

# 卒中后抑郁

美国心脏协会/美国卒中协会对医疗卫生专业人员发布的科学声明

## Poststroke depression

A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association

Amytis Towfighi, Bruce Ovbiagele, Nada El Hussein, Maree L. Hackett, Ricardo E. Jorge, Brett M. Kissela, Pamela H. Mitchell, Leslie E. Skolarus, Mary A. Whooley, Linda S. Williams 代表美国心脏协会卒中委员会、心血管与卒中护理委员会、医疗质量与转归研究委员会 著  
计仁杰 张劼 俞埡美 陈涵丰 王训师 鲍王筱 吴敏 王骏阳 罗本燕 译

**【摘要】** 卒中后抑郁(poststroke depression, PSD)是一种常见病,可发生于卒中后的任何时间,影响约1/3的卒中存活者。PSD患者面临更高的恢复欠佳、复发性血管事件、生活质量差和死亡风险。尽管PSD非常普遍,但其诱发因素以及最佳预防和治理策略仍不明确。本文是美国心脏协会(American Heart Association, AHA)针对PSD发布的首份科学声明。写作组成员由AHA卒中委员会的科学声明监督委员会和AHA手稿监督委员会任命,负责与其专业领域相关的主题,进行适当的文献回顾,并参考已发表的临床和流行病学研究、临床和公共卫生指南、权威声明和专家意见。这份多学科声明提供了对PSD流行病学、病理生理学、转归、管理以及预防方面当前证据的全面回顾,指出了现有知识的不足,并提供了对临床实践的意义。

**【关键词】** AHA科学声明;抑郁;管理;预防和控制;筛查;卒中;治疗

抑郁可发生于卒中后的任何时间,影响约1/3的卒中存活者<sup>[1]</sup>,且与功能转归不良<sup>[2]</sup>和病死率增高<sup>[3]</sup>相关。尽管卒中后抑郁(poststroke depression, PSD)是卒中后最常见的并发症之一,却几乎没有关于其评估、治疗和预防的指南。本科学声明总结了既往发表的PSD病因、诱发因素、流行病学、筛查、治疗和预防方面的临床证据,阐明了文献中的不足,并为临床实践中PSD患者的管理提供了参考。

### 1 方法

写作组成员由委员会主席根据其以前在相关领域的研究成果提名,并通过美国心脏协会(American Heart Association, AHA)卒中委员会的科学声明监督委员会和AHA手稿监督委员会批准,代表了包括神

经病学、精神病学、心理学、神经康复、初级保健、流行病学、生物统计学和护理学在内的多个学科。写作组成员通过电话会议确定需要评估的9个子分类,包括发病率、患病率和自然史;病理生理学;预测因素;功能转归;生活质量(quality of life, QOL);医疗资源使用;病死率;筛查;管理和预防。每个子分类由1名主要作者负责,并与其他1~3名作者合作完成。全面检索PubMed、Ovid MEDLINE、Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews、Ovid Central Register of Controlled Trials databases、Internet Stroke Center/Clinical Trials Registry (<http://www.strokecenter.org/trials/>)、National Guideline Clearinghouse (<http://guideline.gov/>)数据库截止2015年2月发表的以人为研究对象的英语文献。在AHA框架背景下组织研究证据,将临床实践总结以及建议/注意事项的草稿分发给全体写作组成员以获得反馈。由写作委员会主席对各章节进行修订和整合,由此产生的草案交由副主席审查和编辑,提请

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2017.02.001

美国神经病学学会肯定了本指南作为神经科医师教育工具的价值

译者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院神经内科

原文见:Stroke, 2017, 48(2): e30-e43. DOI: 10.1161/STR.0000000000000113.

表 1 结果总结

主题	结果总结
流行病学	大约 1/3 的卒中存活者会在卒中后的某个时刻发生 PSD,患病率在第 1 年最高(约占 1/3),此后逐渐降低
病理生理学	PSD 的病理生理学较为复杂,可能同时涉及生物学和心理学因素。需要进一步研究以更好地了解 PSD 的病理生理学,从而发展有针对性的预防和治疗措施
预测因素	大量研究评价了 PSD 的预测因素,但不同的纳入标准和排除标准、统计学方法以及样本量不足以进行多变量分析导致普适性受限。PSD 最为一致的预测因素包括躯体残疾、卒中严重程度、既往抑郁病史和认知功能障碍。仍需要进一步研究以更好地了解 PSD 的预测因素
PSD 与功能转归	PSD 与卒中后功能转归不良有关。1 项 RCT 表明,氟西汀治疗能够降低 PSD 发生率和改善运动功能恢复。尚需进一步研究来评估 PSD 对功能转归的影响并发展抵消这些影响的最佳策略
PSD 与 QOL	一些研究显示 PSD 对 QOL 具有负面影响。需要进行更多的研究来进一步阐明 PSD 对 QOL 的独立影响并在患有 PSD 或有 PSD 风险的个体中确定改善 QOL 的方案
PSD 与医疗资源使用	一些研究显示 PSD 与医疗资源的使用存在关联。需要进一步研究以评价 PSD 治疗对后继医疗资源使用的影响
PSD 与病死率筛查	PSD 与卒中后病死率增高相关 24 项研究( $n=2\ 907$ )表明,CES-D、HDRS 和 PHQ-9 量表对于检测 PSD 具有高度敏感性;然而,这些研究存在一些局限性,包括普适性。使用包括 9 个项目的 PHQ-9 对 PSD 进行系统筛查是实用的,对检测 PSD 具有高度敏感性;如果给予准确的诊断、及时和有效的治疗以及适当的随访,有可能改善转归。需要进一步研究来确定 PSD 筛查并结合协作医疗以确保及时干预、治疗和随访能否改善不同卒中存活者群体的转归
管理:药物治疗	12 项试验( $n=1\ 121$ )提示抗抑郁药对治疗 PSD 可能有效;需要进一步研究来确定最佳治疗时机、阈值和药物
管理:神经调制	需要进一步研究来确定神经调制对治疗 PSD 的效果
管理:社会心理干预	7 项试验( $n=775$ )提示短期社会心理干预对治疗 PSD 可能有效。因为缺乏安慰剂对照组,所以这些试验不能确定抗抑郁药是否为必要或有益的辅助手段
管理:卒中联络工作者	15 项试验( $n=2\ 743$ )没有显示出卒中联络工作者对 PSD 的有益作用;然而,这些试验包括了非 PSD 患者。需要进一步研究来确定卒中联络工作者对已确诊 PSD 患者的影响
管理:信息提供	7 项试验( $n=720$ )提示信息提供对于改善抑郁评分具有些许作用,但其临床意义尚不清楚
管理:自我管理	鲜有研究评估自我管理策略对 PSD 的效果;需要进一步研究来确定这些策略是否有益
预防:药物治疗	8 项试验( $n=776$ )提示药物治疗对于预防 PSD 可能有效;然而,需要在更有代表性的卒中患者样本中进一步研究,并且需要另外的研究来确定最佳的治疗时机和疗程
预防:社会心理干预	5 项试验( $n=1\ 078$ )提示社会心理疗法有可能预防 PSD 的发生;然而,由于纳入和排除标准非常狭隘,这些研究结果不能推广至所有卒中患者。需要采用更加严格的方法进一步研究来评价社会心理疗法对 PSD 预防的影响

CES-D:流行病学研究中心抑郁量表;HDR:汉密尔顿抑郁评定量表;PHQ:患者健康调查问卷;PSD:卒中后抑郁;QOL:生活质量;RCT:随机对照试验

委员会全体成员批准最终草案。主席和副主席根据

同行评审结果对文件进行修改,然后再次提交给写作组全体成员征求修改建议并获得批准。表 1 对结果进行了总结。

## 2 PSD 的发病率、患病率和自然病史

PSD 很常见,可发生于卒中后的任何时间,影响约 1/3 的卒中存活者(在非卒中成年患者中为 5%~13%),累积发生率为 55%<sup>[4-6]</sup>。Hackett 等<sup>[7]</sup>对 2004 年 6 月之前发表的 51 项研究进行了系统评价和汇总分析,估计 PSD 的合并患病率为 33% [95% 可信区间(confidence interval, CI) 29%~36%]。所有研究均纳入了缺血性卒中,绝大多数研究纳入了脑出血,大多数研究排除了蛛网膜下腔出血和短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)。这些研究均采用有效的方法诊断抑郁。主要终点指标为符合抑郁诊断类别的患者比例,抑郁诊断类别包括:(1)抑郁障碍、抑郁症状或心理压力,定义为评分高于标准量表的异常截断值;(2)重度抑郁或轻度抑郁(或心境恶劣),据《精神障碍诊断与统计手册》第 3 版、第 4 版和第 5 版或其他使用结构化或半结构化精神访谈制定的诊断标准。随后,Ayerbe 等<sup>[8]</sup>对截止 2011 年 8 月发表的 43 项队列研究( $n=20\ 293$ )进行了系统评价和汇总分析,发现 PSD 的合并患病率为 29% (95% CI 25%~32%)。PSD 的患病率在卒中发病后第 1 年内基本维持不变,之后略有下降:卒中后 1 个月内为 28% (95% CI 23%~34%);1~6 个月为 31% (95% CI 24%~39%);6 个月至 1 年为 33% (95% CI 23%~43%);1 年后为 25% (95% CI 19%~32%)。在 Ayerbe 等<sup>[8]</sup>的系统评价中,只有 5 项研究使用其他指标报道了 PSD 的自然史:1 年内的发生率为 10%~15% (2 项研究);随访 1~5 年期间的累积发生率为 39%~52% (3 项研究);在卒中后 3 个月内发生 PSD 的患者中有 15%~50% 在 1 年后恢复正常。所有纵向研究均表明,PSD 具有动态变化的自然病程,随着时间的推移既有新发病例也有恢复病例<sup>[8]</sup>。然而,尚不清楚既往有抑郁症状的卒中患者其 PSD 自然病程是否存在差异。

