

加味清脑方治疗气滞血瘀型卒中后抑郁临床研究 *

孙璐¹, 李文娟¹, 王殷东²

1. 上海市静安区中医医院, 上海 200072; 2. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032

摘要:目的:观察加味清脑方治疗气滞血瘀型卒中后抑郁的临床疗效。方法:将76例气滞血瘀型卒中后抑郁患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各38例。两组均给予原发病治疗,对照组给予氟哌噻吨美利曲辛片治疗,治疗组在对照组治疗的基础上口服加味清脑方。比较两组患者的临床疗效及治疗前后汉密尔顿焦虑量表(hamilton depression scale, HAMD)评分、美国国立卫生院神经功能缺损评分(national institutes of health neurological deficit score, NIHSS)、Barthel指数量表(barthel index, BI)评分变化情况。结果:两组患者治疗后HAMD评分低于本组治疗前,且治疗后治疗组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后NIHSS评分低于本组治疗前,且治疗后治疗组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后BI评分高于本组治疗前,且治疗后治疗组高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组有效率为26.31%,治疗组有效率为68.42%,两组患者有效率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论:加味清脑方治疗气滞血瘀型卒中后抑郁,可改善患者抑郁状态及神经功能缺损情况,提高患者的生活能力。

关键词:卒中后抑郁; 气滞血瘀证; 加味清脑方; 氟哌噻吨美利曲辛片; 中西医结合疗法

DOI:10.16367/j.issn.1003-5028.2023.03.0082

中图分类号:R277.749.41 文献标志码:A 文章编号:1003-5028(2023)03-0406-05

Clinical Study on the Treatment of Post-Stroke Depression of Qi Stagnation and Blood Stasis Type with Modified Qingnao Formula

SUN Lu¹, LI Wen-juan¹, WANG Yin-dong²

1. Shanghai Jing'an District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, China, 200072; 2. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, China, 200032

Abstract:Objective: To observe the clinical efficacy of Supplemented Brain-Clearing Decoction on post-stroke depression (PSD) of *qi* stagnation and blood stasis type. Methods: A total of 76 patients with PSD of *qi* stagnation and blood stasis type were randomly divided into the control group and the treatment group, with 38 cases in each group. Both groups were first treated with conventional Western medicine, then the control group was additionally treated with Dropethadol Melitracen Tablets, while the treatment group was additionally treated with Supplemented Brain-Clearing Decoction on the basis of the treatment of the control group. The clinical efficacy, the changes of the scores of Hamilton anxiety scale (HAMD), National Institutes of Health neurological defect score (NIHSS) and Barthel index (BI) of the two groups before and after treatment were compared. Results: After treatment, the HAMD score of the two groups was lower than that of the same group before treatment, and the treatment group's was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); The NIHSS score of the two groups was lower than that of the same group before treatment, and the treatment group's was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); The BI score of the two groups was higher than that of the same group before treatment, and the treatment group's was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The effective

* 基金项目:上海市静安区卫生科研课题项目(2020QN06)

rate was 26.31% in the control group and 68.42% in the treatment group. The difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion: Supplemented Brain-Clearing Decoction can improve the depression and neurological function defects and enhance the ability of daily life of patients with PSD of *qi* stagnation and blood stasis type.

Keywords: post-stroke depression (PSD); *qi* stagnation and blood stasis syndrome; Supplemented Brain-Clearing Decoction; Flu-penthiaiton Melitracen Tablets; integrated traditional Chinese and Western medicine

卒中后抑郁(post stroke depression, PSD)以情绪失常及言语表达障碍、脾气暴躁等为主要特点,严重者还可导致自杀等不良后果^[1-2]。目前,PSD的患病率呈逐年上升趋势,抑郁状态的出现不仅会增加患者认知功能的损害,还会降低其自理能力,影响正常生活。西医治疗PSD以对症及抗抑郁治疗为主,在脑卒中常规治疗的基础上加用抗抑郁药物^[3-4],常用药物为三环类及选择性5-羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁药,另外还有心理疗法、辅助治疗等^[5]。

