

乌灵胶囊辅助治疗对卒中后抑郁一级预防作用的临床观察

朱 瑾 胡春梅 郭思思 王 锋 周 叶 张素雅

摘要 目的 观察乌灵胶囊对卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)的一级预防作用。方法 将急性脑卒中患者,采用随机化方法分两组。两组在心脑血管病治疗相同基础上,试验组(55例)加服乌灵胶囊(每粒0.33g)每次3粒,1日3次;对照组55例,加服安慰剂每次3粒,1日3次;2周为1个疗程。每2周进行PSD诊断,符合PSD停药;不符合PSD继续服药;持续服药1~12个疗程(共计6个月),若仍不符合PSD,则停止服药。观察PSD发病率、出现抑郁的时间、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分及不良反应。**结果** 试验组PSD发病率1、3、6个月时分别为8%、16%和34%,对照组分别为19.6%、29.4%和54.9%,试验组发生率均低于对照组,且6个月时比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.465, P < 0.05$)。试验组发生PSD平均时间为(14.96 ± 8.31)周,对照组为(9.36 ± 6.06)周,两组比较,差异有统计学意义($t = 6.762, P < 0.05$);随访6个月,试验组发生PSD时的HAMD评分为(11.96 ± 2.14)分,对照组为(14.57 ± 4.24)分,两组比较,差异有统计学意义($t = 5.641, P < 0.05$)。**结论** 乌灵胶囊在降低PSD发病率、延缓PSD发生时间、减轻PSD发生抑郁程度方面均优于安慰剂组,对PSD有一定的预防作用。

关键词 乌灵胶囊;卒中后抑郁;一级预防

Wuling Capsule Played an Assistant Role in Primary Prevention of Post-Stroke Depression: a Clinical Research ZHU Jin, HU Chun-mei, GUO Si-si, WANG Feng, ZHOU Ye, and ZHANG Su-ya Department of Neurology, Baoshan Integrative Medicine Hospital, Shanghai (201900), China

ABSTRACT Objective To observe the primary prevention role of Wuling Capsule (WC) on post-stroke depression (PSD) patients. **Methods** Acute stroke patients were recruited and randomized into 2 groups by stratification, 55 in each group. All patients received same routine treatment of cardiovascular diseases. Patients in the experimental group additionally took WC (0.33 g each pill), 3 pills per day, three times per day; while those in the control group additionally took placebos, 3 pills per day, three times per day. Two weeks consisted of one therapeutic course. The diagnosis of PSD was performed once every other week. Those in accordance with PSD diagnosis discontinued any drug therapy. Those not in accordance with PSD diagnosis continued the drug therapy for 1–12 therapeutic course(s) (in total of 6 months). If they were still not in accordance with PSD diagnosis, then they discontinued the drug therapy. The morbidity of PSD, the average time of depression occurrence, Hamilton depression rating scale (HAMD) score, and adverse reactions were observed. **Results** The 1-, 3-, and 6-month morbidity of PSD was 8%, 16%, and 34% in the experimental group, while they were 19.6%, 29.4%, and 54.9% in the control group. The occurrence rate was lower in the experimental group than in the control group. Besides, there was statistical difference in the 6-month occurrence rate between the two groups ($\chi^2 = 4.465, P < 0.05$). The average time of PSD occurrence was longer in the experimental group than in the control group (14.96 ± 8.31 weeks vs 9.36 ± 6.06 weeks; $t = 6.762, P < 0.05$). The HAMD score at the

基金项目:上海市卫生局中医药科研基金课题资助项目(No. 2010L099A)

作者单位:上海市宝山区宝山中西医结合医院神经内科(上海 201900)

通讯作者:胡春梅, Tel: 13162555099, E-mail: hucm3030@hotmail.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.06.0676

PSD occurrence was 11.96 ± 2.14 in the experimental group, lower than that of the control group (14.57 ± 4.24), showing statistical difference ($t = 5.641, P < 0.05$). Conclusion WC was superior to the placebos in lowering the incidence of PSD, delaying the occurrence time of PSD, attenuating the depression degree of PSD, and had certain preventive effect on the incidence of PSD.

