

卒中后抑郁发病机制的研究进展

吕雪雯^{1,2}, 郭爱红^{1,2*}, 王 茜^{1,2}, 姜 珊²

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学咸阳医院神经内科, 陕西 咸阳

收稿日期: 2025年1月8日; 录用日期: 2025年2月1日; 发布日期: 2025年2月11日

摘 要

卒中后抑郁(PSD)是卒中患者中常见的神经心理障碍, 其主要特征为持续的情绪和兴趣下降, 并可降低患者在治疗过程中的依从性、主动性和积极性。PSD会导致康复效果差, 影响日常生活, 严重者甚至危及生命。尽管我们已对PSD的不利影响有了深入认识, 但其确切的发病机制仍不明确, 仍需进一步深入研究, 以为临床PSD的预防和治疗提供参考。

关键词

卒中后抑郁, 发病机制, 危险因素

Research Progress on the Pathogenesis of Post-Stroke Depression

Xuewen Lyu^{1,2}, Aihong Guo^{1,2*}, Xi Wang^{1,2}, Shan Jiang²

¹Medical School, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Neurology, Xianyang Hospital of Yan'an University, Xianyang Shaanxi

Received: Jan. 8th, 2025; accepted: Feb. 1st, 2025; published: Feb. 11th, 2025

Abstract

Post stroke depression (PSD) is a common neurological and psychological disorder among stroke patients, characterized by sustained emotional and interest decline, and can reduce patients' compliance, initiative, and positivity during the treatment process. PSD can lead to poor rehabilitation outcomes, affect daily life, and in severe cases, even endanger life. Although we have gained a deeper understanding of the adverse effects of PSD, its exact pathogenesis is still unclear and further in-

*通讯作者。

文章引用: 吕雪雯, 郭爱红, 王茜, 姜珊. 卒中后抑郁发病机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 135-141.
DOI: 10.12677/acm.2025.152326

depth research is needed to provide reference for the prevention and treatment of PSD in clinical practice.

Keywords

Post Stroke Depression (PSD), Pathogenesis, Risk Factors Stroke

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卒中是一种普遍且危害广泛的脑血管疾病。除了高死亡率和致残率外，还伴有诸多继发性疾病，如卒中后抑郁(PSD)、认知障碍和语言障碍等。然而，卒中的并发症似乎比卒中本身更为令人担忧。其中，PSD 是目前最常见且最具挑战性的卒中后精神神经并发症[1][2]。睡眠障碍、疲惫、情绪低落、快感缺乏和无价值感甚至自杀是 PSD 的主要临床症状[3]，其患病率预计为 18%至 33% [4][5]。PSD 不仅显著降低了卒中后患者的生活质量，还增加了家庭与社会的负担。文献研究表明，PSD 的发生与功能结局呈负相关，并与较高的死亡率密切相关[6]。因此，了解该病的发病机制对其预防和临床治疗具有重要意义。

2. PSD 的危险因素

卒中后抑郁(PSD)是卒中幸存者中常见的并发症，其发病率较高，约三分之一的卒中患者会经历这一情况。PSD 对患者的负面影响不可忽视，然而，尽管 PSD 的危害广泛，其相关危险因素尚未完全明确。目前已研究的可能危险因素包括遗传因素、人口统计学特征(如年龄、性别、婚姻状况)、疲劳、社会经济地位、社会功能、认知障碍以及精神病史[7]-[9]。性别因素与 PSD 的相关性是研究中的一大争议。一些研究表明，女性患者的 PSD 发病率显著高于男性[10]；然而，也有研究否认了性别与 PSD 发生之间的显著关联，研究表明在脑卒中急性期时，女性似乎表现出更高的 PSD 患病率和严重程度，但这种性别差异在脑卒中后六个月内会逐渐消失[11]，这一点尚存学术分歧。我们认为，在 PSD 患者中女性多于男性的原因可能是可能是由于不同性别之间生物学、心理调节方面的差异，女性脑卒中患者更容易受到社会和精神压力因素的影响，从而导致生活体验感和观念的改变，并且大多数学者认为女性的心理状态更容易受到家庭遗传因素、体内激素分泌、应激反应等的影响，进一步引起身心失衡而导致 PSD 的发生。此外，卒中的病灶位置也是影响 PSD 的重要因素[12]，至于卒中的类型，目前的研究认为，出血性卒中与缺血性卒中在 PSD 的发病率上并无显著差异。

