

针刺治疗脑卒中后抑郁患者的疗效及对神经营养状态、单胺类神经递质的影响

孙晓东 杨宁 车文生

(郑州人民医院康复医学科, 郑州, 450003)

摘要 目的:探讨针刺治疗脑卒中后抑郁患者的疗效及对神经营养状态、单胺类神经递质的影响。方法:选取2015年1月至2017年1月郑州人民医院收治的脑卒中后抑郁患者78例,按照随机数表法随机分为对照组和观察组,每组39例。对照组患者接受常规治疗,观察组患者接受常规治疗+针刺治疗,持续1个月。比较2组患者治疗前后病情评分、血清神经营养指标及单胺类神经递质水平的差异。结果:治疗前,2组患者中国脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准(CSS)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分值,血清中神经营养指标及单胺类神经递质水平的差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗1个月后,观察组患者的CSS、HAMD评分值低于对照组患者;观察组患者血清中脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生长因子(NGF)的水平高于对照组患者,胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的水平低于对照组患者;观察组患者血清中多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)的水平高于对照组患者($P<0.05$)。结论:脑卒中后抑郁患者接受针刺辅助治疗,可有效优化病情、改善神经营养状态、提升单胺类神经递质表达。

关键词 脑卒中后抑郁;针刺;神经营养状态;脑源性神经营养因子;胰岛素样生长因子-1;单胺类神经递质;多巴胺;去甲肾上腺素

Curative Effects of Acupuncture on Post-stroke Depression and its Effects on Neurotrophic Status and Monoamine Neurotransmitters

Sun Xiaodong, Yang Ning, Che Wensheng

(Rehabilitation Medicine Department, Zhengzhou People's Hospital, Henan 450003, China)

Abstract Objective: To study the effects of acupuncture on post-stroke depression and its effects on neurotrophic status and monoamine neurotransmitters. **Methods:** A total of 78 cases of post-stroke depression patients in our hospital during January 2015 to 2017 January were chosen as research subject. All patients were randomly divided into control group and observation group, with 39 cases in each group. Patients in control group were treated with routine treatment, and those in observation group were treated with conventional treatment plus acupuncture treatment. Both treatments lasted for one month. The disease score, serum neurotrophic indexes and monoamine neurotransmitters were compared between two groups before and after treatment. **Results:** Before treatment, there were no significant difference between two groups in the scores of CSS and HAMD, serum contents of neurotrophic indexes and monoamine neurotransmitters ($P>0.05$). One month after treatment, CSS, HAMD scores in observation group were lower than those in control group; serum contents of BDNF and NGF in observation group were higher than those in control group, and IGF-1 was lower than that in control group; serum contents of monoamine neurotransmitters such as DA, NE, 5-HT were higher than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The treatment of acupuncture in patients with post-stroke depression can effectively optimize the condition, improve the neurotrophic status and enhance the monoamine neurotransmitter expression.

Key Words Post-stroke depression; acupuncture; Neurotrophic status; Brain derived neurotrophic factor; Insulin like growth factor-1; Monoamine neurotransmitter; Dopamine; Norepinephrine

中图分类号:R245 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.046

脑卒中后抑郁(Post-stroke Depression, PSD)是脑卒中的常见并发症,严重者可出现自残自杀等极端行为,直接影响患者的生命质量^[1]。PSD属于中医“中风”“郁症”范畴,由躯体病残致患者气机郁滞、肝肾亏损、气滞血瘀,最终影响神经功能康复并

降低生命质量^[3]。神经营养、降压降糖、改善循环等均是西医治疗PSD的常规手段,但部分患者病情未见好转甚至加重,较多学者推荐加入中医治疗以提高疗效。针刺疗法是以中医理论为指导的一种防治疾病的方法,本研究将其引入临床PSD患者的治

疗,具体探讨不同治疗方式下患者整体病情、神经营养状态、神经递质等方面的变化,以期为后续同类疾病的治疗方案选择提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月20至17年1月间在本院接受治疗的脑卒中后抑郁患者78例作为研究对象,按照随机数表法随机分为对照组和观察组,每组39例。对照组中男18例、女21例,年龄48~77岁,平均年龄(64.28±8.16)岁;观察组中男17例,女22例,年龄46~73岁,平均年龄(62.79±8.05)岁。2组性别、年龄等基本资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。医院伦理委员会批准此本研究实施。

