

郭连澍教授经验方“丹栀通竹方”治疗 中风后抑郁症的临床研究

孟宪璞 肖丽梅 张素霞 李 静 李开丽 连丽英 安国辉

(新乐市中医医院针灸科, 新乐, 050700)

摘要 目的:观察“丹栀通竹方”治疗中风后抑郁症的临床。方法:选取 2015 年 3 月至 2016 年 2 月新乐市中医医院针灸科、康复科门诊、中风病房收治的 60 例中风后抑郁患者,按就诊顺序编随机数字表法进行随机分为治疗组和对照组,每组 30 例。对照组在内科常规治疗基础上,口服盐酸氟西汀(20 mg, 1 次/d, 治疗组在内科常规治疗基础上给予丹栀通竹方加减治疗。治疗前、治疗 30 d 和治疗 60 d 采用 Fugl-Mayer 评估量表(FMA)量表评估患者的偏瘫肢体运动功能;汉密顿抑郁量表(HAMD)量表评分对中风后患者进行抑郁评分评估;运用改良日常生活活动量表(mBI)评分以评估患者的生活质量及采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测脑源性神经营养因子(BDNF)。结果:2 组治疗后 FMA、mBI 评分和 BDNF 均高于治疗前($P < 0.05$);与对照组比较,治疗组治疗 30 d 的 FMA、mBI 评分和 BDNF 均差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 60 d 的 FMA、mBI 评分和 BDNF 均较高($P < 0.05$)。HAMD 评分结果与之相反, BDNF 的表达情况与 HAMD 量表评分呈负相关, Pearson 相关系数为 -0.949, $P = 0.000 < 0.05$ 。结论:丹栀通竹方可明显改善 PSD 抑郁症状,并因此更进一步协助患者躯体功能恢复,而该方发挥疗效可能与上调 BDNF 有关。

关键词 丹栀通竹方;中风;抑郁;BDNF

Clinical Study of “Danzhi Tongzhu” in the Treatment of Post-stroke Depression

Meng Xianpu, Xiao Limei, Zhang Suxia, Li Jing, Li Kaili, Lian Liying, An Guohui

(Department of Acupuncture, Xinle Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinle 050700, China)

Abstract Objective: To observe the effect of “Danzhi Tongzhu” in clinical treatment of depression after stroke. **Methods:** A total of 60 patients with post-stroke depression admitted in departments of acupuncture, rehabilitation and stroke disease of Xinle Hospital of Traditional Chinese Medicine from March 2015 to February 2016 were randomly divided into a treatment group and a control group according to the order of visits, with 30 patients in each group. Patients in the control group were given oral administration of fluoxetine hydrochloride (20 mg, 1 times a day) on the basis of routine medical treatment, while patients in the treatment group were given Danzhi Tongzhu on the same basis. Before treatment, 30 days and 60 days after treatment, Fugl-Mayer assessment scale (FMA) was used to assess the motor function of hemiplegic limbs of patients; the Hamilton depression scale (HAMD) was used to evaluate the depression of patients; activities of daily living scale (mBI) was used to assess the quality of life of patients and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the patients' brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

Results: After treatment, the FMA, mBI score and BDNF were all higher than those before treatment ($P < 0.05$). Compared with the control group, there was no statistically significant difference in the FMA, mBI score and BDNF in the treatment group ($P > 0.05$) 30 days after treatment, while 60 days after treatment, the FMA, mBI score and BDNF were higher ($P < 0.05$). By contrast, the HAMD score was negatively correlated with the BDNF expression and the HAMD scale score, and the correlation coefficient of Pearson was -0.949, $P = 0.000 < 0.05$. **Conclusion:** Danzhi Tongzhu can significantly improve PSD symptoms of depression, and therefore further assist patients with recovery of body function, and the effect may be related to the increase in BDNF.

Key Words Danzhi Tongzhu; Stroke; Depression; BDNF

中图分类号:R255.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.04.032

抑郁症是中风后常见的并发症之一,中风患者除固有的偏侧、口歪、流涎等躯体症状外,尚可出现一系列情绪方面的症状,患者时常出现情绪低落、失眠、自卑等。大量国内外文献^[1-3]显示中风后抑郁

(PSD)的发生率有逐年上调的趋势,其可进一步加剧患者神经功能缺损程度,并对患者日常生活能力产生负性影响。现代医学治疗 PSD 无外乎抗抑郁药,此类药物虽然可一定程度改善患者病情,但与此

基金项目:河北省中医药管理局科研计划(编号:20140154)

