

解郁通络法对脑卒中后抑郁患者神经递质水平的影响

李庆丽¹, 王贵贤¹, 王艳捷¹, 杨明¹, 薛中峰^{2*}

(1. 新乡医学院第二附属医院, 河南新乡 453002; 2. 广西中医药大学, 南宁 530001)

[摘要] **目的:**观察解郁通络法治疗卒中后抑郁(PSD)患者的临床疗效及对神经递质的调节作用。**方法:**共选择125例符合要求的PSD患者作为研究对象,采用SAS软件,按随机数字表法分为观察组63例和对照组62例。两组患者均口服盐酸舍曲林片,25~50 mg/次,2次/d。对照组口服舒肝解郁胶囊,2粒/次,2次/d;观察组内服解郁通络汤,1剂/d。两组疗程均为连续治疗6周。进行治疗前后汉密尔顿抑郁量表-17(HAMD-17),患者健康问卷-9项(PHQ-9),美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS),中医证候评分和日常生活活动能力量表(ADL)评分,检测治疗前后5-羟色胺(5-HT),去甲肾上腺素(NE),多巴胺(DA)脑源性神经营养因子(BDNF),血清S100- β 蛋白(S100- β)和神经元烯醇化酶(NSE)水平。**结果:**观察组临床疗效优于对照组($Z=2.384, P<0.01$);观察组患者HAMD-17和PHQ-9评分均低于对照组($P<0.01$);观察组HAMD-17评分情况轻于对照组($Z=2.266, P<0.05$),观察组PHQ-9评分情况轻于对照组($Z=2.817, P<0.01$);观察组患者的NHSS,中医证候评分均低于对照组($P<0.01$),ADL评分高于对照组($P<0.01$);观察组血清5-HT,DA和NE水平均高于对照组($P<0.01$);观察组血清S100- β 和NSE水平均低于对照组($P<0.01$),BDNF水平高于对照组($P<0.01$)。**结论:**在心理治疗和SSRI治疗的基础上,给予PSD患者服用解郁通络汤,可进一步的减轻患者抑郁程度,缓解抑郁症状,还能减轻神经功能缺损程度和提高日常生活活动能力,调节神经递质表达,促进了脑神经组织的修复,临床可取的一定疗效。

[关键词] 卒中后抑郁; 解郁通络汤; 四逆散; 桃红四物汤; 神经递质; 神经功能; 生活活动能力

[中图分类号] R25;R255;R255.2;R256;R256.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)07-0134-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190732

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181203.1212.009.html>

[网络出版时间] 2018-12-04 10:02

Effect of Jieyu Tongluo Method in Regulating Levels of Neurotransmitter from Patients with Post-stroke Depression

LI Qing-li¹, WANG Gui-xian¹, WANG Yan-jie¹, YANG Ming¹, XUE Zhong-feng^{2*}

(1. The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, China;

2. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Jieyu Tongluo decoction on post-stroke depression (PSD) and its regulatory effect on neurotransmitter. **Method:** One hundred and twenty-five patients with PSD were randomly divided into control group (62 cases) and observation group (63 cases) by random number table. Both groups got psychological support, health education, and sertraline hydrochloride tablets, 25-50 mg/time, 2 times/days. Patients in control group got Shugan Jieyu capsules, 2 grains/time, 2 times/days. Patients in observation group got Jieyu Tongluo decoction, 1 dose/day. And a course of treatment was 6 weeks. Before and after treatment, hamilton depression scale (HAMD-17), patient health questionnaire-9 (PHQ-9), national institutes of health stroke scale (NHSS), traditional Chinese medicine (TCM) syndrome and activity of daily living scale (ADL) were scored. And levels of 5-serotonin (5-HT), norepinephrine (NE), dopamine

[收稿日期] 20180828(137)

[基金项目] 河南省教育厅重点科学技术项目(16B320222)

