

## 卒中后抑郁的诊断和预防策略

李萌 滑美焕 高立伟 董艳红

050017 石家庄, 河北医科大学研究生院(李萌、滑美焕、高立伟); 051000 石家庄, 河北省人民医院神经内三科(李萌、滑美焕、高立伟、董艳红)

通信作者: 董艳红, Email: d\_yanhongniu@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.11.015

**【摘要】** 卒中后抑郁(PSD)指卒中发生后出现的一组情感障碍综合征,其诊断主要依靠抑郁症的症状学诊断标准,病情评估则需要掌握相关评估量表的时间和范围规律。目前关于 PSD 危险因素的研究涉及神经功能、递质代谢、社会心理、氧化应激等多个领域。PSD 的预防主要包括药物干预和心理干预,物理治疗和中医针灸等也逐渐展现出在预防发病中的优势。识别高危人群,完善 PSD 的预防干预措施,能显著降低 PSD 的发病率、复发率和死亡率,改善卒中患者的预后。

**【关键词】** 抑郁; 卒中; 预防; 神经心理量表; 综述

**基金项目:** 河北省科学技术厅项目(16397795D)

**Diagnosis and prevention strategies for post-stroke depression** Li Meng, Hua Meihuan, Gao Liwei, Dong Yanhong

Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China (Li M, Hua MH, Gao LW); Neurology III Department, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 051000, China (Li M, Hua MH, Gao LW, Dong YH)

Corresponding author: Dong Yanhong, Email: d\_yanhongniu@163.com

**【Abstract】** Post stroke depression (PSD) refers to a group of affective disorder syndrome after stroke. The diagnosis of PSD depends on the diagnostic criteria of the symptomatology of depression, and disease assessment requires mastering the time and scope of the relevant assessment scale. At present, researches on the risk factors of PSD involve neural function, metabolism, psychosocial and oxidative stress. Prevention of PSD mainly includes drug intervention and psychological intervention. Besides that, physical therapy and traditional Chinese medicine also gradually show the advantages in preventing disease. Identifying high-risk groups and improving interventions for PSD can significantly reduce the incidence, recurrence rate and mortality of PSD, and improve the prognosis of patients with stroke.

**【Key words】** Depression; Stroke; Prevention; Neuropsychological scale; Review

**Fund programs:** Project of Hebei Provincial Science and Technology Department (16397795D)

卒中后抑郁(post stroke depression, PSD)是指卒中发生后出现的一组情感障碍综合征,主要表现为情绪低落、兴趣减退等情绪和性格改变,常伴有躯体症状,从而影响卒中患者的康复和治疗,降低患者的生活质量,增加卒中再发率,甚至增加了患者的死亡率。研究发现卒中后急性期(2周内)抑郁症的患病率为 27%<sup>[1]</sup>。近年来越来越多的研究结果证明,预防性抗抑郁治疗可以降低 PSD 的发病率,改善整体疗效。本文对 PSD 的诊断、发病机制和危险因素进行了综述,并对 PSD 的预防措施进行了探讨。

### 一、PSD 的诊断和病情评估

PSD 通常被认为是抑郁症的一种特殊类型,诊断必须有卒中病史,且符合抑郁症情绪障碍的症状

表现。目前 PSD 的诊断主要依赖抑郁症的症状学诊断标准,如美国精神障碍诊断与统计手册第五版(DSM-5)、国际精神疾病分类第十版(ICD-10)、中国精神障碍分类及诊断标准(CCMD-3),3 项标准所定义的抑郁发作均是指以心境低落为主,出现兴趣丧失、精力食欲性欲减退、自我评价降低、睡眠障碍等一系列情绪障碍和躯体化症状,致使患者社会功能受损,给本人造成痛苦和不良后果,症状需至少持续 2 周,排除器质性精神障碍或某些物质(如酗酒、吸毒等)造成的精神障碍等。

