

犬尿氨酸代谢通路与卒中后抑郁的研究进展

曹欣颖^{1,2}, 李英浩^{1,2}, 赵立波^{1,2*}

¹重庆医科大学附属永川医院神经内科, 重庆

²脑血管病研究重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年1月28日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘要

卒中后抑郁(post stroke depression, PSD)是脑卒中患者非常常见的并发症,其三大核心症状是:心情低落、兴趣减退及易疲劳,卒中后抑郁可发生在卒中后急性期,中期和恢复期,其发生率均在30%左右。目前卒中后抑郁的发病机制尚不清楚。犬尿氨酸代谢途径(kynurenine pathway, KP)被认为是连接神经系统免疫炎症反应等多个系统与抑郁症的主要途径。本文就犬尿氨酸代谢途径参与卒中后抑郁的病理生理机制及其调控对抑郁症状的影响的研究做一综述,旨在为进一步研究抑郁的形成机制提供参考。

关键词

卒中后抑郁, 犬尿氨酸代谢途径, 炎症反应

Progress in the Study of Canine Uridine Metabolic Pathway and Post-Stroke Depression

Xinying Cao^{1,2}, Yinghao Li^{1,2}, Libo Zhao^{1,2*}

¹Department of Neurology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Medical University, Chongqing

²Chongqing Key Laboratory of Cerebrovascular Disease Research, Chongqing

Received: Jan. 28th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

Abstract

Post stroke depression (PSD) is a very common complication in stroke patients, with three core

*通讯作者。

文章引用: 曹欣颖, 李英浩, 赵立波. 犬尿氨酸代谢通路与卒中后抑郁的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 2028-2032. DOI: 10.12677/acm.2025.152565

symptoms: depressed mood, loss of interest and fatigue. PSD can occur in the acute, middle and recovery periods after stroke, with an incidence rate of about 30%. The pathogenesis of post-stroke depression is still unclear. The kynurenine pathway (KP) is thought to be a major pathway linking multiple systems, including the immune-inflammatory response of the nervous system, to depression. In this paper, we present a review on the pathophysiological mechanisms of kynurenine pathway involved in post-stroke depression and its modulation on depressive symptoms, with the aim of providing a reference for further research on the formation mechanisms of depression.

Keywords

Post-Stroke Depression, Kynurenine Metabolic Pathway, Inflammatory Reaction

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. 卒中后抑郁(PSD)

卒中后抑郁是脑卒中患者非常常见的并发症, PSD 的三大核心症状是: 心情低落、兴趣减退及易疲劳, 除核心症状外, 患者还存在睡眠障碍、不明原因的疼痛、体重减轻、食欲及性欲改变等躯体症状, 诊断时需排除卒中前抑郁, 并与冷漠、血管性痴呆、重症抑郁、假性延髓反应及灾难性反应等鉴别[1]。流行病学资料显示, 卒中后抑郁可发生在卒中后急性期, 中期和恢复期, 其发生率分别为 33%、33%和 34%。卒中后抑郁在卒中后 1 年内的累积发生率高达 55% [2]。研究显示, PSD 患者的功能损害比无抑郁的患者更严重, 行为和功能状态评分也较低, 且 PSD 的严重程度与卒中幸存者健康相关的生活质量和功能恢复密切相关[3]。PSD 的发病机制复杂, 涉及生物、心理和社会等多方面因素。生物因素中, 炎症反应、神经递质失衡和神经可塑性变化是主要机制。

