

脑卒中后抑郁发病机制及非药物治疗研究进展

邓钰 赵萍 王强

脑卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD) 是指脑卒中后以持续的心情低落、精力减退、思维迟缓等为主要表现的情感障碍。PSD 可导致患者神经功能恢复速度减慢,生活质量和生活满意度下降,并增加脑卒中的病死率及再发风险^[1]。PSD 临床进展较为缓慢,但仍然会引起一系列的健康问题,因此,早期准确诊断和治疗 PSD 非常重要,应引起临床工作者们的重视。本文旨在综述关于 PSD 的发生机制及其非药物治疗的研究进展,以期为临床 PSD 的研究提供参考。

PSD 的发病机制

一、内源性学说

(一) 神经解剖学说

神经解剖学脑内病变部位与 PSD 是否存在联系,目前仍然存在争议。有研究提出,大脑损害的部位与 PSD 的发生有密切的联系,且左基底核区和左额皮质的受损更容易引起重症抑郁,该研究结果表明,脑卒中损害部位前界与额极的距离与 PSD 的严重程度相关^[2-3]。Vataja^[2] 用核磁共振成像对脑卒中患者所发生梗死半球的具体类型、部位、范围、白质病变程度、脑萎缩与 PSD 的关系进行了研究,结果显示,左侧优势半球尤其前部额极的损害比其他区域的损害更易引发 PSD,且抑郁状态更重。近年的研究显示,PSD 的发病与左侧大脑受损相关,特别是左侧皮质和皮质下损伤,且左侧病变较右侧更容易导致抑郁的产生^[4-5]。相关系统评价显示,脑卒中亚急性期(1~6个月) PSD 的发生与右侧大脑半球损伤紧密相关^[6]。但也有研究显示,脑卒中部位与 PSD 的发生无显著相关性^[7]。由于研究者们所用方法的不同,使得研究结果也出现了较大的差异,导致了结论的不一致。因此,对损伤部位与 PSD 之间是否有关系,目前尚不能确定。

(二) 神经内分泌学说

1. 胺类神经递质:人类几乎所有的行为活动都受神经递质的参与调节。经研究证实,PSD 的发生与大脑损伤后神经生物学变化密切相关。一些胺类神经递质诸如:去甲肾上腺素 (noradrenaline, NE)、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺 (dopamine, DA) 等在 PSD 发生后均有不同程度的减少。5-HT 和 NE 是与人类精神活动特别是情感活动密切相关的神经递质。相关动物实验显示,PSD 大鼠海马和额叶皮质中的 5-HT、NE 及 DA 的神经递质水平显著低于对照组,研究者猜测,可能是脑卒中累及部位直接影响 5-HT 和 NE 能神经通路,使得神经

递质减少从而导致了 PSD 的发生^[8]。结合临床上常使用抗抑郁药物如选择性 5-HT 再摄取抑制药 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、5-HT/NE 再摄取抑制剂、去甲肾上腺素及特异性 5-HT 抗抑郁药等对 PSD 的良好疗效,也可以证实 PSD 的发病与单胺类神经递质的减少密切相关^[9]。

2. 氨基酸类神经递质:脑卒中后受损的相关脑组织部位可释放过量的谷氨酸,激活大量的谷氨酸受体,导致兴奋性氨基酸如谷氨酸的增加,从而产生兴奋性毒性损害,进而使得突触后神经元兴奋、变性、死亡。Wang 等^[10] 研究发现,PSD 患者受损侧额叶谷氨酰胺与肌酸较常规升高,重度 PSD 患者血小板膜上的谷氨酸受体发生超敏现象,且大脑前扣带回的谷氨酸水平也随之降低,该结果提示,PSD 与氨基酸类神经递质水平的变化密切相关。

