

文章编号:1003-2754(2022)01-0059-05 doi:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2022.0013

个体化预测老年急性缺血性脑卒中后发生抑郁的风险列线图模型的建立

柳文科, 许超, 张书艳

摘要: 目的 探究老年患者急性缺血性脑卒中并发抑郁的主要影响因素,并建立个体化预测其发生抑郁的风险列线图模型。**方法** 将本院于2018年3月至2021年3月期间收治的患有急性缺血性330例老年患者作为模型组患者,而将2018年6月至2020年12月期间治的120例抑郁症患者作为验证组,整理两组患者的临床资料。采用单因素和Logistic多因素回归构建模型,探讨AIS患者并发抑郁的各影响因素。并应用R软件对构建的个体化预测风险列线图模型给予验证。**结果** 两组患者在年龄、糖尿病、高血压、慢性肾脏疾病、血肌酐、eGFR、BNP、hs-CRP和心功能IV级这些方面具有显著性差异($P < 0.05$),判定其与AIS患者并发抑郁相关。通过R软件建立用于AIS患者并发抑郁风险预测的列线图模型。根据列线图得分,心功能IV级为40.30分,伴有糖尿病得分为24.00分,且随年龄的增长以及eGFR下降和hs-CRP升高,列线图模型的相应得分上升,并发抑郁的风险也随之升高。对列线图模型的实用性和可行性进行验证(内部和外部),模型的C-index值在模型组个验证组中分别是0.857和0.823;采用ROC曲线对这一模型在模型组和验证组患者并发抑郁的预测风险效率进行分析时,模型组的AUC是0.841,而验证组的AUC则是0.817。**结论** 本研究表明患者的年龄、伴有糖尿病、心功能IV级、eGFR和hs-CRP这5项是并发抑郁的独立影响因子,基于此构建的个体化预测列线图模型,具有较好的分辨率和准确度,可在其他临床疾病预测中广泛应用。

关键词: 个体化预测; 急性缺血性脑卒中; 抑郁; 风险列线图; 老年患者

中图分类号:R743 文献标识码:A

Development of an individualized model to predict the risk of depression after acute ischemic stroke in the elderly

LIU Wenke, XU Chao, ZHANG Shuyan. (Department of Neurology, the 990 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Xinyang 464000, China)

Abstract: **Objective** To explore the main influencing factors of acute ischemic stroke complicated with depression in elderly patients, and to establish an individualized prediction of depression risk histogram model. **Methods** A total of 330 elderly patients with acute ischemic disease admitted to our hospital from March 2018 to March 2021 were selected as the model group, and 120 patients with depression treated from June 2018 to December 2020 were selected as the validation group. Clinical data of the two groups were collated. Univariate and Logistic multivariate regression models were used to explore the influencing factors of depression in AIS patients. And R software is used to verify the individualized prediction risk histogram model. **Results** There were significant differences in age, diabetes mellitus, hypertension, chronic kidney disease, serum creatinine, EGFR, BNP, hs-CRP and cardiac function IV grade between the two groups ($P < 0.05$), and was determined to be related to depression in AIS patients. R software was used to establish a histogram model for predicting the risk of depression in AIS patients. According to the histogram score, the score of cardiac function IV was 40.30 points, and the score of associated diabetes was 24.00 points. With the increase of age, the decrease of EGFR and the increase of hs-CRP, the corresponding score of the histogram model increased, and the risk of complicated depression also increased. The practicability and feasibility of the model were verified (internal and external). The C-index value of the model was 0.857 and 0.823 in the model group and the validation group, respectively. When ROC curve was used to analyze the predictive risk efficiency of this model for patients with depression in the model group and the validation group, the AUC of the model group was 0.841, while the AUC of the validation group was 0.817. **Conclusion** This study showed that the patient's age, diabetes mellitus, cardiac function grade IV, EGFR and hs-CRP were independent influencing factors for depression. The individualized predictive histogram model based on this model has good resolution and accuracy, and can be widely used in the prediction of other clinical diseases.

