

# 脑卒中后抑郁症治疗进展<sup>\*</sup>

夏俊博<sup>1</sup> 李宁宁<sup>2\*\*</sup>

(1. 河南省职工医院 郑州 450002; 2. 河南省医学高等专科学校科研外事处 郑州 451191)

**摘 要** 脑卒中后抑郁(PSD)是指脑卒中后引发的抑郁症,属于继发性抑郁症,表现为情绪抑郁、言语减少、睡眠障碍、食欲不佳、兴趣缺乏、精力不足、主动性差、不配合康复治疗等。PSD 不仅给患者带来生理上和心理上障碍,还会延缓受损神经功能的恢复,影响生活质量,甚至增加致残率、病死率。因此,为 PSD 患者研发安全、有效的治疗药物是十分必要的。本文将对西医西药、中医中药及中西医结合治疗 PSD 的研究进展进行综述。

**关键词** 脑卒中后抑郁症 治疗进展 西医西药 中医中药 中西医结合治疗

doi :10.11842/wst.2015.08.025 中图分类号 :R277.7 文献标识码 :A

脑卒中后抑郁(Post-stroke Depression, PSD)是脑卒中患者常见并发症,发病率高,常伴有认知功能损伤,阻碍脑卒中患者的神经功能康复,影响患者的生活质量和功能康复<sup>[1]</sup>。其临床表现是情绪低落、缺乏主动性、烦躁、全身疲劳等症状,对卒中康复和日常生活能力的提高有着严重的负面影响。PSD 的治疗不仅涉及到神经内科学,同时还与精神病学息息相关,全方位、多视角地加强多学科对本病的研究实属必要。因此,本文将对西医西药、中医中药以及中西医结合治疗 PSD 的研究进展进行综述。

## 1 西医西药

西医认为 PSD 的发病机制主要是由于病灶破坏了去甲肾上腺素神经元和 5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)神经元及其通路,使两种递质水平降低、血清生物标志物水平发生变化,生理、家庭、社会等因素均会导致脑卒中后生理、心理失衡,大多数学者认为 PSD 的发病是内外因综合作用的结果。西医常用选择性 5-HT 再摄取抑制剂、5-HT

和去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)再摄取双重抑制剂、NE 和特异性 5-HT 抑制剂等药物进行治疗。

### 1.1 选择性 5-HT 再摄取抑制剂

选择性 5-HT 再摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs)是目前抗抑郁新药中研发最多的一种药物,包括氟西汀、西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀等。SSRIs 选择性抑制突触前膜吸收突触间隙的 5-HT,增加突触间隙处的 5-HT 浓度,从而促进 5-HT 能神经传导,发挥抗抑郁作用。SSRIs 化学结构中无三环类抗抑郁药的基本侧链,所以抗胆碱能不良反应小,由于其对 NE 和多巴胺的神经元再摄取影响极小,对心血管系统影响也不明显。

赵立波等<sup>[2]</sup>报道,氟西汀能够明显上调 PSD 大鼠脑组织中 5-HT、NE、神经生长因子水平。在臧丽娥等<sup>[3]</sup>的研究中,接受氟西汀治疗的 PSD 大鼠的体质量、糖水消耗量增多,水平、垂直运动水平增强,脑梗死体积减小,神经细胞损伤程度减轻,海马组织肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-1 (Interleukin-1, IL-1)含量降低,IL-6 含量升高,提示氟西汀有可能通过影响致炎性细胞因子和抗炎性细胞因子的表达阻止 PSD

收稿日期 2015-01-05

修回日期 2015-03-24

\* 河南省卫生厅医学科技攻关项目(201304096) 十全大补汤治疗阿尔茨海默病虚证的临床研究,负责人 李宁宁。

\*\* 通讯作者 李宁宁,讲师,主要研究方向 阿尔茨海默病的防治研究。

的发生发展。汪学东等<sup>[4]</sup>评估氟西汀治疗 PSD 相关的随机对照临床研究,氟西汀与对照组抑郁评分的 Meta 分析显示,氟西汀能够减轻 PSD 抑郁症状,表明氟西汀为治疗 PSD 的一种有效药物。

