

中西医综合康复方案对肝郁气滞型卒中后抑郁患者临床疗效研究[※]

李鹏帆¹ 施琴² 王琦¹ 舒适¹ 范春香^{1▲}

摘要 目的:观察中西医综合康复方案对肝郁气滞型卒中后抑郁患者的抑郁状态、神经递质及神经细胞因子的影响。方法:纳入肝郁气滞型卒中后抑郁患者共 80 例,按随机数字表法分为两组,各 40 例。对照组运用西医常规康复训练,治疗组运用中医综合康复疗法(中药汤剂+针刺+穴位按摩)配合西医常规康复训练,疗程为 30 d。比较两组临床疗效及治疗前后中医证候积分、HAMD、ADL、NIHSS、5-HT、NE、BDNF、NGF 变化情况。结果:①治疗组临床疗效优于对照组($P < 0.05$)。②治疗后,治疗组的 HAMD、NIHSS 评分、中医证候积分较对照组明显更低($P < 0.05$),治疗组的 ADL 评分、5-HT、NE、BDNF、NGF 较对照组明显更高($P < 0.05$)。结论:中西医综合康复方案能有效改善肝郁气滞型卒中后抑郁患者的抑郁状态,加速神经功能康复,显著改善生活质量。

关键词 卒中后抑郁;神经递质;神经细胞因子;中西医综合康复方案

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是一种主要由心理因素、社会环境、生物功能等多重因素共同参与、共同介导的精神相关疾病^[1],也是中风后最为常见的精神相关并发症,其主要临床表现为患者认知功能减退、长时间情绪低落^[2]。PSD 的年患病率约为 29.3%,5 年内累积发病率可达 39.6%~52.8%^[3],并且在 10 年内仍保持高位^[4]。研究显示,PSD 的发生与患者中风后生存质量显著降低、肢体功能恢复不良呈显著相关性^[5],12.2% 的患者中风后有自杀念头,11.3% 的 PSD 患者有过自杀计划^[6-8]。PSD 患者十年病死率是无抑郁症状者的 2 倍^[9],积极治疗 PSD 是卒中后康复的核心环节逐渐成为共识^[10]。

本课题组前期研究证实中西医综合康复方案能更好地改善 PSD 患者的抑郁状态,促进其神经功能恢复^[11],但作用机制尚不明确。本研究采用中西医综合康复方案治疗 PSD 患者,评估其对神经递质及神经细

胞因子的影响,探索其可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有患者均为 2018 年 12 月—2021 年 11 月上海市浦东新区浦南医院中医科门诊收治,共 80 例,按随机数字表法分为治疗组和对照组各 40 例。治疗组男性 21 例,女性 19 例;平均年龄(55.05 ± 9.11)岁;平均病程(86.08 ± 39.77)天;其中出血性卒中 7 例,缺血性卒中 33 例。对照组男性 20 例,女性 20 例;平均年龄(55.85 ± 10.16)岁;平均病程(81.58 ± 48.71)天;其中出血性卒中 9 例,缺血性卒中 31 例。各项基线资料组间比较,无统计学差异($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 脑卒中恢复期参考《各类脑血管疾病诊断要点》^[12],发病 2 周至半年,符合相应的症状体征及影像学改变。抑郁参考《中国精神障碍分类与诊断(CCMD-3)》^[13],持续 2 周及以上,以心境低落为主,排除器质性精神障碍,且汉密尔顿评分(HAMD)^[14]为 8~24 分的轻中度抑郁。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中医病证诊断疗效标准·郁证》^[16]制定肝郁气滞证的辨证标准:精神抑郁,情绪不宁,或胁肋胀满,痛无定处,或善太息,或易怒,或失眠,或心烦不安,或咽部异物感,苔薄或腻,脉弦。

1.3 纳入标准 ①符合以上疾病诊断标准;②性别

※ 基金项目 浦东新区卫生系统学科带头人培养项目(No. PWRD2018-08);浦东新区卫健委中医特色学科建设项目(No. PDZY-2018-0612);浦东新区卫健委中医重点专病建设项目(No. PDZY-2018-0618);浦东新区“国家中医药发展综合改革试验区”建设项目(PDZY-2021-0303);浦东新区卫健委学科建设项目(No. PWZxk2022-11);浦东新区临床高原学科建设项目(No. PWYgy2021-11)

