

逍遥散联合舍曲林对脑卒中后抑郁患者的临床疗效及机制

杨 雪 苏和平 杨浩峰

(陕西省渭南市中心医院中医科, 渭南, 714000)

摘要 观察逍遥散联合舍曲林对脑卒中后抑郁的临床疗效,并探析相关作用机制。方法:选取2014年1月至2015年1月渭南市中心医院收治的脑卒中后抑郁患者40例,随机分为对照组及观察组,2组患者均接受脑卒中相关神经内科治疗及护理措施,对照组在基础治疗基础上加用舍曲林,观察组在对照组治疗基础上加用逍遥散,2组均治疗8周,观察治疗前、治疗4周后、治疗8周后患者汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)、Fugl-Mayer评估量表(FMA)的变化及单胺类递质的变化。结果:治疗前2组患者HAMD评分、SQI评分及FMA评分差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗4周后2组患者HAMD评分、SQI评分及FMA评分均较治疗前有所改善($P<0.05$),但2组差异无统计学意义($P>0.05$);治疗8周后2组患者HAMD评分、SQI评分及FMA评分均进一步改善,与对照组比较,观察组改善的趋势更明显,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后5-HT、NE水平上调,5-HIAA水平下降,其中观察组变化的趋势更为明显($P<0.05$),随着治疗时间的增加,患者肢体功能改善更明显,且神经递质水平变化更为显著。结论:逍遥散可进一步改善脑卒中后抑郁患者的抑郁症状及睡眠障碍,其作用机制可能与介导单胺类递质代谢有关。

关键词 脑卒中后抑郁;舍曲林;逍遥散;单胺类递质

Discussion on Clinical Efficacy of Xiaoyao Powder Combined with Sertraline in the Patients with Post-stroke Depression and its Mechanism

Yang Xue, Su Heping, Yang Haofeng

(Department of Traditional Chinese Medicine, Weinan Central Hospital, Weinan 714000, China)

Abstract Objective: To observe the clinical curative effect of Xiaoyao powder in combination with sertraline on post-stroke depression, and analyze the related mechanism. **Methods:** Forty patients with post-stroke depression in Weinan Central Hospital during January 2014 to January 2015 were randomly divided into the control group and the observation group. Patients of both groups accepted related neurology treatment and nursing intervention. The control group was added sertraline, and the observation group was added Xiaoyao powder on the basis of treatment of the control group. Both groups had a treatment course of 8 weeks. Patients were observed changes in Hamilton depression scale (HAMD), Pittsburgh sleep quality index scale (PSQI), Fugl-Mayer assessment scale (FMA) and the concentration of monoamine neurotransmitter metabolic before treatment, 4 weeks and 8 weeks after treatment. **Results:** 1) HAMD scores, SQI scores and FMA scores in the two groups of patients before treatment were with no statistical differences ($P>0.05$), however, with clinical interventions, HAMD scores, SQI score and FMA score of the two groups of patients improved after 4 weeks treatment ($P<0.05$), but differences between the two groups were still not statistically significant ($P>0.05$). With further treatment, the patients of the two groups were further improved in HAMD scores, SQI score and FMA score. In Addition, compared with the control group, the improvement of the observation group was more significant with statistical difference ($P<0.05$); 2) After treatment, the concentration of 5-HT and NE increased, as the concentration 5-HIAA declined. The tendency of changes in the observation group was more significant ($P<0.05$). As the treatment duration processed, limb function improvement of the patients was more significant, and neurotransmitter concentrations changes were more significant. **Conclusion:** Xiaoyao powder can improve the symptom of depression and somniphathy in patients with post stroke depression, and its mechanism may be related to the mediation of monoamine neurotransmitter metabolism.

