

# 卒中后焦虑障碍血清炎症标志物的研究进展

林畅浩<sup>1</sup>, 熊攀<sup>2</sup>, 刘阳<sup>1,3\*</sup>

(1. 川北医学院临床医学院, 四川 南充 637000;

2. 西南医科大学临床医学院, 四川 泸州 646000;

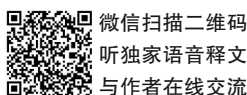
3. 四川省精神卫生中心·绵阳市第三人民医院, 四川 绵阳 621000

\*通信作者: 刘阳, E-mail: 490242357@qq.com)

**【摘要】** 卒中后焦虑障碍(PSA)是卒中后常见的精神心理障碍之一,对患者的康复和生活质量具有重要影响。当前研究表明,在PSA的发生和发展过程中,炎症发挥了一定作用。本研究回顾PSA与血清炎症标志物之间关联的相关文献,以期对PSA的干预提供参考。检索中国知网、万方数据库、Web of Science和PubMed,收集国内外关于PSA与血清炎症标志物的相关文献,最终纳入13篇文献。结果显示,PSA与血清炎症标志物存在一定关联,炎症标志物水平的升高可能与PSA的发生和严重程度相关,但具体机制仍需进一步研究。

**【关键词】** 卒中后焦虑障碍;炎症标志物;焦虑;卒中

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: B749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20231212003

## Research progress on serum inflammatory biomarkers in post-stroke anxiety disorder

Lin Changhao<sup>1</sup>, Xiong Pan<sup>2</sup>, Liu Yang<sup>1,3\*</sup>

(1. School of Clinical Medical, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China;

2. School of Clinical Medical, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China;

3. Sichuan Mental Health Center·The Third Hospital of Mianyang, Mianyang 621000, China

\*Corresponding author: Liu Yang, E-mail: 490242357@qq.com)

**【Abstract】** Post-stroke anxiety disorder (PSA) is a common psychiatric complication of stroke, which jeopardizes patients' recovery and their quality of life. Recent studies suggest that inflammation plays an important role in the pathogenesis of PSA. Therefore, this paper reviewed the related literature about the association between PSA and serum inflammatory biomarkers in order to provide references for the intervention of PSA. In this study, a comprehensive search was performed in China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, Web of Science and PubMed database to identify the well qualified literature focusing on the relationship between PSA occurrence and serum inflammatory biomarkers, and a total of 13 studies were retrieved. Analysis indicates a certain association between PSA occurrence and serum inflammatory biomarkers, and denotes that the elevation of inflammatory biomarkers may be a trigger for the disease occurrence and its progression, but the specific mechanism underlying this relationship requires further study.

**【Keywords】** Post-stroke anxiety disorder; Inflammatory biomarkers; Anxiety; Stroke

卒中后焦虑障碍(post-stroke anxiety disorder, PSA)是一种在卒中后出现的以焦虑症状为主的精神障碍,表现为过度担心、害怕、急躁易怒等,伴随或不伴随自主神经系统功能亢进<sup>[1-2]</sup>。在脑卒中的不同阶段,PSA的发病率存在差异<sup>[3]</sup>。既往研究表明,脑卒中患者PSA总发病率为18.4%~36.7%<sup>[4]</sup>。PSA的发生与患者的性别、年龄以及负性情绪等多种因素相关<sup>[5-9]</sup>。PSA患者治疗依从性较差,生活质量欠佳,家庭照顾负担较重<sup>[5]</sup>。早期识别和治疗PSA对改善预后具有重要意义。目前,关于PSA的

诊断标准尚不明确。在临床实践中,往往采用多种心理学量表对PSA进行评定,包括汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)和医院焦虑抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)等<sup>[6]</sup>。相关研究提示,神经免疫系统是神经系统和免疫系统之间相互作用的重要桥梁,在调节情绪和认知功能中起着关键作用<sup>[10]</sup>。PSA的发生可能与炎症反应密切相关。研究PSA与血清炎症标志物之间的关联,不仅有助于深入理解其病理生理机制,还能为精准诊断和个体化治疗提供新的思路。因

