

· 述评 ·

白细胞介素-6参与卒中后抑郁发病的机制探讨

胡志林 葛朝明

730000 兰州大学第二医院神经内科

通信作者: 葛朝明, Email: 13893285120@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.08.001

【摘要】 卒中后抑郁(PSD)是脑卒中的常见并发症之一,其病理生理机制尚未完全阐明。目前,寻找与PSD相关的血清学标志物和新型抗抑郁药的作用靶点成为一大研究热点。白细胞介素-6(IL-6)因其在体内具有广泛的生物学功能和明确的促炎作用,与PSD的发生密切相关。本文通过综述IL-6与PSD发病机制之间的关系,旨在探讨其作为潜在治疗靶点的可能性。

【关键词】 白细胞介素-6; 卒中; 卒中后抑郁; 作用机制; 综述

基金项目: 兰州市科技计划项目(2023-2-2)

Discussion on the mechanism of interleukin-6 involvement in the pathogenesis of post-stroke depression

Hu Zhilin, Ge Zhaoming

Department of Neurology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Ge Zhaoming, Email: 13893285120@163.com

【Abstract】 Post-stroke depression (PSD) is one of the common complications of stroke, but its pathophysiological mechanism has not been fully elucidated. In recent years, it has become a research hotspot to find serological markers related to PSD and the targets of new antidepressants. Interleukin-6 (IL-6) has a wide range of biological functions and a clear pro-inflammatory effect in vivo, which is closely related to the occurrence of PSD. This article aims to review the relationship between IL-6 and the pathogenesis of PSD, and to explore the possibility of IL-6 as a potential therapeutic target.

【Key words】 Interleukin-6; Stroke; Post-stroke depression; Mechanism of action; Review

Fund program: Lanzhou Science and Technology Plan Projects (2023-2-2)

脑卒中是一类起病急骤、以神经功能缺损为主要临床表现的急性脑血管病,因其居高不下的患病率和死亡率成为目前社会备受关注的重大医疗难题^[1]。在我国,40岁以上的成年人中有约1780万例脑卒中患者^[2]。卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是卒中发生后最常见的精神障碍并发症之一,有抑郁症状表现的人群在卒中幸存者中约占1/3^[3]。报道显示,脑卒中发病后1年内的PSD发病率较高,约为33%,1年后下降至约25%^[4-5]。研究报道,女性较男性更易患PSD,PSD与严重的认知功能障碍、康复困难、生活质量差以及死亡和卒中复发风险增加密切相关^[6-7]。其不仅对患者本人健康危害极大,还给整个社会的经济发展带来沉重的负担,并且造成医疗资源紧张^[8]。

持续而显著的心境障碍是此类患者的主要临床

特点,具体可表现为情绪悲观失落、平日懒言少语、对外界反应迟钝,伴有认知能力下降等^[9-10]。PSD的病理生理机制非常复杂,目前尚未完全阐明,临床中亦缺乏特异的实验室检测指标,从而造成该类患者普遍存在诊断率低、漏诊率高的情况^[11]。目前,针对PSD的治疗方法包括药物治疗(三环类抗抑郁药、SSRIs、益智药等)和非药物治疗(针灸、运动干预、认知行为疗法等),且药物干预是目前治疗PSD最广泛使用的方法。但是由于PSD本身发病机制的复杂、药物的不良反应以及患者个体差异等因素,PSD治疗的有效性仅为30%~40%^[12]。因此,寻找能够辅助PSD早期诊断的客观检查及实验室指标,积极促进患者功能康复成为目前的一项重要任务。

