



专家简介:刘路然,主任医师,教授,硕士研究生导师;哈尔滨医科大学附属第四医院松北院区神经内科主任、高压氧科主任;对神经内科常见病、多发病有着丰富的临床经验,对神经科疑难杂症有独到的见解;擅长中西医结合治疗急性脑卒中、脊髓炎、各种头痛、面神经炎、三叉神经痛、失眠、神经源性膀胱、延髓麻痹等神经科常见疾病;科室有康复团队,运用高压氧、冲击波、各种理疗设备配合一对一的系统康复训练,治疗脑卒中后遗症、颈腰椎病、骨关节等各种外伤性和劳损性疾病。Email:liuluran@sina.com

乌灵胶囊联合高压氧治疗卒中后抑郁的临床疗效

陆云婷,刘丹,刘丽娜,张天元,赵文婷,王仁福,刘路然

哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科,哈尔滨 150001

【摘要】 目的 研究乌灵胶囊联合高压氧治疗卒中后抑郁的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 10 月至 2022 年 8 月在哈尔滨医科大学附属第四医院神经科门诊及住院治疗的 79 例卒中后抑郁患者为研究对象。乌灵胶囊组患者给予乌灵胶囊(浙江佐力药业股份有限公司生产)0.99 g,三餐后口服;乌灵胶囊+高压氧组患者给予乌灵胶囊 0.99 g,三餐后口服联合高压氧治疗;对照组不给予高压氧治疗及乌灵胶囊口服。3 组患者均接受常规药物治疗及康复治疗,比较 3 组患者临床疗效。**结果** 乌灵胶囊组和乌灵胶囊+高压氧组患者治疗后汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分、美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分和 Barthel 指数显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);乌灵胶囊+高压氧组患者治疗后 HAMD 评分、NIHSS 评分和 Barthel 指数显著优于乌灵胶囊组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 卒中后抑郁的患者接受乌灵胶囊联合高压氧治疗可以明显改善抑郁状态、神经功能缺损及提高日常生活能力。

【关键词】 卒中;抑郁;高压氧;药用真菌;生活质量

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2023.02.005

The clinical effect of combined use of Wu Ling Capsule and hyperbaric oxygen in the treatment of patients with post-stroke depression

Lu Yunting, Liu Dan, Liu Li'na, Zhang Tianyuan, Zhao Wenting, Wang Renfu, Liu Luran

Department of Neurology, Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Liu Luran, Email: liuluran@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of combined use of Wu Ling Capsule and hyperbaric oxygen in the treatment of patients with post-stroke depression(PSD). **Methods** Seventy-nine patients with PSD were chosen who were treated in the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University from October 2018 to August 2022. The 79 patients were divided into 3 groups, treated with Wu Ling Capsule, treated with hyperbaric oxygen combined with Wu Ling Capsule or treated with conventional therapy. All patients in the three groups received conventional drug treatment and rehabilitation treatment. The HAMD, the NIHSS and the Barthel Index of 3 groups were assessed and compared before treatment and 1 month, 2 months after treatment. **Results** Compared with the control group, the

基金项目:哈尔滨医科大学附属第四医院特别资助项目(HYDSYTB201914)

作者简介:陆云婷,主治医师,Email:714847405@qq.com

通信作者:刘路然,主任医师,硕士研究生导师,Email:liuluran@sina.com

HAMD, the NIHSS and the Barthel Index were improved markedly ($P < 0.05$) in the group treated with Wu Ling Capsule and the group treated with hyperbaric oxygen combined with Wu Ling Capsule. Compared with the Wu Ling Capsule group, the HAMD, the NIHSS and the Barthel Index of the group treated with hyperbaric oxygen combined with Wu Ling Capsule were significantly better than those in the Wuling capsule group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** The treatment with hyperbaric oxygen combined with Wu Ling Capsule is beneficial for the recovery of the depression, neurological deficit and behavioral measures of patients with PSD.

