

卒中后抑郁相关影响因素的Meta分析

张亚恒 白树风 闫俊强

471003 洛阳, 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院神经内科

通信作者: 白树风, Email: 19555937@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.008

【摘要】目的 探索脑卒中相关危险因素,为卒中后抑郁的早期诊断及预防决策提供依据。**方法** 标准化检索万方、知网、维普、Medline、Cochrane 和 Embase 有关卒中后抑郁相关性研究的文献,进一步提取文献中相关因素的比值比(OR)及95%CI,合并各个相关因素的OR值及95%CI以评估各因素在卒中后抑郁中的作用。通过 Egger's 检验和敏感性分析评估各相关因素的偏倚风险和结果稳定性。**结果** Meta 分析结果显示基底节区梗死(OR=2.83)、多病灶(OR=2.76)、额叶梗死(OR=2.47)、高改良 Rankin 量表(mRS)评分(OR=2.17)、缺乏家庭支持(OR=1.48)、高水平超敏C反应蛋白(OR=1.35)、女性(OR=1.66)、高水平同型半胱氨酸(OR=1.17)、高水平瘦素(OR=1.16)、高体质指数(BMI) (OR=1.16)、年龄(OR=1.07)为卒中后抑郁的危险因素,而高受教育水平(OR=0.91)可能对卒中后抑郁具有保护作用。**结论** 高水平瘦素、高水平 BMI、高 mRS 评分、多病灶、基底节区梗死、额叶梗死、缺乏家庭支持、女性、高水平超敏C反应蛋白、高水平同型半胱氨酸、年龄是卒中后抑郁的危险因素,高受教育水平可能对卒中后抑郁具有保护作用。

【关键词】 卒中; 抑郁; 影响因素; Meta分析

Meta-analysis of influence factor of post-stroke depression Zhang Yaheng, Bai Shufeng, Yan Junqiang
Neurology Department, the First Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, Clinical Medical College of He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China
Corresponding author: Bai Shufeng, Email: 19555937@qq.com

【Abstract】Objective To explore the risk factors related to stroke and provide evidence for early diagnosis and prevention of post-stroke depression. **Methods** An extensive search for related literature from the Wanfang data, CNKI, VIP, Medline, PubMed, Embase and the Cochrane Library was performed. The odds ratio (OR) of related factors in the literature and the confidence interval (95%CI) were further extracted. The role of each factor in post-stroke depression was evaluated by combining OR and 95% CI. Egger's test and sensitivity analysis was used to evaluate the risk of bias and the stability of the results. **Results** The results of Meta analysis showed that the risk factors for post-stroke depression included basal nuclei lesion (OR=2.83), frontal lobe lesion (OR=2.47), multiple lesions (OR=2.76), high modified Rankin Scale (mRS) score (OR=2.17), lacked family support (OR=1.48), high-sensitivity C-reactive protein (OR=1.35), female (OR=1.66), high homocysteine (OR=1.17), high leptin (OR=1.16), high body mass index (OR=1.16), age (OR=1.07). While high education level (OR=0.91) may have a protective effect on post-stroke depression. **Conclusions** Basal nuclei lesion, multiple lesions, frontal lobe lesion, high mRS score, lacked family support, high-sensitivity c-reactive protein, female, high homocysteine, high leptin, body mass index, age are all risk factors for post-stroke depression, while education level may have protective effect on post-stroke depression.

【Key words】 Stroke; Depression; Influence factor; Meta-analysis

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是指发生于脑卒中后,表现为一系列抑郁症状和相应躯体症状的综合征,是脑卒中后常见且可治疗的并发症之一,如未及时发现和治疗,将影响脑卒中患者神经功能的恢复和回归社会的能力^[1]。我国目前每年约有240万人新发脑卒中,现存的脑卒中患者1100多万^[2]。最近的流行病学资料显示,PSD可以发生在脑卒中后急性期(<1个月)、中期(1~6个月)和恢

复期(>6个月)各个阶段^[3]。PSD在脑卒中后5年内的综合发生率为31%^[4]。大量研究发现,PSD与脑卒中的不良预后密切相关,不仅可以导致住院时间延长,神经功能恢复障碍,独立生活能力丧失更加明显,甚至可以导致死亡率升高^[5-9]。因此,早期识别及发现易患PSD的患者显得尤为重要。PSD的发病机制尚不明确,目前认为可能的机制和学说主要有:遗传机制、生物学机制、社会心理学说及其他

