

神农益智解郁丸治疗脑卒中后抑郁的临床研究

方丽, 张滨, 王祺, 马成, 左可方

湖北省十堰市中医医院, 湖北 十堰

收稿日期: 2024年4月4日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

目的: 探究神农益智解郁丸治疗脑卒中后抑郁的临床效果。方法: 选用80例脑卒中后抑郁的患者, 将其随机分为两组, 各40例。对照组予以草酸艾司西酞普兰片、二级预防及心理疏导治疗, 观察组在对照组的基础上加用神农益智解郁丸口服, 疗程结束后比较两组HAMD评分、PSQI评分、NIHSS评分、Barthel指数。结果: 治疗前, 两组患者的HAMD评分、PSQI评分、NIHSS评分及Barthel指数无显著性变化($P > 0.05$), 治疗后, 观察组的HAMD评分、PSQI评分、NIHSS评分、Barthel指数均优于对照组($P < 0.05$)。结论: 神农益智解郁丸治疗脑卒中后抑郁有明显的临床疗效, 它不仅可以有效改善患者的抑郁状况、睡眠质量, 而且有利于患者神经功能缺损的恢复, 并能提高卒中后抑郁患者的日常生活活动能力。

关键词

卒中后抑郁, 神农益智解郁丸, 草酸艾司西酞普兰片

Clinical Study on Shennong Yizhi Jieyu Pill in the Treatment of Post-Stroke Depression

Li Fang, Bing Zhang, Qi Wang, Cheng Ma, Kefang Zuo

Shiyan Traditional Chinese Medicine Hospital in Hubei Province, Shiyan Hubei

Received: Apr. 4th, 2024; accepted: May 21st, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

Objective: To explore the clinical effect of Shennong Yizhi Jieyu Pill in the treatment of post-stroke depression. **Methods:** Eighty patients with post-stroke depression were randomly divided into two groups, with 40 patients in each group. The control group was treated with Escitalopram Oxalate Tablets, secondary prevention, and psychological counseling. The observation group was additionally administered Shennong Yizhi Jieyu Pill orally based on the control group's treatment. After the course of treatment, the HAMD score, PSQI score, NIHSS score, and Barthel index were

compared between the two groups. Results: Before treatment, there were no significant differences in HAMD score, PSQI score, NIHSS score, and Barthel index between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the observation group showed better outcomes in terms of HAMD score, PSQI score, NIHSS score, and Barthel index compared to the control group ($P < 0.05$). Conclusion: Shennong Yizhi Jieyu Pill has a significant clinical effect in the treatment of post-stroke depression. It can not only effectively improve patients' depression and sleep quality but also facilitate the recovery of neurological deficits and enhance the daily living activities of patients with post-stroke depression.

Keywords

Post-Stroke Depression (PSD), Shennong Yizhi Jieyu Pill, Escitalopram Oxalate Tablets

Copyright © 2024 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

随着我国老年人口数量的增加,加之人民生活水平的提高,疾病谱和死亡谱也随之发生了改变,据研究报告显示脑卒中已严重威胁了人民的健康。世界卫生组织在研究了 50 多个国家的死亡人群后发现,死于脑血管疾病的患者占比大于 10% [1]。而在我国的死亡原因占比中,死于脑血管疾病的人数明显高于心血管疾病和癌症。脑血管病位居三大死因之首[2]。脑卒中后抑郁是中风后比较常见的并发症。相关报道显示该病的发生率在 17%~70% [3] [4]。尤其在中风后 3~6 个月发病率最高[5],受诸多因素的影响,发病早期常不容易被察觉,临床上多表现为情绪低落、兴趣减退、反应迟钝、饮食睡眠差,严重的甚至有自残、自杀行为等。卒中后抑郁不仅影响了患者的生活质量,同时也不利于患者神经功能的康复[6],并且使脑中风的病死率和复发率明显升高[7],加重了家庭和社会(医疗)的经济负担。目前,抗抑郁西药对该病的治疗起效缓慢、价格昂贵、毒副作用大,使该类药物在老年患者中无法得到广泛应用[8]。而近年来,中医学对该病病因病机有了更深入的认识,中草药辨证使用则显示出了很好的应用前景[9]。神农益智解郁丸在治疗该病中疗效明显,现作如下报告。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选用于 2022 年 6 月至 2023 年 7 月在我院诊治的脑卒中后抑郁患者共 80 例进行研究。利用单双号随机分为两组,每组各 40 例。对照组给予草酸艾司西酞普兰片、二级预防(抗血小板聚集、调脂稳定斑块)、心理疏导治疗,观察组在对照组的基础上加用神农益智解郁丸口服,疗程为 8 周,治疗结束后比较两组患者的相关指标。