此,本文通过总结不同血清炎症标志物与 PSA 的关联,以期对 PSA 的诊疗及研究提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源与检索策略

#### 1.1.1 资料来源

于 2023 年 11 月 1 日,计算机检索中国知网、万方数据库、Web of Science 和 PubMed 数据库,收集 PSA 与血清炎症标志物的相关文献。检索时限为建库至 2023 年 11 月 1 日。

#### 1.1.2 检索策略

采用主题词进行检索。中文检索词:卒中后焦虑障碍、炎症标志物、焦虑障碍、卒中。英文检索词:post-stroke anxiety disorder、anxiety after stroke、inflammatory markers、anxiety、stroke。中文检索式:((焦虑障碍 and 卒中) or (卒中后焦虑障碍)) and (炎症标志物)。英文检索式:((anxiety and stroke) or (post-stroke anxiety or anxiety after stroke)) and (inflammatory markers)。

### 1.2 文献纳入与排除标准

文献纳入标准:①研究内容为 PSA 与血清炎症标志物的关系;②中英文文献;③原始研究(队列研究、病例对照研究、横断面研究等)。排除标准:①无法获取全文的文献;②重复的文献或质量较低的文献。

### 1.3 文献筛选与质量评价

由两名研究者根据纳入与排除标准进行文献筛选。首先利用 EndNote 排除重复文献,再阅读文献标题、摘要及全文进行筛选,对于有争议的文献,征求指导老师的意见。对纳入的文献进行质量评价,对不同研究设计类型的文献,采用不同的文献质量评价方法。采用动物实验研究报告指南(Animals in Research: Reporting in Vivo Experiments, ARRIVE)评价动物实验<sup>[11]</sup>,采用美国医疗保健研究与质量机构(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)的评价标准评价横断面研究<sup>[12]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献的基本情况

初步检索共获取文献 357 篇,其中中文文献 184 篇,英文文献 173 篇。剔除重复文献,阅读文献

标题、摘要及全文后,最终纳入文献 13 篇<sup>[13-25]</sup>。文献筛选流程见图 1。

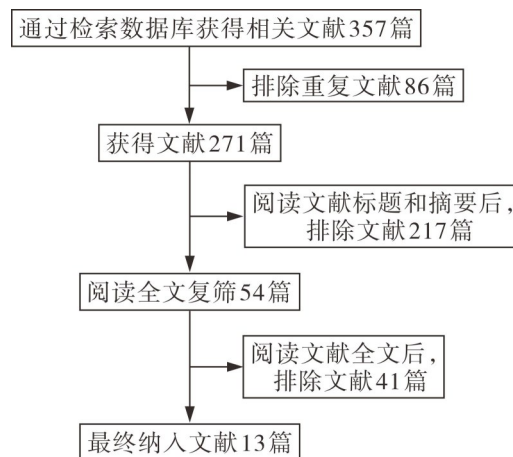


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

### 2.2 纳入文献的基本特征

在纳入的 13 篇文献中<sup>[13-25]</sup>,发表时间为 1998 年—2023 年。国内研究 8 篇<sup>[13, 16-19, 22-23, 25]</sup>,国外研究 5 篇<sup>[14-15, 20-21, 24]</sup>;动物实验 8 篇<sup>[14-17, 20-21, 24-25]</sup>,横断面研究 5 篇<sup>[13, 18-19, 22-23]</sup>。见表 1。

### 2.3 纳入文献质量评价

在 13 篇文献中,高质量文献 3 篇<sup>[16, 18, 21]</sup>,中等质量评价文献 10 篇<sup>[13-15, 17, 19-20, 22-25]</sup>。见表 2、表 3。

### 2.4 PSA 与血清炎症标志物的关系

炎症反应是指身体受到损伤或外界刺激后所产生的一种自然的生理反应,在中枢神经系统中发挥重要作用<sup>[26]</sup>。卒中作为一种常见的中枢神经系统疾病,其发生与炎症密切相关。研究表明,在卒中发生后,机体会立即出现免疫应答,快速启动一系列免疫反应,并释放大量的细胞因子等炎症介质进入中枢神经系统,造成神经元受损及功能障碍<sup>[27]</sup>。

