

自发性脑出血后抑郁的研究进展

范彩霞¹, 蔡胤浩^{2a}, 伍国锋^{2b}

摘要 自发性脑出血是常见的卒中亚型,具有致残率高和死亡率高的特点,常合并多种并发症。抑郁症患者的大脑结构变化与神经系统的某些部分密切相关,脑容量减少与抑郁发作有关。卒中后抑郁(PSD)是卒中患者最常见的精神并发症,对患者的预后不利。相比于缺血性卒中,脑出血的PSD患病率更高。脑出血PSD与发病后6个月内神经功能恶化之间存在显著关联,神经功能恶化的患者的抑郁量表评分更高。目前国内外关于脑出血PSD的研究相对较少。本文通过对脑出血后PSD的影响因素、发病机制、治疗方式等进行综述,以期对脑出血后PSD的干预及改善患者预后提供理论基础。

关键词 脑出血;卒中后抑郁;发病机制;治疗

中图分类号 R741;R741.02;R743.34;R749 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220432

自发性脑出血是指原发性非创伤性的各种原因引起的脑动脉、静脉和毛细血管自发性破裂引起的脑实质内出血^[1],在我国发病率较高^[2]。除脑出血直接损伤外,出血后继发的炎症、氧化应激、红细胞裂解物的细胞毒性及凝血酶神经毒性等^[3]均可造成明显的大脑功能损伤,也可出现精神疾病并发症,如脑出血后抑郁^[4]。本综述围绕脑出血后抑郁的影响因素、发病机制、治疗等方面进行阐述,以期对脑出血后抑郁的防治提供依据。

1 抑郁症患者大脑结构的变化

抑郁症患者的大脑结构变化与神经系统的某些部分密切相关,包括额叶、扣带回、海马、纹状体和白质^[5],脑容量减少(包括结构性脑变化,如神经元丢失和神经营养因子减少)也与抑郁发作有关。抑郁症患者的海马体积明显减少,尤其是早发性抑郁症患者(<21岁),这可能会延长抑郁症病程并增加复发频率^[6,7]。Bora等^[8]的一项荟萃分析显示,抑郁症患者前额叶皮质区域的体积减少。Peng和Qiu等^[9,10]发现初治抑郁症患者额叶皮质的颞极、右眶额回和中央旁区域的厚度增加,额叶皮质的表面积也发生了变化。这些新变量有助于解释早期抑郁症的神经病理学过程。因此,当脑出血导致上述部位的直接损伤时,可能导致抑郁症的发生,但目前关于两者之间严密相关性的研究甚少。

2 自发性脑出血后抑郁

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是卒中最常见的精神并发症,与发病率和死亡率的增加独立相关,对幸存者的功能结果、对康复反应和生活质量产生负面影响^[11]。

Avadhani等^[12]研究表明,发病时存在脑室内出血、右脑半球出血、较高的入院美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、较大出血量的脑出血患者PSD的发

病率更高;发病180 d后,近40%的脑出血幸存者表现出明显的抑郁,该比例高于既往研究,可能是由于该队列中患者发病时临床严重程度较高所致。该研究还显示脑出血患者前6个月的临床改善程度是PSD发展的关键因素。这与Stern-Nezer等^[11]的研究结果一致。Avadhani等^[12]的研究表明,右脑半球出血的脑出血患者PSD的发病率更高,这在Douven的^[13]研究中也类似报道。推测其原因可能为左脑半球出血导致患者出现语言障碍而无法使用流行病学研究中心抑郁量表评估PSD,导致右脑半球出血患者的PSD样本较高。

目前国内外对于PSD的研究主要集中于缺血性卒中,而在脑出血中的研究相对匮乏^[12]。相比于缺血性PSD(22.9%),脑出血组的PSD患病率(42.3%)明显较高,且两者的抑郁临床表现存在差别,如脑出血PSD表现出更多的焦虑、失去兴趣、失眠和疲劳^[14]。

