

德尔菲法确定首次抑郁发作核心症状的诊断指标

陈思路¹, 季卫东¹, 易正辉²

(1 上海市长宁区精神卫生中心, 上海 200335; 2 上海市精神卫生中心)

[摘要] 目的 通过德尔菲法(也称专家评估法: Delphi Method)确定首次抑郁发作病人的核心症状的诊断指标。方法 在本市各级精神卫生中心及综合性医院门诊, 邀请精神卫生领域专家47位, 分别进行3轮专家问卷调查。德尔菲法采用五尺度评分法、百分权重法等评价方法, 结合算术均数、等级和、满分比等变量, 使用专家权威程度、专家集中程度、专家积极系数等为评价指标, 确立首发抑郁病人的核心症状的诊断指标及权重。结果 3轮调查专家权威程度高($Cr1=0.82$, $Cr2=0.86$, $Cr3=1.00$), 对核心症状的集中程度为91.2%、83.8%、86.1%。变异系数显示专家一致性较高、专家协调程度较高。前2轮调查显示, 首次抑郁发作核心症状中, 心境低落有6个诊断指标, 兴趣丧失有7个诊断指标, 精力减低有7个诊断指标, 主要集中在精神、神经、心理症状方面。结论 首次抑郁发作的症状与双相障碍抑郁发作、抑郁反复发作的特异性不同, 除了症状学、量表、病史等诊断手段, 进一步的生物化学、影像学等的早期检查, 对于首发、早期或前驱期的抑郁发作病人的诊断鉴别及预后疗效评估, 有着非常重要的意义。

[关键词] 抑郁症; 症状评估; 早期诊断; 德尔菲法

[中图分类号] R749.41 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2096-5532(2018)04-0384-06

DELPHI METHOD USED TO IDENTIFY DIAGNOSTIC INDICATORS FOR CORE SYMPTOMS IN PATIENTS WITH FIRST-EPISODE DEPRESSION CHEN Silu, JI Weidong, YI Zhenghui (Changning Mental Health Center, Shanghai 200335, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the diagnostic indicators for core symptoms in patients with first-episode depression using the Delphi Method. **Methods** A total of 47 experts specialized in mental health were invited from mental health centers and comprehensive hospitals in the city, and three rounds of questionnaire survey were performed. A five-scale scoring method and a percentage weight method were used in combination with the variables including arithmetic mean, rank sum, and full mark ratio, and degree of expert authority, expert concentration degree, and expert positive coefficient were used as assessment indices to identify the diagnostic indicators for core symptoms and their weight in patients with first-episode depression. **Results** The three rounds of the surveys had a high degree of expert authority ($Cr1=0.82$, $Cr2=0.86$, $Cr3=1.00$), and the degree of concentration on core symptoms was 91.2%, 83.8%, and 86.1%, respectively. Coefficient of variation showed high consistency and coordination degree between experts. The first two rounds of the surveys showed that there were 6 diagnostic indicators for mood depression, 7 for loss of interest, and 7 for reduced vigor, which mainly focused on the spiritual, neural, and psychological symptoms. **Conclusion** First-episode depression is different from depressive episodes in bipolar disorder and recurrent depressive episodes. Besides symptomatology, scales, and medical history, early biochemical and imaging examinations have great significance in differential diagnosis and prognostic evaluation of patients with first-episode, early-stage, or prodromal depression.

[KEY WORDS] depressive disorder; symptom assessment; early diagnosis; Delphi method

抑郁症作为疾病负担最高的精神疾病之一, 是一种重性精神疾病^[1]。抑郁症的诊断目前处于症状推断阶段, 而无客观统一的理化检查诊断指标, 如何依据影响疗效的不同因素建立抑郁症疗效评价的“标准化”体系, 如何进行个体化治疗成为亟待解决

的问题, 这将对病人的临床预后及全面康复具有非常重要的意义。因此, 本研究借鉴卫生经济学的评价方法, 采用德尔菲法(也称专家评估法), 对首次抑郁发作的核心症状的诊断指标作分析, 为进一步对抑郁症序贯疗法综合评价提供思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

