

脑卒中后焦虑障碍研究现状*

吕 敏^{1,2} 李雪冰^{1,2,3}

脑卒中是全球第二大死亡原因,也是致残的主要原因,是世界性的重大公共卫生问题^[1]。中国国家卒中筛查数据显示,我国40—74岁人群中,首次卒中发病率由2002年的189/10万升至2013年的379/10万,平均每年增长8.3%^[2]。随着人口老龄化进程的加剧,脑卒中已逐步成为危害国人生命健康和生存质量的重要疾病。卒中后肢体运动功能障碍因活动受限常倍受关注,卒中同时导致不同程度的言语、吞咽及认知功能障碍。此外,脑卒中后常见的精神心理症状包括抑郁、焦虑、疲劳和淡漠,它们在至少30%的脑卒中幸存者中发生,脑卒中和精神症状的特殊组合被认为是卒中后严重的综合征之一^[3]。异常的精神心理活动致使脑卒中患者在康复治疗活动中出现紧张烦躁、消极淡漠的情绪,甚至产生拒绝、抵抗治疗的行为,康复治疗主动参与度下降,并使照护者精疲力竭,严重影响患者的康复效率和生存质量。脑卒中后精神心理障碍是脑卒中预后不良的主要预测因子^[3]。

近10年来,对脑卒中后精神心理障碍的研究逐渐受到临床医师和相关研究人员的重视。大量研究集中对脑卒中后抑郁障碍(post-stroke depression, PSD)进行探讨,为PSD在流行病学、发病机制及干预治疗方面提供了丰富的临床证据^[4]。焦虑作为一种常见的心理活动具有生物进化意义,是人类得以生存和发展的适应性情绪,过度焦虑则成为一种疾病。卒中后焦虑与抑郁潜在机制和预测因素的部分重叠,使两者各自患病率和临床表现难以准确统计和区分^[3,5]。卒中后焦虑常与抑郁共病,且易被躯体症状掩盖,导致疾病复杂化,识别难度增加,焦虑障碍普遍被忽视。相比PSD,卒中后焦虑相关研究尚处于起步阶段,鲜有文献进行综述。

脑卒中后焦虑障碍(post-stroke anxiety, PSA)是脑卒中后以焦虑症状群为主要表现的情绪障碍,是脑卒中后常见的情绪障碍之一。临床上表现为脑卒中后过度紧张、担心、害怕的内心体验,伴或不伴自主神经系统功能亢进症状,此类症状通常以神经、循环、呼吸、消化、泌尿等系统的躯体症状体现。脑卒中后焦虑是常见和持续的,与PSD相比,轻度脑卒中患者更容易出现焦虑障碍,焦虑症候群被认为是相对独

立的,不但影响生存质量,还可能是抑郁的预兆^[6-8]。伴有焦虑症状的抑郁患者临床症状更严重,持续时间更长,患者的日常生活能力受损程度更高,认知功能受损程度更大,社会参与和活动更少。

在临床工作中,PSA患者的临床表现常涉及神经、康复、精神、心理等专业学科,导致患者频繁就诊于各级综合医院,辗转于多个临床科室,消耗大量医疗资源,增加家庭和社会人力、财力负担。PSA无论作为临床独立的症候群,还是与卒中后抑郁障碍共病,都值得临床医务人员关注与识别。

1 流行病学

Rafsten等^[7]对脑卒中后焦虑进行荟萃分析,显示卒中后第一年焦虑障碍总患病率为29.3%(95%可信区间24.8%—33.8%),脑卒中后0—2周的患病率为36.7%,2—3个月为24.1%,3—12个月为23.8%。Burton等^[9]对39个队列的4706例患者的系统分析表明,24%的脑卒中患者有焦虑症状,18%的卒中后前5年有焦虑障碍,脑卒中后焦虑的合计(跨时间)估计在18%—25%之间。Maaijwee等^[10]对511例年轻脑卒中患者焦虑症状的长期患病率研究发现,焦虑总患病率为23.0%。在长达31年的随访中,焦虑患病率有上升趋势,3次随访观察分别在发病后0.2—4.1年、4.1—12.8年、12.8—31.0年,脑卒中后焦虑的患病率分别为18.2%、20.1%和30.7%。涉及卒中后焦虑障碍亚型的研究较少,Chun等^[11]对175例缺血性脑卒中患者进行卒中后3个月流行病学调查发现,焦虑障碍是常见的,发病率为22%,其中恐怖症是卒中后焦虑障碍的主要亚型,占10%(175例中的18例),恐怖症合并广泛性焦虑占7%(175例中的13例),广泛性焦虑占4%(175例中的7例)。Cumming等^[12]对卒中人群与正常人群的焦虑进行研究,发现脑卒中组患广泛性焦虑症的可能性显著高于正常人群(27%对8%)、恐怖症(24%对8%)和强迫症(9%对2%)。国内研究报告显示,卒中后焦虑发生率为19.3%—30.8%^[13-14]。国内外流行病学研究结果差异归因于使用不同的评估与诊断标准,且脑卒中后时间跨度大,研究范围涉及医院、康复机

