

# 解郁通络方对脑卒中后抑郁神经免疫炎症指标的影响

李庆丽\*, 王贵贤, 王艳捷, 杨明

(新乡医学院第二附属医院, 河南新乡 453002)

**[摘要]** **目的:**探讨解郁通络方对脑卒中后抑郁症的临床疗效及对神经免疫炎症若干指标的影响。**方法:**选自缺血性脑卒中后抑郁症住院患者112例,采用入院先后顺序,随机按数字表法分为观察组和对照组各56例。两组患者均参照《中国脑卒中康复治疗指南》给予常规干预。对照组口服盐酸帕罗西汀片,初始剂量为 $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,依病情逐渐以每周增加 $10\text{ mg}$ ,最大剂量 $\leq 40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。观察组在对照组治疗的基础上加服解郁通络方,1剂/d。两组疗程均连续治疗6周。比较两组患者抑郁自评量表(SDS),HAMD量表因子积分及临床疗效。检测两组血清中白细胞介素(IL)- $1\beta$ ,IL-2,IL-6和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平,血浆中促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质醇(Cor)及T淋巴细胞亚群 $\text{CD}3^+$ , $\text{CD}4^+$ , $\text{CD}8^+$ 水平。**结果:**治疗3周和6周后,观察组患者的SDS评分分别低于对照组同时点( $P < 0.01$ )。观察组治疗后HAMD量表各因子评分明显少于对照组( $P < 0.01$ )。观察组患者总有效率为88.89%,明显高于对照组的71.7%( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组患者血清中IL- $1\beta$ ,IL-2,IL-6和TNF- $\alpha$ 水平及血浆中CRH,ACTH和Cor水平均明显低于对照组( $P < 0.01$ )。观察组治疗后 $\text{CD}3^+$ , $\text{CD}4^+$ 均显著高于对照组, $\text{CD}8^+$ 明显低于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:**解郁通络方治疗脑卒中后抑郁有明显的疗效,可降低炎症因子的释放,调节下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)作用,增强细胞免疫功能,从而发挥改善脑卒中后抑郁症的效果。

**[关键词]** 解郁通络方;脑卒中;抑郁症;神经免疫炎症

**[中图分类号]** R25;R255.2;R277.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)06-0204-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20180625

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171226.1229.010.html>

**[网络出版时间]** 2017-12-27 10:29

## Effect of Jieyu Tongluo Decoction on Neuroimmune Inflammatory Markers of Depression After Ischemic Stroke

LI Qing-li\*, WANG Gui-xian, WANG Yan-jie, YANG Ming

(The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate efficacy of Jieyu Tongluo decoction in treating depression after ischemic stroke and its influence on neuroimmune inflammatory markers. **Method:** One hundred and twelve cases with depression after ischemic stroke were elected and randomly divided into observation group (56 cases) and control group (56 cases) by referring to random number table. Both groups received conventional intervention by referring to 'Chinese stroke rehabilitation treatment guidelines'. Cases of control group were orally given with paroxetine hydrochloride,  $20\text{ mg/day}$  at beginning,  $10\text{ mg}$  increasing per week, and maximum dose  $\leq 40\text{ mg/day}$ . On basis of control group, observation group was given with Jieyu Tongluo decoction, 1 dose/day. Two groups were observed for 6 weeks. Scores of depression self rating scale (SDS), HAMD factors, and efficacy were compared in both groups. Serum levels of interleukin (IL)- $1\beta$ , IL-2, IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , plasma levels of corticosteroid release hormone (CRH), corticosteroid (ACTH) and cortisol (Cor) and levels of  $\text{CD}3^+$ ,  $\text{CD}4^+$ ,  $\text{CD}8^+$  were detected in two groups. **Result:** After 3 weeks and 6 weeks

