

卒中后抑郁尿液代谢物标志物及机制研究进展

李英浩, 赵立波*

重庆医科大学附属永川医院神经内科, 重庆

收稿日期: 2026年5月9日; 录用日期: 2026年6月3日; 发布日期: 2026年6月11日

摘要

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是卒中后常见而容易被低估的神经精神并发症, 可影响康复参与、功能恢复、生活质量及长期预后。由于PSD诊断主要依赖量表和访谈, 易受失语、认知障碍、疲劳、躯体症状重叠和文化表达差异影响, 客观、无创、可重复的生物标志物研究具有重要价值。尿液代谢组学可通过检测小分子代谢物反映卒中后全身神经免疫代谢状态, 具有非侵入、易重复采样和适合随访等优势。现有研究提示, 乳酸、棕榈酸、壬二酸、酪氨酸、苯丙氨酸、甘油酸和假尿苷等代谢物可能与PSD相关; 其背后主要涉及氨基酸代谢、脂质代谢、能量代谢、氧化应激及色氨酸-犬尿氨酸通路。其中, 色氨酸经犬尿氨酸方向代谢后可生成具有神经活性的中间产物, 可能通过5-羟色胺合成减少、谷氨酸能调节、氧化应激和胶质细胞活化参与情绪障碍发生。血浆代谢物、肠道菌群和神经炎症研究进一步提示PSD并非单纯心理反应, 而是卒中后脑损伤、外周炎症、代谢重编程和肠脑轴异常共同作用的临床综合征。本文围绕PSD流行病学与诊断困境、尿液代谢组学优势、PSD尿液代谢物证据、主要代谢通路、交叉机制、研究局限和未来方向进行综述, 以期对PSD客观评估和尿液标志物临床转化提供参考。

关键词

卒中后抑郁, 尿液代谢组学, 代谢物, 色氨酸, 犬尿氨酸, 肠脑轴

Urinary Metabolite Biomarkers and Mechanisms in Post-Stroke Depression: A Literature Review

Yinghao Li, Libo Zhao*

Department of Neurology, The Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: May 9, 2026; accepted: June 3, 2026; published: June 11, 2026

*通讯作者。

Abstract

Post-stroke depression (PSD) is a common and often under-recognized neuropsychiatric complication after stroke. It is associated with poor rehabilitation engagement, impaired functional recovery, reduced quality of life and adverse long-term outcomes. Because the diagnosis of PSD mainly relies on clinical scales and interviews, it may be affected by aphasia, cognitive impairment, fatigue, overlap of somatic symptoms and cultural differences in emotional expression. Therefore, objective, non-invasive and repeatable biomarkers are urgently needed. Urinary metabolomics provides a practical approach to monitoring small-molecule metabolites that reflect systemic neuroimmune and metabolic alterations after stroke. Current evidence suggests that lactate, palmitic acid, azelaic acid, tyrosine, phenylalanine, glyceric acid and pseudouridine may be candidate urinary biomarkers of PSD. The involved pathways mainly include amino acid metabolism, lipid metabolism, energy metabolism, oxidative stress and the tryptophan-kynurenine pathway. In particular, neuroactive metabolites generated along the kynurenine pathway may link reduced serotonin availability, glutamatergic modulation, oxidative stress and glial activation to depressive symptoms after stroke. Evidence from plasma metabolites, gut microbiota and neuroinflammation further indicates that PSD is not merely a psychological reaction to stroke, but a clinical syndrome shaped by brain injury, peripheral inflammation, metabolic reprogramming and gut-brain axis dysfunction. This review summarizes the epidemiology, clinical burden and diagnostic dilemma of PSD, the advantages of urinary metabolomics, chronological urinary metabolite evidence, major metabolic pathways, cross-mechanistic links, current limitations and future directions.

