

SACS 基因突变与 Charlevoix-Saguenay 型痉挛性共济失调发病机制的研究进展

唐洁, 丁曼 综述 卢祖能 审校

武汉大学人民医院神经内科, 湖北省武汉市 430060

摘要:常染色体隐性遗传性痉挛性共济失调 Charlevoix-Saguenay 型 (ARSACS) 是一种早发性遗传性神经退行性病变。目前研究表明, 其致病基因是 SACS 基因, 通过敲除 SACS 基因已克隆出 *Sacs*^{-/-} 小鼠模型。本文主要论述了 SACS 基因突变与 ARSACS 发病机制的研究进展, 主要包括以下几个方面: SACS 基因突变导致 Sacsin 蛋白的结构功能改变、分子伴侣系统异常、泛素蛋白酶系统异常、溶酶体自噬通路异常, 线粒体结构改变, 细胞骨架的改变及浦肯野细胞丢失等。

关键词: Charlevoix-Saguenay 型痉挛性共济失调; SACS 基因突变; Sacsin 蛋白; 发病机制

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.03.020

常染色体隐性遗传性痉挛性共济失调 Charlevoix-Saguenay 型 (autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay, ARSACS) 是由于 SACS 基因突变致其编码的 saccin 蛋白功能缺失引起的一种早发性神经变性疾病。1978 年, Bouchard 等^[1] 最早发现并报道。由于下一代测序技术的发展, 已有 200 多种 SACS 基因突变类型被报道, ARSACS 成为世界上第二常见的常染色体隐性遗传性共济失调^[2, 3]。

加拿大魁北克省 Charlevoix-Saguenay 地区的患者常具有典型的临床三联征即进行性小脑共济失调、双下肢痉挛和周围神经病^[1]。临床查体发现患者具有痉挛性共济失调步态、四肢远端肌肉萎缩、巴宾斯基征阳性、踝反射减弱或消失^[4]。磁共振成像显示小脑蚓部前小叶、颈段脊髓、小脑皮质和胼胝体萎缩, 脑桥出现双侧对称的条纹状低信号, 眼底视网膜神经纤维层增厚等特征性变化^[3, 5]。神经电生理检查表现为退行性轴突脱髓鞘周围神经病变。

ARSACS 具有明显的临床异质性, 可能原因是 SACS 基因不同的突变位点和类型造成的。非魁北克地区报道的 ARSACS 常具有起病年龄延迟、无明显的双下肢痉挛、视网膜髓鞘增生、认知智力障碍、精神行为异常及癫痫等临床特点^[3, 6, 7]。目前治疗以对症支持治疗为主, 尚无有效的靶向药。探索发病机制可以寻找新的治疗靶标, 故本文就有关

ARSACS 的发病机制相关研究进展进行综述。

1 发病机制

1.1 SACS 基因

ARSACS 是一种由 SACS 基因突变导致的常染色体隐性遗传病。Engert 等通过基因表达序列标签 (expressed sequence tag, EST) 技术进行 SACS 基因克隆, 发现很多 EST 克隆的片段来于一个大于 8 kb 的单个大的开放阅读框 (open reading frame, ORF)。结合分子测序技术, 确定了这个 ORF 是一个横跨 12.8 kb 且编码了 3 892 个氨基酸的巨大外显子^[8-10]。随后在这个巨大外显子的上游发现了 8 个新的外显子, 编码 SACS 基因的外显子的总数达到了 9 个^[11]。SACS 基因定位于染色体 13q 12.12 区^[8, 9]。ARSACS 患者目前发现基因突变类型有移码突变、无义突变、错义突变等, 纯合或复合杂合突变时可致病^[8, 12]。在敲除 SACS 基因建立的 *Sacs*^{-/-} 小鼠模型中, *Sacs*^{-/-} 小鼠出现步态异常、进行性共济失调、小脑萎缩、浦肯野细胞丢失等表型, 和临床患者的表型相似^[13]。

1.2 Sacsin 蛋白结构

Sacsin 蛋白是一个由 4 579 个氨基酸组成, 分子量为 520 kDa 的多结构域细胞质蛋白^[14]。Sacsin 蛋白是一种多功能蛋白, 具有蛋白伴侣作用^[15]、泛素-蛋白酶体作用^[16]、线粒体相互作用^[17]。在 N 端, 泛素样结构 (ubiquitin-like, UBL) 可以与 26S 蛋

