·综述·

阿替普酶静脉溶栓与急性脑梗死后卒中后抑郁相关性的研究进展

谭庆[1,2]，刘庆军[1,2]，刘曙东[1,2]，杜小燕[1,2]，吴林[1,2]，龚洪敏[1,2]，魏静[1,2]，赵瑞[1,2]，雷鸣[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 永川 402160
2. 重庆市脑血管病研究重点实验室，重庆 永川 402160

摘　要：卒中后抑郁(PSD)是急性脑梗死(ACI)常见并发症。阿替普酶(rt-PA)静脉溶栓是ACI的重要治疗方案。近年来研究表明，rt-PA静脉溶栓与ACI后PSD的发病率及严重程度可能呈负相关。脑及外周血脑源性神经营养因子水平升高、神经功能改善以及“下行反事实思维”可能是其作用机制。该综述旨在对rt-PA静脉溶栓与ACI后PSD的相关性及其作用机制进行分析和总结。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(2): 189-192]

关键词：急性脑梗死；阿替普酶；静脉溶栓；卒中后抑郁；脑源性神经营养因子

中图分类号：R743.33　　**DOI:**10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.02.019

Research advances in the association of alteplase intravenous thrombolysis with post-stroke depression after acute cerebral infarction

TAN Qing[1,2], LIU Qing-Jun[1,2], LIU Shu-Dong[1,2], DU Xiao-Yan[1,2], WU Lin[1,2], GONG Hong-Min[1,2], WEI Jing[1,2], ZHAO Rui[1,2], LEI Ming[1,2], ZHAO Li-Bo[1,2]

1. *Department of Neurology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Yongchuan, Chongqing* 402160, *China*
2. *Chongqing Key Laboratory of Cerebrovascular Disease Research, Yongchuan, Chongqing* 402160, *China*

Corresponding author: ZHAO Li-Bo, Email: 2267254102@qq.com

Abstract: Post-stroke depression (PSD) is a common complication of acute cerebral infarction (ACI), and alteplase (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) intravenous thrombolysis is an important treatment regimen for ACI. Recent studies have shown that rt-PA intravenous thrombolysis may be negatively correlated with the incidence rate and severity of PSD after ACI. The mechanisms of action of rt-PA intravenous thrombolysis may include elevated brain-derived neurotrophic factor in the brain and peripheral blood, improved neurological function, and “downward counterfactual thinking”. This article analyzes and summarizes the correlation of rt-PA intravenous thrombolysis with PSD after ACI and its mechanism of action.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(2): 189-192]

Keywords: acute cerebral infarction; alteplase; intravenous thrombolysis; post-stroke depression; brain-derived neurotrophic factor

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是指各种脑血管病变所致脑部血液供应障碍，导致局部脑组织缺血、缺氧性坏死，从而迅速出现相应神经功能缺损的一类临床综合征。ACI是卒中最常见类型，具有高发病率、高致残率、高致死率特点[1]。

根据美国心脏/卒中学会(AHA/ASA)2018版急性缺

基金项目：重庆市科委基础与前沿项目(cstc2018jcyjAX0341)；重庆市技术创新与应用发展专项重点项目(cstc2019jscx-gksbX0064)；重庆市科卫联合医学科研项目(2018ZDXM023)

收稿日期：2020-09-29；**修回日期：**2020-12-03

作者简介：谭庆(1994-)，男，硕士生在读，主要从事脑血管病、神经心理学的研究。

通信作者：赵立波(1971-)，男，主任医师，医学博士，主要从事脑血管病、神经心理学的研究。Email：2267254102@qq.com。

血性指南[2]，ACI的治疗主要包括：静脉溶栓、血管内介入、抗血小板、抗凝、降纤和扩容等。其中静脉溶栓是ACI主要恢复血流措施。阿替普酶（alteplase，rt-PA）是目前使用的主要溶栓药物[3]。rt-PA静脉溶栓虽在改善神经功能方面取得足够重视，但其与ACI后卒中后抑郁（post-stroke depression，PSD）的相关性鲜有综述报道。因此，本文总结归纳rt-PA静脉溶栓与ACI后PSD存在相关性的研究进展，并探讨相关作用机制，以期促进对rt-PA静脉溶栓与ACI后PSD相关性的认识。

1 PSD概述

PSD作为ACI患者常见并发症，其在ACI患者中的发病率约33%[4]。文献指出，PSD通过限制患者参与康复训练，降低患者身体素质、认知功能和社会能力，从而对患者功能结局产生不利影响，使患者再发血管事件风险增高，进一步增高患者死亡风险[5]。