[第一作者] 李庆丽, 硕士, 从事临床医学研究工作, E-mail: 970016481@qq.com

[通信作者] *薛中峰, 博士, 从事中药新药开发研究等工作, E-mail: xuezhongfeng@foxmail.com

(DA), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), serum S100- β and neuron enolase (NES) were detected. **Result:** By rank sum test, after treatment, the clinical efficacy of observation group was superior to that in control group ($Z = 2.384, P < 0.01$). Scores of HAMD-17 and PHQ-9 were lower than those in control group ($P < 0.01$). Score of HAMD-17 was lower than that in control group ($Z = 2.266, P < 0.05$), and score of PHQ-9 was lower than that in control group ($Z = 2.817, P < 0.05$). And scores of NHISS, TCM syndromes, serum S100 β and neuron enolase (NES) were lower than those in control group ($P < 0.01$), while levels of ADL, 5-HT, DA, NE and BDNF were all higher than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** In addition to psychotherapy and SSRI, Jieyu Tongluo decoction can relieve degree of depression, depressive symptoms and degree of neurologic impairment, increase activities of daily living, regulate neurotransmitter expression, and improve the reparation of cranial nerve tissue, with obvious clinical effects, and is worthy to be used in clinic.

[**Key words**] post-stroke depression; Jieyu Tongluo decoction; Sinisan; Taohong Siwutang; neurotransmitter; nerve function; activities of daily living

卒中后抑郁 (post stroke depression, PSD) 是以持续情感低落、兴趣减退为主要特征的心境障碍,常伴有躯体症状,PSD 可发生于卒中后各期,影响神经功能恢复,使患者的住院时间延长,进一步损害独立生活能力,显著增加了脑卒中患者的病死率、致残率,降低了患者的生活质量,造成病情迁延^[1]。Meta 分析显示中国脑卒中患者的 PSD 总患病率为 32.8%,以病程为 1~6 个月和 >6 个月的脑卒中患者 PSD 患病率较高,卒中部位位于左侧半球的 PSD 患病率为 41.7%,因此在临床治疗脑卒中的同时应重视患者心理健康的治疗,以促进脑卒中患者的康复和提高其生活质量^[2]。临床普遍认为应综合运用心理、药物和康复训练等多种治疗手段,以期达到最佳的治疗效果^[1],但现有药物如选择性 5-羟色胺 (5-HT) 再摄取抑制剂 (SSRI),三环类抗抑郁剂等因素副作用明显,导致治疗的依从性下降,临床治疗效果不理想。

中医认为 PSD 的发生与肝气郁结,气血郁滞,情志失常,或肾精亏损,痰、风、火内瘀阻脑络,致脑海失养有关,是“郁证”与“中风”之合病,在治疗既要注重疏肝行气解郁,又要注重中风后的痰、瘀阻络^[1,3],因此本研究施以疏肝解郁、涤痰散瘀,以通络调神之法。解郁通络汤是以四逆散合桃红四物汤加减而成,具有疏肝健脾、醒脑化痰、祛瘀通络之功效。四逆散源于张仲景的《伤寒论》,能疏肝解郁,是临床用于肝郁气滞型抑郁症的常用经方,有较好的临床疗效,方中有多个成分能作用于抑郁症的靶点和多途径而发挥抗抑郁作用^[4]。桃红四物汤源于《医宗金鉴》,能祛瘀通络,唐汉平等^[5]采用本方合逍遥散治疗 PSD 收到了较好的临床效果。前期研究显示本方治疗 PSD 可减轻炎症反应,增强细胞免疫功能,调节下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA),从而

