

乌灵胶囊联合圣约翰草提取物片治疗脑梗死恢复期并抑郁临床研究*

李 飞, 张 丽, 王丽霞[△]

(辽宁省铁岭市中心医院神经内科, 辽宁 铁岭 112000)

摘要:目的 探讨乌灵胶囊联合圣约翰草提取物片治疗脑梗死恢复期并抑郁的临床疗效。方法 选取医院2016年1月至2018年5月收治的脑梗死恢复期并抑郁患者93例,按随机数字表法分为对照组(46例)和研究组(47例)。两组患者均予圣约翰草提取物片口服(每次1片,每日3次),研究组患者加服乌灵胶囊(每次3粒,每日3次),两组均连续治疗8周。结果 研究组总有效率为93.62%,明显高于对照组的80.43% ($\chi^2 = 4.559, P = 0.033 < 0.05$);治疗后,两组患者汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分均明显低于治疗前,简易精神状态检查量表(MMSE)评分均明显高于治疗前,且研究组改善程度明显优于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,两组患者血清去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)水平均较治疗前明显升高,血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)及白细胞介素23(IL-23)水平均较治疗前明显下降,且研究组改善程度明显优于对照组 ($P < 0.05$);研究组不良反应发生率与对照组相当(8.51%比6.52%, $\chi^2 = 0.132, P = 0.716 > 0.05$)。结论 乌灵胶囊联合圣约翰草提取物片治疗脑梗死恢复期并抑郁的疗效确切,能明显改善临床症状和认知功能,其作用机制可能与抑制炎症反应有关。

关键词: 脑梗死恢复期;抑郁;乌灵胶囊;圣约翰草提取物片;临床疗效;认知功能;炎症反应

中图分类号:R932;R286.3;R255.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)24-0052-04

Clinical Study on Wuling Capsules Combined with Extract of St. John's Wort Tablets in the Treatment of Cerebral Infarction with Depression at the Convalescent Stage

LI Fei, ZHANG Li, WANG Lixia

(Department of Neurology, Tieling Central Hospital, Tieling, Liaoning, China 112000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Wuling Capsules combined with Extract of St. John's Wort Tablets in the treatment of cerebral infarction with depression at the convalescent stage. **Methods** Totally 93 patients with cerebral infarction with depression at the convalescent stage admitted to our hospital from January 2016 to May 2018 were selected and divided into the control group ($n = 46$) and the study group ($n = 47$) according to the random number table method. The patients in the two groups took Extract of St. John's Wort Tablets orally (1 tablet each time, 3 times a day), and the patients in the study group were treated with Wuling Capsules (3 capsules each time, 3 times a day). Both groups were continuously treated for 8 weeks. **Results** The total effective rate of the study group was 93.62%, which was significantly higher than 80.43% of the control group ($\chi^2 = 4.559, P = 0.033 < 0.05$). After treatment, the score of Hamilton Depression Scale (HAMD) in the two groups was significantly lower than that before treatment, the score of Minimum Mental State Examination (MMSE) in the two groups was significantly higher than that before treatment, and the improvement of the study group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum norepinephrine (NE) and dopamine (DA) in the two groups were significantly higher than those before treatment, the levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-23 (IL-23) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the improvement of the study group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was similar to that in the control group (8.51% vs. 6.52%, $\chi^2 = 0.132, P = 0.716 > 0.05$). **Conclusion** Wuling Capsules combined with Extract of St. John's Wort Tablets are effective in the treatment of patients with cerebral infarction with depression at the convalescent stage, which can obviously improve the clinical symptoms and cognitive function, and its mechanism may be related to inhibiting of inflammatory response.

