

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.04.037

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250205.1650.009\(2025-02-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250205.1650.009(2025-02-05))

炎症反应在卒中后抑郁中的作用及中药制剂 保护作用的研究进展*

李 威^{1,2}, 桂 茹¹, 孙景萍^{1,2}, 蔡学礼^{1,2△}

(1. 丽水市中心医院神经内科, 浙江丽水 323000; 2. 丽水市神经病学临床研究中心, 浙江丽水 323000)

[摘要] 炎症反应在卒中后抑郁(PSD)的发生、发展过程中起着重要作用,但是具体的分子机制仍不完全清楚。在药物研究领域,中药制剂可改善 PSD 症状受到广泛关注,并在预防和治疗该病的临床应用中展现出重要的研究价值。该文从炎症反应的分子机制角度切入,梳理促炎/抗炎因子平衡、炎症标志物表达调控、基因多态性等 PSD 中的作用机制,并总结中药制剂调控炎症反应防治 PSD 相关的最新研究进展,以期为临床中药制剂选择及 PSD 的防治提供参考。

[关键词] 卒中后抑郁;炎症反应;作用机制;中药制剂

[中图法分类号] R741 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)04-1000-05

Research progress on the role of inflammation in post-stroke depression and the protective effect of Chinese medicine preparations*

LI Wei^{1,2}, GUI Ru¹, SUN Jingping^{1,2}, CAI Xueli^{1,2△}

(1. Department of Neurology, Lishui Central Hospital, Lishui, Zhejiang 323000, China;

2. Lishui Clinical Research Center for Neurological Diseases, Lishui, Zhejiang 323000, China)

[Abstract] Inflammation plays a crucial role in the occurrence and development of post-stroke depression (PSD), yet the specific molecular mechanisms are still not fully understood. In the field of drug research, traditional Chinese medicine preparations have attracted increasing attention for improving PSD symptoms due to their advantages of multiple targets, many links, and few side effects. At the same time, they have great research value in the prevention and treatment of PSD. This article reviews the mechanism of inflammatory reaction, such as the balance regulation of pro-inflammatory/anti-inflammatory factors, inflammatory markers, gene polymorphism of inflammatory factors in PSD, and the related research progress of Chinese medicine preparations in regulating inflammatory reaction to prevent and treat PSD, with a view to providing reference for the selection of clinical Chinese medicine preparations and the prevention and treatment of PSD.

[Key words] post-stroke depression; inflammation; mechanism of action; Chinese medicine preparation

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是卒中常见的精神类并发症,其中约有 1/3 卒中幸存者伴有不同程度的 PSD,严重影响患者神经、认知功能康复,与生活质量下降、自杀率增加密切相关^[1-2]。PSD 的病理生理机制复杂,其中炎症反应机制是目前的研究热点^[3]。随着基因多态性检测、早期模型预测及新炎症标志物的研究应用,炎症因子被发现是 PSD 早期识别、诊断、疗效、预后判断的潜在生物标志物,

但卒中诱导的炎症反应与 PSD 发生、发展的关系尚未完全阐明,仍需要进一步研究探索^[1,3]。目前关于 PSD 预防和治疗最佳策略仍然存在争议,随着相关中医中药的基础研究和临床研究不断深入,中药制剂由于其多作用层次、不良反应小、成本低、疗效确切等优势得到临床广泛关注^[2]。因此,本研究主要探讨炎症反应在 PSD 中的作用,并总结中药制剂通过相关信号通路调节 PSD 炎症反应的研究进展,以期为后续

* 基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2023ZF062)。△ 通信作者, E-mail: xueli_cai_official@126.com。