根据 ICD-10^[2]、《双相障碍防治指南》^[3] 及相关文献内容, 评估对象为首次发作并诊断为抑郁发作(ICD-10 F32.0—32.9)及其亚型。评估对象排除标准: ①1个月内行 MECT 治疗; ②共患有符合 ICD-

[收稿日期] 2017-12-26; **[修订日期]** 2018-05-11

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81671326), 上海市科委2017年度“创新行动计划”医学引导科技支撑项目(1741197-0000), 上海市卫计委重点专科(儿童精神科 Z2015B001), 2017年上海市综合医院中西医结合专项(ZHYY-ZXYJHZX-2-201708), 上海市长宁区科学技术委员会项目课题(CNKW2014F05)

[作者简介] 陈思路(1980-), 女, 硕士, 主治医师。

[通讯作者] 季卫东(1966-), 男, 博士, 主任医师, 硕士生导师。
E-mail: jidong1999@126.com。

10 诊断标准的其他精神障碍或精神发育迟滞者;
③合并有影响接受问卷评估的躯体疾病者。采用汉密尔顿抑郁(HAMD-17)量表^[3]评估抑郁病人的症状。邀请全市精神卫生及相关专业方面的专家 47 名,以德尔菲法的相关评价方法对首次抑郁发作的诊断症状进行评估、计算权重。

1.2 研究方法

德尔菲法是采用背对背的通信方式征询专家意见,当专家的意见出现分歧时,经过几轮征询,以及信息的反馈,使专家小组的预测意见趋于一致,最后根据专家的意见做出评价结果^[4]。德尔菲法简便及操作性强,有科学的数据分析作为结论基础,可以作为一种提取专家的医疗经验和临床诊疗方案的客观量化、科学合理的研究方法。

1.2.1 专家咨询表设计 结合 ICD-10^[2]、《双相障碍防治指南》^[3]及文献研究初步确定抑郁症状的诊断指标,设计专家咨询问卷。问卷主要包括专家基本资料、核心症状的调查以及核心症状诊断指标重要性调查等。德尔菲法应用的关键在于专家的选择及调查问卷的设计,研究设计要清楚、要明确调查目的、意义及研究背景,简洁、具体地描述各个症状体征,避免存在歧义及异议。专家的选择一般以 15~50 人为宜^[5]。本调查采用电子邮件、密封信函及背对背现场调查法、电话采访进行专家咨询表的调查。

1.2.2 专家评价内容 ①积极系数:为有效咨询表的回收率。判断无效的原则:不符合要求的回答在该问卷中占有很大比例,如一份问卷所有评价指标均为满分,对关键变量回答的缺失率超过 15%,即判为无效问卷。

②专家权威程度:专家权威程度用专家权威系数(Cr)来表示,以主观评价为主。由两个因素决定:一个是专家对问题做出判断的依据,用 Ca 表示判断系数;另一个是专家对指标的熟悉程度,用 Cs 表示。权威程度 = (判断系数 + 熟悉程度)/2,即 $Cr = (Ca + Cs)/2$ 。 Ca 包括理论分析、实践经验、同行了解、直觉等 4 个维度,每个维度又根据对专家判断影响程度的大小分为大、中、小 3 个层次,分别赋值为理论分析 0.3、0.2、0.2,实践经验 0.5、0.4、0.3,同行了解 0.1、0.1、0.1,直觉 0.1、0.1、0.1。 Cs 按照很熟悉、较熟悉、一般、较不熟悉、很不熟悉分为 1.0、0.8、0.6、0.4、0.2 共 5 个等级。

③指标赋值依据及方法:评价指标采用 Likert

的五尺度评分法赋值,分为非常重要、重要、一般、不重要、非常不重要,相应赋值 5、4、3、2、1 分。采用百分权重法对指标赋权。每位专家对每一指标的重要性给予等级评分,将指标平均得分值(权重比例)除以所有指标总得分值,即为该指标的权重系数。

