

## 乌灵胶囊联合圣约翰草提取物片治疗脑梗死后抑郁的临床研究

高仲录<sup>1</sup>, 索江海<sup>2</sup>, 郑万利<sup>3</sup>

1. 白水医院 中医科, 陕西 渭南 715600

2. 白水医院 针灸科, 陕西 渭南 715600

3. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046

**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后抑郁的临床效果。**方法** 选取2016年6月—2018年6月白水医院收治的脑梗死后抑郁患者78例, 随机分成对照组(39例)和治疗组(39例)。对照组口服圣约翰草提取物片, 1片/次, 3次/d。治疗组在对照组基础上口服乌灵胶囊, 3粒/次, 3次/d。两组均治疗8周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者抑郁相关量表评分、单胺类神经递质和匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为79.5%和94.9%, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组17项汉密尔顿抑郁量表(HDRS-17)和患者健康问卷-9项(PHQ-9)评分均显著下降( $P < 0.05$ ), 简易精神状态检查(MMSE)评分显著升高( $P < 0.05$ ), 且治疗后治疗组HDRS-17、PHQ-9和MMSE评分明显优于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组神经递质多巴胺(DA)和去甲肾上腺素(NE)血浆浓度均显著升高( $P < 0.05$ ), 且治疗组DA和NE血浆浓度比对照组升高更明显( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组PSQI 6个维度评分及总分较治疗前均显著降低( $P < 0.05$ ), 且治疗组比对照组下降更明显( $P < 0.05$ )。**结论** 乌灵胶囊联合圣约翰草提取物片治疗脑梗死后抑郁, 可有效控制临床症状, 改善认知功能, 提高睡眠质量。

**关键词:** 乌灵胶囊; 圣约翰草提取物片; 脑梗死后抑郁; 简易精神状态检查; 多巴胺; 去甲肾上腺素; 匹兹堡睡眠质量指数  
**中图分类号:** R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)12-3143-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.013

## Clinical study on Wuling Capsules combined with St. John's Wort Extract Tablets in treatment of depression after cerebral infarction

GAO Zhong-lu<sup>1</sup>, SUO Jiang-hai<sup>2</sup>, ZHENG Wan-li<sup>3</sup>

1. Department of Traditional Chinese Medicine, Baishui County Hospital, Weinan 715600, China

2. Department of Acupuncture and Moxibustion, Baishui County Hospital, Weinan 715600, China

3. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of Wuling Capsules combined with St. John's Wort Extract Tablets in treatment of depression after cerebral infarction. **Methods** Patients (78 cases) with depression after cerebral infarction in Baishui County Hospital from June 2016 to June 2018 were randomly divided into control (39 cases) and treatment (39 cases) groups. Patients in the control group were administered with St. John's Wort Extract Tablets, 1 tablet/time, three times daily. Patients in the treatment group were administered with Wuling Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the depression-related scale scores, monoamine neurotransmitter, PSQI scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 79.5% and 94.9% respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the HDRS-17 and PHQ-9 scores in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), but the MMSE scores in two groups was significantly increased ( $P < 0.05$ ), and these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the plasma concentration of DA and NE in two groups was significantly increased ( $P < 0.05$ ), and which in the treatment group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the 6 indexes scores of PSQI scores and total scores in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Wuling Capsules combined with

收稿日期: 2018-09-30

作者简介: 高仲录(1969—), 男, 副主任医师, 主要从事中医临床专业工作。E-mail: gaozhonglu89@163.com

St. John's Wort Extract Tablets in treatment of depression after cerebral infarction can effectively control depressive symptoms, improve cognitive function and the quality of sleep.