卒中后抑郁的基本病机是气血失衡。国医大师颜德馨教授临证时注重从气血角度分析阐述病因病机,并建立“衡法”理念,并提出“气为百病之长,血为百病之胎”的观点,以调气和血、燮理阴阳为治疗大法,达到“疏其血气,令其条达而致和平”的治疗目的^[6]。笔者在颜氏“衡法”的理论指导下,结合卒中后抑郁的病机基础,立足气血同治,以疏肝运脾、益气通络、醒脑开窍为治法,自拟加味清脑方治疗气滞血瘀型PSD,取得满意疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2020年7月至2022年7月上海市静安区中医院收治的76例气滞血瘀型PSD患者为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各38例。对照组男18例,女20例;年龄53~75(63.97 ± 6.59)岁。治疗组男19例,女19例;年龄52~75(64.58 ± 6.10)岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究经过上海市静安区中医院伦理委员会批准,且所有患者自愿参与本研究。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 抑郁符合《中国精神障碍分类与诊断标准》^[7]的诊断标准:以心境低落为主要特征至少持续2周,至少有下列症状中的4项:①兴趣丧失,无愉快感;②精力减退或疲乏感;③精神运动性迟滞或激越;④自我评价过低、自责,或有内疚感;⑤联想困难或自觉思考能力下降;⑥反复出现

轻生的念头或有自杀、自伤行为;⑦睡眠障碍,如失眠、早醒,或睡眠过多;⑧食欲降低或体质量明显减轻;⑨性欲减退。

脑卒中符合《中国各类主要脑血管病诊断要点2019》^[8]中的诊断标准:①常于体力活动或情绪激动时发病;②发作时常有反复呕吐、头痛和血压升高;③病情进展迅速,常出现意识障碍、偏瘫和其他神经系统局灶症状;④多有高血压病史;⑤CT应作为首选检查;⑥腰穿脑脊液多含血和压力增高(其中20%左右可不含血)。

1.2.2 中医诊断标准 郁病符合《中医病证诊断疗效标准》^[9]的诊断标准:①以忧郁不畅,情绪不宁,胸胁胀满疼痛,或者易哭善怒,情绪多变,或者咽中如有物梗阻为主要临床症状;②多有忧愁、焦虑、悲哀、恐惧、愤怒等情志内伤史,且病情的反复常与各种因素导致的情绪变化有关;③各系统检查和理化检查正常,可以除外器质性病变。

气滞血瘀证符合《中药新药临床研究指导原则》中的相关标准:卒中发病2周后,抑郁症首次发作,主症:精神抑郁,性情急躁,心情抑郁、情绪不宁;次症:胸部满闷,头痛,失眠,健忘,胸胁疼痛,或身体某部有发冷或发热感;舌质紫暗,或有瘀点、瘀斑;脉弦或涩。

1.3 病例纳入标准 符合上述诊断标准;汉密尔顿焦虑量表(hamilton depression scale, HAMD)评分为17~23分;年龄50~75岁;依从性好,知情同意且签署知情同意书。

1.4 病例排除标准 ①脑血管疾病急性期以内者;②卒中病变的病史前期伴发相关精神病变疾病患者;③HAMD评分≤16分,或者≥24分者;④意识存在损伤,或者是失语症的患者,表达上障碍情况者;⑤合并有重要的脏器功能损伤情况。

1.5 治疗方法 两组患者均进行原发病治疗(包括体温控制、血压控制、血糖控制、营养支持、抗血小板、溶栓、抗凝血、神经保护、康复训练等)。对照组给予氟哌噻吨美利曲辛片(H. Lundbeck A/S,进口药品注册证号:H20171104),每次1片,每日早晨

及中午各服1次,连续用药8周。治疗组在对照组治疗的基础上给予加味清脑方,具体药物组成:柴胡9g,郁金12g,苍术6g,川芎18g,石菖蒲15g,黄芪15g。以上中药均由上海市静安区中医院中药煎药机煎制,每次1袋,每天2次。连续用药8周。

1.6 观察指标

1.6.1 HAMD量表评分 该量表选择的是共计17项条目的版本,对其中的内容对应评分,以得分的具体分值判定抑郁的严重程度,严重抑郁>24分,轻中度抑郁>17分,无抑郁<7分。

1.6.2 日常生活能力评价 采用Barthel指数量表(barthel index,BI)对两组患者治疗前后日常生活能力进行评价,主要包括穿衣、洗漱等等内容,采取百分制进行评价,分值高,则表示日常生活能力好。

