

脑卒中后抑郁的研究进展

杨莹莹 潘永惠 王 森

摘 要 脑卒中后抑郁是脑卒中后患者表现出的情感障碍,是常见的脑血管病后遗症之一。其发病机制尚未完全明确,主要涉及生物-心理-社会多方面的因素,其诊断缺乏特异性,治疗以药物治疗为主,辅以心理治疗、神经康复等方法。本文主要在脑卒中后抑郁发病机制、诊断评估、治疗及预防方面的研究做一简要综述,以期为脑卒中后抑郁的早期诊断、治疗提供新思路。

关键词 脑卒中后抑郁 发病机制 诊断 治疗 预防

中图分类号 R743 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.04.044

脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是常见发生于脑卒中后的神经精神疾病,是以情绪低落、兴趣减退、淡漠、反应迟钝、疲劳及睡眠障碍等为主要表现的心境障碍,可能是部分脑卒中患者的核心症状^[1]。脑卒中后抑郁作为一种继发的抑郁症,有着较高的发生率、病死率和致残率,挪威的一项研究发现,PSD在脑卒中急性期的发生率范围为5%~54%^[2]。一些研究发现,PSD在葡萄牙的发生率为44.6%,在英国脑卒中患者急性期4个月后PSD的发生率为28%~56%^[3,4]。Zhang等^[5]研究91例脑卒中患者发现,脑卒中2周时PSD的发生率为27.47%,其中轻度抑郁状态为88%,中度抑郁状态为12%。PSD患者的发生率高,康复效果差,住院时间长,医疗资源利用率低,认知能力下降,甚至有自杀倾向,这严重影响患者的神经功能恢复以及生活质量,给患者家庭及社会带来沉重的负担。因此了解PSD的发病机制、掌握PSD的诊断、治疗和预防是非常重要的,应引起临床医师的足够重视。

一、PSD的发病机制

PSD的具体发病机制至今尚不完全清楚,可能涉及神经解剖、神经递质、神经内分泌、炎症反应、神经肽、社会心理等多方面。

1. 神经解剖假说:研究表明左侧额叶和基底核区是PSD的关键部位,其通路可总结为额叶皮质下电路(FSC)和边缘皮质纹状体苍白球背侧丘脑电路

(lcsptc)^[6]。PSD的脑损伤从脑干通过丘脑和基底核到达额叶皮质,从而降低生物胺的利用度,包括5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、从而导致抑郁的发生。在一项涉及3668例患者的Meta分析中研究发现,PSD和右半球损伤之间有微弱的关系^[7]。在另一项研究的系统分析结果表明,住院患者中左半球病变部位与PSD相关(OR=1.36, 95%CI:1.05~1.76),而右半球病变部位与PSD相关(OR=0.60, 95%CI:0.39~0.92)^[8]。在急性或亚急性脑卒中阶段PSD的严重程度也与脑卒中的病变部位有关,Yang等^[9]使用结构和弥散磁共振成像分析116例PSD患者,发现病变位于左背侧丘脑和左侧壳核与脑卒中后轻度抑郁相关,病变在右岛叶皮质,右侧壳核和右侧上纵束与脑卒中后重度抑郁相关。

2. 神经递质假说:许多证据显示,选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)可以改善脑卒中的预后,减少PSD患者的发生率。急性脑卒中后抑郁归因于去甲肾上腺素能神经元的破坏和5-HT能神经元及其通路的破坏,导致去甲肾上腺素和5-HT的减少。作为神经递质,5-HT通过维持皮质和海马突触之间的信息参与神经元的可塑性。体内研究发现,5-HT在海马的神经发生中起着至关重要的作用^[10]。

3. 其他相关因素:包括神经内分泌、炎症反应、神经肽以及社会心理因素在PSD的发生中也起到一定的作用^[11]。

二、PSD的诊断与评估

虽然目前用于PSD诊断的方法很多但由于综合医院工作繁忙,时间紧迫,对PSD的筛查、诊断应采用简单实用有效的方法。PHQ-9量表作为一个简短的抑郁筛查工具,能准确识别脑卒中患者的抑郁状

基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(H201346);黑龙江省教育厅科学技术研究基金资助项目(11551218);哈尔滨市科技创新人才研究专项基金资助项目(2012RFXXS040)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通讯作者:潘永惠,教授,硕士生导师,电子信箱:aigui1993@126.