Hackett 和 Pickles<sup>[1]</sup>在 2014 年对其系统评价和汇总分析进行了更新,以纳入所有前瞻性连续招募卒中患者并在预设时间点进行抑郁或抑郁症状评估的已发表观察性研究(截至 2013 年 5 月,共纳入 61 项研究, $n=25\ 488$ ;其中 29 项队列研究也被纳

人Ayerbe等<sup>[8]</sup>的系统评价)。该研究得出了相似的结果,卒中发病后1年内的 PSD 患病率为 33% (95% CI 26% ~ 39%), 在 1 年后下降至 25% (95% CI 16% ~ 33%), 第 5 年时为 23% (95% CI 14% ~ 31%)。PSD 患病率在卒中发病 1 年后相对较低,亚组分析显示:48 项研究( $n=23\ 654$ )包括既往有抑郁症史的患者,其 PSD 合并患病率为 31% (95% CI 27% ~ 35%);25 项研究( $n=19\ 218$ )包括失语症患者,其 PSD 合并患病率为 34% (95% CI 29% ~ 39%);25 项研究( $n=5\ 658$ )纳入首发卒中患者,其 PSD 合并患病率为 33% (95% CI 28% ~ 38%)<sup>[1]</sup>。

在上述汇总分析中,卒中发病后第 1 年内不同时间(1 个月内、1~6 个月或 6~12 个月)的 PSD 患病率无显著性差异,在不同环境下(基于医院、康复机构或人群)也无显著差异。这些汇总分析纳入的研究存在异质性,它们采用不同的方法诊断抑郁,而且针对同一种量表采用了不同的阈值。基于医院和基于康复机构的研究具有大量排除标准(例如排除有抑郁症史的患者),从而限制了其普适性。许多研究的统计学质量以及方法和结果的解释很差,绝大多数研究都没有将重要的协变量(例如既往抑郁症史)纳入多变量模型。由于模型中每个变量的事件比率达到或超过了推荐的最低值,因此很少有多变量模型可能是稳定的。

总体而言,约 1/3 的患者会在卒中后某个时间点出现 PSD,其患病率在第 1 年内最高,影响近 1/3 的卒中存活者,随后下降。

### 3 PSD 的病理生理学

PSD 的病理生理学尚不完全明确。其原因可能是多因素的,包括生物学和社会心理因素,在卒中事件后不同时间段内起不同的作用。了解 PSD 的病理生理学有助于其临床管理;例如,由生物学病因导致的 PSD 接受药物治疗可能更有效,而由社会心理因素引起的 PSD 更应加强心理治疗和社会支持干预。

研究表明,PSD 与卒中后认知障碍和功能缺损相关,这间接提示 PSD 可能是这些缺损的一种心理学反应<sup>[9-10]</sup>。此外,很多导致 PSD 的社会心理学危险因素也是非卒中抑郁症的危险因素,例如既往精神病史、发病前神经症性人格特征以及社会孤立等<sup>[11-12]</sup>。

相反,也有证据显示,PSD 具有潜在的生物学病因,并非单纯是对新发残疾或威胁生命事件的心理学反应。首先,一项研究表明,与其他躯体疾病相比,在同等残疾水平下,抑郁症在卒中后更为多见<sup>[13]</sup>;然而,也有部分研究不支持这一结果<sup>[14-15]</sup>。其次,也已在病感失认患者中观察到 PSD<sup>[16]</sup>。再次,研究显示晚发型抑郁与脑白质病变以及无症状小梗死相关<sup>[12,17-18]</sup>。第四,在几种动物模型中观察到类似 PSD 的症状<sup>[19-20]</sup>。最后,已在 TIA 和小卒中(出院时美国国立卫生研究院卒中量表评分 $\leq 5$ )患者中报道过抑郁症<sup>[21-22]</sup>。

目前提出的导致 PSD 的生物学因素包括病灶部位、遗传易感性、炎症、缺血后神经发生、神经营养因子改变、皮质-纹状体-苍白球-丘脑-皮质投射环路破坏以及 5-羟色胺能、去甲肾上腺素能、多巴胺能通路改变导致胺水平改变等<sup>[19]</sup>。病灶部位与 PSD 相关的假说在 20 世纪 70 年代开始流行,Robinson 等<sup>[23-24]</sup>首先在大鼠模型中报道了实验诱导性卒中的侧别、脑内儿茶酚胺浓度与活动性之间的联系,然后在临床研究中发现了左侧大脑半球(尤其是额叶)卒中与 PSD 存在相关性。随后,众多队列研究对病灶部位与 PSD 之间的相关性进行了探讨;但是,一项纳入截至 1999 年 8 月的 35 项队列研究的汇总分析<sup>[25]</sup>以及另一项纳入截至 2014 年 1 月的 43 项队列研究( $n=5\ 507$ )的汇总分析<sup>[26]</sup>均未发现 PSD 与病灶部位有关。基于卒中发病至评估时间分层的亚组分析表明,在卒中发病后 1~6 个月期间,右侧大脑半球卒中患者发生 PSD 的可能性显著较低[优势比(odds ratio, OR) 0.79, 95% CI 0.66 ~ 0.93]<sup>[26]</sup>。相反,一项纳入 2003 年 7 月之前发表的 52 项研究( $n=3\ 668$ )的汇总分析显示 PSD 与右侧大脑半球卒中存在微弱的相关性(总体加权平均效应量为 -0.080 1; 95% CI -0.146 ~ -0.014;  $P=0.014$ )。这项汇总分析的作者认为效应量很小,因此可能没有实际意义。当作者仅纳入高质量研究时,结果显示 PSD 与病灶部位之间没有相关性<sup>[27]</sup>。上述系统评价采用的研究纳入标准略有不同,而且采用截然不同的统计学方法进行汇总分析。这 3 项系统评价均存在局限性,因为在许多方面都存在异质性,例如卒中发病到抑郁评估的时间间隔不同、采用了不同的抑郁量表、将失语患者排除在外以及采用不同的结果报告方法。针对遗传易感性与 PSD 的研究相对较少而且样本量较小。当

存在5-羟色胺转运体基因(SLC6A4)连锁启动子区域 s/s 基因型时,SLC6A4 启动子甲基化状态增高与卒中发病后2周至1年期间的 PSD 相关,并可加重卒中后第1年内的抑郁症状( $n=286$ )<sup>[28]</sup>。在同一队列中,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)甲基化状态增高以及 BDNF 基因 val66met 多态性均与 PSD 独立相关( $n=286$ )<sup>[29]</sup>。与降低抗炎性细胞因子功能相关的等位基因,例如白细胞介素(interleukin, IL)-4 +33C/C和IL-10 -1082A/A基因型,也与 PSD 相关( $n=276$ )<sup>[30]</sup>。促炎性细胞因子可能通过影响下丘脑-垂体-肾上腺轴以及减少5-羟色胺合成在 PSD 中发挥作用<sup>[31]</sup>。研究还提示5-羟色胺能系统直接参与了 PSD 的发病过程,无论残疾程度和病灶部位如何<sup>[32-33]</sup>。

一项汇总分析纳入截至2012年6月发表的33项研究( $n=1\ 893$ ),对众多生物学标记物与 PSD 的关系进行了探讨,包括脑血流量、皮质醇水平、炎症标记物水平、BDNF 水平以及脑体积/萎缩;结果显示,PSD 与地塞米松抑制试验后皮质醇水平增高( $OR\ 3.28, 95\%\ CI\ 1.28\sim 8.39$ )、血清 BDNF 水平降低(标准化均数差  $-0.52, 95\%\ CI\ -0.84\sim -0.21$ )、杏仁核体积缩小(标准化均数差  $-0.45, 95\%\ CI\ -0.89\sim -0.02$ )、总体脑灌注量降低(标准化均数差  $-0.35, 95\%\ CI\ -0.64\sim -0.06$ )存在显著相关性,与炎症标记物例如 C 反应蛋白、IL-6、IL-18 或肿瘤坏死因子- $\alpha$ 之间无显著相关性(7项研究,平均在卒中发病后35 d测定炎症标记物水平);不过,这些研究纳入了 TIA、无症状卒中和情感淡漠(未达到抑郁诊断标准)患者,有可能对分析结果造成影响。尽管存在上述不足以及其他局限性(研究样本量相对较小、采用不同的抑郁评估量表),但该汇总分析仍然提示脑灌注量下降、皮质醇水平升高、神经营养因子水平降低以及杏仁核体积缩小有望作为 PSD 的生物学标记物<sup>[34]</sup>。

