

黄精结合米氮平治疗老年脑梗死后抑郁症的临床研究

黄莺¹,徐维平¹,张许来²,余锋¹,徐俊柳¹

(1. 安徽省立医院,安徽 合肥 230001;2. 安徽省精神卫生中心、合肥市第四人民医院,安徽 合肥 230032)

摘要:**目的** 观察中药黄精结合米氮平治疗脑梗死后抑郁症(PCID)患者的临床疗效及安全性评价。**方法** 将64例老年PCID患者按照硬币法随机分为研究组(A)组和对照组(B)组,每组各32例患者;A组用中药黄精联合米氮平治疗;B组用米氮平单纯治疗。该研究对患者在治疗前和治疗的第1、2、4、6周末时分别进行汉密尔顿抑郁量表(HAMD)的评估,并记录治疗过程中出现的所有不良反应。**结果** 治疗前,两组患者的HAMD评分差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗过程中每周末A组HAMD评分下降值较B组更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$);同期治疗点两组之间相比:A组HAMD评分与B组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。A组总有效率93.33%,B组总有效率86.67%,两组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。A组的不良反应发生率26.67%与B组73.33%相比明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 中药黄精结合米氮平治疗老年PCID患者的临床疗效明显优于单纯应用米氮平,并能够减轻并消除治疗过程中的不良反应,值得临床推广。

关键词:脑梗死后抑郁症;黄精;米氮平

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.09.040

A clinical observation of rhizoma polygonati combined with mirtazapine in treatment of elderly post-cerebral infarction depression

HUANG Ying¹, XU Weiping¹, ZHANG Xulai², YU Feng¹, XU Junliu¹

(1. Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui 230001, China; 2. Anhui Mental Health Center, The Fourth People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui 230032, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and adverse reactions of rhizoma polygonati combined with mirtazapine in treatment of elderly post-cerebral infarction depression (PCID). **Methods** Sixty-four elderly PCID patients involved in this study were randomized into rhizoma polygonati combined with mirtazapine group (group A, $n=32$) and mirtazapine group (group B, $n=32$). Clinical efficacies were assessed with Hamilton depression rating scale (HAMD) before and 1 week, 2 weeks, 4 weeks and 6 weeks after the treatment. All the adverse reactions were recorded in the treatment. **Results** Before the treatment, the scores of HAMD in group A were not different from those in group B ($P>0.05$). During the treatment, the scores of HAMD in group A at the end of each week decreased more significantly than group B; the difference was statistically significant ($P<0.05$). At the same time point, there was significant difference in the HAMD scores between the two groups ($P<0.05$). The total effective rate in group A (93.33%) was significantly higher than that in group B (86.67%) ($P<0.05$). The adverse reactions in group A (26.67%) were significantly fewer than those in group B (73.33%) ($P<0.05$). **Conclusions** Rhizoma polygonati combined with mirtazapine in the treatment of elderly post-cerebral infarction depression was more effective than mirtazapine alone and had fewer adverse reactions, which is worthy of clinical promotion.

Key words: Post cerebral infarction depression; Rhizoma polygonati; Mirtazapine

脑梗死是临床常见的一种心脑血管疾病,随着医疗技术的提高,脑梗死的致残率、致死率虽有所降低,但由于其病程长且有后遗症,导致伴发不同程度的抑郁症患者逐渐增多。脑梗死后抑郁症(PCID)是在脑梗死发作一段时间后表现出来的继发性抑郁症^[1],该病较多发于老年患者,易引发老

年PCID患者出现抑郁症状,临床表现以情绪低落、兴趣下降为主要特征,伴随着焦虑、绝望、睡眠障碍、思维迟钝、运动障碍、无价值感甚至有自杀倾向等^[2]。在目前脑梗死的并发症中PCID发生率为20%~80%,大多发生在脑梗死后3个月内,直接影响患者的生活质量和康复速度^[3]。目前西药治疗PCID的抑郁症状主要通过抑制单胺类神经递质的重吸收和代谢作用,但抗抑郁谱相对狭窄,且易产生耐药性、副作用多、易复发,使其临床应用受到限

基金项目:安徽省2008年人才开发专项基金(2008Z049)

