

脑卒中后抑郁发生的相关因素分析

伍俊^{1,2}, 罗国刚¹

【摘要】 目的:研究脑卒中发病1个月后卒中后抑郁(PSD)的发生率及其相关因素。方法:共纳入160例脑卒中住院康复患者,根据汉密尔顿抑郁量表(HAMD)分为PSD组和非PSD组。收集一般资料、临床变量和血液生化检查(总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、空腹血糖、超敏C反应蛋白、血同型半胱氨酸等),入院时评估美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS),发病1个月时评估NIHSS、Barthel指数(BI)、Fugl-Meyer运动功能评分(FMA)。分析对比2组间差异,多因素回归分析PSD发生的独立危险因素。结果:恢复期PSD的发生率为38.1%,轻度、中度和重度抑郁的发生率分别为12.5%、16.9%、8.7%。与非PSD组比较,PSD组患者病灶数目多($P<0.05$),血同型半胱氨酸、超敏C反应蛋白较高($P<0.05$),入院时及发病1个月后的NIHSS评分高($P<0.05$),发病1个月后ADL及FMA评分低($P<0.05$),手功能及步行能力差($P<0.05$),发生肩手并发症多($P<0.05$)。Logistic回归分析显示血同型半胱氨酸、超敏C反应蛋白、发病时的NIHSS程度、缺血性卒中病灶数目、肩手并发症、步行能力为恢复期发生PSD的相关因素。结论:血同型半胱氨酸、超敏C反应蛋白、发病时NIHSS评分、缺血性卒中病灶数目、肩手并发症、步行能力为脑卒中恢复期PSD发生的独立危险因素。

【关键词】 脑卒中后抑郁;超敏C反应蛋白;血同型半胱氨酸

【中图分类号】 R49;R743.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2017.04.002

Incidence of post-stroke depression and its risk factors one month after stroke Wu Jun, Luo Guogang. Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, China

【Abstract】 Objective: To investigate the incidence of post-stroke depression (PSD) and its risk factors one month after stroke. **Methods:** 160 stroke inpatients were enrolled and divided into the PSD group and the non-PSD group according to the scores of HAMD. Demographics, clinical features and blood biochemistry tests (e. g. total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, fasting glucose, C-reactive protein, homocysteine, etc.) were collected in each patient. The National Institute of Health stroke scale (NIHSS) was assessed at admission and one month after stroke. The Barthel index of ADL (BI) and Fugl-Meyer Motor Function Assessment (FMA) were assessed at 1st month after stroke. All parameters were compared and analyzed, and the difference between PSD group and non-PSD group was calculated. Further, multivariable logistic regression was used to assess the independent risk factors. **Results:** The incidence of PSD during the recovery period was 38.1%. The incidence of mild, moderate and severe PSD was 12.5%, 16.9% and 8.7% respectively. The scores of NIHSS both at admission and one month after stroke were higher ($P<0.05$), and the scores of BI and FMA were lower one month after stroke ($P<0.05$) in the PSD group than in the non-PSD group. The PSD group had worse hand function and walking ability one month after stroke, and had more complex regional pain syndrome one month after stroke ($P<0.05$). Logistic regression analysis revealed that the levels of homocysteine and C-reactive protein, NIHSS scores at admission, the number of ischemic lesions, complex regional pain syndrome and walking ability were the relevant factors of PSD during the recovery period. **Conclusions:** The levels of homocysteine and C-reactive protein, NIHSS scores at admission, the number of ischemic lesions, complex regional pain syndrome and walking ability were the risk factors of PSD during the recovery period.

【Key words】 post-stroke depression; C-reactive protein; homocysteine

卒中后抑郁(Post-Stroke Depression, PSD)是卒中后发生的以持续情感低落、兴趣丧失、治疗配合意愿

减低甚至抗拒、睡眠障碍为主要特征的心境障碍,是脑卒中后常见的并发症之一,多数报道PSD发生率在31.0%~36.2%^[1-2]。卒中后抑郁影响患者神经功能恢复及日常生活能力^[3]。本研究观察首发脑卒中患者发病1个月后PSD发生的相关因素,以期对PSD早期有效预防,为临床提供指导。

基金项目:国家临床重点专科建设项目(2100299)

