

卒中后抑郁患者血清肿瘤坏死因子 α 水平与认知功能：一项8周

随访研究

杨绪娜 袁廉 邹思蕴 赵雪莉 方晓佳 殷铭 李哲 杜向东 袁念

215137 苏州大学附属广济医院 苏州市广济医院精神科(杨绪娜、袁廉、邹思蕴、殷铭、李哲、杜向东、袁念); 221000 徐州医科大学临床医学院(赵雪莉、方晓佳)

通信作者: 袁念, Email: yuannian7075@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.12.005

【摘要】目的 探讨卒中后抑郁患者治疗前后血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平与认知功能的特点及相关性。**方法** 回顾性连续纳入苏州市广济医院 2016 年 7 月至 2019 年 6 月的门诊及住院卒中后抑郁患者 42 例, 列入研究组。入选同期医院年龄匹配的社会健康体检人员 42 名作为对照。对研究组患者给予常规口服抗抑郁药物治疗, 根据患者具体情况, 在 1~2 周内逐渐加量至治疗量。研究组治疗前(基线期)及治疗 8 周后, 采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD) 评定患者抑郁严重程度, 采用剑桥神经心理自动化成套测试(CANTAB) 中的快速视觉信息处理(RVP) 进行认知功能测试, 采用酶联免疫吸附剂测定法测定患者空腹血清 TNF- α 浓度。对照组仅基线期测定认知功能及空腹血清 TNF- α 浓度, 并进行两组间及研究组治疗前后各指标的比较。采用 Pearson 相关分析法观察研究组治疗前后血清 TNF- α 水平与 RVP 认知测试、HAMD-17 总分的相关性。**结果** (1) 治疗前, 研究组血清 TNF- α 水平 $[(35.80 \pm 7.06)\text{ng/L}]$ 高于对照组 $[(20.70 \pm 3.65)\text{ng/L}]$; 认知测试中, RVP 的命中率 $[(56.33 \pm 20.89)\%]$ 、总正确数 (244.73 ± 14.38) 、总击中数 (14.57 ± 5.05) 及 A' 统计量 (0.88 ± 0.05) 均低于健康对照组 [分别为 $(73.00 \pm 15.77)\%$ 、 (260.72 ± 11.77) 、 (19.00 ± 4.70) 、 (0.92 ± 0.05)], 总漏击数 (11.39 ± 4.55) 高于对照组 (7.29 ± 4.02) , 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。相关性分析显示, 研究组血清 TNF- α 水平与 RVP 中的命中率 $(r = -0.271)$ 、总正确数 $(r = -0.345)$ 、总击中数 $(r = -0.317)$ 及 A' 统计量 $(r = -0.351)$ 均呈负相关(均 $P < 0.01$), 与总漏击数 $(r = 0.420)$ 、HAMD-17 总分 $(r = 0.756)$ 呈正相关(均 $P < 0.01$)。(2) 治疗后, 研究组血清 TNF- α 水平、RVP 认知测试(总正确数、总击中数、A' 统计量) 及 HAMD-17 总分 [分别为 $(22.30 \pm 4.04)\text{ng/L}$ 、 (253.01 ± 15.63) 、 (18.58 ± 4.79) 、 (0.90 ± 0.06) 、 (7.52 ± 2.12) 分] 均较治疗前改善, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 卒中后抑郁患者血清 TNF- α 升高、认知功能下降, 经治疗后血清 TNF- α 降低、认知功能改善; 相关性分析提示治疗前卒中后抑郁患者血清 TNF- α 水平与认知功能相关。

【关键词】 卒中后抑郁; 肿瘤坏死因子 α ; 认知功能

基金项目: 苏州市科技发展计划-产业技术创新专项(SYSD2017135); 苏州市临床医学中心项目(Szzx201509)

