

- [30] Schafer JH, Glass TA, Bolla KI, et al. Homocysteine and cognitive function in a population based study of older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(3): 381-388.
- [31] Leblhuber F, Walli J, Artner Dworzak E, et al. Hyperhomocysteinemia in dementia. *J Neural Transm*, 2000, 107(12): 1469-1474.
- [32] Miller JW, Green R, Ramos MI, et al. Homocysteine and cognitive function in the Sacramento area Latino study on aging. *Am J Clin Nutr*, 2003, 78(3): 441-447.
- [33] Scott TM, tucker KL, Bhadelia A, et al. Homocysteine and B vitamins relate to brain volume and white-matter changes in geriatric patients with psychiatric disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2004, 12(6): 631-638.
- [34] Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, et al. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2005, 4(6): 371-380.
- [35] Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the rotterdam study. *Arch Neurol*, 2004, 61(5): 668-672.

卒中后抑郁的流行病学及病因机制研究进展

唐学梅 综述 仇剑峯 审校

上海市交通大学医学院附属精神卫生中心,上海市 200030

摘要:卒中后抑郁是影响脑卒中预后的重要心理障碍。目前卒中后抑郁的流行病学研究差异较大。同时卒中后抑郁病因学机制还不明确,但主要的观点认为卒中后抑郁是生物学机制和社会心理机制共同作用的结果。本文就卒中后抑郁的流行病学研究现状及发病机制研究进展进行综述。

关键词:卒中后抑郁;流行病学;病因机制

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是急性脑卒中后最常见的心境障碍。早在1977年,Folstein等^[1]就首次报道PSD,且其发病率高达45%,此后PSD逐渐成为人们研究的热点。PSD可以导致病人的死亡率升高,研究表明卒中后发生抑郁的患者死亡率是没有发生抑郁的卒中人群的3.4倍^[2],且PSD病人的肢体功能恢复效果差,在医院治疗的时间明显延长,对家庭和社会的经济负担加重,更为值得注意的是PSD完全可以通过及时的治疗而得到改善,所以正确的识别和治疗卒中后抑郁非常重要^[3-8]。

1 流行病学

有关PSD的发病率,近几十年来研究报道差异很大,其范围为20%~79%左右,但多数研究为30%~50%。出现这些差异原因可能主要在于:①随访调查时间不同,发病率不同。随着对卒中病人的随访时间的延长,调查从急性卒中中期到卒中后

3年以上,人们发现在不同的卒中后随访时间节点上抑郁的发病率结果差异巨大。例如Astrom^[9]对98名急性脑卒中病人进行长达3年的随访调查,发现卒中后抑郁的急性期发病率为25%,到了3个月为31%,1年时降到16%,而3年时又升至29%。目前大部分的观点认为卒中后2年是PSD的高发时期,尤其是在卒中后3~6个月^[7,10]。②随访人群不同,发病率不同。Chemerinski等^[11]对24项研究进行了荟萃分析,将不同来源的卒中患者进行了分类统计,结果发现急性住院卒中患者重度抑郁发病率为22%,轻度抑郁为17%;门诊卒中患者重度抑郁为23%,轻度抑郁为35%;社区患者重度抑郁为13%,轻度抑郁为10%。③使用的诊断工具不同,发病率不同。Hackett等^[12]在总结了51项研究后分析:采用Hamilton抑郁量表的研究合并后的PSD发病率最低为26%,而使用Montgomery-Asberg抑郁分级量表和Zung抑郁量表

