

疏肝安神汤联合重复经颅磁刺激治疗肝郁气滞型广泛性焦虑障碍临床研究

郑顺, 蒋晁明, 吴月红

金华市第二医院精神科, 浙江 金华 321016

【摘要】目的: 观察疏肝安神汤联合重复经颅磁刺激(rTMS)治疗肝郁气滞型广泛性焦虑障碍(GAD)的临床效果。**方法:** 对 80 例肝郁气滞型 GAD 患者进行回顾性分析, 根据治疗方法不同分为对照组与治疗组各 40 例。2 组均给予盐酸帕罗西汀治疗, 对照组联用 rTMS 治疗, 治疗组在对照组基础上加用疏肝安神汤治疗。比较 2 组治疗前后中医证候积分、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、焦虑自评量表(SAS)评分及血清炎症因子水平, 评估 2 组临床疗效及不良反应发生情况。**结果:** 2 组总有效率、不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组治疗后中医证候积分、HAMA、SAS 评分及血清 C-反应蛋白、白细胞介素-6、白细胞介素-1 α 水平均低于治疗前($P<0.05$), 且治疗组治疗后上述指标低于对照组($P<0.05$)。**结论:** 疏肝安神汤联合 rTMS 治疗肝郁气滞型 GAD 疗效确切, 能改善患者焦虑症状, 下调炎症因子水平, 安全性较高。

【关键词】 广泛性焦虑障碍; 肝郁气滞型; 疏肝安神汤; 汉密尔顿焦虑量表; 焦虑自评量表; 炎症因子

【中图分类号】 R749.72 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2023) 19-0048-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.19.009

Clinical Study on Shugan Anshen Decoction Combined with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Generalized Anxiety Disorder of Liver Constraint and Qi Stagnation Type

ZHENG Shun, JIANG Chaoming, WU Yuehong

Department of Psychiatry, The Second Hospital of Jinhua, Jinhua Zhejiang 321016, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of the therapy of Shugan Anshen Decoction combined with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on generalized anxiety disorder (GAD) of liver constraint and qi stagnation type. **Methods:** A total of 80 GAD patients of liver constraint and qi stagnation type were given the retrospective analysis and divided into the control group and the treatment group according to different treatment methods, with 40 cases in each group. The two groups were given Paroxetine Hydrochloride for treatment, the control group was additionally treated with rTMS, and the treatment group was additionally given Shugan Anshen Decoction based on the treatment of the control group. Before and after treatment, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, the scores of Hamilton Anxiety Scale (HAMA) and Self-rating Anxiety Scale (SAS) and the levels of serum inflammatory factors were compared between the two groups; the clinical effects and incidence of adverse reactions in both groups were evaluated. **Results:** There was no significant difference being found in the comparisons of total effective rate and incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores, scores of HAMA and SAS and levels of serum C-reactive protein, interleukin-6 and interleukin-1 α in both groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the above indexes in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:**

【收稿日期】 2022-11-30

【修回日期】 2023-07-28

【作者简介】 郑顺 (1983-), 女, 主治医师, E-mail: 13516965241@163.com。

The therapy of Shugan Anshen Decoction combined with rTMS has a definite curative effect on GAD of liver constraint and qi stagnation type, which can improve the anxiety symptoms of patients and down-regulate the levels of inflammatory levels with good safety.

Keywords: Generalized anxiety disorder; Liver constraint and qi stagnation type; Shugan Anshen Decoction; Hamilton Anxiety Scale; Self-rating Anxiety Scale; Inflammatory factors

广泛性焦虑障碍(GAD)主要临床特征为持续、难以控制、过度地焦虑担心,且内容与对象常不固定,多伴呼吸、消化、泌尿等多系统自主神经功能紊乱症状,对患者自身及其家庭造成较大影响^[1-2]。西医治疗 GAD 主要以药物、心理治疗为主,其中药物治疗起效较快,但存在不良反应,影响治疗依从性,停药后易复发;心理治疗开展难度较大,需长期疏导治疗。近年来,有研究报道重复经颅磁刺激(rTMS)能够减轻 GAD 患者的焦虑症状^[3-4]。中医将 GAD 归属于郁证范畴,病机多为情志内伤,气机瘀滞;肝主疏泄,木不条达致肝气郁结,扰其心神而发病,临床常见肝郁气滞证患者,以疏肝解郁、理气调中兼养心安神法治疗。本研究观察疏肝安神汤联合 rTMS 治疗肝郁气滞型 GAD 的临床效果,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合文献[5]中 GAD 相关标准。一次发作中患者必须在至少数周(通常为数月)内的大多数时间存在焦虑的原发症状,这些症状通常应包含恐慌(为将来的不幸烦恼,感到“忐忑不安”,注意困难等)、运动性紧张(坐卧不宁、紧张性头痛、颤抖、无法放松)、植物神经活动亢进(头重脚轻、出汗、心动过速或呼吸急促、上腹不适、头晕、口干等)等。