Key Words Post stroke depression, Sertraline, Xiaoyao powder, Monoamine neurotransmitter

中图分类号: R289.5; R749 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.01.014

脑卒中后抑郁(Post-stroke Depression, PSD)是常见的脑卒中后遗症之一,可导致患者情绪低落、睡

眠障碍、精神不振,甚至有轻生念头,严重影响脑卒中后肢体功能的康复^[1-3]。目前临床治疗 PSD 仍以

西药为主,虽可取得一定疗效,但随之引起的胃肠道、神经系统等不良反应而影响了患者的用药依从性。中医药以其疗效显著、不良反应少近年来逐渐被临床认可,PSD 属于中医学“郁证”范畴,以情志不舒、气机郁滞为主要病机,因此疏肝解郁是治疗 PSD 的核心原则,逍遥散源自《太平惠民和剂局方》,是中医调节情志的经典名方,本团队利用逍遥散对 PSD 患者进行治疗,取得了理想疗效,并进一步探讨了其可能作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2014 年 1 月至 2015 年 1 月 40 例脑卒中后抑郁患者,40 例患者随机分为对照组和观察组,各 20 例,2 组患者在年龄、性别、病程、病种等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。所有患者或其家属均知情同意,并签署知情同意书,本研究经过本院伦理委员会批准执行。

1.2 诊断标准 1)首次发病,参照 2010 年《中国脑血管病防治指南》的诊断标准中符合缺血性脑卒中诊断标准,并经 CT 或 MRI 证实;2)患病前不存在精神异常;3)HAMD 评分 ≥ 8 分;4)PSQI ≥ 7 分;5)简易精神状态量表(Mini. Mental State Examination, MMSE) > 20 分。

1.3 排除标准 1)病前即存在抑郁、睡眠障碍等精神异常者;2)多次发生脑卒中者;3)合并严重的心脏疾病,肝、肾功能衰竭,恶性肿瘤,消化道出血等;4)有癫痫、精神分裂等精神疾患者;5)哺乳期妇女或孕妇。

1.4 排除标准 1)存在器质性病变导致便秘者;2)接受本研究治疗时接受其他有关 PSD 治疗者;3)无法配合服用中药者。

1.5 脱落与剔除标准 1)在治疗过程中因故中途退出者;2)随访中自然脱落者;3)治疗过程出现明显不良反应者;4)依从性差者。

1.6 治疗方法

1.6.1 基础治疗 根据影像学资料及实验室检查,明确脑卒中的类型及危险因素,针对病因进行治疗。并且对患者进行功能评估,根据评估报告进行相应的运动疗法、作业疗法、语言治疗等。

1.6.2 对照组治疗方案 在基础治疗上加用舍曲林(商品名:左洛复,厂家:辉瑞制药有限公司,国药准字 10980141),起始剂量 25 mg/d,早或晚服用均可,对于疗效不佳而对药物耐受性较好的患者可增加剂量至 50 ~ 100 mg/d。

1.6.3 观察组治疗方案 在对照组治疗方案基础上加用逍遥散,详方如下:柴胡 30 g、白芍 30 g、白术 15 g、当归 9 g、茯苓 15 g、甘草 6 g,生姜 3 片,1 剂/d,煎煮 100 mL,早晚温服。

2 组患者均接受为期 8 周的治疗。

1.7 观察指标 1)脑卒中后抑郁情况评估。治疗前、治疗 4 周后和治疗 8 周后,HAMD 量表评分对患者进行抑郁评分评估。2)脑卒中后睡眠状况的评估。治疗前、治疗 4 周后和治疗 8 周后,SQI 量表对患者睡眠质量进行评估。3)脑卒中后睡运动功能评估。治疗前、治疗 4 周后和治疗 8 周后,采用 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。4)5-HT、NE、5-HIAA 水平检测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)相关指标分析:治疗前、治疗 4 周后和治疗 8 周后,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 5-HT、NE、5-HIAA。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)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 χ^2 等检验。以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组抑郁、睡眠及运动功能状态的变化 治疗前 2 组患者 HAMD 评分、SQI 评分及 FMA 评分均差异无统计学意义($P > 0.05$),随着临床措施的干预,治疗 4 周后 2 组患者 HAMD 评分、SQI 评分及 FMA 评分均较治疗前有所改善($P < 0.05$),但 2 组差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 8 周后,2 组患者 HAMD 评分、SQI 评分及 FMA 评分均进一步改善,与对照组比较,观察组改善更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2 ~ 4。