com

态,且分值的高低能够很好地显示患者由于抑郁带来的神经功能缺损程度。PHQ-9 量表是首次在初级医疗保健中使用的自评调查问卷,其反映了《精神障碍与统计手册》第 4 版(DSM-IV)抑郁症的诊断标准,可用作抑郁的筛查和诊断^[12]。PHQ-9 评估被试者过去两周的感受,共 9 个条目,每个条目分为 0~3 分,4 级评分,问卷总分为 9 个条目的评分总和,得分越高表示抑郁症状越严重,得分 ≥ 10 分在一般人群抑郁患者中已被证明具有 88% 的敏感度和 88% 的特异性^[13]。

PHQ-9 还可用于评估抑郁的严重程度和患者对治疗的反应,Kroenke 等^[12]提出抑郁程度的分割点:无抑郁(0~4)、轻度(5~9)、中度(10~14)、中度重度(15~19)和重度(≥ 20)。PHQ-9 量表的敏感度和特异性也优于其他量表。de Manvan Ginkel 等^[14]对 55 例住院脑卒中患者研究发现 PHQ-9 具有较高的内部一致性、重测信度和良好的效度,其中内部相关系数为 0.98,95% CI:0.96~0.99,重测信度为 0.75,内部一致性克伦巴赫系数为 0.79。PHQ-9 的最佳分界点为 10 分,PHQ-9 得分 ≥ 10 分时敏感度 100%,特异性 86%,阳性预测值 50%,阴性预测值 100%。Meador 等^[15]对 7 个数据库、24 项研究涉及 2907 例住院脑卒中患者进行 Meta 分析研究发现,PHQ-9 具有良好的效度,其敏感度为 86%,95% CI:0.70~0.94,特异性为 79%,95% CI:0.60~0.90。综上所述,PHQ-9 量表操作简单、易于理解使用,并且具有良好的可靠性、有效性,可用于 PSD 的筛查和诊断。

三、PSD 的治疗

从发病机制看 PSD 是多因素所致的疾病,因此其治疗方法也具有多样性。主要是脑卒中的治疗联合抗抑郁的治疗,常用的有药物治疗、心理治疗和康复治疗。

1. PSD 的药物治疗:选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)是目前应用广泛的抗抑郁药物。早期动物研究表明药物调节大脑胺浓度影响皮质病变的恢复速度和程度。随后,大量的小型试验结果显示 SSRI 类药物对 PSD、情绪不稳和神经功能的恢复有显著的疗效。在急性住院康复治疗 24 例 PSD 患者中采用随机、双盲试验,随机接受地昔帕明(13 例)、曲唑酮(6 例)、或氟西汀(5 例)4 周,同时给予常规的功能训练,2 周和 4 周后曲唑酮或氟西汀治疗的患者与地昔帕明治疗的患者在功能独立性方面差异有统计学意义,前者的神

经功能恢复较后者有显著的提高。在另一项小的研究中,8 例纯运动性轻偏瘫患者在脑卒中开始发病时进行 fMRI(功能磁共振)检查,之后随机给予单剂量安慰剂或氟西汀 20mg 口服,2、3 周后分别进行 fMRI 检查,结果显示氟西汀治疗组 fMRI 较前显示,健侧初级运动皮质过度活化,患侧表现出比较好的运动功能恢复^[16]。

Choller 等^[17]报道 113 例中、重度偏瘫的急性缺血性脑卒中患者,患者年龄 18~85 岁,病程 5~10 天,随机分为氟西汀治疗组(57 例)和安慰剂对照组(56 例)。氟西汀剂量每日 20mg,两组患者都接受相同的物理治疗,持续 3 个月,氟西汀治疗组 PSD 发生率明显低于对照组,而治愈率则明显高于对照组。早期氟西汀联合物理治疗促进患肢运动神经功能的恢复,其机制可能是氟西汀增强大脑的可塑性。Mead 等^[18]对 52 项试验涉及 4059 例脑卒中患者进行 Meta 分析发现,SSRI 类药物可减少脑卒中患者的致残率,减少患者的神经功能缺损,改善患者的焦虑、抑郁情绪。虽然 SSRI 的使用降低了缺血性脑卒中的整体病死率,但在服用 SSRI 类药物期间应注意颅内出血的风险。一项系统回顾显示 SSRI 有增加颅内出血风险^[19]。脑卒中患者早期抗抑郁药物治疗虽然有利于运动功能的恢复、减少致残率,但仍需进一步研究 SSRI 的最佳治疗剂量和持续时间,并将需要注意和考虑 SSRI 增加颅内出血的不良反应。

