

【综述】

通信作者:王 静(1967-),女,河北唐山人,学士,教授,研究方向:心身医学;E-mail:mdwangjing@126.com。

体-苍白球-丘脑-皮质下通路,导致情感控制功能失调,从而发生抑郁。海马具有学习记忆以及情感控制的功能,当海马神经元损伤而齿状回神经细胞新生能力受限时,可以发生血管性抑郁。武莉娜等^[8]采用线栓法阻塞大鼠大脑中动脉制备卒中大鼠,并给予孤养联合慢性不可预见性温和应激,建立 PSD 大鼠模型,发现 PSD 大鼠海马组织中 mRNA 相对表达量及脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 蛋白均低于卒中组,因此认为海马组织与 PSD 的发生相关。分析其原因,可能为促肾上腺皮质激素释放激素是抑郁发生的起始因子,而海马含有大量的 GR,是最易受应激影响而产生抑郁的敏感区域,当心脑血管疾病作为应激源使 HPA 轴亢进时,糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 水平过量升高使海马受到攻击,细胞内谷氨酸水平上升产生中毒作用,从而发生抑郁障碍,并伴有认知障碍、动机低下等表现^[9]。此外,血管性疾病作为应激源,不仅可以通过过量 GC 损伤海马而产生抑郁表现,还可通过 GC 影响下游的炎症细胞因子、BDNF、5-HT 水平而导致抑郁发生^[10]。

3 炎症细胞因子异常引起的 VD

炎症在动脉粥样硬化性疾病的发生、发展过程中起关键作用,从脂纹现象到斑块形成乃至产生脑卒中、CHD 的阶段,都可以看做是炎症对血管的损伤,炎症可能是血管性疾病患者发生抑郁的基础^[11]。VOGELZANGS 等^[12]研究发现,VD 患者血清白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平高于正常健康人群,并且 IL-1 β 、TNF- α 水平在服用抗抑郁药后恢复正常。KHOJASTEH 等^[13]通过永久性切断大鼠双侧颈总动脉建立大鼠脑低灌注模型,并给予慢性不可预测刺激形成 VD 模型,发现 VD 组大鼠血清 IL-6 水平高于对照组。NIKKHESLAT 等^[14]研究发现,CHD 伴抑郁患者的血清 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平高于 CHD 非抑郁患者。炎症细胞因子在缺血部位的浸润可引起微血管阻塞,还可以释放炎症介质等细胞毒性物质,导致神经细胞水肿、血脑屏障功能障碍,由此产生缺血性血管疾病,而可溶性细胞间黏附分子-1 (solubility intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1) 和可溶性血管细胞黏附分子-1 (solubility vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1) 在这一过程中发挥了重要作用^[15]。不仅如此,研究认为, sICAM-1 和 sVCAM-1 与抑郁的发生、发展同样密切相关^[16-17]。紧密连接蛋白 5 (claudin-5, Cldn5) 是 1 种在内皮细胞与细胞接触处发现的紧密连接蛋白,对维持脑微血管内皮细胞的完整性至关重要^[18]。研究发现,VD 患者的 Cldn5 在伏隔核中

表达减少,从而促使外周细胞因子 IL-6 通过血脑屏障浸润脑实质,产生抑郁的表现^[19]。由于致炎性细胞因子数量多、作用复杂,目前对不同炎症细胞因子与 VD 之间的关系并未完全阐明,但不可忽视是,上述炎症细胞因子在 VD 的发生、发展中起重要作用。