表 1 2 组一般情况比较

组别	男(例)	女(例)	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	病程($\bar{x} \pm s$,年)	脑缺血(例)	脑出血(例)	MMSE($\bar{x} \pm s$,分)
对照组($n = 20$)	11	9	54.32 $\pm$ 4.3	1.42 $\pm$ 0.3	13	7	27.65 $\pm$ 3.19
观察组($n = 20$)	10	10	53.83 $\pm$ 3.9	1.62 $\pm$ 0.1	14	6	26.88 $\pm$ 4.01

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

组别	治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后
观察组($n=20$)	37.25 $\pm$ 10.25	54.25 $\pm$ 10.44 *	78.20 $\pm$ 10.33 * Δ
对照组($n=20$)	35.64 $\pm$ 12.26	53.74 $\pm$ 11.32 *	70.18 $\pm$ 12.47 *

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与同时点对照组比较, $\Delta P<0.05$

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

组别	治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后
观察组($n=20$)	14.63 $\pm$ 2.23	10.85 $\pm$ 1.92 *	8.11 $\pm$ 1.14 * Δ
对照组($n=20$)	14.49 $\pm$ 3.25	11.45 $\pm$ 3.11 *	10.28 $\pm$ 2.72 *

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与同时点对照组比较, $\Delta P<0.05$

表 4 2 组患者治疗前后 SQT 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后
观察组($n=20$)	12.37 $\pm$ 4.74	10.26 $\pm$ 2.65 *	4.78 $\pm$ 1.26 * Δ
对照组($n=20$)	12.64 $\pm$ 4.35	10.83 $\pm$ 2.04 *	8.14 $\pm$ 1.37 *

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与同时点对照组比较, $\Delta P<0.05$

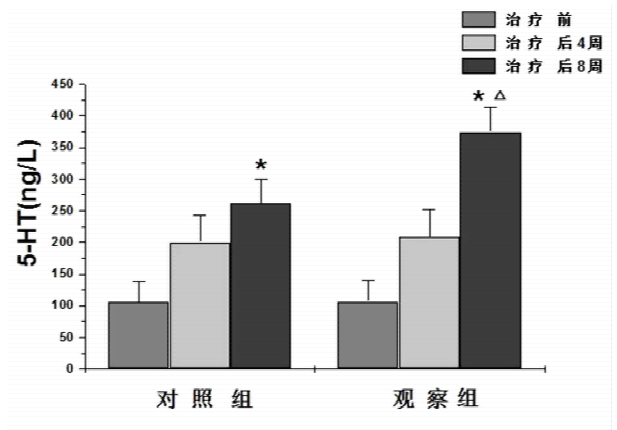


图 1 2 组治疗前后 5-HT 变化

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与同时点对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。下同

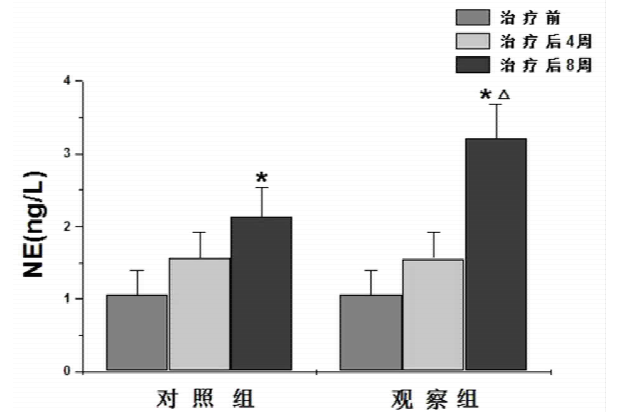


图 2 2 组治疗前后 NE 变化

2.2 2 组治疗前后单胺类递质水平变化情况 治疗后 5-HT、NE 水平较后上调,5-HIAA 水平较治疗后下降,治疗 8 周后观察组变化的趋势更为明显($P<0.05$)。见图 1~3。