2. 色氨酸 - 犬尿氨酸代谢通路

目前有研究已经发现色氨酸-犬尿氨酸代谢紊乱与神经退行性疾病、抑郁症等疾病相关[4]。色氨酸主要有两条代谢途径, 一是通过色氨酸羟化酶(TPH)催化生成 5-羟色胺(5-HT), 其与情绪、焦虑或认知的改变有关; 另一条是大多数哺乳动物细胞中色氨酸代谢的主要途径, 即犬尿氨酸途径(KP) [4]。在生理条件下两条途径得到良好控制, 但在神经炎症条件下会出现失衡。KP 第一个分解代谢步骤主要由吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)和色氨酸 2,3-双加氧酶(TDO)控制, 代谢为犬尿氨酸(KYN) [5]。其中 2,3-双加氧酶(IDO)是色氨酸分解为犬尿氨酸一个限速酶, IDO 具有两种异构体 IDO1 和 IDO2, IDO1 在正常条件下以低水平广泛表达, 而在炎症反应下是导致色氨酸降解的主要同工酶[6] [7]。在第一步之后, 犬尿氨酸(KYN)具有两个主要分支, 经常被称为犬尿氨酸的“神经毒性”和“神经保护”两个分支[8]。犬尿氨酸沿着这两个主要代谢分支分化产生犬尿氨烯酸(KA)和喹啉酸(QA), 而尿氨酸 3-单加氧酶(KMO)就是调节这两个分支的关键酶。在病理状态下, 喹啉酸在大脑中主要由小胶质细胞和星形胶质细胞产生, 是一种强效的内源性兴奋性毒素, 可通过兴奋 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA 受体)兴奋和产生自由基介导神经毒性[9]。犬尿氨烯酸则主要是由星形胶质细胞中生成, 是目前被证实的唯一一种内源性 NMDA 受体拮抗剂, 能够清除氧自由基、超氧阴离子等发挥抗氧化活性, 起到神经保护作用。那么作为这两个分支关键点的尿氨酸 3-单加氧酶(KMO)就是维持神经免疫应答平衡的重要媒介[10]。抑制 KMO 的活性可以导致神经毒性喹啉酸的减少以及神经保护性犬尿氨烯酸的积累[11] [12]。由此可见, 色氨酸不同代谢途径是由酶来调节的, 并