1.6.3 神经功能缺损程度评价 参照美国国立卫生院神经功能缺损评分(national institutes of health neurological deficit score, NIHSS)对两组患者治疗前后神经功能缺损程度进行评价,得分越高表示神经功能缺损越严重。

1.7 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定,先对两组患者治疗前后中医证候积分进行评定,再依据中医证候积分减少率判定疗效。精神抑郁,性情急躁,心情抑郁、情绪不宁等主症按无、轻度、中度、重度分别计0分、2分、4分、6分;胸部满闷、头痛、失眠、健忘、胸胁疼痛、面色唇甲暗紫等次症按无、轻度、中度、重度分别计0分、1分、2分、3分。临床痊愈:中医证候积分降低率≥95%;显效:中医证候积分降低率为70%~94%;有效:中医证候积分降低率为30%~69%;无效:中医证候积分降低率为<30%。

中医证候积分减少率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%

有效率=(临床痊愈+显效+有效)/n×100%

1.8 统计学方法 数据应用SPSS 20.0统计学软件分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组卒中后抑郁患者治疗前后HAMD评分比较 两组患者治疗后HAMD评分低于本组治疗前,且治疗后治疗组低于对照组,差异具有统计学意

义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组卒中后抑郁患者治疗前后

| 组别 | n | HAMD评分比较 | |
|-----|----|--------------|-----------------------|
| | | 治疗前 | ($\bar{x} \pm s$,分) |
| 对照组 | 38 | 20.82 ± 1.74 | 11.92 ± 1.36* |
| 治疗组 | 38 | 20.50 ± 1.66 | 9.63 ± 1.28**▲ |

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,** $P < 0.05$

2.2 两组卒中后抑郁患者治疗前后NIHSS评分比较 两组患者治疗后NIHSS评分低于本组治疗前,且治疗后治疗组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组卒中后抑郁患者治疗前后

| 组别 | n | NIHSS评分比较 | |
|-----|----|--------------|-----------------------|
| | | 治疗前 | ($\bar{x} \pm s$,分) |
| 对照组 | 38 | 12.52 ± 2.21 | 6.63 ± 2.15* |
| 治疗组 | 38 | 12.11 ± 2.18 | 5.53 ± 1.90**▲ |

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,** $P < 0.05$

2.3 两组卒中后抑郁患者治疗前后BI评分比较

两组患者治疗后BI评分高于本组治疗前,且治疗后治疗组高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组卒中后抑郁患者治疗前后

| 组别 | n | BI评分比较 | |
|-----|----|---------------|-----------------------|
| | | 治疗前 | ($\bar{x} \pm s$,分) |
| 对照组 | 38 | 47.37 ± 15.15 | 57.76 ± 15.01* |
| 治疗组 | 38 | 50.66 ± 12.10 | 68.42 ± 11.69**▲ |

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,** $P < 0.05$

2.4 两组卒中后抑郁患者临床疗效比较 对照组有效率为26.31%,治疗组有效率为68.42%,两组患者有效率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组卒中后抑郁患者临床疗效比较

| 组别 | n | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 有效率/% |
|-----|----|----|----|----|----|----------|
| 对照组 | 38 | 0 | 2 | 8 | 28 | 26.31 |
| 治疗组 | 38 | 3 | 8 | 15 | 12 | 68.42**▲ |

注:与对照组比较,** $P < 0.05$

3 讨论

卒中后抑郁是临幊上常见的脑卒中后并发症^[10]。西医治疗抑郁症多采用抗抑郁药^[11],氟哌噻吨美利曲辛是常用药物之一,该药物由美利曲辛

与氟哌噻吨两种制剂组成,其中美利曲辛能增强5-羟色胺与去甲肾上腺素等神经递质水平,小剂量使用氟哌噻吨可促进多巴胺的释放与合成^[12-13],但长期服药易产生睡眠障碍、头晕、震颤、胃肠道不适等不良反应,也存在药品价格高、停药易复发等缺点^[14]。抑郁作为一种情志疾病,也有学者采用心理治疗,但因见效较慢而在临床应用受限。