**Key words:** Wuling Capsules; St. John's Wort Extract Tablets; depression after cerebral infarction; MMSE; DA; NE; PSQI

脑梗死后抑郁属卒中后抑郁的一种常见类型,患者临床表现多种多样,一般分为核心症状,如精力明显减退或易疲劳、兴趣及愉快感丧失或减退、经常发生的情绪低落等,以及非核心症状,如体质量减轻、眠浅多梦、不明原因疼痛、缺乏决断力等<sup>[1]</sup>。若未及时发现、正确识别和治疗该病继发性情感障碍,不仅可造成患者神经功能恢复障碍、病情迁延、降低回归社会的能力,甚至会增加这部分患者的复发及病死风险。药物治疗是急性期抑郁治疗的基石,其目标是迅速控制症状,尽量达到临床痊愈。圣约翰草提取物片为植物药剂,能通过多重途径增加体内单胺类神经递质,如多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)水平,发挥广谱抗抑郁作用,适用于各种抑郁障碍<sup>[2]</sup>。乌灵胶囊是中成药,具有养心安神、补肾健脑等功效,常用于辅助治疗心肾不交型卒中后抑郁<sup>[3]</sup>。因此,本研究对脑梗死后抑郁患者采取乌灵胶囊联合圣约翰草提取物片进行治疗,取得了满意的效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取2016年6月—2018年6月白水县医院收治的78例脑梗死后抑郁患者为研究对象,均满足脑梗死后抑郁诊断标准<sup>[4]</sup>。其中男37例,女41例;年龄45~75岁,平均年龄(59.4±6.2)岁;抑郁程度:轻度20例,中度47例,重度11例;梗死部位:左半脑40例,右半脑38例。

纳入标准:(1)单发性脑梗死(即单病灶),脑梗死病程>2周,且病情稳定,神志清醒;(2)受试者或其家属签订知情同意书;(3)17项汉密尔顿抑郁量表(HDRS-17)评分≥7分;(4)年龄18~75岁,脑梗死后首次确诊为抑郁;(5)中医辨证为心肾不交证;(6)近1个月内未有抗抑郁类、镇静催眠类药物使用史;(7)无脑部手术史,吞咽功能正常。

排除标准:(1)由其他重大生活事件(如离丧等)、其他躯体疾病或某种物质(酗酒、吸毒、服药等)引起的精神障碍者;(2)患有光敏性皮肤病者;(3)孕妇或哺乳期妇女;(4)合并严重慢性病(高血压、糖尿病、肾病、心脏病等)者;(5)过敏体

质或有药物过敏史者;(6)抑郁症状迁延难治、难治性抑郁或复发性抑郁者;(7)伴精神病性症状或自杀风险(自杀行为和/或自杀想法)者;(8)既往有精神病史或焦虑抑郁病史者;(9)合并帕金森综合征、阿尔茨海默病等认知功能障碍性疾病者;(10)脑梗死后有严重认知功能障碍(如失语等)者。

### 1.2 药物

圣约翰草提取物片由 Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.KG 生产,规格300 mg/片,产品批号2130216;乌灵胶囊由浙江佐力药业股份有限公司生产,规格0.33 g/粒,产品批号20160105。

### 1.3 分组及治疗方法

随机将这78例患者分成对照组(39例)和治疗组(39例),其中对照组男20例,女19例;年龄45~73岁,平均年龄(59.1±6.5)岁;抑郁程度:轻度8例,中度27例,重度4例;梗死部位:左半脑21例,右半脑18例。治疗组男17例,女22例;年龄46~75岁,平均年龄(59.7±6.0)岁;抑郁程度:轻度12例,中度20例,重度7例;梗死部位:左半脑19例,右半脑20例。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均予以相同的心理支持、康复训练及健康教育等非药物治疗。对照组在此基础上口服圣约翰草提取物片,1片/次,3次/d。治疗组在对照组基础上口服乌灵胶囊,3粒/次,3次/d。两组均治疗8周。嘱患者服药期间切忌生气恼怒,不再另服其他抗焦虑抑郁药及镇静催眠药。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[5]</sup>

治愈:易激怒、绝望、情感淡漠等抑郁症状完全缓解,不残留人格改变或精神缺陷,社会功能被抑郁症状损害的部分亦完全恢复;好转:以上易激怒、情绪低落等抑郁症状明显减轻,但未完全消失,或留有智力障碍、人格改变等,由抑郁症状导致的社会功能受损部分亦未完全恢复至病前水平;无效:精神症状、社会功能均未见改善。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 HDRS-17 评分<sup>[6]</sup>** 此评分量表共有17个项目,其中9个项目(第1~3、7~11、15项)均采

