

Effect of DanzhiXiaoyao San on Neurotransmitters in Patients with Post-Stroke Depression

Mingyou Li¹, Xu Liu^{2*}, Yalin Zhou², Mingfu Liu², Tao Zheng¹, Anyang Chen¹, Wenbing Wang¹, Songsong Lu¹

¹Center for Brain Science, Chinese Medicine Hospital of Suiyang County, Suiyang County Guizhou

²Brain Science Diagnosis and Treatment Center, Guizhou Provincial Staff Hospital, Guiyang Guizhou
Email: *gzhtyylx@163.com

Received: Feb. 13th, 2020; accepted: Mar. 9th, 2020; published: Mar. 19th, 2020

Abstract

Objective: To observe the regulation of neurotransmitters and the clinical efficacy of DanzhiXiaoyao San in the treatment of post-stroke depression (PSD). **Methods:** 86 patients with PSD were randomly divided into the observation group and the control group. Two groups of patients were given basic treatment; the control group was given fluoxetine treatment on this basis. The observation group was treated with DanzhiXiaoyao San, for 6 weeks. Depression and quality of life were assessed by Hamilton Depression Scale-17 (HAMD-17), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Chinese Medicine Syndrome Score and Activity in Daily Life Scale (ADL). The levels of serotonin (5-HT), norepinephrine (NE) and dopamine (DA) were observed and compared between the two groups. **Results:** After treatment, the clinical efficacy of the observation group was better than the control group ($Z = 2.384, P < 0.01$); the scores of HAMD-17, NIHSS and TCM syndromes of the observation group were lower than the control group ($P < 0.01$); the serum levels of 5-HT, DA, NE and BDNF of the observation group were higher than the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** DanzhiXiaoyao San can reduce the degree of depression, alleviate depressive symptoms, regulate the expression of neurotransmitters, promote the repair of brain nerve tissue and improve the ability of daily living in patients with PSD, which is worthy of clinical use.

Keywords

Post-Stroke Depression, DanzhiXiaoyao San, Neurotransmitters, Neurological Function, Activity of Life

*通讯作者。

丹栀逍遥散对卒中后抑郁患者神经递质的调节作用研究

李明友¹, 刘旭^{2*}, 周亚林², 柳明富², 郑涛¹, 陈安杨¹, 王文兵¹, 鲁松松¹

¹绥阳县中医院脑科中心, 贵州 绥阳县

²贵州省职工医院脑科诊疗中心, 贵州 贵阳

Email: *gzhtyylx@163.com

收稿日期: 2020年2月13日; 录用日期: 2020年3月9日; 发布日期: 2020年3月19日

摘要

目的: 观察丹栀逍遥散治疗卒中后抑郁(PSD)的临床疗效及神经递质的调节作用。方法: 将我院收治的86例符合PSD患者随机按数字表法分为观察组和对照组。两组患者均给予基础治疗, 对照组在此基础上给予氟西汀治疗。观察组给予采用丹栀逍遥散治疗。连续治疗6周。采用汉密尔顿抑郁量表-17(HAMD-17)、美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)、中医证候评分和日常生活活动能力量表(ADL)评分评定抑郁程度和生活质量, 观察并比较两组患者的5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA水平)。结果: 治疗后观察组临床疗效优于对照组($Z = 2.384, P < 0.01$); 治疗后观察组患者HAMD-17和NHSS、中医证候评分低于对照组($P < 0.01$); 观察组患者血清5-HT、DA和NE以及BDNF水平均高于对照组($P < 0.01$)。结论: 丹栀逍遥散可降低PSD患者抑郁程度, 缓解抑郁症状, 调节神经递质表达, 促进了脑神经组织的修复, 提高日常生活活动能力, 值得临床使用。

关键词

卒中后抑郁, 丹栀逍遥散, 神经递质, 神经功能, 生活活动能力

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卒中后抑郁(post stroke depression, PSD)是以持续情感低落、兴趣减退为主要特征的心境障碍, 常伴有躯体症状, PSD可发生于卒中后各期, 病程1~6个月和>6个月的患者患病率较高, 发病率20%~50%, 不仅延长患者住院时间, 而且严重影响患者神经功能、认知等各方面的恢复, 增高致残率和病死率[1][2]。近来研究认为 PSD的产生与相应神经递质发生变化有密切关联, 特别是单胺类神经递质如5-HT、去甲肾上腺素(NE)等合成障碍[3]。近年研究发现, 脑源性神经营养因子(BDNF)与神经损伤、神经细胞凋亡关系密切, 也是 PSD发生重要神经递质[4]。现有药物如选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRI)、三环类抗抑郁剂等因副作用明显, 导致治疗的依从性下降, 临床治疗效果不理想。中医认为 PSD是由气机郁滞、气虚血瘀导致, 治宜理气开郁, 调畅气机为主[4]。丹栀逍遥散具有疏肝解郁, 活血健脾, 兼清郁热

