

· 脑卒中并发症 ·

急性缺血性脑卒中患者血清 NLRP3 及诱导型一氧化氮合酶水平与卒中后抑郁的关系

扫描二维码
查看更多

李月月, 王聪聪, 田小军, 苏洲, 郭双喜, 王玉梅

作者单位: 453100河南省新乡市, 新乡医学院第一附属医院神经内科

通信作者: 王玉梅, E-mail: yumei2628@126.com

【摘要】 **目的** 探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)水平与卒中后抑郁(PSD)的关系。**方法** 选取2022年8月—2023年8月新乡医学院第一附属医院神经内科收治的AIS患者,收集患者临床资料,随访1个月时采用汉密尔顿抑郁量表17项(HAMD-17)评估患者PSD发生情况,以HAMD-17评分 ≥ 8 分为发生PSD,将发生PSD的患者纳入PSD组,其余患者纳入非PSD组;PSD组患者根据HAMD-17评分进一步分为轻度抑郁(8分 \leq HAMD-17评分 < 17 分)和中-重度抑郁(HAMD-17评分 ≥ 17 分)。采用Pearson相关分析探讨PSD组患者血清NLRP3、iNOS水平及HAMD-17评分间的相关性;采用多因素Logistic回归分析探讨AIS患者发生PSD的影响因素;采用ROC曲线分析血清NLRP3、iNOS水平及二者联合对AIS患者发生PSD的预测价值。**结果** 本研究共纳入171例AIS患者,64例患者发生PSD,其中轻度抑郁34例、中-重度抑郁30例。PSD组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、LDL-C及血清NLRP3、iNOS水平高于非PSD组($P < 0.05$)。中-重度抑郁患者血清NLRP3、iNOS水平高于轻度抑郁患者($P < 0.05$)。Pearson相关分析结果显示,PSD组患者血清NLRP3、iNOS水平与HAMD-17评分呈正相关($P < 0.05$),血清NLRP3水平与血清iNOS水平呈正相关($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,NIHSS评分及血清NLRP3、iNOS水平是AIS患者发生PSD的独立影响因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清NLRP3、iNOS水平及二者联合预测AIS患者发生PSD的AUC分别为0.812、0.828、0.885。二者联合预测AIS患者发生PSD的AUC大于血清NLRP3、iNOS水平预测AIS患者发生PSD的AUC($P < 0.05$)。**结论** 血清NLRP3、iNOS水平是AIS患者发生PSD的独立影响因素,并且与PSD严重程度相关。血清NLRP3水平联合血清iNOS水平对AIS患者发生PSD具有一定预测价值。

【关键词】 缺血性卒中;卒中后抑郁;核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3;诱导型一氧化氮合酶**【中图分类号】** R 743.3 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.087

Relationship between Serum NLRP3, Inducible Nitric Oxide Synthase Levels and Post-Stroke Depression in Patients with Acute Ischemic Stroke

LI Yueyue, WANG Congcong, TIAN Xiaojun, SU Zhou, GUO Shuangxi, WANG Yumei

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China

Corresponding author: WANG Yumei, E-mail: yumei2628@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between serum nucleotide-bound oligomerized domain-like receptor protein 3 (NLRP3) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) levels and post-stroke depression (PSD) in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** Patients with AIS admitted to Department of Neurology in the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from August 2022 to August 2023 were selected. The clinical data of the patients were collected, and the occurrence of PSD was evaluated by Hamilton Depression Scale-17 (HAMD-17). HAMD-17 score ≥ 8 points was indicated the occurrence of PSD, the patients with PSD included in the PSD group, and the remaining patients were included in the non-PSD group. Patients in PSD group were further divided into mild depression (8 points \leq HAMD-17 score < 17 points) and moderate to severe depression (HAMD-17 score ≥ 17 points) according to HAMD-17 score. Pearson correlation analysis was used to explore the correlation between serum NLRP3, iNOS levels and HAMD-17 score in PSD group patients. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of PSD in patients with AIS. ROC curve was used to explore the predictive value of serum NLRP3 and iNOS levels and their combination for PSD in patients with AIS. **Results** A total of 171 AIS patients were enrolled, among whom 64 patients occurred PSD, including 34 patients with mild depression and 30 patients

