

• 综述 •

脑卒中后抑郁

李 蹕 倪朝民

[关键词] 卒中;抑郁;卒中后抑郁;综述

中图分类号:R749.1 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2005)01-0025-03

[本文著录格式] 李蹕,倪朝民.脑卒中后抑郁[J].中国康复理论与实践,2005,11(1):25-27.

脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是以心境低落、兴趣下降等为特征的脑卒中后常见并发症。PSD 对患者功能恢复有消极影响,降低康复治疗的效果,使生活质量显著下降,增加死亡率^[1-2]。近年来关于 PSD 的研究较多,现就 PSD 的研究进展概述如下。

1 发病率

一项多中心横断面研究表明,卒中后患者普遍存在神经心理学症状:61%的患者有抑郁症状,其他为激惹 33%,饮食障碍 33%,兴奋 28%,淡漠 27%,焦虑 23%,失眠 18%等^[3]。可见 PSD 是脑卒中后常见的并发症,临床和康复医师应予以重视。

PSD 的发病率与研究采用的病例来源、诊断标准、评估时间及卒中后的不同阶段有关,故对其的报道各不相同,一般在 12%~60%之间。Kim 等通过对 148 例门诊卒中患者随机、双盲、对照研究,卒中 4 个月内发生抑郁障碍的是 18%^[4]。Cassidy 等在对初发卒中后住院康复患者的研究中发现,重症抑郁的发病率为 20%^[5]。Robinson 的研究发现,住院患者重症 PSD 的发病率是 19.3%,门诊患者是 23.3%^[6]。为克服小样本研究的局限性,一些学者进行了 PSD 的大样本研究,如意大利一项多中心合作的观察性研究发现,卒中后 6 个月 PSD 发病率为 33.6%^[7]。较长时间的随访也可在一定程度上避免调查时间的影响。一项为期 18 个月的试验表明,PSD 的发生率是 54%,其中 46%是在卒中后 2 个月内发生,且持续至 12 和/或 18 个月,只有 12%的患者初发 PSD 是在卒中后第 12 或 18 个月^[8]。

2 发病机制

PSD 的发生机制尚不清楚,可能与神经解剖学、递质学、内分泌学和社会心理学等方面有关。

2.1 神经解剖学 20 世纪 80 年代早期,Robinson 研究小组提出,大脑损害的部位是决定卒中患者是否发生抑郁的最重要的因素,并认为左半球前部损害有最高的 PSD 发生率,损伤前界与额极的距离和 PSD 的程度有明显相关性,发生在左额皮质和左基底结区的卒中更易发生重症抑郁。Starkstein 及 Robinson 等认为,去甲肾上腺素(NE)能和 5-羟色胺(5-HT)能神经元位于脑干,其轴突向上辐射经过下丘脑、基底节和放射冠最终到达皮层时,纤维由前向后排列,故卒中时病灶位于脑半球前部较后部更易损伤这些神经元而发生抑郁,并且左侧脑卒中同右

侧相比,引起的 5-HT 能和 NE 能破坏相对较轻,不足以引起代偿性的受体水平的上调,故左侧脑卒中较右侧更易发生抑郁。而后有关卒中损伤部位与 PSD 相关关系的研究方向主要有大脑半球对称性、损伤容积、损伤距额极距离、皮质或皮质下损伤、脑萎缩等,研究结果大多支持 Robinson 等的结论^[9]。

从 20 世纪 90 年代末以来,较多学者开始倾向于 PSD 的发生及程度与损伤部位无关。Gainotti 等指出,Robinson 等在研究方法和事实依据上都可能存在缺陷^[10]。Carson 等回顾了 20 世纪 60 年代以来相关文献,分析认为受损部位引起 PSD 的相对危险度无统计学意义^[11],其研究结果不支持左侧大脑半球,尤其在大脑前部卒中增加抑郁发生危险的学说。Bhagal 等通过对 1970~2003 年 PSD 和病灶部位关系的文献进行综合研究后认为,因样本来源、评估时间间隔、抑郁评估标准、试验方案、结果说明等方面的差别导致了结论的不一致性^[12]。在进一步的研究实施时,应考虑包括 PSD 的全面评估,理想的评估时间和有代表性的样本的确定等关键性问题。

2.2 神经递质学 Starkstein 等认为,病变损害 5-HT 能和 NE 能神经元及传导通路,使 5-HT 和 NE 含量下降而致抑郁^[13]。Mayberg 和 Ghika-Schmid 分别应用单光子发射断层成像(PET)对卒中患者进行脑代谢研究,结果表明 PSD 患者的 NA 和 5-HT 神经递质低下。许晶等也发现,PSD 患者血清单胺类递质浓度显著下降,且下降水平与 CES-D 评分呈负相关^[14]。选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)、5-HT/NE 再摄取抑制剂(SNRI)、去甲肾上腺素及特异性 5-HT 抗抑郁药(NaSSA)等对 PSD 的良好疗效,进一步支持 PSD 与单胺类递质下降有关。

