

## 临床研究

## 柴桂温胆定志汤对脑卒中患者抑郁情绪及认知功能的影响

刘雪静 刘 威 李春柳 李宁宁

(河北省衡水市人民医院,衡水,053000)

**摘要** 目的:观察柴桂温胆定志汤治疗脑卒中后老年患者认知障碍和抑郁情绪的疗效,并探讨其作用机制。方法:选取2015年3月至2017年3月衡水市人民医院收治的诊断为“中风”的老年患者150例,随机分成对照组和观察组,每组75例。2组均予常规治疗,观察组在此基础上加服柴桂温胆定志汤,评估治疗前后2组的术后恢复质量评估量表(PQRS)评分、简易智力状态量表(MMSE)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分,以及不同时间点脑脊液中PI3K、AKT、pAKT、Bcl、Bax的水平。结果:2组治疗前PQRS评分及MMSE评分,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但治疗后3d和1周的上述评分均比治疗前低,但观察组降低更显著,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前,2组的HAMD评分差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后,2组的HAMD评分均降低,但均为观察组的变化更显著,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与治疗前比较,2组治疗后任意时间节点的PI3K、pAKT、bcl水平均下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而bax水平则升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但是,各个时间中PI3K/AKT信号通路标志性蛋白浓度的变化趋势,对照组比观察组更明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后有效率观察组和对照组分别是90.15%,79.89%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:柴桂温胆定志汤对老年脑卒中患者认知功能的恢复以及抑郁情绪的舒缓作用显著,其可能与介导PI3K/AKT信号通路的激活有关。

**关键词** 柴桂温胆定志汤;脑卒中;抑郁情绪;认知功能;疗效;PI3K/AKT;老年人

**Effect of Chaigui Wendan Dingzhi Decoction on Depression and Cognitive Function of Stroke Patients**

Liu Xuejing, Liu Wei, Li Chunliu, Li Ningning

(Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, China)

**Abstract Objective:** To observe the curative effect of Chaigui Wendan Dingzhi Decoction on cognitive impairment and depressive mood in elderly patients after stroke, and to explore its mechanism. **Methods:** From March 2015 to March 2017, 150 elderly patients who were diagnosed as stroke were randomly divided into control group and observation group. PQRS, MMSE and HAMD were measured before and after treatment, and PI3K, AKT, pAKT, Bcl and Bax concentration in cerebrospinal fluid were measured at different time points before and after treatment. **Results:** 1) PQRS score and MMSE score were not comparable before treatment ( $P>0.05$ ), but the scores of the three days and one week after treatment were lower than those before treatment. The observation group was more significant ( $P<0.05$ ). 2) Before treatment, the HAMD score of the two groups was not comparable ( $P>0.05$ ). After treatment, HAMD scores of two groups were reduced, but the observation group was more significant ( $P<0.05$ ). The difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). 3) Compared with before treatment, the levels of PI3K, pAKT and bcl of two groups at any time point were decreased ( $P<0.05$ ), while the level of bax was increased ( $P<0.05$ ). The control group was more significant in changing trend of PI3K/AKT signal pathway marker protein than observation group ( $P<0.05$ ). 4) After treatment, the effective rates of the two groups were: observation group 90.15%, control group 79.89% ( $P<0.05$ ), and the difference was statistically significant. The observation group had better results than the control group. **Conclusion:** Chaigui Wendan Dingzhi decoction has a significant effect on the recovery of cognitive function and depressive mood in stroke patients after stroke, which may be related to the activation of PI3K / AKT signaling pathway.

