

逍遥散联合艾司西酞普兰治疗卒中后抑郁随机平行对照研究^{*}

王雅娟, 周 华, 段红莉[△], 刘玉洁, 张秀敏

(唐山市中医医院脑病科, 河北 唐山 063000)

摘要: **目的** 观察逍遥散联合艾司西酞普兰治疗卒中后抑郁的疗效及对 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)、同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)的影响。**方法** 选取刘玉洁专家门诊收治的脑卒中后抑郁患者 80 例随机分为 2 组各 40 例, 对照组采用艾司西酞普兰治疗, 研究组采用逍遥散联合艾司西酞普兰治疗, 对比 2 组患者的临床疗效, 干预前及干预 2 个月后神经功能、抑郁、焦虑评分和血清 5-HT、IL-1 及 Hcy 的变化。**结果** 研究组的疗效优于对照组(97.5% vs 72.5%, $P < 0.05$); 治疗 2 个月后, 研究组神经功能评分、抑郁评分和焦虑评分降低程度均优于对照组[(5.6±1.2) vs (12.5±2.4)、(4.1±1.0) vs (7.1±2.3)、(5.2±2.1) vs (8.2±2.3), $P < 0.05$]; 研究组血清 IL-1、Hcy 水平降低程度均优于对照组[(20.1±2.2)pg/mL vs (23.4±2.8)pg/mL、(13.4±0.4)mmol/L vs (16.8±0.8)mmol/L, $P < 0.05$], 5-HT 升高程度优于对照组[(657.4±133.2)ng/L vs (602.3±128.0)ng/L, $P < 0.05$]。**结论** 逍遥散联合艾司西酞普兰治疗脑卒中后抑郁临床疗效确切, 可有效控制血清 5-HT、IL-1 和 Hcy, 减低炎症损伤, 缓解焦虑抑郁情绪。

关键词: 卒中后抑郁; 逍遥散; 艾司西酞普兰; 5-HT; 随机平行对照; 临床观察

中图分类号: R277.7

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2019)01-0055-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.01.011

卒中后抑郁属于脑卒中常见的并发症之一, 大部分脑卒中患者中风后出现悲观消极、情绪低落、心情压抑、自我/认可感下降、兴趣减退和睡眠质量下降等现象, 该病病程较长, 对患者的生存质量会造成一定的影响。卒中采取西药治疗, 药物依赖性较强, 一旦停药患者可能再次陷入抑郁情绪中, 另外对患者神经功能造成一定影响, 长时间服用对其认知功能形成不可逆损伤^[1]。中医治疗卒中后抑郁, 能够减低神经功能损伤, 临床疗效肯定。笔者采用逍遥散联合艾司西酞普兰治疗卒中后抑郁患者, 效果满意, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月-2018 年 7 月我院刘玉洁专家门诊收治的脑卒中后抑郁患者 80 例随机分为 2 组, 各 40 例。纳入标准: ①患者临床诊断符合《脑血管疾病诊断与治疗临床指南》^[2]中相关

脑卒中确诊标准并经过 CT 和 MRI 影像学检查确诊; ②卒中后抑郁根据《国家精神障碍疾病诊断分类》^[3]中抑郁标准、符合卒中后抑郁相关确诊标准; ③患者病情发展急骤但意识思维清晰, 神经功能有缺损情况发生; ④卒中后抑郁参照 1994 年国家中医药管理局发布的《中医病症诊断疗效标准》中郁证诊断标准^[4]。排除标准: 患有精神疾病, 有家族精神疾病史, 无法正常沟通、治疗依从性较差, 对本次研究所用药物有禁忌症, 肝肾心肺等器官有严重性器质病变, 患严重性脑卒中并发症。对照组男 27 例, 女 13 例, 年龄 40~74 岁, 平均年龄(55.5±1.5)岁, 病程 6d~6 个月, 平均病程(3.4±0.5)月; 研究组男 20 例, 女 20 例, 年龄 40~75 岁, 平均年龄(55.0±1.4)岁, 病程 5d~6 个月, 平均病程(3.5±0.4)月。2 组患者一般资料具有可比性($P > 0.05$)。本研究经伦理委员会审核批准, 所有患者知情同意本次研究并签

收稿日期: 2019-01-11

^{*} 基金项目: 河北省中医药管理局科研课题(2018320)