2.3 神经内分泌学 地塞米松抑制试验(DST)广泛应用于下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的临床研究。原发性抑郁患者血浆及尿液中的皮质醇水平过高或服用地塞米松后血浆皮质醇不受抑制,即 DST 脱抑制现象已得到公认。而对于 PSD 与 DST 的关系并无一致的结论^[15]。这主要是 PSD 的诊断及评定的不统一,各试验的条件不同,血浆皮质醇的含量在卒中后不同时间相的变化较大等原因所致。

2.4 社会心理学 一般认为,高龄是 PSD 的危险因素。这或许是因为年龄越大,脑卒中的发病率就越高,伴发 PSD 的可能性就越大。Cassidy 等的研究发现,PSD 发生的最佳预测因素是性别,女性患病率是男性的 2 倍^[5]。但也有研究者指出,在卒中后最初 2 个月,年龄越大,伴发 PSD 的可能性就越大;在卒中后最初阶段,性别与抑郁无关,随访 18 个月后,男性患者 PSD 发病率更高且预后不良^[8]。卒中严重程度和躯体功能障碍水平与 PSD 有关已得到公认,而言语和认知障碍是否与 PSD 有关仍有争论。

基金项目:国家“十五”攻关课题基金资助项目(No. 2001BA703B21)。

作者单位:230022 安徽合肥市,安徽医科大学第一附属医院康复医学科。作者简介:李蹕(1980-),男,安徽合肥市人,医师,硕士研究生,主要研究方向:脑血管意外的早期康复。

为了阐明卒中、脑血管危险因素、失能和抑郁之间的关系, Whyte 等进行了基于社区的大样本、前瞻性纵向流行病学调查。横断面的结果表明, 卒中和抑郁有强相关性(OR=3.5), 卒中危险因素, 如糖尿病、高血压、动脉粥样硬化性心脏病、吸烟等和抑郁也有关。研究者对 1991~1993 年卒中、性别、年龄、教育、日常生活活动能力(IADL)评分、改良流行病调查用抑郁自评量表(mCES-D)评分等因素的回归分析表明, 这一时期卒中和 mCES-D 评分 ≥ 5 分是 1993~1996 年期间抑郁的预测因素, 而教育是保护因素。另外, 作者也探讨了个体抑郁症状和卒中的关系, 发现 mCES-D 中有 4 项(感到不快乐、哭泣、不能前进、认为任何事都是错误的)和卒中有关, 睡眠、食欲、注意力等则无关^[16]。

家庭成员关系和社会支持程度直接影响卒中患者的情感和治疗信心。家庭关系和睦和社会支持力度大, 使患者能够面对现实, 无后顾之忧, 对治疗充满信心, 有利于疾病的康复。现在较多研究者认为, PSD 的发生是生物、心理、社会等多因素作用的结果。急性期可能生物学机制起较大的作用, 而慢性期可能以反应性抑郁为主。

3 临床表现与诊断

PSD 与原发性抑郁的临床特征相似, 主要表现为情绪低落、兴趣丧失、失眠或贪睡、思维迟缓、动作缓慢、ADL 下降、睡眠障碍、无价值感、负罪感或有自杀念头等。临床诊断依据国际上现常采用美国精神医学会“精神障碍诊断与统计手册”(DSM-4)或世界卫生组织“国际疾病分类”(ICD-10), 国内应用较多的是“中国精神疾病分类方案与诊断标准”(CCMD-3)。

心理学量表是 PSD 评估和预后判断的有力工具。最常用的有汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、Zung 抑郁自评量表(SDS)和流调用抑郁自评量表(CES-D)等。HAMD 的使用广泛, 设计贴近抑郁的主要内容, 简便易行, 常用于评定抑郁程度, 判断病情变化, 确定科研入组对象。SDS 能有效反映抑郁症状及程度, 适用于评估治疗前后的变化。CES-D 主要用于流行病学调查。卒中失语抑郁量表(Stroke Aphasic Depression Scale, ADRS)是应用于卒中急性期的针对失语患者的评估工具。Benaim 等的临床试验证明, ADRS 的灵敏度是 0.83, 特异度是 0.71, 可靠性也较好^[17]。香港学者 Tang 等对 15 项老年抑郁量表(GDS)筛选中国老年 PSD 患者的可行性进行研究, 发现 GDS 的最佳临界点是 6/7, 灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和 ROC 曲线下面积分别为 89%、73%、37%、98% 和 90%^[18]。因 GDS 的阳性预测值较低, 有必要发展一项高特异度评估工具以补充其不足。