KEYWORDS Wuling Capsule; post-stroke depression; primary prevention

随着卒中发病率的增加,卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)也不断增加。PSD 不仅影响患者肢体功能、言语功能的恢复,降低生活质量,还增加患者的残疾率和病死率^[1,2]。近年来,针对其相关因素国内外进行了许多研究,对发病机制及药物治疗有了一定的认识,然而在卒中后早期抗抑郁治疗能否预防 PSD 发生报道较少,本研究拟评价乌灵胶囊对 PSD 的预防作用。乌灵胶囊是从我国珍稀药用真菌中分离获得的菌种,是纯中药制剂,用于治疗失眠、焦虑及抑郁等症状。

资料与方法

1 诊断标准 (1) 卒中的诊断标准:符合全国第四次脑血管病学术会议修订的诊断标准^[3]; (2) PSD 的诊断标准:汉密尔顿抑郁量表(HAMD)24 项 < 8 分^[4]; (3) 中医辨证分型诊断标准^[5]:心肾不交证型。

2 纳入标准 (1) 符合 PSD 诊断标准及中医辨证分型的心肾不交证; (2) 病程 ≤ 14 天; (3) 无抑郁症状, HAMD24 项 < 8 分; (4) 签署知情同意书,本研究经宝山中中西医结合医院伦理委员会批准。

3 排除标准 (1) 既往有痴呆或其他已知的影响认知功能的神经系统疾病; (2) 交流障碍无法完成心理测评量表检查; (3) 严重心肺疾病、非心血管疾病者预期生存时间 < 3 个月者; (4) 预期的外科手术或干预防疗,需要终止服用试验药物的高危患者。

4 脱落标准 无论何种原因、何时退出,只要未完成全程的观察,均为脱落病例。

5 一般资料 110 例均为 2011 年 1 月—2012 年 6 月宝山中中西医结合医院神经内科住院及门诊治疗的急性脑卒中患者,均符合纳入标准。试验组 55 例,男性 30 例,女性 25 例;平均年龄(68.23 ± 8.89)岁;用药前 HAMD 评分(3.78 ± 2.43)分;对照组 55 例,男 28 例,女 27 例;平均年龄(65.57 ± 10.69)岁;用药前 HAMD 评分(3.32 ± 2.76)分。两组在性别、年龄、用药前 HAMD 评分方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

6 治疗方法 采用随机化方法分为试验组和对照

组,由统计人员通过 SPSS 18.0 软件产生随机数字值,置于密闭、不透光的信封内密封;所有试验药品编号、粘贴随机号,盲底存放于第三方;研究者负责纳入受试者,由专职药品管理人员按照随机号发放相应的药品。研究者和受试者均不知服用的何种药物,试验结束后由第三方揭盲。所有入组患者均抗血栓、降脂、脑保护、活血药物治疗,试验组加服乌灵胶囊(乌灵菌粉, 0.33 g/粒,浙江佐力药业,生产批号:20100628) 每次 3 粒,1 日 3 次;对照组加服安慰剂(在 10 万级细胞层流室的超净台内把食用淀粉装入空胶囊内,外观与试验组药物一致),每次 3 粒,1 日 3 次。治疗开始后,每 2 周对试验组和对照组进行 HAMD 评分,若评分^[4] ≥ 8 分,符合 PSD 诊断,停药药物,观察初次出现抑郁的时间及发生例数;若不符合 PSD 诊断,继续服药,每 2 周进行抑郁评定;持续服药 1~12 个疗程,共 6 个月。

7 观察指标及检测方法

7.1 产生抑郁的例数 分别记录两组产生抑郁的例数。

7.2 出现抑郁的时间及 HAMD 评分比较 HAMD 评分 < 7 分,排除抑郁;HAMD 评分 ≥ 8 分,可能存在抑郁,同时应用《心理障碍诊断与统计手册》^[6] (DSM-IV) 进行确诊。

7.3 不良反应 检测血常规,肝肾功能,心电图有无异常。

8 统计学方法 应用 SPSS 18.0 统计软件进行分析。计数资料采用相对数表示,用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 试验组 55 例失访 5 例,对照组入组 55 例失访 4 例;脱落原因,均为违反试验用药原则。

2 两组发生 PSD 情况比较(表 1) 实验组 1、3、6 个月 PSD 发生例数及发生率均低于对照组,且在治疗 6 个月时,两组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.465, P < 0.05$)。

表 1 两组发生 PSD 情况比较 [例(%)]

组别	例数	PSD		
		1 个月	3 个月	6 个月
试验	50	4(8.0)	8(16.0)	17(34.0)*
对照	51	10(19.6)	15(29.4)	28(54.9)
χ^2		1.960	2.582	4.465
P		0.162	0.108	0.035

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 两组发生 PSD 的平均时间及 HAMD 评分比较(表 2) 6 个月,两组发生 PSD 的平均时间比较,差异有统计学意义($t = 6.762, P < 0.05$);6 个月,两组发生 PSD 时的 HAMD 评分比较,差异有统计学意义($t = 5.641, P < 0.05$)。