作者简介:孟宪璞(1976.02—),女,本科,副主任中医师,研究方向:针灸、中药、穴位埋线治疗偏瘫、面瘫及疼痛的临床研究, E-mail: dgjhdgdg@163.com

同时可引起变态反应及撤药综合征,难以使患者长期服用。PSD 属于中医学“郁证”范畴,历代医家对郁证病机的认识大有百花齐放之势,部分医者不断总结临床经验,自拟基本方并临证加减,亦取得了理想的疗效。

郭连澍教授是河北省名老中医,长期致力于中风病及其并发症的治疗研究,郭老认为心肾阴虚是郁证产生的主要病机,中风病至机体脏气紊乱,气血阴阳逆乱,损及心肾,致虚火内生而扰乱神明,终至郁证产生,因此清心火养肾阴,以敛被扰之神明是郁证的治则,郭老临床数十年总结出丹栀通竹方用于治疗 PSD 取得了理想疗效,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月至 2016 年 2 月新乐市中医医院针灸科、康复科门诊、中风病房收治的 60 例中风后抑郁患者,按就诊顺序编随机数字表法进行随机分为治疗组 and 对照组,每组 30 例。2 组患者之间的性别、年龄、病程长短、入组时 HAMD 评分,各项经统计学处理,2 组资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 所有病例中风病的中医诊断标准参照 1995 年国家中医药管理局脑病急症协作组颁发制订的《中风病诊断与疗效评定标准》^[4];西医诊断标准参照《中国脑血管病防治指南》^[5]。抑郁中医参照《中医病证诊断疗效标准》^[6]中郁证的诊断标准;西医参照《中国精神障碍分类与诊断标准》^[7]中心境障碍(情感性精神障碍)中抑郁发作的诊断标准。

1.3 纳入标准 1)年龄小于 75 岁;2)经 CT 或 MRI 证实符合脑血管病的诊断;3)符合抑郁症的诊断;4)生命体征平稳,神志清楚,有一定表达及沟通能力;5)受试者自愿并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)年龄>75 岁;2)伴有深度昏迷、呕血、严重肺部感染等影响中药治疗效果的患者;3)经临床检查证实脑血管病由脑肿瘤、脑外伤、脑寄生虫病以及代谢障碍等原因所导致的脑栓塞患者;4)言语理解和情感表达障碍的患者;5)既往有精神病、癫痫病史,或有家族人员中有精神病患者;6)伴有肝、肾功能不全或其他系统性难治疾病患者。

1.5 治疗方法 对照组在内科常规治疗基础上,口服盐酸氟西汀[PATHEON FRANCE(法国)(礼来苏州制药有限公司分装),国药准字 J20130010],20 mg,1 次/d。治疗组在内科常规治疗基础上给予丹栀通竹方加减治疗,药物组成:牡丹皮 9 g、栀子 9 g、

通草 6 g、淡竹叶 9 g、生地黄 30 g、百合 15 g、浮小麦 30 g、炙甘草 9 g、白芍 9 g、生龙骨 30 g、生牡蛎 30 g、大枣 5 枚,水煎服,2 次/d。2 组均以 30 d 为 1 个疗程,连续服用 2 个疗程。

1.6 观察指标

1.6.1 运动功能评定 治疗前、治疗 30 d 和治疗 60 d,采用 Fugl-Mayer 评估量表(FMA)量表评估患者的偏瘫肢体运动功能,FMA 评分越高肢体运动功能越好。

1.6.2 中风后抑郁情况评估 治疗前、治疗 30 d 和治疗 60 d,汉密顿抑郁量表(HAMD)量表评分对中风后患者进行抑郁评分评估。

1.6.3 患者生活质量评估 治疗前、治疗 30 d 和治疗 60 d,运用改良日常生活活动量表(mBI)评分以评估患者的生活质量。

1.6.4 酶联免疫吸附试验(ELISA)相关指标分析 治疗前、治疗 30 d 和治疗 60 d,于安静清醒状态下、上午 8—9 时取血测定,采用酶联免疫吸附试验(ELISA),根据购自上海谷研实业有限公司 ELISA 试剂盒说明进行操作,检测脑源性神经营养因子(BDNF)。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 分析软件进行统计学处理,计量资料以(均数±标准差)表示,组间比较当方差齐时采用方差分析或 t 检验,不齐采用秩和检验;组内用配对 t 检验进行组间分析。计数资料采用非参数卡方等检验。相关性分析采用 Pearson 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 FMA 评分变化 2 组治疗后 FMA 评分均高于治疗前($P<0.05$);与对照组比较,治疗组治疗 30 d 的 FMA 差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 60 d 的 FMA 评分较高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者 FMA 评分变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FMA			t	P
		治疗前	治疗 30 d	治疗 60 d		
治疗组	30	37.51±10.69	54.34±10.67*	78.20±10.33*△	29.063	0.000
对照组	30	35.44±12.52	53.72±11.24*	70.16±12.47*	27.811	0.000