盐酸舍曲林分散片与氟西汀均能有效地治疗脑卒中后血管性抑郁,但舍曲林的安全性、依从性更优,更适合于脑卒中后血管性抑郁的中老年患者<sup>[5]</sup>。舍曲林治疗老年人群 PSD,可改善患者神经功能缺损情况,疗效确切,不良反应少<sup>[6]</sup>。舍曲林联合尼莫地平治疗 PSD 疗效更佳,更能明显地改善患者的认知能力、神经功能及日常生活活动能力<sup>[7]</sup>。

帕罗西汀能明显改善 PSD 症状,促进神经功能恢复,与三环类抗抑郁药丙咪嗪相比,疗效更确切,不良反应发生率更低,药物依从性更好<sup>[8]</sup>。薛忠元等<sup>[9]</sup>发现帕罗西汀能有效改善 PSD 患者抑郁情绪,恢复患者神经功能、认知功能以及日常生活能力。杨娟等<sup>[10]</sup>发现帕罗西汀可以通过干预脑卒中患者血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 含量,改善患者的抑郁症状。

SSRIs 的不良反应虽少于三环类抗抑郁药,但可引起胃肠道反应、性功能障碍、抗利尿激素异常分泌综合征、停药反应等不良反应,还有可能增加自杀意念和行为风险,在临床上使用 SSRIs 时应加以注意<sup>[11]</sup>。

## 1.2 5-HT 和 NE 再摄取双重抑制剂

5-HT 和 NE 再摄取双重抑制剂(Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRIs)在低剂量时抑制 5-HT 的再摄取,在高剂量时抑制 NE 的再摄取,对重症和难治性抑郁一周有效,但几乎不影响肾上腺素能受体和组胺受体<sup>[12]</sup>。与 SSRIs 相比较,SNRIs 起效较快,有效率和痊愈率较高,药物相互作用较少<sup>[13]</sup>。

代沐华等<sup>[14]</sup>观察了不同剂量文拉法辛对 PSD 大鼠学习记忆障碍的影响,结果表明,文拉法辛能明显降低大鼠逃避潜伏期,增加空间探索时间和跨平台次数,其作用机制可能与增加海马 CA3 区脑源性神经营养因子的表达相关。李采涓等<sup>[15]</sup>报道,在头痛头晕、视力模糊、口干、乏力、震颤、便秘、性功能障碍等不良反应方面,文拉法辛的发生率明显低于三环类抗抑郁药阿米替林,但在恶心呕吐、失眠、嗜睡、食欲减退、肝功能异常、心电图异常、心动过速、心悸等不良反应方面,文拉法辛的发生率与阿米替林相当。

## 1.3 NE 和特异性 5-HT 抑制剂(NaSSAs)

米氮平是第一个 NaSSAs 药物,美国精神病学会的 2010 年版的《抑郁症治疗指南》将其列为不同抑郁症治疗阶段和多种特殊人群的首选治疗药物,它的治疗效果源于其独特的药理学特点。米氮平对中枢神经系统的  $\alpha_2$  受体的亲和力比外周高 10 倍,所以外周作用轻微,无明显的心血管系统反应,对多巴胺受体、M 胆碱受体没有阻断作用,几乎无多巴胺和胆碱不良反应<sup>[16]</sup>。

PSD 患者接受米氮平治疗后,总有效率达到 93.33%,3、6 周后的脑源性神经营养因子水平明显优于治疗前,说明米氮平治疗 PSD 疗效可靠<sup>[17]</sup>。阳中明<sup>[18]</sup>对收集到的 9 项文献资料进行 Meta 分析,发现米氮平治疗 PSD 效果显著,在第 2 周末时疗效已明显优于对照药。利用小剂量米氮平可快速缓解抑郁,在抗抑郁治疗的起始阶段,联合帕罗西汀短期使用,既能克服帕罗西汀抗抑郁起效慢的不足,还能迅速改善睡眠障碍,消除一过性焦虑反应,降低消化道不良反应发生率,提高患者用药依从性。陈国军等<sup>[19]</sup>的研究结果显示,小剂量米氮平联合帕罗西汀治疗 PSD 可迅速起效,对伴有明显焦虑症的患者效果良好,且无明显不良反应,是治疗脑卒中后抑郁症的理想方法之一。