2.2. 纳入与排除标准

1) 纳入标准:① 明确诊断脑梗死(诊断标准参考第四届全国脑血管病学术会议制定的诊疗指南,且有颅脑影像学检查)后出现的抑郁(抑郁标准参考第 3 版《中国精神障碍分类与诊断标准》(HAMD)量表),病程在 2 周以上。② 患者病情相对稳定,认知及言语表达均无障碍,能配合查体及量表测评。③ 轻-中度抑郁者,且 HAMD 量表评分为 6 至 20 分。④ 年龄为 40 至 75 岁。

2) 排除标准: ① 已经明确诊断有精神障碍性疾病; ② 脑梗死以外等其它器质性疾病继发抑郁症者; ③ 患有重大器质性病变且不能配合完成相关量表的测评者; ④ 不能配合完成预定的疗程和跟踪随访者; ⑤ 有酒精或其他药物滥用史所致抑郁症者; ⑥ 诊断为重度抑郁, 有失语、痴呆或自杀企图等未能配合完成者; ⑦ 对服用药物存在不良反应者。

2.3. 治疗与方法

两组患者均予一般治疗, 如脑卒中二级预防、心理疏导及支持治疗, 对照组给予草酸艾司西酞普兰片口服(药品生产厂家: 山东京卫制药有限公司 国药准字: H20103327 规格: 10 mg × 14 片), 1 片/1 次/天, 连续服用 8 周。观察组在上述治疗的基础上加用神农益智解郁丸口服, 用法: 8 g 口服日两次, 疗程为 8 周。

神农益智解郁丸方药组成: 黄芪 20 g, 当归 15 g, 地龙 15 g, 川芎 12 g, 牛膝 15 g, 枳壳 10 g, 石菖蒲 10 g, 郁金 10 g, 酸枣仁 15 g, 香附 10 g, 陈皮 10 g, 柴胡 15 g, 白芍 15 g, 炙甘草 6 g。

2.4. 观察指标

2 组患者的治疗疗程结束后, 分别观察 2 组患者在治疗前、后的汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel 指数(BI)、日常生活活动能力(Activity of daily living, ADL)的变化情况, 以此来评估患者的抑郁状况、睡眠质量、神经功能、日常生活活动能力的变化。

2.5. 观察指标评分标准

采用 HAMD 评分来评估 PSD 患者的抑郁状况, 其评分标准: 无抑郁 HAMD 评分 < 8 分, 轻度抑郁 8~20 分, 中度抑郁 21~35 分, 重度抑郁 HAMD 评分 > 35 分。通过患者治疗前后 PSQI 评分的变化来评估其睡眠质量的改善情况, 使用 0~3 分评分法, 共计 21 分, 分值的高低与患者的睡眠质量成反比。通过 NIHSS 评分来评价该患者神经功能受损的程度, 评分内容包括意识水平、视野、忽视症等 11 项, 共计 42 分, 分值的高低与受损程度成正比。采用 BI 指数评估日常生活活动能力(Activity of daily living, ADL), 将 ADL 分为良(大于 60 分)、中(60~41 分)、差(小于等于 40 分)三级, 分别对应轻度、中度、重度功能障碍。功能障碍越重的患者在日常活动中需要更多的帮助, 甚至需要他人服侍。

2.6. 统计学方法

统计分析数据资料使用 spss26.0 统计学软件, 计量资料($\bar{x} \pm s$)、t 检验, $P < 0.05$, 说明差异具有统计学意义。

3. 治疗结果

1) 两组 HAMD 评分比较见表 1。治疗前两组患者抑郁程度差异不大($P > 0.05$)。治疗后两组的抑郁程度均有改善($P < 0.05$), 但观察组抑郁情况改善的更显著($P < 0.05$)。

2) 两组 PSQI 评分比较见表 2。治疗前, 两组患者的睡眠情况差异不明显($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者的睡眠质量均有提高($P < 0.05$), 但观察组的睡眠质量改善的更明显($P < 0.05$)。

3) 两组 NIHSS 评分比较见表 3。治疗前, 两组患者的神经功能缺损程度差异不大($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者的神经功能均有所恢复($P < 0.05$), 但观察组的神经功能恢复的更好($P < 0.05$)。

4) 两组 BI 评分比较见表 4。治疗前, 两组患者的日常生活活动能力差异不大($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者的日常生活活动能力均有变化($P < 0.05$), 但观察组的变化更大($P < 0.05$)。