注:与治疗前比较* $P<0.05$;与对照组比较△ $P<0.05$ 。

2.2 2 组患者治疗前后中风后抑郁症情况比较 2 组治疗后 HAMD 评分均低于治疗前($P<0.05$);与对照组比较,治疗组治疗 30 d 的 HAMD 差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 60 d 的 HAMD 评分较低高($P<0.05$)。见表 2。

2.3 治疗前后中风抑郁症患者生活质量评估 2 组治疗后 mBI 评分均高于治疗前($P<0.05$);与对

照组比较,治疗组治疗 30 d 的 mBI 差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 60 d 的 mBI 评分较高($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者治疗前后 HAMD 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HAMD			t	P
		治疗前	治疗 30 d	治疗 60 d		
治疗组	30	15.61 $\pm$ 2.24	10.83 $\pm$ 1.94 *	8.13 $\pm$ 1.14 * Δ	8.242	0.000
对照组	30	15.44 $\pm$ 3.38	11.46 $\pm$ 3.01 *	10.15 $\pm$ 2.79 *	7.821	0.000

注:与治疗前比较 * $P < 0.05$;和对照组比较 $\Delta P < 0.05$ 。

表 3 2 组患者治疗前后 mBI 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	mBI			t	P
		治疗前	治疗 30 d	治疗 60 d		
治疗组	30	52.37 $\pm$ 12.74	60.26 $\pm$ 11.65 *	68.78 $\pm$ 11.26 * Δ	16.242	0.000
对照组	30	52.64 $\pm$ 13.35	61.83 $\pm$ 13.04 *	63.14 $\pm$ 12.37 *	11.821	0.000

注:与治疗前比较 * $P < 0.05$;与对照组比较 $\Delta P < 0.05$ 。

2.4 2 组治疗前后对脑源性神经营养因子的影响
2 组治疗后 BDNF 评分均高于治疗前($P < 0.05$);与对照组比较,治疗组治疗 30 d 的 BDNF 差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 60 d 的 BDNF 评分较高($P < 0.05$)。见图 1。

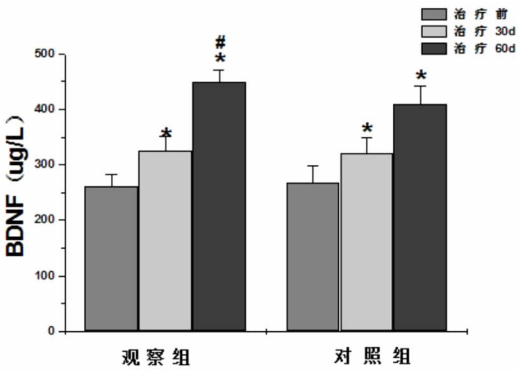


图 1 中风后抑郁症患者 BDNF 表达情况

注:与治疗前比较 * $P < 0.05$;与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.5 BDNF 和抑郁量表 HAMD 的相关性分析 BDNF 的表达情况与 HAMD 量表评分呈负相关, Pearson 相关系数为-0.949, $P = 0.000 < 0.05$ 。见图 2。

3 讨论

中医学对 PSD 的认识由来已久,属其“郁证”范畴,多数医家认为气血阴阳失调是该病的主要病机^[8]。“郁”首载于《黄帝内经》一书,发展至明代,“郁证”这一病名在《医学正传》中首先使用,自此以后情志致病均归属于“郁证”范畴。中风病多数急性起病,短时间内使患者躯体功能严重受损,造成日常生活能力急剧下降,患者多数无法难以面对,加之肢体康复过程漫长且枯燥无味,短时间无法获得理想疗效,故患者逐渐产生挫败感、悲观、消极,甚至抵触治疗,导致病情进一步恶化,由此出现恶性循环,

正如张景岳在《景岳全书·郁证》一书中描述:“凡五气之郁,则诸病皆有,此因病而郁也。”