## 2 中医中药

中医未明确记载 PSD,依据其临床症状应属于中医的“中风”、“郁症”范畴,脑卒中患者因突然遭遇生理功能障碍和丧失生活自理能力而产生恐惧情绪。脑卒中病程较长、恢复缓慢,使得患者日渐消沉、悲观、烦躁、易怒,影响气血正常运行。气机郁滞引起肝气不疏、肝病及脾、脾运失司、聚湿生痰或食滞不化<sup>[20]</sup>。孙三峰等<sup>[21]</sup>将 PSD 与中医体质进行 Logistic 回归分析发现,气郁、气虚、阳虚体质的脑卒中患者更容易伴发 PSD。在王晓燕等<sup>[22-25]</sup>的研究中,90 例脑卒中患者中有 36 例处于抑郁状态,主要表现为肝郁、心脾虚弱、肾亏气虚、气虚、血瘀积,提示抑郁状态与肝、脾、心、肾关系密切。

### 2.1 中药方剂

中药方剂治疗在临床应用中,常结合与其相关的脏腑病机,分别运用不同类型的中药方剂。若以胸胁胀痛、皖闷暖气等肝气郁结症状为临床主症者,宜采用疏肝解郁法,如活血疏肝解郁汤,PSD 患

者服用后,抑郁症状和神经功能缺损情况得到改善,血清神经元特异性烯醇化酶水平也明显降低;若以舌质暗紫、脉细涩等血瘀症候为主症者,则宜采用活血化瘀法;若以咽干舌燥、五心烦热、舌红少苔等为主症者,则宜采用养阴润燥法,谢静红<sup>[26]</sup>根据 PSD 病机,以疏肝解郁、活血通络、益肾补虚为治法,拟定补肾解郁方,该方中的柴胡疏肝、白芍柔肝敛阴;川芎、当归、蜈蚣活血通络;熟地黄、生地黄、山药、山茱萸肉、桑寄生、川断滋肾精通经络。补中寓散,散中寓补,攻补兼施,肾精得补,肝气得疏,气机顺达,诸郁自解。PSD 患者服用补肾解郁方 3 周和 6 周后,汉密顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分和神经功能缺损改善程度均优于帕罗西汀组,表明该方能够明显改善 PSD 患者抑郁症状,促进神经功能恢复。

于文亚等<sup>[27,28]</sup>认为,治疗 PSD 宜祛瘀化痰开窍,观察了导痰汤合菖蒲郁金汤对 PSD 的影响。PSD 大鼠经该药治疗后,脑内海马区的 5-HT、NE 和多巴胺水平上升,行为学表现和抑郁状态得到明显改善。PSD 患者服用该药后,前额叶、扣带回、右颞叶、右顶叶、枕叶的血流灌注放射性比值较治疗前均升高,神经功能缺损评分明显降低,Barthel 指数记分明显升高。方中的法半夏、陈皮、茯苓燥湿行气、健脾祛痰;枳实、竹茹、胆南星清热化痰、止呕除烦;丹参、乌梢蛇活血化瘀、祛风通络;石菖蒲、郁金、冰片行气化浊、开窍宁神。诸药合用,具有行气化痰、活血化瘀、醒脑开窍之功效。

## 2.2 针灸治疗

目前针灸治疗中风后抑郁主要分为针刺治疗、电针治疗和针药并用。针刺治疗中,以调理髓海、解郁安神为法,常选百会、四神聪、人中、上星、印堂等穴。此外,还有在与头部相连的经脉上针刺的方法。李永清<sup>[29]</sup>采用针灸联合药物治疗 68 例脑卒中后认知障碍,针灸穴位包括百会、神庭、内关、风池、曲池、风市、血海、足三里、三阴交、阳陵泉,临床疗效明显优于单用药物治疗。寇任重等<sup>[30]</sup>对百会穴及其配伍治疗卒中后抑郁的运用规律进行了研究,建议在采用针灸进行 PSD 治疗中,以百会为主配以督脉、肝经、心经腧穴,在局部选穴的基础上进行远端取穴,并根据临床症状差异,选取相对应的穴位进行治疗。武娜等<sup>[31]</sup>在治疗方法多样化、疗效肯定

安全性、减轻西药副作用、治疗未病优效性、辨证取穴优势性等方面分析了针灸治疗中风后抑郁的优势。

## 3 中西医结合

目前,西医对 PSD 的诊断标准为心理评定、症状标准等,而中医诊断与上述标准存在较大差异。中西药有较长的治疗 PSD 历史,可分为传统的抗抑郁药、新型抗抑郁药及天然抗抑郁药物,这些药物虽然能有效治疗 PSD,但未发现其中哪一种对 PSD 具有特效,且存在较多的不良反应,如口干、失眠、恶心、呕吐、眩晕等。

