

甜梦胶囊联合帕罗西汀治疗女性更年期广泛性焦虑障碍临床疗效

李兆生

山东省德州市第二人民医院, 山东 德州 253000

摘要:目的 研究甜梦胶囊联合帕罗西汀治疗女性更年期广泛性焦虑障碍效果及抗氧化应激反应机制。方法 选择 120 例诊断为更年期广泛性焦虑障碍患者, 未用雌激素替代治疗, 随机分为对照组和治疗组各 60 例, 对照组采用帕罗西汀治疗, 治疗组在对照组基础上口服甜梦胶囊, 30 d 为 1 个疗程, 对比临床效果。结果 两组治疗后, 汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评分和匹兹堡睡眠质量指数量表 (PSQI) 评分均较治疗前明显降低, 且治疗组评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组的总有效率和显效程度明显优于对照组 ($P < 0.05$)。两组均未出现明显药物不良反应。两组治疗前后组间血清卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH) 和雌二醇 (E_2) 水平比较无差异 ($P > 0.05$)。两组治疗后血清超氧化物歧化酶 (SOD) 水平较治疗前升高, 丙二醛 (MDA) 水平降低, 且治疗组改善程度大于对照组 ($P < 0.05$)。结论 帕罗西汀联合甜梦胶囊治疗更年期广泛性焦虑障碍安全、有效, 不依赖性激素水平改善, 可能与氧化应激反应有关。

关键词: 甜梦胶囊; 更年期; 广泛性焦虑障碍; 性激素; 氧化应激; 帕罗西汀

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2017)12-2498-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.12.021

Clinical efficacy of Tianmeng Capsule combined with paroxetine in treatment of menopausal women with generalized anxiety disorder

LI Zhao-sheng

The Second Hospital of Dezhou, Dezhou 253000, China

Abstract: Objective To study the effect of Tianmeng Capsule combined with paroxetine in the treatment of menopausal women with generalized anxiety disorder (GAD) and its mechanism of the reaction with oxidative stress. **Methods** Totally 120 cases of menopausal patients with GAD, without the use of estrogen replacement therapy, were randomly divided into control group and observation group of 60 cases, the control group were treated with paroxetine, the observation group were additionally treated with Tianmeng Capsule, then the clinical effects were compared. **Results** The Hamilton anxiety scale (HAMA) scores and Pittsburgh sleep quality index scale (PSQI) scores were significantly decreased in two groups and the indexes in the observation group were lower than control group ($P < 0.05$). The total effective rate in the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). There were no obvious adverse drug reactions in the two groups. The serum follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and estradiol (E_2) levels had no significant difference between two groups after treatment. The serum superoxide dismutase (SOD) levels increased, and malondialdehyde (MDA) levels decreased in the observation group ($P < 0.05$). **Conclusion** It is safe and effective to treat GAD patients with Tianmeng Capsule, which may not improve the level of hormone but related to oxidative stress.

Key words: Tianmeng Capsule; menopause; generalized anxiety disorder; sex hormones; oxidative stress; paroxetine

广泛性焦虑障碍 (generalized anxiety disorder, GAD) 是一种对患者的工作、学习、生活以及健康产生严重负面影响的精神科疾病^[1]。绝经期性激素的减少会增加很多疾病的风险。据报道, 女性在 45~55 岁进入更年期后约有 46% 的女性有焦虑症状^[2-4]。此时 GAD 的发病率明显高于其他年龄段, 同时由于疾病、外科手术等因素导致体内雌激素降

低也会产生抑郁样症状^[5]。更年期女性由于卵巢功能减退, 垂体促性腺功能亢进, 雌激素水平下降, 出现失眠、焦虑、抑郁等精神症状, 临床对于更年期焦虑患者常采用雌激素替代疗法^[6], 补充雌激素不但可降低 50% 的心血管疾病死亡风险, 30% 的骨质疏松性骨折发生率, 同时可改善泌尿生殖系统症状, 但同时可能增加宫颈癌和乳腺癌的发生风险^[7]。

