

本文引用:刘丹,李健,陈薇,程亮,刘树利,户文娟,刘文芳.养血清脑颗粒联合米氮平治疗脑卒中后抑郁伴失眠的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2018,38(5):582-585.

养血清脑颗粒联合米氮平治疗脑卒中后抑郁伴失眠的临床观察

刘丹,李健,陈薇,程亮,刘树利,户文娟,刘文芳*
(廊坊市人民医院,河北廊坊 065000)

〔摘要〕目的 观察养血清脑颗粒联合米氮平治疗脑卒中后抑郁伴失眠的效果。方法 选取100例脑卒中后抑郁伴失眠的患者,按随机数字表法分为观察组与对照组各50例。对照组应用米氮平治疗,观察组在对照组基础上联合养血清脑颗粒治疗,两组均治疗8周。比较两组治疗前、治疗4周、治疗8周后患者的抑郁程度[采用汉密顿抑郁量表(HRS-D)进行评估]、睡眠质量[采用匹茨堡睡眠质量指数量表(PSQI)进行评估]、5-HT和NE水平、副反应情况[副反应量表(TESS)进行评估]。结果 两组治疗后的HRS-D评分与PSQI评分均显著下降($P<0.05$);观察组治疗4周与8周后的HRS-D评分和PSQI评分均显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后两组血清5-HT和NE水平均显著升高,且观察组治疗后的血清5-HT与NE水平均显著高于对照组($P<0.05$)。两组TESS评分与各项副反应发生率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 养血清脑颗粒联合米氮平治疗脑卒中后抑郁伴失眠可有效改善患者抑郁与失眠情况,且安全性高,值得推广。

〔关键词〕 脑卒中;抑郁;失眠;养血清脑颗粒;米氮平

〔中图分类号〕 R289.5;R255.2

〔文献标志码〕 B

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.05.024

Effect of Yangxue Qingnao Granules Combined with Mirtazapine in the Treatment of Stroke Depression with Insomnia

LIU Dan, LI Jian, CHEN Wei, CHENG Liang, LIU Shuli, HU Wenjuan, LIU Wenfang*
(Langfang People's Hospital, Langfang, Hebei 065000, China)

〔Abstract〕 Objective To observe the effect of Yangxue Qingnao granules combined with mirtazapine in the treatment of stroke depression with insomnia. **Methods** A total of 100 patients with post-stroke depression and insomnia were selected and randomly divided into the observation group and control group with 50 cases in each group. The control group was treated with mirtazapine, the observation group was treated with Yangxue Qingnao granules on the basis of the control group, and the treatment course was for 8 weeks. The depression degree and sleep quality before treatment, after treatment for 4 weeks and 8 weeks were evaluated by the Hamilton rating scale for depression (HRS-D) score and Pittsburgh sleep quality index (PSQI), respectively. The levels of 5-Hydroxytryptamine (5-HT) and norepinephrine (NE) were determined. The incidence of side effects during treatment was measured by Treatment Emergent Symptom Seale (TESS). **Results** The HRS-D score and PSQI score after treatment decreased significantly in both groups ($P<0.05$). After treatment for 4 weeks and 8 weeks, the HRS-D and

〔收稿日期〕 2017-11-24

〔基金项目〕 2017年廊坊市科学技术研究与发展计划(第一批)自筹经费项目(2017013040)。

〔作者简介〕 刘丹,女,本科,主治医师,研究方向:脑卒中中西医结合防治。

〔通讯作者〕 *刘文芳,女,副主任医师,E-mail:18003368277@163.com。

PSQI scores of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). These levels of 5-HT and NE in the observation group after treatment were significantly higher than the control group ($P<0.05$). There were no significant difference between the two groups in TESS score and incidence of side effects ($P>0.05$). **Conclusion** The Yangxue Qingnao granules combined with mirtazapine shows obvious effect and high safety in the treatment of stroke depression with insomnia.