起到减轻 PSD 临床症状的作用^[6]。近来研究认为 PSD 的产生与相应神经递质发生变化有密切关联,特别是单胺类神经递质如 5-HT,去甲肾上腺素 (NE) 等合成障碍,神经元及其通路破坏,导致边缘系统、丘脑和脑干蓝斑核调节异常,使神经元递质合成效能降低,从而产生抑郁^[3,7]。脑源性神经营养因子 (BDNF),血清 S100- β 蛋白,神经元烯醇化酶 (NSE) 等与神经损伤、神经细胞凋亡关系密切,也是 PSD 发生重要神经递质^[3,8,9]。本研究进一步探讨了郁通络汤对 PSD 患者神经递质调节的作用,以揭示该汤的疗效机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共筛选 2015 年 11 月至 2017 年 12 月新乡医学院第二附属医院神经科和精神心理科收治的 134 例 PSD 患者作为研究对象,采用 SAS 软件生成的随机数字表法分为观察组和对照组各 67 例。对照组男性 31 例,女性 36 例;年龄 47~73 岁,平均 (63.75 \pm 8.94) 岁;卒中病程 34~142 d,平均 (62.49 \pm 29.86) d;抑郁程度轻度 36 例,中度 31 例;卒中类型有脑出血 29 例,脑梗死 38 例;病灶左侧半球 42 例,病灶右侧半球 25 例。观察组男性 34 例,女性 33 例;年龄 45~75 岁,平均 (64.27 \pm 9.61) 岁;卒中病程 32~136 d,平均 (67.74 \pm 35.19) d;抑郁程度轻度 32 例,中度 35 例;卒中类型有脑出血 27 例,脑梗死 40 例;病灶左侧半球 45 例,病灶右侧半球 22 例。对照组和观察组分别失访、脱落 5 例和 4 例。两组患者年龄、性别、卒中病程、抑郁程度和卒中类型等基线资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 PSD 诊断标准 采用《卒中后抑郁临床

实践的中国专家共识》^[1] 症状学的诊断和抑郁评估量表的得分相结合的诊断模式。①有情绪低落、对日常活动丧失兴趣,无愉快感等抑郁表现,持续 1 周以上者;②抑郁症状使患者感到痛苦,或导致社交、职业或者其他重要功能方面的损害;③卒中病史明确,均经头颅 CT 或核磁共振成像(MRI)检查确诊,且多数发生在卒中后 1 年内患者;④排除某种物质或其他躯体疾病引起的精神障碍者;⑤排除其他重大生活事件引起精神障碍。同时采用汉密尔顿抑郁量表-17(HAMD-17),HAMD-17 > 7 分为有抑郁症,≤7 分为无抑郁症。

1.2.2 中医诊断标准 肝气郁结型参照《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》^[10] 中郁证拟定。情绪不宁,胸闷胁胀,精神不振,善太息,悲忧善哭,可伴失眠善忘,不思饮食,易烦易怒,口苦口干,或头痛,目赤,耳鸣,舌质红或紫暗,有瘀点,苔黄,脉弦或涩。痰瘀阻络证参照《中药新药临床研究指导原则》中风病诊断标准,见半身不遂,口舌歪斜,舌强言蹇,肢体麻木或手足拘急。

1.3 纳入标准 ①符合上述症状学 PSD 诊断标准,且 HAMD-17 > 7 分;②符合肝气郁结诊断标准,及痰瘀阻络证诊断标准者;③HAMD-17 评分为 8 ~ 23 分的轻度、中度抑郁症患者;④卒中后 4 周,病情稳定,生命体征平稳者;⑤患者意识清楚,有一定表达能力,能配合完成量表调查者;⑥该研究经本院医学伦理委员会审查批准(批号 2015XY02017),并取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①卒中前患有抑郁、焦虑、躁狂症等精神病史者;②HAMD-17 > 24 分或有严重自杀倾向者;③因药物、吸毒、酗酒等原因导致的精神障碍者或因生活离丧、破产等重大生活事件引起精神障碍者;④家族中患有阳性精神病史、痴呆、卒中后认识功能障碍、失语,表达不清楚,意识模糊或智力障碍者;⑤合并其他系统严重疾病,需要紧急治疗者及恶性肿瘤患者;⑥严重过敏体质,对本研究已知药物成分过敏者;⑦正在参加其他临床试验,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 基础治疗参照文献[1],由精神科医师给予个体化的心理支持、健康教育等。口服盐酸舍曲林片(海正辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051791),25 ~ 50 mg/次,2 次/d。