产生相应的底物。

3. 色氨酸 - 犬尿氨酸代谢与卒中后抑郁

近年来,研究证实了犬尿氨酸代谢通路与卒中后抑郁之间的关系。例如,有研究显示,卒中后抑郁患者的犬尿氨酸水平明显高于未抑郁患者,而其抑郁症状的严重程度与犬尿氨酸水平呈正相关[13]。目前的研究观点认为炎症可能代表一种常见疾病机制,其已扩展到神经精神疾病,如抑郁症、卒中后抑郁、双相情感障碍等[11]。炎症通过细胞因子进入大脑并参与神经递质代谢、神经内分泌功能和神经可塑性[4]。事实上,大脑内炎症通路的激活被认为会导致神经营养支持减少和谷氨酸释放/再摄取改变以及氧化应激[12]。卒中后,机体会产生明显的炎症反应,这一过程会激活 2,3-双氧酶(IDO),导致色氨酸向犬尿氨酸(KYN)转化增加。研究表明,炎症应激通过刺激细胞因子的产生来诱导 IDO 介导的犬尿氨酸通路的激活[14][15]。在脑小胶质细胞内,促炎因子如白介素 1β , 肿瘤坏死因子 α , 以及干扰素 γ 可激活 IDO [16]。Dantzer 等人的研究也指出炎症也可能通过激活 IDO 来增加犬尿氨酸途径代谢途径中神经活性产物的形成,包括 KYNA、3HK 和 Quin,间接影响情绪和行为[17]。由于色氨酸是 5-羟色胺的前体,因此在上述过程中 5-羟色胺水平降低,最终导致抑郁[3]。有一项基于 48 例急性缺血性脑卒中患者血清的分析发现,卒中后抑郁患者白细胞介素 6 水平较非卒中后抑郁患者明显升高[15];另一项纳入 286 例缺血性脑卒中患者的纵向研究发现,急性期升高的血清白细胞介素 6, 肿瘤坏死因子- α 等促炎症因子与卒中后 2 周及 1 年的抑郁发生独立相关[18]。这两项研究分别从不同角度证实了炎症因子与卒中后抑郁症之间的关系[19][20]。不仅如此,血浆色氨酸降低常发生在临床抑郁症中,与炎症生物标志物(急性期反应物、细胞因子水平升高)和 CMI 激活(血清新蝶呤和 sIL-2R 升高)密切相关[21]-[23],在基于 IFN α 的免疫治疗中,抑郁症状的发作与 IDO 激活密切相关,通过犬尿氨酸/色氨酸比值评估。最近的研究表明,IDO 激活可能会区分啮齿动物的疾病行为和抑郁样行为[24]。因此,在野生型(WT)小鼠中,接种卡介苗(BCG)(一种减毒形式的牛分枝杆菌)会引起 IDO 激活,从而导致 PIC 和 CMI 细胞因子(如 IFN γ 、IL-1b 和 TNF α)升高[25]。不仅如此,有研究表明在炎症相关抑郁症的小鼠模型中,IDO 活化随后增加了 KYN 的产生和犬尿氨酸/色氨酸(K/T)比率,并会诱导前额皮质(PFC)和海马(HC)中脑源性神经营养因子(BDNF)的表达下调,这将导致神经系统疾病相关的行为障碍,前额皮质和海马这两个脑区是大脑皮层-海马回路的重要组成部分,主要功能与陈述性记忆有关[26]。BDNF 是一种重要的神经营养因子,对脑功能有多种作用,包括神经保护、血管重塑、神经发生和神经元存活,在情绪稳定方面具有重要作用,在临床和实验研究中与抑郁症的发展密切相关,是评价抑郁严重程度的重要指标[9]。此外,IDO 缺陷小鼠对卡介苗的镇压作用有抵抗力,而它们在卡介苗给药后表现出正常的炎症反应[27]。Molteni 在对大鼠全身性注射脂多糖诱导炎症后,大鼠脑中尿氨酸 3-单加氧酶(KMO)表达增加,由此可见,炎症反应也会导致 KMO 的表达[28],具体的机制为犬尿氨酸(KYN)通过尿氨酸 3-单加氧酶(KMO)的调节在星形胶质细胞中优先转化为犬尿喹啉酸(KA),而犬尿喹啉酸已被证明可以抑制谷氨酸的释放,进而可能抑制多巴胺的释放;犬尿氨酸(KYN)通过尿氨酸 3-单加氧酶(KMO)的调节在小胶质细胞中优先转化为喹啉酸(QUIN),其可通过激活 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体促进谷氨酸释放并诱导氧化应激产生中枢系统兴奋性毒性[29]-[31]。因此,KA 与 QUIN 的相对诱导可能决定细胞因子对 CNS 的影响,并且仍然是未来研究的重要领域,包括 IDO 和 KYN 酶介导的治疗靶向。

4. 结语

综上所述,临床和临床前数据均支持卒中后抑郁、炎症反应、色氨酸代谢之间的联系[32]。炎症反应通过炎症细胞因子影响大脑色氨酸代谢通路中的酶及各种代谢产物量发生变化,最终导致 PSD 的发生。

在犬尿氨酸通路中, 吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)和尿氨酸 3-单加氧酶(KMO), 犬尿氨酸(KA)和喹啉酸(QA)是代谢的关键酶和研究的重要潜在因子, 可为卒中后抑郁的诊断和治疗提供新的思路。卒中后的炎症反应导致 KMO、IDO 的表达增加, 进而加快色氨酸 - 犬尿氨酸代谢途径, 导致 5-羟色胺减少。接下来需要做的可能就是深入探讨犬尿氨酸代谢如何具体影响神经递质的变化以及其对神经炎症的调节作用, 以明确其在卒中后抑郁中的核心机制并为卒中后抑郁的治疗提供新的思路。例如, 通过调节色氨酸代谢的相关酶、使用抗炎药物或抗氧化剂等方法可能有助于改善抑郁症状。不仅如此, 探索犬尿氨酸及其代谢产物作为卒中后抑郁的生物标志物, 可能帮助早期识别高危患者, 并指导个体化治疗。