通信作者:徐维平,男,教授,硕士生导师,研究方向:药理学,药剂学, E-mail: xwp5606@163.com

制。米氮平属于去甲肾上腺素(NE)和特异性5-羟色胺(5-HT)抗抑郁剂,是一种特异性很强的新型抗抑郁类药,有研究表明该药能够有效刺激局部神经,增加5-HT神经元的兴奋程度,调节患者神经传导情况,进而降低其抑郁情况,改善临床病情^[4]。目前已有研究^[5]证明,米氮平对PCID有良好的治疗作用,但由于其特殊的作用机制,临床起效时间约需半个月,而老年PCID患者因其本身易产生体质量增加、迟钝、头痛、失眠、无望感等表现,导致患者对治疗无信心,依从性差。因此继续探寻安全、有效治疗PCID的药物,提高临床治疗效果具有十分重要的意义。

中药黄精别名马头参,为百合科黄精属,以根茎入药,作为我国常见的药食同源的滋补中药,具有疏肝解郁、健脾和胃之功效,可用于脾胃虚弱、体倦乏力、口干食少,对抑郁症状有明显改善的作用。本课题组前期利用我省地道药材黄精,开发出黄精皂苷有效组分(Z010),验证其药理学治疗内容,肯定了其治疗常见病、多发病“抑郁症”中的意义,完成了中药新药研发临床前的所有工作内容,为临床试验提供了依据。本课题组的前期工作通过大量的临床前研究^[6-11]证实,黄精提取物(黄精多糖、黄精皂苷)可以明显改善抑郁症模型大(小)鼠的行为学,提高大(小)鼠脑内单胺类神经递质[去甲肾上腺素(NE)和5-羟色胺(5-HT)]的含量,调节大鼠血清中Zn、Cu、Mn、Mg等4种微量元素水平以及降低血清中白细胞介素-2和皮质醇的水平,有效地抑制海马细胞表达脑源性神经营养因子(BDNF)和酪氨酸激酶受体B(TrkB)的降低,病理改变明显减轻。黄精皂苷可通过抑制BDNF和TrkB的降低,从而减轻应激造成的细胞损伤,证实该药物抗抑郁的作用机制。本课题组的前期临床研究也已证明^[12],黄精可以显著增强与之联用的抗抑郁西药的临床疗效,降低并减少其可能发生的不良反应。黄精颗粒是一种常见的中药制剂,已广泛应用于临床,其定量准确、使用方便,依从性好,保证患者更加科学、合理的用药。

本研究通过对中药黄精联合米氮平治疗老年PCID患者的临床疗效及安全性进行临床对比研究,观察黄精能否显著增强米氮平的治疗效果,减轻并消除治疗过程中的不良反应,增强老年患者对脑血管病二级预防的依从性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年1—12月安徽省立医院收治的64例临床已确诊为PCID的老年患者,年

龄 ≥ 65 岁,本研究将64例入选患者按照硬币法随机分为研究组(A组)和对照组(B组),各32例。研究结束,研究组脱落2例(因未按规定用药),对照组脱落2例(因资料不全),最终完成研究共60例。所有病例均符合《中国精神障碍分类与诊断标准第三版(CCMD-3)》中关于抑郁症的诊断标准^[13],以及24项汉密尔顿抑郁量表(HAMD)版本总分 ≥ 20 分^[14],均为首次发病,发病时间为脑梗死后14~180 d,非外伤所致脑梗死者,无精神病史及精神病家族史,排除严重的心、肺、肝、肾、感染性疾病,能够独立完成各项观察测评,检查治疗能配合者。本研究获安徽省立医院伦理委员会批准,患者或近亲属对研究方案签署知情同意书。

1.2 给药方法 A组:给予中药黄精颗粒结合米氮平片,B组:单纯给予米氮平片。黄精颗粒(广东一方制药公司,批号:1103239),规格为每袋3.0 g,每单位相当于15 g的原药材。米氮平片[华裕(无锡)制药有限公司,批号:16012106],每片30 mg,剂量由临床医生根据病情在15~45 mg $\cdot$ d⁻¹之间调整,疗程均为6周。

