. *BMC Psychiatry*, 2022, 22(1): 162. DOI: 10.1186/s12888-022-03805-6.
- [ 29 ] Jiang H, Xiao L, Jin K, et al. Estrogen administration attenuates post-stroke depression by enhancing CREB/BDNF/TrkB signaling in the rat hippocampus[ J ]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 433. DOI: 10.3892/etm.2021.9850.
- [ 30 ] Serhan A, Aerts JL, Boddeke E, et al. Neuroprotection by insulin-like growth factor-1 in rats with ischemic stroke is associated with microglial changes and a reduction in neuroinflammation[ J ]. *Neuroscience*, 2020, 426: 101-114. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.11.035.
- [ 31 ] Hayes CA, Valcarcel-Ares MN, Ashpole NM. Preclinical and clinical evidence of IGF-1 as a prognostic marker and acute intervention with ischemic stroke[ J ]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(10): 2475-2491. DOI: 10.1177/0271678X211000894.
- [ 32 ] Chigogora S, Zaninotto P, Kivimäki M, et al. Insulin-like growth factor 1 and risk of depression in older people: the English Longitudinal Study of Ageing[ J ]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(9): e898. DOI: 10.1038/tp.2016.167.
- [ 33 ] Yuan LJ, Zhang M, Chen S, et al. Anti-inflammatory effect of IGF-1 is mediated by IGF-1R cross talk with GPER in MPTP/MPP(+)-induced astrocyte activation[ J ]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 519: 111053. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111053.
- [ 34 ] Prabhu D, Khan SM, Blackburn K, et al. Loss of insulin-like growth factor-1 signaling in astrocytes disrupts glutamate handling[ J ]. *J Neurochem*, 2019, 151(6): 689-702. DOI: 10.1111/jnc.14879.
- [ 35 ] Zhang C, Wang X, Zhu Q, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in poststroke depression: a systematic review and Meta-analysis[ J ]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 876557. DOI: 10.3389/fpsy.2022.876557.
- [ 36 ] Luo F, Fang C. Association between gut microbiota and post-stroke depression in Chinese population: a meta-analysis[ J ]. *Heliyon*, 2022, 8(12): e12605. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e12605.
- [ 37 ] Sun M, Chen H, Dong S, et al. Alteration of gut microbiota in post-stroke depression patients with *Helicobacter pylori* infection[ J ]. *Neurobiol Dis*, 2024, 193: 106458. DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106458.
- [ 38 ] Li X, Han G, Zhao J, et al. Intestinal flora induces depression by mediating the dysregulation of cerebral cortex gene expression and regulating the metabolism of stroke patients[ J ]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 865788. DOI: 10.3389/fmolb.2022.865788.
- [ 39 ] Zhong J, Chen J, Cao M, et al. Elevated plasma intestinal fatty acid binding protein and aberrant lipid metabolism predict post-stroke depression[ J ]. *Heliyon*, 2022, 8(11): e11848. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e11848.
- [ 40 ] Hu J, Zhou W, Zhou Z, et al. miR-22 and cerebral microbleeds in brainstem and deep area are associated with depression one month after ischemic stroke[ J ]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(5): e9162. DOI: 10.1590/1414-431x20209162.
- [ 41 ] Chen Z, Wang N, Na R, et al. Bioinformatic prediction of depression-related signaling pathways regulated by miR-146a in peripheral blood of patients with post-stroke depression[ J ]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 68(6): 40-47. DOI: 10.14715/cmb/2022.68.6.7.
- [ 42 ] Shan W, Xu L, Qiu Z, et al. Increased high-mobility group box 1 levels are associated with depression after acute ischemic stroke[ J ]. *Neurol Sci*, 2022, 43(5): 3131-3137. DOI: 10.1007/s10072-021-05571-x.
- [ 43 ] Wang C, Jiang J, Zhang X, et al. Inhibiting HMGB1 reduces cerebral ischemia reperfusion injury in diabetic mice[ J ]. *Inflammation*, 2016, 39(6): 1862-1870. DOI: 10.1007/s10753-016-0418-z.
- [ 44 ] Ye Y, Zeng Z, Jin T, et al. The role of high mobility group box 1 in ischemic stroke[ J ]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 127. DOI: 10.3389/fncel.2019.00127.
- [ 45 ] Bonanno G, Raiteri L, Milanese M, et al. The high-mobility group box 1 cytokine induces transporter-mediated release of glutamate from glial subcellular particles (gliosomes) prepared from in situ-matured astrocytes[ J ]. *Int Rev Neurobiol*, 2007, 82: 73-93. DOI: 10.1016/S0074-7742(07)82004-6.
- [ 46 ] Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment[ J ]. *Pharmacol Ther*, 2018, 184: 131-144. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.11.005.
- [ 47 ] Liu Y, Liu L, Zhi Z, et al. Higher serum lipocalin 2 is associated with post-stroke depression at discharge[ J ]. *BMC Neurol*, 2023, 23(1): 294. DOI: 10.1186/s12883-023-03319-y.
- [ 48 ] Liu R, Wang J, Chen Y, et al. NOX activation in reactive astrocytes regulates astrocytic LCN2 expression and neurodegeneration[ J ]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 371. DOI: 10.1038/s41419-022-04831-8.
- [ 49 ] Zhao RY, Wei PJ, Sun X, et al. Role of lipocalin 2 in stroke[ J ]. *Neurobiol Dis*, 2023, 179: 106044. DOI: 10.1016/j.nbd.2023.106044.