通常来说,卒中后即可行 PSD 筛查及风险评估,但是由于卒中症状表现多样,失语、认知功能障碍和肢体活动异常等临床表现为 PSD 的诊断带

来很多困扰。国际上一般于卒中2周后进行情绪筛查,筛查阳性的患者需进一步进行抑郁量表的评估,但病情评估的时机和方法尚没有统一意见,对PSD的评估量表的选择则需要掌握时间和范围规律。有研究应用医院焦虑和抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)和抑郁程度评分表(Depression Intensity Scale Circles, DISCs)对卒中患者进行评估和筛查,最终纳入69例应用简化国际精神疾病问卷(Mini-International Neuropsychiatric Interview, MINI)进行1个月电话随访和重复评分,结果发现随着时间的推移,受试者的评分得到很大程度改善,结果提示卒中后最初几天的情绪筛查对PSD的早期发现无明显作用<sup>[2]</sup>。

常用的PSD评估量表包括自评量表和他评量表,自评量表如Zung抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)、Beck抑郁自评量表(Beck Depression Inventory, BDI)等,他评量表如汉密尔顿抑郁评分量表(HAMD)、蒙哥马利抑郁评定量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS)、HADS等,对于严重语言障碍患者还有失语抑郁量表(Aphasic Depression Rating Scale, ADRS)和视觉模拟情绪量表(Visual Analog Mood Scale, VAMS)。Kang等<sup>[3]</sup>对423例卒中患者进行了1年的随访研究,以评估BDI、HADS-D、HAMD和MADRS的敏感性及特异性,结果表明这4个量表均可用于PSD的评估,而且卒中后2周的评估更容易受到人口学特征和卒中严重程度的影响。

## 二、PSD的危险因素

PSD已知的危险因素涉及代谢因素、既往病史、家族史、人口社会学因素等多个方面,一项关于PSD危险因素研究的Meta分析共纳入3个横断面研究、14个前瞻性队列研究、1个病例对照研究,提出与PSD相关的最常见危险因素有卒中严重程度、认知障碍、躯体残疾和功能依赖,而人口学及社会因素和家族史在研究中得到的结果并不一致<sup>[4]</sup>。Guiraud等<sup>[5]</sup>将失语患者与言语功能正常的脑卒中患者分别筛查诊断,并进行6个月的随访,结果纳入研究的251例患者中有61例出现抑郁,女性、既往抑郁史、身体残疾、既往卒中史、卒中前1个月的应激事件和哭泣是缺血性卒中后6个月内抑郁的危险因素。消极心理情绪和睡眠障碍等也是PSD的危险因素<sup>[6]</sup>。

高血脂特别是高胆固醇水平是PSD的危险因素,有学者<sup>[7]</sup>认为肥胖和抑郁症有共同的分子机制。Kim等<sup>[8]</sup>研究显示,应用他汀类药物降脂治疗可以降低PSD发病风险,但也有学者从细胞因子学

说的角度出发,研究了相关炎症因子水平,并指出他汀类药物可能是通过影响IL-6降低PSD远期发病率<sup>[9]</sup>。Zhu等<sup>[10]</sup>测定了196例急性脑卒中患者的血清铁蛋白含量,并随访2个月后发现,PSD患者入院时血清铁蛋白水平显著高于非PSD患者和健康对照组,表明入院时血清铁蛋白水平与PSD相关。也有一些研究发现,血清白蛋白含量及尿酸水平增高也与PSD的发生有关<sup>[11-12]</sup>。

早期识别高危人群,进行危险因素控制,有助于抑郁的预防和及时治疗,而在实际研究过程中,由于PSD的诊断标准不统一,各个团队采用的量表各有侧重,仍需进一步多中心大样本的临床试验探索。

## 三、PSD的预防

近年来,关于PSD的研究越来越多地关注于预防性治疗,有数据表明,采用预防性干预措施可使PSD的发病率降低20%~50%<sup>[13]</sup>。PSD的初级预防是指在临床确诊之前,为了防止PSD的发生而进行的一系列干预措施,包括3种类型(图1)。第一是指针对整个卒中人群的普遍预防措施;第二是指对PSD高危人群采取的选择性干预;第三种是对已经出现早期症状的但未达到诊断标准的人群进行预防干预<sup>[14]</sup>。现有的预防性干预措施主要有药物干预及社会心理干预,这些预防性干预措施能够延缓甚至防止PSD的发生,进一步提高卒中患者的生活质量,在当前的临床实践中逐渐得到重视。