2.1 脑出血后抑郁的影响因素

抑郁症是以情绪低落、精力不足、快感缺少、悲伤、失眠和对生活充满负面情绪为特点的一种慢性情绪性疾病。脑出血增加抑郁发生的风险,抑郁也是脑出血的危险因素^[15]。抑郁症多是心理社会因素所引起的,但脑出血后引起抑郁的影响因素较多,更易隐匿起病^[16]。因此,更应注重其早期识别和治疗。Keins等^[17]发现脑出血后积极治疗脑小血管疾病能够延缓情绪症状的发作。Ghaffari等^[18]研究显示,除精神疾病史、女性、年龄<70岁、神经质、家族史、脑卒中严重程度、身体残疾、失语症等因素可增加脑出血后抑郁外,大学教育水平(教育水平高)和心脏病也是脑出血后抑郁的显著预测因素。同样,Avadhani等^[12]的数据表明,在中到重度脑出血患者中,PSD的发生率高达36%,其中地理位置、文化或社会经济因素是PSD发病率重要的影响因素。Dong等^[19]报告,拉美裔人在发病90 d后PSD的患病率高于非拉美裔白人,其主要原因是低教育程

作者单位

1. 贵州医科大学研究生院
贵阳 550025
2. 贵州医科大学附属医院 a.急诊科, b. 急诊神经内科
贵阳 550025

收稿日期

2022-05-12

通讯作者

伍国锋
wuguofeng3013@sina.com

度水平,这与 Ghaffari 等^[18]的研究结果相反。Rabi-Žikić 等^[20]发现,有抑郁发作史、认知功能障碍和更严重的神经功能缺损是卒中后早发 PSD 的独立预测因子,卒中前 6 个月经历的负面生活事件是卒中后 PSD 发展的高风险因素;卒中后最初几个月,左侧额叶病变或基底核病变患者中更易出现抑郁症状。这可能为提早对抑郁症状进行干预提供参考。

2.2 脑出血后抑郁的发病机制

脑实质内出血引起脑出血后继发性脑损伤,激活多种信号通路,如炎症、氧化、自噬和凋亡通路,这些是脑出血患者神经系统恶化的关键因素。Wu 等^[21]总结了脑出血患者通过上述通路引起抑郁可能存在的机制,炎症主要与糖原合成酶激酶-3 依赖的 Toll 样受体-4 途径、小胶质细胞/巨噬细胞中核因子- κ B 介导的信号通路、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 依赖性通路相关,氧化应激与核因子红系-2 相关因子 2 途径、磷脂酰肌醇 3-激酶/AKT 通路、p38 MAPK 通路有关,自噬与 mTOR 信号级联和 NF- κ B 介导的信号通路有关,同时,细胞凋亡与死亡受体介导的细胞凋亡通路、线粒体凋亡通路、caspase 非依赖性通路及其他通路有关;并且,常见的抗抑郁药物、氟西汀、度洛西汀等可能通过上述部分通路产生抗抑郁作用。Yang 等^[22]研究发现,作为细胞骨架的重要组成部分,微管还参与了不同的细胞过程,包括机械支持、细胞运动、细胞质组织和分泌性囊泡运输,微管的破坏特别容易影响中脑多巴胺神经元,参与抑郁症的病理生理过程;具体表现为纹状体出血诱导的微管不稳定性导致腹侧盖区中多巴胺神经元的严重损伤,显著降低了多巴胺浓度并诱导了脑出血后的抑郁样行为,微管稳定剂 EpoB 通过促进脑出血后微管的稳定来减轻多巴胺神经元损伤,增加多巴胺浓度并改善抑郁样行为,这为脑出血后抑郁的治疗提供了新思路。单胺类物质(5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素、谷氨酸等神经递质)可投射到大脑皮质和边缘系统起情绪调节的作用。Villa 等^[23]发现脑卒中后促炎细胞因子刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴致使其调节紊乱,从而导致激素(如糖皮质激素)、神经递质(5-羟色胺)失调,介导抑郁的发生;他们还提出脑卒中也可以中断单胺类物质向大脑皮质和边缘系统的投射,引起大脑情绪调节区中单胺类物质的减少,导致 PSD。Gong 等^[24]研究也发现粒淋比的升高可预测脑出血后 3 个月的抑郁,进一步说明炎症可能促进脑出血后 PSD 的发生。但脑出血后 PSD 的病理生理机制仍不清楚,需要更多的研究。