卒中后抑郁属中医学“中风后郁证”范畴^[15]。《丹溪心法》提出了气血调和的观念,认为卒中后抑郁主要由气血失和、肝失疏泄、气机失畅而引发^[16]。《景岳全书》中也有“初病而气结为滞者,宜顺宜开”的论述。气机的升降调和处于正常情况下,脏腑正常功能得以维系;气机失畅、气血逆乱则会引起气机升降失常、精气血运行逆乱,表现出神情情志活动的障碍^[17]。气机郁滞、血行不畅、瘀血上扰清窍、闭阻脑络,引发卒中后郁病。卒中后抑郁的基本病机是气血失衡。刘莎等^[18]认为,中风后抑郁多由情志内伤而致病,基本病机为气血瘀滞;冀旭艳等^[19]则认为,卒中后抑郁与气机郁滞、血瘀水停有关,同时隶属重要危险因素,应做到对应性合理干预。

国医大师颜德馨教授提出“气为百病之长,血为百病之胎”,从调畅气血的角度治疗卒中及卒中后抑郁。加味清脑方是在颜氏“衡法”的理论指导下,对颜德馨教授创立的清脑方进行化裁,由柴胡、郁金、苍术、川芎、石菖蒲、黄芪等药组成^[20]。方中柴胡疏肝解郁,为君药;郁金为“血中之气药”,辛、散、性寒,为臣药,既能化血瘀,又能调理气机、行气解郁,能散能行,颜老取其气血同治功能,以调达血气;苍术性温,味苦,辛烈,为运脾药,健脾化湿、芳香清窍;川芎行气活血,助柴胡行气解郁,加强其解肝经郁滞之力;石菖蒲豁痰理气活血、醒脑神、开心窍;黄芪大补元气,使气旺血行,化瘀通络。诸药合用,共奏行气解郁、活血化瘀、调气和血、燮理阴阳之功,达到“疏其血气,令其条达而致和平”^[21]。

现代药理学研究显示,柴胡治疗抑郁,关键在于调节细胞活动及新陈代谢等方面,也可调节应激应答生物进程,药物作用主要在于通过调节PI3K-AKT、MAPK、Rap1、Ras等信号通路来发挥抗抑郁作用^[22]。柴胡-石菖蒲药对治疗抑郁症是通过JUN、AKT1、TNF等核心靶点作用于RNA聚合酶Ⅱ启动子转录的正调控、信号转导等生物学过程及PI3K-AKT、MAPK等信号通路协同发挥治疗作用^[23]。现

代药理学研究表明,石菖蒲-郁金药对治疗抑郁的机制为调节错误折叠蛋白、促进性激素分泌、海马神经元凋亡等^[24]。石菖蒲-川芎药对通过增加突触间信息传递、促进神经突触的生长及突触可塑性,发挥抵抗抑制性神经递质释放的作用^[25]。基于信号通路研究,黄芪甲苷可能通过作用于Akt1、REN、EGFR、VEGFA、SRC等靶点改善脑血流量,抑制脑部缺血组织细胞的凋亡及炎症反应等减轻神经功能的损伤^[26]。黄芪-川芎药对通过调节TLR信号通路、NF-κB信号通路等多个途径,参与调节血管生成及器官再生等机制,从而改善缺血性脑卒中病理损伤^[27]。苍术可能通过神经可塑性、信号传导等功能参与改善抑郁症^[28]。由此可见,加味清脑方具有多成分、多通路、多靶点的抗卒中后抑郁作用^[29]。

综上所述,加味清脑方治疗气滞血瘀型卒中后抑郁,可改善抑郁状态及神经功能缺损情况,提高患者的日常生活能力。

参考文献:

- ZHANG L, LI M Z, SUI R B. Correlation between cerebellar metabolism and post-stroke depression in patients with ischemic stroke [J]. Oncotarget, 2017, 8(53): 91711-91722.
- DENG L H, SUN X J, QIU S, et al. Interventions for management of post-stroke depression: a Bayesian network meta-analysis of 23 randomized controlled trials [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16466.
- TOWFIGHI A, OVBIAGELE B, EL HUSSEINI N, et al. Poststroke depression: a scientific statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. Stroke, 2017, 48(2): e30-e43.
- 张旭,刘艳贞,张江霞,等.解郁丸联合度洛西汀治疗卒中后抑郁的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(4):717-720.
- 杨海荣,李雪斌,欧艳芬,等.白藜芦醇联合盐酸舍曲林治疗卒中后抑郁的临床研究[J].右江民族医学院学报,2020,42(4):406-412.
- 陈英群,陈忆,李桃桃,等.国医大师颜德馨从气血论治失眠症学术思想撷英[J].上海中医药杂志,2019,53(3):1-4.
- 中华医学会精神分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准[S]. 济南:山东科学技术出版社,2001:181.
- 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国各类主要脑血管病诊断要点2019[J].中华神经科杂志,2019,52(9):710-715.
- 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:98.
- 高妙维,贺军.泻阴补阳针刺法治疗脑卒中痉挛性偏瘫的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(8):1288-1291.