第一作者简介: 王雅娟(1981-), 女, 硕士, 副主任中医师, 研究方向: 中医药治疗脑病。

[△]通信作者: 段红莉, E-mail: 1256909018@qq.com

署知情文件。

1.2 方法

1.2.1 对照组用药方法 使用艾司西酞普兰(上东京卫制药公司生产,国药准字:H20103327,规格:10mg/14 片)治疗,口服,2 次/d,每次 20mg,药物使用剂量要根据患者病情酌量加减,15 d 作为 1 个疗程,治疗共计 4 个疗程^[5]。

1.2.2 研究组用药方法 在对照组基础上给与逍遥散,组方如下:柴胡 6 g,白芍 10 g,当归 10 g,茯苓 15 g,白术 10 g,薄荷 3 g,炙甘草 6 g。伴失眠者加远志 10 g,茯神 30 g;肝郁血瘀者加丹参 30 g,郁金 10 g。水煎服,1 剂/次,2 次/d,15 d 为 1 个疗程,治疗共计 4 个疗程^[6]。

1.3 观察指标 采用《中国精神疾病分类方案与诊断标准》第 2 版(CCMD-2)^[7]评价临床疗效:HAMD 评分减少 $\geq 75\%$ 为治愈;HAMD 评分减少率控制在 50%~75%之间为显效;HAMD 减少率在 25%~50%为有效;HAMD 评分减少 $<25\%$ 为无效。以(治愈+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 计算治疗有效率。

神经功能、抑郁、焦虑评分:使用 NIHSS(神经功能缺损评分量表)、HAMD(汉密尔顿抑郁量表)、HAMA(汉密尔顿焦虑量表)进行评价。

血清 5-HT、IL-1 和 Hcy 评价:分别在治疗前后

使用酶联免疫吸附试验法对 2 组患者的 5-HT、IL-1 和 Hcy 水平进行检查,上海太阳生物技术公司提供试剂,按照试剂盒说明进行严格操作。

1.4 统计学分析 全部数据均采用 SPSS20.0 软件分析。其中计数资料以%表示,采用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效对比 研究组治疗有效率 97.5%,优于对照组 72.5%($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者治疗效果对比 $n(\%)$

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	治疗有效率
对照组	40	14	12	3	11	29(72.5)
研究组	40	24	14	1	1	39(97.5)
χ^2	/					9.804
P	/					0.002

2.2 2 组患者神经功能、抑郁和焦虑评分对比 治疗前,2 组患者神经功能、抑郁和焦虑评分无明显差异($P > 0.05$);治疗 2 个月后,2 组患者的神经功能评分、抑郁评分和焦虑评分均有不同程度降低($P < 0.05$),研究组神经功能评分、抑郁评分和焦虑评分的降低程度优于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者神经功能、抑郁和焦虑评分对比($\bar{x} \pm s, n=40$,分)

组别	NIHSS		HAMD		HAMA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	18.3 $\pm$ 5.8	12.5 $\pm$ 2.4*	17.6 $\pm$ 2.7	7.1 $\pm$ 2.3*	15.2 $\pm$ 3.6	8.2 $\pm$ 2.3*
研究组	18.4 $\pm$ 4.7	5.6 $\pm$ 1.2*#	17.5 $\pm$ 2.5	4.1 $\pm$ 1.0*#	15.3 $\pm$ 3.4	5.2 $\pm$ 2.1*#
t	0.085	16.263	0.172	7.565	0.128	6.092
P	0.933	0.000	0.864	0.000	0.899	0.000

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$

2.3 2 组患者血清 5-HT、IL-1、Hcy 水平对比 治疗前,2 组患者血清 5-HT、IL-1、Hcy 水平无明显差异($P > 0.05$);治疗 2 个月后,2 组血清 IL-1、Hcy 水平均明显降低($P < 0.05$),5-HT 水平均明显增高($P < 0.05$),研究组血清 IL-1、Hcy 降低程度优于对照组,5-HT 升高程度优于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

卒中后抑郁在中医学属郁证范畴,患者在卒中发生后气机不畅、情志不舒而导致气滞血瘀,郁久化火,扰动心神,致心神不安出现夜不能寐、焦虑等抑郁情绪^[8-9]。卒中后抑郁属于本虚标实证,肝郁血虚,脾失健运,涉及肝、脾等脏器功能失调。抑郁发生同患者脑