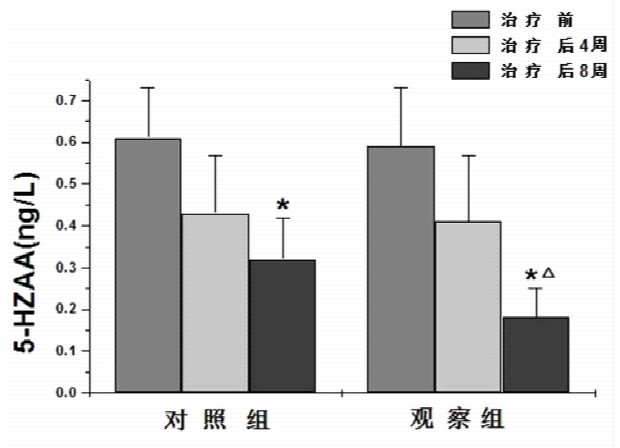


图 3 2 组治疗前后 5-HIAA 变化

3 讨论

PSD 属于脑卒中常见的后遗症之一,其可致患者产生抑郁、精神障碍或者行为障碍,严重影响患者的康复进程。大型流行病学调查研究发现,39.3%~70%的脑卒中患者存在 PSD,而患有 PSD 患者病死率较单纯脑卒中患者高出 3~4 倍,因此临床将 PSD 视为预防二次脑卒中的关键环节。本研究选取 40 例 PSD 患者作为观察对象,分别在治疗第 4 周及第 8 周对患者的抑郁程度、睡眠质量及运动功能进行评估,结果显示经过一阶段治疗 2 组患者上述指标均较治疗前改善,而治疗 4 周后时 2 组差异无统计学意义,直至治疗 8 周后结果提示在基础治疗及舍曲林上辅以逍遥散,较单纯使用抗抑郁药物更可改善 PSD 患者的临床症状,并有助于改善患者临床功能。临床报道显示抗抑郁药确有一定临床疗效,研究中证实抗抑郁药可明显患者 PSD 患者的抑郁症状,对脑卒中患者的功能抗毒有积极促进作用,但同时又提到抗抑郁药有较多的不良反应,患者依从性普遍较差,一定程度上限制了临床应用^[4-8]。因此临床上探寻一种安全、有效的治疗 PSD 的临床方法至关重要。

PSD 属于中医学“郁证”的范畴,与肝郁气滞关系密切,《丹溪心法·六郁》一书中描述:“气血冲和,万病不生,一有怫郁,诸病生焉,故人身诸病,多生于郁。”脑卒中患者发病后多遗留明显的肢体运动功能障碍,甚至生活无法自理,明显的心理落差严重打击患者心理,致其情绪失常,气机不畅,而肝性喜条达恶抑郁,情志不舒致肝气郁结,肝体失于柔

和,而致此病^[9]。此外,《金匱要略》云,“夫治未病者,见肝之病,知肝传脾,当先实脾”。肝木郁滞传于脾土,乃“木旺乘土”之由来,脾为后天之本,气血生化之源,脾失健运则气血无源,水谷布散无力,故 PSD 患者多出现神疲乏力,肢体倦怠。因此肝郁血虚脾弱是 PSD 的主要病理,针对于此,疏肝解郁,养血健脾则是治疗之根本。逍遥散是疏肝健脾经典名方,方中柴胡以疏肝解郁,肝气得以条达为君药,当归甘辛苦温,养血和血,白芍养血敛阴,柔肝缓急,三药共用,可补肝体而助肝用,血充则肝柔,肝血得养而不横逆,恢复其疏泄之本性。方中白术及茯苓共奏健脾之功,既可实土以御木侮,又可使气血生化有源。生姜温运和中,血虚得养,脾弱得复。本方立法周全,组方严谨,是调肝养血之名方。本研究中发现,2 组患者接受治疗 4 周后 2 组患者抑郁程度、睡眠质量及运动功能进行评估得分虽较治疗前明显改善,但组间得分相近,直至治疗 8 周后观察组患者上述指标改善得较对照组明显,这肯定了逍遥散在治疗精神疾患中的价值的同时提示该药发挥临床疗效具有时间依赖性。