总体而言,PSD 的病理生理学较为复杂,可能同时涉及生物学和心理学因素。需要进一步研究以更好地了解 PSD 的病理生理学,从而发展有针对性的预防和治疗措施。

#### 4 PSD 的预测因素

3项没有相应汇总分析的基于观察性研究的独立系统评价(Hackett 和 Anderson<sup>[35]</sup>, 20个队列,  $n=$

17 934; Kutlubaev 和 Hackett<sup>[2]</sup>, 23个队列,  $n=18\ 374$ ; De Ryck 等<sup>[36]</sup>, 24个队列,  $n=14\ 642$ ; Ayerbe 等<sup>[8]</sup>, 10个队列,  $n=16\ 045$ )确定了一致的 PSD 预测因素。这些系统评价纳入的队列研究几乎没有重复,提示它们具有不同的纳入和排除标准。结果显示,躯体残疾、卒中严重程度、卒中前抑郁以及认知障碍与 PSD 的发生存在一致的正相关联系。另外一些因素,例如卒中后缺乏家庭和社会支持<sup>[36]</sup>以及卒中后焦虑<sup>[8]</sup>,也被确认为 PSD 的预测因素。高龄、女性、糖尿病、卒中亚型、教育水平、独居和既往卒中史并未在所有研究中一致显示与随后发生的 PSD 相关<sup>[2]</sup>。大部分研究排除了 TIA 以及存在明显言语障碍或交流困难(例如失语、混乱或痴呆)、意识水平下降、严重认知功能减退或蛛网膜下腔出血患者,从而限制了这些研究结果的普适性。这些系统评价纳入的大部分研究使用的统计学方法都存在问题,而且大多数样本量过小而不能进行多变量分析。

总体而言,大量研究评价了 PSD 的预测因素,但纳入标准和排除标准的不同、统计学方法以及样本量不足以进行多变量分析导致普适性受限。PSD 最为一致的预测因素包括躯体残疾、卒中严重程度、既往抑郁史和认知损害。仍需要进一步研究以更好地了解 PSD 的预测因素。

#### 5 PSD 与功能转归的关系

PSD 很可能通过以下3个方面影响功能转归:限制参与康复训练;直接降低生理、社会和认知功能;影响神经可塑性的生物学过程<sup>[37-38]</sup>。一项系统评价纳入2013年5月之前发表的14项研究,包括4项基于人群的研究( $n=2\ 800$ )、5项基于医院的研究( $n=800$ )和5项基于康复机构的研究( $n=898$ ),共4 498例受试者,结果显示 PSD 对转归具有一致的负面影响。8项研究中有6项(5项采用多变量分析的研究中有3项)均表明抑郁与功能转归不良有关,另外2项显示 PSD 与功能改善之间没有联系<sup>[2]</sup>。1项队列研究显示,抑郁病史和活动性抑郁会影响3个月和12个月时的功能转归<sup>[39]</sup>。

1项比较氟西汀与安慰剂的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)表明,在卒中发病后5~10 d内开始应用氟西汀能降低 PSD 发生率并显著改善运动功能<sup>[40]</sup>。即使对抑郁这一因素进行统计学校正,氟西汀组运动功能改善仍然具有统计

学意义。这一发现带给我们一个疑问,究竟是抑郁阻止运动功能恢复(并且这种负面影响能被治疗所逆转),还是氟西汀或选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)对神经可塑性和运动功能恢复具有一定的促进作用?事实上,其他研究也表明,在卒中后使用 SSRI 能改善运动功能恢复<sup>[41-45]</sup>。PSD 使转归恶化的影响因素以及抵消这些影响的方法仍需进一步探索。

总体而言,PSD 与卒中后功能转归不良有关。1 项 RCT 表明,氟西汀治疗能降低 PSD 发生率和改善运动功能恢复。尚需进一步研究来评估 PSD 对功能转归的影响并制订抵消这些影响的最佳策略。

## 6 PSD 与 QOL 的关系

迄今为止,仍没有系统评价或汇总分析对 PSD 与卒中后 QOL 之间的关系进行过探讨。个别研究显示,PSD 症状与通过简明健康调查量表<sup>[46-47]</sup>、EuroQoL 问卷<sup>[48]</sup>和生活质量评估量表<sup>[49]</sup>检测到的卒中后 QOL 降低有关。卒中后心情改变是卒中后 QOL 最重要的影响因素之一<sup>[47,50]</sup>。卒中存活者的认知和语言障碍可能需要代理人代为反馈自我报告的转归。相对于卒中患者本身,代理人更倾向于报告更差的 QOL 分数<sup>[51]</sup>。这些区别使得在探索 PSD 与 QOL 相关性的研究中,必须仔细检查转归和队列构成以及代理人的使用,从而确定可能存在的偏倚。

总体而言,一些研究显示 PSD 对 QOL 有负面影响。需要进行更多的研究进一步阐明 PSD 对 QOL 的独立影响,并在患有 PSD 或有 PSD 风险的个体中确定改善 QOL 的方案。

## 7 PSD 对医疗资源使用的影响

迄今为止,尚未对 PSD 与医疗资源使用之间的关系进行过系统评价;不过,一些研究表明,PSD 与卒中后更高的医疗资源使用率有关,包括住院医疗资源和总体医疗资源的使用。美国的 2 项大规模退伍军人健康管理队列研究表明,PSD 患者住院时间更长<sup>[52]</sup>,而且在卒中后 12 个月内的门诊就诊率和住院率更高<sup>[52-53]</sup>。除 PSD 之外,卒中后的其他精神障碍也会增加医疗资源的使用<sup>[53-54]</sup>。

尽管已明确 PSD 与随后医疗资源使用之间的关系,但还少有研究评估抑郁治疗能否减少医疗资源的使用,在卒中患者中更是从未进行过此类研究。因为医疗资源使用与抑郁治疗两者之间很容易混淆,所以解答这个问题比较复杂。一项研究显示,在

既往发生过血栓栓塞事件(包括卒中)的  $\geq 65$  岁患者中,抗抑郁药的应用与医疗资源使用增加或减少均无关<sup>[55]</sup>。但是,至今仍无抑郁治疗与随后 PSD 患者医疗资源使用之间关系的高质量研究发表。

总体而言,一些研究显示 PSD 与医疗资源的使用存在关联。需要进一步研究以评价 PSD 治疗对后继医疗资源使用的影响。

## 8 PSD 与病死率的关系

PSD 与卒中后病死率增高相关。对 2012 年 11 月以前发表的相关研究(13 项研究,共 59 598 例卒中患者,PSD 组 6 052 例,对照组 53 546 例)进行的一项系统评价和汇总分析显示,PSD 组随访时病死率增高/早期死亡的合并 OR 值为 1.22 (95% CI 1.02 ~ 1.47),合并 HR 值为 1.52 (95% CI 1.02 ~ 2.26)<sup>[3]</sup>。Ayerbe 等<sup>[8]</sup>在 2013 年发表的汇总分析显示,3 项研究中有 2 项显示 PSD 与病死率有关。随后一项利用南伦敦卒中注册系统对卒中存活者进行随访的研究显示,PSD 患者的死亡风险更高(HR 1.41, 95% CI 1.13 ~ 1.77)<sup>[56]</sup>。在 65 岁以下患者中,PSD 与死亡风险之间的相关性最密切。在校正合并症、吸烟、饮酒、SSRI 使用、社会支持和服药依从性等因素后,上述相关性仍然具有统计学意义。在卒中后开始服用 SSRI 的患者死亡风险更高,而且这种相关性与 3 个月时的 PSD 无关(HR 1.72, 95% CI 1.34 ~ 2.20)<sup>[57]</sup>。这项研究必须谨慎解读,因为很多模型被用于描述抑郁与死亡风险之间的关系,而这些模型之间仅有的共同因素为年龄、性别、种族和卒中严重程度。SSRI 与死亡风险之间的关系需要对其与其他关键变量(例如抑郁、残疾和合并症)的相互作用进行更严格的分析。

总体而言,PSD 与卒中后病死率增高有关。

## 9 PSD 的筛查

在卒中患者中鉴别抑郁特别具有挑战性。卒中相关的神经系统症状例如失声韵性言语、意志缺失或情感贫乏可能阻碍医疗从业者识别 PSD<sup>[75]</sup>,而且失语症可能导致抑郁的漏诊和不当治疗。因此,跨学科治疗小组全部成员高度怀疑对准确识别抑郁至关重要。PSD 的诊断线索可能是很细微的,例如拒绝治疗。卒中患者可出现情绪不稳或假性延髓麻痹,从而导致 PSD 的误诊。情绪不稳定会使患者和家属感到沮丧,但症状通常随着时间推移而减轻,不需要对抑郁进行治疗<sup>[75]</sup>。

筛查对于那些能得到有效治疗但不经筛查不易检出的常见疾病是有益的。在确定筛查对于 PSD 是否有用时应考虑 3 个关键因素: (1) 筛查工具对于检测 PSD 的效度和信度; (2) PSD 的治疗能否改善抑郁症状、QOL、功能转归和病死率; (3) PSD 筛查能否改善总体转归。在本节中我们讨论第一点和第三点, 而第二点将在下一节中讨论。