1.2 辨证标准 参考《中医内科学》^[6]中肝郁气滞的辨证标准拟定。主症:忧郁不畅,情绪不宁,精神不振;次症:胸闷胁胀,脘闷暖气,易怒善哭,失眠多梦,不思饮食,善太息;舌脉:舌苔薄白,脉弦。符合主症、次症各 2 项,结合舌脉即可辨证。

1.3 纳入标准 符合上述诊断、辨证标准;年龄 18~65 岁,性别不限;汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分 ≥ 14 分,且焦虑心境项得分 ≥ 2 分,焦虑自评量表(SAS)评分 ≥ 50 分;临床资料完整。

1.4 排除标准 入组前 1 个月有服用过抗焦虑药物、其他精神类药物或接受过其他相关治疗;存在颅内金属血管夹、假牙、心脏起搏器植入、耳蜗植入物等 rTMS 禁忌证;有既往颅脑手术史、癫痫病史或家族史;酒精滥用;妊娠及哺乳期妇女;因躯体性疾病、服用精神活性物质和(或)非成瘾物质及戒断反应出现的焦虑;合并可能影响研究观察指标评价的其他精神疾病。

1.5 一般资料 回顾性选择 2019 年 8 月—2022 年 8 月金华市第二医院收治的 80 例肝郁气滞型 GAD 患者为研究对象,根据治疗方法不同分为对照组与治疗组各 40 例。对照组男 17 例,女 23 例;年龄 28~63 岁,平均 (58.34 ± 6.71) 岁;病程 1~9 年,平均 (2.96 ± 0.48) 年。治疗组男 18 例,女 22 例;年龄 31~65 岁,平均 (59.16 ± 6.95) 岁;病程 1~11 年,平均 (3.07 ± 0.57) 年。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本试验方案经金华市第二医院医学伦理委员会审核批准(2023-4-003)。

2 治疗方法

2 组均给予常规西药治疗,每天上午 9 点口服盐酸帕罗西汀(中美天津史克制药有限公司,国药准字 H10950043),每次 20 mg,每天 1 次。

2.1 对照组 结合 rTMS 治疗,采用上海聚慕医疗器械有限公司的重度脉冲经颅磁刺激器 Magstim Rapid2,取坐位,选择右侧额叶背外侧区,“8”字形线圈,丛间频率 1 Hz,刺激强度为 80%的运动阈值,刺激时间 30 s,丛内频率 30 Hz,串间歇 3 s,共 1 020 个脉冲,治疗时间 19 min,每天 1 次,连续 5 d 后暂停 2 d,7 d 为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

2.2 治疗组 在对照组基础上采用疏肝安神汤治疗,处方:柴胡、茯神、酸枣仁、白芍各 15 g,郁金、香附各 12 g,枳实、陈皮、川芎各 10 g,炙甘草 6 g。上述药物由金华市第二医院中药房代煎,每袋

200 mL, 早晚饭后 0.5 h 温服。7 d 为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分。采用相关中医症状分级量化表评估 2 组治疗前后中医证候, 其中主症(忧郁不畅、精神不振)计 0~6 分, 次症(胸闷胁胀、脘闷暖气、失眠多梦、不思饮食、善太息)计 0~3 分, 舌脉按有无计 0 分、1 分^[6]。②HAMA、SAS 评分。采用 HAMA、SAS 评价 2 组治疗前后焦虑情况, HAMA 评价内容包含 14 项项目, 采用 5 级评分法(0~4 分)计分, 以 14 分为临界值, 14~20 分为轻度焦虑, 21~28 分为中度焦虑, ≥ 29 分为重度焦虑; SAS 包含 20 项条目, 每项条目计 1~4 分, 总分 20~80 分, 临界值 50 分^[7-8]。③炎症因子。取晨时空腹静脉血 5 mL, 离心取血清, 采用酶联免疫吸附试验法测定 2 组治疗前后血清 C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 α (IL-1 α)水平, 试剂盒由上海晶抗生物工程有限公司提供。④不良反应。记录 2 组胃肠道反应、头痛、头晕、失眠/嗜睡、乏力等不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 利用 SPSS19.0 软件处理数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间及组内治疗前后比较分别采用独立样本 t 检验与配对样本 t 检验; 计数资料采用百分比(%)表示, 行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考文献[9]结合 HAMA 减分率拟定。基本痊愈: HAMA 减分率 $\geq 75\%$, 精神症状消失, 日常生活活动恢复正常; 明显好转: $50\% \leq$ HAMA 减分率 $< 75\%$, 精神症状明显好转, 日常生活可自理; 好转: $25\% \leq$ HAMA 减分率 $< 50\%$, 精神症状部分缓解; 无效: 未达到上述标准。HAMA 减分率=(治疗前 HAMA 评分-治疗后 HAMA 评分)/(治疗前 HAMA 评分-HAMA 最低评分) $\times 100\%$ 。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。2 组总有效率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较						例(%)
组别	例数	基本痊愈	明显好转	好转	无效	总有效
对照组	40	7(17.50)	10(25.00)	19(47.50)	4(10.00)	36(90.00)
治疗组	40	15(37.50)	17(42.50)	7(17.50)	1(2.50)	39(97.50)