4 治疗

目前临床上治疗 PSD 主要应用传统的三环类抗抑郁药(TCAs)、第二代抗抑郁药 5-HT₂、NA 再摄取抑制剂(SNRI)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NARI)、去甲肾上腺素及特异性 5-HT 抗抑郁药(NaSSA)和选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)等。

TCAs 的作用机制为阻断 5-HT 与 NA 再摄取, 增加突触间浓度而作用于突触后受体, 达到抗抑郁的目的。常用药物有阿米替林、丙米嗪、去甲替林、多虑平等。由于 TCAs 的心血管和抗胆碱能副作用较大, 目前已不作为治疗 PSD 的首选药物。

第二代抗抑郁药与三环类相比, 耐受性相对要好, 副作用相对温和。SNRI 和 NaSSA 都可同时增加 5-HT 能和 NE 能神

经传导从而发挥抗抑郁作用, 其中 SNRIs 的代表药物是万拉法新, NaSSA 的代表药物是米氮平。Dahmen 的研究证明, 万拉法新对 PSD 患者有良好效果和耐受性, 其副反应有恶心、呕吐等和在较高剂量时可使血压升高^[19]。米氮平的特点是兼有较好的抗焦虑作用, 副反应主要以头昏、口干为主。NARI 类瑞波西汀不干扰多巴胺和 5-HT 的再摄取, 与胆碱能和组胺能等受体无亲和力, 可减少患有心脏和代谢疾病的抑郁患者发生副反应的风险^[20-21]。

20 世纪 90 年代以来, SSRIs 凭借其高疗效和低副作用而成为畅销世界的新型抗抑郁药物, 常用的有氟西汀、舍曲林、西酞普兰、帕罗西汀等。SSRIs 通过选择性抑制 5-HT 的再摄取, 提高突触间隙内 5-HT 含量, 发挥抗抑郁作用。因其对胆碱能和组胺类受体无亲和力, 因此耐受性较好, 没有心血管和抗胆碱能等方面的副作用。郭玉香等证明, 氟西汀对急性期 PSD 有良好的疗效和耐受性^[22]。Spalletta 证实, 氟西汀和舍曲林对 PSD 有疗效, 但结果也提示, 左脑卒中可能易对 SSRIs 产生耐药性^[23]。在 Narushima 的预防 PSD 的双盲试验中, 卒中患者随机分入去甲替林治疗组、氟西汀治疗组、安慰剂组, 经 3 个月治疗后, 进行了 21 个月的随访。结果表明, 去甲替林和氟西汀在预防 PSD 方面都有较佳的效果。但在治疗结束 6 个月后, 去甲替林组的患者比氟西汀组更易发生抑郁并且症状较重^[24]。帕罗西汀也是一安全、有效的治疗 PSD 的药物^[25]。西酞普兰在 SSRI 中对 5-HT 选择性最强, 对肾上腺素能、胆碱能、组胺能和 γ -氨基丁酸等多种受体作用最小, 对 P450 酶系抑制作用小, 因此对老年人安全性和耐受性也较好^[26]。一项随机双盲试验表明, 西酞普兰和 NARI 类瑞波西汀在 PSD 治疗中都有良好的耐受性和安全性, 西酞普兰对焦虑性抑郁效果更好, 而瑞波西汀对运动抑制性抑郁更有效^[27]。

邵伟波等试验证实, 高压氧治疗可以有效改善患者抑郁症状和促进神经功能的康复^[28]。Jorge 的初步研究表明, 重复经颅磁刺激是治疗耐药性 PSD 的有效和安全的方法^[29]。杨明明的研究证明, 心理治疗也可以有效改善 PSD 症状, 促进患者神经功能的康复^[30]。家庭成员应对患者关怀爱护, 积极配合治疗。社会支持也有利于患者重返社会, 重建人与人之间的良好关系, 可预防 PSD 的发生或减轻症状。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Gainotti G, Antonucci G, Marra C, et al. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 71:258-261.
- [3] Angelelli P, Paolucci S, Bivona U, et al. Development of neuropsychiatric symptoms in poststroke patients: a cross-sectional study[J]. Acta Psychiatr Scand, 2004, 110:55-63.
- [4] Kim J, Choi Kwon S. Poststroke depression and emotional incontinence correlation with lesion location[J]. Neurology, 2000, 54(9):1805-1810.
- [5] Cassidy E, O' Connor R, O' Keane V. Prevalence of post-stroke depression in an Irish sample and its relationship with disability and outcome following inpatient rehabilitation[J]. Disabil Rehabil, 2004, 26(2):71-77.
- [6] Robinson RG. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment,

