

本文引用: 赵伟东, 赵 娜, 窦荣花, 王爱卿, 张万辉. 加味柴胡疏肝方联合宁静贴片穴位贴敷治疗脑梗死后睡眠障碍-抑郁的效果[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(2): 280-287.

加味柴胡疏肝方联合宁静贴片穴位贴敷治疗 脑梗死后睡眠障碍-抑郁的效果

赵伟东, 赵 娜, 窦荣花, 王爱卿, 张万辉*

河北省沧州中西医结合医院脑病科, 河北 沧州 061000

〔摘要〕目的 探讨加味柴胡疏肝方联合宁静贴片穴位贴敷治疗脑梗死后睡眠障碍与抑郁共病的临床疗效,并分析其对神经递质、炎症因子、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的影响。方法 选取 2021 年 9 月至 2023 年 10 月河北省沧州中西医结合医院收治的 150 例脑梗死后睡眠障碍与抑郁共病患者进行单盲试验设计,按照随机数字表法分为 3 组,每组 50 例。3 组均给予常规对症治疗,在此基础上外敷组予以穴位贴敷,内服组予以加味柴胡疏肝方内服,联合组予以加味柴胡疏肝方联合穴位贴敷,疗程均为 2 周。观察 3 组临床疗效、不良反应及治疗前后睡眠状况、睡眠质量、抑郁焦虑状态。观察 3 组治疗前后中医证候积分、神经递质[脑源性神经营养因子(BDNF)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)]、炎症因子[超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1、IL-6]及 HPA 轴关键因子[皮质醇(CORT)、去甲肾上腺素(NE)]。结果 联合组总有效率高于内服组和外敷组($P<0.05$),内服组总有效率高于外敷组($P<0.05$);联合组治疗 1 周、2 周后 SRSS 评分、PSQI 评分、HAMA 评分、HAMD 评分、中医证候积分均低于内服组及外敷组($P<0.05$),且内服组低于外敷组($P<0.05$);联合组治疗后 BDNF、5-HT、DA 水平高于内服组及外敷组($P<0.05$),且内服组高于外敷组($P<0.05$);联合组治疗后 hs-CRP、TNF- α 、IL-1、IL-6 水平低于内服组及外敷组($P<0.05$),且内服组低于外敷组($P<0.05$);联合组治疗后 CORT 水平低于内服组($P<0.05$),NE 水平高于内服组($P<0.05$);3 组不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 加味柴胡疏肝方联合穴位贴敷治疗脑梗死后睡眠障碍与抑郁共病的疗效确切,可改善抑郁、睡眠状态,促进神经递质恢复,缓解炎症反应,抑制 HPA 轴过度活化,且具有一定安全性。

〔关键词〕 脑梗死;睡眠障碍;抑郁;加味柴胡疏肝方;穴位贴敷;下丘脑-垂体-肾上腺轴;神经递质;炎症因子

〔中图分类号〕R242

〔文献标志码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.02.012

Effects of modified Chaihu Shugan Formula combined with acupoint application of Ningjing Patch on sleep disorders and depression after cerebral infarction

ZHAO Weidong, ZHAO Na, DOU Ronghua, WANG Aiqing, ZHANG Wanhui*

Encephalopathy Department, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Hebei Province,
Cangzhou, Hebei 061000, China

〔Abstract〕 Objective To explore the clinical efficacy of the modified Chaihu Shugan Formula (CHSGF) combined with acupoint application of Ningjing Patch in treating comorbid sleep disorders and depression after cerebral infarction, and to analyze

〔收稿日期〕2024-08-01

〔基金项目〕河北省中医药管理局中医药类科研计划课题(2022599)。

〔通信作者〕* 张万辉,男,硕士, E-mail: zhangwanhui.1984@163.com。

its effects on neurotransmitters, inflammatory factors, and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. **Methods** A single-blind trial design was conducted among 150 patients with comorbid sleep disorders and depression after cerebral infarction admitted to Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Hebei Province from September 2021 to October 2023. They were divided into three groups using the random number table method, with 50 patients in each group. All three groups received conventional symptomatic treatment. On this basis, the external application group was given acupoint application, the oral administration group received the modified CHSGF orally, and the combination group was given both the modified CHSGF and acupoint application. The course of treatment for all groups was two weeks. The clinical efficacy, adverse reactions, and sleep status, sleep quality, and depression and anxiety states before and after treatment were observed in the three groups. The Chinese medicine (CM) pattern scores and levels of neurotransmitters [brain-derived neurotrophic factor (BDNF), 5-hydroxytryptamine (5-HT), dopamine (DA)], inflammatory factors [high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1, IL-6], and key factors of the HPA axis [cortisol (CORT), norepinephrine (NE)] were also observed before and after treatment. **Results** The total effective rate in the combination group was higher than that in the oral administration group and the external application group ($P<0.05$), and the total effective rate in the oral administration group was higher than that in the external application group ($P<0.05$). After one and two weeks of treatment, the SRSS scores, PSQI scores, HAMA scores, HAMD scores, and CM pattern scores in the combination group were all lower than those in the oral administration group and the external application group ($P<0.05$), and the scores in the oral administration group were lower than those in the external application group ($P<0.05$). After treatment, the levels of BDNF, 5-HT, and DA in the combination group were higher than those in the oral administration group and the external application group ($P<0.05$), and those levels in the oral administration group were higher than those in the external application group ($P<0.05$); the levels of hs-CRP, TNF- α , IL-1, and IL-6 in the combination group were lower than those in the oral administration group and the external application group ($P<0.05$), and those levels in the oral administration group were lower than those in the external application group ($P<0.05$); the CORT level in the combination group was lower than that in the oral administration group ($P<0.05$), while the NE level was higher than that in the oral administration group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in adverse reactions among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** The modified CHSGF combined with acupoint application of Ningjing Patch has demonstrated definite efficacy in treating comorbid sleep disorders and depression after cerebral infarction. It can reduce depression and improve sleep status, promote the recovery of neurotransmitters, alleviate inflammatory reactions, inhibit excessive activation of the HPA axis, with a certain level of safety.