炎症反应与焦虑障碍的发生发展密切相关。炎症标志物导致焦虑症状产生的可能机制如下:①通过增强细胞免疫功能,参与中枢神经系统的免疫病理损害<sup>[28]</sup>;②通过影响脑内与焦虑障碍密切相关的神经递质的合成、释放和再摄取等<sup>[29]</sup>;③通过兴奋下丘脑产生促肾上腺皮质激素释放激素的神经元,活化下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal cortex axis, HPA)轴,进而导致焦虑<sup>[30]</sup>。

表 1 纳入文献基本特征

Table 1 Characteristics of the included studies

纳入文献	国家	研究设计类型	影响因素的类型	影响因素	研究对象
邹为等 <sup>[13]</sup> 2016年	中国	横断面研究	免疫因素	IL-6水平	脑卒中患者
Niraula等 <sup>[14]</sup> 2019年	美国	动物实验	免疫因素	IL-6水平	雄性C57BL/6小鼠、CD-1小鼠
McKim等 <sup>[15]</sup> 2018年	美国	动物实验	免疫因素	IL-1 $\beta$ 水平	雄性C57BL/6小鼠
Li等 <sup>[16]</sup> 2017年	中国	动物实验	免疫因素	IL-1 $\beta$ 水平	雄性ICR小鼠
Li等 <sup>[17]</sup> 2019年	中国	动物实验	免疫因素	TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 水平	雄性C57BL/6J小鼠
Yang等 <sup>[18]</sup> 2016年	中国	横断面研究	免疫因素	CRP水平	缺血性卒中患者
鲍俊杰等 <sup>[19]</sup> 2015年	中国	横断面研究	免疫因素	CRP水平	青年缺血性卒中患者
Connor等 <sup>[20]</sup> 1998年	爱尔兰	动物实验	免疫因素	IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平	雄性SD大鼠
Camara等 <sup>[21]</sup> 2013年	澳大利亚	动物实验	免疫因素	TNF- $\alpha$ 水平	C57BL/6野生型小鼠
Wang等 <sup>[22]</sup> 2018年	中国	横断面研究	免疫因素	TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10水平	脑卒中患者
贾聚娟等 <sup>[23]</sup> 2023年	中国	横断面研究	免疫因素	IL-6、TNF- $\alpha$ 水平	缺血性脑卒中患者
Camargos等 <sup>[24]</sup> 2020年	巴西	动物实验	免疫因素	TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、IFN- $\gamma$ 水平	雄性C57BL/6小鼠
Zhang等 <sup>[25]</sup> 2017年	中国	动物实验	免疫因素	PAF、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平	成年雄性大鼠

注:IL-6,白细胞介素-6;AHRQ,美国医疗保健研究与质量机构;IL-1 $\beta$ ,白细胞介素-1 $\beta$ ;ARRIVE,动物实验研究报告指南;TNF- $\alpha$ ,肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;IFN- $\gamma$ ,干扰素- $\gamma$ ;CRP,C反应蛋白;IL-2,白细胞介素-2;IL-8,白细胞介素-8;IL-4,白细胞介素-4;IL-10,白细胞介素-10;PAF,血小板活化因子

表 2 动物实验研究质量评价

Table 2 Quality evaluation of animal experimental studies

纳入文献	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	质量评价等级
Niraula等 <sup>[14]</sup> 2019年	Y	N	N	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	中
McKim等 <sup>[15]</sup> 2018年	Y	N	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	中
Li等 <sup>[16]</sup> 2017年	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	高
Li等 <sup>[17]</sup> 2019年	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	中
Connor等 <sup>[20]</sup> 1998年	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	中
Camara等 <sup>[21]</sup> 2013年	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	高
Camargos等 <sup>[24]</sup> 2020年	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	中
Zhang等 <sup>[25]</sup> 2017年	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	中

