

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.16.026

解郁清心配方颗粒联合帕罗西汀治疗老年卒中后抑郁临床观察*

王业群, 周涛, 项尚, 方无杰[△]

(安徽省六安市中医院脑病二科, 安徽 六安 237006)

摘要:目的 探讨解郁清心配方颗粒联合帕罗西汀治疗老年卒中后抑郁(PSD)的临床疗效,以及对患者血清脑源性神经营养因子(BDNF)、同型半胱氨酸(HCY)水平的影响。方法 选取医院2018年6月至2019年12月收治的老年PSD患者120例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各60例。两组患者均予抗血小板聚集、稳定斑块等对症治疗,口服盐酸帕罗西汀片,观察组患者加服解郁清心配方颗粒,两组均持续治疗8周。结果 观察组总有效率为86.67%,显著高于对照组的78.33% ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的汉密尔顿抑郁量表评分、郁证积分及血清HCY水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$),血清BDNF水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 解郁清心配方颗粒联合帕罗西汀治疗老年PSD,可改善患者的抑郁程度,其机制可能与调节BDNF及HCY的水平有关。

关键词:卒中后抑郁;解郁清心配方颗粒;帕罗西汀;临床疗效;老年患者

中图分类号:R969.4;R2-031;R972

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)16-0099-03

Clinical Observation of Jieyu Qingxin Formula Granules Combined with Paroxetine in the Treatment of Elderly Patients with Post-Stroke Depression

WANG Yequn, ZHOU Tao, XIANG Shang, FANG Wujie

(Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lu'an, Anhui, China 237006)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Jieyu Qingxin Formula Granules in the treatment of elderly patients with post-stroke depression(PSD) and the effect on the levels of serum brain-derived neurotrophic factor(BDNF) and homocysteine(HCY). **Methods** A total of 120 elderly patients with PSD admitted to our hospital from June 2018 to December 2019 were selected and divided into the control groups and the observation group by the random number table method, 60 cases in each group. The patients in the two groups were treated with antiplatelet aggregation, stable plaque and other symptomatic treatment, and Paroxetine Hydrochloride Tablets, on this basis, the patients in the observation group were treated with Jieyu Qingxin Formula Granules. Both groups were continuously treated for eight weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 86.67%, which was significantly higher than 78.33% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Hamilton Depression Scale(HAMD) score, depression syndrome score and serum HCY level in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the serum BDNF level in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Jieyu Qingxin Formula Granules combined with paroxetine in the treatment of elderly patients with PSD can improve the degree of depression, and its mechanism may be related to the regulation of BDNF and HCY levels.

Key words: post-stroke depression; Jieyu Qingxin Formula Granules; paroxetine; clinical efficacy; elderly patients

卒中后抑郁(PSD)属卒中后常见并发症,发生率为25%~79%^[1],在卒中2周内及3个月时发生率较高,分别为25.4%和24.1%^[2],其发病主要与生物学和社会心理学相关^[3]。目前针对PSD的治疗多选择5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)等抗抑郁药物,代表药物有盐酸帕罗西汀,但因药品不良反应多及用药时间长等原因,限制了其在老年PSD患者中的应用。为改善临床疗效及用药依从性,临床多选择西药联合中医药治疗PSD^[4]。本研究探讨了解郁清心配方颗粒联合帕罗西汀治疗老年PSD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:符合《卒中后抑郁临床实践的中国专家共识》^[5]中推荐的诊断标准;首次卒中;年龄60~85岁;汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分为8~24分;生命体征稳定,意识清楚、言语及认知功能正常,能配合进行各项量表评分。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:不能配合治疗及评价;既往有抑郁症、精神病史,难治性重度抑郁或有自杀倾向;伴其他系统严重疾病;

*基金项目:安徽省重点研究和开发计划项目[1804h08020297]。

第一作者:王业群,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为脑血管病的防治,(电子信箱)wdyx16380@163.com。

[△]通信作者:方无杰,男,大学本科,主任医师,研究方向为中西医结合治疗焦虑、抑郁及睡眠障碍,(电子信箱)13605641821@163.com。

心电图、实验室检查指标出现有临床意义的异常。

病例选择与分组:选取我院2018年6月至2019年12月收治的PSD患者120例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各60例。对照组中,男30例,女30例;年龄61~84岁,平均(70.70±6.41)岁;平均病程(66.86±4.43)d。观察组中,男33例,女27例;年龄61~82岁,平均(70.60±5.37)岁;平均病程(67.52±4.26)d。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。

1.2 方法

两组患者均予抗血小板聚集、稳定斑块等对症治疗,并口服盐酸帕罗西汀片(浙江华海药业股份有限公司,国药准字H20031106,规格为每片20mg),每次1片,每日1次。观察组患者加服解郁清心配方颗粒,组方为柴胡、香附、白芍、当归、茯苓、合欢皮各9g,白术、郁金各6g,炙甘草3g等,早晚各1剂,冲服。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:采用HAMD-17量表^[6]评估患者抑郁程度,双人评定。参考《中医病证诊断疗效标准》^[7]及《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]制订中医肝郁血虚症状分级评分标准(表1),评估患者的血虚症状。采用酶联免疫吸附法测定血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平;采用免疫透射比浊法测定血清同型半胱氨酸(HCY)水平。