表 2 两组 6 个月发生 PSD 的平均时间及 HAMD 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	平均时间(周)	HAMD 评分(分)
试验	17	14.96 $\pm$ 8.31*	11.96 $\pm$ 2.14*
对照	28	9.36 $\pm$ 6.06	14.57 $\pm$ 4.24
t		6.762	5.641
P		0.013	0.022

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

4 不良反应 两组患者服药后未见严重不良反应,偶有一过性恶心,予对症处理后缓解;两组用药前后的血常规、肝肾功能、心电图无明显异常。

讨 论

脑卒中后不仅表现为各种躯体症状,还伴有情感障碍,其中以抑郁症状最为常见,是脑卒中后常见并发症。PSD 发病与原发抑郁的临床特征相似,主要表现为情绪低落、兴趣丧失、睡眠障碍、思维迟缓、负罪感或自杀念头等。PSD 不仅延缓患者的神经功能和认知功能的恢复,而且增加脑卒中的病死率。因此,尽早进行针对性预防和干预,不仅有利于患者躯体功能恢复,缩短 PSD 病程,改善患者预后,而且还可以减少患者用药,减少药物不良反应。迄今为止,对 PSD 预防研究还有待于深入和全面研究探讨。

Kimura M 等^[7]进行了 PSD 的双盲试验显示,与安慰剂比较,去甲替林显著降低抑郁症的发病。许晶等^[8]应用帕罗西汀预防 PSD 发生,研究结果显示安慰剂组 PSD 发生率 41.4%,帕罗西汀组 PSD 发生率 10.2%;李竞等^[9]应用氟西汀预防 PSD 发生,随访 4 周结果显示安慰剂组 PSD 发生率 24%,氟西汀组 PSD 发生率 6%,以上研究均证实预防应用抗抑郁药可预防 PSD 发生,降低 PSD 发生率。

Downhill JE 等^[10]认为 PSD 在脑卒中急性期发生率 19% ~ 27%,卒中后 2 ~ 4 个月发生率为 32% ~ 58%,康复期发病率为 38% ~ 64%,6 个月后发生率为 60%,1 年后其发病率有下降趋势,1 ~ 1.5 年的重症抑郁发病率为 7% ~ 16%;李竞等^[8]报道 1 月内 PSD 发病率 24%,张彤等^[11]报道 314 例急性脑卒中患者 3 个月 PSD 发病率 29%。本研究安慰剂组 1、3、6 个月 PSD 发病率分别为 19.6%、29.4% 和 54.9%,基本与国内外一致;乌灵胶囊组 1、3、6 个月的 PSD 发病率为 8%、16% 和 34%,乌灵胶囊组 PSD 发生率均低于安慰剂组,且在 6 个月时尤为明显,差异有统计学意义,提示乌灵胶囊与安慰剂比较,能降低 PSD 发病率。

最近研究还表明抑郁症的发病不仅与单胺类神经递质有关,而且与氨基酸类神经递质,尤其是 γ -氨基丁酸(GABA)等密切相关。袁怀武等^[12]研究提示 PSD 患者的 GABA 明显下降。Sanaeora G 等^[13]用磁共振质子波谱发现,未使用过抗抑郁药物的抑郁症患者枕叶皮层的 GABA 浓度低于正常对照者,给予抗抑郁治疗后,患者枕叶皮层 GABA 水平有明显的升高。

中药乌灵胶囊具有活血功能,改善脑血流,增强机体抵抗力从而促进脑功能恢复的作用。它是乌灵菌的提取物,为纯中药制剂,含有腺苷、多糖、 γ -GABA 等 19 种氨基酸;主要功能是补肾健脑、养心安神、益气养血作用,可用于治疗失眠、焦虑、抑郁等症状。史丽丽等^[14]采用多中心随机双盲双模拟平行对照研究发现,乌灵胶囊对轻度抑郁具有肯定的疗效,其作用与氟哌噻吨美利曲辛相当,且安全性良好。不少学者在研究中治疗抑郁时,发现乌灵胶囊能使脑摄取 γ -GABA 的数量增加,增强谷氨酸脱羧酶的活性,使抑制性神经递质 γ -GABA 的合成增加,同时还能提高大脑皮层 γ -GABA 受体的结合活性^[15]。因此乌灵胶囊在保护脑缺血同时又具有抗抑郁作用,特别是对卒中后抑郁可能有独特疗效,值得我们进一步研究。

