

柴胡疏肝散芳香疗法联合重复经颅磁刺激治疗卒中后抑郁52例

何沛霖¹,陈俊名²,何 蕾¹,陶 俊¹,冯雯琪^{1*}

(1.宜宾市中医医院,四川 宜宾 644000;2.南京中医药大学附属苏州市中医医院,江苏 苏州 215009)

摘要: 目的 观察柴胡疏肝散芳香疗法联合重复经颅磁刺激(rTMS)治疗卒中后抑郁(PSD)的疗效。方法 选取2025年2—9月在宜宾市中医医院康复科住院治疗的PSD患者110例,采用随机数字抽签法分为对照组和观察组各55例。研究过程中对照组脱落2例,观察组脱落3例,最终纳入对照组53例和观察组52例。2组均进行常规治疗;对照组采用常规治疗结合rTMS治疗;观察组在对照组基础上联合柴胡疏肝散芳香疗法治疗,均连续治疗6周。比较2组治疗前和治疗3、6周汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、日常生活活动力量表(ADL)评分,检测2组治疗前后血清神经递质指标[5-羟色胺(5-HT)、P物质(SP)、脑源性神经营养因子(BDNF)],记录2组治疗后不良反应发生情况。结果 与治疗前比较,2组治疗3、6周HAMD-24、NIHSS评分均降低($P<0.05$),且观察组治疗后上述指标改善均优于对照组($P<0.05$);2组治疗3、6周ADL评分均升高($P<0.05$),且观察组治疗后该指标改善优于对照组($P<0.05$);2组治疗后血清5-HT、BDNF水平均升高($P<0.05$),且观察组治疗后上述指标改善均优于对照组($P<0.05$);2组治疗后SP水平均降低($P<0.05$),且观察组治疗后该指标改善优于对照组($P<0.05$)。2组治疗后均无明显不良反应。结论 柴胡疏肝散芳香疗法联合rTMS治疗PSD可显著改善抑郁症状,减轻PSD对神经功能恢复的抑制作用,提高患者日常生活能力,调节血清5-HT、SP和BDNF等神经递质水平,临床效果良好,无明显不良反应,具有应用价值。

关键词: 卒中后抑郁;神经递质;芳香疗法;柴胡疏肝散;重复经颅磁刺激

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)作为脑卒中后常见的神经精神并发症^[1],其发生率呈逐年上升趋势,不仅加重患者精神痛苦,还会延缓神经功能康复进程,降低日常生活活动能力,甚至导致卒中复发率与病死率升高^[2]。因此,探索安全高效的PSD综合诊疗方案已成为康复医学、神经内科及精神心理科亟待解决的关键科学问题。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为非侵入性神经调控技术,虽能通过刺激特定脑区调节神经递质水平以改善抑郁症状,但仍存在部分患者症状缓解不彻底、复发率较高的局限性^[3-5]。中医学认为卒中后气血逆乱,扰动脑窍,脏腑失和,多致肝木失于条达,神机失用,发为郁证。柴胡疏肝散为疏肝解郁、行气活血的经典方剂,将其运用于芳香疗法,则可借香气之清轻上扬,经鼻窍直达脑府,开窍醒神,调畅气机,兼具依从性佳、安全性高的优势^[6-10]。鉴于此,本研究采用柴胡疏肝散芳香疗法联合rTMS治疗PSD患者,旨在评估中西医结合疗法的协同增效作用,并进一步阐明其内在作用机制。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准 参照《卒中后抑郁临床实践的中国专家共识》^[11]的PSD诊断标准。

收稿日期:2025-10-17;接受日期:2026-01-14
基金项目:四川省科技计划项目(2025JDKP0143);宜宾市科技计划项目(2023ZY021,2024SF005)
通信作者:冯雯琪,E-mail:moonly1981@163.com
DOI:10.13260/j.cnki.jfjtc.2026.02017

1.2 中医辨证标准 参照《脑卒中中西医结合防治指南(2023版)》《中医病证诊断疗效标准》和《中医内科学》^[12-14]制定卒中后抑郁的肝郁证诊断标准。①主症:半身不遂,口舌歪斜,言语謇涩或不语,抑郁善忧,情绪不宁或易怒善哭。②次症:偏身麻木,胸胁胀满,或脘痞,暖气频作,善太息;或急躁易怒,胸闷胁胀,头痛目赤,口苦,便结尿黄;或胸闷,多梦易醒,悲忧善哭。舌苔薄白或薄黄,脉弦细或数。