3. PSD 的发病机制

除了了解 PSD 的危险因素，研究其发病机制是非常关键的一步。更好地理解病理生理学对于开发更有针对性和更有效的治疗方法至关重要。尽管目前已有大量研究试图解释 PSD 的发病机制，但还没有形成统一的理论。其发病机制可能涉及遗传因素、神经炎症、神经递质紊乱和神经内分泌等多方面因素。

3.1. 基因易感性

目前大量研究表明，PSD 的发生与遗传多态性密切相关。由于单胺递质水平与 PSD 的关系较为显著，单胺相关基因多态性成为研究的重点之一。例如，研究发现，5-羟色胺转运蛋白基因连锁多态性区(5-

HTTLPR)短等位基因的高表达与卒中后 30~40 天内 PSD 的发生相关[13]。此外,香港一所大学附属地区医院招募了 223 名急性脑卒中患者,分析了三个月后这些患者的抑郁量表,研究了可能的混淆因素,结果显示老年男性中 PSD 的发生与血清素受体 2C (5-HTR2C)基因多态性显著相关,而在女性患者中尚未发现类似关联[14]。靶向测序研究进一步揭示,HTR3D 和 PIK3C2B 基因的易感性可能与 PSD 相关[15]。其他基因多态性也被认为与 PSD 的发生风险增加有关。例如,载脂蛋白 E (ApoE)突变基因型和亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因均可能显著提高 PSD 的风险[16] [17],在以上研究中,作者发现卒中后抑郁和卒中后未发生抑郁组 e2 与 e3 基因频率差异无统计学意义($P > 0.05$),PSD 组 e4 基因频率高于非抑郁组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同基因型中,e4/e4 预测老年脑卒中后抑郁的敏感度最高,为 83.33%。血清 Hcy 水平预测老年脑卒中后抑郁的 ROC 曲线下面积 0.744,敏感度为 64.70%,特异度为 81.2%。遗传变异还可能影响特定的分子通路,如 BDNF-Trkb 通路的遗传变异被认为是 PSD 的重要潜在机制[18]。目前,已有大量文献支持 PSD 的发生与基因易感性之间的相关性。然而,为进一步明确基因多态性与 PSD 的因果关系,未来可通过构建动物模型来深入探索其作用机制。

3.2. 神经炎症

卒中是一种可以引发强烈炎症反应的脑组织损伤,机体发生炎症反应时,诱导相关炎症细胞因子的表达,进一步加重炎症反应从而影响下丘脑-垂体-肾上腺轴,减少脑源性神经生长因子,增加神经细胞毒性作用,导致 PSD 发生[19]。常见的促炎症细胞因子包括白细胞介素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、c 反应蛋白(CRP)、干扰素(IFN)等。脑卒中后脑损伤在很大程度上取决于由促炎症细胞因子产生的炎症事件的程度。中性粒细胞也是在这种损伤发生时被激活的一种炎症细胞,它可以通过产生细胞因子和其他炎症因子来做出反应[20]。在中性粒细胞-淋巴细胞比率(NLR)、血小板-淋巴细胞比率(PLR)和单核细胞-淋巴细胞比率(MLR)及的一项荟萃分析中,分别确定了 2580 例抑郁患者病例和 2664 名健康患者病例对照,1393 例病例和 1370 名对照,744 例病例和 765 名对照。汇总分析显示,抑郁症患者的 NLR 水平明显高于健康对照组($SMD = 0.33, 95\%CI = 0.15 \sim 0.51, P < 0.001$)。敏感性分析和发表偏倚检验证实了这一结果。亚组分析表明,抑郁症与 NLR 之间的关联可能受到国家、研究设计和抗抑郁治疗的影响。而抑郁症患者和对照组之间的 PLR ($SMD = 0.13, 95\%CI = -0.04 \sim 0.31, P = 0.140$)和 MLR ($SMG = 0.02, 95\%CI = -0.24 \sim 0.28, P = 0.892$)值没有显著差异,该研究支持了抑郁症与炎症相关的假设,NLR 可以作为抑郁症的指标。但需要进一步的大规模研究,特别是那些评估抑郁症 PLR 或 MLR 的研究[21]。除此之外,小胶质细胞也参与神经炎症反应,卒中发生后,受损的神经元释放细胞因子,激活小胶质细胞,小胶质细胞属于中枢神经系统的动态免疫细胞,它们时刻监测脑内健康情况,并为神经元提供营养,清除凋亡细胞碎片[22],不论是缺血性还是出血性卒中发生时,小胶质细胞均会被激活,从而变大、增殖和分化,形成吞噬细胞,并分泌大量的细胞毒因子、活性氧和一氧化氮,加重神经炎症,从而有可能进一步导致 PSD 的发生。目前虽然大量研究表明 PSD 的发生与细胞因子相关,但具体机制并不清楚,仍有待进一步研究。

