

· 临床 ·

## 丹栀逍遥散加减治疗卒中后抑郁的疗效及作用机制

江利敏, 刘向哲\*

(河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

**[摘要]** **目的:**观察疏肝散郁法(丹栀逍遥散加减)治疗卒中后抑郁(PSD)患者的临床疗效,并对其作用机制进行探讨。**方法:**选择 PSD 患者 148 例,随机分为观察组与对照组各 74 例,对照组口服草酸艾司西酞普兰  $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,观察组在对照组的基础上加用丹栀逍遥散加减  $3 \text{ g}/\text{次}, 2 \text{ 次}/\text{日}$ 。4 周为 1 个疗程。比较两组患者汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分,神经递质功率,5-羟色胺(5-HT),去甲肾上腺素(NE)水平以及炎症因子水平的变化。**结果:**观察组临床疗效明显优于对照组( $Z = 2.97, P < 0.05$ ),且总有效率明显高于对照组(87.84%, 74.32%,  $\chi^2 = 4.40, P < 0.05$ )。两组患者 HAMD 评分均随治疗时间的推移而下降( $P < 0.05$ ),观察组 HAMD 评分整体水平明显低于对照组( $P < 0.05$ )。脑涨落图仪测定两组患者 6 种神经递质的功率均随治疗时间延长而升高( $P < 0.05$ ),观察组 6 种神经递质功率升高幅度均明显大于对照组( $P < 0.05$ ),观察组 6 种神经递质功率整体水平及升高幅度均明显高于对照组( $P < 0.05$ )。两组患者 5-HT 和 NE 水平均随治疗时间延长而升高( $P < 0.05$ ),观察组 5-HT 和 NE 整体水平及升高幅度明显高于对照组( $P < 0.05$ )。两组患者肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ),白细胞介素-6(IL-6)水平均随治疗时间延长而下降( $P < 0.05$ ),观察组 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 整体水平及下降幅度明显低于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**在应用传统抗抑郁药物的同时,加用丹栀逍遥散加减治疗 PSD,疗效更明显,其作用机制可能与其抑制炎症因子表达有关,需要进一步深入地研究。

**[关键词]** 丹栀逍遥散加减;疏肝散郁法;卒中后抑郁;神经递质;炎症因子;作用机制

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)03-0108-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190329

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181115.0939.009.html>

**[网络出版时间]** 2018-11-16 16:25

## Effect and Mechanism of Modified Danzhi Xiaoyaosan in Treating Post-stroke Depression

JIANG Li-min, LIU Xiang-zhe\*

(The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficiency of the liver soothing method (modified Danzhi Xiaoyaosan) in the treatment of post-stroke depression (PSD), and explore its mechanism. **Method:** A total of 148 patients with PSD were randomly divided into study group and control group, with 74 cases in each group. Control group received Escitalopram Oxalate,  $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ . Study group received Shugan granule  $3 \text{ g}$ , twice a day, in addition to the therapy of control group. One course of treatment of 4 weeks. Hamilton depression scale (HAMD) score, neurotransmitter power, 5-hydroxytryptamine (5-HT), noradrenalin (NE) levels and inflammatory factors were compared between the two groups. **Result:** The clinical efficacy of study group was significantly better than that of control group ( $Z = 2.97, P < 0.05$ ), and the total effective rate in study group was significantly higher than that of control group (87.84%, 74.32%,  $\chi^2 = 4.40, P < 0.05$ ). HAMD scores in both groups decreased in the process of treatment ( $P < 0.05$ ). HAMD score in study group was reduced more significantly than that in control group ( $P < 0.05$ ). The overall levels of HAMD score in study group was

