

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.03.023

# 芪参还五胶囊联合经颅直流电刺激治疗卒中后抑郁临床研究\*

单永琳, 卞伟煜, 田雯艳

(河北省沧州中西医结合医院, 河北 沧州 061000)

**摘要:**目的 探讨芪参还五胶囊联合经颅直流电刺激(tDCS)治疗卒中后抑郁(PSD)的临床疗效,以及对患者认知功能及5-羟色胺(5-HT)、P物质(SP)水平的影响。方法 选取医院2019年10月至2020年10月收治的PSD患者80例,采用随机数字表法分为研究组和对照组,各40例。两组患者均予tDCS,治疗2周;研究组患者加用芪参还五胶囊,治疗4周。结果 研究组患者的临床总有效率为97.50%,显著高于对照组的77.50%( $\chi^2 = 7.31, P < 0.05$ )。治疗后,两组患者汉密尔顿焦虑量表(HAMA)及汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分均较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ),且研究组显著低于对照组( $P < 0.05$ );两组患者的Barthel指数评分量表(BI)及简易精神状态检查量表(MMSE)评分均较治疗前显著升高( $P < 0.05$ ),且研究组患者显著高于对照组( $P < 0.05$ );两组患者的全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、血小板吸附率、纤维蛋白原及血沉水平均较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ),且研究组显著低于对照组( $P < 0.05$ );两组患者的5-HT水平均显著升高,SP水平均显著降低( $P < 0.05$ ),且研究组变化更显著( $P < 0.05$ )。研究组不良反应发生率为5.00%,显著低于对照组的27.50%( $\chi^2 = 6.28, P < 0.05$ )。结论 芪参还五胶囊联合tDCS治疗PSD的临床疗效确切,可改善患者的焦虑、抑郁情绪,以及认知功能和日常生活能力,上调5-HT水平,降低SP水平。

**关键词:**芪参还五胶囊;经颅直流电刺激;卒中后抑郁;认知功能;5-羟色胺;P物质

中图分类号:R932;R285.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)03-0098-05

## Clinical Study of Qishen Huanwu Capsules Combined with Transcranial Direct Current Stimulation in the Treatment of Post - Stroke Depression

SHAN Yonglin, BIAN Weiyu, TIAN Wenyan

(Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Cangzhou, Hebei, China 061000)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of Qishen Huanwu Capsules combined with transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of post - stroke depression (PSD), and its effects on the cognitive function, 5 - hydroxytryptamine (5 - HT) and substance P (SP) levels of patients. **Methods** A total of 80 patients with PSD admitted to the hospital from October 2019 to October 2020 were selected and divided into the study group and the control group by the random number table method, with 40 cases in each group. The patients in the two groups were given the tDCS for two weeks, on this basis, the patients in the study group were treated with Qishen Huanwu Capsules for four weeks. **Results** The total effective rate in the study group was 97.50%, which was significantly higher than 77.50% in the control group ( $\chi^2 = 7.31, P < 0.05$ ). After treatment, the scores of Hamilton Anxiety Scale (HAMA) and Hamilton Depression Scale (HAMD) in the two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and those in the study group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the scores of Barthel index (BI) and Mini - Mental State Examination (MMSE) in the two groups were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and those in the study group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the whole blood low - shear viscosity, whole blood high - shear viscosity, plasma viscosity, platelet adsorption rate, fibrinogen and erythrocyte sedimentation rate in the two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and those in the study group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the 5 - HT level in the two groups was significantly higher than that before treatment, the SP level in the two groups was significantly lower than that before treatment ( $P < 0.05$ ), and the above indexes in the study group changed more significantly than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the study group was 5.00%, which was significantly lower than 27.50% in the control group ( $\chi^2 = 6.28, P < 0.05$ ). **Conclusion** Qishen Huanwu Capsules combined with tDCS is effective in the treatment of PSD, which can improve the anxiety, depression, cognitive function, activity of daily living, increase the 5 - HT level and decrease the SP level of patients.