基金项目

重庆市永川区市级研究平台专项基金项目(YJSJ202135)、重庆医科大学附属永川医院院级课题(YJYJ201601)。

参考文献

- [1] 王岩, 彭颜晖. 卒中后抑郁的发病机制和治疗研究进展[J]. 浙江医学, 2023, 45(2): 220-224.
- [2] 唐文静, 伍思源, 杨晨, 等. 炎症反应与卒中后抑郁[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(8): 1336-1344.
- [3] 吴月容, 谷有全, 秦红岩. 色氨酸代谢对卒中后抑郁影响的研究[J]. 临床神经病学杂志, 2020, 33(3): 222-225.
- [4] Munn, D.H. and Mellor, A.L. (2016) IDO in the Tumor Microenvironment: Inflammation, Counter-Regulation, and Tolerance. *Trends in Immunology*, **37**, 193-207. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.01.002>
- [5] Spalletta, G., Cravello, L., Imperiale, F., Salani, F., Bossù, P., Picchetto, L., *et al.* (2013) Neuropsychiatric Symptoms and Interleukin-6 Serum Levels in Acute Stroke. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, **25**, 255-263. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12120399>
- [6] Kang, H., Bae, K., Kim, S., Kim, J., Park, M., Cho, K., *et al.* (2016) Effects of Interleukin-6, Interleukin-18, and Statin Use, Evaluated at Acute Stroke, on Post-Stroke Depression during 1-Year Follow-up. *Psychoneuroendocrinology*, **72**, 156-160. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.07.001>
- [7] 王建楠, 乔嘉璐, 张磊, 等. 芬戈莫德对卒中后抑郁大鼠的治疗作用[J]. 神经解剖学杂志, 2020, 36(4): 376-382.
- [8] Parrott, J.M. and O'Connor, J.C. (2015) Kynurenine 3-Monooxygenase: An Influential Mediator of Neuropathology. *Frontiers in Psychiatry*, **6**, Article No. 116. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00116>
- [9] Guidetti, P., Amori, L., Sapko, M.T., Okuno, E. and Schwarcz, R. (2007) Mitochondrial Aspartate Aminotransferase: A Third Kynurenate-Producing Enzyme in the Mammalian Brain. *Journal of Neurochemistry*, **102**, 103-111. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04556.x>
- [10] Naderi, Y., *et al.* (2017) Neuroprotective Effect of Minocycline on Cognitive Impairments Induced by Transient Cerebral Ischemia/Reperfusion through Its Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Properties in Male Rat. *Brain Research Bulletin*, **131**, 207-213.
- [11] Xu, Y., Sheng, H., Tang, Z., Lu, J. and Ni, X. (2015) Inflammation and Increased IDO in Hippocampus Contribute to Depression-Like Behavior Induced by Estrogen Deficiency. *Behavioural Brain Research*, **288**, 71-78. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.017>
- [12] Su, Q., Cheng, Y., Jin, K., Cheng, J., Lin, Y., Lin, Z., *et al.* (2016) Estrogen Therapy Increases BDNF Expression and Improves Post-Stroke Depression in Ovariectomy-Treated Rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **12**, 1843-1848. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3531>
- [13] Ogyu, K., Kubo, K., Noda, Y., Iwata, Y., Tsugawa, S., Omura, Y., *et al.* (2018) Kynurenine Pathway in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **90**, 16-25. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.023>
- [14] Adibfar, A., Saleem, M., Lancot, K.L. and Herrmann, N. (2016) Potential Biomarkers for Depression Associated with Coronary Artery Disease: A Critical Review. *Current Molecular Medicine*, **16**, 137-164. <https://doi.org/10.2174/1566524016666160126144143>
- [15] Jiang, X., Xu, L., Tang, L., Liu, F., Chen, Z., Zhang, J., *et al.* (2018) Role of the Indoleamine-2,3-Dioxygenase/Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism in Behavioral Alterations in a Hepatic Encephalopathy Rat Model. *Journal of Neuroinflammation*, **15**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1037-9>
- [16] 徐畅. 犬尿氨酸代谢通路在抑郁症中的研究进展[J]. 东南国防医药, 2022, 24(1): 69-72.

