

### 【综述】

ELISA)检测患者血清中 IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$  水平,结果发现病例组高于对照组,重度抑郁患者高于轻度抑郁患者。YANG 等<sup>[15]</sup>和朱玉萍等<sup>[16]</sup>研究发现,IL-18、IL-1、IL-6 在 PSD 的发生、发展及预后起着重要作用。

**3.2 抑制类炎症因子** IL-10、IL-13 均是重要的抑制类细胞因子,主要由 Th2 细胞产生,具有抑制促炎类细胞因子的产生、抑制免疫应答、保护神经的作用。李晓鹤<sup>[17]</sup>研究发现,PSD 与脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、IL-10 成负相关,BDNF 与 IL-10 水平越高,PSD 的预后可能越好。SU 等<sup>[18]</sup>对 12 例 PSD 患者随访 1 a 后发现,抑郁组患者 IL-10 水平明显低于非抑郁组,IL-10 水平和抑郁程度成负相关,IL-10 可能具有抗抑郁的作用。

## 4 营养性细胞因子

**4.1 BDNF** BDNF 是脑内含量最多的营养性细胞因子,可营养 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)等神经元发育,调节情绪,与 PSD 密切相关。ZHOU 等<sup>[19]</sup>和 TEIXEIRA 等<sup>[20]</sup>研究发现,PSD 和 BDNF 的含量成负相关,BDNF 可能具有抗抑郁的作用。李云等<sup>[8]</sup>采用 ELISA 测定脑卒中组及 PSD 组血清中 BDNF 的含量发现,PSD 组的 BDNF 含量低于脑卒中组,BDNF 的含量变化和抑郁的程度呈负相关,与 ZHOU 等<sup>[19]</sup>报道相一致。

### 4.2 神经生长因子(nerve growth factor, NGF)

NGF 是最早发现的神经营养因子,具有营养神经及促进神经元增生、修复轴突及树突的双重作用,除此之外,它还具有抗抑郁的作用。王伟等<sup>[21]</sup>将 32 只大鼠分为 4 组,应用反转录聚合酶链反应法分别测验 4 组样本中 NGF 含量,其中 PSD 组的 NGF 含量较抑郁组、卒中组、正常组低,NGF 含量的减少可能参与 PSD 的发生。OVERSTREET 等<sup>[22]</sup>选取了来自北卡罗来纳大学鲍尔斯乙醇研究中心的 2 组大鼠,一组是福林德斯敏感线模型大鼠,另一组是福林德斯抵抗性模型大鼠,分别给予地昔帕明、不同剂量的 NGF 后发现,NGF 可减弱 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>2A</sub> 反应,具有抗抑郁的作用。

## 5 蛋白质类

高敏 C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)是由肝细胞产生、存在于血清中、可采用高敏的方法检测出来的蛋白质,在炎症及损伤时升高,可作为损伤及炎症的标志物。PSD 患者血清中 hs-CRP 水平高于脑卒中患者及健康人,但 hs-CRP 导致 PSD 的机制尚不确定,可能是通过参与炎

症反应、激活补系统等途径导致患者病理生理学方面的改变,进一步导致抑郁,多数学者认为 CRP 与炎症有关<sup>[23]</sup>。丁娜<sup>[24]</sup>研究发现,PSD 组患者血清中 hs-CRP 水平明显高于非 PSD 组,认为 hs-CRP 与 PSD 的发生及预后密切相关,hs-CRP 水平与 PSD 的发生成正相关、与预后成负相关。PSD 除了与 hs-CRP 相关外,还与 S100B 相关,何定芳等<sup>[25]</sup>研究发现, S100B 浓度和抑郁的严重程度呈正相关,可能和高浓度的 S100B 导致炎症有关。