PSD 防治提供理论依据。

1 炎症反应与 PSD

1.1 促炎/抗炎因子平衡调节对 PSD 的影响

PSD 的发生、发展与促炎/抗炎因子平衡的破坏密切相关,临床研究表明,高水平的促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)与白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 可能在卒中急性期参与 PSD 的发生,并且可作为相关的预测因子^[4-5]。高水平的 IL-6 和 IL-18 与卒中 2 周内及 1 年后的抑郁症状独立相关^[6];血清干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)/IL-10 比值与卒中后中度 PSD 相关^[7]。IL-6/IL-10 与 TNF- α /IL-10 比值升高增加卒中后 1 年 PSD 发生的预测率^[7-8]。同时, BENSIMON 等^[9]研究也提示,血清 IL-1 β 水平和血清 IL-18/IL-10、IFN- γ /IL-10 和 IL-1 β /IL-10 比值在中等严重程度的 PSD 患者中增加。全面了解各类促炎/抗炎因子平衡在 PSD 发生、发展中的作用,有助于寻找干预靶点,从而指导临床药物干预,改善 PSD 症状。

1.2 炎症标记物预测 PSD 的发生、发展

PSD 与卒中后不良预后密切相关,如未及时发现和治疗,将延缓卒中后患者神经功能的恢复,给社会及家庭带来沉重的负担^[1,8]。因此,对 PSD 的早期识别、诊断具有重要的临床意义。一些新的炎症标志物如血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 升高与急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 患者 1 个月后 PSD 的发生相关^[10];入院时血清铁蛋白水平升高与 AIS 患者 2 个月后 PSD 的发生独立相关^[11];AIS 患者入院时血浆谷氨酸、血清基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、生长分化因子-15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 水平升高或血清脂联素水平降低与 3 个月 PSD 的发生风险增加相关^[1,12-14];研究^[8,15]发现,入院时血清超敏-C 反应蛋白 (hypersensitive-C reactive protein, hs-CRP)、新喋呤水平升高,与卒中 6 个月后 PSD 的发生独立相关。以上研究提示炎症标志物对 PSD 早期识别和诊断具有重要价值,但是由于各研究间异质性较大及纳入的 PSD 研究对象年龄、地区及检测方式和水平的差异,炎症标志物与 PSD 关系尚无定论,有待进一步研究阐明。

1.3 炎症细胞因子基因多态性

遗传多态性研究^[3,16]发现 PSD 相关炎症因子基

因是具有高度多态性,基因位点突变可产生具有明显个体差异的炎症因子。炎症因子相关基因的位点突变如 TNF- α -850T 和 IL-1 β -511T 等位基因分别通过上调其对应炎症因子在卒中后 2 周内的水平,参与 PSD 的发生、发展^[16]。KIM 等^[17-18]研究发现 IL-4 33C/C 基因型可能与重度的 PSD 相关,IL-10 1082A/A 基因多态性与卒中后 1 年 PSD 发生相关;IL-1 β -511C/T 和 3953C/T 基因多态性,可预测 AIS 后 2 周 PSD 的发生。卒中急性期 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 水平越高,PSD 的风险就越高,CRP rs2794520、rs1205 C/T 和 rs3091244 G 等位基因与 PSD 发生风险增加相关,而 rs3091244 A 等位基因与早发性 PSD 风险降低相关^[3,8]。基于目前研究,炎症因子基因多态性可能参与 PSD 的发生、发展,但可能仅发挥部分作用,但缺乏相关的临床实质性研究。因此,依靠基因组学等遗传筛选新技术,深入开展与 PSD 相关的新的炎症因子基因多态性探索是 PSD 防治研究的一个突破方向。

2 中药制剂调节 PSD 炎症反应

2.1 基础研究

核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 参与机体的炎症反应、免疫应答、细胞凋亡等病理过程,注射用丹参多酚酸、巴戟天寡糖、醒脑解郁汤、解郁安神颗粒、西红花苷可通过 NF- κ B 信号通路,减轻神经炎症,调控多种机制间的相互作用,改善 PSD 大鼠的抑郁症状^[19-23];M1/M2 表型小胶质细胞是神经炎症病理过程中的关键介质,抑制 M1 小胶质细胞极化和促进 M2 小胶质细胞极化有助于抗抑郁治疗^[24];灵芝酸 A、柴胡疏肝散通过调节小胶质细胞的极化,抑制炎症反应以改善 PSD 的症状^[25-26];PSD 的病理生理过程中,厚朴酚可调控卒中应激对下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA 轴) 的刺激与炎症反应的相互影响,减轻 PSD 小鼠症状^[27];百事乐加味方由姜黄、贯叶连翘、人参等多味中药组成,王华等^[28]发现百事乐加味方通过抑制 NOD 样受体家族蛋白 3 (NLRP3)/天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1 (caspase-1) 信号通路,减少促炎因子释放,抑制小胶质细胞焦亡,改善 PSD 大鼠抑郁样行为;刘林等^[29]研究提示百事乐加味方可通过抑制 P2X7R/NLRP3 通路,调控脑-肠轴介导的炎症信号传递,改善 PSD 症状;血府逐瘀胶囊通过调节 PSD 大鼠肠道菌群及短链脂肪酸,改善肠屏障功能,减轻

