

脑卒中后创伤后应激障碍的研究进展

聂玉平 白红民 赵 刚 江 澈 综述 纪玉桂 审校

【关键词】脑卒中;创伤后应激障碍;病理生理机制;治疗
【文章编号】1009-153X(2022)05-0407-05 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743; R 749.2*9

脑卒中导致的创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)称为脑卒中后 PTSD,不仅影响病人的生活质量,也会导致较差的治疗依从性,增加脑卒中长期管控的困难。因此,加强对脑卒中后 PTSD 的诊治十分必要。目前,国外相关研究尚在起步阶段,多数停留于流行病学研究和危险因素分析;而我国的相关研究更为滞后。本文就脑卒中后 PTSD 的研究进展进行回顾和总结。

1 脑卒中后 PTSD 的概念

脑卒中是一种急性脑血管疾病,是指因头颈部血管突然破裂出血,或血管狭窄及闭塞导致缺血而引起脑组织损伤的疾病。脑卒中可导致肢体、认知和精神心理等多方面功能障碍。脑卒中具有发病率高、致残率高、病死率高和复发率高的特点,是我国成年人死亡和残疾的首位病因^[1,2]。2019 年,我国缺血性脑卒中和出血性脑卒中的发病率分别为 145/10 万、45/10 万,患病率分别为 1256/10 万、215/10 万^[1]。

PTSD 主要表现为与创伤事件相关的闯入记忆、回避、情绪和认知消极改变,以及高警觉症状^[3]。引起 PTSD 的创伤事件不仅包括战争、虐待、灾害等外界因素,也包括自身的重大疾患。PTSD 不仅严重影响病人的生活质量,同时也给家庭和社会带来巨大的经济负担,是一个重要的公共卫生问题。PTSD 与脑卒中密切相关。脑卒中作为一种突发的、难以预测且威胁病人生命的应激源可导致 PTSD,即脑卒中后 PTSD;反过来,PTSD 也会增加发生脑卒中的风险^[4-6]。脑卒中后 PTSD 的概念直到近 20 年才逐渐被认

识。PTSD 与焦虑、抑郁等精神障碍密切相关^[7],还会导致较差的治疗依从性,增加脑卒中长期管控的困难^[8]。因此,加强脑卒中后 PTSD 的诊治十分必要。确诊脑卒中后 PTSD 依赖于精神心理医师的面对面访谈,而采用各种量表筛查出的 PTSD 则定义为脑卒中后 PTSD 症状或疑似脑卒中后 PTSD。量表筛查的阳性率高于访谈的阳性率,目前的研究大多数为量表筛查。为方便描述,如无特殊说明,下文的“脑卒中后 PTSD”包括确诊和疑似病例。

2 脑卒中后 PTSD 的流行病学特点

国外研究发现,脑卒中人群的 PTSD 患病率波动在 4%~37%^[9-11],即使是轻型卒中^[12]和短暂脑缺血发作(transient ischemic stroke, TIA)^[13]也可导致 PTSD,部分病人的症状可持续数年^[14]。一项 meta 分析显示,脑卒中后 1 年内和 1 年以上的 PTSD 患病率分别为 23% 和 11%^[15]。而在蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)病人中,发病 3 年后的 PTSD 患病率可达 26%^[16]。需要指出的是,各项研究的调查对象均为语言功能基本正常、残障程度相对较轻的人群,因此存在选择偏倚,实际患病率可能更高。对于脑卒中后 PTSD 的患病率,各项报道有很大差异,这可能与所研究的卒中亚型不同有关。脑出血、脑梗死、SAH 和 TIA 等疾病的严重程度和症状各有不同,因而导致 PTSD 的风险,以及危险因素可能也不一样^[9]。但是,多数报道未区分卒中亚型。

目前,我国在该领域的研究仅有零星报道。我们前期小样本研究表明,首次发生脑出血的病人中,约 1/5 在出血 3 个月后出现 PTSD,且超过半数持续 12 月以上^[17]。由于 PTSD 的发病与社会环境和种族人群相关^[18],我国和日本等亚洲国家普通人群的 PTSD 患病率明显低于西方国家^[19,20]。我国人群的脑卒中后 PTSD 的发病率和自然病程究竟如何,有待更大样本的研究。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.05.025
基金项目:广州市科技计划项目(202102021268)
作者单位:510010 广州,中国人民解放军南部战区总医院神经外科(聂玉平、白红民、赵 刚、江 澈、纪玉桂)
通讯作者:江 澈,E-mail:jiang.c@vip.126.com

