

- arthritis in low- and middle-income countries: A systematic review and analysis [J]. *J Glob Health*, 2015, 5(1): 010409. DOI: 10.7189/jogh.05.010409.
- [10] 侯雷, 马武开. 类风湿关节炎中医证候分类临床文献研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(3): 279-283.
- [11] 胡放. 中医辨证论治联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的近远期疗效研究[J]. 四川中医, 2018, 36(2): 76-79.
- [12] 许瑞. 中西医结合治疗活动性类风湿关节炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(1): 89-90.
- [13] BENSON RA, MCINNES IB, GARSIDE P, et al. Model answers: rational application of murine models in arthritis research [J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(1): 32-38.
- [14] 胡吴斌, 胡玲, 唐照亮, 等. 类风湿关节炎实验动物模型研究与评述[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(9): 1290-1294.
- [15] RIDGLEY LA, ANDERSON AE, PRATT AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(2): 207-214.
- [16] AZIZIEH FY, AL JK, SHEHAB D, et al. Patterns of circulatory and peripheral blood mononuclear cytokines in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(10): 1727-1734.
- [17] JUNG SM, KIM KW, YANG CW, et al. Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis [J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 263625. DOI: 10.1155/2014/263625.
- [18] RUSCITTI P, CIPRIANI P, CARUBBI F, et al. The role of IL-1 β in the bone loss during rheumatic diseases [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 782382. DOI: 10.1155/2015/782382.
- [19] YAMANAKA H. TNF as a target of inflammation in rheumatoid arthritis [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2015, 15(2): 129-134.
- (收稿日期: 2018-11-05, 修回日期: 2018-12-19)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.06.046

◇ 药物与临床 ◇

疏肝解郁汤治疗脑卒中后抑郁: 一项随机、对照、开放研究

李娟, 陈磊, 高振华

作者单位: 马鞍山十七冶医院中医科, 安徽 马鞍山 243000

摘要: **目的** 观察疏肝解郁汤治疗脑卒中后抑郁的临床疗效。**方法** 将2017年6月至2018年6月马鞍山十七冶医院就诊的60例脑卒中后抑郁病人按随机数字表法及分配隐藏方案(信封法)分为治疗组($n=30$)和对照组($n=30$), 所有病例均给予基础治疗, 治疗组病人在基础治疗上加用盐酸氟西汀及疏肝解郁汤, 对照组仅用盐酸氟西汀治疗, 疗程均为4周。观察治疗前后两组病人卒中后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分, 汉密尔顿抑郁(HAMD)量表评分, 蒙哥马利-艾斯伯格抑郁量表(MADRS)评分, 抑郁症状中医证候和日常生活能力量表(ADL)评分, 并记录不良反应。**结果** 两组脑卒中后抑郁病人治疗4周后, HAMD评分[对照组: (11.53 ± 2.84) 分, 治疗组: (9.33 ± 2.28) 分]、MADRS评分[对照组: (17.13 ± 4.64) 分, 治疗组: (14.20 ± 4.90) 分]、NIHSS评分[对照组: (7.53 ± 2.13) 分, 治疗组: (5.43 ± 1.61) 分]、ADL评分[对照组: (55.67 ± 10.65) 分, 治疗组: (73.83 ± 7.15) 分]和中医证候均较治疗前有明显好转($P < 0.01$), 并且治疗组好转较为明显($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义[治疗组: 13.33%, 对照组: 6.67%, $\chi^2 = 0.74$, $P = 0.39$]。**结论** 疏肝解郁汤可以明显减轻脑卒中后抑郁病人抑郁症状, 改善中医证候, 同时具有帮助神经功能康复及提升病人日常生活能力的作用, 而且具有很好的安全性。

关键词: 卒中/并发症; 抑郁; 氟西汀; 脑卒中后抑郁; 疏肝解郁汤

Shuganjiayu decoction in the treatment of post-stroke depression: a randomized, controlled and open study