神经炎症,改善抑郁症状^[30],见表 1。

2.2 临床研究

HPA 轴是神经内分泌系统的重要组成部分,PSD 病理生理过程中,炎症和 HPA 轴相互作用^[2]。解郁通络方可通过降低 PSD 患者炎症因子水平,下调 HPA 轴的亢进功能,改善 PSD 患者症状^[31];白藜芦醇通过降低患者 TNF- α 、IL-18、hs-CRP 等炎症因子水平抑制 PSD 的炎症反应,发挥抗抑郁作用^[32];甘麦大枣汤加味可调节神经递质分泌、合成,降低炎症反

应,有效改善 PSD 患者认知功能^[33];乌灵胶囊是纯中药制剂,王剑^[34]研究发现乌灵胶囊能够降低 PSD 患者神经细胞因子含量,改善单胺类递质代谢和炎症反应,拮抗 PSD 患者抑郁症状发作。

以上研究中,许多中药制剂通过 NF- κ B、NLRP3/caspase-1 和 P2X7R/NLRP3 等信号通路抑制 PSD 炎症反应,发挥抗 PSD 作用。这不仅为治疗 PSD 提供了重要策略,也表明中药制剂在防治 PSD 方面具有良好的疗效及临床应用前景。

表 1 中药制剂调节 PSD 炎症反应的作用机制

药物	动物	行为评估	动物模型	作用机制	参考文献
注射用丹参多酚酸	成年雄性 SD 大鼠	强迫游泳和旷场实验	MCAO+CUMS	抑制 TWEAK/Fn14-NF- κ B 信号通路以减轻 PSD 大鼠的炎症反应,改善大鼠 PSD	[19]
巴戟天寡糖	雄性 SD 大鼠	尾部悬挂实验、强迫游泳和旷场实验	MCAO+CUMS	抑制小胶质细胞 NLRP3 炎症小体活化和 IkB/NF- κ B p65 途径来改善 PSD 大鼠模型中的抑郁样行为和海马体炎症	[20]
醒脑解郁汤	雄性 SD 大鼠	强迫游泳和旷场实验	MCAO+CUMS	调节 NF- κ B 信号通路,改善神经炎症和提高突触可塑性,明显减轻 PSD 大鼠的抑郁症状	[21]
解郁安神颗粒	雄性 SD 大鼠	旷场实验	MCAO+CUMS	抑制 NF- κ B/IkB 信号传导来抑制 PSD 大鼠前额叶皮层和海马体炎症,改善大鼠 PSD	[22]
西红花苷	SD 大鼠,雌雄各半	旷场实验	MCAO+CUMS	抑制脑组织 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路抑制炎症反应,从而抑制抑郁症状的发生	[23]
灵芝酸 A	雄性 SD 大鼠	旷场实验	MCAO+CUMS	激活细胞外信号相关激酶和环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(ERK/CREB)途径调节 M1/M2 小胶质细胞极化,缓解 PSD 大鼠的抑郁样行为和海马体炎症	[25]
柴胡疏肝散	雄性 SD 大鼠	尾部悬挂实验和强迫游泳实验	MCAO+CUMS	JAK/STAT 3-GSK3 β /PTEN/Akt 通路调节小胶质细胞的极化,抑制神经炎症,从而改善 PSD 症状	[26]
厚朴酚	雄性 ICR 小鼠	旷场实验	MCAO+CUMS	抑制脑内神经胶质细胞的激活,降低应激对 HPA 轴产生的刺激作用,减少炎症因子的表达,改善 PSD 小鼠体内神经炎症反应	[27]
百事乐加味方	雄性 SD 大鼠	旷场实验	MCAO+CUMS	抑制 NLRP3/caspase-1 信号通路,降低焦亡标志蛋白 GSDMD 表达,减少促炎因子 IL-1 β 、IL-18 释放,抑制小胶质细胞焦亡,改善 PSD 大鼠抑郁样行为	[28]
百事乐加味方	雄性 SD 大鼠		MCAO+CUMS	抑制 P2X7R/NLRP3 通路,调控脑-肠轴介导的炎症信号传递,改善 PSD 症状	[29]
血府逐瘀胶囊	雄性 Wistar 大鼠	强迫游泳和旷场实验	MCAO+CUMS	调节肠道菌群及减少小胶质细胞的活化,减少脑前额叶皮层区域的炎症反应,改善抑郁样症状	[30]