1.3 纳入标准 ①年龄18~80岁;②经确诊为脑卒中后,于病程2周至6个月内继发抑郁症,且抑郁症与脑卒中发病具备明确的时序因果关联;③汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)评分在8~35分之间,符合轻中度抑郁标准;④患者及直系亲属能够遵医嘱配合完成全程治疗;⑤对本研究方案充分知情,并自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①正在接受抗抑郁治疗、心理治疗或其他相关精神科治疗者;②合并严重的心、肝、肾等重要脏器原发性疾病,或患有恶性肿瘤、血液系统疾病者;③存在严重认知功能障碍且简易精神状态检查表(MMSE)评分 <20 分,或患有失语症,导致无法理解研究指令,无法配合完成量表评估者;④对本研究拟使用的药物成分或治疗手段明确过敏者;⑤处于妊娠期或哺乳期的女性患者。

1.5 脱落标准 ①治疗期间出现严重不良事件或无法耐受的副作用,经医生判定需终止试验者;②依从性差,影响疗效判定者;③因受试者个人原

因中途退出者。

1.6 一般资料 选取 2025 年 2—9 月于宜宾市中医医院康复科住院治疗的 PSD 患者 110 例,采用随机数字抽签法分为对照组和观察组各 55 例。研究过程中对照组脱落 2 例,观察组脱落 3 例,最终对照组 53 例,观察组 52 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已通过宜宾市中医医院伦理委员会审批[审批号:KY2025 年审(039)号]。

表 1 2 组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	性别		年龄/岁	病程/月
		男	女		
对照组	53	35	18	61.45±6.75	3.45±0.74
观察组	52	34	18	60.97±6.71	3.51±0.81

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 常规治疗 严格遵循《卒中后抑郁临床实践的中国专家共识》^[11]相关规范实施常规医疗干预。

2.1.2 对照组 在常规治疗基础上联合 rTMS 治疗。采用经颅磁刺激仪(南京伟思医疗科技股份有限公司,型号:Magneuro100)刺激左侧背外侧前额叶皮质脑区。治疗参数:刺激频率 10 Hz,强度为运动阈值的 80%,每个序列刺激 20 s,间隔 10 s,每次治疗共刺激 30 个序列,总治疗时间约 15 min。1 次/d,5 次/周,连续治疗 6 周。

2.1.3 观察组 在对照组基础上加用柴胡疏肝散芳香疗法。柴胡疏肝散芳香精油配方及制备:采用水蒸气蒸馏法提取复方中药挥发油,各药味挥发油配比为柴胡:陈皮:川芎:香附:枳壳:白芍:甘草=4:4:3:3:3:3:1。挥发油分装于棕色避光瓶中,置于 4℃条件下储存备用。中药由宜宾市中医医院药剂科制备并进行质量控制,终产品规格为含生药挥发油 0.5 g/mL。干预方式:采用芳香吸入疗法,取本品 2 ml 置于香薰机(惠州市音贝科技有限公司,型号:D12512)中,加入适量纯净水稀释,将设备置于距患者鼻部 30~50 cm 处,开启仪器使精油雾化挥发,嘱患者保持自然呼吸吸入。30 min/次,2 次/d,分别于 9:00 和 15:00 进行,需严格控制与 rTMS 治疗间隔 ≥ 1 h,连续治疗 6 周。

2.2 观察指标

2.2.1 抑郁程度 2 组分别于治疗前、治疗 3 周和治疗 6 周采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)^[15]评估患者抑郁程度。量表包含焦虑/躯体化、体重、认知障碍、日夜变化、迟缓、睡眠障碍、绝望感 7 个核心因子共 24 个条目,各条目依据其症状表现分别采用 0~2 分或 0~4 分等级评分法,总计 76 分。分级标准:<8 分为正常或无抑郁,8~20 分为轻度抑

郁,21~35 分为中度抑郁,>35 分为重度抑郁。分数越高表示抑郁程度越严重。

2.2.2 神经功能 2 组分别于治疗前、治疗 3 周和治疗 6 周采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[16]评估患者神经功能恢复情况。量表包含意识、视力、肢体运动等 11 个核心维度,总计 42 分。分级标准:0~1 分为正常,2~4 分为轻度受损,5~15 分为中度受损,16~20 分为中重度受损,>20 分为重度受损。分数越高表示神经功能受损越严重。