[**Keywords**] stroke; depression; insomnia; Yangxue Qingnao granules; mirtazapine

脑卒中为危害人类健康的重要疾病之一,患者发病后多伴不同程度认知及情绪障碍。卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)为脑卒中后的常见并发症,既加重躯体症状,也增加患者精神痛苦,二者形成恶性循环,不利于患者神经功能的恢复。当PSD患者出现睡眠障碍时,抑郁心境会加重,病情恢复缓慢^[1]。因此,脑卒中患者要想取得良好预后,需早期积极治疗PSD并改善失眠症状,为患者病情的恢复创造条件。目前,PSD发病机制尚不确定,多认为是多因素作用结果^[2]。有研究发现^[3],PSD患者去甲肾上腺素(NE)和5-羟色胺(5-HT)等神经递质水平大幅下降,可引起一系列症状。米氮平为新型抗抑郁剂,目前已在失眠治疗中得到应用^[4]。养血清脑颗粒是具有滋阴补血、平肝潜阳功能的中药制剂,主要治疗心烦易怒、失眠多梦等症状^[5]。本研究以100例卒中后抑郁伴失眠的患者为例,观察米氮平联合养血清脑颗粒对脑卒中后抑郁伴失眠患者的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院2015年3月~2017年7月收治的100例脑卒中后抑郁伴失眠患者,按随机数字表法分为观察组与对照组各50例。观察组男26例、女24例;年龄40~77岁,平均57.01岁;脑卒中病程4~12个月,平均7.30个月;脑卒中类型:缺血性卒中20例、出血性卒中30例。对照组男28例、女22例;年龄38~75岁,平均56.05岁;脑卒中病程3~11个月,平均7.04个月;脑卒中类型:缺血性卒中23例、出血性卒中27例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)经CT或MRI等影像学检查明确为脑卒中;(2)符合《中国精神疾病分类方案与诊断标准》^[6]中脑卒中后抑郁的诊断标准;(3)汉密尔顿抑郁量表(HRSD)24项测试评分 >8 分;(4)匹兹

堡睡眠质量指数量表(PSQI)评测总分 >7 分,睡眠质量差;(5)研究获得医院伦理委员批准,患者签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)既往有精神病史、神经病史者;(2)既往有脑器质性疾病者;(3)入组前1个月内应用过抗抑郁药物与治疗失眠药物者;(4)严重失语、意识障碍者;(5)合并其他严重性疾病者;(6)对所用药过敏者;(7)未按规定用药者。

1.3 治疗方法

两组患者均接受脑卒中常规治疗,包括调脂、降压、抗血小板聚集、神经康复治疗等。

1.3.1 对照组 应用米氮平(哈尔滨三联药业有限公司生产,规格:15 mg/片);首次剂量15 mg/d,连服1周后增加至30 mg,晚饭后顿服。连续治疗8周。

1.3.2 观察组 在对照组治疗基础上联合养血清脑颗粒(天士力制药集团股份有限公司生产,4 g/袋):4 g/次,3次/d。连续服用8周。

1.4 观察指标

1.4.1 抑郁程度 采用汉密顿抑郁量表(HRSD)^[7]对两组患者治疗前、治疗4周与8周的抑郁程度进行评估,共包括24项目,多数项目为0~4分,少数项目为0~2分,总评分越高,抑郁症状越明显, >8 分为存在抑郁。

1.4.2 睡眠质量 应用匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)^[8]对两组患者治疗前、治疗4周与8周的睡眠质量进行评估,该量表共包括7个维度、18个条目,总分0~21分,评分越高睡眠质量越差, ≥ 8 分即表示存在睡眠障碍。

1.4.3 实验室指标 于治疗前、治疗4周与8周时检测两组患者的血清5-HT和NE水平,检测方法:空腹采集3 mL静脉血,离心后低温保存待测,采用荧光分光光度法检测,采血前3 d忌酒及高脂肪饮食。

1.4.4 副反应 治疗前后观察血常规、血生化及心电图检查的情况;治疗期间应用副反应量表(TESS)^[9]评估两组副反应发生情况,常见副反应包括恶心、

口干、便秘、头痛、头晕等,程度分为:无症状,0分;可疑或极轻,1分;轻度,2分;中度3分;重度4分。比较两组的 TESS 评分及副反应发生率,TESS 评分取所有副反应评分的平均值。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 处理数据,计量资料用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,多时点比较采取重复测量的方差分析,两两比较行 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,比较行 χ^2 检验,理论频数 < 5 时采取连续校正卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后抑郁程度比较

两组治疗前 HRSD 评分的差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组 HRSD 评分均显著下降 ($P < 0.05$)。观察组治疗 4 周与 8 周的 HRSD 评分均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组脑卒中后抑郁伴失眠患者治疗前后 HRSD 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	HRSD 评分的比较			F	P
		治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周		
观察组	50	21.05±5.00	14.67±3.49* [△]	8.21±1.22* [△]	159.886	0.000
对照组	50	20.85±4.67	16.57±3.77*	10.35±1.60*	108.378	0.000
<i>t</i>		0.207	2.615	7.521		
<i>P</i>		0.837	0.010	0.000		