用5级评分法(0~4分),剩下的8个项目(第4~6、12~14、16~17项)则采取3级评分法(0~2分),HDRS-17总分为0~52分,得分越高则抑郁越严重,轻、中、重度抑郁的分界值分别为7分≤总分<17分、17分≤总分<24分、>24分。

**1.5.2 患者健康问卷-9项(PHQ-9)**<sup>[7]</sup> 该量表共包含9项,每项均采用4级评分(0~3分),因此该量表总分0~27分,患者抑郁障碍越严重则分数越高。

**1.5.3 简易精神状态检查(MMSE)**<sup>[8]</sup> 此量表内容覆盖五个方面,即定向力(0~10分)、即刻回忆(0~3分)、语言(0~9分)、延迟回忆(0~3分)、注意力和计算力(0~5分),MMSE总分为0~30分,认知功能损害越重则评分越低。

**1.5.4 神经递质测定** 患者于治疗前后清晨各采4 mL空腹静脉血,离心后收集血浆标本,并置于超低温下保存待检,运用酶联免疫法(深圳市赛尔生物)测定DA、NE浓度,操作按说明书。

**1.5.5 匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)**<sup>[9]</sup> 该综合量表共有24个条目(19个自评条目和5个他评条目),其中只有第1~18个自评条目参与计分,同时这18个条目可分为7个维度,即入睡时间(条目2、5a)、睡眠障碍(条目5b~5j)、睡眠效率(条目1、3~4)、睡眠质量(条目6)、日间功能(条目8~9)、睡眠时间(条目4)、催眠药物(条目7),每个维度得分为0~3分,PSQI总分0~21分,评分越高则睡眠质量越差;注:“催眠药物”维度,因入组前1个月内和治疗8周内患者均无其他镇静催眠药使用史,

则评分均为0分,故不计入本次PSQI评分。

**1.6 不良反应**

统计治疗过程中患者出现的恶心、胃不适、头晕等副反应。

**1.7 统计学分析**

运用统计软件SPSS 21.0处理数据,计数资料以百分数表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验。

**2 结果**

**2.1 两组临床疗效比较**

治疗后,对照组治愈12例,好转19例,无效8例,临床总有效率为79.5%;治疗组治愈15例,好转22例,无效2例,临床总有效率为94.9%,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

**2.2 两组抑郁相关量表评分比较**

治疗后,两组HDRS-17和PHQ-9评分较治疗前均显著下降,MMSE评分显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗后治疗组HDRS-17、PHQ-9和MMSE评分明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

**2.3 两组单胺类神经递质水平比较**

治疗后,两组神经递质DA和NE血浆浓度均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗后治疗组DA和NE血浆浓度比对照组升高更明显,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

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	39	12	19	8	79.5
治疗	39	15	22	2	94.9*

与对照组比较: \* $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组抑郁相关量表评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on depression-related scale scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	HDRS-17	PHQ-9	MMSE
对照	39	治疗前	20.57±6.12	18.73±3.55	22.07±2.13
		治疗后	9.73±2.39*	8.61±1.62*	23.15±1.73*
治疗	39	治疗前	21.48±6.01	19.12±3.30	21.28±2.06
		治疗后	7.29±2.05*▲	5.24±1.37*▲	23.91±1.52*▲