3.3. 神经递质紊乱

目前,关于 PSD 神经递质的主要理论包括单胺假说和谷氨酸介导的兴奋毒性假说。

3.3.1. 单胺假说

单胺类神经递质主要包括 5-羟色胺(5-HT 或血清素)、多巴胺(DA)和去甲肾上腺素(NE),其主要功能是传递神经细胞与效应细胞之间的信息。它们是大脑内重要的信息传递路径,对维持人体功能协调性、调节情感反应及认知功能具有重要作用。单胺能核主要位于脑干,其神经投射广泛分布于大脑,包括皮层和边缘系统。卒中发生后,会损伤单胺能核及其投射,影响单胺递质的功能途径并降低其生物利用度。

如果这些神经递质水平降低,神经系统的正常功能将受损,从而可能导致抑郁症的发生[23]。大量研究表明,PSD 患者的单胺水平低于未发生 PSD 的卒中患者[24]。此外,一些学者通过研究左内侧前额叶皮层中风导致持续焦虑样和抑郁样行为以及记忆缺陷的小鼠,作为中风后抑郁的模型发现,在大鼠中,额叶和海马的单胺类神经递质水平下降与 PSD 正相关[25]。研究还发现,西酞普兰(SSRIs)或 5-HT 受体阻断剂可降低大鼠的抑郁症状,并检测到海马 DG 区新生神经元增加[26],提示 SSRIs 通过促进海马 DG 区神经再生发挥作用。因此,脑脊液中单胺水平的变化是脑卒中后重要的临床指标,可用于预测 PSD。

3.3.2. 谷氨酸介导的兴奋毒性假说

谷氨酸是神经系统中最主要、最丰富的兴奋性神经递质,占大脑中所有神经介质活动的 55%以上。这种非必需氨基酸通过刺激多种神经细胞并与之交流,负责大脑中超过 90%的兴奋性功能。谷氨酸在神经系统中具有多种重要功能,包括调控睡眠-觉醒周期、提供细胞能量、作为化学信使以及参与疼痛信号传导。因此,谷氨酸功能的任何障碍或破坏都会对机体造成严重影响。研究表明,谷氨酸受体在突触可塑性、学习、记忆等脑功能中起关键作用,同时与抑郁症、精神分裂症等神经精神疾病的发生密切相关[27]。急性卒中发生后,脑内谷氨酸水平显著升高,甚至可达到正常水平的 300 倍以上[28],并向病灶周围区域扩散。过量的谷氨酸通过过度激活谷氨酸受体,引发神经元的过度兴奋和细胞肿胀,并通过钙依赖性酶的激活导致细胞凋亡,从而引发神经元死亡[29]。这一过程不仅导致神经功能障碍,还可能进一步诱发抑郁、焦虑及痴呆等精神障碍。研究发现,抑郁患者的脑组织和血清中谷氨酸水平显著升高且与抑郁症的严重程度呈正相关[30],动物实验(小鼠抑郁模型)也得到了类似的结果[31]。国外的学者通过动物模型,评估了一种用丙酮酸治疗 PSD 的替代疗法。他们将大鼠随机分为 3 组:大脑中动脉闭塞(MCAO)加丙酮酸治疗组、MCAO 加安慰剂治疗组和假手术组。评估 MCAO 后抑郁样行为,以及神经状态、脑梗死区、脑水肿、血脑屏障破坏、脑脊液和血液谷氨酸水平,作为对照,在用丙酮酸治疗的幼年大鼠中测量了抑郁样行为和血液丙氨酸和 α -酮戊二酸水平。研究发现,脑卒中后出现神经功能缺损,同时谷氨酸水平升高,MCAO 后 24 小时谷氨酸水平达到峰值,丙酮酸治疗可使 MCAO 后 24 小时谷氨酸水平降低,神经功能恢复得到改善。表现为卒中后抑郁行为的大鼠,观察人员通过给予丙酮酸后发现大鼠得到改善,丙酮酸清除谷氨酸似乎是一种有效的中风后神经保护方法,也是一种通过降低中枢神经系统谷氨酸水平升高来治疗 PSD 的治疗选择[32]。除此之外,抑郁或精神不安反过来会进一步破坏谷氨酸调节系统的稳定性,导致谷氨酸的过度释放和神经元的持续过度兴奋。这种过量谷氨酸释放不仅加剧氧化应激和炎症反应,还可能诱发突触后神经元的细胞毒性(即细胞死亡)。同时,炎症介质会影响小胶质细胞和星形胶质细胞对谷氨酸的清除能力,从而干扰细胞外谷氨酸水平,进一步加重 PSD 的严重程度。