2.3 脑出血后抑郁的治疗

水肿的占位效应及其引起的继发性损伤被认为是脑出血后神经功能损伤的主要原因。多项研究^[11,12]表明,脑出血后神经功能恶化与 PSD 的发病率相关。积极促进脑出血后神经功能恢复或阻止其恶化,可能有助于降低 PSD 的发病率。临床中主要应用止血和血压控制等抑制血肿扩大^[25-27],通过开颅和微创等手术^[28-30]减少血肿体积。但术后残留血肿或术后再出血引起的继发性损伤仍可能会继续发展,损害神经功能^[31,32]。针对这些过程的神经保护可能会减轻脑出血后的继发性损伤,改善神经系统预后^[33,34]。

目前国内外针对脑出血后抑郁的治疗主要有西药治疗、中医治疗、心理干预等,对脑出血后抑郁患者应采取个体化的治疗方案,提高其生活质量与功能恢复。

西药治疗:临床上针对脑出血后抑郁主要使用抗抑郁药物,如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin norrenin reuptake inhibitors, SNRIs)、三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)等,在严格掌握适应症及禁忌症的前提下,根据患者情况小剂量起用、缓慢加药。最常见 SSRIs 主要通过抑制神经元再摄取 5-羟色胺产生作用,还有证据支持它们的多效作用机制:通过上调神经营养因子来抗炎和增强神经发生来产生抗抑郁作用。Mortensen 等^[35]发现在卒中前使用 SSRIs 治疗的出血性卒中患者中,严重卒中风险增加,死亡率增加,而缺血性卒中患者则没有。Kubiszewski 等^[36]研究证实,由于 SSRIs 可能存在抗血栓形成作用,脑出血后其暴露与抑郁症状的改善和出血性卒中复发风险的增加有关。Syed 等^[37]却认为这种风险相当低,SSRIs 可以安全地用于治疗脑出血后抑郁。最新的研究^[38]也认为 SSRIs 是治疗脑出血后抑郁的一线药物,而 TCAs 应被视为二线治疗,因为它们具有改善神经发生和神经可塑性的额外益处有利于卒中患者的神经和认知恢复,同时具有最小的胆碱能和心血管副作用。因此,在使用 SSRIs 治疗脑出血后抑郁必须权衡脑出血复发的潜在风险与改善抑郁症状的收益。

中医治疗:中医学认为脑出血后抑郁以肝肾两虚型和气滞血瘀型多见,此症是由于卒中后脑脉络受阻,瘀血阻络气血运行不畅,因瘀而郁,加之脑卒中后身心遭受打击,导致七情内伤,气机疏泄失常日久由气及血而致血郁,出现各种躯体与精神症状;其总的病机为脏腑阴阳血气失调,治疗选用理气开郁、调畅气机、活血通络^[39]。针灸是我国传统医学的瑰宝,李瑞^[40]研究报告在结合心理疏导的基础上,运用针灸治疗脑出血后抑郁患者,能明显减轻患者的抑郁情绪,患者满意度高。余翠红等^[41]研究发现逍遥散联合黛力新治疗治疗脑出血后抑郁的疗效明显优于单用黛力新治疗。褚洪飞^[42]证实逐瘀开郁汤可有效改善脑出血后患者的抑郁症状,并且能促进神经功能恢复。王彩宁等^[43]发现应用圣约翰草提取物治疗脑出血后抑郁的有效率达 100%,虽然起效较慢,但长期应用患者症状改善明显。通过中药、针灸联合西药及心理治疗,脑出血后抑郁症状能够得到显著的改善,说明中医在 PSD 的临床治疗中起着重要作用。

心理治疗:对于脑出血后抑郁常规药物治疗不显著者,适当联合心理治疗也许对抑郁情绪会有所改善。尹婷^[44]证实心理干预可有效改善脑出血患者的焦虑、抑郁等负面情绪,有利于患者早期康复。杨森等^[45]发现活动分析联合沙盘及康复锻炼不仅能明显改善脑出血抑郁患者的运动功能、改善患者的神经功能与抑郁状态,还能明显提高患者的日常生活活动能力。Wang 等^[46]研究表明正念干预对脑出血患者的抑郁、社会幸福感和情绪幸福感有积极影响。上述研究表明,心理治疗作为治疗脑出血后抑郁的辅助治疗手段,有积极的作用。