Key words: Individualized prediction; Acute ischemic stroke; Depression; Risk profile; Elderly patients

目前世界范围内致死性疾病中,脑卒中排名第二,这类疾病在我国的致死率高达151/10万人次。急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke,AIS)又称为急性脑梗死或脑血管意外,其发病机制是由于患者的脑供血动脉短时间内突发狭窄、阻塞而引发脑供血不足,继而使脑组织发生损伤^[1,2]。AIS在所有卒中类型中占比最高(80%),并且具有较高的复发率、致死率和致残率,是成年人群中导致严重残疾的

重要病因^[3]。随着人民生活节奏的加速,人口老龄化加重,AIS的发病率逐年升高,患者发病后预后不

收稿日期:2021-09-30;修订日期:2021-12-06

作者单位:(中国人民解放军联勤保障部队第九九〇医院神经内科,河南 信阳 464000)

通讯作者:柳文科,E-mail:liuwenke555666@163.com

佳往往是最主要的问题^[4]。所以明确对患者预后有影响的因素,特别是在早期判别其不良预后的风险几率,对其临床预后的改善具有关键作用^[5~7]。除疾病引发的消化系统、呼吸系统和心功能的不良反应外,患者躯体残疾引起的抑郁是 AIS 患者的另一严重并发症。由于抑郁起病隐匿、进展缓慢,通常在患者发病后数月内发生,患者及家属极易忽视^[8]。超过 50% 的患者存在不同程度的抑郁症状,如不控制还会引发痴呆及其他神经功能障碍,给家庭和社会带来沉重的负担。目前对于 AIS 及并发抑郁症尚无有效治疗方法,所以预防成为首选方案^[9,10]。本次研究回顾性分析了本院 AIS 患者发病入院时的临床资料,分析影响 AIS 患者发生抑郁的危险性因素,并定量评估,将数据采用多因素 Logistic 二元回归分析筛选对 AIS 患者发生抑郁的独立危险因素。并建立独立危险因素列线图预测模型,列线图模型可整合相关的影响因素,具有预测个体化临床事件风险发生的能力,可用于 AIS 患者短期预后的预测及个性化评分。对早期确认 AIS 患者中不良预后的高风险者并尽早进行针对性干预和防治以降低抑郁的发生率、改善临床预后、提高患者的生存质量具有重要的实践意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本次研究将本院于 2018 年 3 月至 2021 年 3 月期间收治的患有急性缺血性脑卒中 330 例老年患者作为建模组患者,而将 2018 年 6 月至 2020 年 12 月期间收治的 120 例抑郁症患者作为验证组,收集临床资料。所有患者均经本院医学伦理委员会的批准且均自愿签署本院伦理委员会制定的知情同意书。

纳入标准为本次研究所有 AIS 患者的诊断均采用中华医学会编制的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[11] 进行,且均大于 60 岁、并经头部 CT 和(或)MRI 确诊。而排除标准如下:患者从发病到入院的时间超过 2 w;年龄超过 90 岁者^[12];认知障碍严重或由于失语而无法正常沟通者;合并患有严重心、肺、肝功能障碍、患有严重脑瘤或恶性肿瘤者;头部 CT 显示为出血性脑卒中或混合型脑卒中;患者临床资料不完整;此外静脉注射组织纤溶酶原激活剂的患者排除^[13]。

1.2 方法 预测模型的建立如下:由精神科医生统一对专科护士进行专业培训,通过培训的护士对以上纳入本研究的患者进行问卷调查 (PHQ-9)^[14],对所有得 10 分者和随机选取 20% 临界值分以下的老年患者进行第二阶段诊断,由精神科医生进行第二阶段的诊断,包括病史整理收集、常规体检、精神检查和神经系统检查等,详细判定其神经、心理和行为测验。上述诊断由两名精神科主治医生分别独立进行。若两人的判定结果不一致,则由第