3.4. 神经内分泌

下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)是关键的神经内分泌应激反应系统,主要功能包括调节情绪、免疫和代谢。缺血可通过刺激炎症因子释放来激活 HPA 轴。卒中发生后,下丘脑接收到来自其他组织的信号,由下丘脑室旁核释放促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),CRH 进一步刺激垂体释放促肾上腺皮质激素(ACTH),ACTH 则作用于肾上腺皮质以合成和释放糖皮质激素(GCs)。作为 HPA 轴的下游效应器,糖皮质激素(GCs)可轻易穿过血脑屏障,导致血液及脑脊液中 GCs 浓度均升高,随后,GCs 反作用于海马、下丘脑和垂体,以负反馈机制调节 HPA 轴的活性[33]。然而,这一过程减少了大脑中神经元的存活率和神经发生,从而引发 PSD。抑郁症与 HPA 轴失调关系的研究已经扩展到性别差异、皮质醇昼夜测量和皮质醇觉醒反应。在女性中,抑郁症状预示着皮质醇水平的减弱,相比之下,男性的抑郁症状则预示着整体上更高的皮质醇水平。由此可见,不同人群,HPA 轴的影响因素存在差异,而 HPA 轴紊乱与抑郁症发病风险息息相关[34]。此外,HPA 轴通过调节 5-羟色胺(5-HT)及其转运体基因多态性(5-HTTLPR)的结合,

间接调控皮质醇水平[35]。综合上述研究可以看出, HPA 轴、5-HT 系统和炎症因子在 PSD 的发病机制中相互作用。

3.5. 神经营养因子

脑源性神经营养因子(BDNF)等分子机制在 PSD 的发生中亦发挥着重要作用。BDNF 是一种小分子蛋白, 主要分布于海马和大脑皮层。该蛋白与神经可塑性、树突生长及重塑密切相关, 能够通过保护神经元免受损伤来降低 PSD 的发生风险[36]。卒中后, 神经营养活性(即神经元的生长、成熟和存活)显著增加, 这被认为是神经组织损伤的一种代偿性适应反应, 动物研究表明, 卒中后的第一周内 BDNF 水平有所上升, 而较低的 BDNF 水平与较差的功能恢复相关[37]。进一步研究显示, PSD 患者的血清 BDNF 浓度显著低于卒中后未发生 PSD 的患者[38]。此外, 研究还发现, 海马和前额叶皮层中适度的神经营养活性是抵御重度抑郁症的重要保护因素, 较高的神经营养活性与抑郁症状的改善密切相关[39]。神经营养活性依赖于神经营养因子的调控, 而适当的运动、光刺激以及抗抑郁药物似乎能够上调 BDNF 水平, 从而支持神经元的存活和功能。因此, 脑内 BDNF 的缺乏可能在抑郁情绪的发展中起到重要作用。BDNF 基因多态性也被证实与 PSD 的发生密切相关。脑内 BDNF 水平的上调能够有效缓解抑郁症状, 而 BDNF 基因的缺失则可能加重抑郁症状[40]。因此, 血清 BDNF 被认为是预测 PSD 发生的重要潜在生物标志物。

3.6. 其他

3.6.1. 肠脑轴(GBA)

又称肠神经系统(ENS), 是近年来 PSD 发病机制的研究热点, 作为肠道、微生物与神经系统之间的双向复杂通讯网络。它主要通过“大脑”的沟通来控制食物的消化活动, 目前研究人员已确定其还与激励、焦虑和抑郁相关。卒中发生会改变患者的肠道菌群, 增加肠道通透性, 使细菌和毒素进入血液循环, 刺激全身炎症因子的产生和释放, 从而加重脑卒中损伤, 并增加其后发病的可能性[41]。