Serum TNF- α levels and cognitive function in patients with post-stroke depression: an 8-week follow-up study Yang Xuna, Yuan Lian, Zou Siyun, Zhao Xueli, Fang Xiaojia, Yin Ming, Li Zhe, Du Xiangdong, Yuan Nian

Department of Psychiatry, the Affiliated Guangji Hospital of Soochow University, Suzhou 215137, China (Yang XN, Yuan L, Zou SY, Yin M, Li Z, Du XD, Yuan N); School of Clinical Medicine, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China (Zhao XL, Fang XJ)

Corresponding author: Yuan Nian, Email: yuannian7075@163.com

【Abstract】Objectives To explore the characteristics and correlation of serum TNF- α levels and cognitive function before and after treatment in patients with post-stroke depression. **Methods** A total of 42 patients with post-stroke depression in the inpatients and outpatients department of Suzhou Guangji Hospital from July 2016 to June 2019 were recruited as study group retrospectively. And 42 age matched social health examinees were selected as the control group. The patients in the study group were treated with conventional oral antidepressants. According to the specific situation of the patients, the dosage gradually increased to the

treatment amount within 1–2 weeks. In the study group, before treatment and 8 weeks after treatment, the severity of depression was assessed by Hamilton Depression Scale (HAMD), the cognitive function was tested by rapid visual information processing (RVP) in Cambridge Neuropsychological Automated Test (CANTAB), and the serum TNF- α concentration was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. In the control group, cognitive function and fasting serum TNF- α were measured only at baseline, and the indexes of the two groups and the indexes before and after treatment in the study group were compared. Pearson correlation analysis was used to study the correlation of TNF- α level with RVP cognitive test and HAMD-17 total score before and after treatment in the study group. **Results** (1) Before treatment, the serum TNF- α level in the study group (35.80 ± 7.06) ng/L was higher than that in the control group (20.70 ± 3.65) ng/L; in the cognitive test, the RVP hit rate (56.33 ± 20.89), the total correct number (244.73 ± 14.38), the total number of hits (14.57 ± 5.05) and A' statistics (0.88 ± 0.05) were lower than those in the healthy control group, while the total number of missed strokes in the study group (11.39 ± 4.55) was higher than that in the control group (7.29 ± 4.02), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The result of correlation analysis showed the serum TNF- α level in the study group was negatively correlated with the hit rate ($r = -0.271$), total correct number ($r = -0.345$), total number of hits ($r = -0.317$) and A' statistics ($r = -0.351$) in the RVP ($P < 0.01$), and was positively related to the total missed number ($r = 0.420$) and HAMD-17 ($r = 0.756$) ($P < 0.01$). (2) After treatment, the serum TNF- α level, RVP cognition test (total correct number, total number of hits, A' statistic) and total HAMD-17 scores in the study group were (22.30 ± 4.04) ng/L, (253.01 ± 15.63), (18.58 ± 4.79), (0.90 ± 0.06) and (7.52 ± 2.12), which were all improved, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusions** Serum TNF- α increases and cognitive function decreases in patients with post-stroke depression. Serum TNF- α decreases and cognitive function improves after treatment. Correlation analysis suggests that serum TNF- α levels are related to cognitive function in patients with post-stroke depression.

【Key words】 Post-stroke depression; Tumor necrosis factor- α (TNF- α); Cognitive function

Fund Programs: Science and Technology Development Plan of Suzhou - Industrial Technology Innovation Project (SYSD2017135); Suzhou Key Medical Center for Psychiatric Diseases (Szzx201509)

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是在卒中发生后出现的以抑郁症状群为主要临床特征的常见心境障碍。PSD是卒中的常见并发症之一,其平均发生率约为31%^[1]。PSD可延缓患者肢体功能康复,降低生活质量,并可增加自杀率,严重影响患者的康复^[2-3]。PSD患者临床症状表现多样,尤以情绪波动、迟缓、激越、情感淡漠、认知功能障碍等临床症状较为多见^[4]。近年来,PSD日益受到临床学者的关注。肿瘤坏死因子(TNF)是重要的炎性因子,而炎性反应是卒中发病的重要病理生理机制之一^[5]。PSD患者血清TNF- α 水平的变化与其认知功能的改变是否具有相关性,既往的研究相对较少。因此本研究拟探索PSD患者血清TNF- α 水平与认知功能的关系以及治疗8周后的变化趋势。