根据细胞因子在炎症中的作用,可将其分为致炎性细胞因子和抗炎性细胞因子,二者相互抑制,维持机体的稳态。目前研究认为,抗炎性细胞因子与 VD 也是密不可分的^[20]。脂联素 (adiponectin, ADPN) 是外周血中含量最高的脂肪因子,血浆浓度为 5 ~ 30 mg · L⁻¹,通过与其受体结合激活腺苷酸活化蛋白激酶、p38 丝裂原活化蛋白激酶和过氧化物酶体增殖物激活受体等信号分子发挥抗炎作用;当 ADPN 浓度下降时,其抗炎、抗动脉粥样硬化作用降低,动脉粥样硬化进展加速,造成心脑血管疾病发生^[21]。牟英等^[22]研究发现,CHD 伴抑郁组患者血清 ADPN 浓度比非抑郁组显著减低,提示抑郁情绪可能进一步降低 CHD 患者血清 ADPN 水平。ADPN 水平降低的原因可能为:VD 患者有血清 TNF- α 和 IL-6 水平升高,可以抑制脂肪细胞中 ADPN 的转录^[23]。GOLIMBET 等^[24]研究发现,CHD 伴抑郁组患者的血清抗炎性细胞因子 IL-4 水平低于冠心病非抑郁组。此外,另一项研究显示:VD 严重程度与 IL-4 水平呈负相关^[25]。PAN 等^[26]对大鼠使用中枢促炎细胞因子诱导剂脂多糖和 IL-10,结果发现,使用脂多糖可引起大鼠抑郁样行为,包括体质量下降、糖偏好降低以及运动能力下降,而 IL-10 可逆转上述抑郁样行为。由此可见,抗炎性细胞因子在 VD 的发生、发展过程中起重要作用。

4 基因多态性异常引起的 VD

4.1 5-HT 基因多态性 研究发现,5-HT 系统基因多态性与 VD 的发生相关^[27]。陈爱敏^[28]对比研究了 109 例卒中患者和 53 例 PSD 患者,发现 PSD 组患者的 G 等位基因频率明显高于卒中组,提示 5-HTR1AC (-1019)G 基因可能是 PSD 的易感因素,携带 G 等位基因可能增加 PSD 的易发生率,因此认为 5-HTR1A G 基因多态性与 PSD 相关。5-HT 受体多而复杂,而 5-HT_{2A} 受体 (5-hydroxytryptamine 2A receptor, 5-HTR_{2A}) 是一种抑制性受体,其激活可以降低神经元兴奋性。陈翠^[29]纳入 97 例 PSD 患者和 72 例单纯脑卒中患者,对 5-HTR_{2A} T102C 基因多态性与 PSD 的关系进行了研究,结果发现,PSD 组的 C 等位基因频率低于单纯脑卒中组,提示 5-HTR_{2A} T102C 基因多态性可能与 PSD 相关,此基因可能是 PSD 的易感基因,而 C 等位基因可能是 PSD 的保护因子。TANG 等^[30]在对 5-HTR_{2C} 与 PSD 关系的临床试验研究中,对 233 例卒中患者进行抑郁量表评分,其中

61 例被诊断为 PSD,研究发现,5-HT_{2C} 基因与男性 PSD 患者相关;在控制混杂因素后,其 rs12837651T 等位基因和 rs2192371G 等位基因被发现与男性 PSD 患者相关,因此认为,5-HT_{2C}受体在遗传变异的过程中可能参与了男性 PSD 患者的发病。5-HT 系统异常引起的抑郁症主要是通过 5-HT 转运体基因调控的,5-羟色胺转运体多态区(serotonin transporter linked polymorphic region,5-HTTLPR)被认为与 PSD 的遗传风险相关^[31]。MAK 等^[32]研究发现,5-HTTLPR(SS)中的短变异纯合子 S 基因与 PSD 呈正相关,为 PSD 的危险因素;5-HTTLPR(LL)中的长变异纯合子 L 基因与 PSD 呈负相关,为 PSD 的保护因素。由此可见,5-HT 基因多态性与 VD 的发生有一定关系。