观察特异性血清生物标志物的变化是临床医生在工作实践中诊断疾病和评估预后的常用策略之

一。相关研究表明,脑卒中后的一系列免疫炎症反应参与其发病过程,并提出包括IL-6在内的一系列潜在的PSD相关血清生物标志物^[13-15]。IL-6是一种促炎性细胞因子,被公认为神经-内分泌-免疫网络中的关键性递质^[16-17]。既往研究表明,IL-6可通过影响体内胺类递质含量、促进炎症反应、激活下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴和改变体内谷氨酸含量多种机制参与PSD的发病过程^[18-21]。本文从目前已知的发病机制入手,综合相关文献报道,阐述IL-6在PSD疾病中的作用,并据此展望未来的研究方向。

一、IL-6概述

作为人体内一种重要的细胞因子,IL-6在机体正常生理状态下的炎症反应、免疫功能的调节以及病理状态下自身免疫性疾病的发生中均发挥着不可替代的作用。编码IL-6分子的基因位于人体第7号染色体,长约5 kb,片段中包括5个外显子和4个内含子^[22]。基因转录翻译形成的最初IL-6分子包含212个氨基酸残基,在经过后续加工剪切可成为具有正常生物学功能的IL-6分子^[23]。成熟的IL-6具有广泛而多样的生物学功能,包括促进肝脏急性期蛋白的产生、促进体内造血功能及破骨细胞的激活、促进B淋巴细胞的增殖和分化以及参与机体内下丘脑的体温调节与神经内分泌网络调节^[24]。IL-6通过与分布在体内组织细胞的IL-6受体结合发挥生物学功能,两者结合后与一种糖蛋白(gp130)结合,形成可传递信号的复合物,然后激活细胞内相关信号传导通路下游的众多分子^[25]。研究发现,胞内的Janus激酶可被上述3者结合形成的IL-6-IL-6R-gp130复合物所激活,继而激活3种可能的信号转导通路^[26]。在途径1中,复合物首先诱导Janus激酶自身的酪氨酸磷酸化,进而活化传导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)^[27];在途径2中,Janus激酶通过激活Ras/Raf通路最终造成丝氨酸/苏氨酸激酶的活性增加^[28];在途径3中,Janus激酶发生磷酸化后可通过磷酸化下游信号蛋白进一步激活蛋白激酶B,后者被募集到质膜上^[29]。上述信号转导通路的激活会导致各种病理状况,但具体结果取决于不同的生化途径。

临床研究报道,IL-6水平在重度抑郁症患者外周血中较健康对照者显著增高^[30-31]。Chen等^[32]采用荟萃分析的方法,通过文献检索纳入了来自8项原始研究的889例急性脑卒中患者,其中312例发生PSD,分析发现,与非PSD组相比,PSD组患者的血

清IL-6和TNF- α 浓度更高,表明IL-6等细胞因子与PSD发病存在关联。此外,有研究人员根据既往收治脑卒中患者的临床资料,结合HAMD评分将患者分为PSD组与非PSD组,发现与非PSD组患者相比,PSD组的血浆IL-6、TNF- α 和肠脂肪酸结合蛋白水平明显增高;进一步分析显示,IL-6、TNF- α 和肠脂肪酸结合蛋白水平与PSD的发生呈正相关,且3者联合检测对PSD的发生具有较高的预测价值^[33]。该研究不仅表明IL-6与PSD发病相关联,更进一步证实了IL-6在PSD发病预测方面的潜在价值。以上研究都表明IL-6在PSD的发病过程中发挥着重要作用,为进一步探究两者之间的内在关系提供了基础和依据,同时也提示IL-6可能在未来成为一项临床早期识别和诊断PSD患者的重要血清生物标志物。