▲ 通讯作者 范春香,女,主任医师,医学博士。主要从事中医药防治心脑血管疾病理论与临床研究。E-mail:fanxiang1258@163.com

• 作者单位 1.上海市浦东新区浦南医院(上海 200125);2.上海市浦东新区公利医院(上海 200135)

不限, 年龄 35 ~ 75 岁; ③HAMD 评分为 8 ~ 24 分的轻中度抑郁; ④近 2 w 未使用抗抑郁相关药物。

1.4 排除标准 ①卒中前已有抑郁症病史者; ②有家族性、遗传性精神疾病史的患者; ③有严重智力障碍者; ④病情危重, 生命体征不稳定者。

1.5 治疗方案

1.5.1 对照组 西医常规康复方案, 参考《神经康复学》^[17], 包括康复训练(上肢康复、下肢康复、手康复、言语康复)、心理安慰及原发病的对症治疗。共治疗 30 d。

1.5.2 治疗组 在对照组的基础上, 增加中医综合康复疗法。(1)中药汤剂。药物组成: 柴胡 9 g, 制香附 12 g, 枳壳 9 g, 甘草 9 g, 陈皮 12 g, 郁金 15 g, 大枣 15 g, 淮小麦 30 g。每日 1 剂, 由中药房统一制作, 清水双煎至 400 mL, 分早晚两次口服。(2)针刺。泻法取穴: 百会穴、印堂穴、四神聪、内关穴、神门穴、太冲穴、期门穴、大陵穴; 平补平泻法取穴: 肝俞穴。穴位定位及泻法、平补平泻操作手法参考《针灸学》^[18], 每次留针 30 min, 隔日 1 次。(3)穴位按摩。手法参照《推拿学》^[19]中按法, 即用大拇指指腹着力于穴位(同针刺取穴), 逐渐用力下压 3 ~ 5 s, 每日每穴按 20 次。共治疗 30 d。

1.6 观察指标

1.6.1 临床疗效 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[20], 共分为 4 个等级。①临床控制: HAMD 评分减少率 ≥ 75%, 临床症状消失。②显效: 50% ≤ HAMD 评分减少率 < 75%, 临床症状明显减轻或基本消失。③有效: 25% ≤ HAMD 评分减少率 < 50%, 临床症状有所减轻或部分消失。④无效: HAMD 评分减少率 < 25%, 临床症状无明显减轻甚至加重。HAMD 评分减少率 = (治疗前 HAMD 评分 - 治疗后 HAMD 评分) / 治疗前 HAMD 评分 × 100%。

1.6.2 量表评价 观察治疗前后相关量表评价指标, 具体如下: (1)抑郁情况评估采用 HAMD 评分^[21], 分值越高表明抑郁越严重; (2)神经功能评估采用 NIHSS 评分^[22], 分值越高表明神经缺损越严重; (3)生活质量评估采用 ADL 评分^[23], 分值越高表明生活质量越好。

1.6.3 中医证候积分 中医证候积分评定参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[20], 包含胁肋胀满、善太息、易怒、失眠、心烦不安、咽部异物感、脉弦 7 个症状, 每个症状分为“无(0分)”“轻度(3分)”“中度(6

分)”“重度(9分)”4 个等级。

1.6.4 血清学相关指标 神经递质及神经细胞因子检测: 5-羟色胺(5-HT)采用高效液相色谱法测定; 去甲肾上腺素(NE)、神经生长因子(BDNF)及神经生长因子(NGF)均采用酶联免疫吸附法测定。以上所有检测严格参照试剂盒说明书。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计数资料采用频数(百分率)表示, 计量资料的表示使用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$), 满足正态性及方差齐性的使用 *t* 检验; 否则采用秩和检验。相关性分析采用 Spearman 检验。以 *P* < 0.05 为显著性检验水准。

2 结果

2.1 临床疗效比较 治疗组的总有效率为 95.0%, 对照组的总有效率为 82.5%。两组临床疗效比较, 治疗组优于对照组 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 临床总体有效率比较