with moderate to severe depression. The National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score, LDL-C and serum NLRP3 and iNOS levels in the PSD group were higher than those in the non-PSD group ($P < 0.05$). The serum NLRP3 and iNOS levels in the patients with mild depression were higher than those in the patients with moderate to severe depression ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum NLRP3 and iNOS levels were positively correlated with HAMD-17 score in PSD group patients ($P < 0.05$), the serum NLRP3 level was positively correlated with serum iNOS level in PSD group patients ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that NIHSS score, serum NLRP3 and iNOS levels were independent influencing factors of PSD in patients with AIS ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of serum NLRP3 and iNOS levels and their combination in predicting PSD in patients with AIS was 0.812, 0.828 and 0.885, respectively. The AUC of their combination in predicting PSD in patients with AIS was greater than the AUC of serum NLRP3 and iNOS levels in predicting PSD in patients with AIS ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum NLRP3 and iNOS levels were independent influencing factors of PSD in patients with AIS, and are correlated with the severity of PSD. Serum NLRP3 level combined with serum iNOS level has a certain predictive value on PSD in patients with AIS.

【 Key words 】 Ischemic stroke; Post-stroke depression; Nucleotide-bound oligomerized domain-like receptor protein 3; Inducible nitric oxide synthase

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 占所有脑卒中的60%~80%, 其发病率近年来明显增加, 具有高死亡率、高致残率和高复发率的特点^[1]。AIS常伴随一系列并发症, 其中卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD) 是AIS后常见的并发症之一, 其发病率在2年内为11%~41%^[2], PSD患者更容易出现认知障碍、自杀倾向和长期残疾, 最终导致生活质量降低甚至死亡^[3]。因此, 寻找早期筛查PSD的血清学标志物, 对于减少PSD发生具有重要意义。

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3 (nucleotide-bound oligomerized domain-like receptor protein 3, NLRP3) 是一种细胞质蛋白, 可参与炎症小体的功能, 在炎症反应和免疫应答的发生和发展中发挥着重要作用^[4]。当机体受到应激刺激时, NLRP3通过病原体相关分子模式和损伤相关分子模式激活、组装, 并诱导IL-1 β 和IL-18的释放, 从而诱导炎症反应的发生^[5]。有研究表明, NLRP3可能是连接免疫与压力应激的关键因素, 其在神经炎症反应与抑郁症相关的研究中成为热点^[6]。诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 作为一氧化氮合酶 (nitric oxide synthases, NOS) 的三种亚型之一, 可合成一氧化氮 (nitric oxide, NO), 而NO作为一种信号分子, 在正常条件下可以调节行为、认知和情绪过程。iNOS主要参与炎症条件下NO的合成, 与精神疾病相关^[7]。但目前很少有研究分析NLRP3、iNOS与PSD的关系。本研究的主要目的是探讨AIS患者血清NLRP3、iNOS水平与PSD的关系, 以期对PSD研究提供一定参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2022年8月—2023年8月新乡医学院第一附属医院神经内科收治的AIS患者。纳入标准: (1) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[8]中AIS的诊断标准; (2) 发病72 h内入院; (3) 首次发病; (4) 年龄30~80岁; (5) 未接受溶栓治疗及血管内治疗。排除标准: (1) 合并严重构音障碍或失语, 无法配合相关量表评估者; (2) 有精神疾病史, 如抑郁症者; (3) 既往服用可导致抑郁症的药物者; (4) 既往有帕金森病及阿尔茨海默病者; (5) 合并严重的

心、肺、肝、肾功能不全或恶性肿瘤者。本研究经新乡医学院第一附属医院伦理委员会批准 (批准号: 2021038)。

1.2 资料收集

收集患者的临床资料, 包括性别、年龄、文化水平、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、冠心病史及入院时美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分、TC、TG、HDL-C、LDL-C、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、血清NLRP3水平、血清iNOS水平。血清NLRP3、iNOS水平采用酶联免疫吸附试验进行测定, 其中NLRP3检测试剂盒购自科鹿 (武汉) 生物科技有限公司、iNOS检测试剂盒购自华美生物工程有限公司。