3 脑卒中后 PTSD 的预测因子及相关因素

由于目前的研究存在样本选择差异、随访时间不一致,以及多数研究样本量偏小的问题,因此,脑卒中后 PTSD 的预测因子尚无定论。本文列举较常见的因子。

3.1 性别 在普通人群中,女性 PTSD 的终生患病率与男性相比为 2:1^[21]。有报道表明女性卒中病人与男性卒中病人相比更易于罹患 PTSD^[14, 22]。有研究显示,在所有社会人口学因素中,性别可能是与 PTSD 最相关的因素^[23]。但也有研究认为,性别和脑卒中后 PTSD 是相互独立的因素^[24]。

3.2 年龄 一项美国卒中人群的大样本研究显示,PTSD 人群的平均年龄比无 PTSD 人群小 7 岁^[14]。针对 TIA^[13]、脑出血^[10]和缺血性卒中^[22]的研究发现,年龄与 PTSD 症状呈负相关,年长病人更不易患 PTSD。但是,也有研究未见年龄与 PTSD 的关系^[12, 16, 24]。

3.3 心理学因素 消极认知评价是一种歪曲的认知,导致个人对所经历的事件产生消极的感受。存在消极认知评价的脑卒中病人心理健康状况较差^[25, 26],会导致更重的 PTSD 症状^[12, 27]。不良应对策略指个体面对压力和逆境的应方式存在问题,与疲惫、抑郁和焦虑相关。研究表明,不良应对策略与 PTSD 症状的严重程度相关^[28, 29],可能是脑卒中后 PTSD 的预测因子^[13]。述情障碍是指难以传达和识别情绪,可能与脑卒中后 PTSD 的严重程度相关^[30]。由于各种心理-社会因素之间存在相互作用,而上述研究只是在不同样本中研究某一个因素,若同时研究多个因素可能有助于分类并筛查出最具预测性的因素。

3.4 个人的社会经济状况 有研究表明,较低的教育水平和失业状态可预测脑卒中后 PTSD 的发生^[14],但也有研究未发现这种相关性^[23, 24, 28, 31]。有学者推测,由于较重的卒中可导致失业,并引发应激障碍,所以失业和脑卒中后 PTSD 的关联可能与卒中严重程度有关^[14]。此外,在一些欧美国家,缺少商业保险也会增加发生脑卒中后 PTSD 的风险。

3.5 脑卒中类型 出血性或缺血性卒中的临床症状不同,导致 PTSD 的风险可能也不相同。虽然目前尚无针对性研究,但一些关于 SAH 的研究发现了更多的 PTSD 预测因子。如睡眠和疲倦指数与 PTSD 症状严重程度相关^[32],对 SAH 复发的恐惧与 PTSD 症状相关^[33]。这些结果提示一些出血性卒中的相关因子可能也与脑卒中后 PTSD 相关,但这些因子是否为出血性卒中所特有还是也存在于缺血性卒中尚待研究。

3.6 其他因素 重残^[10, 34]、卒中复发^[24]、既往创伤事件暴露史^[22]、较多合并疾病^[24]、对疾病进展的严重恐惧^[35]、睡眠障碍等,可能与脑卒中后 PTSD 的发病相关^[9],而有同居的伴侣对部分卒中病人有保护作用^[36]。