**[收稿日期]** 20170911(131)

**[基金项目]** 河南省教育厅重点科学技术项目(16B320222)

**[通信作者]** \*李庆丽,硕士,检验技师,从事临床医学检验的工作,Tel:13083823199,E-mail:970016481@qq.com

treatment, SDS score of observation group was lower than that of control group ( $P < 0.01$ ). HAMD factors scores of observation group were lower than those of control group after treatment ( $P < 0.01$ ). Total effective of observation group was 88.89%, which was evidently higher than 71.7% of control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 and TNF- $\alpha$  and plasma levels of CRH, ACTH and Cor of control group were remarkably lower than those of control group ( $P < 0.01$ ). After treatment CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> of observation group were obviously higher, while CD8<sup>+</sup> was lower, than control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Efficacy of Jieyu Tongluo decoction in treating depression after ischemic stroke is significant and may improve depression after ischemic stroke through inhibiting inflammatory factor index level, regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) function, and increase cellular immune function.

[**Key words**] Jieyu Tongluo decoction; stroke; depression; neuroimmune inflammatory markers

脑卒中后抑郁(poststroke depression, PSD)是指脑卒中后患者出现持续2周以上不同程度的抑郁状态,临床表现有情绪低落、兴趣减退、自卑感增强等,严重者甚至自杀念头,脑卒中后抑郁症会延缓神经功能恢复使躯体疾病加重,是脑卒中复发的独立危险因素,严重影响了患者的康复效果和生存质量<sup>[1]</sup>。当前西医临床对脑卒中后抑郁的药物如三环类或四环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂、选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂等,但由于药物的整体效果欠佳及患者依从性差使其未能得到广泛应用<sup>[2]</sup>。中医学理论认为脑卒中后抑郁症的基本病机是在卒中基础上,肝气郁结、气机不畅致痰、瘀等病理产物蒙蔽脑窍而发病<sup>[3]</sup>。与作用单一的西药比较,中医方药对脑卒中后抑郁症是通过多途径、多层次、多靶点而发挥治疗效果,不仅可醒脑开窍解郁,恢复大脑主神的功能,也可提高脑内5-HT,多巴胺等神经递质的含量,改善单胺递质作用<sup>[4]</sup>。

解郁通络方以《伤寒论》疏肝解郁古方四逆散加味而成,发挥疏肝健脾、醒脑化痰、祛瘀通络之功效。研究表明,在四逆散的315个化学成分中,263个可作用于抑郁症的19个靶点,通过调节cAMP环核苷酸系统、第二信使G-蛋白偶联受体介导通路、免疫炎症反应、神经系统及其递质的分泌和转运、神经内分泌、离子转运等途径发挥抗抑郁作用<sup>[5]</sup>。以四逆散加味治疗脑卒中后抑郁进行初步临床探讨,发现本方能改善该类患者的抑郁情绪和肢体运动障碍,提高日常活动能力<sup>[6]</sup>。前期的临床使用发现解郁通络方能较好地改善PSD患者的症状。细胞因子是人体神经-内分泌-免疫网络中的一种神经递质,在脑卒中和抑郁症的发病中起重要调节作用<sup>[7]</sup>。脑卒中后机体的细胞因子含量发生变化,各细胞因子之间相互作用组成一个网络系统,调节人体的免疫功能,同时可阻止神经退行性变、色氨酸代

谢异常, $\omega$ -3脂肪酸减少以及应激等途径诱发抑郁<sup>[8]</sup>。本研究观察了在常规西医治疗的基础上,加服解郁通络方,对PSD患者有诱导抑郁情绪的改善,减轻了神经免疫炎症指标的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 筛选2015年5月—2017年5月由新乡医学院第二附属医院收治的缺血性脑卒中后抑郁患者112例,采用入院先后顺序,随机按数字表法分为观察组和对照组各56例。观察组男35例,女21例;年龄62~70岁,平均(64.33 $\pm$ 7.26)岁;病程51~85 d,平均(66.05 $\pm$ 7.81) d;抑郁程度<sup>[9]</sup>为轻度29例,中度27例。对照组男34例,女22例;年龄61~69岁,平均(64.03 $\pm$ 7.11)岁;病程53~92 d,平均(65.89 $\pm$ 8.05) d;抑郁程度为轻度抑郁28例,中度抑郁28例。两组患者上述临床基本资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 缺血性脑卒中诊断标准** 患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南,2014》<sup>[10]</sup>相关诊断标准,并通过头颅CT或核磁共振成像(MRI)检查确诊。