收稿日期:2011-01-10;修回日期:2011-03-30

作者简介:唐学梅(1974-),女,硕士研究生在读,主治医师,主要从事卒中后情感障碍的研究。

通讯作者:仇剑峯(1967-),女,副教授,硕士生导师,E-mail:jianyin_qiu@yahoo.com.cn。

的研究 PSD 发病率最高,均为 41%。薛咏红等^[13]在对香港 PSD 的 6 个月随访研究中用流行病学研究中心抑郁量表 (CES-D) 进行评估,得到的 PSD 发生率为 48%,明显低于 Tang 等^[14]报道香港 PSD 发生率 15%~17.2% 的结果,这与后者使用的是 DSM-IV 的诊断标准有关。经典 PSD 的诊断应当依据 ICD-10 或 DSM-IV 的诊断标准及其相关结构式定式量表,研究 PSD 的知名学者 Robinson^[15]认为 DSM-IV 标准的敏感度为 100%,特异度在卒中后 3、6、12、24 个月分别为 98%、97%、95%、96%。用 DSM-IV 诊断 PSD,Appelros 等^[4]随访 1 年的发病率为 27%。Åstrom 等^[9]随访 1 年发病率为 16%,明显低于使用评估量表者。因此,Appelros 等认为评估量表容易造成 PSD 的过度诊断,并推荐尽量使用 ICD-10 或 DSM-IV 的诊断标准。

2 病因机制

目前卒中后抑郁主要的发病机制有生物学机制和社会心理学机制两方面。

2.1 生物学机制

脑卒中导致情感调节神经通路关键部位病变从而引起单胺类神经递质功能异常。自从 20 世纪 70 年代观察到卒中急性期病变部位与 PSD 的关系以后,人们就提出了 PSD 的生物学机制学说。Soares^[16]于 1997 年提出心境障碍的神经解剖模型即情感调节通路包括了额叶、基底节、杏仁核-海马复合体、丘脑以及它们之间的联系纤维。有关抑郁症的大量研究也证实脑内参与情感调节的去甲肾上腺素能和 5-羟色胺能神经元位于脑干,其轴突经过丘脑下部、基底节,环绕胼胝体和放射冠,最后到达额叶皮质。当急性脑卒中累及并破坏以上相关结构时,可造成去甲肾上腺素和 5-HT 水平下降,因而患者更容易出现抑郁^[7, 17]。正是由于这个原因,人们进行了 PSD 影像学如脑部 CT、MRI 等的大量研究,以此来解释其病因机制。这些研究不仅说明了卒中的部位与 PSD 的发生、严重程度有关,同时很好地证实了 PSD 的生物学发病机制。现从脑影像学角度分别介绍额叶、基底节、及杏仁核-海马区域在 PSD 研究中的近况。

2.1.1 额叶 额叶约占大脑皮质面积的 40%,主要由运动皮质、前运动皮质、前额叶皮质 (prefrontal cortex, PFC) 和额叶底内侧部构成,它是大脑功能的执行中枢,并与大脑其他部位相联系,负责对传入的信息进行加工、整合,并选择适当的情感和运

动反应。额叶病变不仅能改变认知功能、行为和决策能力,也能影响情感和情绪,而承担情感反应的部分就是前额叶^[18]。PFC 是情绪中枢通路的重要环节之一,包括背外侧部、腹内侧部和眶部,各部分在情绪加工过程中发挥着不同的作用^[19]。

PSD 的结构影像学的研究中,人们证实了额叶的损伤比其他部位更容易导致抑郁的发生,这已经成为研究情绪障碍神经病理学机制的重要依据。Parikh 等^[20]对 103 名 PSD 患者进行 1 年及 2 年的随访,在 1 年随访时 PSD 的发生与严重程度与额叶病灶有关。国内张长青等^[21]报道对 169 例新发脑卒中病人进行随访发现,额叶卒中是卒中 6 个月内 PSD 患病的独立危险因素,额叶卒中患者 PSD 的患病风险是其他部位卒中患者的 2.42 倍,所以结论是脑梗死患者 PSD 的患病率较高,额叶卒中患者在卒中后 6 个月内有更高的 PSD 患病风险。

