

乌灵胶囊联合米氮平治疗更年期抑郁症的临床评价

蒋立新, 陈永新, 杨世昌*

新乡医学院第二附属医院, 河南 新乡 453002

摘要: **目的** 探讨乌灵胶囊联合米氮平治疗更年期抑郁症的疗效与安全性。**方法** 采用数字随机法将新乡医学院第二附属医院 196 例更年期抑郁症患者随机分为对照组和治疗组 ($n = 98$), 对照组给予米氮平治疗, 治疗组在对照组基础上给予乌灵胶囊治疗, 均治疗 8 周。于基线、2、4、6、8 周末进行汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 和改良 Kuppman 指数 (KMI) 评分, 评估两组的疗效; 采用不良反应量表 (TESS) 评价药物的不良反应。**结果** 治疗 8 周后, 对照组和治疗组的有效率分别为 80.61% 和 92.86%, 两组比较差异有显著性 ($P < 0.01$)。对照组第 2、4、6、8 周末的 HADM 总分分别为 21.52 ± 4.19 、 14.94 ± 2.72 、 11.36 ± 2.27 、 8.89 ± 3.11 , KMI 评分分别为 29.52 ± 7.16 、 25.49 ± 6.45 、 21.07 ± 6.81 、 15.89 ± 5.74 ; 治疗组同期的 HADM 总分分别为 16.17 ± 3.28 、 11.93 ± 2.52 、 8.13 ± 2.18 、 5.08 ± 2.16 , KMI 评分分别为 25.17 ± 3.28 、 19.23 ± 6.27 、 12.13 ± 5.95 、 9.54 ± 3.28 。从治疗第 2 周末起, 治疗组的 HADM 总分、KMI 评分均较对照组明显下降 ($P < 0.05$ 、 0.01)。对照组的不良反应率 18.37%, TESS 值为 5.89 ± 0.41 ; 治疗组的不良反应率 8.16%, TESS 评分 (3.14 ± 0.28) 分。治疗组的不良反应率及 TESS 明显低于对照组 ($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 乌灵胶囊联合米氮平治疗更年期抑郁症临床疗效显著, 不良反应少, 依从性好, 值得临床推广。

关键词: 乌灵胶囊; 米氮平; 更年期; 抑郁症

中图分类号: R971.43 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2016) 05- 0832 -04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.026

Clinical evaluation on Wuling Capsules combined with mirtazapine in treatment of perimenopausal depression

JIANG Li-xin, CHEN Yong-xin, YANG Shi-chang

The second affiliated hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, China

Abstract: Objective To explore the curative effects and safety of Wuling Capsules combined with mirtazapine in treatment of perimenopausal depression. **Methods** Totally 196 patients with erimenopausal depression were randomly divided into observation and control groups. Mirtazapine was taken orally in control group ($n = 98$) for 8 weeks. Patients of observation group (98 cases) took Wuling Capsules combined with mirtazapine for 8 weeks. The Hamilton depression scale (HAMD) and Kuppman scale (KMI) were used to assess the therapeutic efficacies. And Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) was examined to assess the side effects. **Results** The effective rate of control group was 80.61% after treatment for 8 weeks, and that of treatment group was 92.86%, with significant difference between two groups. The HAMD and Kuppman scale of 2, 4, 6, and 8 weeks in control group were 21.52 ± 4.19 , 15.94 ± 2.72 , 12.36 ± 2.27 , 9.19 ± 3.11 and 29.52 ± 7.16 , 25.49 ± 6.45 , 21.07 ± 6.81 , 15.89 ± 5.74 ; The HAMD and KMI of 2, 4, 6, and 8 weeks in control group were 16.17 ± 3.28 , 11.93 ± 2.52 , 8.13 ± 2.18 , 5.08 ± 2.16 and 25.17 ± 3.28 , 19.23 ± 6.27 , 12.13 ± 5.95 , 9.54 ± 3.28 . Compare with the control group, HADM score and KMI score of the treatment group were significantly decreased from the 2 weeks ($P < 0.05$, 0.01). The TESS score and adverse rate of the control group were 5.89 ± 0.41 and 21.43%, and the TESS score and adverse rate of the treatment group were 3.14 ± 0.28 and 8.16%. There were significant changes existing in TESS and the adverse rate after treatment ($P < 0.05$, 0.01). **Conclusion** The results suggest that Wuling Capsules combined with mirtazapine has good efficacy, less side effects, and better compliance in the treatment of perimenopausal depression. This method deserves extensive application in clinic.

