

·综述·

卒中后抑郁研究新进展

孙文哲,朱舟,朱遂强

作者单位
华中科技大学同济
医学院附属同济医
院神经内科
武汉 430030
基金项目
十三五国家重点研
发项目(No. 2017YF
C1310000)
收稿日期
2017-12-16
通讯作者
朱舟
zhouzhu@medmail.
com.cn
朱遂强
zhusuiqiang@163.
com

摘要 卒中后抑郁是脑卒中最为常见的精神并发症,显著增高脑卒中的致残率、复发率和死亡率。卒中后抑郁的发病机制尚未明确,因此影响其诊断和治疗。卒中后抑郁属于神经病学和精神病学交叉范畴,近年来成为神经及精神领域研究热点,对于其诊疗国内外均已发表专家共识或相关指南;在机制方面研究表明卒中后抑郁和单纯抑郁障碍发病机制存在差异,一系列综合因素与卒中后抑郁的发病机制相关,这其中包
关键词 卒中后抑郁;炎症因子;基因多态性;神经内分泌
中图分类号 R741;R749.1+3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.11.006

随着目前世界人口老龄化,卒中目前已经成为世界上第二位的致死病因,也是致残率最高的疾病^[1]。近年已经证实抑郁与卒中之间存在双向关联,抑郁是卒中的独立危险因素,而卒中可能会导致抑郁障碍的发生。卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是抑郁障碍的一种特殊类型,是脑卒中最常见且可治疗的精神并发症,影响着至少30%以上的卒中幸存者^[2,3]。与具有相似残疾程度的骨科患者相比,卒中患者更易出现抑郁症状,说明PSD的病因有更复杂的神经生物学基础^[4]。PSD会加剧卒中后的认知功能紊乱,延缓卒中后的康复进程,增加卒中的致残率、死亡率与复发率^[5]。因此,PSD的早期诊断及治疗促进卒中患者的康复已获得越来越多的临床关注,而阐明PSD的机制进一步找到更有效的治疗手段也成为临床及基础研究的热点。

1 PSD的筛查及诊断

目前对于PSD的诊断,三大诊断系统(ICD-10、DSM-5和CCMD-3)均无专属规定。DSM-5将其归为“有其他躯体疾病所致的抑郁障碍”。临床实践过程中应采用症状学诊断和抑郁评估量表相结合的诊断模式。

随着医疗模式的转变,重视躯体疾病情绪管理的理念越来越成为国际趋势。美国心脏协会(American Heart Association, AHA)和美国卒中协会(American Stroke Association, ASA)联合发表的《卒中的姑息治疗与临终关怀》与《2016 AHA/ASA成人脑卒中康复治疗指南》指出:PSD会对卒中患者的康复产生负面影响,因此所有卒中幸存者应定期进行抑郁障碍的筛查和评估,若患者存在抑郁障碍,则需要使用抗抑郁药物治疗尤其推荐选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)。2016年,由加拿大卒中网络(Canadian Stroke Network, CSN)与加拿大心脏与卒中基金会(Heart and Stroke Foundation of Canada,

HSFC)发布的《加拿大卒中医疗最佳实践建议》也指出:所有卒中幸存者都应被视作PSD的高风险人群,需要有效的工具进行筛查,若其存在抑郁症且抑郁程度影响患者康复则应进行SSRIs药物治疗。由于PSD可发生在卒中急性期及康复期的任何一个阶段,并且对于PSD评估的最佳时间点尚无定论,因此对于PSD的筛查应在卒中后的多个时间点进行。

目前存在PSD识别率及诊断率低的现状,严重影响卒中患者的康复和生存质量。2016年底AHA联合ASA共同发布首版PSD的共识声明,全面探讨PSD的流行病学、病理生理学、筛查、管理和预防等。其中指出使用CES-D、HDRS、PHQ-9评分对于识别PSD具有较高的敏感度。同时,2016年我国在《中国卒中杂志》也发布了“卒中后抑郁临床实践的中国专家共识”,文章制定了PSD的诊断标准及治疗建议,以提高我国PSD的识别率及治疗率,促进PSD患者的全面康复。

2 PSD的发病机制

2.1 社会心理学因素

脑卒中患者在发病后会遭遇一系列问题,比如劳动能力缺失、家庭负担增加、生活水平下降、社交受限、认知功能下降、构音障碍、失语及影响形象外貌等,这些因素都会造成PSD的产生及加重。Shi等^[6]的Meta分析显示,卒中严重程度、神经质个性、女性、年龄<70岁、家庭因素、既往病史及精神疾病史等也与PSD相关。Mazure等^[7]发现,抑郁的严重程度随着生活压力增加而增加,而女性更容易受到生活压力的影响。不仅是性别,不同的人种,政治文化背景,也会造成PSD发病率的差异。在临床上,年轻的卒中患者在症状的严重程度上往往比老年患者要轻,但年轻患者PSD的发病率却要高于老年患者^[6],这可能是因为年轻患者在劳动能力及生活水平的期望值上远远高于老年患者,面对着突如