### 9.1 PSD 筛查工具

PSD 的最佳筛查工具尚不确定。Meader 等<sup>[58]</sup>进行了一项旨在确定哪种筛查工具在检测 PSD 方面最准确的汇总分析, 纳入截至 2012 年 11 月的 24 项研究, 共 2 907 例参与者。局限性包括: 各项研究之间存在显著异质性; 纳入和排除标准过窄; 未报告卒中类型(缺血性或出血性); 较少报告是否采用盲法评估; 未报告预设的截断值; 很少在同一人群中比较多种筛查工具; 没有在不同语言、种族/人种和文化间对量表进行评估, 缺乏中途退出方面的资料。总体而言, 20 项流行病学研究中心抑郁量表(Center of Epidemiological Studies-Depression Scale, CES-D) (敏感性 0.75, 95% CI 0.60 ~ 0.85; 特异性 0.88, 95% CI 0.71 ~ 0.95)、21 项汉密尔顿抑郁评定量表(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) (敏感性 0.84, 95% CI 0.75 ~ 0.90; 特异性 0.83, 95% CI 0.72 ~ 0.90) 和 9 项患者健康问卷(9-item Patient Health Questionnaire, PHQ-9) (敏感性 0.86, 95% CI 0.75 ~ 0.94; 特异性 0.79, 95% CI 0.60 ~ 0.90) 似乎是最佳筛查工具。虽然 CES-D 和 HDRS 的敏感性很高, 但在忙碌的临床实践中似乎是不可行的, PHQ-9 可能更为实用。PHQ-2 的效果不佳(敏感性 0.79, 95% CI 0.55 ~ 0.92; 特异性 0.76, 95% CI 0.62 ~ 0.85)。值得注意的是, PHQ-2 有 2 个版本。1997 年编制的“是/否”版本在普通人群中诊断重度抑郁的敏感性极高<sup>[59]</sup>, 如果存在 1 个或同时存在 2 个核心症状(心境低落或快感缺失)即为筛查阳性。2003 年编制的多选版本是一种 6 分制量表, 阳性筛查结果的截断值因人群而异( $\geq 2$  分或  $\geq 3$  分)。在 Meader 等<sup>[58]</sup>的汇总分析中, 有 3 项关于 PHQ-2 的研究使用了多选版本<sup>[60-62]</sup>。需要进一步研究来确定“是/否”版本的 PHQ-2 在卒中患者中的敏感性和特异性; 在一项纳入 1 024 例冠心病患者[其中 147 例(14%) 有卒中史]的研究中, “是/否”版本的 PHQ-2 敏感性为 0.90 (95% CI 0.86 ~

0.94), 特异性为 0.69 (95% CI 0.66 ~ 0.73)<sup>[63]</sup>。

另一个需要考虑的因素是 PSD 的筛查时机。最佳筛查工具可能因卒中后的时间而异, 最佳筛查时间尚不确定。Meader 等<sup>[58]</sup>根据卒中后的时间框架进行了亚组分析, 发现 6 种量表在急性阶段(例如住院期间和卒中发病后 6 个月内)有足够的数据进行汇总分析: 15 项老年期抑郁量表(Geriatric Depression Scale 15, GDS-15)、Montgomery-Asberg 抑郁评定量表、HDRS、医院焦虑抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) (包括 HADS-Total 和 HADS-D) 以及贝克抑郁问卷。其中, HDRS 的敏感性和阳性预测值最高, 而 HADS-Total 的特异性最高。另有 4 种量表能在亚急性阶段(接受门诊或住院康复治疗)进行汇总分析, 包括 HDRS、CES-D、HADS-D 和贝克抑郁问卷。其中, CES-D 的阳性预测值和筛查的实用性最高, 其次是 HDRS<sup>[58]</sup>。此外, 还须考虑抑郁筛查的可行性。

#### 9.1.1 临床实践意义

总的来说, 24 项研究( $n = 2\ 907$ ) 表明, CES-D、HDRS 和 PHQ-9 量表对于检测 PSD 的敏感性较高; 然而, 这些研究存在一些局限性, 包括普适性。

### 9.2 PSD 筛查对转归的影响

对 PSD 常规筛查的争议主要在于第三个问题: PSD 筛查能否改善转归? 在基层医疗环境下, 最初的 RCT 没有发现抑郁筛查的任何获益<sup>[64-67]</sup>, 尽管筛查提高了 PSD 的识别和治疗, 但未能改善抑郁症状或转归。随后的 RCT 显示抑郁筛查结合协作性医疗干预(由结构化患者管理和干预、定期随访和增强学科间交流组成的一种多学科患者诊疗途径)能改善转归<sup>[68]</sup>。抑郁的协作医疗包括由简单(电话提醒以促进药物依从性)到复杂(包括结构化社会心理干预在内的密切随访)的各种干预措施。基于基层医疗机构的研究显示, 协作医疗方案的重要元素包括使用循证治疗规程、基层医疗人员与心理健康专家的结构化协作、积极监测治疗依从性和转归以及在(在某些情况下)在基层医疗机构实施的结构化心理治疗方案<sup>[69]</sup>。在非卒中人群中, 协作医疗方案能以具有成本效益的方式改善抑郁<sup>[70]</sup>和合并症<sup>[68]</sup>的控制<sup>[71]</sup>。基于这些证据, 美国预防服务工作组推荐在能确保准确诊断、有效治疗和合理随访的基层医疗机构中进行常规抑郁筛查<sup>[72]</sup>。

在卒中人群中进行 PSD 筛查联合协作医疗的

研究数量很少而且样本量较小。激发-启动-监测 (Activate-Initiate-Monitor, AIM) RCT ( $n=188$ ) 在干预组 (第 12 周时  $n=89$ ) 中使用了一种健康管理策略, 护士在研究医生的指导下使用心理教育课程激发卒中患者和家属理解抑郁并接受治疗, 启动抗抑郁药治疗, 并通过每 2 个月 1 次的电话随访监测治疗效果。对照组 (第 12 周时  $n=93$ ) 接受常规治疗, 使用同样数量的电话课程但仅关注卒中症状和风险的识别和监测。结果表明, 干预组缓解率 ( $\text{HDRS} < 8$  分: 39% 对 23%;  $P=0.01$ ) 以及抑郁症状减轻率 ( $\text{HDRS} < 8$  分或评分较基线降低 50%: 51% 对 30%;  $P=0.005$ ) 均显著高于对照组<sup>[73]</sup>。虽然另一项研究 ( $n=652$ ) 显示, 临床改善团队提高了 PSD 的诊断和治疗提供, 但没有将抑郁的出现与否作为一种转归指标进行衡量<sup>[74]</sup>。

其他需要考虑的因素是与筛选相关的花费、系统检查的效益 (即与不常规筛查相比能否识别更多的患者) 以及抑郁治疗在那些因为未进行筛查而漏诊的患者 (即轻度 PSD 病例) 中是否有效。虽然多份指南都推荐对卒中后患者进行常规抑郁筛查<sup>[75-79]</sup>, 但需注意这些指南并非基于显示 PSD 筛查能改善转归的 RCT 证据。

### 9.2.1 临床实践意义

对 PSD 进行系统筛查有可能改善转归, 其前提是能保证准确的诊断、及时和有效的治疗以及适当的随访。将来需要在各种卒中患者人群中进行更多的研究, 以确定 PSD 筛查结合协作医疗以确保及时干预、治疗和随访能否改善转归。

### 9.3 看护者的抑郁

看护者的抑郁和不良健康风险同样较高。卒中看护者的抑郁发生率甚至高于卒中患者<sup>[80]</sup>。危险因素包括高龄、卒中严重程度以及配偶 (与近亲相比)。肩负照料残疾老年人重担的看护者其自身死亡风险也增高<sup>[81]</sup>。卒中医疗团队成员应意识到看护者的这种情况, 当怀疑其存在抑郁或适应不良性行为时应提供心理健康支持。

## 10 PSD 的管理和预防

### 10.1 管理: 药物治疗

有关抗抑郁药治疗 PSD 有效性的 RCT 很少。这些 RCT 都存在异质性, 样本量通常很小, 随访时间较短, 而且在关键试验设计方面也存在差异, 包括

研究群体的特征、筛查和诊断 PSD 的方法以及主要和次要转归指标的操作性定义。许多药物治疗试验都是利用抑郁症状严重程度评估量表的一个主观截断值来定义 PSD, 而非依靠结构化精神检查和确立的诊断标准。而且, 迄今招募 PSD 患者最多的 RCT ( $n=258$ ) 也没有采用严格的操作性抑郁诊断标准来确定病例<sup>[82]</sup>。大部分研究都排除了失语、认知损害和精神合并症患者, 从而限制了其普适性。此外, PSD 患者是在卒中后不同时间点入组, 由于抑郁的临床相关性会随着时间的推移而变化, 因此治疗反应也会受到影响。治疗目标也很模糊; 很少有 RCT 提供症状缓解或治疗有效的明确定义, 因此无法报告相应的比率。

Hackett 等<sup>[83]</sup>进行的一项汇总分析回顾了 12 项有关抗抑郁药治疗 PSD 有效性的 RCT ( $n=1121$ ), 试图克服这些缺陷。考虑到上述局限性, 作者只能提供一份现有证据的叙述性综述。尽管如此, 数据仍然显示抗抑郁药在症状缓解 (符合抑郁标准的合并  $\text{OR} 0.47$ , 95%  $\text{CI} 0.22 \sim 0.98$ ) 和治疗反应 (定义为情绪评分降低  $> 50\%$ , 合并  $\text{OR} 0.22$ , 95%  $\text{CI} 0.09 \sim 0.52$ ) 方面具有显著获益。治疗组不良事件较安慰剂组更多见, 包括中枢神经系统 ( $\text{OR} 1.96$ , 95%  $\text{CI} 1.19 \sim 3.24$ )、胃肠道 ( $\text{OR} 2.37$ , 95%  $\text{CI} 1.38 \sim 4.06$ ) 和其他 ( $\text{OR} 1.51$ , 95%  $\text{CI} 0.91 \sim 2.34$ ) 不良反应。每一种抗抑郁药都缺乏足够的试验来进行汇总分析。自上述系统评价之后, 没有发表过新的双盲安慰剂对照试验来检测 PSD 药物治疗的有效性, 除了一项试验证实奈非西坦治疗 PSD 与安慰剂无显著性差异<sup>[84]</sup>。