1.2 诊断标准 1)明确脑卒中病史;2)卒中后相应的神经功能缺损表现;3)卒中前无抑郁症病史,卒中后数天出现的抑郁表现^[2]。

1.3 纳入标准 1)符合脑卒中后抑郁诊断标准;2)意识清晰、可完成基础沟通及治疗合作;3)全程配合且完成治疗、临床数据采集完整;4)患者家属签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)既往脑卒中、脑出血、脑外伤病史;2)出现新发脑梗死或者脑出血;3)合并严重心肝肾肾功能不全;4)合并重度痴呆无法参与临床测试。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗期间死亡;2)中途拒绝继续治疗;3)出现严重药物不良反应必须中断治疗。

1.6 治疗方法 对照组患者接受临床常规治疗,包括神经营养、改善循环、降压降糖等。观察组患者在常规治疗基础上,加入中医针刺治疗,具体取穴如下:双侧脾俞、胃俞、膈俞、膻中、血海、足三里、丰隆。操作方法如下:目标穴位处皮肤常规消毒,一次性无菌针灸针(0.3 mm×25)于脾俞、胃俞向内斜刺0.5~1寸,捻转补法;膈俞向内斜0.8寸,捻转泻法;膻中平刺0.3寸、血海直刺1.5寸,平补平泻;中脘针刺1.0寸,捻转补法;足三里针刺1.5寸,提插补法;丰隆直刺1.5寸,提插泻法。

1.7 观察指标 治疗前、治疗1个月后,均抽取2组患者的空腹肘静脉血5.0 mL,抗凝后低速离心留取上层澄清液,深低温环境下冻存。采用酶联免疫吸附试验检测血清中神经营养因子的水平,包括脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生长因子(NGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)。采用放射免疫法检测血清中单胺类神经递质的水平,包括多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)。

1.8 疗效判定标准 治疗前、治疗1个月后,采用中国脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准(CSS)评估2组患者的神经功能,采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)(24项版)评估2组患者的抑郁情况。上述量表的具体评分标准如下:CSS 0~45分,分值越高、神经功能越差;HAMD评分<8分为正常,≥8分为不同程度抑郁,分值越高、抑郁越严重。

1.9 统计学方法 采用SPSS 24.0统计软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组近期疗效比较 治疗前,2组患者的CSS、HAMD评分值差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗1个月后,2组患者的CSS、HAMD评分值均低于治疗前,且观察组患者的CSS、HAMD评分值低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组CSS、HAMD评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

| 组别 | CSS | HAMD |
|-----------|--------------------------|-------------------------|
| 对照组(n=39) | | |
| 治疗前 | 19.83±2.41 | 17.66±2.14 |
| 治疗1个月后 | 13.27±1.68* | 11.53±1.79* |
| 观察组(n=39) | | |
| 治疗前 | 19.64±2.63 | 17.59±2.06 |
| 治疗1个月后 | 10.59±1.64* [△] | 7.64±0.85* [△] |

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗1个月比较,[△] $P < 0.05$

2.2 2组神经营养因子比较 治疗前,2组患者血清中BDNF、NGF、IGF-1水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗1个月后,2组患者血清中BDNF、NGF的水平高于治疗前,IGF-1的水平低于治疗前,且观察组患者血清中BDNF、NGF的水平高于对照组患者,IGF-1的水平低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组神经营养因子比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | BDNF(ng/L) | NGF(ng/L) | IGF-1(ng/mL) |
|-----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 对照组(n=39) | | | |
| 治疗前 | 8.37±0.92 | 7.04±0.85 | 43.71±5.98 |
| 治疗1个月后 | 13.16±1.85* | 9.16±0.98* | 30.64±3.81* |
| 观察组(n=39) | | | |
| 治疗前 | 8.45±0.94 | 7.03±0.83 | 44.25±5.76 |
| 治疗1个月后 | 16.29±2.15* [△] | 12.53±1.74* [△] | 22.85±2.79* [△] |

