

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.23.017

米氮平联合养血清脑颗粒治疗脑卒中抑郁失眠临床研究*

刘丹, 李健, 陈薇, 程亮[△], 刘树利, 卢文娟

(河北省廊坊市人民医院, 河北 廊坊 065000)

摘要:目的 探讨米氮平联合养血清脑颗粒治疗脑卒中抑郁失眠的疗效。方法 选择医院2015年3月至2016年12月收治的脑卒中抑郁失眠患者104例,按随机数字表法分为对照组51例和联合组53例。对照组患者予米氮平治疗,联合组患者在对照组基础上加用养血清脑颗粒。结果 联合组总有效率为98.11%,显著高于对照组的84.31% ($P < 0.05$);治疗2,4,8周后联合组患者汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分和匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分均显著低于治疗前 ($P < 0.05$),且均显著低于对照组 ($P < 0.05$);对照组治疗2周后的HAMD评分和PSQI评分与治疗前相比,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗4,8周后的HAMD评分和PSQI评分均显著降低 ($P < 0.05$);联合组患者治疗过程中不良反应发生率为3.77%,显著低于对照组的21.57% ($P < 0.05$)。结论 米氮平联合养血清脑颗粒治疗脑卒中抑郁失眠疗效显著,且不良反应小,值得临床推广。

关键词:米氮平;养血清脑颗粒;脑卒中抑郁;失眠;临床疗效

中图分类号:R969.4;R971+.3

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)23-0053-03

Clinical Study on Mirtazapine Combined with Yangxue Qingnao Granules in the Treatment of Patients with Poststroke Depression and Insomnia

Liu Dan, Li Jian, Chen Wei, Cheng Liang, Liu Shuli, Lu Wenjuan

(Langfang People's Hospital, Langfang, Hebei, China 065000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of mirtazapine combined with Yangxue Qingnao Granules in the treatment of patients with poststroke depression and insomnia. **Methods** Totally 104 patients with poststroke depression and insomnia admitted to our hospital from March 2015 to December 2016 were selected and randomly divided into the control group (51 cases) and the combined group (53 cases) by the random number table method. The control group was treated with mirtazapine, while the combined group was given Yangxue Qingnao Granules on the basis of the control group. **Results** The total effective rate of the combined group was 98.11%, which was significantly higher than 84.31% of the control group ($P < 0.05$). After 2, 4 and 8 weeks of treatment, the scores of Hamilton Depression Scale (HAMD) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in the combined group were significantly lower than those before treatment, and which were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The scores of HAMD and PSQI in the control group after 2 weeks of treatment had no significant difference compared with those before treatment ($P > 0.05$), but which were significantly decreased after 4 and 8 weeks of treatment ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the combined group was 3.77%, which was significantly lower than 21.57% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Mirtazapine combined with Yangxue Qingnao Granules in the treatment of patients with poststroke depression and insomnia has significant effect and less adverse reactions, which is worthy of clinical promotion.

Key words: mirtazapine; Yangxue Qingnao Granule; poststroke depression; insomnia; clinical effect

脑卒中后抑郁是脑卒中常见的并发症,临床表现为心境低落、思维迟钝、认知障碍、意志活动减退等,并伴随睡眠障碍、食欲减退、乏力等躯体症状^[1]。伴睡眠障碍的患者出现失眠后会加重其心境低落,进而加重抑郁病情,严重影响脑卒中患者的身心健康及神经功能恢复,且增加病死率和自杀率^[2]。因此,及时治疗脑卒中后抑郁患者失眠,对脑卒中后抑郁患者尽快恢复有重要意义。米氮平是中枢突触前膜 α_2 受体拮抗剂,具有改善抑郁症状和睡眠结构,提高睡眠质量的作用^[3],但治疗过