其来的落差,年轻患者更难以接受。与此同时,是否单身、收入水平、受教育程度及社会支持程度等也应作为PSD的参考因素^[8,9]。因此对于PSD的治疗不仅需要相应的药物,及时的康复治疗、心理辅导、社会和家庭支持也同样重要。而中国社会缺乏完善的康复机构和人员,卒中康复主要依靠家庭成员,医疗保险制度尚需完善,也可能是中国国情相关PSD的社会心理因素,需要我们国家自己进一步的临床调查研究。

2.2 基因多态性

近来遗传多态性研究发现一些与PSD相关的基因SNP位点突变。细胞因子相关基因的SNP位点突变比如TNF- α -850T等位基因和IL-1 β -511T等位基因可能分别通过上调其对应炎症因子在卒中后2周内的水平,参与PSD的发生^[10],同时Kim等^[11]研究发现IL-4+33C/C基因型可能与重度的PSD相关,而IL-10-1082A/A则可能与所有的PSD相关。

多项研究发现5-羟色胺转运体基因启动子区(5-hydroxytryptamine transporter gene-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)和5-羟色胺转运体基因内含子2可变串联重复区(STin2VATR)多态性与PSD的遗传风险显著相关^[12, 13],其中5-HTTLPR的s等位基因会提高PSD的发病风险,而l等位基因则具有保护作用。

另外,BDNF相关基因多态性及BDNF的高甲基化状态也与PSD相关^[13],研究表明BDNF的Val66met基因多态性与PSD相关^[14],并且met等位基因数目与PSD的发病风险呈正相关。此外,作为BDNF基因的相关受体,酪氨酸激酶受体B(TrkB)基因rs1778929-T和rs1187323-C也与PSD的风险呈正相关^[15]。

近期有研究表明载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)基因rs429358多态性也参与PSD的发生发展,其结果表明PSD的风险与rs429358-C等位基因数目呈正相关^[16]。

2.3 卒中临床特征

研究表明,各种类型的卒中均可导致PSD,卒中类型与PSD的相关性差异尚需进一步研究。但目前已证实卒中严重程度是PSD的重要危险因素,并且卒中程度越重,发生PSD的风险越高^[6]。

关于卒中病灶与PSD的研究,争议最大的还是PSD跟病变部位的关系,大脑中参与情绪调节的结构包括前额叶、下丘脑、杏仁核及边缘系统等,PSD的发病可能与卒中病变部位相应的情绪调节环路损坏、负面情绪网络的激活有关^[17]。早在1975年,约翰·霍普金斯大学就提出PSD的概念,并认为PSD的发生可能与卒中的病灶部位有关^[18]。上世纪80年代,Robinson等^[19,20]报道称,病灶在左侧额叶或左侧基底节的急性缺血性卒中患者无论是发生PSD的频率还是严重程度都远远超过病灶在其他位置的患者。但MacHale等^[21]的研究却得出相反的结论,即PSD与右侧大脑半球尤其是右侧半球前部的病灶有关。本世纪初,两项荟萃分析^[22,23]的结果却表明,PSD与卒中的病灶部位并无明显关联。近期,Wei等^[24]通过荟萃分析发现卒中急性期(≤ 3 月)PSD的发生与左侧大脑半球前部的病灶有关,而脑卒中亚急性期(1~6月)发生PSD与右侧大脑半球的病灶存在明

显关联。一项关于PSD患者脑电图的研究发现,左半球卒中的PSD患者其额叶和中央区的 $\beta 2$ 能量增加,而右半球卒中的PSD患者的枕部和颞区的 θ 和 α 能量增加^[25]。也有研究表明,前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)、杏仁核(Amygdala, Amyg)、丘脑和海马(hippocampus, HP)在PSD的发病机制中起重要作用^[26]。由此可见,卒中病灶与PSD的关系受到长期而广泛的研究,但一直以来都没有达成统一的结论。

2.4 神经内分泌机制

关于抑郁障碍的机制目前最被广泛认可的假说之一为神经递质假说,PSD作为一种特殊类型的抑郁障碍,也存在多种神经递质紊乱。神经递质紊乱可能由于卒中病灶直接引起相应损伤区域(主要包括额叶、颞叶和基底节区等)5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、DA合成减少有关,也可能是由于卒中病灶破坏神经递质情感通路导致^[27]。