收稿日期:2017-03-26

作者单位:1. 西安交通大学,西安710000;2. 西安高新医院,西安710000

作者简介:伍俊(1982-),女,主治医师,主要从事脑血管病康复方面研究。

通讯作者:罗国刚,lgugang@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取西安市高新医院 2013 年 1 月~2015 年 12 月住院的脑卒中患者 160 例。入选标准: 首发初次脑卒中, 符合中华医学会全国第四届脑血管病会议通过的诊断标准^[4], 患者能配合康复训练治疗及量表评定; 排除标准: 严重痴呆、既往有精神病及抑郁症病史, 合并神经系统变性疾病如帕金森病、运动神经元病, 病前有骨关节残疾。

1.2 方法 ①一般资料收集: 所有患者均记录姓名、性别、年龄、婚姻、开始康复治疗的时间等一般情况; 记录患者卒中类型、部位、卒中病灶个数(分析患者头颅 CT; 头颅 MRI, 计算近期病灶个数); 记录患者既往基础疾病, 包括高血压病、糖尿病、冠心病、房颤、高血脂等。记录入院首次生化检查包括胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、血同型半胱氨酸(Homocysteine, HCY)、超敏 C 反应蛋白(C Reactive Protein, CRP)、空腹血糖等。②量表评价: a. 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD) 评定。汉密尔顿抑郁量表 < 17 分, 且无临床表现评价为非 PSD 患者; 汉密尔顿抑郁量表 ≥ 17 分且临床症状持续 2 周, 符合卒中后抑郁临床实践专家共识的诊断标准判定为 PSD 患者^[5]。其中 17~24 分为轻-中度抑郁, >24 分为重度抑郁。卒中后言语障碍患者, 心理医师根据 9 项抑郁诊断标准: 情绪低落、兴趣丧失、精力减退、迟滞或激越、训练完成低于自身能力、自杀企图、睡眠障碍、食欲不振、体重减轻。观察患者临床表现, 满足其中的 3 项(同时必须符合第一项或第二项), 且持续 1 周以上诊断为 PSD。如果 9 项标准中患者出现了 5 项, 且持续时间 > 2 周诊断为重度 PSD^[5]; b. 神经功能缺损程度(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 0~5 分为轻度, 6~13 分为中度, ≥14 分为重度; c. 发病 1 个月评定患者的 BI 指数(Barthel Index, BI)、Fugl-Meyer 运动功能评分(Fugl-Meyer Motor Function Assessment, FMA)、NIHSS、步行能力、手功能、是否发生肩痛、肩手综合征、肩关节半脱位等。手功能评定按照规定的 5 项动作(健手在患手的帮助下剪开信封; 患手拿钱包, 健手从钱包中取出硬币; 患手撑伞; 患手为健手剪指甲; 患手系纽扣)分为: 废用手: 5 个动作均不能完成; 辅助手: 5 个动作能完成 1~3 个; 实用手: 5 个动作能完 4~5 个^[6]。步行能力采用 Holden 步行能力评定^[7]: 0 级不能行走; 1 级大量辅助转移; 2 级部分辅助转移行走; 3 级监护下行走; 4 级平地行走; 5 级独立行走。

1.3 统计学方法 采用统计软件 SPSS 18.0 进行统

计分析, 计数资料采用百分比表示, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料组间比较用 χ^2 检验或者 Fisher 精确检验法检验; 计量资料组间均数比较采取独立样本 *t* 检验。多因素分析采用 Logistic 回归分析, 以 OR 和 95% 可信区间表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料比较 纳入患者中 PSD 组占 61 例, 发生率为 38.1%。PSD 组和非 PSD 组患者在性别、年龄、婚姻、既往基础疾病、卒中部位方面比较差异均无统计学意义。2 组患者在既往是否患有基础疾病、缺血性卒中病灶数目上差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 患者一般资料 2 组间比较 例(%)