**1.2.2 抑郁症诊断标准** 符合《中国精神障碍分类与诊断标准,第3版(精神障碍分类)》<sup>[9]</sup>相关诊断标准,抑郁程度按汉密尔顿抑郁量表(HAMD)-17评定,其中轻度抑郁为HAMD评分 $\geq$ 8~16分,中度抑郁为HAMD评分为17~23分,重度抑郁为HAMD评分 $\geq$ 24分。

**1.3 纳入标准** ①患者均具备缺血性脑卒中诊断标准。②年龄 $<$ 80岁,男女不限。③符合抑郁症诊断标准,且HAMD-17评分为8~23分。④发病时间2周~6个月。⑤近1个月未采用相关药物治疗。⑥言语意识清楚,可配合检查。⑦研究经本院医学伦理委员会审查批准,并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①既往脑卒中病史者。②既往精神病史或焦虑抑郁者。③先天性血管畸形或有认知障碍者。④伴严重心、肺、肝、肾等功能障碍者。⑤临床不配合治疗者。

**1.5 治疗方法** 两组患者基础治疗参见《中国脑卒中康复治疗指南》<sup>[11]</sup>采取常规干预。如给予规定范围内抗血小板聚集、稳压调脂、控血糖、神经营养药物、维持水电解质平衡及预防感染等治疗。

对照组口服盐酸帕罗西汀片(中美天津史克制药有限公司,国药准字H10950043),初始剂量为 $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,依病情逐渐以每周增加 $10\text{ mg}$ 为阶梯递增,最大剂量 $\leq 40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。观察组在对照组治疗的基础上内服解郁通络方,药物组成为柴胡 $12\text{ g}$ ,枳实 $10\text{ g}$ ,白术 $12\text{ g}$ ,白芍 $10\text{ g}$ ,石菖蒲 $12\text{ g}$ ,郁金 $12\text{ g}$ ,胆南星 $10\text{ g}$ ,远志 $12\text{ g}$ ,法半夏 $12\text{ g}$ ,百合 $10\text{ g}$ ,茯苓 $10\text{ g}$ ,地龙 $12\text{ g}$ ,赤芍 $10\text{ g}$ ,川芎 $10\text{ g}$ ,桃仁 $10\text{ g}$ ,红花 $10\text{ g}$ ,甘草 $9\text{ g}$ ;饮片由本院中药房统一提供,均由医院煎药室,采用煎药机煎煮2次,混合药液至 $400\text{ mL}$ ,分早、晚2次温服,1剂/d。两组疗程均连续治疗6周。