## 6 细胞因子-神经-内分泌-免疫网络

**6.1 边缘系统-下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamo-pituitary-adrenal axis, HPA)轴** HPA 轴在机体内通过激活下丘脑、垂体进而促进皮质醇的分泌,通过海马负性调节减少皮质醇过度分泌,维持内环境稳定、调节自身的情绪<sup>[26]</sup>。正常范围的皮质醇可抑制炎症反应,减少炎症因子的生成;过量的皮质醇通过细胞毒性损伤神经细胞。PSD 患者促炎性因子(IL-1、IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$  等)分泌增多,促炎性因子可激活 HPA 轴,促进皮质醇过量分泌,同时,PSD 患者海马缺血缺氧,神经细胞损伤,海马的负性调节受抑制,HPA 轴分泌功能亢进,皮质醇激素持续、过量分泌可提高海马细胞凋亡的敏感性,导致海马细胞的凋亡,形成了恶性循环,提示 PSD 与 HPA 轴的异常分泌密切相关<sup>[27]</sup>。LEE 等<sup>[28]</sup>模拟脑低灌注且伴有抑郁的大鼠模型,研究发现 PSD 可能和 HPA 轴功能亢进有关。

**6.2 下丘脑-垂体-甲状腺(hypothalamo-pituitary-thyroid axis, PHT)轴** 甲状腺激素是由甲状腺滤泡上皮细胞合成并分泌的氨基酸衍生物,在调节人体能量代谢、促进生长发育及神经系统兴奋中起着重要的作用。人体内除了存在 PHT 轴调节甲状腺激素外,还存在神经、免疫及自身调节维持血液中甲状腺素水平的稳定,调节机体的正常兴奋状态。PSD 患者促炎性细胞因子分泌增多,IL-2 等可抑制 PHT 轴导致甲状腺激素分泌减少,神经系统处于非兴奋或抑制的状态,可导致抑郁。蔡永良等<sup>[29]</sup>认为 PHT 轴活性的抑制和 PSD 密切相关,通过促甲状腺激素释放激素刺激试验后促甲状腺素水平升高, PHT 轴受到抑制可能是甲状腺功能减低造成的。

**6.3 下丘脑-垂体-性腺(hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPG)轴** 催乳素(prolactin, PRL)、黄体酮(progesterone, P)、雌二醇(estradiol, E2)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)等性激素共同促进性器官的成熟,维持性功能。PSD 患者多巴胺神经元部位受损、多巴胺、去甲肾上腺素(noradrenaline,

NA)、5-HT生成减少,对HPG轴的抑制作用减弱,促进PRL、FSH、LH分泌过多,同时高催乳素血症可抑制性腺导致性功能减退,PSD患者性腺轴功能异常。细胞因子阻断E2或P的分泌,通过负反馈作用于垂体,使PRL、LH、FSH的分泌增加。熊光润等<sup>[30]</sup>研究发现,PSD患者HPG功能紊乱,LH、FSH、PRL水平和PSD呈正相关。

## 7 小结

PSD发病率及复发率较高,病死率也逐年增加,其发病机制尚不确定,免疫学说的提出及其不断的研究进展丰富了人们对PSD的认识,为免疫学治疗提供了依据,扩大了治疗的范围。免疫学说机制尚有不清晰之处,需要进一步地研究与探索,更好地治疗PSD。