对照组口服舒肝解郁胶囊(三普药业有限公司,国药准字 Z20025813),2 粒/次,2 次/d。观察组采用解郁通络汤内服,药物组成有北柴胡 12 g,枳实

10 g,白术 15 g,白芍 15 g,石菖蒲 15 g,郁金 15 g,胆南星 10 g,远志 15 g,法半夏 15 g,百合 20 g,茯苓 20 g,地龙 10 g,赤芍 10 g,川芎 10 g,桃仁 10 g,红花 6 g,甘草片 10 g;饮片由本院中药房统一提供,每剂药物均采用煎药机煎煮 2 次,混合药液至 300 mL,分早、晚 2 次温服,1 剂/d,两组患者均连续治疗 6 周。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 采用 HAMD-17 量表和患者健康问卷-9 项(PHQ-9)^[11] 评分。HAMD-17 由经培训的专业心理评估医生完成,得分越高,表示症状越严重。分级标准见 ≤7 分为无抑郁症; > 7, ≤17 分为轻度抑郁; > 17 分, ≤24 分为中度抑郁; > 24 分为重度抑郁^[1]。PHQ-9 为自评量表,共 9 项,每项 0 ~ 3 分,总分 0 ~ 27 分,结果判断,5 ~ 9 分为轻度抑郁,10 ~ 14 分为中度抑郁,评分 15 ~ 19 分为中重度抑郁,评分 20 ~ 27 分为重度抑郁。均为治疗前后各评价 1 次。

1.6.2 次要疗效指标 ①神经功能缺损评分,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)评分,NHSS 共 15 个项目,总分 0 ~ 45 分,得分越高表示神经功能缺损越严重^[11]。治疗前后各评价 1 次。②中医证候评分,参照《中药新药临床研究指导原则》,症状分为无、轻、中、重 4 级,分别记 0, 1, 2, 3 分。于治疗前后各评价 1 次。③日常生活活动能力量表(ADL),采用改良 Barthel 指数^[12] 评分,共 10 项,总分 100 分,得分越高表示生活自理能力越好。于治疗前后各评价 1 次。④神经递质检测,见单胺类神经递质如 5-羟色胺(5-HT),去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA),及脑源性神经营养因子(BDNF),脑组织星形胶质原性蛋白(S100-β),神经元特异性烯醇化酶(NSE)等。抽取患者清晨空腹外周静脉血,5-HT,NE 和 DA 均采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(上海医一研究生物科技公司,批号分别为 201710042,20171105,201710711);BDNF 试剂盒(美国 RayBio 公司,批号 C0110107);S100-β 和 NSE 试剂盒(由德国罗氏公司,批号分别为 20170618,cn206035)。于治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效评定标准 采用《精神科评定量表手册》^[13] HAMD 减分率来评价。痊愈见 HAMD 减分率 ≥ 75%;显效见 HAMD 减分率 ≥ 50%, < 75%;有效见 HAMD 减分率 ≥ 25%, < 50%;无效见 HAMD 减分率 < 25%。

$$\text{HAMD 减分率} = (\text{治疗前 HAMD 积分} - \text{治疗后 HAMD 积分}) / \text{治疗前 HAMD 积分} \times 100\%$$

1.8 统计学处理 数据采用 SPSS 20.0 统计软件处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 t 检验, 计数资料以率表示, 比较采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验, 均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后, 经秩和检验, 观察组临床疗效优于对照组, 比较差异有统计学意义 ($Z = 2.384, P < 0.01$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical effect between two groups before and after treatment 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
对照	62	31	17	8	5
观察	63	45	14	4	0

2.2 两组患者治疗前后 HAMD-17 和 PHQ-9 评分比较 与治疗前相比较, 两组患者治疗后 HAMD-17 和 PHQ-9 评分均明显下降, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后观察组患者 HAMD-17 和 PHQ-9 评分均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 HAMD-17 和 PHQ-9 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of scores of HAMD-17 and PHQ-9 between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	时间	HAMD-17	PHQ-9
对照	62	治疗前	19.63 ± 4.76	21.14 ± 5.37
		治疗后	9.86 ± 2.25 ¹⁾	9.46 ± 2.51 ¹⁾
观察	63	治疗前	19.74 ± 5.15	21.47 ± 5.49
		治疗后	7.86 ± 1.84 ^{1,2)}	7.71 ± 1.95 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 5 ~ 7 同)。