因素^[1]。由于其病因及发病机制尚不明确,难以做到有效预防与治疗,本研究的目的是通过荟萃分析脑卒中患者发生PSD的相关危险因素,为临床PSD的防治提供依据,以期降低PSD的发病率。

一、资料与方法

1. 检索策略:以“卒中后抑郁AND危险因素OR影响因素”为中文检索词搜索万方数据库、中国知网、维普中文数据库;将“post stroke depression AND risk factor OR influence factor”作为英文检索词搜索美国国立医学图书馆MEDLINE数据库、荷兰医学文摘Embase数据库、Cochrane临床试验数据库自建库至2018年7月发表的有关PSD危险因素的文献,同时手工查阅图书馆书籍及相关纸质版文献。

2. 文献纳入及排除标准:纳入标准:(1)均为有关PSD相关危险因素的队列研究或病例对照;(2)可直接或间接获得调整后的影响因素的比值比(odds ratio, OR)值及其95%CI;(3)脑卒中患者均经影像学确诊;(4)所纳入文献语言为中文或英文。排除重复的出版物或有不充分数据的出版物。

3. 资料提取和质量评价:由一位研究者提取数据,另一位研究者独立检查。从每项研究中提取以下信息:第一作者、出版年份、入组人数、研究类型、危险因素。采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[10]对入组研究进行质量评估,纳入文献的质量及发生偏倚的可能性评估由两名研究人员独立完成,如意见不一致,则通过协商或与第3名研究者讨论解决。

4. 统计学方法:采用STATA 14.0软件进行Meta分析。(1)异质性检验:若异质性较好($I^2 \leq 50$)则采用固定效应模型合并效应值;反之($I^2 > 50\%$),则使用随机效应模型合并效应值。(2)发表偏倚:通过Egger's检验发表偏倚,若 $P > 0.05$ 则认为存在发表偏倚;若 $P < 0.05$ 则认为不存在发表偏倚。(3)敏感性分析:比较使用随机效应模型与固定效应模型的计算结果评估结果稳定性。

二、结果

1. 文献检索结果:见图1。共检索出1 108篇文献,阅读标题和摘要,剔除重复、无关主题的研究。对剩余143篇可能相关的文献进行全文阅读。最终纳入26篇符合标准的文献。

2. 文献一般情况及质量评价:26篇文献中19篇^[11-29]为队列研究,7篇^[30-36]为病例对照研究,所有文献所选暴露组对人群具有较好的代表性,均通过Logistic回归调整相关混杂因素;2篇^[23-24]文献所选对照组来自非同一个人群,11篇^[14-15, 20-22, 26-30, 36]文献均未描

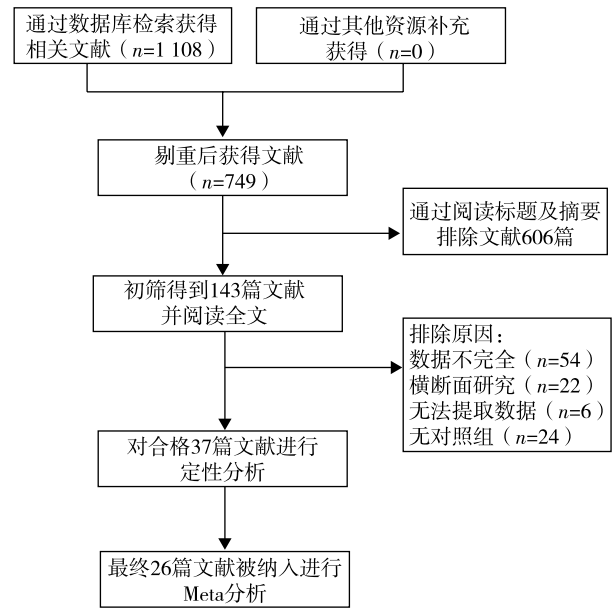


图1 检索策略流程图

述详细结果评价方法,9篇^[12, 19, 22, 25, 30, 32-35]文献未详细描述失访信息。15篇^[11-12, 15, 19-20, 22-25, 28, 30-31, 33-35]文献评分为7分,余12篇^[13-14, 16-18, 21-22, 26-27, 29, 32, 36]文献评分为8分。所纳入文献基本情况见表1。