PSD临床表现包括：情绪低落、沉默寡言、倦怠乏力、思维迟缓、头晕、呆滞、纳差、入睡困难等[6]。多样的临床表现导致当前广义精神障碍诊断和分类系统中没有针对PSD的确切诊断标准，仅有一些研究采用《精神障碍诊断与统计手册第五版》[7]中的重度抑郁症诊断标准或抑郁评估量表来诊断PSD[8]。

目前PSD的治疗主要包括药物治疗、物理治疗和心理治疗[9-11]。文献指出，PSD的治疗往往存在认识不足、不及时、效果不明显的问题[9,12]。由于PSD的高发病率及不明显的治疗效果，寻找PSD的影响因素显得十分重要。

2 rt-PA静脉溶栓与ACI后PSD存在相关性的临床研究

任毅等[13]随访了发病6个月后的ACI患者，并进行了汉密尔顿抑郁量表（HAMD-17）评分，结果显示，rt-PA静脉溶栓组PSD发病率（HAMD-17评分>7分）为24.74%；轻度PSD发病率（HAMD-17评分8~16分）为14.21%，中度PSD发病率（HAMD-17评分17~23分）为8.42%，重度PSD发病率（HAMD-17评分17~23分）为2.11%，均小于非溶栓组的44.86%、23.24%、15.14%和6.49%。欧洲一项较大的卒中恢复研究项目[14]发现，ACI后rt-PA静脉溶栓组3个月后PSD发病率（23.3%）低于非溶栓组（31.5%）。de Weerd等[15]的研究显示虽然ACI后rt-PA静脉溶栓组和非溶栓组PSD发病率没有差异，但是需要注意到，rt-PA静脉溶栓组入院时神经功能缺损更为严重，如果不使用rt-PA静脉溶栓，溶栓组中发生神经功能障碍的程度会更加严重，严重的神经功能障碍会限制患者的认知和社会能力恢复，最终导致PSD发病率增加。Stefanovic-Budimkic等[16]的临床研究发现rt-PA静脉溶栓组不仅功能恢复良好，而且服用抗抑郁药的比例仅为11.3%，低于非溶栓组的19.8%。以上研究表明，rt-PA静脉溶栓与ACI后PSD的发病率及严重程度可能呈负相关，但仍需更多研究来进一步证明。

3 rt-PA静脉溶栓与ACI后PSD存在相关性的可能作用机制

3.1 脑源性神经营养因子机制

3.1.1 BDNF与PSD的关系 脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）是广泛分布于中枢神经系统内的一种蛋白质，在神经细胞的存活、生长、发育及分化中发挥重要作用[17]。Björkholm等[18]和Caviedes等[19]的研究显示，BDNF与PSD的发生及严重程度密切相关，局部脑表达BDNF下降常导致PSD的发生及程度加重。Zhang等[20]和Jiang等[21]的研究表明，海马与伏隔核中BDNF的变化与PSD的发生联系密切。Ifergane等[22]通过对大鼠实施大脑中动脉闭塞手术来诱导大鼠发生ACI，以双向运动回避实验、强迫游泳实验、蔗糖偏爱实验来评估大鼠PSD样行为，同时检测大鼠局部脑表达BDNF水平，结果表明海马中BDNF水平下调的大鼠更易发生PSD。Luo等[23]的研究发现，海马中BDNF/前体BDNF（proBDNF）的比值增加可以改善PSD症状。同时也有研究报道，外周血BDNF浓度降低与PSD的发生密切相关[24]。Rodier等[25]通过连续随访19个月Dijon大学附属医院ACI患者后发现，更低水平的外周血BDNF患者更易发生PSD。Kim等[26]通过对比PSD组与非PSD组BDNF编码基因表达情况，发现PSD与BDNF val66met多态性之间存在相互作用。Liang等[27]进一步通过基因检测发现，PSD与BDNF编码基因的七个单倍型（GC、AG、ACG、CGC、GCT、ACGC和ACAT）显著相关。

BDNF影响PSD的作用机制目前尚无统一结论，可能的作用机制主要包括以下几类：①通过BDNF前肽，研究发现BDNF前肽与PSD的程度呈正相关，BDNF以pH依赖性的方式高亲和力结合其前肽，当BDNF减少时，更多的BDNF前肽将被释放出来，从而导致PSD的程度加重[28]。②通过BDNF与原肌球蛋白受体激酶B（TrkB）组成BDNF-TrkB复合体，由BDNF-TrkB复合体参与PSD相关信号传导[18]。③通过BDNF促进神经肽VGF快速翻译，由VGF发挥抗抑郁作用，研究显示抗抑郁药物氯胺酮的作用机制涉及BDNF-VGF途径[21]。④通过BDNF与转录因子NF-κB形成正反馈回路而发挥抗PSD作用[19]。