注:①是否提供简要的研究设计细节;②是否详细确定样本量;③是否说明纳入和排除标准;④是否随机化;⑤是否描述在实验的不同阶段分组情况;⑥是否明确定义所有结果测量指标;⑦是否有恰当的统计方法;⑧是否提供所用动物的资料;⑨是否详细描述实验步骤;⑩是否对所进行的每个实验进行报告;Y,是;N,否/不清楚

表 3 横断面研究质量评价

Table 3 Quality evaluation of cross-sectional studies

纳入文献	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	质量评价等级
邹为等 <sup>[13]</sup> 2016年	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	Y	Y	中
Yang等 <sup>[18]</sup> 2016年	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Y	Y	高
鲍俊杰等 <sup>[19]</sup> 2015年	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	Y	N	中
Wang等 <sup>[22]</sup> 2018年	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N	中
贾聚娟等 <sup>[23]</sup> 2023年	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N	Y	N	中

注:①是否明确资料的来源;②是否列出了暴露组和非暴露组(病例和对照)的纳入及排除标准或参考以往的出版物;③是否给出了鉴别患者的时间阶段;④如果不是人群来源的话,研究对象是否连续;⑤评价者的主观因素是否掩盖了研究对象其他方面的情况;⑥是否描述了任何保证质量而进行的评估(如对主要结局指标的检测/再检测);⑦是否解释了排除分析的任何患者的理由;⑧是否描述了如何评价和/或控制混杂因素的措施;⑨如果可能,是否解释了分析中是如何处理丢失数据的;⑩是否总结了患者的应答率及数据收集的完整性;⑪如果有随访,是否查明预期的患者不完整数据所占的百分比或随访结果;Y,是;N,否/不清楚

### 2.4.1 白细胞介素(Interleukin, IL)

IL是一类由淋巴细胞、单核细胞以及其他非单核细胞产生的细胞因子,具有作用迅速、来源广泛、高效且持久等特点,在细胞间相互作用、免疫调节、造血过程及炎症反应等过程中起着重要作用,并

卒中后精神障碍的发生发展密切相关。IL-6在脑卒中后的炎症反应和神经功能失调中扮演着关键角色,它能够上调脑组织中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,进而诱导脑组织炎症反应加重。

过多的促炎因子(IL-1 $\beta$ 、IL-6 等)通过血脑屏障进入中枢系统,耗竭体内色氨酸并促进 HPA 轴活化,进而引发焦虑<sup>[31]</sup>。邹为等<sup>[13]</sup>研究显示,PSA 患者早期 IL-6 水平明显增高。在应激发生后,IL-6 对循环中和脑内的单核细胞转录信号产生影响,诱导单核细胞的启动,这些单核细胞被募集到大脑中并传播由 IL-1 介导的炎症和焦虑<sup>[14]</sup>。当卒中发生时,小胶质细胞通过募集产生 IL-1 $\beta$  的单核细胞刺激脑内皮细胞中白细胞介素-1 受体 1(interleukin-1 receptor type 1, IL-1R1)的表达,间接引发焦虑障碍<sup>[15]</sup>。动物实验表明,敲除小鼠海马中的 IL-1 $\beta$  有助于减轻脂多糖诱导的小鼠记忆缺陷、减少焦虑和抑郁样行为<sup>[16]</sup>。在存在焦虑样行为的卒中小鼠模型中,脑组织中 IL-6、IL-10 及 IL-12 水平较高<sup>[17]</sup>,提示 IL 可能参与 PSA 的发生发展过程。

#### 2.4.2 CRP

CRP 是一种急性反应蛋白,在机体多种病理生理过程中发挥重要作用<sup>[32]</sup>。作为炎症标志物之一,CRP 能够激活补体途径、增强巨噬细胞功能以及调节免疫反应。当身体组织发生感染、损伤、缺血坏死等情况时,CRP 水平急剧升高。同时,CRP 还能增加 IL-10 释放、减少干扰素- $\gamma$ (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 释放,从而发挥一定的抗炎作用<sup>[33-34]</sup>。在脑卒中患者中,CRP 不仅在免疫方面发挥着重要作用,还与焦虑障碍的发生存在关系。CRP 是机体炎症反应的早期指标,其水平可能反映了机体的炎症状态。炎症反应可能导致机体内环境失衡和代谢紊乱,从而直接或间接影响患者脑内神经递质水平的平衡状态,导致患者出现焦虑障碍。已有研究显示,焦虑障碍患者血清 CRP 水平高于无焦虑障碍者,且焦虑症状严重程度与 CRP 水平呈正相关,CRP 水平 $\geq 3$  mg/L 的患者更易出现焦虑症状<sup>[35-36]</sup>。一项关于青年缺血性脑卒中患者的研究表明,焦虑组 CRP 水平高于非焦虑组,提示 PSA 的发生可能与 CRP 水平升高有关<sup>[19]</sup>。