收稿日期: 2017-03-30

作者简介: 李兆生 (1963—), 男, 山东陵城区人, 副主任医师, 研究方向为精神医学临床。Tel: 15615182087

对于 GAD 患者临床常用经典抑郁症治疗药物苯二氮卓类和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 两类进行治疗,前者能快速缓解紧张焦虑,消除躯体症状,但存在较严重的不良反应,常见有震颤、头晕、失眠、口干、心动过速、视力模糊、眩晕,有时出现定向障碍、记忆障碍、便秘、失眠、胃肠道反应、心肌损害、直立性低血压等^[8-9]。帕罗西汀属于 SSRIs,为治疗焦虑症临床常用药,效果显著^[10]。甜梦胶囊主要由淫羊藿、党参、枸杞子、刺五加等组成,具有改善内分泌、调节体内气血平衡、抗氧化等作用^[11]。本研究旨在分析在帕罗西汀基础上联用甜梦胶囊治疗女性更年期 GAD,观察疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

连续选择 2014 年 1 月至 2016 年 1 月入本院首次诊断为更年期 GAD 患者共 120 例,均为女性。患者就诊时常出现较明显神经精神症状,包括抑郁、暴躁、激动易怒、失眠多梦、记忆力减退、兴趣缺失等。根据国家《精神障碍分类与诊断标准》第 3 版 (CCMD-3) 诊断为更年期 GAD。患者年龄 45~60 岁,平均年龄 (52.5±4.8) 岁,病程 6~24 个月,平均 (15.33±2.32) 个月,汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评分平均 (35.4±13.6) 分,匹兹堡睡眠质量指数量表 (PSQI) 评分平均 (9.5±2.6) 分,受教育时间平均 (13.8±5.5) 年。采用随机数字法将其分为对照组和治疗组各 60 例,对照组年龄 45~59 岁,平均 (52.82±6.29) 岁;病程 6~22 个月,平均 (13.83±2.34) 个月;绝经 41 例,未绝经 19 例。治疗组年龄 45~60 岁,平均 (52.33±6.85) 岁;病程 10~21 个月,平均 (13.16±2.67) 个月;绝经 38 例,未绝经 22 例。两组基线资料具有可比性。所有入选对象对试验方案均知情同意,本试验通过本院伦理委员会批准。

1.2 纳入标准

根据 CCMD-3 诊断为更年期 GAD。

1.3 排除标准

伴有严重躯体症状、严重抑郁或有消极自杀观念、酒精依赖者;严重肝肾功能障碍者。

1.4 治疗方法

对照组口服帕罗西汀 (中美天津史克制药有限公司,国药准字 H10950043, 20 mg, 批号 1311306) 治疗,每次 1 片,每天 2 次;治疗组在对照组基础上给予甜梦胶囊 [荣昌制药 (淄博) 有限公司,国药准字 Z20153057, 每粒装 0.4 g, 批号 20131202, 20140510, 20150703] 治疗,每次 6 粒,每天 2 次,饭后 1~2 h 服用,两组均 30 d 为 1 个疗程。服药期间定期检测肝肾功能,对不良反应者停药观察及对症处理。

1.5 观察指标

患者治疗前后均进行 HAMA 评分^[12]和 PSQI 评分^[13];治疗前后取患者空腹静脉血 3 mL,制备血清,冰上静置后 3 000 r/min 离心 20 min,取上清液待用。促卵泡激素 (FSH)、促黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E₂) 采用放射免疫法进行检测,仪器为上海核辐射光电仪器公司日环厂生产的 SN-697B 型双探头 γ 计数器;采用 ELISA 法检测血清超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 水平,试剂购自江苏碧云天科技有限公司。通过耶鲁布朗强迫症量表 (Y-BOCS) 进行疗效评价^[14],治疗后若评分较治疗前分数降低 75%以上,且机体相关精神症状消失为显著好转;Y-BOCS 评分减少 25%~74%,机体伴随的精神症状基本消失为好转;治疗后评分减少低于 25%,机体伴随症状并无缓解为治疗无效。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。

2 结果

2.1 HAMA 评分和 PSQI 评分比较

治疗前后进行 HAMA 评分和 PSQI 评分,通过统计,两组治疗后 HAMA 评分和 PSQI 评分均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$),且治疗后治疗组评分低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 HAMA 评分和 PSQI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on HAMA and PSQI scores between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HAMA 评分		PSQI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	34.90±14.20	9.13±2.85*	9.40±2.30	9.34±1.92
治疗	60	35.80±12.80	8.04±2.73**	9.80±2.70	6.48±1.73**

