

## ● 临床论著 ●

# 逐瘀开郁化痰汤治疗 PSD 的疗效及对神经功能和单胺类神经递质的影响

孟海波

(河南省三门峡市中医院, 河南 三门峡, 472000)

**[摘要]** 目的: 观察逐瘀开郁化痰汤治疗卒中后抑郁(PSD)的临床疗效及对神经功能和血清单胺类神经递质的影响。方法: 将 PSD 患者 160 例, 按随机区划设计分为 2 组, 每组各 80 例。治疗组采用逐瘀开郁化痰汤治疗, 对照组采用舍曲林治疗。治疗 4 周后评定 2 组患者综合疗效与中医证候疗效, 并比较 2 组患者治疗前后的汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)评分、焦虑自评量表(SAS)评分、神经功能缺损(CSS)评分及血清单胺类神经递质多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)水平的变化。结果: 综合疗效、中医证候疗效总有效率治疗组分别为 98.75%、97.50%, 对照组均为 88.75%, 组间比较, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); 2 组 HAMD-24、SAS、CSS 评分及血清神经递质(DA、NE、5-HT)含量治疗前后组内比较及治疗后组间比较, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。结论: 逐瘀开郁化痰汤能显著改善 PSD 患者的神经功能和抑郁焦虑状态, 提高血清单胺类神经递质(DA、NE、5-HT)水平, 且不良反应少。

**[关键词]** 缺血性脑卒中; 抑郁; 焦虑; 神经功能; 血清单胺类神经递质; 逐瘀开郁化痰汤

**[中图分类号]** R277.794<sup>+.1</sup> **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.04.001

## Clinical effect of Zhuyu Kaiyu Huatan decoction in treatment of post-stroke depression and its effect on neurological function and monoamine neurotransmitters

MENG Haibo

(Sanmenxia Hospital of Traditional Chinese Medicine, Sanmenxia 472000, Henan, China)

**[Abstract]** Objective: To investigate the clinical effect of Zhuyu Kaiyu Huatan decoction in the treatment of post-stroke depression(PSD) and its effect on neurological function and serum monoamine neurotransmitters. Methods: A total of 160 PSD patients were randomly divided into treatment group and control group, with 80 patients in each group. The patients in the treatment group were given Zhuyu Kaiyu Huatan decoction, and those in the control group were given sertraline. Overall response and response of traditional Chinese medicine(TCM) syndrome were evaluated after 4 weeks of treatment, and the two groups were compared in terms of the changes in 24-item Hamilton Depression Scale(HAMD-24) score, Self-Rating Anxiety Scale(SAS) score, clinical severity score(CSS) of neurological deficit, and serum levels of the monoamine neurotransmitters dopamine(DA), norepinephrine(NE), and 5-hydroxytryptamine(5-HT) after treatment. Results: After treatment, there were significant differences between the treatment group and the control group in overall response rate(98.75% vs 88.75%,  $P < 0.05$ ) and overall response rate for TCM syndrome(97.50% vs 88.75%,  $P < 0.05$ ). Both groups had significant changes in HAMD-24 score, SAS score, CSS score, and serum levels of DA, NE, and 5-HT after treatment, and there were significant differences in these indices between the two groups after treatment(all  $P < 0.05$ ). Conclusion: In patients with PSD, Zhuyu Kaiyu Huatan decoction can significantly improve their neurological function and depression/anxiety state and increase the serum levels of the monoamine neurotransmitters DA, NE, and 5-HT, with few adverse effects.

**[Key words]** ischemic stroke; depression; anxiety; neurological function; serum monoamine neurotransmitter; Zhuyu Kaiyu Huatan decoction