**Key Words** Chaigui Wendan Dingzhi decoction; Stroke; Depression; Cognitive function; Efficacy; PI3K/AKT; Elderly

中图分类号:R289.5

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.05.013

脑卒中 (Cerebral Stroke) 是属于脑血管意外 (Cerebrovascular Accident, CVA) 的一种, 也是最常见的急性脑血管疾病之一, 分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中, 其成因前者是由于脑血管堵塞所致血液不通, 后者是由于各种因素致脑血管破裂所致综合性脑损伤<sup>[1]</sup>。诸多因素如血管危险因素 (血管小栓子、高血压、糖尿病等)、高龄、不良生活嗜好 (如烟酒嗜好等) 均可引发脑卒中的发生。在脑卒中患者中, 发病率最高的属缺血性脑卒中, 高达 80%。缺血性脑卒中又称为脑梗死。脑梗死好发于中老年男性, 不仅发病率高, 其死亡率和致残率也是相当高, 常表现为头痛、剧烈呕吐、昏迷、偏瘫、意识障碍, 严重者甚至猝死等<sup>[2]</sup>。因此, 脑梗死给患者及其家庭和社会带来沉重的打击和经济压力。近年来研究发现, 脑卒中患者容易并发意识障碍或称认知功能障碍 (Cognitive Dysfunction, CD) 和情绪抑郁, 不仅损害患者身体健康, 也影响患者的精神生活以及生命质量, 影响其与身边亲友的关系。近年来针对脑卒中患者 CD 和情绪抑郁的研究越来越热多。

中医学又把脑卒中称为中风, 早在古籍《伤寒论》中有所提及, 分为外风和内风, 多由于情志失调、郁怒上脑、饮食不节、疲累过度、气候变化血液淤滞所致<sup>[3]</sup>, 前者是由于受到风邪影响导致的, 后者是内伤所致。后者居多, 内伤所致, 多因气血失调、脑血管阻滞所致, 表现为口角歪、半身不遂、下肢麻木、意识障碍、情志异常等, 邪气常容易影响认知功能和情绪, 导致抑郁<sup>[4]</sup>。因此, 中医治疗中风所致意识障碍和情绪抑郁, 常以醒脑开窍、疏气解郁为主。故本研究采用柴桂温胆定志汤治疗脑卒中患者, 探索其疗效和对抑郁情绪、认知功能的影响。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月至 2017 年 3 月的诊断为脑卒中的老年患者 150 例, 男女各 75 例, 年龄 50~70 岁, 平均年龄 (60.9 ± 3.1) 岁, 住院时间 7~12 d, 平均住院时间 (8.0 ± 1.9) d。将患者采取随机数字表分为对照组和观察组, 每组 75 例。2 组一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。见表 1。本研究获得医院伦理委员会批准 (伦理批件号 201502EB382)。

1.2 诊断标准 西医诊断满足: 1) 中华医学会 2016 年神经病学分会关于脑卒中的诊疗指南和美国急性脑血管病的诊疗常规<sup>[5]</sup>; 2) 头颅 CT 或 MRI 检查明确为脑梗死, 并通过专业量表评分明确有抑

郁情绪和 (或) 认知功能障碍者<sup>[6]</sup>。中医诊断满足我国中医药管理局脑卒中协作组所制定并发布的《中风病诊断标准》(1996 年 1 月)<sup>[7]</sup>。

表 1 2 组一般情况比较

组别	男/女 (例)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	病程 ( $\bar{x} \pm s$ , d)
观察组	38/37	61.12 ± 3.11	8.99 ± 1.21
对照组	37/38	60.19 ± 3.91	8.89 ± 2.95
$\chi^2/t$	3.15	3.11	3.12
$P$	0.055	0.181	0.611

1.3 纳入标准 1) 符合 1.2 诊断标准者; 2) 可以耐受中药; 3) 入组患者及家属均知情同意, 并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1) 严重心、肝、肾功能异常者; 2) 脊柱畸形或严重损伤; 3) 恶性肿瘤及严重感染者; 4) 在治疗前 1 个月内使用过镇静催眠类等精神病药物; 5) 妊娠期、哺乳期妇女; 6) 精神障碍或语言沟通不畅者; 7) 中药过敏者; 8) 拒绝配合治疗者。

1.5 治疗方法 2 组均予以常规治疗 (予以降颅内压药, 如甘露醇静脉滴注、吸氧、营养神经药等)。观察组在此基础上加服我院中医科煎煮的柴桂温胆定志汤: 柴胡 20 g、菖蒲 12 g、远志 12 g、黄芩 12 g、陈皮 12 g、桂枝 12 g、当归 12 g、赤芍 20 g、茯苓 15 g、半夏 12 g、生姜 12 g、炙甘草 8 g、枳壳 12 g、人参 12 g、酸枣仁 20 g、竹茹 12 g, 情绪易激动者加用龙骨 10 g、牡蛎 10 g, 盗汗者加用黄芪 15 g, 白术 12 g。1 剂/d, 先用 3 000 mL 温水泡 30 min, 然后大火慢慢熬 3 h, 取 200 mL 早晚各服 1 次, 连续服用 14 d。