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.03.021

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(31671136)

1 中国科学院心理研究所,北京,100101; 2 中国科学院大学心理学系; 3 通讯作者

第一作者简介:吕敏,女,硕士研究生,副主任医师; 收稿日期:2019-03-27

构和社区,大部分研究样本量较小,研究对象针对的年龄群体不同,另外中西方文化差异,均可能导致PSA发病率差异较大。而仅有少部分研究对PSA亚型进行探讨,两项相关研究评估时间分别为卒中后3个月^[11]、卒中后20个月^[12],且后者仅对70岁以上脑卒中人群纳入研究,诊断系统分别是DSM-3、DSM-4,卒中后广泛性焦虑、恐怖症发生率存在明显差异,仍支持该两种亚型是PSA两种主要亚型。综合国内外研究,PSA总患病率波动在18%—36.7%。

2 发病机制

2.1 人口学因素

多项研究显示PSA的一个显著的预测因素是年龄,较高水平的焦虑与较低年龄有关^[15-16]。这可能与年轻的卒中患者承担更大的家庭和社会责任有关。Petrova等^[8]发现与脑卒中后抑郁相比,脑卒中后焦虑有不同的危险因素和发病因素,广泛性焦虑与低龄有关,恐怖症与女性性别和遗传倾向有关。

2.2 生物学因素

原发性焦虑障碍的病理生理机制复杂,至今尚无定论。PSA神经生物学机制仍缺乏明确的认识,该领域相关证据大部分来源于PSD的研究,针对PSA的研究相对有限。

2.2.1 神经结构:前额叶、颞叶和边缘系统被认为是焦虑情绪加工的主要脑区,其中杏仁核是与恐惧性条件反射高度相关的,而眶额叶皮质可能参与了愤怒的情绪加工。神经影像学研究显示,不同类型的精神心理障碍可能与不同的脑区受损有相关性。但PSA与脑卒中病灶的关系仍存在争议。Tang等^[17]对693例卒中患者采用MRI确定脑梗死的部位和范围,发现卒中后焦虑与右侧额叶急性梗死病灶相关。而Stojanović等^[18]对118例脑卒中患者在CT上对病灶进行定位,发现在优势半球额叶病变的患者中,焦虑更为常见。Vicentini等^[19]对34例亚急性期缺血性脑卒中患者使用3T扫描仪进行静息状态功能磁共振成像采集,与对照组相比,卒中后抑郁和/或焦虑患者的左顶叶下回和左基底核默认网络(default mode network, DMN)功能连接增强,抑郁症状与左侧顶叶下回功能连接性增强相关,而焦虑症状与小脑、脑干和右侧额叶中回功能连接性增强相关,此项研究为PSD和PSA的潜在发病机制提供了新的见解。

2.2.2 神经递质:神经递质水平异常是导致神经精神症状较受肯定的生物学因素,同时得到临床药物治疗的支持。临床上常使用药物如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs),改善患者的焦虑症状,以此推测神经递质在焦虑发生过程中可能存在异常。单胺类神经递质如5-羟色

胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT),去甲肾上腺素(norepinephrine, NE),多巴胺(dopamine, DA)参与各种精神行为的调节,尤其与情感活动关系密切。肽类神经递质如神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)是广泛分布于中枢神经系统的一种神经肽,参与多种生理调节和稳态维持,如进食、体重、血压、睡眠、认知和情绪等^[20]。NPY的大多数受体在皮质、海马和杏仁核中表达,杏仁核是与情绪调节和应激反应相关的大脑区域^[21]。脑卒中病变可能破坏传导通路,改变代谢水平,导致焦虑障碍各系统症状的发生。

2.2.3 神经内分泌:下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)是神经内分泌系统的重要组成部分,参与控制机体应激反应,神经冲动调节血液中皮质醇含量,调节机体的紧张程度。该轴功能与年龄相关的改变可能增加对HPA功能失调的易感性,这是压力恢复的神经生物学因素,因此可能是情绪和焦虑障碍的一个中介^[22]。参与情绪加工的脑区与HPA轴在神经结构上的联系,使其调节与反馈作用得以实现,卒中病灶累及相关脑区,可能改变调节反馈作用,同时发生情绪问题,但具体关系尚待探讨。

2.2.4 遗传与基因:来自家庭和双胞胎研究表明,遗传因素在焦虑障碍的发病机制中起着重要作用^[23]。而基因变异对加快60岁以后人群的焦虑症状的发展速度有一定的影响,提示焦虑障碍在老年人群中的发病率较高^[24]。脑卒中是老年人群的主要致残性疾病,且存在遗传易感性,遗传因素在PSA的发生与发展过程中的作用值得进一步研究。