收稿日期: 2018-12-12; 修回日期: 2019-03-14

作者简介: 唐洁 (1994-), 女, 研究生在读, 主要从事神经退行性疾病的研究。

通信作者: 卢祖能 (1964-), 男, 医学博士, 教授, 主任医师, 主要从事周围神经病及肌肉疾病相关研究。E-mail: lzn196480@126.com。

白酶体相互作用并介导蛋白质降解^[16]。Sacsin 内部有三个大的内部重复结构域 (sacsin internal repeats, SIRPT), 每个重复区域被子重复 Sr1、Sr2、Sr3 和 SrX 分隔开, 第二次重复不包括 SrX, 使 SIRPT2 小于 SIRPT1 和 SIRPT3^[18]。在 C 端有 DanJ 结构域和 HEPN (higher eukaryotes and prokaryotes nucleotide-binding, HEPN) 结构域^[13, 16]。见图 1。

Sacsin 蛋白在大脑皮质细胞、小脑颗粒细胞层和海马细胞等多种类型细胞均有表达, 在成纤维细

胞、骨骼肌细胞和浦肯野细胞中高表达, 在胰腺组织中低水平表达。SH-SY5Y 神经母细胞瘤细胞中 Sacsin 蛋白的亚细胞定位于细胞质^[8, 16, 17]。Sacsin 蛋白的反应底物是神经变性疾病 Angelman 综合征的基因产物 E3 泛素连接酶 Ube3A^[19]。我们对 sacsine 蛋白的结构了解只接近 25%, 下一步需要研究 sacsine 蛋白的多个结构域的相互作用, 探究 sacsine 蛋白未知的功能, 对 ARSACS 的发病机制可能会有新的突破^[13]。

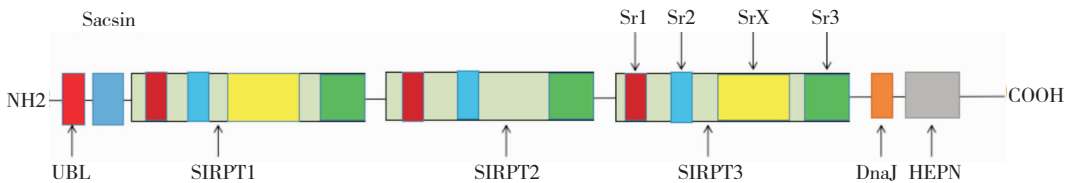


图 1 Sacsin 蛋白的结构模式图

1.3 分子伴侣系统

Sacsin 蛋白纯化的片段中, UBL、SIRPT1、SIRPT2 的连接处具有 ATP 酶和分子伴侣活性^[20]。在每一个 SIRPT 结构域中, Sr1 域具有 ATP 酶活性, Sr1 的前半部分具有 Hsp90 的核苷酸结合域 (nucleotide-binding domain, NBD) 的序列同源性, Hsp90 参与 ATP 结合和水解的残基都保存在 Sr1 区域^[18]。目前已知的 sacsine 蛋白的结构域中, Sr1 结构域出现错义突变的位点最多, 如 D168Y^[21]、T201K^[2]、R272H^[18]、L308F^[22], 这突出了 Sr1 结构域的重要性^[18]。DanJ 结构域功能类似于细菌体分子伴侣 Hsp40, 在细胞合成期间和应激期间保护蛋白质避免不可逆聚集。DanJ 结构域可以与 Hsp70 识别连接, 而 Hsp70 可以通过突变蛋白引起细胞反应, 调节其他共济失调蛋白的活性, 是神经退行性变性疾病的重要组成部分^[16]。HEPN 的高分辨率晶体结构显示, HEPN 可以与 GTP 结合, 介导 Sacsin 蛋白形成一个稳定的二聚体^[23]。HEPN 结构域也可以通过静电与磷酸基相互作用介导与核苷酸结合, 与核苷酸和核苷酸类似物具有高亲和性, 并且更倾向于与磷酸化的核苷酸结合^[24]。研究表明, 分子伴侣对 ataxin-1 的聚谷氨酰胺的毒性有保护作用。当使用 siRNA 沉默表达 Sacsin 蛋白时, 脊髓小脑的 ataxin-1 型的 ataxin-1^[Q82] 突变蛋白毒性增强, 而含有正常数量的谷氨酰胺残留物的 ataxin-1^[Q30] 蛋白则没有毒性^[16]。热休克蛋白表达增加可以减少神经中