**[收稿日期]** 20180813(003)

**[基金项目]** 国家中医药行业科研专项(201507001-12)

**[第一作者]** 江利敏, 硕士, 副主任医师, 从事脑血管病及神经心理方面的研究, E-mail: jlmay2004@126.com

**[通信作者]** \*刘向哲, 博士, 教授, 主任医师, 研究生导师, 从事脑血管病防治研究, E-mail: liuxiangzhe@163.com

significantly lower than that in control group ( $P < 0.05$ ). The power and overall levels of 6 kinds of neurotransmitters in both group were increased in the process of treatment ( $P < 0.05$ ). The power of 6 kinds of neurotransmitters in study group were increased more significantly than that in control group ( $P < 0.05$ ). The levels of 5-HT and NE in both groups increased in the process of treatment ( $P < 0.05$ ). The overall levels of 5-HT and NE in study group were significantly higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) and interleukin-6 (IL-6) levels in both groups decreased in the process of treatment ( $P < 0.05$ ). TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 levels in study group were decreased more significantly than those in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Modified Danzhi Xiaoyaosan combined with traditional antidepressants has a more significant curative effect in the treatment of PSD. The mechanism may be related to the inhibition of the expressions of inflammatory factors. Further studies shall be conducted.

[ **Key words** ] modified Danzhi Xiaoyaosan; liver soothing method; post-stroke depression; neurotransmitter; inflammatory factor; mechanism

卒中后抑郁(PSD)是临床常见的脑卒中并发症,文献报道其发病率约为 18.7% ~ 37.7%,约占脑梗死患者的 20% ~ 79%<sup>[1]</sup>。PSD 可发生于卒中的任何时期,主要临床表现为情绪低落、焦虑暴躁、睡眠障碍、食欲紊乱等,重者甚至产生自残、自杀等心理,不仅影响患者神经功能的恢复,甚至增加患者的病死率、致残率,为患者及家属的心理、经济等多个层面均会带来较为沉重的负担。传统抗抑郁药物如选择性 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRIs)等具有起效及治疗时间较长、停药后易复发等局限性,且长期服用引起的不良反应日益凸显,导致患者的依从性较差,因此,积极探索和开发疗效明显、安全性高、患者依从性好的新型抗抑郁治疗药物势在必行。近年来中医中药由于其“整体观念、辨证论治”及多途径、多靶点、不良反应较轻微等优势,在 PSD 的治疗领域中日益发挥重要的作用,越来越受到广泛关注。卒中后抑郁在我国传统医学领域中尚无明确记载,为“中风”“郁证”之共病。在中风的基础上,因风、痰、火、瘀等外邪交炽郁结致气血郁滞不畅、肝失条达而致,因此治疗上既要注重郁证情志不舒、气机不畅的特点,又要兼顾治疗中风气血瘀滞的治疗。丹栀逍遥散源自宋代《太平惠民和剂局方》,经现代工艺加工转化为舒肝颗粒,集疏、养、柔于一体,具有舒肝理气,散郁调经的功效。目前通过观察神经递质含量的变化探讨 PSD 的疗效及机制的研究多围绕动物模型展开,尚缺乏临床资料<sup>[2]</sup>。因此,本研究选取河南中医药大学第一附属医院 2016 年 1 月至 2017 年 10 月收治的 148 例 PSD 患者,在常规 SSRIs 的基础上加用丹栀逍遥散加减(舒肝颗粒)进行治疗,观察其临床疗效、安全性,并探讨其作用机制,以期新型抗抑郁药物的开发及临床实

践提供神经生物学的理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2016 年 1 月至 2017 年 10 月于本院门诊及住院治疗的 148 例 PSD 患者。根据随机数字表法分为观察组与对照组,各 74 例。观察组的 74 例患者中,男 42 例,女 32 例;年龄 36 ~ 76 岁,平均(51.23 ± 2.36)岁;病程 2 ~ 11 d,平均(5.48 ± 1.15) d;其中卒中类型,缺血性卒中(脑梗死)52 例,出血性卒中 22 例(脑出血 19 例,蛛网膜下腔出血 3 例);根据汉密顿抑郁量表(HAMD)(24 项版)抑郁程度,轻度抑郁 27 例,中度抑郁 30 例和重度组 17 例。对照组中,男 40 例,女 34 例;年龄 36 ~ 76 岁,平均(51.15 ± 2.42)岁;病程 4 ~ 9 d,平均(5.36 ± 1.63) d;卒中类型,缺血性卒中(脑梗死)50 例,出血性卒中 24 例(脑出血 22 例,蛛网膜下腔出血 2 例);抑郁程度,轻度抑郁 24 例,中度抑郁 32 例,重度组 18 例。经比较,两组患者的性别、年龄、病程、等一般资料差异无统计学意义。本研究经医院伦理委员会批准,编号 AF/SC-08/03.1,批准号 2016HL-078,所有入选患者及家属均知情同意,并签署知情同意书,无病例脱落情况。