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效
治疗组	40	15(37.5)	14(35.0)	9(22.5)	2(5.0)	38(95.0) [*]
对照组	40	5(12.5)	18(45.0)	10(25.0)	7(17.5)	33(82.5)

注: 与对照组相比, ^{*}*P* < 0.05

2.2 量表评价及相关性分析 治疗后, 两组 HAMD 及 NIHSS 评分均较治疗前显著下降 (*P* < 0.05), ADL 评分较治疗前显著升高 (*P* < 0.05); 两组治疗后相比, 治疗组 HAMD 及 NIHSS 评分显著低于对照组 (*P* < 0.05), ADL 评分较对照组明显更高 (*P* < 0.05)。见表 2。治疗后, 治疗组与对照组的 HAMD 与 NIHSS 评分、HAMD 与 ADL 评分具有显著相关性; NIHSS 与 ADL 评分间无显著相关性。见表 3。

表 2 两组治疗前后 HAMD、NIHSS、ADL 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	HAMD 评分	NIHSS 评分	ADL 评分
治疗组	治疗前	40	16.58 ± 3.67	12.75 ± 2.31	29.48 ± 15.81
	治疗后	40	5.75 ± 3.83 ^{*#}	7.85 ± 1.92 ^{*#}	58.30 ± 18.66 [#]
对照组	治疗前	40	16.80 ± 3.06	12.75 ± 2.73	29.23 ± 12.56
	治疗后	40	8.20 ± 3.16 [*]	9.28 ± 1.49 [*]	48.33 ± 11.90 [*]

注: 与本组治疗前相比, ^{*}*P* < 0.05; 与对照组治疗后相比, [#]*P* < 0.05

表 3 两组治疗后 HAMD、NIHSS、ADL 评分间的相关性

相关性	HAMD	NIHSS	ADL
HAMD	1.000	0.832	0.344
NIHSS	0.832	1.000	0.020
ADL	0.344	0.020	1.000

注: 表中结果为 Spearman 相关系数

2.3 中医证候积分 与同组治疗前相比,两组治疗后中医证候积分均显著下降($P<0.05$);两组治疗后相比,治疗组中医证候积分显著低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后中医证候积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

症状	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
胁肋胀满	2.83±2.45	2.68±2.39	2.78±2.47	0.60±2.33 ^{*#}
善太息	5.28±2.89	0.65±2.17 [*]	5.25±2.92	0.68±2.21 [*]
易怒	6.03±1.32	1.25±5.61 [*]	5.98±1.38	0.38±2.68 ^{*#}
失眠	5.03±3.04	1.98±3.06 [*]	4.98±3.07	1.20±3.55 ^{*#}
心烦不安	1.25±2.66	1.23±2.67	1.23±2.68	1.23±2.79
咽部异物感	2.53±3.37	2.33±3.62	2.50±3.31	1.48±4.12 ^{*#}
脉弦	4.05±3.37	4.18±1.83	4.03±3.45	1.25±1.97 ^{*#}
总分	27.00±3.69	14.30±6.53 [*]	26.75±3.87	6.78±4.34 ^{*#}

注:与本组治疗前相比,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后相比,[#] $P<0.05$

2.4 血清学指标 与同组治疗前相比,两组治疗后 5-HT、NE、BDNF、NGF 水平均明显升高($P<0.05$);两组治疗后相比,治疗组 5-HT、NE、BDNF、NGF 水平明显更高($P<0.05$)。见表 5。

2.5 不良反应及脱落分析 两组患者均未出现明显不良反应。所有患者依从性均较好,两组均无脱落病例。

3 讨论

PSD 属中医学“郁证”及“中风”合病之范畴。本病的病位属脑,主要责之于心、肝、脾三脏,既包含气血失和、脏腑失调的中风病机特点,也包含情志不遂、气机不畅的郁证病机特点。《素问·六元正纪大论》云“木郁达之”,肝木不舒,郁证而生,当畅达气机,方能解郁。既往研究多为单一治疗手段,且疗效欠稳定。本研究显示,此综合方案有其独特的优势,针对 PSD 患者的病机特点,结合脏腑气血,辨证论治,将多种中医治疗手段有机融合,具有安全性高、依从性好、疗效确切的优势,广受患者的好评^[11]。