**1.6 观察指标** ①两组患者抑郁自评量表(SDS)<sup>[12]</sup>评分,对患者的情绪低沉等20项按症状程度分级,分别记分为无,1分;有时,2分;经常,3分和持续4分,患者得分越高说明了抑郁倾向越严重,于治疗前及治疗3周和6周进行评价3次,取平均值为研究结果。②两组患者汉密尔顿抑郁量表(HAMD)量表因子<sup>[13]</sup>积分比较,对患者的体质量(体质量减轻)、焦虑(躯体性焦虑、胃肠道症、精神性焦虑)、昼夜(日夜变化)、睡眠障碍(入睡困难、睡眠不深和早醒)、阻滞(工作和兴趣、抑郁情绪、阻滞和性症状、偏执症状和强迫症状)、认知障碍(自杀、激越、自罪感、人格解体和现实解体以及绝望感(能力减退感、自卑感、绝望感)7项按症状程度分级评分,相应记分为无,0分;轻度,1分;中度,2分;重度,3分和极重度4分,患者得分越高说明了病情越重,于治疗前后分别检测2次。③两组分别检测血清中白细胞介素(IL)- $1\beta$ , IL-2, IL-6和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平,标本采集,抽取患者清晨空腹外周静脉血 $4\text{ mL}$ ,室温静置 $10\text{ min}$ ,以 $3\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,离心 $10\text{ min}$ ,分离血清,置于离心管中,于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,待检测。采取酶联免疫吸附剂(ELISA)测定血清中IL- $1\beta$ , IL-2, IL-6和TNF- $\alpha$ 水平,IL- $1\beta$ 试剂盒(上海信帆生物科技有限公司,货号XF16220Q),IL-2试剂盒(上海晶抗生物工程有限公司,货号JK-

(a)-1494),IL-6试剂盒(上海江莱生物科技有限公司,货号0-011926),TNF- $\alpha$ 试剂盒(上海信帆生物科技有限公司,货号XF16189Q),于治疗前后分别检测2次。④检测两组患者血浆中促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质醇(Cor)水平,血浆采集于清晨空腹经肘静脉采集外周血,置于肝素抗凝管中混匀后立即置于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ , $1\ 000\times g$ 离心 $10\text{ min}$ 取上层血浆,分装血浆置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存,应用ELISA法于治疗前后分别检测2次。⑤两组患者T淋巴细胞亚群变化,清晨空腹下抽取患者的外周静脉血,用肝素抗凝,使用红细胞裂解液分离外周血中单个核细胞,PBS洗后重悬后备用,采取流式细胞仪于治疗前后分别检测外周CD3<sup>+</sup>,CD4<sup>+</sup>,CD8<sup>+</sup>2次。

**1.7 疗效评定标准** 参见《精神科评定量表手册》<sup>[14]</sup>标准,并结合HAMD-17量表评分拟定。临床痊愈为患者情绪恢复正常,症状消失,HAMD评分减少 $\geq 75\%$ 。显效为患者情绪明显好转,HAMD评分减少 $\geq 50\%$ ,且 $< 75\%$ 。有效为患者情绪基本稳定,HAMD评分减少 $\geq 25\%$ ,且 $< 50\%$ 。无效为情绪、症状均无改善,HAMD评分减分 $< 25\%$ 。

**1.8 统计学处理** 数据采用SPSS 18.0软件包进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验,以 $\chi^2$ 检验分析计数资料,以 $P < 0.05$ 比较差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者试验研究情况比较** 本研究初始筛选病例112例,治疗过程中观察组突发心衰1例和新检查合并肿瘤1例,完成试验54例;对照组转院1例和发生脑梗死2例,完成试验53例。

**2.2 两组患者的SDS评分比较** 与治疗前相比较,治疗后两组患者的SDS评分均明显降低( $P < 0.01$ );于治疗后3周和6周,观察组患者的SDS评分分别低于对照组同时间,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表1。

**2.3 两组患者HAMD量表因子评分比较** 与治疗前相比较,治疗后两组患者HAMD量表各因子评分均明显减少( $P < 0.01$ );与对照组相比较,观察组治疗后HAMD量表各因子评分减少更加明显( $P < 0.01$ ),见表2。

**2.4 两组患者临床疗效比较** 观察组患者临床疗效总有效率为 $88.89\%$ ,与对照组 $71.7\%$ 比较,观察组治疗后总有效率升高( $P < 0.05$ ),见表3。

**2.5 两组患者血清中细胞因子水平比较** 与治疗

表 1 两组患者的 SDS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of SDS score between two groups of patients ( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	例数	治疗前	治疗后	
			3 周	6 周
对照	53	71.57 ± 7.71	64.06 ± 7.16 <sup>1)</sup>	53.75 ± 5.86 <sup>1)</sup>
观察	54	71.34 ± 7.88	59.13 ± 6.93 <sup>1,2)</sup>	46.52 ± 5.26 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后同期比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