3. 异质性检验结果:由于26篇文献所列有关PSD相关因素较多,且部分相关因素仅在一项研究中出现无法合并,所以本研究仅纳入文献数超过2个的相关因素,包括高美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分(15篇)、高改良Rankin评分量表(Modified Rankin Scale, mRS)评分(5篇)、高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)(5篇)、高超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, Hs-CRP)(6篇)、高简易智力状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分(7篇)、缺乏家庭支持(7篇)、年龄(8篇)、女性(9篇)、寡居(6篇)、高瘦素(2篇)、高体质指数(body mass index, BMI)(2篇)、心理疾病史(2篇)、受教育水平(6篇)、多病灶(2篇)、基底节区梗死(2篇)、额叶梗死(3篇)16项相关因素。对16项相关因素进行异质性分析发现,高NIHSS评分、高MMSE评分、女性、年龄和寡居此5项相关因素异质性较大($I^2 > 50\%$, $P < 0.05$),遂使用随机效应模型合并效应量;而高mRS评分、高水平Hcy、高Hs-CRP、缺乏家庭支持、高水平瘦素、高BMI、心理疾病史、受教育水平、多病灶、基底节区梗死和额叶梗死异质性较小($I^2 < 50\%$, $P > 0.05$),遂使用固定效应模型合并效应量。

4. 合并效应量结果:见表2。高瘦素、高BMI、高NIHSS评分、高mRS评分、多病灶、基底节区梗死、

表1 卒中后抑郁纳入文献基本情况

作者	年份	研究类型	国家	相关因素
Zhang ^[11]	2013	队列研究	中国	性别, mRS评分
He ^[12]	2017	队列研究	中国	NIHSS
Paul ^[13]	2013	队列研究	印度	性别, 年龄
Zhang ^[14]	2017	队列研究	中国	NIHSS
Ilut ^[15]	2017	队列研究	罗马尼亚	NIHSS评分, 额叶
Wang ^[16]	2017	队列研究	中国	寡居, 性别, NIHSS, 额叶, 教育水平
Li ^[17]	2014	队列研究	中国	年龄, 性别, 寡居, 家庭支持, NIHSS, Hs-CRP, Hcy
Li ^[18]	2014	队列研究	中国	年龄, 性别, 寡居, 家庭支持, NIHSS, Hs-CRP, Hcy, 瘦素
Tang ^[19]	2010	队列研究	中国	MMSE
杨涛 ^[20]	2013	队列研究	中国	MMSE, NIHSS
贾伟华 ^[21]	2010	队列研究	中国	家庭支持, 心理疾病史, MMSE, NIHSS, 教育水平
张钰 ^[22]	2015	队列研究	中国	NIHSS
游林林 ^[23]	2016	队列研究	中国	mRS, MMSE
Cheng ^[24]	2014	队列研究	中国	年龄, 性别, 寡居, 家庭支持, NIHSS, Hs-CRP, Hcy, mRS
Kotila ^[25]	1998	队列研究	芬兰	年龄
Famer ^[26]	2010	队列研究	挪威	NIHSS, mRS, MMSE
Snaphaan ^[27]	2009	队列研究	荷兰	年龄, 教育水平, NIHSS, mRS, MMSE
Hutterer ^[28]	2009	队列研究	荷兰	年龄, 性别, 教育水平, 家庭支持
Carota ^[29]	2005	队列研究	瑞士	年龄
Metoki ^[30]	2016	病例对照	日本	额叶
Li ^[31]	2017	病例对照研究	中国	年龄, 性别, 寡居, 家庭支持, NIHSS, Hs-CRP, Hcy, 瘦素, BMI
Jin ^[32]	2015	病例对照研究	韩国	年龄, 性别, 寡居, 瘦素
杨彩梅 ^[33]	2016	病例对照研究	中国	NIHSS, MMSE, Hcy, Hs-CRP
伍俊 ^[34]	2017	病例对照研究	中国	Hcy, Hs-CRP, NIHSS, 病灶数目
段佩鑫 ^[35]	2011	病例对照研究	中国	NIHSS, mRS
Lindén ^[36]	2007	病例对照研究	瑞典	年龄, 性别

注: mRS 改良 Rankin 量表; NIHSS 美国国立卫生研究院卒中量表; Hs-CRP 超敏C反应蛋白; Hcy 同型半胱氨酸; MMSE 简易智力状态检查量表; BMI 体质指数

额叶梗死、缺乏家庭支持、女性、高 Hcy、高 Hs-CRP、年龄为 PSD 的危险因素, 教育水平为保护因素, 而心理疾病、寡居及高 MMSE 评分无统计学意义。其中前3位的危险因素为基底节区梗死($OR=2.83$)、多病灶($OR=2.76$)、额叶梗死($OR=2.47$)。