[**Keywords**] Stroke; Depression; Hyperbaric oxygenation; Medicinal fungi; Quality of life

卒中后抑郁(PSD)是卒中后发生的最常见的心理问题^[1-2]。有数据显示,33%的急性期卒中患者和34%的恢复期卒中患者会出现 PSD^[3]。PSD 不仅加重了患者的认知功能障碍,还严重影响了患者的生活质量,阻碍了神经功能的恢复,并且使患者病死率明显增高^[4-5]。PSD 的治疗包括药物治疗及其他治疗,其中乌灵胶囊是中药治疗的代表药物^[6],同时高压氧也被认为治疗抑郁症有效^[7]。然而,乌灵胶囊联合高压氧治疗 PSD 的临床效果未见报道。本研究的目的是评估乌灵胶囊联合高压氧治疗 PSD 患者的临床疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 10 月至 2022 年 8 月在哈尔滨医科大学附属第四医院神经科门诊及住院治疗的 79 例卒中后抑郁患者为研究对象。纳入标准:(1)WHO 脑卒中的诊断标准或全国第六届脑血管病学术会议(2004)^[8]制定的诊断标准,并经头颅 CT 或 MRI 扫描确诊为首发脑卒中患者。(2)PSD 诊断采用《中国精神障碍分类及诊断标准(CCMD-3)》及 2016 版《卒中后抑郁临床实践的中国专家共识》推荐的诊断标准^[6],选取卒中后 1 个月内发病的卒中后抑郁患者。(3)理解力正常,能配合临床治疗及量表评定。(4)患者及家属签署知情同意书。排除标准:(1)汉密尔顿抑郁量表(HAMD)≥24 分的重度抑郁。(2)既往有抑郁症病史或者有家族遗传史。(3)高压氧治疗禁忌证。(4)生命体征不平稳者。

入选患者按照随机数字表法分为 3 组,分别是乌灵胶囊组、乌灵胶囊 + 高压氧组、对照组。乌灵胶囊组患者给予乌灵胶囊(浙江佐力药业股份有限公司生产)0.99 g,三餐后口服;乌灵胶囊 + 高压氧组患者给予乌灵胶囊 0.99 g,三餐后口服联合高压氧治疗;对照组不给予高压氧治疗及乌灵胶囊口服。3 组患者均接受抗血小板治疗(阿司匹林 100 mg, 1 次/d,口服)、他汀类药物抗动脉硬化治疗(阿托伐

他汀钙 40 mg, 1 次/d,口服)以及康复治疗。康复治疗包括早期良肢位摆放,关节被动活动,早期床边坐位训练,逐渐加入运动疗法、手功能训练、低频治疗、推拿等。高压氧治疗于哈尔滨医科大学附属第四医院松北分院高压氧舱进行,采用单层医用空气加压氧舱,压力为 0.2 MPa,每日 1 次,每次 120 min,每周 6 次。

1.2 临床疗效评定 对 3 组患者治疗前及治疗后 1、2 个月分别进行抑郁水平、神经功能缺损、日常生活能力评定,同时在治疗过程中观察不良反应的发生。抑郁水平评定采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)进行评估,需 2 名受过培训的医师联合评定,该试验采用 17 项版本,总分 < 7 分为无抑郁症状,评分越高抑郁水平越严重。神经功能缺损评定方法:依据美国国立卫生研究院颁布的美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS),对患者的神经功能缺损进行评定;评分范围 0 ~ 42 分,评分越高,神经功能缺损水平越严重。日常生活能力评定方法:依据第四届全国脑血管病会议颁布的 Barthel 指数进行评定,分数范围 0 ~ 100 分,评分越高,日常生活能力越强。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内行配对 t 检验,组间行独立样本 t 检验;计数资料以例数及百分比表示,组间比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前一般资料 治疗前,对照组、乌灵胶囊组、乌灵胶囊 + 高压氧组各项指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 HAMD 评分 乌灵胶囊组和乌灵胶囊 + 高压氧组患者治疗后 HAMD 评分均显著优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。乌灵胶囊 + 高压氧组患者治疗后 HAMD 评分均显著优于乌灵胶囊组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 3 组卒中后抑郁患者的一般资料比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别(例)		收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	冠心病 [例(%)]	HAMD 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	NIHSS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	Barthel 指数 ($\bar{x} \pm s$, 分)
			男	女								
对照组	26	63.8±10.6	12	14	142.5±19.0	88.9±12.8	16(61.5)	10(38.5)	9(34.6)	14.2±3.1	8.2±4.0	52.5±26.9
乌灵胶囊组	28	61.7±11.0	13	15	144.8±19.1	86.6±11.4	15(53.6)	11(39.3)	7(25.0)	14.4±3.4	8.2±5.0	52.0±29.1
乌灵胶囊+高压氧组	25	64.2±9.0	12	13	142.7±20.2	88.9±12.9	16(64.0)	9(36.0)	8(32.0)	14.1±3.6	8.6±4.1	44.0±24.3
F或 χ^2 值		0.467	0.020		0.121	0.318	0.663	0.064	0.635	0.033	0.077	0.799
P 值		0.629	0.990		0.886	0.729	0.718	0.968	0.728	0.968	0.926	0.454