一、对象与方法

1. 一般资料: 回顾性连续纳入苏州市广济医院2016年7月至2019年6月的门诊及住院PSD患者42例,纳入研究组。纳入标准:(1)小学毕业以上文化,年龄50~75岁,自愿参加本研究,能正常交流并完成相应量表和认知功能评定。(2)明确诊断卒中,且卒中治疗好转处于稳定期,并已停用卒中相关药物。(3)卒中后半年内首次出现抑郁发作,并符合国际疾病分类第十版(ICD-10)^[6]器质性抑郁障碍诊断标准。(4)既往1年内未用过任何抗精神病药物、抗抑郁药、苯二氮草类等精神药物。(5)均为右利手。排

除标准:(1)痴呆、失语或伴意识障碍者;(2)入组前诊断过免疫性疾病的患者;(3)肝肾功能异常患者;(4)合并有其他精神疾病的患者。

入选同期医院的社会健康体检人员42名作为对照。对照组入选标准:自愿参加研究;与研究组年龄匹配,年龄50~75岁;既往无精神、心理等方面的疾病;相互间无亲属关系;入组前未诊断过免疫性疾病;均为右利手。

本研究方案经苏州市广济医院伦理委员会批准(伦理号:苏广伦审2016-004号),受试者或家属或监护人签署书面知情同意书。

2. 血清TNF- α 水平检测:入组者于入院后第2天清晨06:30至07:30肘静脉采血4ml,乙二胺四乙酸抗凝,4℃离心(12 000 r/min, 10 min,离心半径15 cm)分离血浆。采用酶联免疫吸附剂测定(ELISA)法测定TNF- α 浓度。

3. 认知功能测试:采用剑桥神经心理自动化成套测试(Cambridge Neuropsychological Tests Automated Battery, CANTAB)中的快速视觉信息处理(rapid visual information processing, RVP)进行认知功能测试,具体操作如下:在屏幕中央,以100个/min频率随机出现2~9的数字,从连续变化的数字中记住特定的序列(即3-5-7, 2-4-6, 4-6-8),当特定的序列出现时,需按键以记录。软件会自动检测命中率、总正确数、总击中数、总漏击数及统计量。统计量

包括A'和B'两个值。A'值反映受试者发现正确序列和被忽略错误的倾向,其区间为[0, 1],分数越高提示错误越多,表明受试者对负面信息的注意抑制功能越差;该测试主要对认知功能的持续注意保持较为敏感。CANTAB测试由接受过专门培训的1名指定医师专人完成。

4. 临床评估项目和工具: 诊断均由2名高年资主治医师参照国际疾病分类第十版(ICD-10)标准确诊和临床评估。资料收集及评定由3年以上工作经验的临床执业医师完成。临床评估项目包括: 一般资料记录,包括性别、年龄、病程、婚姻、受教育程度等基本资料; 汉密尔顿抑郁量表17项(HAMD-17)^[2]。所有需2名及以上医师完成的项目均对其进行一致性培训,做到熟练掌握检查内容及评分标准,且进行一致性检验, Kappa 值为0.86~0.91。所有评估及测试, 研究组在基线期(入院第1周的第1天)和治疗第8周^[3]的第1天后各进行1次,健康对照组在基线期进行1次。

5. 治疗方法: 给予常规口服抗抑郁药物治疗,根据患者具体情况,在1~2周内逐渐加量至治疗量。42例研究组患者治疗第8周的第1天^[4]HAMD-17总分减分率均≥50%。

