

基于脑涨落图和抑郁评分系统评价中医综合治疗抑郁症的疗效

张硕^{1,2}, 马丽景^{1,2}, 杨赞琦^{1,2}, 梁娟娟^{1,2}, 乔德峰^{1,2}, 张佳^{1,2*}

1. 石家庄市第八医院, 石家庄 050000

2. 石家庄市精神卫生中心, 石家庄 050000

摘要 以 DEP 患者作为研究对象, 利用脑涨落图仪(EFG)的客观检查方法及 DEP 现代医学评分系统, 评价解郁合欢汤+五行音乐疗法的中医综合治疗方式对 DEP 的疗效。指标包括 EFG 检测大脑神经递质相对功率值、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)以及蒙哥马利抑郁评定量表(MADRS)。EFG 结果显示, 患者治疗后脑内 γ -氨基丁酸的相对功率值较治疗前显著降低($P < 0.001$), 去甲肾上腺素($P < 0.001$)、多巴胺相对功率值($P < 0.001$)较治疗前显著提高, 患者治疗后的 HAMD($P < 0.001$)、MADRS($P < 0.001$)较治疗前显著降低。说明中医综合疗法对 DEP 的疗效确切, 可通过对大脑神经递质的调节作用而发挥抗抑郁疗效。

关键词 抑郁症; 脑涨落图仪; 中医综合治疗; 神经递质; 汉密尔顿抑郁量表; 蒙哥马利抑郁评定量表

抑郁症(depression, DEP)是一类以心境或情绪低落为主要表现的精神类疾病, 据世界卫生组织统计, 抑郁症已经成为威胁人类健康的第 2 大疾患。中国 DEP 的情况尤为严峻, 其患病率约为 6.8%^[1], 高于全球平均水平 3 个百分点^[2]。

中医将 DEP 称为“郁病”^[3], 有延续千年的治疗经验。现代中医理论认为, 其病因为情志所伤、脏

气易郁, 病机为气机郁滞, 脏腑功能失调, 治疗上应以理气开郁、条畅气机为基本原则^[4]。现代医学认为, DEP 患者脑内神经递质水平的失衡是其发病机制中的关键环节^[5], 涉及谷氨酸(Glu)等兴奋性氨基酸系统、 γ -氨基丁酸(GABA)等抑制性系统, 以及其他调节心血管、神经、内分泌、睡眠、情感、情绪等递质系统^[6]。

收稿日期: 2022-06-05; 修回日期: 2022-08-31

基金项目: 河北省卫健委医学科学基金项目(20221652)

作者简介: 张硕, 主治医师, 研究方向为脑电图与影像检查, 电子信箱: 292281904@qq.com; 张佳(通信作者), 主治医师, 研究方向为神经递质与相关疾病, 电子信箱: 741381780@qq.com

引用格式: 张硕, 马丽景, 杨赞琦, 等. 基于脑涨落图和抑郁评分系统评价中医综合治疗抑郁症的疗效[J]. 科技导报, 2023, 41(3): 51-56; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2023.03.005

脑涨落图仪(encephalofluctograph, EFG)是一种用于检测大脑神经递质功能的新型电生理技术, 通过从脑电信号中提取超慢波, 从而得到与某种神经递质的对应关系^[6]。EFG是一种客观检查方式, 可定量分析, 且操作简便、无创, 在精神疾病的诊断及疗效评估方面具有重要作用^[7-8]。中医治疗DEP常见的治疗手段包括汤剂等内治疗法, 以及针灸穴位、耳穴、艾灸等外治疗法。现阶段, 虽然中医治疗DEP的临床研究很多, 但几乎都缺乏客观评价DEP病情变化的检测方法。解郁合欢汤是治疗DEP的经典汤剂, 源自益河医家-费伯雄《医醇剩义》中“郁火”之方^[9]。五行音乐疗法是治疗DEP的辅助手段^[10]。本研究采用EFG技术, 客观、系统地评价解郁合欢汤+五行音乐疗法的中医综合治疗对DEP的疗效及优势。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究为自身对照临床研究, 将2018年5月至2022年5月石家庄市第八医院收治的DEP患者作为研究对象。纳入标准: (1) 年龄20~40岁; (2) DEP的诊断标准参考《中国精神障碍分类方案与诊断标准(第3版)》^[11]; (3) 符合中医对“郁病—肝郁气滞证”的诊断(主症: 两胁胀闷或胀痛; 情志抑郁; 善太息, 次症: 胸闷; 腹胀; 暖气, 凡具备主症3项, 或主症中2项+次症中1项者即可诊断)^[12]。排除标准: (1) 合并精神分裂症、双相情感障碍、神经官能症; (2) 有重度抑郁发作及自杀倾向者; (3) 合并肿瘤、糖尿病、结核等系统性疾病者; (4) 既往半年内服用过抗精神病药物者。本研究已经过石家庄市第八医院伦理管理委员会备案(编号: 2021-11-20)。