二、IL-6在PSD发病中的作用机制

研究表明,脑内胺类递质失衡改变、炎症反应、神经内分泌机制及谷氨酸能系统代谢紊乱可能共同参与PSD的发病过程^[34]。IL-6在以上机制中均发挥重要作用。

1. IL-6参与脑内胺类递质失衡:众所周知,CNS内广泛分布的5-HT等胺类物质作为重要的信号传导介质参与人体精神活动的调节。在正常生理状态下,发源于脑干的上行投射纤维在经过丘脑和基底节中继后投射到额叶皮层,并向脑内输送5-HT,去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和多巴胺等神经递质以维持脑内正常的递质平衡。“胺类递质失衡”假说认为脑卒中的发生可造成上述正常情况下分泌神经递质部位细胞的减少以及向上传导通路的阻断,从而导致脑内5-HT、NE和多巴胺数量减少、利用度下降和活性降低,最后导致抑郁症状的出现^[35-36]。研究证实,正常脑组织在发生缺血后,其5-HT、NE等胺类神经递质含量会不同程度地下降^[37-39]。进一步研究发现,NE和多巴胺代谢物水平在PSD患者脑脊液中也是降低的,并且与非抑郁症脑卒中患者相比,其脑脊液和血清中的5-HT含量更少,提示脑卒中后胺类递质含量的改变可能是PSD发生的一个重要原因^[40]。此外,有研究发现临床疑似PSD患者在经过SSRIs等抗抑郁药治疗后症状有所缓解,更进一步证实了脑卒中发生后胺类神经递质含量的减少与PSD发生紧密相关^[41]。

研究发现,IL-6可激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号转导通路,MAPK激活后可使胞膜上的胺类递质再摄取泵表达增加,造成组织间隙5-HT、NE和多巴胺含量下

降^[42]。有研究报道,升高的IL-6可以消耗四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4),其是一种重要的辅因子,是体内5-HT和多巴胺合成过程中关键限速酶的组成部分,因此BH4的过度消耗必然会引起5-HT和多巴胺的合成减少^[43]。有动物实验表明,血清中的IL-6水平可直接影响体内5-HT转运体(serotonin transporters, SERT)的表达。在IL-6基因敲除的实验小鼠中,SERT表达增加,促进组织细胞对5-HT的再摄取,增加5-HT的生物利用度;同时观察到小鼠的抑郁样行为明显减少^[18]。为进一步探讨IL-6对SERT表达和功能的影响,研究应用IL-6处理内源性表达SERT的人绒毛膜癌细胞,48 h之后观察到细胞的5-HT摄取比显著降低,最大转运速度显著降低,并且SERT的mRNA和蛋白水平也有相应的下降^[18]。这表明高浓度的IL-6可以抑制SERT的表达,从而影响了细胞对5-HT的摄取和利用。以上研究验证了IL-6含量的高低可以对5-HT的代谢产生重要影响这一假说。在该模型中,IL-6通过与IL-6受体结合启动其信号转导,IL-6受体激活下游的蛋白激酶(包括酪氨酸激酶2和Janus激酶1/2),然后通过磷酸化进一步激活STAT3信号,磷酸化的STAT3从胞浆移位到细胞核,并与小鼠SERT基因启动子区域的保守基序TTN5AA结合,从而调节SERT的转录^[18]。上述临床研究和动物细胞实验不仅说明了PSD的发生与胺类递质失衡存在关系,更提供了IL-6参与调节体内胺类递质含量的具体信号通路。尽管上述通路的可靠性仍需未来更多的试验加以证实,但初步佐证了IL-6可能参与PSD的发病过程这一结论;未来,更多IL-6可能参与的潜在分子机制有待进一步探究与发现。

2. IL-6参与炎症反应:炎症反应学说是目前PSD发生的病理生理机制中的研究热点之一。急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)发生后脑组织血流灌注的减少会引起中枢和外周炎症反应,大脑组织中的多种免疫细胞(如星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞)在被激活后可产生并释放多种炎症相关细胞因子到组织中,损害机体内部平衡,造成继发性神经毒性作用并介导抑郁的发生^[44]。IL-6作为一种关键的促炎因子在其中发挥着重要作用。据报道,AIS患者在出现神经功能缺损症状6 h后,血液中的IL-6、IL-8和TNF- α 含量较健康对照均增高,然而经过统计学分析发现,只有IL-6含量的升高与脑卒中严重程度和预后相关,并且其他细胞因子的升高继发于IL-6的增高^[45]。上述报道表明,