Key words: Wuling Capsules; mirtazapine; perimenopausal; depression

收稿日期: 2015-05-15

基金项目: 河南省教育厅科学技术研究重点资助项目(13A190867)

作者简介: 蒋立新, 女, 副主任药师, 硕士研究生, 研究方向为医院药学。Tel: (0373)3373500 E-mail: jianglixin2004@126.com

*通信作者 杨世昌, 男, 主任医师, 硕士导师, 研究方向为睡眠与精神卫生。Tel: (0373)3373975 E-mail: yangshch2000@163.com

更年期抑郁症是女性更年期常见的精神障碍,具有特殊性,不仅影响更年期妇女的生活质量,而且还可增加骨质疏松症、心血管疾病、代谢综合征的危险性^[1]。随着社会压力的加剧和生活节奏的加快,抑郁症发病率呈逐年递增的趋势,探讨更年期妇女抑郁症的防治有着重要意义。目前,临床上西医多应用抑郁剂和雌激素替代法治疗,但副作用多且复发率较高。大量文献资料和临床实践表明中医药在治疗更年期抑郁症方面历史悠久,疗效良好,且副作用少,但相对西药其见效慢。中西医结合治疗更年期抑郁症药物,已成为当前研究的热点。乌灵胶囊是由乌灵菌粉经现代生物技术精制而成的纯中药制剂,具有补肾健脑、养心安神的功效。主要适用于心肾不交或心脾两虚引起的失眠、健忘,神疲乏力,头晕耳鸣等神经衰弱的症状^[2],适合于更年期抑郁症的临床症状。本研究在辩证下以乌灵胶囊联合米氮平治疗方案,通过量表评定联合用药治疗更年期抑郁症的临床疗效,现将治疗效果及安全性报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2013年12月—2015年12月新乡医学院第二附属医院收治的围绝经期焦虑抑郁症住院患者196例。入组标准:(1)符合《全国精神疾病分类方案与诊断标准(第3版)》^[3](CCMD-3)抑郁症诊断标准;(2)符合《中医病症诊断疗效标准》^[4]郁病诊断标准;(3)汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17项)评分 ≥ 16 分;(4)围绝经期症状评分(改良Kupperman指数评定法,KMI) ≥ 17 分;(5)年龄45~55岁,症状持续3个月以上,血清雌二醇 < 73 pmol/L;(6)未合并精神病以及其他严重器质性疾病者;(7)既往3个月内未接受精神疾病和激素替代治疗者。入选患者年龄45~55岁,平均年龄 (49.5 ± 4.8) 岁,病程0.5~9年,平均病程 (4.5 ± 1.2) 年。196例患者随机分为对照组和治疗组,其中对照组98例,年龄46~54岁,平均年龄 (48.85 ± 3.27) 岁,病程0.5~8年,平均病程 (4.2 ± 1.0) 年;治疗组98例,年龄45~55岁,平均年龄 (51.18 ± 4.52) 岁,病程0.5~9年,平均病程 (4.8 ± 1.7) 年。两组患者的性别、年龄以及病程比较均无显著性差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组患者口服米氮平(荷兰欧加农公司产品,规格30 mg/片,产品批号195890)起始量为

15 mg,1次/d,1周内根据患者情况酌情加至30 mg,每天早晨口服;治疗组在对照组基础上给予乌灵胶囊(浙江佐力药业有限公司产品,规格0.33 g/粒,产品批号130416)3粒/次,3次/d,两组均连续治疗8周。

1.3 观察指标

于治疗前、治疗2、4、6、8周末采用HAMD量表评估抑郁程度,并采用改良Kupperman指数(KMI评分)评定更年期症状^[5]。以上量表均由经过培训的调查员现场指导每个研究对象进行调查,由患者本人或家属认真填写调查表,并当场收回。

采用不良反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS)评定治疗前后的药物不良反应。并测量患者的血、尿、便常规,肝肾功能及心电图和脑电图,对安全性进行评价。所有患者均于入院后第2天以及治疗结束后的早晨空腹抽取肘静脉血5 mL,进行检测。

1.4 疗效评价

根据HAMD评分的总减分率制定抑郁疗效评定标准^[6]。痊愈:HAMD减分率 $\geq 75\%$;显著好转: $75\% > \text{HAMD减分率} \geq 50\%$;好转: $50\% > \text{HAMD减分率} \geq 25\%$;无效:HAMD减分率 $< 25\%$ 。

减分率=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分

有效率=(痊愈+显著好转+好转)/总例数

1.5 统计学分析

应用SPSS 17.0软件对所有数据进行统计学分析,计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,两组治疗前后比较采用配对 t 检验(方差不齐时采用秩和检验),以及协方差分析,计数资料以例数百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 疗效比较