1.2 方法

入组患者均采用解郁合欢汤+五行音乐疗法的中医综合治疗。

解郁合欢汤处方: 合欢花10g、合欢皮10g、柴胡10g、郁金10g、白芍10g、当归10g、丹参30g、茯神20g。乏力、气短者加生黄芪、仙鹤草各15~30g。每日1剂, 加水煎至400mL(由石家庄市第

八医院中药房统一煎制), 按照200mL/袋的规格制成2袋, 每日2次, 餐后服用。疗程为4周。

同时对患者采用五行音乐疗法进行辅助治疗。由于DEP患者的中医诊断为肝郁气滞型郁病, 根据《黄帝内经》中五音及五脏的关系, 故选择角调为主的音乐曲目, 包括:《草木清新》《春三月》《春回大地》《绿叶迎风》《梅花三弄》《江南丝竹声》《春江花月夜》等^[13-14]。由患者家属执行每日的播放, 每次30min, 于早晨和睡前各听1次。

1.3 EFG检测

采用SP03型EFG检测患者治疗前、后的脑神经递质相对功率值, 包括GABA、Glu、5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、乙酰胆碱(ACH)。神经递质的相对功率值是以神经递质功率总和为基础而比较得出的相对值, 用于衡量某种神经递质在总体中的功能强弱。本研究中神经递质的相对功率由SP03型EFG系统自动计算生成。

EFG的操作由受过专门培训的脑电医师进行。患者静坐闭目, 在安静状态下记录四脑区的实测功率和相对功率, 按国际标准12导联(F3、F4、F7、F8、C3、C4、T5、T6、P3、P4、O1、O2)安置电极, 记录脑电信号, 系统自动去除电生理伪迹信号, 经模数转换后储存数据。每次EFG检测和记录的时间为10min。女性患者行EFG检查时应排除月经期。

1.4 DEP主观评分

采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)及蒙哥马利抑郁评定量表(Montgomery Asberg depression rating scale, MADRS)比较患者治疗前后的抑郁程度。HAMD共有17条目, 其中有10个条目计0~4分, 7个条目计0~2分, HAMD总分为54分, HAMD评分7分以下为健康情绪状态^[15]。MADRS共包括“观察到的抑郁”“抑郁主诉”“内心紧张”等10个条目, 每个条目评分为0~6分, 总分<12分为无抑郁情绪(DEP缓解期), 12~21分为轻度抑郁, 22~29分为中度抑郁, 30~34分为重度抑郁, 评分≥35分为极度抑郁^[16]。

1.5 统计学分析

采用SPSS16.0统计软件进行数据处理, 计量资料用均数±标准差表示, 计数资料以率(%)或例

数(n)表示, 计量资料的组间比较采用配对资料 t 检验, 定义双侧 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

2018年5月至2022年5月期间, 本研究共纳入了115例DEP患者, 年龄 25.3 ± 4.6 岁(分布: 20~39岁), 女性77例, 男性38例, 体质量指数(I_{BMI}) 22.40 ± 2.37 (分布: 19.50~25.32)。队列中有17人在治疗期间因主观、客观原因终止了本次治疗, 其中3人病情突变转至外院继续治疗, 2人治疗期间合并了内科疾病终止治疗, 12人因涉及新型冠状病毒肺炎疫情居家隔离等原因中断了治疗。最终, 98例患者完成本次治疗, 完成率为85.2%。