2.2.3 独立生活能力 2 组分别于治疗前、治疗 3 周和治疗 6 周采用日常生活活动力量表(ADL)中的 Barthel 指数(BI)^[17]进行评价。BI 包含进食、穿衣、行走等 10 项基础日常活动,采用百分分级计分制,总计 100 分。100 分为完全自理, ≥ 60 分为生活基本自理,41~59 分为中度功能障碍,21~40 分为重度功能障碍, ≤ 20 分为完全依赖。分数越高表示独立生活能力越强。

2.2.4 血清神经递质水平 2 组分别于治疗前后清晨空腹留取静脉血,血液样本静置后离心,离心半径 8 cm,转速 3 000 r/min,离心时间 5 min,分离吸取上清液置于-80℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,所用试剂盒购自科鹿(武汉)生物科技有限责任公司,具体为:人血清 5-羟色胺(5-HT) ELISA 试剂盒(货号:ELK7830)、人 P 物质(SP) ELISA 试剂盒(货号:ELK1039)、人脑源性神经营养因子(BDNF) ELISA 试剂盒(货号:ELK10262),严格按照试剂盒说明书步骤操作,测定血清 5-HT、SP 及 BDNF 水平。

2.2.5 不良反应 建立不良事件记录表,监测并记录治疗期间出现的头晕、头痛、恶心、呕吐、皮肤过敏及血常规、肝肾功能异常情况等不良反应。

2.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计量资料符合正态分布以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验;多时间点测量数据采用重复测量方差分析,若球形检验不满足则采用 Greenhouse-Geisser 法校正,当差异具有统计学意义,进一步采用 Bonferroni 法进行事后两两比较。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 2 组治疗前和治疗 3、6 周 HAMD-24、NIHSS 及 ADL 评分比较 见表 2。

3.2 2 组治疗前后血清神经递质水平比较 见表 3。

3.3 不良反应 治疗期间观察组记录 1 例头晕伴头痛,对照组共记录 2 例头晕伴头痛及 1 例恶心。所有症状程度均属轻微且休息后自行缓解,未予药物干预。治疗前后血常规、肝肾功能等安全性指标均无临床异常改变,全程未造成严重不良事件。

表 2 2 组治疗前和治疗 3、6 周 HAMD-24、NIHSS 及 ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

分

组别	例数	时间	HAMD-24 评分	NIHSS 评分	ADL 评分
对照组	53	治疗前	19.35 ± 6.44	18.65 ± 4.23	56.75 ± 7.64
		治疗 3 周	16.97 ± 5.47 ¹⁾	13.13 ± 2.90 ¹⁾	62.16 ± 8.96 ¹⁾
		治疗 6 周	14.44 ± 4.34 ¹⁾	9.78 ± 2.18 ¹⁾	73.49 ± 10.41 ¹⁾
观察组	52	治疗前	19.45 ± 6.47	18.79 ± 4.41	56.41 ± 7.81
		治疗 3 周	14.59 ± 5.11 ¹⁾²⁾	10.49 ± 2.04 ¹⁾²⁾	70.98 ± 9.71 ¹⁾²⁾
		治疗 6 周	11.83 ± 3.76 ¹⁾²⁾	6.36 ± 1.53 ¹⁾²⁾	84.19 ± 11.46 ¹⁾²⁾

注:与治疗前比较,1) $P < 0.05$;与对照组同一时间点比较,2) $P < 0.05$ 。

表 3 2 组治疗前后血清神经递质水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	5-HT/(ng/mL)	SP/(pg/mL)	BDNF/(mg/L)
对照组	53	治疗前	76.87 ± 10.23	81.73 ± 7.17	9.35 ± 2.47
		治疗后	115.64 ± 13.61 ¹⁾	61.45 ± 6.73 ¹⁾	14.34 ± 3.73 ¹⁾
观察组	52	治疗前	76.46 ± 10.34	81.49 ± 7.23	9.38 ± 2.23
		治疗后	135.94 ± 15.97 ¹⁾²⁾	48.67 ± 6.27 ¹⁾²⁾	20.54 ± 4.36 ¹⁾²⁾