2.3 两组患者治疗后 HAMD-17 和 PHQ-9 评分分布情况比较 经秩和检验, 治疗后观察组 HAMD-17 评分情况轻于对照组 ($Z = 2.266, P < 0.05$); 观察组 PHQ-9 评分情况轻于对照组 ($Z = 2.817, P < 0.01$), 见表 3, 4。

2.4 两组患者治疗前后 NHSS, 中医证候和 ADL 评分比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者的 NHSS, 中医证候评分均明显下降 ($P < 0.01$), ADL 评分均显著升高 ($P < 0.01$); 治疗后观察组患者的 NHSS, 中医证候评分均低于对照组 ($P < 0.01$), ADL 评分高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 3 两组患者治疗后 HAMD-17 评分分布情况比较

Table 3 Comparison of scores of HAMD-17 between two groups before and after treatment 例

组别	例数	无抑郁 ≤ 7 分	轻度抑郁 > 7, ≤ 17 分	中度抑郁 > 17, ≤ 24 分	重度抑郁 > 24
对照	62	31	23	8	0
观察	63	45	16	2	0

表 4 两组患者治疗后 PHQ-9 评分分布情况比较

Table 4 Comparison of score of PHQ-9 between two groups before and after treatment 例

组别	例数	无抑郁 ≤ 4 分	轻度抑郁 5 ~ 9 分	中度抑郁 10 ~ 14 分	中重度抑郁 15 ~ 19 分	重度抑郁 20 ~ 27 分
对照	62	28	21	10	3	0
观察	63	44	17	2	0	0

表 5 两组患者 NHSS, 中医证候和 ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of scores of NHSS, traditional Chinese medical syndromes and ADL between two groups ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	时间	NHSS	中医证候	ADL
对照	62	治疗前	17.63 ± 3.38	27.96 ± 5.73	43.64 ± 8.15
		治疗后	11.27 ± 2.52 ¹⁾	12.61 ± 3.15 ¹⁾	68.44 ± 11.82 ¹⁾
观察	63	治疗前	17.76 ± 3.49	28.17 ± 5.69	44.23 ± 8.38
		治疗后	9.02 ± 2.27 ^{1,2)}	8.46 ± 2.04 ^{1,2)}	79.41 ± 12.73 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后血清 5-HT, DA 和 NE 水平变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者血清 5-HT, DA 和 NE 水平均明显上升, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后观察组患者血清 5-HT, DA 和 NE 水平均高于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 6。

表 6 两组患者治疗前后血清 5-HT, DA 和 NE 水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of levels of 5-HT, DA and NE between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	5-HT/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	DA/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	NE/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	62	治疗前	26.87 ± 6.36	46.66 ± 9.80	30.24 ± 4.87
		治疗后	37.92 ± 8.39 ¹⁾	75.94 ± 14.27 ¹⁾	51.65 ± 9.19 ¹⁾
观察	63	治疗前	26.25 ± 6.77	44.53 ± 10.39	31.43 ± 5.24
		治疗后	46.63 ± 9.28 ^{1,2)}	91.26 ± 17.54 ^{1,2)}	64.78 ± 12.95 ^{1,2)}

2.6 两组患者治疗前后血清 BDNF, S100- β 和 NSE 变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者血清 S100- β 和 NSE 水平均明显下降 ($P < 0.01$), BDNF 水平均升高 ($P < 0.01$); 治疗后观察组患者

血清 S100- β 和 NSE 水平均低于对照组 ($P < 0.01$), BDNF 水平高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 7。

表 7 两组患者治疗前后血清 BDNF, S100- β 和 NSE 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Comparison of levels of BDNF, S100- β and NSE between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	S100- β / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	NSE / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	BDNF / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	62	治疗前	2.81 \pm 0.72	13.75 \pm 2.81	13.18 \pm 3.02
		治疗后	1.90 \pm 0.56 ¹⁾	8.84 \pm 2.16 ¹⁾	17.44 \pm 3.85 ¹⁾
观察	63	治疗前	2.85 \pm 0.74	14.28 \pm 2.97	12.86 \pm 2.91
		治疗后	1.27 \pm 0.42 ^{1,2)}	6.74 \pm 1.69 ^{1,2)}	22.67 \pm 5.56 ^{1,2)}

