

丹栀逍遥散联合和调督任安神针刺法对卒中后抑郁患者的临床疗效

公维志¹, 戴 缙¹, 梁 峰¹, 吴建丽^{2*}

(1. 黑龙江中医药大学附属第二医院推拿科, 黑龙江 哈尔滨 150001; 2. 黑龙江中医药大学针灸研究所, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: **目的** 探讨丹栀逍遥散联合和调督任安神针刺法对卒中后抑郁患者的临床疗效。**方法** 98例患者随机分为对照组和观察组, 每组49例, 对照组给予常规治疗, 观察组在对照组基础上加用丹栀逍遥散联合和调督任安神针刺法, 疗程4周。检测临床疗效、MoCA评分、肠道菌群(肠球菌、乳酸杆菌、大肠埃希菌、双歧杆菌)、免疫功能指标(IgM、IgG、IgA)、抑郁状态指标(HAMD评分、SDS评分)、不良反应发生率变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 2组MoCA评分、免疫功能指标升高($P<0.05$), HAMD评分、SDS评分降低($P<0.05$), 肠球菌、大肠埃希菌减少($P<0.05$), 乳酸杆菌、双歧杆菌增加($P<0.05$), 以观察组更明显($P<0.05$)。2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 丹栀逍遥散联合和调督任安神针刺法可安全有效地改善卒中后抑郁患者认知功能和体液免疫, 调节肠道菌群, 减轻抑郁症状。

关键词: 丹栀逍遥散; 和调督任安神针刺法; 常规治疗; 卒中后抑郁

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)05-1520-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.05.016

Clinical effects of Danzhi Xiaoyao Powder combined with Hetiao Duren Anshen Acupuncture Method on patients with post-stroke depression

GONG Wei-zhi¹, DAI Jin¹, LIANG Feng¹, WU Jian-li^{2*}

(1. Department of Massage, The Second Hospital Affiliated to Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang 150001, China; 2. Institute of Acupuncture and Moxibustion, Heilongjiang University of Chinese medicine, Heilongjiang 150040, China)

ABSTRACT: AIM To explore the clinical effects of Danzhi Xiaoyao Powder combined with Hetiao Duren Anshen Acupuncture Method on patients with post-stroke depression. **METHODS** Ninety-eight patients were randomly assigned into control group (49 cases) for 4-week intervention of conventional treatment, and observation group (49 cases) for 4-week intervention of Danzhi Xiaoyao Powder, Hetiao Duren Anshen Acupuncture Method and conventional treatment. The changes in clinical effects, MoCA score, intestinal flora (*Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli*, *Bifidobacterium*), immune function indices (IgM, IgG, IgA), depression status indices (HAMD score, SDS score) and incidence of adverse reactions were detected. **RESULTS** The observation group demonstrated higher total effective rate than the control group ($P<0.05$). After the treatment, the two groups displayed increased MoCA score, immune function indices ($P<0.05$), decreased HAMD score, SDS score ($P<0.05$), reduced *Enterococcus*, *Escherichia coli* ($P<0.05$), and elevated *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ($P<0.05$), especially for the observation group ($P<0.05$). No significant difference in incidence of adverse reactions was found between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSION** For the patients with post-stroke depression,

收稿日期: 2023-08-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82105030); 中国民族医药学会科研项目(2021Z1068-470301); 黑龙江省博士后基金资助项目(LBH-Z20081)

作者简介: 公维志(1978—), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向为针灸推拿治疗骨关节病。Tel: 13313651978, E-mail: gwfdyf@163.com

*通信作者: 吴建丽(1986—), 女, 博士, 助理研究员, 研究方向为针灸治疗神经系统疾病。Tel: 13895780531, E-mail: wujianli2017@163.com

Danzhi Xiaoyao Powder combined with Hetiao Duren Anshen Acupuncture Method can safely and effectively improve cognitive functions, humoral immunities, regulate intestinal flora, and alleviate depression symptoms.

KEY WORDS: Danzhi Xiaoyao Powder; Hetiao Duren Anshen Acupuncture Method; conventional treatment; post-stroke depression

卒中后抑郁指卒中发生后以兴趣缺失、活动减退、情绪低落为主要特征的一种情感障碍类疾病,也是后者常见的并发症^[1-2],患者10年内死亡率为无抑郁患者的3.4倍^[3]。目前,尚不明确卒中后抑郁发病机制,西药治疗具有明显副作用,患者依从性较差;中药治疗本病时具有多机制、多途径、多靶点等优点,临床实践丰富^[4-5]。