1.3 PSD的诊断标准及抑郁程度评定

随访1个月时采用汉密尔顿抑郁量表17项 (Hamilton Depression Scale-17, HAMD-17) 评估患者PSD发生情况, 以HAMD-17评分 ≥ 8 分为发生PSD, 将发生PSD的患者纳入PSD组, 其余患者纳入非PSD组; PSD组患者根据HAMD-17评分进一步分为轻度抑郁 (8分 \leq HAMD-17评分 < 17 分) 和中-重度抑郁 (HAMD-17评分 ≥ 17 分)^[9]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行数据处理。计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用成组 t 检验; 计量资料不符合正态分布以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用Mann-Whitney U 检验; 采用Pearson相关分析探讨PSD组患者血清NLRP3、iNOS水平及HAMD-17评分间的相关性; 采用多因素Logistic回归分析探讨AIS患者发生PSD的影响因素; 采用ROC曲线分析血清NLRP3、iNOS水平及二者联合对AIS患者发生PSD的预测价值, AUC比较采用 Z 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PSD组与非PSD组患者临床资料比较

本研究共纳入171例AIS患者, 64例患者发生PSD, 其中轻度抑郁34例、中-重度抑郁30例。两组患者性别、年龄、文化水平、有吸烟史者占比、有饮酒史者占比、有高血压史者占比、有糖尿病史者占比、有冠心病史者占比、TC、TG、

HDL-C、FBG比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) ; PSD组患者NIHSS评分、LDL-C及血清NLRP3、iNOS水平高于非PSD组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$) , 见表1。

表1 两组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

项目	PSD组 (n=64)	非PSD组 (n=107)	检验统计量值	P值
性别 (男/女)	38/26	71/36	0.844 ^a	0.358
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.4 ± 11.1	59.7 ± 9.1	0.157 ^b	0.876
文化水平 [n (%)]			0.848 ^a	0.657
文盲	5 (7.8)	5 (4.7)		
小学及初中	42 (65.6)	74 (69.2)		
高中及以上	17 (26.6)	28 (26.2)		
吸烟史 [n (%)]	19 (29.7)	44 (41.1)	2.250 ^a	0.134
饮酒史 [n (%)]	15 (23.4)	25 (23.4)	0.000 ^a	0.091
高血压史 [n (%)]	37 (57.8)	61 (57.0)	0.011 ^a	0.918
糖尿病史 [n (%)]	16 (25.0)	26 (24.3)	0.011 ^a	0.918
冠心病史 [n (%)]	5 (7.8)	9 (8.4)	0.019 ^a	0.890
NIHSS评分 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 分]	4 (1, 8)	2 (0, 3)	-4.697 ^c	<0.001
TC [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	4.55 (4.01, 5.13)	4.24 (3.55, 5.20)	-1.176 ^c	0.240
TG [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	1.30 (1.02, 1.80)	1.35 (0.91, 1.91)	-0.407 ^c	0.684
HDL-C [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	1.10 (0.89, 1.24)	1.02 (0.88, 1.26)	-0.635 ^c	0.525
LDL-C [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	2.81 (2.31, 3.26)	2.51 (1.98, 3.09)	-2.003 ^c	0.045
FBG [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	5.6 (5.0, 7.0)	5.2 (4.8, 6.1)	-1.770 ^c	0.077
NLRP3 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	503.8 ± 129.9	365.7 ± 89.4	7.505 ^b	<0.001
iNOS ($\bar{x} \pm s$, U/ml)	20.5 ± 6.1	13.7 ± 3.6	8.101 ^b	<0.001

注: PSD=卒中后抑郁, NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表, FBG=空腹血糖, NLRP3=核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3, iNOS=诱导型一氧化氮合酶; ^a表示 χ^2 值, ^b表示t值, ^c表示Z值。

2.2 轻度抑郁与中-重度抑郁患者血清NLRP3、iNOS水平比较

中-重度抑郁患者血清NLRP3、iNOS水平高于轻度抑郁患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$) , 见表2。