LI Juan, CHEN Lei, GAO Zhenhua

Author Affiliation: Department of Traditional Chinese Medicine, Ma'anshan Shiqiyi Hospital,
Ma'anshan, Anhui 243000, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of *Shuganjiayu decoction* on post-stroke depression. **Methods** Sixty patients with post-stroke depression treated in Ma'anshan Shiqiyi Hospital from June 2017 to June 2018 were randomly assigned into the treatment group ($n=30$) and the control group ($n=30$) according to the random number table method and the allocation of concealment plan (envelope method). All patients were given basic treatment. Patients in the treatment group were additionally treated with fluoxetine hydrochloride and *Shuganjiayu decoction*, while patients in the control group were treated with fluoxetine hydrochloride. Both groups were treated for 4 weeks. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Hamilton Depression Scale

(HAMD), Montgomery-Asperger Depression Scale (MADRS), the TCM symptoms of post-stroke depression, and Activities of Daily Living Scale (ADL) were used for the observation of patients before and after treatment, and adverse reactions were recorded.

Results After 4 weeks of treatment, HAMD scores [control group: (11.53±2.84) points, treatment group: (9.33±2.28) points], MADRS scores [control group: (17.13±4.64) points, treatment group: (14.20±4.90) points], NIHSS scores [control group: (7.53±2.13) points, treatment group: (5.43±1.61) points], ADL scores [control group: (55.67±10.65) points, treatment group: (73.83±7.15) points] and TCM symptom scores of the two groups of patients with post-stroke depression were significantly improved, compared with those before treatment ($P<0.01$), and the treatment group improved more obviously ($P<0.01$ or $P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups [treatment group: 13.33%, control group: 6.67%, $\chi^2=0.74$, $P=0.39$]. **Conclusion** *Shuganjiye decoction* can significantly reduce depressive symptoms and improve traditional Chinese medicine syndromes, and at the same time has the effect of helping neurological rehabilitation and improving activity of daily living of patients with post-stroke depression, which has high safety.

Key words: Stroke/complications; Depression; Fluoxetine; Post-stroke depression; *Shuganjiye decoction*

脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是与脑卒中事件相关,临床表现抑郁心境的情感障碍性疾病。是脑卒中后最常见的并发症之一,国外发病率为20%~70%^[1],国内的发生率约为32.2%^[2]。

研究表明,由于颅脑病变导致5-羟色胺能、肾上腺素能的神经元遭到破坏,致使中枢神经有关递质功能下降而致抑郁^[3]。尽管目前临床上有许多抗抑郁的西药,但效果不理想,且存在不同程度的不良反应^[4]。本研究以中医理论为指导,认为本病多为肝郁气滞血瘀所致。针对此病机的立法处方,疏肝解郁汤治疗PSD。现总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有病例均为2017年6月至2018年6月在马鞍山十七冶医院就诊的PSD病人,共60例。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。先查随机数字表得出一组随机数字分为两组,病人按照就诊顺序规律地从密封、不透光的信封中抽取随机号,从而进入两组。治疗组、对照组各30例。两组PSD病人的性别、年龄、病程及卒中分型分布等差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组脑卒中后抑郁病人一般资料的比较

组别	例数	性别/例		年龄/	病程/	脑出血/	脑梗死/
		男	女	(岁, $\bar{x}\pm s$)	(月, $\bar{x}\pm s$)	例	例
对照组	30	22	8	64.13±9.85	6.83±4.94	9	21
治疗组	30	22	8	66.43±9.15	6.32±4.54	6	24
$\chi^2(t)$ 值		0.00		(-0.97)	(0.42)		0.80
P 值		1.00		0.35	0.68		0.38

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 ①脑出血、脑梗死诊断标准参照《神经病学》,并经CT或MRI证实^[5];②卒中后抑郁诊断标准参照《卒中后抑郁临床实践的中国专家共识》^[6],汉密尔顿抑郁量表(HAMD) 24项版总

分≥8分。

1.2.2 中医诊断标准 中风病及郁证诊断标准均参照全国高等中医药院校规划教材第九版《中医内科学》^[7]。中医辨证:气滞血瘀证,诊断标准参照《气滞血瘀证诊断量表》^[8]。