4.3 2 组治疗前后中医证候积分、HAMA、SAS 评分比较 见表 2。治疗前, 2 组中医证候积分、HAMA、SAS 评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组治疗后中医证候积分、HAMA、SAS 评分均低于治疗前($P < 0.05$), 治疗组治疗后上述指标低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后中医证候积分、HAMA、SAS 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	中医证候积分	HAMA 评分	SAS 评分
对照组	治疗前	40	21.33 $\pm$ 4.12	23.78 $\pm$ 4.06	62.18 $\pm$ 7.40
	治疗后	40	16.34 $\pm$ 4.20 ^①	13.06 $\pm$ 2.15 ^①	49.78 $\pm$ 6.91 ^①
治疗组	治疗前	40	21.92 $\pm$ 4.80	24.17 $\pm$ 4.68	63.25 $\pm$ 8.11
	治疗后	40	9.42 $\pm$ 2.16 ^{①②}	11.30 $\pm$ 1.86 ^{①②}	45.62 $\pm$ 5.10 ^{①②}

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2 组治疗前后炎症因子水平比较 见表 3。治疗前, 2 组炎症因子水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组治疗后 CRP、IL-6、IL-1 α 水平均低于治疗前($P < 0.05$), 治疗组治疗后上述炎症因子水平低于对照组($P < 0.05$)。

表 3 2 组治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	CRP(mg/L)	IL-6(ng/mL)	IL-1 α (pg/mL)
对照组	治疗前	40	3.51 $\pm$ 0.69	32.46 $\pm$ 5.74	35.34 $\pm$ 6.21
	治疗后	40	1.89 $\pm$ 0.37 ^①	26.82 $\pm$ 5.64 ^①	19.73 $\pm$ 2.67 ^①
治疗组	治疗前	40	3.47 $\pm$ 0.72	34.08 $\pm$ 6.07	34.99 $\pm$ 6.52
	治疗后	40	1.26 $\pm$ 0.24 ^{①②}	11.23 $\pm$ 2.17 ^{①②}	12.56 $\pm$ 2.38 ^{①②}

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.5 2 组不良反应发生率比较 见表 4。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 2 组不良反应发生率比较

组别	例数	胃肠道反应	头晕	失眠/嗜睡	乏力	总发生
对照组	40	2(5.00)	1(2.50)	0	1(2.50)	4(10.00)
治疗组	40	1(2.50)	0	1(2.50)	1(2.50)	3(7.50)

5 讨论

GAD 病因尚未完全明确, 多项研究认为与遗传、应激性生活事件、神经生物学等因素相关^[10-11]。中医将 GAD 归属于郁证范畴, 病位在肝, 与肝气郁结、气机失常关系密切, 临床多以疏肝解郁、理气

安神法治疗。本研究采用疏肝安神汤治疗,方中柴胡疏肝解郁,为君药。白芍养血敛阴、柔肝止痛,以条达肝气,与柴胡配伍养血柔肝,以防疏泄过度;茯神补益健脾,调理中焦气机兼可宁心安神,共为臣药;酸枣仁生津宁心、补肝敛汗,郁金行气解郁、清心,香附疏肝解郁、理气调中,枳实行气解郁、化痰散结,陈皮理气健脾、燥湿化痰,川芎为“血中气药”,行气活血,共为佐药。炙甘草为使药,调和诸药。诸药合用,共奏疏肝解郁、理气调中、养心安神之功。本研究结果显示,2组总有效率比较,差异无统计学意义,治疗组中医证候积分、HAMA评分、SAS评分均低于对照组,提示疏肝安神汤联合 rTMS 治疗肝郁气滞型 GAD 疗效确切,能显著改善患者临床症状。