3.6.2. 其他相关生化指标

多项研究显示, 纤维蛋白原、白细胞和中性粒细胞计数可能为慢性期 PSD 的独立预测因子[42]。此外, 生物因素如促甲状腺激素(TSH) [43], 低密度脂蛋白[44]和同型半胱氨酸[45]水平也可能预测 PSD。然而, 以上所提及的因素的研究相对较少, 其与 PSD 发病的关系需在未来研究中进一步证实。

4. 结论与展望

PSD 是卒中后恢复的重要障碍, 其复杂性源于生理、心理和社会因素的相互作用。由于卒中和抑郁症状的重叠, PSD 在病程早期经常被误诊或漏诊, 导致患者的社会功能严重受损。我们认为, 很大一部分生物因素相关的发病机制在患者入院时即可检测, 因此, 有必要对卒中幸存者的抑郁症状进行常规评估和积极筛查, 以降低 PSD 的发病率。大量文献及临床证据表明, 抗抑郁药物虽然可以治疗 PSD, 但无法完全缓解或阻止其发展。因此, 进一步研究并确认 PSD 的发病机制是目前最迫切的需求, 以为临床开发新的预防及治疗方法提供方向。

参考文献

- [1] Lee, C., Jeon, S.H., Kim, M.J., Ra, G.D., Lee, Y., Hong, S.H., *et al.* (2021) Factors Affecting Post-Stroke Depression in Acute Ischemic Stroke Patients after 3 Months. *Journal of Personalized Medicine*, **11**, Article 1178. <https://doi.org/10.3390/jpm11111178>
- [2] Liu, L., Xu, M., Marshall, I.J., Wolfe, C.D., Wang, Y. and O'Connell, M.D. (2023) Prevalence and Natural History of Depression after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLOS Medicine*, **20**, e1004200. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004200>