6. 统计学方法: 采用SPSS 23.0软件进行统计分析。一般资料采用描述性分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验,研究组治疗前后比较采用配对样本t检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用Pearson相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 一般资料比较: 见表1。研究组和对照组在性别、年龄、婚姻、受教育程度等方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

2. 基线期两组研究对象血清TNF- α 水平、RVP认知测试的比较: 见表2。基线期,研究组血清TNF- α 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。认知测试中研究组RVP命中率、总正确数、总击中数、A'统计量均低于对照组,总漏击数高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

3. 研究组治疗前后血清TNF- α 水平、RVP认知测试、HAMD-17项总分的比较: 见表3。经过8周抗抑郁治疗后,研究组血清TNF- α 水平、RVP(总正确数、总击中数、A'统计量)及HAMD-17总分较治疗前均有所改善,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。而RVP中的命中率和总漏击数治疗前后差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表1 两组研究对象一般资料比较

项目	研究组(n=42)	对照组(n=42)	χ^2/t 值	P值
性别(例)				
男	23	20	0.429	0.513
女	19	22		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	61.74 ± 4.62	60.17 ± 8.81	0.015	0.818
病程(d, $\bar{x} \pm s$)	52.48 ± 8.02	-		
婚姻(例)				
未婚	1	2	1.389	0.708
已婚	37	35		
离异	2	1		
丧偶	2	4		
受教育程度(例)				
小学	10	11	0.991	0.911
初中	15	12		
高中	9	11		
大专	7	6		
本科/硕士	1	2		

注: 研究组 卒中后抑郁患者, 对照组 健康体检者; - 无

4. 研究组治疗前后血清TNF- α 水平与RVP认知测试、HAMD-17总分相关性: 见表4。经Pearson相关性分析显示, 治疗前, 研究组血清TNF- α 水平与RVP命中率、总正确数、总击中数及A'统计量均呈负相关(均 $P < 0.01$), 与总漏击数、HAMD-17项总分呈正相关(均 $P < 0.01$); 治疗后, 研究组血清TNF- α 水平与RVP命中率、总正确数、总击中数、总漏击数、A'统计量和HAMD-17项总分均无相关性。

讨论 当前对PSD发生的机制尚不完全清楚, 可能的发病机制涉及海马神经元再生障碍、炎性细胞因子的介导、下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能紊乱、单胺类神经递质的缺乏以及神经解剖学上的改变, 如额叶神经元损伤^[7]。炎性反应是卒中发病的重要病理生理机制之一, 参与卒中的发生、发展^[9]。研究表明, 卒中后脑组织内炎性因子表达水平显著增加^[10], 细胞炎性因子水平的升高是导致PSD的神经细胞损伤的关键因素^[8]。TNF是机体重要的炎性因子之一, TNF- α 可以促进T细胞产生各种炎性因子, 进而促进炎性反应的发生。最近的两项研究结果表明, 炎性反应可能参与PSD发病, 卒中后致炎性细胞因子(如IL-2、IL-10、TNF- α 等)水平增高, 研究者认为, 在正常情况下, 机体可以检测到适量水平的TNF- α , 其对机体有一定保护作用, 而过量的TNF- α 水平可能对机体不利, 主要表现为介导神经细胞的损伤^[9, 11]。本研究结果显示, 治疗前研究组血清TNF- α 水平较对照组高, 这与上述的研究结果一致。

表2 两组研究对象治疗前血清TNF-α水平、RVP认知测试的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	基线血清TNF-α水平 (ng/L)	治疗前RVP认知测试				
			命中率(%)	总正确数	总击中数	总漏击数	A' 统计量
研究组	42	35.80 ± 7.06	56.33 ± 20.89	244.73 ± 14.38	14.57 ± 5.05	11.39 ± 4.55	0.88 ± 0.05
对照组	42	20.70 ± 3.65	73.00 ± 15.77	260.72 ± 11.77	19.00 ± 4.70	7.29 ± 4.02	0.92 ± 0.05
t值		12.319 ^a	-4.128 ^a	-5.579 ^a	-4.170 ^a	4.385 ^a	-4.449 ^a

