

固本解鬱法論治中風後抑鬱症 (poststroke depression)對照研究

劉慶憲^{1,2} 宋永建³

¹浙江省平湖市中醫醫院神經內科

浙江，平湖，中國

²上海第二醫科大學 2002 屆高級醫師班

³上海第二醫科大學附屬瑞金醫院神經內科

浙江，上海，中國

(2001 年 11 月 15 日受理，2002 年 4 月 9 日收校訂稿，2002 年 4 月 11 日接受刊載)

觀察臨床固本解鬱法與中風後抑鬱症 (poststroke depression, PSD) 症狀改善的關係。162 例 PSD 患者服用心脾解鬱湯治療為治療組，150 例採用阿米替林為對照組，療程均為 4 週。治療組對 PSD 按密爾頓抑鬱量表 (HAMD) 評價的總分及其中 4 個因數等抑鬱狀態改善較對照組明顯，不良反應減少 ($P < 0.01$ or $P < 0.05$)。PSD 發生的病理學基礎是腦出血或梗死，心脾解鬱湯較傳統抗抑鬱藥對 PSD 療效明顯，且無明顯不良反應。

關鍵字：固本解鬱，中風後抑鬱症，心脾解鬱湯，阿米替林。

前 言

中風後抑鬱症 (poststroke depression, PSD) 在腦血管意外中的高發生率 (25-79%)¹ 及其對康復的不利影響，近年來學者始認識 PSD 是影響預後的重要因素²。本研究對 774 例中風後發生 PSD 的 312 例患者採用固本解鬱法論治，並與經典的治療藥物阿米替林對比，對它們的療效和不良反應作臨床觀察和評價，現報道分析如下。

材料與方法

一、一般資料

收集 1998 年 5 月~2001 年 8 月間在我們二家醫院神經內科病房或門診治療的中風患者 774 例進行篩選

確診為 PSD 312 例，其中男 170 例，女 142 例；年齡 28~78 歲，平均 (63.45±13.20) 歲；腦出血 112 例，腦梗死 176 例，混合性 24 例；中風後發生抑鬱症的時間：中風後 15~30 天者 215 例 (占 68.91%)，30~60 天者 97 例 (占 31.09%)。

二、臨床證型

PSD 是繼肢體偏癱先煩躁不安、焦慮，隨後轉入抑鬱狀態。症見驚恐膽怯、神志恍惚、悲觀厭世、諱疾忌醫；軀體化症狀以寐差 (包括入睡困難、睡眠不深和早醒) 多見，伴有納呆、噁心、腹脹、便秘 (胃腸道症狀)，或感覺忽冷忽熱、麻木疼痛、遊走性不適等；時有胸悶、心悸、頭暈。言行遲滯、睡眠障礙、絕望厭世多為其主症，舌淡暗，苔薄白，脈弦細。為肝鬱心怯血虛之證。本型共 191 例。

中風後期發生的 PSD 起病較緩慢，面色少華、言行遲鈍、納差乏力、無欲淡漠、少寐健忘或憂思多慮、輕生厭世，甚至自殺行為，多舌質淡暗或胖，苔薄白或膩，脈細弱無力。此為心脾兩虛，氣血兩虧之證。本型共 82 例。

少數無症狀性腦梗死後發生的 PSD 常被漏診或不被重視，臨床以精神症狀為首發的抑鬱三聯征：情緒低落、思維遲鈍和言行減少，有時輕偏癱、感覺障礙語言障礙及病理徵等神經系統陽性體徵，舌淡略有瘀點或色偏暗，脈弦細，多為鬱憂日久，耗氣傷血所致氣血虛瘀。本型共 39 例。

三、顱 CT or/ & MRI 檢查

病損及左半球 159 例 (50.96%)，損及右半球 60 例 (19.23%)，損及雙側半球 72 例 (23.01%)，損及腦幹與小腦 21 例 (6.73%)，其中位於皮質病大多見於額葉或顳葉，多發性梗死見於基底節區及側腦室旁或與皮質共存。

四、診斷與入組標準

中風至入組治療時間為 15-60 (27.25±4.48) 天。PSD 的診斷與入組標準：

(一)符合《中國精神疾病分類方案與診斷標準》(CCMD-II -R) 腦器質性精神障礙抑鬱狀態的診斷標準³。

症狀標準：以心境低落為主要特徵且持續時間至少 2 週，在此期間至少有以下症狀中的四項，(1)對日常活動喪失興趣或無愉快感；(2)精力明顯減退，無原因的持續疲乏感；(3)精神運動性遲滯或活動明顯減少；(4)自我評價過低，或自責，或有內閣感，可達妄想程度；(5)聯想困難，或自覺思考能力顯著下降；(6)反覆出現死亡的念頭，或有自殺行為；(7)失眠，可早醒，或睡眠過多；(8)食欲不振，或體重明顯減輕；(9)性慾明顯減退。