2.2.5 其他:有学者对脑卒中急性期的患者进行研究,发现氧化应激反应的变化可能参与了PSA病理生理学机制,入院时血清抗氧化酶和丙二醛是脑卒中后1个月焦虑发生的独立预测因子,且血清丙二醛水平越高,PSA风险越高^[25]。Wu等^[26]招募了226例首次急性缺血性卒中患者并随访1个月,结果发现PSA与血清维生素D水平有显著相关性,低水平的血清维生素D与脑卒中后焦虑的发生有关。

2.3 心理因素

卒中后患者普遍遗留不同程度的神经功能障碍,机体功能减退,社会活动减少,参与能力受限,增加脑卒中人群的失落和无助感。另外,脑卒中急性发病时患者毫无准备而惊恐不安,产生焦虑。Kootker等^[27]对311例卒中患者用医院焦虑抑郁量表进行评估,通过多因素Logistic分析发现,神经质和早期焦虑可独立解释卒中后1年焦虑症状的变化,与Solga-jová等^[15]研究结果相似,提示人格特征如神经质、低亲和力是卒中后焦虑的预测因子。Menlove等^[28]对8130例患者的基于人群的3项研究,1199例患者的基于医院的8项研究,1103例患者基于康复的7项研究数据进行了评估,发现卒中前抑郁、早期焦虑、卒中后失忆症或认知障碍是卒中后焦虑的主要预测因素。

2.4 社会因素

家庭、社会支持和家庭经济状况在卒中后焦虑的发生发展中起着重要的作用。PSA的社会性预测因子包括日常生活活动能力受损、社会功能受损、无法工作、单身、独居或家庭外无社会联系^[29-30]。调查显示导致卒中后焦虑的原因与婚姻状态(未婚、丧偶、离异)有关^[14]。Broomfield等^[31]对3831例社区卒中幸存者进行研究,观察到焦虑的发病率在更多社会剥夺的卒中患者中显著增加。家庭稳定的经济基础及人均较高收入水平均为支持因素,提示良好的经济状况增加患者的安全感从而减少焦虑。

3 评估与诊断

3.1 评估

临床上用于卒中患者的焦虑症状筛查与评估依照正常人群焦虑症状评估量表进行。评估普遍焦虑水平的量表,如焦虑自评量表、贝克焦虑量表、汉密尔顿焦虑量表、状态-特质焦虑问卷、医院焦虑抑郁量表等。评估特定焦虑症状的量表,如Liebowitz社交焦虑量表、Marks Sheehan恐怖量表、惊恐相关量表等。在国内外文献中,汉密尔顿焦虑量表^[18,26]、医院焦虑抑郁量表^[15,31]更多的用于卒中后焦虑症状严重程度的评估。汉密尔顿焦虑量表是临床评估焦虑情绪最常用量表之一,属于他评量表,对于伴有肢体运动障碍的卒中患者,医生通过与患者的言语交流和其临床表现可对其焦虑症状进行评分,以评估其严重程度。而医院焦虑抑郁量表是测量伴有躯体疾病患者的焦虑、抑郁情绪的常用工具,为自评量表,该量表在快速筛查方面具有一定优势。两种量表在卒中焦虑障碍患者中应用的效度和信度尚待进一步探讨和研究。

3.2 诊断

在PSA的相关研究中,国内外文献多参照《国际疾病分类》(International Classification of Disease, Tenth Edition, ICD-10)、美国《精神障碍诊断与统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of mental-disorder, third/forth/fifth edition, DSM-3/4/5)进行诊断。世界卫生组织已对《国际疾病及相关健康问题分类》进行了第十一次修订(ICD-11), ICD-11提议在“焦虑和恐惧相关疾病”新的分组中,包括以焦虑或恐惧为主要临床特征的所有疾病,引入分离焦虑障碍、选择性缄默,不再包括强迫性障碍、应激相关障碍及躯体形式障碍^[32]。ICD-11已于2019年5月25日在日内瓦举行的第72届世界卫生大会上一致通过,将于2022年1月1日生效,在此之前,世界卫生组织成员国将继续使用ICD-10报告数据^[33]。在2013年出版的DSM-5中,关于焦虑障碍的诊断有了新的表述,焦虑障碍的章节不再包括强迫症,它被放在“强迫及相关障碍”的新章节中,同时也不包括创伤后应激障碍和急性