2.2 治疗前后EFG对比

经中医综合治疗1个月后, 患者脑内的GABA

相对功率值较治疗前显著降低, 而NE、DA相对功率值较治疗前显著提高(表1)。EFG检测显示: DEP患者治疗前脑内的GABA、NE相对功率值异常(例如图1(a)所示, 某例DEP患者治疗前脑内GABA相对功率值超过正常范围, 而NE相对功率值低于正常范围); DEP患者治疗1个月后, 脑内的GABA、NE、DA等主要神经递质相对功率值均恢复至正常范围(例如图1(b)所示, 该例DEP患者治疗后脑内GABA、NE相对功率值恢复正常); (图1(c))为作为对比的健康志愿者脑内各神经递质相对功率值, 各值均处于正常范围内。

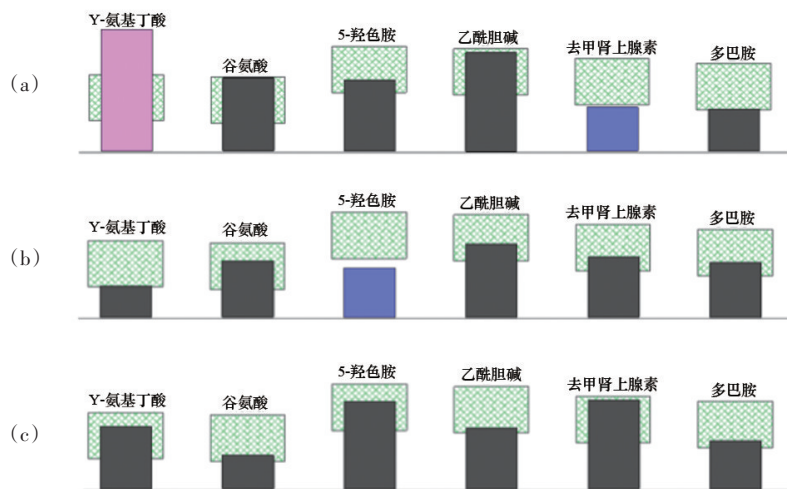
2.3 治疗前后DEP主观评分

经1个月的中医综合治疗后, 患者的HAMD、MADRS较治疗前显著降低, MADRS的结果显示, 患者从治疗前的中度抑郁(MADRS22~29分)转为治疗后的轻度抑郁(MADRS12~21分)(表2)。

表1 患者治疗前后的大脑主要神经递质相对功率值对比

分组	GABA	Glu	5-HT	ACH	NE	DA
治疗前($n=98$)	66.35 ± 6.30	26.96 ± 7.87	301.71 ± 63.55	237.34 ± 45.47	139.20 ± 39.92	77.71 ± 5.67
治疗后($n=98$)	35.44 ± 10.44	28.30 ± 5.83	304.95 ± 33.00	248.26 ± 47.50	180.19 ± 33.15	83.83 ± 4.90
t 值	23.469	-1.351	-0.712	-1.641	-7.820	-8.071
P 值	<0.001**	0.178	0.551	0.102	<0.001**	<0.001**

注:** $P < 0.01$ 。



红色表示神经递质相对功率值超过正常范围, 蓝色表示神经递质相对功率值低于正常范围

(a) DEP患者治疗前; (b) 同一患者经中医综合治疗1个月后; (c) 健康志愿者的EFG结果

图1 EFG检测患者大脑主要神经递质的相对功率值

表2 患者治疗前后HAMD及MADRS的改变

分组	HAMD	MADRS
治疗前(n=98)	32.50±4.39	28.17±5.65
治疗后(n=98)	22.45±5.24	14.13±2.94
t值	14.541	21.850
P值	<0.001**	<0.001**