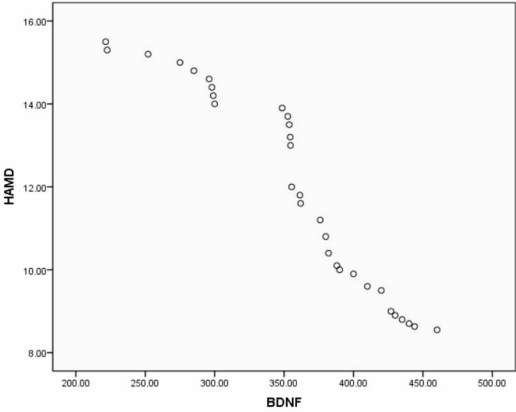


图 2 BDNF 与 HAMD 的相关性分析

“辨证论治”是中医疗法的指导思想,以患者不同临床表现在主方基础上随证加减,郭老认为 PSD 病机有二:一为年迈病病,心肾阴虚。认为老年患者,年迈体虚各脏腑功能低下。当发生中风等疾病时,脏腑功能紊乱,易致气血阴阳逆乱,心肾阴虚,虚火内生,神明被扰,终至郁证产生^[9]。二为情志内伤。认为中风后情志不舒,或不能接受现实的巨大落差,或对肢体瘫痪等症状的恐惧,悲观等不良情绪综合作用,使患者肝气郁滞,肝郁化火,内扰心神发为本病。因此本病是脏腑气血阴阳失调、肝郁气结为本,痰瘀气滞为标,故心肾同治、注重调肝是核心措施^[10]。郭连澍教授结合自己多年的临床行医与实验研究,提出中风后抑郁症多为心肾阴虚生内热,心神被扰而不宁,治疗原则应清心火,疏肝气,养心肾之阴,敛被扰之心神为主。选用丹栀通竹方为主加减用药,方中牡丹皮为君药,《本经疏证》书中认为牡丹皮可入心,可散血脉中之热结,可凉血、和血、除烦热。栀子味苦,入心、肝两经,专治心烦懊恼,烦不得眠,心神颠倒之症,《本草纲目》认为此药独具肃降之气以条达气机,故善治心烦。通草、淡竹叶可共奏利小便除心烦,方中百合及生地黄乃滋阴清热之良品,浮小麦可补心气,《医宗金鉴》中描述:“脏,心脏也,心静则神藏,心烦则神扰”,故郭老取浮小麦养心气,敛心神之功^[11-12]。龙骨牡蛎乃固涩之品,可收敛外失之阴精,收纳浮越之阳气,以调和阴阳。辨证加减是中医治疗重要环节,辨证施治是中医学的精髓,辨证是施治的基础,方剂是施治的主要措施,本研究根据不同临床表现加减草药,以期方证结合,效如桴鼓。经过为期 60 d 的治疗,我们发现 2 组患者 HAMD 评分较前均明显下降,这说明 2 组患者接受干预措施后有效控制了抑郁症状,我们同时发现:

在治疗 1 个疗程时 2 组组间差异无统计学意义,随着治疗的继续治疗组在改善抑郁症状的优势逐渐体现,与对照组比较,HAMD 评分下降的趋势更为明显,这说明丹梔通竹方确可明显改善中风后抑郁状态,但其具有一定时间效应性。在对 2 组患者肢体运动功能及日常生活能力的评估中发现,治疗后患者肢体运动能力及 ADL 能力均有明显提升,且丹梔通竹方的优势在第 2 个疗程逐渐凸显,这说明丹梔通竹方可通过改善患者抑郁状态而实现提高其躯体功能的目的。

从现代医学角度认为中风后抑郁的产生与脑组织受损关系密切,任何可修复脑组织的措施将是治疗 PSD 的有效措施,因此我们大胆设想丹梔通竹方是否通过修复脑组织而发挥改善抑郁症状? 脑源性神经营养因子(BDNF)广泛分布于大脑组织,尤其在海马、下丘脑等于情绪调节关系密切的中枢部位,大量国内外文献^[13-18]显示 BDNF 对促进神经元生长、多巴胺合成等重要的因子,有动物实验证实随着脑组织 BDNF 浓度减少可诱发抑郁症,加用抗抑郁药物后抑郁模型大鼠脑组织中 BDNF 浓度上调。有文献^[19]报道对重症抑郁症死亡患者进行尸检发现其海马组织 BDNF 浓度极低,因此我们认为如果可上调抑郁症患者 BDNF 浓度即可实现治疗目的,我们对 2 组患者不同时间点外周血 BDNF 浓度检测,结果发现经过治疗后 2 组 BDNF 浓度均有不同程度增加,并且随着治疗的延长浓度增加的趋势更为明显,且在治疗 2 个疗程后丹梔通竹方可更大程度上调 PSD 患者外周血 BDNF 的浓度,我们同时对 HAMD 评分及 BDNF 进行相关性分析,结果显示随着 BDNF 浓度增加患者 HAMD 评分逐渐减少,这说明丹梔通竹方改善 PSD 抑郁状态通过上调 BDNF 进行介导,这可能是丹梔通竹方发挥疗效的机制之一。