(二)根據漢密爾頓抑鬱量表⁴ (Hamilton Depression Scale, HAMD) 評定，總分≥8 分。

它通過對病人的行為觀察，直接對話及向知情者瞭解情況來進行評定，評定的時間範圍為過去一週，HAMD 的大部分專案採用 0-4 五級評分法，0 分，無；1 分，輕度；2 分，中度；3 分，重度；4 分，極重度。少數專案採用 0-2 三級評分法，0 分，無；1 分，輕-中度；2 分，重度。共有 24 項具體評分標準 (每項分五

級或三級評分)：(1)抑鬱情緒(1分：只在問及時才訴說；2分：談話中自發地表達；3分：不用言語也可從表情、姿勢、聲音或欲哭中流露出這種情緒；4分：病人的自我發言語、表情、動作幾乎完全表現為這種情緒)；(2)有罪惡感(1分：責備自己連累別人；2分：認為自己犯罪或反覆思考以往的過失各錯誤；3分：認為目前的病是對自己罪惡的懲罰，或有罪惡妄想；4分：罪惡妄想伴有指責或威脅性幻覺)；(3)自殺(1分：覺得活著沒有意義；2分：希望自己已經死去，經常想到與死有關的事；3分：消極觀念；4分：嚴重自殺行為)；(4)入睡困難(1分：主訴有入睡困難，上床半小時後仍不能入睡；2分：主訴每晚均有入睡困難)；(5)睡眠不深(1分：睡眠汪，多惡夢；2分：半夜12時以前曾醒來，不含上廁所)；(6)早醒(1分：比平時早醒1小時，但能重新入睡；2分：早醒後無法重新入睡)；(7)工作與興趣(1分：提問時才訴述；2分：自發地直接或間接表達對活動、工作或學習失去興趣；3分：活動時間減少或成效下降；4分：因目前疾病而停止工作，住院患者不參加任何活動或沒有他人幫助便不能完成病室日常事務)；(8)阻滯(言語思維行為遲鈍，指思維和言語緩慢，注意力難以集中，主動性減退。1分：精神檢查中發現輕度阻滯；2分：精神檢查中發現明顯阻滯；3分：精神檢查進行困難；4分：完全不能回答問題—木僵)；(9)激越(1分：檢查時有些心神不寧；2分：明顯心神不定或小動作多；3分：不能靜坐，檢查中曾起立；4分：搓手、咬指甲、扯頭髮、咬嘴唇)；(10)精神性焦慮(1分：問及時訴述；2分：自發地表達；3分：表情和言語流露出明顯憂慮；4分：明顯驚恐)；(11)軀體性焦慮(指焦慮的生理症狀，包括口乾、腹脹、腹瀉、打呃、腹絞痛，心悸，頭痛等。1分：輕度；2分：中度：有肯定的上述症狀；3分：重度，上述症狀嚴重，影響生活或需要處理；4分：嚴重影響生活與活動)；(12)胃腸道症狀(1分：食慾減退，但不需他人鼓勵便自行進食；2分：進食需他人催促，或請求和需要應用瀉藥或助消化藥)；(13)全身症狀(1分：四肢、背部或頸部沉重感，背痛、頭痛、肌肉痛、全身乏力或疲倦；2分：症狀明顯)；(14)性症狀(指性慾減退，月經紊亂等。1分：輕度；2分：重度；3分：不能肯定或該專案對被評者不合適—不計入總分)；(15)疑病(1分：對身體過分關注；2分：反覆考慮健康問題；3分：有疑病妄想；4分：伴幻覺的疑病妄想)；(16)體重減輕(1分：一週內體重減輕0.5 Kg以上；2分：一週內體重減輕1.0 Kg以上)；(17)自知力(0分：知道自己有病，表現為憂鬱；1分：知道自己有病，但歸咎伙食太差、環境問題、工作過忙、病毒感染或需休息；2分：完全否認有病)；(18)日夜變化(如果症狀在早晨或傍晚加重，先指出是哪一種，然後按其變化程度評分。1分：輕度變化；2分：重度變化)；(19)人格解體或現實解體(指非真實感或虛無妄想。1分：問及時才訴述；2分：自然訴述；3分：有虛無妄想；4分：伴幻覺無妄想)；(20)偏執症狀(1分：有猜疑；2分：有牽連觀念；3分：有關係妄想或被害妄想；4分：伴有幻覺的關係妄想或被害妄想)；(21)強迫症狀(指強迫思維或強迫行為。1分：問及時才訴述；2分：自發訴述)；(22)能力減退感(1分：僅於提問時才引出主觀體驗；2分：主動表示有能力減退感；3分：需鼓勵，指導和安慰才能完成病室日常事物或個人衛生；4分：穿衣、梳洗、進食、鋪床或個人衛生均需他人協助)；(23)絕望感(1分：有時懷疑“情況是否會好轉”，但解釋後能接受；2分：持續感到“沒有希望”，但解釋後能接受；3分：對未來感到灰心、悲觀和失望，解釋後不能解除；4分：自動地反覆訴述“我的病不會好了”或諸如此類的情況)；(24)自卑感(1分：僅在詢問時，訴述有自卑感；2分：自動地訴述有自卑感；3分：病人自動訴述“我一無是處”或“低人一等”程度較重。4分：自卑感達妄想