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是常见的脑血管疾病,在我国其发病率不断升高,且病死率和

致残率极高,严重威胁患者的生命健康<sup>[1]</sup>。研究表明脑卒中后患者容易产生抑郁情绪,IS患者一旦并

发抑郁症,可影响其神经功能康复和预后,导致病死率和致残率增加<sup>[2]</sup>。脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)临床通常采用西药治疗,但因其发病机制尚不明确,至今尚无特效治疗药物,且因病程较长,加上药物毒副反应多及费用高等原因,使用受到局限<sup>[3]</sup>。中医学认为本病为中风后遗症与郁证的合病,发病与痰瘀互结、气血失调、心神失养、清窍蒙蔽密切相关<sup>[4]</sup>。中医药在治疗本病时多以疏肝、祛风为主,逐瘀开郁化痰汤是在活血化瘀、疏肝、行气、健脾的基础上,配伍化痰开窍药物而成,被临床实践证明具有较好的疗效<sup>[5]</sup>。笔者采用该方辅助治疗 PSD 患者 80 例,收到较好疗效,现报告如下。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 选取我院 2014 年 3 月至 2016 年 3 月收治的 PSD 患者 160 例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组各 80 例。治疗组中,男 50 例,女 30 例;年龄 42 ~ 73 岁,平均  $(50.32 \pm 6.18)$  岁;病程 3 个月至 2 年,平均  $(1.02 \pm 0.64)$  年;病情轻度 28 例,中度 40 例,重度 12 例。对照组中,男 48 例,女 32 例;年龄 45 ~ 71 岁,平均  $(51.04 \pm 6.32)$  岁;病程 5 个月至 3 年,平均  $(1.15 \pm 0.73)$  年;病情轻度 26 例,中度 41 例,重度 13 例。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.2 诊断标准 根据 CCMD-3<sup>[6]</sup> 对于抑郁的诊断标准制定。HAMD-24 评分  $\geq 8$  分。主要症状为情绪低落。

1.3 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup> 中的郁证标准拟定。主症:神情抑郁,静而少动,疲乏无力,或伴失眠善忘;次症:喜叹息,手足麻木,抑郁善忧;舌苔:舌质暗或舌苔白腻;脉象:脉细缓或细涩。

1.4 纳入标准 1) 卒中患者;2) 符合西医诊断标准及中医辨证标准;3) 年龄  $< 75$  岁;4) 生命体征平稳,神志清楚,能配合观察治疗;5) 临床资料完整;6) 无药物过敏;7) 未同时服用其他抗抑郁药物;8) 同意参与研究并签署知情同意书。

1.5 排除标准 1) 脑卒中发病前即有抑郁;2) 研究前 2 个月内进行过抗抑郁治疗;3) HAMD-24 评分  $< 8$  分;4) 生命体征不稳定;5) 合并严重心、肝、肾功能不全;6) 合并严重内分泌及血液系统疾病;7) 存在认知及沟通障碍;8) 妊娠及哺乳期妇女;9) 治疗期间因病情需要曾使用其他药物治疗;10) 出现

症状恶化;11) 服药依从性不佳或研究期间自行退出研究。

## 2 治疗方法

2 组患者均予以保护神经、降低颅内压、抗凝、改善脑循环、调节血脂血糖、护胃、控制感染等西医常规治疗。

2.1 治疗组 采用逐瘀开郁化痰汤治疗。处方:柴胡 10g,白芍 12g,白术 15g,茯苓 10g,茯神 20g,当归 12g,川芎 10g,薄荷 6g,生姜 3g,甘草 6g,黄芪 30g,赤芍 12g,桃仁 10g,红花 10g,地龙 10g,石菖蒲 10g,法半夏 10g。中药汤剂由我院中药房煎制,每天 1 剂,水煎袋装,200ml/袋,每次 1 袋,每天 2 次,于餐后 30min 温服。

2.2 对照组 采用盐酸舍曲林片(辉瑞制药有限公司,批号:国药准字 H10980141,规格:50mg/片)治疗,每次 1 片,每天 1 次。

2 组疗程均为 4 周。治疗期间避免精神刺激,调节情志。

## 3 疗效观察

3.1 观察指标 统计 2 组患者治疗 4 周后的综合疗效与中医证候疗效、HAMD-24 评分、SAS 评分、CSS 评分及血清单胺类神经递质(DA、NE、5-HT)水平的变化。1) 抑郁状态采用 HAMD-24 量表:总分 8 分以下为正常,8 ~ 20 分为轻度抑郁,21 ~ 35 分为中度抑郁,35 分以上为重度抑郁,分数越高表示抑郁程度越严重。2) 神经功能采用 CSS 量表评分:总分为 0 ~ 45 分,分数越高表示病情越严重。3) 焦虑状态评价采用 SAS 量表评分:SAS 自评量表有 20 项,每项均采用 1 ~ 4 级评分,总分 80 分,分值越高,表示焦虑程度越重。50 分以下为正常,50 ~ 60 分为轻度焦虑,61 ~ 70 分为中度焦虑,70 分以上为重度焦虑。4) 神经细胞因子和单胺神经递质含量:于治疗前后分别抽取患者空腹外周静脉血 5ml,采用酶联免疫吸附法检测血清 DA、NE、5-HT 的含量。