2. PSD 的心理干预治疗:除药物治疗外,对所有 PSD 患者均应给予心理干预治疗。有研究表明,认知行为疗法(cognitive behavioural therapy, CBT)对抑郁的治疗是有效的,并且他们没有药物的不良反应。此外, CBT 的目的是改变不合理的认知和消极的想法,这对预防症状复发有较强烈的作用^[20]。Kootker 等^[21]采用多中心、随机对照试验对 106 例 PSD 患者进行 CBT 干预,在 CBT 治疗过程中患者需要完成治疗师给患者量身定做的目标。治疗方案包括与有经验的保健保健心理学家会话 10~12 个阶段,并加强 3 次运动疗法(movement therapy, MT)或职业治疗(occupational therapy, OT)。研究发现 CBT 干预后患者的社会参与、生活质量、目标实现和应对策略方面都有明显的改善,表明 CBT 干预可明显改善患者的抑郁状态,激发和调动患者的潜能。

文学和艺术疗法对 PSD 患者也是非常有效的心理治疗方法。Eum 等^[22]将文学治疗分为诗歌治疗和故事治疗。诗歌可增加 PSD 患者的生活乐趣,故事

疗法能将患者抑郁的心理状态转变为一个明亮、健康的故事,因此可以帮助脑卒中患者克服他们的情绪障碍。艺术疗法是治疗 PSD 患者心理治疗的一种形式。脑卒中患者可以通过欣赏艺术作品来表达他们内心的冲突、情绪和心理状态,这将是一个心理问题的治疗过程。音乐疗法可以缓解患者的压抑情绪,给身体增添活力,同时也能给患者带来与他人分享自己感受的力量。总之,文学和艺术治疗可作为一个有用的辅助工具,促进 PSD 患者的心理健康与肢体功能恢复,提高患者的生活和生命质量。

3. PSD 的神经康复治疗:脑卒中急性期过后还要面临长时间的神经康复训练,目前对于 PSD 的康复治疗还是一个比较新的领域。Kijowski 等^[23]对 145 例首次脑卒中发病后 2~31 个月的脑卒中患者研究发现,PSD 明显影响脑卒中患者的神经功能恢复水平,没有并发 PSD 的患者通过康复训练步态可以恢复到正常状态,而伴发 PSD 的患者则步态仍然表现为不对称,且该结果与脑卒中开始康复的时间无关。有研究发现,增加患者认知、焦虑、抑郁等情绪方面的康复时间,有利于脑卒中患者的神经功能康复,表明 PSD 患者的神经康复治疗是至关重要的^[24]。

四、PSD 的预防

PSD 的预防开始于脑卒中的预防。脑卒中可控制的危险因素主要有高血压,糖尿病,高脂血症,吸烟。因此临床医师应警惕患者的血压、血糖、血脂,同时鼓励患者及早戒烟^[25]。Ramasubbu 等研究发现,抗抑郁药物和心理治疗可能对预防 PSD 是有效的。Hackett 等对 14 项临床试验分析发现,药物治疗在预防 PSD 中没有表现出明显的效果,但心理治疗对 PSD 的预防是有效的。因此,对于 PSD 的预防还需要更多的试验,以确定 PSD 患者预防干预措施的有效性和安全性。

PSD 为脑卒中常见的并发症,其发生率高,发病机制复杂,早期诊断及治疗较困难且 PSD 阻碍脑卒中后神经功能的恢复,因此进一步探索 PSD 的发生机制、提高 PSD 的早期识别与诊断、制订 PSD 的综合治疗策略,及时启动和预防预后不良,降低发生率、致残率和病死率,从而促进患者神经功能的恢复,进而提高患者的生活质量是非常重要的。

参考文献

- 1 Wu C, Zhang J, Chen Y. Study on the behavioral changes of a post-stroke depression rat model [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(1): 159