**1.2 诊断标准** 脑卒中诊断标准参照中华医学会神经病学分会脑血管病学组 2014 年修订的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》<sup>[3]</sup>,所有病例均经头颅计算机断层扫描(CT)及核磁共振(MRI)等影像学检查确诊,且脑卒中发病处于恢复期或后遗症期。

抑郁症诊断标准参照《中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)》<sup>[4]</sup>抑郁症的诊断标准,所有病例诊断均由 2 名经过神经功能评分培训的人员及 2 名经过神经心理学评估培训的专业人员

完成(所有研究成员调查前经系统培训,并进行预试验)。

中医诊断标准参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[5]</sup> 中风及抑郁的诊断标准,并符合《中药新药临床研究指导原则》<sup>[6]</sup> 中肝郁脾虚证的中医辨病和辨证诊断标准。证属肝郁脾虚证,主证为情绪抑郁、少寐多梦、纳差、倦怠乏力,大便溏。次证为多愁善感、嗜卧少动,悲观厌世,胸胁、乳房、脘腹胀痛,形体消瘦。舌质淡红或淡白;脉细或弦细。

**1.3 纳入标准** ①年龄 35~80 岁;②符合脑卒中、抑郁症及中医诊断标准,且 HAMD 评分为 8~23 分;③意志、言语无障碍,可配合完成相关量表的测评;④患者及家属知情同意,并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①有抑郁症等精神疾病、甲状腺功能减退者;②对本研究中涉及的药物过敏者及使用了其他抗抑郁药物影响疗效判定者;③既往癫痫病史及严重视、听、语言障碍者;④有严重帕金森疾病等影响测定结果者;⑤严重心、肝、肾功能不全、恶性肿瘤或血液病;⑥有其他如感染、颅内肿瘤、脑创伤、颅内手术史等中枢神经损伤病史;⑦既往有脑梗死病史,或颅内病灶不能解释本次发病者;⑧患者及家属不配合治疗者及病例资料不全、失访者等。

**1.5 治疗方法** 两组均根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》<sup>[3]</sup> 给予脑卒中后常规治疗,包括吸氧、心脏监测、血压控制、血糖控制、改善脑循环、溶栓、抗血小板聚集、调节血脂、保持水电解质平衡、神经保护等治疗,对照组给予草酸艾司西酞普兰片(西安杨森制药有限公司,国药准字 J20100165, 10 mg/片) 10 mg·d<sup>-1</sup>,观察组在对照组基础上给予舒肝颗粒(昆明中药厂有限公司,国药准字 Z53021150, 3 g/袋)。每次 3 g(1 袋),1 日 2 次温水冲服。两组均以 4 周 1 个疗程。

**1.6 观察指标** ①分别记录并比较两组患者治疗前,治疗后 2,4 周的汉密顿抑郁量表(HAMD)评分。②采用 SPO3 型脑涨落图仪(深圳市康立高科技有限公司)测定并比较两组患者治疗前,治疗后 2,4 周的脑涨落图中  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA),5-HT,多巴胺(DA),乙酰胆碱(Ach),去甲肾上腺素(NE),谷氨酸(Glu)的实测功率。③于治疗前,治疗 2,4 周,清晨空腹采血 4 mL,4℃,3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min,吸取上清液,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆中 5-HT,NE 水平,试剂盒购自广州健仑生物科技有限公司,批号分别为 20151007;20151123,同样采用 ELISA 测定两组患者血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$

(TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ),白细胞介素-6(IL-6)水平,试剂盒购自 Abcam 公司,批号分别为 GR248747-2,GR208478-7,GR231955-4,以上操作均严格按照试剂盒的说明书的操作步骤进行操作。