④集中程度及协调程度:算术均数为表示评价指标得分的均数,例如抑郁症核心症状指标均数分值 < 3 ,是删除条目的依据之一。满分比指认为某条目重要性为“很重要”的专家人数在总人数中的比例,是描述条目重要性的指标;当满分比 $< 30\%$ 时,提示专家认为该条目在证型诊断中的重要性贡献较小,是筛选、分类条目的依据之一。等级和(Si)代表症状指标在条目重要性中的总得分,代表该条目在症候诊断中的必要性,如抑郁症核心症状诊断指标 Si 分值 ≤ 68 是删除条目的依据之一。变异系数(CVi)又称离散系数,即标准差除以均值,用以说明专家对某一条目相对重要性的波动程度,或者说是协调程度, CVi 越小,表示专家们对某一条目重要性评价的协调程度越高。协调系数表示所有专家对全部条目的重要性评价的总体一致性,在 0~1 之间,协调系数越大表示协调程度越好。

1.2.3 专家的选择 根据上海地区精神卫生的实际情况及水平,专家来自 7 个主要城区(含上海市精神卫生中心)共 10 家三级甲等、二级甲等精神卫生中心,以及本市三甲、二甲、一级的综合医院、专科医院、中医医院等 10 家医院,从事精神卫生临床工作时间均大于 9 年。

1.3 调查过程

第 1 轮根据 ICD-10、双相障碍指南中抑郁症的 3 项核心症状,专家评估调查的首次抑郁发作对象的 3 项核心症状和 18 项补充症状,在抑郁症中的重要性(从高到低分 5 项:5 很重要、4 重要、3 一般、2 不重要、1 很不重要)。在设计方法上原则选专家意见集中程度、专家意见协调程度高的参评因子。充分注意在第 1 轮专家调查答卷中专家所提出的具体意见(例如个别专家意见),即补充、修改意见,逐条加以分析,尽量吸取其中有价值的意见,纳入第 2 轮专家调查问卷。然后,根据选择专家意见集中程度中 $\bar{x} > 0.5$ 、协调程度(CV) > 0.3 的指标,进入第 2 轮评估;第 2 轮调查中要求选择专家意见集中程度中 $\bar{x} > 1.0$ 、 $CV < 1.0$ 的指标,进入第 3 轮。最终确定本研究中的专家对“首次抑郁发作的核心症状”的条目,使参评因子趋向集中。

1.4 分析与统计方法

专家调查问卷采用 EPI Data 软件进行录入, SPSS 22.0 软件进行统计学分析,采用德尔菲评价法对专家调查问卷结果进行统计分析。

2 结 果

2.1 专业人员调查一般情况

根据上海地区精神卫生机构实际情况及水平,遴选调查来自 7 个主要城区 20 家三级、二级精神卫生中心、综合性医院、社区医院及中医院的专业人员共 219 人,最终遴选精神卫生专业、配合及能够完成调查的副高级以上职称的专家共 47 人,平均年龄为 (45.48±6.58) 岁,从事精神卫生、心理咨询等临床工作时间平均为 (21.09±7.80) 年。

2.2 专家积极系数

两轮调查共发放 356 份调查问卷,第 1 轮回收率为 92.17%,无效问卷 9 份,占 4.15%;第 2 轮回收问卷 47 份,回收率为 94.00%,均为有效问卷。两轮

专家积极系数分别为 92.17%、94.00%。一般认为, $Cr \geq 0.70$ 为可接受值^[5]。第 1 轮问卷调查 Cr 为 0.82,第 2 轮 Cr 为 0.86,两轮调查结果均表明专家对此次评估内容较高的权威程度。

2.3 专家评价意见的集中程度

本研究首先对抑郁症核心症状的 3 个指标进行了专家调查,在首发症状的调查中专家意见较为一致。第 2 轮专家调查认为心境低落、兴趣/愉快丧失、精力减低为首次抑郁发作核心症候群的集中程度分别为 91.2%、83.8%和 86.1%。各症状症候诊断指标是在 ICD-10、双相障碍指南、前期文献研究结果的基础上,经课题组多次商讨形成。经过第 1 轮调查,当某一指标反映专家意见集中程度的 3 项观察指标分值均在删除范围内,则删除该项指标,不列入第 2 轮被选指标,同时在第 3 轮中增加专家建议补充的症状指标。首次抑郁发作核心症状为诊断指标的心境低落、兴趣/愉快丧失、精力减低的专家意见集中程度见表 1。