功能影像学的研究同样证实了额叶在 PSD 发病中的重要性。既往 PET 研究发现抑郁症患者前额叶有明显的代谢下降,证实了前额叶对情绪的启动和整合有重要的作用。Mimura 等^[22]报道 1 位卒中后躁狂病人 SPECT 检查发现独特的左前眶额回的高灌注和广泛的右额叶低灌注。国内李根华等^[23]对 17 名单一皮质下梗死病灶的卒中患者进行^{99m}Tc-SPECT 脑血流灌注显象,结果显示抑郁组与非抑郁组相比,梗死灶同侧的额叶皮质的脑血流明显减少,这种血流的降低与抑郁的严重程度相关。故推测额叶皮质的灌注减少可能反映了神经功能失联络,额叶的某些区域可能是缺血性卒中患者出现抑郁症状的关键。由此可见不仅仅是额叶病变,即使是皮质下梗死同样也是造成了额叶的相对功能减退,以至于容易产生 PSD。另一种功能影像即质子磁共振波谱 (MRS) 也得出了相似的结论,MRS 是目前唯一可直接测定局部脑组织在活体状态下生物化学物质含量的技术。可从生化角度了解脑代谢的改变。在人进行神经心理活动时,大脑局部的血供及脑代谢可发生改变,因而造成磁共振波谱信号的改变。Glodzik-Sobanska 等^[24]报道对 26 名非额叶卒中后抑郁病人进行¹H-MRS 检查,以前额叶作为感兴趣区,结果发现卒中后早期抑郁病人存在病灶侧额叶 Glx/Cr 的升高,这可能反应了卒中后早期可能导致谷氨酸转运的异常,是引起抑郁等心境障碍的原因。国内学者许庆刚等^[25]也得出了类似的结论。

2.1.2 基底节区 大量对于抑郁患者的影像学主要是头颅 MRI 研究提示,抑郁者比起对照组有明显的尾状核和壳核体积的缩小,同时有学者发现尾状核卒中者中 90% 患者存在抑郁发病,发生这种变化的原因可能是基底节的病变导致了眶额回通路及前额叶的 5-HT 分泌功能发生紊乱,另一种可能是使上行至脑干的单胺类神经递质纤维(主要是去甲肾上腺素能和 5-HT 能递质纤维)阻断,而以上神经递质的减少导致了抑郁症的发生^[26]。Herrmann 等^[27]对 104 名 PSD 进行脑 CT 分析认为左基底节区病变在卒中急性期容易引起重度抑郁。Astrok 等^[9]也发现基底节梗死的抑郁平均分明显高于基底节外的梗死,这可能是基底节梗死导致多巴胺和 5-HT 代谢障碍所引起的一种器质性抑郁。虽然这些研究提示 PSD 发生的一些重要因素和生化改变,但确切的发病机制尚不清楚。

2.1.3 杏仁核-海马 杏仁核属于边缘系统,是产生情绪、识别情绪、调节情绪的重要结构。海马是大脑中有很高葡萄糖皮质激素类受体密度的部位,在情绪调节中很重要。海马的功能受杏仁核与前额叶皮质的调控^[28]。Frodl 等^[29]对重度抑郁患者用脑 MRI 进行海马体积测量显示重度抑郁者海马存在白质体积的缩小,男性抑郁者海马灰质体积明显小于正常对照组。在 PSD 方面,国内陈宇等^[30]对 PSD 病人进行杏仁核与海马体积的 MRI 研究,也发现双侧海马及杏仁核体积不对称,左侧<右侧,其中 PSD 组较正常组有显著性意义,同时 PSD 组两侧杏仁核与海马体积明显小于对照组。在功能影像方面,Huang 等^[31]对 PSD 病人进行 MRS 研究后发现 PSD 病人存在海马和丘脑的代谢异常。对于 PSD 的关于边缘系统的脑影像研究目前还很少,但是其 PSD 的病理机制中有着重要的作用是不容质疑的。

在以往的研究中,也有关关注于其他脑结构,如颞叶、肢带回、枕叶等,也有研究如 Carson 等^[32]在分析了 34 个研究后荟萃分析认为卒中部位与 PSD 发生没有关系,可见生物学机制不是 PSD 唯一的发病机制。