对 PSD 的中医症候分型也存在争议,其主要病机为情志失调、脏腑失调或痰瘀闭窍致郁等,又以肝郁、痰浊、血瘀致病者为多。治法以舒肝解郁、化痰开窍、活血化瘀以及益气养心等为主。但是目前中医对 PSD 患者多是在其发病后给予治疗,缺乏中医“治未病”的理论,因此,探索在脑卒中早期进行相关中医疗法干预、以避免 PSD 发生的研究是十分重要的。

目前,临床上常用西药、中药与针灸相结合治疗 PSD,陈永新等<sup>[32]</sup>采用米氮平联合杏灵分散片治疗 PSD,疗效显著,安全性好,利于患者神经功能康复,提高患者的日常生活能力;李春华等<sup>[33]</sup>在口服盐酸氟西汀分散片基础上,服用自拟中药方剂解郁通络汤,可以降低 HAMD 评分,改善抑郁程度,提高治疗效果,有利于疾病的恢复。

## 4 小结与展望

针对 PSD 的治疗不仅可以提高患者病后的生活质量,而且对于患者脑卒中后神经系统功能的恢复有着至关重要的作用。在这一过程中,除了神经内科的常规治疗外,还要结合药物及物理治疗等综合治疗方案。目前,中医药治疗该病具有一定的优势,不论是辨证论治、基础放药加减治疗,还是中西医结合治疗,均取得了较好的疗效,但是中医辨证分型等尚无统一的标准。因此,在未来对 PSD 治疗中,应在中医传统理论上结合现代医学对该病病因、发病机制的认识,筛选出临床重复性高、疗效好的治疗方法及手段,弘扬中医“治未病”理论,从而提高脑卒中患者的生活质量,减轻患者家属的负担,达到对 PSD 的预防与治疗的双重效果。