除了经典的5-HT、NE和DA以外,近年来有大量研究结果表明促炎/抗炎平衡的破坏与PSD的发生有关,其中相关的促炎因子主要有IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 等,而主要的抗炎因子有IL-4、IL-10等。促炎因子可能通过上调吲哚胺2,3双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)编码基因的表达(该基因的表达可以使色氨酸向犬尿酸代谢增加,从而减少5-HT的合成)引起抑郁症状的出现^[28]。同时,促炎因子可刺激下丘脑-垂体-肾上腺皮质释放皮质醇,皮质醇对中枢神经系统具有慢性损害作用,提示其与卒中患者病情恶化及死亡率升高有关。最近有动物实验表明^[29],炎症反应可能与梗死面积呈正相关,并与卒中后运动感觉功能的恢复速度呈负相关。而临床研究表明,高水平的TNF- α 与IL-1 β 可能在卒中急性期参与PSD的发生,并且可作为相关的预测因子^[30]。高水平的IL-6和IL-18与卒中2周内及1年后的抑郁症状独立相关^[31]。所以,炎症因子可能通过与其他生理学领域的相互作用直接或间接地参与PSD的发生与发展。作为卒中的危险因素之一,血清中高水平的高敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, Hs-CRP)和同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)可能也与卒中1年后发生PSD的风险有关^[32,33]。

神经生长因子与抑郁情绪的关系是近年来研究的热点。神经元的再生与神经生长因子有关,其中重要的神经生长因子是脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)。BDNF是体内含量最多的神经营养因子,主要在中枢神经系统内表达,其中海马和皮质的含量最高。近年来的研究结果表明,BDNF的水平降低可能与PSD密切相关^[34]。目前已有实验证实海马神经元的萎缩及再生障碍与抑郁症状的产生密切相关,而抗抑郁药物可增加海马神经元再生^[35-37]。其中一项关于常驻小胶质细胞和浸润的单核/巨噬细胞P2X4受体(参与卒中后炎症细胞的活化,并在恢复期诱导BDNF的释放)的动物实验结果表明,与野生型小鼠相比,P2X4受体敲除小鼠梗死面积明显减小,运动感觉功能的恢复明显加快,但出现更明显的与梗死面积不相关的PSD表现,这也间接提示BDNF与PSD密切相

关^[29]。临床试验也证实,血清BDNF水平是卒中后3月内PSD的独立预测因子,并且在此基础上,他们通过进一步的数据分析指出:当卒中患者入院时血清BDNF水平 ≤ 10.2 ng/mL时,其发生PSD的风险将增加11.5倍^[38]。这些都提示卒中患者的BDNF水平日后可能指导PSD的诊断与预后。

3 PSD的药物治

3.1 SSRIs和5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)

有研究表明,急性卒中早期,无论有无PSD出现,应用SSRIs药物可有效减少卒中康复期患者的神经功能缺损^[39],证实SSRIs不仅可改善情绪,并可能有促进神经再生等作用。对于卒中的治疗,经循证医学证实有效的溶栓时间窗外的治疗措施有限,而PSD发病率高,且具备有效治疗方案,故PSD的早期诊断治疗获得国内外多项指南推荐,以期降低卒中患者致残率、复发率和死亡率。目前美国《2016AHA/ASA成人脑卒中康复治疗指南》和中国《卒中后抑郁临床实践的中国专家共识》均推荐SSRIs应作为PSD的一线治疗药物。

但也有研究表明具有CYP2C19抑制性的SSRIs类药物(如氟西汀和氟伏沙明)会影响氯吡格雷(氯吡格雷经2C19代谢为有活性的产物)治疗缺血性卒中的疗效^[33]。另外预防性使用SSRIs类药物可能会增加出血性卒中的风险,尤其与抗血小板药物联用时出血风险显著增高^[40,41]。因此PSD的临床治疗需考虑药物的相互作用,进行个体化治疗,必要时进行随访监测。

SNRIs具有5-HT和NE两种递质的再摄取抑制作用,其中文拉法辛对于躯体化、疲乏、睡眠障碍等疗效较好,与SSRIs相比SNRIs会使血压轻度升高^[42],因此不适用于血压不稳定的PSD患者。