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

### 2.4 两组 PSQI 评分比较

治疗后, 两组 PSQI 评分中入睡时间、睡眠障碍、睡眠效率等 6 个维度评分及总分较治疗前均显

著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组比对照组下降更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 3 两组单胺类神经递质比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on monoamine neurotransmitter between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	DA( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )		NE( $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	123.46 $\pm$ 21.59	175.29 $\pm$ 25.63*	39.18 $\pm$ 6.05	50.25 $\pm$ 9.46*
治疗	39	129.32 $\pm$ 18.61	230.84 $\pm$ 22.47* <sup>▲</sup>	41.27 $\pm$ 5.83	64.32 $\pm$ 8.37* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组 PSQI 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on PSQI scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	PSQI 评分						
			入睡时间	睡眠障碍	睡眠效率	睡眠质量	日间功能障碍	睡眠时间	总分
对照	39	治疗前	1.62 $\pm$ 0.49	1.41 $\pm$ 0.32	1.43 $\pm$ 0.37	1.76 $\pm$ 0.50	1.57 $\pm$ 0.43	1.81 $\pm$ 0.45	9.75 $\pm$ 2.42
		治疗后	1.27 $\pm$ 0.33*	1.20 $\pm$ 0.34*	1.06 $\pm$ 0.25*	1.38 $\pm$ 0.41*	0.92 $\pm$ 0.24*	1.46 $\pm$ 0.34*	7.13 $\pm$ 1.74*
治疗	39	治疗前	1.58 $\pm$ 0.44	1.45 $\pm$ 0.39	1.38 $\pm$ 0.41	1.69 $\pm$ 0.52	1.50 $\pm$ 0.46	1.75 $\pm$ 0.52	9.41 $\pm$ 2.50
		治疗后	0.87 $\pm$ 0.21* <sup>▲</sup>	1.02 $\pm$ 0.26* <sup>▲</sup>	0.85 $\pm$ 0.23* <sup>▲</sup>	1.10 $\pm$ 0.25* <sup>▲</sup>	0.76 $\pm$ 0.17* <sup>▲</sup>	1.16 $\pm$ 0.30* <sup>▲</sup>	5.62 $\pm$ 1.38* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.5 两组不良反应比较

对照组出现有恶心 1 例, 不良反应发生率为 2.6%; 治疗组发生头晕 1 例, 胃不适 1 例, 不良反应发生率为 5.1%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

### 3 讨论

脑梗死后抑郁属器质性精神障碍, 是脑梗死后常见且可治疗的并发症。此类抑郁障碍的发生与卒中脑损伤及伴随的功能残疾、认知缺损及生活质量降低等密切相关, 又与社会心理因素(人格特征、社会支持、既往情感障碍病史、应对方式等)有关。因此为达到最佳的治疗效果, 临床对于脑梗死后抑郁的治疗策略以“心理治疗联合药物治疗及康复训练”等综合治疗方案为主<sup>[10]</sup>。其中药物治疗仍是该类精神障碍的主要治疗手段。目前国内外常用的抗抑郁药品种较多, 包括选择性 5-羟色胺(5-HT)再吸收抑制剂、NE 及特异性 5-HT 能抗抑郁剂、5-HT 及 NE 再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药等, 这类药物虽疗效好, 但副作用较大, 且若停药不当, 会出现撤药综合征。近年来抗抑郁中药制剂在脑梗死后抑郁的治疗方面取得了较好疗效, 且患者耐受性好,

现已在临床上广泛应用。

圣约翰草提取物片是一种纯天然抗抑郁药, 主要通过均衡地抑制再摄取泵对 DA、5-HT、NE 等相关神经递质的再摄取, 其次还能减少以上 3 种胺类递质在突触前膜的重吸收, 反馈性地刺激上述神经递质的合成及释放, 再者可通过抑制单胺氧化酶 A(MAO-A)和单胺氧化酶 B(MAO-B)活性, 阻止上述 3 种单胺类神经递质被过多降解破坏, 从而增加突触间隙内胺类递质的浓度, 最终起到抗抑郁的作用, 此外本品还具有提升睡眠质量、改善抑郁症状和提高认知功能等药理作用<sup>[11]</sup>。脑梗死后抑郁是中医“中风”与“郁病”的合病, 中医认为“中风”后患者素体“阴气自半”, 肾阴易损, 肾脏亏虚, 以致髓海失充, 加之心阳易亢, 心肾不交, 造成元阳无养, 继而发为本病。因此在此类精神障碍的治疗中应抓住患者“心肾不交”的病理变化。乌灵胶囊为国家 1 类新药, 是以乌灵菌粉为主要成分的纯中药胶囊制剂, 具有重镇潜阳、补肾阴、养心安神、健脑益智的功效, 这与脑梗死后抑郁心肾不交证的中医病机要点正好契合。药理研究表明乌灵胶囊能通过增加大脑对谷氨酸(Glu)和抑制性神经递质的

