

解郁丸联合度洛西汀治疗卒中后抑郁的临床研究

张旭¹, 刘艳贞², 张江霞¹, 宋沛然¹, 张静¹

1. 南阳南石医院 药学部, 河南 南阳 473000

2. 南阳南石医院 神经内科, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 探讨解郁丸联合度洛西汀治疗卒中后抑郁的临床疗效。**方法** 选取南阳南石医院 2016 年 1 月—2018 年 12 月收取的卒中后抑郁患者 136 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 68 例。对照组口服盐酸度洛西汀肠溶片, 起始剂量 40 mg/d, 1 周后调整为 60 mg/d。治疗组在对照组基础上口服解郁丸, 4 g/次, 3 次/d。两组疗程均为 8 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分, 及血清去甲肾上腺素 (NE)、5-羟色胺 (5-HT)、P 物质 (SP) 和神经肽 Y (NPY) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 76.47% 和 91.18%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 HAMD 评分显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 5-HT、NE 和 NPY 水平均显著高于治疗前 ($P < 0.05$), 而 SP 水平显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者血清 5-HT、NE、NPY 和 SP 水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 解郁丸联合度洛西汀治疗卒中后抑郁患者, 可显著升高血清 5-HT、NE、NPY 水平和降低 SP 水平, 疗效显著, 安全性好。

关键词: 解郁丸; 盐酸度洛西汀肠溶片; 卒中后抑郁; 汉密尔顿抑郁量表; 5-羟色胺; 神经肽 Y

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)04-0717-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.04.024

Clinical study on Jieyu Pills combined with duloxetine in treatment of post-stroke depression

ZHANG Xu¹, LIU Yan-zhen², ZHANG Jia-xia¹, SONG Pei-ran¹, ZHANG Jing¹

1. Department of Pharmacy, Nanshi Hospital of Nanyang, Nanyang 473000, China

2. Department of Neurology, Nanshi Hospital of Nanyang, Nanyang 473000, China

Abstract: **Objective** To observe the efficacy of Jieyu Pills combined with duloxetine in treatment of post-stroke depression. **Methods** Patients (136 cases) with post-stroke depression in Nanshi Hospital of Nanyang from January 2016 to December 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 68 cases. Patients in the control group were *po* administered with Duloxetine Hydrochloride Enteric-coated Tablets, the initial dose was 40 mg/d, and then adjusted to 60 mg/d after one week. Patients in the treatment group were *po* administered with Jieyu Pills on the basis of the control group, 4 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the HAMD score, the serum level of NE, 5-HT, SP and NPY in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 76.47% and 91.18% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the HAMD score in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum level of NE, 5-HT, and NPY in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), but the SP level was significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum level of NE, 5-HT, SP, and NPY in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Jieyu Pills combined with duloxetine in treatment of post-stroke depression can significantly increase the serum level of NE, 5-HT and NPY, reduce the SP level, which has significant curative effect and good safety.

Key words: Jieyu Pills; Duloxetine Hydrochloride Enteric-coated Tablets; post-stroke depression; HAMD; 5-HT; NPY

收稿日期: 2019-09-01

作者简介: 张旭, 研究方向为临床药学。E-mail: 1066569673@qq.com

卒中后抑郁是脑卒中的一种重要并发症,其临床主要特征为反应迟钝、兴趣减退、情绪持续低落,严重影响了患者神经功能的恢复,延长了住院时间,增加了住院费用,降低了患者的生活质量,给家庭和社会带来了沉重的负担。目前针对抑郁症的治疗主要是抗抑郁药物,而该类物质种类较多,疗效差异较大^[1]。度洛西汀对去甲肾上腺素(NE)和 5-羟色胺(5-HT)再摄取具有很强的抑制作用,是一种有效的抗抑郁药物^[2]。研究表明中医药治疗卒中后抑郁能有效改善临床症状,提高生存质量,疗效显著^[3]。解郁丸具有疏肝解郁、养心安神的功效,其治疗卒中后抑郁疗效确切^[4]。本研究探讨了解郁丸联合度洛西汀治疗卒中后抑郁的疗效、安全性及对血清 5-HT、NE、血清 P 物质(SP)和神经肽 Y(NPY)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南阳南石医院 2016 年 1 月—2018 年 12 月收取的 136 例卒中后抑郁患者为研究对象,其中男 73 例,女 63 例,平均年龄(58.09 ± 12.03)岁,出血性卒中 53 例,缺血性卒中 83 例,平均发病时间(5.73 ± 2.12)月,治疗前汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分(21.03 ± 2.61)分。本次研究经南阳南石医院伦理委员会审核并通过。

纳入标准:(1)卒中后抑郁诊断符合《中国神经疾病分类与诊断标准》^[5];(2)治疗依从性好且签订知情同意书者。

排除标准:(1)既往有抑郁病史或使用过抗抑郁药物的;(2)严重心、肝肾功能不全者;(3)对解郁丸和度洛西汀过敏者;(4)合并其它严重疾病影响治疗过程者。

1.2 药物

盐酸度洛西汀肠溶片由江苏恩华药业股份有限公司生产,规格 20 mg/片,产品批号 20150310、20170503;解郁丸由河南泰丰生物科技有限公司生产,规格 1 g/15 丸,产品批号 20050108、20170519。