表 1 第 2 轮首次抑郁发作核心症状的专家意见集中和协调程度

诊断指标	第 1 轮调查(心境低落)					第 2 轮调查(兴趣/愉快丧失)					第 3 轮调查(精力减低)				
	<i>n</i>	均数	满分比	<i>Si</i>	<i>CVi</i>	<i>n</i>	均数	满分比	<i>Si</i>	<i>CVi</i>	<i>n</i>	均数	满分比	<i>Si</i>	<i>CVi</i>
抑郁情绪	47	4.36	53.2	205	0.18	45	3.15	4.3	148	0.24	44	2.87	2.1	135	0.27
自罪感	46	3.09	2.1	145	0.34	46	1.94	0	91	0.47	46	1.68	0	79	0.47
自杀	46	1.66	0	78	0.42	46	1.36	0	64*	0.36	46	1.36	0	64*	0.36
入睡困难	44	2.64	17.0	124	0.34	44	2.43	2.1	114	0.33	44	2.13	0	100	0.21
睡眠不深	45	3.43	36.2	161	0.20	45	4.32	53.2	203	0.20	45	4.74	74.5	223	0.09
早醒	46	3.43	10.6	161	0.24	44	4.40	55.3	207	0.17	46	3.68	19.1	173	0.21
工作和兴趣	47	3.43	4.3	161	0.22	46	3.53	19.1	166	0.28	47	3.30	6.4	155	0.24
阻滞	47	3.40	44.7	160	0.17	47	4.17	36.2	196	0.18	47	4.28	36.2	201	0.14
激越	47	3.47	0	163	0.17	47	2.34	14.9	110	0.46	46	2.13	6.4	100	0.43
精神性焦虑	45	3.28	31.9	154	0.16	45	2.85	14.2	134	0.23	45	2.13	2.1	100	0.41
躯体性焦虑	46	3.11	29.8	146	0.22	47	2.74	0	129	0.26	46	2.53	6.4	119	0.25
胃肠道症状	44	3.32	4.3	156	0.23	44	2.04	2.1	96	0.47	44	1.83	2.1	86	0.51
全身症状	46	2.96	25.5	139	0.25	46	3.70	30.8	174	0.30	46	4.15	48.9	195	0.22
性症状	47	3.81	27.7	179	0.24	45	4.02	36.2	189	0.22	47	4.13	40.4	194	0.21
疑病	45	3.19	0	150	0.21	45	1.62	0	76	0.52	45	1.45	14.9	68*	0.52
体质量降低	46	3.74	17.0	176	0.20	46	3.66	17.0	172	0.24	46	3.45	6.4	162	0.22
自知力	47	2.36	12.8	111	0.46	47	2.89	8.5	136	0.38	44	2.77	2.1	130	0.35
日夜变化	43	4.15	36.2	195	0.18	46	3.17	2.1	149	0.19	45	2.87	4.3	135	0.16

注: * 为删除项。

2.4 专家评价意见的协调程度

2.4.1 CVi 第 1 轮问卷 CVi 为 0.06~0.53,第 2 轮问卷 CVi 为 0.09~0.52,提示专家一致性较高。见表 1。发放问卷并回馈分析,结合各位专家的批注和补充意见,经课题组商讨,对第 1 轮 CVi 较大的几个指标不进行删减。经两轮调查后分析,对第 1 轮 $CVi \geq 0.35$ 的指标或者第 2 轮 $CVi \geq 0.30$ 的指

标予以删除,不列入备选指标。

2.4.2 协调系数 第 2 轮专家调查的结果表明,首次抑郁发作 3 个核心症状的协调系数分别为心境低落 0.372、兴趣减退 0.541、精力减低 0.659,3 个核心症状的协调系数在 0.37~0.54 之间波动,与 0.50 的标准接近,表示各位专家在调查中对 3 项核心症状症候群的协调程度较高。见表 2。