### 3.2 疗效标准

3.2.1 综合疗效标准 根据 HAMD-24 量表评分拟定。疗效指数 =  $[(\text{治疗前评分} - \text{治疗后评分}) / \text{治疗前评分}] \times 100\%$ 。痊愈:症状消失,评分减少率  $\geq 75\%$ ;显效:症状基本消失,评分减少率  $\geq 50\%$ 、但  $< 75\%$ ;有效:症状好转,评分减少率  $\geq 25\%$ 、但  $< 50\%$ ;无效:评分减少率  $< 25\%$ 。

3.2.2 中医证候疗效标准 按照文献[8]拟定。自制中医证候表记录治疗前、后中医证候积分,疗效指数 =  $[(\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积}$

分]×100%。基本控制:疗效指数≥95%;显效:疗效指数≥70%、但<95%;进步:疗效指数≥30%、但<70%,无效:症状、体征无改善,疗效指数<30%。

3.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料用百分率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组综合疗效比较 总有效率治疗组为98.75%,对照组为88.75%,组间比较,差异有统计学意义。(见表1)

表1 2组综合疗效比较[例(%)]

| 组别  | 例数 | 痊愈        | 显效        | 有效        | 无效       | 总有效                    |
|-----|----|-----------|-----------|-----------|----------|------------------------|
| 治疗组 | 80 | 22(27.50) | 36(45.00) | 21(26.25) | 1(1.25)  | 79(98.75) <sup>a</sup> |
| 对照组 | 80 | 15(18.75) | 31(38.75) | 25(31.25) | 9(11.25) | 71(88.75)              |

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

3.4.2 2组中医证候疗效比较 总有效率治疗组为97.50%,对照组为88.75%,组间比较,差异有统计学意义。(见表2)

表2 2组中医证候疗效比较[例(%)]

| 组别  | 例数 | 基本控制      | 显效        | 进步        | 无效       | 总有效                    |
|-----|----|-----------|-----------|-----------|----------|------------------------|
| 治疗组 | 80 | 27(33.75) | 38(47.50) | 13(16.25) | 2(2.50)  | 78(97.50) <sup>a</sup> |
| 对照组 | 80 | 20(25.00) | 32(40.00) | 19(23.75) | 9(11.25) | 71(88.75)              |

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

3.4.3 2组治疗前后HAMD、SAS、CSS评分比较 2组各项评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义。(见表3)

表3 2组治疗前后HAMD、SAS、CSS评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

| 组别  | 例数 | 时间节点 | HAMD 评分                  | SAS 评分                   | CSS 评分                   |
|-----|----|------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 治疗组 | 80 | 治疗前  | 22.18±7.39               | 62.58±5.13               | 29.18±5.29               |
|     |    | 治疗后  | 10.48±1.65 <sup>ab</sup> | 53.57±4.51 <sup>ab</sup> | 17.71±5.60 <sup>ab</sup> |
| 对照组 | 80 | 治疗前  | 22.05±7.24               | 61.97±5.06               | 28.97±5.58               |
|     |    | 治疗后  | 12.69±2.03 <sup>a</sup>  | 58.63±4.87 <sup>a</sup>  | 20.62±5.19 <sup>a</sup>  |

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

3.4.4 2组治疗前后血清单胺类神经递质水平变化比较 2组DA、NE、5-HT含量治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义。(见表4)

3.5 不良反应 治疗期间2组患者均未见严重不良反应,对照组在治疗后第2周有3例患者出现轻微一过性胃肠道反应。2组患者治疗前后血常规、肝肾功能、心电图检查均未见明显异常。

表4 2组治疗前后血清单胺类神经递质水平变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | 时间节点 | DA (ng/L)                | NE (mg/L)               | 5-HT (mg/L)                |
|-----|----|------|--------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 治疗组 | 80 | 治疗前  | 38.72±4.23               | 1.79±0.18               | 109.72±9.89                |
|     |    | 治疗后  | 81.39±9.08 <sup>ab</sup> | 4.57±0.53 <sup>ab</sup> | 152.09±11.19 <sup>ab</sup> |
| 对照组 | 80 | 治疗前  | 38.85±4.21               | 1.80±0.23               | 110.05±10.02               |
|     |    | 治疗后  | 53.65±6.30 <sup>a</sup>  | 2.80±0.29 <sup>a</sup>  | 130.04±10.62 <sup>a</sup>  |