## 1.6 观察指标

1.6.1 术后恢复质量评估量表 (PQRS) 评分 用 PQRS 评估患者治疗前后的认知功能水平, 内容有: 定向力、正序或者倒序复述数字、回想词句、造句能力<sup>[8]</sup>。治疗前后评分数值的差值绝对值用于判断患者认知能力, 若定向力超过零分或正序复述数字、回想词句和造句大于 2 分或者倒序复述数字大于 1 分就可以判定为出现认知功能障碍。

1.6.2 简易智力状态量表 (MMSE) 评分 该量表的内容有: 注意力、定向力 (时间、空间两方面的)、记忆力、计算力和口头表达能力等, 总共有 30 分, 若小于 23 分即为认知功能障碍<sup>[9]</sup>。

1.6.3 汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分 该量表用于评估患者抑郁状态, HAMD 减分率 = (治疗前评分 - 治疗后各时间点评分) / 治疗前评分 × 100%<sup>[10]</sup>。

### 1.6.4 脑脊液中 PI3K/Akt 信号通路标志性蛋白

对患者行腰椎穿刺术,取脑脊液 30 mL,待其在室温凝固 35 min 之后,以 3 500 r/min 速度高速离心 20 min,取上清液保存在 -70 ℃ 冰箱中,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验 (ELISA) (由北京医药科技研究所和南京生物技术中心提供的试剂盒)测定其中 PI3K、Akt、Bcl 和 Bax 标志蛋白水平,具体操作由专业研究人员严格按照按试剂盒说明书进行<sup>[11]</sup>。治疗前为 T0,治疗后 5 d、7 d、10 d 及 14 d 分别为: T1、T2、T3 及 T4。

1.6.5 疗效判定标准 疗效评价标准以患者 HAMD 抑郁评分为参考,分数等级有 0、1、2、3 分,评价分为无、轻、中、重几个等级<sup>[12]</sup>。临床痊愈:治疗之后,HAMD 抑郁评分 < 10 分,显效:治疗之后,HAMD 抑郁评分 < 20 分,有效:治疗之后,HAMD 抑郁评分 < 50% 但 > 10%,无效:治疗之后,HAMD 抑郁评分无改变甚至加重。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件对本研究数据进行处理,若是计量资料符合正态分布,则采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,用 *t* 检验;若是不符合正态分布就采用秩和检验,计数资料以率表示,用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组认知功能评分比较 2 组治疗前的 PQRS 评分及 MMSE 评分差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),但治疗后 3 d 和 7 d 的上述评分均比治疗前低,观察组降低大于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 2 组认知评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

指标	PQRS	MMES
观察组 ( $n = 75$ )		
治疗前	157.11 ± 16.34	132.16 ± 21.1
治疗第 3 天	128.61 ± 8.66* <sup>△</sup>	126.52 ± 21.1* <sup>△</sup>
治疗第 7 天	138.67 ± 4.66* <sup>△</sup>	129.34 ± 2.23* <sup>△</sup>
对照组 ( $n = 75$ )		
治疗前	156.56 ± 15.56	134.87 ± 21.11
治疗第 3 天	133.46 ± 6.96*	129.2 ± 21.24*
治疗第 7 天	145.9 ± 17.65*	131.2 ± 22.11*

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组同时间比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

2.2 2 组抑郁情绪评估 (即 HAMD 评分) 比较 治疗前,2 组的 HAMD 评分差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),治疗后,2 组 HAMD 评分均降低,观察组降低大于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 2 组 HAMD 量表评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	治疗前	治疗后
观察组	57.17 ± 6.45	26.61 ± 8.21* <sup>△</sup>
对照组	56.34 ± 5.32	34.46 ± 6.12*

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

2.3 2 组 PI3K/AKT 信号通路标志性蛋白浓度比较 与治疗前比较,2 组治疗后各时间的 PI3K、pAKT、bcl 水平均下降,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),而 bax 水平则升高,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。各个时间中 PI3K/AKT 信号通路标志性蛋白的变化,对照组比观察组更明显,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 2 组 PI3K/AKT 信号通路各标志性蛋白比较