3.2 其他治

除了传统的抗抑郁药,其他一些药物可能也对PSD有一定的疗效,最新的研究表明,乙酰水杨酸类(acetylsalicylic acid, ASA),NSAIDs类(nonsteroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)以及他汀类药物可降低卒中1年内发生PSD的风险,特别是缺血性卒中以及严重卒中患者,但ASA和NSAIDs药物会增加卒中1年后发生PSD的风险,只有他汀类药物对降低卒中后1年内及1年后发生PSD等风险均有效^[43]。《2016卒中后抑郁临床实践的专家共识》指出,所有卒中患者均应受到个体化的心理支持、健康教育等,虽然心理治疗的疗效不如抗抑郁药物^[44],但考虑到药物的相关风险尚未明确等因素,应将心理治疗作为首选方法,其中症状较重,严重影响卒中康复、日常生活及社会功能等可考虑药物治疗和(或)联合心理治疗。此外,认知行为治疗(cognitive-behavioral therapy, CBT)、动机性访谈和问题解决疗法(problem-solving psychotherapy, PST)还可用于药物依从性差、药物应答不良和不宜药物治疗的患者。最近还有荟萃分析表明,重复经颅磁刺激对于PSD也有一定的益处^[45]。另外其他辅助治疗手段如音乐疗法、冥想,适当的体育锻炼等也可用于PSD患者。

4 小结

本文总结了近几年的关于PSD诊断、发病机制和治疗方面的研究成果。PSD发病机制包括社会心理学、基因多态性、卒中临床特征及神经内分泌机制,这些机制可能共同参与PSD的发病。其中年龄、性别、性格、卒中的严重程度、基因易感性等可以作为PSD筛查的参考因素。BDNF、细胞因子等可能参与梗死灶的形成及扩大,并参与PSD的发生,尚需进一步研究证实其相关性,有望作为临床可检测的PSD的早期识别预警指标。

目前国内外对于PSD的管理筛查诊断和治疗越来越重视,已经获得国内外多个权威指南推荐。我国PSD诊断识别率低,治疗率更低,严重影响卒中患者的康复,增加了卒中复发率和死亡率,仍需更多的研究深入阐明PSD的发病机制,以期找到更有效的防治措施,促进卒中患者的全面康复。

参考文献

- [1] GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. *Lancet*, 2016, 388: 1459-1544.
- [2] 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: 1017-1025.
- [3] Zhang N, Wang CX, Wang AX, et al. Time course of depression and one-year prognosis of patients with stroke in mainland China[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18: 475-481.
- [4] Folstein MF, Maiburger R, McHugh PR. Mood disorder as a specific complication of stroke[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1977, 40: 1018-1020.
- [5] Ellis C, Zhao Y, Egede LE. Depression and increased risk of death in adults with stroke[J]. *J Psychosom Res*, 201, 68: 545-551.
- [6] Shi Y, Yang D, Zeng Y, et al. Risk Factors for Post-stroke Depression: A Meta-analysis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 218.
- [7] Mazure CM, Weinberger AH, Pittman B, et al. Gender and stress in predicting depressive symptoms following stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 38: 240-246.
- [8] Park EY, Kim JH. An analysis of depressive symptoms in stroke survivors: verification of a moderating effect of demographic characteristics[J]. *BMC psychiatry*, 2017, 17: 132.
- [9] Volz M, Möbus J, Letsch C, et al. The influence of early depressive symptoms, social support and decreasing self-efficacy on depression 6 months post-stroke[J]. *J Affect Disord*, 2016, 206: 252-255.
- [10] Kim JM, Kang HJ, Kim JW, et al. Associations of Tumor Necrosis Factor - α and Interleukin-1 β Levels and Polymorphisms with Post-Stroke Depression[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25: 1300-1308.
- [11] Kim JM, Stewart R, Kim SW, et al. Associations of cytokine gene polymorphisms with post-stroke depression[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2012, 13: 579-587.
- [12] Zhao Q, Guo Y, Yang D, et al. Serotonin Transporter Gene 5-HTTLPR Polymorphism as a Protective Factor Against the Progression of Post-Stroke Depression[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53: 1699-1705.
- [13] 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: 93-99.
- [14] Kim JM, Stewart R, Kim SW, et al. BDNF genotype potentially modifying the association between incident stroke and depression[J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29: 789-792.
- [15] Zhou Z, Ding X, Yang Q, et al. Association between Single-Nucleotide Polymorphisms of the Tyrosine Kinase Receptor B (TrkB) and Post-Stroke Depression in China[J]. *PLoS One*, 2015, 10:

e0144301.

