

- 852.
- [31] Hussain N, Brull R, McCartney CJL, et al. Pectoralis-II myofascial block and analgesia in breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Anesthesiology*, 2019, 131(3):630-648.
- [32] Hong B, Bang S, Oh C, et al. Comparison of Pecs II and erector spinae plane block for postoperative analgesia following modified radical mastectomy: Bayesian network meta-analysis using a control group [J]. *J Anesth*, 2021, 35(5):723-733.
- [33] 许奎斌, 张霄蓓, 舒瑞辰, 等. II 型胸部神经阻滞对乳腺癌改良根治术患者围术期应激反应的影响 [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(18):935-938.
- [34] 何娟, 杨建军, 卜慧莲, 等. 胸神经 II 型阻滞联合全身麻醉对乳腺癌根治术患者细胞免疫功能的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(11):1360-1363.
- [35] Zhao Y, Jin W, Pan P, et al. Ultrasound-guided transversus thoracic muscle plane-pectoral nerve block for postoperative analgesia after modified radical mastectomy: a comparison with the thoracic paravertebral nerve block [J]. *Perioper Med (Lond)*, 2022, 11(1):39.

(收稿日期:2022-11-05)

卒中相关疾病血清分子的研究进展

董春慧 张梅 杨立新

【摘要】 卒中仍是世界范围内导致老年人死亡的主要死因,卒中后抑郁和卒中后认知障碍是卒中患者最常见的并发症,严重影响了患者的生活质量和后期康复,因此早期诊断和预防尤为重要。目前二者已知的生物标志物灵敏度和特异性不高,早期诊断依然缺乏良好的依据。近年来,研究人员发现 GDNF、NLRP3 和 sNfL 三种血清分子在卒中等神经系统相关疾病中起着重要作用。本文结合近年国内外研究进展,就卒中相关疾病与 GDNF、NLRP3 和 sNfL 的研究进展做一综述,以期对卒中后抑郁和认知障碍的临床诊断提供新的思路。

【关键词】 卒中后抑郁; 卒中后认知障碍; GDNF; NLRP3; sNfL

[中图分类号]R743.3 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2023.04.020

Research progress of stroke related disease serum molecule Dong Chunhui, Zhang Mei, Yang Lixin.

Medical school of Anhui University of Science and Technology, Huainan, Anhui, 232007, China.

Corresponding author: Zhang Mei, Email: hnzhangmei2008@163.com; Yang Lixin, Email: 13905546509@139.com.

【Abstract】 Stroke is still the leading cause of death in the elderly worldwide. Post-stroke depression and post-stroke cognitive impairment are the most common complications of stroke patients, which seriously affect the quality of life and later rehabilitation of patients. Therefore, early diagnosis and prevention are particularly important. At present, the sensitivity and specificity of the known biomarkers are not high, and early diagnosis still lacks a good basis. In recent years, three serum molecules, GDNF, NLRP3 and sNfL, have been found to play important roles in neurologic disorders such as stroke. This article reviews the research progress of stroke-related diseases, GDNF, NLRP3 and sNfL in combination with recent research progress at home and abroad, in order to provide new ideas for the clinical diagnosis of post-stroke depression and cognitive impairment.

【Keywords】 Post-stroke depression; Cognitive impairment after stroke; GDNF; NLRP3; sNfL

一、卒中及相关疾病

脑卒中是一种由脑血管病变引起的神经功能丧失的神经系统疾病,是全球范围内发病率、致残率、复发率和死亡率最高的疾病^[1-2],卒中后患者可能会有不同程度的并发症和心理障碍,其中包括卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)和卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)。经统计约 1/3 的脑卒中患者会出现卒中后抑郁,特别是在卒中后早期^[3-4],其累计发病率为 55%^[5],严重影响了患者的生活质量,加大了后续临床治疗和恢复的

难度^[6],给家庭、社会带来严重的财力和人力负担^[7-9]。PSD 的临床特征主要表现为兴趣丧失、消极悲观、食欲减退、体重下降等。在临床诊疗过程中,医生常常聚焦于卒中患者的神经系统症状而对其情感症状往往不够重视、诊断不够细致,导致 PSD 的风险增加。Hackett 等^[10]表示 PSD 的发生与患者较差的神经功能、认知恢复和生活质量相关。卒中后认知障碍(PSCI)也是脑卒中后的主要并发症,是血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)的一个亚型^[11]。有文献显示,卒中会使患者发生认知障碍的危险增长到 5-8 倍,大约 75% 的卒中幸存者在卒中后的第一周会显现认知障碍^[12-13],在记忆、延迟记忆、视空间功能障碍、执行功能、注意、计算等方面存在一定的缺陷,严重影响了患者的日常活动和社会交往,临床医师通常使用的量表评估也往往因患者

基金项目:安徽省科技攻关项目(12010402124)