的程度)。

焦慮 / 軀體化：由 10、11、12、15、17 等專案組成；睡眠障礙：由 4、5、6 等專案組成；思維言語行為遲滯：由 1、7、8、14 等專案組成；失去生活信心：由 2、3、22、23、24 等專案組成。

(三)無嚴重的心、肝、腎病變史，無精神疾病及癲癇病史，無藥物過敏史；

(四)入組前血、尿常規及肝、腎功能均無異常。

將患者隨機分成兩組，治療組 162 例，對照組 150 例，兩組年齡、性別、中風類型、臨床分型、發病時間及抑鬱量表評分等，經統計學處理兩者無差異性 ($P > 0.05$)。

五、治療方法

對照組：每天早晨、中午各服 25 mg 阿米替林片。

治療組：以固本解鬱為治則，心脾解鬱湯系歸脾湯合甘麥大棗湯加減化裁而成：甘草、酸棗仁、茯神各 15 g，小麥 40 g，大棗 20 g，當歸 10 g，遠志 6 g，柴胡 9 g，木香 5 g。肝鬱血虛型加芍藥 12 g；心脾兩虛型加黨參 10 g；氣血虛瘀型加灸黃 15 g、桃仁 10 g。每日 1 劑，加水 1000 ml 浸泡 2 小時，文火煎，取汁 300 ml，分上午、傍晚 2 次口服（間隔時間不少於 8 小時）。

兩組均各連續服用 4 週或 4 週以上，一個療程為 4 週。每位患者治療開始停用其他具有抗抑鬱或抗焦慮性質的藥物。治療前後分別檢查血、尿常規和肝腎功能。

六、療效評價

應用 HAMD 量表進行評價，在治療前與治療後的 2 週、4 週末各測定 1 次，評價療效按 HAMD 減分率標準：減分率 $\geq 90\%$ 為痊愈；減分率在 60-89% 為顯效；減分率在 30-59% 為好轉；減分率 $< 30\%$ 為無效。為更客觀有效地分析療效，本組資料還對 HAMD 量表的 7 個因數針對性地選擇反映本病的 4 個因數（焦慮 / 軀體化、睡眠障礙、思維言語行為遲滯、失去生活信心）進行評測與分析。

七、統計分析

根據評定結果資料性質不同，等級資料進行 Ridit for Groups，計數資料採用 χ^2 Test，當有樣本數 < 5 時採用 G Test，計量資料採用 Paired t Test or Student t Test 等統計學處理。

結 果

一、治療效果

(一)治療效果

兩組治療腦卒中後抑鬱症療效見表 1，採用 Ridit for groups 檢驗， $t = 2.39$ ， $0.01 < p < 0.05$ ，表明兩組相比療效有顯著差異性。

(二)評分對比

治療前後 HAMD 總分及 4 因數評分結果見表 2，治療組與對照組治療前無差異性；治療組組內 Paired *t* test，治療 4 週後與治療前均數差值比較、治療 6 週後與治療 4 週後關值比較，均 $p < 0.01$ ，表明百憂解療效明顯；對照組組內同樣 Paired *t* test，也均 $p < 0.01$ ，表明阿米替林療效明顯；治療組與對照組進行組間方差齊性檢驗，然後進行治療 4 週後及 6 週後兩組差值間分別比較，經 Student *t* test, $^{\Delta}p < 0.01$ ， $^*P < 0.01$ ，說明兩組對改善 HMAD 及 4 因數方面有顯著差異性。

(三)不良反應

本資料所有病例均無中斷治療，未發現嚴重毒副反應，一般不良反應統計見表 3，兩組比較經 χ^2 Test/ G test (有樣本 < 5 時)， $P < 0.05$ 。

