

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2022.06.002

解郁清心颗粒联合疏肝调神针刺法治疗 卒中后抑郁合并睡眠障碍临床研究^{*}

项 尚 周 涛 王业群 方无杰[△]

安徽省六安市中医院神经内科,安徽六安 237000

摘要 目的 探讨解郁清心颗粒联合疏肝调神针刺法治疗卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)合并睡眠障碍患者的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 1 月—2022 年 5 月在本院神经内科住院治疗的 PSD 合并睡眠障碍者 60 例,随机分为对照组和观察组,每组 30 例。对照组予以米氮平片口服,观察组接受解郁清心颗粒口服联合疏肝调神针刺法治疗。比较 2 组患者治疗前后汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分、匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)、血清白介素-6(interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)水平。比较 2 组患者治疗前后多导睡眠图(polysomnography, PSG)各项指标及治疗期间药物副反应发生情况。**结果** 治疗后,2 组患者 HAMD 及 PSQI 评分、IL-6 及 TNF- α 水平、入睡后清醒时间、睡眠潜伏期显著低于治疗前($P < 0.05$),2 组患者总睡眠时间、睡眠效率明显高于治疗前($P < 0.05$)。治疗期间,观察组患者头晕、思睡发生率显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 解郁清心颗粒联合疏肝调神针刺法治疗 PSD 合并睡眠障碍可显著改善患者临床症状,降低炎症因子水平,且副反应较少。

关键词 卒中后抑郁;睡眠障碍;解郁清心颗粒;疏肝调神针刺;多导睡眠监测

中图分类号 R256.23;R277.7 **文献标志码** A

Clinical Study of Jieyu Qingxin Granules Combined with Shugan Tiaoshen Acupuncture in Treating Post-stroke Depression with Sleep Disorder^{*}

XIANG Shang, ZHOU Tao, WANG Yequn, FANG Wujie[△]

Department of Neurology, Traditional Chinese Hospital of Anhui Province Lu'an City, Lu'an 237000, China

Abstract Objective To explore the clinical effect of Jieyu Qingxin granules combined with Shugan Tiaoshen acupuncture in treating patients with post-stroke depression(PSD) and sleep disorder. **Methods** From January 2021 to May 2022, sixty patients with PSD and sleep disorder hospitalized in the neurology department of our hospital were randomly divided into the control group and the observation group, with 30 patients in each group. The control group was treated with oral mirtazapine tablets, while the observation group received Jieyu Qingxin granules combined with Shugan Tiaoshen acupuncture. Hamilton depression scale(HAMD) score, Pittsburgh sleep quality index(PSQI), levels of serum interleukin-6(IL-6) and tumour necrosis factor- α (TNF- α) before and after treatment were compared between the two groups. Indicators of polysomnography(PSG) before and after treatment and the occurrence of drug side reactions during the treatment period were compared between the two groups. **Results** After treatment, the HAMD and PSQI scores, levels of IL-6 and TNF- α , waking time and sleep latency period of the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The total sleep time and sleep efficiency of the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of dizziness and sleepiness in the observation group was significantly lower than that in the control

^{*} 2020 年度安徽省中医药传承创新科研项目(No. 2020ccyb14)

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: 13605641821@qq.com

group ($P < 0.05$). **Conclusion** Jieyu Qingxin granules combined with Shugan Tiaoshen acupuncture in patients with PSD and sleep disorder could significantly improve clinical symptom, and reduce the level of inflammatory factors, with few side effects.

Key words post-stroke depression; sleep disorder; Jieyu Qingxin granules; Shugan Tiaoshen acupuncture; polysomnography

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中后较为常见的并发症之一,睡眠障碍是 PSD 患者最早、最突出的临床症状。目前对于 PSD 合并睡眠障碍的确切发病机制尚不十分清楚,临床上对 PSD 合并睡眠障碍的治疗方法较为单一,主要以抗抑郁药及苯二氮草类药物为主,但不良反应较多,临床应用易受限。诸多研究表明,中医药治疗睡眠障碍具有不错的临床疗效^[1]。本课题组既往研究^[2-4]也显示,解郁清心汤治疗 PSD 患者疗效显著。疏肝调神针刺法是单秋华教授根据中医理论,结合多年临床经验提出的一种针刺治疗方法,多用于精神、神志类疾病^[5]。基于此,本研究采用解郁清心颗粒联合疏肝调神针刺法治疗 PSD 合并睡眠障碍患者,观察治疗前后炎症因子水平变化,现将过程报道如下。