- 163
- 2 Kouwenhoven SE, Kirkevold M, Engedal K, *et al.* Depression in acute stroke: prevalence, dominant symptoms and associated factors. A systematic literature review [J]. *Disabil Rehabil*, 2011, 33(7): 539 - 556
- 3 Camões Barbosa A, Sequeira Medeiros L, Duarte N, *et al.* Predictors of poststroke depression: a retrospective study in a rehabilitation unit [J]. *Acta Med Port*, 2011, 24 Suppl 2: 175 - 180
- 4 Haq SU, Symeon C, Agius M, *et al.* Screening for depression in post stroke patients [J]. *Psychiatr Danub*, 2010, 22 (Suppl 1): S33 - S35
- 5 Zhang WN, Pan YH, Wang XY, *et al.* A prospective study of the incidence and correlated factors of post - stroke depression in China [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78981
- 6 Feng C, Fang M, Liu XY. The neurobiological pathogenesis of post-stroke depression [J]. *Sci World J*, 2014, 2014: 521349
- 7 Yu L, Liu CK, Chen JW, *et al.* Relationship between post - stroke depression and lesion location: a metaanalysis [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2004, 20(8): 372 - 380
- 8 Bhogal SK, Teasell R, Foley N, *et al.* Lesion location and poststroke depression: systematic review of the methodological limitations in the literature [J]. *Stroke*. 2004, 35(3): 794 - 802
- 9 Yang S, Hua P, Shang X, *et al.* A significant risk factor for post-stroke depression: the depression - related subnetwork [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2015, 40(4): 259 - 268
- 10 Smalheiser NR, Lugli Q, Rizavi HS, *et al.* MicroRNA expression is down - regulated and reorganized in prefrontal cortex of depressed suicide subjects [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33201
- 11 Fang J, Cheng Q. Etiological mechanisms of post - stroke depression: a review [J]. *Neurol Res*, 2009, 31(9): 904 - 909
- 12 Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ - 9: validity of a brief depression severity measure [J]. *J Gen Intern Med*, 2001, 16(9): 606 - 613
- 13 Phelan E, Williams B, Meeker K, *et al.* A study of the diagnostic accuracy of the PHQ - 9 in primary care elderly [J]. *BMC Fam Pract*, 2010, 11: 63
- 14 de Man - van Ginkel JM, Gooskens F, Schepers VP, *et al.* Screening for poststroke depression using the patient health questionnaire [J]. *Nurs Res*, 2012, 61(5): 333 - 341
- 15 Meader N, Moe - Byrne T, Llewellyn A, *et al.* Screening for post-stroke major depression: a meta - analysis of diagnostic validity studies [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2014, 85(2): 198 - 206
- 16 Claffin ES, Krishnan C, Khot SP. Emerging treatments for motor rehabilitation after stroke [J]. *Neurohospitalist*, 2015, 5(2): 77 - 88
- 17 Chollet F, Tardy J, Albuher JF, *et al.* Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomized placebo - controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(2): 123 - 130
- 18 Mead GE, Hsieh CF, Lee R, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11: CD009286

(下转第 177 页)