Key words: cerebral infarction at the convalescent stage; depression; Wuling Capsules; Extract of St. John's Wort Tablets; clinical efficacy; cognitive function; inflammatory response

脑梗死恢复期并抑郁为临床多见的继发性抑郁,临床主要表现为思维迟缓、缺乏主动性、情绪低落,甚至有自杀倾向等,是卒中复发的独立危险因素^[1]。卒中后1年继发抑郁率达50%~60%,严重影响患者的生活质量^[2]。目前,临床治疗脑梗死恢复期并抑郁主要应用抗抑郁类

药物。圣约翰草提取物片为植物制剂,能通过多重途径提高体内去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)等单胺类神经递质水平,从而发挥广谱抗抑郁作用^[3]。但疗效欠佳,长期应用会导致机体产生耐药性和依赖性^[4]。近年来,中医药治疗本病受到广泛关注,且疗效较好。乌灵胶

*基金项目:辽宁省科学技术计划项目[2016020177]。

第一作者:李飞,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为脑血管病,(电子信箱)loo999k@163.com。

[△]通信作者:王丽霞,大学本科,主任医师,研究方向为脑血管病,(电子信箱)635229159@qq.com。

囊在临床多用于心肾不交型卒中后抑郁的辅助治疗,具有补肾健脑、安神养心等功效^[5]。本研究中观察了乌灵胶囊联合圣约翰草提取物片治疗脑梗死恢复期并抑郁的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》脑梗死恢复期的诊断标准^[6];且符合《中国精神障碍分类与诊断标准》(第4版)^[7]抑郁诊断标准;汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分介于8~23分;病程不超过6个月;能配合完成认知功能测验;临床资料完整,依从性高。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:恶性肿瘤;精神疾病史;心、肝、肾功能障碍;药物或酒精滥用史;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取医院2016年1月至2018年5月收治的脑梗死恢复期并抑郁患者93例,按随机数字表法分为对照组(46例)和研究组(47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 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,月)	抑郁程度 (轻度/中度,例)
对照组($n=46$)	21/25	60.80 $\pm$ 4.33	2.20 $\pm$ 0.81	18/28
研究组($n=47$)	23/24	59.62 $\pm$ 5.17	2.27 $\pm$ 0.77	20/27
χ^2/t 值	0.101	1.192	0.427	0.113
P 值	0.751	0.118	0.335	0.737

1.2 方法

两组患者均予常规非药物治疗措施,包括健康教育、心理支持、康复训练等,并予圣约翰草提取物片(Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG,进口药品注册证号Z20160009,批号为2150518,规格为每片0.56g,含圣约翰草提取物300mg),口服,每次1片,每日3次;研究组患者加服乌灵胶囊(浙江佐力药业股份有限公司,国药准字Z19990048,批号为20151023,规格为每粒0.33g),每次3粒,每日3次。两组均连续治疗8周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)HAMD评分和简易精神状态检查量表(MMSE)评分。HAMD项目包括抑郁心境、有罪感、自杀、睡眠不深、入睡困难、迟缓、早醒、工作和兴趣、激越、躯体性焦虑、精神性焦虑、全身症状、胃肠道症状、性症状、自知力、体质量减轻、疑病、人格解体或现实解体、日夜变化、偏执症状、能力减退感、强迫症状、自卑感、绝望感,每项计0~4分,评分越高则抑郁越严重^[8]。HAMD减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times$

100%。MMSE包括定向力(计0~10分)、语言(计0~9分)、延迟回忆(计0~3分)、即刻回忆(计0~3分)、注意力和计算力(计0~5分),满分30分,评分越小则认知功能损伤越严重^[9]。2)神经递质及炎症因子。治疗前后采集患者外周血各5mL,以半径为13.5cm、2000r/min离心15min,分离血清,置2~8℃冰箱保存。采用酶联免疫吸附法检测血清NE、DA、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)及白细胞介素23(IL-23)水平,试剂盒均购自上海泽叶生物科技有限公司,严格按试剂盒说明书操作。

临床疗效判定:治愈,临床症状完全消失,HAMD减分率 $\geq 90\%$;显效,临床症状明显缓解,60% $\leq$ HAMD减分率 $< 90\%$;有效,临床症状有所改善,30% $\leq$ HAMD减分率 $< 60\%$;无效,临床症状未改善,甚至有加重,HAMD减分率 $< 30\%$ 。以前三者合计为总有效^[10]。