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 pretreatment of same group; ** $P < 0.05$ vs posttreatment of control group

2.2 总有效率比较

通过 Y-BOCS 进行疗效评价, 治疗组的总有效率和显著好转率明显优于对照组 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 血清性激素水平比较

取患者静脉血进行 FSH、LH、 E_2 检测, 结果两组患者治疗后血清中 FSH、LH 水平均较同组治疗前下降 ($P<0.05$), E_2 水平均升高 ($P<0.05$), 患

者治疗前后血清性激素水平两组间比较差异不显著 ($P>0.05$), 见表 3。

2.4 血清 SOD 和 MDA 水平比较

采用 ELISA 法检测血清 SOD 和 MDA 水平, 两组治疗后血清 SOD 水平较治疗前显著升高 ($P<0.05$), MDA 水平降低 ($P<0.05$), 且治疗组改善程度大于对照组, 差异显著 ($P<0.05$), 见表 4。

表 2 两组疗效比较

Table 2 Comparison on curative effect between two groups

组别	例数	显著好转		好转		无效		总有效率/%
		例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	
对照	60	21	35.00	30	50.00	9	15.00	85.00
治疗	60	29	48.33	28	46.67	3	5.00	95.00 [#]

与对照组比较: [#] $P<0.05$

[#] $P<0.05$ vs control group

表 3 两组患者治疗前后血清性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum sex hormone levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FSH/(U·L ⁻¹)		LH/(U·L ⁻¹)		E_2 /(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	59.5±2.6	53.6±2.8 [*]	48.6±3.2	45.2±3.8 [*]	46.7±2.8	48.9±2.6 [*]
治疗	60	58.4±2.3	52.4±2.2 [*]	47.9±3.7	46.6±3.5 [*]	47.2±2.3	49.2±2.8 [*]

与同组治疗前比较: ^{*} $P<0.05$

^{*} $P<0.05$ vs pretreatment of same group

表 4 两组患者血清 SOD 和 MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum SOD and MDA levels in patients of two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD/(μmol·L ⁻¹)		MDA/(μmol·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	23.1±8.6	27.3±10.1 [*]	5.8±1.3	4.7±1.9 [*]
治疗	24.2±9.2	32.9±10.6 ^{*#}	5.7±1.8	4.2±1.3 ^{*#}

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 pretreatment of same group; [#] $P<0.05$ vs posttreatment of control group

2.5 不良反应

两组治疗后药物不良反应比较表明, 对照组出现恶心 3 例、呕吐 6 例、口干 4 例、视物模糊 1 例。治疗组无明显不良反应。两组间比较差异显著 ($P<0.05$)。

3 讨论

更年期 GAD 是发生在女性更年期的一种常见的精神障碍。在临床治疗中对 GAD 的治疗一般采用氢氯化物、氟伏沙明马来酸盐、米纳普伦氢氯化物、东莨菪碱等药物, 但不良反应较多。雌激素主要在卵巢中合成与性激素结合球蛋白及白蛋白可

逆性结合。游离的雌激素扩散到靶组织发挥其特殊的作用。由于更年期焦虑的发病原因很大程度上是由于雌激素分泌不足导致了神经精神症状, 故临床也常用雌激素替代疗法^[15-16]。近年报道, 补充雌激素可改善围绝经期妇女和绝经后妇女的认知功能, 改善大脑功能, 提高情绪, 故可采取雌激素替代疗法缓解病人的焦虑抑郁样症状^[17]。然而激素直接疗法也会对机体其他性腺器官造成影响。研究证实, 甜梦胶囊^[18-19]具有益气补肾、健脾和胃、养心安神的作用。茯苓、泽泻、山药、淫羊藿具有健脑安神、补肾益气、健脾和胃、抗衰老、调节免疫等

功效。对失眠、神经症、脑功能减退、更年期综合征及免疫功能低下等具有较好的临床效果,且副作用较少,不产生药物依赖性和停药反弹作用^[20]。

两组患者治疗后 HAMA 评分和 PSQI 评分均较治疗前有了明显降低,给予甜梦胶囊治疗的治疗组上述 2 项评分低于对照组,同时治疗组的治疗总有效率和显著好转率明显优于对照组,表明甜梦胶囊可更好地逆转更年期 GAD 患者的神经精神症状,并显著提高患者的临床治疗效果。对两组患者治疗前后血清性激素进行检测发现两组患者治疗前后组间比较血清性激素水平并无差异,然而两组治疗后血清 SOD 水平较治疗前升高,MDA 水平降低,且治疗组改善程度大于对照组。推测甜梦胶囊并不是通过增加体内雌激素水平发挥神经保护作用,而是通过加强机体抗氧化应激能力保护神经元,缓解患者焦虑抑郁样症状。