治疗8周后,对照组的有效率为80.61%,治疗组的有效率为92.86%,两组比较差异有显著性($\chi^2=33.27, P < 0.01$),见表1。

2.2 HAMD评分比较

治疗8周后,两组患者的HAMD评分均明显低于治疗前($P < 0.01$)。从治疗第2周末起,治疗组的HAMD评分均较对照组明显下降($P < 0.01$)。见表2。

2.3 KMI评分比较

治疗前,对照组和治疗组的KMI评分比较无统计学意义。治疗8周后,对照组的KMI评分为 (15.89 ± 5.74) 分,治疗组的为 (9.54 ± 3.28) 分,两组比较差异有显著性($P < 0.01$)。见表3。

表 1 两组的疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups before and after treatment

组别	n/例	痊愈/例	显著好转/例	好转/例	无效/例	有效率/%
对照	98	17	22	40	19	80.61
治疗	98	35	26	30	7	92.86**

与对照组比较: ** $P < 0.01$ ** $P < 0.01$ vs control group

表 2 两组治疗前后 HAMD 量表比较

Table 2 Comparison on HAMD scores between two groups before and after treatment

组别	n/例	HAMD 量表/分				
		治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 6 周	治疗 8 周
对照	98	23.75 ± 4.15	21.52 ± 4.19*	15.94 ± 2.72*	12.36 ± 2.27**	9.19 ± 3.11**
治疗	98	24.03 ± 4.28	16.17 ± 3.28**△△	11.93 ± 2.52**△△	8.13 ± 2.18**△△	5.08 ± 2.16**△△

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同期比较: △△ $P < 0.01$ * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; △ $P < 0.05$ vs control group as same time

表 3 两组治疗前后 KMI 评分比较

Table 3 Comparison on KMI scores between two groups before and after treatment

组别	n/例	KMI 评分/分				
		治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 6 周	治疗 8 周
对照	98	32.02 ± 7.26	29.52 ± 7.16*	25.49 ± 6.45**	21.07 ± 6.81**	15.89 ± 5.74**
治疗	98	31.75 ± 8.13	25.17 ± 3.28**△△	19.23 ± 6.27**△△	12.13 ± 5.95**△△	9.54 ± 3.28**△△

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: △△ $P < 0.01$ * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; △ $P < 0.05$ vs control group as same time

2.4 安全性评价

治疗前后两组患者的血、尿、便常规, 肝肾功能, 心电图以及血压等各项指标均无明显异常改变, 均无严重不良反应。其中对照组食欲增加 9 例, 体质量增加 8 例, 水肿 6 例, 口干 4 例, 睡眠障碍 3 例, 头昏 1 例, 不良反应总数 18 例, 不良反应发生率 18.37%; 治疗组食欲增加 5 例, 体质量增加 4 例, 水肿 2 例, 口干 1 例, 睡眠障碍 1 例, 不良反应总数 8 例, 不良反应发生率 8.16%; 均未给予特殊处理, 随着用药时间延长而缓解。两组患者的不良反应率比较具有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组的 TESS 评分 (5.89 ± 0.41) 分, 治疗组的 TESS 评分 (3.14 ± 0.28) 分, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

更年期抑郁症属于情感性精神障碍, 也称围绝经期抑郁, 是指从卵巢功能紊乱到绝经后 1 年, 症状以焦虑不安和情绪低落为主。抑郁症属中医里

的“郁证”、“百合病”、“脏躁”等范畴, 更年期抑郁症在中医历代医籍里没有专题论著, 对其记录散在于上述病证论述中^[7]。西医认为卵巢功能减退与神经递质的改变是更年期抑郁症的发病机制^[8]。而中医学认为“肾精亏损, 肝肾不足”是更年期抑郁症的主要病理特点, 病机涉及心、肝、肾等脏器。《素问·上古天真论》云:“七七任脉虚, 太冲脉衰少”“任脉虚, 太冲脉衰, 天癸竭”“五八肾气衰, 发堕齿槁”。且肝肾同源, 肾水不足, 水不涵木, 则肝气郁结。肾虚是更年期抑郁症的主要生理现象, 因此该症发病与转归的关键是肾虚, 补肾应贯穿始终^[9]。中医认为“阴平阳秘, 精神乃治”, 治疗肾虚是调整机体内环境的阴阳平衡的关键。