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

4 讨论

IS是常见的急性缺血性脑血管疾病之一,脑卒中后患者容易产生情感障碍,PSD是其中之一,主要表现为情绪低落、悲观失望、沉默少言、思维迟滞、表情呆板等心境障碍,据研究报道其发病率高达40%左右<sup>[9]</sup>。PSD发病机制尚未完全明确,临床治疗多以神经递质作用药物为主,虽然取得一定疗效,但易产生药物副反应和依赖性以及耐药性等问题,且其价格昂贵。PSD是继发于脑卒中后的一系列类似郁证的表现,与“中风”和“郁证”均关系密切<sup>[10]</sup>。中医学认为应结合本病特点和患者体质,对该病辨证论治。研究表明中医药治疗PSD具有疗效显著、副作用小、患者依从性好等优点<sup>[11]</sup>。

本研究采用逐瘀开郁化痰汤治疗PSD患者,结果表明,治疗组总有效率明显高于对照组( $P < 0.05$ ),且抑郁、焦虑等改善及神经功能恢复明显优于对照组,可见逐瘀开郁化痰汤对本病的治疗效果显著优于对照组。方中茯神、黄芪为君药,具有宁心、安神、补气、利水功效;白术、白芍、当归、赤芍为臣药,健脾益气、燥湿利水,增强君药之效;柴胡、茯苓、川芎、桃仁、红花、地龙、石菖蒲、法半夏为佐药,疏肝解郁、健脾宁心;薄荷、生姜、甘草为使药,调和诸药。研究表明单胺类神经递质系统(5-HT、NE、DA)与情绪、行为的控制密切相关,其对抑郁症发病有重要作用<sup>[12-13]</sup>。5-HT缺乏会导致其受体功能受限及神经递质功能受损,从而与抑郁症的发生有关。持续压力状态或大脑功能紊乱会造成单胺类神经递质活性降低,导致抑郁症状发生<sup>[14]</sup>。本研究显示治疗组和对照组治疗前单胺类神经递质5-HT、NE、DA水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),而治疗后2组患者5-HT、NE、DA水平均升高,且治疗组其含量均明显高于对照组( $P < 0.05$ ),而治疗后治疗组抑郁程度较对照组减轻,也表明单胺类神经递质5-HT、NE、DA可能与抑郁症的发生有关。治疗后2组患者抑郁程度减轻的原因可能是与单胺类神经递质水平升高有关,因逐瘀(下转第8页)

窄,使病情加重而难愈。

围绝经期女性天癸已虚,肾阴不足,虚火内生,伤津耗气,导致气阴两虚。肾不纳气,土不生金,致肺脾气虚,化源不足,则咽部肌肉不能得到气血濡养,痿软无力,不能维持上呼吸道张力,夜间更容易出现气道塌陷,导致呼吸暂停。阴虚则虚火灼津为痰,痰浊瘀滞,以致瘀血、痰浊等实邪壅阻于喉间导致鼾眠。

“女子以肝为先天”,围绝经期妇女进入七七之年,精血亏少,生化乏源,不足以涵养肝木,导致木失濡养,肝失条达,肝气郁滞。脾胃气机升降相因,其发挥运化作用依赖于肝主疏泄功能的正常。故不论是先有肝郁,还是先有脾虚,二者总是先后发生,相互影响。肝为刚脏,体阴而用阳,围绝经期女性在家庭、工作和身体生理变化的各种压力下,更容易出现情志不舒,肝气郁滞,郁久可化热、化火,故有急躁易怒、胸胁胀痛、口苦异味等肝旺表现。肝旺犯脾,脾失运化,则痰湿内生,进而聚湿、凝痰、成瘀而为病。

本研究探讨围绝经期 OSAHS 的中医证型分布,对临床诊疗有一定的指导意义。同时通过临床指标观察发现,各证型患者  $E_2$  水平出现不同程度降低,气阴两虚证患者下降最严重,提示雌激素补充是患者的治疗方法之一。痰瘀互结证、痰湿阻滞证患者

较其他证型患者形体肥胖,多有超重、肥胖问题。痰瘀互结证、气阴两虚证患者病情较重,可见随着病情进展本病证候特点由标实逐渐向本虚过渡和转换,久病成瘀,瘀血是发展到重症的主要影响因素。