IL-6是AIS发生后炎症因子网络中的关键介质,同时提示其对预测AIS患者神经功能缺损程度和判断预后有着潜在的意义和价值。有研究发现,AIS发生后IL-6含量的增加可通过改变机体内原本正常的色氨酸-犬尿氨酸代谢途径导致PSD的发生^[46]。脑内的星形胶质细胞和小胶质细胞是上述代谢途径的主要发生场所^[47]。在炎症反应期间,释放的IL-6可上调色氨酸-犬尿氨酸代谢过程中的关键酶2,3-双加氧酶的表达进而促进代谢物犬尿氨酸与喹啉酸的产生,后者可与N-甲基-D-天冬氨酸受体结合产生神经毒性作用,使机体神经细胞发生氧化应激损害,最终导致PSD发生^[48-49],提示在临床实践中可通过及时识别IL-6含量的升高,并采取有效措施降低其在血液中的含量,进而达到保护神经细胞、降低细胞损害的目的,有可能避免PSD的发生。此外,色氨酸-犬尿氨酸途径的激活不仅抑制体内色氨酸向5-HT的正常转化,还消耗了色氨酸这一底物本身,不仅造成色氨酸自身的利用率下降,还间接引起组织细胞中5-HT生成量的减少,共同导致抑郁的发生^[50]。因此,基于上述信号通路调节代谢途径中关键酶的活性可能是未来治疗PSD的一种重要策略。综上所述,AIS患者发病数小时内,其体内IL-6含量的升高以及IL-6含量变化所导致的色氨酸-犬尿氨酸通路代谢物水平紊乱都表明了IL-6在PSD发病中有不可忽视的作用;同时也为临床治疗PSD提供了新的思路,即在脑卒中发生后及时降低体内IL-6的水平或可降低PSD的发病率。

3. IL-6参与神经内分泌调节:在正常生理情况下,HPA轴是人体内维持生理稳态和发挥应激反应、情绪调节等作用的重要神经内分泌系统。既往研究发现,HPA轴功能异常可导致抑郁症的发生,并且有抑郁表现的人群多数存在HPA轴过度活跃的状况^[51]。进一步研究发现,当HPA轴被激活时,肾上腺皮质会产生大量糖皮质激素,且HPA轴功能失调导致皮质醇反应性增高已被视为导致抑郁症躯体症状的一项重要原因^[52]。上述研究表明HPA轴功能紊乱在抑郁症的发生中扮演着不可忽视的角色。既往研究证实,体内升高的IL-6分子可通过多种机制造成HPA轴的正常负反馈机制失调,使HPA轴发生过度活跃,介导抑郁的发生:(1)IL-6可直接影响下丘脑,使其产生更多的促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH),刺激下游的垂体释放促肾上腺皮质激素,导致肾上腺生成更多的皮质醇;(2)升高的IL-6可能会增加垂体细胞

对CRH的敏感性,进而使皮质醇生成增加;(3)IL-6升高可促进炎症反应,进而激活氧化应激反应,导致糖皮质激素受体受到抑制,负反馈引起CRH、促肾上腺皮质激素的释放增加,进一步加重HPA轴功能的失调^[53-54]。升高的糖皮质激素可对神经细胞产生损害,同时还可以诱导肝脏产生降解色氨酸与酪氨酸的酶,减少5-HT与NE的生成,导致PSD的发生^[35]。国内一项基于AIS患者的血清学分析发现,相较于非PSD组患者,PSD组患者的血清皮质醇、IL-6水平均明显增高^[55]。此外,有研究发现,经过中药方剂与帕罗西汀联合治疗,PSD患者的空腹血清IL-6水平可逐渐下降,同时皮质醇激素水平也有下降趋势^[56]。上述临床研究中皮质醇与IL-6在PSD患者体内含量变化的一致性也在个体层面印证了IL-6通过参与HPA轴的调节影响PSD的发生。