注:与治疗前比较,1) $P < 0.05$;与对照组比较,2) $P < 0.05$ 。

4 讨论

本研究将中医“疏肝解郁”理论与 rTMS 现代神经调控技术相结合,体现中西医结合的治疗理念。本研究结果显示,观察组在 HAMD-24、NIHSS 和 ADL 评分改善幅度均优于对照组,表明 rTMS 联合柴胡疏肝散芳香疗法可进一步改善 PSD 患者抑郁情绪,促进神经功能恢复,提高生活质量,且 2 组均无明显不良反应。究其机制,一方面是由于高频 rTMS 可通过电磁感应作用增强左侧背外侧前额叶皮质脑区神经元膜电位兴奋性,纠正情绪调节环路功能失衡,抑制杏仁核、海马、前扣带回等抑郁相关脑区的过度激活,提升对负性情绪的调控能力^[3-5];另一方面,芳香物质经嗅觉通路直接作用于边缘系统,尤其是杏仁核、海马等情绪调节中枢,进而影响下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)功能,调节应激反应和情绪状态^[8-10]。

柴胡疏肝散芳香精油其核心成分具备多靶点抗抑郁药理基础。其中,柴胡所含柴胡皂苷可上调前额叶与海马区 5-HT、去甲肾上腺素等单胺类神经递质水平;陈皮所含的川陈皮素、柚皮素能抑制核因子(NF)- κ B 炎症通路及小胶质细胞活化,减轻神经炎症;川芎嗪能激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,促进自噬,下调白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等炎症因子表达;甘草酸则通过调节 Akt、IL-6、TNF 等靶点发挥神经保护作用^[7,18-22]。这些成分共同作用于单胺递质、神经营养、神经炎症及 HPA 轴等多重靶点,与 rTMS 在调节神经可塑性与情绪环路功能上产生协同,从而共同缓解卒中后抑郁。

5-HT 是中枢神经系统中重要的抑制性神经递质,其水平不足与抑郁的发生密切相关^[18,23]。BDNF

是促进神经细胞存活、分化和突触可塑性的关键因子,PSD 患者常伴有 BDNF 水平下降,影响神经修复与功能重组^[16,24]。SP 则作为神经肽,参与疼痛传导和神经炎症反应,其过度表达与抑郁状态和神经功能损害相关^[17,25]。本研究结果显示,观察组血清 5-HT、BDNF 升高水平及 SP 下降水平均优于对照组,表明 rTMS 联合柴胡疏肝散芳香疗法可有效调节血清 5-HT、BDNF 及 SP 水平,加速神经功能修复与重组,减轻神经炎症反应,进而缓解患者 PSD 状态。从作用机制来看,该联合疗法的协同增效效应可通过多途径实现:其一,上调 5-HT 合成酶活性或抑制其再摄取转运体功能,增强 5-HT 神经传递,直接发挥抗抑郁作用;其二,激活 BDNF-TrkB 信号通路,促进海马体、前额叶皮质等情绪调控关键脑区的神经再生与突触重塑,改善认知功能及情绪调节网络调控能力;其三,抑制 SP 释放或阻断其受体介导的信号传导,减少神经炎症因子释放,同步缓解抑郁症状与神经功能缺损,实现“情绪改善-神经修复-功能恢复”的良性循环。

综上,柴胡疏肝散芳香疗法联合 rTMS 治疗可调节 PSD 患者神经递质,改善患者抑郁情绪,促进其神经功能恢复,提高其生活质量,临床疗效和安全性好。未来研究将结合功能磁共振、脑电图等神经影像与电生理技术,深入探讨该疗法对脑网络功能的影响,进一步为中西医结合治疗 PSD 提供参考。

参考文献

- [1] 杨来福,和青松,王文彪,等. 头体针配合心理干预治疗中风后抑郁症临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2014, 33(8): 706-709.
- [2] CHEN R, GUO Y J, KUANG Y S, et al. Effects of home-based exercise interventions on post-stroke depression: a systematic review and network meta-analysis [J]. Int J Nurs Stud, 2024, 152: 104698.