**Key words:** Qishen Huanwu Capsules; transcranial direct current stimulation; post - stroke depression; cognitive function; 5 - hydroxytryptamine; substance P

卒中后抑郁(PSD)为卒中后常见并发症,其临床表现与抑郁症相似,如思维迟缓、情绪低落、疲惫感、睡眠

障碍等<sup>[1-2]</sup>。PSD的发病机制较复杂,可能与脑源性神经营养因子(BDNF)和组织型纤溶酶原激活物(tPA)紊

\*基金项目:河北省2020年度中医药科研计划项目[2020466]。

第一作者:单永琳,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为卒中后抑郁的诊治,(电子信箱)pp12395@163.com。

乱、神经递质失衡、神经解剖、炎性因子、社会心理学、遗传等因素相关<sup>[3-4]</sup>。目前的临床治疗手段主要包括药物或心理干预治疗,但当抑郁合并脑卒中时,用药需格外谨慎。常用抗抑郁药物包括多巴胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素及选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂等,但这些药物不良反应较多,长期用药可导致5-HT综合征、性功能障碍、撤药综合征、胃肠道症状等并发症,严重影响卒中后抑郁的治疗效果。经颅直流电刺激(tDCS)是一种通过低强度直流电来调节大脑皮层兴奋性而治疗抑郁的非侵入性大脑刺激方法<sup>[5]</sup>。tDCS对抑郁症的改善效果较好,可有效提高轻度认知功能障碍老年人的信息加工速度和工作记忆能力<sup>[6-7]</sup>。中医药对调节情志疾病的临床疗效确切,且不良反应较少,芪参还五胶囊不论是单用还是联合其他西药治疗PSD均可有效改善抑郁症。本研究中探讨了芪参还五胶囊联合tDCS治疗PSD的临床疗效,以及对患者认知功能、5-HT、P物质(SP)水平的影响。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合《美国精神障碍诊断与统计手册第5版》(DSM-5)中关于抑郁的诊断标准<sup>[8]</sup>,且经MRI、CT等影像学检查明确诊断为脑梗死;Hachinski缺血评分(HIS)不低于8分;简易精神状态检查量表(MMSE)评分不低于17分,Barthel指数评分量表(BI)评分不低于20分;脑梗死为首次发作,此前无阳性精神障碍个人史和家族史;抑郁症状出现在脑卒中后,且有明确的时间先后关系;临床资料完整;生命体征稳定。研究方案经我院医学伦理委员会批准(批件号为2019071),患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:合并心、肝、肾等重要器官障碍;存在明显的听力障碍和认知障碍,MMSE评分低于9分;近1个月内有精神类药物或抑郁药物用药史;处于临终或慢性病急性发作期。

病例选择与分组:选取医院2019年10月至2020年10月收治的PSD患者80例,采用随机数字表法分为研究组和对照组,各40例。研究组患者年龄55~80岁,病程1~8个月;对照组患者年龄56~81岁,病程1~7个月。两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。详见表1。

### 1.2 方法

给予两组患者一致的基础治疗,共治疗4周;并联合tDCS,每日1次,每次30 min,连续治疗2周为1个疗程。具体如下:患者取坐位,应用DL-Z II型直流感应电疗机理疗仪(汕头达佳医疗器械有限公司)进行治疗,调节为直流感应电模式,直流电流1 mA,电极选择

表1 两组患者一般资料比较( $n = 40$ )

Tab. 1 Comparison of patients' general data between the two groups ( $n = 40$ )

组别	性别	年龄	病程	吸烟饮酒史(例)	
	(男/女,例)	( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	( $\bar{X} \pm s$ ,月)	吸烟史	饮酒史
对照组	22/18	67.26 ± 9.32	4.63 ± 3.17	28	12
研究组	26/14	68.31 ± 10.28	4.91 ± 4.06	31	9
$\chi^2/t$ 值	0.83	0.48	0.34	1.88	
P值	0.36	0.63	0.73	0.17	

4.5 cm × 6 cm 导电硅胶粘片。将阳极置左侧额叶背外侧,阴极置右侧眼眶上,持续治疗14 d。研究组患者加用芪参还五胶囊(河北省沧州中西医结合医院,冀药制字Z20050798,规格为每粒0.4 g),每日3次,每次2粒,口服,共治疗4周。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

#### 1.3.1 观察指标

焦虑抑郁情绪:采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)及汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评估患者的焦虑、抑郁情绪。HAMA评分:<7分,无焦虑;7~14分,存在焦虑;>14分,焦虑明显。HAMD评分:<7分,无抑郁;7~14分,存在抑郁;>14分,抑郁明显。评分越高,焦虑、抑郁情绪越严重。