1.3 纳入标准 ①符合西医PSD诊断标准;②符合中医中风病、郁证诊断标准;③中医辨证属气滞血瘀证;④两组病人均知情同意。

1.4 排除标准 ①年龄<40岁或>80岁;②各种原因不能完成试验者;③有严重肝肾功能损伤,心脏疾病。④不符合纳入标准者。

1.5 治疗方法 两组病人均接受常规的偏瘫肢体功能训练、肌力训练、器械训练、针灸常规治疗。

治疗组PSD病人予以疏肝解郁汤治疗。药物:柴胡6 g×2包,香附10 g、郁金10 g、黄芪10 g、合欢皮10 g、赤芍10 g、川芎6 g、当归10 g、地龙10 g各1包,水冲服,每天1付,早晚各1次,共4周,选用广东一方制药有限公司提供的中药颗粒剂(批号7122431)。并同时服用盐酸氟西汀(百优解, PATHEON FRANCE生产,礼来苏州制药有限公司分包装,批号5545A, 7706A, 7723A等)20 mg,每天1次,持续4周。对照组仅服用盐酸氟西汀(百优解, PATHEON FRANCE生产,礼来苏州制药有限公司分包装,批号5545A, 7706A, 7723A等)20 mg,每天1次,持续4周。

1.6 评定方法

1.6.1 HAMD 24项版,采取2人评定取平均值法,总分≥35分,为严重抑郁,总分≥20分为轻或中度抑郁,总分8~20分可能有抑郁,总分<8分没有抑郁症状。治疗前、治疗4周后各评定1次。

1.6.2 蒙哥马利—艾斯伯格抑郁量表(MADRS) 10项版,极度抑郁评分≥35分,重度抑郁35分>评分≥30分,中度抑郁30分>评分≥22分,轻度抑郁22

分>评分 ≥ 12 分,缓解期<12分。治疗前、治疗4周后各评定1次。

1.6.3 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 治疗前、治疗4周后各评定1次。分值越高提示神经功能受损越严重。

1.6.4 日常生活能力量表(ADL) 采用 Barthel Index (BI) 评定。对入组所有病人均治疗前及治疗4周后评定。分值越高,日常生活能力越好。

1.6.5 中医证候疗效评定 参照《中医病证诊断疗效标准》^[9],治愈:症状消失,情绪正常;好转:症状减轻,情绪稳定;未愈:症状情绪无改善。有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数。

1.7 安全性指标 检测全部病例治疗前及治疗4周后的血常规、大小便常规,肝、肾功能及心电图检查结果,详细记录治疗过程中出现的不良反应。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据统计,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的资料,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各项量表评分比较 两组病人各项量表评分治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$);与同组治疗前比较,两组治疗后 HAMD、MADRS 及 NIHSS 各项分值均有下降,ADL 评分升高,其中治疗组变化更为明显($P < 0.01$);治疗4周后治疗组 HAMD、MADRS 及 NIHSS 各项评分明显低于对照组($P < 0.01$),ADL 评分明显高于对照组($P < 0.01$)。结果见表2。

表2 两组脑卒中后抑郁病人治疗前与治疗4周后病人各量表评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HAMD 评分	MADRS 评分	NIHSS 评分	ADL 评分
对照组	30				
治疗前		13.83 $\pm$ 3.74	23.67 $\pm$ 6.55	10.17 $\pm$ 2.84	46.67 $\pm$ 10.93
治疗后		11.53 $\pm$ 2.84	17.13 $\pm$ 4.64	7.53 $\pm$ 2.13	55.67 $\pm$ 10.65
t 值		8.74	9.64	8.97	-6.92
P 值		0.00	0.00	0.00	0.00
治疗组	30				
治疗前		13.90 $\pm$ 3.27	23.07 $\pm$ 6.38	10.00 $\pm$ 2.33	44.33 $\pm$ 13.63
治疗后		9.33 $\pm$ 2.28	14.20 $\pm$ 4.90	5.43 $\pm$ 1.61	73.83 $\pm$ 7.15
t 值		11.58	10.92	11.75	-11.61
P 值		0.00	0.00	0.00	0.00
两组比较, t , P 值					
治疗前		-0.07, 0.94	0.36, 0.72	0.25, 0.81	0.73, 0.47
治疗后		3.31, 0.02	2.38, 0.02	4.31, 0.00	-7.76, 0.00