- [ 50 ] Wei L, Du Y, Xie Y, et al. Lipocalin-2 regulates hippocampal microglial activation in poststroke depression[ J ]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 798335. DOI: 10.3389/fnagi.2021.798335.
- [ 51 ] 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. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.038.
- [ 52 ] Song JW, Wasserman BA. Vessel wall MR imaging of intracranial atherosclerosis[ J ]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020; 10(4): 982-993. DOI: 10.21037/cdt-20-470.
- [ 53 ] Arenillas JF, Dieleman N, Bos D. Intracranial arterial wall imaging: techniques, clinical applicability, and future perspectives[ J ]. *Int J Stroke*, 2019, 14(6): 564-573. DOI: 10.1177/1747493019840942.
- [ 54 ] Liu F, Song M, Huang X, et al. Symptomatic plaque enhancement is associated with early-onset post-stroke depression[ J ]. *J Affect Disord*, 2022, 306: 281-287. DOI: 10.1016/j.jad.2022.03.026.
- [ 55 ] 张帆, 姜洪新, 郑石磊, 等. 卒中后抑郁患者小脑静息态功能磁共振改变的临床观察[ J ]. 锦州医科大学学报, 2022, 43(4): 48-52. DOI: 10.13847/j.cnki.ljmu.2022.04.015.
- Zhang F, Jiang HX, Zheng SL, et al. Clinical observation on the alternations of cerebellum by resting-state functional MRI in patients with post-stroke depression[ J ]. *Journal of Jinzhou Medical University*, 2022, 43(4): 48-52.
- [ 56 ] 杨蓉蓉, 朴翔宇. 卒中后抑郁患者的脑区功能活动分析[ J ]. 河北医药, 2019, 41(19): 3007-3009. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.19.034.
- Yang RR, Piao XY. Analysis for the brain region activities in patients with post-stroke depression[ J ]. *Hebei Medical Journal*, 2019, 41(19): 3007-3009.
- [ 57 ] 张佩瑶, 王晶, 王君, 等. 缺血性亚急性期卒中后抑郁患者默认网络静息态功能磁共振研究[ J ]. 磁共振成像, 2020, 11(8): 615-619. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2020.08.004.
- Zhang PY, Wang J, Wang J, et al. Resting-state functional magnetic resonance study of default mood network in patients with subacute post-ischemic stroke[ J ]. *Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2020, 11(8): 615-619.
- [ 58 ] Wu X, Wang L, Jiang H, et al. Frequency-dependent and time-variant alterations of neural activity in post-stroke depression: a resting-state fMRI study[ J ]. *Neuroimage Clin*, 2023, 38: 103445. DOI: 10.1016/j.nicl.2023.103445.
- [ 59 ] Hao X, Liu Z, He S, et al. Application of DTI and fMRI in moyamoya disease[ J ]. *Front Neurol*, 2022, 13: 948830. DOI: 10.3389/fneur.2022.948830.
- [ 60 ] 陈玥寰, 隋汝波. 磁共振扩散张量成像对卒中后抑郁的诊断价值[ J ]. 中国医学影像学杂志, 2024, 32(1): 42-47. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2024.01.007.
- Chen YH, Sui RB. Diagnosis of diffusion tensor imaging in poststroke depression[ J ]. *Chinese Journal of Medical Imaging*, 2024, 32(1): 42-47.
- [ 61 ] Kamiya K, Kamagata K, Miyajima M, et al. Diffusional kurtosis imaging in idiopathic normal pressure hydrocephalus: correlation with severity of cognitive impairment[ J ]. *Magn Reson Med Sci*, 2016, 15(3): 316-323. DOI: 10.2463/mrms.mp.2015-0093.
- [ 62 ] Shen XY, Fan ZX, Wang L, et al. Altered white matter microstructure in patients with post-stroke depression detected by diffusion kurtosis imaging[ J ]. *Neurol Sci*, 2019, 40(10): 2097-2103. DOI: 10.1007/s10072-019-03947-8.
- [ 63 ] 祁杰, 张磊, 邓丽君, 等. 卒中后抑郁患者脑白质纤维束改变及其与抑郁程度的相关性研究[ J ]. 中国全科医学, 2022, 25(9): 1123-1129, 1135. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.079.
- Qi J, Zhang L, Deng LJ, et al. Brain white matter fiber bundle alterations and severity of depression in patients with post-stroke depression[ J ]. *Chinese General Practice*, 2022, 25(9): 1123-1129, 1135.
- [ 64 ] 赵清河, 刘学军, 郭永华. 脑卒中后抑郁合并认知功能障碍的磁共振灌注成像观察[ J ]. 影像研究与医学应用, 2022, 6(1): 28-30. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3807.2022.01.010.
- Zhao QH, Liu XJ, Guo YH. Observation of magnetic resonance perfusion imaging of post-stroke depression combined with cognitive dysfunction[ J ]. *Journal of Imaging Research and Medical Applications*, 2022, 6(1): 28-30.
- [ 65 ] 潘才钰, 王永盛, 王莘莉, 等. 卒中后抑郁患者丘脑代谢物变化特点的磁共振波谱分析[ J ]. 中国现代医生, 2019, 57(15): 20-23, 27.
- Pan CY, Wang YS, Wang PL, et al. Magnetic resonance spectroscopy analysis of metabolic changes of thalamus in patients with post-stroke depression[ J ]. *China Modern Doctor*, 2019, 57(15): 20-23, 27.
- [ 66 ] Zhang L, Sui R, Zhang L, et al. Morphological and metabolic alteration of cerebellum in patients with post-stroke depression[ J ]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(3/4): 420-430. DOI: 10.1159/000452557.
- [ 67 ] Qiao J, Sui R, Zhang L, et al. Construction of a risk model associated with prognosis of post-stroke depression based on magnetic resonance spectroscopy[ J ]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 1171-1180. DOI: 10.2147/NDT.S245129.

(收稿日期: 2024-11-04)

(本文编辑: 王影)