#### 2.4.3 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  是由巨噬细胞和单核细胞产生的炎症性细胞因子,在感染、炎症和自身免疫性疾病中具有重要作用。作为一种免疫应答介质,TNF- $\alpha$  在脑-内分泌-免疫相互作用的过程中发挥一定作用<sup>[37]</sup>。在卒中过程中,TNF- $\alpha$  能增加内皮细胞组织因子的合成释放,抑制纤溶反应、降低血栓调节素的表达,从而使蛋白 C 抗凝系统中的蛋白 C 激活受

到抑制,刺激内皮细胞释放基因-1,并与 IL-1 协同作用,使内皮细胞表面成为促凝状态,促进血栓形成<sup>[38]</sup>。TNF- $\alpha$  还可通过影响血管舒缩活性物质的表达,引发血管收缩,增加局部卒中的发生风险<sup>[39]</sup>。TNF- $\alpha$  水平升高可能引发血管的炎症反应,诱导炎症细胞从血管向神经组织移行<sup>[40]</sup>。在炎症反应中,TNF- $\alpha$  能够直接或间接激活 HPA 轴,诱发焦虑抑郁症状<sup>[41]</sup>,也能通过活化内皮细胞、激活中性粒细胞以及诱导细胞凋亡等机制诱发焦虑和抑郁<sup>[20]</sup>。既往动物实验显示,在抑制大鼠中枢 TNF- $\alpha$  作用后,大鼠血浆促肾上腺皮质激素对外周局部炎症的反应减轻<sup>[42]</sup>,降低 TNF- $\alpha$  水平可以减少小鼠的焦虑样行为<sup>[21]</sup>。在脑卒中发生后,患者血清 TNF- $\alpha$  水平升高<sup>[22]</sup>。也有研究表明,缺血性卒中患者外周血 TNF- $\alpha$  水平升高与焦虑障碍严重程度存在相关性<sup>[23]</sup>。

#### 2.4.4 IFN- $\gamma$

IFN- $\gamma$  是由活化的 T 细胞和 NK 细胞产生的一种细胞因子<sup>[43]</sup>。自然杀伤细胞和先天性淋巴细胞可能通过 IFN- $\gamma$  和乙酰胆碱调节小鼠的焦虑样行为和记忆功能<sup>[44]</sup>。Li 等<sup>[17]</sup>研究结果显示,轻度应激的小鼠海马区 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  水平较高,且表现出更多的焦虑和抑郁样行为。有研究指出,IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子在卒中的发病机制中可能发挥关键作用<sup>[45]</sup>。Camargos 等<sup>[24]</sup>对双侧颈总动脉结扎诱导脑缺血的小鼠的研究结果显示,小鼠脑组织中 IFN- $\gamma$  浓度较高。IFN- $\gamma$  可能参与脑缺血损伤引起的焦虑样行为的形成。

#### 2.4.5 血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)

PAF 是一种由肥大细胞、内皮细胞、巨噬细胞、多形核白细胞等细胞产生的强大且短暂的炎症标志物,具有广泛生物学活性<sup>[46]</sup>。PAF 可以促进血小板、中性粒细胞聚集,促使相关细胞释放氧自由基、TNF- $\alpha$ 、IL、花生四烯酸及其代谢产物,增加血管通透性、促进血栓形成,甚至在脑组织缺血缺氧状态下增强神经生长因子的表达<sup>[47]</sup>,与炎症反应、心脑血管微循环障碍的发生发展密切相关。血小板活化是脑缺血过程中主要的病理机制之一,脑缺血发生时,PAF 与特异性 G 蛋白结合,促进磷脂肌醇代谢增强,导致二酰基甘油和三磷酸肌醇水平升高,引起细胞内钙离子增加、蛋白激酶 C 活化,激活和聚集血小板,形成血栓,引起血管栓塞,进而促使血管活性物质释放,增加血管通透性及炎症反应,引发或