5. 发表偏倚: 见表3。通过 Egger's 检验对纳入文章数目超过2篇的9个相关因素进行发表偏倚检验, 结果显示女性存在发表偏倚($P < 0.05$), 家庭支持、寡居、高 mRS 评分、高教育水平、高 Hs-CRP、高 Hcy、年龄不存在发表偏倚($P > 0.05$)。

6. 敏感性分析结果: 见表4。对13项 PSD 的相关因素进行敏感性分析结果显示, 受教育水平的固定效应模型结果与随机效应模型结果差异较大, 提示此结果可靠性欠佳, 而其余12项因素的固定效应模型和随机效应模型结果相近, 甚至相同, 提示所得结论稳定可靠。

讨论 PSD 为脑卒中患者的严重并发症, 与脑卒中的不良预后密切相关, 且发病率高, Li 等^[18]指

表2 卒中后抑郁相关性因素 Meta 分析结果

因素	OR 值	95%CI	P 值
瘦素	1.16	1.07 ~ 1.26	0.619
BMI	1.16	1.06 ~ 1.27	0.524
寡居	1.48	0.93 ~ 2.35	< 0.001
mRS	2.17	1.81 ~ 2.61	0.123
病灶数目	2.76	1.68 ~ 4.55	0.798
基底节区梗死	2.83	1.39 ~ 5.76	0.400
教育水平	0.91	0.85 ~ 0.98	0.189
家庭支持	1.48	1.25 ~ 1.76	0.188
女性	1.66	1.32 ~ 2.08	0.001
Hs-CRP	1.35	1.21 ~ 1.5	0.241
Hcy	1.17	1.11 ~ 1.23	0.998
年龄	1.07	1.01 ~ 1.14	< 0.001
心理疾病史	1.18	0.87 ~ 1.60	0.181
NIHSS	1.15	1.04 ~ 1.28	< 0.001
MMSE	1.08	0.91 ~ 1.27	< 0.001
额叶梗死	2.47	1.69 ~ 3.61	0.779

注: BMI 体质指数; mRS 改良 Rankin 量表; Hs-CRP 超敏C反应蛋白; Hcy 同型半胱氨酸; NIHSS 美国国立卫生研究院卒中量表; MMSE 简易智力状态检查量表

表3 卒中后抑郁相关因素 Egger's 检验结果

因素	Egger's		发表偏倚
	t值	P值	
NIHSS	1.70	0.114	否
mRS	0.99	0.396	否
受教育水平	-0.34	0.753	否
家庭支持	1.77	0.136	否
女性	3.62	0.009	是
Hs-CRP	0.80	0.459	否
Hcy	0.23	0.836	否
年龄	2.00	0.092	否
额叶梗死	4.14	0.151	否

注: NIHSS 美国国立卫生研究院卒中量表; mRS 改良 Rankin 量表; Hs-CRP 超敏 C 反应蛋白; Hcy 同型半胱氨酸

表4 卒中后抑郁敏感性分析结果

因素	固定效应模型		随机效应模型	
	OR值	95%CI	OR值	95%CI
基底节区梗死	2.83	1.39 ~ 5.76	2.83	1.39 ~ 5.76
病灶数目	2.76	1.68 ~ 4.55	2.76	1.68 ~ 4.55
mRS	2.17	1.81 ~ 2.61	2.27	1.72 ~ 1.99
NIHSS	1.10	1.07 ~ 1.13	1.15	1.04 ~ 1.28
家庭支持	1.48	1.25 ~ 1.76	1.54	1.20 ~ 1.96
Hs-CRP	1.35	1.21 ~ 1.50	1.34	1.17 ~ 1.53
女性	1.31	1.20 ~ 1.42	1.66	1.32 ~ 2.08
Hcy	1.17	1.11 ~ 1.23	1.17	1.11 ~ 1.23
瘦素	1.16	1.07 ~ 1.26	1.16	1.07 ~ 1.26
BMI	1.16	1.06 ~ 1.27	1.16	1.06 ~ 1.27
年龄	1.03	1.01 ~ 1.05	1.07	1.01 ~ 1.14
受教育水平	0.91	0.85 ~ 0.98	0.88	0.71 ~ 1.09
额叶梗死	2.47	1.69 ~ 3.61	2.47	1.69 ~ 3.61