治療組出現不良反應的患者，給予辯證分析，中藥加減相應調整，症狀在三天內均消失。

所有病例在治療 4 週後複查血、尿常規和肝、腎功能均無異常。

Table 1. Curative Effect for Two groups

Unit: case

	Cases	Heal	Salience effect	Mend	Inefficacy	Rate in heal and salience effect (%)
Treatment group	162	84	43	20	15	78.40
comparison group	150	62	30	41	17	61.33

Table 2. HAMD and 4 Factors were Given Marks Before and after Treatment Between Two Groups (x±s)

	Item	Before treatment	Two weeks after treatment	Margin of two weeks after treatment	Four weeks after treatment	Margin of four weeks after treatment
Treatment group	HAMD	21.52±2.9	10.61±1.7 ^Δ	10.91±1.5 ^Δ	4.94±0.6*	5.67±1.3*
comparison group		22.15±3.1	15.20±2.8	6.95±0.4	8.76±1.2	6.44±1.7
Treatment group	Sleeping barrier	1.40±0.6	0.60±0.2 ^Δ	0.80±0.5 ^Δ	0.23±0.1*	0.37±0.2*
comparison group		1.42±0.6	0.91±0.3	0.51±0.4	0.55±0.2	0.36±0.2
Treatment group	Angst/body change	1.74±0.5	0.83±0.2 ^Δ	0.91±0.5 ^Δ	0.38±0.2*	0.45±0.1*
comparison group		1.69±0.5	1.33±0.3	1.36±0.4	0.74±0.2	0.59±0.3
Treatment group	Spirit, words & deeds delay	2.35±0.7	1.38±0.5 ^Δ	0.97±0.4 ^Δ	0.67±0.3*	0.71±0.4*
comparison group		2.40±0.7	1.82±0.5	0.58±0.3	1.23±0.3	0.59±0.3
Treatment group	Lose life's hope	1.91±0.5	0.90±0.3 ^Δ	1.01±0.3 ^Δ	0.51±0.3*	0.39±0.2*
comparison group		1.22±0.4	1.46±0.3	0.24±0.2	0.95±0.4	0.51±0.3

Table 3. Statistics of badness feedback in two groups

Unit: case

	Cases	Stool Dry	Mouth Bitter and Greasily	Nausea	Abnormity EKG	Quiver	Dazed and Headach
Treatment group	162	9	14	2	7	2	5
comparison group	150	25	30	15	23	19	22
χ^2 / G		9.90	8.29	11.61	10.12	14.36	13.21

討 論

PSD 是中風後常並發的精神障礙症狀，嚴重妨礙病人的康復進程與生活質量，其發病率有文獻報導分別達 25~79% 和 67.7%⁵，但尚未引起臨床醫生足夠重視。

PSD 發生機制尚不明瞭⁵。張通等⁶推測 PSD 的發病機制為中風病 本身及其介導的多元性損害因素波及了腦內含 5-HT 和去甲腎上腺能神經組織的解剖基礎和生化代謝，而致神經遞質 5-HT 和腎上腺能激素大量釋放，後繼再攝取，合成等代謝障礙並耗竭，繼而轉入抑鬱狀態的病理生理學基礎；而范長河等⁷認為，血清 IL-6 (白介素-6) 及 TNF α (腫瘤壞死因數- α) 水平均與 HAMD 總分及焦慮 / 軀體化、睡眠障礙、絕望感因數有明顯正相關係；此外 PSD 還與中風後肢體癱瘓、生活能力下降、寂寞感、害怕增加家庭和社會負擔等心理有關⁵。

對於 PSD 的治療，傳統的三環類和四環類抗抑鬱藥是通過抑制突觸前膜對去甲腎上腺素和 5-HT 的再攝取、提高突觸間隙單胺類神經遞質而產生抗抑鬱作用，但有明顯的口乾、便秘及心臟傳導阻滯等不良反應(見表 3)，臨床使用因此受到限制⁶。而其他的抗抑鬱藥物存在比較嚴重的胃腸道反應，對焦慮與軀體症狀效果則較差。