3 位医生参与判定。其中抑郁症的诊断依据 ICD-10 标准进行。其中第二阶段的诊断依据还包括患者入院时的临床信息资料,如年龄、性别、体质质量指数 (body mass index, BMI)、卒中评分量表 (National Institute of Health stroke scale, NIHSS)、格拉斯哥昏迷评分量表 (Glasgow Coma Scale, GCS)、住院时间 (h)、经 CT 诊断的缺血性脑卒中体积 (mm³)、既往病史情况(包括:高血压史、卒中史、心绞痛史、心梗史、2 型糖尿病史)、血小板计数 (PLT)、血液单核细胞计数 (MON)、血液白细胞计数 (WBC)、血液中性粒细胞计数 (NEU)、血液淋巴细胞计数 (LYM)、血液中性粒细胞数/淋巴细胞数比值 (NLR)、凝血酶原时间 (PT)、血液甘油三酯 (TG)、血液总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、血糖、血清总胆红素 (T-BIL)、血半胱氨酸 (cysteine, CYS) 等指标水平。比较不同预后结局患者的上述各项指标,将差异有统计学意义的危险因素作为自变量 ($P < 0.05$ 为筛选时的显著性要求),纳入以预后结局为因变量的多因素 Logistic 回归分析中,构建预测发生抑郁的风险列线图模型。Logistic 回归分析输出结果中回归系数 β 的意义是自变量每增加一个等级,患者抑郁发病风险增加的相对危险程度。在统计分析过程中,确定以各变量的回归系数为所得分的值,所有变量得分的加和就可得到风险指数 (RI) 模型,公式为 $RI = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_i X_i$, RI 值越高则该患者的危险因素就越多,从理论上来说其患抑郁的风险就越大^[15]。

预测模型的验证如下:对研究对象非抑郁症者进行 3 年随访,3 年后运用同样的诊断方法对其进行跟踪调查,确诊新发抑郁症患者,并根据基线期计算其风险指数得分,然后采用 ROC 曲线验证模型的可行性。

1.3 统计学方法 本次研究所有数据均采用统计学软件 SPSS 21.0 进行处理分析,其中计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用独立样本 t 值检验;而计数资料则采用百分比 (%) 表示,组间比较使用 χ^2 检验。对临床资料信息采用单因素和多因素 Logistic 回归模型给予分析,确定其独立影响因素,再将独立影响因素添加到 R 软件采用 rms 程序建立列线图模型。采用 Bootstrap 方法重复抽样 1000 次,验证列线图模型;并利用已建立的列线图模型对验证组每例 AIS 患者并发抑郁的风险进行验证,再次验证列线图模型。采用 Harrell's C statistic 方法计算一致性指数 (C-index),对列线图模型的分辨率进行分析,其中 C-index ≥ 0.7 表示模型可行性好。作出列线图模型对建模组与验证组患者并发抑郁症风险预测的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),其中 $P < 0.05$ 认为具有显著性差异。

2 结 果

2.1 两组患者的临床资料比较 对比分析建模组患者和验证组患者的临床资料,两组患者从性别、年龄、病史、体检指标、心功能IV级、LVEF、用药及抑郁发生等方面均无显著性差异($P > 0.05$) (见表1)。

2.2 AIS 患者并发抑郁的影响因素分析 本研究中,将模型组患者中并发抑郁的情况分为抑郁组和无抑郁组,对比两组患者的临床资料,分析并发抑郁的相关因素。两组患者在年龄、糖尿病、高血压、慢性肾脏疾病、血肌酐、eGFR、hs-CRP 和心

功能IV级这些方面具有显著性差异($P < 0.05$),判定其与 AIS 患者并发抑郁相关(见表2)。

以是否并发抑郁为因变量,将上述9个因素进行 Logistic 多因素回归分析,从结果中可见,年龄($OR = 1.212, 95\% CI 1.035 \sim 1.438$)、心功能IV级($OR = 4.489, 95\% CI 2.748 \sim 7.336$)、eGFR($OR = 0.982, 95\% CI 0.973 \sim 0.988$)、hs-CRP ($OR = 1.797, 95\% CI 1.314 \sim 2.457$) 和糖尿病 ($OR = 2.432, 95\% CI 1.429 \sim 4.144$) 是 AIS 患者并发抑郁的独立影响因素(见表3)。