注: HAMD 为汉密尔顿抑郁量表; NIHSS 为美国国立卫生研究院脑卒中量表; 1 mmHg = 0.133 kPa。

表 2 3 组卒中后抑郁患者治疗前后
HAMD 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月
对照组	26	14.2±3.1	13.5±3.2	12.7±3.4
乌灵胶囊组	28	14.4±3.4	11.4±2.7 ^a	10.1±3.7 ^a
乌灵胶囊+高压氧组	25	14.1±3.6	9.2±2.5 ^{ab}	7.6±3.3 ^{ab}

注: HAMD 为汉密尔顿抑郁量表; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与乌灵胶囊组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.3 NIHSS 评分 乌灵胶囊组和乌灵胶囊+高压氧组患者治疗后 NIHSS 评分显著优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。乌灵胶囊+高压氧组患者治疗后 NIHSS 评分均显著优于乌灵胶囊组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组卒中后抑郁患者治疗前后
NIHSS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月
对照组	26	8.2±4.0	6.8±3.6	5.3±3.0
乌灵胶囊组	28	8.2±5.0	4.9±2.8 ^a	3.5±2.7 ^a
乌灵胶囊+高压氧组	25	8.6±4.1	3.0±1.6 ^{ab}	1.9±1.5 ^{ab}

注: NIHSS 为美国国立卫生研究院脑卒中量表; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与乌灵胶囊组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.4 Barthel 指数 乌灵胶囊组和乌灵胶囊+高压氧组患者与对照组患者相比, 治疗后 Barthel 指数均显著优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。乌灵胶囊+高压氧组患者与乌灵胶囊组患者相比, 治疗后 Barthel 指数均显著优于乌灵胶囊组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 3 组卒中后抑郁患者治疗前后 Barthel 指数比较

组别	例数	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月
对照组	26	52.5±26.9	58.5±23.5	67.1±22.1
乌灵胶囊组	28	52.0±29.1	70.7±19.9 ^a	78.2±17.1 ^a
乌灵胶囊+高压氧组	25	44.0±24.3	83.0±9.1 ^{ab}	89.6±8.7 ^{ab}

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与乌灵胶囊组比较, ^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

PSD 在临床上主要是药物治疗, 其中乌灵胶囊是中药治疗的代表药物^[6]。乌灵胶囊是从我国珍稀药用真菌乌灵参中分离获得的菌种, 含腺苷、多糖、甾醇类、多种氨基酸、维生素及微量元素, 具有镇静、安神、抗焦虑抑郁作用, 作用机制是通过增加脑摄取谷氨酸和抑制神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)的合成, 提高大脑皮质对 GABA 受体的结合活性, 最终达到增强中枢镇静作用的效果^[9]。除了药物治疗之外, PSD 的治疗还包括心理治疗、音乐疗法、运动疗法、针灸治疗、高压氧治疗等^[10]。既往有报道认为, 高压氧治疗可以改善卒中患者的神经功能缺损、日常生活能力及抑郁状态^[11-12]。高压氧治疗 PSD 可能的机制包括: (1) 高压氧通过增加脑源性神经营养因子神经生长因子、胶质源性神经营养生长因子的表达, 营养脑神经, 促进神经元增殖和恢复来改善脑卒中患者的脑氧供应, 减少大脑皮质及相关神经功能的继发性损害, 同时促进脑卒中患者的脑功能恢复, 不光是在卒中的急性期, 在中期和恢复期仍然有效^[13]。(2) 高压氧可以降低肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素(IL)-1 β 的水平, 而 TNF- α 和 IL-1 β 可能诱发 PSD^[14]。(3) 高压氧减轻了神经炎症并抑制了对 5-羟色胺的摄取作用, 增加

去甲肾上腺素的分泌,有益于阻止抑郁的发生^[15]。(4)高压氧能扩张脑缺血组织的血管,通过降低缺血再灌注损伤后血小板膜糖蛋白和诱导型一氧化氮合酶 mRNA 的表达,阻止海马神经元的凋亡从而影响了 PSD 的发生^[16]。(5)高压氧能够清除自由基,增强红细胞的可变形性,改善微循环,促进脑损伤部位的新生毛细血管形成和神经轴突发芽,有助于修复脑损伤^[17]。