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后睡眠质量比较

两组治疗前 PSQI 评分的差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组 PSQI 评分均显著下降 ($P < 0.05$)。观察组治疗 4 周与 8 周的 PSQI 评分均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组脑卒中后抑郁伴失眠患者治疗前后 PSQI 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	PSQI 评分的比较			F	P
		治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周		
观察组	50	16.52±4.01	9.95±2.08* [△]	4.66±1.27* [△]	240.480	0.000
对照组	50	16.19±3.85	11.12±2.39*	5.89±1.33*	178.389	0.000
<i>t</i>		0.420	2.611	4.730		
<i>P</i>		0.676	0.010	0.000		

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后 5-HT 和 NE 水平比较

两组治疗前血清 5-HT 与 NE 水平的差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组血清 5-HT 与 NE 水平均显著升高 ($P < 0.05$)。观察组治疗后 5-HT 与 NE

水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后实验室指标的比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/mL}$)

组别	例数	5-HT		NE	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	6.32±1.30	10.21±1.65* [△]	3.40±1.00	6.28±1.30* [△]
对照组	50	6.55±1.48	8.77±1.58*	3.51±1.04	5.32±1.27*
<i>t</i>		0.826	4.457	0.539	3.735
<i>P</i>		0.411	0.000	0.591	0.000

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗期间副反应情况比较

治疗期间两组副反应多出现于开始治疗的 2 周内,症状较轻,予对症处理后缓解,用药未受影响,且治疗前后的血、尿常规及血生化、心电图检查未见明显变化。两组 TESS 评分与各项副反应发生率的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组 TESS 评分与副反应发生率的比较

组别	例数	TESS 评分/分	副反应[例(%)]				
			体重增加	思睡	口干	水肿	头晕
观察组	50	2.14±0.36	20(40.00)	15(30.00)	5(10.00)	3(6.00)	5(10.00)
对照组	50	2.01±0.28	17(34.00)	11(22.00)	6(12.00)	5(10.00)	3(6.00)
<i>t/\chi^2</i>		0.775	0.386	0.832	0.102	0.136	0.136
<i>P</i>		0.440	0.534	0.362	0.749	0.712	0.712

3 讨论

近年研究显示^[3],脑卒中的发生使神经元遭到破坏,使 NE、5-HT 的分泌减少,导致 PSD。据报道^[10],PSD 患者中失眠发生率高达 20%~40%,尤其是高龄患者多在卒中后 3 个月左右开始出现,失眠不利于 PSD 患者神经功能及日常活动功能的恢复。

选择性 5-HT 与 NE 再摄取抑制剂、5-HT 拮抗和摄取抑制剂等药物均可有效治疗 PSD。米氮平是一种新型抗抑郁型,作用强、起效快^[11],本研究中两组患者均应用米氮平进行治疗,结果显示两组治疗后的 HRSD 评分与 PSQI 评分均大幅下降,证实米氮平治疗 PSD 伴失眠患者可有效改善其抑郁程度与睡眠质量。米氮平是具有双重作用的抗抑郁药,通过阻断突触前受体如肾上腺素能受体,促进 NE 释放,刺激 5-HT 细胞增加 5-HT 释放,拮抗 α_2 受体从而抗抑郁。由于 NE 与 5-HT 的释放均较快速,且两种递质可发挥协同作用,故抗抑郁起效较快。目前研究显示^[12],米氮平效果强,复发率低,已经成为