中医理论认为,围绝经期是妇女走向虚衰之期,雌激素对神经元的保护支持发生缺失,机体遭受各种应激源刺激,加之性激素分泌紊乱,导致神经细胞氧化应激 ROS 增加,细胞线粒体产生 ATP 不足,神经元功能减弱,即氧化应激可能导致焦虑症的产生。另外氧化应激模型小鼠同样表现出明显的焦虑样行为^[21],而且这种行为可以被抗氧化剂逆转。本试验研究发现甜梦胶囊对于焦虑具有较好的安全性和有效性,其发挥作用可能不依赖性激素水平改善,而与氧化应激反应有关,值得在今后的临床更年期 GAD 患者中广泛应用。

参考文献

- [1] Judd F K. Depression and midlife: are we overpathologising the menopause? [J]. *J Affect Disord*, 2012, 136(3): 199-211.
- [2] 孔秋玲. 焦虑症的生化病理机制研究进展 [J]. *广东医学*, 2011, 32(21): 23-25.
- [3] Bryant C, Judd F K, Hickey M. Anxiety during the menopausal transition: a systematic review [J]. *J Affect Disord*, 2012, 139(2): 141-148.
- [4] 谢双燕. 帕罗西汀提高绝经后焦虑/抑郁患者的雌激素水平和认知功能 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2015, 22(1): 30-33.
- [5] 吴萍. 围绝经期抑郁症与性激素水平关系的研究 [J]. *中国性科学*, 2015, 24(3): 108-110.
- [6] Thacker H L. Assessing risks and benefits of nonhormonal treatments for vasomotor symptoms in perimenopausal and postmenopausal women [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2011, 20(7): 1007-1016.
- [7] Clarkson T B. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: Its origin, current status, and future [J]. *Menopause*, 2013, 20(3): 342-353.
- [8] 张春玲. 喹硫平联合曲唑酮治疗重度抑郁症的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(5): 579-582.
- [9] Chierbeck L L. Effect of hormone re-placement therapy on cardiovascular events in recently post-menopausal women: randomised trial [J]. *BMJ*, 2012, 345: e6409.
- [10] 童文玲, 高红梅, 孙全格, 等. 帕罗西汀联合坦度螺酮治疗高血压致焦虑的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(5): 817-820.
- [11] 徐志华. 黄精枸杞甘草对果蝇抗衰老作用的研究 [J]. *中医研究*, 1993, (4): 13-14.
- [12] 汤毓华. 汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) [J]. *上海精神医学*, 1984(2): 64-65.
- [13] 潘集阳. 抑郁症患者主观睡眠质量与其心理社会影响因素研究 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2005, 31(5): 373-375.
- [14] 刘兴华. 以正念为基础的认知行为疗法对强迫症患者的效果 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2011, 25(12): 915-920.
- [15] 陆竹梅. 低剂量激素替代疗法联合舍曲林对围绝经期妇女抑郁症及骨密度的影响 [J]. *广东医学院学报*, 2014, 32(3): 326-328.
- [16] 阮祥燕. 激素补充疗法的益处与风险: WHI 研究分析 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2012, 23(2): 241-244.
- [17] 王善凤. 围绝经期妇女生殖激素水平与情绪障碍的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 24(1): 150-152.
- [18] 刘津. 甜梦口服液调节自主神经系统失衡的疗效观察 [J]. *中草药*, 2010, 41(7): 1157-1158.
- [19] 倪俊芝. 甜梦口服液辅助治疗抑郁症疗效观察 [J]. *中草药*, 2007, 38(7): 1064.
- [20] 许凤全. 98 例女性更年期抑郁症患者中医证候分布规律临床研究 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2014, 9(10): 1056-1058.
- [21] Maki P M. Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition [J]. *Menopause*, 2010, 17(4): 815-822.