- [3] DALHUISEN I, VAN OOSTROM I, SPIJKER J, et al. rTMS as a next step in antidepressant nonresponders: a randomized comparison with current antidepressant treatment approaches [J]. *Am J Psychiatry*, 2024, 181(9): 806-814.
- [4] BLYTH S H, CRUZ BOSCH C, RAFFOUL J J, et al. Safety of rTMS for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Schizophr Bull*, 2025, 51(2): 392-400.
- [5] TANG S J, HOLLE J, DADARIO N B, et al. Personalized, parcel-guided rTMS for the treatment of major depressive disorder: safety and proof of concept [J]. *Brain Behav*, 2023, 13(11): e3268.
- [6] 于子乔. 小柴胡汤合桂枝茯苓丸治疗老年卒中后抑郁(气滞血瘀证)的临床观察[D]. 长春: 长春中医药大学, 2020: 4-5.
- [7] 胡文静, 王建涛, 马惠, 等. 柴胡疏肝散治疗失眠的研究进展[J]. *中草药*, 2025, 56(15): 5690-5698.
- [8] 李秀霞, 黄晓铭, 温清秀. 正念减压行为联合中药香佩疗法治疗卒中后睡眠障碍临床研究[J]. *新中医*, 2025, 57(6): 132-136.
- [9] 王琳珂. 基于“芳香开郁”学说探讨广和堂中医香疗防治郁证性脾胃病[D]. 南京: 南京中医药大学, 2025: 3-5.
- [10] 张楠, 王晶晶, 王凡, 等. 基于芳香疗法的医务人员焦虑情绪干预方案的构建[J]. *全科护理*, 2025, 23(19): 3603-3609.
- [11] 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.
- [12] 倪小佳, 林浩, 罗旭飞, 等. 脑卒中中西医结合防治指南(2023版)[J]. *中国全科医学*, 2025, 28(5): 521-533.
- [13] 中医病证诊断疗效标准 ZY/T001.1-94: 郁病[J]. *实用中医内科杂志*, 2022, 36(5): 142.
- [14] 陈新宇, 张永涛, 潘涛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020: 528.
- [15] PIES R W. Antidepressants, the Hamilton Depression Rating Scale conundrum, and quality of life [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2020, 40(4): 339-341.
- [16] WEI C H, CHEN J L, YANG Q, et al. Effects of manual acupuncture versus sham acupuncture in patients with post-stroke depression: a randomized clinical trial [J]. *Neurol Ther*, 2024, 13(6): 1717-1735.
- [17] XIE J L, GENG X W, FAN F C, et al. The efficacy of therapies for post-stroke depression in aging: an umbrella review [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 993250.
- [18] NIE C, PEI D, HUANG J Y, et al. Combined cell membrane solid-phase chromatography and microdialysis-based metabolomics to explore the material basis of Chaihu Shugan San against post-stroke depression [J]. *Fitoterapia*, 2025, 187: 106912.
- [19] 刘毅, 李菲, 贾跃进, 等. 柴胡疏肝散“异病同治”治疗抑郁症、失眠障碍及偏头痛作用机制的网络药理学研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(13): 2333-2346.
- [20] BUSSMANN A J C, BORGHI S M, ZANINELLI T H, et al. The Citrus flavanone naringenin attenuates zymosan-induced mouse joint inflammation: induction of Nrf2 expression in recruited CD45⁺ hematopoietic cells [J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(6): 1229-1242.
- [21] LI G M, LIU S S, WANG H L, et al. Ligustrazine ameliorates lipopolysaccharide-induced neurocognitive impairment by activating autophagy via the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(6): 1711-1720.
- [22] 李泽宇, 郝二伟, 李卉, 等. 甘草配伍应用的药理作用及机制分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(14): 270-282.
- [23] WANG Y, HUANG Y Z, ZHAO M, et al. Zuojin pill improves chronic unpredictable stress-induced depression-like behavior and gastrointestinal dysfunction in mice via the theTPH2/5-HT pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155067.
- [24] ZHANG K, WANG F, ZHAI M Y, et al. Hyperactive neuronal autophagy depletes BDNF and impairs adult hippocampal neurogenesis in a corticosterone-induced mouse model of depression [J]. *Theranostics*, 2023, 13(3): 1059-1075.
- [25] KOUBA B R, DE ARAUJO BORBA L, BORGES DE SOUZA P, et al. Role of inflammatory mechanisms in major depressive disorder: from etiology to potential pharmacological targets [J]. *Cells*, 2024, 13(5): 423.