[**Keywords**] cerebral infarction; sleep disorders; depression; modified Chaihu Shugan Formula; acupoint application; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; neurotransmitter; inflammatory factor

脑梗死后睡眠障碍发生率为 18.75%~77.25%，可引起抑郁等负性情绪，而脑梗死后抑郁发病率约为 50%，临床表现为情绪低落、寡言少语、思维迟缓等，可影响神经功能恢复，引起神经生物学异常，加重睡眠障碍^[1-2]。临床常采用镇静催眠药物等治疗，但长期使用可出现药物依赖性、认知功能损伤等。中医学认为，睡眠障碍与抑郁共病常见证型为肝郁阴虚证，肝失疏泄、脏腑气血失和、情志不舒，而致气机郁结^[3-4]。中医学常采用针灸、穴位贴敷、中药汤剂等治疗睡眠障碍、抑郁，其中穴位贴敷可激发经络之气，改善神经功能、失眠、抑郁等情况^[5]。抑郁与肝脏密切相关，柴胡疏肝散具有疏肝解郁、理气、调和阴阳功效^[6]。既往研究表明，加味柴胡疏肝散颗粒联合穴位贴敷治疗失眠患者，可提高治疗效果，但其对

脑梗死后睡眠障碍与抑郁共病患者的治疗效果尚未可知^[7]。此外，神经递质、炎症因子、下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴与睡眠障碍、抑郁的发生发展密切相关^[8-9]。本研究在疏肝解郁安神理论指导下，结合穴位贴敷、中药汤剂用于治疗睡眠障碍与抑郁共病，以神经递质、炎症因子、HPA 轴为切入点，探究加味柴胡疏肝方联合穴位贴敷治疗脑梗死后睡眠障碍与抑郁共病的治疗效果及其应用价值，为临床治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 9 月至 2023 年 10 月河北省沧州市中西医结合医院收治的 150 例脑梗死后睡眠障碍与

抑郁共病患者进行单盲试验设计,按照随机数字表法分为 3 组,外敷组、内服组、联合组,各 50 例。3 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。本研究经河北省沧州中西医结合医院伦理委员会审核批准[院科伦审:[2021]伦审第(0048)号]。

1.2 诊断标准

(1)符合脑梗死诊断标准^[10]。(2)睡眠障碍符合西医诊断标准^[11],同时符合中医“不寐”诊断标准且主要证型为肝郁阴虚证^[12]。主症:多愁善虑兼见善太息、心悸健忘、头晕眼花、面色少华;次症:神疲乏力、少气懒言、胸胁胀满;舌淡红、苔薄白。(3)抑郁符合西医诊断标准^[13],同时符合肝郁阴虚证诊断标准^[14]。主症:情绪抑郁、心情烦躁、心神不宁、运动迟缓;次症:胁肋胀痛、面色晦暗。符合主症 ≥ 3 项+次症 ≥ 1 项即可确诊。

1.3 纳入标准

(1)符合上述中、西医诊断标准者。(2)入组前 1 个月未接受失眠、抑郁等相关治疗者。(3)脑梗死发作前无睡眠障碍史、抑郁史者。(4)既往无脑出血病史者。(5)生命体征平稳,自愿参与且签署知情同意书者。

1.4 排除标准

(1)精神分裂症后出现抑郁者。(2)合并其他睡眠相关疾病者。(3)自杀倾向者。(4)合并脑器质性精神障碍者。(5)意识障碍者。(6)伴有内分泌系统、呼吸系统、肿瘤等原发性疾病者。(7)过敏体质者。

1.5 治疗方法

外敷组予以穴位贴敷治疗,采用宁静贴片(山东星之诚生物科技有限公司,鲁济械备 20140015 号,批号:20200603)分别贴于内关穴、神门穴,间隔 24 h

更换贴片,连续治疗 2 周。内服组予以加味柴胡疏肝方治疗,组方:陈皮 12 g,北柴胡 12 g,丹参 12 g,川芎 9 g,香附 9 g,枳实 9 g,芍药 9 g,甘草 6 g。加减:若心脾两虚,加黄柏、生地黄、党参、白术各 9 g;若瘀扰心神,加川牛膝、远志各 6 g。本院中药房将上述成分药物研磨成颗粒状密封,1 袋/次,2 次/d,连续治疗 2 周。联合组予以加味柴胡疏肝方联合穴位贴敷,治疗方法同上。