1.3 疗效评价 本研究从精神行为症状对两组患者治疗效果进行评价,评定工具采用HAMD抑郁量表24项版本评估:总分 < 8 分为正常;8~ < 20 分为可能有抑郁症;20~ < 35 分为肯定有抑郁症;总分 ≥ 35 分为严重抑郁症。疗效评定标准^[15]:以HAMD减分率评定疗效,痊愈:精神症状消失,减分率 $\geq 75\%$;显效:50% $\leq$ 减分率 $< 75\%$;有效:精神症状减轻,25% $\leq$ 减分率 $< 50\%$;无效:减分率 $< 25\%$ 。减分率=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分 $\times 100\%$ 。本研究对患者进行了为期6周的药物随访观察,对患者在治疗前、治疗第1、2、4、6周末时分别进行HAMD抑郁量表的评估。

1.4 安全性评价 对患者进行治疗前、治疗第1、2、4、6周后的血压、体质量、血尿常规检查、生化检查和心电图检查,并详细记录下治疗期间出现的所有的不良反应和体征。

1.5 统计学方法 运用SPSS19.0工具处理相关数据。通过 χ^2 检验对计数资料进行分析;采用 $\bar{x} \pm s$ 描述计量资料。选用两因素重复测量方差分析作为重复观测资料的整体分析,独立样本LSD- t 检验用于组间比较,差值 t 检验用于时间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料的比较 本研究入选病例64例,结束时脱落4例(因未按规定用药和资料不全),最终

共 60 例完成研究,均无精神病史及家族史。经分析可知,两组患者的一般临床资料比较差异无统计学差异($P>0.05$),具有可比性,具体数据见表 1。

表 1 两组一般资料的比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	治疗前 HAMD 总分/(分, $\bar{x} \pm s$)
		男	女		
A 组	30	18	12	78.7 $\pm$ 5.18	29.6 $\pm$ 4.12
B 组	30	17	13	76.1 $\pm$ 6.52	28.1 $\pm$ 3.59
$t(\chi^2)$ 值		(0.069)		1.007	1.503
P 值		0.793		0.315	0.138

2.2 两组 HAMD 评分的比较 治疗前,两组患者的 HAMD 评分差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。在治疗过程中每周末 A 组 HAMD 评分下降值较 B 组更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$);同期治疗点两组之间相比:A 组 HAMD 评分与 B 组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。具体数据见表 2。

表 2 两组治疗前后 HAMD 评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	A 组	B 组
T1:治疗前	29.6 $\pm$ 4.12	28.1 $\pm$ 3.59
T2:1 周末	21.7 $\pm$ 3.05 ^{ab}	26.1 $\pm$ 2.91
T3:2 周末	15.2 $\pm$ 3.24 ^{ab}	20.3 $\pm$ 4.94 ^b
T4:4 周末	11.2 $\pm$ 2.07 ^{ab}	14.9 $\pm$ 3.94 ^b
T5:6 周末	8.2 $\pm$ 2.05 ^{ab}	11.8 $\pm$ 3.61 ^b
整体分析	(HF 系数:0.600 5)	
组间比较 F 值, P 值	368.223,0.000	
时间比较 F 值, P 值	114.976,0.000	
交互作用 F 值, P 值	67.446,0.000	

注:整体分析为两因素重复测量方差分析;组间两两比较为 LSD- t 检验,两组同期比较,^a $P<0.05$;时间两两比较为差值 t 检验,和 T1 时间点比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 两组临床疗效的比较 治疗第 6 周末 A 组总有效率为 93.33%。B 组总有效率为 86.67%,A 组的总有效率高于 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果表明治疗结束后 A 组长期治疗效果更优于 B 组,联合应用具有良好的改善抑郁症状的作用。

表 3 两组第 6 周末临床疗效比较/例

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效/例(%)
A 组	30	16	9	3	2	28(93.33)
B 组	30	13	8	5	4	26(86.67)

2.4 安全性评价 治疗过程中 A 组的不良反应表现为口干 2 例,食欲增加 3 例,嗜睡 3 例;B 组的不

良反应表现为口干 2 例,便秘 4 例,恶心 3 例,失眠 6 例,出汗 2 例,厌食 5 例。A 组的不良反应发生率 26.67% (8/30) 与对照组 73.33% (22/30) 相比明显降低,且两组患者的不良反应多为一过性,在治疗第 1、2 周较明显,但症状不严重,不必特殊处理。整个疗程中出现的所有不良反应经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