前期报道,丹栀逍遥散具有调和肝脾、疏肝解郁的功效,是治疗抑郁症的经典方^[6];和调督任安神针刺法可调和任督二脉,从而解郁安神、平衡阴阳^[7],但其用于治疗抑郁症的研究较少^[8]。因此,本研究考察丹栀逍遥散联合和调督任安神针刺

法对卒中后抑郁患者的临床疗效及对认知功能、免疫功能及肠道菌群的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2019年12月至2021年12月收治于黑龙江中医药大学附属第二医院的98例卒中后抑郁患者,信封法按入院顺序分为对照组和观察组,每组49例,治疗期间均有3例退出或终止试验,最终分别纳入46例。2组一般资料见表1,可知差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。研究经医院伦理委员会批准(中医大二院伦[2019]36号)。

表1 2组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=46$)

Tab. 1 Comparison of general data between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=46$)

组别	平均年龄/岁	性别(男/女)/例	平均体质量指数/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	平均卒中病程/月	平均抑郁持续时间/月
观察组	62.78±6.47	28/18	23.01±2.23	22.86±5.75	13.26±4.25
对照组	62.14±6.35	25/21	22.85±2.12	22.35±5.64	13.75±4.38

1.2 纳入标准 (1)符合《中医病症诊断疗效标准》^[9]中的抑郁症、《中国精神疾病分类与诊断标准》^[10]中的卒中后抑郁诊断标准;(2)符合《各类脑血管病诊断要点》^[11]中的脑卒中诊断标准;(3)患者了解本研究,签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)存在中重度认知损害、痴呆、精神障碍等疾病史;(2)合并严重肝肾肾功能不全、甲状腺功能减退等疾病;(3)对本研究药物过敏。

1.4 退出或终止试验标准 (1)出现严重不良反应或并发症;(2)症状恶化,需紧急措施急救;(3)主动要求退出或不能坚持试验。

1.5 治疗手段 对照组采用常规治疗,包括预防感染,控制血脂、血压、血糖,以及盐酸帕罗西汀片(国药准字H20040532,浙江尖峰药业有限公司),初始每天10mg,用药1周后根据病情逐渐增加至20mg,再于第3周增加至30mg。观察组在对照组基础上加用丹栀逍遥散,组方药材炙甘草、薄荷、生姜、白术、茯苓、白芍、当归、炒栀子、柴胡各15g,加水熬制250mL,每天1剂,分早晚3次服用,以及和调督任安神针刺法,取穴中脘、孙氏“腹一区”、宁神穴、膻中、神庭、内

关、太冲、印堂、神门、百会,患者取卧位,局部常规消毒后在百会处使用一次性针灸针(0.30mm×40mm)30°斜针刺进约15mm;提捏印堂局部皮肤向下穿刺15mm;向上刺神庭、宁神穴25~40mm;膻中向下平刺15mm;与皮肤成15°角,沿孙氏“腹一区”向下平刺1.5寸;中脘向下平刺1.5寸;得气后在宁神、神庭、印堂、百会穴进行捻转补泻之补法,再小幅度捻转刺激;在中脘、孙氏“腹一区”、膻中穴施捻转补泻的泻法并小幅度捻转刺激,其与内关、太冲、神门等穴位均以平补平泻法直刺15~25mm,每次行针1min左右,每10min留针30min,以7d为1个疗程,针刺6d后休息1d。2组均连续治疗4周。

1.6 指标检测 (1)认知功能指标,采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估,包括11个项目,共30分,26分以下为认知功能障碍,分值越低,认知功能越差;(2)肠道菌群数,治疗前后留取粪便标本各5~8g,以聚合酶链式反应检测并计数肠球菌、乳酸杆菌、大肠埃希菌、双歧杆菌;(3)免疫功能指标,治疗前后抽取患者空腹静脉血各3mL,采用免疫比浊法检测血清免疫球蛋白(Ig)M、G、A水平;(4)抑郁状态指标,采用

汉密尔顿抑郁量表 (HAMD)、抑郁自评量表 (SDS) 评估, 其中前者包括 24 项, 重度为超过 34 分, 中度为 27~34 分, 轻度为 20~26 分, 分值越高, 抑郁程度越严重, 而后者共 20 项内容, 采用 4 级评分法, 53~62 分为轻度抑郁, 63~72 分为中度抑郁, 超过 72 分为重度抑郁; (5) 不良反应发生率, 治疗期间记录 2 组便秘、失眠、恶心腹痛、头晕头痛等发生情况, 计算其发生率。

1.7 疗效评价 (1) 临床控制, HAMD 评分降低超过 75%; (2) 显效, HAMD 评分降低 50%~74%; (3) 有效, HAMD 评分降低 25%~49%; (4) 无效, HAMD 评分降低不足 25%。总有效率 = [(临床控制例数+显效例数+有效例数) / 总例数] × 100%。