表 1 两组患者的临床资料对比

分组	年龄 (岁)	男/女 比例	血管病 (n/%)	高血脂症 (n/%)	糖尿病 (n/%)	高血压病 (n/%)	急性缺血性 脑卒中(n/%)	慢性肺部 疾病(n/%)	慢性肾脏 疾病(n/%)
模型组(330 例)	62.9 ± 18.3	215/115	49(14.8)	76(23.0)	99(30.0)	159(48.2)	168(50.9)	69(20.9)	64(19.4)
验证组(120 例)	61.4 ± 16.1	68/52	23(19.2)	24(20.0)	26(21.7)	58(48.3)	70(58.3)	21(17.5)	19(15.8)
t/χ ² 值	0.828	0.342	1.434	0.372	3.185	0.005	2.286	0.719	0.799
P 值	0.403	0.554	0.222	0.537	0.074	0.840	0.120	0.389	0.362
分组	血肌酐 (μmol/L)	血糖 (mmol/L)	白蛋白 (g/L)	血小板 (×10 ⁹ g/L)	白细胞 (×10 ⁹ g/L)	血红蛋白 (g/L)	BNP (ng/L)	eGFR [ml/(min · 1.73 m ²)]	hs-CRP (mg/L)
模型组(330 例)	96.8 ± 20.7	5.4 ± 1.2	38.5 ± 8.9	217.6 ± 55.8	9.7 ± 1.5	118.6 ± 34.2	1050.7 ± 347.2	56.5 ± 10.7	13.2 ± 4.8
验证组(120 例)	93.5 ± 21.7	5.3 ± 0.8	37.7 ± 8.8	212.7 ± 51.7	9.5 ± 1.5	126.7 ± 36.8	1008.6 ± 325.8	57.4 ± 11.6	12.6 ± 3.8
t/χ ² 值	1.596	0.982	0.952	1.073	0.733	1.789	1.242	1.815	1.398
P 值	0.112	0.321	0.336	0.268	0.468	0.075	0.208	0.061	0.155
分组	心功能IV 级(例/%)	LVEF (%)	地高辛 (n/%)	硝酸盐类 药物(n/%)	他汀类药 物(n/%)	利尿剂 (n/%)	β受体阻 断剂(n/%)	醛固酮拮 抗剂(n/%)	ACEI/ARB 类药物(n/%)
模型组(330 例)	151(45.8)	42.2 ± 10.8	73(22.1)	85(25.8)	43(13.0)	218(66.0)	86(26.1)	79(23.9)	110(33.3)
验证组(120 例)	48(40.0)	42.1 ± 11.2	22(18.3)	24(20.0)	21(17.5)	72(66.0)	28(23.3)	33(27.5)	33(27.5)
t/χ ² 值	1.084	0.758	0.909	2.018	1.737	3.03	0.282	0.800	1.711
P 值	0.297	0.440	0.340	0.155	0.187	0.081	0.595	0.373	0.190

表 2 发生抑郁组与未发生抑郁组患者的临床资料对比

分组	年龄 (岁)	男/女 比例	脑血管病 (n/%)	高血脂症 (n/%)	糖尿病 (n/%)	高血压病 (n/%)	急性缺血性 脑卒中(n/%)	慢性肺部 疾病(n/%)	慢性肾脏 疾病(n/%)
抑郁组(72 例)	67.4 ± 18.9	46/26	10(13.9)	17(23.6)	29(40.3)	36(50.0)	39(54.2)	13(18.1)	19(26.4)
无抑郁组(258 例)	61.5 ± 17.5	168/90	39(15.1)	59(22.8)	70(27.1)	123(47.7)	130(50.4)	56(21.7)	45(17.4)
t/χ ² 值	3.470	0.074	0.157	0.372	8.884	0.247	0.438	0.688	5.356
P 值	<0.001	0.796	0.684	0.537	0.004	0.638	0.516	0.403	0.020
分组	血肌酐 (μmol/L)	血糖 (mmol/L)	白蛋白 (g/L)	血小板 (×10 ⁹ g/L)	白细胞 (×10 ⁹ g/L)	血红蛋白 (g/L)	BNP (ng/L)	eGFR [ml/min · 1.73 m ²]	hs-CRP (mg/L)
抑郁组(72 例)	105.8 ± 22.7	5.6 ± 1.3	38.4 ± 9.1	234.6 ± 55.9	9.9 ± 1.6	116.7 ± 34.8	1114.8 ± 355.9	54.3 ± 10.7	16.9 ± 5.4
无抑郁组(258 例)	94.5 ± 20.7	5.4 ± 1.3	39.8 ± 8.8	226.7 ± 52.7	9.7 ± 1.4	121.9 ± 36.9	1046.9 ± 337.2	57.7 ± 11.4	13.6 ± 4.2
t/χ ² 值	5.734	1.860	1.663	1.497	1.544	1.528	2.068	4.180	8.338
P 值	<0.001	0.083	0.098	0.147	0.137	0.140	0.040	0.061	<0.001
分组	心功能IV 级(例/%)	LVEF (%)	地高辛 (n/%)	硝酸盐类 药物(n/%)	他汀类药 物(n/%)	利尿剂 (n/%)	β受体阻 断剂(n/%)	醛固酮拮 抗剂(n/%)	ACEI/ARB 类药物(n/%)
抑郁组(72 例)	43(59.7)	41.4 ± 11.8	19(26.4)	23(31.9)	11(15.3)	51(70.8)	20(27.8)	17(23.6)	28(38.9)
无抑郁组(258 例)	108(41.9)	42.4 ± 12.2	57(22.1)	63(24.4)	33(12.8)	175(67.8)	66(25.6)	62(24.0)	83(32.2)
t/χ ² 值	13.346	0.934	1.788	2.948	1.737	0.593	0.323	0.008	1.685
P 值	<0.001	0.367	0.190	0.095	0.187	0.457	0.567	0.946	0.197