2.5 首次抑郁发作核心症状的诊断指标权重系数

根据两轮专家调查所得的均数、满占比、 S_i 及 CV_i 、协调系数对 3 个核心症状的诊断指标进行删减后,即可得到首次抑郁发作核心症状的诊断指标。再进行第 3 轮专家赋值,运用主成分分析法、方差最大正交旋转法,分别得到对 3 个核心症状可解释的因子的方差贡献率、累计贡献率和权重排序。将问卷调查结果确定的各个症状的诊断指标对症状诊断贡献度排序作为主要症状以支持 3 个核心症状的诊断,其他症状作为次要症状辅助诊断。见表 3。

由表 3 可见:首次抑郁发作病人的核心诊断症状——心境低落的主证为阻滞、激越、精神性焦虑、胃肠道症状、性症状,其余 12 项为辅助诊断症状;首

次抑郁发作病人核心诊断症状——兴趣丧失的主证为早醒、睡眠不深、阻滞、性症状、全身症状、体质量降低、工作兴趣降低,其余 10 项(删除 1 项)为辅助诊断症状;首次抑郁发作病人核心诊断症状——精力减低的主证为睡眠不深、阻滞、全身症状、性症状、早醒、体质量降低、工作兴趣降低,其余 9 项(删除 2 项)为辅助诊断症状。以上核心诊断症状集中表现在精神、神经以及心理症状方面。

表 2 第 2 轮首次抑郁发作核心诊断症状的专家协调系数			
项目	χ^2	协调系数	P 值
心境低落	297.09	0.372	0.000
兴趣减退	432.46	0.541	0.000
精力减低	526.47	0.659	0.000

表 3 第 3 轮首次抑郁发作核心症状的专家权重

心境低落					兴趣丧失					精力减低				
诊断指标	方差	方差贡献率	累计贡献率	排名	诊断指标	方差	方差贡献率	累计贡献率	排名	诊断指标	方差	方差贡献率	累计贡献率	排名
阻滞	4.49	24.97	24.97	1	早醒	2.21	12.26	12.26	1	睡眠不深	2.18	12.09	12.09	1
激越	1.84	10.23	35.20	2	睡眠不深	1.99	11.06	23.32	2	阻滞	1.92	10.66	22.75	2
精神性焦虑	1.77	9.82	45.02	3	阻滞	1.78	9.91	33.23	3	全身症状	1.86	10.35	33.10	3
胃肠道症状	1.64	9.09	54.11	4	性症状	1.76	9.76	42.99	4	性症状	1.74	9.68	42.78	4
性症状	1.62	9.00	63.10	5	全身症状	1.66	9.20	52.19	5	早醒	1.67	9.26	52.04	5
疑病	1.40	7.78	70.88	6	体质量降低	1.52	8.43	60.62	6	体质量降低	1.64	9.12	61.16	6
					工作兴趣	1.27	7.07	67.69	7	工作兴趣	1.49	8.26	69.42	7

3 讨 论

德尔菲法是定性与定量相结合的预测方法,该法通过充分收集专家的知识、经验和分析进行预测。近年来已逐步应用于临床卫生疗效研究,成为医疗循证的重要方法和参考之一^[6]。该方法的优点在于开放式的问卷可以集思广益,既可以避免既定思维的束缚,又可以避免会议讨论时受权威专家的影响或者因顾虑产生的困扰;缺点在于研究得出的结论可能受调查周期长、专家回答的时间、认真程度以及研究人员的主观意志加入等诸多因素的影响。本研究通过专家调查对首次抑郁发作病人核心症状的识别和确立,为今后临床诊断和治疗方案的选择提供更客观的指导依据。本文采取德尔菲法,对 47 位专家的积极程度、权威程度、对核心症状诊断相关条目的集中程度及协调程度进行了 3 轮调查。参加本研究的人员均为本市精神及神经、心理科等科室专家,平均工作时间在 10 年以上,具有扎实的理论基础和丰富的实践经验。专家咨询表回收率即两轮专家积极系数分别为 92.17%,94.00%(专家积极系数不能低于 50%的标准)。专家权威程度和协调程度也较