摄取、增强谷氨酸脱氢酶活性、刺激  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 合成及激活 GABA 受体等方式, 发挥抗焦虑抑郁、镇静安眠的作用<sup>[12]</sup>; 同时本单方中药制剂还具有改善记忆障碍、增强机体免疫功能、脑保护、抗疲劳、调节中枢神经机能等多种药理活性。本研究中, 治疗组治疗后总有效率为 94.9%, 显著高于对照组的 79.5%, 且治疗后 HDRS-17 和 PHQ-9 评分较对照组同期均显著降低, 同时治疗组中仅发生 2 起轻微药物副作用, 说明脑梗死后抑郁采取乌灵胶囊联合圣约翰草提取物片治疗能取得较佳治疗效果, 且安全性良好。

脑梗死后抑郁可能会加重患者认知功能损伤, 患者常伴随一定的注意力不集中、记忆力下降等认知功能障碍表现。MMSE 作为认知筛查量表, 由 Folstein 等于 1975 年完成编制, 现已广泛应用<sup>[8]</sup>。脑梗死后抑郁障碍的发生发展与体内胺类递质表达失衡有关, 可能的发生机制为脑梗死病灶破坏了 DA、NE 和 5-HT 能神经元及其径路, 造成以上生物胺类递质的活性降低和/或数量减少, 从而诱导抑郁产生<sup>[13]</sup>。睡眠障碍是脑梗死后抑郁患者常见的躯体症状。PSQI 由 Buysse 等于 1989 年编制, 其具有较好的信度与效度, 适用于一般人及各类睡眠障碍患者睡眠质量的评估<sup>[9]</sup>。本研究中, 治疗组治疗后 PSQI 中各维度 (除“催眠药物”维度) 评分及总分较对照组同期均显著降低, MMSE 评分和血浆 DA、NE 浓度均显著升高, 可见乌灵胶囊联合圣约翰草提取物片治疗脑梗死后抑郁的效果切实。

综上所述, 乌灵胶囊联合圣约翰草提取物片治疗脑梗死后抑郁, 可有效控制患者抑郁症状, 提高认知功能, 上调体内胺类递质表达水平, 改善睡眠障碍, 疗效确切, 安全可靠, 具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 李赵梅, 娄卫东, 吴峰芬. 脑梗死后抑郁症临床特征及病因分析 [J]. 浙江医学, 2010, 32(12): 1842-1843.
- [2] 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.
- [3] 白小利, 杜晓伟, 张灿飞, 等. 乌灵胶囊治疗卒中后抑郁有效性与安全性的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(9): 1104-1111.
- [4] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准 [M]. 第 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 21-22.
- [5] 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, 2002: 230.
- [6] 汪向东, 王希林, 马 弘. 心理卫生评定量表手册 (增订版) [M]. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 220-223.
- [7] Kroenke K, Spitzer R L, Williams J B. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure [J]. *J Gen Intern Med*, 2001, 16(9): 606-613.
- [8] Folstein M F, Folstein S E, McHugh P R. "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.
- [9] Buysse D J, Reynolds C F, Monk T H, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research [J]. *Psychiatry Res*, 1989, 28(2): 193-213.
- [10] 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.
- [11] 孙秋红. 抗抑郁良药-路优泰 [J]. 河南实用神经疾病杂志, 2002, 5(2): 67.
- [12] 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.
- [13] 吕路线, 宋景贵, 卢 红, 等. 卒中后抑郁状态患者的血浆、脑脊液单胺类神经递质测定 [J]. 中华精神科杂志, 2000, 33(1): 29-32.