米氮平不仅能阻断 5-羟色胺(5-HT)₁ 和 5-HT₃ 受体, 并能选择性兴奋 5-HT₁ 受体, 而且还能阻断去甲肾上腺素(NE)能神经元胞体和神经末梢上 α 肾上腺素受体, 产生抗抑郁和抗焦虑作用, 避免了像选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)、5-HT

和 NE 再摄取抑制剂产生的不良反应, 且比三环类抗抑郁药物 (TCAs) 和 SSRIs 的作用起效快, 与胆碱能受体的亲和性极小, 不良反应少^[10]。米氮平在胃肠道能够被快速完全吸收, 胃内食物对其吸收稍有影响, 体内代谢过程呈线性药动学特点, 且对肝脏的细胞色素 P450 系统无作用, 并且可从尿和粪便等多条代谢途径排出体外, 极少产生药物间相互作用。米氮平对于抑郁症患者的情感症状和躯体症状, 均表现出良好效果^[11]。本研究结果显示对照组的 KMI 评分改善不明显, 提示单用米氮平治疗效果不理想。其原因可能在于激素水平下降有关, 直接影响了神经递质与靶位点的正常结合^[12]。

乌灵胶囊是由乌灵菌粉经现代生物技术精制而成的中药制剂, 含有 19 种氨基酸、多种维生素及微量元素等成分, 具有补肾健脑、养心安神的功效。该药主要适用于心肾不交或心脾两虚引起的神经衰弱的症状, 如失眠、健忘, 神疲乏力, 头晕耳鸣, 脉细沉或无力等诸症。本研究显示, 从治疗 2 周后, 治疗组的 HAMD、KMI 评分明显优于对照组, 且治疗组治疗 2 周后与对照组治疗 4 周后的效果相当, 随着用药时间延长, 疗效越来越明显; 而且不良反应数及 TESS 评分均明显低于对照组。提示乌灵胶囊联合米氮平治疗更年期抑郁症起效快, 能有效改善更年期抑郁症的临床症状和更年期症状。其原因可能与乌灵胶囊影响丘脑单胺类递质分泌有关^[3], 二者联用可能增强中枢神经递质传递效能, 从而显著改善患者的抑郁症状及更年期症状, 确切机制有待进一步验证。

本研究结果显示乌灵胶囊联合米氮平治疗更年期抑郁症的临床效果显著, 不良反应少, 且能改善患者更年期症状, 依从性好, 值得在临床广泛推广。当然, 本研究也存在一定的不足, 病例树有限, 而且没有采用盲法, 考察的指标也比较单一。又因为更年期抑郁症的治疗不是单一因素的结果, 至于

其他因素的作用还有待今后更深入地多途径、多靶点、多层次的研究和探讨。

参考文献

- [1] 陈素兰, 陈长香, 马素慧, 等. 围绝经期妇女围绝经期综合征及抑郁的危险因素 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(11): 2415-2416.
- [2] 赵聪格, 苏秀霞, 张涛, 等. 乌灵胶囊临床应用的研究进展 [J]. 临床合理用药, 2012, 5(2B): 135.
- [3] 中华医学会精神科分会. 中国精神疾病分类与诊断标准 (CCMD-3) [M]. 第 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 75-78.
- [4] 国家中医药管理局. 中医病症诊断标准 (中华人民共和国中医药行业标准) [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 20.
- [5] 王莉, 王雅楠. 围绝经期和绝经后期妇女的生存质量及其与 Kupperman 评分的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(15): 2941-2943.
- [6] 史党民, 孙国珍. 坤泰胶囊治疗女性更年期失眠伴有焦虑及抑郁的临床观察 [J]. 中草药, 2013, 44(24): 3531-3533.
- [7] 李娜. 滋肾疏肝宁心方配合针灸治疗女性更年期抑郁症研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20): 293-296.
- [8] 柳芬. 酸枣仁汤加减与黛力新治疗更年期抑郁症的临床疗效观察 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(12): 3044-3046.
- [9] 司天梅. 米氮平在抑郁症治疗中的作用 [J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(2): 116-117.
- [10] Benjamin S, Doraiswamy P M. Review of the use of mirtazapine in the treatment of depression [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(10): 1623-1632.
- [11] 禄颖, 苏晶, 余轶群. 更逍遥冲剂对更年期抑郁症模型大鼠雌激素及单胺类神经递质的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(11): 1223.
- [12] 王兴娟, 李估, 邹琴娣, 等. 乌灵胶囊治疗女性更年期焦虑抑郁状态的随机、阳性药平行对照临床试验 [J]. 中西医结合学报, 2009, 7(11): 1042-1046.