

氟哌噻吨美利曲辛联合解郁安神颗粒治疗脑卒中后抑郁症的临床研究

谢艳¹, 夏琳¹, 徐艳祥¹, 刘志广²

(1. 仙桃市第一人民医院神经内科, 湖北 仙桃 433000; 2. 徐州市中心医院神经内科, 江苏 徐州 221009)

摘要: **目的** 观察氟哌噻吨美利曲辛联合解郁安神颗粒治疗脑卒中后抑郁症的疗效及对病人血清 5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)水平的影响。 **方法** 选择缺血性脑卒中抑郁症病人 90 例,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组 45 例。对照组口服氟哌噻吨美利曲辛,每天早晨服用 1 片。观察组在对照组基础上给予服用解郁安神颗粒,1 袋/次,2 次/天。两组连续治疗 6 周。比较两组汉密尔顿抑郁量表(HAMD)各因子评分和临床疗效。检测两组治疗前及治疗后 3、6 周血清 5-HT 和 NE 水平。 **结果** 治疗后,观察组 HAMD 量表各因子评分显著低于对照组($P < 0.01$)。观察组总有效率 93.33% 显著高于对照组 75.56% ($P < 0.05$)。治疗后,观察组血清 5-HT 和 NE 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。 **结论** 氟哌噻吨美利曲辛联合解郁安神颗粒治疗脑卒中后抑郁症疗效显著,其疗效可能与提高病人血清 NE、5-HT 水平联系密切。

关键词: 氟哌噻吨美利曲辛;解郁安神颗粒;脑卒中;抑郁症

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.06.039

Clinical research of flupentixol and melitracen combined with jieyu anshen particle in the treatment of depression after cerebral stroke

XIE Yan¹, XIA Lin¹, XU Yanxiang¹, LIU Zhiguang²

(1. Department of Neurology, Xiantao First People's Hospital, Xiantao, Hubei 433000, China;

2. Department of Neurology, Central Hospital of Xuzhou, Xuzhou, Jiangsu 221009, China)

Abstract: **Objective** To observe efficacy of flupentixol and melitracen combined with Jieyu Anshen particle in the treatment of depression after cerebral stroke, and the influence on serum levels of 5-hydroxytryptamine(5-HT) and norepinephrine(NE). **Methods** Ninety patients with depression after cerebral stroke were selected and randomly divided into control group(45 cases) and observation group(45 cases) according to random number table. Patients of control group were orally treated with flupentixol and melitracen, 1 tablet per day in morning. Based on control group, cases of observation group were treated with Jieyu Anshen particle, 1 bag/time, bid. Two groups were observed for 6 weeks. Scores of HAMD factors and clinical efficacy were compared between both groups. Serum levels of 5-HT and NE were detected in two groups after treatment. **Results** After treatment, scores of HAMD factors of the observation group were lower than those of control group ($P < 0.01$). Efficacy in observation group was 93.33% better than that of control group (75.56%) ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of 5-HT and NE were higher than control group with statistical significance after treatment for 3 and 6 weeks ($P < 0.01$). **Conclusion** Efficacy of flupentixol and melitracen combined with Jieyu Anshen particle in the treatment of depression after cerebral stroke is significant and may be related with increasing serum levels of 5-HT and NE.

Key words: Flupentixol and melitracen; Jieyu anshen particle; Cerebral stroke; Depression

抑郁症是脑卒中后常见并发症之一,大部分病人以哭泣、沉默寡言、失眠或睡眠过多、注意力及判断能力下降、自卑感增强及疲倦或乏力为主要表现,甚者可能出现自杀念头,脑卒中后抑郁症不但影响了神经功能恢复,还增加了躯体疾病的患病率^[1]。中西药对脑卒中后抑郁症均可发挥一定疗效,但治疗整体效果仍有待提高,如选择性 5-羟色