作者单位:232007 安徽淮南,安徽理工大学医学院

通信作者:张梅,Email: hnzhangmei2008@163.com;杨立新,Email:

13905546509@139.com

受教育水平、年龄等外在因素限制,导致准确性存在一定的偏差。若仅靠神经心理学测试的量表评估不足以对 PSCI 进行可靠的诊断,因此潜在的血清生物标志物的探索就颇受关注。研究表明,脑卒中会诱导一系列局部炎症反应的发生,在脑损伤的同时,体内一些内分泌功能也发生了紊乱^[14]。且细胞免疫功能与神经-内分泌系统的相互作用,缺血性损伤可间接导致下丘脑功能紊乱^[15],进一步介导机体细胞免疫障碍,在某种程度上增强了 PSD 和 PSCI 的发生风险。因此,早期对卒中患者进行一些免疫和生化指标监测有利于对患者病情的及时评判,及早诊断、治疗 PSD 和 PSCI 对卒中预后具有重要意义。在卒中及相关疾病的发生发展过程中,炎性标志物发挥了重要作用。近年,研究人员发现了许多与卒中、PSD、PSCI 等相关的生物标志物,其中 GDNF、NLRP3 和 sNfL 三种潜在的血清生物分子是目前研究人员关注的焦点。本文结合国内外最新研究进展就 GDNF、NLRP3 和 sNfL 与卒中的相关性做一综述,为后续临床诊疗提供新的思路。

二、卒中及卒中相关疾病与 GDNF、NLRP3 和 sNfL 的研究进展

1. GDNF: 胶质细胞源性神经营养因子 (Glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF) 是一种神经胶质细胞系衍生的神经营养因子,属于 GDNF 家族配体 (GFLs),由 134 个氨基酸组成的蛋白^[16],GDNF 家族配体中还包括了 neurturin (NTN)、persephin (PSP) 和 artemin (ART)。它们除了负责交感神经元的发育之外,GDNF 和 NTN 还负责肠神经元的发育和存活,此外,NTN 负责副交感神经元的发育和存活,它们的信号可通过酪氨酸激酶 RET 来介导^[17]。

GDNF 最早是从培养的 B49 大鼠的胶质细胞系中分离出来的一种蛋白质,研究人员发现它能够促进多巴胺能神经元对多巴胺的摄取来增强神经元的存活和分化^[18]。GDNF 最初是作为前体蛋白 (pro-GDNF) 合成,由 211 个氨基酸组成的促 GDNF 经过一系列的蛋白质切割加工,最终转化为具有活性形式的 GDNF^[19],它不仅广泛存在于神经系统中,在其他细胞中也有合成和分泌,如星形胶质细胞、少突胶质细胞、运动神经元、骨骼肌等。GDNF 与其受体的结合触发了多种细胞内信号通路,这些信号通路在促进神经元-神经元和神经元-靶组织之间的生存、维持和交流中发挥重要作用。GDNF 的合成和调控已被证明在许多疾病和衰老中存在一定的作用^[20]。

神经元是一种高度极化的细胞类型,靶源性神经营养因子的信号是顺着轴突逆向运输到胞体中。大量研究表明,神经营养因子信号逆行转运^[21]在神经系统发育中起着重要作用,同时在预防神经系统