其他治疗:抑郁症其他常规物理治疗如可见光治疗、音乐治疗、放松训练、锻炼等也可以尝试用于脑出血患者。这些治疗都是非侵入性的手段,几乎没有副作用。雷蕾等^[47]的研究表明早期高压氧治疗可以显著改善高血压脑出血患者的抑郁情绪。这提示,不同病因的脑出血后抑郁患者的治疗方法具有特殊性,需要进一步的探索。

3 展望

由于我国老年人口比例占比逐年增加,高血压、糖尿病等高危因素的发病率不断增加,未来我国脑出血发病率将可能继续攀升。作为脑出血患者最常见的精神并发症,抑郁症与其发病率和死亡率的增加独立相关,对患者的预后不利。本综述回顾了脑出血后抑郁的影响因素、发病机制、治疗方式,以期为脑出血后抑郁的干预提供依据,对改善脑出血患者的生活质量具有重要意义。

参考文献

[1] Falcone G, Biffi A, Brouwers H, et al. Predictors of hematoma volume in deep and lobar supratentorial intracerebral hemorrhage[J]. *JAMA neurology*, 2013, 70: 988-994.

[2] Sun T, Chen S, Wu K, et al. Trends in Incidence and Mortality of Stroke in China From 1990 to 2019[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 759221.

[3] Shao Z, Tu S, Shao A. Pathophysiological Mechanisms and Potential Therapeutic Targets in Intracerebral Hemorrhage[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1079.

[4] Pinho J, Costa A S, Araújo J M, et al. Intracerebral hemorrhage outcome: A comprehensive update[J]. *J Neurol Sci*, 2019, 398: 54-66.

[5] Zhang F F, Peng W, Sweeney J A, et al. Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24: 994-1003.

[6] Geerlings M I, Gerritsen L. Late-Life Depression, Hippocampal Volumes, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Regulation: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 82: 339-350.

[7] Schmaal L, Veltman D J, Van Erp T G, et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21: 806-812.

[8] Bora E, Fornito A, Pantelis C, et al. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies[J]. *J Affect Disord*, 2012, 138: 9-18.

[9] Peng D, Shi F, Li G, et al. Surface vulnerability of cerebral cortex to major depressive disorder[J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0120704.

[10] Qiu L, Lui S, Kuang W, et al. Regional increases of cortical thickness in untreated, first-episode major depressive disorder[J]. *Transl Psychiatry*, 2014, 4: e378.

[11] Stern-Nezer S, Eyngorn I, Mlynash M, et al. Depression one year after hemorrhagic stroke is associated with late worsening of outcomes[J]. *NeuroRehabilitation*, 2017, 41: 179-187.

[12] Avadhani R, Thompson R E, Carhuapoma L, et al. Post-Stroke Depression in Patients with Large Spontaneous Intracerebral Hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30: 106082.

[13] Douven E, Köhler S, Rodriguez M M F, et al. Imaging Markers of Post-Stroke Depression and Apathy: a Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Neuropsychol Rev*, 2017, 27: 202-219.

[14] Zeng Y Y, Cheng H R, Cheng L, et al. Comparison of poststroke depression between acute ischemic and hemorrhagic stroke patients[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021, 36: 493-499.

[15] Sallinen H, Sairanen T, Strbian D. Quality of life and depression 3 months after intracerebral hemorrhage[J]. *Brain Behav*, 2019, 9: e01270.

[16] Vlachos G, Ihle-Hansen H, Bruun Wyller T, et al. Cognitive and emotional symptoms in patients with first-ever mild stroke: The syndrome of hidden impairments[J]. *J Rehabil Med*, 2021, 53: jrm00135.

[17] Keins S, Abramson J R, Castello J P, et al. Latent profile analysis of cognitive decline and depressive symptoms after intracerebral hemorrhage[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21: 481.

[18] Ghaffari A, Akbarfahimi M, Rostami H R. Discriminative factors for post-stroke depression[J]. *Asian J Psychiatr*, 2020, 48: 101863.

[19] Dong L, Sánchez B N, Skolarus L E, et al. Ethnic Differences in Prevalence of Post-stroke Depression[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2018, 11: e004222.

[20] Rabi-Žikić T, Živanović Ž, Đajić V, et al. PREDICTORS OF EARLY-ONSET DEPRESSION AFTER FIRST-EVER STROKE[J]. *Acta Clin Croat*, 2020, 59: 81-90.