有关精神兴奋药疗效的现有证据大多局限于病例报道和开放标签试验。对于住院患者或当需要快速起效时, 哌醋甲酯可能是有益的。20 世纪 90 年代末在卒中康复机构内进行了一项有关哌醋甲酯疗效的小样本 RCT ( $n=21$ )。与安慰剂相比, 哌醋甲酯能显著减轻抑郁症状且与运动功能恢复改善相关<sup>[85]</sup>。精神兴奋药已被用于增强 SSRI 的部分反应, 特别是在残留认知损害或疲劳时; 但是, 考虑到其心血管不良反应以及诱发可逆性血管收缩综合征的可能性, 需要更大规模和长期随访的 RCT 来确定这类药物能否改善卒中后的转归。

### 10.1.1 临床实践意义

总的来说, 12 项试验 ( $n=1121$ ) 提示抗抑郁药对治疗 PSD 可能有效, 但需要进一步研究来确定最

佳治疗时机、阈值和药物。

### 10.2 管理:神经调制

来自一项小样本 RCT ( $n=92$ ) 的初步证据提示,无创性脑刺激技术例如重复经颅磁刺激可能对抗抑郁药实验性治疗无效的 PSD 患者有效<sup>[86]</sup>。

目前尚无有关电休克疗法治疗 PSD 患者的 RCT;不过,电休克疗法已被用作难治性 PSD 的最终手段<sup>[83]</sup>。治疗应使用脉动电流,由最低有效能级开始,延长治疗间期(2 次治疗间隔 2~5 d)并在整个疗程中使用较少的治疗(即 4~6 次)。非优势半球单侧电休克疗法是首选技术。

总体而言,需要进一步研究来确定神经调制对治疗 PSD 的效果。

### 10.3 管理:社会心理干预

在 2004 年首次发表并于 2008 年更新的一项 Cochrane 评价和汇总分析(包括 3 项试验共 445 名参与者)指出,目前仍然缺乏设计严谨的试验探讨社会心理干预对治疗 PSD 的效果,没有证据表明心理疗法(认知行为治疗、动机访谈、支持性心理干预)在治疗 PSD 方面较对照组更有效。该文提到了几项正在进行的试验<sup>[83]</sup>,其中 4 项自 2007 年开始陆续发表。有 3 项试验提示,短期社会心理治疗对确诊的 PSD 和 PSD 的预防有一定的效果。

2 项 RCT 纳入了在卒中发病后 1~4 个月内进行抑郁症状筛查的缺血性卒中患者。由护士、家属或看护者利用与《精神障碍诊断与统计手册》第 4 版<sup>[87-88]</sup>相一致的临床访谈或卒中失语抑郁调查问卷(Stroke Aphasic Depression Questionnaire, SADQ; 10 项医院版;截断值 $\geq 6$ 分)或视觉模拟悲伤项目(截断值 $\geq 50$ 分)来确定重度或轻度抑郁<sup>[89]</sup>。2 项试验均由对研究分组不知情且不参与治疗的评价者使用 HDRS 分别在 9 周、6 个月和 1 年时评价抑郁的主要转归<sup>[87-88]</sup>,其中 1 项试验还在随机分组后 3 个月和 6 个月时由亲属或看护者使用 SADQ(21 项医院版)进行转归评价<sup>[89]</sup>。

在与卒中生存研究(Living Well With Stroke Study, LWSS)中( $n=101$ )<sup>[87]</sup>,缺血性卒中存活者被随机分组接受短期社会心理干预( $n=48$ )或常规治疗( $n=53$ )。社会心理干预包括 9 次心理咨询课程(包括行为观察、如何适应卒中和情绪以及解决问题),主要由社会心理学护士来完成;常规治疗包括由医生进行随访并提供 AHA 编写的相关资料。

2 组都推荐使用抗抑郁药。结果显示,干预组在所有时间点(9 周、6 个月和 1 年)都获得了更多的缓解或抑郁症状减轻。9 周时的缓解率( $\text{HDRS} \leq 9$ 分)分别为 47% 和 19% ( $P=0.001$ ),1 年时的缓解率分别为 48% 和 27% ( $P=0.031$ ),均证明干预有效<sup>[87]</sup>。

LWSS-2( $n=100$ )同时纳入了缺血性和出血性卒中患者,干预时间更短(6 次),对电话干预、面对面干预以及常规治疗进行比较。结果显示,社会心理干预能立即使 HDRS 评分降低 42% (电话)和 40% (面对面),而常规治疗组仅降低 30%。尽管这种差异对干预组有利,但并未达到统计学显著性。在干预后 12 个月时,3 组 HDRS 评分都降低约 40%,仍然没有统计学差异<sup>[88]</sup>。

这 2 项 LWSS RCT 的结果得到了一项在康复治疗期间实施多方面干预的更小样本研究的支持<sup>[90]</sup>。24 例来自康复医院的缺血性或出血性卒中患者被随机分为 2 组,一组( $n=12$ )接受为期 12 周的生态系统疗法(ecosystem-focused therapy),强调以家庭为中心、各种重要活动的问题解决能力以及协调治疗;另一组( $n=12$ )接受为期 12 周的常规治疗,集中于卒中和抑郁教育以及阅读书面材料。根据 PHQ-9 纳入受试者,根据《精神障碍诊断与统计手册》第 4 版确定抑郁诊断,使用 HDRS 评分测量抑郁严重程度。在第 12 周时,66.7% 的干预组患者实现症状缓解( $\text{HDRS} < 10$ 分),显著高于对照组(16.7%)。

交流和情绪低落(Communication and Low Mood, CALM)试验将 105 例伴有失语的卒中患者随机分为 2 组,一组( $n=51$ )在 3 个月内接受 20 次(1 h/次)行为学治疗(由心理辅助人员在临床心理学家的指导以及根据认知行为治疗研究开发的干预手册的支持下提供治疗),另一组( $n=54$ )接受常规治疗。干预组平均 SADQ 得分从基线到 6 个月时减少 6 分,而对照组却增加了 1.9 分。在校正基线值和交流障碍后,干预组患者的情绪仍然较对照组出现显著改善( $P=0.002$ )<sup>[89]</sup>。

上述 4 项试验的样本量相对较小,总共纳入 330 例患者,其中 3 项为单中心研究,但除 LWSS-2 外,在抑郁症状减轻方面得出了一致的结果。

#### 10.3.1 临床实践意义

总体而言,7 项试验( $n=775$ )提示短期社会心理干预对治疗 PSD 可能有效。因为缺乏安慰剂对照组,所以这些试验不能确定抗抑郁药是否为必要或有益的辅助手段。

#### 10.4 管理:卒中联络工作者

卒中联络工作者提供的服务包括教育、信息提供、社会支持以及与其他服务机构联络。一项系统评价纳入在未经选择的卒中存活者(即同时纳入伴或不伴抑郁的患者)中进行的15项干预研究( $n=2\ 743$ ),没有证据显示卒中联络工作者较对照组对改善抑郁有任何获益(抑郁评分降低的标准化均值为 $-0.04$ ,95%  $CI -0.12 \sim 0.04$ )<sup>[91]</sup>。

##### 10.4.1 临床实践意义

总体而言,15项试验( $n=2\ 743$ )没有显示出卒中联络工作者对 PSD 的有益作用;然而,这些试验包括了非 PSD 患者。需要进一步研究以确定卒中联络工作者对已确诊 PSD 患者的影响。

#### 10.5 管理:信息提供

一项有关评价信息提供策略对改善卒中存活者转归效果的系统评价纳入了17项RCT( $n=2\ 831$ ),其中12项评估了被动或主动信息提供对抑郁的影响。在来自8项试验的1 280名受试者中,有956名有可供使用的二分类数据,结果显示信息提供策略对抑郁没有显著影响;在来自7项试验的1 016名受试者中,有720名有可供使用的连续性数据,结果显示信息提供策略对降低抑郁评分有些许获益(评分降低的加权平均值为 $-0.52$ ,95%  $CI -0.93 \sim -0.10$ ;  $P=0.01$ );不过,抑郁评分降低的临床意义还不清楚。与消极信息提供相比,积极信息提供策略对抑郁(所有试验: $P<0.02$ )和焦虑(报告二分类数据的试验: $P<0.05$ )的改善更有效<sup>[92]</sup>。这些试验的质量和评估的干预措施均存在很大差异。

##### 10.5.1 临床实践意义

总体而言,7项试验( $n=720$ )提示信息提供对于改善抑郁评分有些许作用,但其临床意义尚不清楚。

#### 10.6 管理:自我管理

美国医学研究院将自我管理定义为“个体在适应一种或多种慢性疾病过程中必须承担的一些任务,包括具备对其疾病进行治疗管理、角色管理和情感管理的信心<sup>[93]</sup>。”自我效能感,即个体对其执行某种特殊任务或行为能力的信心,是获得自我管理技能与实施自我管理行为之间因果关系的桥梁。一项不包括汇总分析的系统评价评估了自我管理策略对抑郁的影响(作为次要终点)。2项包括303例患者的RCT没有发现获益的证据<sup>[94]</sup>。需要更多的研究来评估自我管理教育对 PSD 发生率和转归的影响。