4 脑卒中后 PTSD 的病理生理机制

近年来,PTSD 的神经环路研究较多,但脑卒中后 PTSD 的神经机制研究极少。有人指出,PTSD 只是代表一组共同的症状,各种创伤事件所致的 PTSD 可能有不同的机制^[37]。脑卒中对病人的心理创伤焦点集中于对未来健康的未知、对复发的恐惧、残障以及社会身份转变等,且卒中病人多为中老年人,常合并高血压、糖尿病、抑郁症等疾病^[38]。可见,脑卒中作为创伤事件,具有反复暴露风险高、肢体残障率高、合并疾病多的特点,这与外因所致的 PTSD 有明显不同。在病理生理机制上,脑卒中后 PTSD 与外因所致 PTSD 也不同,前者受到脑部病灶的继发性影响,而后者多存在先天性易感的脑部特点^[9]。卒中的病灶部位会影响抑郁等情绪障碍^[39],同样可能也会影响 PTSD 的发病:右侧半球或脑干的病灶与继发于缺血性卒中的 PTSD 相关^[11],而基底节区病灶可能与较多的闯入记忆相关^[12]。但这些研究由于纳入的样本量较小,缺少确切结论。此外,从既往关于外因所致 PTSD 的研究中可获得间接提示:功能上,PTSD 病人的扣带回和杏仁核活性升高,而内侧前额叶皮质和额下回活性降低;结构上,与 PTSD 最相关的结构改变是内侧前额叶皮质和海马的体积缩小,而杏仁核或内侧前额叶皮质的损伤可预防 PTSD^[40]。

除了脑区的宏观研究,一些对外因导致的 PTSD 的研究提示神经内分泌在 PTSD 的发病中发挥作用。如较低的基线皮质醇水平与 PTSD 相关^[41]。因而下丘脑-垂体-肾上腺轴可能也参与与卒中后 PTSD 的发生。此外,异常的糖皮质激素水平会影响记忆、学习、压力适应和恢复^[42],这也侧面支持上述观点。另有研究发现,在经历创伤事件后使用大剂量的氢化可的松可降低发生 PTSD 的风险^[43]。这些研究提示皮质醇分泌异常可能与 PTSD 发病有关。

5 脑卒中后 PTSD 的治疗

既往的研究集中于脑卒中后 PTSD 的发病率和危险因素分析,但适宜采用何种治疗方法尚无研究。尽管针对 PTSD 的治疗方法有很多,但它们对脑卒中后 PTSD 的疗效不明确。目前,针对 PTSD 的药物主要有抗抑郁药,如五羟色胺再摄取抑制剂^[44]和

去甲肾上腺素重摄取抑制剂^[45]。对 PTSD 的行为学疗法,主要包括暴露疗法、认知行为学疗法和眼动脱敏等。有学者认为,脑卒中后 PTSD 可导致卒中病人生活质量降低,而病人的不良应对策略和主观上对卒中危害的夸大认识可能是引起 PTSD 的主要原因,因此,在发病早期进行健康宣教,指导病人采用良好的应对方式,以及正确认识卒中的风险,可能有助于预防 PTSD 的发生^[13,46]。认知行为疗法旨在通过改变思维和行为的方法来改变不良认知,进而消除不良情绪和行为。脑卒中后 PTSD 病人对药物的较差依从性很大程度上源于对服药的异常严重的担忧^[47],且口服药物本身可能也是卒中这一创伤事件的提醒物^[48]。因此,脑卒中后 PTSD,采用认知行为学的方法进行干预,并结合对服药和疾病本身的宣教,可能有益于 PTSD 症状的改善和卒中的管控。

6 问题和展望

近年来,脑卒中后 PTSD 的研究逐渐增加,但多数样存在本量偏小、纳入指标不全、缺少卒中亚型分类以及人群背景混杂等问题。PTSD 可能是一组混杂疾病的共同症状,而脑卒中后 PTSD 在不同人种、不同社会背景下有不同的流行病学特点,我国作为脑卒中发病大国需要探索国人特有的流行病学特点。其次,既往的研究多采用量表评估的方式筛查存在脑卒中后 PTSD 症状的人群,而缺少访谈式确诊。这就需要神经内科医师和精神心理科医师加强合作,探索脑卒中后 PTSD 的准确发病率和患病率。第三,脑卒中后 PTSD 的发病机制有待研究。若能揭示其发病机制及相关神经环路,今后或可通过脑机连接技术,对脑的应激、认智、语言、运动、感觉等功能进行客观评估,成为诊断脑卒中后 PTSD 的金标准。第四,脑卒中后 PTSD 的治疗目前尚缺少研究,探索针对其特点的特效疗法也是研究的重点。最后,目前的 PTSD 评估量表多种多样,但没有针对脑卒中后 PTSD 的专用量表,设计一款适合国人的、简单高效的筛查量表也亟待研究。总之,随着人们对脑卒中后 PTSD 的认识不断加深,这一人群将得到更及时有效的诊治,也将获得更好的预后。

【参考文献】

[1] 《中国卒中中心报告 2020》编写组.《中国卒中中心报告 2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志,2021,18:737-743.