安全性:观察患者治疗过程中头晕、恶心、胃不适等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计数资料以百分率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,符合正态分布的数据组间比较行 t 检验,不符合正态分布的数据比较行Mann-Whitney秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=46$)	6(13.04)	12(26.09)	19(41.30)	9(19.57)	37(80.43)
研究组($n=47$)	13(27.66)	18(38.30)	13(27.66)	3(6.38)	44(93.62)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

表3 两组患者HAMD和MMSE评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	HAMD评分		MMSE评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=46$)	21.14 $\pm$ 1.28	16.12 $\pm$ 4.11*	15.55 $\pm$ 1.80	19.79 $\pm$ 2.04*
研究组($n=47$)	21.33 $\pm$ 1.10	7.03 $\pm$ 2.62*	15.32 $\pm$ 1.95	24.07 $\pm$ 2.20*
t 值	0.768	12.746	0.591	9.723
P 值	0.222	0.000	0.278	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4、表5同。

表4 两组患者单胺类神经递质水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	NE(ng/L)		DA(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=46$)	39.23 $\pm$ 5.44	51.18 $\pm$ 7.62*	121.14 $\pm$ 17.33	173.38 $\pm$ 22.26*
研究组($n=47$)	40.04 $\pm$ 6.21	65.04 $\pm$ 8.70*	120.09 $\pm$ 18.19	232.45 $\pm$ 25.51*
t 值	0.669	8.166	0.285	11.888
P 值	0.253	0.000	0.388	0.000

表5 两组患者血清炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	TNF- α		IL-6		IL-23	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=46$)	136.20 $\pm$ 14.14	101.22 $\pm$ 11.36 [*]	95.52 $\pm$ 11.16	70.39 $\pm$ 8.84 [*]	128.83 $\pm$ 14.45	90.25 $\pm$ 10.81 [*]
研究组($n=47$)	135.97 $\pm$ 15.03	73.38 $\pm$ 8.41 [*]	95.37 $\pm$ 10.28	49.43 $\pm$ 5.94 [*]	127.19 $\pm$ 16.30	67.64 $\pm$ 7.33 [*]
t 值	0.076	13.452	0.067	13.447	0.513	11.828
P 值	0.470	0.000	0.473	0.000	0.305	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	头晕	恶心	胃不适	合计
对照组($n=46$)	1(2.17)	1(2.17)	1(2.17)	3(6.52)
研究组($n=47$)	1(2.13)	1(2.13)	2(4.26)	4(8.51) [*]

注:与对照组比较,^{*} $P>0.05$ 。

3 讨论

脑梗死恢复期并抑郁是脑梗死恢复期常见的可治疗的并发症,属器质性精神障碍,其发生与应对方式、人格特征、既往情感障碍病史、社会支持等社会心理因素有关,也与卒中脑损伤及并发的生活质量降低、认知缺损、功能残疾等因素有关^[11]。因此,临床应采用心理治疗联合康复训练及药物治疗的综合治疗方案,以发挥最佳疗效。目前,临床治疗本病常用三环类抗抑郁药、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)、5-羟色胺(5-HT)及NE再摄取抑制剂、特异性5-HT及NE能抗抑郁剂等药物,疗效明确,但不良反应较大,停药后还会出现停药综合征,影响疗效^[12]。

中医认为,本病为“中风”和“抑郁”的合病,中风后素体阴气自半,肾脏亏虚,肾阴易损,从而导致髓海失充,再加上心肾不交,心阳易亢,引发元神无养,从而发病^[13]。治疗应以养心安神、补肾阴、重镇潜阳为原则。本研究中所用乌灵胶囊为国家1类新药,其主要成分为乌灵菌粉,有健脑益智、养心安神、补肾阴、重镇潜阳的作用^[14]。圣约翰草提取物是纯天然的抗抑郁药,通过抑制NE、DA、5-HT等神经递质的再摄取发挥抗抑郁作用,还能改善患者的睡眠质量,提高认知功能^[15]。