**1.7 疗效判定标准** 以 HAMD 评分的减分率为标准评定疗效<sup>[7]</sup>。痊愈,治疗后患者抑郁的临床症状消失,HAMD 评分减分率  $\geq 75\%$ ;显效,治疗后患者抑郁症状明显好转,HAMD 评分减分率为 51%~74%;有效,治疗后患者情绪基本稳定,HAMD 评分减分率为 30%~50%;无效,治疗后的临床症状无改善,HAMD 评分减分率  $< 30\%$ 。

**1.8 安全性评价** 治疗期间定期检查患者血常规,肝肾功能以及心电图等,记录不良反应情况。

**1.9 统计学处理** 采用 SPSS 22.0 统计分析系统进行。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较用独立样本  $t$  检验,重复计量资料采用重复计量资料方差分析。计数资料以 % 表示,用  $\chi^2$  检验,等级资料采用秩和检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 治疗后,观察组的临床疗效明显优于对照组( $Z = 2.97, P < 0.05$ ),且总有效率明显高于对照组( $\chi^2 = 4.40, P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者的临床疗效比较

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察	11(14.87)	40(54.05)	14(18.92)	9(12.16)	65(87.84) <sup>1)</sup>
对照	6(8.11)	27(36.49)	22(29.73)	19(25.68)	55(74.32)

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.2 两组患者不同时间点 HAMD 评分比较** 与治疗前比较,两组患者治疗后 HAMD 评分均明显降低( $F_{\text{时间}} = 76.58, P < 0.05$ );治疗后,观察组 HAMD 评分整体水平明显低于对照组( $F_{\text{组别}} = 32.74, P < 0.05$ ),观察组 HAMD 评分的降低幅度比对照组更明显( $F_{\text{时间} \times \text{组别}} = 9.26, P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者不同时间点 HAMD 量表的比较( $\bar{x} \pm s, n = 74$ )

组别	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周
观察	23.79 $\pm$ 4.47	17.08 $\pm$ 3.68 <sup>1,2)</sup>	9.67 $\pm$ 2.69 <sup>1,2)</sup>
对照	23.56 $\pm$ 4.54	20.16 $\pm$ 4.17 <sup>1)</sup>	15.96 $\pm$ 4.23 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与对照组治疗后同期比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ (表 3~5 同)。

**2.3 两组患者不同时间点脑涨落图仪神经递质功率比较** 与本组治疗前比较,两组患者 6 种神经递质的功率均随治疗时间延长而升高 ( $F_{\text{时间}}$  分别为 168.31, 157.28, 152.62, 175.66, 148.17, 197.89,  $P < 0.05$ ); 治疗后, 观察组 6 种神经递质功率均

明显高于对照组 ( $F_{\text{组别}}$  分别为 33.89, 29.74, 48.56, 37.37, 65.84, 26.63,  $P < 0.05$ ), 观察组 6 种神经递质功率升高幅度均明显大于对照组 ( $F_{\text{时间} \times \text{组别}}$  分别为 21.46, 16.84, 20.93, 30.08, 25.31, 33.15,  $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组患者神经递质功率比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 74$ )

Table 3 Comparison of neurotransmitter power between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 74$ )

组别	时间	GABA	Glu	5-HT	Ach	NE	DA	Hz
观察	治疗前	4.97 ± 3.56	9.95 ± 4.12	65.22 ± 14.23	34.14 ± 15.71	34.98 ± 11.13	11.88 ± 5.92	
	治疗后 2 周	20.40 ± 3.84 <sup>1,2)</sup>	24.54 ± 4.57 <sup>1,2)</sup>	182.36 ± 16.83 <sup>1,2)</sup>	156.72 ± 16.75 <sup>1,2)</sup>	112.58 ± 9.56 <sup>1,2)</sup>	80.41 ± 4.47 <sup>1,2)</sup>	
	治疗后 4 周	31.52 ± 3.62 <sup>1,2)</sup>	36.71 ± 4.68 <sup>1,2)</sup>	256.44 ± 15.98 <sup>1,2)</sup>	212.89 ± 16.58 <sup>1,2)</sup>	180.92 ± 10.47 <sup>1,2)</sup>	121.17 ± 5.18 <sup>1,2)</sup>	
对照	治疗前	5.12 ± 4.17	10.12 ± 3.86	64.48 ± 13.97	34.08 ± 16.08	35.02 ± 13.36	12.01 ± 6.06	
	治疗后 2 周	15.14 ± 3.98 <sup>1)</sup>	17.06 ± 4.13 <sup>1)</sup>	124.57 ± 12.19 <sup>1)</sup>	134.09 ± 17.11 <sup>1)</sup>	75.14 ± 13.57 <sup>1)</sup>	52.06 ± 5.92 <sup>1)</sup>	
	治疗后 4 周	24.12 ± 4.17 <sup>1)</sup>	25.04 ± 5.32 <sup>1)</sup>	206.08 ± 11.89 <sup>1)</sup>	174.14 ± 16.86 <sup>1)</sup>	135.28 ± 13.39 <sup>1)</sup>	102.37 ± 5.45 <sup>1)</sup>	