项目	一般情况	PSD 组 (n=61)	非 PSD 组 (n=99)	χ^2/t	P
性别	男	37(60.6)	74(74.7)	3.528	0.060
	女	24(39.4)	25(25.3)		
年龄		58.7±10.6	57.6±12.7	0.521	0.087
婚姻	已婚	52(85.2)	91(91.9)	2.511	0.251
	丧偶	5(8.1)	6(6.1)		
	离异	4(6.7)	2(2.0)		
既往基础疾病	无(n=11)	1(1.6)	10(10.1)	4.221	0.035
	有(n=149)				
	高血压	37(61.7)	52(58.4)		
	糖尿病	2(3.3)	3(3.4)		
	冠心病或房颤	4(6.7)	2(2.2)		
	>2 个基础疾病	17(28.3)	32(36.0)		
缺血性卒中 TOAST 分型 (n=76)				4.338	0.227
	大动脉	10(35.7)	13(27.1)		
	小动脉	11(39.3)	29(60.4)		
	心源性	4(14.3)	2(4.2)		
	其他	3(10.7)	4(8.3)		
缺血性卒中 病灶数目 (n=76)				20.813	0.000
	1 个	7(25.0)	36(75.0)		
	2 个	6(21.4)	7(14.6)		
	≥3 个	15(53.6)	5(10.4)		
出血性卒中 病灶部位 (n=84)				1.679	0.432
	基底节	29(87.9)	45(88.3)		
	脑叶	1(3.0)	4(7.8)		
	脑干、小脑	3(9.1)	2(3.9)		

2.2 2 组患者入院时血液生化分析 PSD 组与非 PSD 组的胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、甘油三酯比较差异无统计学意义, 2 组患者血同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表2 血液生化分析2组间比较 $\bar{x} \pm s$

项目	PSD组 (n=61)	非PSD组 (n=99)	t	P
总胆固醇(mmol/L)	3.97±0.98	3.76±1.03	1.173	0.243
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.04±0.75	1.95±0.82	0.605	0.546
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.14±0.29	1.25±0.82	1.163	0.247
甘油三酯(mmol/L)	1.79±1.56	1.43±0.91	1.732	0.086
空腹葡萄糖(mmol/L)	6.12±2.34	5.77±1.67	0.994	0.322
血同型半胱氨酸(μmol/L)	17.95±7.72	13.72±5.04	4.187	0.000
超敏C反应蛋白(ng/L)	1.96±3.21	0.85±1.79	2.240	0.027

2.3 2组患者神经功能严重程度以及并发症情况比较 2组患者发病时NIHSS评分差异无统计学意义,但不同严重程度的NIHSS发生PSD的差异具有统计学意义($P < 0.05$),重度神经功能缺损者发生率明显增高($P < 0.05$)。发病1个月NIHSS、BI、FMA、手功能、步行能力、是否患有肩手并发症,2组患者差异具有统计学意义($P < 0.05$)。发病1个月后,NIHSS、BI、FMA及ADL评分2组患者差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表3,4。

表3 神经功能严重程度及并发症发生率2组间比较 例(%)

项目	PSD组 (n=61)	非PSD组 (n=99)	χ^2	P	
NIHSS程度分级	轻度	2(3.3)	12(12.1)	12.086	0.002
	中度	19(31.1)	49(49.5)		
	重度	40(65.6)	38(38.4)		
手功能分类	废用手	50(81.9)	64(64.6)	5.528	0.019
	辅助手或实用手	11(18.1)	35(35.4)		
步行能力分级	0级	56(91.8)	63(63.6)	15.942	0.000
	1~2级	4(6.6)	23(23.4)		
	3~5级	1(1.6)	13(13.1)		
肩手综合征、肩痛或肩关节半脱位	有	20(32.7)	16(16.1)	5.983	0.014
	无	41(67.3)	83(83.8)		

表4 神经功能及康复情况评分2组间比较 $\bar{x} \pm s$

项目	PSD组 (n=61)	非PSD组 (n=99)	t	P
康复介入时间(d)	13.95±7.92	13.43±9.11	0.366	0.715
发病时				
NIHSS(分)	12.77±3.28	11.79±4.06	1.577	0.117
发病1个月时				
NIHSS(分)	9.38±3.62	7.78±3.86	2.580	0.011
FMA(分)	18.36±17.42	27.17±20.31	2.809	0.006
ADL(分)	28.36±16.52	38.58±19.89	3.355	0.001

2.4 多因素分析 以是否发生PSD为因变量,0代表未发生PSD,1为发生PSD。以单因素分析中有统计学意义的变量共计9项作为自变量,进行Logistic逐步回归分析。回归分析结果显示HCY、CRP、康复中发生肩手并发症、发病时的NIHSS程度、缺血性卒中病灶的数目与PSD的发生正相关,为恢复期发生PSD的独立危险因素,患者的步行能力与PSD的发生负相关,为恢复期发生PSD的独立相关因素。见表5。