PSD的常用药物之一,且其具有良好的镇静作用,可在一定程度上改善患者不良情绪及睡眠质量。

中医认为^[13-14],脏腑受损、阴阳不合可引起夜寐不安。脑卒中患者的失眠病位在脑,肝肾不足、气血亏虚为其本,气积郁结、气血瘀阻为其标,痰瘀阻窍致大脑失养,可表现为精神恍惚、失眠健忘等。本研究观察组在对照组基础上联合养血清脑颗粒进行治疗。养血清脑颗粒是一种含有当归、白芍、川芎、熟地黄、元胡、珍珠母、夏枯草、决明子、钩藤、鸡血藤、延胡索等中药材的制剂,有活血通络之效,可改善失眠症状。其中当归补血活血,祛风止痛;川芎为走而不守,上行头顶,活血化瘀,二者皆为君药。白芍、熟地补血养肾、平肝潜阳为臣药;同时当归、川芎、白芍、熟地黄组成四物汤,补血和血。珍珠母补血养肾,养血滋阴为臣药。夏枯草、决明子药性寒凉,清肝热、抑阳亢;使药细辛可通窍,为佐药。钩藤平肝熄风;鸡血藤、延胡索活血行气,舒经活络,为使药。纵观全方,共奏补血活血、平肝熄风之功,治疗血虚肝亢所引起的心烦易怒、失眠多梦疗效满意^[15]。有现代研究表明^[16-17],养血清脑颗粒可降低血液粘稠度,改善血流阻滞及障碍,调整血管内皮渗透压,增强脑部供血,最终改善 PSD 患者因脑供血不足引起的临床症状。岳冬敏^[18]的研究显示,养血清脑颗粒在脑卒中睡眠障碍患者中的应用可有效改善神经功能缺损与睡眠质量。江棉生等^[12]的研究表明,米氮平联合养血清脑颗粒治疗 PSD 的疗效更高,与本研究结论相符。安全性观察结果显示,两组 TESS 评分相当,副反应总发生率也接近,提示养血清脑颗粒的应用并未增加药物副作用,是治疗 PSD 伴失眠的安全、可靠治疗方案。本次研究仍有一定缺陷,如观察周期较短,对于患者长期康复情况未做评估,同时样本量相对较小,后续仍需开展大样本、长周期的研究以提供更为可靠的依据。

综上所述,养血清脑颗粒联合米氮平治疗脑卒中后抑郁伴失眠可有效改善患者抑郁与失眠情况,且安全性高,值得推广。

参考文献:

- [1] 金爱芳,朱桂萍,杨萍妹,等.社区老年脑卒中高危人群抑郁现状及相关危险因素[J].中国老年学杂志,2016,36(11):2746-2748.
- [2] 李艳红,申秀玲,李平,等.日常生活活动能力、家庭功能对老年脑卒中患者抑郁状况的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(10):2505-2506.
- [3] 聂容荣,莫碧文,曾伟星,等.针灸对脑卒中后抑郁症患者血清 5-HT、NE 和 BDNF 水平的影响[J].西部医学,2017,29(6):808-812,816.
- [4] 蒋国卿,孙晓峰,张文静,等.自拟镇静安神汤辅助米氮平治疗焦虑抑郁状态伴顽固性失眠 30 例临床观察[J].疑难病杂志,2015,14(7):682-685.
- [5] 李军,刘存勇.养血清脑颗粒对短暂性脑缺血患者睡眠质量影响研究[J].陕西中医,2017,38(1):30-31.
- [6] 中华医学会精神科学会.中国精神疾病分类方案与诊断标准[M].3版.山东:山东科学技术出版社,2001:103-104.
- [7] 薛慧英,王明明.脑卒中后抑郁心理相关因素探究[J].疾病监测与控制,2017,11(11):882-883.
- [8] 路桃影,李艳,夏萍,等.匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析[J].重庆医学,2014,43(3):260-263.
- [9] 杨富菊.奥氮平与齐拉西酮对精神分裂症患者阳性与阴性症状量表、副反应量表评分及疗效的影响比较[J].实用临床医药杂志,2017,21(1):156-158.
- [10] 蔡鸣凡.养血清脑颗粒联合胞二磷胆碱对轻度血管性认知障碍的疗效观察[J].安徽医学,2014,35(12):1690-1693.
- [11] 王国清,赵文静,贾伟,等.小剂量米氮平治疗急性卒中后抑郁疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2014,23(21):2349-2351.
- [12] 江棉生,沈鸣九.米氮平伴用养血清脑颗粒治疗脑卒中后抑郁状态的疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(63):130-131.
- [13] 郭宇宙,于子尧,刘红爱,等.养血清脑颗粒对脑卒中后睡眠障碍患者症状改善及血清 5-HT、BDNF 水平的影响[J].疑难病杂志,2017,16(5):457-460.
- [14] 董永锋,畅亦杰.养血清脑颗粒治疗脑卒中后睡眠障碍患者 71 例疗效评估[J].中国中药杂志,2011,36(7):949-950.
- [15] 曹捷,胡静菊.养血清脑颗粒治疗脑卒中后抑郁效果观察[J].宁夏医科大学学报,2013,35(4):470-472.
- [16] 张永香,张强,邓智建,等.养血清脑颗粒联合舍曲林治疗脑卒中后抑郁的疗效观察[J].海南医学院学报,2012,18(12):1744-1746.
- [17] 皮巧红,于雪飞,刘宏伟,等.点穴疗法及中药足浴护理改善脑卒中后失眠的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2017,37(4):406-408.
- [18] 岳冬敏.养血清脑颗粒联合舍曲林治疗脑卒中睡眠障碍的临床疗效[J].湖北中医药大学学报,2015,17(6):62-64.

(本文编辑 李杰)