## 参考文献

- 1 刘军,李海燕.脑卒中并发抑郁 68 例临床分析.山东医药,2006,46(1): 63
- 2 赵立波,徐露,车珂科,等.氟西汀对卒中后抑郁模型大鼠脑组织中 5-HT、NE 及 NGF 表达的影响.中国药房,2013,24(21): 1939-1941.
- 3 臧丽娥,隋汝波,张磊,等.氟西汀对卒中后抑郁大鼠海马组织细胞因子的干预作用.中风与神经疾病杂志,2010,27(10): 938-941.
- 4 汪学东,孙文艳.盐酸氟西汀治疗卒中后抑郁的系统评价.卒中与神经疾病,2013,20(1): 44-47.
- 5 王金环.盐酸舍曲林分散片与氟西汀治疗卒中后血管性抑郁症的临床对照研究.中国民康医学,2012,24(21): 2612-2613.
- 6 胡亚梅,李书剑.舍曲林治疗老年人群卒中后抑郁的疗效观察.中国实用神经疾病杂志,2012,15(24): 34-35.
- 7 张玉琦,钱富强,顾君,等.舍曲林联合尼莫地平治疗卒中后抑郁的疗效研究.中国全科医学,2010,13(14): 1541-1542.
- 8 刘献玲.帕罗西汀与丙米嗪对改善卒中后抑郁及神经功能恢复的疗效分析.中国实用神经疾病杂志,2012,15(21): 83-84.
- 9 薛忠元,宋洋.帕罗西汀对卒中后抑郁症患者血浆 P 物质、神经肽 Y 和促肾上腺皮质激素释放因子的影响.中国老年学杂志,2012,32(10): 2148-2149.
- 10 杨娟,赵晓晖,朱玉萍,等.帕罗西汀对卒中后早期抑郁的疗效及血清白细胞介素类的影响.中国脑血管病杂志,2011,8(5): 235-238
- 11 罗玲,李庆林,刘景根.选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂安全性研究概述.药物不良反应杂志,2008,10(6): 412-417.
- 12 Nemeroff C B, Thase M E. A double-blind, placebo-controlled comparison of venlafaxine and fluoxetine treatment in depressed outpatients. *J Psychiatr Res*, 2007, 41(3-4): 351-359.
- 13 周东丰.抗抑郁药物的作用机制及 SNRIs 的临床优势.中国新药与临床杂志,2005,24(9): 673-675.
- 14 代沐华,李德强,韩阳.文拉法辛对卒中后抑郁大鼠学习记忆及海马脑源性神经营养因子的影响.浙江大学学报(医学版),2011,40(5): 527-534.
- 15 李采涓,邱家学.国内文拉法辛与阿米替林治疗抑郁症不良反应的 Meta 分析.中国执业药师,2010,7(12): 3-5.
- 16 周再丽,贾平.抗抑郁药物及其临床应用.中国医刊,2004,39(6): 47-51.
- 17 门涛.米氮平治疗脑卒中后抑郁及对血清脑源性神经营养因子的影响.按摩与康复医学,2012,3(33): 10.
- 18 阳中明.米氮平治疗脑卒中后抑郁对照研究的 Meta 分析.临床合理用药,2013,6(4C): 3-4.
- 19 陈国军,张燕柳,于永娜,等.小剂量米氮平联合帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁 86 例疗效观察.中国实用神经疾病杂志,2011,14(13): 69-70.
- 20 孙振晓,于相芬,孙波.米氮平的临床应用及其不良反应.精神医学杂志,2012,25(4): 310-313.
- 21 孙三峰,齐锡友,谢春荣,等.卒中后抑郁与中医体质的相关因素分析.中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(3): 368-369.
- 22 王晓燕.卒中后抑郁状态发病特点及中医证候特征的临床分析.亚太传统医药,2013,9(4): 77-78.
- 23 许江虹,陈晔,李文娟.活血疏肝解郁汤联合盐酸氟西汀治疗脑卒中后抑郁 40 例疗效观察.中医药导报,2013,19(4): 4-6.
- 24 苟海峰.归脾汤消除抗抑郁药物不良反应效果观察.实用中医药杂志,2008,24(11): 702.
- 25 徐兵,刘磊,陈伟,等.归脾汤加减联合西酞普兰治疗脑卒中后抑郁 45 例疗效观察.甘肃中医学院学报,2012,29(2): 19-21.
- 26 谢静红.补肾解郁方治疗中风后抑郁 40 例.中国中医急症,2011,20(5): 800-801.
- 27 于文亚,郭金玲,赵立新,等.导痰汤合菖蒲郁金汤对卒中后抑郁症的实验研究.河北中医,2010,32(5): 745-747.
- 28 于文亚,郭金玲,赵立新,等.导痰汤合菖蒲郁金汤治疗卒中后抑郁症的临床研究.河北中医,2009,31(12): 1820-1821.
- 29 李永清.针灸联合药物治疗脑卒中后认知障碍分析.中国实用神经疾病杂志,2012,15(5): 88-89.
- 30 寇任重,翁晟捷,卢圣锋.百会穴及配伍治疗卒中后抑郁的处方运用规律研究.针灸临床杂志,2014,30(12): 1-4.
- 31 武娜,张汉伟.浅析针灸治疗中风后抑郁的优势.CJCM 中医临床研究,2014,6(14): 43-44.
- 32 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.世界中西医结合杂志,2015,10(1): 100-102.
- 33 李春华,顿秀茹,吴海艳,等.中西医结合治疗脑卒中后抑郁临床研究.中医学报,2014,29(1): 106-107.

## Treatment Progress in Post-stroke Depression

Xia Junbo<sup>1</sup>, Li Ningning<sup>2</sup>

(1. Henan Hospital of Workers, Zhengzhou 450002, China;

2. Department of Scientific Research and Foreign Affairs, Henan Medical College, Zhengzhou 451191, China)

**Abstract:** Post-stroke depression (PSD) referred to the onset of depression after being diagnosed with post-stroke. It was a secondary disease, mainly including depression, little words, sleep disorders, anorexia, absence

of interest, undynamic, passiveness, misfitting rehabilitation and so on. It was not only a psychological and physiological disease, but also delay the function recovery of damaged nerves, influence the patient 's quality of life, and increase the rate of disability and mortality. It was essential to research and develop effective and safe treatment medication. This paper reviewed the current situation and developing prospects of western medicine, Chinese medicinal, treatment of integrated traditional Chinese medicine and western medicine in PSD treatment.

**Keywords:** Post-stroke depression, treatment progress, western medicine, Chinese medicinal, treatment of integrated traditional Chinese medicine and western medicine

(责任编辑 :刘馨雨 张志华 ,责任译审 :王 晶)