4.2 载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因多态性 目前,有关 ApoE 基因多态性与 VD 的关系吸引了研究者的注意。研究发现,ApoE 基因多态性可以影响 VD 的发生,其可能与 ApoE 以异构体依赖方式影响 BDNF 和 5-HT_{2A} 受体表达有关,其中 ApoE₄可使脑中 BDNF 表达降低,5-HT_{2A}表达增加,可能是 ApoE 介导的抑郁风险增加的部分原因^[33-34]。从结构上来说,ApoE 基因以 ϵ -2、 ϵ -3 和 ϵ -4 三种主要异构体存在,研究发现,PSD 患者 ϵ 4 基因频率显著高于卒中患者, ϵ 4/ ϵ 4 基因型预测老年 PSD 的敏感度为 83.33%,ApoE ϵ 4 基因水平的升高可以增加患抑郁风险^[35]。另一项研究认为, ϵ 2 基因是抑郁发生的保护因子^[36]。从基因型的角度来考虑,李雪斌^[37]的病例对照研究显示,携带 rs429358-C 等位基因的 ApoE 基因型增加了 PSD 的风险,并增加了抑郁的严重程度,其原因可能为:携带 rs429358-C 的 PSD 患者左侧颞叶局部脑血流量显著降低,促进了 PSD 的发生。因此,对 ApoE ϵ 4/ ϵ 4 基因型的患者及携带 ApoE rs429358 基因的患者应给予预防 VD 发生的支持性治疗,降低 VD 的发病率。

4.3 其他基因多态性 VD 的发生不仅与 5-HT 基因有关,还可能与部分营养因子基因相关,其中 BDNF 的单核苷酸多态性与抑郁有关,还被认为是心脑血管疾病的危险因素^[38]。BDNF 在调节血管发育过程中起重要作用,并促进神经元的存活、分化和维持;当 BDNF 水平下降时,可使患者的定向力、计算力、瞬时记忆等认知功能紊乱^[39]。彭敏等^[40]研究发现,CHD 伴抑郁组 BDNF 基因 rs6265 位点上的 AA 基因型分布频率高于 CHD 非抑郁组,提示 BDNF rs6265 的 AA 基因型在 CHD 伴抑郁的易感性中发挥着重要作用。何明等^[41]研究认为,伴有 BDNF rs6265 位点等位基因 C 以及 rs10835210 位点等位基因 A 的缺血卒中患者易发 PSD。在脑脊液中,中低水平的血管内皮生长因子(vascular endothelial

growth factor, VEGF)意味着缺乏对神经元的营养支持,VD 的抑郁程度与 VEGF 水平呈负相关^[42]。XIE 等^[43]研究发现,单核苷酸多态性 VEGF rs4416670 位点与抑郁的风险增加直接相关。黄丽等^[44]在探讨 PSD 与雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β)基因多态性的相关性研究中,对 PSD 患者及单纯卒中患者的 ER β Rsa I 和 Alu I 位点基因型进行检测,发现 R 等位基因在 PSD 组的频率显著低于单纯卒中组,而其他基因型没有差异,因此认为 R 等位基因可能与 PSD 的发病相关,而 ER β Rsa I 和 Alu I 位点基因型与 PSD 的发病无相关性。

5 结语

VD 在老年人中具有较高的发病率,使患者的生活质量下降,给家庭以及社会造成极大的负担,是老龄化社会重要的医学和社会问题^[45]。目前研究认为,VD 的生物学机制具有一定的独特性,涉及心脑血管疾病及抑郁两个方面,其发病是在基因多态性的基础上,通过心脑血管疾病与抑郁情绪之间的相互影响以及 HPA 轴、脑结构、炎症细胞因子异常而起病,使患者的认知功能下降、智能受损、运动功能低下^[46]。目前对 VD 确切生物学机制的研究并不完善,各因素之间的相互关系有待进一步明确。对 VD 生物学机制的深入研究,既有益于为临床诊断提供思路,同时也提示临床医生在预防 VD 时不仅要关注其心脑血管因素,更不能忽视心理因素的影响。

参考文献:

- [1] TAYLOR W D, SCHULTZ S K, PANAIT V, et al. Perspectives on the management of vascular depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(12): 1169-1175.
- [2] JOHNSON L A, LARGE S E, IZURIETA M H, et al. Vascular depression and cognition in Mexican Americans [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2019, 47(1/2): 68-78.
- [3] 凌佳, 吴梦瑶, 杨琴, 等. 下丘脑-垂体-肾上腺轴紊乱对焦虑性抑郁模型大鼠海马结构的影响[J]. *基础医学与临床*, 2018, 38(9): 1231-1238.
- [4] 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.
- [5] JEON S W, KIM Y K. The role of neuroinflammation and neurovascular dysfunction in major depressive disorder [J]. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 179-192.
- [6] RAIČ M. Depression and Heart Diseases: Leading Health Problems [J]. *Psychiat Danub*, 2017, 29(Suppl 4): 770-777.
- [7] PARK J H, JEON B H, LEE J S, et al. CADASIL as a Useful medical model and genetic form of vascular depression [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25(7): 719-727.
- [8] 武莉娜, 许国栋, 张雅安, 等. 塞来昔布对卒中后抑郁大鼠学习记忆能力及海马组织中脑源性神经营养因子表达的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36(3): 11-17.
- [9] 王伟. 氯胺酮通过海马糖皮质激素受体改善慢性应激易感小