**2.4 两组患者血浆中 5-HT, NE 水平比较** 与本组治疗前比较,两组患者 5-HT, NE 水平均随治疗时间延长而升高 ( $F_{\text{时间}}$  分别为 127.46, 67.57,  $P < 0.05$ ); 治疗后, 观察组 5-HT, NE 水平升高幅度明显大于对照组 ( $F_{\text{时间} \times \text{组别}}$  分别为 27.39, 8.57,  $P < 0.05$ ), 观察组的 5-HT, NE 整体水平明显高于对照组 ( $F_{\text{组别}}$  分别为 74.18, 27.21,  $P < 0.05$ ), 见表 4。

TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 整体水平明显低于对照组 ( $F_{\text{组别}}$  分别为 56.78, 68.52, 61.23,  $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 4 两组患者血浆中 5-HT, NE 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 74$ )

Table 4 Comparison of plasma levels of 5-HT and NE between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 74$ )

组别	时间	5-HT/ng·L <sup>-1</sup>	NE/ $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>
观察	治疗前	287.34 ± 68.72	0.24 ± 0.08
	治疗后 2 周	391.29 ± 98.21 <sup>1,2)</sup>	0.31 ± 0.04 <sup>1,2)</sup>
	治疗后 4 周	512.86 ± 102.73 <sup>1,2)</sup>	0.38 ± 0.03 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	288.29 ± 67.84	0.24 ± 0.05
	治疗后 2 周	339.01 ± 67.92 <sup>1)</sup>	0.27 ± 0.07 <sup>1)</sup>
	治疗后 4 周	432.37 ± 67.41 <sup>1)</sup>	0.32 ± 0.02 <sup>1)</sup>

**2.5 两组患者 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 水平比较** 与本组治疗前比较,两组患者 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 水平均随治疗时间延长而下降 ( $F_{\text{时间}}$  分别为 136.94, 198.67, 156.35,  $P < 0.05$ ); 治疗后, 观察组 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 水平下降幅度明显大于对照组 ( $F_{\text{时间} \times \text{组别}}$  分别为 31.58, 44.26, 39.74,  $P < 0.05$ ), 观察组

表 5 两组患者治疗不同时间点炎症因子 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 74$ )

Table 5 Comparison of inflammatory factors TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 at different time points ( $\bar{x} \pm s, n = 74$ )

组别	时间	TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$	IL-6	ng·L <sup>-1</sup>
观察	治疗前	148.62 ± 38.53	119.24 ± 20.08	86.64 ± 18.65	
	治疗后 2 周	121.29 ± 25.21 <sup>1,2)</sup>	90.31 ± 17.04 <sup>1,2)</sup>	68.25 ± 16.84 <sup>1,2)</sup>	
	治疗后 4 周	98.35 ± 22.15 <sup>1,2)</sup>	70.68 ± 18.03 <sup>1,2)</sup>	49.47 ± 17.46 <sup>1,2)</sup>	
对照	治疗前	152.74 ± 35.66	121.33 ± 24.79	88.35 ± 17.37	
	治疗后 2 周	136.01 ± 27.92 <sup>1)</sup>	109.27 ± 23.57 <sup>1)</sup>	74.88 ± 15.25 <sup>1)</sup>	
	治疗后 4 周	118.47 ± 28.64 <sup>1)</sup>	95.32 ± 19.66 <sup>1)</sup>	62.36 ± 16.43 <sup>1)</sup>	