注: mRS 改良 Rankin 量表; NIHSS 美国国立卫生研究院卒中量表; Hs-CRP 超敏 C 反应蛋白; Hcy 同型半胱氨酸; BMI 体质指数

出脑卒中患者在3个月后患PSD的概率为23.0%, Tang等^[37]的研究发现脑卒中患者在入院后6个月的PSD发病率为30.5%。多数研究发现, PSD的发病率波动于22.1%~48%。PSD由于起病隐匿, 诊断过程繁琐, 往往难以早期诊断, 为帮助临床工作者早期识别PSD高风险患者, 从而做到早期诊断、早期治疗, 甚至早期预防, 本文通过分析PSD患者相关风险因素, 希望能为临床中PSD防治提供帮助, 甚至为PSD的诊断标志物的探索提供依据。

本研究共纳入26篇研究, 包含16项相关因素, 最终13项相关因素有统计学意义。研究发现仅受教育水平1项为保护因素, 而高瘦素、高BMI、高mRS评分、多病灶、基底节区梗死、额叶梗死、缺乏家庭支持、女性、高Hcy、高Hs-CRP、年龄则为PSD的危险因素, 且敏感性分析提示结果稳健。

本研究显示多病灶、基底节区梗死及额叶梗死为最主要3项危险因素。有研究发现大脑损伤程度与抑郁之间可能存在关联^[38]。而关于病变部位与PSD的关系一直存在争论。有研究发现左侧半球病变患者比右侧半球病变患者更抑郁, PSD严重程度与额叶损伤程度密切相关^[39-42]。但其他一些研究否认了这一观点, 他们认为病变部位与PSD无关^[4, 43-44]。本研究发现额叶及基底节区与PSD密切相关, 这表明梗死部位与PSD确实有关。而且已有研究指出多个急性梗死灶的存在, 梗死的部位位于内囊的后肢两侧, 内囊的膝上, 以及颞叶皮质下皮层区域是PSD的独立危险因素^[45]。导致这一结果可能是由于额叶前部皮质下区域、内囊前肢及膝部包含在前额叶皮质通路中, 而颞叶皮质下区域和内囊的后肢则被包含在额叶-边缘-纹状体电路中。这两种回路在情感、认知和行为控制的形成过程中扮演着重要的角色^[46]。而许多关于情绪障碍的神经影像学研究, 如抑郁症和双相情感障碍患者的磁共振影像中可发现在额叶-纹状的灰质区域和白质区域的异常^[47-49]。

PSD还被大多数人认为是生物-心理-社会因素的结果, 突发脑卒中往往导致患者日常生活能力下降, 神经功能缺损(高mRS评分), 社会及家庭环境发生改变(缺乏家庭及配偶支持), 进而易出现心理的应激障碍, 常伴随抑郁或者焦虑样症状而致PSD的发生和发展^[50-51]。有限的活动逐渐影响患者的情绪和自信心; 在他们面临困难和压力的时候, 强有力的家庭和社会支持是非常有用的^[52-53]。本研究也说明PSD与高mRS评分、家庭支持及配偶支持关系密切。

近年来多数研究发现, 生物学机制中除神经递质假说外, 炎症及细胞因子也发挥着重要作用, 许多研究报道了PSD及抑郁症与免疫机制关系密切^[54-55]。有研究发现PSD和抑郁症患者血液高水平瘦素、高水平Hcy等炎性因子水平均较脑卒中非抑郁患者和健康人群高, 认为PSD与抑郁症患者免疫机制可能相同^[56]。本研究则发现PSD与血液中高水平的Hcy、Hs-CRP及瘦素呈相关性。已有不少研究开始探索其作为PSD诊断标志物的可能性及价值。

本研究同时发现高龄和女性也是PSD的重要危险因素。研究发现女性患者往往难以应对脑卒中所带来的社会及经济环境的改变而更易罹患PSD^[57]。年龄相关的并发症如: 独居增多、社会活动减少、神经退行性病变所致的语言及心理障碍等被认为与PSD的发生相关^[58]。

本研究也存在局限性: (1) 纳入文章过少, 部分危险因素仅由2项研究组成, 无法进一步行亚组分

析及发表偏移检验; (2) 所有研究均未对健康对照组进行长期追踪随访, 部分 PSD 前期患者未被发现, 导致结果被低估。

总体来说, 高瘦素、高 BMI、高 mRS 评分、多病灶、基底节区梗死、额叶梗死、缺乏家庭支持、女性、高水平 Hcy、高 Hs-CRP、年龄是 PSD 的相关危险因素, 且结果稳定, 而高受教育水平可能是 PSD 的保护因素。

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 研究构思与设计、论文修订为闫俊强、白树风, 研究准备、数据分析、数据解释、绘制图表、论文撰写为张亚恒, 数据搜集、文献调研与整理为张亚恒、白树风, 审校为白树风

参 考 文 献

[1] 王少石, 周新雨, 朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(8): 685-693. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.08.015.