Keywords

Post-Stroke Depression, Urinary Metabolomics, Metabolites, Tryptophan, Kynurenine, Gut-Brain Axis

Copyright © 2026 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. PSD 的流行病学、危害与诊断困境

PSD 是卒中后最常见的情感障碍之一。AHA/ASA 科学声明指出, 约三分之一卒中幸存者在病程中出现抑郁症状; 系统综述同样提示, PSD 在不同国家、评估工具和随访阶段中发生率虽有波动, 但总体疾病负担稳定存在[1] [2]。

PSD 的危害并不局限于情绪低落。卒中后抑郁可降低患者康复训练依从性, 延缓肢体、语言和认知功能恢复, 增加照护负担, 并与复发性血管事件、死亡风险和生活质量下降相关。部分患者还可因快感缺失、睡眠障碍、疲劳和食欲改变而被误认为单纯卒中后躯体后遗症, 从而错过早期干预窗口[1] [3]。

目前 PSD 诊断仍主要依赖临床访谈和量表评估, 如汉密尔顿抑郁量表、患者健康问卷和医院焦虑抑郁量表等。该模式在临床上简单可行, 但存在三个困境: 第一, 失语、认知障碍和意识水平波动会削弱量表准确性; 第二, 疲劳、睡眠障碍、食欲下降和活动减少等症状与卒中后躯体状态高度重叠; 第三, 患者对情绪症状的表达受文化、家庭和疾病认知影响较大。因此, 寻找客观、稳定、易采集的生物标志物, 是 PSD 早期识别和个体化干预的重要方向。

2. 尿液代谢组学的优势

代谢组学通过检测生物样本中的低分子量代谢物, 反映基因、蛋白、环境暴露、药物和疾病状态共同作用后的终末表型。与单一细胞因子或神经营养因子相比, 代谢组学更适合描绘 PSD 这类多通路、多系统参与的复杂疾病[4] [5]。

尿液样本在 PSD 研究中具有独特优势。首先, 尿液采集非侵入, 尤其适合行动受限、吞咽障碍、长期康复或社区随访的卒中患者。其次, 尿液可重复采样, 便于观察急性期、亚急性期和慢性期代谢谱的动态变化。再次, 尿液中代谢物种类丰富, 可反映能量代谢、氨基酸代谢、脂质代谢、氧化应激、肠道菌群代谢和药物暴露等多层信息。

当然, 尿液并非脑内代谢的直接镜像。水化状态、饮食结构、肾功能、感染、糖尿病、抗抑郁药、他汀、降压药和降糖药均可改变尿液代谢谱。因此, 尿液代谢物更适合作为卒中后“全身状态”和“神经免疫代谢网络”的外周标志, 而不宜被简单解释为脑内单一病理过程的直接读数。

3. PSD 尿液代谢物证据: 按时间顺序的研究进展

3.1. 2015 年基础研究

Zhang 和 Zhang 于 2015 年提出尿液代谢物可用于 PSD 非侵入性诊断, 是该领域较早的探索性研究。该研究的意义在于将尿液代谢组学引入 PSD 客观诊断场景, 提示 PSD 患者存在可被检测的外周代谢表型。其局限在于样本量有限、外部验证不足, 候选代谢物的病理生理解释仍需后续研究补强[6]。

3.2. 2019 年共病糖尿病研究

2019 年研究开始关注共病状态对尿液标志物的影响。合并 2 型糖尿病的卒中患者本身存在糖代谢、脂质代谢和氧化应激异常, 其尿液代谢谱容易受到血糖控制、肾功能和降糖药物影响。Chen 等研究显示, 在糖尿病背景下仍可观察到 PSD 相关尿液代谢差异, 提示尿液代谢物具有一定疾病关联性; 但该研究也提醒, 未来模型若不纳入糖尿病和肾功能等变量, 候选标志物在真实世界中的稳定性可能明显下降[7]。