1.6 观察指标

1.6.1 临床疗效 治疗结束后,对比 3 组临床疗效。痊愈:汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale for depression,HAMD)评分减分率 $\geq 75\%$,睡眠率 $>75\%$,夜间睡眠时间 ≥ 6 h;显效: $50\% \leq$ HAMD 减分率 $<75\%$, $50\% \leq$ 睡眠率 $\leq 75\%$,夜间睡眠时间增加 ≥ 3 h;有效: $25\% \leq$ HAMD 减分率 $<50\%$, $25\% \leq$ 睡眠率 $<50\%$,夜间睡眠时间增加 <3 h;无效:未达到上述标准^[15-16]。睡眠率=实际入睡时间/上床至起床总时间 $\times 100\%$ 。HAMD 评分减分率=(治疗前分值-治疗后分值)/治疗前分值 $\times 100\%$ 。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

1.6.2 中医证候积分 比较两组治疗前、治疗 2 周后中医证候积分^[10],主症(多愁善虑兼见善太息、心悸健忘、头晕眼花、面色少华)按无、轻、中、重分别记为 0、2、4、6 分,次症(神疲乏力、少气懒言、胸胁胀满)按无、轻、中、重分别记为 0、1、2、3 分,总分共 33 分,分值越高表明症状越严重。

1.6.3 睡眠障碍与抑郁状态 采用量表评分比较 3 组治疗 1 周、2 周后睡眠状况。睡眠状况自评量表(self rating sleep scale,SRSS)评分^[17],包括 10 个项目,每项评分为 5 分制,共 50 分,分值与失眠严重程度呈正相关;采用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh

表 1 患者一般资料比较($n=50$)

Table 1 Comparison of the patients' general information ($n=50$)

组别	性别/例(%)		年龄/ ($\bar{x} \pm s$, 岁)	脑梗死病 程/($\bar{x} \pm s$, 个月)	体质量指 数/($\bar{x} \pm s$, (kg/m ²))	美国国立卫生 研究院卒中量 表评分/($\bar{x} \pm s$, 分)	脑梗死部位/例(%)				卒中家族史/例(%)	
	男	女					额叶	丘脑	脑干	小脑	有	无
内服组	26(52.00)	24(48.00)	40.06 $\pm$ 4.06	8.35 $\pm$ 2.10	23.05 $\pm$ 1.96	8.10 $\pm$ 1.57	19(38.00)	16(32.00)	15(30.00)	17(34.00)	14(28.00)	36(72.00)
外敷组	21(42.00)	29(58.00)	40.18 $\pm$ 3.01	8.01 $\pm$ 2.08	22.92 $\pm$ 2.19	8.16 $\pm$ 1.93	20(40.00)	17(34.00)	12(24.00)	21(42.00)	15(30.00)	35(70.00)
联合组	28(56.00)	22(44.00)	39.65 $\pm$ 4.24	8.63 $\pm$ 2.16	23.16 $\pm$ 1.85	8.03 $\pm$ 2.16	18(36.00)	19(38.00)	14(28.00)	16(32.00)	13(26.00)	37(74.00)
F/χ^2 值	1.491		0.266	1.079	0.180	0.058	0.170	0.412	0.470	1.215	0.198	
P 值	0.475		0.767	0.343	0.836	0.943	0.919	0.814	0.791	0.545	0.906	

sleep quality index, PSQI)评估睡眠质量^[18],包括 7 个项目,每项评分为 0~3 分,共 21 分,分值与睡眠质量呈负相关;汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale,HAMA)评分^[19],包括 14 个项目,每项 0~4 分,分值与抑郁焦虑情绪呈正相关;HAMD 评分^[20],包括 24 个项目,每项 0~4 分,分值与抑郁症状严重程度呈正相关。

1.6.4 神经递质 采集 3 组治疗 1 周、2 周后空腹外周静脉血 12 mL,4 ℃条件下,以 3 000 r/min 离心(离心半径 8 cm)10 min 后取血清冻存。采用双抗体夹心 ELISA 法检测血清脑源性神经营养因子(brain-derived neuro-trophic factor,BDNF)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)、多巴胺(dopamine,DA)水平。

1.6.5 炎症因子、HPA 轴关键因子 采用 ELISA 法检测 3 组治疗 1 周、2 周后血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、白细胞介素(interleukin,IL)-1、IL-6 水平。采用放射免疫分析法检测血清超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)水平。采用化学发光法检测血清皮质醇(cortisol,CORT)、去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)水平。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件分析研究数据,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,多组间计量资料比较采用单因素方差分析,两两间比较采用 *LSD-t* 检验,重复测量数据采用方差分析;计数资料以“例(%)”表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床疗效比较