胺再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药等均由于药物产生较多副作用,至今未能在临床被广泛应用^[2]。因此,探讨脑卒中后抑郁症的有效治疗方法或药物仍是目前临床面临的重要医学问题。本研究分别采取单纯氟哌噻吨美利曲辛、氟哌噻吨美利曲辛联合解郁安神颗粒治疗脑卒中后抑郁症,观察两种治疗方法疗效,探讨可能作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集仙桃市第一人民医院 2013 年 11 月—2015 年 11 月收治的缺血性脑卒中抑郁症病人 90 例,按随机数字表法分为对照组和观察组,每

基金项目:徐州市科技项目(KC14SH029)

通信作者:刘志广,男,副主任医师,研究方向:神经系统疾病诊断与治疗, E-mail:liuzhiguang3235@163.com

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别/例(%)		年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	病程/(d, $\bar{x}\pm s$)	抑郁程度/例(%)	
		男	女			轻度抑郁	中度抑郁
对照组	45	25(55.56)	20(44.44)	63.61 $\pm$ 8.79	60.76 $\pm$ 8.85	20(44.44)	25(55.56)
观察组	45	27(60.00)	18(40.00)	63.06 $\pm$ 8.82	61.15 $\pm$ 8.72	21(46.67)	24(53.33)
$t(\chi^2)$ 值		(0.182)		0.296	0.211	(0.045)	
P 值		0.67		0.768	0.834	0.832	

组 45 例。两组病人一般资料比较见表 1,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经仙桃市第一人民医院医学伦理委员会批准,病人均签署知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 缺血性脑卒中诊断标准 以《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[3]为参照标准,且结合头颅 CT 等影像学查诊。

1.2.2 抑郁症诊断标准 以《中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)》^[4]为参照标准,其中抑郁病情分级以汉密尔顿抑郁量表(HAMD)^[5]评分为准:轻度(HAMD 评分 8~16 分),中度(HAMD 评分 17~23 分),重度(HAMD 评分 $\geq$ 24 分)。

1.3 纳入和排除标准 纳入标准:(1)符合缺血性脑卒中诊断者;(2)抑郁症为轻、中度者;(3)病程 2 周~6 个月者;(4)年龄 55~70 岁;(5)意识清楚者;(6)病人自愿接受本案治疗,且签署同意书。排除标准:(1)精神病或既往有精神病史者;(2)合并严重心、肝、肾等脏器功能障碍者;(3)合并恶性肿瘤病人;(4)不配合用药者。

1.4 治疗方法 基础治疗:以《中国脑卒中康复治疗指南》^[6]为参考指南给予治疗。对照组口服氟哌噻吨美利曲辛(丹麦灵北制药有限公司,批号 H20130126,规格 10 mg $\times$ 20 片),每天早晨服用 1 片。观察组:在对照组基础上给予服用解郁安神颗粒(神威药业集团有限公司,批号 Z13020802,规格为 5 g $\times$ 10 袋/盒),1 袋/次,2 次/天。两组连续治疗 6 周。

1.5 检测指标 (1)两组 HAMD 量表因子^[7]:具体评价内容有焦虑 3 项(躯体性焦虑、精神性焦虑以及胃肠道症)、体质量 1 项(体质量减轻)、昼夜(日夜变化 1 项)、睡眠障碍 3 项(入睡困难、睡眠不深以及早醒)、认知障碍 4 项(自罪感、人格解体和现实解体、阻滞、偏执症状和强迫症状)、阻滞 4 项(工作和兴趣、抑郁情绪、阻滞以及性症状)、绝望感 3 项(能力减退感、绝望感以及自卑感),评分标准按症状分级:无(0 分)、轻(1 分)、中(2 分)、重(3 分)及极重(4 分),分数越高提示病情越重;(2)两组血清 5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)水平测定晨起采集所