表 3 AIS 患者并发抑郁 Logistic 多因素回归分析

指标	年龄	心功能IV级	eGFR	hs-CRP	糖尿病
OR	1.212	4.489	0.982	1.797	2.432
Wald	5.054	35.632	53.024	13.017	10.486
β	0.21	1.488	-0.038	0.59	10.484
95% CI	1.035 ~ 1.438	2.748 ~ 7.336	0.973 ~ 0.988	1.314 ~ 2.457	1.429 ~ 4.144
P 值	0.036	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

2.3 建立 AIS 患者并发抑郁风险的预测列线图模型 上述根据患者的年龄、心功能IV级、eGFR、hs-CRP 和伴有糖尿病这 5 项 AIS 患者并发抑郁的独立影响因素进行了分析,需通过 R 软件建立用于 AIS 患者并发抑郁风险预测的列线图模型。根据列线图得分,心功能IV级为 40.30 分,伴有糖尿病得分为 24.00 分,且随年龄的增长以及 eGFR 下降和 hs-CRP 升高,列线图模型的相应得分上升,则并发抑郁的风险也随之升高(见图 1、表 4)。

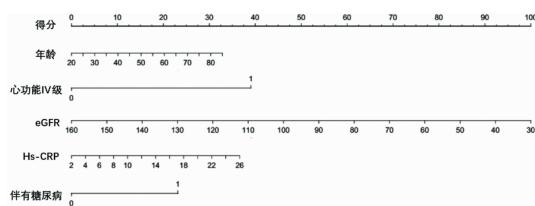


图 1 列线图模型的相应得分

表 4 用于 AIS 患者并发抑郁风险预测的列线图模型评分

列线图中变量	列线图得分
年龄	2.55 分/5 岁
心功能IV级	40.3
eGFR	-7.28/分 10 ml/(min · 1.73 m ²)
hs-CRP	2.75/2 mg/L
糖尿病	24

注:①年龄 20 岁定为 0 分,每增长 5 岁则列线图评分增加 2.55 分;②eGFR 在 160 ml/(min · 1.73 m²) 定为 0 分,每下降 10 ml/(min · 1.73 m²) 列线图评分增加 7.28 分;③hs-CRP 在 2 mg/L 定为 0 分,每增加 2 mg/L 则列线图评分增加 2.75 分

2.4 预测 AHF 患者并发 AKI 风险的列线图模型的验证 对列线图模型的实用性和可行性进行验证(内部和外部),模型的 C-index 值在模型组个验证组中分别是 0.857 和 0.823;从校准曲线可看出这一模型对模型组和验证组患者并发抑郁的预测风险其分辨率和准确度均较好;采用 ROC 曲线对这一模型在模型组和验证组患者并发抑郁的预测风险效率进

行分析时,模型组的 AUC 是 0.841(95% CI 在 0.789 ~ 0.872 之间),而验证组的 AUC 则是 0.817 (95% CI 在 0.771 ~ 0.851 之间)。