2.2 社会心理学机制

社会心理学机制即反应性机制学说,脑卒中后家庭、社会、生理等多种因素影响导致生理及心理平衡失调而引起反应性抑郁状态。

由于急性脑卒中也是一种应激事件,脑卒中带

来不同程度的肢体活动受限,环境因素及社会角色改变等均易导致心理应激反应,应激使糖皮质激素分泌增加, Van den Berghe 等^[33]研究发现卒中应激事件使血糖升高,神经递质出现加工异常,间接导致抑郁情绪。因此有人提出 PSD 可能是卒中后心理应激障碍的反应^[34]。也有人从社会支持关系来调查 PSD,如 Parikh 等^[35]对 103 名急性卒中病人进行社会联系检查表 Social Ties Checklist (STC) 和社会功能测验 Social Functioning Exam (SFE) 的量表评分,结论是 STC 和六个月 PSD 密切相关,而 SFE 与各个随访节点的 PSD 均有关系。国内学者研究脑卒中后抑郁患者社会支持总分、主观支持分、社会支持利用度分均明显低于非抑郁患者^[36]。但是这方面的研究相对较少,还需要做进一步深入调查。当然临床观察到某些病觉缺失的患者即使不能感知残疾的存在也可以产生抑郁,而某些无症状性卒中的患者也可以发生抑郁,因此,反应性社会心理机制也不是 PSD 的唯一发病机制。

Whyte 等^[4]对 PSD 的发病机制学说及其证据进行了总结,提出 PSD 与其他精神疾病一样,都是多因素疾病,在生物-心理-社会医学模式下,可能是生物学因素和心理学因素共同作用导致了 PSD 的发病。

3 结语

近年来抑郁症的发病率正在逐年上升,到 2020 年将跃居疾病负担谱的首位,而急性脑卒中随着老龄化社会的到来,发病率也在逐年上升,因此,卒中后抑郁将越来越成为临床神经科和精神科关注的疾病,亟待进一步有价值的研究出现。

参 考 文 献

- [1] Folstein MF, Maiberger R, McHugh PR. Mood disorder as a specific complication of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1977, 40(10): 1018-1020.
- [2] Morris P, Robinson R, Andrzejewski P. Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry*, 1993, 150(1): 124-129.
- [3] Hadidi N, Treat-Jacobson DJ, Lindquist R. Poststroke depression and functional outcome: A critical review of literature. *Heart Lung*, 2009, 38(2): 151-162.
- [4] Appellos P, Viitanen M. Prevalence and Predictors of Depression at One Year in a Swedish Population-based Cohort with First-ever Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2004, 13(2): 52-57.
- [5] Santos M, Kövari E, Gold G, et al. The neuroanatomical