程中常见食欲及体质量增加等不良反应^[4]。中医学认为,脑卒中后抑郁属“郁症”范畴,而肝郁血虚是郁症的发病机制^[5]。养血清脑颗粒由当归、川芎、白芍等组方,具有养血平肝之功效。本研究中采用米氮平联合养血清脑颗粒治疗脑卒中抑郁患者失眠,疗效良好。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经CT或MRI检查确诊,且均符合美国

*基金项目:2017年河北省科学技术研究与发展计划项目[2017013040]。

第一作者:刘丹,女,大学本科,主治医师,研究方向为脑卒中抑郁患者的诊治,(电子信箱)1016956717@qq.com。

[△]通信作者:程亮,大学本科,主治医师,主要从事临床脑外科工作,(电话)0316-2369445。

精神医学会《精神障碍诊断与统计手册(第五版)》中关于抑郁症的诊断标准^[6];汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分 ≥ 18 分;匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分 > 7 分;本研究经我院医学伦理委员会批准,符合科学性与伦理审查原则,患者及其家属知情并签署同意书。

排除标准:脑卒中前存在其他脑器质性精神疾病;合并严重心、肝、肾等疾病;有神经病史;存在意识障碍及失语;对本研究中所用药物过敏;治疗前 2 周服用过其他抗抑郁药物。

病例选择与分组:选择我院 2015 年 3 月至 2016 年 12 月收治的脑卒中抑郁患者 104 例,按随机数字表法分为对照组 51 例和联合组 53 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别	年龄	病程	临床类型(例)	
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$, 岁)	($\bar{X} \pm s$, 年)	重型	轻型
对照组($n=51$)	27/24	59.76 $\pm$ 11.54	1.52 $\pm$ 0.41	12	39
联合组($n=53$)	29/24	60.88 $\pm$ 10.92	1.59 $\pm$ 0.47	15	38
t/χ^2 值	0.033	0.509	0.808	0.308	
P 值	0.856	0.612	0.421	0.579	

1.2 方法

对照组给予米氮平片(华裕<无锡>制药有限公司,国药准字 H20041656,规格为每片 30 mg)治疗,口服起始剂量为每次 15 mg,1 次/日,后逐渐加大剂量至 15~45 mg/d。联合组在对照组基础上加用养血清脑颗粒(天士力制药集团股份有限公司,国药准字 Z10960082,规格为每袋 4 g),口服,1 袋/次,3 次/日。两组均治疗 8 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

HAMD 和 PSQI 评分:由 1 名心理医师和 1 名康复医师分别评定治疗前及治疗 2,4,8 周时两组患者的抑郁状态,包括 17 项内容,每项 0~4 分或 0~2 分。分数越高说明抑郁状态越严重。睡眠质量评价包括 18 个自评条目,7 个成分,每个成分 0~3 分,PSQI 总分 0~21 分。

分数越高说明睡眠质量越差。

临床疗效:根据患者睡眠改善情况,结合 HAMD 减分率评定疗效。治愈为患者恢复正常睡眠或睡眠时间超过 6 h,HAMD 减分率不低于 75%;显效为患者睡眠质量明显改善,睡眠时间增加 3 h 以上,HAMD 减分率为 50%~74%;无效为患者失眠症状无改善,HAMD 减分率小于 25%。以前两者合计为总有效。

不良反应:观察治疗过程中患者出现食欲增大及体质量增加、疲倦、低血压、恶心、烦躁等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件分析数据,计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 和表 3。治疗过程中,对照组患者食欲增大及体质量增加 9 例,出现疲倦和低血压各 1 例,无恶心、烦躁,不良反应发生率为 21.57%(11/51);联合组仅食欲增大及体质量增加 2 例,不良反应发生率为 3.77%(2/53),显著低于对照组($\chi^2 = 5.986$, $P = 0.014 < 0.05$)。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	治愈	显效	无效	总有效
对照组($n=51$)	15(29.41)	28(54.90)	8(15.69)	43(84.31)
联合组($n=53$)	33(62.26)	19(35.85)	1(1.89)	52(98.11)*