表 2 两组患者 HAMD 量表因子评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of HAMD factor scores between two groups of patients ( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	例数	时间	体质量	焦虑	昼夜	睡眠障碍	阻滞	认知障碍	绝望感
对照	53	治疗前	1.92 ± 0.22	9.79 ± 1.08	2.99 ± 0.32	6.68 ± 0.72	10.96 ± 1.41	15.33 ± 1.85	6.40 ± 0.68
		治疗后	0.89 ± 0.10 <sup>1)</sup>	5.21 ± 0.57 <sup>1)</sup>	1.31 ± 0.15 <sup>1)</sup>	4.51 ± 0.51 <sup>1)</sup>	8.51 ± 0.91 <sup>1)</sup>	10.40 ± 1.39 <sup>1)</sup>	4.14 ± 0.48 <sup>1)</sup>
观察	54	治疗前	1.88 ± 0.23	9.72 ± 1.06	2.94 ± 0.33	6.56 ± 0.70	11.10 ± 1.44	15.17 ± 1.89	6.33 ± 0.69
		治疗后	0.25 ± 0.03 <sup>1,2)</sup>	3.03 ± 0.33 <sup>1,2)</sup>	0.76 ± 0.09 <sup>1,2)</sup>	2.38 ± 0.26 <sup>1,2)</sup>	5.39 ± 0.59 <sup>1,2)</sup>	7.12 ± 0.81 <sup>1,2)</sup>	2.25 ± 0.25 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ (表 4 ~ 6 同)。

表 3 两组患者临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy between two groups of patients

组别	例数	临床痊愈 /例(%)	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	总有效率 /%
对照	53	6(11.32)	15(28.30)	17(32.08)	15(28.30)	71.70
观察	54	15(27.78)	20(37.04)	13(24.07)	6(11.11)	88.89 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者血清中细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of serum levels of cytokines between two groups of patients ( $\bar{x} \pm s$ ) ng·L<sup>-1</sup>

组别	例数	时间	IL-1 $\beta$	IL-2	IL-6	TNF- $\alpha$
对照	53	治疗前	117.06 ± 13.16	27.63 ± 3.31	88.57 ± 9.45	144.91 ± 16.06
		治疗后	90.82 ± 9.92	20.96 ± 2.75	61.05 ± 6.82	117.56 ± 13.43
观察	54	治疗前	116.93 ± 13.29	27.44 ± 3.46	88.30 ± 9.68	144.75 ± 15.89
		治疗后	72.35 ± 7.95 <sup>1,2)</sup>	19.85 ± 2.68 <sup>1,2)</sup>	50.85 ± 5.57 <sup>1,2)</sup>	101.73 ± 12.46 <sup>1,2)</sup>

表 5 两组患者血浆中 CRH, ACTH 和 Cor 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of plasma levels of CRH, ACTH and Cor between two groups of patients ( $\bar{x} \pm s$ ) ng·L<sup>-1</sup>

组别	例数	时间	CRH	ACTH	Cor
对照	53	治疗前	103.17 ± 12.53	38.63 ± 4.92	112.42 ± 12.86
		治疗后	90.61 ± 9.95 <sup>1)</sup>	29.09 ± 3.69 <sup>1)</sup>	101.06 ± 11.83 <sup>1)</sup>
观察	54	治疗前	103.01 ± 12.56	38.35 ± 4.80	112.05 ± 12.93
		治疗后	78.41 ± 8.59 <sup>1,2)</sup>	20.06 ± 2.72 <sup>1,2)</sup>	86.45 ± 9.77 <sup>1,2)</sup>