联合组总有效率高于内服组和外敷组($P<0.05$),内服组总有效率高于外敷组($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 3 组疗效比较[$n=50$,例(%)]
Table 2 Comparison of efficacy among the three groups [$n=50$, case (%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
内服组	2(4.00)	13(26.00)	23(46.00)	12(24.00)	38(76.00)
外敷组	0(0.00)	9(18.00)	19(38.00)	22(44.00)	28(56.00) [#]
联合组	6(12.00)	15(30.00)	26(52.00)	3(6.00)	47(94.00) ^{#Δ}
χ^2 值					19.445
<i>P</i> 值					<0.001

注:与内服组比较,[#] $P<0.05$;与外敷组比较, ^{Δ} $P<0.05$ 。

2.2 3 组 SRSS 评分、PSQI 评分、HAMA 评分、HAMD 评分比较

治疗前,3 组 SRSS 评分、PSQI 评分、HAMA 评分、HAMD 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前相比,3 组治疗 1 周、2 周后 SRSS 评分、PSQI 评分、HAMA 评分、HAMD 评分均降低($P<0.05$),且联合组低于内服组、外敷组($P<0.05$),内服组低于外敷组($P<0.05$)。详见表 3。

2.3 3 组中医证候积分比较

治疗前,3 组各项中医证候积分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,3 组治疗 1 周、2 周后多愁善虑兼见善太息、心悸健忘、头晕眼

表 3 3 组 SRSS 评分、PSQI 评分、HAMA 评分、HAMD 评分比较($n=50$, $\bar{x}\pm s$,分)
Table 3 Comparison of SRSS, PSQI, HAMA, and HAMD scores among the three groups ($n=50$, $\bar{x}\pm s$, points)

组别	SRSS 评分			PSQI 评分		
	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后
内服组	29.52 $\pm$ 6.39	24.37 $\pm$ 4.29 [*]	19.68 $\pm$ 3.07 [*]	12.86 $\pm$ 3.26	8.33 $\pm$ 1.59 [*]	6.95 $\pm$ 1.28 [*]
外敷组	30.55 $\pm$ 5.70	27.59 $\pm$ 4.18 ^{*#}	24.35 $\pm$ 3.64 ^{*#}	12.94 $\pm$ 3.15	10.04 $\pm$ 2.36 ^{*#}	9.78 $\pm$ 2.40 ^{*#}
联合组	31.65 $\pm$ 5.91	19.44 $\pm$ 3.35 ^{*#Δ}	15.00 $\pm$ 2.28 ^{*#Δ}	13.01 $\pm$ 2.97	5.74 $\pm$ 1.30 ^{*#Δ}	3.37 $\pm$ 0.93 ^{*#Δ}

组别	HAMA 评分			HAMD 评分		
	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后
内服组	25.79 $\pm$ 3.99	21.03 $\pm$ 2.57 [*]	19.52 $\pm$ 2.84 [*]	22.86 $\pm$ 4.74	19.60 $\pm$ 4.28 [*]	16.72 $\pm$ 3.58 [*]
外敷组	26.14 $\pm$ 3.75	24.06 $\pm$ 3.06 ^{*#}	23.78 $\pm$ 2.95 ^{*#}	22.95 $\pm$ 4.88	21.02 $\pm$ 3.67 ^{*#}	20.59 $\pm$ 3.16 ^{*#}
联合组	26.28 $\pm$ 4.08	18.46 $\pm$ 3.11 ^{*#Δ}	10.03 $\pm$ 1.52 ^{*#Δ}	23.77 $\pm$ 5.09	15.62 $\pm$ 3.53 ^{*#Δ}	8.33 $\pm$ 1.40 ^{*#Δ}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与内服组比较,[#] $P<0.05$;与外敷组比较, ^{Δ} $P<0.05$ 。

花、面色少华、神疲乏力、少气懒言、胸胁胀满评分均降低($P<0.05$),且联合组低于内服组、外敷组($P<0.05$),内服组低于外敷组($P<0.05$)。详见表 4。

2.4 3 组神经递质比较

治疗前,3 组 BDNF、5-HT、DA 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,联合组、内服组治疗 1 周、2 周后 BDNF、5-HT、DA 均升高($P<0.05$);外敷组治疗 1 周、2 周后 BDNF、5-HT、DA 差异无统计学意义($P>0.05$);联合组治疗 1 周、2 周后 BDNF、5-HT、DA 高于内服组、外敷组($P<0.05$),且内服组高于外敷组($P<0.05$)。详见表 5。

2.5 3 组炎症因子比较

治疗前,3 组 hs-CRP、TNF- α 、IL-1、IL-6 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,联合组、内服组治疗 1 周、2 周后 hs-CRP、TNF- α 、IL-1、IL-6 均降低($P<0.05$);外敷组治疗 1 周、2 周后 hs-

CRP、TNF- α 、IL-1、IL-6 差异无统计学意义($P>0.05$);联合组治疗 1 周、2 周后 hs-CRP、TNF- α 、IL-1、IL-6 低于内服组、外敷组($P<0.05$),且内服组低于外敷组($P<0.05$)。详见表 6。