[2] 孙海欣, 王文志. 中国脑卒中患病率、发病率和死亡率调查结果发表[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(5): 337. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.05.005.

[3] Hackett ML, Yapa C, Parag V, et al. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies[J]. Stroke, 2005, 36(6): 1330-1340. DOI: 10.1161/01.STR.0000165928.19135.35.

[4] Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Int J Stroke, 2014, 9(8): 1017-1025. DOI: 10.1111/ijs.12357.

[5] Bilge C, Koçer E, Koçer A, et al. Depression and functional outcome after stroke: the effect of antidepressant therapy on functional recovery[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2008, 44(1): 13-18. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2007.00836.x.

[6] Paolucci S, Grasso MG, Antonucci G, et al. One-year follow-up in stroke patients discharged from rehabilitation hospital[J]. Cerebrovasc Dis, 2000, 10(1): 25-32. DOI: 10.1159/000016021.

[7] Feigin VL, Barker-Collo S, Krishnamurthi R, et al. Epidemiology of ischaemic stroke and traumatic brain injury[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2010, 24(4): 485-494. DOI: 10.1016/j.bpa.2010.10.006.

[8] House A, Knapp P, Bamford J, et al. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month[J]. Stroke, 2001, 32(3): 696-701. DOI: 10.1161/01.STR.32.3.696.

[9] Williams LS, Ghose SS, Swindle RW. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke[J]. Am J Psychiatry, 2004, 161(6): 1090-1095. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.6.1090.

[10] 张燕舞, 蒋朱明, 王杨, 等. 与转化医学有关的临床研究质量及研究报告质量的评价工具[J]. 中华临床营养杂志, 2011, 19(1): 1-6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2011.01.001. Zhang YW, Jiang ZM, Wang Y. Translational medicine related tools for quality assessments of clinical trials and the trial reports[J]. Chin J Clin Nutr, 2011, 19(1): 1-6.

[11] 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0078981.

[12] He JR, Zhang Y, Lu WJ, et al. Age-Related Frontal Periventricular White Matter Hyperintensities and miR-92a-3p Are Associated with Early-Onset Post-Stroke Depression[J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 328. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00328.

[13] Paul N, Das S, Hazra A, et al. Depression among stroke survivors: a community-based, prospective study from Kolkata, India[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2013, 21(9): 821-831. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.03.013.

[14] Zhang Y, He JR, Liang HB, et al. Diabetes mellitus is associated with late-onset post-stroke depression[J]. J Affect Disord, 2017, 221: 222-226. DOI: 10.1016/j.jad.2017.06.045.

[15] Ilut S, Stan A, Blesneag A, et al. Factors that influence the severity of post-stroke depression[J]. J Med Life, 2017, 10(3): 167-171.

[16] Wang Z, Zhu M, Su Z, et al. Post-stroke depression: different characteristics based on follow-up stage and gender—a cohort perspective study from Mainland China[J]. Neurol Res, 2017, 39(11): 996-1005. DOI: 10.1080/01616412.2017.1364514.

[17] Li J, Zhao YD, Zeng JW, et al. Serum Brain-derived neurotrophic factor levels in post-stroke depression[J]. J Affect Disord, 2014, 168: 373-379. DOI: 10.1016/j.jad.2014.07.011.

[18] Li YT, Zhao Y, Zhang HJ, et al. The association between serum leptin and post stroke depression: results from a cohort study[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e103137. DOI: 10.1371/journal.pone.0103137.

[19] Tang WK, Chen YK, Lu JY, et al. White matter hyperintensities in post-stroke depression: a case control study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81(12): 1312-1315. DOI: 10.1136/jnnp.2009.203141.

[20] 杨涛, 贾伟华. 老年卒中后抑郁患者明尼苏达多相人格特征分析[J]. 北京医学, 2013, 35(5): 357-359. Yang T, Jia WH. Personality analysis on elderly post-stroke depression patients[J]. Beijing Medical Journal, 2013, 35(5): 357-359.

[21] 贾伟华, 郭玉清, 周立春, 等. 老年卒中后抑郁与非抑郁患者人格特征分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2010, 9(5): 402-404. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5403.2010.05.005. Jia WH, Guo YQ, Zhou LC, et al. Personality analysis on elderly patients with or without post-stroke depression[J]. Chin J Geriatr Organ Dis Elderly, 2010, 9(5): 402-404.