注:与对照组相比, $\chi^2 = 4.637$,* $P = 0.031 < 0.05$ 。

3 讨论

脑卒中是由脑部血管突然破裂或因血管堵塞导致大脑血流供应障碍而引起的一种急性脑血管疾病。2008 年,我国第 3 次国民死因抽样调查结果中,脑卒中是国民死亡第一位病因^[7]。脑卒中后抑郁是脑卒中的高发并发症,是一种情感障碍疾病,临床表现为失眠多梦,情绪低落、不稳,对任何事物都不感兴趣,悲观,疲乏等,其中最常见的是失眠。研究证实,失眠是抑郁症的独立危险因素,有效治疗失眠可改善抑郁症预后或预防产生抑郁症^[8]。脑卒中后抑郁的西医发病机制有“原发性内

表 3 两组患者临床评分比较($\bar{X} \pm s$, 分)

组别	治疗前		治疗 2 周		治疗 4 周		治疗 8 周	
	HAMD	PSQI	HAMD	PSQI	HAMD	PSQI	HAMD	PSQI
对照组($n=51$)	18.54 $\pm$ 2.16	18.27 $\pm$ 2.64	17.56 $\pm$ 3.25	17.59 $\pm$ 1.39	11.83 $\pm$ 2.04 ^a	12.39 $\pm$ 2.86 ^a	7.69 $\pm$ 1.83 ^a	7.01 $\pm$ 1.24 ^a
联合组($n=53$)	19.12 $\pm$ 1.37	18.93 $\pm$ 2.05	12.38 $\pm$ 1.87 ^a	13.86 $\pm$ 2.15 ^a	9.74 $\pm$ 1.27 ^a	8.67 $\pm$ 1.73 ^a	5.43 $\pm$ 1.57 ^a	5.86 $\pm$ 1.13 ^a
t 值	1.642	1.427	10.396	10.462	6.298	8.061	6.768	4.938
P 值	0.104	0.157	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与本组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

源性学说”“反应性机制性学说”,目前大量研究倾向于前者,认为脑卒中后抑郁主要与大脑损害后5-HT(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)系统失衡有关^[9]。

米氮平的药理作用是通过与中枢5-HT受体相互作用而调节5-HT功能,还可增强肾上腺素能的神经传导,具有较好的抗抑郁作用^[10]。但米氮平治疗过程中常见食欲增大及体质量增加不良反应,也会有轻微疲倦、嗜睡等不良反应,因此需要探究降低药物,进一步提高疗效的治疗方案。文军等^[11]研究发现,小剂量米氮平联合疏肝解郁胶囊治疗脑卒中后抑郁,能显著提高患者总有效率,降低不良反应发生率。陈俊玲等^[12]研究也显示,米氮平联合柴胡疏肝汤中药汤剂治疗脑卒中后抑郁,患者睡眠质量、抑郁状态等都得到了更好的改善。

脑卒中属中医学“中风”,脑卒中后抑郁则是“中风”“郁病”之合病,属“郁症”范畴,中医理论中郁症属因病致郁,因此脑卒中后抑郁患者既有中风之痰瘀互结、痹阻脉络的病理因素,又有郁症情志不舒,气机不畅的特点。中医认为,郁症发病部位在肝,患者因病受挫,忧愁思虑过度,忧思过度极易伤肝,久之伤血耗气,最终导致肝郁血虚,邪气外扰而不寐^[13]。养血清脑颗粒由当归、川芎、白芍、熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、决明子、珍珠母、延胡索、细辛、糊精、甜菊素组方,方中当归、川芎、白芍、熟地黄为四物汤,是中医补血养血的经典药膳,配以钩藤、鸡血藤、延胡索清热平肝、益精补阳、活血散瘀,补血同时活血化瘀,祛瘀而不伤阴;夏枯草、决明子泻火明目,降血压,调血脂;珍珠母有平肝安神之效;细辛有祛风、开窍之效;辅以糊精、甜菊素,诸药合用,具有养血平肝、活血通络之功效。赵铎^[14]研究报道,养血清脑颗粒在改善脑卒中后抑郁患者躯体症状方面优于百忧解,且安全可靠。