有病人空腹外周血,离心得到血清,应用酶联免疫吸附法(ELISA)于治疗前及治疗后 3、6 周测定。

1.6 疗效标准 根据病人治疗后 HAMD 评分及《中医病证诊断疗效标准》^[8]对病人临床疗效进行评价。临床痊愈:症状基本消失,情绪恢复正常,HAMD 评分减分率 $>75\%$;显效:症状明显改善,情绪显著好转, $50\%<$ HAMD 评分减分率 $\leq 75\%$;有效:症状减轻,情绪基本稳定, $30\%<$ HAMD 评分减分率 $\leq 50\%$;无效:症状和情绪均无改善,HAMD 评分减分率 $\leq 30\%$ 。减分率=(治疗前得分-治疗后得分)/治疗前得分 $\times 100\%$ 。总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.7 统计学方法 本组资料均应用 SPSS19.0 软件包分析,以 $\bar{x}\pm s$ 描述计量数据,组间比较用独立样本 t 检验,以 χ^2 检验处理计数资料, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 HAMD 量表因子积分比较 治疗后,两组病人 HAMD 量表各因子评分均明显降低($P<0.01$);观察组治疗后 HAMD 量表各因子评分显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 治疗前后两组 HAMD 量表因子积分比较/(分, $\bar{x}\pm s$)

时间	因素	对照组 ($n=45$)	观察组 ($n=45$)	t 值	P 值
治疗前	焦虑	9.63 $\pm$ 1.05	9.67 $\pm$ 1.03	0.182	0.856
	体质量	1.92 $\pm$ 0.21	1.90 $\pm$ 0.22	0.441	0.660
	昼夜	3.04 $\pm$ 0.35	2.99 $\pm$ 0.34	0.687	0.494
	睡眠障碍	6.66 $\pm$ 0.76	6.70 $\pm$ 0.72	0.256	0.798
	认知障碍	15.58 $\pm$ 1.98	15.66 $\pm$ 1.90	0.196	0.845
	绝望感	6.52 $\pm$ 0.71	6.49 $\pm$ 0.73	0.198	0.844
	阻滞	11.01 $\pm$ 1.43	11.05 $\pm$ 1.55	0.127	0.899
	治疗后				
治疗后	焦虑	5.14 $\pm$ 0.60	3.03 $\pm$ 0.36	20.229	<0.001
	体质量	0.83 $\pm$ 0.10	0.22 $\pm$ 0.05	36.600	<0.001
	昼夜	1.28 $\pm$ 0.17	0.75 $\pm$ 0.09	18.483	<0.001
	睡眠障碍	4.55 $\pm$ 0.51	2.44 $\pm$ 0.29	24.126	<0.001
	认知障碍	10.60 $\pm$ 1.42	7.22 $\pm$ 0.96	13.228	<0.001
	绝望感	4.16 $\pm$ 0.55	2.26 $\pm$ 0.28	20.652	<0.001
	阻滞	8.51 $\pm$ 0.97	5.36 $\pm$ 0.71	17.579	<0.001

2.2 两组治疗 6 周后效果比较 观察组总有效率为 93.33%,显著高于对照组 75.56%,差异有统计学意义($\chi^2=5.414,P=0.020$),见表 3。

表 3 两组治疗 6 周后效果比较/例

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	45	6	14	14	11	75.56
观察组	45	12	20	10	3	93.33

2.3 两组血清 5-HT 和 NE 水平比较 经独立样本 *t* 检验结果显示,治疗前两组 5-HT 和 NE 水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 3 周 5-HT 和 NE 均较治疗前升高,且观察组升高值显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.001$),治疗后 6 周两组 5-HT 和 NE 继续升高,观察组病人血清 5-HT 和 NE 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 4。

3 讨论

脑卒中后抑郁症的发病机制有“内源性机制学说”,即脑卒中导致脑内单胺类递质及肾上腺素能递质传导通路受损,脑内 NE 及 5-HT 及多巴胺含量下降,从而引起抑郁^[9]。鉴于以上观点,临床对脑卒中后抑郁症病人常应用改变 5-HT 递质通路相关药物进行治疗。现代药理学研究表明氟哌噻吨美利曲辛可提高突触间隙 5-HT、NE 及多巴胺等多种递质水平,重塑中枢神经系统功能,达到治疗效果^[10]。本研究应用氟哌噻吨美利曲辛干预为对照观察,在治疗效果等方面均有一定疗效,与以往研究报道基本一致^[11]。