1.8 统计学分析 通过 SPSS 25.0 软件进行处理, 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验;

表 3 2 组肠道菌群数比较 (lgcopies/g, $\bar{x}\pm s$, $n=46$)

Tab. 3 Comparison of intestinal flora counts between the two groups (lgcopies/g, $\bar{x}\pm s$, $n=46$)

组别	时间	肠球菌	乳酸杆菌	大肠埃希菌	双歧杆菌
观察组	治疗前	9.72±2.14	2.82±0.64	42.58±4.23	7.12±1.56
	治疗后	5.42±1.34* [△]	6.12±1.54* [△]	27.64±3.12* [△]	9.42±2.21* [△]
对照组	治疗前	9.31±2.02	2.71±0.57	43.01±4.35	7.43±1.67
	治疗后	6.78±1.67*	4.01±1.12*	35.42±3.78*	8.23±1.86*

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$, 与对照组治疗后比较, [△] $P<0.05$ 。

2.3 免疫功能指标 治疗后, 2 组血清 IgM、IgG、IgA 水平升高 ($P<0.05$), 以观察组更明显

表 4 2 组免疫功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=46$)

Tab. 4 Comparison of immune function indices between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=46$)

组别	时间	IgM/(mg·L ⁻¹)	IgG/(g·L ⁻¹)	IgA/(mg·L ⁻¹)
观察组	治疗前	486.24±50.12	3.89±0.78	142.37±15.23
	治疗后	815.37±85.42* [△]	4.78±1.23* [△]	170.56±20.15* [△]
对照组	治疗前	478.62±48.36	3.81±0.72	143.64±15.96
	治疗后	752.16±76.18*	4.21±1.05*	152.74±17.64*

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$, 与对照组治疗后比较, [△] $P<0.05$ 。

2.4 抑郁状态指标 治疗后, 2 组 HAMD 评分、SDS 评分降低 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 见表 5。

表 5 2 组抑郁状态指标比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=46$)

Tab. 5 Comparison of depression status indices between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=46$)

组别	时间	HAMD 评分/分	SDS 评分/分
观察组	治疗前	28.42±3.12	69.51±7.12
	治疗后	15.43±2.01* [△]	35.42±4.31* [△]
对照组	治疗前	29.14±3.21	68.23±6.96
	治疗后	20.14±2.47*	42.57±5.23*

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$, 与对照组治疗后比较, [△] $P<0.05$ 。

2.5 临床疗效 观察组总有效率高于对照组

计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MoCA 评分 治疗后, 2 组 MoCA 评分升高 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 2 组 MoCA 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=46$)

Tab. 2 Comparison of MoCA scores between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=46$)

组别	时间	MoCA 评分/分
观察组	治疗前	16.35±2.14
	治疗后	23.14±2.78* [△]
对照组	治疗前	17.01±2.23
	治疗后	20.56±2.47*

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$, 与对照组治疗后比较, [△] $P<0.05$ 。

2.2 肠道菌群数 治疗后, 2 组大肠埃希菌、肠球菌数减少 ($P<0.05$), 乳酸杆菌、双歧杆菌数增加 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 见表 3。

($P<0.05$), 见表 4。

($P<0.05$), 见表 6。

表 6 2 组临床疗效比较 [例 (%), $n=46$]

Tab. 6 Comparison of clinical effects between the two groups [case (%), $n=46$]

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效
观察组	5(10.87)	14(30.43)	23(50.00)	4(8.70)	42(91.30)*
对照组	2(4.35)	12(26.09)	19(41.30)	13(28.26)	33(71.74)

注: 与对照组比较, * $P<0.05$ 。

2.6 不良反应发生率 2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 7。

3 讨论

西医认为, 单胺类神经递质失衡、应激激素调节功能障碍及下丘脑-垂体-肾上腺轴兴奋性增强为

表 7 2 组不良反应发生率比较 [例 (%), n=46]

Tab.7 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), n=46]

组别	便秘	失眠	头晕头痛	恶心腹痛	总发生
观察组	1(2.17)	3(6.52)	2(4.35)	2(4.35)	8(17.39)
对照组	1(2.17)	2(4.35)	1(2.17)	1(2.17)	5(10.87)

卒中后抑郁发生的关键性因素^[12]。中医认为，卒中后患者情绪郁结、忧思过度、气机不畅，导致肝疏泄功能失职，久者郁化火，扰心神；思虑过度，即对脾之建运产生影响，气血生化无源，导致清阳不升使心神失养，进而引发“郁病”^[6]。