表 3 2 组患者血清 5-HT、IL-1、Hcy 水平对比($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	5-HT(ng/L)		IL-1(pg/mL)		Hcy(mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	337.4±86.1	602.3±128.0*	26.1±3.1	23.4±2.8*	19.2±1.1	16.8±0.8*
研究组	335.6±86.5	657.4±133.2*#	26.0±3.0	20.1±2.2*#	19.3±1.0	13.4±0.4*#
<i>t</i>	0.093	1.886	0.147	5.861	0.425	24.042
<i>P</i>	0.926	0.063	0.884	0.000	0.672	0.000

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$

内 5-HT 和去甲肾上腺素神经递质有着密切的关系,临床上针对卒中后抑郁治疗主要采用西药治疗,治疗药物有舍曲林、帕普西丁、艾司西酞普兰等^[10]。该类药物在使用中会出现不同程度的便秘、失眠、食欲下降等不良反应^[11]。

逍遥散中,柴胡疏肝解郁,使肝气得以调达;当归活血补血,白芍养血柔肝,当归、白芍与柴胡同用,补肝体而助肝用,血和则肝和,血充则肝柔;白术、茯苓健脾去湿,使运化有权、气血有源;炙甘草味甘,缓肝之急,益气补中;加入薄荷少许,疏散郁遏之气,透达肝经郁热。诸药合用,共奏调和肝脾,疏肝解郁,养血健脾之功效。实验研究结果表明^[12-15],逍遥散中柴胡可改善大鼠神经细胞排列的紊乱状态,减轻神经细胞损伤,增强抗抑郁药物作用的发挥。

本研究结果显示,治疗前 2 组患者神经功能、抑郁和焦虑评分无明显差异,对照组给予艾司西酞普兰治疗,研究组在对照组基础上给予逍遥散,2 组均接受 4 个疗程,与对照组比,研究组的神经功能、抑郁、焦虑评分都有明显改善,治疗有效率明显优于对照组。可见逍遥散联用艾司西酞普兰能减轻患者神经功能损伤程度,对其抑郁、焦虑等不良心理情绪有效缓解,效果要明显优于单用艾司西酞普兰治疗^[16]。2 组治疗前血清 IL-1、HCY 水平呈现高表达,5-HT 呈现低表达,表明卒中后抑郁机体的神经生物学改变情况明显,炎症因子水平表达失衡和神经递质减少。血清中 IL-1 在正常情况下脑内表达水平较少,但脑卒中后,病灶则会对神经元细胞造成直接性破坏,是体内关键性的炎症因子,IL-1 在机体应激情况下合成和释放,对 5-HT 功能进行改变^[17]。卒中后抑郁患者的大脑受到应激损伤之后,高 HCY 会导致神经生物学

发生一系列改变,对神经细胞造成损伤,致使神经功能受到一定程度损伤,卒中后会导致中枢单胺递质发生一系列异常的病理性改变,患者抑郁焦虑情况加重^[18]。治疗 4 个疗程后,2 组的血清 IL-1、Hcy 水平均明显降低,5-HT 明显增高,与对照组比,研究组血清 IL-1 和 Hcy 水平均明显降低,5-HT 明显增高,和单用艾司西酞普兰相比,逍遥散联用艾司西酞普兰可明显改善卒中后抑郁病情,与改善血清 IL-1、HCY、5-HT 表达机制相关。

综上,逍遥散联合艾司西酞普兰治疗脑卒中后抑郁患者,临床效果确切,可有效调节血清 5-HT、IL-1、Hcy 水平,减低炎症损伤,明显缓解患者焦虑抑郁情绪。

参考文献:

- [1] 公维谦,陈玉社. 艾司西酞普兰联合康复训练治疗老年脑卒中后抑郁的效果[J]. 四川精神卫生,2016,29(5):410-413.
- [2] 许予明,谭颂,刘鸣,等. 脑血管疾病诊断与治疗临床指南[J]. 内科急危重症杂志,2005,11(5):243-245.
- [3] 戴云飞,肖泽萍. 中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版与国际疾病分类第 10 版的比较[J]. 临床精神医学杂志,2013,23(6):426-427.
- [4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国医药科技出版社,2012:93-94.
- [5] 刘德芳,邓燕春,梁汝沛,等. 两种药物联用对老年脑卒中急性期抑郁症患者神经功能及血清 CRP、NE、5-HT 水平的影响[J]. 检验医学与临床,2018,15(6):885-887.
- [6] 崔懿. 加味柴胡疏肝散联合草酸艾司西酞普兰对卒中后抑郁的疗效观察[D]. 南京:南京中医药大学,2016.
- [7] 顾明志,李健芬. 中国精神疾病分类与诊断标准的 10 年应用[J]. 临床精神医学杂志,2003,13(1):35.
- [8] 王西建,李琨,焦宁波,等. 艾司西酞普兰联合解郁安神颗粒

