

患者的损伤程度进行量化评估)带来新的解决方案。并可以利用常态模型为患者进行正常无尺度网络模式康复训练,或者利用原有无尺度网络的特性进行适应性或代偿性训练。在家庭、社区和社会三个功能层面的评估和训练的词库建立方面,无尺度网络模型可以克服原有的词频调查无法实现的反映患者真正意义上的社区和社会回归功能的词汇需求的缺点,通过计算机建立功能词库模型,避免进行不同行业的大规模调查词频,节约社会资源成本。

参考文献

[1] 代荣阳,李洪,周志远,等. 细胞信号转导网络的无尺度属性及

其意义[J]. 自然杂志,2004,26(5):259—264.

- [2] Fromm J.The emergence of complexity [M].1ed.Kassel:Kassel University Press GmbH,2004.71—111.
- [3] 车宏安,顾基发.无标度网络及其系统科学意义[J].系统工程理论与实践,2004,4:11—16.
- [4] Ferreri-Cancho R,Sol RV.The small world of human language [J].Proc R Soc Lond B,2001,268(7):2261—2265.
- [5] Bhalla US,Iyengar R.Emergent properties of networks of biological signaling pathways[J].Science,1999,283:381—387.
- [6] Dorogovtsev SN, Mendes JFF. Evolution of networks [J]. Adv Phys, 2002, 51(4):1079—1187.
- [7] Albert R,Barabasi AL.Statistical mechanics of complex networks [J].Rev Mod Phys,2002,74(1):47—97.
- [8] 韦洛霞,李勇,李伟,等. 汉字网络的3度分隔与小世界效应[J].科学通报,2004,49(24):2615—2616.

·综述·

卒中后抑郁的治疗*

张长青¹

脑卒中是当今危害人类健康的最主要疾病之一,研究显示脑卒中在城市人群死亡顺位中列第1—2位,在农村列第2—3位^[1]。2000年对北京市60岁以上老年人的调查显示:脑卒中的患病率已经从1992年的4.8%上升到2000年的12.8%^[2-3]。脑卒中患病率的上升会随之带来一系列问题,卒中后抑郁(poststroke depression,PSD)就是困扰脑卒中患者及其家属的主要问题之一。大量临床研究表明PSD是脑卒中后常见的并发症之一,卒中后1年内PSD的累计发病率在40%左右^[4]。PSD临床表现为悲伤、焦虑、兴趣减退、自责内疚、消极、精力明显减退、体重减轻、思考能力下降等,它不仅影响患者的生存质量,导致患者出现种种不良的心境体验和躯体功能障碍^[5],同时还影响患者神经功能和肢体功能的康复^[6],而且PSD患者的死亡率要比无PSD患者高^[7]。因此对PSD进行早期诊断和治疗就具有重要意义。

PSD的治疗方法有药物治疗、心理干预或认知行为治疗、社会支持治疗等。大量的研究证实对PSD患者早期给予抗抑郁药物治疗可以减轻或治愈患者的抑郁,并有研究认为抗抑郁药物能降低卒中患者的死亡率^[8]。

1 药物治疗

PSD的药物治疗多是采用抗抑郁药物。目前临床上常用的抗抑郁药物有5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor,SSRI)和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(noradrenaline reuptake inhibitor, NARI)两大类。三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCA)和单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitor, MAOI)的副作用较大,因而限制了它们的临床应用。目前还出现了选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, SNRI),它们已经通过了药物试验,并被证实具有更少的副作用和更好的疗效。

1.1 SSRI类抗抑郁药物

国外进行了大量SSRI类药物治疗PSD的临床随机对照试验,尤以对百忧解进行的评价最多。

Wiar[®]对百忧解进行的临床试验采用多中心、随机对照、双盲的方法。试验组有16人、对照组有15人,试验观察时间为45天。两组均为卒中后3个月内的PSD患者,2组患者可比性良好,年龄、性别、试验距离卒中发生的平均时间(47天)、治疗开始前Montgomery-Asberg抑郁分级量表(MADRS)平均评分、病灶的部位、肢体活动能力、神经功能缺损程度、认知功能评分等许多方面差异都没有显著性意义。试验组服用百忧解20mg/d,对照组给予同百忧解胶囊外形、颜色相同的空白对照。结果表明:试验开始2周以内不管是否给予百忧解,试验组和对照组的MADRS评分均有明显下降,两组抑郁状况改善程度差异没有显著性意义。但是服药2—6周时对照组抑郁状况改善不再明显,而试验组的抑郁状况继续有明显好转。在试验终点,试验组的MADRS平均评分为11.8分,而对照组MADRS平均评分为18.7分,两者差异有显著性意义。因此他认为PSD患者口服百忧解20mg/d可以显著改善抑郁状况,而且与对照组相比没有明显副作用发生。但是他同时注意到试验组并不是所有的PSD患者在服用百忧解后抑郁状况都有改善。试验开始第30天时,试验组只有43.8%的患者抑郁状况明显改善(MADRS量表评分下降一半以上);第45天时,也只有62.5%的患者抑郁状况明显改善。即PSD患者对百忧解的治疗反应有很大的异质性。该药对患