之功效,在“郁病”治疗方面具有较好的疗效和药理作用,但未见在神经递质方面的报道。本研究探讨丹栀逍遥散对 PSD 患者神经递质调节的作用,以进一步的揭示其作用机制。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2017 年 10 月至 2019 年 10 月我院收治的 86 例 PSD 患者作为研究对象,采用随机数字表随机分为观察组和对照组,每组 43 例。对照组,男性 19 例,女性 24 例;年龄 41~69 岁,平均(54.75 ± 6.46)岁;卒中病程 1 个月~12 个月,平均(5.40 ± 0.86)个月;抑郁程度,轻度 26 例,中度 17 例;卒中类型:脑出血 17 例,脑梗死 26 例;病灶左侧半球 27 例,病灶右侧半球 16 例。观察组,男性 21 例,女性 22 例;年龄 40~73 岁,平均(51.97 ± 8.65)岁;卒中病程 1 个月~13 个月,平均(5.74 ± 1.09)个月;抑郁程度,轻度 24 例,中度 19 例;卒中类型:脑出血 14 例,脑梗死 29 例;病灶左侧半球 29 例,病灶右侧半球 14 例。两组患者年龄、性别、卒中病程、抑郁程度和卒中类型等基线资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

2.2. 诊断标准

2.2.1. PSD 诊断标准

采用症状学的诊断和抑郁评估量表的得分相结合的诊断模式。脑卒中诊断符合第四届全国脑血管病学术会议制定的脑血管病的诊断标准[5],均经头颅 CT 或核磁共振成像(MRI)检查确诊。抑郁症均符合全国精神疾病分类方案与诊断标准(CCMD-3)抑郁症诊断标[6]。

2.2.2. 中医诊断标准

肝气郁结型参照《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》[7]中郁证制定:情绪不宁,胸闷胁胀,精神不振,善太息,悲忧善哭,可伴失眠善忘,不思饮食,易烦易怒,口苦口干,或头痛,目赤,耳鸣,舌质红或舌质紫暗,有瘀点,苔黄,脉弦或涩。痰瘀阻络证参照《中药新药临床研究指导原则》中风病诊断标准:半身不遂,口舌歪斜,舌强言蹇,肢体麻木或手足拘急。

2.3. 纳入标准

① 符合 PSD 诊断标准,且 HAMD-17 > 7 分;② 符合肝气郁结诊断标准,并兼气郁化火诊断;③ HAMD-17 评分为 8~23 分的轻度和中度抑郁患者;④ 卒中后 4 周,病情稳定,生命体征平稳;⑤ 患者意识清楚,有一定表达能力,能配合完成量表调查;⑥ 本研究经本院医学伦理委员会审查批准(批号:2016XY02017),并取得患者的知情同意。

2.4. 排除标准

① 卒中前患有抑郁、焦虑、躁狂症等精神病史者;② HAMD-17 > 24 分或有严重自杀倾向者;③ 因此药物、吸毒、酗酒等原因导致的精神障碍或因生活如离丧、破产等重大生活事件引起精神障碍;④ 家族有阳性精神病史、痴呆、卒中后认识功能障碍、失语,表达不清楚,意识模糊或智力障碍者;⑤ 正在参加其它临床试验者;⑥ 对本研究已知药成分过敏者,严重过敏体质者;⑦ 合并心、肝、肾、消化、血液系统等严重疾病者,肿瘤病人;⑧ 同期采用其它中药治疗,影响疗效判断者。

2.5. 治疗方法基础治疗

常规脑血管病治疗和心理支持、健康教育等支持治疗。即① 常规治疗:肠溶阿司匹林(江苏平光制

药有限责任公司,批号:170317),0.1 g/d,口服;瑞舒伐他汀钙胶囊(鲁南制药集团股份有限公司,批号:170226),10 mg/d,口服,丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司,批号:20170411),100 ml 静脉滴注,2次/d,疗程为14 d。② 心理支持:护理人员要对患者心理状态进行评估,多与患者交流,了解具体情况,然后进行给予个体化辅导,以消除负面情绪,引导患者积极配合医生的治疗,用积极乐观的态度治疗。③ 健康教育:根据病人的病史、病情与治疗情况,针对性地给予病人健康教育,指导病人掌握所服用药物方法、不良反应及注意事项等,并面对面进行指导。

两组患者均给与基础治疗。对照组在此基础上给与氟西汀片(常州四药制药有限公司,国药准字Z19980139),20 mg/d,口服。观察组给与丹栀逍遥散内服,药物组成:丹参12 g,栀子9 g,柴胡6 g,白术6 g,白芍12 g,茯苓9 g,甘草6 g,薄荷6 g;饮片由本院中药房统一提供,每剂药物均由医院煎药室,采用煎药机统一煎煮2次,混合药液至300 ml,分早、晚两次温服,1剂/d。两组患者均连续治疗6周。