3. 炎症及细胞因子:在 PSD 发生的整个过程中,少不了炎症因素的参与。按其在炎症反应过程中出现的先后顺序以及作用方式的不同,可分为致炎性细胞因子和抗炎性细胞因子。在炎症进程中,抗炎性细胞因子水平的增加与致炎性细胞因子水平增加往往并存。Pascoe 等^[11] 认为,炎症在某些条件下可通过打破机体内环境的平衡引起代谢紊乱,继而影响脑内神经递质分泌分布,导致抑郁的发生。以脑卒中后炎症反应为基础,Heidi 等^[12] 提出了与 PSD 病因学相关的“细胞因子假说”。该学说认为,5-HT 与细胞因子通过与吲哚胺 2,3-双加氧酶之间的相互交流与应答可能是引起 PSD 的重要因素。脑卒中后相关炎症因子(如白细胞介素 1,肿瘤坏死因子 α)甚至白细胞介素的增加可导致吲哚胺 2,3-双加氧酶的广泛激活以及炎症反应增强(尤其是边缘区),并引起边缘结构如前额皮质、基底核和额极皮质的 5-HT 耗竭。相关研究显示,脑卒中发病后 6 个月的重度 PSD 患者,其血清超敏 C-反应蛋白 (high-sensitivity C reactive protein, hs-CRP) 和血清蝶呤 (neopterin, NPT) 水平明显高于非重度 PSD 患者^[13-14],据此可推测,血清 hs-CRP 和 NPT 浓度的升高可能在 PSD 的病理过程中具有关键作用。另外,细胞因子外胰岛素样生长因子-1、瘦素 (Leptin)、脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 等也同样受到了 PSD 研究者的关注。本课题组推测,与非 PSD 脑卒中患者相比,PSD 患者体内可能存在细胞因子稳态失衡,而对 PSD 患者给予抗炎性细胞因子或抗抑郁治疗后,则可能使其细胞因子网络重新达到稳态,从而改善 PSD 患者的抑郁症状。目前与此相关的研究较少,本课题组将在今后的动物实验和临床研究中逐步探索 PSD 中炎症因子的变化特点以及作用。

4. 下丘脑-垂体-甲状腺轴/肾上腺轴的变化:有研究指出,脑卒中后地塞米松抑制试验脱抑制与 PSD 的发生有关^[15],即说明下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-垂体-甲状腺轴等活动异常,但地塞米松抑制试验与 PSD 之间的关系几乎未见报道。有关下丘脑-垂体-甲状腺轴异常的研究显示,NE 可刺激促甲状腺激素分泌,而 5-HT 和 DA 则可抑制其分泌,因此可推测,促甲状

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.11.023

基金项目:山东省自然科学基金 (ZR2014JL057)

作者单位:266000 青岛,青岛大学第一临床医学院 (邓钰);青岛大学附属医院康复医学科 (王强、赵萍)

通信作者:王强,Email: sakulawangqiang@hotmail.com

腺激素的分泌迟缓可能与下丘脑和间脑的生物胺分泌功能障碍有关。但促甲状腺激素刺激试验对 PSD 的诊断意义不大,仅能提示脑卒中患者的神经内分泌功能发生紊乱。本课题组认为,下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-垂体-甲状腺轴的功能紊乱其实可以看作是中枢神经递质功能紊乱的结果,这种假说可以解释为下丘脑释放因子受一种或多种神经递质的调节,故而递质改变影响神经内分泌功能。然而,目前的研究尚未发现 PSD 患者的下丘脑垂体甲状腺轴功能紊乱与下丘脑垂体肾上腺轴功能紊乱之间有无关联。