- [16] Li XB, Wang J, Xu AD, et al. Apolipoprotein E polymorphisms increase the risk of post-stroke depression[J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11: 1790-1796.
- [17] Shi Y, Zeng Y, Wu L, et al. A Study of the Brain Functional Network of Post-Stroke Depression in Three Different Lesion Locations[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 14795.
- [18] Robinson RG, Shoemaker WJ, Schlumpf M, et al. Effect of experimental cerebral infarction in rat brain on catecholamines and behaviour[J]. *Nature*, 1975, 255: 332-334.
- [19] Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, et al. Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion[J]. *Brain*, 1984, 107: 81-93.
- [20] Starkstein SE, Robinson RG, Price TR. Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of poststroke mood disorders[J]. *Brain*, 1987, 110: 1045-1059.
- [21] MacHale SM, O'Rourke SJ, Wardlaw JM, et al. Depression and its relation to lesion location after stroke[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 64: 371-374.
- [22] Carson AJ, MacHale S, Allen K, et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review[J]. *Lancet*, 2000, 356: 122-126.
- [23] Hadidi N, Treat-Jacobson DJ, Lindquist R. Poststroke depression and functional outcome: A critical review of literature[J]. *Heart Lung*, 2009, 38: 151-162.
- [24] Wei N, Yong W, Li X, et al. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review[J]. *J Neurol*, 2015, 262: 81-90.
- [25] Zhang Y, Wang C, Sun C, et al. Neural complexity in patients with poststroke depression: A resting EEG study[J]. *J Affect Disord*, 2015, 188: 310-318.
- [26] Robinson RG, Jorge RE. Post-Stroke Depression: A Review[J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173: 221-231.
- [27] Hama S, Murakami T, Yamashita H, et al. Neuroanatomic pathways associated with monoaminergic dysregulation after stroke[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2017, 32: 633-642.
- [28] Maes M, Leonard BE, Myint AM, et al. The new '5-HT' hypothesis of depression: Cell-mediated immune activation induces indoleamine 2, 3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35: 702-721.
- [29] Verma R, Cronin CG, Hudobenko J, et al. Deletion of the P2X4 receptor is neuroprotective acutely, but induces a depressive phenotype during recovery from ischemic stroke[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 66: 302-312.
- [30] Kim JM, Kang HJ, Kim JW, et al. Associations of Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin-1beta Levels and Polymorphisms with Post-Stroke Depression[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25: 1300-1308.
- [31] Kang HJ, Bae KY, Kim SW, et al. Effects of interleukin-6, interleukin-18, and statin use, evaluated at acute stroke, on post-stroke depression during 1-year follow-up[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 72: 156-160.
- [32] Cheng LS, Tu WJ, Shen Y, et al. Combination of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Homocysteine Predicts the Post-Stroke Depression in Patients with Ischemic Stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55: 2952-2958.
- [33] Folstein M, Liu T, Peter I, et al. The homocysteine hypothesis of depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164: 861-867.
- [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: e124-135.
- [35] Eisch AJ, Petrik D. Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission[J]? *Science*, 2012, 338: 72-75.
- [36] Tang MM, Lin WJ, Pan YQ, et al. Hippocampal neurogenesis dysfunction linked to depressive-like behaviors in a neuroinflammation induced model of depression[J]. *Physiol Behav*, 2016, 161: 166-173.
- [37] Hanson ND, Owens MJ, Nemeroff CB. Depression, antidepressants, and neurogenesis: a critical reappraisal[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36: 2589-2602.
- [38] Li J, Zhao YD, Zeng JW, et al. Serum Brain-derived neurotrophic factor levels in post-stroke depression[J]. *J Affect Disord*, 2014, 168: 373-379.
- [39] Gu SC, Wang CD. Early Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Recovery after Stroke: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27: 1178-1189.
- [40] Mortensen JK, Larsson H, Johnsen SP, et al. Impact of prestroke selective serotonin reuptake inhibitor treatment on stroke severity and mortality[J]. *Stroke*, 2014, 45: 2121-2123.
- [41] Scheitz JF, Turc G, Kujala L, et al. Intracerebral Hemorrhage and Outcome After Thrombolysis in Stroke Patients Using Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors[J]. *Stroke*, 2017, 48: 3239-3244.
- [42] Zhong Z, Wang L, Wen X, et al. A meta-analysis of effects of selective serotonin reuptake inhibitors on blood pressure in depression treatment: outcomes from placebo and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor controlled trials[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 2781-2796.
- [43] Wium-Andersen IK, Wium-Andersen MK, Jørgensen MB, et al. Anti-inflammatory treatment and risk for depression after first-time stroke in a cohort of 147 487 Danish patients[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2017, 42: 320-330.
- [44] Hackett ML, Anderson CS, House A, et al. Interventions for treating depression after stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (4): CD003437.
- [45] Shen X, Liu M, Cheng Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of post-stroke depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. *J Affect Disord*, 2017, 211: 65-74.

(本文编辑:王晶)