1 资料及方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月—2022 年 5 月在本院神经内科住院治疗的 PSD 合并睡眠障碍者 60 例,随机分为对照组和观察组,每组 30 例。对照组,男 17 例,女 13 例;年龄(68.10 ± 7.35)岁。观察组,男 16 例,女 14 例;年龄(67.75 ± 7.30)岁。2 组患者一般资料对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:符合《卒中后抑郁临床实践的专家共识》^[6]中 PSD 相关诊断标准;符合《中医内科常见病诊疗指南》^[7]和《中医病证诊断疗效标准》^[8]中郁证肝郁血虚证相关辨证标准;8 分 $<$ 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分 ≤ 24 分;匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI) > 7 分;生命体征平稳,无意识障碍、失语、明显认知功能障碍等,能配合各项量表评分者;年龄 40~80 岁;患者本人或其法律监护人签署知情同意书。

排除标准:有明显精神障碍、自杀倾向的重度抑郁症患者;既往有抑郁、焦虑及睡眠障碍病史者;合并有感染、肿瘤、凝血功能障碍者;卒中发病前或入组前服用过相关失眠或抗抑郁药物者;美国国立卫生院神经功能缺损评分(the national institutes of health

stroke scale, NIHSS)Ia 项 ≥ 2 分,存在失语、不能对答的患者;合并其他重要器官严重疾病者;预计生存期 < 1 年的患者;对所用药物及针灸治疗不能耐受者。

1.3 治疗方法

所有患者均接受脑卒中常规治疗,包括抗血小板聚集、调脂稳定斑块、调控血压、稳定血糖及神经康复治疗等。

对照组患者予以米氮平片(华裕制药有限公司,国药准字 H20041656)口服,嘱患者晚饭后服用,15 mg/次,1 次/d,连续服用 6 周。

观察组患者予以解郁清心颗粒联合疏肝调神针刺法治疗。解郁清心颗粒方药组成为柴胡 9 g、香附 9 g、白芍 9 g、当归 9 g、白术 6 g、茯苓 9 g、郁金 6 g、合欢皮 9 g、炙甘草 3 g,中药配方颗粒由济人药业生产;嘱患者冲服,每日 1 剂,早晚分服,连续服用 6 周。参照文献^[5]予以疏肝调神针刺,主穴为百会、四神聪、神庭、本神、印堂、内关、太冲,穴位得气后行小幅度捻转手法,每 10 min 行针 1 次,留针 30 min。每日针刺 1 次,每周针刺 6 d,共治疗 6 周。

1.4 观察指标

抑郁程度评估:采用 HAMD 对 2 组患者治疗前后抑郁程度进行评估。

睡眠质量评估:应用 PSQI 及多导睡眠图(polysomnography, PSG)对 2 组患者治疗前后睡眠质量进行评估,PSG 各项指标包括总睡眠时间、睡眠潜伏期、入睡后清醒时间、睡眠效率。

炎症水平评估:采用化学发光法测定血清白介素-6(interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)水平。

安全性指标:所有入组患者治疗前后完善血常规、肝肾功能等检测,密切关注患者有无副反应,保证用药安全,记录 2 组患者治疗期间副反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HAMD、PSQI 评分比较

治疗前,2 组患者 HAMD、PSQI 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组患者 HAMD、PSQI 评分显著低于治疗前($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者 HAMD、PSQI 评分比较
($n=30$,分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	HAMD	PSQI
对照组	治疗前	15.97±5.70	13.97±3.51
	治疗后	7.53±3.83*	8.77±4.24*
观察组	治疗前	16.23±4.88	14.77±2.29
	治疗后	7.37±3.47*	8.67±3.62*

与治疗前比较* $P<0.05$

2.2 IL-6、TNF-α 水平比较

治疗前,2 组患者 IL-6、TNF-α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组患者 IL-6、TNF-α 水平显著低于治疗前($P<0.05$)。见表 2。

2.3 副反应发生率比较

治疗期间,观察组患者头晕、思睡发生率显著低于对照组($P<0.05$);2 组患者水肿、口干发生率比

表 4 2 组患者治疗前后 PSG 相关指标比较($n=30$, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	总睡眠时间(min)	睡眠效率(%)	入睡后清醒时间(min)	睡眠潜伏期(min)
对照组	治疗前	379.97±30.99	68.93±8.93	142.97±43.81	53.05±17.49
	治疗后	452.43±15.18*	88.11±2.54*	69.87±18.82*	13.81±5.60*
观察组	治疗前	380.58±35.59	68.26±9.84	141.53±53.03	54.03±39.83
	治疗后	452.50±21.82*	89.55±3.13*	68.75±19.98*	12.88±6.23*