本研究结果及国内外诸多文献均证实逍遥散可条达情绪,但其作用机制尚无统一定论,目前单胺递质假^[10-13]被视为大脑功能紊乱,从而导致抑郁发生关系密切,单胺递质主要包括 5-HT 及 NE 两大系统,5-HT 的缺乏可导致其相关受体水平下调,功能减弱,随之影响了神经递质的传递技能,最终导致易于发生。5-HIAA 是 5-HT 的最终代谢产物,5-HIAA 的水平增加是 5-HT 代谢增强的准确体现。NE 亦是机体重表要的神经递质之一,其分泌的减少可导致外周交感神经兴奋性减弱,从而出现抑郁可能。我们对 2 组患者的单胺类递质亦进行检测,结果发现治疗后 5-HT、NE 水平较后上调,5-HIAA 水平较治疗后下降,治疗 8 周后观察组变化更为明显($P < 0.05$),这说明了逍遥散改善抑郁状态可能与单胺递质代谢有关。

因此通过临床数据统计证实逍遥散可明显改善

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影响单胺递质有关,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] 赵伟,闫长青,李时庆,等. 脑梗死后抑郁与神经功能恢复的相关性研究[J]. 中国全科医学,2011,14(23):2600-2601.
- [2] 周蕾,楼敏,郑水红,等. 基底节脑梗死后抑郁患者的 1H-MRS 分析[J]. 浙江大学学报:医学版,2013,42(2):205-211.
- [3] 王金兰. 急性脑梗死后抑郁的相关因素分析[J]. 山东医药,2010,50(13):24.
- [4] Zhang GC, Fu WB, Xu NG, et al. Meta analysis of the curative effect of acupuncture on post-stroke depression [J]. J Tradit Chin Med, 2012,32(1):6-11.
- [5] Brown C, Hasson H, Thyselius V, et al. Post-stroke depression and functional independence: a conundrum [J]. Acta Neurol Scand, 2012, 126(1):45-51.
- [6] Farahani A, Correll CU. Are Antipsychotics or Antidepressants Needed for Psychotic Depression? A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials Comparing Antidepressant or Antipsychotic Monotherapy with Combination Treatment [J]. J Clin Psychiatry, 2012, 73(4):486-496.
- [7] 陆雪松,周曙,刘忆星,等. 认知疗法联合图片识别训练治疗脑梗死后抑郁的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志,2013,35(2):123-125.
- [8] 尤丽玲,王鹏. 西酞普兰对急性脑梗死后抑郁患者功能康复的影响[J]. 临床内科杂志,2010,27(2):138-139.
- [9] 蔡怡. 心理干预对脑梗死后抑郁患者心理状态及疗效的影响[J]. 国际护理学杂志,2013,32(2):358-359.
- [10] 陶希,刘佳,邓景贵,等. 低频重复经颅磁刺激对卒中后抑郁的远期疗效及血浆 5-羟色胺表达的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2014,36(6):416-420.
- [11] 靳雁斌,陈大伟,刘玮,等. 舍曲林与氟西汀治疗老年脑梗死后抑郁的对照研究[J]. 卒中与神经疾病,2015,22(2):97-100.
- [12] 聂本刚,喻明,李小刚,等. 脑卒中后抑郁的下丘脑-垂体-肾上腺素轴功能改变和血浆单胺递质的变化研究[J]. 临床荟萃,2007,22(9):646-648.
- [13] Massie CL, Tracy BL, Malcolm MP. Functional repetitive transcranial magnetic stimulation increases motor cortex excitability in survivors of stroke [J]. Clin Neurophysiol, 2013, 124(2):371-378.

(2017-03-06 收稿 责任编辑:杨觉雄)