前相比较,治疗后两组患者血清中 IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 和 TNF- $\alpha$  细胞因子均明显降低 ( $P < 0.01$ ); 观察组治疗后血清中 IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 和 TNF- $\alpha$  细胞因子均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 4。

2.6 两组患者血浆中 CRH, ACTH 和 Cor 水平情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者血浆中 CRH, ACTH 和 Cor 水平均明显减少 ( $P < 0.01$ ); 与对照组比较, 观察组治疗后血浆中 CRH, ACTH 和

Cor 水平降低更明显, 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 5。

2.7 两组患者 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> 水平情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> 均显著增加, CD8<sup>+</sup> 明显减少 ( $P < 0.01$ ); 观察组治疗后 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> 均高于对照组, CD8<sup>+</sup> 低于对照组, 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 6。

表 6 两组患者 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of levels of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> between two groups of patients ( $\bar{x} \pm s$ ) %

组别	例数	时间	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>
对照	53	治疗前	34.61 ± 4.03	21.38 ± 2.45	31.45 ± 3.69
		治疗后	44.05 ± 4.92 <sup>1)</sup>	32.04 ± 3.85 <sup>1)</sup>	27.09 ± 3.15 <sup>1)</sup>
观察	54	治疗前	34.40 ± 4.11	21.44 ± 2.53	31.22 ± 3.60
		治疗后	55.26 ± 6.21 <sup>1,2)</sup>	41.05 ± 4.56 <sup>1,2)</sup>	24.44 ± 2.96 <sup>1,2)</sup>

### 3 讨论

依据脑卒中后抑郁的症状中医将其归为的“中风”、“郁症”之合病范畴。《医宗金鉴·正骨心法要旨》记载：“头为诸阳之会，位居至高，内涵脑髓，脑为元神之府，以统全体。”脑卒中后抑郁病位在脑，与肝、脾、心联系密切。脑卒中起病急，突如其来的机体功能障碍和丧失生活自理能力使患者精神抑郁、易怒心烦，影响肝的疏泄，且卒中病程长、恢复慢，患者日渐消沉、烦躁、悲观，影响正常的气机功能，气机郁滞进一步使肝气不疏，肝病及脾，脾失健运，则聚湿生痰，痰浊上扰而阻滞脑络<sup>[15]</sup>。加之在中风基础上，风火痰郁，气血运行障碍，痰凝血瘀，故痰和瘀是脑卒中后抑郁的病理产物，又成为脑卒中后抑郁的致病因素<sup>[3]</sup>。因此，脑卒中后抑郁的中医学病理基础为肝气郁结，气机不畅，气血逆乱，瘀血、痰浊蒙蔽脑窍，致脑神失养、神失所藏而发病<sup>[13]</sup>。治疗的关键在于疏肝解郁、化痰醒脑、去除痰瘀，以恢复大脑主神的功能。

本研究根据脑卒中后抑郁的上述治则，以《伤寒论》古方四逆散为基本方加味解郁通络方干预。方中所载柴胡入肝胆经升发阳气，疏肝解郁，透邪外出；枳实理气解郁，泄热破结，与柴胡为伍，一升一降，加强舒畅气机之功，并奏升清降浊之效；芍药酸寒，敛阴养血柔肝为臣，与柴胡合用，以补养肝血，条达肝气，可使柴胡升散而无耗伤阴血之弊，与枳实相配，又能理气和血，使气血调和；白术补脾燥湿以治土虚；石菖蒲为芳香开窍药，与郁金、胆南星、法半夏相伍，行气解郁、豁痰开窍；百合、郁金助柴胡解郁安神、调和肝脾，以缓肝气郁结；茯苓、远志、百合合用养心阴以安神宁志；赤芍、桃仁、红花、川芎活血消瘀，推陈致新；地龙通经活络，力专善走，周行全身，以行药力；甘草益脾和中、调和诸药；全方共奏疏肝解郁、化痰开窍及祛瘀通络之功。