注:**P<0.01。

3 讨论

据统计,中国DEP患者数量超过了9000万^[1-2],严重威胁人身健康。DEP以情绪低落、兴趣减少为最主要特征,伴随睡眠障碍、疲劳或精力不足、坐立不安或动作迟缓、注意力减退或犹豫不决、自责或内疚,体重减轻或增加等多种症状。DEP患者可反复出现自杀观念或自杀企图。因此,中国政府及精神卫生领域的工作者对DEP高度关注,DEP治疗策略的研究是当前的热点问题。

中医治疗DEP的历史悠久,有延续数千年的治疗经验^[3]。中国关于DEP最早的医学记录为战国时期的《黄帝内经》,提出了五脏藏神理论,认为人的神志活动由五脏整体协调,共同主宰,而人的情感、情绪也由五脏共同主宰^[7],称为“七情”,包括喜、怒、忧、思、悲、恐、惊。《黄帝内经》建立了五脏-七情的理论联系,如《灵枢·本脏》记载:“心怵惕思虑则伤神,脾忧愁而不解则伤意”,《素问·阴阳应象大论》记载:“喜伤心……怒伤肝”等,为后世对郁病的探索提供了理论基础^[18]。之后千年,郁病的证治及病机理论逐渐丰富起来,如唐代孙思邈认为郁病与肝有关,金元时期张从正认为其与肝脾郁结有关,朱丹溪认为郁不离中焦等^[18]。明代张景岳首次明确了狭义郁证的概念,即因郁而病,而非因病而郁,主张从虚论治郁证,如“忧郁病者,全属大虚”,可用六君子汤、归脾汤、大补元煎等治疗郁病之虚证,还强调了以情解情的治疗手段,认为“药饵之功必不能与情窳争胜”^[19],为现代心理干预的雏形。至现代,DEP被规范的命名为“郁病”,《中医内科学》第6版教材中DEP的定义为“由于原本肝旺,或体质素弱,复加情志所伤引起气机郁滞,肝失疏泄,脾失健运,心失所养,脏腑气血阴阳失调而成,以心

情抑郁、情绪不宁、胸部满闷、胁肋胀痛,或易怒易哭,或咽中如有异物梗塞等为主要临床表现的一类病症”^[3]。至此,中医郁病的理论发展趋于完善,已形成系统的理论体系。

本研究使用了解郁合欢汤+五行音乐疗法的中医综合疗法治疗DEP患者。结果显示,患者接受治疗1个月后的抑郁主观评分显著降低,群体的抑郁程度由治疗前中度抑郁转变为轻度抑郁,说明中医综合疗法对DEP的疗效显著。由于肝郁气滞是郁病的关键病机,故以疏肝解郁为主要治法。解郁合欢汤是治疗肝郁气滞型郁病的经典方剂^[9],方中合欢花、郁金,沉香等可顺气解郁,泻火清肝;柴胡、当归、白芍、薄荷可疏肝解郁,养血柔肝;柏子仁、茯神、红枣可养心脾、缓肝急,宁心神。现代药理学研究显示,解郁合欢汤中合欢花所含的总黄酮和槲皮苷成分具有抗焦虑的作用^[20],当归所含的当归多糖能显著改善慢性应激小鼠的抑郁行为^[21]。佐药茯神具有宁神镇静的作用,能显著减少咖啡因诱导的兴奋小鼠的自发活动^[22]。五行音乐疗法是基于五行生克理论,利用辨证选乐来达到治疗目的的方法^[10]。在《灵枢·邪客》中有对五行音乐疗法的记载:“天有五音,人有五脏;天有六律,人有六腑。”五音即为角、徵、宫、商、羽,分别对应人体肝、心、脾、肺、肾,分别对应五行木、火、土、金、水。对于肝郁气滞型郁病而言,应进行疏肝解郁,肝脏为木,角调对应肝,故选择角调为主的音乐曲目。已从临床实践方面证实,五行音乐疗法是辅助治疗DEP的有效手段之一,张文韬等^[13]的研究显示五行音乐疗法对轻度DEP患者有效,王帅菊的研究发现五行音乐之角调干预经前期综合征情志异常(肝郁气滞)疗效好,可有效改善焦虑及抑郁状态^[14]。HAMD及MADRS是现代医学精神卫生领域用来评价DEP的常用评分体系。本研究发现,采用的解郁合欢汤+五行音乐疗法辅助治疗DEP后,DEP患者的HAMD较治疗前显著降低,从治疗前平均中度的抑郁程度(MADRS均数=28.17)降至转为治疗后平均轻度的抑郁程度(MADRS均数=14.13),说明该中医综合疗法治疗DEP的疗效确切,符合现代医学的评价标准。