因此郭老通过对 PSD 病机独特见解总结丹梔通竹方,临床证实其可明显改善 PSD 抑郁症状,并因此更进一步协助患者躯体功能恢复,而该方发挥疗效可能与上调 BDNF 有关,以期这一发现可为中风后抑郁症患者带来了福音,同时也为中医药的发展开辟了道路。

参考文献

- [1] Chen S, He D, Wu Y, et al. Analysis of the convergence rules of full-range PSD surface error of magnetorheological figuring KDP crystal [J]. Appl Opt, 2016, 55(28): 8056-8062.
- [2] Zhang XF, Zou W, Yang Y. Effects of IL-6 and cortisol fluctuations in post-stroke depression [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci,

2016, 36(5): 732-735.

- [3] 王非, 潘微, 李云芳. 针刺配合耳穴电针治疗中风后抑郁疗效观察及其对生活质量的影响 [J]. 上海针灸杂志, 2016, 35(9): 1033-1035.
- [4] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行) [J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(1): 55-56.
- [5] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南——摘要(五) [J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23(1): 260-263.
- [6] 国家中医药管理局. 中医内科病证诊断疗效标准(一) [J]. 湖北中医杂志, 2002, 24(2): 封三.
- [7] 戴云飞, 肖泽萍. 中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版与国际疾病分类第 10 版的比较 [J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(6): 426-427.
- [8] 刘涛, 陈晓鸥, 韩景献. 益气调血、扶本培元针法治疗中风后抑郁 30 例 [J]. 陕西中医, 2013, 34(1): 68-70.
- [9] 安志刚, 房奎奎. 中风后抑郁病因病机 [J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(4): 51-53.
- [10] 周群, 蒋运兰, 郭秋月, 等. 杵针疗法结合情志护理对中风后抑郁患者康复效果的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(6): 534-537.
- [11] 韦桂梅, 陈华振, 赵俊芳, 等. 化痰活血解郁法结合心理干预治疗中风后抑郁探讨 [J]. 中医临床研究, 2012, 04(11): 14-16.
- [12] 黄敏敏, 赵光峰, 王家艳, 等. 耳穴贴压法治疗中风后抑郁(卒中恢复期)的随机对照研究 [J]. 海南医学, 2012, 23(24): 29-30.
- [13] Long ZM, Zhao L, Jiang R, et al. Valproic Acid Modifies Synaptic Structure and Accelerates Neurite Outgrowth Via the Glycogen Synthase Kinase-3 β Signaling Pathway in an Alzheimer's Disease Model [J]. CNS Neurosci Ther, 2015, 21(11): 887-97.
- [14] Guo F, Zhang B, Fu Z, et al. The rapid antidepressant and anxiolytic-like effects of YY-21 involve enhancement of excitatory synaptic transmission via activation of mTOR signaling in the mPFC [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2016, 26(7): 1087-1098.
- [15] Sen A, Hongpaisan J, Wang D, et al. Protein Kinase C ϵ (PKC ϵ) Promotes Synaptogenesis through Membrane Accumulation of the Postsynaptic Density Protein PSD-95 [J]. J Biol Chem, 2016, 291(32): 16462-1676.
- [16] Li Y, Peng C, Guo X, et al. Expression of Brain-derived Neurotrophic Factor and Tyrosine Kinase B in Cerebellum of Poststroke Depression Rat Model [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(21): 2926-2931.
- [17] 康庄. 自拟中风活血化痰汤对急性脑梗死患者血清 NSE、BDNF 水平的影响 [J]. 西部中医药, 2013, 26(2): 22-24.
- [18] 周喜燕, 唐咏春, 杨秀丽, 等. 急性缺血中风大鼠 BDNF 的表达及星蒺承气汤的干预作用 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(36): 24-25.
- [19] Taliaz D, Stall N, Dar DE, et al. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis [J]. Mol Psychiatry, 2010, 15(1): 80-92.