2.6 3 组 HPA 轴关键因子比较

治疗前,3 组 CORT、NE 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,联合组、内服组治疗 1 周、2 周后 CORT 降低($P<0.05$),NE 升高($P<0.05$);外敷组治疗 1 周、2 周后 CORT、NE 与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$);联合组治疗 1 周、2 周后 CORT 低于内服组、外敷组($P<0.05$),NE 高于内服组、外敷组($P<0.05$),且内服组 CORT 低于外敷组($P<0.05$),NE 高于外敷组($P<0.05$)。详见表 7。

2.7 3 组不良反应比较

3 组不良反应总发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表 8。

表 4 3 组中医证候积分比较($n=50, \bar{x} \pm s$, 分)

Table 4 Comparison of CM pattern scores among the three groups ($\bar{x} \pm s$, scores)

组别	多愁善虑兼见善太息			心悸健忘		
	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后
内服组	29.52±6.39	24.37±4.29*	19.68±3.07*	12.86±3.26	8.33±1.59*	6.95±1.28*
外敷组	30.55±5.70	27.59±4.18*#	24.35±3.64*#	12.94±3.15	10.04±2.36*#	9.78±2.40*#
联合组	31.65±5.91	19.44±3.35*#△	15.00±2.28*#△	13.01±2.97	5.74±1.30*#△	3.37±0.93*#△

组别	头晕眼花			面色少华		
	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后
内服组	2.06±0.23	0.92±0.20*	0.66±0.21*	2.00±0.28	0.99±0.21*	0.59±0.14*
外敷组	2.19±0.19	1.51±0.42*#	1.00±0.24*#	1.97±0.30	1.23±0.24*#	0.89±0.18*#
联合组	2.14±0.26	0.44±0.11*#△	0.27±0.08*#△	1.94±0.34	0.61±0.19*#△	0.22±0.06*#△

组别	神疲乏力			少气懒言			胸胁胀满		
	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后
内服组	2.10±0.27	0.79±0.16*	0.52±0.13*	2.09±0.24	1.24±0.30*	0.61±0.18*	1.92±0.31	0.58±0.16*	0.36±0.11*
外敷组	2.16±0.20	1.15±0.24*#	0.89±0.20*#	2.11±0.25	1.65±0.29*#	0.92±0.33*#	1.90±0.35	0.87±0.22*#	0.59±0.15*#
联合组	2.15±0.25	0.57±0.14*#△	0.30±0.10*#△	2.07±0.29	0.89±0.22*#△	0.34±0.11*#△	1.89±0.36	0.41±0.10*#△	0.28±0.07*#△

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与内服组比较,* $P<0.05$;与外敷组比较, $\Delta P<0.05$ 。

表 5 3 组神经递质比较($n=50, \bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of neurotransmitters among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	BDNF/(ng/mL)			5-HT/(ng/L)			DA/(ng/L)		
	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后
内服组	41.58±11.33	44.60±7.89*	49.05±9.63*	91.32±15.75	102.19±21.03*	111.63±19.68*	155.39±29.75	171.26±30.48*	182.10±31.55*
外敷组	42.14±10.94	41.73±11.40#	43.29±13.19#	91.82±20.26	92.30±25.45#	94.08±26.19#	156.40±36.55	160.42±41.77#	158.93±38.26#
联合组	40.01±12.25	48.39±12.71*# Δ	54.30±11.75*# Δ	90.40±16.49	107.55±18.39*# Δ	129.30±22.75*# Δ	154.29±34.82	179.50±38.65*# Δ	193.36±40.49*# Δ

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与内服组比较,* $P<0.05$;与外敷组比较, $\Delta P<0.05$ 。

表 6 3 组炎症因子比较($n=50, \bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of inflammatory factors among the three groups ($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP/(mg/L)			TNF- α /(ng/L)		
	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后
内服组	15.83 $\pm$ 4.77	13.06 $\pm$ 3.16*	7.88 $\pm$ 2.29*	67.75 $\pm$ 16.38	56.28 $\pm$ 9.34*	43.60 $\pm$ 10.52*
外敷组	16.10 $\pm$ 5.08	15.93 $\pm$ 4.97 [#]	15.77 $\pm$ 4.55 [#]	68.03 $\pm$ 20.12	66.32 $\pm$ 17.59 [#]	64.91 $\pm$ 18.36 [#]
联合组	15.66 $\pm$ 4.29	10.22 $\pm$ 2.65* [#] Δ	4.04 $\pm$ 1.12* [#] Δ	66.93 $\pm$ 18.41	51.00 $\pm$ 14.75* [#] Δ	37.51 $\pm$ 11.03* [#] Δ

组别	IL-1/(ng/L)			IL-6/(ng/L)		
	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后
内服组	39.42 $\pm$ 11.78	26.52 $\pm$ 7.54*	20.63 $\pm$ 5.10*	320.48 $\pm$ 36.20	287.50 $\pm$ 29.77*	180.22 $\pm$ 17.53*
外敷组	40.03 $\pm$ 11.58	38.94 $\pm$ 10.40 [#]	39.10 $\pm$ 9.62 [#]	322.81 $\pm$ 39.52	318.74 $\pm$ 35.81 [#]	315.82 $\pm$ 23.49 [#]
联合组	38.65 $\pm$ 12.40	22.90 $\pm$ 6.53* [#] Δ	15.82 $\pm$ 4.67* [#] Δ	319.55 $\pm$ 44.57	260.99 $\pm$ 32.53* [#] Δ	159.48 $\pm$ 20.38* [#] Δ