[2] 《中国脑卒中防治报告 2019》编写组.《中国脑卒中防治

报告 2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志,2020,17(5): 272-281.

[3] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [M]. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013.

[4] Rosman L, Sico JJ, Lampert R, *et al.* Posttraumatic stress disorder and risk for stroke in young and middle-aged adults a 13-year cohort study [J]. Stroke, 2019, 50: 2996-3003.

[5] Perkins JD, Wilkins SS, Kamran S, *et al.* Post-traumatic stress disorder and its association with stroke and stroke risk factors: a literature review [J]. Neurobiol Stress, 2021, 14: 100332.

[6] Chen MH, Pan TL, Li CT, *et al.* Risk of stroke among patients with post-traumatic stress disorder: nationwide longitudinal study [J]. Br J Psychiatry, 2015, 206: 302-307.

[7] Dollenberg A, Moeller S, Lücke C, *et al.* Prevalence and influencing factors of chronic post-traumatic stress disorder inpatients with myocardial infarction,transient ischemic attack (TIA) and stroke—an exploratory, descriptive study [J]. BMC Psychiatry, 2021, 21: 295.

[8] Kronish IM, Edmondson D, Goldfinger JZ, *et al.* Posttraumatic stress disorder and adherence to medications in survivors of strokes and transient ischemic attacks [J]. Stroke, 2012, 43: 2192-2197.

[9] Garton ALA, Sisti JA, Gupta VP, *et al.* Post-stroke posttraumatic stress disorder: a review [J]. Stroke, 2017, 48: 507-512.

[10] Garton ALA, Gupta VP, Pucci JU, *et al.* Incidence and predictors of post-traumatic stress symptoms in a cohort of patients with intracerebral hemorrhage [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2020, 190: 105657.

[11] Rutovic S, Kadojic D, Dikanovic M, *et al.* Prevalence and correlates of post-traumatic stress disorder after ischaemic stroke[J]. Acta Neurol Belg, 2021, 121: 437-442.

[12] Bruggimann L, Annoni JM, Staub F, *et al.* Chronic posttraumatic stress symptoms after nonsevere stroke [J]. Neurology, 2006, 66: 513-516.

[13] Kiphuth IC, Utz KS, Noble AJ, *et al.* Increased prevalence of posttraumatic stress disorder in patients after transient ischemic attack [J]. Stroke, 2014, 45: 3360-3366.

[14] Goldfinger JZ, Edmondson D, Kronish IM, *et al.* Correlates of post-traumatic stress disorder in stroke survivors [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23: 1099-1105.