间纤维聚集成束, 表明内源性分子伴侣系统可以在一定程度上弥补 Sacsin 功能的缺失^[25]。

1.4 泛素 - 蛋白酶体系统

ARSACS 的发病机制可能涉及多个通路, 且每个通路可能有交叉重叠的部分。例如, SACS 基因编码的 sacsine 蛋白, 可以通过分子伴侣的相互作用共同影响正常蛋白质的稳态^[16], 其中 UBL 结构域可以与 26S 蛋白酶体相互作用并介导蛋白质降解^[16]。在泛素 - 蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 系统中, 许多蛋白质与共济失调有关, 如 ataxin-3, 具有与泛素反应的模体结构, 并发挥去泛素化酶的作用^[26]。分子伴侣 HSP70 可以通过与 UPS 的共同作用, 调节 ataxin-1 蛋白的降解程度, 其作用机制辅助伴侣蛋白 (C-terminus of Hsc70-interacting protein, CHIP) 可以调节 HSP70 分子伴侣活性并作为泛素连接酶, 帮助 HSP70 定位于 UPS^[27]。

1.5 自噬溶酶体通路

在 ARSACS 患者的成纤维细胞中, 泛素化蛋白和自噬溶酶体通路 (autophagy-lysosome pathway) 蛋白的 Lamp2 和 p62 定位在波形蛋白堆积的区域。泛素化蛋白的含量总体上没有增加, 表明 UPS 没有受损。自噬溶酶体通路蛋白中 p62 的水平降低, Lamp2 水平升高; 在饥饿的条件下, ARSACS 患者的成纤维细胞中的自噬通量增加。表明自噬溶酶体通路发生了改变^[15]。在 ARSACS 患者的成纤

维细胞中,部分细胞在微管组织中心(microtubule organizing centre, MTOC)出现中间丝聚集成束并折叠成笼状结构。当溶酶体自噬清除机制受损时,错误折叠的蛋白会避开自噬溶酶体的清除机制逆行运输到 MTOC 积累形成聚集体^[25]。同时,Sacsin 蛋白功能的缺失会影响中间丝的组织结构,进而影响其他细胞器在细胞中的空间分布,导致蛋白质系统稳态受损,影响自噬的正常功能^[15]。

1.6 线粒体的改变

Sacsin 蛋白功能的缺失影响线粒体的正常生理功能^[17, 28],在氧化磷酸化和氧化应激功能受损的共同作用下改变线粒体的形态、动力学和分布^[17, 29, 30]。在敲低 saccsin 蛋白的 KO 小鼠模型中,缺乏 saccsin 蛋白的神经元中出现非磷酸化的神经丝(non-phosphorylated neurofilament, npNFH)异常聚集成束,可能会破坏线粒体的正常转运^[28]。ARSACS 患者的成纤维细胞中和 KO 小鼠培养的神经元中,均发现线粒体膜电位降低、线粒体体积变大、线粒体定位异常等现象^[17]。Sacs^{-/-}小鼠模型中,发现线粒体活力显著降低,表明神经元细胞骨架的改变和线粒体动力学缺陷是 ARSACS 的病理基础^[28]。Sacsin 结构功能异常会引起线粒体融合分裂异常,导致线粒体数量减少、形态异常和功能受损^[31]。在免疫共沉淀实验中,发现 Sacsin 蛋白与裂变因子动态相关蛋白 1(dynamin-related protein 1, Drp1)具有相互作用,Drp1 是线粒体正常分裂所必需的小 GTP 酶,它可以被招募到分裂点用来调节分裂^[17]。神经元中 saccsin 水平降低,会使线粒体膜中招募或保留 Drp1 的能力受到损害,造成线粒体功能受损^[29]。线粒体功能障碍可以导致视网膜节细胞轴质运输功能受损,神经纤维密度增加,患者眼底会出现特征性病理改变如视网膜神经纤维层增厚、神经纤维围绕视盘呈放射状排列、视盘边界不清等^[32, 33]。可以通过线粒体网络结构异常作为一种特征性生物标记物用于诊断,为 ARSACS 提出新的诊断标准,提高诊断的准确性^[34]。