**2.6 不良反应情况** 两组患者在治疗期间血尿常规均无明显变化, 心电图、肝肾功能正常, 未见明显不良反应。

### 3 讨论

随着我国社会人口老龄化的日趋严重, 流行病学调查显示, 脑卒中的发病率不断上升, 导致 PSD

的发病率随之升高<sup>[8]</sup>。目前 PSD 的发病机制尚无定论,主要包括单胺类递质失衡相关假说,神经内分泌假说,免疫炎症假说,神经营养假说等,其中单胺类神经递质能假说在 PSD 的发病及进程中受到广泛认可。SSRIs 作为临床广泛应用的一线抗抑郁药物,正是基于此种假说设计而成,即选择性抑制突触前膜对 5-HT 的再摄取,上调 5-HT 在突触间隙的水平,平衡单胺类神经功能,从而明显缓解抑郁症的临床症状<sup>[9]</sup>。本研究以临床一线治疗抑郁症的药物草酸艾司西酞普兰片作为对照观察,结果发现该药物在缓解 PSD 临床症状,提高 5-HT,NE 等神经递质含量等方面均起到积极作用。

PSD 在中医学领域散见于“中风”“郁证”等范畴,其病位在脑,与肝、脾、心关系密切。脑卒中起病骤然,患者突遭受生理功能障碍使患者心烦易怒,情志不疏。由于风、痰、火、瘀交炽郁结,导致患者气血郁滞、肝气郁结,脾失健运,脏腑阴阳气血失调,痰瘀内生,并形成恶性循环<sup>[10]</sup>。由于本病以情志失调、肝气郁结为主要病机,同时与痰浊、血瘀等密切相关。因此,治法应以疏肝散郁、降火化痰、活血化痰为关键。

依据上述治疗原则,本研究在常规使用草酸艾司西酞普兰片的基础上加用舒肝颗粒进行治疗。舒肝颗粒由当归、白芍、柴胡、香附、白术、茯苓、栀子、牡丹皮、薄荷、甘草片 10 味中药组成,按君、臣、佐、使配伍原则配方,具有疏肝清热、养血健脾之功效<sup>[11]</sup>。柴胡入肝经,为疏肝理气第一要药;当归、白芍养血补血,敛阴柔肝,配伍白术、茯苓健脾益气,以治土虚,化生气血养肝,宁心安神,取薄荷辛散之性,助柴胡疏肝;栀子泻火除烦,牡丹皮清肝热;香附疏肝活血,缓急止痛;诸药合用,共奏疏肝散郁,理气止痛之功。现代药理学研究表明,柴胡、当归、白芍等中药所含有的多种活性成分,如黄酮类、苷类、酚类、多糖类、生物碱类等均具有明显的抗抑郁活性,能够通过有效抑制突触前膜对 5-HT,NE,DA 的再摄取,间接升高上述神经递质的含量,且抗抑郁作用与剂量呈正相关<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,观察组的临床疗效明显优于对照组,且治疗后 2,4 周的 HAMD 评分明显低于对照组,提示在草酸艾司西酞普兰片的基础上加用舒肝颗粒,能够更好地改善 PSD 患者的临床症状。

脑涨落图技术作为近年来新兴的脑功能无创检测技术,能够通过采集、分析抑郁症患者的脑电信号,获取多种神经递质的功能活动情况,从而反映脑

功能状态<sup>[13]</sup>。本研究通过对两组患者进行脑涨落图分析,结果发现,两组患者治疗后,GABA 等 6 种与抑郁相关的神经递质功率均明显升高,两组间相比,观察组升高的幅度更明显。

神经递质学说认为 NE,5-HT 是与精神、情感活动密切相关的神经递质,脑卒中病变破坏、阻碍了 NE,5-HT 递质的合成、代谢及传导的相关通路。动物实验发现 PSD 大鼠脑内的单胺类神经递质如 NE,5-HT 均低于正常水平<sup>[14]</sup>,且临床上应用抗抑郁药物如 SSRIs 治疗 PSD 有效,提示单胺类神经递质与 PSD 的发病密切相关。本研究的结果显示,两组患者 5-HT,NE 水平均随治疗时间延长而升高,组间相比,观察组 5-HT 和 NE 的升高幅度明显大于对照组。