组别	P3K	pAKT	Bcl	Bax
观察组 ( $n = 75$ )				
T0	33.1 ± 3.21	31.2 ± 2.31	5.2 ± 4.31	4.1 ± 3.31
T1	28.2 ± 2.14* <sup>△</sup>	25.1 ± 2.14* <sup>△</sup>	11.2 ± 4.24* <sup>△</sup>	6.1 ± 3.34* <sup>△</sup>
T2	24.1 ± 2.1* <sup>△</sup>	19.1 ± 2.1* <sup>△</sup>	16.1 ± 5.3* <sup>△</sup>	8.2 ± 3.1* <sup>△</sup>
T3	19.2 ± 1.1* <sup>△</sup>	13.2 ± 1.1* <sup>△</sup>	21.3 ± 7.6* <sup>△</sup>	8.2 ± 3.1* <sup>△</sup>
T4	14.1 ± 1.1* <sup>△</sup>	10.1 ± 0.2* <sup>△</sup>	30.1 ± 9.2* <sup>△</sup>	15.2 ± 7.4* <sup>△</sup>
对照组 ( $n = 75$ )				
T0	32.1 ± 3.11*	31.2 ± 2.21*	5.2 ± 4.31*	4.1 ± 3.24*
T1	25.1 ± 2.04*	20.2 ± 1.14*	16.4 ± 5.34*	9.1 ± 3.34*
T2	21.1 ± 1.1*	16.1 ± 1.3*	20.1 ± 7.1*	15.9 ± 5.9*
T3	13.4 ± 1.1*	10.5 ± 1.6*	27.3 ± 8.2*	19.1 ± 5.1*
T4	8.2 ± 1.2*	6.1 ± 0.5*	35.2 ± 10.1*	22.1 ± 7.7*

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组同时间比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

2.4 2 组临床疗效比较 治疗后观察组有效率大于对照组有效率,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 2 组临床疗效比较

组别	临床痊愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	有效率 (%)
观察组 ( $n = 75$ )	25	16	26	8	90.15
对照组 ( $n = 75$ )	20	17	25	13	79.89
$\chi^2$					4.23
<i>P</i>					0.0019

## 3 讨论

当今社会生活节奏加快,虽然生命质量较前改善,但因为生活习惯的不良,加上人口老龄化的加剧,诸多疾病困扰着人们。本研究探索的是脑卒中,一种好发于中老年男性的神经系统疾病,发病率、死亡率均高。现代研究表明,其可引发认知功能障碍,不仅使患者记忆功能减退、语言障碍、定向力障碍、手脚麻痹、偏瘫等,还可引起患者情绪抑郁,严重者可能出现重度抑郁,有轻生的行为<sup>[13]</sup>。高龄、糖尿病、高血压、脑血管疾病等均对该病的发生有影响。故解决脑卒中患者认知功能障碍和抑郁情绪的问题,

对提高患者生命质量大有裨益。

中医学认为,脑卒中属于中风的范畴,该病多由于血液瘀滞不通、痰邪阻塞与脑、经络闭塞不畅,多表现为气血虚弱、血液瘀阻、经脉麻痹,近来研究表明还可表现为肝郁气滞、情绪抑郁、认知障碍、神窍痰蒙,多由于情志失调、郁怒上脑、饮食不节、疲累过度、气候变化和血液淤滞所致,所以中医学的治疗应该以通经活络、温胆定志为主<sup>[14]</sup>。

柴桂温胆定志汤是治疗该病的经典方,方用人参补气益血、安神补脑、开窍醒脑,茯苓通窍去浊、提神醒脑,酸枣仁安神养颜、缓解躁动,对烦恼失眠、惊厥虚汗等效果明显,菖蒲、远志醒脑开窍、提神醒脑、安神补脑,同时疏肝解郁、温补心阳、去痰邪,小柴胡汤通气郁结、脾胃温胆,配伍桂枝汤、甘草等去痰醒神、温胆定志,上述多药方连用,可起到加强药效之作用,对脑卒中患者认知功能的改善和抑郁情绪的缓解作用显著<sup>[15]</sup>。同时动物实验表明,柴桂温胆定志汤可抑制活性氧(ROS),当氧化应激反应得到抑制后对氧化应激促进细胞凋亡有一定促进,在保护脑细胞的同时,可增强人体记忆力和认知能力,效果显著<sup>[16]</sup>。本研究发现,观察组的疗效明显优于对照组。