本研究的EFG检测结果显示,DEP患者治疗前后脑内的神经递质功率值发生了显著的改变,治疗后患者的GABA功率值显著降低,而DA、NE功率值显著升高,这说明中医综合治疗可通过对大脑神经递质的调节作用而发挥其疗效,对脑内GABA、DA、NE的调节作用是中医综合治疗治疗DEP的重要机制之一。现代医学认为,DEP患者脑内神经递质功能的失衡是其重要发病机制^[4],GABA是中枢神经系统最重要的抑制性神经递质,GABA功能的亢进可导致大脑神经元活动的抑制,表现为抑郁情绪。中枢神经系统中的NE、DA等单胺类神经递质对心血管、神经、内分泌等系统有着广泛的调节作用,是人类产生情感、情绪,应激反应的物质基础,其水平降低会引发DEP^[23]。已证实,EFG所检测的神经递质功率值与脑组织内神经递质的浓度呈强相关^[6],本研究所检测的是神经递质的相对功率值,代表了神经递质的相对水平,更有利于评价神经递质功能的失衡。本研究发现,中医综合疗法可通过下调DEP患者脑内的GABA水平,提高其DA、NE水平来发挥对DEP的治疗作用。

本研究尚存在一些不足之处。首先,本研究为单臂临床研究,并未设立阳性对照组及治疗亚组,因此无法评价中医综合疗法与西医治疗方式相比是否具有优势,也无法推测解郁合欢汤及五行音乐疗法二者分别对DEF疗效的贡献。其次,本研究的样本量不大,可能对结果造成一定的偏倚。未来尚需要大样本、多中心的临床对照研究来进一步证明及评价中医综合疗法治疗DEP的优势。

4 结论

解郁合欢汤是治疗肝郁气滞型郁病的经典方剂,五行音乐疗法是治疗DEP的辅助手段之一。利用EFG的客观检查方法与DEP的现代医学评分系统,评价了解郁合欢汤+五行音乐疗法对DEP的疗效,发现中医综合疗法对DEP的疗效确切,可用现代医学的标准来评价,中医综合疗法可通过下调DEP患者脑内的GABA水平,提高其DA、NE水平来发挥对DEP的治疗作用,其疗效存在科学基础,可被现代科学所解释。

参考文献(References)

- [1] Huang Y Q, Wang Y, Liu Z R, et al. Prevalence of mental disorders in China: A cross-sectional epidemiological study[J]. *The Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [2] Phillips M R, Zhang J X, Shi Q C, et al. Prevalence treatment and associated disability of mental disorders in four provinces in China during 2001-05: An epidemiological survey[J]. *Lancet*, 2009, 373(9680): 2041-2053.
- [3] 吴勉华, 王新月. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2014: 351-353.
- [4] Monchi O, Ji H K, Strafella A P, et al. Striatal dopamine release during performance of executive functions: A[(11)C] raclopride PET study[J]. *Neuroimage*, 2006, 33(3): 907-912.
- [5] Huang T L, Lin C C. Advances in biomarkers of major depressive disorder[J]. *Advances in Clinical Chemistry*, 2015, 68: 177-204.
- [6] Yao Y C, Zhao S, Zhang Y H, et al. Job-related burnout is associated with brain neurotransmitter levels in Chinese medical workers: A cross-sectional study[J]. *Journal of International Medical Research*, 2018, 46(8): 3226-3235.
- [7] 朱维煌, 王石, 刘屏, 等. 脑电潮汐涨落图技术在多种精神疾病中的应用及研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(62): 64-65.
- [8] 郭田生. 脑涨落图的技术原理及临床研究应用[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(2): 127-130.
- [9] 费伯雄, 彭荣琛, 齐玲玲. 医醇剩义[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 193.
- [10] 林奕, 张月娟, 廖若夷, 等. 五行音乐之角调对缺血性脑卒中后肝气郁结型抑郁患者干预效果的护理观察[J]. *湖南中医药大学学报*, 2018, 38(2): 216-219.
- [11] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准: 第3版[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 53.
- [12] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [13] 张文韬, 田乃佳, 王俭, 等. 《黄帝内经》五音疗法治疗轻中度焦虑抑郁症的疗效评价[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2018, 16(23): 54-56.
- [14] 王帅菊. 五行音乐之角调干预经前期综合征情志异常40例效果观察[J]. *湖南中医杂志*, 2021, 37(6): 103-105.
- [15] Melzer J, Rostock M, Brignoli R, et al. Preliminary data of a HAMD-17 validated symptom scale derived from the ICD-10 to diagnose depression in outpatients[J]. *Research in Complementary Medicine*, 2012, 19(4): 191-