3.3. 2020 年中年队列研究

Wang 等聚焦 30~59 岁中年 PSD 患者, 采用 GC-MS 检测尿液代谢物, 并通过多变量统计和逐步 Logistic 回归筛选候选标志物。研究发现 PSD 组与非抑郁卒中组尿液代谢谱存在差异, 最终筛出棕榈酸、羟胺、肉豆蔻酸、甘油酸、乳酸、酪氨酸和壬二酸等 7 种潜在诊断代谢物。该研究按年龄层限定研究对象, 减少了部分老年共病干扰, 但仍属于探索性、单中心病例对照研究[8]。

3.4. 2021 年老年队列研究

Chen 等进一步研究老年卒中幸存者, 纳入健康老人、非抑郁卒中老人和 PSD 老人。研究发现 PSD 老人与非抑郁卒中老人相比存在多种差异代谢物, 通路富集主要涉及苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成、苯丙氨酸代谢及半乳糖代谢。候选标志物包括 3-羟基苯乙酸、酪氨酸、苯丙氨酸、蔗糖、棕榈酸、甘油酸、壬二酸和 α -氨基丁酸等。该研究样本量在同类研究中相对较大, 但老年患者肾功能、营养、认知状态和多药治疗仍是重要混杂因素[9]。

3.5. 2022 年整合研究

Cai 等 2022 年系统综述整合了 PSD 尿液代谢物研究, 发现乳酸、棕榈酸、壬二酸和酪氨酸在纳入研究中反复出现; 甘油酸、苯丙氨酸、假尿苷等也在至少两项研究中被报道。该综述强化了若干候选代谢

物的重复性,是目前“PSD-尿液代谢物”方向最直接的综合证据。但由于纳入研究数量少、平台和人群异质性明显,尚无法形成稳定阈值或临床诊断标准[3]。

需要指出的是,现有研究中重复出现的代谢物并不意味着结果已经完全一致。不同队列在年龄结构、卒中类型与部位、发病后采样时间、PSD 诊断量表和阈值、合并糖尿病或肾功能异常比例、药物暴露以及康复活动水平方面存在差异,均可能改变尿液代谢谱。技术层面上,GC-MS、LC-MS 和 NMR 对挥发性小分子、脂质和极性代谢物的覆盖范围不同,样本前处理、内标选择、归一化方法、批次校正和代谢物注释等级也会影响候选标志物的可重复性。因此,乳酸、棕榈酸、壬二酸、酪氨酸等更适宜被视为“候选信号簇”,而非已经可直接进入临床诊断的单一指标。

从临床转化角度看,尿液代谢物的优势在于无创、可重复、适合随访,但其短板同样突出:许多候选物并非 PSD 特异,而可能同时反映脑卒中损伤、炎症、营养状态、肌肉活动、肾脏排泄或共病代谢异常;同一患者在饮食、水化、感染和用药变化下的日内及阶段性波动,也会削弱单次检测的稳定性。未来标志物评价应同时报告特异性、阳性/阴性预测值、批内和批间变异、短期重测一致性及跨平台复现性,避免仅凭 AUC 较高便推断其具有临床可用性。PSD 尿液代谢物相关研究的时间顺序及主要发现见表 1。

Table 1. Timeline of urinary metabolite evidence in PSD

表 1. PSD 尿液代谢物证据的时间线

年份	研究重点	主要发现	评价
2015	非侵入性诊断探索	提出尿液代谢物组合可区分 PSD	奠基性研究,需验证
2019	合并 2 型糖尿病	共病背景下仍有 PSD 相关尿液差异	提示混杂控制重要
2020	中年队列	棕榈酸、甘油酸、乳酸、酪氨酸、壬二酸等	年龄分层明确
2021	老年队列	苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸相关通路	样本量相对较大
2022	系统综述	乳酸、棕榈酸、壬二酸、酪氨酸反复出现	综合证据但数量有限