- and disease progression[J]. Biol Psychiatry, 2003, 54(3):376 - 387 .
- [7] Toso V, Gandolfo C, Paolucci S, et al. Post-stroke depression: research methodology of a large multicentre observational study (DE-STRO) [J]. Neurol Sci, 2004, 25(3):138 - 144 .
- [8] Berg A, Palomaki H, Lehtihalmes M, et al. Poststroke depression: a 18-month follow-up[J]. Stroke, 2003, 34(1):138 - 143 .
- [9] Robinson RG. The controversy over post-stroke depression and lesion location[J]. Psychiatric Times, 2003, 20(7):39 - 40 .
- [10] Gainotti G, Azzoni A, Marra C. Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression [J]. Br J Psychiatry, 1999, 175:163 - 167 .
- [11] Carson AJ, MacHale S, Allen K, et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review[J]. Lancet, 2000, 356(9224):122 - 126 .
- [12] Bhogal SK, Teasell R, Foley N, et al. Lesion location and poststroke depression: systematic review of the methodological limitation in the literature[J]. Stroke, 2004, 35(3):794 - 802 .
- [13] Starkstein SE, Robinson RG, Price TK. Comparison of patients with and without poststroke major depression matched for size and location of lesion[J]. Arch Gen Psychiatry, 1998, 45:247 .
- [14] 许晶, 孙玉华. 急性脑卒中后抑郁血清单胺类递质的变化[J]. 中国康复理论与实践, 2003, 9(3):153 - 155 .
- [15] Thase ME, Dube S, Bowler K, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity and response to cognitive behavior therapy in unmedicated, hospitalized depressed patients[J]. Am J Psychiatry, 1996, 153(7):886 - 891 .
- [16] Whyte EM, Mulsant BH, Vanderbilt J, et al. Depression after stroke: a prospective epidemiological study[J]. J Am Geriatr Soc, 2004, 52(5):774 - 778 .
- [17] Benaim C, Cailly B, Perennou D, et al. Validation of the aphasic depression rating scale[J]. Stroke, 2004, 35(7):1692 - 1696 .
- [18] Tang WK, Chan SS, Chiu HF, et al. Can the Geriatric Depression Scale detect poststroke depression in Chinese elderly[J]? J Affect Disord, 2004, 81(2):153 - 156 .
- [19] Dahmen N, Marx J, Hopf HC, et al. Therapy of early poststroke depression with venlafaxine: safety, tolerability, and efficacy as determined in an open, uncontrolled clinical trial[J]. Stroke, 1999, 30(3):691 - 692 .
- [20] Kasper S, Giamal N, Hilger E. Reboxetine: the first selective noradrenaline re-uptake inhibitor[J]. Exp Opin Pharmacother, 2000, 1:771 - 782 .
- [21] Scates AC, Doraiswamy PM. Reboxetine: a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of depression[J]. Ann Pharmacother, 2000, 34:1302 - 1312 .
- [22] 郭玉香, 李正宇. 急性脑卒中后抑郁的临床观察[J]. 中国康复理论与实践, 2003, 9(9):473 - 474 .
- [23] Spalletta G, Guida G, Caltagirone C. Is left stroke a risk-factor for selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment resistance [J]? J Neurol, 2003, 250(4):449 - 455 .
- [24] Narushima K, Kosier JT, Robinson RG. Preventing poststroke depression: a 12-week double-blind randomized treatment trial and 21-month follow-up[J]. J Nerv Ment Dis, 2002, 190(5):296 - 303 .
- [25] Erfurth A, Loew M, Wendler G, et al. Depressive disorders in neurologic rehabilitation: therapy with paroxetine[J]. Psychiatr Prax, 2001, 28(1):43 - 44 .
- [26] Kimura M, Robinson RG, Kosier JT. Treatment of cognitive impairment after post-stroke depression: a double-blind treatment trial[J]. Stroke, 2000, 31(7):1482 - 1486 .
- [27] Rampello L, Chiechio S, Nicoletti G, et al. Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients[J]. Psychopharmacology (Berl), 2004, 173(1 - 2):73 - 78 .
- [28] 邵伟波, 饶江. 高压氧治疗对脑卒中后抑郁状态和神经功能康复的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2002, 8(12):755 - 756 .
- [29] Jorge R, Robinson R, Tateno A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study[J]. Biological Psychiatry, 2004, 55(4):398 - 405 .
- [30] 杨明明. 脑卒中后抑郁治疗的初步探索[J]. 中国康复理论与实践, 2002, 8(9):542 - 544 . (收稿日期:2004-10-01)