疾病中也起着重要意义。GDNF 在传递信号时先是与 $\text{gfr-}\alpha$ (GDNF 家族受体 α) 的 4 个受体结合,随后诱导 RET 受体酪氨酸激酶二聚化,导致其结构域的激活和胞内 RET 酪氨酸残基磷酸化,然后再激活各种信号通路^[22-23]。GDNF 可通过受体和配体的内吞来包裹神经营养信号,从而进行信号传导。有研究表明,RET 受体被 GDNF 激活时与 AP2 和质膜上的网格蛋白相关,促进了网格蛋白介导的内吞作用^[24],Tomac 等^[25]向成年大鼠的纹状体(黑质中 A9 多巴胺能神经元的靶点)注射 I125 标记的 GDNF 证实了 GDNF 的逆行运输。GDNF 在神经退行性疾病中的研究较为广泛和成熟,近年,有研究者将目光转向了抑郁的相关研究。(1) GDNF 与抑郁症: Duman 等^[26]于 1997 年最先提出抑郁症的神经营养因子假说,他们认为这是调节情绪和记忆的大脑区域神经发生异常引起的。田海华等^[27]对 100 例抑郁症患者进行了 GDNF 表达状况的分析,发现抑郁症组的 GDNF 含量明显低于健康组,而且随着抑郁程度的增加,GDNF 下降的越多;刘琼等^[28]建立了小鼠抑郁模型,来推测 GDNF 在抑郁症的发病机制和治疗中的作用,他们用慢性不可预测应激 (chronic unpredictable stress, CUS) 诱发大鼠产生抑郁倾向,14 天后开始给大鼠服用抗抑郁药,通过 ELISA、RT-PCR、WB 检测海马中的 GDNF 水平,结果显示抑郁症组的海马 GDNF 表达显著低于对照组,服用抗抑郁药大鼠组逆转了其抑郁行为,并恢复了其 GDNF 的水平。张晓彬等^[29]对患有重度抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 患者的不同脑区进行尸检发现胶质细胞数量减少、胶质细胞密度降低及胶质细胞/神经元比率降低,同时,他们发现抗抑郁药物治疗前 MDD 患者的血清 GDNF 显著低于对照组,而抗抑郁治疗两个月后血清 GDNF 的水平增加,因此,推测较低的血清 GDNF 可能参与了 MDD 的病理生理学过程,抗抑郁治疗增加了 MDD 的 GDNF 水平。双相情感障碍 (Bipolar disorder, BD) 是以躁狂和抑郁交替发作为特征的一种精神疾病,张晓彬等^[30]对 40 例 BD 患者进行血清 GDNF 水平检测,发现 BD 患者躁狂期和抑郁期血清 GDNF 均显著低于对照组,提示降低 GDNF 水平可能也参与了 BD 的病理生理过程。推测 GDNF 水平含量的降低可能是预测抑郁的一种潜在标志物,但其具体机制目前尚不明确,需进一步研究。(2) GDNF 与卒中: 大量研究表明^[31],脑组织局部缺血可通过转录机制使 GDNF 蛋白水平上调,外源性 GDNF 在不同部位的缺血实验模型中均具有神经保护作用,通过减少梗死面积和减少卒中核心区神经元凋亡以达到神经保护作用。为了探讨 GDNF 基因修饰的神经干细胞移植对卒中的神经保护作用机制,研究

人员^[32]建立了小鼠模型,结果表明 GDNF/NSCs 移植对缺血性卒中脑损伤有保护作用,其机制可能与减少神经细胞的凋亡和抑制 caspase-3 表达有关。研究者们还发现 GDNF 的神经保护作用不仅存在于缺血损伤前,在缺血损伤后 4-6 小时内作用效果同样显著。同时,有研究表明^[33],运动可促进受损的中枢和周围神经系统功能恢复,延缓神经退行性病变,并调节神经营养因子的信号传导。Wehrwein 等^[34]研究了神经肌肉活动对大鼠骨骼肌中 GDNF 含量的影响,发现运动后大鼠的胸大肌、比目鱼肌和腓肠肌中 GDNF 蛋白含量增加,在半个月之后,他们去除了大鼠的后肢,发现比目鱼肌和腓肠肌中 GDNF 蛋白含量下降,而胸大肌中 GDNF 蛋白含量增加,因此猜测 GDNF 在运动神经元的发育中起着重要作用。(3) GDNF 与卒中后抑郁(PSD):之前的研究已经表明,GDNF 水平与卒中和抑郁症相关,但是否与 PSD 相关,是否可以作为 PSD 发生发展的一个独立危险因素还有待研究。于是研究人员将 159 例受试者分为 PSD 组、非 PSD 组、MDD 组和正常对照组(NC 组),并测定血清中 GDNF 含量和 mRNA 的表达水平^[35]。结果显示,只有 MDD 组的血清 GDNF 和 mRNA 表达水平差异有统计学意义,ROC 曲线分析了 GDNF 水平,结果显示,PSD 和 MDD 组的曲线下面积(AUC)分别为 0.797 和 0.831,且在 PSD 患者中,GDNF 蛋白水平与汉密尔顿抑郁(Hamilton's Depression, HAMD)量表评分呈负相关,因此他们建议 GDNF 可作为 PSD 的一种潜在生物标志物。Vinicius 等^[36]评估了 60 例卒中急性期患者,探究早期卒中后抑郁症状与外周血清 GDNF 水平是否有关,他们使用 Mini 国际神经精神病学-Plus(MINI-Plus)、HADS 焦虑、抑郁量表和美国国立卫生研究院卒中(NIHSS)量表进行评定,结果发现抑郁症状的严重程度与 GDNF 水平呈负相关。同时也证实了外周血中低水平的可溶性髓样细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1)和较高的 NIHSS 评分与 PSD 相关,抑郁症状的严重程度与 sTREM-1 水平呈负相关,神经胶质机制参与了卒中后抑郁症状。这进一步证实了 GDNF 可作为预测 PSD 发生发展的一个独立危险因素,有望在未来成为 PSD 的潜在生物标志物。GDNF 与 PSCI 是否存在一定的关系及作用机制目前还处于探索阶段,现有文献尚无报道。