(三) 神经营养因子信号

BDNF 是一组能够促进神经元生存和发展的分子。在情绪障碍方面,大多数研究集中在 BDNF 上。BDNF 是神经营养家族的重要成员之一,在神经元的生长、分化、存活及损伤后修复中具有相当重要的作用。相关病例对照研究中显示,PSD 患者血清中的 BDNF 水平显著降低^[16],此外,Chen 等^[17]将携带有 BDNF 基因的慢病毒的载体注入 PSD 大鼠海马,实验结果显示,大鼠海马 BDNF 表达量较对照组显著增高,并可缓解大鼠的抑郁样行为。本课题组就此猜测,BDNF 是解释抑郁症、抗抑郁药和脑卒中后的恢复间复杂的相互作用的一个重要分子。首先,BDNF 可防止缺血性脑损伤^[18],并且在神经元葡萄糖剥夺实验中能减少神经元凋亡。此外,BDNF 信号在参与海马神经新生的过程中具有至关重要的作用;其次,外周梗死皮质中的 BDNF 可改善脑卒中后的功能恢复,然而脑室内注射 BDNF 反义寡核苷酸可妨碍局灶缺血大鼠模型的运动技能再学习^[19]。因此,BDNF 可能有助于降低 PSD 的发生,改善 PSD 症状,并有可能成为一个潜在的治疗靶点。然而到目前为止,只有少数研究专注于 BDNF 在 PSD 发病机制中的作用,鲜见 BDNF 信号在 PSD 动物模型中研究。目前亟需阐明的疑问有,第一,抗抑郁治疗是否能够增加缺血性病变及其周围的 BDNF 水平;第二,在大脑某一特定区域(如海马区域)的 BDNF 的表达是否与 PSD 的发病机制重要相关。

二、社会心理学机制(反应源机理学说)

社会心理学机制即反应性机制学说。社会心理因素,如生活能力降低、负性生活事件、躯体疾病、社会支持情况等,均可能促使 PSD 产生。Bruggimann 等^[20]关于 PSD 的研究表明,创伤后应激障碍与脑卒中后心理状态变化有联系,而且也有相关研究认为,脑卒中后 3~6 个月、1 年和 2 年的社会支持程度与 PSD 的严重程度有关^[21]。社会参与和获得支持较少的 PSD 患者病死率超过 90%。且该研究还显示,在积极组织康复活动的社区脑卒中患者,患 PSD 的人数要明显少于无此类活动的社区^[21],该结果提示,社区为脑卒中出院患者提供适量的社会参与支持类活动(如小组心理治疗、社会活动等)可有效降低 PSD 的发生率。据此,本课题组猜测脑卒中患者与家庭外的社会交流和参与的减少是 PSD 的主要因素之一,但这尚需详尽的实验研究来证明。

三、遗传变异学说

虽然 PSD 的基因假说到目前为止还没有足够的研究证据,但是有研究发现,个人和家族性抑郁病史可能是导致脑卒中后重症抑郁的危险影响因素之一^[22]。现如今已发现与 PSD 的发生、发展相关的基因有凝血/纤溶基因、单胺类神经递质基因、甲基四氢叶酸还原酶基因、一氧化氮合成酶基因、血小板相

关基因、肿瘤坏死因子基因、心钠素基因等,其中 5-HT 转运体启动子区(serotonin transporter gene-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)基因、载脂蛋白 E 基因等的表达对 PSD 患者相关细胞因子、递质的传递方面具有重要作用。Guo 等^[22]认为,PSD 组 SS 基因型频率显著高于对照组,且 5-HTTLPR 基因多态性与中国汉族人 PSD 的发生率呈正相关。近期的一项荟萃分析表明,SL 基因型患者 PSD 风险较 SS 基因型患者低 66%,而 LL 基因型患者患 PSD 的风险较 SS 基因型或 SL 基因型患者低 50%^[23],即 5-HTTLPR 的 SS 基因型可能是 PSD 的危险因素,而 LL 基因型则与 PSD 存在呈显著负相关联系。从上述研究可以推测,具有 S 等位基因的患者可能更容易患 PSD,而 L 等位基因可能具有保护作用。