4. 主要代谢通路

4.1. 氨基酸代谢

酪氨酸、苯丙氨酸和色氨酸相关改变是 PSD 尿液研究中较稳定的线索。苯丙氨酸可转化为酪氨酸,后者进一步参与多巴胺和去甲肾上腺素合成;色氨酸则可进入 5-羟色胺通路或犬尿氨酸通路。上述氨基酸代谢异常可能影响奖赏、动机、睡眠和情绪调节网络。血浆 NMR 代谢组学研究同样提示 PSD 患者存在可检测的外周代谢谱改变,可与尿液证据相互印证[10]。

4.2. 脂质代谢

棕榈酸、肉豆蔻酸和壬二酸等脂质相关代谢物提示 PSD 可能伴随脂肪酸代谢紊乱。脂质代谢异常可影响神经细胞膜稳定性、线粒体功能和炎症介质生成,并可能通过血脑屏障损伤、突触可塑性下降和神经网络修复受阻参与 PSD。Wang 等研究认为,PSD 与氨基酸代谢、脂质代谢和氧化应激密切相关[11]。

4.3. 能量代谢

乳酸在 PSD 尿液研究中反复出现,提示卒中后能量代谢重编程可能与抑郁发生相关。卒中后脑组织缺血、炎症反应和康复活动减少均可改变糖酵解、三羧酸循环和线粒体氧化磷酸化。乳酸既可能反映缺血缺氧后的代偿性糖酵解,也可能代表外周系统应激和肌肉代谢状态。因此,解释乳酸等能量代谢物时需要结合卒中严重程度、运动能力和营养状态。

4.4. 氧化应激

卒中后活性氧生成增加、线粒体功能受损和抗氧化能力下降,可共同诱发氧化应激。氧化应激不仅损害神经元膜脂和DNA,还可激活炎症通路并影响神经营养支持。PSD患者中氧化应激相关代谢改变可能是脑损伤、外周炎症和代谢异常相互放大的结果[11][12]。

4.5. 色氨酸 - 犬尿氨酸通路

色氨酸代谢可分为5-羟色胺通路和犬尿氨酸通路,其中后者是色氨酸分解代谢的主要方向。犬尿氨酸通路的起始步骤由色氨酸-2,3-双加氧酶或吲哚胺-2,3-双加氧酶催化,生成L-犬尿氨酸;随后在不同酶系作用下形成犬尿喹啉酸、3-羟基犬尿氨酸、3-羟基邻氨基苯甲酸和喹啉酸等下游产物。既往神经系统疾病综述提示,该通路并非单纯的色氨酸消耗过程,而是一个兼具免疫调节、神经递质调控和氧化还原影响的代谢网络[13][14]。

在PSD中,该通路具有双重意义。其一,卒中后炎症反应可通过干扰素、肿瘤坏死因子等促炎信号诱导吲哚胺-2,3-双加氧酶活化,使色氨酸更多流向犬尿氨酸代谢,进而削弱5-羟色胺能神经传递。其二,不同犬尿氨酸代谢产物具有方向不同的神经生物学效应:犬尿喹啉酸可拮抗兴奋性氨基酸受体并呈现一定神经保护作用,而喹啉酸等代谢物可增强谷氨酸兴奋毒性、氧化应激和小胶质细胞活化。由此,色氨酸 - 犬尿氨酸通路可能是连接卒中后炎症、代谢重编程和抑郁症状的重要枢纽。

5. 与血浆代谢物、肠道菌群和神经炎症的交叉机制

5.1. 血浆代谢物与尿液代谢物互证

尿液代谢物研究需要与血浆、脑脊液或影像学证据相互校验。血浆NMR代谢组学研究显示,PSD患者外周代谢谱与非PSD卒中患者存在差异;这些差异与尿液中氨基酸、脂质和能量代谢异常在方向上具有一定一致性[10][11]。

不过,血浆更接近循环状态,尿液更接近排泄终末状态。二者并非简单一一对应,而是从不同角度反映卒中后系统代谢网络。未来若能同时采集血浆和尿液,并结合代谢通路建模,将更有助于判断候选标志物来源和生物学意义。