总体而言,鲜有研究评估自我管理策略对 PSD 的效果;需要进一步研究来确定这些策略是否有益。

#### 10.7 药物干预对 PSD 的预防作用

PSD 是一种近期发病率与患病率之比相当高的疾病(即高度流行性疾病)<sup>[95]</sup>。鉴于其高患病率以及其可导致功能障碍、QOL 不佳以及增高残疾率和病死率,因此 PSD 是选择性预防的理想目标。

Salter 等<sup>[96]</sup>进行的汇总分析纳入1990年至2011年期间发表的8项RCT,在776例最初无抑郁症状的卒中患者中评价药物预防干预的有效性。合并分析提示,接受积极药物干预的患者发生 PSD 的可能性降低( $OR\ 0.36$ ,95%  $CI\ 0.22 \sim 0.53$ ),尤其是疗程超过1年( $OR\ 0.31$ ,95%  $CI\ 0.18 \sim 0.56$ )和使用SSRI( $OR\ 0.37$ ,95%  $CI\ 0.22 \sim 0.61$ )的患者。最常见的不良反应为恶心、腹泻、疲劳和眩晕,但药物干预组与安慰剂组出现这些症状的频率无显著性差异。其中1项RCT显示只有震颤与舍曲林治疗存在显著相关性<sup>[96]</sup>。这项汇总分析纳入了来自同一队列的2篇报道以及1项开放标签试验(药物治疗与常规护理相比较)。上述分析结果与2008年发表的一项Cochrane系统评价相悖,后者纳入12项安慰剂对照试验,共611例患者,最终未发现抗抑郁药可预防 PSD 的证据<sup>[97]</sup>。Salter 等<sup>[96]</sup>的汇总分析还纳入了在上述Cochrane评价之后发表的3项小样本抗抑郁药试验<sup>[40,98-99]</sup>以及此前报道的另1项试验<sup>[100]</sup>。这4项试验( $n=401$ )均证实,抗抑郁药的预防作用优于对照组(氟西汀 $n=50$ ,安慰剂 $n=59$ ;米那普仑 $n=56$ ,安慰剂 $n=46$ ;帕罗西汀 $n=32$ ,安慰剂 $n=32$ ;依他普仑 $n=59$ ,安慰剂 $n=58$ )。除了唯一的一项开放标签试验外,其余研究的方法学质量均令人满意。不过,仅有3项研究报告了分配隐藏机制,所有研究都将伴有失语和(或)明显认知障碍的患者排除在外,从而限制了研究结果的普适性。

##### 10.7.1 临床实践意义

总体而言,8项试验( $n=776$ )提示药物治疗对于预防 PSD 可能有效;然而,需要在更有代表性的卒中患者样本中进一步研究,并且需要另外的研究来确定最佳的治疗时机和疗程。

#### 10.8 社会心理干预对 PSD 的预防作用

一项在2004年首次发表并在2008年更新的Cochrane系统评价和汇总分析(包括4项试验共902例患者)表明,社会心理干预策略(问题解决疗

法、广泛性家庭治疗、动机访谈)在预防 PSD 方面具有微弱但显著的作用 ( $OR\ 0.64, 95\% CI\ 0.42 \sim 0.98$ )<sup>[97]</sup>。这项系统评价的局限性包括:各项临床试验的设计、分析和报告存在显著异质性;采用了不同的纳入标准;伴有失语、认知障碍和既往精神障碍史的患者被排除在外(导致普适性受限);随机分配隐藏方法不当;失访例数过多。在这项系统评价之后发表的试验中,一项对 411 例基线时存在和不存在抑郁症状负担的卒中患者进行的长期随访研究表明,动机访谈组( $n=204$ )在 12 个月后与对照组相比更有可能具有正常情绪(48%对 38%; $OR\ 1.66, 95\% CI\ 1.08 \sim 2.55$ ),而且病死率显著更低(6.5%对 12.8%; $OR\ 2.14, 95\% CI\ 1.06 \sim 4.38$ )。不过,该研究并未进行抑郁症的正规诊断<sup>[101]</sup>。

一项多中心预防研究对在发病 3 个月内入组的 176 例非抑郁卒中存活者进行药物和社会心理治疗,患者随机分为艾司西酞普兰组(双盲法, $n=59$ )、安慰剂组(双盲法, $n=58$ )和问题解决治疗组(非盲法, $n=59$ ),治疗持续 1 年。与艾司西酞普兰组( $HR\ 4.5, 95\% CI\ 2.4 \sim 8.2$ )和问题解决治疗组( $HR\ 2.2, 95\% CI\ 1.4 \sim 3.5$ )相比,安慰剂组更容易出现抑郁症状<sup>[99]</sup>。然而,在 1 年后中断治疗时,艾司西酞普兰组有 4 例患者出现重度抑郁的新发症状,而另外 2 组则不然<sup>[102]</sup>。

#### 10.8.1 临床实践意义

总体而言,5 项试验( $n=1\ 078$ )提示社会心理疗法有可能预防 PSD 的发生;然而,由于纳入和排除标准非常狭窄,这些研究结果不能推广至所有卒中患者。需要采取更加严格的方法进一步研究,以评价社会心理疗法对 PSD 预防的影响。

#### 10.9 对将来研究的推荐意见

- 1 进一步阐明 PSD 的病理生理学机制,包括生物学和社会心理学因素在 PSD 发展过程中的相对作用。
- 2 确定早发型 PSD 与晚发型 PSD 病理生理学机制的差异。
- 3 评估 PSD 对功能转归的影响并制定抵消这些影响的最佳策略。
- 4 进一步阐明 PSD 对 QOL 的独立影响并在患有 PSD 或有 PSD 风险的个体中确定改善 QOL 的方案。
- 5 PSD 治疗对后续医疗资源使用的影响。

- 6 评估对 PSD 进行常规筛查的风险和效益,确定筛查的最佳时机、频率、环境和方法。
- 7 开展大样本、多中心、国际性 RCT 以确定 PSD 筛查结合协作医疗以保证及时干预、治疗和随访能否改善转归。
- 8 开展大样本、多中心、国际性 RCT,以确定安全和有效的 PSD 治疗方法、治疗的最佳时机和阈值以及确定对 PSD 的有效治疗能否改善卒中后患者的存活率和其他转归。
- 9 确定预防 PSD 的最佳策略。

#### 11 结语

抑郁在卒中后很常见,可在任何时间发生,影响约 1/3 的卒中存活者。PSD 的自然病程是动态变化的,症状最常出现于第 1 年。PSD 的病理生理学尚不完全清楚,目前提出的机制包括社会心理因素和生物学因素。前者包括对新发残疾的社会心理学反应以及社交孤立,后者包括遗传易感性、炎症、神经营养因子改变、神经网络中断以及 5-羟色胺能、去甲肾上腺素能和多巴胺能通路改变。PSD 最一致的预测因素包括躯体残疾、卒中严重程度、卒中发病前抑郁史和认知损害。PSD 患者使用的医疗资源更多,功能转归和 QOL 更差,而且病死率更高。多种筛查工具能可靠地识别 PSD,但需要进一步研究来确定筛查的最佳时机、环境和随访方案。在 PSD 患者中进行的抗抑郁药临床试验证实了对抑郁症状缓解和治疗反应的有益影响,但存在样本量较小、PSD 诊断标准不一以及症状缓解和治疗反应定义含糊的局限性。最近几项试验表明,短期社会心理疗法具有治疗效果。信息提供、协作医疗干预和临床治疗团队对 PSD 的影响尚需进一步研究,但初步资料显示后两者有益。业已证实,药物和社会心理干预能降低发生 PSD 的可能性。抑郁在卒中患者中的高发率和不良预后支持对 PSD 采取增加认识、及时筛查和循证管理的策略,但仍需要进一步研究来确定最佳的筛查时机和方法以及理想的治疗策略。目前对 PSD 的认识、调查和治疗均存在不足,本科学声明旨在唤起对这一问题的注意,目的是总结现有的知识、强调对临床实践的意义并对将来的研究方向提出推荐意见。