应激障碍,它们出现在“创伤及应激相关障碍”的新章节中^[34]。目前,PSA的诊断尚无统一标准。根据国内外文献,多参照焦虑障碍或器质性焦虑障碍的诊断标准。在ICD-10诊断系统中,PSA符合“器质性焦虑障碍(F06.4)”诊断标准,特点是广泛性焦虑症(F41.1)、惊恐症(F41.0)的主要描述性特征或两者的结合,由某种可引起大脑功能紊乱的器质性障碍所致,不含焦虑症、非器质性或未特定。DSM-5诊断系统中,PSA可归属于“由于其他躯体疾病所致的焦虑障碍(F06.4)”,诊断依据包括:①惊恐发作或焦虑为主要的临床表现;②来自病史、躯体检查或实验室检验的证据显示,该障碍是其他躯体疾病的直接的病理生理性结果;③这种障碍不能用其他精神障碍来更好地解释;④这种障碍并非仅仅出现于谵妄时;⑤这种障碍引起有临床意义的痛苦,或导致社交、职业或其他重要功能方面的损害。《中国疾病分类和诊断标准》(Chinese Classification of Mental Disorders, Third version, CCMD-3)诊断系统中,PSA符合“器质性焦虑障碍(F06.4)”诊断标准:①符合器质性精神障碍诊断标准,器质性精神障碍是一组由脑部疾病或躯体疾病导致的精神障碍,脑部疾病包括脑血管病(脑卒中);②符合焦虑症的症状标准,焦虑症是一种以焦虑为主的神经症,主要分为广泛性焦虑障碍(F41.1)和惊恐障碍(F41.0)两种;③排除焦虑症。

4 干预与治疗

4.1 药物治疗

药物治疗目前仍是临床的主要治疗手段。常用的抗焦虑药物有:苯二氮卓类药物,如阿普唑仑,考虑大部分卒中患者年龄增大,可能对运动及认知功能的影响,限制了此类药物的使用,但其经济、起效快,可酌情考虑作为早期治疗的短期辅助治疗药物。三环类药物,如阿米替林,因其抗胆碱能、心血管不良反应等副作用及药物相互作用的限制,不推荐PSA患者首选。丁螺环酮和坦度螺酮作为治疗焦虑障碍的临床常用药物,不易引起运动障碍,对认知功能影响小,无戒断反应等优势受到临床医生关注,但起效相对较慢,目前针对PSA治疗的临床证据仍较少。一些新型抗抑郁药物在临床上被推荐治疗PSA,也显示出部分治疗作用,如SSRIs类药物,主要包括帕罗西汀、西酞普兰、艾司西酞普兰、舍曲林、氟西汀、氟伏沙明,其中帕罗西汀是临床治疗焦虑障碍应用最广的药物;SNRIs类药物,代表药物主要有文拉法辛和度洛西汀。在一项系统性综述中,其中两项药物试验涉及175例焦虑、抑郁共病的卒中患者,均使用汉密尔顿焦虑量表来评估焦虑,发现帕罗西汀和丁螺环酮可明显降低患者的焦虑评分,但没有数据支持该药物可用于减少单纯的卒中后焦虑患者的焦虑症状,因此没有足够的证据来指导卒中后焦虑症的药物治疗。研究还发现50%接受帕罗西汀治疗的受

试者经历了包括恶心、呕吐或头晕在内的不良事件,而接受丁螺环酮治疗的受试者只有14%经历了恶心或心悸^[35]。Mead等^[36]对SSRIs治疗卒中后焦虑的对照试验进行荟萃分析,其中52项试验包括4059例患者为研究提供数据,显示SSRIs可能对卒中后焦虑、抑郁症状有效,甚至改善了卒中后的神经功能和生活依赖性,但大部分证据质量较差。Leong等^[37]研究发现,与SSRIs相比,使用SNRIs可能会增加非致命性卒中的风险。