2. NLRP3 炎性小体:炎症小体的概念是由 Marfion 等^[37]于 2002 年首次提出,研究表明^[38]炎症小体是核苷酸结合寡聚域样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, NLRs)及其形成的多蛋白水解复合物,当前已知炎症小体有 4 种,即

NLRP1、NLRP3、NLRC4 和 AIM2 炎症小体,其中以 NLRP3 炎症小体活化的刺激物最为广泛,NLRP3 可以感受机体的代谢应激而被上调和激活。它可以检测各种有害物质的刺激,以及组织损伤的信号,从而诱导 caspase-1 以及白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18 等细胞因子的激活,从而导致炎症的发生,NLRP3 适度激活后引发的炎症反应可以快速有效地消除病原菌感染,修复受损组织。然而,当其过度激活时,会导致机体损伤。炎症小体的激活分为启动和激活两个阶段,IL-1 β 和 IL-18 是 NLRP3 炎症小体分泌的下游炎性细胞因子,在启动阶段,可通过与受体的结合,激活 NF- κ B 通路,再经由 MAPK 通路,将 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 裂解成具有生物活性的形式,产生成熟的 IL-1 β 、IL-18,诱导炎症发生^[39-40]。它可感知内源性危险信号,启动炎症复合物的组装,并形成炎症复合物核心从而发挥作用。正常情况下 NLRP3 炎症小体在炎症和免疫反应中发挥重要作用,但当 NLRP3 炎症小体激活失调,就会导致异常的炎症反应,以及自身免疫反应的紊乱(即可发生自身免疫性疾病)。目前研究者们已经发现 NLRP3 炎症小体的激活与中枢神经系统多种疾病的发生和进展有关,如阿尔茨海默病(alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、焦虑抑郁等。(1) NLRP3 与抑郁症:全世界约有 3.5 亿人患有重度抑郁症^[41],众所周知,炎症可以消除某些病理因子、清除损伤细胞并促进组织的修复^[42-44]。然而,过度的炎症反应会导致组织进一步损伤和神经元功能障碍^[45]。炎症反应的典型途径之一就是 NLRP3 小体的激活,苏文军等^[46]用野生型小鼠和 NLRP3 基因敲除的小鼠进行实验,探讨 NLRP3 在慢性不可预测轻度应激(Chronic unpredictable mild stress, CUMS)诱导抑郁小鼠模型中的作用,结果发现两组小鼠在 1 个月后期体重均低于对照组。野生型小鼠表现出类似于抑郁的行为,而 NLRP3 基因敲除组小鼠没有显示出类似表现。张懿等^[47-48]的研究已经表明 CUMS 可促进小鼠海马 NLRP3 表达,同时可诱导丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路被激活,而敲除 NLRP3 基因可以抑制 CUMS 诱导的 MAPK 通路的激活。田海华等^[27]检测了 100 例抑郁症患者的外周血清 NLRP3 的水平,发现抑郁症患者 NLRP3 水平明显高于对照组,并与抑郁程度成正比。Abdul 等^[49]建立的产后抑郁症(postpartum depression, PPD)大鼠模型,探讨 NLRP3 的炎症通路是否与鱼油(FO)有关,结果表明 PPD 诱导的大鼠在强迫游泳试验(FST)中表现出长时间不动和游泳时间短的特点,它们海马中的 NLRP3、IL-1 β 和 NF- κ B/NLRP3/caspase-1 活性增加,而服用 FO 可逆转这一结果,这也进一步证实了 NLRP3 在抑