注: TNF-α 肿瘤坏死因子 α; RVP 剑桥神经心理自动化成套测试; 研究组 卒中后抑郁患者, 对照组 健康体检者; ^aP < 0.01

表3 卒中后抑郁患者治疗前后血清TNF-α水平、RVP认知测试及HAMD(17项)量表总分的比较($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	例数	血清TNF-α水平 (ng/L)	RVP认知测试					HAMD-17总分 (分)
			命中率(%)	总正确数	总击中数	总漏击数	A' 统计量	
治疗前	42	35.80 ± 7.06	56.33 ± 20.89	244.73 ± 14.38	14.57 ± 5.05	11.39 ± 4.55	0.88 ± 0.05	21.86 ± 4.26
治疗后	42	22.30 ± 4.04	62.96 ± 17.12	253.01 ± 15.63	18.58 ± 4.79	9.63 ± 4.55	0.90 ± 0.06	7.52 ± 2.12
t值		11.543 ^a	-1.581	-3.035 ^a	-3.830 ^a	1.869	-2.134 ^b	27.692 ^a

注: TNF-α 肿瘤坏死因子 α; RVP 剑桥神经心理自动化成套测试; HAMD-17 汉密尔顿抑郁量表17项; ^aP < 0.01, ^bP < 0.05

表4 42例卒中后抑郁患者治疗前后血清TNF-α水平与RVP认知测试、HAMD-17项总分Pearson相关分析(r值)

血清TNF-α 水平	RVP认知测试					HAMD-17总分
	命中率	总正确数	总击中数	总漏击数	A' 统计量	
治疗前	-0.271 ^a	-0.345 ^b	-0.317 ^b	0.420 ^b	-0.351 ^b	0.756 ^b
治疗后	-0.205	-0.036	-0.012	-0.159	-0.254	-0.198

注: TNF-α 肿瘤坏死因子 α; RVP 剑桥神经心理自动化成套测试; HAMD-17 汉密尔顿抑郁量表17项; ^aP < 0.05, ^bP < 0.01

PSD伴发认知功能损害,在临床上也较为常见。有研究表明,卒中后认知功能的下降是呈状态性的,并和PSD存在显著相关^[12]。但另有研究提示,认知功能的下降是独立于PSD的另一类核心症状^[13]。国内刘永珍等^[14]的研究结果表明,PSD的认知功能损害在发病初期已经存在,且在抑郁症状改善后认识损害依然存在。赵红东等^[15]的研究提示,卒中后患者存在不同程度的认知功能损害和抑郁症状,且两者存在相互影响。虽然上述研究表明,认知功能的改变是PSD的一个重要表现形式,但目前PSD患者中炎症细胞因子分泌水平的升高和认知功能的下降是否呈相关性尚无定论。已有研究显示,抑郁症患者炎症因子激活,并进入中枢神经系统,介导和参与了中枢神经系统的损害,继而影响抑郁症的发生、发展,并且伴随了认知功能的下降^[16]。本研究采用CANTAB中的RVP, RVP中的命中率、总正确数和A' 统计量能够较好地反映持续注意能力的水平。结果显示,与对照组比较, PSD患者认知功能下降,这与既往一项关于PSD患者认知功能的测试结果一致。其研究提示PSD患者在转换功能和注意保持方面可能损害较为明显^[17]。通过相关性分析提示, PSD患者的认知功能,尤其是额叶和顶叶的执行功能和TNF-α水平升高呈负相关。推测其相关的机制可能是由于卒中后TNF-α在血清中的