脑卒中后抑郁症在中医学归为“郁证”疾病范畴,脑卒中发生急,大多数病人对突然遭受的生理障碍和自理能力的丧失表现为情绪失常,日久情志不畅,使得病人烦躁、易怒及日渐消沉,机体的气机失畅而致肝的疏泄功能异常,出现抑郁症相应临床表现^[12]。传统辨证医学认为,脑卒中后抑郁症病人除了表现有情志失调、肝气郁结病机外,也与瘀

血、痰浊等联系密切,因此中医学治疗以舒肝、化痰及活血为主^[13]。

解郁安神颗粒是中药成方制剂,功效为舒肝解郁、化痰开窍及安神定志等,常用于肝郁气滞等所致的心烦焦虑、失眠及神经官能症。方中柴胡疏肝理气解郁,郁金和百合协助柴胡解郁、安神、理脾;栀子泻心肺实热和除胸膈之烦,与郁金合用可解郁除烦;石菖蒲为芳香开窍要药,与郁金、胆南星、远志、半夏配伍,能够发挥解郁、豁痰、安神之效;百合与茯苓配伍养心阴以安神宁志;酸枣仁、远志、浮小麦及大枣养心安神;当归养血活血;龙齿重镇安神;茯苓、白术、甘草益气健脾;全方配伍共奏疏肝解郁、化痰开窍及安神之功。

笔者依据脑卒中后抑郁症病人的病证特点,应用该方取得较好疗效。本次结果显示:两组病人在治疗后 HAMD 量表各因子评分均明显降低,加用解郁安神颗粒干预可进一步降低各因子评分;观察组总有效率明显高于对照组。结果表明:与单纯氟哌噻吨美利曲辛比较,氟哌噻吨美利曲辛联合解郁安神颗粒对疗脑卒中后抑郁症疗效更佳。

研究表明^[14],5-HT 和 NE 是人体情感环路中的重要条件因素,其中 NE 含量降低能够刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能,减弱机体对外界情感和认知的反应,同时 NE 含量的减少也导致了 5-HT 水平相应降低,抑制了神经系统的兴奋性,导致抑郁症状的发生。脑卒中的发生过程中直接或间接抑制机体的 5-HT 和 NE 合成,破坏了这些神经递质介导神经通路,抑制 5-HT 和 NE 释放,从而产生抑郁症^[15-16]。本研究检测两组治疗前及治疗后 3、6 周病人血清中 5-HT 和 NE 水平变化,结果显示:与单纯氟哌噻吨美利曲辛比较,氟哌噻吨美利曲辛联合解郁安神颗粒治疗可进一步上调病人血清 5-HT 和 NE 水平。

综上所述,氟哌噻吨美利曲辛联合解郁安神颗粒治疗脑卒中后抑郁症疗效明显,上调病人血清 5-HT 和 NE 水平可能是其作用机制之一。

表 4 两组血清 5-HT 和 NE 水平比较/(ng·L⁻¹, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	5-HT			NE		
		治疗前	治疗 3 周与 治疗前差值	治疗 6 周与 治疗前差值	治疗前	治疗 3 周与 治疗前差值	治疗 6 周与 治疗前差值
对照组	45	231.41±26.04	18.72±2.97	43.35±4.72	39.07±4.41	8.29±0.83	28.30±3.22
观察组	45	232.02±26.95	22.61±3.25	57.20±4.90	39.22±4.43	11.16±2.51	39.58±5.52
<i>t</i> 值		0.109	5.919	13.658	0.161	7.272	11.841
<i>P</i> 值		0.913	<0.001	<0.001	0.873	<0.001	<0.001