有报道显示,抑郁症的发病及进程与机体免疫激活的相关细胞因子的释放密切相关<sup>[15]</sup>。脑卒中时 TNF- $\alpha$ ,IL-1 $\beta$ ,IL-6 等炎症因子过度释放,可诱发神经细胞凋亡,加重脑损伤。因此,对脑卒中患者应尽早检测 TNF- $\alpha$ ,IL-1 $\beta$ ,IL-6 水平,并可上述指标作为 PSD 发生,判断病情严重程度及临床治疗效果的重要指标。本研究结果发现,两组治疗后 TNF- $\alpha$ ,IL-1 $\beta$ ,IL-6 3 种炎症因子的水平均明显下降,组间比较,观察组的降低幅度更明显,提示舒肝颗粒可通过抑制患者的炎症因子表达,从而发挥抗抑郁的效果。

综上所述,基于传统抗抑郁药物治疗的局限性,目前很多学者推荐对抑郁患者进行综合治疗,如辅助以生态系统为中心的治疗、传统中医疗法、重复的经颅磁刺激、音乐治疗、运动、光疗法等<sup>[16]</sup>。本研究在传统 SSRIs 类药物的基础上,联合使用舒肝颗粒,能够进一步提高临床疗效,改善 PSD 患者的临床症状,提高神经递质的含量,改善患者的脑功能,其作用机制可能与舒肝颗粒抑制炎症因子表达有关,但本研究样本量偏小,且作用机制探讨的不够全面,故仍需更多的大样本、多中心的研究来进一步探讨其临床疗效及其抗抑郁机制。

#### [参考文献]

- [1] Robinson R G, Jorge R E. Post-stroke depression: a review[J]. Am J Psychiatry, 2016, 173(3): 221-231.
- [2] 沈晓明, 韩宁, 马云枝, 等. 舒郁颗粒对卒中后抑郁大鼠模型海马单胺类神经递质及炎症细胞因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(19): 177-180.
- [3] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南

- 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4):246-257.
- [ 4 ] 中华医学会精神科学会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3):184-188.
- [ 5 ] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2012:33, 39.
- [ 6 ] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:187.
- [ 7 ] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南 [M]. 北京:中国中医药出版社, 2008:231-250.
- [ 8 ] Schöttke H, Giabbiconi C M. Post-stroke depression and post-stroke anxiety: prevalence and predictors[J]. Int Psychogeriatr, 2015, 27(11):1805-1812.
- [ 9 ] 卢伟明. 艾司西酞普兰与舍曲林治疗脑卒中后抑郁患者的疗效及对炎症因子、NSE、NPY 的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15(8):1340-1341, 1401.
- [ 10 ] 胡丹, 盛蕾. 加味柴胡疏肝颗粒辅助治疗缺血性脑卒中后抑郁的疗效观察[J]. 中草药, 2016, 47(21):3866-3870.
- [ 11 ] 谢正, 张志娟, 于俊丽, 等. 舒肝颗粒在选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂应用中的减毒增效作用观察及机理探究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(4):852-855.
- [ 12 ] 侯玉涛, 林亚明. 舒肝颗粒组方抗抑郁机制研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2014, 30(11):1071-1073.
- [ 13 ] 唐卫东, 李培芬, 屈珍. 脑涨落图仪检测抑郁症患者脑内神经递质功率变化特点分析[J]. 精神医学杂志, 2012, 25(1):25-28.
- [ 14 ] JI X W, WU C L, WANG X C, et al. Monoamine neurotransmitters and fibroblast growth factor-2 in the brains of rats with post-stroke depression[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(1):159-164.
- [ 15 ] Kim J S. Post-stroke mood and emotional disturbances: pharmacological therapy based on mechanisms [J]. J Stroke, 2016, 18(3):244-255.
- [ 16 ] Hadidi N N, Huna Wagner R L, Lindquist R. Nonpharmacological treatments for post-stroke depression: an integrative review of the literature [J]. Res Gerontol Nurs, 2017, 10(4):182-195.

[责任编辑 张丰丰]