本研究结果发现，治疗3周和6周后，观察组患者的SDS评分分别低于同期对照组；观察组治疗后HAMD量表各因子（体质量、焦虑、睡眠障碍、昼夜、认知障碍、阻滞、绝望感）评分均明显少于对照组；两组患者治疗后效果统计分析，观察组临床疗效总有效率为88.89%，明显高于对照组的71.7%。上述结果说明了加服解郁通络方对治疗脑卒中后抑郁症患者发挥了很好的疗效。

细胞因子是一种由淋巴细胞、血管内皮细胞、单核细胞以及巨噬细胞所释放的免疫分子，缺血性脑卒中时促炎因子，如IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6和TNF- $\alpha$ 被过

量释放，可诱发神经细胞凋亡，加重脑损伤<sup>[16]</sup>。文献报道，在治疗脑梗死后抑郁症患者血清中细胞因子IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平均明显升高，能够直接反映患者病情进展<sup>[17-18]</sup>。本研究发现，观察组治疗后患者血清中IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平均明显低于对照组。说明了在服用解郁通络方可降低脑卒中后抑郁症血清中IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平，减轻炎症反应，达到其治疗效果。

边缘系统-下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴是人体的自身情绪调控系统，可直接或间接调节人体的皮质醇分泌，生理范围的皮质醇可减少炎症因子的生成，对炎症反应有抑制效果，发挥维持内环境稳定的作用<sup>[19]</sup>。缺血性脑卒中患者促炎性因子如IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6和TNF- $\alpha$ 生成增多，这些促炎性因子能够激活HPA轴，促进皮质醇过量释放，而过量的皮质醇对神经细胞有细胞毒性损伤作用，此外海马组织对缺血、缺氧最为敏感，在缺血性脑卒中时海马的负性调节受到抑制，HPA轴分泌功能亢进，皮质醇持续、过量释放，导致神经细胞损伤，进一步加重了抑郁症病情<sup>[20]</sup>。文献报道脑卒中抑郁症患者的HPA轴功能亢进，血浆中CRH、ACTH和Cor浓度提高，而随着患者抑郁症状缓解及情绪恢复针刺，HPA轴的功能也逐步转为正常<sup>[21]</sup>。本研究结果发现，观察组治疗后血浆中CRH、ACTH和Cor水平均明显低于对照组，提示了加服解郁通络方，可通过降低脑卒中后抑郁症患者的IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平，从而下调HPA轴的亢进功能，体现治疗效果。

脑卒中后抑郁症患者的机体处于应激状态，血中肾上腺皮质激素水平显著增加，后者可直接抑制T淋巴细胞活性<sup>[22]</sup>。文献报道脑卒中后抑郁症患者存在一定程度的免疫失衡，表现为辅助T淋巴细胞CD4<sup>+</sup>减少，CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>降低，经治疗后外周血CD4<sup>+</sup>T细胞数显著增高<sup>[23]</sup>。本组分析结果显示，观察组治疗后CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>均显著高于对照组，CD8<sup>+</sup>明显低于对照组。提示了解郁通络方可能通过增加T淋巴细胞数量及提升细胞免疫功能，发挥抗抑郁的作用。

综上所述，在常规西医治疗的基础上加用解郁通络方治疗脑卒中后抑郁疗效确切，其通过干预机体细胞因子的释放，下调HPA轴的亢进功能，提示患者的细胞免疫力，起到抗脑卒中后抑郁的效果。本研究的不足之处，如样本量不足、观察时间尚短以及且对方药的具体机制探讨亦不全面，后期仍需更多临床试验加以验证。

[参考文献]