- 鼠抑郁样行为[D]. 南京:南京医科大学,2018.
- [10] 刘茹. 糖皮质激素及其受体在慢性疼痛与抑郁共病中的作用[J]. 医学研究生学报,2018,(9):981-985.
- [11] CHRYSOHOOU C, KOLLIA N, TOUSOULIS D. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction[J]. *Maturitas*,2018,109:1-5.
- [12] VOGELZANGS N, BEEKMAN A T, VAN A K, et al. Inflammation and metabolic dysregulation and the 2-year course of depressive disorders in antidepressant users [J]. *Neuropsychopharmacol*,2014,39(7):1624-1634.
- [13] KHOJASTEH F, NAHAVANDI A, MEHRPOUYA S, et al. Cognitive impairment induced by permanent bil-ateral common carotid occlusion exacerbates depression-related behavioral, biochemical, immunological and neuronal markers[J]. *Brain Res*,2015,1596(6):58-68.
- [14] NIKKHESLAT N, ZUNSZAIN P A, HOROWITZ M A, et al. Insufficient glucocorticoid signaling and elevated inflammation in coronary heart disease patients with comorbid depression [J]. *Brain Behav Immun*,2015(8),48:8-18.
- [15] 隋欣. 注射用丹参多酚酸对于脑梗死急性期患者血清可溶性细胞间黏附分子-1、可溶性血管细胞黏附分子-1 表达的影响[J]. 药物评价研究,2019,42(2):100-102.
- [16] 徐明月, 宫鑫, 邹勇. 高血压与抑郁相关性研究进展[J]. 中医临床研究,2017,9(10):134-137.
- [17] IVKOVIĆ M, PANTOVI S M, PETRONIJEVI N, et al. Predictive value of sICAM-1 and sVCAM-1 as biomarkers of affective temperaments in healthy young adults[J]. *J Affect Disord*,2017,207(1):47-52.
- [18] GREENE C, HANLEY N, CAMPBELL M. Claudin-5: gatekeeper of neurological function[J]. *Fluids Barriers CNS*,2019,16(1):3.
- [19] MENARD C, PFAU M L, HODES G E, et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression [J]. *Nat Neurosci*,2017,20(12):1752-1760.
- [20] SU W J, CAO Z Y, JIANG C L. Inflammatory mechanism of depression and its new strategy for diagnosis and treatment [J]. *Sheng Li Xue Bao*,2017,69(5):715-722.
- [21] 徐功蒲, 李曦, 曾宪容. 脂联素水平对急性脑梗死患者预后的影响[J]. 中国老年学杂志,2019,39(18):4405-4408.
- [22] 牟英, 王敏, 柴颖儒, 等. 焦虑抑郁情绪对冠心病病人脂联素水平及血管内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(1):52-54.
- [23] FASSHAUER M, KRALISCH S, KLIER M, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2009,301(4):1045-1050.
- [24] GOLIMBET V E, VOLEL B A, KOROVAITSEVA G I, et al. Association of inflammatory genes with neuroticism, anxiety and depression in male patients with coronary heart disease [J]. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova*,2017,117(3):74-79.
- [25] WACHHOLZ S, KNORR A, MENGERT L, et al. Interleukin-4 is a participant in the regulation of depressive-like behavior[J]. *Behav Brain Res*,2017,326:165-172.
- [26] PAN Y, LIN W J, WANG W W, et al. The effects of central pro- and anti-inflammatory immune challenges on depressive-like behavior induced by chronic forced swim stress in rats [J]. *Behav Brain Res*,2013,247:232-240.
- [27] 王芳, 谈跃. 卒中后抑郁生物学标记物的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2019,46(3):325-329.
- [28] 陈爱敏. 5-羟色胺 1A 受体、G 蛋白 $\beta 3$ 亚基基因多态性与卒中后抑郁的相关性研究[D]. 广州:南方医科大学,2011.
- [29] 陈翠. 5-羟色胺 2A 受体 T102C 基因多态性与卒中后抑郁的关联研究[D]. 广州:南方医科大学,2011.
- [30] TANG W K, TANG N, LIAO C D, et al. Serotonin receptor 2C gene polymorphism associated with post-stroke depression in Chinese patients[J]. *Genet Mol Res*,2013,12(2):1546-1553.
- [31] ZHAO Q, GUO Y, YANG D, et al. Serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism as a protective factor against the progression of post-stroke depression [J]. *Mol Neurobiol*,2016,53(3):1699-1705.
- [32] MAK K K, KONG W Y, MAK Y, et al. Polymorphisms of the serotonin transporter gene and post-stroke depression; a meta-analysis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,2013,84(3):322-8.
- [33] SCOTT R G, PAULSON D L. Independent effects of apolipoprotein E and cerebrovascular burden on later-life depression: the Wisconsin longitudinal study [J]. *J Clin Psychiatry*,2017,78(7):891-896.
- [34] CHHIBBER A, ZHAO L Q. ER β and ApoE isoforms interact to regulate BDNF-5-HT signaling and synaptic function in the female brain [J]. *Alzheimers Res Ther*,2017,9(1):79.
- [35] 黄俊芳, 黄建敏, 蒙兰青, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性、同型半胱氨酸对老年卒中后抑郁的预测价值[J]. 河北医科大学学报,2018,39(11):1257-1261.
- [36] FENG F, LU S S, HU C Y, et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and depression [J]. *J Clin Neurosci*,2015,22(8):1232-1238.
- [37] 李雪斌. APOE 基因多态性与卒中后抑郁发病风险的关联性研究[D]. 广州:暨南大学,2017.
- [38] AMADIO P, COLOMBO G I, TARANTINO E, et al. BDNF Val66met polymorphism: a potential bridge between depression and thrombosis [J]. *Eur Heart J*,2017,38(18):1426-1435.
- [39] 余青龙, 任娟, 周奇卿. 血清 SAA、BDNF、ALP 水平与脑卒中后并发血管性认知功能障碍的关系 [J]. 实用预防医学,2018,25(5):59-62.
- [40] 彭敏, 蒲唯丹, 禹顺英, 等. BDNF 基因多态性与冠心病共病抑郁的关联及其血小板活性机制 [J]. 中国临床心理学杂志,2018,26(2):230-233.
- [41] 何明, 马飞月. 卒中后抑郁影响因素及其与脑源性神经营养因子基因多态性的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志,2019,27(5):29-35.
- [42] 李旭, 曲辅政. 冠心病合并抑郁症患者血清中血管内皮生长因子与抑郁症严重程度的关系 [J]. 中国继续医学教育,2016,8(5):26-27.
- [43] XIE T, STATHOPOULOU M G, ANDR S F, et al. VEGF-related polymorphisms identified by GWAS and risk for major depression [J]. *Transl Psychiatry*,2017,7(3):e1055.
- [44] 黄丽, 李润桦, 钟智勇, 等. 雌激素受体 β 基因多态性与卒中后抑郁的相关性探讨 [J]. 中国现代医学杂志,2013,23(1):40-43.
- [45] HASHEM A H, NASRELDIN M, GOMAA M A, et al. Late versus early onset depression in elderly patients: vascular risk and cognitive impairment [J]. *Curr Aging Sci*,2017,10(3):211-216.
- [46] LUGTENBURG A, OUDE R C, VAN Z W, et al. The relationship between depression and executive function and the impact of vascular disease burden in younger and older adults [J]. *Age Ageing*,2017,46(4):697-701.