郁中的作用,以及未来可作为治疗抑郁的一个靶点。(2) NLRP3 与卒中和卒中后认知障碍:流行病学研究表明出血性卒中约占脑卒中患者的 20%-30%^[50],且发展迅速,在几分钟到几小时内达到高峰,此时患者会出现颅内压升高、呼吸衰竭、意识障碍等情况,严重威胁患者的生命^[51]。因此急需找到一个可以有效反映出出血性卒中患者病情严重程度及预后的生物标志物。研究人员^[52]检测了 84 例出血性卒中患者的血清 NLRP3、IL-1 β 、IL-18,并在 6 个月后的随访中根据格拉斯哥预后量表(GOS)分为预后良好组(48 例)和预后不良组(36 例),结果发现预后不良组外周血 NLRP3 mRNA、IL-1 β 、IL-18 表达明显高于预后良好组。NLRP3 mRNA、IL-1 β 、IL-18 表达水平与 GOS 评分呈负相关。这提示了 NLRP3 可作为出血性卒中预后不良的一个独立危险因素,并有望作为以有效反映出出血性卒中患者病情严重程度及预后的生物标志物。上述研究已说明 NLRP3 炎症小体对卒中有一定的影响,炎症可激活 NLRP3 炎症小体并触发神经炎症反应,而神经炎症又会加重缺血性脑损伤和认知障碍^[53-54]。为了研究 NLRP3 炎症小体在 PSCI 中的作用,研究人员^[55]建立了在腹腔内注射脂多糖诱导全身炎症的卒中小鼠模型,并随机分为脑卒中组、脂多糖+脑卒中组和脑卒中+MCC950 组,在诱导 1 个月后进行 Morris 水迷宫(MWM)测试,来评估缺血性脑卒中的 NLRP3 激活对空间认知和记忆的影响,同时对脑组织进行 WB、BrdU 染色、免疫荧光染色等。结果显示,腹腔内注射脂多糖可加剧缺血性脑 NLRP3 炎症小体的激活,促进炎症反应,进而抑制海马神经发生,最终加重认知障碍。而腹腔注射 MCC950 可抑制脑 NLRP3 炎症小体的激活,促进抗炎反应,增加海马神经新生,最终改善脑卒中后认知能力,抑制 NLRP3 对脑损伤有保护作用,增加海马区神经新生,对脑卒中后认知障碍有保护作用。他们的该研究结果提示,NLRP3 炎症小体是 PSCI 中的一个发生发展的重要因子,它可能会成为治疗 PSCI 的一个潜在治疗靶点。然而,NLRP3 炎症小体是如何促进 PSCI 及其机制目前还在探索中,需进一步进行实验来探究作用机制。(3) NLRP3 与卒中后抑郁(PSD):目前,有研究者把目光转向血清 NLRP3 炎症小体在卒中后抑郁患者中的表达,并探讨其水平是否也可以作为卒中后抑郁的一个独立危险因素的生物标志物。刘柳等^[56]的实验结果显示,卒中后抑郁+NLRP3 siRNA 治疗组的大鼠脑组织中 IL-1 β 、IL-18 表达降低,糖水偏好比例增高、静止不动的时间减少,因此他们推测抑制 NLRP3 炎症小体可缓解 PSD 大鼠的抑郁行为,促进神经功能恢复。巴戟天寡糖(Morinda officinalis oligosaccharides, MOOs)可用于治

疗轻中度抑郁症发作,李志芳等^[57]研究表明,它也可以通过抑制小胶质细胞 NLRP3 炎症小体的激活来抑制海马炎症反应,且 MOOs 对 NLRP3 炎症小体的调节与 I κ B/NF- κ B p65 信号通路相关,研究者建议 NLRP3 炎症小体可作为未来 PSD 的潜在治疗靶点。由于目前国内外对于 NLRP3 在 PSD 中的作用研究尚不成熟,其具体的作用机制仍未明确,因此尚需进一步实验研究来阐明。

3. 血清神经丝蛋白轻链(sNfL):神经丝是神经元细胞骨架的构成部分,由轻神经丝(NfL)、中神经丝(NfM)和重神经丝(NfH)三个亚基组成,其中神经丝蛋白轻链(Neurofilament light chain, NfL)是三个亚基中最小的一个,是神经元的主要细胞骨架蛋白,与轴突的生长和运输有关^[58],在轴突损伤后被释放到血液和脑脊液中。有研究显示,在与轴突损伤或中枢、外周神经系统相关的退行性病变中,脑脊液(CSF)和血液中神经丝蛋白轻链(sNfL)含量升高,包括阿尔兹海默病、帕金森病、脑卒中、睡眠障碍等。(1) NfL 与抑郁:情绪障碍通常被认为是神经网络的功能障碍^[59]。由于最近的研究发现神经丝蛋白可能是一种可靠的脑轴突损伤的生物标志物,而且越来越多的证据表明重度抑郁症与轴突损伤有关^[60-61]。因此有研究者募集了 40 例 MDD 患者用于检测其血浆 NfL 和促炎细胞因子即肿瘤坏死因子 α (TNF- α),同时进行执行功能的评估,并探讨他们各变量之间的关系,结果发现,MDD 患者的 NfL 水平明显高于对照组,NfL 含量与 TNF- α 呈正相关,较高水平的 NfL 和 TNF- α 与较重的执行功能缺陷相关。因此,研究者认为可以把 NfL 看作是重度抑郁障碍和相关执行功能障碍的一种新的潜在血清标志物^[62]。(2) NfL 与卒中和卒中后认知障碍:PSCI 是脑缺血性卒中中最常见的并发症,有研究表明,血清 NfL 水平对缺血性卒中后神经损伤的严重程度有一定的预测价值^[63]。因此,袁鹏等^[64]为了探讨血清 NfL 水平对 PSCI 的预测价值,NfL 和神经影像学标志物(梗死体积和白质高信号[WMH])联合应用对卒中后认知功能的预测价值,研究者纳入了 144 例急性缺血性脑卒中患者和 30 例非卒中患者,采用单分子阵列法测定两组样本的血清 NfL 水平,并在磁共振图像上量化神经轴突损伤的神经成像标记物,然后进行认知评估,结果发现脑卒中组血清 NfL 水平比对照组高 9 倍且血清 NfL 水平与梗死体积和认知功能预后存在一定的相关性。王建宏等^[65]招募了 304 例卒中患者,测定血清 NfL 水平,随后进行 12 个月的随访,观察认知功能的变化,同时进行 TICS-40(Telephone Interview of Cognitive Status-40)认知评估,并分为进展组(TICS-40 评分下降)和稳定组(TICS-40 评分增加或不