1. 药物预防:多项研究已经证实了药物预防PSD的有效性。一项荟萃分析共纳入1990-2011年共8组随机对照试验,评估了抗抑郁治疗时间、评估方法、PSD发病等相关数据,发现对没有抑郁症的卒中患者早期应用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)治疗可以降低PSD的发病率,但是治疗的最佳时机和持续时间仍待进一步研究<sup>[15]</sup>。

抗抑郁药的作用机制是补充耗竭的神经递质,减轻炎症因子在脑内的蓄积,也有研究显示抗抑郁药如SSRIs类药物可以减缓5-羟色胺耗竭,并改善神经血管功能,促进卒中的恢复。在一项多中心随机安慰剂对照双盲试验中急性缺血性脑卒中患者应用西酞普兰,结果整体有利于卒中的预后,提示SSRIs可能具有潜在的血管神经保护作用,能够降低短暂性脑缺血发作、心肌梗死及缺血性卒中的发病风险<sup>[16]</sup>。有研究表明,针对5-羟色胺和去甲肾上腺素的抗抑郁药可能对情绪处理产生特定作用,这为PSD的药物预防又增加了新的证据<sup>[17]</sup>。

在临床工作中,抗抑郁药物的应用还应考虑更

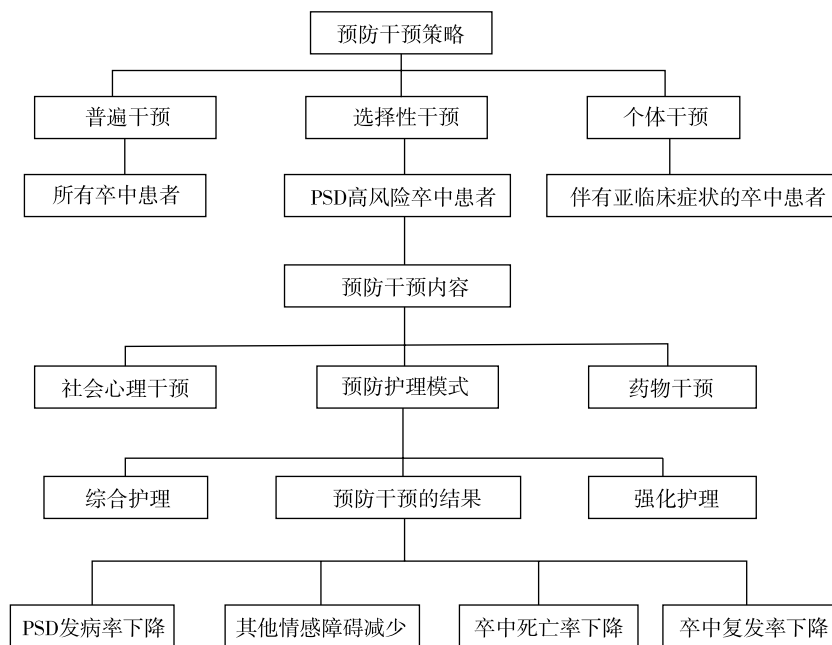


图1 卒中后抑郁(PSD)的初级预防模型图

多方面,目前还不清楚抗抑郁药应用的准确剂量和最佳时机。常规剂量的艾司西酞普兰、氟西汀等预防 PSD 有效,舍曲林剂量在 50 ~ 100 mg 治疗或预防性治疗 PSD 效果不明显,抗抑郁药物的类型和剂量可能影响预防效果<sup>[18]</sup>。SSRIs 类药物可以抑制血小板的 5-羟色胺再摄取,从而产生抗血小板聚集作用,一项基于人群的大型队列研究对 130 万成年人进行了近 19 年的随访,记录 SSRIs 药物的使用及脑出血事件,结果提示 SSRIs 类药物会增加出血风险,特别是在用药后 30 d 内以及合用抗凝药物时,这项研究明确提示了临床药物预防 PSD 的潜在风险,谨慎应用 SSRIs 药物也是临床预防 PSD 时应当注意的问题<sup>[19]</sup>。抗抑郁药物的不良反应如性功能障碍等也会降低患者的依从性。