本研究选取肝郁气滞型中风恢复期抑郁状态者,运用中医综合康复疗法(中药汤剂、针刺、穴位按摩)联合西医常规康复训练进行治疗。中药汤剂由经方柴胡疏肝散合甘麦大枣汤化裁而来。方中柴胡、郁金尤善疏肝解郁,共为君药;制香附疏肝解郁、理气止痛,淮小麦益心气、养心阴、安心神,两药合用,可助柴胡、郁金疏肝经之郁滞,又可制约柴胡之升发疏散太过而伤阴,共为臣药;枳壳、陈皮理气宽中、行气导滞,配以大枣益气和缓,防行散太过,均为佐药;生甘草补气和缓、缓急止痛,还能调和诸药,为佐使之药。全方共奏行气疏肝、养心安神之功效。针刺及穴位按摩以督脉之百会穴、经外奇穴之四神聪、印堂穴为主穴。百会穴位于巅顶部,脑为髓海,头为诸阳之会,督脉总督一身之阳,此主穴与本病之病位、病性、病状相契合。心主神明,配以手厥阴心包经之内关穴、大陵穴,手少阴心经之神门穴,可宁心通脉,安神定志。肝主疏泄,调畅情志,针对本病肝郁气滞之病机,辅以足厥阴肝经之太冲穴、期门穴,疏肝健脾、理气活血。以上诸穴合用,切中肝郁气滞型中风恢复期抑郁状态者的病因病机,标本同治,且此方法具有成本低廉、易于开展、依从性好、不良反应少的优势,在改善抑郁症状的同时,还能促进神经功能康复,是一种安全可靠、疗效稳定的治疗方案。

研究表明,中西医结合康复方案干预 PSD 患者,其疗效明显优于单用常规西医康复训练方案($P<0.05$)。应用中西医结合康复方案,能显著降低 PSD 患者的 HAMD 及 NIHSS 评分,显著改善患者 ADL 评分、神经递质(5-HT、NE)及神经细胞因子(BDNF、NGF)水平($P<0.05$)。此综合康复疗法干预肝郁气滞型 PSD 患者,能有效改善抑郁状态,加速神经功能康复,显著改善生活质量。此综合康复方案干预 PSD,其机制可能与调节患者的 5-HT、NE、BDNF、NGF 平衡稳态有关。本研究提示,将中药汤剂、针刺、穴位按摩及西医康复等多种干预手段有机结合的综合康复方案是治疗 PSD 的重要方法,值得进一步推广应用。

表 5 两组治疗前后血清学指标比较(分, $\bar{x} \pm s$)

指标	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
5-HT (ng/mL)	106.16±10.12	130.34±13.77 [*]	109.73±11.75	138.94±13.58 ^{*#}
NE(nmol/L)	1.96±0.55	2.93±0.88 [*]	1.79±0.58	4.24±1.02 ^{*#}
BDNF (ng/mL)	9.38±1.26	13.28±2.21 [*]	9.31±1.47	16.96±1.92 ^{*#}
NGF (ng/mL)	7.20±1.26	9.57±2.10 [*]	6.86±1.22	11.56±2.24 ^{*#}