MACO:大脑中动脉阻塞法;CUMS:慢性不可预知性温和刺激。

3 总 结

PSD 的炎症反应过程较为复杂,包括多种炎症因子、神经递质、HPA 轴及细胞内信号通路的相互调节^[8]。研究 PSD 炎症标志物或基因多态性,对 PSD 诊疗及预后评估具有重要价值,但是目前仍缺乏系统性、多层次和多基因组学的研究,因此需要进一步明确 PSD 炎症反应关键病理机制、寻找新的靶向调控炎症反应策略,以达到延缓或逆转 PSD 症状的目的。中药制剂对 PSD 疗效肯定,单独使用或联合使用时副作用可能更少,是 PSD 有潜力的替代或补充疗法,但相关临床试验研究样本量有限、使用的制剂各不相同、中药制剂有效成分的药代动力学变化情况、中药制剂治疗 PSD 机制尚未得到充分的研究;这些将是未来的研究方向,可能为中药制剂预防和治疗 PSD 提供重要的理论依据。

参考文献

- [1] FRANK D,GRUENBAUM B F,ZLOTNIK A, et al. Pathophysiology and current drug treatments for post-stroke depression;a review[J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(23):15114.
- [2] FANG C,ZHANG Z,XU H,et al. Natural products for the treatment of post-stroke depression[J]. *Front Pharmacol*,2022,13:918531.
- [3] CHEN H,LIU F,SUN D,et al. The potential risk factors of early-onset post-stroke depression from immuno-inflammatory perspective [J]. *Front Immunol*,2022,13:1000631.
- [4] WANG Z,SHI Y,LIU F,et al. Diversiform etiologies for post-stroke depression [J]. *Front Psychiatry*,2019,9:761.
- [5] 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.
- [6] KANG H J,BAE K Y,KIM S W,et al. Effects of interleukin-6,interleukin-18,and statin use, evaluated at acute stroke, on post-stroke depression during 1-year follow-up[J]. *Psychoneuroendocrinology*,2016,72:156-160.
- [7] LEVADA O A,TROYAN A S. Poststroke de-

- pression biomarkers: a narrative review [J]. *Front Neurol*,2018,9:577.
- [8] 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):1278-1285.
- [9] BENSIMON K,HERRMANN N,SWARDFAGER W,et al. Kynurenine and depressive symptoms in a poststroke population [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*,2014,10:1827-1835.
- [10] 唐甲凡,翟万庆,宋丽艳,等. 多种血清指标预测老年脑卒中后抑郁的临床价值[J]. *河北医科大学学报*,2021,42(6):651-655.
- [11] ZHU L,HAN B,WANG L,et al. The association between serum ferritin levels and post-stroke depression [J]. *J Affect Disord*, 2016, 190:98-102.
- [12] CHE B,ZHONG C,GE J,et al. Serum matrix metalloproteinase-9 is associated with depression after acute ischemic stroke [J]. *Circ J*, 2019,83(11):2303-2311.
- [13] LU X,DUAN J,CHENG Q,et al. The association between serum growth differentiation factor-15 and 3-month depression after acute ischemic stroke[J]. *J Affect Disord*, 2020, 260: 695-702.
- [14] YANG J,DU G,WANG J,et al. Reduced serum adiponectin level and risk of poststroke depression in patients with ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*,2019,28(2):305-310.
- [15] TANG C Z,ZHANG Y L,WANG W S,et al. Serum levels of high-sensitivity C reactive protein at admission are more strongly associated with poststroke depression in acute ischemic stroke than homocysteine levels[J]. *Mol Neurobiol*,2016,53(4):2152-2160.
- [16] 殷博凯,胡玉芳,张娟,等. 卒中后抑郁相关基因多态性的研究进展[J]. *神经解剖学杂志*,2020, 36(5):570-574.
- [17] KIM J M,STEWART R,KIM S W,et al. Associations of cytokine gene polymorphisms with post-stroke depression [J]. *World J Biol Psychiatry*,2012,13(8):579-587.
- [18] KIM J M,KANG H J,KIM J W,et al. Associa-