脑梗死是神经内科的一种常见疾病,一旦发病极易带给患者较大的危害和后遗症,稍有不慎甚至可能危及生命,严重影响人们的正常生活^[16-17]。PCID 是危及老年人群健康的常见病,其认知损害、生活质量低、社会功能恢复差、平均住院日延长、病死率增加 3~4 倍,使患者的躯体和精神遭受双重痛苦,导致康复效果不理想^[18]。脑梗死后由于中枢神经元的损伤,破坏了脑干与皮质联系的如 NE 和 5-HT 神经元及其传导通路,导致代偿性的受体水平不能上调,致使脑内 NE 和 5-HT 等单胺类神经递质含量的减少而诱发抑郁症;炎症细胞因子过度分泌也可导致脑内 NE 和 5-HT 系统功能障碍,上述多个重要因素可引发抑郁^[19]。因此临床上若能尽早地评估初发脑梗死患者的抑郁症状,在原发病治疗的早期及时、有效的给予抗抑郁类药物治疗对于 PCID 的恢复极其关键^[20]。

米氮平是 NE 和特异性 5-HT 抗抑郁剂,其药理学性质新颖独特,不同于三环类抗抑郁药、选择性 5-HT 再摄取抑制药、双重作用模式的 NE 和 5-HT 再摄取抑制药等抗抑郁药,虽已广泛应用于临床,但由于其特殊的作用机制,临床起效时间慢、不良反应较多,导致老年患者对治疗无信心,依从性差。

抑郁症在祖国医学中属于郁症的范畴,治疗常采用调理情志、宁心安神的方法^[21]。黄精作为我国常见的滋补中药,具有极高的药用价值。《中国药典》2010 版一部收藏了滇黄精、黄精或多花黄精等 3 种原生药,按形状不同习称为“大黄精”“鸡头黄精”“姜形黄精”^[22]。其性甘平;归肺、脾、肾三经;具有补脾益气、疏肝解郁、滋肾润肺之功效;主治脾胃虚弱、体倦乏力、干咳少痰、口干食少、内热消渴等,具有明显改善抑郁症状的作用,已广泛用于临床。自 20 世纪 80 年代开始,学者们对黄精及有效组分的研究取得了较大进展,研究发现从黄精属植物中可分离提取得到多糖类、甾体皂苷、蒽醌、黄酮类、三萜、生物碱、木脂素、微量元素、植物甾醇及挥发油等多种化学成分^[23],其中黄精多糖类和甾体皂苷类成分在黄精中含量较大,是其主要的药效成

分。近年来国内研究^[24-26]通过对其化学成分及药理活性研究证实,黄精在提高免疫力、改善学习记忆力、调节血糖、抗脂质过氧化、抗肿瘤、调整机体精神稳定性等方面展现出潜在的药用价值。

本研究在前期研究的基础上,通过分别对单用米氮平和黄精颗粒联合米氮平治疗的老年 PCID 患者在治疗前和治疗的第 1、2、4、6 周时进行 HAMD 评估,观察其治疗效果及不良反应。研究结果显示,治疗过程中每周末 A 组 HAMD 评分下降值较 B 组更为明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);同期治疗点两组之间相比:A 组 HAMD 评分与 B 组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。A 组总有效率 93.33%,B 组总有效率 86.67%,两组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,运用中药黄精联合米氮平治疗老年 PCID 的有效性、安全性得到了验证,与单纯用米氮平治疗相比起效更快,临床疗效更优,能够明显改善患者的睡眠,减轻并消除焦虑、口干、便秘等抑郁状态,黄精可以通过改善机体整体状态而改善疾病,恢复患者的神经功能,对老年患者的相关躯体症状也有一定的改善作用,且不良反应出现较少,制成颗粒剂使老年患者易于接受服药和坚持治疗,提高其日常生活的能力。故此方用于治疗老年 PCID 疗效好,安全性高,值得临床推广。