Table 1. Comparison of HAMD scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)**表 1.** 两组 HAMD 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	40	15.28 ± 3.359	11.18 ± 2.969	23.472	0.00
对照组	40	15.6 ± 3.671	14.6 ± 3.380	6.583	0.00
t 值	-	-0.413	-4.185	-	-
P 值	-	0.681	0.00	-	-

Table 2. Comparison of PSQI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)**表 2.** 两组 PSQI 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	40	12.25 ± 3.385	8.95 ± 3.544	16.50	0.00
对照组	40	13.15 ± 3.867	12.18 ± 3.755	14.581	0.00
t 值	-	-1.045	-3.95	-	-
P 值	-	0.299	0.00	-	-

Table 3. Comparison of NIHSS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)**表 3.** 两组 NIHSS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	40	10.18 ± 2.881	6.63 ± 1.821	12.496	0.00
对照组	40	11.05 ± 3.769	9.05 ± 3.609	19.748	0.00
t 值	-	-1.167	-3.794	-	-
P 值	-	0.247	0.00	-	-

Table 4. Comparison of BI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)**表 4.** 两组 BI 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	40	72.22 ± 9.675	78.15 ± 7.022	-10.950	0.00
对照组	40	71.95 ± 9.562	74.55 ± 8.620	-9.313	0.00
t 值	-	0.128	1.839	-	-
P 值	-	0.899	0.044	-	-

4. 讨论

卒中后抑郁在中风后期尤其是遗留有神经缺损症状的患者中极为常见, 而且严重影响了这些患者后期的恢复及生活质量。现代医学研究表明, 卒中后抑郁的发生、发展与脑内去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)等神经递质的分泌水平急剧降低密切相关[10] [11]。

卒中后抑郁属于中医学“郁证”范畴, 多数患者中风后因遗留的神经功能缺损症状在短期难以恢复, 终日思虑, 情绪低落, 导致气机郁滞。忧思伤脾, 脾失健运, 痰湿内生, 肝气郁结, 久而久之, 气滞血

瘀生痰气、瘀血等病理因素[12]。治疗上行气解郁、活血化痰成为该病的常用治法之一。

黄芪可补气行血，当归补血活血，化瘀而不伤血；地龙、川芎、牛膝活血逐瘀、通经活络；石菖蒲开窍宁神，与血中气药之郁金配伍使药性方面能够互相协调；酸枣仁宁心安神；柴胡疏肝解郁；香附辛散苦降，性平温和，入肝经，《滇南本草》言其能“调血中之气，开郁宽中”；陈皮理气舒郁、化痰消积；枳壳行气化痰；芍药(白芍)可养血敛阴、柔肝止痛，配伍柴胡以“养肝之体，利肝之用”，且《本草备要》中认为白芍能活血；炙甘草调和药性，且可缓急止痛。诸药合用，使气机条达舒畅，气血调和，疾病转归。

根据现代药理分析证实，柴胡中含有多糖类、挥发油、皂苷类等多种化学成分，柴胡皂苷为柴胡最主要的化学活性成分，且在抗抑郁中起着非常重要的作用[13]。Li HY 等[14]研究表明柴胡皂苷能够抑制糖皮质激素受体的表达，减少血清中皮质酮的含量，对恢复下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能起促进作用，从而发挥抗抑郁的作用。白芍含有黄酮类、单萜及其苷类等多种化学成分。其中，单萜及其苷类化合物中的芍药苷、芍药内酯苷均具有显著改善抑郁症状的作用。吴丽等研究证实，芍药内酯苷及芍药苷可通过降低大脑皮质中一氧化氮(NO)、环磷酸鸟苷(cGMP)的含量水平，减轻神经细胞的毒性，减少神经元的变性坏死，进而发挥抗抑郁的作用[15]。枳壳中含有生物碱、黄酮类等活性成分[14]。有相关实验研究发现生物碱中的主要成分辛弗林具有抗抑郁的作用，其能够通过下调血浆及海马细胞因子水平，降低血清中皮质醇的浓度，同时增加外周及中枢 5-HT 及 NE 的含量来发挥抗抑郁作用[16]。川芎含有阿魏酸、川芎嗪、酚类物质等多种化学成分，其所含化学成分阿魏酸可以明显上调额皮质和海马中 BDNF 的含量来减轻抑郁行为[17]。香附含有挥发油类、黄酮类、生物碱类等化合物，贾红梅等[18]通过网络药理学分析其主要通过参与神经营养因子信号通路、促性腺激素释放激素信号通路及黏着斑信号通路，促进神经细胞结构和功能的恢复，抑制因抑郁而引起的神经细胞损伤；同时其还能通过调控信号传导通路，调节相应的炎性及免疫反应，以此产生抗抑郁作用。陈皮及其主要化学活性成分——柚皮素、橙皮苷、川陈皮素均具有抗抑郁效应，其作用机制旨在通过增加海马脑源性神经营养因子(BDNF)的表达含量来发挥抗抑郁作用；有实验研究表明，甘草的有效活性成分提取物甘草苷可以增加前额叶皮质组织脑源性神经营养因子及 Bcl-2 蛋白的表达，同时减少 Bax 蛋白的分泌水平，进而明显改善抑郁症状[19]。