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗1个月比较,[△] $P < 0.05$

2.3 2组单胺类神经递质比较 治疗前,2组DA、NE、5-HT水平的差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗1个月后,2组患者血清中DA、NE、5-HT的水平

均高于治疗前,且观察组患者血清中 DA、NE、5-HT 的水平高于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 2组单胺类神经递质比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | DA | NE | 5-HT |
|---------------|----------------------------|---------------------------|------------------------------|
| 对照组($n=39$) | | | |
| 治疗前 | 39.72 ± 4.81 | 1.86 ± 0.27 | 105.82 ± 14.69 |
| 治疗1个月后 | 53.86 ± 6.29* | 2.95 ± 0.34* | 119.66 ± 13.52* |
| 观察组($n=39$) | | | |
| 治疗前 | 39.65 ± 4.76 | 1.85 ± 0.26 | 105.76 ± 13.52 |
| 治疗1个月后 | 71.52 ± 8.05* [△] | 4.11 ± 0.47* [△] | 127.85 ± 14.26* [△] |

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗1个月后比较,[△] $P < 0.05$

3 讨论

PSD 是包括多种复杂的精神、躯体症状的情感障碍性疾病,是临床脑卒中患者最主要的自杀原因。中医学认为,PSD 属于因病致郁,病机为本虚标实、肝肾阴虚、瘀血阻滞经络、气血逆乱。脑为元神之府,脑卒中后元神受扰、气血瘀滞不能濡养机体,进一步导致情志不舒、肝失疏泄条达,逐步产生悲忧喜哭、多疑易惊、心神不宁等症状^[4-5]。督脉通髓达脑,输送脏腑精气于脑,故针灸治疗督脉、手少阴心经等穴位可促进醒脑开窍^[6]。目前针刺治疗已经被证实可改善 PSD 大鼠的行为学表现,但其在 PSD 患者中的应用效果尚未深入研究。

本研究将针刺治疗用于本院 PSD 患者的治疗,通过针刺脾俞、胃俞、膈俞、膻中、血海、足三里、丰隆等穴位而发挥作用。脾俞、胃俞刺激后有健运脾胃、化痰除湿等功效;膈俞刺激后有养血和营、理气止痛的作用^[7];膻中刺激后可募集心包经气血;血海刺激后具有化血为气,运化脾血的功效;足三里刺激后可调理脾胃、补中益气之功效^[8]。上述诸穴共用,可断痰浊内生之源、理气宽胸、活血通脉。经积极治疗1个月后,判断2组患者的神经功能及抑郁情绪,发现与治疗前比较,2组患者治疗1个月后 CSS、HAMD 评分值均降低,且观察组以上评分值降低更明显,说明在常规治疗基础上应用针刺治疗,可减轻患者的神经功能损伤及抑郁情绪,提示其高效性及可行性。

神经功能障碍是导致 PSD 发生的重要原因,既往研究指出神经损伤越严重、患者发生 PSD 的概率越高。动物模型研究结果显示,针刺可提高抑郁模型大鼠海马椎体神经元细胞的生存及再生,促进神经保护性因子的分泌。BDNF 可与酪氨酸结合后发挥营养神经元、降低内外源性神经元损害的作用^[9-10]。NGF 是目前研究最为透彻的神经元营养因

子,具有增强神经元抗缺血缺氧性损伤、促进突起生长等作用^[11]。IGF-1 生理状态下少量存在于脑组织中,与相关受体结合后发挥神经信号转导的作用。已经有研究发现,抑郁症患者血清 IGF-1 水平高于正常人群,被认为是 PSD 发生的重要因子之一^[12]。本研究发现,与治疗前比较,2组患者治疗1个月后血清中 BDNF、NGF 的水平均增加,IGF-1 的水平较低,且观察组患者血清中上述因子水平的改变程度更大,证实针刺治疗可促进 PSD 患者的神经营养功能、减轻神经损伤,这也是患者宏观评分值优化的内在原因、明确了针刺治疗优化患者神经功能的具体机制,与既往研究结果相似。