### 参考文献:

- [1] 行书丽,董永书,段晓晶,等. 针刺对脑卒中后抑郁大鼠行为学表现的影响[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(7): 509-512.
- [2] AYERB L, AYIS S, WOLFE C D, et al. Nature history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Psychiatry* 2013, 202(1): 14-21.
- [3] LAMBERTSEN K L, BIBER K, FINSEN B. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke[J]. *J Cerebr Flow Metab* 2012, 32(9): 1677-1698.
- [4] 夏颖华,苏微微,齐颖,等. 心理康复对老年脑卒中后抑郁患者免疫功能的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(10): 1056-1059.
- [5] YASUNO F, TAQUCHI A, YAMAMOTO A, et al. Microstrural in matter, regulatory T lymphocytes, and depressive symptoms after stroke[J]. *Psychogeriatrics* 2014, 14(4): 213-221.
- [6] 潘小平,尹平,杨富英,等. 心理干预对脑卒中患者预后及免疫功能的影响[J]. 中国临床实用医学, 2008, 2(1): 26-28.
- [7] 李丽平,费鹏鸽,宋景贵. 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂治疗卒中后抑郁疗效的Meta分析[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(3): 235-238.
- [8] 李云,彭春,游俊杰,等. 脑卒中后抑郁大鼠丘脑脑源性神经营养因子及酪氨酸激酶受体B蛋白的表达变化[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(5): 526-528.
- [9] 李艺,杨欢. 单胺类神经递质及其受体在抑郁症免疫失调中的作用[J]. 国际免疫学杂志, 2008, 31(3): 204-208.
- [10] MAES M, MIHAYLOVA I, KUBERA M, et al. Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease[J]. *J Affect Disord* 2010, 125(1/2/3): 287-294.
- [11] VILMA G, RACHEL G K, YISRAEL K, et al. The possible role of the kynurenine pathway in adolescent depression with melancholic features[J]. *J Child Psychol Psychiatry* 2010, 51(8): 935-943.
- [12] SONG C, WANG H. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011, 35(3): 760-768.
- [13] ANISMAN H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder[J]. *J Psychiatry Neurosci* 2009, 34(1): 4-20.
- [14] 梁炜,张红云,张红梅. 脑梗死后抑郁与血清细胞因子的相关性[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(15): 40-42.
- [15] YANG L, ZHANG Z, SUN D, et al. The serum interleukin-18 is a potential marker for development of post-stroke depression[J]. *Neurol Res* 2010, 32(4): 340-346.
- [16] 朱玉萍,赵晓辉,杨娟,等. 脑卒中后不同时段抑郁障碍患者血清IL-1 $\beta$ 、IL-6变化特点[J]. 卒中与神经疾病, 2013, 20(2): 87-90, 112.
- [17] 李晓鹤. 脑卒中后抑郁患者脑源性神经营养因子与炎症因子的相关性[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(10): 1410-1411.
- [18] SU J A, CHOU S Y, TSAI C S, et al. Cytokine changes in the pathophysiology of poststroke depression[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012, 34(1): 35-39.
- [19] ZHOU Z, LU T, XU G, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with post-stroke depression but not with BDNF gene Val66Met polymorphism[J]. *Clin Chem Lab Med* 2011, 49(2): 185-189.
- [20] TEIXEIRA A L, BARBOSA I G, DINIZ B S, et al. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function[J]. *Biomark Med* 2010, 4(6): 871-887.
- [21] 王玮,彭春,李云. 脑卒中后抑郁大鼠额前皮质神经生长因子的表达变化[J]. 山东医药, 2015, 55(10): 14-16.
- [22] OVERSTREET D H, FREDERICKS K, KNAPP D, et al. Nerve growth factor (NGF) has novel antidepressant-like properties in rats[J]. *Pharmacol Biochem Behav* 2010, 94(4): 553-560.
- [23] 黄飏,陈眉. 急性脑卒中患者血清超敏C反应蛋白水平与卒中后抑郁的相关研究[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(4): 572-573.
- [24] 丁娜. 血清超敏C反应蛋白同型半胱氨酸水平与卒中后抑郁的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(8): 99-100.
- [25] 何定芳,郭丽萍,陈伟河. 脑梗死后抑郁与S100B蛋白浓度变化[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(3): 357-358.
- [26] LOUBINOX I, KRONENBERG G, ENDERS M, et al. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy[J]. *J Cell Mol Med* 2012, 16(9): 1961-1969.
- [27] 张一清,朱晓军,王彤. 脑卒中后抑郁症与下丘脑-垂体-肾上腺轴的关系及运动干预的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(5): 492-494.
- [28] LEE S R, CHOI B, PAUL S, et al. Depressive-like behaviors in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Transl Stroke Res* 2015, 6(3): 207-214.
- [29] 蔡永良,张雅丽,刘振宇,等. 卒中后抑郁患者下丘脑-垂体-甲状腺轴功能改变及意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(12): 1258-1260, 1263.
- [30] 熊润光,王庆海,胡大军,等. 老年女性脑卒中后抑郁患者下丘脑-垂体-性腺轴功能及催乳素的变化[J]. 中国行为医学科学, 2007, 16(12): 1080-1082.

(本文编辑:孟月)