1.7 细胞骨架的改变

当 saccsin 发生功能缺陷时,神经元的神经丝出现网络结构异常,在核周和树突区出现神经丝的累积和捆绑成束,形成笼状外观,导致线粒体和其他细胞器被推挤到波形蛋白堆积的边缘区^[15]。Sacs^{-/-}小鼠出生第 14 天时,在脊髓运动神经元和背根神经节的树突区域,发现神经丝的异常聚集成非磷酸

化的神经丝束,神经丝被证实含有低磷酸化的神经丝重链蛋白。在 ARSACS 患者的神经元中可以观察到类似的神经丝聚集成束的异常累积的现象^[28]。Sacsin 蛋白功能的缺失引起细胞骨架和线粒体形态、功能和分布异常。细胞骨架的形态异常则进一步影响线粒体的动力学功能。

1.8 浦肯野细胞的缺失

浦肯野细胞是小脑皮质微电路的主要输出神经元,是小脑功能的关键,Sacs^{-/-}小鼠发病时出现浦肯野细胞的突触兴奋性和放电频率降低。Sacs^{-/-}小鼠在出生后 20 天时,就可以观察轻度的放电缺陷,但是无相应的共济失调表现。这表明只有当小脑电生理功能障碍到达一定的临界水平时,才会出现小脑相关的运动协调障碍。在 Sacs^{-/-}小鼠出生后 40 天时,小脑深部核的浦肯野细胞斑点数目减少^[36]。ARSACS 患者脑成像和尸检结果都证实患者小脑蚓部萎缩,伴有浦肯野细胞丢失^[37]。在 Sacs^{-/-}小鼠模型中,在小脑前小叶可以观察到放电的变化,而后期这些小叶的浦肯野细胞出现丢失死亡,但是在小脑后小叶中观察不到这种现象。可以推测,在小脑的电回路中,浦肯野细胞的突触兴奋性输入和输出的改变与小脑前小叶和小叶的结构差异也有一定的关系^[36]。小脑皮质中的浦肯野细胞可以根据是否表达 Zebrin(II)蛋白区分成 Zebrin(II)阳性细胞(Z⁺)和 Zebrin(II)阴性细胞(Z⁻)。在小脑前叶(I-V),Zebrin(II)阴性浦肯野细胞居多,而 Zebrin(II)阳性浦肯野细胞则在小脑后叶(IX-X)居多,这种分布模式决定了浦肯野细胞的兴奋性^[38]。

2 结语及展望

ARSACS 从发现至今已过去 40 年了,从最开始的病例报道、临床表现的研究,到小鼠建模成功以及发病分子机制的探索。目前发病机制尚未明确,临床上尚无有效的靶向治疗。但是我们期待着,随着研究的深入,会寻找到新的治疗靶点,可以为 ARSACS 患者提供治疗的契机,也能为其他遗传病提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] Bouchard JP, Barbeau A, Bouchard R, et al. Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay [J]. Can J Neurol Sci, 1978, 5(1): 61-69.
- [2] Baets J, Deconinck T, Smets K, et al. Mutations in SACS cause atypical and late-onset forms of ARSACS [J]. Neurol-