高,也说明专家对指标判断的把握度较高。许多专家还在问卷内容之外给予建议,并补充了拟增加指标,显示专家对本研究高度关注,对既有的 ICD-10 诊断标准和指南都提供了更多的临床补充、数据和依据。

首次单相抑郁发作病人在心境障碍中约占半数以上。文献报道,约有 40%的双相障碍抑郁发作的病人曾被误诊为单相抑郁,平均误诊时间长达 7.5 年^[6]。只有 20%的双相障碍抑郁发作的病人在首次发病时才能被正确诊断^[7]。由于目前双相障碍的早期识别没有客观的生物学指标可以运用,因此经常被误诊为抑郁发作或复发性抑郁。难以区分双相障碍抑郁发作和单相抑郁发作的主要原因在于双相障碍抑郁发作率要高于轻躁狂/躁狂发作率,同时在抑郁发作的过程会伴随阈下轻躁狂症状^[8],而这些阈下症状容易被忽视。HASLER 等^[9]提出在众多的抑郁症临床表现中,迟滞性精神运动障碍或激越性精神运动障碍可以作为在临床或理论研究上区分抑郁症不同亚型的重要特征,而且这两个亚型病人对抗抑郁治疗的效果也不尽相同。研究表明,国内双相障碍诊断指标信效度较高,未来研究重点为对

双相障碍中的域下抑郁发作的鉴别诊断^[10]。本次研究对象虽然以门诊首次抑郁发作为主,其核心症候群也集中在精神(精神性焦虑、阻滞激越)、神经(睡眠)、心理(工作兴趣)方面,但今后的转归或最终诊断为双相障碍Ⅰ型、Ⅱ型或混合型,仍待进一步研究及随访。

近年来,临床工作者开始强调一些双相障碍风险预警和提示,如对睡眠或食物的需求量的增加、“灌铅感”、精神运动性迟滞、精神病性症状或病理性自罪、情绪不稳、25岁前起病、5次或以上抑郁发作以及双相障碍家族史等^[11-12]。多个自评或他评的躁狂/轻躁狂症状筛查量表测试^[13-15],虽然提示易被忽略的阈下轻躁狂症状,有助于减少因病史采集不细致所致的漏诊,但对于早期识别既往无明确阈下轻躁狂发作、首次发作为抑郁的双相障碍帮助不大;或是根据临床特征试图早期推测病人未来会出现双相障碍,但不能提供客观化的生物学标记物,无法对应疾病内在的病理生理变化,对于处于抑郁发作期的双相障碍早期识别缺乏特异性^[16]。

本研究中的首次抑郁发作病人,包括在门诊诊断的轻、中、重亚型的病人,对部分前驱期病人并未加以鉴别,研究表明双相障碍的前驱期一般从几周到几年不等,常见症状为易怒、攻击性、睡眠障碍、多动、焦虑和情绪波动等^[17-18],这也与本研究的核心症状的症候群表现部分一致。在遗传学研究方面,5-羟色胺转运体^[19]、脑源性神经营养因子^[20-21]、糖原合成酶激酶-3 β ^[22]等基因多态性与双相抑郁障碍和单相抑郁障碍的诊断、预后、治疗特点均有关;小脑、前额叶(内侧/背外侧前额叶、眶额叶)、边缘系统(杏仁核、海马、扣带回、岛叶)功能特征在抑郁障碍和双相障碍之间存在差异,有可能作为两类疾病的区分指标^[23]。因此,早期识别及区分抑郁发作和双相障碍的影像学、生物标记等依据,对双相障碍抑郁发作和抑郁发作的鉴别及治疗,具有重要的临床价值。各类型准确的鉴别和诊断是阻止心境障碍全面发展,减少对经济、社会和心理功能的影响,也是临床疗效及康复的关键。

[参考文献]