表5 PSD相关因素的Logistic回归分析

项目	偏回归 系数B	标准误 S.E.	Wald 值	P	OR	OR值的95%CI 下限 上限	
同型半胱氨酸	0.166	0.049	11.609	0.001	1.181	1.073	1.300
超敏C反应蛋白	0.371	0.149	6.220	0.013	1.450	1.083	1.941
缺血性卒中病灶数目	1.081	0.361	8.978	0.003	2.948	1.453	5.980
发病时NIHSS	0.928	0.422	4.824	0.028	2.529	1.105	5.786
肩手并发症	1.420	0.665	4.565	0.033	4.138	1.125	15.227
步行能力	-1.799	0.846	4.522	0.033	0.165	0.032	0.869
常量	-6.907	1.587	18.940	0.000	0.001		

3 讨论

脑卒中是世界范围的多发疾病,研究显示脑卒中为我国主要的死亡原因,首位的致残因素^[8]。PSD是脑卒中后常见的并发症,研究多认为PSD发病率为25%~49%^[9-10],且在卒中的各个阶段均可发生。本研究中脑卒中患者发病后1个月的PSD的发生率为38.1%,轻中度抑郁发生率为29.3%,重度抑郁患者发生率为8.7%,与国内外多数研究一致。

目前对于PSD发生的相关因素,推测可能与心理、社会和生物学等有关,但具体发病机制尚未研究清楚。例如有研究认为卒中部位在左侧半球者、前额叶背外侧者抑郁发生率高^[11]。部分研究认为女性高发,年龄>65岁高发,患者家庭关系融洽和护理监护好者低发^[12]。但杨克俊^[13]的研究则认为病灶体积及数量是PSD发生的相关因素,而与患者的年龄、既往生活等一般情况无关。申龙燮等^[14]研究则认为脑卒中后抑郁的发病是因为患者血浆中5-HT含量明显低于正常人或脑卒中患者。还有研究认为住院时间越长越易并发PSD^[15]。因此在本研究中将上述存在争议的研究点纳入分析,同时对恢复期患者的神经功能及运动功能恢复情况。

对缺血性卒中的病灶数目做出统计分析,认为缺血性卒中病灶数目越多,越易并发PSD,单个病灶、2个病灶及多个病灶之间差异具有统计学意义。分析原因有二,首先,病灶的体积和多少与疾病的严重程度有关;其次,PSD神经生物学基础学说认为PSD的发生与血浆5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺等胺类递质失衡有关,病灶数目增多,导致了胺类递质相关部位受损,递质分泌减少,从而发生PSD。国内外研究普遍认为PSD与左侧半球损伤有关,以左侧大脑半球的额颞叶、基底节多发^[16]。研究中对出血性卒中的发病部位分析未得出上述结论可能与分组后病例数较少,样本量不足有关。

PSD组患者的血同型半胱氨酸和超敏C反应蛋白较非PSD组高,差异具有统计学意义。将其纳入logistics回归分析后认为HCY、CRP为PSD发生的

独立危险因素。推测可能的原因有:①HCY是脑血管病的独立危险因素,可以增加脑卒中发生的风险,与卒中中的严重程度有关。其增加氧化应激反应和细胞毒性作用损伤神经元,同时诱导海马细胞凋亡,造成患者认知、情感障碍。故认为 HCY 水平升高增加 PSD 的风险^[17]。涂文军等^[18]测定老年脑卒中患者、老年 PSD 患者及健康老年对照人群后,认为血清同型半胱氨酸水平与抑郁发病相关。国外一项研究对卒中患者随访了 7 年,认为通过补充维生素 B6、维生素 B12、叶酸,降低血同型半胱氨酸的浓度,可以使卒中后抑郁发生率减少^[19],这也间接说明了 PSD 与 HCY 有关;②CRP 表达的高低与动脉粥样硬化以及血管的再通预后密切相关,在卒中后激发整体炎症水平,使内环境紊乱失去平衡。已有研究认为卒中后抑郁组 CRP 含量高于非抑郁组^[20],本研究也发现高 CRP 患者发生 PSD 的风险是低水平患者的 1.45 倍。因此 HCY、CRP 早期预测了卒中的严重程度,从而间接提示恢复期 PSD 发生的可能。