加重脑水肿,影响神经元功能,导致神经功能失调及行为改变<sup>[48]</sup>。Zhang 等<sup>[25]</sup>的动物实验结果提示,PAF 与大鼠的焦虑样行为密切相关。

### 3 小结与展望

综上所述,炎症反应可能在 PSA 的发生发展中扮演着重要角色,部分炎症标志物有作为 PSA 的生物标志物的潜力。但已有研究存在样本量相对较小、部分研究设计不够严谨以及动物模型研究不够深入等局限性。未来可开展大规模、长期的临床研究,进一步探讨炎症因子在 PSA 发生过程中的作用机制,以全面评估炎症标志物在对 PSA 患者诊疗中的价值。

### 参考文献

- [1] Chun HY, Whiteley WN, Dennis MS, et al. Anxiety after stroke: the importance of subtyping [J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 556-564.
- [2] Broomfield NM, Scoular A, Welsh P, et al. Poststroke anxiety is prevalent at the population level, especially among socially deprived and younger age community stroke survivors [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(6): 897-902.
- [3] Knapp P, Dunn-Roberts A, Sahib N, et al. Frequency of anxiety after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Int J Stroke*, 2020, 15(3): 244-255.
- [4] Morrison V, Pollard B, Johnston M, et al. Anxiety and depression 3 years following stroke: demographic, clinical, and psychological predictors [J]. *J Psychosom Res*, 2005, 59(4): 209-213.
- [5] 黎敏, 薛玉峰. 卒中后焦虑抑郁障碍的患病率及影响因素探讨 [J]. *中国医药*, 2013, 8(9): 1236-1237.  
Li M, Xue YF. Status of anxiety and depression after stroke [J]. *China Medicine*, 2013, 8(9): 1236-1237.
- [6] Sanner Beauchamp JE, Casamendi Montiel T, Cai C, et al. A retrospective study to identify novel factors associated with post-stroke anxiety [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(2): 104582.
- [7] Kapoor A, Si K, Yu AXY, et al. Younger age and depressive symptoms predict high risk of generalized anxiety after stroke and transient ischemic attack [J]. *Stroke*, 2019, 50(9): 2359-2363.
- [8] Li W, Xiao WM, Chen YK, et al. Anxiety in patients with acute ischemic stroke: risk factors and effects on functional status [J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 257.
- [9] Liu F, Yang Y, Wang S, et al. Impact of sleep duration on depression and anxiety after acute ischemic stroke [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 630638.
- [10] Lee S, Rhee DK. Effects of ginseng on stress-related depression, anxiety, and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis [J]. *J Ginseng Res*, 2017, 41(4): 589-594.
- [11] Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(16): 3617-3624.
- [12] Chou R, Baker WL, Bañez LL, et al. Agency for Healthcare Research and Quality Evidence-based Practice Center methods provide guidance on prioritization and selection of harms in systematic reviews [J]. *J Clin Epidemiol*, 2018, 98: 98-104.
- [13] 邹为, 张晓凡, 杨渊. 卒中后焦虑患者早期白介素-6 及皮质醇变化 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11(5): 419-420, 423.  
Zou W, Zhang XF, Yang Y. Changes in interleukin-6 levels and cortisol fluctuations in post-stroke anxiety patients [J]. *Neural Injury and Functional Reconstruction*, 2016, 11(5): 419-420, 423.
- [14] Niraula A, Witcher KG, Sheridan JF, et al. Interleukin-6 induced by social stress promotes a unique transcriptional signature in the monocytes that facilitate anxiety [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(8): 679-689.
- [15] McKim DB, Weber MD, Niraula A, et al. Microglial recruitment of IL-1 $\beta$ -producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(6): 1421-1431.
- [16] Li M, Li C, Yu H, et al. Lentivirus-mediated interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) knock-down in the hippocampus alleviates lipopolysaccharide (LPS)-induced memory deficits and anxiety- and depression-like behaviors in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 190.
- [17] Li N, Wang Q, Wang Y, et al. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis [J]. *Stress*, 2019, 22(5): 592-602.
- [18] Yang RR, Lu BC, Li T, et al. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein at admission and post stroke depression: a 6-month follow-up study [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2016, 31(3): 231-239.
- [19] 鲍俊杰, 耿德勤. 超敏 C-反应蛋白、白细胞介素 18 与青年缺血性脑卒中后焦虑的相关性 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2015, 22(6): 408-411.  
Bao JJ, Geng DQ. Study on IL-18 and hs-CRP in young patients with post-stroke anxiety [J]. *Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology*, 2015, 22(6): 408-411.
- [20] Connor TJ, Song C, Leonard BE, et al. An assessment of the effects of central interleukin-1 $\beta$ , -2, -6, and tumor necrosis factor- $\alpha$  administration on some behavioural, neurochemical, endocrine and immune parameters in the rat [J]. *Neuroscience*, 1998, 84(3): 923-933.
- [21] Camara ML, Corrigan F, Jaehne EJ, et al. TNF- $\alpha$  and its receptors modulate complex behaviours and neurotrophins in transgenic mice [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(12): 3102-3114.
- [22] Wang J, Hu Z, Yang S, et al. Inflammatory cytokines and cells are potential markers for patients with cerebral apoplexy in intensive care unit [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 1014-1020.
- [23] 贾聚娟, 马海峰, 郝光. 缺血性脑卒中患者的外周血 CDC42 表达水平、炎症相关 Th 和细胞因子水平及其与神经功能缺损、焦虑/抑郁及认知功能障碍程度的相关性 [J]. *广西医学*,