认知功能及日常生活能力:采用BI<sup>[9]</sup>及MMSE评估患者的日常生活能力和认知功能。BI评分:100分,日常生活能力正常;>60分,生活基本自理;41~60分,中度功能障碍,需他人帮助;21~40分,重度功能障碍,生活需依赖他人;≤20分,完全残疾,生活无法自理。评分越高,日常生活能力恢复越好。MMSE共7个维度,总分30分,27~30分为正常,<27分为认知功能存在障碍。评分越高,认知功能恢复越好。

血液流变学及5-HT和SP水平:分别于治疗前后采集患者的清晨空腹肘静脉血各5 mL,离心,保留上层血清冻存于-80℃,待测。应用SA-7000型全自动血流变仪检测全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、血小板吸附率、纤维蛋白原及血沉水平。应用电化学法测定5-HT水平,试剂盒购于生工生物工程(上海)有限公司;采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定SP水平,试剂盒购于北京奥维亚生物技术有限公司。所有操作均严格按仪器和试剂盒说明书进行。

#### 1.3.2 疗效判定

以HAMD评分的减分率为标准判定疗效,减分率(%) = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分 × 100%。痊愈:减分率高于75%;显效:减分率50%~75%;有效:减分率25%~<50%;无效:减分率低于25%。总有效 = 痊

愈 + 显效 + 有效。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料用率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表8。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%),  $n = 40$ ]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%),  $n = 40$ ]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	2(5.00)	8(20.00)	21(52.50)	9(22.50)	31(77.50)
研究组	7(17.50)	21(52.50)	11(27.50)	1(2.50)	39(97.50)
$\chi^2$ 值					7.31
$P$ 值					0.00

表3 两组患者HAMD和HAMA评分比较( $\bar{X} \pm s$ ,分, $n = 40$ )

Tab. 3 Comparison of HAMD and HAMA scores between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ , point,  $n = 40$ )

组别	HAMD评分				HAMA评分			
	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
对照组	13.72 ± 2.94	9.53 ± 3.61	5.69	0.00	11.17 ± 3.65	7.92 ± 3.64	3.99	0.00
研究组	14.27 ± 3.81	6.82 ± 5.44	7.09	0.00	10.93 ± 4.21	6.01 ± 4.47	5.07	0.00
$t$ 值	0.72	2.63			0.27	2.10		
$P$ 值	0.47	0.01			0.79	0.04		

## 3 讨论

PSD为常见卒中后遗症,主要临床症状包括空间定向障碍、注意力不集中、记忆力减退、计算力下降等,患者一般无法有效配合常规的康复治疗。流行病学调查显示,我国PSD发病率为20%~40%<sup>[10]</sup>。有研究显示,

表4 两组患者全血低切黏度、全血高切黏度和血浆黏度比较( $\bar{X} \pm s$ , mPa·s,  $n = 40$ )

Tab. 4 Comparison of whole blood low - shear viscosity, whole blood high - shear viscosity and plasma viscosity between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ , mPa·s,  $n = 40$ )

组别	全血低切黏度(mPa·s)				全血高切黏度(mPa·s)				血浆黏度(mPa·s)			
	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
对照组	14.51 ± 4.02	11.73 ± 3.82	3.17	0.00	6.27 ± 0.63	5.89 ± 0.66	2.63	0.01	1.97 ± 0.27	1.53 ± 0.28	7.15	0.00
研究组	13.96 ± 3.88	10.03 ± 3.08	5.02	0.00	6.34 ± 0.72	5.42 ± 0.23	7.70	0.00	2.01 ± 0.35	1.13 ± 0.34	11.41	0.00
$t$ 值	0.62	2.19			0.46	4.25			0.57	5.74		
$P$ 值	0.54	0.03			0.65	0.00			0.57	0.00		

表5 两组患者血沉、纤维蛋白原水平及血小板吸附率比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 40$ )

Tab. 5 Comparison of erythrocyte sedimentation rate, fibrinogen level and platelet adsorption rate between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 40$ )