- subpopulations of extracellular vesicles: apoptotic bodies, microvesicles and exosomes[J]. *J Extracel Vesicle*, 2013,2
- 4 Gyorgy B, Szabo TG, Pasztoi M, *et al.* Membrane vesicles, current state – of – the – art; emerging role of extracellular vesicles[J]. *Cell Mole Life Sci*, 2011,68(16):2667 – 2688
- 5 Thery C, Ostrowski M, Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses[J]. *Na Rev Immunol*, 2009,9(8):581 – 593
- 6 Mack M, Kleinschmidt A, Bruhl H, *et al.* Transfer of the chemokine receptor CCR5 between cells by membrane – derived microparticles: a mechanism for cellular human immunodeficiency virus 1 infection[J]. *Nat Med*, 2000,6(7):769 – 775
- 7 Nolte – 't Hoen EN, Buschow SI, Anderton SM, *et al.* Activated T cells recruit exosomes secreted by dendritic cells via LFA – 1 [J]. *Blood*, 2009,113(9):1977 – 1981
- 8 Sheldon H, Heikamp E, Turley H, *et al.* New mechanism for Notch signaling to endothelium at a distance by Delta – like 4 incorporation into exosomes[J]. *Blood*, 2010,116(13):2385 – 2394
- 9 Mause SF, Weber C. Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange[J]. *Circ Res*, 2010,107(9):1047 – 1057
- 10 Rozmyslowicz T, Majka M, Kijowski J, *et al.* Platelet – and megakaryocyte – derived microparticles transfer CXCR4 receptor to CXCR4 – null cells and make them susceptible to infection by X4 – HIV[J]. *AIDS*, 2003,17(1):33 – 42
- 11 Taraboletti G, D'Ascenzo S, Giusti I, *et al.* Bioavailability of VEGF in tumor – shed vesicles depends on vesicle burst induced by acidic pH[J]. *Neoplasia*, 2006,8(2):96 – 103
- 12 Taraboletti G, D'Ascenzo S, Borsotti P, *et al.* Shedding of the matrix metalloproteinases MMP – 2, MMP – 9, and MT1 – MMP as membrane vesicle – associated components by endothelial cells[J]. *Am J Pathol*, 2002,160(2):673 – 680
- 13 Sarkar A, Mitra S, Mehta S, *et al.* Monocyte derived microvesicles deliver a cell death message via encapsulated caspase – 1 [J]. *PLoS One*, 2009,4(9):e7140
- 14 Bruno S, Grange C, Deregibus MC, *et al.* Mesenchymal stem cell – derived microvesicles protect against acute tubular injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009,20(5):1053 – 1067
- 15 Ratajczak J, Miekus K, Kucia M, *et al.* Embryonic stem cell – derived microvesicles reprogram hematopoietic progenitors: evidence for horizontal transfer of mRNA and protein delivery [J]. *Leukemia*, 2006,20(5):847 – 856
- 16 Jansen F, Yang X, Hoelscher M, *et al.* Endothelial microparticle – mediated transfer of MicroRNA – 126 promotes vascular endothelial cell repair via SPRED1 and is abrogated in glucose – damaged endothelial microparticles[J]. *Circulation*, 2013,128(18):2026 – 2038
- 17 Singh R, Pochampally R, Watabe K, *et al.* Exosome – mediated transfer of miR – 10b promotes cell invasion in breast cancer[J]. *Mo Cancer*, 2014,13:256
- 18 Collino F, Deregibus MC, Bruno S, *et al.* Microvesicles derived from adult human bone marrow and tissue specific mesenchymal stem cells shuttle selected pattern of miRNAs [J]. *PLoS One*, 2010,5(7):e11803
- 19 He J, Wang Y, Sun S, *et al.* Bone marrow stem cells – derived microvesicles protect against renal injury in the mouse remnant kidney model[J]. *Nephrology*, 2012,17(5):493 – 500
- 20 Bruno S, Grange C, Collino F, *et al.* Microvesicles derived from mesenchymal stem cells enhance survival in a lethal model of acute kidney injury[J]. *PLoS One*, 2012,7(3):e33115
- 21 Lee C, Mitsialis SA, Aslam M, *et al.* Exosomes mediate the cytoprotective action of mesenchymal stromal cells on hypoxia – induced pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2012,126(22):2601 – 2611
- 22 Lai RC, Arslan F, Lee MM, *et al.* Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Stem Cell Res*, 2010,4(3):214 – 222
- 23 Chen TS, Arslan F, Yin Y, *et al.* Enabling a robust scalable manufacturing process for therapeutic exosomes through oncogenic immortalization of human ESC – derived MSCs[J]. *J Transl Med*, 2011,9:47
- 24 Honmou O, Onodera R, Sasaki M, *et al.* Mesenchymal stem cells: therapeutic outlook for stroke[J]. *Trends Mol Medi*, 2012,18(5):292 – 297
- 25 Xin H, Li Y, Buller B, *et al.* Exosome – mediated transfer of miR – 133b from multipotent mesenchymal stromal cells to neural cells contributes to neurite outgrowth [J]. *Stem Cell*, 2012,30(7):1556 – 1564

(收稿日期:2015 – 10 – 12)

(修回日期:2015 – 10 – 20)

(上接第 170 页)

- 19 Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta – analysis [J]. *Neurology*, 2012, 79(18):1862 – 1865
- 20 Lai SM, Studenski S, Richards L, *et al.* Therapeutic exercise and depressive symptoms after stroke [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2006, 54(2):240 – 247
- 21 Kootker JA, Rasquin SM, Smits P, *et al.* An augmented cognitive behavioural therapy for treating post – stroke depression: description of a treatment protocol [J]. *Clin Rehabil*, 2015, 29(9):833 – 843
- 22 Eum Y, Yim J. Literature and art therapy in post – stroke psychological disorders [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2015, 235(1):17 – 23
- 23 Kijowski S. Difficulties in post – stroke gait improvement caused by post – stroke depression [J]. *Chin Med J*, 2014, 127(11):2085 – 2090
- 24 Huijben – Schoenmakers M, Rademaker A, van Rooden P, *et al.* The effects of increased therapy time on cognition and mood in frail patients with a stroke who rehabilitate on rehabilitation units of nursing homes in the Netherlands: a protocol of a comparative study [J]. *BMC Geriatr*, 2014, 14:68
- 25 Writing Group Members, Lloyd – Jones D, Adams RJ, *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2010, 121(7):e46 – e215

(收稿日期:2015 – 10 – 07)

(修回日期:2015 – 10 – 26)