- [1] 舒建中,唐军,李陈瑜,等. 解郁安神颗粒合盐酸帕罗西汀片治疗缺血性脑中风后抑郁症的临床分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(13):177-181.
- [2] 何予工,李鹏. 重复经颅磁刺激对脑卒中后抑郁患者抑郁情绪、睡眠障碍及日常生活活动能力的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2015,37(5):361-364.
- [3] 王晓玲,翟金盛,赵迎峰,等. 中医治疗脑卒中后抑郁的进展[J]. 东南国防医药,2012,14(1):55-57.
- [4] 程素满,陈金峰,李志榕. 西酞普兰合并神衰宁丸治疗脑卒中后抑郁症[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(6):251-253.
- [5] 王慧慧,张百霞,叶小彤,等. 基于“中药作用机理辅助解析系统”的四逆散抗抑郁作用机制研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(19):3723-3728.
- [6] 梁迪赛. 加味四逆散联合音乐疗法对脑卒中后合并抑郁症状患者的情感和肢体运动障碍的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(8):1053-1056.
- [7] Verma R, Cronin C G, Hudobenko J, et al. Deletion of the P2 X4 receptor is neuroprotective acutely, but induces a depressive phenotype during recovery from ischemic stroke[J]. Brain Behav Immun, 2017, S0889-1591(17):30384-30387.
- [8] JIAO J T, CHENG C, MA Y J, et al. Association between inflammatory cytokines and the risk of post-stroke depression, and the effect of depression on outcomes of patients with ischemic stroke in a 2-year prospective study[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(3):1591-1598.
- [9] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准,第3版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志,2001,34(3):184-188.
- [10] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经杂志,2015,48(4):246-257.
- [11] 中华医学会神经病学分会. 中国脑卒中康复治疗指南[J]. 中国康复理论与实践,2012,18(4):301-318.
- [12] 段泉泉,胜利. 焦虑及抑郁自评量表的临床效度[J]. 中国心理卫生杂志,2012,26(9):676-679.
- [13] 赵燕,李雪,徐雯洁,等. 抑郁症患者 HAMD 量表因子分与证候要素的相关性分析[J]. 天津中医药,2009,26(6):515-518.
- [14] 张明圆. 精神科评定量表手册[M]. 2版. 长沙:湖南科学技术出版社,1998:35-39.
- [15] 宋书昌. 针刺治疗脑卒中后抑郁临床研究进展[J]. 中国中医急症,2014,23(9):1689-1691.
- [16] 刘晓洁,梅志刚,王明智,等. 胆碱能抗炎通路:缺血性脑卒中炎症反应的可能调节机制[J]. 中国老年学杂志,2013,33(5):1211-1214.
- [17] 屈跃军. 血清细胞因子 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  水平与脑梗死后抑郁症的相关性研究[J]. 国际医药卫生导报,2015,21(11):1582-1585.
- [18] 赵立波,徐露,车科珂,等. 氟西汀对卒中后抑郁大鼠脑组织及血清中 IL-2, IL-6 及 TNF- $\alpha$  表达的影响[J]. 重庆医学,2014,43(21):1747-2752.
- [19] Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, et al. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy[J]. J Cell Mol Med, 2012, 16(9):1961-1969.
- [20] 张一清,朱晓军,王彤. 脑卒中后抑郁症与下丘脑-垂体-肾上腺轴的关系及运动干预的研究进展[J]. 中国康复医学杂志,2014,29(5):492-494.
- [21] LI W, LING S, YANG Y, et al. Systematic hypothesis for post-stroke depression caused inflammation and neurotransmission and resultant on possible treatments[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2014, 35(2):104-109.
- [22] Shah D, Kiran R, Wanchu A, et al. Relationship between T lymphocyte subsets and cortisol in systemic lupus erythematosus[J]. Kathmandu Univ Med J (KUMJ), 2009, 7(27):213-219.
- [23] 夏颖华,苏微微,齐颖,等. 心理康复对老年脑卒中后抑郁患者免疫功能的影响[J]. 中华老年医学杂志,2014,33(10):1056-1059.

[责任编辑 何希荣]