与治疗前比较* $P<0.05$

3 讨论

PSD 是脑卒中后较为常见的并发症之一,约 1/3 脑卒中患者可发生 PSD^[9],国内统计发现在脑卒中后 2 周内和 3 个月时 PSD 发生率较高,分别为 25.4%和 24.1%^[10],对脑卒中后患者神经功能恢复、康复和 生活质量有显著负面影响。Suh 等^[11]报道显示脑卒中后睡眠障碍发生率高达 44.2%,严重影响患者脑卒中恢复期的康复功能训练及生活质量。

目前关于抑郁症发病机制的研究较多,但尚无定论,多数研究认为炎症及代谢障碍在抑郁症发病中扮演主要角色^[12]。失眠是在慢性应激条件下引起睡眠障碍,包括如环境突变、寒凉、疾病、疼痛、紧张、压力等因素。当机体长期处于应激状态下,可通过下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis,HPA)启动激素级联反应,从而调节内分泌、神经传递和应激行为反应^[13]。HPA 轴激素级联反应最终刺激

较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者 IL-6、TNF-α 水平比较
($n=30$,ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	IL-6	TNF-α
对照组	治疗前	32.95±5.89	48.84±8.30
	治疗后	23.56±5.08*	31.74±6.42*
观察组	治疗前	31.82±5.70	49.53±8.54
	治疗后	22.60±5.01*	32.83±7.23*

与治疗前比较* $P<0.05$

表 3 2 组患者副反应发生率比较($n=30$,例,%)

组别	头晕	口干	思睡	水肿
对照组	13(43.33)	8(26.67)	12(40.00)	3(10.00)
观察组	3(10.00) [△]	6(20.00)	2(6.67) [△]	4(13.33)

与对照组比较[△] $P<0.05$

2.4 PSG 相关指标比较

治疗前,2 组患者 PSG 相关指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组患者总睡眠时间、睡眠效率显著高于治疗前($P<0.05$),2 组患者入睡后清醒时间、睡眠潜伏期显著短于治疗前($P<0.05$)。见表 4。

肾上腺皮质大量分泌糖皮质激素(glucocorticoid,GC),过剩的 GC 引起机体免疫功能受到抑制,并激活大量的炎性因子,爆发的炎症瀑布可损伤海马神经元而导致抑郁。卒中作为一种应激状态,升高的炎症细胞因子可以通过增加 HPA 轴活性参与 PSD 的发生^[14],故血清 IL-6 及 TNF-α 水平对于 PSD 合并睡眠障碍的临床诊断及评估可以提供一定参考^[15]。本研究选取米氮平片作为对照组,米氮平为一种新型双通道抗抑郁药,可促进去甲肾上腺素及 5-羟色胺的分泌,同时具有一定的镇静催眠作用,但存在头晕、日间思睡等副反应。本研究结果显示,治疗后 2 组患者 HAMD 及 PSQI 评分、IL-6、TNF-α 水平显著低于治疗前;表明 2 组患者治疗均有效。

根据本病临床表现,可归属于中医学“郁证”“不寐”范畴。杨晓华教授^[16]认为,PSD 的主要病机为脏气虚弱,风、火、痰、瘀相互作用、相互叠加,其中关键为肝失疏泄、肝气郁滞。王珍等^[17]从气机升降理论探

讨论 PSD 的病机,认为气机失调乃本病的发病之本,调理后天之脾胃乃本病的治疗核心。高敏教授^[18]经过临证观察,认为 PSD 主因肝郁气结和瘀血滞络,两者相互缠绵。结合各位前辈观点,笔者认为本病核心病机为“肝郁”,肝郁气滞,肝气乘脾,脾气不畅,脾失运化,久而血虚,脑神失养,故而抑郁、失眠,因此治疗原则应以疏肝解郁、养血活血为主。本课题组采用解郁清心颗粒联合疏肝调神针刺法进行治疗,解郁清心颗粒以逍遥散为基础方,由柴胡、香附、白芍、当归、白术、茯苓、郁金、合欢皮、炙甘草组成。方中以柴胡为君药,归肝胆经,疏肝理气、解郁利胆,与香附配伍行气宽胸、调畅气机;木郁脾虚,肝血不足,故以当归、白芍养血和血;木郁日久致气血运行不畅,易出现血瘀、气滞、精神衰退、失眠、健忘、情志异常等表现,故以辛苦寒之郁金行气解郁、清心凉血。本课题组前期研究^[3]也证实,解郁清心汤联合西药可以明显改善肝郁血虚型失眠合并抑郁患者的睡眠质量、疲劳程度及抑郁情绪,减少药物的不良反应,提高生活质量。