* 审校:方向华(首都医科大学宣武医院流行病学和社会医学部,北京市宣武区长椿街45号,100053)

1 首都医科大学宣武医院流行病学和社会医学部,北京市宣武区长椿街45号,100053

作者简介:张长青,男,硕士

收稿日期:2005-08-10

者其他伴随状况无改善作用——试验组和对照组在试验第 45 天时的简明智力量表评分、肢体独立活动能力评分差异没有显著性意义。

Fruehwald^[10]对百忧解进行的临床随机对照双盲试验选择的是卒中后 2 周以内发生 PSD 的患者, 试验时间为 3 个月。试验组 26 人, 服用百忧解 20mg/d 同时接受一般的康复治疗; 对照组 24 人, 服用空白对照同时接受一般的康复治疗。试验结束时, 试验组和对照组 HAMD 抑郁量表差异没有显著性意义。但是在试验结束后的第 16 个月, 试验组的抑郁量表平均评分为 10.8 分, 同试验结束时相比没有显著变化; 而对照组的抑郁量表平均评分为 22.2 分, 抑郁状况显著恶化。因此他认为百忧解在卒中后的急性期(3 个月以内)时减轻抑郁的效果不明显, 但是 PSD 的患者早期服用百忧解对于预防卒中 3 个月以后抑郁的复发和恶化是有价值的。他也注意到试验组 PSD 患者对于百忧解的治疗反应有很大的异质性, 譬如试验开始后 1 个月, 试验组只有 42.3% 的人抑郁状况明显好转; 试验结束时, 试验组也只有 69.2% 的人抑郁状况明显好转。

Gainotti^[11]进行的随机对照双盲试验也证实百忧解能显著改善卒中患者的抑郁状况。

1.2 NARI 类抗抑郁药物

NARI 类抗抑郁药物临床随机对照试验较多的是瑞波西汀。Rampello^[12]认为 Wiart、Fruehwald^[9-10]的研究之所以未能很好解释 PSD 患者对于 SSRI 类抗抑郁药物的反应有很大的异质性的问题, 是因为没有将抑郁症患者进行具体的分型。Rampello 对瑞波西汀进行的临床试验选择 74 例 PSD 患者为研究对象。他使用抑郁症状概要表格根据迟滞性抑郁症状(如无力、运动功能减退、语言减少等)和焦虑性抑郁症状(如焦虑、敌意、心悸、坐立不安等)的存在与否将 PSD 患者分为迟滞性抑郁症(30 人)和焦虑型抑郁患者(44 人)。各有半数的迟滞性抑郁症和焦虑型抑郁患者被随机分配到试验组(给予 NARI 瑞波西汀 4mg/d)和对照组(给予 SSRI 西酞普兰 20mg/d)。总治疗时间为 16 周。结果发现瑞波西汀对于迟滞性抑郁症的患者有显著的疗效, 而对于焦虑型抑郁患者则没有明显效果。SSRI 类抗抑郁药西酞普兰对于焦虑型抑郁治疗效果良好, 而对迟滞性抑郁则效果不佳。因此作者认为应当将 PSD 患者分为具体的抑郁类型, 并根据患者的抑郁类型选择具体类型的抗抑郁药物, 这样才能保证临床治疗的效果。此项研究的样本量较大, 并采用了严格的随机对照试验方法, 因而具有很高的说服力。

Rampello^[13]的另一项试验将 31 例卒中后 1 年内被诊断为迟滞性抑郁的患者随机分为试验组(16 例, 服用瑞波西汀 4mg, 2 次/日)和对照组(15 例, 未服用任何抗抑郁药物)。总的试验时间为 16 周, 结果试验组在第 4 周、8 周和 16 周的 HAMD 和 BDI 量表的评分无论同自身基线时比较或是同对照组比较都有显著下降, 并且没有明显的副作用出现。此项研究也证实瑞波西汀对于卒中后迟滞性抑郁患者是一种有效、安全和具有很高耐受性的药物。

1.3 SNRI 类抗抑郁药物

Niedermaier^[17]对脑卒中患者在卒中后第 1 天随机给予

SNRI 类抗抑郁药物米氮平, 结果试验组 PSD 发生率为 6%, 而对照组 PSD 发生率为 40%, 米氮平对于 PSD 的预防和治疗都有显著效果。Dahmen^[18]对文法拉辛进行的初步临床试验也发现: 文法拉辛能显著改善卒中患者的抑郁状况, 并能明显促进患者神经功能和肢体活动能力的恢复, 而且没有严重的副作用发生。