注:HAMD为汉密尔顿抑郁量表;MADRS为蒙哥马利-艾斯伯格抑郁量表;NIHSS为美国国立卫生研究院卒中量表;ADL为日常生活能力量表

2.2 中医证候总有效率比较 两组病人治疗后中医证候总有效率比较,治疗组的中医证候改善较明显($P < 0.05$),结果见表3。

表3 两组脑卒中后抑郁病人治疗后中医证候改善情况比较

组别	例数	治愈/例	好转/例	未愈/例	总有效率/%
对照组	30	3	15	12	60.0
治疗组	30	9	16	5	83.3 ^a

注:与对照组比较,^a $\chi^2 = 4.022$, $P = 0.045$

2.3 安全性评价 不良反应发生率方面治疗组发生恶心、腹胀各2例(13.33%)。对照组发生腹胀1例、头昏1例(6.67%),两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.74$, $P = 0.39$),均经对症处理后症状消失,未影响药物继续应用。两组治疗前后肝、肾功能、血常规、大小便常规,及心电图检查结果等安全性检测指标,均未出现异常变化。

3 讨论

PSD是脑卒中后常见并发症,并公认PSD为“器质性精神障碍”。常表现为一系列抑郁症状及躯体症状,造成感觉、运动功能缺损,在严重的情况下还可导致病人丧失劳动与生活能力,更严重者有自伤、伤人现象,病人常不能配合治疗,严重影响康复治疗效果。目前临床上多使用抗抑郁药物如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药等治疗,而这些药物均存在不良反应多、停药后易复发等不足,而中医药治疗卒中后抑郁则从根本治疗,标本兼治,具有明显的特色优势。

中医认为PSD属“郁证”范畴。《内经》早已有关于五气之郁的论述,明代虞抟《医学正传》首先采用“郁证”这一病症名称,并认识到情志之郁为郁证的主要内容。清代李用粹《证治汇补·郁证》亦云“郁证虽多,皆因气不周流,法当顺气为先”,《临证指南医案》中郁病治疗已涉及疏肝理气,活血通络等治法,王清任提出活血化瘀是治疗郁证的重要治法^[10]。PSD临床表现除中风病的典型表现外,常出现心情抑郁,情绪不宁,胸部满闷,胁肋胀痛,或宜怒喜哭,或咽中如有异物梗阻等症状。其病因多为情志失调所致,病机主要为七情所伤,情志不遂,导致肝气郁结,气病及血,气滞血瘀。故本课题组认为肝气郁结,气滞血瘀是本病主要病机,疏肝理气,活血解郁是治疗PSD的主要方法。

本研究疏肝解郁汤药物组成:柴胡、香附、郁金、合欢皮、黄芪、赤芍、川芎、当归、地龙。方中柴胡、香附为君药,具疏肝理气之功,其中柴胡气味芳

香,性善疏散,入肝经能疏肝解郁。郁金、合欢皮为臣药,郁金具有活血行气止痛,解郁清心之功效,其性轻扬,能散郁滞,顺逆气,行气解郁、凉血破瘀,《本草备要》谓郁金能“行气解郁,凉心热,散肝郁”。合欢皮,具有安神解郁之功效,其治疗抑郁不舒之功效已被临床广泛应用。《神经本草经》云合欢皮可“主安五脏,和心志,令人欢乐无忧”。郁金、合欢皮合用有疏肝调气,安神解郁作用,并助柴胡香附解郁之功。黄芪、赤芍、川芎、当归为佐药,黄芪尤具有补气升阳、益气活血、补益虚损之功效,可改善脾气亏虚引起的疲倦乏力等症状,赤芍除血分郁热,伍香附治疗胁肋胀痛,情绪抑郁疗效显著。川芎能行散,行上可达巅顶,为血中之气药。且赤芍、川芎两者存在活性上的差异,表现出一定的互补效应^[11]。当归补血活血,补血,其气轻而辛,故又能行血,滋养肝血改善肝阴不足达到疏肝解郁的作用,此四味佐药不仅能益气养血活血,气行则血行,气虚则推血无力,故益气以助力,且对方中香附之行气、耗血散气起到补益其气血亏耗之功效。地龙为使药,取其通经活络之效,地龙配川芎可畅通脑络,通达气血,可用于气虚血滞,半身不遂等症,常与黄芪,川芎,当归等配伍。全方诸药配伍共奏疏肝理气、活血解郁之效。现代药理研究证实,柴胡具有多成分、多靶点的抗抑郁作用特点^[12]。香附挥发油可能通过增加海马单胺类递质 5-羟色胺(5-HT)水平、调节中枢胆碱能系统,从而可以改善慢性束缚应激小鼠焦虑行为^[13]。郁金分布在石油醚和乙酸乙酯部位的活性成分具有抗抑郁作用^[14]。合欢皮含有皂苷、鞣质等,具有镇静作用,黄芪提取物对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠有一定的保护作用^[15]。赤芍具有抑制血管平滑肌收缩,抗血小板聚集,预防血栓形成,增加脑血流量,也有对中枢神经镇静作用。另外川芎、赤芍可降低急性脑梗死大鼠 Nogo-A/NgR/RhoA/ROCK mRNA 相对表达量^[16]。也有研究表明柴胡与白芍药的联用明显有抗抑郁作用^[17]。当归水提取物具有抗抑郁作用^[18]。地龙含有蚓激酶,研究证实蚓激酶具有抗血栓作用^[19],并且蚓激酶治疗脑梗死病人疗效好,安全性高,并发症少^[20]。