本研究认为发病时神经功能较差者易发生 PSD。康复治疗后期手功能及步行能力较差者易患 PSD。这可能与 PSD 发生的社会心理学说相关,患者在康复训练后仍为废用手或者行走不能,导致患者心理应激障碍、心理失衡,更易产生病后有罪感、绝望感、自卑感。肩手综合征的发生使手功能受限且疼痛明显。疼痛及功能障碍加重了患者的情绪异常,对疼痛的不能耐受增加了躯体性焦虑和精神性焦虑。能否步行直接关系到患者对预后的期望。经过 logistics 回归分析显示有肩手并发症的患者发生抑郁的风险是无并发症患者的 4.13 倍。对比发病 1 个月后 2 组患者的运动功能,PSD 组患者的运动功能恢复显著低于非 PSD 组,说明了神经功能差与 PSD 发生有关,而 PSD 的发生又进一步影响了运动功能的恢复,二者是相互影响的。

综上所述,PSD 的发生是一系列综合因素导致,对卒中患者的恢复有较明显影响,要多时间点筛查和防治;建议患者有条件时早期离床,促进患者步行能力对心理恢复十分必要,同时要早期重视患者手功能的训练,防止废用手及肩手并发症的发生。对于缺血性卒中病灶数目较多者,NIHSS 程度较重者,可以早期介入心理治疗,存在高同型半胱氨酸血症及高 CRP 的脑卒中患者应早期给予 HAMD 筛查,一旦发现及时治疗,轻度到中度可以心理支持联合康复治疗,加强运动功能训练;重度 PSD 患者建议给予在康复及心理治疗的基础上,加强药物治疗。今后继续纳入更大样本量,完成更长时间的随访,对 PSD 的早期识别和预防治疗提供依据。

【参考文献】

- [1] 高霞,高磊,马钊,等.慢性期脑卒中患者抑郁状态的发生率及相关因素[J].中国康复医学杂志,2012,27(4):339-343.
- [2] Bour A, Rasquin S, Aben I, et al. A one-year follow-up study into the course of depression after stroke[J]. J Nutr Health Aging, 2010, 14(6): 488-493.
- [3] 岳祥海,孙新刚,梁蔚骏,等.卒中后抑郁的流行病学研究进展[J].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(12):1790-1794.
- [4] 饶明俐.《中国脑血管病防治指南》摘要(二)[J].中风与神经疾病杂志,2005,21(6):484-487.
- [5] 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.
- [6] 纪树荣.运动疗法技术学[M].第6版.北京:华夏出版社,2010:33-34.
- [7] 缪鸿石.康复医学理论与实践[M].上海:上海科学技术出版社,2000:244.
- [8] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2013, 381(9882): 1987-2015.
- [9] Shi Y, Xiang Y, Yang Y, et al. Depression after minor stroke: Prevalence and predictors[J]. J Psychosom Res, 2015, 79(2): 143-147.
- [10] Altieri M, Maestrini I, Mercurio A, et al. Depression after minor stroke: prevalence and predictors[J]. Eur J Neurol, 2012, 19(3): 517-521.
- [11] Grajny K, Pyata H, Spiegel K, et al. Depression Symptoms in Chronic Left Hemisphere Stroke Are Related to Dorsolateral Prefrontal Cortex Damage[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2016, 24(7): 687-702.
- [12] De Ryck A, Franssen E, Brouns R, et al. Poststroke depression and its multifactorial nature: results from a prospective longitudinal study[J]. J Neurol Sci, 2014, 347(1-2): 159-166.
- [13] 杨克俊.缺血性脑卒中后抑郁与临床病理因素相关性研究[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(10):60-61.
- [14] 申龙燮,朴莲荀,朴虎男.脑卒中后抑郁患者检测 SEP 与血浆 5-羟色胺的临床意义[J].中风与神经疾病杂志,2016,22(12):1122-1125.
- [15] 邓强.急性脑卒中偏瘫患者的抑郁发病率及相关因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(14):18-20.
- [16] 何浪,邵宏元.脑卒中后抑郁与病灶部位相关性研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,43(10):1115-1117.
- [17] Nanri A, Mizoue T, Matsushita Y, et al. Serum folate and homocysteine and depressive symptoms among Japanese men and women[J]. Eur J Clin Nutr, 2010, 64(3): 289-296.
- [18] 涂文军,陈惠,史晓东,等.老年脑卒中抑郁患者血清同型半胱氨酸水平观察[J].中国康复理论与实践,2012,18(7):645-646.
- [19] Almeida OP, Marsh K, Alfonso H, et al. B-vitamins reduce the long-term risk of depression after stroke: The VITATOPS-DEP trial[J]. Ann Neurol, 2010, 68(4): 503-510.
- [20] 丁娜.血清超敏 C 反应蛋白同型半胱氨酸水平与卒中后抑郁的关系[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(8):99-100.