虽然 PSD 越来越受到大家的关注,但是临床上,仍然有相当一部分的 PSD 患者没有被诊断或治疗,这是由于 PSD 患者往往症状不典型或是有交流障碍,并且 PSD 可能发生在卒中的任何阶段,因此临床医师主动、重复地筛查是很有必要的。本次研究中,对所有卒中患者进行 PSD 的筛查,对于筛查阳性的患者进行 HAMD 量表的评定,从而得出 PSD 的诊断。以往的研究中,乌灵胶囊及高压氧的单独治疗都被证实对卒中后抑郁有效^[18],但是联合治疗的临床疗效并没有被研究。本次研究结果证明与单纯接受药物治疗相比,乌灵胶囊联合高压氧治疗可以明显改善 PSD 患者的抑郁水平、神经功能缺损以及日常生活能力,这对 PSD 患者临床治疗有一定的实际指导意义。

参 考 文 献

- [1] SHI Y, YANG D, ZENG Y, et al. Risk factors for post-stroke depression; a meta-analysis [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 218.
- [2] TAYLOR-ROWAN M, MOMOH O, AYERBE L, et al. Prevalence of pre-stroke depression and its association with post-stroke depression; a systematic review and meta-analysis [J]. *Psychol Med*, 2019, 49(4): 685-696.
- [3] HACKETT M L, YAPA C, PARAG V, et al. Frequency of depression after stroke; a systematic review of observational studies [J]. *Stroke*, 2005, 36(6): 1330-1340.
- [4] VILLA R F, FERRARI F, MORETTI A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 184(4): 131-144.

- [5] ROBINSON R G, JORGE R E. Post-stroke depression; a review [J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(3): 221-231.
- [6] 王少石, 周新雨, 朱春燕. 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] 吴艳, 周学梅, 邵锋锋, 等. 舍曲林联合高压氧治疗脑卒中后抑郁的日常生活能力的临床观察 [J/CD]. *中华脑科疾病与康复杂志(电子版)*, 2019, 9(4): 215-217. DOI: 10. 3877. cma. j. issn. 2095_123X. 2019. 04. 006.
- [8] 王薇薇, 王新德. 第六届全国脑血管病学术会议纪要 [J]. *中华神经科杂志*, 2004, 37(4): 346-348.
- [9] 河南省卒中学会卒中后心理与情感障碍分会, 河南省医师协会精神科分会, 河南省心理卫生协会. 脑卒中后抑郁临床诊疗指南 [J]. *临床心身疾病杂志*, 2020, 26(3): 后插 I-VI.
- [10] MEDEIROS G C, ROY D, KONTOS N, et al. Post-stroke depression; a 2020 updated review [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2020, 66(1): 70-80.
- [11] EFRATI S, FISHLEV G, BECHOR Y, et al. Hyperbaric oxygen induces late neuroplasticity in post stroke patients; randomized, prospective trial [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53716. DOI: 10. 1371/ journal. pone. 0053716.
- [12] 艾池波, 熊怡婷. 高频重复经颅磁刺激联合高压氧治疗脑卒中后抑郁效果观察 [J]. *医药前沿*, 2021, 11(7): 38-39.
- [13] 万玉艳, 黎云. 高压氧对进展性脑卒中患者临床作用及机制分析 [J]. *河北医药*, 2017, 39(21): 3248-3252.
- [14] 尤志珺, 李承晏. 高压氧辅助治疗对脑卒中后抑郁患者血清细胞因子及抑郁状态的影响及其临床意义 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2009, 31(10): 667-670.
- [15] LIM S W, SUNG K C, SHIUE Y L, et al. Hyperbaric oxygen effects on depression-like behavior and neuroinflammation in traumatic brain injury rats [J]. *World neurosurg*, 2017, 100: 128-137.
- [16] 朱振杰, 胡玉明, 郭爱松, 等. 高压氧联合氟哌噻吨美利曲辛治疗脑卒中后抑郁的临床观察 [J]. *中国药房*, 2016, 27(35): 4947-4949.
- [17] 邵伟波, 饶江. 高压氧治疗对脑卒中后抑郁状态和神经功能康复的影响 [J]. *中国康复理论与实践*, 2002, 8(12): 755-756.
- [18] 孙微, 王一帆, 李贺, 等. 乌灵胶囊对卒中后抑郁大鼠海马 P13K/Akt/m TOR 通路和神经递质的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(14): 47-51.

(收稿日期: 2023-02-06)