四、海马神经再生障碍假说

在啮齿类动物中,神经再生发生在侧脑室下区(subventricular zone, SVZ)和海马齿状回(dentate gyms, DG),再生的神经元从此区域通过喙侧迁移至嗅球。相关影像学研究显示,重度抑郁患者的海马体积减少,人们在动物应激模型中进一步观察到海马超微结构改变(包括树突萎缩和海马神经元增殖减少),这可能是重度抑郁患者海马体积减少的病理生理学基础,而脑卒中后也存在同样海马神经重塑的动态转归过程,与抑郁症发病密切相关的 5-HT 及其 1A 受体可能影响此过程。目前,对成年哺乳动物大脑神经新生的生物学意义仍然缺乏了解。从大多数有关 DG 神经新生的研究中可以得出两种假说,即它在依赖海马的学习和记忆方面,以及在保护大脑和促进抑郁症恢复方面具有不可或缺的作用^[24]。但在学习和记忆上,神经新生在其中发挥的确切作用仍然存在争议。例如,切除细胞周期调控蛋白 Cyclin D2 的基因会造成发育成熟大脑中新生神经元的缺失,但这并不会导致明显的学习记忆障碍^[25]。同样,对海马神经新生在抑郁症和抗抑郁治疗疗效中的发挥机制目前也不完全清楚。全脑缺血能够促进成熟大脑的神经新生,这种现象在海马齿状回尤其明显。在其他不同的实验性脑卒中病灶模型中,如大脑中动脉闭塞,会增加 SVZ 及 DG 区域的神经新生。神经新生被视为缺血损伤后大脑再生和修复的一个适应性过程。重要的是,对于 PSD 和神经新生之间的相互关系目前仍然知之甚少。缺血性脑卒中大鼠的抑郁行为,伴随着由缺血诱发的海马神经新生的减少,而这种情况可以被西酞普兰所逆转。使用药物干预的实验也进一步证实 5-HT 神经传递在其中的参与作用^[26]。就此可以猜测,PSD 的海马神经再生的调控可能是包括糖皮质激素及其受体、5-HT 及其受体在内的多种因素共同作用的结果。

PSD 的非药物治疗

一、强化训练

目前,康复训练是针对脑卒中患者功能恢复的主要手段,其机制是通过中枢神经可塑性变化和功能重组的特性,在作业引导的运动训练下引起大脑正确的功能重组。在康复训练中,临床上常利用强化训练的方式对患者进行治疗。虽然强化训练的确切定义目前存在争议,但大量临床案例分析及研究可以证实,不管是在常规训练基础上增加训练时间还是增大训练频率都能够提高脑卒中患者的日常生活活动能力。Sonoda 等^[27]认为,每周连续 7 d 的康复训练较每周训练 5 d 更能促进脑卒中

患者运动功能的恢复。Meinzer 等^[28]认为,连续 10 d,每天 3 h 的强化训练可以促进脑卒中患者的言语功能恢复。有动物实验结果也表明,强化训练可以促进大鼠脑缺血再灌注损伤后运动功能恢复。Lai 等^[29]研究发现,进行循序渐进和规范化的治疗性身体锻炼有助于改善 PSD 患者的抑郁状态和生活质量。目前,强化训练对 PSD 的影响尚不清楚,与传统的康复训练相比,强化训练能否更好或更快地改善脑卒中患者的心理障碍,尚无定论,这也是研究者的兴趣所在。

二、高压氧

由于高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)可以改善大脑缺血、缺氧和调节大脑皮质功能,可以减少由于早期神经细胞缺血缺氧导致的细胞凋亡,并提供有效的神经保护作用。研究显示, HBO 可以让缺血的边缘组织恢复活力、减少“半影区”线粒体相关功能障碍及无氧代谢并阻止急性脑卒中后脑组织发生的炎症级联反应^[30]。相关动物实验表明, HBO 具有抗抑郁作用^[31]。在临床上,尹俊雄等^[32]的 Meta 分析结果提示, HBO 组 PSD 患者的症状改善优于对照组。高压氧改善脑卒中的作用机制可能为:①HBO 可提高机体内血液、组织间的氧分压和血氧含量,改善微血管供氧能力,增加氧的有效弥散,促进新侧支循环形成和缺血脑组织的氧供,并有效地减少海马由于缺血再灌注而导致的损伤;②HBO 可减少脑梗死后产生的过量氧自由基,减少由于氧自由基过多所造成的损伤;③HBO 可降低纤维蛋白原和红细胞压积的含量,增强红细胞可塑性,制血小板凝集^[33]。由于 HBO 治疗所采用参数(氧分压、每次吸氧时间、治疗总次数)的不同,且目前关于最佳高压氧治疗剂量一直存在争议, HBO 治疗的最佳治疗量和优化方案尚需进一步临床研究。