精神病理学研究显示,PSD 的发生与单胺类神经递质系统密切相关,有学者指出持续压力状态下或者大脑功能紊乱时,可引起单胺类神经递质活性下降,直接导致抑郁症发生^[13]。DA、NE、5-HT 均是组成单胺类神经递质系统的重要因子,本研究发现,与治疗前比较,2组患者治疗后血清中 DA、NE、5-HT 的水平均增加,且观察组患者治疗后血清中上述因子水平增加程度更大,证实针刺治疗可有效激活单胺类神经递质系统,这也是其发挥积极抗抑郁作用的核心机制之一。

综上所述,PSD 患者在常规治疗基础上加入针刺治疗,可有效改善患者整体神经及情绪状态,具体机制与该方式增强神经营养、激活单胺类神经递质系统活性等均密切相关。但本研究的样本量相对较小,所得结果可能存在偏颇,为了进一步明确本研究结果的准确性,有待后续大量本研究实施。

参考文献

- [1] Zhang Y, Jiang H, Yue Y, et al. The protein and mRNA expression levels of glial cell line-derived neurotrophic factor in post stroke depression and major depressive disorder [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8674.
- [2] 李菊芳, 罗勇, 李云, 等. 脑卒中后抑郁诊断及筛查工具研究进展 [J]. *护理研究*, 2017, 31(11): 1298-1300.
- [3] Zhang X, Tang Y, Xie Y, et al. Total magnetic resonance imaging burden of cerebral small-vessel disease is associated with post-stroke depression in patients with acute lacunar stroke [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(2): 374-380.
- [4] 曹小军, 宋玮熙. 化痰解郁、活血通络针刺法治疗缺血性脑卒中后抑郁的临床观察 [J]. *中医临床研究*, 2014, 6(33): 7-9.
- [5] 行书丽, 董永书, 段晓晶, 等. 针刺对脑卒中后抑郁大鼠行为学表现的影响 [J]. *新乡医学院学报*, 2014, 31(7): 509-512.
- [6] 高莉, 孙晓莲, 符雨娜, 等. 针灸治疗脑卒中后抑郁 [J]. *吉林中医药*, 2016, 36(7): 743-745.

作用^[17-18]。另外,治疗后观察组血清 TGF- β 、IL-10 水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。这说明了榆菟方灌肠联合穴位贴敷治疗可显著改善患者炎性反应。究其原因,我们认为榆菟方灌肠可直接作用在病变局部,从而充分发挥药效,进一步促进水肿以及炎性反应的吸收。本文结果还显示了治疗后观察组患者的肠道症状、全身症状、情感功能和社会功能评分均显著高于对照组。这提示了榆菟方灌肠联合穴位贴敷治疗 CUC 可有效提高患者生命质量。其中主要原因可能在于榆菟方灌肠液略高于体温,通过温热的刺激,可有效促使肠黏膜血管扩张,进一步改善肠黏膜局部的血液循环,从而有效改善局部组织的血供、营养以及全身功能,为患者早日康复创造了有利条件^[19-20]。而采用凡士林进行调敷,可有效降低药物对皮肤产生的刺激,从而有效避免发生皮疹。值得一提的是,在此次研究过程当中,也存在着一定的局限性和不足,比如研究样本量相对而言比较少,同时随访时间也相对较短,并且缺少了与同级或者上级医疗机构共同开展的协同性研究,上述因素可能会使研究结果产生一定程度的偏倚。因此,在今后的研究中,可尝试进一步扩大样本容量,延长针对患者的随访时间,同时邀请其他医疗机构共同开展多层面的研究,从而获得更具科学性及其有效性的结论,值得引起关注。

综上所述,榆菟方灌肠联合穴位贴敷治疗 CUC 具有显著的临床疗效,且能有效改善患者临床症状与炎性反应,提高生命质量,具有较高的临床推广价值。

参考文献

- [1] Cabrera-Acosta GA, Milke-García MP, Ramírez-Iglesias MT, et al. Deficient lactose digestion and intolerance in a group of patients with chronic nonspecific ulcerative colitis; a controlled, double-blind, crossover clinical trial[J]. *Rev Gastroenterol Mex*, 2012, 77(1): 26-30.
- [2] 欧桂. 中药结合穴位埋线治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎疗效观察[J]. *广西中医药*, 2013, 36(4): 20-21.
- [3] 杨士伟, 辛学知, 刘钧宁, 等. 美沙拉秦栓治疗轻、中度远端溃疡性