1.3 分组及治疗方法

随机将患者分为对照组和治疗组,每组各 68 例。对照组男 37 例,女 31 例,平均年龄(57.86 ± 12.27)岁,出血性卒中 27 例,缺血性卒中 41 例,平均发病时间(5.69 ± 2.17)月,治疗前 HAMD 评分(21.07 ± 2.63)分;治疗组男 36 例,女 32 例,平均年龄(58.31 ± 11.79)岁,出血性卒中 26 例,

缺血性卒中 42 例,平均发病时间(5.76 ± 2.08)月,治疗前 HAMD 评分(20.98 ± 2.59)分。两组患者在性别、年龄、基础疾病、发病时间、HAMD 评分等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服盐酸度洛西汀肠溶片,起始剂量 40 mg/d,1 周后调整为 60 mg/d。治疗组在对照组的基础上口服解郁丸,4 g/次,3 次/d。两组疗程均为 8 周。

1.4 疗效评价标准^[6]

治愈:精神支柱和躯体症状完全消失,自知力完全恢复,不遗留精神缺陷,治疗结束后观察 3 个月,无复发迹象和并发症;好转:精神症状减轻,但未完全消失;自知力部分恢复,社会功能未恢复至病前水平;无效:未达到以上标准者。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 HAMD 评分 采用 HAMD-17 量表评价患者抑郁情况。该量表包括 17 项,正常:评分<7 分,可能有抑郁症:7~17 分,肯定有抑郁症:17~24 分,严重抑郁症:>24 分,评分越高代表患者抑郁情况越严重^[7]。

1.5.2 血清 5-HT、NE、SP 和 NPY 水平 分别在治疗前后取患者晨起静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心取上清液,采用酶联免疫吸附法(武汉默沙克生物科技有限公司试剂盒)检测,并严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.6 不良反应观察

记录治疗过程中发生的药物不良反应。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验;计数资料以百分数表示,两组比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组疗效的比较

治疗后,对照组治愈 7 例,好转 45 例,有效 16 例,总有效率为 76.47%;治疗组治愈 12 例,好转 50 例,有效 6 例,总有效率为 91.18%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组 HAMD 评分比较

治疗后,两组患者 HAMD 评分显著低于治疗前($P < 0.05$),且治疗后治疗组 HAMD 评分明显高于对照组($P < 0.05$),两组比较差异具有统计学意义,见表 2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	68	7	45	16	76.47
治疗	68	12	50	6	91.18*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表2 两组 HAMD 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on HAMD scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HAMD 评分	
		治疗前	治疗后
对照	68	21.07 $\pm$ 2.63	8.38 $\pm$ 5.17*
治疗	68	20.98 $\pm$ 2.59	4.92 $\pm$ 3.06* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组血清 5-HT 和 NE 水平比较

治疗后,两组患者血清 5-HT 和 NE 水平均显著高于治疗前 ($P < 0.05$),且治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组血清 SP 和 NPY 水平的比较

治疗后,两组患者血清 SP 水平显著低于治疗前 ($P < 0.05$),而血清 NPY 水平显著高于治疗前 ($P < 0.05$),且治疗后治疗组患者血清 SP 和 NPY 水平均显著好于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 见表 4。

表3 两组血清 5-HT 和 NE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on serum 5-HT and NE levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	5-HT/(pg·mL ⁻¹)		NE/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	68	29.31 $\pm$ 4.17	37.20 $\pm$ 5.87*	481.57 $\pm$ 30.93	538.31 $\pm$ 31.47*
治疗	68	28.97 $\pm$ 4.63	48.19 $\pm$ 7.64* [▲]	477.83 $\pm$ 27.65	565.09 $\pm$ 33.17* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment表4 两组血清 SP 和 NPY 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum SP and NPY levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SP/(ng·L ⁻¹)		NPY/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	68	52.87 $\pm$ 16.38	46.19 $\pm$ 13.72*	105.47 $\pm$ 23.21	123.76 $\pm$ 24.82*
治疗	68	53.36 $\pm$ 16.45	39.23 $\pm$ 12.97* [▲]	103.98 $\pm$ 23.63	140.21 $\pm$ 26.53* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中,两组不良反应均为已知一般不良反应,未给予处理均自行消失,不影响治疗进程。

其中对照组总不良反应发生率为 14.71%,治疗组总不良反应发生率为 11.76%,两组差异没有统计学意义,见表 5。

表5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心/例	口干/例	嗜睡/例	便秘/例	其他/例	总发生率/%
对照	68	3	2	1	2	2	14.71
治疗	68	2	1	2	1	2	11.76