#### 参考文献

- [1] 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/ij.s.12357.
- [2] Kuthubaev MA, Hackett ML. Part II: predictors of depression after stroke and impact of depression on stroke outcome: an updated systematic review of observational studies [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(8): 1026-1036. DOI: 10.1111/ij.s.12356.
- [3] Bartoli F, Lillia N, Lax A, et al. Depression after stroke and risk of mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke Res Treat*, 2013, 2013: 862978. DOI: 10.1155/2013/862978.
- [4] Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, et al. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62(10): 1097-1106. DOI: 10.1001/archpsyc.62.10.1097.
- [5] Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62(6): 617-627. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.617.
- [6] Ayerbe L, Ayis S, Crichton S, et al. The natural history of depression up to 15 years after stroke: the South London Stroke Register [J]. *Stroke*, 2013, 44 (4): 1105-1110. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.679340.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Ng KC, Chan KL, Straughan PT. A study of post-stroke depression in a rehabilitative center [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1995, 92(1): 75-79. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1995.tb09546.x.
- [10] Nys GM, van Zandvoort MJ, van der Worp HB, et al. Early depressive symptoms after stroke: neuropsychological correlates and lesion characteristics [J]. *J Neurol Sci*, 2005, 228(1): 27-33. DOI: 10.1016/j.jns.2004.09.031.
- [11] Murphy E. Social origins of depression in old age [J]. *Br J Psychiatry*, 1982, 141 (2): 135-142. DOI: 10.1192/bjp.141.2.135.
- [12] Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment [J]. *Biol Psychiatry*, 2002, 52(3): 253-264. DOI: 10.1016/S0006-3223(02)01424-5.
- [13] Folstein MF, Maiberger R, McHugh PR. Mood disorder as a specific complication of stroke [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1977, 40(10): 1018-1020. DOI: 10.1136/jnnp.40.10.1018.
- [14] Burvill P, Johnson G, Jamrozik K, et al. Risk factors for post-stroke depression [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1997, 12(2): 219-226. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1166(199702)12:2 <219:AID-GPS581 >3.0.CO;2-E.
- [15] Lieberman D, Friger M, Fried V, et al. Characterization of elderly patients in rehabilitation: stroke versus hip fracture [J]. *Disabil Rehabil*, 1999, 21(12): 542-547. DOI: 10.1080/096382899297198.
- [16] Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, et al. Anosognosia in patients with cerebrovascular lesions. A study of causative factors [J]. *Stroke*, 1992, 23(10): 1446-1453. DOI: 10.1161/01.STR.23.10.1446.
- [17] Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y. Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression [J]. *Stroke*, 1993, 24(11): 1631-1634. DOI: 10.1161/01.STR.24.11.1631.
- [18] Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al. Clinically defined vascular depression [J]. *Am J Psychiatry*, 1997, 154(4): 562-565. DOI: 10.1176/ajp.154.4.562.
- [19] Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, et al. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(9): 1961-1969. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01555.x.
- [20] Craft TK, DeVries AC. Role of IL-1 in poststroke depressive-like behavior in mice [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(8): 812-818. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.03.011.
- [21] 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.
- [22] Altieri M, Maestrini I, Mercurio A, et al. Depression after minor stroke: prevalence and predictors [J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(3): 517-521. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03583.x.
- [23] Robinson RG, Shoemaker WJ, Schlumpf M, et al. Effect of experimental cerebral infarction in rat brain on catecholamines and behaviour [J]. *Nature*, 1975, 255 (5506): 332-334. DOI: 10.1038/255332a0.
- [24] Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, et al. Mood changes in stroke patients: relationship to lesion location [J]. *Compr Psychiatry*, 1983, 24(6): 555-566. DOI: 10.1016/0010-440X(83)90024-X.
- [25] Carson AJ, MacHale S, Allen K, et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review [J]. *Lancet*, 2000, 356(9224): 122-126. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02448-X.
- [26] 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.
- [27] Yu L, Liu CK, Chen JW, et al. Relationship between post-stroke depression and lesion location: a metaanalysis [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2004, 20(8): 372-380. DOI: 10.1016/S1607-551X(09)70173-1.
- [28] Kim JM, Stewart R, Kang HJ, et al. A longitudinal study of SLC6A4 DNA promoter methylation and poststroke depression [J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(9): 1222-1227. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.04.010.
- [29] Kim JM, Stewart R, Kang HJ, et al. A longitudinal study of BDNF promoter methylation and genotype with poststroke depression [J]. *J Affect Disord*, 2013, 149(1-3): 93-99. DOI: 10.1016/j.jad.2013.01.008.
- [30] Kim JM, Stewart R, Kim SW, et al. Associations of cytokine gene polymorphisms with post-stroke depression [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2012, 13 (8): 579-587. DOI: 10.3109/15622975.2011.588247.
- [31] Spalletta G, Bossù P, Ciaramella A, et al. The etiology of poststroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines [J]. *Mol Psychiatry*, 2006, 11(11): 984-991. DOI: 10.1038/sj.mp.4001879.
- [32] Rocco A, Afra J, Toscano M, et al. Acute subcortical stroke and early serotonergic modification: a IDAP study [J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14(12): 1378-1382. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.01985.x.
- [33] Newberg AR, Davydow DS, Lee HB. Cerebrovascular disease basis of depression: post-stroke depression and vascular depression [J]. *Int Rev Psychiatry*, 2006, 18(5): 433-441. DOI: 10.1080/09540260600935447.
- [34] Noonan K, Carey LM, Crewther SG. Meta-analyses indicate associations between neuroendocrine activation, deactivation in neurotrophic and neuroimaging markers in depression after stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(7): e124-e135. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.09.008.
- [35] Hackett ML, Anderson CS. Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies [J]. *Stroke*, 2005, 36(10): 2296-2301. DOI: 10.1161/01.STR.0000183622.75135.a4.
- [36] De Ryck A, Brouns R, Geurden M, et al. Risk factors for poststroke depression: identification of inconsistencies based on a systematic review [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2014, 27(3): 147-158. DOI: 10.1177/0891988714527514.
- [37] Parikh RM, Robinson RG, Lipsey JR, et al. The impact of poststroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year follow-up [J]. *Arch Neurol*, 1990, 47(7): 785-789. DOI: 10.1001/archneur.1990.00530070083014.

- [38] Robinson RG, Bolla-Wilson K, Kaplan E, et al. Depression influences intellectual impairment in stroke patients [J]. *Br J Psychiatry*, 1986, 148(5): 541-547. DOI: 10.1192/bjp.148.5.541.
- [39] Wulsin L, Alwell K, Moomaw CJ, et al. Comparison of two depression measures for predicting stroke outcomes [J]. *J Psychosom Res*, 2012, 72 (3): 175-179. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2011.11.015.
- [40] Chollet F, Tardy J, Albuher JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(2): 123-130. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70314-8.
- [41] Dam M, Tonin P, De Boni A, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy [J]. *Stroke*, 1996, 27(7): 1211-1214. DOI: 10.1161/01.STR.27.7.1211.
- [42] Pariente J, Loubinoux I, Carel C, et al. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke [J]. *Ann Neurol*, 2001, 50(6): 718-729. DOI: 10.1002/ana.1257.
- [43] Zittel S, Weiller C, Liepert J. Citalopram improves dexterity in chronic stroke patients [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2008, 22(3): 311-314. DOI: 10.1177/1545968307312173.
- [44] Acler M, Robol E, Fiaschi A, et al. A double-blind placebo RCT to investigate the effects of serotonergic modulation on brain excitability and motor recovery in stroke patients [J]. *J Neurol*, 2009, 256(7): 1152-1158. DOI: 10.1007/s00415-009-5093-7.
- [45] Mead GE, Hsieh CF, Lee R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery [DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11: CD009286. DOI: 10.1002/14651858.CD009286.pub2.
- [46] Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L, et al. Health-related quality of life among young adults with ischemic stroke on long-term follow-up [J]. *Stroke*, 2006, 37(5): 1232-1236. DOI: 10.1161/01.STR.0000217652.42273.02.
- [47] Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, et al; DESTRO Study Group. The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO) [J]. *J Neurol*, 2006, 253(5): 556-562. DOI: 10.1007/s00415-006-0058-6.
- [48] Christensen MC, Mayer SA, Ferran JM, et al. Depressed mood after intracerebral hemorrhage: the FAST trial [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27(4): 353-360. DOI: 10.1159/000202012.
- [49] Sturm JW, Donnan GA, Dewey HM, et al. Quality of life after stroke: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS) [J]. *Stroke*, 2004, 35(10): 2340-2345. DOI: 10.1161/01.STR.0000141977.18520.3b.
- [50] Pan JH, Song XY, Lee SY, et al. Longitudinal analysis of quality of life for stroke survivors using latent curve models [J]. *Stroke*, 2008, 39(10): 2795-2802. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.515460.
- [51] Williams LS, Bakas T, Brizendine E, et al. How valid are family proxy assessments of stroke patients' health-related quality of life? [J]. *Stroke*, 2006, 37(8): 2081-2085. DOI: 10.1161/01.STR.0000230583.10311.9f.
- [52] Jia H, Damush TM, Qin H, et al. The impact of poststroke depression on healthcare use by veterans with acute stroke [J]. *Stroke*, 2006, 37(11): 2796-2801. DOI: 10.1161/01.STR.0000244783.53274.a4.
- [53] Ghose SS, Williams LS, Swindle RW. Depression and other mental health diagnoses after stroke increase inpatient and outpatient medical utilization three years poststroke [J]. *Med Care*, 2005, 43(12): 1259-1264.
- [54] Dossa A, Glickman ME, Berlowitz D. Association between mental health conditions and rehospitalization, mortality, and functional outcomes in patients with stroke following inpatient rehabilitation [J]. *BMC Health Serv Res*, 2011, 11: 311. DOI: 10.1186/1472-6963-11-311.
- [55] Blanchette CM, Simoni-Wastila L, Shaya F, et al. Health care use in depressed, elderly, cardiac patients and the effect of antidepressant use [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66(4): 366-372. DOI: 10.2146/ajhp080092.
- [56] Ayerbe L, Ayis S, Rudd AG, et al. Natural history, predictors, and associations of depression 5 years after stroke: the South London Stroke Register [J]. *Stroke*, 2011, 42(7): 1907-1911. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.605808.
- [57] Ayerbe L, Ayis S, Crichton SL, et al. Explanatory factors for the increased mortality of stroke patients with depression [J]. *Neurology*, 2014, 83 (22): 2007-2012. DOI: 10.1212/WNL.000000000001029.
- [58] Meader N, Moe-Byrne T, Llewellyn A, et al. Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(2): 198-206. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304194.
- [59] Whooley MA, Avins AL, Miranda J, et al. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many [J]. *J Gen Intern Med*, 1997, 12(7): 439-445. DOI: 10.1046/j.1525-1497.1997.00076.x.
- [60] Turner A, Hambridge J, White J, et al. Depression screening in stroke: a comparison of alternative measures with the structured diagnostic interview for the diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition (major depressive episode) as criterion standard [J]. *Stroke*, 2012, 43(4): 1000-1005. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.643296.
- [61] de Man-van Ginkel JM, Hafsteinsdóttir T, Lindeman E, et al. An efficient way to detect poststroke depression by subsequent administration of a 9-item and a 2-item Patient Health Questionnaire [J]. *Stroke*, 2012, 43(3): 854-856. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.640276.
- [62] Williams LS, Brizendine EJ, Plue L, et al. Performance of the PHQ-9 as a screening tool for depression after stroke [J]. *Stroke*, 2005, 36 (3): 635-638. DOI: 10.1161/01.STR.0000155688.18207.33.
- [63] McManus D, Pipkin SS, Whooley MA. Screening for depression in patients with coronary heart disease (data from the Heart and Soul Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(8): 1076-1081. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.06.037.
- [64] Dowrick C, Buchan I. Twelve month outcome of depression in general practice: does detection or disclosure make a difference? [J]. *BMJ*, 1995, 311(7015): 1274-1276. DOI: 10.1136/bmj.311.7015.1274.
- [65] Callahan CM, Hendrie HC, Dittus RS, et al. Improving treatment of late life depression in primary care: a randomized clinical trial [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1994, 42(8): 839-846. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1994.tb06555.x.
- [66] Williams JW Jr, Mulrow CD, Kroenke K, et al. Case-finding for depression in primary care: a randomized trial [J]. *Am J Med*, 1999, 106(1): 36-43. DOI: 10.1016/S0002-9343(98)00371-4.
- [67] Whooley MA, Stone B, Soghikian K. Randomized trial of case-finding for depression in elderly primary care patients [J]. *J Gen Intern Med*, 2000, 15(5): 293-300. DOI: 10.1046/j.1525-1497.2000.04319.x.
- [68] Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(27): 2611-2620. DOI: 10.1056/NEJMoal003955.
- [69] Simon G. Collaborative care for depression [J]. *BMJ*, 2006, 332(7536): 249-250. DOI: 10.1136/bmj.332.7536.249.
- [70] Archer J, Bower P, Gilbody S, et al. Collaborative care for depression and anxiety problems [DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10: CD006525. DOI: 10.1002/14651858.CD006525.pub2.
- [71] Katon W, Russo J, Lin EH, et al. Cost-effectiveness of a multicondition collaborative care intervention: a randomized controlled trial [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(5): 506-514. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1548.
- [72] Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al; US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for depression in adults: US Preventive Services Task Force recommendation