- [15] Edmondson D, Richardson S, Fausett JK, *et al.* Prevalence of PTSD in survivors of stroke and transient ischemic attack: a meta-analytic review [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e66435.
- [16] Visser- Meily JMA, Rinkel GJE, Vergouwen MDI, *et al.* Post-traumatic stress disorder in patients 3 years after aneurysmal subarachnoid haemorrhage [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 36: 126-130.
- [17] Jiang C. Posttraumatic stress disorder after a first-ever intracerebral hemorrhage in the Chinese population: a pilot study [J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2020, 27: 1-8.
- [18] Roberts AL, Gilman SE, Breslau J, *et al.* Race/ethnic differences in exposure to traumatic events, development of post-traumatic stress disorder, and treatment-seeking for post-traumatic stress disorder in the United States [J]. *Psychol Med*, 2011, 41: 71-83.
- [19] Xi YJ, Chen R, Yan F, *et al.* Low post-traumatic stress disorder rate in Chinese in Beijing, China [J]. *Asian J Psychiatr*, 2017, 30: 79-83.
- [20] Kawakami N, Tsuchiya M, Umeda M, *et al.* Trauma and posttraumatic stress disorder in Japan: Results from the World Mental Health Japan Survey [J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 53: 157-165.
- [21] Breslau N. The epidemiology of posttraumatic stress disorder: what is the extent of the problem [J]? *J Clin Psychiatry*, 2001, 62: 16-22.
- [22] Kronenberg G, Schöner J, Levitanus M *et al.* The importance of previous lifetime trauma in stroke-induced PTSD symptoms and mental health outcomes [J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 136: 589-594.
- [23] Favrole P, Jehel L, Levy P, *et al.* Frequency and predictors of post-traumatic stress disorder after stroke: a pilot study [J]. *J Neurol Sci*, 2013, 327: 35-40.
- [24] Merriman C, Norman P, Barton J. Psychological correlates of PTSD symptoms following stroke [J]. *Psychol Health Med*, 2007, 12: 592-602.
- [25] Tsai YC, Pai HC. Burden and cognitive appraisal of stroke survivors' informal caregivers: an assessment of depression model with mediating and moderating effects [J]. *Arch Psychiatr Nurs*, 2016, 30: 237-243.
- [26] Wu MH, Lee S, Su HY, *et al.* The effect of cognitive appraisal in middle-aged women stroke survivors and the psychological health of their caregivers: a follow-up study [J]. *J Clin Nurs*, 2015, 24: 3155-3164.
- [27] Field EL, Norman P, Barton J. Cross-sectional and prospective associations between cognitive appraisals and post-traumatic stress disorder symptoms following stroke [J]. *Behav Res Ther*, 2008, 46: 62-70.
- [28] Solomon Z, Mikulincer M, Avitzur E. Coping, locus of control, social support, and combat-related posttraumatic stress disorder: a prospective study [J]. *J Pers Soc Psychol*, 1988, 55: 279-285.
- [29] Yehuda R. Post-traumatic stress disorder [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346: 108-114.
- [30] Wang X, Chung MC, Hyland ME, *et al.* Posttraumatic stress disorder and psychiatric co-morbidity following stroke: the role of alexithymia [J]. *Psychiatry Res*, 2011, 188: 51-57.
- [31] Letamendia C, Leblanc NJ, Pariente J, *et al.* Peritraumatic distress predicts acute posttraumatic stress disorder symptoms after a first stroke [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012, 34: e11-e13.
- [32] Noble AJ, Baisch S, Mendelow AD, *et al.* Posttraumatic stress disorder explains reduced quality of life in subarachnoid hemorrhage patients in both the short and long term [J]. *Neurosurgery*, 2008, 63: 1095-1104.
- [33] Noble AJ, Baisch S, Covey J, *et al.* Subarachnoid hemorrhage patients' fears of recurrence are related to the presence of posttraumatic stress disorder [J]. *Neurosurgery*, 2011, 69: 323-332.
- [34] Pedowitz E, Derby L, Cruz GJ, *et al.* Relationship between NIH stroke symptoms and post-traumatic stress disorder in patients evaluated for transient ischemic attack/stroke [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2021, 70: 98-102.
- [35] 吴小品, 邹丽君, 胡琳琳, 等. 疾病进展恐惧对缺血性脑卒中患者创伤后应激障碍的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 16: 1444-1449.
- [36] Cornelius T, Birk JL, Derby L, *et al.* Effect of cohabiting partners on the development of posttraumatic stress symptoms after emergency department visits for stroke and transient ischemic attack [J]. *Soc Sci Med*, 2021, 281: 114088.
- [37] Galatzer-Levy IR, Bryant B. 636 120 ways to have posttraumatic stress disorder [J]. *Perspect Psychol Sci*, 2013, 8: 651-662.
- [38] McCurley JL, Funes CJ, Zale EL, *et al.* Preventing chronic emotional distress in stroke survivors and their informal caregivers [J]. *Neurocrit Care*, 2019, 30: 581-589.
- [39] Mitchell AJ, Sheth B, Gill J, *et al.* Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: a meta-analysis and meta-

regression of depression, anxiety and adjustment disorder [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2017, 47: 48–60.

[40] Harnett NG, Goodman AM, Knight DC. PTSD– related neuroimaging abnormalities in brain function, structure, and biochemistry [J]. *Exp Neurol*, 2020, 330: 113331.

[41] Yehuda R, Halligan SL, Bierer LM. Cortisol levels in adult offspring of Holocaust survivors: relation to PTSD symptom severity in the parent and child [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2002, 27: 171–180.

[42] Sandi C. Glucocorticoids act on glutamatergic pathways to affect memory processes [J]. *Trends Neurosci*, 2011, 34: 165–176.