注:与本组治疗前相比,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后相比,[#] $P<0.05$

参考文献

- [1] CHUN HY, FORD A, KUTLUBAEV MA, et al. Depression, anxiety, and suicide after stroke: A narrative review of the best available evidence[J]. *Stroke*, 2022, 53(4):1402-1410.
- [2] HACKETT ML, YAPA C, PARAG V, et al. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies[J]. *Stroke*, 2005, 36(6):1330-1340.
- [3] HACKETT ML, PICKLES K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(8):1017-1025.
- [4] AYERBE L, AYIS S, WOLFE CD, et al. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Psychiatry*, 2013, 202(1):14-21.
- [5] KIM JS. Post-stroke mood and emotional disturbances: pharmacological therapy based on mechanisms[J]. *J Stroke*, 2016, 18(3):244-255.
- [6] CHEN X, ZHANG H, XIAO G, et al. Prevalence of suicidal ideation among stroke survivors: A systematic review and meta-analysis[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2021, 28(7):545-555.
- [7] BARTOLI F, POMPILI M, LILLIA N, et al. Rates and correlates of suicidal ideation among stroke survivors: a meta-analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(6):498-504.
- [8] KISHI Y, KOSIER JT, ROBINSON RG. Suicidal plans in patients with acute stroke[J]. *J Nerv Ment Dis*, 1996, 184(5):274-280.
- [9] MEDEIROS GC, ROY D, KONTOS N, et al. Post-stroke depression: A 2020 updated review[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2020, 66(1):70-80.
- [10] DASJYOTIREKHA, RAJANIKANT GK. Post stroke depression: The sequelae of cerebral stroke[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 90(1):104-114.
- [11] 范春香, 陈宝瑾, 王琦, 等. 中西医结合康复方案对肝郁气滞型卒中后抑郁患者抑郁状态及神经功能影响的临床研究[J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(1):49-51.
- [12] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点(1995)[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):379-380.
- [13] 中华医学会精神科学会. 中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)[S]. 济南: 山东科学技术出版社, 2000:179-180.
- [14] HAMILTON M. A rating scale for depression[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23(1):56-62.
- [15] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003:388-397.
- [16] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1995:37-38.
- [17] 倪朝民. 神经康复学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008:47-51.
- [18] 王华, 杜元灏. 针灸学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018:212-215.
- [19] 王之虹, 于天源. 推拿学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018:112-115.
- [20] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002:13.
- [21] BROEN MP, MOONEN AJ, KUIJF ML, et al. Factor analysis of the Hamilton Depression Rating Scale in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(2):142-146.
- [22] KWAH LK, DIONG J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)[J]. *J Physiother*, 2014, 60(1):61.
- [23] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998:120.

(收稿日期:2022-07-13)

(本文编辑:蒋艺芬)

(上接第32页)

参考文献

- [1] FRANKLIN KA, LINDBERG E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(8):1311-1322.
- [2] FIETZE I, LAHARNAR N, OBST A, et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences—results of ship-trend[J]. *J Sleep Res*, 2019, 28(5):e12770.
- [3] PATEL SR. Obstructive sleep apnea[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171(11):81-96.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组, 中华医学会糖尿病学分会. 阻塞性睡眠呼吸暂停与糖尿病专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(5):326-330.
- [5] MYLLYLÄ M, HAMMAIS A, STEPANOV M, et al. Nonfatal and fatal cardiovascular disease events in CPAP compliant obstructive sleep apnea patients[J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(4):1209-1217.
- [6] STRAUSS S, HAVULINNA AS, TUOMI T, et al. Obstructive sleep apnoea and the risk for coronary heart disease and type 2 diabetes: a longitudinal population-based study in Finland[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(10):e022752.
- [7] MAZZOTTI DR, KEENAN BT, LIM DC, et al. Symptom subtypes of obstructive sleep apnea predict incidence of cardiovascular outcomes[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(4):493-506.
- [8] NG SS, CHAN TO, TO KW, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome and CPAP adherence in the elderly Chinese population[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0119829.
- [9] 司一妹, 张海龙, 李宣霖, 等. 中药治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征疗效与安全性的Meta分析[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(6):2120-2128.
- [10] 钟赣生. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2020.
- [12] 陈志斌, 兰岚. 鼾症中医诊疗专家共识意见[J]. *中国中医药信息杂志*, 2019, 26(1):1-5.
- [13] CAO Y, SONG Y, NING P, et al. Association between tumor necrosis factor alpha and obstructive sleep apnea in adults: a meta-analysis update[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1):215.
- [14] 唐赫鹏, 车楠, 刘函晔, 等. 连翘酯苷A通过抑制PI3K/Akt通路并激活Nrf2/HO-1通路抑制LPS诱导的炎症及氧化应激[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(5):390-396.
- [15] WU X, CHAN SW, MA J, et al. Investigation of association of chemical profiles with the tracheobronchial relaxant activity of Chinese medicinal herb Beimu derived from various *Fritillaria* species[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 210:39-46.

(收稿日期:2022-04-06)

(本文编辑:黄明愉)