本研究结果表明,疏肝解郁汤联合氟西汀既可以改善 PSD 病人临床症状,减轻 PSD 病人神经功能缺损,又能改善中医证候,提高病人日常生活活动

能力。优于单纯的氟西汀对照组,且无明显不良反应,安全性高,值得临床进一步推广应用。

参考文献

- [1] HUFF W, RUHRMANN S, SITZER M. Post-stroke depression: diagnosis and therapy [J]. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie, 2001, 69(12): 581-591.
- [2] 兰瑞英,李爱平,张玮玮.脑卒中后抑郁的观察分析[J].社区医学杂志,2005,3(12):65-66.
- [3] 田常冬,张波.中风后抑郁中医药治疗现状[J].中医药临床杂志,2016,28(2):279-282.
- [4] 耿莹,张豪,赵德恒,等.抗抑郁药的药物临床试验技术指导原则要点及讨论[J].中国新药杂志,2018,27(23):2752-2754.
- [5] 贾建平,崔丽英.神经病学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2008:175-196.
- [6] 王少石,周新雨,朱春燕.卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J].中国卒中杂志,2016,11(8):685-693.
- [7] 吴勉华,王新月.中医内科学[M].9版.北京:中国中医药出版社,2012:287-351.
- [8] 王阶,高嘉良,陈光,等.气滞血瘀证诊断量表的研制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(15):16-20.
- [9] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京中医药大学出版社,2012:33-34.
- [10] 周仲瑛.中医内科学[M].2版.北京:中国中医药出版社,2007:373-374.
- [11] 张伟杰,王鹏,杨明俊,等.川芎、赤芍多糖活性分析及其比较[J].中药材,2011,34(10):1569-1574.
- [12] 吴丹,高耀,向欢,等.基于网络药理学的柴胡抗抑郁作用机制研究[J].药学报,2018,53(2):210-219.
- [13] 李世英,谢云亮.香附挥发油对慢性束缚应激小鼠焦虑行为的影响[J].中成药,2018,40(10):2140-2143.
- [14] 赵铮蓉,张萍,吴月国,等.温郁金抗抑郁活性部位的筛选[J].中华中医药杂志,2011,26(8):868-869.
- [15] 黄茸茸,李卫平,李维祖.黄芪提取物对大鼠局灶性脑缺血再灌注注血脑屏障损伤的影响[J].中国现代应用药学,2010,27(12):1064-1068.
- [16] 黄赫,甘雨,袁媛,等.川芎赤芍对急性脑梗死大鼠 Nogo-A/NgR/RhoA/ROCK mRNA 水平的影响[J].世界科学技术-中医药现代化,2018,20(10):1816-1821.
- [17] 路腾飞,于泽胜,姚璐,等.柴胡白芍药对慢性温和不可预知性应激抑郁模型大鼠行为学的影响[J].中草药,2016,47(12):2137-2141.
- [18] 刘亚敏,李寒冰,吴宿慧,等.当归水提物对小鼠的抗抑郁作用研究[J].中药药理与临床,2017,33(2):106-109.
- [19] 徐晓夏,俞腾飞.蚓激酶在血栓形成过程中作用研究[J].阴山学刊(自然科学版),2014,28(2):26-28.
- [20] 孙棚朋.蚓激酶胶囊治疗脑梗死患者的疗效和安全性[J].中国医药指南,2018,16(7):162-163.

(收稿日期:2019-06-13,修回日期:2019-07-20)