- ogy, 2010, 75(13): 1181-1188.
- [3] Synofzik M, Soehn AS, Gburek-Augustat J, et al. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS): expanding the genetic, clinical and imaging spectrum [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 41.
 - [4] Burguêz D, Oliveira CMD, Rockenbach MABC, et al. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay: a family report from South Brazil [J]. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2017, 75(6): 339-344.
 - [5] Bouhlal Y, Amouri R, El Euch-Fayeche G, et al. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay: An overview [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17(6): 418-422.
 - [6] Ali Z, Klar J, Jameel M, et al. Novel SACS mutations associated with intellectual disability, epilepsy and widespread supratentorial abnormalities [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 371: 105-111.
 - [7] Kwon K, Huh K, Eun B, et al. A Probable Korean Case of Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay [J]. *Canadian J Neurol Sci*, 2015, 42(4): 271-273.
 - [8] Engert JC, Berube P, Mercier J, et al. ARSACS, a spastic ataxia common in northeastern Quebec, is caused by mutations in a new gene encoding an 11.5-kb ORF [J]. *Nat Genet*, 2000, 24(2): 120-125.
 - [9] Engert JC, Dore C, Mercier J, et al. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS): high-resolution physical and transcript map of the candidate region in chromosome region 13q11 [J]. *Genomics*, 1999, 62(2): 156-164.
 - [10] Dupré N, Chrestian N, Thiffault I, et al. Ataxies, paraparésies spastiques et neuropathies héréditaires fréquentes dans l'Est du Canada [J]. *Rev Neurol*, 2008, 164(1): 12-21.
 - [11] Ouyang Y, Takiyama Y, Sakoe K, et al. Sacsin-related ataxia (ARSACS): Expanding the genotype upstream from the gigantic exon [J]. *Neurology*, 2006, 66(7): 1103-1104.
 - [12] Ouyang Y, Segers K, Bouquiaux O, et al. Novel SACS mutation in a Belgian family with saccin-related ataxia [J]. *J Neurol Sci*, 2008, 264(1-2): 73-76.
 - [13] Ménade M, Kozlov G, Trempe J, et al. Structures of ubiquitin-like (Ubl) and Hsp90-like domains of saccin provide insight into pathological mutations [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(33): 12832-12842.
 - [14] Cheetham ME, Caplan AJ. Structure, function and evolution of DnaJ: conservation and adaptation of chaperone function [J]. *Cell Stress Chaper*, 1998, 3(1): 28-36.
 - [15] Duncan EJ, Larivière R, Bradshaw TY, et al. Altered organization of the intermediate filament cytoskeleton and reorganization of proteostasis modulators in cells lacking the ataxia protein saccin [J]. *Human Mol Genet*, 2017, 26(16): 3130-3143.
 - [16] Parfitt DA, Gregory JM, Esmeralda GMV, et al. The ataxia protein saccin is a functional co-chaperone that protects against polyglutamine-expanded ataxin-1 [J]. *Human Mol Genet*, 2009, 18(9): 1556-1565.
 - [17] Girard M, Larivière R, Parfitt D A, et al. Mitochondrial dysfunction and Purkinje cell loss in autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS) [J]. *Proceed Nat Acad Sci*, 2012, 109(5): 1661-1666.
 - [18] Romano A, Tessa A, Barca A, et al. Comparative Analysis and Functional Mapping of SACS Mutations Reveal Novel Insights into Saccin Repeated Architecture [J]. *Human Mut*, 2013, 34(3): 525-537.
 - [19] Greer PL, Hanayama R, Bloodgood BL, et al. The Angelman Syndrome Protein Ube3A Regulates Synapse Development by Ubiquitinating Arc [J]. *Cell*, 2010, 140(5): 704-716.
 - [20] Anderson JF, Siller E, Barral JM. The Neurodegenerative-Disease-Related Protein Saccin Is a Molecular Chaperone [J]. *J Mol Biol*, 2011, 411(4): 870-880.
 - [21] Vermeer S, Meijer RPP, Pijl BJ, et al. ARSACS in the Dutch population: a frequent cause of early-onset cerebellar ataxia [J]. *Neurogenetics*, 2008, 9(3): 207-214.
 - [22] Takado Y, Hara K, Shimohata T, et al. New mutation in the non-gigantic exon of SACS in Japanese siblings [J]. *Mov Disord*, 2007, 22(5): 748-749.
 - [23] Kozlov G, Denisov AY, Girard M, et al. Structural Basis of Defects in the Saccin HEPN Domain Responsible for Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS) [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(23): 20407-20412.
 - [24] Li X, Ménade M, Kozlov G, et al. High-Throughput Screening for Ligands of the HEPN Domain of Saccin [J]. *PLOS ONE*, 2015, 10(9): e137298.
 - [25] Gentil BJ, Lai G, Menade M, et al. Saccin, mutated in the ataxia ARSACS, regulates intermediate filament assembly and dynamics [J]. *FASEB J*, 2018, 33: 201801556R.
 - [26] Burnett B. The polyglutamine neurodegenerative protein ataxin-3 binds polyubiquitylated proteins and has ubiquitin protease activity [J]. *Human Mol Genet*, 2003, 12(23): 3195-3205.
 - [27] Connell P, Ballinger CA, Jiang J, et al. The co-chaperone CHIP regulates protein triage decisions mediated by heat-shock proteins [J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(1): 93-96.
 - [28] Larivière R, Gaudet R, Gentil BJ, et al. Sacs knockout mice present Charlevoix-Saguenay [J]. *Human Mol Genet*, 2015, 24(3): 727-739.