5.2. 肠道菌群与代谢物

肠道菌群可通过短链脂肪酸、胆汁酸、色氨酸代谢物和炎症调节影响脑功能。2025年中国人群PSD肠道菌群系统综述和Meta分析显示,PSD患者肠道菌群多样性和部分菌群丰度存在改变[15]。

Wen等在急性缺血性卒中患者中联合肠道菌群和血浆代谢物预测PSD,发现联合模型预测性能优于单一临床模型。该结果提示,PSD的预测可能不应局限于单一尿液代谢物,而应转向“临床变量 - 代谢物 - 菌群”联合模型[16]。

5.3. 神经炎症与代谢重编程

卒中后炎症可激活小胶质细胞、星形胶质细胞和外周免疫细胞,促炎因子进一步改变色氨酸代谢、脂质代谢和线粒体功能。经典炎症 - 抑郁理论认为,外周免疫激活可通过细胞因子、神经内分泌和代谢通路诱导抑郁样行为[17]。

近期关于卒中与肠脑轴的综述强调,色氨酸代谢是微生物 - 宿主互作中的关键节点;光疗影响生物蝶呤、新蝶呤、色氨酸及神经炎症反应的研究也提示,代谢物不仅可作为诊断候选标志物,也可能成为干预反应监测指标[18][19]。

6. 现有研究局限

第一, 样本量普遍偏小, 单中心研究居多, 且多为横断面或病例对照设计, 难以判断代谢物改变与 PSD 发生之间的时间顺序。第二, 检测平台存在差异, GC-MS、LC-MS 和 NMR 覆盖代谢物范围不同, 定量方式、批次效应和代谢物鉴定等级不统一, 导致研究结果难以直接比较[20]。第三, 药物、饮食、糖尿病、肾功能、感染、运动量和卒中严重程度等混杂因素控制不足。尿液代谢物容易受全身代谢状态影响, 若研究中未充分记录和校正这些变量, 候选标志物可能反映共病或治疗暴露, 而非 PSD 本身。第四, 预测模型多处于探索阶段, 缺少独立验证集和多中心外部验证, 过拟合风险较高。第五, 许多研究仅报告 AUC 或差异代谢物, 较少评估模型校准度、临床净获益和实际决策价值。进一步看, 研究不一致还可能源于 PSD 本身的临床异质性: 早发与迟发 PSD、焦虑共病型与淡漠/疲劳主导型、皮质-边缘网络损伤型与躯体残疾主导型患者, 可能对应不同代谢通路。若未来研究继续将 PSD 作为单一终点处理, 而不进行亚型、病程阶段和病灶网络分层, 候选标志物的效应量可能被稀释, 外部验证也更容易失败。

7. 未来方向

未来 PSD 尿液代谢物研究应从候选发现转向临床验证。首先, 建议建立大型、多中心、前瞻性纵向队列, 在卒中急性期、恢复期和慢性期设置多个固定采样时间点, 同步采集尿液、血液、临床量表、卒中严重程度、认知和功能状态、用药与康复信息、结构/功能影像以及肠道菌群、炎症因子和其他多组学数据, 以判断代谢改变是否早于 PSD 发生, 并区分状态标志物、风险标志物和预后标志物。其次, 应统一尿液采集时段、空腹状态、保存温度、冻融次数、肌酐或渗透压校正、检测平台、质控样本、批次校正、缺失值处理、代谢物鉴定等级和数据共享格式, 使不同中心结果具备可比较性。第三, 应开展以机制假说为导向的多组学整合研究, 将尿液代谢物与血浆代谢物、肠道菌群、炎症因子、影像学网络损伤和临床变量联合分析, 重点检验“炎症-色氨酸/犬尿氨酸分流-能量与脂质代谢重编程-情绪网络功能受损”这一连续链条。第四, 机器学习模型应预先定义临床使用场景和预测时间窗, 优先考虑可解释性较强、便于临床部署的模型, 如逻辑回归、惩罚回归、决策树或可解释的梯度提升模型; 建模过程应包含训练集、内部验证集和独立外部验证集, 报告判别度、校准度、决策曲线分析、临床净获益、阈值选择依据和缺失数据处理策略, 并与单纯临床模型比较增量价值。MetaboAnalyst 等开放工具可用于通路富集和可重复分析, 提高数据透明度[21]。第五, 尿液标志物的临床转化应围绕具体应用场景展开, 例如卒中后早期 PSD 风险筛查、康复期动态监测、抗抑郁治疗反应评价和复发风险管理。转化前还需完成标准化检测方法建立、参考区间和临界值确定、跨平台重复性验证、成本-效果评估以及与现有量表流程的整合。只有当尿液代谢物能够在特异性、稳定性和可操作性上满足真实临床需求, 并确实改变临床决策、改善患者结局时, 其转化价值才真正成立。