[22] 张钰, 曾丽莉, 刘建荣. 脑卒中后早期抑郁发病率及影响因素分析[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(3): 203-208. Zhang Y, Zeng LL, Liu JR. Analysis of the morbidity and associated factors of early onset post-stroke depression[J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2015, 15(3): 203-208.

[23] 游林林. 缺血性脑卒中后抑郁心理社会危险因素与心理生理机制相关研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.

[24] Cheng SY, Zhao YD, Li J, et al. Plasma levels of glutamate during stroke is associated with development of post-stroke depression[J]. Psychoneuroendocrinology, 2014, 47: 126-135. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.05.006.

[25] Kotila M, Numminen H, Waltimo O, et al. Depression after stroke: results of the FINNSTROKE Study[J]. Stroke, 1998, 29(2): 368-372. DOI: 10.1161/01.STR.29.2.368.

[26] Farmer L, Wagle J, Engedal K, et al. Depressive symptoms in stroke patients: A 13 month follow-up study of patients referred to a rehabilitation unit[J]. J Affect Disord, 2010, 127(1-3): 211-218. DOI: 10.1016/j.jad.2010.05.025.

[27] Snaphaan L, van der Werf S, Kanselaar K, et al. Post-stroke depressive symptoms are associated with post-stroke characteristics[J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 28(6): 551-557. DOI: 10.1159/000247598.