本研究利用 MMSE 评分和 PQRS 评分来评价脑卒中患者的认知水平,用 HAMD 评分系统来评估脑卒中患者的抑郁状态,符合国际标准,是国际上目前用于评价认知功能和情绪、生命质量的常用量表,具有很强的代表性和临床效用。研究发现,柴桂温胆定志汤对改善脑卒中患者认知水平、缓解患者抑郁状态,效果显著。另外,PI3K/Akt 信号转导通路是介导颅脑神经认知功能的经典通道,其下游的标志蛋白的水平可表示脑脊液电生理传到认知的功能,因此,本研究利用该通路的下游标志蛋白还衡量患者采用柴桂温胆定志汤治疗之后的认识功能,有一定代表意义。

但本研究依然存在以下几点不足:1)本研究的时间跨度仅仅1年左右,对于慢性病的研究而言,相对较短;2)本研究选择的患者总数150例,样本量太小,代表性不高。希望今后能开展更深入、大样本量的研究以进一步探讨柴桂温胆定志汤对脑卒中患者

情绪抑郁和认知障碍改善的药用价值。

综上所述,柴桂温胆定志汤对脑卒中患者的治疗不仅疗效好,不良反应少,治疗后患者生命质量评分、认知功能评分和抑郁评分有改善,且其可调节 PI3K、pAKT、bcl 水平,推测该药是通过 PI3K/AKT 信号通路标志性蛋白起作用的。

#### 参考文献

- [1] 马将,黄洁,韩振萍,等.  $\alpha$  波音乐对脑卒中后认知功能损害患者脑电  $\alpha$  波及认知功能的影响研究[J]. 中国康复,2015,30(5):342-345.
- [2] 刘勇,姚丽娜,韦建武,等. 脑卒中后抑郁相关因素与卒中部位的关系探讨[J]. 河北医科大学学报,2015,36(8):931-934.
- [3] 杨海洪. 卒中后抑郁与卒中部位的关系[J]. 河北医科大学学报,2015,36(6):734-736.
- [4] 邢军,王艳君,王亚辉,等. 早期运动功能康复路径管理治疗脑卒中后抑郁的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志,2015,37(6):430-431.
- [5] 李迪,王文志. 2015年《中国脑血管病一级预防指南》解读[J]. 中国循环杂志,2015,30(Z2):62-65.
- [6] 陈红,邱小鹰,杨明秀,等. 早期康复训练对急性脑卒中后焦虑抑郁障碍的影响[J]. 临床心身疾病杂志,2015,21(2):14-16.
- [7] 白勇涛,胡益民,袁伟红. 分析脑梗死后情感障碍和脑神经功能部位损害与其情感障碍和认知障碍的相关性[J]. 临床医药文献电子杂志,2014,1(2):182-183.
- [8] 张玉明. 奥拉西坦与吡拉西坦治疗脑卒中后认知功能障碍的疗效对比[J]. 中国实用神经疾病杂志,2015,18(14):28-30.
- [9] 李瑞英. 心理护理对脑卒中后抑郁患者康复的影响[J]. 中国民康医学,2013,25(24):65-66.
- [10] 李会媛,孙海燕. 脑卒中康复临床治疗观察[J]. 中国继续医学教育,2014,6(7):163-164.
- [11] 钟赤平,卢君. 醒脑静注射液在老年患者谵妄中的临床应用[J]. 当代医学,2013,19(34):137-138.
- [12] 刘云庄,王玮娜,郑秀清,等. 心理干预对脑卒中后抑郁症患者抑郁状态的影响[J]. 临床合理用药杂志,2015,8(3A):140-141.
- [13] 闫迎霞,沈慧平. 社区心理干预联合穴位按摩对首发卒中后抑郁的影响[J]. 河北中医,2015,37(8):1244-1246.
- [14] 张军. 老年患者全麻复苏中盐酸纳美芬及醒脑静酶的催醒效果比较[J]. 中国医药指南,2012,10(34):443.
- [15] Rakovich G, Bussières J, Fréchet E. Postpneumectomy syndrome [J]. Multimed Man Cardiothorac Surg, 2009, 2009(831): mmcts. 2008. 003475.
- [16] 赵红红,何志义. 脑卒中患者出院后健康行为与生活质量的相关性分析[J]. 中国现代医生,2014,52(19):28-31.

(2017-11-14 收稿 责任编辑:杨觉雄)