4. IL-6与谷氨酸能系统:谷氨酸作为人体大脑内一种负责信号传导的关键神经递质,对中枢神经细胞的生长、发育、成熟均具有重要作用。谷氨酸密切参与机体的情感和精神活动,其广泛分布于CNS内,在大脑皮质、边缘叶含量最高^[57]。脑卒中发病后,脑组织急性缺血、缺氧,导致细胞离子转运体功能障碍和离子稳态破坏,进而导致谷氨酸的释放和再摄取受损以及细胞内Ca²⁺超载,进一步促进脑脊液中谷氨酸水平快速升高,这些级联反应最终导致神经元死亡^[58-59]。此外,谷氨酸的过度释放可通过加重氧化应激和炎症引起突触兴奋性毒性^[60]。与健康对照组相比,抑郁症患者的外周血和脑脊液中谷氨酸水平显著增高,并且抑郁症状越严重,谷氨酸升高越明显^[61]。Wang等^[62]使用HAMD对AIS发病3个月时的患者进行评分,同时采用影像学检查评估患者前额叶谷氨酸水平,发现HAMD评分>14分患者前额叶的谷氨酸水平也较高。上述研究均表明了谷氨酸与PSD之间的关联。此外,国外一项针对31例抑郁症青年血清IL-6含量与大脑前扣带皮层谷氨酸浓度的研究发现,二者存在明显的相关性,且抗坏血酸可能在其中发挥调节作用^[63]。研究人员在对AIS患者早期神经功能缺损症状恶化的研究中发现,患者血液与脑脊液样本中的IL-6含量与谷氨酸含量均呈正相关^[64]。以上临床证据虽然表明了IL-6、谷氨酸、PSD三者之间存在着千丝万缕的关系,但大都仅限于表面的数据分析,缺乏以基础研究为依据的深层次机制探索,未来可重点研究。

三、总结及展望

总体而言,PSD的病理生理机制是非常复杂的,神经生物学与社会心理学的双重影响可能均参与其中。作为体内一种重要的炎症因子,IL-6在PSD的多重发病机制中均扮演重要角色。但是目前无论是基础试验还是临床研究,对两者之间关系的探讨均比较少见,同时IL-6的作用在不同的研究之间不具有一致性。未来可将IL-6在PSD发病机制中的具体分子机制作为重要切入点,深入研究其中存在的相关信号通路;同时临床研究也可进一步明确体内IL-6水平在PSD早期预测、诊断及预后判断等方面的价值。如果IL-6在PSD发病机制中的信号转导通路明确,以IL-6为靶点的免疫治疗未来可能是一种良好的替代治疗,其不仅可能改善脑卒中症状,还可以减少PSD的发生。

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 文章构思与撰写、文献收集与整理、论文修订为胡志林,葛朝明审校

参 考 文 献

- [1] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990—2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10): 795-820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- [2] Tu WJ, Zhao Z, Yin P, et al. Estimated burden of stroke in China in 2020 [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(3): e231455. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.1455.
- [3] 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.
- [4] Medeiros GC, Roy D, Kontos N, et al. Post-stroke depression: a 2020 updated review [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2020, 66: 70-80. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2020.06.011.
- [5] 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.
- [6] Sibolt G, Curtze S, Melkas S, et al. Post-stroke depression and depression-executive dysfunction syndrome are associated with recurrence of ischaemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 36(5/6): 336-343. DOI: 10.1159/000355145.
- [7] Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CD, et al. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Psychiatry*, 2013, 202(1): 14-21. DOI: 10.1192/bjp.bp.111.107664.
- [8] Cai W, Mueller C, Li YJ, et al. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 50: 102-109. DOI: 10.1016/j.arr.2019.01.013.
- [9] Frank D, Gruenbaum BF, Zlotnik A, et al. Pathophysiology and current drug treatments for post-stroke depression: a review [J].

- Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 15114. DOI: 10.3390/ijms232315114.
- [10] Zhou H, Wei YJ, Xie GY. Research progress on post-stroke depression[J]. Exp Neurol, 2024, 373: 114660. DOI: 10.1016/j.expneurol.2023.114660.
- [11] Zhao FY, Yue YY, Li L, et al. Clinical practice guidelines for post-stroke depression in China[J]. Braz J Psychiatry, 2018, 40(3): 325-334. DOI: 10.1590/1516-4446-2017-2343.
- [12] Frank D, Gruenbaum BF, Zlotnik A, et al. Pathophysiology and current drug treatments for post-stroke depression: a review[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 15114. DOI: 10.3390/ijms232315114.
- [13] Hu J, Wang L, Fan K, et al. The association between systemic inflammatory markers and post-stroke depression: a prospective stroke cohort[J]. Clin Interv Aging, 2021, 16: 1231-1239. DOI: 10.2147/CIA.S314131.
- [14] 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.
- [15] Fang M, Zhong L, Jin X, et al. Effect of inflammation on the process of stroke rehabilitation and poststroke depression[J]. Front Psychiatry, 2019, 10: 184. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00184.
- [16] Roohi E, Jaafari N, Hashemian F. On inflammatory hypothesis of depression; what is the role of IL-6 in the middle of the chaos[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 45. DOI: 10.1186/s12974-021-02100-7.
- [17] Grebenciucova E, VanHaerents S. Interleukin 6: at the interface of human health and disease[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1255533. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1255533.
- [18] Kong E, Sucic S, Monje FJ, et al. STAT3 controls IL6-dependent regulation of serotonin transporter function and depression-like behavior[J]. Sci Rep, 2015, 5: 9009. DOI: 10.1038/srep09009.
- [19] Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005, 29(2): 201-217. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.003.
- [20] Zhang XF, Zou W, Yang Y. Effects of IL-6 and cortisol fluctuations in post-stroke depression[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2016, 36(5): 732-735. DOI: 10.1007/s11596-016-1653-0.
- [21] Ho TC, Teresi GI, Segarra JR, et al. Higher levels of pro-inflammatory cytokines are associated with higher levels of glutamate in the anterior cingulate cortex in depressed adolescents[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 642976. DOI: 10.3389/fpsy.2021.642976.
- [22] Ting EY, Yang AC, Tsai SJ. Role of interleukin-6 in depressive disorder[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6): 2194. DOI: 10.3390/ijms21062194.
- [23] Kang S, Tanaka T, Narazaki M, et al. Targeting interleukin-6 signaling in clinic[J]. Immunity, 2019, 50(4): 1007-1023. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.026.
- [24] Kushner I. The acute phase response: from Hippocrates to cytokine biology[J]. Eur Cytokine Netw, 1991, 2(2): 75-80.
- [25] Kang S, Narazaki M, Metwally H, et al. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine[J]. J Exp Med, 2020, 217(5): e20190347. DOI: 10.1084/jem.20190347.