本研究观察到试验组与对照组比较,乌灵胶囊组发生 PSD 的平均时间晚于安慰剂组,且 HAMD 评分低于安慰剂组;提示急性脑卒中,应用乌灵胶囊能降低 PSD 的发病率、延缓 PSD 发生时间、减轻 PSD 发生抑郁程度。这可能与脑卒中发生后患者的 γ -GABA 明显下降相关, γ -GABA 在神经系统的发育过程中有营养作用,是潜在的神经营养因子,对神经元的迁移、增殖、分化、自身受体的基因表达、神经相关的蛋白质合成,均有一定的调节作用^[16]。乌灵胶囊富含 γ -GABA,当急性脑卒中发生时,服用该药物,及时的

补充 γ -GABA, 防止了 PSD 的发生, 因此对 PSD 的发生具有一定的预防作用。

参 考 文 献

- [1] Niloufar H, Diane J, Ruth L. Post-stroke depression and functional outcome: a critical review of literature[J]. Heart Lung, 2009, 38(2): 151-162.
- [2] Haas DC, Davidson KW, Schwartz DJ, et al. Depressive symptoms are independently predictive of carotid atherosclerosis [J]. Am J Cardiol, 2005, 95(4): 547-550.
- [3] 中华医学会神经科分会. 脑血管疾病的诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 371-379.
- [4] 姜春生, 刘颖, 任可, 等. 维持性血液透析患者抑郁障碍相关因素分析[J]. 中国血液净化, 2010, 9(9): 503-505.
- [5] 董岩, 杨波, 宋景玲, 等. 脑卒中后抑郁患者中医证型与神经功能及精神心理学表现的关联[J]. 中国临床康复, 2006, 10(47): 21-24.
- [6] American Psychiatric Association. Mood disorders. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed. DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994: 317-391.
- [7] Kimura M, Robinson RG, Kosier Gr. Treatment of cognitive impairment after post-stroke depression: a double-blind treatment trial[J]. Stroke, 2000, 31(7): 1482-1486.
- [8] 许晶, 王俊平. 抗抑郁剂在脑卒中患者中的预防性应用[J]. 中国心理卫生杂志, 2006, 20(3): 186-188.
- [9] 李竞, 郝秋月. 早期应用氟西汀改善脑卒中患者神经功能缺损及预防脑卒中抑郁的近期效果[J]. 中国临床康复, 2004, 8(7): 1208-1209.
- [10] Downhill JE, Robinson RG. Longitudinal assessment of depression and cognitive impairment following stroke[J]. Nervous Mental Dis, 1994, 182(8): 425-431.
- [11] 张彤, 王春雪, 梁德君, 等. 卒中后 3 个月抑郁的累积发生率及其相关危险因素研究[J]. 中国卒中杂志, 2010, 5(10): 801-806.
- [12] 袁怀武, 张宁, 王春雪, 等. 血浆神经递质与出血性卒中急性期抑郁相关性研究[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(8): 675-678.
- [13] Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson N, et al. Subtype specific alterations of aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression[J]. Arch Gen Psychiatry, 2004, 61(7): 705-713.
- [14] 史丽丽, 赵晓晖, 王瑛, 等. 乌灵胶囊治疗焦虑、抑郁状态的随机双盲对照研究[J]. 中华神经科杂志, 2009, 42(11): 776-779.
- [15] 韩洁, 高素强. 乌灵胶囊的临床应用及不良反应[J]. 中国药房, 2007, 18(15): 1184-1186.
- [16] 陆勤, 陈忠, 朱剑琴. GABA 对胚胎小鼠大脑皮质神经细胞生长的影响及其作用机制 [J]. 中国应用生理学杂志, 1997, 13(2): 101.

(收稿: 2013-06-28 修回: 2014-02-27)

《Chinese Journal of Integrative Medicine》获 “2013 中国最具国际影响力学术期刊”

2013 年 12 月 30 日, 中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、清华大学图书馆、中国学术文献国际评价研究中心联合发布《中国学术期刊国际引证年报(2013 版)》, 年报从国际引证计量统计的角度, 提供了重新认识中国学术期刊国际影响力的全新视角。同时也发布了“2013 中国最具国际影响力学术期刊”和“2013 中国国际影响力优秀学术期刊”名单。《Chinese Journal of Integrative Medicine》再次获得“中国最具国际影响力学术期刊”。本刊国际影响力指数 CI 为 108.767, 国际他引总被引频次 464 次, 国际他引影响因子 0.950。《Chinese Journal of Integrative Medicine》1995 年创刊, 主编为陈可冀院士, 是我国第一本被 SCI 收录的中医、替代医学及结合医学领域的杂志。2013 年 6 月公布本刊最新影响因子为 1.059, 较以往继续稳步提升, 在补充替代医学杂志领域学科排名也由 2012 年的 16 名上升至 12 名。