4.2 物理治疗

4.2.1 神经调控技术:近年来,基于脑神经环路受损与重塑机制的神经调控技术,与现代康复技术相整合,在神经系统疾病导致的各种功能障碍的治疗过程中显示出很好的治疗作用,而倍受关注。其中重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS),因具有无创无痛、操作简单、安全性好等优点,已被广泛应用于神经精神疾病的治疗和研究中。基于临床大量的循证医学证据,相关临床治疗指南已推荐rTMS和tDCS作为抑郁症的有效治疗方法,推荐级别分别为A级和B级^[38-39]。虽然神经调控技术用于焦虑障碍的研究还不是很多,但在研究中已显示出一定的治疗效果。Vicario等^[40]系统回顾了rTMS和tDCS在治疗焦虑障碍领域的27项研究报告,分别对特殊恐怖、社交恐怖、惊恐障碍、广泛性焦虑障碍的治疗进行回顾和分析,多项研究提示焦虑症状的改善与刺激前额叶有关,支持了背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)为刺激靶点的合理性,为进一步探讨背外侧前额叶、腹内侧前额叶、前扣带回、杏仁核在焦虑情绪加工和处理的神经网络机制理论模型奠定了一定的基础。国外多项研究采用rTMS对广泛性焦虑障碍进行治疗效果的研究,以右侧DLPFC为治疗靶点,给予低频(1Hz)rTMS,每周5次,为期5—6周,总治疗次数从25—30次不等,结果显示患者焦虑症状改善,或症状量表评分降低^[41-43]。其中,Assaf等^[43]应用该治疗方法,证实了前扣带回的连接功能正常化与焦虑症状的改善相关。Movahed等^[44]在最近的一项研究中,对18例受广泛性焦虑障碍影响的患者,进行连续15次的tDCS治疗,阴极位于右侧DLPFC,阳极位于对侧三角肌头外,刺激强度为2.0mA,结果表明,与对照组相比,tDCS组焦虑指数有显著改善。陶希等^[45]对33例脑梗死急性期伴有焦虑抑郁症状的患者在常规药物及康复治疗基础上联合低频rTMS,磁刺激患者左前额叶背外侧区,刺激频率1Hz,每日1次,每次约28min,每周5次,疗程8周,与对照组相比,脑梗死急性期使用低频r-TMS治疗能改善患者的焦虑抑郁状态,尤其是精神性焦虑。孙素娟等^[46]对35例PSA患者在给予口服氟哌啶酮美利曲辛、盐酸舍曲林基础上联合高频rTMS治疗,刺激患者左额叶前部背外侧,刺激频率

10Hz,单次治疗时间20min,每日1次,每周5天,疗程4周,与对照组相比,高频rTMS治疗显著改善了脑梗死患者的焦虑程度。总的来说,多项研究支持rTMS和tDCS是治疗焦虑障碍的一种有前景的治疗方法。目前国内外仍缺乏rTMS或tDCS有效治疗PSA的临床研究证据,该领域未来的研究工作需探讨复制这种治疗模式的可行性及有效性,明确刺激靶点,指导理想的刺激量及疗程,为治疗PSA提供有效的干预手段。在治疗中,对于刺激靶点局部有金属植入的患者,应考虑其潜在的副作用而谨慎使用。对于rTMS可能导致的癫痫发作和对认知产生的不利影响,还需要进行大规模系统的研究加以论证^[47]。

4.2.2 运动疗法:运动疗法是康复治疗的核心手段,主要用于脑卒中后运动功能的恢复。运动疗法因无创性和安全性支持其在PSA患者治疗中的可行性。Aidar等^[48]研究发现,经过12周的力量训练,可以改善脑卒中患者在发病一年后的特质焦虑和状态焦虑。近期,Aidar再次通过对36例受试者的随机干预试验,旨在评估水上运动计划对缺血性卒中后抑郁和焦虑患者的影响,研究证实水上运动有助于改善缺血性卒中患者的抑郁和焦虑水平^[49]。此外还有学者发现,尽管有证据支持参加运动和瑜伽对精神健康的益处,但不清楚这种益处是否会扩展到卒中后偏瘫的人群。研究发现,瑜伽可以作为一种可行的、安全的、可接受的卒中后康复的干预措施,以解决卒中相关活动受限者的心理健康和生存质量问题^[50-51],该领域还需要更大规模更严格的调查研究支持。需要注意的是,运动疗法对患者认知及体能要求高,且治疗费用相对昂贵。

4.3 心理干预

关于PSA的心理干预研究相关报道还非常有限。放松训练、认知行为疗法(cognitive-behavioral therapy, CBT)被证实有效。相比较其他治疗手段,心理干预更加安全,但对患者认知功能要求较高。Golding等^[52]对社区生活的21例脑卒中焦虑样本进行的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)表明,以自助CD形式进行的放松训练可减轻焦虑症状,似乎是一种可行而且可接受的干预。Kneebone等^[53]通过对2例卒中后焦虑患者用改进的CBT改善其焦虑症状,结果显示该方法具有潜在的作用。Chun等^[54]正在测试一个支持网络的RCT研究的可行性,以比较基于个体化远程医学CBT的干预和基于网络的自我指导放松计划,通过简化网络支持试验程序和使用智能手表来获得卒中患者的客观数据,为将来远程进行大型有效的RCT研究提供帮助。此外,研究者从认知神经科学层面入手,焦虑伴随有注意控制缺损、工作记忆能力下降,开始关注工作记忆训练对焦虑症状缓解的效益,工作记忆训练可能与传统的认知行为干预有着类似的疗效,分析工作记忆作为一种临床干预手段的必要成分,