2. 社会心理预防: 社会心理预防的原理是通过学习心理策略,缓解卒中患者由于功能障碍或残疾导致的心理应激反应,而这种治疗方法相对简便,比药物预防更容易实施。PSD 的心理治疗包括心理支持、健康教育、社会支持、行为治疗和问题解决疗法等,辅助治疗手段有音乐、放松冥想、锻炼等。

有学者探讨了英国正在推行的一种心理健康管理的阶梯式护理方法<sup>[20]</sup>,这种心理干预分为 4 个步骤,第 1 步是指对有风险的卒中患者进行评估、健康教育以及监测,第 2 步是自助认知行为治疗的进行,第 3 步中需要临床心理学家、顾问及护士等各个背景的心理卫生工作者对患者进行心理治疗,只有第 4 步会有传统的精神卫生团队对患者进行专业心理

治疗。同时,这种阶梯式的心理健康管理策略也将卒中患者分为 4 级,第 1 级是指大多数卒中患者的状态,即无情绪障碍,第 2 级是伴有轻到中度情绪障碍的卒中患者,第 3 级是指严重或持续情绪障碍的卒中患者。针对第 1 级目标人群,需要心理康复团队积极倾听,正视他们的问题,并且为他们给出调整建议,以预防 PSD 的发生。第 2 级人群则由多学科康复团队进行短期的心理干预和问题解决疗法,必要时可应用抗抑郁药物,以延缓 PSD 加重进展。第 3 级人群需要专业的临床心理学人员进行心理治疗,并且使用抗抑郁药物,同时评估其自杀风险,以降低不良事件的发生。另外,一些少见的尖叫、攻击性、破坏性行为被列入第 4 级,这一级人群则需特殊的心理康复病房进行专业护理。经过实践,这种阶梯式心理护理能够预防 PSD 发病。

辅助的音乐及放松训练也能帮助预防 PSD 的发生。Mavaddat 等<sup>[21]</sup>对 10 例卒中患者及 5 名护理人员采用了积极心理训练,受试者连续每天听特定的音频,每次至少 18 min,在 4 周及 12 周后受试者表示能够改善焦虑,有助于睡眠。研究证明心理治疗能够显著增加卒中患者的康复积极性,有助于改善卒中后抑郁或焦虑等情绪障碍,但是,由于卒中疾病的临床表现多种多样,有一部分认知和沟通障碍的患者不愿意接受心理治疗,限制了心理干预在临床中的应用。

未来的预防性研究应该集中在高危人群的选择性预防干预措施上,包括针对高危卒中患者及亚临

床抑郁患者的预防性干预,以及控制危险因素。然而,鉴于目前研究的局限性,在进行抗抑郁药或心理社会干预的常规应用之前,需要进一步评估最有效的干预措施(药物与心理干预),确定抗抑郁药物治疗的准确时机和最佳剂量,了解大样本预防性抗抑郁治疗的最佳治疗时间等。因此在研究设计中,不仅应该注意 PSD 诊断的一致性,还应合理选择病情评估量表,在卒中后 2~6 周记录基线值,在有关 SSRI 类药物预防 PSD 的研究设计中,应该考虑到出血风险,排除脑出血的患者。

综上所述,PSD 的预防进展有可能防止相当大比例的 PSD 发生。下一阶段的研究中,设计良好的临床试验研究能帮助我们进一步确定普遍干预、选择性干预、预防性干预的具体策略,而普遍干预措施是否应纳入常规保健和普通人群中,也需要进一步大规模的有效性研究。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 论文撰写为李萌,资料收集为滑美焕、高立伟,论文修订审核为董艳红