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与内服组比较,[#] $P<0.05$;与外敷组比较, $\Delta P<0.05$ 。

表 7 3 组 HPA 轴关键因子比较($n=50, \bar{x} \pm s$)

Table 7 Comparison of key factors of the HPA axis among the three groups ($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	CORT/(μ g/dL)			NE/(ng/L)		
	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后
内服组	17.75 $\pm$ 4.88	15.18 $\pm$ 4.25*	8.03 $\pm$ 3.66*	15.38 $\pm$ 4.70	20.25 $\pm$ 6.36*	29.44 $\pm$ 7.86*
外敷组	18.04 $\pm$ 5.81	17.66 $\pm$ 4.85 [#]	16.27 $\pm$ 5.04 [#]	16.28 $\pm$ 5.68	17.00 $\pm$ 5.19 [#]	17.52 $\pm$ 5.33 [#]
联合组	17.28 $\pm$ 5.49	13.20 $\pm$ 3.69* [#] Δ	5.66 $\pm$ 1.23* [#] Δ	15.10 $\pm$ 4.29	24.48 $\pm$ 8.10* [#] Δ	35.29 $\pm$ 11.04* [#] Δ

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与内服组比较,[#] $P<0.05$;与外敷组比较, $\Delta P<0.05$ 。

表 8 3 组不良反应比较[$n=50$,例(%)]

Table 8 Comparison of adverse reactions among the three groups [$n=50$, case (%)]

组别	恶心	贴敷部位皮肤发红	便秘	总发生率
内服组	0(0.00)	0(0.00)	1(2.00)	1(2.00)
外敷组	0(0.00)	2(4.00)	1(2.00)	3(6.00)
联合组	1(2.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.00)
χ^2 值				1.655
P 值				0.437

3 讨论

脑梗死后睡眠障碍与脑内信息传递异常、睡眠-觉醒系统损伤、神经递质释放紊乱等有关,而睡眠障碍发生后常伴有焦虑、抑郁等情绪^[21-22]。睡眠障碍病机在于脏腑功能虚损、阴阳失和,而致肝失疏泄,无法调畅情志;肝气上逆郁结、日久化火,而致心神不宁,从而发为睡眠障碍;情志不遂、肝郁抑脾,而肝失条达;阴虚气结、思虑太过,而致气血运行不畅;肝主疏泄、气机郁滞,从而发为抑郁。基于上述病机分析综合可知,治疗应以养血安神、疏肝解郁、清热宁心、行气活血、滋阴、健脾为原则^[23-24]。

穴位贴敷可调节下丘脑神经递质水平、内分泌系统功能,改善中风后失眠症状。贴敷神门穴,可扶正祛邪、宁心安神、平衡阴阳;内关穴归属于手厥阴心包经,具有理气宽胸、养心安神、醒神开窍之效,主治痰热上扰、心神逆乱之中风癫狂不寐等症^[25]。加味柴胡疏肝方中陈皮具有理气疏肝、活血行气之效;北柴胡可疏肝解郁、升举阳气;丹参、川芎具有活血祛瘀、清心除烦、镇静安神之效;香附具有疏肝解郁、理气宽中之效;枳实可破气消积、化痰散痞;芍药可散瘀通络、柔肝止痛;甘草具有益气补中之效;牡丹皮、党参可健脾益肺、补中益气。诸药合用,共奏疏肝健脾、调节脏腑、平肝结郁、养血活血、宁心安神之功^[26]。本研究结果发现,联合治疗效果明显升高,并可降低中医证候积分,这可能是由于穴位贴敷可疏通经络、改善机体微循环,而加味柴胡疏肝方中诸药合用可温中行气、祛风清热、疏肝解郁。SRSS、PSQI 评分与睡眠质量有关,HAMA、HAMD 评分与抑郁症状相关^[27]。本研究结果显示,联合治疗后 SRSS、PSQI、HAMA、HAMD 评分明显降低。陈颖等^[28]研究表明,联合穴位贴敷治疗失眠患者可提高睡眠质量,

支持本研究结论。范穗强等^[29]研究表明,联合加味柴胡桂枝汤治疗脑卒中后抑郁患者,可改善抑郁状态。由此推测联合治疗可促进睡眠质量改善,消除抑郁情绪。失眠、抑郁与中枢神经递质紊乱有关,其中 5-HT 可调节情绪,影响睡眠-觉醒周期;DA 可维持大脑皮质兴奋性;BDNF 具有营养神经元作用,其水平与失眠严重程度呈负相关,并可调节内分泌水平,参与睡眠障碍发生过程^[30-31]。本研究结果显示,联合治疗可提高血清 BDNF、5-HT、DA 水平,这可能是联合治疗提高睡眠质量、改善抑郁情绪的机制之一。原因可能为加味柴胡疏肝方可促使海马神经元细胞存活,增加神经保护性因子释放量,改善大脑血液循环,减轻神经元损伤,发挥催眠镇静、抗焦虑抑郁等作用^[32]。