组别	纤维蛋白原(mg/dL)				血沉(mm/h)				血小板吸附率(%)			
	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
对照组	3.18 ± 0.92	2.58 ± 0.73	3.23	0.00	32.11 ± 6.57	27.08 ± 6.22	3.52	0.00	41.26 ± 7.02	36.67 ± 7.43	2.84	0.01
研究组	3.21 ± 0.97	2.26 ± 0.58	5.32	0.00	31.48 ± 5.94	24.17 ± 5.48	5.72	0.00	40.53 ± 6.34	33.16 ± 6.01	5.34	0.00
$t$ 值	0.14	2.17			0.45	2.22			0.49	2.32		
$P$ 值	0.89	0.03			0.65	0.03			0.63	0.02		

表6 两组患者BI和MMSE评分比较( $\bar{X} \pm s$ ,分, $n = 40$ )

Tab. 6 Comparison of BI and MMSE scores between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ , point,  $n = 40$ )

组别	BI评分				MMSE评分			
	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
对照组	31.28 ± 5.82	67.53 ± 3.54	33.66	0.000	20.43 ± 2.42	22.87 ± 1.86	5.06	0.00
研究组	29.77 ± 6.24	81.15 ± 6.23	36.85	0.000	20.52 ± 2.38	25.89 ± 1.42	12.26	0.00
$t$ 值	1.12	12.02			0.17	8.16		
$P$ 值	0.27	0.00			0.87	0.00		

表7 两组患者血清5-HT和SP水平比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 40$ )

Tab. 7 Comparison of serum 5 - HT and SP levels between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 40$ )

组别	SP(pg/mL)				5-HT(ng/L)			
	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
对照组	67.83 ± 10.11	56.21 ± 8.42	5.59	0.00	192.54 ± 28.12	238.66 ± 25.73	7.65	0.000
研究组	67.26 ± 11.08	46.62 ± 7.49	9.76	0.00	192.13 ± 27.98	273.41 ± 26.54	13.29	0.000
$t$ 值	0.24	5.38			0.07	5.90		
$P$ 值	0.81	0.00			0.95	0.00		

表8 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),  $n = 40$ ]

Tab. 8 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%),  $n = 40$ ]

组别	嗜睡	头晕头痛	静坐不能	恶心呕吐	合计
对照组	3(7.50)	2(5.00)	4(10.00)	2(5.00)	11(27.50)
研究组	1(2.50)	0(0)	1(2.50)	0(0)	2(5.00)
$\chi^2$ 值					6.28
$P$ 值					0.01

PSD患者较卒中患者的身体功能障碍更严重,疾病康复效果差,死亡率高<sup>[11]</sup>,给患者及其家庭乃至全社会均带来了巨大的精神压力和经济负担。

tCDS为非侵入性脑神经调控技术,由阴极片、阳极片和电刺激器构成,通过其阴阳两极产生0.50~2.00 mA的微弱直流电,电流自阳极流动至阴极,在受损脑组织区域形成电流环路,调节钠离子和钙离子通道或N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)活性,使其产生长时程增强(LTP)或长时程抑制(LTD)样改变,进而改变神经元静息膜电位。阳极可增加神经细胞放电频率,使皮质神经元去极化,起到增强神经元兴奋性的作用;阴极则可降低神经细胞放电频率,使皮质神经元超极化,抑制神经元的兴奋性<sup>[12-13]</sup>。tDCS阳极可增加胞内谷氨酰胺含量,改善神经元形状,且不同极的电流刺激可改变脑血流量,进而改善脑细胞的代谢,起到改善PSD患者认知功能的作用。雷晓星等<sup>[14]</sup>比较了tDCS治疗与单用抗抑郁药治疗的疗效,结果显示,采用tDCS治疗的观察组患者的抑郁症状评分低于单用帕罗西汀治疗的对照组患者,且观察组患者的功能评分显著高于对照组,疗效优于对照组。