2.3 PSD组患者血清NLRP3、iNOS水平及HAMD-17评分间的相关性分析

Pearson相关分析结果显示, PSD组患者血清NLRP3、iNOS水平与HAMD-17评分呈正相关 ($r=0.488$, $P<0.001$; $r=0.640$, $P<0.001$) , 血清NLRP3水平与血清iNOS水平呈正相关 ($r=0.323$, $P=0.009$) 。

2.4 AIS患者发生PSD影响因素的多因素Logistic回归分析

以AIS患者是否发生PSD作为因变量 (赋值: 否=0, 是=1) , 以表1中差异有统计学意义的项目 (NIHSS评分、LDL-C及血清NLRP3、iNOS水平) 为自变量 (均为实测值) , 进行多因素Logistic回归分析, 结果显示, NIHSS评分及血清NLRP3、iNOS水平是AIS患者发生PSD的独立影响因素 ($P<0.05$) , 见表3。

表2 轻度抑郁与中-重度抑郁患者血清NLRP3、iNOS水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum NLRP3 and iNOS levels between patients with mild depression and moderate to severe depression

抑郁程度	例数	NLRP3 (ng/L)	iNOS (U/ml)
轻度抑郁	34	466.0 ± 141.6	17.6 ± 4.3
中-重度抑郁	30	546.5 ± 101.4	23.8 ± 6.3
t值		2.584	4.514
P值		0.012	<0.001

表3 AIS患者发生PSD影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of PSD in patients with AIS

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
NIHSS评分	0.228	0.074	9.615	0.002	1.256	1.088 - 1.451
LDL-C	0.424	0.295	2.064	0.151	1.528	0.857 - 2.725
血清NLRP3水平	0.185	0.048	14.866	<0.001	1.204	1.095 - 1.323
血清iNOS水平	0.264	0.062	18.273	<0.001	1.303	1.154 - 1.470

2.5 血清NLRP3、iNOS水平及二者联合对AIS患者发生PSD的预测价值

ROC曲线分析结果显示, 血清NLRP3、iNOS水平及二者联合预测AIS患者发生PSD的AUC分别为0.812、0.828、0.885, 见表4、图1。二者联合预测AIS患者发生PSD的AUC大于血清NLRP3、iNOS水平预测AIS患者发生PSD的AUC ($Z=2.776$, $P=0.006$; $Z=2.382$, $P=0.017$) 。

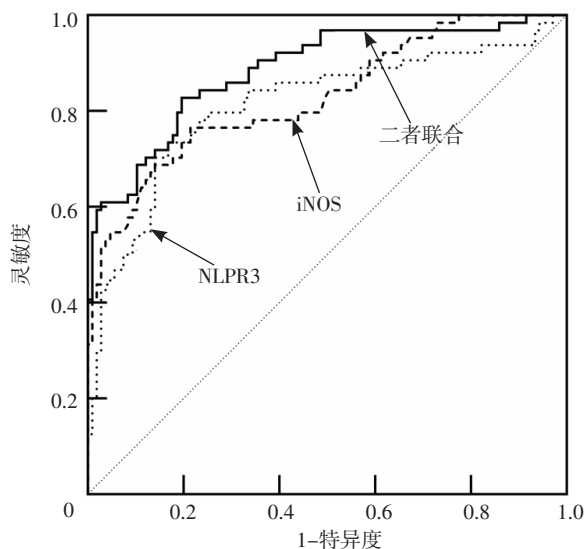
表4 血清NLRP3、iNOS水平及二者联合对AIS患者发生PSD的预测价值

Table 4 Predictive value of serum NLRP3 and iNOS levels and their combination for PSD in patients with AIS

指标	AUC	95%CI	最佳截断值	P值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
NLRP3	0.812	0.740 ~ 0.885	450.1 ng/L	<0.001	73.4	83.2	0.566
iNOS	0.828	0.762 ~ 0.894	16.3 U/ml	<0.001	76.6	78.5	0.551
二者联合	0.885	0.831 ~ 0.938		<0.001	75.0	82.2	0.572