3 讨 论

AIS 的常见并发症之一是抑郁症,患者发病率较高,因此在临床实践中受到高度的重视。由于抑郁症的并发,使得 AIS 患者的死亡率急剧上升,而治疗或护理 AIS 并发抑郁患者也需要大量的时间成本和经济成本。明确并预知 AIS 患者并发抑郁的各种因素对预防抑郁的发生以及改善 AIS 患者的预后具有鲜明的临床价值^[16]。本次研究对 AIS 患者的临床资料分别采用单因素和多因素 Logistic 回归进行了分析,结果表明患者的年龄、伴有糖尿病、心功能IV级、eGFR 和 hs-CRP 均是导致 AIS 患者并发抑郁的独立因素。

通过可量化指标对 AIS 患者是否并发抑郁的风险进行个体化预测仍然是当前的医学难点。而列线图模型可将 Logistic 的多因素回归结果以图形化的形式进行量化,用以对某种疾病并发的风险进行个体化预测,已在多种临床疾病预测或诊断以及预后的评估过程中广泛应用^[17,18]。在本次研究中,通过纳入 5 项独立的 AIS 并发抑郁的影响因素,构建 AIS 患者并发抑郁的预测风险列线图模型,对于医护人员准确评估影响 AIS 患者并发抑郁风险的各项权重具有直观性,可使其快速发现高风险的患者。

有文献报道年龄是 AIS 患者患病的主要危险因素^[19]。从本研究的结果中可看出,年龄是 AIS 患者并发抑郁的危险因素,患者年龄递增 5 岁其列线图模型的得分增加 2.55 分,这个数值即为 AIS 患者并发抑郁风险的所占权重,根据这一个结果可推测,随着老年患者年龄的增长,其出现神经功能出现减退或者障碍的几率增加。在本研究中,伴有糖尿病也是 AIS 患者并发抑郁的独立危险因素,糖尿病在此次研究中的列线图模型中评分为 24 分,推测其原因是由于患者长期处于高血糖的状态会使体内的血

流动力学发生变化,患者发生糖代谢紊乱,其血管内的活性物质也发生异常代谢,并发抑郁等精神方面的疾病。心功能分级作为临幊上患者心功能评估的常规方法,可见心功能Ⅳ级也可作为 AIS 患者并发抑郁的危险因素,而本次研究结果同样证实这一结论,并且在心功能Ⅳ级中列线图模型得分为 40.30 分的权重。eGFR 和 hs-CRP 在本次研究中均作为 AIS 患者并发抑郁的风险因子,其中后者可抑制 NO 的生成及其在体内的利用,使内皮素的分泌量增加,对患者的重要脏器内皮功能造成影响,增大了抑郁并发的风险^[20~22]。

本次研究所得到的列线图模型可比较准确地计算出每个 AIS 患者并发抑郁的风险,例如,患者的年龄为 70 岁,则其年龄这一项得分为 35.70 分、伴有糖尿病得分为 24.00 分、心功能Ⅳ级得分为 40.30 分、eGFR 项得分 72.80 分、hs-CRP 得分为 22.39 分),其相对应的列线图模型得分为 195.19 分,其并发抑郁的风险值为 0.79,可得出这一患者并发抑郁的概率为 79%,该患者属于高风险,须在诊治中进行重点关注,提高巡视和监测病情变化的力度,调整临床治疗方案,使其并发抑郁的风险降至最低。

本次研究中,对构建的列线图预测模型给予了验证,结果表明模型组和验证组的 C-index 值各为 0.857 和 0.823,可见应用这一模型对 AIS 患者并发抑郁的预测与实际具有稳定的一致性;得到的校准曲线显示模型具有较好的分辨率和准确度。另外,本次研究中采用 ROC 曲线对两组患者并发抑郁的效率进行了分析,结果表明这一模型可比价精准地预测 AIS 患者并发抑郁的风险,可在其他临床疾病个体化预测中广泛应用。

[参考文献]