本研究结果显示,研究组总有效率明显高于对照组,治疗后的HAMD评分明显低于对照组,且治疗后的血清NE和DA水平明显高于对照组。提示两药联用治疗脑梗死恢复期并抑郁能明显改善临床症状。现代药理学研究表明,乌灵胶囊能通过促进 γ -氨基丁酸(GABA)合成、激活GABA受体、增强谷氨酸脱氢酶活性、促进大脑摄取谷氨酸(Glu)和异质神经递质来发挥镇静催眠、抗焦虑、抗抑郁作用^[16]。圣约翰草提取物能通过抑制单胺氧化酶A和单胺氧化酶B的活性来抑制NE、DA等神经递质的降解,从而增加突触间隙内NE、DA的质量浓度,以发挥抗抑郁作用^[17]。乌灵胶囊与圣约翰草提取物可从不同角度起效,增强抗抑郁作用。研究组治疗后的MMSE评分明显高于对照组,提示联

合治疗能明显改善患者认知功能。研究表明,脑梗死后抑郁患者常伴有记忆力下降、注意力不集中等认知功能障碍,会加重认知功能的损伤^[18]。脑梗死后抑郁的发生发展与脑梗死破坏NE和DA等神经元及其路径,引起该生物胺类递质数量减少或活性减弱有关,而乌灵胶囊与圣约翰草提取物均能改善NE和DA等递质水平,从而改善患者的认知功能,提示联合治疗能降低血清炎症因子水平。研究显示,抑郁症的发生、发展与机体炎症因子过度释放有关,该类炎症因子将参与卒中后抑郁的进展,加重患者的负面情绪^[19]。研究组患者治疗后的血清TNF- α 、IL-6、IL-23水平均明显低于对照组,推测联合用药的作用机制可能与抑制炎症反应有关。且两组不良反应发生率均较低且相当($P>0.05$)。

综上所述,乌灵胶囊与联合圣约翰草提取物片治疗脑梗死恢复期并抑郁疗效确切,能明显改善临床症状和认知功能,其作用机制可能与抑制炎症反应有关。

参考文献:

- [1] 李慧. 优质护理对脑梗死合并焦虑抑郁患者的临床应用效果研究[J]. 中国医药指南, 2018, 16(23): 5-6.
- [2] 于楠. 脑卒中患者抑郁水平调查与分析[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(7): 763-764.
- [3] 王高华, 李凌江, 谢鹏, 等. 圣·约翰草提取物片治疗抑郁障碍专家共识[J]. 临床精神医学杂志, 2018, 28(4): 285-288.
- [4] 孔伟, 赵文静, 张海芳, 等. 脑卒中患者合并焦虑抑郁的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(24): 58-59.
- [5] 林吉, 张燕儿, 戴方瑜. 乌灵胶囊联合心理干预治疗中风后抑郁临床观察[J]. 新中医, 2018, 50(6): 209-211.
- [6] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146.
- [7] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 第4版. 济南: 山东科学技术出版社, 2007: 87-88.
- [8] 张明园. 精神学评定量表[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1993: 122-132, 134-137, 198-202.
- [9] FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MC HUGH PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 101.
- [11] 李杰, 张莹. 脑卒中后合并抑郁的临床治疗观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(77): 43-44.
- [12] 白玲. 中医情志护理联合穴位按摩对缺血性脑卒中后合并抑郁效果分析[J]. 光明中医, 2018, 33(24): 3736-3739.
- [13] 姜守军. 疏肝解郁汤联合电子生物反馈疗法对大面积脑梗死后抑郁症患者负性情绪的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(11): 2208-2210.
- [14] 李振, 赵忠新. 乌灵胶囊基础及临床应用研究进展[J]. 中成药, 2010, 32(1): 120-121.
- [15] 阿斯哈尔·依拉洪. 圣约翰草提取物联合艾司唑仑治疗脑外伤后综合征伴抑郁的临床效果[J]. 慢性病学杂志, 2014,