脑梗死后炎症因子聚集于受损脑组织,破坏血脑屏障,且与睡眠障碍、焦虑抑郁情绪密切相关,其中 hs-CRP、TNF- α 、IL-1、IL-6 可调节中枢神经系统,影响神经递质分泌,损害脑神经元,干扰睡眠-觉醒中枢系统,诱发睡眠障碍^[33-34]。既往研究表明,丹参、川芎具有抗炎作用^[35]。本研究结果显示,联合治疗后炎症因子 hs-CRP、TNF- α 、IL-1、IL-6 水平明显降低,提示联合治疗可缓解炎症损伤。分析原因可能为香附、枳实可改善单胺类递质代谢,保护受损神经元;丹参、川芎可改善血流动力学,增加脑血管流量,改善脑组织缺氧缺血状态,加快炎症物质排出,减少炎症介质生成。HPA 轴活化与抑郁、睡眠障碍密切相关,肾上腺皮质受到刺激后可释放 CORT,引起交感神经系统生理反应,而 CORT、NE 水平异常可促使海马神经元变性,导致抑郁发生^[36]。睡眠障碍与应激中枢系统的 HPA 轴功能亢进有关,长期应激状态下 HPA 轴过度反应,可减弱负反馈调节能力,影响神经递质合成及释放,进而诱发睡眠障碍^[37-38]。本研究结果显示,联合治疗后 CORT 水平明显降低,NE 水平明显升高,提示联合治疗可抑制 HPA 轴过度活化,这也可能是联合治疗提高神经递质水平的潜在机制之一。同时,本研究发现,联合治疗并未增加不良反应总发生率。

综上所述,加味柴胡疏肝方联合穴位贴敷治疗脑梗死后睡眠障碍与抑郁共病,可提高临床疗效,改善睡眠质量、抑郁状态,调节神经递质水平,抑制炎症反应、HPA 轴活化,且安全可靠。但本研究观察时

间较短且样本量较小,仍需扩大样本量,纳入多种观察指标并延长观察周期,进一步证实本研究结论。同时本研究未涉及神经功能预后相关内容,该治疗方案对神经功能预后的影响仍有待进一步观察。

参考文献

- [1] 燕炼钢,周 婷,贾泽坤,等. 针刺阳明经配合补阳还五汤加减治疗气虚血瘀型脑梗死的效果分析[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(22): 105-109.
- [2] WANG X Y, CHEN J, LIU Y E, et al. The effect of acceptance and commitment therapy on psychological nursing of acute cerebral infarction with insomnia, anxiety, and depression[J]. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2022, 2022: 8538656.
- [3] 杨璐瑜,张选国. 针刺联合百乐眠胶囊治疗肝郁阴虚型失眠疗效观察[J]. 陕西中医, 2017, 38(2): 256-258.
- [4] 郭明冬,黄 悦,吴宇飞,等. 老年抑郁症阴虚肝郁证与“神经-内分泌-免疫”的关系研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(14): 2013-2016.
- [5] 王拓然,韩 颖,杜茂波,等. 穴位贴敷疗法治疗失眠障碍的应用现状与分析[J]. 中医杂志, 2021, 62(17): 1546-1552.
- [6] 金佳佳,陈建华,季晓亮,等. 揠针联合柴胡舒肝散治疗肝郁气滞型乳腺增生症 40 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2020, 52(11): 73-76.
- [7] 袁萍萍,王爱卿,赵伟东,等. 加味柴胡舒肝散颗粒联合穴位敷贴治疗失眠的效果及对 TLR/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国药业, 2024, 33(14): 95-99.
- [8] 冯建杰,吕 威,郑明明,等. 醒脑开窍针法联合耳迷走神经刺激治疗失眠的临床疗效及对睡眠结构、下丘脑-垂体-肾上腺轴相关激素的影响[J]. 河北中医, 2024, 46(9): 1506-1511.
- [9] 石代乐,高继英,杨李鹏,等. 养血解郁醒脑汤联合曲舍林治疗脑出血睡眠障碍及对神经递质、炎症因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(4): 216-219.
- [10] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [11] 唐宏宇. ICD-10(V)在中国精神病学教学和培训中的使用情况[J]. 中国心理卫生杂志, 2009, 23(6): 401-403.
- [12] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准: ZY/T001.1-001.9-94[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 175.
- [13] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 534-540.
- [14] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南 中医病证部分[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 144-147.