### 参考文献

- [1] 徐庆庆,李向阳.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征研究进展[J].实用医院临床杂志,2016,13(1):138-141.
  - [2] 冯学威,周晓明.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与内分泌疾病[J].中国实用内科杂志,2011,31(7):494-496.
  - [3] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2014:14.
  - [4] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(1):9-12.
  - [5] 国家中医药管理局.中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语·证候部分[S].北京:国家技术监督局,1997.
  - [6] 崔烨.睡眠呼吸暂停综合征中医证候分析及与代谢综合征相关性研究初探[D].北京:北京中医药大学,2012.
  - [7] 王春娥,陈志斌,严桂珍.绝经与非绝经女性阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者中医证型对比[J].中医研究,2014,27(11):23-25.
  - [8] 孙书臣,马彦,乔静,等.《儿童腺样体肥大引发睡眠呼吸障碍的中医诊疗专家共识》解读[J].世界睡眠医学杂志,2014,1(6):321-328. (收稿日期:2018-06-19)
- (上接第3页)开郁化痰汤对神经递质的升高作用更明显,故治疗组抑郁改善较对照组更为明显。逐瘀开郁化痰汤具有疏肝解郁、活血化瘀之功,可扩张脑血管,降低血管阻力,改善脑部微循环,还具有显著的中枢神经镇静作用<sup>[15]</sup>。结果表明,逐瘀开郁化痰汤对 IS 并抑郁患者具有较好的临床疗效及中医证候疗效,且对抑郁、焦虑状态的改善及神经功能的恢复作用明显优于西药舍曲林,具有升高单胺类神经递质水平的作用,从而缓解抑郁症状,且不良反应少,安全有效,值得临床推广运用。
- ### 参考文献
- [1] 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组.急性缺血性脑卒中血管内治疗中国专家共识[J].中华医学杂志,2014,94(27):556-560.
  - [2] 陈维,徐明明,贾秀萍.复发性缺血性脑卒中患者抑郁发生率及其相关因素分析[J].广东医学,2014,35(5):727-728.
  - [3] 张新奇,明淑萍.中西医结合治疗脑卒中后抑郁临床观察[J].湖北中医药大学学报,2015,17(4):61-62.
  - [4] 刘欢,王海军,高明周,等.基于抑郁症临床诊断标准的病机探讨[J].中华中医药杂志,2016,31(7):2499-2501.
  - [5] 闫金辉,吴晓华,杨桂染,等.通窍活络化痰逐瘀汤治疗缺血性脑卒中及其机制研究[J].山东中医杂志,2015,34(7):501-503.
  - [6] 中华医学会精神科分会.心境障碍(情感性精神障碍).见:
  - CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准[M].3版.济南:山东科学技术出版社,2001:83-91.
  - [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:125-127.
  - [8] 郭蓉娟,于森,王嘉麟,等.抑郁症中医证候要素辨证量表研究[J].北京中医药大学学报,2015,38(8):561-565.
  - [9] 王佩蓉,杨春玉.中西医结合治疗抑郁症的疗效及对患者血清单胺类神经递质的影响[J].中华中医药学刊,2017,35(5):1336-1339.
  - [10] 王娟,李志伟,余雨.脑卒中后抑郁的相关因素研究[J].重庆医学,2014,43(24):3165-3167.
  - [11] 贾春霞,徐清照,杜月光,等.中医理气活血解郁法对比西药百忧解片治疗老年脑卒中后抑郁的临床研究[J].中华中医药学刊,2014,32(11):2585-2588.
  - [12] 和昱辰,张波,瞿玮,等.血清单胺类神经递质及其代谢产物在重度抑郁症及抑郁共病焦虑障碍诊断中的应用[J].第三军医大学学报,2014,36(8):806-810.
  - [13] 白树新,李莉,王德斌,等.草酸艾司西酞普兰联合化痰理气清热汤治疗脑卒中后抑郁疗效及对血清 DA、5-HT 及 NE 含量的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(15):1644-1646.
  - [14] 张中,赵丹鹏,刘扬,等.艾地苯醌对缺血性脑卒中后抑郁患者血清神经细胞因子、单胺类递质代谢及炎症反应的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(15):3709-3710.
  - [15] 吴晓华,闫金辉,杨桂染,等.通窍活络化痰逐瘀汤对缺血性脑卒中患者抗氧化能力的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(11):1306-1308. (收稿日期:2018-08-08)