三、重复经颅磁刺激

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种非侵入性技术,利用脉冲磁场作用于中枢神经系统,再通过感应电流调节神经细胞动作电位,从而影响神经电生理活动的磁刺激技术。目前,经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)共有 3 种重要的刺激方式:单脉冲 TMS、双脉冲 TMS 和 rTMS,其中 rTMS 又包括低频 rTMS(1 Hz 或更慢)和高频 rTMS(5~25 Hz)。以上 3 种刺激模式分别与不同的生理基础及脑内机制相关。其中低频 rTMS 趋向于引起皮质的功能抑制,高频 rTMS 则引起兴奋^[34]。

TMS 是穿过颅骨后再转换为电流,不存在电流强度的削弱,因此 TMS 具有安全、无创及直接作用的优点;而 rTMS 是在 TMS 基础上发展起来的一种新的神经电生理技术,即在某一特定皮质部位给予重复刺激。与 TMS 的单脉冲比较, rTMS 可以使神经元在不反应期被激活,兴奋传递到更多相关神经元,对大脑皮质局部或整体神经网络功能重塑,达到治疗抑郁症的效果。目前的临床治疗中, rTMS 因其副作用少、疗效明确、患者配合度高等优点被广泛应用于 PSD 的替代治疗或补充治疗^[35],但是,由于受刺激皮质区域的功能状态和应用参数不同,所引起的生物学效应也是不同的,因此,如何应用 rTMS 进行精确靶向定位治疗是目前临床上着重需要注意的地方。所以,选择合理的强度、频率以及脉冲次数等标准参数是提高 rTMS 治疗效果的决定因素^[36]。在 PSD 患者的治疗过程中, rTMS 所引起的神经元可塑性影响、神经递质变化和皮质区刺激是否能产生

叠加效应,以及患者出院后定期随访是临床工作者需要关注的问题。

四、针灸

祖国中医理论认为, PSD 实为“中风”与“郁证”之合病,针灸治疗以调神理气、疏肝解郁、调理气血为治则,其机制和作用为协调阴阳、扶正祛邪、疏通经络。针灸治疗 PSD 主要包括耳针、水针、电针、皮肤针及灸法等。通过对穴位的刺激,以脏腑及经络循行路线为依据,采取调整阴阳、补泻兼施、辨证加减的原则选择穴位。目前,针灸选穴的方法较多,主要有以四肢输穴为主的宁心安神法,如神门、三阴交、四神聪等;以督脉经穴为主的调脑安神法,如百会、神庭;以头部输穴结合体穴为主的其他选穴等。研究表明,对 PSD 患者针刺太冲穴、印堂穴、百会穴后,其疗效与氟西汀相近^[37]。近年来,由于 PSD 治疗相关研究的增多,针灸作为一种中医疗法,在 PSD 的治疗上选用的具体穴位与手法及其相关疗法的种类也逐渐丰富,增加了临床非药物治疗 PSD 方面的方法,具有一定的临床价值。

结语

PSD 是脑卒中后的并发症,也可以认为是一种特殊的抑郁症,对于 PSD 的研究要兼顾脑卒中和抑郁两个方面,而且也要考虑到 PSD 所具有其自身的特殊属性,这些都是研究 PSD 发病机制需要注意的地方。由于 PSD 的发病机制比较复杂,研究所选择的对象不同,观察时间不同,缺乏标准的 PSD 评估手段以及不恰当的统计学方法等都是影响不能得出一致结论的重要因素。目前,药物治疗是临床首选的治疗 PSD 的方式,虽然药物治疗的疗效已经得到临床肯定,但是,临床工作者们应该继续探寻一条更加行之有效的综合治疗方法来提升 PSD 的治疗效果,重视非药物治疗在 PSD 的治疗方面的价值,增加在非药物治疗 PSD 方面的研究,以期得到更加有效的辅助治疗。