[43] Zohar J, Yahalom H, Kozlovsky N, *et al.* High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD: interplay between clinical and animal studies [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, 21: 796–809.

[44] Grasser LR, Javanbakht A. Treatments of posttraumatic stress disorder in civilian populations [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2019, 21: 11.

[45] Gaffey AE, Rosman L, Burg MM, *et al.* Posttraumatic stress disorder, antidepressant use, and hemorrhagic stroke in young men and women: a 13–year cohort study [J]. *Stroke*, 2021, 52: 121–129.

[46] Noble AJ, Baisch S, Mendelow AD, *et al.* Posttraumatic stress disorder explains reduced quality of life in subarachnoid hemorrhage patients in both the short and long term [J]. *Neurosurgery*, 2008, 63: 1095–1104.

[47] Edmondson D, Horowitz CR, Goldfinger JZ, *et al.* Concerns about medications mediate the association of posttraumatic stress disorder with adherence to medication in stroke survivors [J]. *Br J Health Psychol*, 2013, 18: 799–813.

[48] Liyanage–Don N, Birk J, Cornelius T, *et al.* Medications as traumatic reminders in patients with stroke/transient ischemic attack–induced posttraumatic stress disorder [J]. *Stroke*, 2021, 52: 321–324.

(2022–03–03 收稿, 2022–03–14 修回)

~~~~~

(上接第 406 页)

[7] Reiter–Brennan C, Semmler L, Klein A. The effects of 2–hydroxyglutarate on the tumorigenesis of gliomas [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2018, 22(4): 215–222.

[8] Sun C, Zhao Y, Shi J, *et al.* Isocitrate dehydrogenase1 mutation reduces the pericyte coverage of microvessels in astrocytic tumours [J]. *J Neuro-oncol*, 2019, 143(2): 187–196.

[9] Mohme M, Schliffke S, Maire CL, *et al.* Immunophenotyping of newly diagnosed and recurrent glioblastoma defines distinct immune exhaustion profiles in peripheral and tumor–infiltrating lymphocytes [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(17): 4187–4200.

[10] Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas [J]. *Neuro-oncol*, 2016, 18(1): 16–26.

[11] Fan J, Kamphorst JJ, Rabinowitz JD, *et al.* Fatty acid labeling from glutamine in hypoxia can be explained by isotope exchange without net reductive isocitrate dehydrogenase (IDH) flux [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(43): 31363–31369.

[12] Li F, He X, Ye D, *et al.* NADP(+)-IDH mutations promote hypersuccinylation that impairs mitochondria respiration and induces apoptosis resistance [J]. *Mol Cell*, 2015, 60(4): 661–675.

[13] Seltzer MJ, Bennett BD, Joshi AD, *et al.* Inhibition of glutaminase preferentially slows growth of glioma cells with mutant IDH1 [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(22): 8981–8987.

[14] Fujii T, Khawaja MR, DiNardo CD, *et al.* Targeting isocitrate dehydrogenase (IDH) in cancer [J]. *Discov Med*, 2016, 21(117): 373–380.

[15] Schumacher T, Bunse L, Pusch S, *et al.* A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumour immunity [J]. *Nature*, 2014, 512(7514): 324–327.

[16] Weenink BAS, van Brakel Mandy, Wijers REBECCA, *et al.* Lack of B and T cell reactivity towards IDH1R132H in blood and tumor tissue from LGG patients [J]. *J Neuro-oncol*, 2019, 144(1): 79–87.

[17] Rashidian J, Copaciu R, Su Q, *et al.* Generation and performance of R132H mutant IDH1 rabbit monoclonal antibody [J]. *Antibodies (Basel)*, 2017, 6(4): 22.

[18] Rohle D, Popovici–Muller J, Palaskas N, *et al.* An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells [J]. *Science*, 2013, 340(6132): 626–630.

[19] Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, *et al.* Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2017, 130(6): 722–731.

[20] Konteatis Z, Artin E, Nicolay B, *et al.* Vorasidenib (AG–881): a first–in–class, brain–penetrant dual inhibitor of mutant IDH1 and 2 for treatment of glioma [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2020, 11(2): 101–107.

(2020–04–09 收稿, 2020–05–04 修回)