tions of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β levels and polymorphisms with post-stroke depression[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017,25(12):1300-1308.

[19] 顾文. 注射用丹参多酚酸对卒中后抑郁大鼠炎症反应影响及机制研究[D]. 太原:山西医科大学,2020.

[20] 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.

[21] WANG D,LI T,HAN X,et al. Xingnao Jieyu Decoction reduces neuroinflammation through the NF- κ B pathway to improve poststroke depression[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2021,2021:8629714.

[22] DU Y,RUAN J,ZHANG L,et al. Jieyu Anshen Granule, a Chinese herbal formulation, exerts effects on poststroke depression in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020,2020:7469068.

[23] 徐倩倩,钱旭东,孙凡,等. 西红花苷对缺血性脑卒中后抑郁大鼠炎症反应及 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2021,37(2):179-185.

[24] NAGY E E,FRIGY A,SZÁSZ J A,et al. Neuroinflammation and microglia/macrophage phenotype modulate the molecular background of post-stroke depression: a literature review [J]. *Exp Ther Med*,2020,20(3):2510-2523.

[25] ZHANG L,ZHANG L,SUI R. Ganoderic acid a-mediated modulation of microglial polarization is involved in depressive-like behaviors and neuroinflammation in a rat model of post-stroke depression [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*,2021,17:2671-2681.

[26] FAN Q,LIU Y,SHENG L,et al. Chaihu-Shugan-San inhibits neuroinflammation in the treatment of post-stroke depression through the JAK/STAT3-GSK3 β /PTEN/Akt pathway [J]. *Biomed Pharmacother*,2023,160:114385.

[27] 赵欣,姬孟艳,董强. 厚朴酚对脑卒中后抑郁小鼠神经炎症及 HPA 轴的影响[J]. *神经损伤与功能重建*,2020,15(11):645-647.

[28] 王华,袁霞红,刘羽,等. 百事乐加味方对卒中后抑郁大鼠小胶质细胞焦亡的影响[J]. *中国临床药理学杂志*,2023,39(13):1933-1937.

[29] 刘林,袁霞红,易亚乔,等. 百事乐加味方通过 P2X7R/NLRP3 调节卒中后抑郁脑-肠轴炎症反应的实验研究[J]. *时珍国医国药*,2022,33(5):1051-1055.

[30] 郑舒. 血府逐瘀胶囊对卒中后抑郁模型大鼠的防治作用及机制研究[D]. 天津:天津中医药大学,2023.

[31] 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.

[32] 欧艳芬,杨海荣,李雪斌,等. 白藜芦醇治疗脑卒中后抑郁的临床效果及与 IL-18、TNF- α 、hs-CRP 水平的相关性[J]. *中国老年学杂志*,2022,42(12):2941-2945.

[33] 王雪利,谢静红,蒋利魁. 甘麦大枣汤加味对脑卒中后抑郁患者认知功能、神经递质及炎症介质的影响[J]. *中医药信息*,2023,40(6):66-70.

[34] 王剑. 乌灵胶囊对脑卒中后抑郁患者血清 Hcy、神经细胞因子、单胺类递质代谢和炎症反应的影响[J]. *陕西中医*,2018,39(10):1357-1359.

(收稿日期:2024-09-28 修回日期:2024-12-28)
(编辑:管佩钰)