3 讨论

PSD指发生于脑卒中后, 表现为一系列抑郁症状和相应躯体症状的综合征, 目前其病理机制尚不清楚^[10]。目前认为, 多种因素参与PSD的发生, 包括遗传因素、生物学因素、心理及社会因素等, 其中生物学因素是目前研究最广泛的领域^[11]。大量证据表明, 下丘脑-垂体-肾上腺轴功能障碍、神经递质改变、神经炎症反应机制、神经营养机制等共同促进了PSD的发展^[2, 12-13], 其中神经炎症反应机制是目前PSD的研究热点, 神经炎症反应在PSD的发展中起着核心作用^[14]。脑卒中发生后, 小胶质细胞被激活, 导致促炎因子大量释放, 这些促炎因子可破坏血脑屏障, 进一步加重神经炎症反应, 从而加重脑组织损伤^[15]。严重的神经炎症反应还可影响损伤神经元的修复, 导致继发性脑损伤的出现^[16]。同时, 脑卒中后神经元的破坏可导致5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素等神经递质生物活性降低及合成减少, 最终导致PSD



注: NLRP3=核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3, iNOS=诱导型一氧化氮合酶。

图1 血清NLRP3、iNOS水平及二者联合预测AIS患者发生PSD的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of serum NLRP3 and iNOS levels and their combination in predicting PSD in patients with AIS

的发生^[17]。

NLRP3是天然免疫系统的重要组成部分,其存在于神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞中^[18]。有研究表明,NLRP3可引起中枢神经系统进入促炎状态^[19],导致抑郁症和认知、行为的改变^[20]。多个动物模型研究表明,降低PSD模型小鼠中NLRP3的表达水平可以抑制炎症反应,减轻神经损伤^[21-23]。本研究结果显示,PSD组患者血清NLRP3水平高于非PSD组,PSD组患者血清NLRP3水平与HAMD-17评分呈正相关,提示血清NLRP3水平可能与PSD及其病情严重程度相关。推测可能的机制为,在AIS的早期阶段,受损伤的脑组织可刺激小胶质细胞激活,NLRP3可促进活化的小胶质细胞分泌IL-1 β 和IL-18^[24],两者可通过免疫调节及促炎反应参与PSD的发生发展^[25]。

生理状态下iNOS几乎不表达,当出现神经系统损伤或炎症反应时,iNOS可被诱导表达,且不受细胞内钙离子浓度的影响,一经表达会产生大量NO^[26]。研究表明,iNOS可以通过神经炎症信号通路诱导抑郁症的发生和发展^[27]。此外,LU等^[28]研究证实,iNOS在抑郁症患者中的表达增加,而抑制iNOS的表达及NO的产生可明显改善抑郁症状。本研究结果显示,PSD组患者血清iNOS水平高于非PSD组,PSD组患者血清iNOS水平与HAMD-17评分呈正相关,提示血清iNOS水平可能与PSD及其病情严重程度相关。AIS发生时,iNOS在活性氧和活性氮的作用下产生NO,而NO水平升高会刺激谷氨酸的释放,引起神经兴奋性毒性和神经精神症状,使PSD的发生风险增高;同时,NO的生成会抑制脑组织内5-羟色胺和去甲肾上腺素神经元的表达,而5-羟色胺减少可影响黑质纹状体多巴胺能神经元的稳定性,进而导致PSD的发生^[29]。

本研究结果显示,PSD组患者血清NLRP3水平与血清iNOS水平呈正相关,提示二者可能协调促进PSD的病情进

展。LIVELY等^[30]研究证实,NLRP3被激活后可刺激炎症因子和趋化因子的分泌,同时诱导NOS等炎症递质的释放。同时,NLRP3的激活还可刺激半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶1的活性,导致促炎细胞因子IL-1 β 的成熟和释放^[5]。而IL-1 β 可诱导iNOS的表达^[31],iNOS可产生大量NO,NO升高可能会通过刺激谷氨酸的释放及抑制脑组织内5-羟色胺和去甲肾上腺素神经元的表达等途径共同协调促进PSD的发生,然而,NLRP3及iNOS具体通过何种机制共同影响PSD的进程,仍需进一步的基础和临床研究探讨。