3 讨论

目前关于 PSD 的发病机制尚无统一观点, 大多数学者认为可能与神经生物学因素及社会心理因素有关, 是多种因素共同作用的结果。脑卒中的发生给患者造成不同程度的神经功能缺损和后遗症, 导致其难适应家庭及社会角色的急剧转换, 出现心理应激障碍, 表现出一系列的负性情绪, 从而导致抑郁的产生^[3,14]。可见社会心理因素是 PSD 重要原因, 在治疗上需要采用心理治疗进行干预^[1]。

已有研究显示^[1] 卒中后的病灶大小与数量与 PSD 发生率及严重性相关, 且左额叶和基底节区域的损伤是 PSD 发生的关键部位, 病灶距离额极越近, PSD 发病率越高, 抑郁症状越严重。卒中后脑组织缺血缺氧导致纹状体-苍白球-丘脑-皮质回路受到损伤, 使单胺类神经递质如 5-HT, DA, NE 含量下降或生物活性降低, 从而导致抑郁的发生^[14-15]。卒中后抑郁实验动物脑内 5-HT 和 NE 水平下降, 脑代谢也证明 NE 和 5-HT 分泌不足, 可能是导致 PSD 发生重要机制^[16]。脑损伤病变阻断了生物胺从脑干向额叶皮质的运输, 导致了额叶、颞叶、基底节区、边缘系统生物胺持续下降, 这些结果参与抑郁等情绪调控^[17]。而临床采用 SSRI 治疗 PSD 能有效缓解症状, 也证实了单胺类神经递质下降是导致 PSD 的重要神经递质机制。

卒中中可以引起神经营养因子、内分泌系统、神经递质等一系列紊乱, 造成生物学异常, 多个研究显示 PSD 与神经功能缺损程度呈正相关, 与日常生活能力呈负相关, 神经功能缺损程度和日常生活能力受损越严重、越易出现抑郁症状, 而抑郁症状又加重神经功能缺损程度^[18]。BDNF, S100- β 和 NSE 等均是神经功能因子均参与了神经细胞的

分化和活动。BDNF 是一种营养神经的蛋白质, 促进神经再生及调节神经可塑性, 参与了神经再生而参与脑损伤修复, 且在 PSD 中 BDNF 水平下降, 而采用 SSRI 治疗后, 能明显逆转 BDNF 水平^[19]。卒中时神经细胞受损, S100- β 和 NSE 蛋白从神经细胞内大量释放并透过血脑屏障进入血液, 在 PSD 患者外周血中明显升高^[20]。可见, PSD 可能与多因素倡导的生物学、社会心理学多因素共同介导了卒中后抑郁的发生发展^[17], 因此临床应综合运用多种手段进行不同靶点、不同层次的干预, 以期达到最佳的治疗效果。

根据 PSD 临床特点可归为中医郁病、百合病等范畴, 其病位在脑, 与肝、脾、心联系密切, 情志内伤是重要病因, 气郁、痰瘀、正虚是重要病理变化; 情志不舒, 肝气郁结, 气机不畅, 或瘀血、痰浊蒙蔽脑窍, 致脑神失养、神失所藏均可致郁, 肝气郁结是 PSD 发生的主要根源, 痰瘀为中风及 PSD 的共同病理因素, 是诸多因素相互影响交互为患的疾病^[4,21]。因此本研究提出疏肝解郁、化痰醒脑、散瘀通络, 以恢复脑主神明的功能的治疗方法, 采用解郁通络汤治疗 PSD^[6]。前期研究以本方治疗缺血性脑卒中后抑郁, 结果显示能降低 HAMD 量表各因子评分和 SDS 评分, 临床疗效优于单纯的西药治疗, 研究还显示本方能下调 IL-1 β , IL-2, IL-6 和 TNF- α 等炎症因子水平, 调节血浆中促肾上腺皮质激素释放激素、促肾上腺皮质激素、皮质醇和 T 淋巴细胞亚群, 从而发挥抗抑郁效果^[6]。