综上，神农益智解郁丸在脑卒中后抑郁患者中的临床疗效优于单纯使用草酸艾司西酞普兰片。它使脑卒中后抑郁患者的抑郁状况和睡眠质量有所改善，并且还使患者神经功能得以恢复，以及日常生活活动能力得到了提高。

基金项目

市级引导性项目，课题编号：22Y97。

参考文献

- [1] 徐格林, 刘新峰. 脑血管病介入治疗在中国的现状与展望[C]//中华医学会, 中华医学会神经病学分会. 第九次全国神经病学学术大会论文汇编. 2006: 1.
- [2] 林莹莹, 黄年斌, 高敏, 等. 脑康颗粒治疗脑卒中后轻度认知功能障碍的临床观察[J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(4): 484-487.
- [3] 安中平, 王艳, 王景华. 脑卒中后焦虑和抑郁障碍的影响因素分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2010, 36(9): 562-564.
- [4] 高霞, 高磊, 马钊, 等. 慢性期脑卒中患者抑郁状态的发生率及相关因素[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27(4): 339-343.

- [5] 潘小平. 卒中后抑郁的发生与识别[J]. 中国卒中杂志, 2008, 3(9): 632-633.
- [6] 刘永珍, 龙洁. 卒中后抑郁状态对预后的影响及治疗进展[J]. 国外医学(脑血管疾病分册), 2001, 9(4): 245-247.
- [7] 何建阳, 徐艳, 江文仙. 脑卒中后焦虑抑郁的调查及心理干预研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(6): 815-816.
- [8] 周春颜. 抑郁症及抑郁药物的合理应用[J]. 辽宁医学杂志, 2007, 21(3): 214-216.
- [9] 许江虹, 李颖, 黄楨. 脑卒中后抑郁的中医药治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(5): 641-643.
- [10] 袁建新, 冯玉婧, 元小冬, 等. 脑供血动脉病变与脑卒中后早期抑郁的关系[J]. 广东医学, 2017, 38(z2): 61-63, 65.
- [11] 刘喜艳, 甄微, 张钦聪, 等. 脑卒中后抑郁治疗与预防[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(4): 1010-1014.
- [12] 童晓欣, 童萼塘. 抗抑郁药历史与研究进展[J]. 医药导报, 2009, 28(2): 135-139.
- [13] 谢东浩, 蔡宝昌, 安益强, 等. 柴胡皂苷类化学成分及药理作用研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2007, 23(1): 63-65.
- [14] Li, H.Y., Zhao, Y.H., Zeng, M.J., *et al.* (2017) Saikosaponin D Relieves Unpredictable Chronic Mild Stress Induced Depressive-Like Behavior in Rats: Involvement of HPA Axis and Hippocampal Neurogenesis. *Psychopharmacology*, **22**, 3385-3394. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4720-8>
- [15] 吴丽, 王丽丽, 李伟, 等. 芍药苷和芍药内酯苷的抗抑郁作用与 NO/cGMP 信号转导通路的相关性[J]. 世界中医药, 2018, 13(7): 1714-1717, 1722.
- [16] 王云. 枳壳芍药及吸收成分辛弗林和芍药苷抗抑郁促动力的多靶点机制[D]: [硕士学位论文]. 厦门: 厦门大学, 2017.
- [17] Liu, Y.M., Hu, C.Y., Shen, J.D., *et al.* (2017) Elevation of Synaptic Protein Is Associated with the Antidepressant-Like Effects of Ferulic Acid in a Chronic Model of Depression. *Physiology & Behavior*, **169**, 184-188. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.12.003>
- [18] 贾红梅, 唐策, 刘欢, 等. 基于网络药理学的香附抗抑郁作用机制研究[J]. 药物评价研究, 2019, 42(1): 49-55.
- [19] 王秀云, 李云, 朱含笑, 等. 甘草苷对脑卒中后抑郁大鼠额前皮质脑源性神经营养因子及 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(6): 647-650.