- [1] SYLVIA L G, MONTANA R E, DECKERSBACH T, et al. Poor quality of life and functioning in bipolar disorder[J]. *International Journal of Bipolar Disorders*, 2017,5(1):10-12.
- [2] 范肖东译. ICD-10 精神与行为障碍分类——临床描述与诊断要点[M]. 北京:世界卫生组织/人民卫生出版社, 1993:97-101.
- [3] 沈其杰. 双相障碍防治指南[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2007:12-24,99-102.
- [4] 石陨,王琳珏,石光,等. 基于德尔菲法的《中医治未病实践指南——慢性腰痛易发人群》第2轮专家问卷调查和结果分析[J]. *河北中医*, 2017,39(5):669-673.
- [5] 曾光. 现代流行病学方法与应用[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1994:255-258.
- [6] 谢秀丽,卢传坚,姚丹霓. 基于德尔菲法的寻常型银屑病常见证候诊断指标研究[J]. *中医杂志*, 2015,56(16):1409-1413.
- [7] 黄佳,苑成梅,方贻儒. 双相障碍早期识别的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2011,31(11):1550-1553.
- [8] JUDD L L, SCHETTLER P J, AKISKAL H, et al. Prevalence and clinical significance of subsyndromal manic symptoms, including irritability and psychomotor agitation, during bipolar major depressive episodes[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2012,138(3):440-448.
- [9] HASLER G, DREVETS W C, MANJI H K, et al. Discovering endophenotypes for major depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004,29(10):1765-1781.
- [10] MA Y T, GAO H M, YU X, et al. Bipolar diagnosis in China: evaluating diagnostic confidence using the Bipolarity Index[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2016,202(05):247-253.
- [11] CARDOSO DE ALMEIDA J R, PHILLIPS M L. Distinguishing between unipolar depression and bipolar depression: current and future clinical and neuroimaging perspectives[J]. *Biological Psychiatry*, 2013,73(2):111-118.
- [12] PHILLIPS M L, KUPFER D J. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions[J]. *Lancet*, 2013,381(9878):1663-1671.
- [13] CUELLAR A K, JOHNSON S L, WINTERS R. Distinctions between bipolar and unipolar depression[J]. *Clinical Psychology Review*, 2005,25(3):307-339.
- [14] BOWDEN C L, SINGH V, THOMPSON P, et al. Development of the bipolar inventory of symptoms scale[J]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2007,116(3):189-194.
- [15] ANGST J, ADOLFSSON R, BENAZZI F, et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2005,88(2):217-233.
- [16] NASSIR GHAEMI S, MILLER C J, BERV D A, et al. Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2005,84(2/3):273-277.
- [17] SKJELSTAD D V, MALT U F, HOLTE A. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: a systematic review[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2010,126(1/2):1-13.
- [18] NOTO M N, DE SOUZA NOTO C, DE JESUS D R, et al. Recognition of bipolar disorder type I before the first manic episode: challenges and developments[J]. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2013,13(7):795-806,quiz 807.