参考文献

- [1] Robmson RG, Jorge RE. Post-stroke depression: a review[J]. Am J Psychiatry, 2016, 173(3): 221-231. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15030363.
- [2] Vataja R, Leppävuori A, Pohjasvaara T, et al. Poststroke depression and lesion location revisited[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2004, 16(2): 156-162.
- [3] Barker-Collo SL. Depression and anxiety 3 months post stroke: prevalence and correlates[J]. Archives of Clinical Neuropsychology the Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists, 2007, 22(4): 519-531. DOI: 10.1016/j.acn.2007.03.002.
- [4] Ahn DH, Lee YJ, Jeong JH, et al. The effect of post-stroke depression on rehabilitation outcome and the impact of caregiver type as a factor of post-stroke depression[J]. Ann Rehabil Med, 2015, 39(1): 74-80. DOI: 10.5535/arm.2015.39.1.74.
- [5] Sun N, Li QJ, Lv DM, et al. A Survey on 465 Patients With Post-Stroke Depression in China[J]. Arch Psychiatr Nurs, 2014, 28(6): 368-371. DOI: 10.1016/j.apnu.2014.08.007.
- [6] Wei N, Yong W, Li X, et al. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review[J]. J Neurol, 2014, 262(1): 81-90. DOI: 10.1007/s00415-014-7534-1.
- [7] Wei C, Zhang F, Li C, et al. Factors associated with post-stroke de-