拓展可行的认知训练模式,实现对特殊焦虑人群的干预手段的个体化^[55]。

5 问题与展望

5.1 精选实验对象改进实验方法

焦虑障碍通过不同的诊断系统内的诊断标准来诊断,但PSA尚缺乏统一的评估与诊断标准。首先涉及研究对象,关于PSA几个概念,用中文词汇可描述为脑卒中后焦虑、脑卒中后焦虑症状、脑卒中后焦虑情绪、脑卒中后焦虑障碍、脑卒中后焦虑症等,症状评估与临床诊断概念混淆,研究对象的界定不一致,导致研究结果差异较大,降低了流行病学调查研究的真实性和可靠性。目前针对PSA亚型的研究较少,相关研究均以焦虑障碍所属亚型展开分析与讨论,结果显示广泛性焦虑、恐怖症为主要的PSA亚型。而参照器质性焦虑障碍诊断标准,广泛性焦虑障碍和惊恐障碍为其主要亚型,PSA是否归属于“由于其他躯体疾病所致的焦虑障碍(F06.4)”或“器质性焦虑障碍(F06.4)”,对其亚型的界定等问题仍有待商榷。其次涉及研究方法,评定及干预时间、地点不同,评估量表多样,诊断系统不统一,RCTs研究设计缺乏,试验的可重复性差,研究结果质量不高。第三涉及共病,脑卒中与精神障碍疾病的特殊组合,使焦虑障碍在发生、发展和预后方面,变得更加复杂。此外,由于失语、认知障碍影响患者的注意、记忆、思维和言语表达能力,使脑卒中患者的在情绪的描述和识别方面出现问题,增加了研究的难度。期待防治指南和专家共识规范脑卒中后焦虑的诊治原则,明确概念,理清思路,提高临床医生及研究者对疾病的认识和鉴别能力,设计高质量的试验研究,以期获得可靠的循证医学证据指导临床诊疗工作。

5.2 发病机制的进一步探讨

焦虑障碍发病机制复杂,PSA同样可能是生理、心理、社会等综合因素的结果。针对PSA病理生理学机制的研究欠缺,鲜有有效证据。推测脑卒中是PSA主要的生物学因素,卒中病灶直接使神经结构发生改变,其神经网络、神经递质、神经激素、神经免疫等也随之改变,导致神经精神功能异常。DMN破坏可能比损伤部位更能解释PSA,采用功能磁共振成像来评估神经功能的连接性探讨其发病机制值得进一步设计和研究。未来的研究应探索和提供更深入了解PSA生物学因素的途径,以指导最佳的防治策略。此外,相比较焦虑障碍,PSA发病机制的社会因素可能更值得关注,脑卒中作为突发生活负性事件,除了对脑卒中幸存者产生高强度的威胁性信息,躯体功能障碍导致生活自理能力降低或丧失,社会参与度明显下降,高额的康复医疗成本和劳动能力减退,随之而来人力财力负担的增加,特别对于年轻的脑卒中患者在其心理和躯体上都将会是巨大的挑战。结合脑

卒中康复评估与治疗技术,尝试全程探讨脑卒中患者身心变化及相互关系,为进一步认识和明确PSA发病机制提供更加丰富的临床证据。

5.3 多种干预模式的结合

关于PSA的干预与治疗,迄今为止仍缺乏足够的证据指导临床工作,且非药物治疗效果目前还存在争议。考虑到各类药物的副作用,非药物干预期待在未来发挥优势,确保安全性,提高依从性,验证有效性,全面改善卒中预后。物理治疗作为康复治疗技术的核心治疗手段,在脑卒中患者心身全面康复过程中承担重要角色。神经调控技术有望在拓展神经精神疾病诊治领域发挥其优势作用,结合神经网络信息加工模式,创建新的理论模型,探讨脑卒中后焦虑的发病机制,为寻求有效的干预手段提供理论和实践支持。CBT已证实焦虑人群中的肯定作用,卒中后焦虑人群是否有效?就此问题已有研究者设计RCT进行研究,结合互联网优势资源,期待获取更加客观全面的数据,为PSA心理治疗提供高质量的医学证据。国内也有学者已经开展关于移动互联网基础的认知偏向矫正(cognitive bias modification, CBM)训练作用于焦虑的效果的研究,从干预情绪加工的注意、解释、工作记忆环节入手,研究和探索有效、可行、安全的治疗策略。

目前,脑卒中后焦虑障碍受到的关注比较少,国内外临床研究缺乏,循证医学证据不足。关注卒中后焦虑障碍的调查研究,提高医务人员对其认识,制定明确的评估与诊断标准,探索安全、有效的干预措施,提高康复治疗效率和质量,全面改善卒中患者心身预后。