参考文献

- [1] 陈燕. 舍曲林治疗脑梗死后抑郁症效果观察[J]. 中国乡村医药,2016,23(4):7-9.
- [2] 黄志. 右佐匹克隆联合舍曲林治疗脑梗死抑郁症睡眠障碍临床疗效[J]. 吉林医学,2015,36(16):3511-3512.
- [3] 任会鹏,王育梅,宋美,等. 抑郁症共病糖尿病患者的皮质醇水平与帕罗西汀治疗的疗效[J]. 中国心理卫生杂志,2012,26(8):595-600.
- [4] 刘珊,吕江玲,王圣海. 米氮平合并喹硫平治疗难治性抑郁症对照分析[J]. 精神医学杂志,2012,25(4):274-276.
- [5] 薛蓉,杨福收,肖伟霞,等. 米氮平治疗老年期腔隙性脑梗死伴发抑郁和焦虑患者 60 例[J]. 中国新药与临床杂志,2012,31(3):165-167.
- [6] 陈辰,徐维平,魏伟,等. 黄精多糖对慢性应激抑郁小鼠模型行为学及脑内 5-HT 的影响[J]. 山东医药,2009,49(4):39-41.
- [7] 耿甄彦,徐维平,魏伟,等. 黄精皂苷对抑郁模型小鼠行为及脑内单胺类神经递质的影响[J]. 中国新药杂志,2009,18(11):1023-1026.
- [8] 黄莺,徐维平,魏伟,等. 黄精皂苷对慢性轻度不可预见性应激抑郁模型大鼠行为学及血清中微量元素的影响[J]. 安徽医科大学学报,2012,47(3):286-289.
- [9] 祝凌丽,徐维平,魏伟,等. 黄精总皂苷对慢性应激模型大鼠的行为学以及对海马的 BDNF 和 TrkB 表达的影响[J]. 中国新药杂志,2010,19(6):517-525.
- [10] 陈程,胡婷婷,黄莺,等. 黄精皂苷对慢性应激抑郁大鼠大脑皮层 5-HT_{1A}R- β -arrestin2-akt 信号通路的影响[J]. 安徽医科大学学报,2013,48(3):262-266.
- [11] 魏浩洁,徐维平,魏伟,等. 黄精皂苷对慢性应激抑郁大鼠海马 5-HT_{1A}R/cAMP/PKA 信号通路的影响[J]. 安徽医科大学学报,2012,47(5):522-526.
- [12] 胡婷婷,徐维平,黄莺,等. 黄精联合氟西汀治疗抑郁症的临床疗效观察[J]. 安徽医药,2012,16(10):1494-1496.
- [13] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(CCMD-3)[M]. 济南:山东科技出版社,2001:87-88.
- [14] HAMILTON M. A rating scale for depression[J]. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1960,23(1):56-62.
- [15] 金卫东,沈莹,陈虹. 抗抑郁治疗的疗效评价及各类抗抑郁药的疗效比较[J]. 山东精神医学,2003,16(4):248-250,256.
- [16] 张晓莺,肖艳,韩玺河,等. 新疆地区 810 例缺血性卒中前瞻性登记研究结果[J]. 中国循证医学杂志,2010,10(11):1350-1352.
- [17] 王春霞. 脑卒中后抑郁患者抑郁与神经功能缺损的相关性研究[J]. 精神医学杂志,2011,24(1):37-39.
- [18] 于慧. 早期康复训练及心理干预对急性脑梗死后抑郁患者康复疗效观察[J]. 泰山医学院学报,2016,37(8):947-949.
- [19] 陈映琳,刘亚萍,陈秋利. 早期心理干预在脑梗死后抑郁病人中的应用[J]. 护理研究,2012,26(15):1387-1388.
- [20] 程秀梅,王霞,谢伦芳,等. 初发脑梗死患者应对方式与情绪的相关性研究[J]. 安徽医药,2015,19(7):1294-1297.
- [21] 罗彩容,张波. 通窍解郁汤合并文拉法辛治疗脑卒中后抑郁临床研究[J]. 中国社区医师(医学专业),2013,15(6):232-233.
- [22] 国家药典委员会. 中国药典(一部)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:288.
- [23] 庞玉新,赵致,袁媛,等. 黄精的化学成分及药理作用[J]. 山地农业生物学报,2003,22(6):547-550.
- [24] 未小明,王爱梅,罗朝辉,等. 黄精对 AD 模型大鼠空间学习记忆及 $\alpha 7$ nAChR 表达的影响[J]. 神经解剖学杂志,2016,32(3):391-396.
- [25] 赵宏丽,许燕,赵红岩,等. 黄精多糖对 2 型糖尿病大鼠 SREBP-1c 和 SCD-1 蛋白表达的影响[J]. 中药药理与临床,2015,31(1):106-109.
- [26] 农梦妮,曾高峰,宗少晖,等. 黄精多糖调控骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化[J]. 中国组织工程研究,2016,20(15):2133-2139.

(收稿日期:2017-02-05,修回日期:2017-02-27)