变),结果发现进展组的血清 NfL 水平显著高于稳定组,因此认为血清 NfL 水平可以作为随访期间认知下降的预测因素。(3) NfL 与卒中后抑郁:综上,NfL 与卒中和抑郁存在一定的相关性,但 NfL 与急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)后心理健康(包括抑郁、焦虑和失眠)是否存在一定的关系还亟待研究。王多梓等^[66]对 AIS 患者进行血清学检测,并在发病 6 个月后进行抑郁、焦虑和失眠症状的评估,同时根据血清 NfL 浓度将患者分为高 NfL 组和低 NfL 组,结果发现,高 NfL 组的 PSD 发生率明显高于低 NfL 组,血清 NfL 浓度与患者健康问卷(PHQ-9)、焦虑障碍量表(GAD-7)和失眠严重指数(ISI)等量表评分呈正相关。随后又进行了危险因素 logistic 回归模型探讨,发现只有高 NfL 水平才是重度抑郁的显著危险因素[ORs (95% CI): 4.427 (1.918, 10.217)],同时高 NfL 组 PHQ-9、GAD-7、ISI 的量表评分明显高于低 NfL 组。这表明 NfL 在未来有望作为 AIS 后长期精神健康问题的标志物。

小结 GDNF、NLRP3 和 sNfL 是目前研究较多的血清分子,它们与多种神经系统疾病相关,进行联合诊断可能会提高对某些疾病诊断和预后判断的灵敏度和特异性。目前,研究者们对 GDNF 与卒中、抑郁和 PSD 的研究关注较多,而其与 PSCI 是否存在相关性尚无研究报道。NLRP3、sNfL 在卒中、抑郁、PSD 和 PSCI 中的研究近年也引起了研究人员关注。三种血清分子在卒中和其他神经系统相关疾病中的作用机制及信号通路、它们之间的关系目前还处于探索阶段,在未来的研究中可能有进一步的揭示。应用当前研究成果,积极探索其临床应用价值,可望为相关疾病的早期诊断和预后判断提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (5): 439-458.
- [2] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990 – 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10204): 1145-1158.
- [3] Robinson RG, Jorge RE. Post-Stroke Depression: A Review [J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173 (3): 221-231.
- [4] Schulte-Altendorfer M, Bereczki D. Post-stroke depression [J]. *Orvosi Hetilap*, 2014, 155 (34): 1335-1343.
- [5] Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CD, et al. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis [J]. *Br Psychiatry*, 2013, 202 (1): 14-21.
- [6] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480687 adults [J]. *Circulation*, 135 (8): 759-771.
- [7] 石丽娜, 朱庆雨, 荣根满. 脑卒中后抑郁的发病率与临床特点 [J]. *中外医学研究*, 2012, 10 (13): 142-143.
- [8] 蒋玲, 荣阳, 蔡国明, 等. 脑卒中后抑郁的临床研究 [J]. *中外医学研究*, 2010, 8 (11): 40-42.
- [9] 陈凯. 脑卒中后并发抑郁症的临床分析 [J]. *中外医学研究*, 2010, 8 (5): 18-19.
- [10] Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9 (8): 1017-1025.
- [11] Kulesh A, Drobakha V, Kuklina E, et al. Shestakov V Cytokine response, tract-specific fractional anisotropy, and brainmorphometry in post-stroke cognitive impairment [J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27: 1752-1759.
- [12] Carlson MC, Xue QL, Zhou J, et al. Executive decline and dysfunction precedes declines in memory: the Women's Health and Aging Study II [J]. *Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009, 64 (1): 110-117.
- [13] Lo JW, Crawford JD, Desmond DW, et al. Stroke and Cognition (STROKOG) Collaboration. Profile of and risk factors for poststroke cognitive impairment in diverse ethnoregional groups [J]. *Neurology*, 2019, 93 (24): 2257-2271.
- [14] Maruyama NO, Mitchell NC, Truong TT, et al. Activation of the hypothalamic paraventricular nucleus by acute intermittent hypoxia; Implications for sympathetic long-term facilitation neuroplasticity [J]. *Exp Neurol*, 2019, 314 (9): 1-8.
- [15] Scheib JL, Hke A. An attenuated immune response by Schwann cells and macrophages inhibits nerve regeneration in aged rats [J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 45 (7): 1-9.
- [16] Cobiachi S, Arbay-Plana A, López-Álvarez VM, et al. Neuroprotective effects of exercise treatments after injury: the dual role of neurotrophic factors [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2017, 15: 495-518.
- [17] Saarma M, Sariola H. Other neurotrophic factors: glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) [J]. *Microsc Res Tech*, 1999, 45 (4-5): 292-302.
- [18] Costantini F. GDNF/Ret signaling and renal branching morphogenesis [J]. *Organogenesis*, 2010, 6 (4): 252-262.
- [19] Lin LF, Zhang TJ, Collins F, et al. Purification and initial characterization of rat B49 glial cell line-derived neurotrophic factor [J]. *Neurochem*, 1994, 63: 758-768.
- [20] Cintrón-Colón AF, Almeida-Alves G, Boynton AM, et al. GDNF synthesis, signaling, and retrograde transport in motor neurons [J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 382 (1): 47-56.
- [21] Harrington AW, Ginty DD. Long-distance retrograde neurotrophic factor signalling in neurons [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14 (3): 177-187.
- [22] Airaksinen MS, Titievsky A, Saarma M. GDNF family neurotrophic factor signaling: four masters, one servant? [J]. *Mol Cell Neurosci*, 1999, 13 (5): 313-325.
- [23] Airaksinen MS, Saarma M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3 (5): 383-394.
- [24] Crupi MJ, Yoganathan P, Bone LN, et al. Distinct Temporal Regulation of RET Isoform Internalization: Roles of Clathrin and AP2 [J]. *Traffic*, 2015, 16 (11): 1155-1173.
- [25] Tomac A, Widenfalk J, Lin LF, et al. Retrograde axonal transport of glial cell line-derived neurotrophic factor in the adult nigrostriatal system suggests a trophic role in the adult [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92 (18): 8274-8278.
- [26] Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54 (7): 597-606.
- [27] 田海华, 刘纪猛, 徐国安, 等. 抑郁症患者胶质细胞源性神经营养因子、Nod 样受体蛋白 3 炎症小体表达水平及其诊断价值 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17 (8): 148-151.
- [28] Liu Q, Zhu HY, Li B, et al. Chronic clomipramine treatment restores hippocampal expression of glial cell line-derived neurotrophic factor in a rat model of depression [J]. *Affect Disord*, 2012, 141 (2-3): 367-372.