### 参 考 文 献

- [1] Kouwenhoven SE, Gay CL, Bakken LN, et al. Depressive symptoms in acute stroke: a cross-sectional study of their association with sociodemographics and clinical factors [J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2013, 23(5): 658-677. DOI: 10.1080/09602011.2013.801778.
- [2] Lees R, Stott DJ, Quinn TJ, et al. Feasibility and diagnostic accuracy of early mood screening to diagnose persisting clinical depression/anxiety disorder after stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37(5): 323-329. DOI: 10.1159/000360755.
- [3] Kang HJ, Stewart R, Kim JM, et al. Comparative validity of depression assessment scales for screening poststroke depression [J]. *J Affect Disord*, 2013, 147(1/3): 186-191. DOI: 10.1016/j.jad.2012.10.035.
- [4] Babkair LA. Risk Factors for Poststroke Depression: An Integrative Review [J]. *J Neurosci Nurs*, 2017, 49(2): 73-84. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000271.
- [5] Guiraud V, Gallarda T, Calvet D, et al. Depression predictors within six months of ischemic stroke: The DEPRESS Study [J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(5): 519-525. DOI: 10.1177/1747493016632257.
- [6] Barra M, Evensen GS, Valeberg BT. Cues and clues predicting presence of symptoms of depression in stroke survivors [J]. *J Clin Nurs*, 2017, 26(3/4): 546-556. DOI: 10.1111/jocn.13482.
- [7] Veniaminova EA, Strekalova TV. Increased intake of fat and cholesterol as a pathogenetic factor of depression: A possible molecular mechanism [J]. *Neurochemical Journal*, 2016, 10(1): 26-33. DOI: 12416010153.
- [8] Kim JM, Stewart R, Kang HJ, et al. A prospective study of statin use and poststroke depression [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34(1): 72-79. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000051.
- [9] Kang HJ, Bae KY, Kim SW, et al. Effects of interleukin-6, interleukin-18, and statin use, evaluated at acute stroke, on post-stroke depression during 1-year follow-up [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 72: 156-160. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.07.001.
- [10] Zhu L, Han B, Wang L, et al. The association between serum ferritin levels and post-stroke depression [J]. *J Affect Disord*, 2016, 190: 98-102. DOI: 10.1016/j.jad.2015.09.074.
- [11] Wang L, Xu H, Ren W, et al. Low serum prealbumin levels in post-stroke depression [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 246: 149-153. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.09.021.
- [12] Gu Y, Han B, Wang L, et al. Low Serum Levels of Uric Acid are Associated With Development of Poststroke Depression [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2015, 94(45): e1897. DOI: 10.1097/MD.0000000000001897.
- [13] van Zoonen K, Buntrock C, Ebert DD, et al. Preventing the onset of major depressive disorder: a meta-analytic review of psychological interventions [J]. *Int J Epidemiol*, 2014, 43(2): 318-329. DOI: 10.1093/ije/dyt175.
- [14] Ramasubbu R. Therapy for prevention of post-stroke depression [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(14): 2177-2187. DOI: 10.1517/14656566.2011.596149.
- [15] Salter KL, Foley NC, Zhu L, et al. Prevention of poststroke depression: does prophylactic pharmacotherapy work [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(8): 1243-1251. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.03.013.
- [16] Kraglund KL, Mortensen JK, Grove EL, et al. TALOS: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test the effects of citalopram in patients with acute stroke [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(6): 985-987. DOI: 10.1111/ijis.12485.
- [17] 苑杰,王萌,郭鑫,等.氟西汀对卒中后抑郁的预防作用 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2016, 25(10): 953-957. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2016.10.020.
- Yuan J, Wang M, Guo X, et al. Preventive effect of fluoxetine on post-stroke depression [J]. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science*, 2016, 25(10): 953-957.
- [18] Jorge RE, Acion L, Burin DI, et al. Sertraline for Preventing Mood Disorders Following Traumatic Brain Injury: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(10): 1041-1047. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2189.
- [19] Renoux C, Vahey S, Dell'Aniello S, et al. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With the Risk for Spontaneous Intracranial Hemorrhage [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(2): 173-180. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.4529.
- [20] Kneebone II. Stepped psychological care after stroke [J]. *Disabil Rehabil*, 2016, 38(18): 1836-1843. DOI: 10.3109/09638288.2015.1107764.
- [21] Mavaddat N, Ross S, Dobbin A, et al. Training in positivity for stroke? A qualitative study of acceptability of use of Positive Mental Training (PosMT) as a tool to assist stroke survivors with post-stroke psychological problems and in coping with rehabilitation [J]. *NeuroRehabilitation*, 2017, 40(2): 259-270. DOI: 10.3233/NRE-161411.

(收稿日期:2018-05-31)

(本文编辑:戚红丹)