- 2023, 45(15): 1789-1793.
- Jia JJ, Ma HF, Hao G. Peripheral blood CDC42 expression, inflammation-related Th and cytokines levels of patients with ischemic cerebral stroke and their correlation with degrees of neurological deficit, anxiety/depression and cognitive dysfunction [J]. *Guangxi Medical Journal*, 2023, 45(15): 1789-1793.
- [24] Camargos QM, Silva BC, Silva DG, et al. Minocycline treatment prevents depression and anxiety-like behaviors and promotes neuroprotection after experimental ischemic stroke [J]. *Brain Res Bull*, 2020, 155: 1-10.
- [25] Zhang Q, Zhang J, Yan Y, et al. Proinflammatory cytokines correlate with early exercise attenuating anxiety-like behavior after cerebral ischemia [J]. *Brain Behav*, 2017, 7(11): e00854.
- [26] Yong HYF, Rawji KS, Ghorbani S, et al. The benefits of neuroinflammation for the repair of the injured central nervous system [J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(6): 540-546.
- [27] Cervellati C, Trentini A, Pecorelli A, et al. Inflammation in neurological disorders: the thin boundary between brain and periphery [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 33(3): 191-210.
- [28] 杨坤, 张中兴, 王长虹, 等. 抑郁症患者帕罗西汀治疗前后血清细胞因子 C-反应蛋白和锌水平变化的研究 [J]. *中国行为医学科学*, 2005, 14(9): 792-794.
- Yang K, Zhang ZX, Wang CH, et al. The study of level changes of serum cytokine, C-reactive protein and zinc in patients with depression at pre- and post-treatment of paroxetine [J]. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science*, 2005, 14(9): 792-794.
- [29] 刘传新, 韩莉莉, 杨真真, 等. 抑郁症患者血清细胞因子水平及相关因素分析 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2014, 23(9): 801-804.
- Liu CX, Han LL, Yang ZZ, et al. An analysis of serum levels of cytokines and relative factors in depression patients [J]. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science*, 2014, 23(9): 801-804.
- [30] 尹红蕾, 洪军, 薛湘, 等. 焦虑症患者皮质醇、甲状腺激素及自主神经功能的对照研究 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2011, 20(11): 1025-1028.
- Yin HL, Hong J, Xue X, et al. A controlled study of cortisol, thyroid hormone and autonomic function in anxiety disorder [J]. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science*, 2011, 20(11): 1025-1028.
- [31] Petrovic-Djergovic D, Goonewardena SN, Pinsky DJ. Inflammatory disequilibrium in stroke [J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 142-158.
- [32] Levinson T, Wasserman A. C-reactive protein velocity (CRPv) as a new biomarker for the early detection of acute infection/inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8100.
- [33] Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein [J]. *Immunopharmacology*, 1999, 42(1-3): 23-30.
- [34] Wu Y, Potempa LA, El Kebir D, et al. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function [J]. *Biol Chem*, 2015, 396(11): 1181-1197.