- [29] Zhang X, Zhang Z, Xie C, et al. Effect of treatment on serum glial cell line-derived neurotrophic factor in depressed patients[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(3):886-890.
- [30] Zhang X, Zhang Z, Sha W, et al. Effect of treatment on serum glial cell line-derived neurotrophic factor in bipolar patients[J]. *Affect Disord*, 2010, 126(1-2):326-329.
- [31] Duarte EP, Curcio M, Canzoniero LM, et al. Neuroprotection by GDNF in the ischemic brain[J]. *Growth Factors*, 2012, 30(4):242-257.
- [32] 陈贵军, 高小青, 杨朝鲜, 等. GDNF 基因修饰的神经干细胞抑制脑卒中后大鼠的 Caspase-3 表达[J]. *四川医学*, 2012, 33(9):1538-1541.
- [33] Cobiánchi S, Arbat - Plana A, Lopez - Alvarez VM, et al. Neuroprotective Effects of Exercise Treatments After Injury: The Dual Role of Neurotrophic Factors [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2017, 15(4):495-518.
- [34] Wehrwein EA, Roskelley EM, Spitsbergen JM. GDNF is regulated in an activity-dependent manner in rat skeletal muscle[J]. *Muscle Nerve*. 2002, 26(2):206-211.
- [35] Zhang Y, Jiang H, Yue Y, et al. The protein and mRNA expression levels of glial cell line-derived neurotrophic factor in post stroke depression and major depressive disorder [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):8674.
- [36] Pedroso VSP, Vieira ÉLM, de Miranda AS, et al. Early Post-stroke Depressive Symptoms are Associated with Low Peripheral Levels of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells - 1 (sTREM - 1) and Glial Cell - derived Neurotrophic Factor (GDNF) [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2020, 17(4):495-501.
- [37] Martinon F, Bums K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform Triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β [J]. *Mol Cell*, 2002, 10(2):417-426.
- [38] Abulafia DP, de Rivero Vaccari JP, Lozano JD, et al. Inhibition of the inflammasome complex reduces the inflammatory response after thromboembolic stroke in mice[J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(3):534-544.
- [39] Martinon F, Mayor A. The inflammasomes: guardians of the body [J]. *Ann Rev Immunol*, 2009, 27:229-265.
- [40] Place DE, Kanneganti TD. Recent advances in inflammasome biology[J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, 50:32-38.
- [41] Sawamura J, Morishita S, Ishigooka J. Symmetrical treatment of "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition", for major depressive disorders [J]. *Source Code Biol Med*, 2016, 11:1.
- [42] Fellner A, Barhum Y, Angel A, et al. Toll-like receptor-4 inhibitor TAK-242 attenuates motor dysfunction and spinal cord pathology in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model[J]. *Int Mol Sci*, 2017, 18(8):1666.
- [43] Wickens RA, Ver Donck L, MacKenzie AB, et al. Repeated daily administration of increasing doses of lipopolysaccharide provides a model of sustained inflammation - induced depressive - like behaviour in mice that is independent of the NLRP3 inflammasome [J]. *Behav Brain Res*, 2018, 352:99-108.
- [44] Dong Y, Li S, Lu Y, et al. Stress-induced NLRP3 inflammasome activation negatively regulates fear memory in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):205.
- [45] Slowik A, Lammerding L, Hoffmann S, et al. Brain inflammasomes in stroke and depressive disorders: Regulation by oestrogen [J]. *J Neuroendocrinol*, 2018, 30(2):12482.
- [46] Su WJ, Zhang Y, Chen Y, et al. NLRP3 gene knockout blocks NF- κ B and MAPK signaling pathway in CUMS-induced depression mouse model[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 322 322(Pt A):1-8.
- [47] Zhang Y, Liu L, Liu YZ, et al. NLRP3 Inflammasome Mediates Chronic Mild Stress - Induced Depression in Mice via Neuroinflammation [J]. *Int Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(8):pyv006.