8. 结语

综上, PSD 是卒中后常见而具有重要预后意义的神经精神并发症, 传统量表诊断存在一定局限。尿液代谢组学因非侵入、易重复采样和适合随访而具有独特优势。基于现有证据, 本文提出的核心科学假说是: 卒中后脑损伤和外周炎症首先诱导色氨酸向犬尿氨酸通路分流, 并伴随脂质氧化、能量代谢重编程和氧化应激增强; 这些外周代谢改变通过影响 5-羟色胺合成、谷氨酸能稳态、胶质细胞活化、血脑屏障功能和肠脑轴信号, 最终增加情绪网络易损性并推动 PSD 发生。乳酸、棕榈酸、壬二酸、酪氨酸、苯丙氨酸、甘油酸和假尿苷等尿液代谢物可能并非彼此孤立的诊断指标, 而是这一“炎症-代谢-神经网络”失衡过程在外周尿液中的可检测投影。未来研究应围绕该假说开展纵向、多中心、多组学验证, 并以外部验证、可解释建模和临床净获益为转化门槛, 推动 PSD 尿液标志物从探索性发现走向可被临床信

任的风险分层和疗效监测工具。

参考文献

- [1] Towfighi, A., Ovbiagele, B., El Husseini, N., Hackett, M.L., Jorge, R.E., Kissela, B.M., *et al.* (2017) Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **48**, e30-e43. <https://doi.org/10.1161/str.000000000000113>
- [2] Hackett, M.L. and Pickles, K. (2014) Part I: Frequency of Depression after Stroke: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *International Journal of Stroke*, **9**, 1017-1025. <https://doi.org/10.1111/ijss.12357>
- [3] Cai, W., Wang, X.F., Wei, X.F., *et al.* (2022) Does Urinary Metabolite Signature Act as a Biomarker of Post-Stroke Depression? *Frontiers in Psychiatry*, **13**, Article 928076. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.928076>
- [4] Wishart, D.S. (2016) Emerging Applications of Metabolomics in Drug Discovery and Precision Medicine. *Nature Reviews Drug Discovery*, **15**, 473-484. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.32>
- [5] Nicholson, J.K., Lindon, J.C. and Holmes, E. (1999) "Metabonomics": Understanding the Metabolic Responses of Living Systems to Pathophysiological Stimuli via Multivariate Statistical Analysis of Biological NMR Spectroscopic Data. *Xenobiotica*, **29**, 1181-1189. <https://doi.org/10.1080/004982599238047>
- [6] Zhang, W. and Zhang, X.A. (2015) A Novel Urinary Metabolite Signature for Non-Invasive Post-Stroke Depression Diagnosis. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **72**, 661-667.
- [7] Liang, Z., Jia, Y., Li, Z., Li, M., Wang, M., Yun, Y., *et al.* (2019) Urinary Biomarkers for Diagnosing Poststroke Depression in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **12**, 1379-1386. <https://doi.org/10.2147/dmso.s215187>
- [8] Xie, J., Han, Y., Hong, Y., Li, W., Pei, Q., Zhou, X., *et al.* (2020) Identification of Potential Metabolite Markers for Middle-Aged Patients with Post-Stroke Depression Using Urine Metabolomics. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **16**, 2017-2024. <https://doi.org/10.2147/ndt.s271990>
- [9] Chen, J., Lv, Y.N., Li, X.B., *et al.* (2021) Urinary Metabolite Signatures for Predicting Elderly Stroke Survivors with Depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **17**, 925-933. <https://doi.org/10.2147/ndt.s299835>
- [10] Hu, Z., Fan, S., Liu, M., Zhong, J., Cao, D., Zheng, P., *et al.* (2019) Objective Diagnosis of Post-Stroke Depression Using NMR-Based Plasma Metabonomics. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **15**, 867-881. <https://doi.org/10.2147/ndt.s192307>