- [3] Feng, C., Fang, M. and Liu, X. (2014) The Neurobiological Pathogenesis of Poststroke Depression. *The Scientific World Journal*, **2014**, Article ID: 521349. <https://doi.org/10.1155/2014/521349>
- [4] 李世明, 冯为, 崔凤伟, 等. 中国脑卒中后抑郁患病率 meta 分析[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(16): 2058-2064.
- [5] Medeiros, G.C., Roy, D., Kontos, N. and Beach, S.R. (2020) Post-Stroke Depression: A 2020 Updated Review. *General Hospital Psychiatry*, **66**, 70-80. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.06.011>
- [6] Ayerbe, L., Ayis, S., Crichton, S.L., Rudd, A.G. and Wolfe, C.D.A. (2014) Explanatory Factors for the Increased Mortality of Stroke Patients with Depression. *Neurology*, **83**, 2007-2012. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001029>
- [7] 潘爱琴, 张璇, 张冬林, 等. 脑卒中患者发生卒中后抑郁的危险因素研究进展[J]. 医药前沿, 2024, 14(31): 26-28.
- [8] 汪海潮, 毛森林, 王澎伟, 李峰. 卒中后抑郁的发病机制及危险因素的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(9): 785-788.
- [9] Gloria, M.U., Jonah, O.E., Olusanjo, A.C., Chiebuka, O.E., Nene, J.J., Nwakego, A.U., et al. (2024) Post-Stroke Depression and Suicidal Ideations: Relationship with Gender and Marital Status: A Cross Sectional Study. *Journal of Primary Care & Community Health*, **15**, 1-7. <https://doi.org/10.1177/21501319241233172>
- [10] Volz, M., Ladwig, S. and Werheid, K. (2019) Gender Differences in Post-Stroke Depression: A Longitudinal Analysis of Prevalence, Persistence and Predictive Value of Known Risk Factors. *Neuropsychological Rehabilitation*, **31**, 1-17. <https://doi.org/10.1080/09602011.2019.1648301>
- [11] De Ryck, A., Brouns, R., Geurden, M., Elseviers, M., De Deyn, P.P. and Engelborghs, S. (2014) Risk Factors for Post-stroke Depression: Identification of Inconsistencies Based on a Systematic Review. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, **27**, 147-158. <https://doi.org/10.1177/0891988714527514>
- [12] 李长红, 李辉. 脑卒中患者并发抑郁的危险因素分析[J]. 国际老年医学杂志, 2022, 43(5): 576-580.
- [13] Guo, W.Y., Zhang, Z.H., Mu, J.L., Liu, D., Zhao, L., Yao, Z.Y., et al. (2016) Relationship between 5-HTTLPR Polymorphism and Post-Stroke Depression. *Genetics and Molecular Research*, **15**, 1-6. <https://doi.org/10.4238/gmr.15017460>
- [14] Tang, W.K., Tang, N., Liao, C.D., Liang, H.J., Mok, V.C.T., Ungvari, G.S., et al. (2013) Serotonin Receptor 2C Gene Polymorphism Associated with Post-Stroke Depression in Chinese Patients. *Genetics and Molecular Research*, **12**, 1546-1553. <https://doi.org/10.4238/2013.may.13.8>
- [15] Fuying, Z., Yingying, Y., Shining, Z., Kezhong, Z., Yanyan, S., Xuemei, Z., et al. (2019) Novel Susceptibility Genes Were Found in a Targeted Sequencing of Stroke Patients with or without Depression in the Chinese Han Population. *Journal of Affective Disorders*, **255**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.023>
- [16] 黄俊芳, 黄建敏, 蒙兰青, 李雪斌. 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.
- [17] Zhao, F., Yue, Y., Jiang, H. and Yuan, Y. (2019) Shared Genetic Risk Factors for Depression and Stroke. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **93**, 55-70. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.03.003>
- [18] 韩瑾, 宋研博, 徐方飏, 等. 中医药调控 BDNF/TrkB 信号通路治疗卒中后抑郁的研究进展[J/OL]. 海南医学院学报: 1-28. <https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.2024.1105.001>, 2024-12-23.
- [19] 罗冬, 李国梁, 温慧军, 王军文. 系统性免疫炎症指数对急性缺血性卒中后抑郁的预测价值[J]. 中国卒中杂志, 2024, 19(2): 190-196.
- [20] Rosales, C. (2018) Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Frontiers in Physiology*, **9**, Article 113. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00113>
- [21] Su, M., Ouyang, X. and Song, Y. (2022) Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio, and Monocyte to Lymphocyte Ratio in Depression: A Meta-Analysis. *Journal of Affective Disorders*, **308**, 375-383. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.038>
- [22] Prinz, M., Jung, S. and Priller, J. (2019) Microglia Biology: One Century of Evolving Concepts. *Cell*, **179**, 292-311. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.053>
- [23] Sullivan, G.M., Ogden, R.T., Huang, Y., Oquendo, M.A., Mann, J.J. and Parsey, R.V. (2013) Higher *in vivo* Serotonin-1A Binding in Posttraumatic Stress Disorder: A Pet Study with [¹¹C]Way-100635. *Depression and Anxiety*, **30**, 197-206. <https://doi.org/10.1002/da.22019>
- [24] Zhang, X., Wang, C.-B., Duan, L.-H., Long, J.-J., Xiao, P., Wang, Y.-L., et al. (2023) Correlation Research of Serum Substance P, CCK-8, and 5-HT Values with Depression Levels in Stroke Survivors. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **27**, 1248-1254. https://doi.org/10.26355/eurev_202302_31357
- [25] Zahrai, A., Vahid-Ansari, F., Daigle, M. and Albert, P.R. (2020) Fluoxetine-Induced Recovery of Serotonin and Norepinephrine Projections in a Mouse Model of Post-Stroke Depression. *Translational Psychiatry*, **10**, Article No. 334.