参考文献

- [1] Katan M, Luft A. Global burden of stroke[J]. Semin Neurol, 2018, 38(2): 208—211.
- [2] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等. 《中国脑卒中防治报告2017》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 11: 611—617.
- [3] Hackett ML, Köhler S, O'Brien JT, et al. Neuropsychiatric outcomes of stroke[J]. Lancet Neuro, 2014, 13(5): 525—534.
- [4] Ferro JM, Caeiro L, Figueira ML. Neuropsychiatric sequelae of stroke[J]. Nat Rev Neurol, 2016, 12(5): 269—280.
- [5] Kim JS. Post-stroke mood and emotional disturbances: pharmacological therapy based on mechanisms[J]. J Stroke, 2016, 18(3): 244—255.
- [6] Chun HY, Whiteley WN, Carson A, et al. Anxiety after stroke: time for an intervention[J]. Int J Stroke, 2015, 10(5): 655—656.
- [7] Rafsten L, Danielsson A, Sunnerhagen KS. Anxiety after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. J Rehabil Med, 2018, 50(9): 769—778.
- [8] Petrova EA, Savina MA, Kontsevoi VA, et al. Clinical

- characteristics of post-stroke anxiety disorders[J].Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova,2012,112(9):12—16.
- [9] Burton CAC, Murray J, Holmes J, et al. Frequency of anxiety after stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Int J Stroke, 2013, 8(7): 545—559.
- [10] Maaijwee NA, Tendolkar I, Rutten-Jacobs LC, et al. Long-term depressive symptoms and anxiety after transient ischaemic attack or ischaemic stroke in young adults[J].Eur J Neurol,2016, 23(8): 1262—1268.
- [11] Chun HY, Whiteley WN, Dennis MS, et al. Anxiety after stroke: the importance of subtyping[J].Stroke, 2018, 49(3):556—564.
- [12] Cumming TB, Blomstrand C, Skoog I, et al. The high prevalence of anxiety disorders after stroke[J].Am J Geriatr Psychiatry,2016,24(2):154—160.
- [13] 刘萍萍,龙继发,柳华,等.首次脑梗死后焦虑障碍的危险因素分析[J].西部医学,2016,28(2):241—244.
- [14] 杨欢,王丽,王小平,等.脑卒中后急性抑郁及焦虑发生率及相关因素调查[J].中华全科医学,2015,13(4):624—626.
- [15] Solgajová A, Sollár T, Vörösová G, et al. Personality as significant predictor of post-stroke anxiety[J].Neuro Endocrinol Lett,2017,38(4):290—294.
- [16] Al-Busaidi IS, Alamri Y. Poststroke anxiety and depression: findings from saudi arabia[J].J Stroke Cerebrovasc Dis,2016,25(7):1653—1654.
- [17] Tang WK, Chen Y, Lu J, et al. Frontal infarcts and anxiety in stroke[J].Stroke,2012,43(5):1426—1428.
- [18] Stojanović Z, Stojanović SV. Emotional reactions in patients after frontal lobe stroke[J].Vojnosanit Pregl, 2015, 72(9):770—778.
- [19] Vicentini JE, Weiler M, Almeida SRM, et al. Depression and anxiety symptoms are associated to disruption of default mode network in subacute ischemic stroke[J].Brain Imaging Behav, 2017, 11(6): 1571—1580.
- [20] Gehlert DR. Introduction to the reviews on neuropeptide Y [J]. Neuropeptides,2004, 38(4):135—140.
- [21] Morales-Medina JC, Dumont Y, Quirion R. A possible role of neuropeptide Y in depression and stress[J]. Brain Res, 2010,1314:194—205.
- [22] Hellwig S, Domschke K. Anxiety in late life: an update on pathomechanisms[J]. Gerontology, 2019,18:1—9.
- [23] Gottschalk MG, Domschke K. Novel developments in genetic and epigenetic mechanisms of anxiety[J]. Curr Opin Psychiatry, 2016,29(1):32—38.
- [24] Lee LO, Gatz M, Pedersen NL, et al. Anxiety trajectories in the second half of life: genetic and environmental contributions over age[J]. Psychol Aging,2016,31(1):101—113.
- [25] Liu Z, Cai Y, Zhang X, et al. High serum levels of malondialdehyde and antioxidant enzymes are associated with post-stroke anxiety[J].Neurol Sci, 2018, 39(6): 999—1007.
- [26] Wu C, Ren W, Cheng J, et al. Association between serum levels of vitamin D and the risk of post-stroke anxiety [J]. Medicine (Baltimore), 2016,95(18):e3566.
- [27] Kootker JA, van Mierlo ML, Hendriks JC, et al. Risk factors for symptoms of depression and anxiety one year post-stroke: a longitudinal study[J].Arch Phys Med Rehabil, 2016,97(6):919—928.
- [28] Menlove L, Crayton E, Kneebone I, et al. Predictors of anxiety after stroke: a systematic review of observational studies[J].J Stroke Cerebrovasc Dis,2015,24(6):1107—1117.
- [29] Ayerbe L, Ayis SA, Crichton S, et al. Natural history, predictors and associated outcomes of anxiety up to 10 years after stroke: the south London stroke register[J].Age Ageing,2014,43(4):542—547.
- [30] Morrison V, Pollard B, Johnston M, et al. Anxiety and depression 3 years following stroke: demographic, clinical, and psychological predictors[J]. J Psychosom Res, 2005, 59(4):209—213.
- [31] Broomfield NM, Scoular A, Welsh P, et al. Poststroke anxiety is prevalent at the population level, especially among socially deprived and younger age community stroke survivors[J].Int J Stroke,2015,10(6):897—902.
- [32] Kogan CS, Stein DJ, Maj M, et al. The classification of anxiety and fear-related disorders in the ICD-11[J].Depress Anxiety, 2016, 33(12): 1141—1154.
- [33] Pocai B. The ICD-11 has been adopted by the World Health Assembly[J]. World Psychiatry,2019,18(3):371—372.
- [34] Kupfer DJ. Anxiety and DSM-5[J].Dialogues Clin Neurosci, 2015,17(3):245—246.
- [35] Knapp P, Campbell Burton CA, Holmes J, et al. Interventions for treating anxiety after stroke[J].Cochrane Database Syst Rev,2017,5:CD008860.
- [36] Mead GE, Hsieh CF, Lee R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery[J].Cochrane Database Syst Rev,2012,11:CD009286.
- [37] Leong C, Alessi-Severini S, Enns MW, et al. Cerebrovascular, cardiovascular, and mortality events in new users of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a propensity score-matched population-based study[J].J Clin Psychopharmacol, 2017, 37(3):332—340.
- [38] Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-