研究显示,与正常人群比较,GAD患者血清炎症因子水平呈高表达状态,且炎症因子水平与焦虑严重程度呈正相关^[12-14]。本研究结果发现,治疗组CRP、IL-6、IL-1 α 水平均低于对照组,提示疏肝安神汤联合 rTMS 治疗能下调患者炎症因子水平。现代药理学发现,柴胡中柴胡皂苷D具有抗焦虑作用,皂苷类、挥发油类、黄酮类、多糖类有抗抑郁、调节免疫与抗炎作用^[15-16]。柴胡配伍郁金可通过调控海马组织微管相关蛋白1轻链3-II/微管相关蛋白1轻链3-I的表达来改善小鼠焦虑行为,减轻炎症反应与氧化应激反应^[17];香附的化学成分萜、黄酮、生物碱、糖、甾醇等有抗抑郁、抗炎、抗氧化等药理作用^[18];陆晶晶等^[19]发现在精神分裂症患者中联合 rTMS 治疗有一定调节炎症反应的作用。2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义,表明疏肝安神汤联合 rTMS 治疗肝郁气滞型 GAD,安全性较高。

综上所述,疏肝安神汤联合 rTMS 治疗肝郁气滞型 GAD 疗效确切,能改善患者临床症状,下调炎症因子水平,安全性较高。

[参考文献]

[1] 胡盼,毛善平. 广泛性焦虑障碍患者风险决策特点[J]. 卒中与神

经疾病,2022,29(2):160-163.

- [2] 王婷,朱卓影,徐一峰. 广泛性焦虑障碍的情绪调节特征[J]. 临床精神医学杂志,2021,31(3):241-243.
- [3] 邓丽,韩柏. 重复经颅磁刺激治疗广泛性焦虑障碍的研究进展[J]. 中国健康心理学杂志,2022,30(10):1571-1575.
- [4] 李丽君,胡卫疆,高雅坤,等. 重复经颅磁刺激治疗广泛性焦虑障碍的疗效及不良反应的 meta 分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2016,25(7):662-666.
- [5] 范肖冬,汪向东,于欣,等. 精神与行为障碍分类[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:130.
- [6] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:394.
- [7] 侍成栋,潘永良. 汉密尔顿抑郁及焦虑量表与正性负性情绪量表的相关性研究[J]. 全科护理,2019,17(2):140-142.
- [8] 汪向东. 心理卫生评定量表手册[J]. 中国心理卫生杂志,1993,7(增刊):194-238.
- [9] 曹树志. 解郁安神汤联合低频重复经颅磁刺激治疗肝郁化火型广泛性焦虑的临床研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2018.
- [10] 王晶晶,张远,邹志礼. 惊恐障碍、广泛性焦虑障碍病因学对比研究进展[J]. 实用医院临床杂志,2022,19(1):181-184.
- [11] 徐碧云. 广泛性焦虑障碍发病机制的研究进展[J]. 四川精神卫生,2012,25(3):188-191.
- [12] 李雪梅,白颖峰,杭爱武,等. 基于网络药理学探究芍药甘草汤保肝作用[J]. 中成药,2021,43(7):1924-1932.
- [13] 赵艳华. 广泛性焦虑障碍患者血清炎症因子水平分析[J]. 国际精神病学杂志,2019,46(3):428-430,440.
- [14] 邓越峰,郭珂珂,何瑞东,等. 血清炎症细胞因子IL-1 α 、IL-6、IL-12、CRP水平与首发广泛性焦虑障碍发病相关性及其作用机制分析[J]. 国际精神病学杂志,2019,46(1):60-62.
- [15] 陈燕伟,马善波,权伟,等. 柴胡皂苷D对慢性应激诱导小鼠焦虑症的影响[J]. 陕西中医,2021,42(6):705-708.
- [16] 颜美玲,杨柳,侯阿娇,等. 柴胡化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息,2018,35(5):103-109.
- [17] 张颖,陈琛,邵奇,等. 基于自噬信号探讨柴胡-郁金改善小鼠焦虑症的作用机制[J]. 临床医学研究与实践,2022,7(20):11-13,22.
- [18] 王凤霞,钱琪,李葆林,等. 香附化学成分和药理作用研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析[J]. 中草药,2022,53(16):5225-5234.
- [19] 陆晶晶,孙莲芳,张莉. 重复经颅磁刺激治疗对精神分裂症患者阴性症状、认知功能、脑内神经递质及血清炎症因子的影响[J]. 临床与病理杂志,2022,42(8):1945-1951.

(责任编辑:冯天保,沈崇坤)