1.4 三环类抗抑郁药物

Kimura^[14]在日本进行的随机对照双盲试验发现: TCA 类抗抑郁药去甲替林对于 PSD 的治疗整体上是有效的, 但是试验组对于去甲替林的治疗反应有很大的异质性, 只对 76% 的患者治疗起效。试验组对治疗起效的患者同未起效的相比认知功能有明显好转, 因此他们认为有效的抗抑郁治疗可以促进 PSD 患者认知功能较快的恢复。Lipsey^[15]和 Robinson^[16]进行的随机对照双盲试验也发现去甲替林对于 PSD 的治疗是有效的, 但是未发现去甲替林对于 PSD 患者的认知功能状况有正面影响。TCA 由于阻断 5-羟色胺、去甲肾上腺素再摄取的选择性差, 对中枢神经毒蕈胆碱受体和组胺受体有较强的亲和力, 容易出现排尿困难、性功能障碍、心律失常、直立性低血压等严重的副作用, 因此目前临床上已少用。

国内对于 PSD 抗抑郁药物治疗的文献也很多, 但是严格的随机对照双盲试验不多。国内的研究多认为抗抑郁药物对于 PSD 的治疗是有效的, 并能促进患者神经功能和肢体活动能力的较快恢复。

Anderson^[19]和 Hachett^[20-21]对 PSD 治疗的文献(7 篇, 共 615 例卒中患者)进行荟萃分析后也发现: 抗抑郁药物能够减轻 PSD 患者的抑郁严重程度(降低抑郁量表评分), 但不能显著减少抑郁患者的数量。但是他们同时指出, 检索到的文献由于试验方法差别较大(入选患者的条件不同、PSD 的诊断方法不同、治疗时间不同、试验的观察终点指标不同等), 因此对他们荟萃分析结果的可信度造成了挑战。

2 康复、社会支持治疗和认知行为治疗、心理治疗等

Kotila^[22]将卒中人群按社区随机分为给予积极的康复及社会支持治疗组(试验组)和只给予常规康复治疗组(对照组), 使用 Beck 抑郁量表进行抑郁的诊断和分级。结果卒中后 3 个月时, 试验组和对照组 PSD 的患病率分别为 41% 和 54%, 两者差异有显著性意义。因此他认为: 积极的康复及社会支持治疗对于降低 PSD 的患病率是有效的。Fruehwald^[23]也发现对卒中后 2 周内的患者进行积极的康复治疗能够显著降低 Hamilton 抑郁量表评分和 PSD 的患病率。

Lincoln^[24]进行的随机对照试验则发现认知行为治疗或心理干预对于 PSD 和卒中后肢体活动功能的恢复没有明显影响。但是因为此试验的样本量较小, 还需要大样本的随机对照试验进一步去证实。

3 其他疗法

国外还有研究发现精神兴奋药物如哌醋甲酯^[25]和电惊厥疗法^[26]对于 PSD 也取得了较好的治疗效果。但是由于电惊厥疗法并发症多、风险大, 可能使 PSD 患者出现短暂的意识丧失和记忆缺失, 因此目前已经很少使用。Jorge^[27]进行的随机对

照试验发现:对左半球前额部皮层进行 10Hz 的经颅磁刺激同对照组相比能够显著减轻抑郁程度,并且没有明显的副作用发生,这为今后 PSD 的治疗开创了一条新的途径。

4 PSD 治疗对于患者肢体活动功能、神经功能康复和认知功能的影响

前述 Wiart^[9]和 Fruehwald^[23]的研究发现百忧解不能促进 PSD 患者神经功能和肢体活动功能的恢复。Anderson^[19]和 Hackett^[20-21]对文献进行荟萃分析也发现:对 PSD 患者给予抗抑郁药物治疗不能促进其认知功能和肢体活动功能的提高。但是 Gainotti^[11]等进行的随机对照双盲试验则发现:对卒中后 3 个月左右的 PSD 患者给予百忧解 20—40mg/d 能促进其神经功能的恢复和日常生活活动能力的提高(至少能平衡 PSD 对肢体康复的负面影响)。Dahmen^[18]也发现:文法拉辛在改善患者抑郁症状的同时能明显促进患者神经功能和肢体活动能力的恢复。