2.6. 观察指标

2.6.1. 主要疗效指标

采用HAMD-17量表评定。HAMD-17由经培训的专业心理评估医生完成,得分越高,表示症状越严重。分级标准:≤7分为无抑郁症; >7, ≤17分为轻度抑郁; >17, ≤24分为中度抑郁; >24分为重度抑郁[1]。治疗前后各评价1次。

2.6.2. 次要疗效指标

① 神经功能缺损评分采用美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS) NHSS共15个项目,总分0~45分,得分越高表示神经功能缺损越严重[8]。治疗前后各评价1次。② 中医证候评分参照《中药新药临床研究指导原则》,症状分为无、轻、中、重4级,分别记0分、1分、2分、3分,于治疗前后各评价1次。③ 日常生活活动能力量表(ADL)采用改良Barthel指数[9],共10项,总分100分,得分越高表示生活自理能力越好,治疗前后各评价1次。④ 神经递质检测单胺类神经递质如5-HT、NE和多巴胺(DA)及BDNF。抽取患者清晨空腹外周静脉血,室温血液自然凝固10~20分钟后,离心20分钟左右(2000~3000转/分),收集上清液,于-70℃冰箱保存,待检测。均采用酶联免疫吸附法检测。5-HT、NE和DA试剂盒由上海医一研究生物科技公司提供;BDNF为美国RayBio公司试剂盒。治疗前后各检测1次。

2.7. 疗效评定标准

采用HAMD减分率来评价。HAMD减分率 = (治疗前HAMD积分 - 治疗后HAMD积分)/治疗前HAMD积分 × 100%。痊愈: HAMD减分率 ≥ 75%; 显效: HAMD减分率 ≥ 50%; 有效: HAMD减分率 ≥ 25%, <50%; 无效: HAMD减分率 < 25%。

2.8. 统计学处理

采用SPSS20.0统计软件处理,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

1) 两组临床疗效比较治疗后观察组临床疗效优于对照组,经秩和检验,差异有统计学意义($z = 2.384$, $P < 0.01$),见表1。

Table 1. Comparison of clinical effects between the two groups**表 1.** 两组临床疗效比较例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
对照组	43	21	15	7	6
观察组	43	25	14	4	21

2) 两组患者治疗前后 HAMD-17、NHSS、中医证候和 ADL 评分比较治疗后两组患者 HAMD-17 和 NHSS、中医证候评分均显著下降($P < 0.01$), ADL 评分明显升高($P < 0.01$); 治疗后观察组患者的 HAMD-17 和 NHSS、中医证候评分低于对照组($P < 0.01$), ADL 评分高于对照组($P < 0.01$), 见表 2。

Table 2. Comparison of HAMD-17 and PHQ-9 scores between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)**表 2.** 两组患者治疗前后 HAMD-17 和 PHQ-9 评分比较($\bar{x} \pm s$)分

组别	例数	时间	HAMD-17	NHSS	中医证候	ADL
对照组	43	治疗前	19.63 ± 4.76	17.63 ± 3.38	27.96 ± 5.73	43.64 ± 8.15
		治疗后	9.86 ± 2.25 ¹⁾	11.27 ± 2.52 ¹⁾	12.61 ± 3.15 ¹⁾	68.44 ± 11.82 ¹⁾
观察组	43	治疗前	19.74 ± 5.15	17.76 ± 3.49	28.17 ± 5.69	44.23 ± 8.38
		治疗后	7.86 ± 1.84 ^{1,2)}	9.02 ± 2.27 ^{1,2)}	8.46 ± 2.04 ^{1,2)}	79.41 ± 12.73 ^{1,2)}

注: 与治疗前比较 ¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较 ²⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

3) 两组患者治疗前后血清 5-HT, DA, NE 及血清 BDNF 水平变化情况比较治疗后两组患者血清 5-HT, DA, NE 和血清 BDNF 水平明显上升($P < 0.01$), 治疗后观察组患者血清 5-HT, DA, NE 和血清 BDNF 水平均高于对照组($P < 0.01$), 见表 3。

Table 3. Comparison of serum 5-HT, Da, NE levels between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)**表 3.** 两组患者治疗前后血清 5-HT, DA, NE 水平变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	5-HT/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	DA/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	NE/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	BDNF/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$
对照组	62	治疗前	26.87 ± 6.36	46.66 ± 9.80	30.24 ± 4.87	13.18 ± 3.02
		治疗后	37.92 ± 8.39 ¹⁾	75.94 ± 14.27 ¹⁾	51.65 ± 9.19 ¹⁾	17.44 ± 3.85 ¹⁾
观察组	63	治疗前	26.25 ± 6.77	44.53 ± 10.39	31.43 ± 5.24	12.86 ± 2.91
		治疗后	46.63 ± 9.28 ^{1,2)}	91.26 ± 17.54 ^{1,2)}	64.78 ± 12.95 ^{1,2)}	22.67 ± 5.56 ^{1,2)}