- [17] Dantzer, R., O'Connor, J.C., Lawson, M.A. and Kelley, K.W. (2011) Inflammation-Associated Depression: From Serotonin to Kynurenine. *Psychoneuroendocrinology*, **36**, 426-436. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.09.012>
- [18] Pendlebury, S.T. and Rothwell, P.M. (2009) Prevalence, Incidence, and Factors Associated with Pre-Stroke and Post-Stroke Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Lancet Neurology*, **8**, 1006-1018. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70236-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70236-4)
- [19] Zhang, K., Liu, R., Gao, Y., Ma, W. and Shen, W. (2020) Electroacupuncture Relieves LPS-Induced Depression-Like Behaviour in Rats through Ido-Mediated Tryptophan-Degrading Pathway. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **16**, 2257-2266. <https://doi.org/10.2147/ndt.s274778>
- [20] Ouyang, L., Yu, C., Xie, Z., Su, X., Xu, Z., Song, P., *et al.* (2022) Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 Deletion-Mediated Kynurenine Insufficiency in Vascular Smooth Muscle Cells Exacerbates Arterial Calcification. *Circulation*, **145**, 1784-1798. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.057868>
- [21] 王旭生, 朱欣茹, 张朝辉, 等. 卒中后抑郁与炎症因子的关系研究[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(5): 532-536.
- [22] Maes, M., Meltzer, H.Y., Scharpè, S., Bosmans, E., Suy, E., De Meester, I., *et al.* (1993) Relationships between Lower Plasma L-Tryptophan Levels and Immune-Inflammatory Variables in Depression. *Psychiatry Research*, **49**, 151-165. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(93\)90102-m](https://doi.org/10.1016/0165-1781(93)90102-m)
- [23] 张珂凡, 常昕, 肖智骏, 等. TLR4/miR-223/NLRP3 信号通路的表达与脑卒中后抑郁大鼠海马炎症反应的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2024, 27(2): 133-138.
- [24] 何佩宜, 臧林泉, 陈聪. 基于肠道菌群探讨逍遥散治疗抑郁症的研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(21): 2990-2997.
- [25] 高丽波, 黄生辉, 唐珂, 等. 微生物-肠-脑轴与抑郁症中医药研究进展[J]. 微生物学通报, 2020, 47(8): 2582-2596.
- [26] 吴月容. 色氨酸代谢失衡在大鼠 PSD 发病机制中的作用: IDO 作用及治疗探索[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2020.
- [27] Bonaccorso, S., Marino, V., Puzella, A., Pasquini, M., Biondi, M., Artini, M., *et al.* (2002) Increased Depressive Ratings in Patients with Hepatitis C Receiving Interferon-A-Based Immunotherapy Are Related to Interferon-A-Induced Changes in the Serotonergic System. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **22**, 86-90. <https://doi.org/10.1097/00004714-200202000-00014>
- [28] Robinson, R.G. and Jorge, R.E. (2016) Post-Stroke Depression: A Review. *American Journal of Psychiatry*, **173**, 221-231. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15030363>
- [29] Müller, N. and Schwarz, M.J. (2007) The Immune-Mediated Alteration of Serotonin and Glutamate: Towards an Integrated View of Depression. *Molecular Psychiatry*, **12**, 988-1000. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002006>
- [30] McNally, L., Bhagwagar, Z. and Hannestad, J. (2008) Inflammation, Glutamate, and Glia in Depression: A Literature Review. *CNS Spectrums*, **13**, 501-510. <https://doi.org/10.1017/s1092852900016734>
- [31] Lewin, A., Jöbges, M. and Werheid, K. (2013) The Influence of Self-Efficacy, Pre-Stroke Depression and Perceived Social Support on Self-Reported Depressive Symptoms during Stroke Rehabilitation. *Neuropsychological Rehabilitation*, **23**, 546-562. <https://doi.org/10.1080/09602011.2013.794742>
- [32] O'Connor, J.C., André, C., Wang, Y., Lawson, M.A., Szegedi, S.S., Lestage, J., *et al.* (2009) Interferon- γ and Tumor Necrosis Factor- α Mediate the Upregulation of Indoleamine 2,3-Dioxygenase and the Induction of Depressive-Like Behavior in Mice in Response to Bacillus Calmette-Guérin. *The Journal of Neuroscience*, **29**, 4200-4209. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5032-08.2009>