- [48] Zhang Y, Liu L, Peng YL, et al. Involvement of inflammasome activation in lipopolysaccharide - induced mice depressive - like behaviors [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(2):119-124.
- [49] Abdul Aziz NU, Chiroma SM, Mohd Moklas MA, et al. Menhaden fish oil attenuates postpartum depression in rat model via inhibition of NLRP3-inflammasome driven inflammatory pathway [J]. *Tradit Complement Med*, 2021, 11(5):419-426.
- [50] Frontera JA, Starling R, Cho SM, et al. Risk factors, mortality and timing of ischemic and hemorrhagic stroke with left ventricular assist devices [J]. *Heart Lung Transplant*, 2016, 36:673-683.
- [51] Chen GF, Ping L, Zhou SK, et al. Early prediction of death in acute hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11:83-88.
- [52] Li Q, Zhao Z, Si K, et al. Correlation between the levels of NLRP3, Hey, IL-1 β , IL-18 and the prognosis in patients with hemorrhagic stroke [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4):2883-2890.
- [53] Tejera D, Mercan D, Sanchez-Caro JM, et al. Systemic inflammation impairs microglial A β clearance through NLRP3 inflammasome [J]. *EMBO J*, 2019, 38(17):e101064.
- [54] Dziedzic T. Systemic inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke [J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(5):523-531.
- [55] Li YQ, Chen JX, Li QW, et al. Targeting NLRP3 inflammasome improved the neurogenesis and post-stroke cognition in a mouse model of photothrombotic stroke [J]. *Neuroreport*, 2020, 31(11):806-813.
- [56] 刘柳, 蒋超, 李芳芳. NLRP3 炎性小体表达下调对卒中后抑郁大鼠的作用 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(8):813-820.
- [57] Li Z, Xu H, Xu Y, et al. Morinda officinalis oligosaccharides alleviate depressive - like behaviors in post - stroke rats via suppressing NLRP3 inflammasome to inhibit hippocampal inflammation [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(12):1570-1586.
- [58] Yuan A, Rao MV, Nixon RA. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(4):a018309.
- [59] Perera T, George MS, Grammer G, et al. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder [J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(3):336-346.
- [60] Miyata S, Taniguchi M, Koyama Y, et al. Association between chronic stress-induced structural abnormalities in Ranvier nodes and reduced oligodendrocyte activity in major depression [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:23084.
- [61] Khalil M, Teunissen CE, Otto M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(10):577-589.
- [62] Chen MH, Liu YL, Kuo HW, et al. Neurofilament light chain is a novel biomarker for major depression and related executive dysfunction [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2022, 25(2):99-105.
- [63] Uphaus T, Bittner S, Groschel S, et al. NFL (neurofilament light chain) levels as a predictive marker for long-term outcome after ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2019, 50:3077-3084.
- [64] Peng Y, Li Q, Qin L, et al. Combination of serum neurofilament light chain levels and mri markers to predict cognitive function in ischemic stroke [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2021, 35(3):247-255.
- [65] Wang JH, Huang J, Guo FQ, et al. Circulating neurofilament light predicts cognitive decline in patients with post-stroke subjective cognitive impairment [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:665981.
- [66] Wang DZ, Guo FQ, Guo L, et al. Serum neurofilament light predicts 6-month mental health outcomes in a cohort of patients with acute ischemic stroke [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 12:764656.