- statement[J]. *JAMA*, 2016, 315(4): 380-387. DOI: 10.1001/jama.2015.18392.
- [73] Williams LS, Kroenke K, Bakas T, et al. Care management of poststroke depression: a randomized, controlled trial [J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 998-1003. DOI: 10.1161/01.STR.0000257319.14023.61.
- [74] Williams LS, Ofner S, Yu Z, et al. Pre-post evaluation of automated reminders may improve detection and management of post-stroke depression[J]. *J Gen Intern Med*, 2011, 26(8): 852-857. DOI: 10.1007/s11606-011-1709-6.
- [75] Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, et al. Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: a clinical practice guideline [J]. *Stroke*, 2005, 36(9): e100-e143. DOI: 10.1161/01.STR.0000180861.54180.FF.
- [76] Miller EL, Murray L, Richards L, et al; on behalf of the American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and the Stroke Council. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Stroke*, 2010, 41(10): 2402-2448. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181e7512b.
- [77] Intercollegiate Stroke Working Party. National Clinic Guideline for Stroke. 4th ed [M]. London: Royal College of Physicians, 2012.
- [78] Stroke Foundation of New Zealand and New Zealand Guidelines Group, Clinical Guidelines for Stroke Management 2010 [M]. Wellington, New Zealand: Stroke Foundation of New Zealand, 2010.
- [79] National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management [M]. Melbourne, Australia: National Stroke Foundation, 2010.
- [80] Berg A, Palomäki H, Lönnqvist J, et al. Depression among caregivers of stroke survivors [J]. *Stroke*, 2005, 36(3): 639-643. DOI: 10.1161/01.STR.0000155690.04697.c0.
- [81] Schulz R, Beach SR. Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study [J]. *JAMA*, 1999, 282(23): 2215-2219. DOI: 10.1001/jama.282.23.2215.
- [82] Ohtomo E, Hirai S, Terashi A, et al. Clinical evaluation of aniracetam on psychiatric symptoms related to cerebrovascular disease [J]. *J Clin Exp Med*, 1991, 156(2): 143-187.
- [83] Hackett ML, Anderson CS, House A, et al. Interventions for treating depression after stroke [DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (4): CD003437. DOI: 10.1002/14651858.CD003437. pub3.
- [84] Robinson RG, Jorge RE, Clarence-Smith K. Double-blind randomized treatment of poststroke depression using nefiracetam [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2008, 20(2): 178-184. DOI: 10.1176/jnp.2008.20.2.178.
- [85] Grade C, Redford B, Chrostowski J, et al. Methylphenidate in early poststroke recovery: a double-blind, placebo-controlled study [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1998, 79(9): 1047-1050. DOI: 10.1016/S0003-9993(98)90169-1.
- [86] Jorge RE, Moser DJ, Acion L, et al. Treatment of vascular depression using repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65(3): 268-276. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.45.
- [87] Mitchell PH, Veith RC, Becker KJ, et al. Brief psychosocial-behavioral intervention with antidepressant reduces poststroke depression significantly more than usual care with antidepressant: living well with stroke: randomized, controlled trial [J]. *Stroke*, 2009, 40(9): 3073-3078. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.549808.
- [88] Kirkness CJ, Becker KJ, Cain KC, et al. Telephone versus in-person psychosocial behavioral treatment in post-stroke depression [J]. *Stroke*, 2015, 46(Suppl 1): AWP125.
- [89] Thomas SA, Walker MF, Macniven JA, et al. Communication and Low Mood (CALM): a randomized controlled trial of behavioural therapy for stroke patients with aphasia [J]. *Clin Rehabil*, 2013, 27(5): 398-408. DOI: 10.1177/0269215512462227.
- [90] Alexopoulos GS, Wilkins VM, Marino P, et al. Ecosystem focused therapy in poststroke depression: a preliminary study [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2012, 27(10): 1053-1060. DOI: 10.1002/gps.2822.
- [91] Ellis G, Mant J, Langhorne P, et al. Stroke liaison workers for stroke patients and carers: an individual patient data meta-analysis [DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (5): CD005066. DOI: 10.1002/14651858.CD005066.pub2.
- [92] Smith J, Forster A, Young J; Cochrane Group for information provision after stroke. *Cochrane review: information provision for stroke patients and their caregivers* [J]. *Clin Rehabil*, 2009, 23(3): 195-206. DOI: 10.1177/0269215508092820.
- [93] Parke HL, Epiphaniou E, Pearce G, et al. Self-management support interventions for stroke survivors: A systematic meta-review [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131448. DOI: 10.1371/journal.pone.0131448.
- [94] Jones F, Riaz A. Self-efficacy and self-management after stroke: a systematic review [J]. *Disabil Rehabil*, 2011, 33(10): 797-810. DOI: 10.3109/09638288.2010.511415.
- [95] Beekman AT, Smit F, Stek ML, et al. Preventing depression in high-risk groups [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2010, 23(1): 8-11. DOI: 10.1097/YCO.0b013e328333e17f.
- [96] 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.
- [97] Hackett ML, Anderson CS, House A, et al. Interventions for preventing depression after stroke [DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (3): CD003689. DOI: 10.1002/14651858.CD003689. pub3.
- [98] Tsai CS, Wu CL, Chou SY, et al. Prevention of poststroke depression with milnacipran in patients with acute ischemic stroke: a double-blind randomized placebo-controlled trial [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2011, 26(5): 263-267. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32834a5c64.
- [99] Robinson RG, Jorge RE, Moser DJ, et al. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2008, 299(20): 2391-2400. DOI: 10.1001/jama.299.20.2391.
- [100] Xu J, Wang J, Liu J. Preventive effects of antidepressants on post-stroke depression [J]. *Chin Ment Health J*, 2006, 20(3): 186-188. DOI: 10.3321/j.issn:1000-6729.2006.03.015.
- [101] Watkins CL, Wathan JV, Leathley MJ, et al. The 12-month effects of early motivational interviewing after acute stroke: a randomized controlled trial [J]. *Stroke*, 2011, 42(7): 1956-1961. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.602227.
- [102] Mikami K, Jorge RE, Moser DJ, et al. Increased frequency of first-episode poststroke depression after discontinuation of escitalopram [J]. *Stroke*, 2011, 42(11): 3281-3283. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.626507.

(收稿日期:2017-01-15)