[21] Wu Y, Wang L, Hu K, et al. Mechanisms and Therapeutic Targets of Depression After Intracerebral Hemorrhage[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 682.

[22] Yang Y, Zhang K, Zhong J, et al. Stably maintained microtubules protect dopamine neurons and alleviate depression-like behavior after intracerebral hemorrhage[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 12647.

[23] Villa R F, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 184: 131-144.

[24] Gong X, Lu Z, Feng X, et al. Elevated Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Depression After Intracerebral Hemorrhage[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 2153-2159.

[25] Alrahbi S, Alaraimi R, Alzaabi A, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage[J]. *Cjem*, 2018, 20: 256-259.

[26] Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *The Lancet*, 2016, 387: 2605-2613.

[27] Sprigg N, Flaherty K, Appleton J P, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial[J]. *The Lancet*, 2018, 391: 2107-2115.

[28] Hanley D F, Thompson R E, Rosenblum M, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial[J]. *The Lancet*, 2019, 393: 1021-1032.

[29] Mendelow A D, Gregson B A, Rowan E N, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial[J]. *The Lancet*, 2013, 382: 397-408.

[30] Vitt J R, Sun C H, Le Roux P D, et al. Minimally invasive surgery for intracerebral hemorrhage[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2020, 26: 129-136.

[31] Zhao W, Wu C, Stone C, et al. Treatment of intracerebral hemorrhage: Current approaches and future directions[J]. *J Neurol Sci*, 2020, 416: 117020.

[32] 罗胜, 王丽琨, 任思颖, 等. 微创颅内血肿穿刺引流术后残余血肿量对脑出血患者预后的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17: 208-211, 230.

[33] Babadjouni R M, Radwanski R E, Walcott B P, et al. Neuroprotective strategies following intraparenchymal hemorrhage[J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9: 1202-1207.

[34] Kellner C P, Connolly E S, Jr. Neuroprotective strategies for intracerebral hemorrhage: trials and translation[J]. *Stroke*, 2010, 41: S99-102.

[35] Mortensen J K, Larsson H, Johnsen S P, et al. Impact of prestroke selective serotonin reuptake inhibitor treatment on stroke severity and mortality[J]. *Stroke*, 2014, 45: 2121-2123.

[36] Kubiszewski P, Sugita L, Kourkoulis C, et al. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use After Intracerebral Hemorrhage With Hemorrhage Recurrence and Depression Severity[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 78: 1-8.

- [37] Syed M J, Farooq S, Siddiqui S, et al. Depression and the Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage[J]. Cureus, 2019, 11: e5975.
- [38] Guo J, Wang J, Sun W, et al. The advances of post-stroke depression: 2021 update[J]. J Neurol, 2022, 269: 1236-1249.
- [39] 宋淑玲, 杜立清. 逐瘀开郁汤治疗脑出血后抑郁临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14: 200-201.
- [40] 李瑞. 针灸与心理疏导对脑出血后抑郁患者功能康复的影响[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5: 167-170.
- [41] 余翠红, 马畅. 逍遥散联合黛力新治疗脑出血后抑郁[J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34: 1133-1135.
- [42] 褚洪飞. 逐瘀开郁汤治疗脑出血后抑郁的临床价值研究[J]. 中国医药指南, 2019, 17: 209-210.
- [43] 王彩宁, 李秋云, 杨梅柳, 等. 圣约翰草提取物治疗伴高同型半胱氨酸血症的2型糖尿病并脑出血后抑郁患者的疗效观察[J]. 内科理论与实践, 2020, 15: 405-408.
- [44] 尹婷. 心理干预对脑出血患者心理状态的影响评估[J]. 智慧健康, 2020, 6: 131-133.
- [45] 杨森, 高龙. 活动分析联合沙盘及康复锻炼在脑出血后抑郁患者中的应用[J]. 海南医学, 2017, 28: 2690-2692.
- [46] Wang X, Li J, Wang C, et al. The effects of mindfulness-based intervention on quality of life and poststroke depression in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage in China[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2020, 35: 572-580.
- [47] 雷蕾, 李直, 王文哲, 等. 早期高压氧对高血压脑出血后抑郁患者的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46: 912-914.

(本文编辑:唐颖馨)