- model of post-stroke depression: Towards a change of focus? *J Neurol Sci*, 2009, 283 (1-2): 158-162.
- [6] Barker-Collo SL. Depression and anxiety 3 months post stroke: Prevalence and correlates. *Arch Clin Neuropsychol*, 2007, 22 (4): 519-531.
- [7] Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry*, 2002, 52 (3): 253-264.
- [8] Mitchell PH, Teri L, Veith R, et al. LivingWell with Stroke: Design and Methods for a Randomized Controlled Trial of a Psychosocial Behavioral Intervention for Poststroke Depression. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17 (3): 109-115.
- [9] Astron M, Adolfsson R, Asplund K. Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke*, 1993, 24 (7): 976-982.
- [10] Parikh RM, Robinson RG, Lipsey JR. The impact of post stroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year follow-up. *Arch Neurol*, 1990, 47 (7): 785-789.
- [11] Chemerinski E, Robinson RG. The neuropsychiatry of stroke. *Psychosomatics*, 2000, 41 (1): 5-14.
- [12] Hackett ML, Yapa C, Parag V, et al. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*, 2005, 36 (6): 1330-1340.
- [13] 薛咏红,汪国成,李常威. 香港脑卒中患者抑郁状态及其影响因素的纵向调查. *中国循证医学杂志*, 2006, 6 (4): 243-247.
- [14] Tang WK, Chan SS, Chiu HF, et al. Can the Geriatric Depression Scale detect poststroke depression in Chinese elderly? *J Affect Disord*, 2004, 81 (2): 153-156.
- [15] Robinson RG, Spalletta G. Poststroke Depression: A Review. *Can J Psychiatry*, 2010, 55 (6): 341-349.
- [16] Soares J, Mann J. The Anatomy of Mood Disorders-Review of Structural Neuroimaging Studies. *Biol Psychiatry*, 1997, 41: 86-106.
- [17] 吴宇洁,王少石. 卒中后抑郁. *国外医学脑血管病分册*, 2005, 13 (9): 699-702.
- [18] 王一牛,罗跃嘉. 前额叶皮质损伤患者的情绪异常. *心理科学进展*, 2004, 12 (2): 161-167.
- [19] Davidson RJ, Irwin W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci*, 1999, 3 (1): 11-21.
- [20] Parikh M, Lipsey J, Robinson R. Two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: Dynamic changes in correlates of depression at one and two years. *Stroke*, 1987, 18 (3): 579-584.
- [21] 张长青,方向华,刘宏军,等. 首发脑梗死患者卒中后抑郁与卒中部位的关系. *中国神经精神疾病杂志*, 2009, 35 (3): 148-151.
- [22] Mimuraa M, Nakagomea K, Hirashima N. Left frontotemporal hyperperfusion in a patient with post-stroke mania. *Psychiatry Res*, 2005, 139 (3): 263-267.
- [23] LI GH, XU Y, WU JC, et al. The Primary Study on the Changes Flow in Patient s with Post of Regional Cerebral Blood Stroke Depression. *Chin J Hemorrh*, 2004, 14 (2): 206-207.
- [24] Glodzki-Sobanska L, Slowik A, McHugh P, et al. Single voxel proton magnetic resonance spectroscopy in post-stroke depression. *Psychiatry Res*, 2006, 148 (2-3): 111-120.
- [25] 许庆刚,伍建林. 脑卒中后抑郁障碍的氢质子磁共振波谱研究. *中国医学影像技术*, 2006, 22 (8): 1168-1172.
- [26] Vataja R, Pohjasvaara T, Leppavuori A, et al. Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58 (10): 925-931.
- [27] Herrmann M, Bartels C, Schumacher M. Poststroke Depression Is There a Pathoanatomic Correlate for Depression in the Postacute Stage of Stroke? *Stroke*, 1995, 26 (5): 850-856.
- [28] 李凌江,陈树林. 精神应激的生物学致病机制研究-Ⅲ 神经解剖学机制. *中国行为医学科学*, 2005, 14 (3): 193-195.
- [29] Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, et al. Hippocampal Changes in Patients With a First Episode of Major Depression. *Am J Psychiatry*, 2002, 159 (7): 1112-1118.
- [30] 陈宇,徐坚民,冯敢生,等. 脑梗死后抑郁症患者海马及杏仁核体积的 MRI 研究. *放射学实践*, 2009, 24 (6): 603-606.
- [31] Huang Y, Chena W, Li Y, et al. Effects of antidepressant treatment on N-acetyl aspartate and choline levels in the hippocampus and thalami of post-stroke depression patients: A study using 1H magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2010, 182 (1): 48-52.
- [32] Carson AJ, MacHale S, Allen K, et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet*, 2000, 356 (9224): 122-126.
- [33] Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*, 2005, 64 (8): 1348-1353.
- [34] 谭雪莉,耿直. 脑卒中早期康复与卒中后抑郁相关性. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37 (3): 294-296.
- [35] Parikh M, Lipsey J, Robinson R, et al. Two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: Dynamic changes in correlates of depression at one and two years. *Stroke*, 1987,