- [28] Schepers V, Post M, Visser-Meily A, et al. Prediction of depressive symptoms up to three years post-stroke[J]. *J Rehabil Med*, 2009, 41(11): 930-935. DOI: 10.2340/16501977-0446.
- [29] Carota A, Berney A, Aybek S, et al. A prospective study of predictors of poststroke depression[J]. *Neurology*, 2005, 64(3): 428-433. DOI: 10.1212/01.WNL.0000150935.05940.2D.
- [30] Metoki N, Sugawara N, Hagii J, et al. Relationship between the lesion location of acute ischemic stroke and early depressive symptoms in Japanese patients[J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2016, 15: 12. DOI: 10.1186/s12991-016-0099-x.
- [31] Li Y, Cao LL, Liu L, et al. Serum levels of homocysteine at admission are associated with post-stroke depression in acute ischemic stroke[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(5): 811-817. DOI: 10.1007/s10072-017-2848-2.
- [32] Lee JY, Lim OK, Lee JK, et al. The Association Between Serum Leptin Levels and Post-Stroke Depression: A Retrospective Clinical Study[J]. *Ann Rehabil Med*, 2015, 39(5): 786-792. DOI: 10.5535/arm.2015.39.5.786.
- [33] 杨彩梅, 李雪斌, 王洁, 等. 急性缺血性卒中后抑郁的相关危险因素分析[J]. *临床神经病学杂志*, 2016, 29(6): 401-404. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2016.06.001.
Yang CM, Li XB, Wang J, et al. Analysis of relevant risk factors of acute ischemic post-stroke depression[J]. *J Clin Neurol*, 2016, 29(6): 401-404.
- [34] 伍俊, 罗国刚. 脑卒中后抑郁发生的相关因素分析[J]. *中国康复*, 2017, 32(4): 271-274. DOI: 10.3870/zgkf.2017.04.002.
Wu J, Luo GG. Incidence of post-stroke depression and its risk factors one month after stroke[J]. *Chinese Journal of Rehabilitation*, 2017, 32(4): 271-274.
- [35] 段佩鑫. 卒中后抑郁中医易患因素的临床调查[D]. 福州: 福建中医药大学, 2011.
- [36] Lindén T, Blomstrand C, Skoog I. Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: a case-control study[J]. *Stroke*, 2007, 38(6): 1860-1863. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.471805.
- [37] Tang CZ, Zhang YL, Wang WS, et al. Serum Levels of High-sensitivity C-Reactive Protein at Admission Are More Strongly Associated with Poststroke Depression in Acute Ischemic Stroke than Homocysteine Levels[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(4): 2152-2160. DOI: 10.1007/s12035-015-9186-2.
- [38] Vataja R, Pohjasvaara T, Leppävuori A, et al. Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58(10): 925-931. DOI: 10.1053/apmr.2000.4435.
- [39] 李桂玉, 闵宝权, 王文忠, 等. 211例老年卒中后抑郁患病率调查及危险因素分析[J]. *感染、炎症、修复*, 2016, 17(2): 102-105. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2016.02.011.
Li GY, Min BQ, Wang WZ, et al. Investigation of prevalence rate of post-stroke depression and its risk factors in 211 elderly patients with post-stroke depression[J]. *Infection Inflammation Repair*, 2016, 17(2): 102-105.
- [40] Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, et al. Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion[J]. *Brain*, 1984, 107(Pt 1): 81-93. DOI: 10.1093/brain/107.1.81.
- [41] 沈珺, 靳令经. 脑卒中后抑郁与梗死部位及甲状腺功能的相关性分析[J]. *中国健康心理学杂志*, 2015, 23(9): 1303-1306. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2015.09.007.
Shen J, Jin LJ. Relationship between Post-stroke Depression and Thyroid Function, Stroke Position[J]. *China Journal of Health Psychology*, 2015, 23(9): 1303-1306.
- [42] 郑永强, 叶飞, 刘南暖, 等. 缺血性卒中后抑郁与脑梗死部位、Hey、H2S水平的关系[J]. *浙江临床医学*, 2013, 15(12): 1782-1784.
- [43] Wei N, Yong W, Li X, et al. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review[J]. *J Neurol*, 2015, 262(1): 81-90. DOI: 10.1007/s00415-014-7534-1.
- [44] Gainotti G, Azzoni A, Gasparini F, et al. Relation of lesion location to verbal and nonverbal mood measures in stroke patients[J]. *Stroke*, 1997, 28(11): 2145-2149.
- [45] Zhang T, Jing X, Zhao X, et al. A prospective cohort study of lesion location and its relation to post-stroke depression among Chinese patients[J]. *J Affect Disord*, 2012, 136(1/2): e83-e87. DOI: 10.1016/j.jad.2011.06.014.
- [46] Zanetti MV, Jackowski MP, Versace A, et al. State-dependent microstructural white matter changes in bipolar I depression[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2009, 259(6): 316-328. DOI: 10.1007/s00406-009-0002-8.
- [47] Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 2008, 13(9): 829, 833-857. DOI: 10.1038/mp.2008.65.
- [48] Zanetti MV, Schaufelberger MS, de Castro CC, et al. White-matter hyperintensities in first-episode psychosis[J]. *Br J Psychiatry*, 2008, 193(1): 25-30. DOI: 10.1192/bjp.bp.107.038901.
- [49] Lisanby SH. Electroconvulsive therapy for depression[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(19): 1939-1945. DOI: 10.1056/NEJMc075234.
- [50] Schöttke H, Giabbiconi CM. Post-stroke depression and post-stroke anxiety: prevalence and predictors[J]. *Int Psychogeriatr*, 2015, 27(11): 1805-1812. DOI: 10.1017/S1041610215000988.
- [51] 孙凯, 马涤辉. 卒中后抑郁的发病机制[J]. *吉林医学*, 2009, 30(1): 83-85. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2009.01.053.
Sun K, Ma DH. Pathogenesis of Post-stroke Depression[J]. *Jilin Medical Journal*, 2009, 30(1): 83-85.
- [52] Tsouna-Hadjis E, Vemmos KN, Zakopoulos N, et al. First-stroke recovery process: the role of family social support[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000, 81(7): 881-887. DOI: 10.1053/apmr.2000.4435.
- [53] Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CD, et al. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Psychiatry*, 2013, 202(1): 14-21. DOI: 10.1192/bjp.bp.111.107664.
- [54] 吴义高, 储照虎. 卒中后抑郁的神经生物学研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2013, 39(2): 119-122. DOI: 10.3936/j.issn.1002-0152.2013.02.013.
Wu YG, Chu ZH. Advances in neurobiological research of post-stroke depression[J]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 2013, 39(2): 119-122.
- [55] 黄满丽, 许毅. 抑郁症与细胞因子的研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2012, 39(1): 14-17.
- [56] 王东林, 林文娟. 细胞因子与抑郁症发病机制研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2007, 33(9): 572-574. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2007.09.023.
Wang DL, Lin WJ. Research progress of cytokine and pathogenesis of depression[J]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 2007, 33(9): 572-574.
- [57] Verdelho A, Hénon H, Lebert F, et al. Depressive symptoms after stroke and relationship with dementia: A three-year follow-up study[J]. *Neurology*, 2004, 62(6): 905-911. DOI: 10.1212/01.wnl.0000115107.66957.8c.
- [58] Cojocaru GR, Popa-Wagner A, Stanculescu EC, et al. Post-stroke depression and the aging brain[J]. *J Mol Psychiatry*, 2013, 1(1): 14. DOI: 10.1186/2049-9256-1-14.

(收稿日期: 2018-09-04)

(本文编辑: 戚红丹)