- pression and fatigue: lesion location and coping styles[J]. *J Neurol*, 2015, 263(2):269-276. DOI: 10.1007/s00415-015-7958-2.
- [8] Xiaowei JI, Chunling WU, Wang X, et al. Monoamine neurotransmitters and fibroblast growth factor-2 in the brains of rats with post-stroke depression[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(1):159-164. DOI:10.3892/etm.2014.1674.
- [9] Pascoe MC, Crewther SG, Carey LM, et al. Inflammation and depression: why poststroke depression may be the norm and not the exception [J]. *Int J Stroke*, 2011, 6(2):128-135. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2010.00565.x.
- [10] Wang X, Li YH, Li MH, et al. Glutamate level detection by magnetic resonance spectroscopy in patients with post-stroke depression[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2011, 262(1):33-38. DOI: 10.1007/s00406-011-0209-3.
- [11] Pascoe MC, Crewther SG, Carey LM, et al. Inflammation and depression: why poststroke depression may be the norm and not the exception [J]. *Int J Stroke*, 2011, 6(2):128-135. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2010.00565.x.
- [12] Heidi O, Robert V, Karl-Friedrich A, et al. Activation of the kynurenine pathway in the acute phase of stroke and its role in fatigue and depression following stroke[J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 54(2):181-187. DOI: 10.1007/s12031-014-0272-0.
- [13] Yang RR, Lu BC, Li T, et al. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein at admission and post stroke depression: a 6-month follow-up study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2016, 31(3):231-239. DOI:10.1002/gps.4315.
- [14] Tang CZ, Zhang YL, Wang WS, et al. Elevated serum levels of neopterin at admission predicts depression after acute ischemic stroke: a 6-month follow-up study[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 53(5):1-11. DOI: 10.1007/s12035-015-9220-4.
- [15] 郭怡菁, 杨玲俐, 隋毓秀, 等. 卒中后抑郁的发病机制[J]. *中国卒中杂志*, 2007, 2(11):912-915.
- [16] 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. DOI: 10.1016/j.jad.2014.07.011.
- [17] Chen HH, Zhang N, Li WY, et al. Overexpression of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus protects against post-stroke depression[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(9):1427-1432. DOI: 10.4103/1673-5374.165510.
- [18] Jiang Y, Wei N, Lu T, et al. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats[J]. *Neuroscience*, 2011, 172(1):398-405. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.054.
- [19] Michelle P, Victoria W, Maclellan CL, et al. Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats[J]. *Stroke*, 2009, 40(4):1490-1495.
- [20] Bruggimann L, Annoni JM, Staub F, et al. Chronic posttraumatic stress symptoms after nonsevere stroke[J]. *Neurology*, 2006, 66(4):513-516.
- [21] Schulte-Altdorneburg M, Bereczki D. Post-stroke depression[J]. *Orv Hetil*, 2014, 155(34):1335-1343. DOI: 10.1556/OH.2014.29968.
- [22] Guo WY, Zhang ZH, Mu JL, et al. Relationship between 5-HTTLPR polymorphism and post-stroke depression[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(1). DOI: 10.4238/gmr.15017460.
- [23] Qiang Z, Yi G, Dong Y, et al. Serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism as a protective factor against the progression of post-stroke depression [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 53(3):1-7. DOI: 10.1007/s12035-015-9120-7.
- [24] Deng W, Aimone JB, Gage FH, et al. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory [J]? *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(5):339-350. DOI: 10.1038/nrn2822.
- [25] Lee S, Jeong J, Kwak Y, et al. Depression research: where are we now [J]? *Mol Brain*, 2010, 3(8):1-10. DOI:10.1186/1756-6606-3-8.
- [26] Wang SH, Zhang ZJ, Guo YJ, et al. Involvement of serotonin neurotransmission in hippocampal neurogenesis and behavioral responses in a rat model of post-stroke depression [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010, 95(1):129-137. DOI: 10.1016/j.pbb.2009.12.017.
- [27] Sonoda S, Saitoh E, Nagai S, et al. Full-time integrated treatment program, a new system for stroke rehabilitation in Japan: comparison with conventional rehabilitation [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2004, 83(2):88-93.
- [28] Meinzer M, Elbert T, Wienbruch C, et al. Intensive language training enhances brain plasticity in chronic aphasia [J]. *BMC Biol*, 2004, 2(1):20. DOI:10.1186/1741-7007-2-20.
- [29] Lai SM, Studenski SL, Perera S, et al. Therapeutic exercise and depressive symptoms after stroke [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2006, 54(2):240-247.
- [30] Sánchez EC. Mechanisms of action of hyperbaric oxygenation in stroke: a review [J]. *Crit Care Nurs Q*, 2013, 36(3):290-298. DOI: 10.1097/CNQ.0b013e318294e9e3.
- [31] Sumen-Secgin G, Cimsit M, Ozek M, et al. Antidepressant-like effect of hyperbaric oxygen treatment in forced-swimming test in rats [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2005, 27(7):471-474.
- [32] 尹俊雄, 曾宪容, 任泗昌, 等. 高压氧治疗卒中后抑郁随机对照试验的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(10):1224-1228. DOI:10.7507/1672-2531.20130210.
- [33] 李文. 卒中后抑郁研究进展 [J]. *中外健康文摘*, 2012, 9(27):433-434. DOI:10.3969/j.issn.1672-5085.2012.27.455.
- [34] Fitzgerald PB, Jessica B, Anthony DC, et al. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(1):88-94. DOI:10.1176/appi.ajp.163.1.88.
- [35] Shelli A, Joel S, Jian-Ping H, et al. Major depression in the national comorbidity survey-adolescent supplement: prevalence, correlates, and treatment [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2015, 54(1):37-44.e2. DOI: 10.1016/j.jaac.2014.10.010.
- [36] Tomonori I. Current and future prospects of endovascular treatment for acute ischemic stroke [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2014, 54(12):1200-1202. DOI:10.5692/clinicalneuro.54.1200.
- [37] Hong-Jie LI, Zhong BL, Fan YP, et al. Acupuncture for post-stroke depression: a randomized controlled trial [J]. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2011, 31(1):3-6. DOI:1673-5765.2011.11.009.

(修回日期:2016-09-17)

(本文编辑:阮仕衡)