3.1.2 rt-PA与BDNF的相关性 组织型纤溶酶原激活剂（tissue plasminogen activator，t-PA）是一种单链糖蛋白，由血管内皮细胞合成、分泌，不断释放入血液，主要起着生理性激活体内纤溶系统的作用，即将纤溶酶原激活为纤溶酶[29]。目前，t-PA的研究主要侧重于其纤溶作用，相对较少研究其与BDNF的相关性。根据研究报道，t-PA也是一种神经元可塑性调节剂，可以启动proBDNF转化为BDNF[25,27]。Liang等[27]的研究显示，t-PA编码基因单核苷酸多态性位点（SNPs）rs8178895、rs2020918和BDNF编

码基因（SNPs）rs6265、rs2049046、rs16917271和rs727155之间存在明显的基因—基因相互作用。

rt-PA是t-PA在体外人工重组体。Rodier等[25]通过连续2年的临床随访研究发现，rt-PA静脉溶栓组外周血BDNF水平高于非溶栓组，对于该研究结果，Rodier等提出了2个可能机制：①rt-PA将体内的纤溶酶原激活为纤溶酶，纤溶酶促进了外周血proBDNF向BDNF的转化，即外周血proBDNF向BDNF的转化具有纤溶酶依赖性；②rt-PA直接作用于脑中BDNF合成靶点，导致脑中BDNF浓度增加，脑中增加的BDNF顺浓度梯度分泌到血液中去，尤其是在ACI诱发血脑屏障破坏的时候。这与Rodier等[30]的研究结果一致：Rodier等通过研究rt-PA对大鼠脑BDNF代谢的影响，发现rt-PA通过非纤溶酶依赖性的N-甲基-D-天冬氨酸受体信号传导途径增强脑BDNF合成。

以上研究表明，rt-PA静脉溶栓与脑及外周血BDNF水平升高存在相关性，脑及外周血升高的BDNF降低了PSD发病率及严重程度，但仍需更多研究来进一步验证其中的关系。

3.2　其他作用机制

其它作用机制可能包括患者神经功能改善，改善的神经功能有助于患者日常生活能力恢复，良好的日常生活能力则有助于降低患者抑郁情绪，进而降低PSD的发病率及严重程度[31]。其他作用机制也可能是rt-PA静脉溶栓对ACI患者产生一种心理安慰，暗示患者如果使用溶栓治疗病情可能会加速好转，否则病情可能会更糟，这种心理安慰也被称为“下行反事实思维”[32]。

4　结论及展望

rt-PA静脉溶栓与ACI后PSD的发病率及严重程度可能呈负相关，具体作用机制可能是rt-PA静脉溶栓与脑及外周血BDNF水平升高存在相关性，脑及外周血升高的BDNF降低了PSD的发病率及严重程度。患者神经功能改善以及“下行反事实思维”也可能是其作用机制。但目前相关研究较少，且缺乏大样本、多中心、随机、双盲、前瞻性研究来进一步验证结论。希望未来能有更多的文章探讨rt-PA静脉溶栓与ACI后PSD的关系，从而更好地指导临床工作，造福更多患者。

参　考　文　献

[1] Wang WZ, Jiang B, Sun HX, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. Circulation, 2017, 135(8): 759-771.

[2] Kelly AG, Holloway RG. Guideline: the AHA/ASA made 217 recommendations for early management of acute ischemic stroke in adults[J]. Ann Intern Med, 2018, 168(12): JC63.

[3] Schmitz ML, Simonsen CZ, Hundborg H, et al. Acute ischemic stroke and long-term outcome after thrombolysis: nationwide propensity score-matched follow-up study[J]. Stroke, 2014, 45(10): 3070-3072.

[4] Volz M, Ladwig S, Werheid K. Gender differences in post-stroke depression: a longitudinal analysis of prevalence, persistence and predictive value of known risk factors[J]. Neuropsychol Rehabil, 2021, 31(1): 1-17.

[5] Cai W, Mueller C, Li YJ, et al. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. Ageing Res Rev, 2019, 50: 102-109.

[6] Lee EJ, Kim JS, Chang DI, et al. Depressive symptoms in stroke patients: are there sex differences?[J]. Cerebrovasc Dis, 2020, 49(1): 19-25.

[7] First MB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, and clinical utility[J]. J Nerv Ment Dis, 2013, 201(9): 727-729.

[8] Man SM, Zhao X, Uchino K, et al. Comparison of acute ischemic stroke care and outcomes between comprehensive stroke centers and primary stroke centers in the United States[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2018, 11(6): e004512.