研究^[19]表明,PSG 是一种可为患者睡眠状况提供客观依据的科学手段,在一定程度上避免了患者提供的主观信息不准确,为临床提供相关的诊断信息以辅助治疗,在睡眠障碍患者诊治过程中作用显著。本研究结果显示,观察组总睡眠时间、睡眠效率明显高于治疗前,且入睡后清醒时间、睡眠潜伏期显著短于治疗前;表明解郁清心颗粒联合疏肝调神针刺法治疗 PSD 合并睡眠障碍可显著改善患者睡眠情况。

综上所述,解郁清心颗粒联合疏肝调神针刺法治疗 PSD 合并睡眠障碍可显著改善患者临床症状,且副反应较少,其治疗机制可能与降低炎症因子水平有关。由于本研究样本量较少,仍需扩大样本量行进一步研究,同时对作用机制需进行进一步的探究。

参 考 文 献

[1] 许晓伍,吕薇,肖佩琪,等. 中医药治疗失眠的理论与临床研究概况[J]. 世界睡眠医学杂志,2019,6(7):1001-1008.
[2] 王业群,周涛,项尚,等. 解郁清心汤联合通督调神针刺法治疗卒中后抑郁疗效观察[J]. 四川中医,2020,38(8):135-139.
[3] 陈燕,王业群,方无杰. 解郁清心汤治疗肝郁血虚型失眠合并抑郁临床观察[J]. 中西医结合研究,2022,14(5):317-319,325.
[4] 殷文俊,方无杰. 解郁清心汤联合耳穴治疗肝郁血虚型卒

中后抑郁的临床观察[J]. 北京中医药,2020,39(9):984-987.
[5] 王海龙. 单秋华教授疏肝调神针刺法理论初探[J]. 上海针灸杂志,2010,29(02):77-78.
[6] 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.
[7] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南(西医疾病部分)[M]. 北京:中国中医药出版社,2008.
[8] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994.
[9] Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: mechanisms and pharmacological treatment[J]. Pharmacol Ther,2018,184:131-144.
[10] Zhang X, Tang Y, Xie Y, et al. Total magnetic resonance imaging burden of cerebral small-vessel disease is associated with post-stroke depression in patients with acute lacunar stroke[J]. Eur J Neurol,2017,24(2):374-380.
[11] Suh M, Choi-Kwon S, Kim JS. Sleep disturbances at 3 months after cerebral infarction[J]. Eur Neurol,2016,75(1-2):75-81.
[12] Martinac M, Pehar D, Karlović D, et al. Metabolic syndrome, activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and inflammatory mediators in depressive disorder[J]. Acta Clin Croat,2014,53(1):55-71.
[13] Yuan Y, Wu W, Chen M, et al. Reward inhibits paraventricular CRH neurons to relieve stress[J]. Curr Biol,2019,29(7):1243-1251. e4.
[14] Su JA, Chou SY, Tsai CS, et al. Cytokine changes in the pathophysiology of poststroke depression[J]. Gen Hosp Psychiatry,2012,34(1):35-39.
[15] 彭松,刘婧,吴康,等. 血清白介素-6、神经丝轻链蛋白及生长分化因子-15 联合检测在脑卒中后抑郁诊断中的临床价值[J]. 热带医学杂志,2021,21(8):992-995,1029.
[16] 杨晓华. 中风后抑郁病因病机浅探[J]. 光明中医,2017,32(12):1802-1804.
[17] 王珍,贾奎,刘彩莉,等. 从气机升降论治卒中后抑郁[J]. 河南中医,2020,40(4):518-521.
[18] 廖福九,高敏. 高敏治疗卒中后抑郁经验[J]. 世界中西医结合杂志,2018,13(4):478-481.
[19] 李斐. 多导睡眠图对卒中后抑郁患者睡眠障碍的评价意义[D]. 青岛:青岛大学,2018.

(收稿日期:2022-06-30)