本研究结果显示,对照组患者治疗2周后HAMD评分和PSQI评分均无显著变化,治疗4、8周后HAMD评分和PSQI评分均显著降低,联合组治疗2周后HAMD评分和PSQI评分即显著降低且低于对照组,说明联合治疗起效更快,患者抑郁状态及睡眠质量得到明显改善,治疗8周后两组患者抑郁状态及睡眠质量均得到明显改善,但联合组较对照组改善明显。对照组患者在治疗过程中出现较多食欲增大及体质量增加,也有少数患者出现疲倦、低血压等不良反应,联合组在治疗过程中只出现个例食欲增大及体质量增加,不良反应发生率显著低于对照组,说明联合治疗可以显著降低药品不良反应。治疗8周后,联合组总有效率显著高于对照组,说明联合治疗能有效提高疗效。

综上所述,米氮平联合养血清脑颗粒治疗脑卒中抑郁失眠,能更有效地改善患者的抑郁状态,提高患者睡眠质量,减少不良反应,疗效良好,安全性高,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 林白浪,王曙红,安学芳,等. 脑卒中后抑郁的发生率与危险因素的研究[J]. 现代生物医学进展,2015,15(18):3492-3495.
- [2] Ma C, Pavlova M, Liu Y, et al. Probable REM sleep behavior disorder and risk of stroke: A prospective study[J]. Neurology, 2017, 88(19):1849-1855.
- [3] 厉三明. 米氮平和舍曲林治疗以失眠为主诉的脑卒中后抑郁患者的疗效比较[J]. 深圳中西医结合杂志,2015,25(1):24-25.
- [4] 张哲,蒋国卿,范明月,等. 米氮平治疗卒中后抑郁伴发失眠的疗效观察[J]. 临床荟萃,2013,28(8):920-922.
- [5] 袁清洁,郭建友,王建伟,等. 基于皮质酮-炎症反应-线粒体网络研究抑郁症肝郁脾虚病机及醒脾解郁方干预效应[J]. 中华中医药杂志,2017,32(5):2241-2245.
- [6] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册(案头参考书)[M]. 北京:北京大学出版社,2014:215-216.
- [7] 王陇德. 脑卒中筛查与防治工程:关注动脉硬化的高危因素——探求尽快降低我国脑卒中发病、死亡和伤残之策[C]// 北京大学转化医学论坛暨中国动脉粥样硬化前沿论坛,2011,3(3):1-3.
- [8] Prather AA, Vogelzangs N, Penninx BW. Sleep duration, insomnia, and markers of systemic inflammation: Results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety(NESDA)[J]. Journal of Psychiatric Research,2015,60(2):95-102.
- [9] Pascoe MC, Crewther SG, Carey LM, et al. Inflammation and depression: why poststroke depression may be the norm and not the exception[J]. International Journal of Stroke Official Journal of the International Stroke Society,2011,6(2):128-135.
- [10] Maciaszek M, Zabierowski P. Effect of combined treatment with mirtazapine and risperidone on the MK-801-induced changes in the object recognition test in mice[J]. Pharmacological Reports, 2013,65(5):1401-1406.
- [11] 文军,李永涛,李森,等. 小剂量米氮平联合疏肝解郁胶囊在脑卒中后抑郁症治疗中的应用[J]. 临床合理用药杂志,2015,8(13):41-42.
- [12] 陈俊玲,吴晗芳,邵一萍,等. 耳穴埋豆联合中药改善脑卒中后抑郁患者失眠的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2015,42(5):1025-1027.
- [13] 梁晓春. 失眠抑郁与疏肝安神[J]. 中医杂志,2013,54(14):1243-1245.
- [14] 赵铎. 养血清脑颗粒治疗脑卒中后抑郁疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2011,14(13):71-72.

(收稿日期:2018-05-04)