[9] Paolucci S, Iosa M, Coiro P, et al. Post-stroke depression increases disability more than 15% in ischemic stroke survivors: a case-control study[J]. Front Neurol, 2019, 10: 926.

[10] Zhang XY, Li YX, Liu DL, et al. The effectiveness of acupuncture therapy in patients with post-stroke depression: an updated meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(22): e15894.

[11] Wang SB, Wang YY, Zhang QE, et al. Cognitive behavioral therapy for post-stroke depression: a meta-analysis[J]. J Affect Disord, 2018, 235: 589-596.

[12] Bartoli F, Di Brita C, Crocamo C, et al. Early post-stroke depression and mortality: meta-analysis and meta-regression[J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 530.

[13] 任毅，高小平，梁辉. 阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死后发生卒中后抑郁的影响因素分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(3): 277-280.

[14] Grabowska-Fudala B, Jaracz K, Górna K, et al. Depressive symptoms in stroke patients treated and non-treated with intravenous thrombolytic therapy: a 1-year follow-up study[J]. J Neurol, 2018, 265(8): 1891-1899.

[15] de Weerd L, Luijckx GJ, Groenier KH, et al. Quality of life of elderly ischaemic stroke patients one year after thrombolytic therapy. A comparison between patients with and without thrombolytic therapy[J]. BMC Neurol, 2012, 12: 61.

[16] Stefanovic Budimkic M, Pekmezovic T, Beslac-Bumbasirevic L, et al. Long-term prognosis in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolytic therapy[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(1): 196-203.

[17] Luo RY, Luo C, Zhong F, et al. Early-Life multiple sevoflurane exposures alleviate long-term anxiety-like behaviors in mice via the proBDNF/ERK pathway[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(1): 170-183.

[18] Björkholm C, Monteggia LM. BDNF - a key transducer of antidepressant effects[J]. Neuropharmacology, 2016, 102: 72-79.

[19] Caviedes A, Lafourcade C, Soto C, et al. BDNF/NF-κB signaling in the neurobiology of depression[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(21): 3154-3163.

[20] Zhang JC, Yao W, Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-TrkB signaling in inflammation-related depression and potential therapeutic targets[J]. Curr Neuropharmacol, 2016, 14(7): 721-731.

[21] Jiang C, Lin WJ, Sadahiro M, et al. VGF function in depression and antidepressant efficacy[J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(7): 1632-1642.

[22] Ifergane G, Boyko M, Frank D, et al. Biological and behavioral patterns of post-stroke depression in rats[J]. Can J Neurol Sci, 2018, 45(4): 451-461.

[23] Luo L, Li CQ, Du XX, et al. Effect of aerobic exercise on BDNF/proBDNF expression in the ischemic hippocampus and depression recovery of rats after stroke[J]. Behav Brain Res, 2019, 362: 323-331.

[24] Levada OA, Troyan AS. Poststroke depression biomarkers: a narrative review[J]. Front Neurol, 2018, 9: 577.

[25] Rodier M, Quirié A, Prigent-Tessier A, et al. Relevance of post-stroke circulating BDNF levels as a prognostic biomarker of stroke outcome. impact of rt-PA treatment[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140668.

[26] Kim JM, Stewart R, Bae KY, et al. Serotonergic and BDNF genes and risk of depression after stroke[J]. J Affect Disord, 2012, 136(3): 833-840.

[27] Liang JF, Yue YY, Jiang HT, et al. Genetic variations in the p11/tPA/BDNF pathway are associated with post stroke depression [J]. J Affect Disord, 2018, 226: 313-325.

[28] Kojima M, Matsui K, Mizui T. BDNF pro-peptide: physiological mechanisms and implications for depression[J]. Cell Tissue Res, 2019, 377(1): 73-79.

[29] Tahtamouni LH, Hamdan MN, Al-Mazaydeh ZA, et al. Alu-repeat polymorphism in the tissue plasminogen activator (t-PA) gene, seminal t-PA concentration, and male fertility impairment: a case-control study[J]. Int J Reprod Biomed, 2020, 18(8): 571-578.

[30] Rodier M, Prigent-Tessier A, Béjot Y, et al. Exogenous t-PA administration increases hippocampal mature BDNF levels. plasmin- or NMDA-dependent mechanism?[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92416.

[31] Keselman B, Gdovinová Z, Jatuzis D, et al. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in posterior versus anterior circulation stroke: results from the safe implementation of treatments in stroke registry and meta-analysis[J]. Stroke, 2020, 51(3): 876-882.

[32] Parikh N, LaBar KS, De Brigard F. Phenomenology of counterfactual thinking is dampened in anxious individuals[J]. Cogn Emot, 2020, 34(8): 1737-1745.

责任编辑:龚学民