表1 中医肝郁血虚症状分级评分标准

Tab.1 Grading standard of TCM syndrome of liver depression and blood deficiency

症状	轻度	中度	重度
胃脘、胁肋胀痛	偶尔发生,0.5h内可 自行缓解	每天疼痛时间短于2h	持续疼痛,需服止痛药
头晕眼花	偶有发作	发作频繁	呈持续性
喜悲易怒	偶有情绪抑郁或急躁	易发情绪低落抑郁或烦躁 发怒	经常情绪低落抑郁,或烦躁 易怒难以自我控制
失眠健忘	偶有发作	经常发生,遇精神刺激 加重	经常发作
少言懒语	偶有少言懒语	情绪刺激则少言懒语	沉默不语
喜太息	偶有太息	精神刺激则太息发作	太息频作
食少	纳差	食量较平时减少1/3以下	食量较平时减少1/2以上
舌苔、脉象	舌淡紫,苔薄,脉弦而虚		

疗效判定^[9]:HAMD减分率 $\geq 75\%$,为治愈; $50\% \leq$ HAMD减分率 $< 70\%$,为显效; $30\% \leq$ HAMD减分率 $< 50\%$,为好转;HAMD减分率 $< 30\%$,为无效。总有效=治愈+显效+好转。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计数资料以率

(%)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至表5。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=60$]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between the two groups

[case(%), $n=60$]

组别	治愈	显效	好转	无效	总有效
对照组	4(6.67)	28(46.67)	15(25.00)	13(21.67)	47(78.33)
观察组	23(38.33)	26(48.33)	3(5.00)	8(13.33)	52(86.67)
χ^2 值					22.635
P 值					0.000

表3 两组患者HAMD评分、郁证积分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=60$)

Tab.3 Comparison of HAMD score and depression syndrome score between the two groups($\bar{X} \pm s$, point, $n=60$)

组别	HAMD评分			郁证积分		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	17.17±5.12	8.98±4.12*	-8.18±5.50	18.27±6.56	10.37±4.52*	-7.90±4.47
观察组	17.17±5.33	5.92±4.15**	-11.25±5.08	18.08±6.63	5.87±4.96**	-12.22±6.09

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,* $P<0.05$ 。表4、表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P<0.05$; compared with those in the control group, * $P<0.05$; as well as Tab. 4 and Tab. 5.

表4 两组患者血清BDNF水平比较($\bar{X} \pm s$, ng/mL, $n=60$)

Tab.4 Comparison of serum BDNF levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, ng/mL, $n=60$)

组别	治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值
对照组	23.12±6.36	31.14±7.85*	8.02±2.29	-6.154	0.000
观察组	23.12±5.63	35.68±8.09*	12.56±2.48	-9.863	0.000
t 值	-0.004	-3.118	-10.397		
P 值	0.996	0.002	0.000		

表5 两组患者血清HCY水平比较($\bar{X} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$, $n=60$)

Tab.5 Comparison of serum HCY levels between the two groups

($\bar{X} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$, $n=60$)

组别	治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值
对照组	17.67±4.93	13.54±3.87*	-4.13±1.10	5.102	0.000
观察组	17.69±4.98	9.97±3.09*	-7.72±1.89	10.206	0.000
t 值	-0.019	5.599	12.703		
P 值	0.985	0.000	0.000		

3 讨论

PSD属中医“郁证”范畴。中风后不同时期出现郁证表现非常多见,有其独立的病机及病理变化过程,既不同于中风,亦不同于郁证,可能主要与中风后肝脾两脏受损相关。中医典籍对中风后发生郁证少有论述,对其病机亦未有明确阐述^[10]。《素问·六元正纪大论》言“木郁达之”,认为郁病的核心病机为“肝郁”。中风后肝气郁

结、肝郁脾虚、脾虚生发不足、肝血亏虚,故而为郁^[11]。本课题组在临床实践中发现,PSD在中风主症的基础上伴胃脘或胁肋胀痛、头晕眼花、喜悲易怒、失眠健忘、少言懒语、善太息、食少、舌淡紫、苔白、脉弦等症,采用疏肝解郁法治疗具有独特优势^[12]。有研究显示,选取的343项中药复方专利中,以治疗肝郁脾虚证最多见,常以疏肝解郁健脾为主要治则,多在逍遥散的基础上配伍心、肝两经药^[11]。