- 196.
- [16] Soron T R. Validation of Bangla Montgomery Asberg depression rating scale (MADRSB)[J]. *Asian Journal of Psychiatry*, 2017, 28(1): 41-46.
- [17] 邢玉瑞. 七情内涵及致病特点[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2003, 9(9): 6-7, 17.
- [18] 王萌, 周永学. 中医郁病理论的源流与发展[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(4): 1878-1881.
- [19] 梁喆盈, 雷英菊, 金玲. 张景岳论治郁证浅析[J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(2): 493-494.
- [20] 李冉, 田介峰, 罗学军, 等. 合欢花的化学成分及其药理作用的研究进展[J]. *天津药学*, 2022, 34(2): 66-71.
- [21] 丁超, 许寅, 葛韵芝. 当归多糖对慢性应激抑郁小鼠的行为影响及其机制研究[J]. *西部中医药*, 2021, 34(6): 21-27.
- [22] 张超伟, 张钰, 苏珊, 等. 茯苓类药材本草学、化学成分和药理作用研究进展[J]. *湖北农业科学*, 2021, 60(2): 9-14, 19.
- [23] 陈宇鑫, 赵云, 王瑛, 等. 应激性抑郁患者认知功能与脑内神经递质变化分析[J]. *军事医学*, 2021, 45(5): 354-357.

Efficacy evaluation of comprehensive traditional Chinese medicine treatment on depression using the encephaloflocturograp and depression scoring system

ZHANG Shuo^{1,2}, MA Lijing^{1,2}, YANG Zhanqi^{1,2}, LIANG Juanjuan^{1,2}, QIAO Defeng^{1,2}, ZHANG Jia^{1,2*}

1. Shijiazhuang Eighth Hospital, Shijiazhuang 050000, China
2. Shijiazhuang Mental Health Center, Shijiazhuang 050000, China

Abstract Depression (DEP) has become the second greatest threat to human health. In order to evaluate the efficacy of traditional Chinese medicine comprehensive therapy (Jieyu Hehuan Decoction + five element music therapy) on DEP, DEP patients were enrolled and the objective examination of encephaloflocturograph (EFG) and the DEP scoring system were adopted in this study. The indexes include the relative power of brain neurotransmitter based on EFG, Hamilton Depression Scale (HAMD) and Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). The results show that the relative power of γ -Aminobutyric acid decreases ($P < 0.001$) while the relative power of dopamine ($P < 0.001$) and norepinephrine ($P < 0.001$) increase after the therapy, as well as the HAMD ($P < 0.001$) and MADRS ($P < 0.001$). It suggests that the traditional Chinese medicine comprehensive therapy has the proved efficacy on DEP, which produces the anti-DEP effect through the regulation of brain neurotransmitters.

Keywords depression; encephaloflocturograp; traditional Chinese medicine comprehensive treatment; neurotransmitters; Hamilton depression scale; Montgomery asberg depression rating scale ●



(责任编辑 傅雪)