3 讨论

卒中后抑郁的发病机制通常有两个方面^[8], (1) 反应性机制: 卒中后患者身体功能发生障碍, 以及家庭和社会地位的改变, 导致心理状态失调, 进而引发反应性抑郁; (2) 生物学机制: 卒中后, 脑组织受损影响 NE 和 5-HT 能神经元的传导, 引起相应的神经递质水平下降, 而这些神经递质在中枢神经系统中参与多种生理反应, 主要涉及情感、睡眠、食欲和记忆等方面, 因而导致抑郁。

度洛西汀为神经元 NE 和 5-HT 强再摄取抑制剂, 其通过增加突触间 NE 和 5-HT 的浓度, 从而达到抗抑郁作用。度洛西汀临床应用广泛, 治疗抑郁症虽有一定疗效, 但不良反应较多^[9]。中医认为卒中后抑郁属于郁证、不寐、脏躁等病证范畴, 由于脑卒中后受到家庭、社会、生理等多种因素影响, 而愤懑郁怒, 肝气郁结; 忧愁思虑, 脾失健运, 导致肝郁脾虚, 形成气、血、痰、火、湿、食等六郁, 气机不畅, 肝脾不和, 心神被扰, 阴阳失调, 解郁丸由柴胡、白芍、郁金、当归、百合、茯苓、甘草、合欢皮、大枣、小麦制成, 具有疏肝解郁, 清心安神, 补中益气, 调神理气的功效^[4]。药理研究表明解郁丸能阻断 NE 再摄取, 增加 NE 传递, 抑制 5-HT 和 NE 失活, 升高不同脑区中 NE 和 5-HT 的水平, 进而发挥抗抑郁作用^[10], 且其不良反应小, 用药依从性好^[4]。本次研究也证实解郁丸联合度洛西汀治疗卒中后抑郁较单用度洛西汀能显著升高血清 5-HT 和 NE 水平, 且并未增加不良反应的发生率。

SP 是一种脑-肠肽激素, 其主要位于在胃肠道及中枢神经系统内, 神经激肽 1 是 SP 的受体, 其主要在下丘脑、杏仁核、海马及纹状体等位置分布^[11]。有研究表示, 神经肽 1 参与情感障碍的病理生理过程中, 而 SP 通过降低能拮抗神经肽, 起到抗抑郁功效^[12]。NPY 是一种在广泛分布于中枢和外周的多肽, 其作用是加强应激反应, 对交感神经和肌肉的兴奋起到抑制作用^[13]。有研究表明, NPY 作为神经递质和神经调质在调节抑郁障碍患者情绪和应激相关行为中发挥重要作用^[14]。

综上所述, 解郁丸联合度洛西汀治疗卒中后抑郁患者, 可显著升高血清 5-HT、NE 和 NPY 水平,

降低 SP 水平, 疗效显著, 安全性好。

参考文献

- [1] 江永美. 疏肝解郁胶囊联合氟西汀或度洛西汀治疗老年抑郁症的效果及对血清 P 物质和神经肽 Y 水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(6): 1403-1405.
- [2] 魏昆岭, 成玉敏, 桑文华, 等. 度洛西汀与帕罗西汀治疗不同症状抑郁症的比较研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(4): 252-254.
- [3] 王旭东, 乔明琦, 张樟进, 等. 中医药治疗抑郁症的研究进展 [J]. 南京中医药大学学报: 自然科学版, 2016, 32(1): 93-96.
- [4] 李瑞红. 解郁丸治疗脑卒中后抑郁症疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(9): 1132-1133.
- [5] 中华医学会神经科分会. 中国神经疾病分类与诊断标准 (修订版) [M]. 第 2 版. 南京: 东南大学出版社, 1995: 69-70.
- [6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社出版, 2002: 222.
- [7] 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.
- [8] 杨惠杰, 崔金玲, 张志英. 解郁丸联合帕罗西汀治疗卒中后抑郁临床研究 [J]. 陕西中医, 2018, 39(11): 1530-1532.
- [9] 马 卓, 陈 月, 冯婉玉. 度洛西汀与艾司西酞普兰治疗抑郁症疗效与安全性的系统评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(12): 897-899.
- [10] 马 荣, 钱瑞琴, 姚海燕, 等. 解郁丸抗抑郁作用机制的初步研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(10): 168-172.
- [11] 陆邵佳, 李凌江. 神经肽 Y 系统与应激和抑郁症的相关研究进展 [J]. 中国临床心理学杂志, 2012, 20(3): 312-314, 319.
- [12] Rovera C, Mauri M C, Bertin E, et al. Duloxetine in elderly major depression disorder: effectiveness and drug plasma level evaluation [J]. Hum Psychopharmacol, 2016, 31(5): 349-355.
- [13] Mowla A, Dastgheib S A, Razeghian Jahromi L. Comparing the effects of sertraline with duloxetine for depression severity and symptoms: a double-blind, randomized controlled trial [J]. Clin Drug Investig, 2016, 36(7): 539-543.
- [14] 吴岚村, 马金路, 郝世胜. 抑郁障碍患者血浆神经肽 Y 水平研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2018, 28(3): 208.