- [26] García-Juárez M, Camacho-Morales A. Defining the role of anti- and pro-inflammatory outcomes of interleukin-6 in mental health[J]. Neuroscience, 2022, 492: 32-46. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2022.03.020.
- [27] McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, et al. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(6): 643-654. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00103-X.
- [28] Rose-John S. Interleukin-6 signalling in health and disease[J]. F1000Res, 2020, 9: F1000 Faculty Rev-1013 [pii]. DOI: 10.12688/f1000research.26058.1.
- [29] Kaur S, Bansal Y, Kumar R, et al. A panoramic review of IL-6: structure, pathophysiological roles and inhibitors[J]. Bioorg Med Chem, 2020, 28(5): 115327. DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115327.
- [30] Nobis A, Zalewski D, Waszkiewicz N. Peripheral markers of depression[J]. J Clin Med, 2020, 9(12): 3793. DOI: 10.3390/jcm9123793.
- [31] Roman M, Irwin MR. Novel neuroimmunologic therapeutics in depression: a clinical perspective on what we know so far[J]. Brain Behav Immun, 2020, 83: 7-21. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.09.016.
- [32] Chen Y, Pu J, Liu Y, et al. Pro-inflammatory cytokines are associated with the development of post-stroke depression in the acute stage of stroke: a meta-analysis[J]. Top Stroke Rehabil, 2020, 27(8): 620-629. DOI: 10.1080/10749357.2020.1755813.
- [33] Wang L, Chunyou C, Zhu J, et al. Prediction of post-stroke depression with combined blood biomarkers IL-6, TNF- α , and fatty acid binding protein: a prospective study[J]. J Med Biochem, 2023, 42(4): 638-644. DOI: 10.5937/jomb0-43904.
- [34] Jing D, Hou X, Guo X, et al. Astrocytes in post-stroke depression: roles in inflammation, neurotransmission, and neurotrophin signaling[J]. Cell Mol Neurobiol, 2023, 43(7): 3301-3313. DOI: 10.1007/s10571-023-01386-w.
- [35] Wang Z, Shi Y, Liu F, et al. Diverse etiologies for post-stroke depression[J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 761. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00761.
- [36] Gu S, He Z, Xu Q, et al. The relationship between 5-hydroxytryptamine and its metabolite changes with post-stroke depression[J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 871754. DOI: 10.3389/fpsy.2022.871754.
- [37] 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.
- [38] Zahrai A, Vahid-Ansari F, Daigle M, et al. Fluoxetine-induced recovery of serotonin and norepinephrine projections in a mouse model of post-stroke depression[J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1): 334. DOI: 10.1038/s41398-020-01008-9.
- [39] Sternberg Z, Schaller B. Central noradrenergic agonists in the treatment of ischemic stroke-an overview[J]. Transl Stroke Res, 2020, 11(2): 165-184. DOI: 10.1007/s12975-019-00718-7.
- [40] Gao HQ, Zhu HY, Zhang YQ, et al. Reduction of cerebrospinal fluid and plasma serotonin in patients with post-stroke depression: a preliminary report[J]. Clin Invest Med, 2008, 31(6): E351-E356. DOI: 10.25011/cim.v31i6.4921.
- [41] Starkstein SE, Hayhow BD. Treatment of post-stroke depression[J]. Curr Treat Options Neurol, 2019, 21(7): 31. DOI: 10.1007/s11940-019-0570-5.