- [11] Wang, M., Gui, X., Wu, L., Tian, S., Wang, H., Xie, L., *et al.* (2020) Amino Acid Metabolism, Lipid Metabolism, and Oxidative Stress Are Associated with Post-Stroke Depression: A Metabonomics Study. *BMC Neurology*, **20**, Article No. 250. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01780-7>
- [12] Levada, O.A. and Troyan, A.S. (2018) Poststroke Depression Biomarkers: A Narrative Review. *Frontiers in Neurology*, **9**, Article 577. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00577>
- [13] Oxenkrug, G. (2013) Serotonin—Kynurenine Hypothesis of Depression: Historical Overview and Recent Developments. *Current Drug Targets*, **14**, 514-521. <https://doi.org/10.2174/138945011314050002>
- [14] Shao, A., Zhu, Z., Li, L., *et al.* (2021) Advances in Mechanisms of Post-Stroke Depression. *Frontiers in Psychiatry*, **12**, Article 716485.
- [15] Li, Q., Zhang, Y., Wang, X., Dai, L. and Zhao, W. (2025) Gut Microbiota of Patients with Post-Stroke Depression in Chinese Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **15**, Article 1444793. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1444793>
- [16] Wen, L., Si, T., Yan, C., Shen, H., Zheng, W., Xiu, M., *et al.* (2025) The Role of Gut Bacteria and Plasma Metabolites in Predicting Post-Stroke Depression in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Current Neuropharmacology*, **23**. (In Press) <https://doi.org/10.2174/011570159x390349250818115524>
- [17] Dantzer, R., O'Connor, J.C., Freund, G.G., Johnson, R.W. and Kelley, K.W. (2008) From Inflammation to Sickness and Depression: When the Immune System Subjugates the Brain. *Nature Reviews Neuroscience*, **9**, 46-56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- [18] Shen, X. and Mu, X. (2024) Systematic Insights into the Relationship between the Microbiota-Gut-Brain Axis and Stroke with the Focus on Tryptophan Metabolism. *Metabolites*, **14**, Article 399. <https://doi.org/10.3390/metabo14080399>
- [19] Liu, L., Wu, Z., Lu, Y., Lu, W., Su, G. and Zhou, Z. (2024) Effects of Phototherapy on Biopterin, Neopterin, Tryptophan, and Behavioral Neuroinflammatory Reaction in Patients with Post-Stroke Depression. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 17959. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-68799-5>
- [20] Ke, C., Pan, C., Zhang, Y., Zhu, X. and Zhang, Y. (2019) Metabolomics Facilitates the Discovery of Metabolic

Biomarkers and Pathways for Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Metabolomics*, **15**, Article No. 152.
<https://doi.org/10.1007/s11306-019-1615-1>

- [21] Pang, Z., Chong, J., Zhou, G., de Lima Morais, D.A., Chang, L., Barrette, M., *et al.* (2021) Metaboanalyst 5.0: Narrowing the Gap between Raw Spectra and Functional Insights. *Nucleic Acids Research*, **49**, W388-W396.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkab382>