本研究结果显示,AIS患者发生PSD除了受血清NLRP3、iNOS水平影响外,NIHSS评分是AIS患者发生PSD的独立影响因素,这与既往研究结果一致^[32]。本研究推测,NIHSS评分及血清NLRP3、iNOS水平可能在某一共同机制中参与PSD的发生发展,但其具体机制尚不知晓,仍需后续研究进一步深入挖掘。此外,本研究结果显示,血清NLRP3、iNOS水平预测AIS患者发生PSD的AUC分别为0.812、0.828,二者联合预测AIS患者发生PSD的AUC为0.885,表明血清NLRP3水平联合血清iNOS水平对AIS患者发生PSD具有一定预测价值。虽然血清NLRP3、iNOS水平尚不能作为PSD的临床诊断指标,但其对PSD的早期识别具有一定参考价值。

4 结论

综上所述,血清NLRP3、iNOS水平是AIS患者发生PSD的独立影响因素,并且与PSD严重程度相关。血清NLRP3水平联合血清iNOS水平对AIS患者发生PSD具有一定预测价值。本研究尚有不足之处,本研究为单中心研究,且纳入样本量较小,未来仍需扩大样本量并开展多中心研究,从PSD的致病机制角度深入探讨血清NLRP3、iNOS水平如何共同影响PSD进展,为PSD的早期诊断和干预提供新思路。

作者贡献:李月月进行文章的构思与设计,数据的收集整理,统计学处理,论文撰写及修订;王玉梅进行研究的实施与可行性分析,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理;王聪聪、田小军、苏洲、郭双喜进行文章的构思与设计及论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] WU S M, WU B, LIU M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (4): 394-405. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30500-3.
- [2] GUO J L, WANG J J, SUN W, et al. The advances of post-stroke depression: 2021 update [J]. *J Neurol*, 2022, 269 (3): 1236-1249. DOI: 10.1007/s00415-021-10597-4.
- [3] 黄小妹, 胡填, 叶玉焯, 等. 系统性炎症反应指数与卒中后抑郁的关系: 基于倾向评分匹配及逆概率处理加权法 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31 (6): 38-44. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.161.
- [4] XU J, NÚÑEZ G. The NLRP3 inflammasome: activation and regulation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2023, 48 (4): 331-344. DOI: 10.1016/j.tibs.2022.10.002.
- [5] FRANCHI L, EIGENBRODT T, MUÑOZ-PLANILLO R, et al. The

- inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10 (3): 241-247. DOI: 10.1038/ni.1703.
- [6] YAO H, ZHANG D L, YU H, et al. Gut microbiota regulates chronic ethanol exposure-induced depressive-like behavior through hippocampal NLRP3-mediated neuroinflammation [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28 (2): 919-930. DOI: 10.1038/s41380-022-01841-y.
- [7] ZHANG J, SNYDER S H. Nitric oxide in the nervous system [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1995, 35: 213-233. DOI: 10.1146/annurev.pa.35.040195.001241.
- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51 (9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [9] 王少石, 周新雨, 朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识 [J]. *中国卒中杂志*, 2016, 11 (8): 685-693. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.08.015.
- [10] 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. DOI: 10.3390/ijms232315114.
- [11] SUN S, LI Z F, XIAO Q H, et al. An updated review on prediction and preventive treatment of post-stroke depression [J]. *Expert Rev Neurother*, 2023, 23 (8): 721-739. DOI: 10.1080/14737175.2023.2234081.
- [12] SARKAR A, SARMAH D, DATTA A, et al. Post-stroke depression: chaos to exposition [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 168: 74-88. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.12.012.
- [13] 柯绪芬, 张晗. 脑梗死患者卒中后抑郁风险预测列线图模型的建立与验证 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29 (8): 34-40. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.180.
- [14] CHEN H S, LIU F, SUN D R, et al. The potential risk factors of early-onset post-stroke depression from immuno-inflammatory perspective [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1000631. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1000631.
- [15] ZHANG W, TIAN T, GONG S X, et al. Microglia-associated neuroinflammation is a potential therapeutic target for ischemic stroke [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16 (1): 6-11. DOI: 10.4103/1673-5374.286954.
- [16] HEINZ R, BRANDENBURG S, NIEMINEN-KELHÄ M, et al. Microglia as target for anti-inflammatory approaches to prevent secondary brain injury after subarachnoid hemorrhage (SAH) [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18 (1): 36. DOI: 10.1186/s12974-021-02085-3.
- [17] 李亚侃, 鞠军亮. 脑卒中后抑郁患者炎症标志物的研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27 (12): 2333-2337. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.12.009.
- [18] ISING C, VENEGAS C, ZHANG S S, et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology [J]. *Nature*, 2019, 575 (7784): 669-673. DOI: 10.1038/s41586-019-1769-z.
- [19] MILLER A H. Depression and immunity: a role for T cells? [J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24 (1): 1-8. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.09.009.
- [20] ALEXOPOULOS G S, MORIMOTO S S. The inflammation hypothesis in geriatric depression [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26 (11): 1109-1118. DOI: 10.1002/gps.2672.
- [21] LI C Q, XU X Y, WANG Z W, et al. Exercise ameliorates post-stroke depression by inhibiting PTEN elevation-mediated upregulation of TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling in mice [J]. *Brain Res*, 2020, 1736: 146777. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.146777.
- [22] ZHOU L, ZHANG J J, HAN X, et al. CysLT2R antagonist HAMI 3379 ameliorates post-stroke depression through NLRP3 inflammasome/pyroptosis pathway in gerbils [J]. *Brain Sci*, 2022, 12 (8): 976. DOI: 10.3390/brainsci12080976.
- [23] LI Z F, XU H X, 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. DOI: 10.1111/cns.13732.
- [24] HANAMSAGAR R, TORRES V, KIELIAN T. Inflammasome activation and IL-1 β /IL-18 processing are influenced by distinct pathways in microglia [J]. *J Neurochem*, 2011, 119 (4): 736-748. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07481.x.
- [25] CRAFT T K S, DEVRIES A C. Role of IL-1 in poststroke depressive-like behavior in mice [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60 (8): 812-818. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.03.011.
- [26] CINELLI M A, DO H T, MILEY G P, et al. Inducible nitric oxide synthase: regulation, structure, and inhibition [J]. *Med Res Rev*, 2020, 40 (1): 158-189. DOI: 10.1002/med.21599.
- [27] GAŁECKI P, TALAROWSKA M. Inflammatory theory of depression [J]. *Psychiatr Pol*, 2018, 52 (3): 437-447. DOI: 10.12740/PP/76863.
- [28] LU D Y, LEUNG Y M, SU K P. Interferon- α induces nitric oxide synthase expression and haem oxygenase-1 down-regulation in microglia: implications of cellular mechanism of IFN- α -induced depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16 (2): 433-444. DOI: 10.1017/S1461145712000338.
- [29] SON H, JUNG S, SHIN J H, et al. Anti-stress and anti-depressive effects of spinach extracts on a chronic stress-induced depression mouse model through lowering blood corticosterone and increasing brain glutamate and glutamine levels [J]. *J Clin Med*, 2018, 7 (11): 406. DOI: 10.3390/jcm7110406.
- [30] LIVELY S, SCHLICHTER L C. Microglia responses to pro-inflammatory stimuli (LPS, IFN γ + TNF α) and reprogramming by resolving cytokines (IL-4, IL-10) [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 215. DOI: 10.3389/fncel.2018.00215.
- [31] BURKE S J, UPDEGRAFF B L, BELLICH R M, et al. Regulation of iNOS gene transcription by IL-1 β and IFN- γ requires a coactivator exchange mechanism [J]. *Mol Endocrinol*, 2013, 27 (10): 1724-1742. DOI: 10.1210/me.2013-1159.
- [32] ZHOU H X, WANG C L, WANG W, et al. Lesion location and serum levels of homocysteine are associated with early-onset post-stroke depression in acute ischemic stroke [J]. *Brain Behav*, 2023, 13 (10): e3210. DOI: 10.1002/brb3.3210.

(收稿日期: 2024-01-24; 修回日期: 2024-03-07)

(本文编辑: 陈素芳)