4. 讨论

目前关于 PSD 的发病机制尚无统一观点, 大多数学者认为可能与神经生物学因素及社会心理因素有关, 可能是多种因素共同作用的结果。脑卒中中可以引起神经营养因子、内分泌系统、神经递质等一系列紊乱, 造成生物学异常, 多个研究显示 PSD 与神经功能缺损程度呈正相关, 与日常生活活动能力呈负相关, 神经功能缺损程度和日常生活活动能力受损越严重, 越易出现抑郁症状, 而抑郁症状又加重神经功能缺损程度[10]。BDNF 是一种营养神经的蛋白质, 促进神经再生及调节神经可塑性, 参与了神经再生而参与脑损伤修复, 且在 PSD 中 BDNF 水平下降, 而采用 SSRI 治疗后, 能明显逆转 BDNF 水平[11]。

中医认为 PSD 属于郁病、百合病等范畴, 情志内伤是重要病因, 肝气郁结是 PSD 发生的主要根源, 郁怒伤肝、肝郁气滞而发病, 因此, 治郁之要, 在于气血同调、痰瘀并治[12]。丹栀逍遥散是由丹参、栀子、柴胡、白术、白芍、茯苓、甘草和薄荷组成, 具有疏肝解郁, 活血健脾, 兼清郁热之功效。其中柴

胡疏肝解郁；丹参、白芍活血敛肝柔肝缓急与柴胡配用，补肝体养肝血，助肝行气郁；白术、茯苓健脾益气和胃；栀子泄肝火；栀子和薄荷助柴胡散肝郁，泻郁火。

本研究显示治疗后观察组 HAMD-17 和 NHSS、中医证候评分低于对照组，ADL 评分高于对照组，提示了丹栀逍遥散显著地减轻了 PSD 患者的抑郁程度，改善神经功能缺损程度，减轻中医证候积分，提高患者的日常生活活动能力，从而有助于抑郁症状的改善。且治疗后观察组患者血清 5-HT、DA、NE、BDNF 水平均高于对照组，提示丹栀逍遥散能上调 PSD 患者单胺类神经递质和 BDNF 的表达，从而减轻脑损伤、保护神经功能，起到减轻抑郁症状的作用。本研究因时间原因入选样本量较少，设计上亦有一定局限性，未采用双盲设计，该研究结果在推广中仍有一定的局限性。本项目下一阶段的任务将进行大样本的干预对照研究，以进一步验证。

综上所述，给予 PSD 患者丹栀逍遥散，可减轻患者抑郁程度，缓解抑郁症状，还能减轻神经功能缺损程度和提高日常生活活动能力，调节神经递质表达，促进了脑神经组织的修、复，临床疗效显著，值得临床使用。

参考文献

- [1] 中国医师协会神经内科医师分会神经心理与情感障碍专业委员会. 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.
- [2] 李莹, 李光校. 中国脑卒中患者抑郁患病率 meta 分析[J]. 中国公共卫生, 2015, 31(7): 968-972.
- [3] 朱天碧, 姜懿纳, 陈乃宏. 卒中后抑郁的相关研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(5): 731-735.
- [4] 王丽. 天麻素片联合盐酸帕罗西汀对老年脑卒中后焦虑抑郁患者血清 BDNF、IGF-1 浓度的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(21): 5403-5405.
- [5] 陈永新, 朱利芳, 李焕芬, 等. 米氮平联合舍曲林分散片治疗脑卒中后抑郁症的疗效分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(1): 100-102.
- [6] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准(第三版) [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 91-96.
- [7] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南. 中医病症部分[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 144-149.
- [8] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996(6): 381-383.
- [9] 李奎成, 唐丹, 刘晓艳, 等. 国内 Barthel 指数和改良 Barthel 指数应用的回顾性研究[J]. 中国康复医学杂志, 2009, 24(8): 737-740.
- [10] 张国平, 王莉莉, 王海燕. 脑卒中后抑郁与神经功能缺损关系研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(5): 271-274.
- [11] 史宇, 杨冬冬, 黄国志, 等. 卒中后抑郁发病机制及相关影响因素[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(6): 867-869.
- [12] 赵美英, 王润青, 刘威, 等. 血清瘦素、NSE 及 S-100B 水平与卒中后抑郁关系的前瞻性巢式病例对照研究[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(3): 226-230.