- based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. Clin Neurophysiol, 2014,125(11):2150—2206.
- [39] Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS)[J]. Clin Neurophysiol, 2017, 128(1):56—92.
- [40] Vicario CM, Salehinejad MA, Felmingham K, et al. A systematic review on the therapeutic effectiveness of non-invasive brain stimulation for the treatment of anxiety disorders[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2019, 96:219—231.
- [41] White D, Tavakoli S. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of major depressive disorder with comorbid generalized anxiety disorder[J]. Annals Clin Psychiatry, 2015, 27:192—196.
- [42] Diefenbach GJ, Bragdon LB, Zertuche L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: a pilot randomised, double-blind, sham-controlled trial[J]. Br J Psychiatry, 2016, 209:222—228.
- [43] Assaf M, Rabany L, Zertuche L, et al. Neural functional architecture and modulation during decision making under uncertainty in individuals with generalized anxiety disorder [J]. Brain Behav, 2018, 8:e01015.
- [44] Movahed FS, Goradel JA, Pouresmali A, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation on worry, anxiety, and depression in generalized anxiety disorder: a randomized, single-blind pharmacotherapy and sham-controlled clinical trial[J]. Iran J Psych Behav Sci, 2018, 12: e11071.
- [45] 陶希, 刘佳, 邓景贵, 等. 低频重复经颅磁刺激对急性期脑梗死患者焦虑抑郁状态的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(5): 426—430.
- [46] 孙素娟, 张若曦, 赵景茹, 等. 高频重复经颅磁刺激对脑梗死后焦虑及神经功能康复的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(3): 421—424.
- [47] Wassermann EM. Side effects of repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. Depress Anxiety, 2000, 12(3): 124—129.
- [48] Aidar FJ, de Oliveira RJ, Silva AJ, et al. The influence of resistance exercise training on the levels of anxiety in ischemic stroke[J]. Stroke Res Treat, 2012, 2012:298375.
- [49] Aidar FJ, Jacó de OR, Gama de MD, et al. A randomized trial of the effects of an aquatic exercise program on depression, anxiety levels, and functional capacity of people who suffered an ischemic stroke[J]. J Sports Med Phys Fitness, 2018, 58(7—8):1171—1177.
- [50] Chan W, Immink MA, Hillier S. Yoga and exercise for symptoms of depression and anxiety in people with post-stroke disability: a randomized, controlled pilot trial[J]. Altern Ther Health Med, 2012, 18(3):34—43.
- [51] Immink MA, Hillier S, Petkov J. Randomized controlled trial of yoga for chronic poststroke hemiparesis: motor function, mental health, and quality of life outcomes[J]. Top Stroke Rehabil, 2014, 21(3):256—271.
- [52] Golding K, Kneebone I, Fife-Schaw C. Self-help relaxation for post-stroke anxiety: a randomised, controlled pilot study [J]. Clin Rehabil, 2016, 30(2):174—180.
- [53] Kneebone II, Jeffries FW. Treating anxiety after stroke using cognitive-behaviour therapy: two cases[J]. Neuropsychol Rehabil, 2013, 23(6):798—810.
- [54] Chun HY, Carson AJ, Dennis MS, et al. Treating anxiety after stroke (TASK): the feasibility phase of a novel web-enabled randomised controlled trial[J]. Pilot Feasibility Stud, 2018, 4:139.
- [55] 潘东旻, 李雪冰. 工作记忆训练在精神疾病中的应用[J]. 心理科学进展, 2017, 25(9):1527—1543.