本研究显示治疗后观察组 HAMD-17 和 PHQ-9 评分均低于对照组, 治疗后 HAMD-17 和 PHQ-9 评分分布情况均轻于对照组, 观察组临床疗效优于对照组, 均提示了解郁通络汤减轻了 PSD 患者的抑郁程度, 缓解了临床症状。同时还观察到治疗后 NHSS, 中医证候评分均低于对照组, ADL 评分高于对照组, 可见解郁通络汤的使用还能改善神经功能缺损程度, 减轻中医证候积分, 提高患者的日常生活活动能力, 从而有助于抑郁症状的改善。

进一步的研究显示治疗后观察组患者血清 5-HT, DA, NE, BDNF 水平均高于对照组, S100- β 和 NSE 水平均低于对照组, 提示了解郁通络汤能上调 PSD 患者单胺类神经递质和 BDNF 的表达, 抑制 S100- β 和 NSE 了的表达, 从而减轻脑损伤、保护神经功能, 起到减轻抑郁症状的作用。

综上, 在心理治疗和 SSRI 治疗的基础上, 给予 PSD 患者服用解郁通络汤, 可进一步的减轻患者

抑郁程度,缓解抑郁症状,还能减轻神经功能缺损程度和提高日常生活活动能力,调节神经递质表达,促进了脑神经组织的修复,临床疗效显著提高。

[参考文献]

[1] 中国医师协会神经内科医师分会神经心理与情感障碍专业委员会. 卒中后抑郁临床实践的专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(8):685-693.

[2] 李莹, 李光校. 中国脑卒中患者抑郁患病率 meta 分析[J]. 中国公共卫生, 2015, 31(7):968-972.

[3] 朱天碧, 姜懿纳, 陈乃宏. 卒中后抑郁的相关研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(5):731-735.

[4] 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.

[5] 唐汉平, 任浩, 杨良锋. 疏肝活血法治疗卒中后抑郁症临床观察[J]. 中国中医急症, 2011, 20(3):356-356.

[6] 李庆丽, 王贵贤, 王艳捷, 等. 解郁通络方对卒中后抑郁神经免疫炎症指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(6):204-209.

[7] Murakami T, Hama S, Yamashita H, et al. Neuroanatomic pathways associated with poststroke affective and apathetic depression [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2013, 21(9):840-847.

[8] 王丽. 天麻素片联合盐酸帕罗西汀对老年脑卒中后焦虑抑郁患者血清 BDNF, IGF-1 浓度的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(21):5403-5405.

[9] 尚文鹏, 孙晓路. 右佐匹克隆联合舍曲林治疗脑梗死后抑郁的临床疗效及对血清 S100 β 和脑源性神经营养因子的影响[J]. 中国临床研究, 2016, 29(10):1359-1361.

[10] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008:

144-149.

[11] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):381-383.

[12] 李奎成, 唐丹, 刘晓艳, 等. 国内 Barthel 指数和改良 Barthel 指数应用的回顾性研究[J]. 中国康复医学杂志, 2009, 24(8):737-740.

[13] 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.

[14] 郑培, 薛蓉. 脑卒中患者并发抑郁的临床研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(4):420-423.

[15] 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.

[16] JI X W, WU C L, WANG X, 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.

[17] 何浪, 邵宏元. 脑卒中后抑郁与病灶部位相关性研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(10):1115-1117.

[18] 张国平, 王莉莉, 王海燕. 脑卒中后抑郁与神经功能缺损关系研究 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(5):271-274.

[19] 史宇, 杨冬冬, 黄国志, 等. 卒中后抑郁发病机制及相关影响因素 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(6):867-869.

[20] 赵美英, 王润青, 刘威, 等. 血清瘦素, NSE 及 S100- β 水平与卒中后抑郁关系的前瞻性巢式病例对照研究 [J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(3):226-230.

[21] 林于雄, 吴松鹰, 林菊珊. 卒中后抑郁中医易患因素的 Logistic 多元回归分析 [J]. 福建中医药, 2017, 48(6):40-41.

[责任编辑 何希荣]