5 小结

抗抑郁药物对于 PSD 的治疗总体上是有效的。抗抑郁药物对于 PSD 患者的治疗效果有很大的异质性。将 PSD 患者分为迟滞性抑郁症和焦虑性抑郁症,并对前者首选 NARI 类抗抑郁药物,对后者首选 SSRI 类抗抑郁药物,能够显著提高 PSD 的治疗效果。使用抗抑郁药物治疗 PSD 对于卒中患者的神经功能、肢体活动能力、认知功能的恢复没有显著正面或负面影响。

卒中后积极的康复和社会支持治疗能够显著降低 PSD 的患病率;在药物治疗的基础上加上认知行为治疗的疗效存在争论,尚需要大样本的随机对照试验来证实;经颅磁刺激治疗 PSD 是一项很有潜力的新技术。

参考文献

- [1] 吴兆苏,姚崇华,赵冬. 我国人群脑卒中发病率、死亡率的流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 3(24):236—239.
- [2] 张建, 主编. 中国老年卫生服务指南 [M]. 北京: 华夏出版社, 2004.7—9.
- [3] 周玉芳,刘向红,贾建,等. 老年慢性病调查与随访分析[J]. 首都医科大学学报, 1995, 2(专刊):52—55.
- [4] Aben I, Verhey F, Strik J, et al. A comparative study into the one year cumulative incidence of depression after stroke and myocardial infarction[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74: 581—585.
- [5] 蔡焯基, 主编. 抑郁症—基础与临床 [M]. 北京: 科学出版社, 2001.121.
- [6] Parikh RM, Robinson RG, Lipsey JR, et al. The impact of post-stroke depression on recovery in activities of daily living over two years follow-up[J]. Arch Neurol, 1990, 47:785—789.
- [7] Burvill LG, Jan RR. Risk factors for post-stroke depression[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 1997, 12:219—224.
- [8] Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, et al. Mortality and poststroke depression: A placebo-controlled trial of antidepressants [J]. Am J Psychiatry, 2003, 160(10):1823—1829.
- [9] Wiart L, Petit H, Joseph PA, et al. Fluoxetine in early post-stroke depression: A double-blind placebo-controlled study[J]. Stroke, 2000, 31:1829—1832.

- [10] Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, et al. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression: A three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up[J]. J Neurol, 2003, 250:347—351.
- [11] 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.
- [12] Rampello L, Chiechio S, Nicoletti G, et al. Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients[J]. Psychopharmacology, 2004, 173:73—78.
- [13] Rampello L, Alvano A, Chiechio S, et al. An evaluation of efficacy and safety of reboxetine in elderly patients affected by retarded post-stroke depression: A random, placebo-controlled study [J]. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2005, 40:275—285.
- [14] Kimura M, Robinson RG, Kosier JT, et al. Treatment of cognitive impairment after post-stroke depression: a double-blind treatment trial, Stroke, 2000, 31:1482—1486.
- [15] Lipsey JR, Robinson RG, Pearson GD, et al. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study[J]. Lancet, 1984, 1:297—300.
- [16] Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study[J]. Am J Psychiatry, 2000, 157:351—359.
- [17] Niedermaier N, Bohrer E, Schulte K, et al. Prevention and treatment of poststroke depression with mirtazapine in patients with acute stroke[J]. J Clin Psychiatry, 2004, 65(12):1619—1623.
- [18] 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.
- [19] Anderson CS, Hackett ML, House AO, et al. Interventions for preventing depression after stroke (Cochrane review). In: The Cochrane Library[M]. Oxford: Update Software; 2004, Issue 2.
- [20] Hackett ML, Anderson CS, House AO, et al. Interventions for treating depression after stroke (Cochrane review). In: The Cochrane Library[M]. Oxford: Update Software; 2004, Issue 3.
- [21] Hackett ML, Anderson CS, House Ao, et al. Management of depression after stroke. A systematic review of pharmacological therapies[J]. Stroke, 2005, 36:1098—1103.
- [22] Kotila M, Numminen H, Waltimo O, et al. Depression After Stroke: Results of the FINNSTROKE Study[J]. Stroke, 1998, 29: 368—372.
- [23] Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, et al. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression: A three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up[J]. J Neurol, 2003, 250:347—351.
- [24] Lincoln NB, Flannaghan T. Cognitive behavioral psychotherapy for depression following stroke: a randomized controlled trial[J]. Stroke, 2003, 34:111—115.
- [25] Lazarus L, Winemiller D, Lingam V, et al. Efficacy and side effects of methylphenidate for poststroke depression [J]. J Clin Psychiatry, 1992, 53(12):447—449.
- [26] Currier M, Murray G, Welsh C, et al. Electroconvulsive therapy for post-stroke depressed geriatric patients [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1992, 4:140—144.4.
- [27] Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of post stroke depression: A preliminary study[J]. Biol Psychiatry, 2004, 55(4):398—405.