- [35] Kennedy E, Niedzwiedz CL. The association of anxiety and stress-related disorders with C-reactive protein (CRP) within UK biobank [J]. *Brain Behav Immun Health*, 2021, 19: 100410.
- [36] Tang Z, Ye G, Chen X, et al. Peripheral proinflammatory cytokines in Chinese patients with generalised anxiety disorder [J]. *J Affect Disord*, 2018, 225: 593-598.
- [37] Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors [J]. *Annu Rev Immunol*, 1992, 10: 411-452.
- [38] 张梅, 田英, 刘翠平. 肿瘤坏死因子与脑卒中的炎症反应关系研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(16): 2079-2080.
- Zhang M, Tian Y, Liu CP. Research progress on the relationship between tumor necrosis factor and inflammatory response of stroke [J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2011, 20(16): 2079-2080.
- [39] Rink L, Kirchner H. Recent progress in the tumor necrosis factor-alpha field [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 1996, 111(3): 199-209.
- [40] Liu T, Clark RK, McDonnell PC, et al. Tumor necrosis factor-alpha expression in ischemic neurons [J]. *Stroke*, 1994, 25(7): 1481-1488.
- [41] Bernardini R, Kamilaris TC, Calogero AE, et al. Interactions between tumor necrosis factor-alpha, hypothalamic corticotropin-releasing hormone, and adrenocorticotropin secretion in the rat [J]. *Endocrinology*, 1990, 126(6): 2876-2881.
- [42] Turnbull AV, Pitossi FJ, Lebrun JJ, et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha action within the CNS markedly reduces the plasma adrenocorticotropin response to peripheral local inflammation in rats [J]. *J Neurosci*, 1997, 17(9): 3262-3273.
- [43] 杨生海, 殷宏, 刘永生, 等. 干扰素-gamma 研究进展 [J]. *生物技术通报*, 2010(8): 29-34.
- Yang SH, Yin H, Liu YS, et al. Advances in Research of Interferon-gamma [J]. *Biotechnology Bulletin*, 2010(8): 29-34.
- [44] Garofalo S, Coccozza G, Mormino A, et al. Natural killer cells and innate lymphoid cells 1 tune anxiety-like behavior and memory in mice via interferon-gamma and acetylcholine [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3103.
- [45] Arumugam TV, Granger DN, Mattson MP. Stroke and T-cells [J]. *Neuromolecular Med*, 2005, 7(3): 229-242.
- [46] 王志国, 王丹巧, 焦玥, 等. 脑卒中与血小板活化因子及其受体拮抗剂 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(24): 4750-4755.
- Wang ZG, Wang DQ, Jiao Y, et al. Stroke, platelet activating factor and receptor antagonists [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2017, 42(24): 4750-4755.
- [47] Yoshida H, Imaizumi T, Tanji K, et al. Platelet-activating factor enhances the expression of nerve growth factor in normal human astrocytes under hypoxia [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005, 133(1): 95-101.
- [48] Toscano EC, Silva BC, Victoria EC, et al. Platelet-activating factor receptor (PAFR) plays a crucial role in experimental global cerebral ischemia and reperfusion [J]. *Brain Res Bull*, 2016, 124: 55-61.

(收稿日期: 2023-12-12)

(本文编辑: 吴俊林)