基于以上认识,本研究中在常规使用帕罗西汀基础上联合解郁清心配方颗粒治疗老年 PSD。解郁清心汤以逍遥散为基础方,加香附,配合柴胡疏肝解郁、调畅气机,条达肝气;木郁脾虚、肝血不足,故以当归、白芍养血和血;木郁日久致气血运行不畅,易出现血瘀、气滞、精神衰退、失眠、健忘、情志异常等表现,故以味辛、苦,性寒之郁金行气解郁、清心凉血,以达《本草纲目》所言“治失心癫狂蛊毒”之功效,以味甘、性平之合欢皮解郁安神、活血祛瘀。以奏《本草汇言》所云“开达五神,消除五志”之妙,方中白术、茯苓、郁金、合欢皮治疗肝郁各种兼证。全方以疏肝解郁、养血健脾、活血行气、清心安神为治则^[12]。结果表明,与对照组比较,观察组总有效率明显较高,且郁证积分、HAMD评分均明显较低,提示联用解郁清心配方颗粒可改善 PSD 临床症状^[13]。本研究中考虑老年卒中患者多合并多种基础疾病,合并用药较多,存在肝肾功能损害的易感性,同时考虑中药药效存在累积效应,故解郁清心汤方药剂量均在 3~9 g,可避免老年患者长期服药产生药品不良反应,同时给药剂型选择中药配方颗粒,采用标准化的工艺,保证了治疗效果及用药依从性,为今后中药制剂的研究做了有益尝试。

目前,关于 PSD 的发病机制尚不明确,近年来 BDNF 机制成为研究的热点。BDNF 是脑内最重要的营养因子,主要在中枢神经系统内表达,以海马和皮质中含量最高,通过维持神经细胞的生长增殖及促进神经元修复发挥作用,能影响神经递质和营养因子的释放,是脑卒中后神经元再生的关键因子^[14]。现代动物实验研究发现,逍遥散可激活模型大鼠 PI3K-AKT-Nrf2 信号通路而改善氧化应激状态,上调 BDNF 水平可能是其抗抑郁作用机制之一^[15]。本研究中,观察组患者治疗后的血清 BDNF 水平高于对照组,推测解郁清心配方颗粒可能通过增加 BDNF 的表达而发挥抗抑郁作用。同时有研究认为,高 HCY 水平可导致大鼠皮层单胺类递质水平改变,降低大鼠脑脊液内 BDNF 水平^[16]。本研究中,观察组患者治疗后的 HCY 水平较对照组明显下降($P < 0.05$),由此推测,高同型半胱氨酸血症可能通过降低 BDNF 水平而导致 PSD 的发生,而解郁清心配

方颗粒可能参与了 HCY 表达的调节,具体通路与机制尚不明确。

综上所述,解郁清心配方颗粒治疗老年 PSD,可改善患者的抑郁程度,其机制可能与调节 BDNF 及 HCY 的水平有关。

参考文献

- [1] ZHAO FY, YUE YY, LI L, et al. Clinical practice guidelines for post-stroke depression in China[J]. Revista Brasileira de Psiquiatria, 2018, 40(3): 325-334.
- [2] ZHANG X, TANG Y, XIE Y, et al. Total magnetic resonance imaging burden of cerebral small-vessel disease is associated with post-stroke depression in patients with acute lacunar stroke[J]. Eur J Neurol, 2016, 24(2): 374-380.
- [3] VILLA RF, FERRARI F, MORETTI A. Post-stroke depression: mechanisms and pharmacological treatment[J]. Pharm Ther, 2018, 184: 131-144.
- [4] 曾宪晶, 周金凤, 谢根英, 等. 丹栀逍遥散联合针刺疗法对脑卒中后抑郁患者 BDNF、5-HT 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(7): 1562-1566.
- [5] 王少石, 周新雨, 朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(8): 685-693.
- [6] 汤毓华, 张明园. 汉密顿抑郁量表(HAMD)[J]. 上海精神医学, 1984(2): 61-64.
- [7] 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: 33, 39.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 187.
- [9] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 231-250.
- [10] 胡丹, 盛蕾. 加味柴胡疏肝颗粒辅助治疗缺血性脑卒中后抑郁的疗效观察[J]. 中草药, 2016, 47(21): 3866-3870.
- [11] 曲艺, 崔向宁, 但文超, 等. 基于中医传承辅助平台挖掘中药复方专利中治疗抑郁的用药规律[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(8): 1670-1675.
- [12] 周涛, 洪亮, 方无杰. 方无杰治疗郁病临证经验[J]. 中医临床杂志, 2020, 32(1): 45-47.
- [13] 王业群, 周涛, 项尚, 等. 解郁清心汤联合通督调神针刺法治疗卒中后抑郁疗效观察[J]. 四川中医, 2020, 38(8): 135-139.
- [14] 刘卫斌, 谢艳. 脑源性神经营养因子在卒中后抑郁中的检测及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(5): 670-671.
- [15] 罗杰, 方洋, 曾九僧, 等. 基于 PI3K-AKT-Nrf2/BDNF 通路研究逍遥散抗抑郁作用的机制[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(6): 2-6.
- [16] 黄小睿, 赵晓月, 李雪斌, 等. 卒中后抑郁大鼠血清同型半胱氨酸与叶酸水平的表达变化[J]. 右江医学, 2017, 45(1): 11-14.

(收稿日期: 2021-03-01)