- [1] Knox MG, Demaerschalk BM, Alcott SB, et al. Does the Initiation of Fluoxetine Postacute Stroke Result in Improved Functional Recovery: A Critically Appraised Topic [J]. Neurologist, 2021, 26(3): 112-115.
- [2] Wijeratne T, Sales C. Post Stroke Depression to be Expected [J]. J Clin Med, 2021, 10(8): 1674.
- [3] Korostynski M, Hoinkis D, Piechota M, et al. Toll-like receptor 4-mediated cytokine synthesis and post-stroke depressive symptoms [J]. Transl Psychiat, 2021, 11(1): 246.
- [4] 张保平,赵晓庆,范萍. 杨群玉治疗脑卒中后情志障碍经验 [J]. 广州中医药大学学报,2021,38(05):1042-1046.
- [5] 徐娟. 中医干预联合早期康复护理对脑卒中患者生活能力及神经功能的影响 [J]. 新中医,2021,53(09):143-146.
- [6] 王依倩,袁春雨,焦洋,等. 针刺治疗卒中后抑郁的疗效及安全系统评价 [J]. 山东中医杂志,2021,40(05):464-470.
- [7] 谌敏,杨翠,施红. 康复护理临床路径对住院脑卒中患者认知功能、焦虑程度的影响 [J]. 全科医学临床与教育,2021,19(4):379-381.
- [8] 连春雨,刘宏岩,张兆鹏,等. 柴桂解郁开心方对脑卒中后抑郁大鼠血清炎症因子及海马自噬相关蛋白的影响 [J]. 中国老年学杂志,2021,41(9):1900-1903.
- [9] 邓翠玉,李丽雅,付丽,等. 社区脑卒中患者社会参与水平及其影响因素 [J]. 中国老年学杂志,2021,41(09):1953-1956.
- [10] 林卫,苏俐莉,余天智,等. 老年缺血性脑卒中后遗症患者衰弱状况调查及其危险因素分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志,2021,23(05):499-502.
- [11] Schacky CV. Importance of EPA and DHA Blood Levels in Brain Structure and Function [J]. Nutrients, 2021, 13(4): 1074.
- [12] 张惠利,王文刚,赵鑫,等. 宁神开窍针刺法治疗缺血性卒中后抑郁的临床研究 [J]. 河北中医药学报,2021,36(02):34-36.
- [13] 尚广宏. 盐酸舍曲林联合心理治疗对脑卒中后抑郁患者的临床疗效 [J]. 心理月刊,2021,16(08):29-30.
- [14] Chojdak-Lukasiewicz J, Dziadkowial E, Zimny A, et al. Cerebral small vessel disease: A review [J]. Adv Clin Exp Med, 2021, 30(3):349-356.
- [15] Zemed A, Nigussie K, Azeze Eriku G, et al. Health-related quality of life and associated factors among patients with stroke at tertiary level hospitals in Ethiopia [J]. PLoS One, 2021, 16(3): 248481.
- [16] Lopatkiewicz AM, Pera J, Slowik A, et al. Association of early and later depressive symptoms with functional outcome after ischemic stroke [J]. J Neural Transm (Vienna), 2021, 128(5): 679-686.
- [17] Li YB, Guo YJ, Zhou MK, et al. Paradoxical effect of statin medication on depressive disorder in first-ever ischemic stroke patients: possible antidepressant-like effect prestroke and the opposite in continuous medication poststroke [J]. Int Clin Psychopharmacol, 2021, 36(3): 147-153.
- [18] Mayman N, Stein L, Erdman J, et al. Risk and Predictors of Depression Following Acute Ischemic Stroke in the Elderly [J]. Neurology, 2021, 96(17): 2184-2191.
- [19] Biffi M, Loforte A, Folesani G, et al. Hybrid transcatheter left ventricular reconstruction for the treatment of ischemic cardiomyopathy [J]. Cardiovasc Diagn The, 2021, 11(1): 183-192.
- [20] Mayer G, Happe S, Evers S, et al. Insomnia in neurological diseases [J]. Neurol Res Pract, 2021, 3(1): 15.
- [21] Folyovich A, Mátis R, Al-Muhanna N, et al. Christmas, acute ischemic stroke and stroke-related mortality in Hungary [J]. Brain Behav, 2021, 11(5): 2104.
- [22] 马欣欣,梁英,杜欣远,等. 中西医综合康复方案对脑卒中后抑郁的疗效观察——评《脑卒中(第三版)》[J]. 中国国境卫生检疫杂志,2021,44(2):153.