- <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01008-9>
- [26] Wang, S., Zhang, Z., Guo, Y., Sui, Y. and Sun, Y. (2010) Involvement of Serotonin Neurotransmission in Hippocampal Neurogenesis and Behavioral Responses in a Rat Model of Post-Stroke Depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **95**, 129-137. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.12.017>
 - [27] Lin, C., Hashimoto, K. and Lane, H. (2019) Editorial: Glutamate-Related Biomarkers for Neuropsychiatric Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, **10**, Article 904. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00904>
 - [28] Nicolo, J., O'Brien, T.J. and Kwan, P. (2019) Role of Cerebral Glutamate in Post-Stroke Epileptogenesis. *NeuroImage: Clinical*, **24**, Article 102069. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102069>
 - [29] Gruenbaum, B.F., Kutz, R., Zlotnik, A. and Boyko, M. (2020) Blood Glutamate Scavenging as a Novel Glutamate-Based Therapeutic Approach for Post-Stroke Depression. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, vol. 10. <https://doi.org/10.1177/2045125320903951>
 - [30] 贾曼, 陈喆思, 李晓丹, 郭太品. 基于谷氨酸能系统障碍探讨针刺治疗卒中后抑郁的可能机制[J]. 中医学报, 2019, 34(7): 1405-1409.
 - [31] Li, J., Sha, L. and Xu, Q. (2020) An Early Increase in Glutamate Is Critical for the Development of Depression-Like Behavior in a Chronic Restraint Stress (CRS) Model. *Brain Research Bulletin*, **162**, 59-66. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.05.013>
 - [32] Frank, D., Kuts, R., Tsenter, P., Gruenbaum, B.F., Grinshpun, Y., Zvenigorodsky, V., *et al.* (2019) The Effect of Pyruvate on the Development and Progression of Post-Stroke Depression: A New Therapeutic Approach. *Neuropharmacology*, **155**, 173-184. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.05.035>
 - [33] Guo, J., Wang, J., Sun, W. and Liu, X. (2021) The Advances of Post-Stroke Depression: 2021 Update. *Journal of Neurology*, **269**, 1236-1249. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10597-4>
 - [34] 余蕾, 武文志, 张云桥, 等. HPA 轴在抑郁症中的研究概述[J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44(2): 166-171.
 - [35] Villa, R.F., Ferrari, F. and Moretti, A. (2018) Post-Stroke Depression: Mechanisms and Pharmacological Treatment. *Pharmacology & Therapeutics*, **184**, 131-144. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.11.005>
 - [36] Luo, L., Li, C., Du, X., Shi, Q., Huang, Q., Xu, X., *et al.* (2019) Effect of Aerobic Exercise on BDNF/proBDNF Expression in the Ischemic Hippocampus and Depression Recovery of Rats after Stroke. *Behavioural Brain Research*, **362**, 323-331. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.11.037>
 - [37] Berretta, A., Tzeng, Y. and Clarkson, A.N. (2014) Post-Stroke Recovery: The Role of Activity-Dependent Release of Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **14**, 1335-1344. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.969242>
 - [38] Zhang, E. and Liao, P. (2019) Brain-Derived Neurotrophic Factor and Post-Stroke Depression. *Journal of Neuroscience Research*, **98**, 537-548. <https://doi.org/10.1002/jnr.24510>
 - [39] Youssef, M.M., Underwood, M.D., Huang, Y., Hsiung, S., Liu, Y., Simpson, N.R., *et al.* (2018) Association of BDNF Val66Met Polymorphism and Brain BDNF Levels with Major Depression and Suicide. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **21**, 528-538. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy008>
 - [40] Zhao, A., Ma, B., Xu, L., Yao, M., Zhang, Y., Xue, B., *et al.* (2021) Jiedu Tongluo Granules Ameliorates Post-Stroke Depression Rat Model via Regulating NMDAR/BDNF Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 662003. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.662003>
 - [41] Jiang, W., Chen, J., Gong, L., Liu, F., Zhao, H., Yan, Z., *et al.* (2023) Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids May Participate in Post-Stroke Depression by Regulating Host's Lipid Metabolism. *Journal of Psychiatric Research*, **161**, 426-434. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.03.032>
 - [42] 肖艾妮, 王翔宇, 刘聪杰, 等. 炎性标志物与卒中后抑郁的研究进展[J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(2): 195-198.
 - [43] Guo, J., Wang, J., Xia, Y., Jiang, S., Xu, P., Tao, C., *et al.* (2022) Thyroid Function Affects the Risk of Post-Stroke Depression in Patients with Acute Lacunar Stroke. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 792843. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.792843>
 - [44] Zhang, Y., Cheng, L., Chen, Y., Yang, G., Liu, J. and Zeng, L. (2016) Clinical Predictor and Circulating MicroRNA Profile Expression in Patients with Early Onset Post-Stroke Depression. *Journal of Affective Disorders*, **193**, 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.061>
 - [45] 王莉丽, 杨九州, 蔡效红, 崔向波. 血清 GFAP、Hcy、NLR、炎症因子与脑卒中后抑郁的相关性分析[J]. 河南医学研究, 2023, 32(20): 3700-3704.