芪参还五胶囊在补阳还五汤的基础上增加全蝎、冰片、蜈蚣、丹参等中药,广泛应用于周围神经损伤。有研究显示,补阳还五汤对神经髓鞘的修复和再生机制有促进作用,可促进神经功能的恢复。芪参还五胶囊可有效改善微循环,对神经突触功能有保护作用,对损伤神经的修复有促进作用<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,研究组患者的总有效率显著高于对照组,且研究组患者的HAMD, HAMA, BI, MMES评分改善程度均显著优于对照组。表明芪参还五胶囊联合tDCS治疗可有效改善PSD患者的抑郁情绪和临床症状,促进患者的神经功能恢复,有效提高患者的日常生活能力。治疗后,两组患者的全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、血小板吸附率、纤维蛋白原及血沉水平均显著降低,且研究组降幅更大。表明芪参还五胶囊联合tDCS治疗对PSD患者的血液流变学指标改善效果较好。分析原因,方中黄芪为君药,具有补中益气、活血化瘀功效;当归为臣药,具有活血化瘀、调血养血功效。黄芪中含有氨基酸、黄芪皂苷、黄芪多糖等多种有效成分,黄芪多糖可通过调节血管内皮生长因子含量来影响钙离子通道,提高突触素p38的表达水平,加速神经肝细胞向神经特异性烯醇化酶分化,起到增强免疫力、抗疲劳、强心、降压等功效;黄芪甲苷作为黄芪的重要活性成分之一,可抑制神经细胞的凋亡,促进神经修复。当归含有的有机酸类、苯酚类、多炔类等成分具有抗抑郁、保护肝肾功能和心脑血管的功效<sup>[16]</sup>。

5-HT是主要存在于大脑皮层和神经突触内的一类抑制性神经递质,高度参与人体痛觉、睡眠、体温调

控等生理过程,其异常表达可诱使偏头痛和精神疾病的发生。动物实验表明,给予酒精依赖合并抑郁症模型大鼠5-HT治疗后,大鼠的抑郁症状显著改善。本研究结果显示,两组患者治疗后的5-HT水平均显著升高,研究组患者显著高于对照组,表明5-HT表达水平的变化与PSD的发生与发展存在密切联系。SP是一类神经肽类物质,与人体情绪和情感变化存在密切联系,在机体多种免疫和炎性反应中均高度参与,在焦虑、抑郁发展过程中呈现高表达水平。本研究结果显示,研究组患者的SP水平显著低于对照组,表明芪参还五胶囊联合tDCS治疗可显著降低SP的表达水平,避免抑郁的进一步加重。

综上所述,芪参还五胶囊联合tDCS治疗PSD的临床疗效较好,可有效改善患者的认知功能,降低5-HT水平,调节SP水平。但本研究中样本量较小,研究结果存在一定偏倚,后期需开展大样本、多中心临床试验验证。

#### 参考文献

- [1] 冷海霞,丁卫军,张文睿,等. 卒中后抑郁的评估进展[J]. 中国卒中杂志,2020,15(7):795-800.
- [2] ZHOU X, LIU Z, ZHANG W, et al. Resilience is associated with post-stroke depression in Chinese stroke survivors: A longitudinal study[J]. J Affect Disord, 2020, 273:402-409.
- [3] 王红星,张文睿,杨晓桐,等. 深入理解卒中后抑郁的临床状态[J]. 中华医学杂志,2019,99(21):1611-1614.
- [4] YAO XW, LI YL, YU ZJ, et al. The efficacy and safety of agomelatine, sertraline, and escitalopram for senile post-stroke depression: A randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2021, 205:106651.
- [5] 王艳玲,王广法,朱永兴. 经颅直流电刺激对重度抑郁症患者的效果及对其血清指标的影响[J]. 慢性病学杂志,2021,22(3):354-358.
- [6] 武文璐,孙思斯,王化宁,等. 经颅直流电刺激联合盐酸舍曲林对老年抑郁症患者的疗效、认知功能及血清脑源性神经营养因子水平的影响[J]. 临床精神医学杂志,2021,31(1):60-63.
- [7] 刘起山,温金峰,张新普. 经颅直流电刺激结合言语训练对卒中伴Broca失语患者抑郁障碍的影响[J]. 黑龙江医药科学,2020,43(5):21-22.
- [8] 高瑜,陈图农,徐成,等. 美国《精神障碍诊断与统计手册》第5版人格特质的稳定性和变化性研究[J]. 临床精神医学杂志,2021,31(1):42-46.
- [9] 李苗苗,代永静. Barthel指数评分量表在康复护理中的应用进展[J]. 护士进修杂志,2018,33(6):508-510.
- [10] 李楠,张续,顾志强,等. 卒中后抑郁的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志,2021,24(2):172-177.
- [11] 岳祥海,孙新刚,梁蔚骏,等. 卒中后抑郁的流行病学研究进展[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2016,10(12):1790-1794.