- 粒治疗抑郁症的效果及对患者血清 IL-2、IL-6、TNF- α 、Hcy 水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(24): 4790-4793.
- [9] 庞敬涛, 刘娟, 田立. 首发缺血性脑卒中后抑郁中医体质、证型及血清 Hcy 水平研究 [J]. 山东中医杂志, 2018, 37(10): 814-816.
- [10] 肖靛宜, 刘未艾, 吴清明, 等. 隔药饼灸对功能性消化不良肝郁脾虚大鼠下丘脑单胺类神经递质表达的影响[J]. 针刺研究, 2016, 41(1): 60-64.
- [11] 杨秋霞, 任金生. 逐瘀解郁汤联合西酞普兰治疗卒中后抑郁 30 例临床观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2012, 12(3): 17-19.
- [12] MoRVAI S, NAGY A I, B?LINT S A, et al. Ketamine administration in case of severe, therapy resistant depressed patient, case report [J]. Ideggyogyaszati Szemle, 2016, 69(11-12): 421-425.
- [13] 章显宝, 汪燕, 王震, 等. 针刺对卒中后抑郁大鼠 5-HTT、5-HT1AR、NE α 2R 蛋白表达的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(9): 783-788.
- [14] 张锐丽, 刘玥. 丹栀逍遥散配合针灸治疗脑卒中后抑郁的临床效果 [J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(31): 138-139.
- [15] 马振峰, 张金铸. 艾司西酞普兰与文拉法辛缓释剂在老年卒中后抑郁治疗中的应用效果对比分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(2): 20-22.
- [16] 聂容荣, 江伟, 符文彬. 基于扶阳固本理念探讨加味补阳还五汤治疗缺血性脑卒中后抑郁症疗效与安全性评价 [J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(2): 163-166.
- [17] 陆俊. 脑血管意外合并抑郁症患者对神经功能康复的影响[J]. 中国健康心理学杂志, 2017, 25(9): 1321-1324.
- [18] 刘瑶, 郭阳, 李志鹏, 等. 黛力新联合乌灵胶囊治疗脑卒中后抑郁的 Meta 分析 [J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(3): 42-46.

(上接第 32 页)

- [9] LEMOINE M, SHIMAKAWA Y, NAYAGAM S, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa [J]. Gut, 2016, 65(5): 882-884.
- [10] 吕建林, 柳琳琳, 黄瑞, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化的疗效及安全性观察 [J]. 中成药, 2018, 40(4): 1000-1005.
- [11] 陈梅梅, 范建高, 陈源文, 等. 复方鳖甲软肝片对乙肝肝硬化患者代偿期肝纤维化及炎症因子的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(12): 1429-1432.
- [12] 肖蕾, 王云莲, 艾力江·吐尔逊等. 血清透明质酸、IV型胶原、层粘连蛋白与大鼠放射性肝纤维化的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2015, 13(1): 18-20.
- [13] SONG G, PACHER M, BALAKRISHNAN A, et al. Direct reprogramming of hepatic myofibroblasts into hepatocytes in vivo attenuates liver fibrosis [J]. Cell Stem Cell, 2016, 18(6): 797-808.
- [14] KANG J, HONG J, LEE S. Melatonin enhances mitophagy and mitochondrial biogenesis in rats with carbon tetrachloride-induced liver fibrosis [J]. Journal of Pineal Research, 2016, 60(4): 383-393.
- [15] 周立文, 葛伟伟, 张雅丽, 等. 复方鳖甲软肝片血清防治肝纤维化作用机制的实验研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(1): 60-62.
- [16] 林佃相, 刘颖翰, 石栓柱, 等. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片对代偿期乙肝肝硬化患者肝纤维化程度的影响[J]. 河北医药, 2016, 38(11): 1639-1641.
- [17] 黄凌鹰, 周振华, 孙学华, 等. 复方鳖甲软肝片治疗原发性胆汁性肝硬化的临床疗效评价 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(2): 181-184.
- [18] 黄静, 龙子江, 李丽, 等. 水飞蓟宾胶囊对酒精性肝纤维化大鼠的保护作用[J]. 中成药, 2016, 38(2): 229-234.