高表达,引起的瀑布式炎症反应,进而进入中枢神经系统后诱导了抑郁的发生,同时炎症反应促进认知功能的下降^[9]。

本研究表明,经过8周的抗抑郁治疗后, PSD患者认知功能水平均较治疗前有所改善。但既往有研究提示,一次抑郁发作内的症状缓解与认知功能的恢复水平并无明显相关^[18]。目前仍未确定抑郁症患者的认知功能受损是疾病的特征性改变,还是状态性变化。本研究结果提示, PSD患者的认知功能下降可能是状态性的。Murata等^[19]研究发现, PSD可促发认知功能障碍,而非认知功能障碍引起PSD,且随着PSD的缓解,认知功能障碍也随之改善。推测的原因是抑郁症患者和PSD患者的发病机制可能存在差异。虽然发生抑郁的共同通路可能是神经元细胞间隙5-羟色胺、去甲肾上腺素浓度降低,但PSD发病机制更多集中在脑血管意外后大脑中神经递质异常所致^[20]。本组患者经8周治疗后,经相关性分析提示,其血清TNF-α与RVP各项测试均无相关性。这一结果可能受被试者本身年龄差异、性别构成和样本量等因素的影响。经治疗后的PSD患者血清TNF-α水平和认知功能的不相关性,可能表明TNF-α的水平变化未直接影响到前额叶皮质持续注意能力相关脑区的神经环路。

本研究初步探索了PSD患者治疗前后血清TNF-α

水平和认知功能的特征, PSD 患者血清 TNF- α 水平与认知功能相关, TNF- α 可能参与了 PSD 及认知功能障碍的发生、发展。本研究存在以下不足: (1) 样本量相对少; (2) 研究对象未纳入卒中后无抑郁的患者; (3) 未考虑抗抑郁药物对 PSD 患者的炎性因子及认知特征的影响; (4) 未考虑到卒中部位对 PSD 发生的影响; (5) 只探讨了 PSD 认知功能中的持续注意方面。今后的研究将增加卒中后无抑郁的对照组, 进一步扩大样本量, 进一步探索血清 TNF- α 水平和认知功能障碍是由卒中或抑郁所致, 探索不同卒中部位对 PSD 患者的血清 TNF- α 水平与认知功能的变化趋势及两者之间的相关性。深入探索 PSD 患者认知功能中的执行功能、工作记忆等其他方面的影响。

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 研究设计为袁念, 资料收集为杨绪娜、袁念、袁廉、邹思蕴、赵雪莉、方晓佳、殷铭、李哲, 论文撰写、数据分析为杨绪娜, 论文修订、基金资助为袁念、杜向东

参 考 文 献

[1] 张亚恒, 白树风, 闫俊强. 卒中后抑郁相关影响因素的 Meta 分析[J]. 神经疾病与精神卫生, 2019, 19(1): 33-38. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.009.
Zhang YH, Bai SF, Yan JQ. Meta-analysis of influence factor of post-stroke depression[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2019, 19(1): 33-38.

[2] Pompili M, Venturini P, Campi S, et al. Do stroke patients have an increased risk of developing suicidal ideation or dying by suicide? An overview of the current literature[J]. CNS Neurosci Ther, 2012, 18(9): 711-721. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2012.00364.x

[3] Jiao JT, Cheng C, Ma YJ, et al. Association between inflammatory cytokines and the risk of post-stroke depression, and the effect of depression on outcomes of patients with ischemic stroke in a 2-year prospective study[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(3): 1591-1598. DOI: 10.3892/etm.2016.3494.

[4] 李红粉, 温世荣. 卒中后抑郁发病机制的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2015, 15(3): 314-316. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2015.03.030.
Li HF, Wen SR. Research progress on the pathogenesis of patients with post-stroke depression[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2015, 15(3): 314-316.

[5] 张力, 赵永波. 卒中后的认知损害[J]. 神经疾病与精神卫生, 2003, 3(4): 324-326. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2003.04.038.

[6] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2015: 143-148.