- [15] 陈 赛, 李莎莎, 熊 翔, 等. 阿戈美拉汀联合舍曲林治疗抑郁症伴失眠的疗效及对睡眠质量评分、多导睡眠监测参数和血清神经递质的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(24): 4720–4724.
- [16] 胡光玲, 乔昕悦, 张林虹, 等. 心房颤动患者睡眠质量与生活质量的相关性分析[J]. 中华全科医学, 2021, 19(1): 24–26, 41.
- [17] WANG X, CHEN H G, LIU L, et al. Anxiety and sleep problems of college students during the outbreak of COVID-19[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2020, 11: 588693.
- [18] BUYSSE D J, REYNOLDS C F, MONK T H, et al. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research[J]. *Psychiatry Research*, 1989, 28(2): 193–213.
- [19] LIAO H, LIAO S, GAO Y J, et al. Correlation between sleep time, sleep quality, and emotional and cognitive function in the elderly[J]. *BioMed Research International*, 2022, 2022: 9709536.
- [20] CHOJNACKI C, POPIAWSKI T, KONRAD P, et al. Antimicrobial treatment improves tryptophan metabolism and mood of patients with small intestinal bacterial overgrowth[J]. *Nutrition & Metabolism*, 2022, 19(1): 66.
- [21] 洪 果, 吕亚星, 王 韧, 等. 血浆中性粒细胞与淋巴细胞比值预测急性缺血性脑卒中机械取栓患者半年预后的价值[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(2): 20–24.
- [22] WANG A R, MI L F, ZHANG Z L, et al. Saikosaponin A improved depression-like behavior and inhibited hippocampal neuronal apoptosis after cerebral ischemia through p-CREB/BDNF pathway[J]. *Behavioural Brain Research*, 2021, 403: 113138.
- [23] 陈华思, 查镜雨, 蔡禹廷. 查镜雨主任柴胡枣仁安神汤治疗老年不寐经验[J]. 光明中医, 2024, 39(22): 4602–4605.
- [24] 吕丽佳, 王嘉麟, 邢 佳, 等. 基于因子分析的卒中后抑郁证候要素分布研究[J]. 环球中医药, 2021, 14(10): 1771–1776.
- [25] 王 悦, 张加英, 王晓菊. 穴位贴敷对脑梗死恢复期患者神经功能及神经营养因子、神经生长因子、血管活性肠肽表达水平的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(11): 2200–2205.
- [26] 周 肸, 钱海华, 张 丹, 等. 加用柴胡疏肝散治疗便秘患者心理障碍疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(5): 99–102.
- [27] MENG J, DU J Y, DIAO X L, et al. Effects of an evidence-based nursing intervention on prevention of anxiety and depression in the postpartum period[J]. *Stress and Health*, 2022, 38(3): 435–442.
- [28] 陈 颖, 马 欣, 毛水先, 等. 穴位贴敷治疗中风恢复期合并失眠患者随机对照试验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(1): 85–87.
- [29] 范穗强, 孟春想, 张凯娜, 等. 加味柴胡桂枝汤联合草酸艾司西酞普兰对脑卒中后抑郁的疗效及对血清视黄醇结合蛋白4和P物质表达的影响[J]. 中国医药, 2022, 17(1): 121–125.
- [30] RAHMANI M, RAHMANI F, REZAEI N. The brain-derived neurotrophic factor: Missing link between sleep deprivation, insomnia, and depression[J]. *Neurochemical Research*, 2020, 45(2): 221–231.
- [31] BORROTO-ESCUELA D O, AMBROGINI P, CHRUSCICKA B, et al. The role of central serotonin neurons and 5-HT heteroreceptor complexes in the pathophysiology of depression: A historical perspective and future prospects[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(4): 1927.
- [32] 梁子威, 苏嘉宝, 何炎坤, 等. 通督调神针法联合丹参川芎嗪注射液对脑卒中后抑郁患者血清神经营养指标和单胺类神经递质的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(18): 3480–3484.
- [33] WU X P, DAI B, YAN F F, et al. Serum cortisol, nesfatin-1, and IL-1 β : Potential diagnostic biomarkers in elderly patients with treatment-resistant depression[J]. *Clinical Interventions in Aging*, 2022, 17: 567–576.
- [34] WINDERS S, LYON D E, STECHMILLER J K, et al. Biomarkers of sleep disturbance in adults with chronic illness: A scoping review[J]. *Chronic Illness*, 2023, 19(1): 3–25.
- [35] 董 琦, 富奇志. 丹参川芎嗪注射液对急性脑梗死患者血清TNF- α 、hs-CRP、IL-6水平的影响[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(8): 1238–1240.
- [36] ZHAO J J, SHI W, LU Y J, et al. Alterations of monoamine neurotransmitters, HPA-axis hormones, and inflammation cytokines in reserpine-induced hyperalgesia and depression comorbidity rat model[J]. *BMC Psychiatry*, 2022, 22(1): 419.
- [37] DONG Y J, JIANG N H, ZHAN L H, et al. Soporific effect of modified Suanzaoren Decoction on mice models of insomnia by regulating Orexin-A and HPA axis homeostasis[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 143: 112141.
- [38] SI Y P, WANG L L, LAN J X, et al. *Lilium davidii* extract alleviates p-chlorophenylalanine-induced insomnia in rats through modification of the hypothalamic-related neurotransmitters, melatonin and homeostasis of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2020, 58(1): 915–924.

(本文编辑 周 旦)