中醫認為心藏神，主血；脾主思，統血。中風後蝸僻不遂，精神壓抑，情志不暢。鬱思過度，則勞心傷脾。PSD 系肝鬱氣滯、心脾兩虛、脾氣虧虛、心血暗耗致心失所養、神不守舍，而出現神志失常的各種精神症狀。虛為本，鬱為標，法當固本解鬱。自擬心脾解鬱湯，乃歸脾湯合甘麥大棗湯化裁而成。酸棗仁、甘草為主，養肝血，安心神，和中緩急；輔以茯神、小麥養心寧神；柴胡條達肝氣疏解肝鬱；佐當歸不僅增強解鬱之效，且能活血、養肝陰、生心血；大棗補益脾氣，緩肝急，並治脾虛；遠志交通心腎而定志寧心；木香疏肝理氣，醒脾調中，乃三焦氣分之藥，能升降諸氣，以防益氣補血藥滋膩滯氣，有礙脾胃運化之能。故心脾解鬱湯為養心益脾與疏肝開鬱並進之方 (益氣養血與攻鬱伐瘀相融之劑)，有益氣補血、健脾和中、解鬱安神、舒暢氣機之功。且本方能柔肝滋腎制陽，以制肝腎陰虧陽亢之風火，此為標、本、源三者同治，收效滿意 (見表 1，表 2)。

現代藥理學研究表明，柴胡具有抗焦慮及鎮靜安眠作用⁷；遠志、獲神、當歸，有鎮靜、抗驚厥作用，臨床可用於治療失眠、神經衰弱症、精神分裂症⁸。

本組資料顯示採用中醫辯證分析，以心脾解鬱湯治療 PSD 不僅效果明顯優於阿米替林 ($P < 0.05$)，而且不良反應較之顯著減少 ($P < 0.05$)，值得臨床重視並加以應用。

誌 謝

謹向指導本論文完成的導師上海第二醫科大學教授、附屬瑞金醫院神經內科副主任宋永健主任醫師以及提供統計幫助的上海第二醫科大學藥理學教授陳明女士表示衷心感謝！

參考文獻

1. Gordon W A. Hibbord M R. Poststroke depression: on examination of the list. Arch phys MED Rehabil, 78:658-661, 1997. Clark MS. Smith DS.
2. The effects of depression and abnormal illness behaviour on outcome following rehabilitation from stroke. Clin Rehabil, 12:73-78, 1998.
3. 中華醫學會精神科分會，各類精神疾病臨床診斷標準，中華神經精神科雜誌，19：318-320，1986。
4. 張培琰、吉中孚，精神病診斷治療學，中國醫藥出版社，pp.221-224，1998。
5. 賈豔濱、周遷璋，首發中風後抑鬱相關因素的臨床研究，中國神經精神疾病雜誌，24：66-68，1998。
6. 張通、孟家眉，中風後抑鬱的前瞻性研究，中華精神科雜誌，29：73-75，1996。
7. 范長河、謝光榮、陳風華等，抑鬱症患者血清炎症細胞因數與急性期反應蛋白水平及意義，中國神經精神疾病雜誌，26：272-274，2000。
8. 張豐強、李岩、李曉銳等，現代中藥臨床手冊，上海科學普及出版社，p.29，1996。
9. 張豐強、李岩、李曉銳等，現代中藥臨床手冊，上海科學普及出版社，p.221，p.144，p.252，1996。

J Chin Med 13(2): 81-88, 2002

STUDY OF POSTSTROKE DEPRESSION TREATED BY THERAPY OF CONSTITUTION CONSOLIDATING AND DEPRESSION SMOOTHING

Qing-Xian Lin^{1,2} and Yon-Jian Shong³

¹ *Pinhu Hospital of Traditional Chinese Medicine
Pinhu, Zhejiang, China*

² *High-level Doctor Class, Shanghai Second Medical University*

³ *Reijing Hospital, Shanghai Second Medical University,
Shanghai, Zhejiang, China*

(Received 15th November 2001, revised Ms received 9th April 2002, accepted 11th April 2002)

To investigate the relationship between the therapy constitution consolidating and depression smoothing (固本解鬱法) and the improvement of poststroke depression (PSD). 162 patients with PSD in treatment group took tonic to the heart and spleen & smooth depression decoction (心脾解鬱湯), 150 patients with PSD in control group took amitriptyline. The treatment course was 4 weeks. After patients with PSD had been treated for 2,4 weeks, respectively, the total mark and the mark of each of our factors assessed by HAMD in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.01$), The side effects of treatment group were less than those of control group ($P < 0.05$). The base pathogenesis of PSD is related to cerebral infarction or hemorrhage after apoplexy. The therapeutic effect of tonic to the heart and spleen & smooth depression decoction (心脾解鬱湯) on PSD is superior to that of traditional anti-depression drugs, without obvious side effects.

Key Words: Poststroke depression, Consolidate the constitution and smoothing depression method, Tonic to the heart and spleen & smooth depression decoction, Amitriptyline.

Correspondence to: Qing-Xian Liu, Pinhu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang. TEL: (86-573) 5127793, E-mail: liuqingxian@21cn.com