[36] 刘辉,曹青. 脑卒中后抑郁与社会支持及应对方式的

脑微出血研究近况

史焕昌¹ 综述 毛伯镛² 审校

1. 天津市人民医院神经外科,天津市 300121

2. 四川大学华西医院神经外科,四川省成都市 610041

摘要:随着现代影像技术的进步,利用磁共振 GRE 序列识别脑微出血是一个有用的生物学指标,它与脑微小血管病理相关。脑微出血可以出现于脑缺血病人、自发性脑出血病人、脑淀粉样变血管病人群以及健康老年人。本文就脑微出血的流行病学、临床意义、诊断价值以及相关危险因素和对预后的影响等方面研究进展做了简单综述。

关键词:脑微出血;脑淀粉样变血管病;脑卒中

现代 MRI 技术发展不仅对缺血性脑血管病的诊断和治疗起关键作用,而且对研究脑出血和脑微小血管病变的病理生理和诊断也提供了新的视角和工具。例如核磁 T_2^* 梯度回波成像技术 (gradient-echo magnetic resonance images, GRE) 可敏锐检出脑组织中毫米级的永磁性血液产物 (包括含铁血黄素)。应用此项技术可以发现以前在 CT 或常规 MRI 检查不能发现脑微出血 (cerebral microbleeding, CMB) [1]。脑微出血是微血管病、动脉硬化和透明脂酸样变性或淀粉样变血管病的结果,以脑微小血管出血为特征的亚临床病变。脑微出血在核磁 T_2^* 梯度回波成像其表现为直径一般为 2~5 mm 圆形信号丢失区域 [2]。

影像学上脑微出血需要与脑皮质上软脑膜血管流空现象鉴别,可以通过血管正常走行以及几种扫描程序相互对照辨别。基底节钙化和铁离子沉积也需要与脑微出血鉴别,通过信号丢失区的形态、分布情况以及 CT 上的高密度相鉴别。海棉状血管通过其在 T_1 和 T_2 程序的表现以及海棉状血管发病率低而脑微出血比较常见相鉴别。此外,脑微出血还需要与既往脑外伤鉴别 [1,2]。

1 脑微出血组织学基础

病理组织学上研究证实 GRE 发现的脑微出血局部有含铁血黄素沉积,提示有陈旧的微小血管出

血 [2]。在 MRI 的 GRE 序列发现的脑微出血往往比实际病变大这是由于所谓的开花效应 (blooming effect) [1]。由于沉积在局部巨噬细胞中的铁血黄素会保留数年,在 MRI 的 GRE 序列可用于评估新鲜的或陈旧的出血 [1]。脑微出血是脑微小血管的出血倾向和血管性认知障碍的生物学标志,一般无临床症状 [3]。脑微出血发病原因尚不清楚,在组织学上可以发现所涉及的微小血管存在有中度到重度的透明脂酸样变、也可以是脑淀粉样变物质沉积或者动脉硬化微小血管动脉瘤的破裂 [4,5]。高血压病、糖尿病、吸烟、使用抗凝药物及抗血小板药物、心脏病、脑淀粉样脑血管病都被考虑为危险因素 [4]。

2 脑微出血的流行病学特点

脑微出血在一部分健康老年人也可被检出。日本一项研究发现 3.1% 健康的老人,可检出有脑微出血,多见于深部结构 (如丘脑、基底节、脑干、小脑) [1]。而澳大利亚一项研究发现无临床症状的老年人脑微出血发生率为 6.4%,多见于高血压人群,特别是收缩压增高以及有腔隙性梗死和白质疏松的老年人 [1]。另一项研究发现 129 例高血压病人脑微出血检出率是 56%,脑微出血更多见于皮质下结构 [1]。

3 脑微出血与脑卒中的关系

收稿日期:2011-01-05;修回日期:2011-03-30

作者简介:史焕昌 (1962-),男,副主任医师,医学博士,主要从事神经外科临床工作。