- 结肠炎的疗效评价[J]. *临床药物治疗杂志*, 2015, 13(2): 38-40.
- [4] 冯育均, 向光全. 归芍泻心汤配合西瓜霜治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎疗效观察[J]. *实用中医药杂志*, 2015, 31(8): 708-708.
- [5] 李莎, 林征, 卞秋桂, 等. 炎症性肠病患者生活质量与心理韧性的相关性研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2017, 26(3): 271-275.
- [6] 王新月, 闫昕. 溃疡性结肠炎的发病特点与“毒损肠络”病机学说[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(3): 410-414.
- [7] 熊章良. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. *湖北中医杂志*, 2016, 38(7): 44-45.
- [8] 朱杰. 中药保留灌肠治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎护理干预[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2014, 2(6): 180-180.
- [9] 林泽青, 章振宏, 林文杰, 等. 中西医结合治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎的临床研究[J]. *中医临床研究*, 2015, 7(24): 97-99.
- [10] 吴子英. 针灸结合中药内服治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎疗效比较[J]. *浙江中医药大学学报*, 2015, 39(4): 315-316.
- [11] 朱康明, 陈诚豪. 四逆散联合灌肠保守治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎的临床研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 11(5): 214-216.
- [12] 赵建杰, 朱叶珊. 维生素 D 治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎的疗效评价[J]. *山西医药杂志*, 2016, 45(12): 1424-1425.
- [13] 郑洁. 疮周辨证施药治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎 46 例[J]. *中国中医药科技*, 2013, 20(5): 489-489.
- [14] 罗丽红, 谢伟波, 李阳, 等. 自拟溃结汤联合泮托拉唑治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎临床观察[J]. *河北医药*, 2013, 54(22): 3495-3496.
- [15] 方晓华, 邱伟, 杨振斌, 等. 榆菟方灌肠联合穴位贴敷治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎临床疗效[J]. *河北中医*, 2017, 39(3): 384-387.
- [16] 潘逸迁, 陈智耶, 叶小明, 等. 健脾愈疡汤保留灌肠治疗溃疡性结肠炎 56 例观察[J]. *浙江中医杂志*, 2017, 52(5): 342-342.
- [17] 张少坡, 孙永建, 陶红琴, 等. 综合治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎疗效观察[J]. *山西中医*, 2016, 32(1): 18-19.
- [18] 张茹, 李春耕. 健脾益气法合美沙拉嗪栓治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎 80 例[J]. *河南中医*, 2016, 36(8): 1450-1451.
- [19] 李巧红, 张少坡, 孙永建, 等. 综合治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎 106 例[J]. *湖南中医杂志*, 2015, 31(7): 50-52.
- [20] 王聪丰. 白头翁汤加味保留灌肠治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎疗效观察和护理[J]. *护理研究*, 2014, 28(5): 602-602.

(2017-08-22 收稿 责任编辑: 杨阳)

(上接第 2287 页)

- [7] Youn JI, Sung KK, Song BK, et al. Effects of electro-acupuncture therapy on post-stroke depression in patients with different degrees of motor function impairments; a pilot study[J]. *J Phys Ther Sci*, 2013, 25(6): 725-728.
- [8] 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.
- [9] Su Q, Cheng Y, Jin K, et al. Estrogen therapy increases BDNF expression and improves post-stroke depression in ovariectomy-treated rats [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3): 1843-1848.

- [10] 李晓鹤. 脑卒中后抑郁患者脑源性神经营养因子与炎症因子的相关性[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(10): 1410-1411.
- [11] Yue Y, Jiang H, Liu R, et al. Towards a multi protein and mRNA expression of biological predictive and distinguish model for post stroke depression[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 54329-54338.
- [12] 景丽英, 景丽丽, 刘敏. 卒中后抑郁胰岛素样生长因子-1 与临床病理因素的关系[J]. *中国当代医药*, 2013, 20(13): 26-27.
- [13] Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression; Cause or consequence in that illness? [J]. *World J Psychiatry*, 2016, 6(3): 283-293.

(2017-09-23 收稿 责任编辑: 杨觉雄)