- 发作的临床观察[J]. 中国药房, 2015(24):3324-3326.
- [4] 王琪,魏俊,李小琴,等. 尤瑞克林注射液治疗急性脑梗死的疗效及安全性[J]. 新乡医学院学报, 2016,33(11):980-982.
- [5] 张渭芳,赵康仁,任乃勇,等. 尤瑞克林治疗急性脑梗死后吞咽功能障碍的疗效分析[J]. 临床神经病学杂志, 2016,29(6):459-461.
- [6] ZHOU G Y, REN L J, HOU J X, et al. Endemic fluorosis in Henan province, China: ERa gene polymorphisms and reproductive hormones among women[J]. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, 2016,25(4):911-919.
- [7] YUN Z, YIN Y, GAO J, et al. An epidemiological study of drinking water type of endemic fluorosis in Shandong Province in 2013[J]. Finite Elements in Analysis & Design, 2015,1(4):389-390.
- [8] HSU C C, KWAN G N C, HAPUGODA S, et al. Susceptibility weighted imaging in acute cerebral ischemia: review of emerging technical concepts and clinical applications[J]. Neuroradiol J, 2017,30(2):109-119.
- [9] 蔡发良. 醒脑静联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2016,20(13):147-148.
- [10] 郝海燕,刘凤辉,吴永辉,等. 尤瑞克林治疗青年急性脑梗死效果的 CISS 分型评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015,34(5):651-653.
- [11] AMARENCO P, ALBERS G W, DENISON H, et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of socrates, a randomised, double-blind, controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2017,16(4):301-310.
- [12] 梁潇潇,刘学文. 急性脑梗死与 CysC 及 hs-CRP 相关性的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015,4(3):168-171.
- [13] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南[J]. 中华神经科杂志, 2010,43(2):146-153.
- [14] 仇晨峰,冯学问,吴伟林,等. 尤瑞克林和依达拉奉对急性脑梗死患者的疗效及作用机制探讨[J]. 中华全科医学, 2016,14(8):1319-1321.
- [15] 田强元,齐鹏. 尤瑞克林治疗不同年龄段急性脑梗死患者效果分析[J]. 中国综合临床, 2016,32(4):353-355.
- [16] 郭玉兰. 尤瑞克林在不同亚型急性脑梗死中的治疗效果观察[J]. 贵州医药, 2016,40(6):598-600.
- [17] LO W L, MAO Y R, LI L, et al. Prospective clinical study of rehabilitation interventions with multisensory interactive training in patients with cerebral infarction: study protocol for a randomised controlled trial[J]. Trials, 2017,18(1):173.
- [18] 李强,凌芳,聂德云,等. PAS 三联疗法对急性脑梗死患者血清相关蛋白及颈动脉易损斑块的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2013,12(1):44-49.
- [19] MIAO J, DENG F, ZHANG Y, et al. Exogenous human urinary kallidinogenase increases cerebral blood flow in patients with acute ischemic stroke[J]. Neurosciences (Riyadh), 2016,2(2):126-130.
- [20] 邱素丽. 尤瑞克林联合阿司匹林治疗急性进展性缺血性脑卒中的临床疗效观察[J]. 慢性病学杂志, 2014,15(5):395-397.
- [21] OHTA Y, TAKAO Y, HARADA K, et al. Metabolic syndrome is a risk factor for acute cerebral infarction in a younger elderly Kurashiki population[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2012,21(3):231-239.
- [22] 朝浩,尹晓新,刘煜敏,等. 尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床疗效及对血清炎症因子水平、血液流变学的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016,24(1):25-28.
- [23] 宫大勇. 马来酸桂哌齐特联合尤瑞克林治疗急性脑梗死临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017,32(3):394-397.
- [24] FAHMI R M, ELSAID A F. Infarction size, interleukin-6, and their interaction are predictors of short-term stroke outcome in young egyptian adults[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016,25(10):2475-2481.
- [25] NOMURA T, KUSABA T, KODAMA N, et al. Clinical characteristics of silent myocardial ischemia diagnosed with adenosine stress 99mTc-tetrofosmin myocardial scintigraphy in Japanese patients with acute cerebral infarction[J]. Heart Vessels, 2013,28(1):27-33.
- [26] 陆伟恒,罗成宏,廖成钊,等. 尤瑞克林联合阿司匹林对急性脑梗死患者血清学指标及临床疗效的影响[J]. 实用医学杂志, 2017,33(21):3615-3618.

(本文编辑 马伟平)

(上接第 388 页)

- [19] ANGUELOVA M, BENKELFAT C, TURECKI G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders[J]. Molecular Psychiatry, 2003,8(6):574-591.
- [20] SEARS C, MARKIE D, OLDS R, et al. Evidence of associations between bipolar disorder and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene[J]. Bipolar Disorders, 2011,13(7/8):630-637.
- [21] MASI G, BROVEDANI P. The hippocampus, neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression[J]. CNS Drugs, 2011,25(11):913-931.
- [22] ZHANG K, SONG X, XU Y, et al. Continuous GSK-3 β overexpression in the hippocampal dentate gyrus induces prodrepressant-like effects and increases sensitivity to chronic mild stress in mice[J]. Journal of Affective Disorders, 2013,146(1):45-52.
- [23] LIU Y T, WU X, ZHANG J C, et al. Altered effective connectivity model in the default mode network between bipolar and unipolar depression based on resting-state fMRI[J]. Journal of Affective Disorders, 2015,182(4):8-17.

(本文编辑 牛兆山 于国艺)