- [11] MIHINDU E, MOHAMMED A, SMITH T, et al. Patients with moderate to severe strokes (NIHSS score > 10) undergoing urgent carotid interventions within 48 hours have worse functional outcomes [J]. J Vasc Surg, 2019, 69(2): 1471–1481.
- [12] 李楠, 张续, 杨洋. 草酸艾司西酞普兰治疗卒中后抑郁对血清 S100 β 及 NSE 水平的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(24): 2136–2144.
- [13] 李法强, 纪艾玲, 戴体俊. 氟哌噻吨美利曲辛片治疗脑梗死伴焦虑症的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(7): 750–752.
- [14] 李华, 李忠刚, 吕丽梅, 等. 氟哌噻吨美利曲辛片改善脑卒中后抑郁患者相关血清细胞因子表达水平以及情感倾向的效果分析 [J]. 中国实用医药, 2020, 15(4): 1–4.
- [15] 陈静, 曾超, 李辉, 等. 针康法对卒中后抑郁患者认知及神经功能恢复的影响 [J]. 中医药学报, 2021, 49(6): 72–75.
- [16] 刘丽, 丁懿, 王健, 等.“五音调神法”治疗轻中度肝郁脾虚型卒中后抑郁患者的临床疗效及其对肠道菌群和血清 5-羟色胺水平的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(30): 3882–3887.
- [17] 李丹丹, 孙墨, 吴珠, 等. 解郁安神针刺法联合米氮平治疗肝郁气滞型卒中后抑郁临床疗效观察 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(3): 1826–1829.
- [18] 刘莎, 杨志宏, 朱晓娜, 等. 卒中后抑郁中医药治疗研究进展 [J]. 中医药学报, 2021, 49(2): 83–87.
- [19] 冀旭艳, 张恒嘉, 李涛, 等. 疏脑解郁汤对卒中后抑郁患者肠道菌群的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 107–113.
- [20] 邵竞樟, 陈霞, 韩天雄, 等. 颜氏“脑病宜清”治疗脑梗死恢复期临床探索 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(4): 128–131.
- [21] 徐文俊, 赵立基, 杨伟芳. 运用国医大师颜德馨衡法理论的临证感悟 [J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(5): 873–875.
- [22] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. 基于网络药理学的栀子豉汤抗抑郁作用机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(7): 1594–1602.
- [23] 何伟伟, 王豆, 李涛, 等. 基于网络药理学预测柴胡、石菖蒲配伍治疗抑郁症的有效成分及作用机制 [J]. 山东医药, 2021, 61(17): 33–37.
- [24] 范文涛, 王倩. 基于网络药理学的石菖蒲–郁金药对治疗抑郁症作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(12): 2607–2611.
- [25] 黄斌, 罗洪斌, 黄胜, 等. 基于网络药理学探索石菖蒲–川芎配伍治疗阿尔茨海默病的作用机制研究 [J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2020, 37(1): 1–6.
- [26] 戚明珠, 张锐雪, 苏晓慧, 等. 黄芪甲苷治疗缺血性脑卒中的网络药理学 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 163–170.
- [27] 陈红阳, 杨志华, 贾壮壮, 等. 基于网络药理学探究黄芪–川芎药对治疗缺血性脑卒中的作用机制 [J]. 云南中医学院学报, 2021, 44(1): 88–97.
- [28] 初倩, 阎兆君, 黄巧艺. 巴戟天–苍术药对治疗青少年抑郁症的网络药理学研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(11): 1371–1378.
- [29] 张黎明. 活血通络清脑方联合阿司匹林治疗短暂性脑缺血发作患者的效果 [J]. 中国民康医学, 2021, 33(6): 99–101.

收稿日期: 2022-10-18

作者简介: 孙璐(1991-), 女, 上海人, 医学硕士, 主治医师。

通信作者: 李文娟, E-mail: li-wen-juan2007@163.com

(编辑: 倪婷婷)