- [29] Bradshaw TY, Lisa ELR, Emma JD, et al. A reduction in Drp1-mediated fission compromises mitochondrial health in autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. [J]. Hum Mol Genet, 2016, 25: 3232-3244.
- [30] Criscuolo C, Procaccini C, Meschini MC, et al. Powerhouse failure and oxidative damage in autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay [J]. J Neurol, 2015, 262 (12): 2755-2763.
- [31] Blumkin L, Bradshaw T, Michelson M, et al. Molecular and functional studies of retinal degeneration as a clinical presentation of SACS-related disorder [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2015, 19 (4): 472-476.
- [32] Garcia-Martin E, Pablo LE, Gazulla J, et al. Retinal segmentation as noninvasive technique to demonstrate hyperplasia in ataxia of Charlevoix-Saguenay [J]. Inv Ophthalmol Visual Sci, 2013, 54 (10): 7137.
- [33] Yu-Wai-Man P, Pyle A, Griffin H, et al. Abnormal retinal thickening is a common feature among patients with ARSACS-related phenotypes. [J]. Br J Ophthalmol, 2014, 98 (5): 711-713.
- [34] Julie Pilliod P, Sebastien Moutton M, Julie Lavie P, et al. New Practical Definitions for the Diagnosis of Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay [J]. Ann Neurol, 2015, 78: 871-886.
- [35] Anesti V, Scorrano L. The relationship between mitochondrial shape and function and the cytoskeleton [J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1757 (5-6): 692-699.
- [36] Ady V, Toscano-Márquez B, Nath M, et al. Altered synaptic and firing properties of cerebellar Purkinje cells in a mouse model of ARSACS [J]. J Physiol, 2018, 596 (17): 4253-4267.
- [37] Martin MHJP, Truchon AS. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay: a report of MR imaging in 5 patients [J]. AJNR, 2007, 8: 1606-1608.
- [38] Chen CH, Huang CC, Cheng MC, et al. Genetic analysis of GABRB3 as a candidate gene of autism spectrum disorders [J]. Mol Autism, 2014, 5: 36.

卒中后抑郁生物学标记物的研究进展

王芳 综述 谈跃 审校

昆明医科大学第二附属医院, 云南省昆明市 650101

摘要:卒中后抑郁是脑卒中后最严重且最常见的并发症之一,降低了患者的生活质量并增加病死率,早期的发现、预防卒中后抑郁至关重要。卒中后抑郁患者体内诸多生物学标记物发生改变,影响卒中后抑郁的发生发展。近年对卒中后抑郁生物学标记物变化的认识不断加深,对卒中后抑郁的诊治具有重要意义。

关键词:脑卒中;抑郁;生物学标记物;发病机制

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.03.021

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中后以情绪低落、兴趣下降、自责自罪等为主要症状的综合征,常伴睡眠障碍、乏力、食欲减退等自主神经症状,约31%脑卒中患者并发PSD^[1], PSD增加了脑卒中后患者的死亡率、致残率及复发率,且更易出现认知障碍、精神衰退、沮丧、焦虑,加重神经功能缺损。PSD的发病机制尚不明确,目前认为是机体的反应性机制:由家庭、社会、环境、生理等诸多因素共同作用所致;也有原发性内源性

机制:PSD的发生可能是由于卒中后大脑调节情感的功能区受损而致情感障碍,主要包括额叶、基底节区、小脑、岛叶、中脑、下丘脑、海马等。

脑卒中后体内多种代谢物质发生改变,抑郁障碍也伴多种物质代谢及功能紊乱。PSD的发生及严重程度伴有生物学标记物的改变,本文就PSD生物学标记物相关研究做一综述,为PSD的防治提供参考。

基金项目:昆明医科大学研究生创新基金(2018S140)

收稿日期:2018-09-12;**修回日期:**2019-01-20

作者简介:王芳(1992-),女,在读硕士,主要从事脑小血管病与认知功能障碍的研究。

通信作者:谈跃(1962-),男,主任医师,脑血管病科副主任,硕士生导师,主要从事脑小血管病与认知功能障碍。E-mail:973468279@qq.com。