郁病也称为“阴症”^[13]，《类经》指出如果阳气虚衰，易出现郁病等精神情志问题^[14]。督脉为脏腑气血运转、全身经络的枢纽，其循行与任脉相通，故既主阳气，又络阴气。和调督任安神针刺法取督脉、任脉穴位，通过补阳脉、泻阴脉并使用捻转补泻的针刺手法，从而达到解郁安神、平衡阴阳的作用。本研究发现，观察组总有效率高于对照组；治疗后2组HAMD、SDS评分降低，MoCA评分升高，以观察组更明显，表明丹枢逍遥散联合和调督任安神针刺法可改善卒中后抑郁患者认知功能，减轻抑郁症状。

研究表明，肠道菌群可介导免疫细胞的功能及成熟，减少肠道炎症发生，修复肠道屏障^[15]；卒中后抑郁可通过免疫系统导致肠道菌群紊乱，继而诱发肠道炎症，影响神经递质传导^[16]，患者存在明显的肠道菌群失调^[17]；益生菌可通过分泌细菌素、降低肠道pH值等方式来抑制致病菌生长，减少黏膜上皮细胞凋亡，保护肠道黏膜屏障，进而调节免疫功能^[18-19]。本研究发现，治疗后2组肠球菌、大肠埃希菌数减少，乳酸杆菌、双歧杆菌数增加，血清IgM、IgG、IgA水平升高，以观察组更明显，提示针药联用可调节患者肠道菌群，改善体液免疫，其原因可能是先作用于“脑-肠轴”，再对神经递质起反作用，使肠道菌群得以调节，进而改善体液免疫，减轻抑郁情绪。另外，针药联用不会增加不良反应的发生率，较为安全。

综上所述，丹枢逍遥散联合和调督任安神针刺法可改善卒中后抑郁患者认知功能和体液免疫，调节肠道菌群，减轻抑郁症状，安全性较高。但本研究观察时间较短，而且为单中心试验，还需进一步验证其临床价值。

参考文献:

[1] Das J, G K R. Post stroke depression; The sequelae of cerebral stroke[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 90: 104-114.

[2] 朱瑞瑞, 张平, 闫海清, 等. 卒中后抑郁患者静息态局部脑活动与默认网络功能连接改变的磁共振成像研究[J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(4): 382-388.

[3] Robinson R G, Jorge R E. Post-stroke depression; A review [J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(3): 221-231.

[4] 齐文辉, 江川, 高永刚. 抑郁症发病机制及中医药防治研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(13): 3302-3307.

[5] Königsberg A, Sehner S, Arlt S, et al. Effect of intravenous alteplase on post-stroke depression in the WAKE UP trial [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(6): 2017-2025.

[6] 陈晓辉, 王国强, 尚立芝, 等. 加味丹枢逍遥散联合脐带间充质干细胞治疗中风后抑郁症的临床观察[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(12): 2274-2279.

[7] 郭六雷. 平衡阴阳经脉针法在针刺中的应用体会[J]. *中医研究*, 2022, 35(2): 79-83.

[8] 陈英华, 胡清清, 王浩宇, 等. “和调督任安神法”治疗轻中度抑郁症的临床随机对照观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(2): 157-160.

[9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 20.

[10] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. *中华精神科杂志*, 2001, 34(3): 184-188.

[11] 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-380.

[12] Hou Z H, Jiang W H, Yin Y Y, et al. The current situation on major depressive disorder in China; research on mechanisms and clinical practice[J]. *Neurosci Bull*, 2016, 32(4): 389-397.

[13] 赵心华, 王庆其, 夏梦幻, 等. 王庆其运用《内经》理论辨治郁证经验撷英[J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(4): 72-76.

[14] 曾亮, 范宇鹏. 从温运阳气法论治抑郁症[J]. *新中医*, 2018, 50(12): 264-265.

[15] 刘丽, 丁懿, 王健, 等. “五音调神法”治疗轻中度肝郁脾虚型卒中后抑郁患者的临床疗效及其对肠道菌群和血清5-羟色胺水平的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(30): 3882-3887.

[16] 蒋文捷, 梁雪梅. 老年抑郁症患者与肠道菌群失调的关系[J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(6): 658-661.

[17] Waclawiková B, Aidy S E. Role of microbiota and tryptophan metabolites in the remote effect of intestinal inflammation on brain and depression [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(3): 63.

[18] 王涛, 田欣蕾, 张迪, 等. 益生菌调节肠道黏膜免疫研究进展[J]. *中国兽医学报*, 2022, 42(12): 2578-2584.

[19] 唐曼玉, 王晚晴, 强敬雯, 等. 益生菌与肠道菌群、免疫调节的相互作用与机制研究进展[J]. *食品工业科技*, 2022, 43(16): 486-493.