[7] Das J, Rajanikant DK. Post stroke depression: the sequelae of cerebral stroke[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2018, 90: 104-114. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.04.005.

[8] Arauz A, Rodríguez-Agudelo Y, Sosa AL, et al. Vascular cognitive disorders and depression after first-ever stroke: the Fogarty-Mexico Stroke Cohort[J]. Cerebrovasc Dis, 2014, 38(4): 284-289. DOI: 10.1159/000366471.

[9] Kim JM, Kang HJ, Kim JW, et al. Associations of tumor

necrosis factor- α and interleukin-1 β levels and polymorphisms with post-stroke depression[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2017, 25(12): 1300-1308. DOI: 10.1016/j.jagp.2017.07.012.

[10] Douven E, Schievink SH, Verhey FR, et al. The Cognition and Affect after Stroke - a Prospective Evaluation of Risks (CASPER) study: rationale and design[J]. BMC Neurol, 2016, 16: 65. DOI: 10.1186/s12883-016-0588-1.

[11] Li P, Zhang QL, Li SY. The relationship between acute inflammatory cytokines, nerve function defect, daily living ability and PSD[J]. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi, 2017, 33(2): 121-123. DOI: 10.12047/j.cjap.5512.2017.031.

[12] Tu J, Wang LX, Wen HF, et al. The association of different types of cerebral infarction with post-stroke depression and cognitive impairment[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(23): e10919. DOI: 10.1097/MD.00000000000010919.

[13] 崔永璐. 缓解期抑郁症患者认知功能特点的随访研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2018, 18(7): 493-497. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.07.009.
Cui YL. A follow-up study of cognitive function in patients with depressive disorder in remission[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2018, 18(7): 493-497.

[14] 刘永珍, 尹静, 赵翠竹, 等. 急性期首发脑卒中后抑郁状态与认知功能障碍的相关危险因素研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(4): 353-357. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2018.04.005.
Liu YZ, Yin J, Zhao CZ, et al. Risk factors for depression and cognitive impairment after first acute ischemic stroke[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Ves Dis, 2018, 20(4): 353-357. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2018.04.005.

[15] 赵红东, 唐冰, 王磊, 等. 卒中后抑郁患者的认知功能与事件相关电位 P300 的研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2015, 15(4): 280-282.
Zhao HD, Tang B, Wang L, et al. Clinical study on cognitive function and event-related potential P300 in post-stroke depression[J]. J Brain Nerv Dis, 2015, 15(4): 280-282.

[16] 陈斌, 黄朝云, 吴经纬. 卒中后抑郁患者认知功能与脑内代谢产物的相关分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2013, 22(8): 728-730. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2013.08.017.
Chen B, Huang CY, Wu JW. The relationship between the cognitive function of post-stroke depression patients and proton magnetic resonance NAA/Cr and Cho/Cr spectroscopy[J]. Chin J Behav Med & Brain Sci, 2013, 22(8): 728-730.

[17] 陈娟, 刘红霞, 赵雷. 脑卒中后抑郁状态与神经功能缺损程度的相关性研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2006, 6(2): 135-136. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2006.02.021.

[18] Baccaro A, Wang YP, Candido M, et al. Post-stroke depression and cognitive impairment: study design and preliminary findings in a Brazilian prospective stroke cohort (EMMA study) [J]. J Affect Disord, 2019, 245: 72-81. DOI: 10.1016/j.jad.2018.10.003.

[19] Murata Y, Kimura M, Robinson RG. Does cognitive impairment cause post-stroke depression? [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2000, 8(4): 310-317. DOI: 10.1097/00019442-200011000-00007.

[20] Meng G, Ma X, Li L, et al. Predictors of early-onset post-ischemic stroke depression: a cross-sectional study[J]. BMC Neurol, 2017, 17(1): 199. DOI: 10.1186/s12883-017-0980-5.

(收稿日期: 2019-10-13)

(本文编辑: 赵金鑫)