- [42] Miller AH, Norman Cousins Lecture. Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: psychoneuroimmunology at the translational interface[J]. *Brain Behav Immun*, 2009, 23(2): 149-158. DOI: 10.1016/j.bbi.2008.08.006.
- [43] Fanet H, Capuron L, Castanon N, et al. Tetrahydrobiopterin (BH4) pathway: from metabolism to neuropsychiatry[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(5): 591-609. DOI: 10.2174/1570159X18666200729103529.
- [44] 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]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3): 1591-1598. DOI: 10.3892/etm.2016.3494.
- [45] Zhanina MY, Druzhkova TA, Yakovlev AA, et al. Development of post-stroke cognitive and depressive disturbances: associations with neurohumoral indices[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2022, 44(12): 6290-6305. DOI: 10.3390/cimb44120429.
- [46] Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, 29(2): 201-217. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.003.
- [47] Grant RS, Kapoor V. Murine glial cells regenerate NAD, after peroxide-induced depletion, using either nicotinic acid, nicotinamide, or quinolinic acid as substrates[J]. *J Neurochem*, 1998, 70(4): 1759-1763. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1998.70041759.x.
- [48] Koo YS, Kim H, Park JH, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase-dependent neurotoxic kynurenine metabolism contributes to poststroke depression Induced in mice by ischemic stroke along with spatial restraint stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 2413841. DOI: 10.1155/2018/2413841.
- [49] Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology[J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2018, 30(1): 1-16. DOI: 10.1017/neu.2016.69.
- [50] Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, et al. Hippocampal volume reduction in major depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(1): 115-118. DOI: 10.1176/ajp.157.1.115.
- [51] Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, et al. Atypical depression and non-atypical depression: is HPA axis function a biomarker? A systematic review[J]. *J Affect Disord*, 2018, 233: 45-67. DOI: 10.1016/j.jad.2017.09.052.
- [52] Chaplin AB, Jones PB, Khandaker GM. Sexual and physical abuse and depressive symptoms in the UK Biobank[J]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 248. DOI: 10.1186/s12888-021-03207-0.
- [53] Crofford LJ, Kalogeras KT, Mastorakos G, et al. Circadian relationships between interleukin (IL)-6 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones: failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients with early untreated rheumatoid arthritis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(4): 1279-1283. DOI: 10.1210/jcem.82.4.3852.
- [54] Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21(1): 9-19. DOI: 10.1016/j.bbi.2006.08.009.
- [55] Zhang XF, Zou W, Yang Y. Effects of IL-6 and cortisol fluctuations in post-stroke depression[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2016, 36(5): 732-735. DOI: 10.1007/s11596-016-1653-0.
- [56] 李庆丽, 王贵贤, 王艳捷, 等. 解郁通络方对脑卒中后抑郁神经免疫炎症指标的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(6): 204-209. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20180625.
- Li QL, Wang GX, Wang YJ, et al. Effect of Jieyu Tongluo Decoction on neuroimmune inflammatory markers of depression after ischemic stroke[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2018, 24(6): 204-209.
- [57] Baskerville R, McGrath T, Castell L. The effects of physical activity on glutamate neurotransmission in neuropsychiatric disorders[J]. *Front Sports Act Living*, 2023, 5: 1147384. DOI: 10.3389/fspor.2023.1147384.
- [58] Suzuki H, Kawakita F, Asada R, et al. Old but still hot target, glutamate-mediated neurotoxicity in stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2022, 13(2): 216-217. DOI: 10.1007/s12975-021-00958-6.
- [59] Gruenbaum BF, Kutz R, Zlotnik A, et al. Blood glutamate scavenging as a novel glutamate-based therapeutic approach for post-stroke depression[J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2020, 10: 2045125320903951. DOI: 10.1177/2045125320903951.
- [60] Haroon E, Miller AH, Sanacora G. Inflammation, glutamate, and glia: a trio of trouble in mood disorders[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 193-215. DOI: 10.1038/npp.2016.199.
- [61] Wang D, Gao Y, Li Y, et al. Plasma metabolomics and network pharmacology identified glutamate, glutamine, and arginine as biomarkers of depression under Shuganjiayu capsule treatment[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 232: 115419. DOI: 10.1016/j.jpba.2023.115419.
- [62] Wang X, Li YH, Li MH, et al. Glutamate level detection by magnetic resonance spectroscopy in patients with post-stroke depression[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2012, 262(1): 33-38. DOI: 10.1007/s00406-011-0209-3.
- [63] Ho TC, Teresi GI, Segarra JR, et al. Higher levels of pro-inflammatory cytokines are associated with higher levels of glutamate in the anterior cingulate cortex in depressed adolescents[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 642976. DOI: 10.3389/fpsy.2021.642976.
- [64] Christensen H. Proinflammatory cytokines and glutamate in acute stroke[J]. *Stroke*, 2001, 32(5): 1234-1237. DOI: 10.1161/01.str.32.5.1234.

(收稿日期: 2024-05-15)

(本文编辑: 赵金鑫)