

· 药物与临床 ·

舒肝解郁胶囊与西酞普兰治疗老年缺血性脑卒中后抑郁的疗效比较

苏伟,那万秋,李建华,杨剑虹,夏青春,关铁峰
(浙江省湖州市第三人民医院精神科,313000)

摘要 目的 观察舒肝解郁胶囊治疗老年轻中度缺血性脑卒中后抑郁的临床疗效和对神经功能缺损的影响。方法 老年轻中度缺血性脑卒中后抑郁患者 84 例,随机分为治疗组和对照组各 42 例。治疗组口服舒肝解郁胶囊 0.72 g, bid;对照组口服西酞普兰片 20 mg, qd。疗程均为 6 周。于基线及治疗第 2,4,6 周末分别采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、临床总体印象量表(CGI)、治疗时出现的不良反应症状量表(TESS)评定疗效和不良反应,采用中国脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准(CSS)评定对神经功能缺损的影响。结果 至研究终点,治疗组和对照组有效率分别为 69.0%,64.3% ($P>0.05$);两组 HAMD、HAMA 评分均显著低于基线($P<0.05$),两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6 周末,治疗组的 TESS 评分显著低于对照组($P<0.01$),疗效指数显著高于对照组($P<0.01$)。治疗 6 周末两组 CSS 评分均显著低于基线,治疗组的 CSS 评分显著低于对照组($P<0.05$)。结论 舒肝解郁胶囊治疗轻中度缺血性抑郁症疗效与西酞普兰相当,不良反应明显少于西酞普兰,并能促进神经功能康复。

关键词 舒肝解郁胶囊;西酞普兰;脑卒中,缺血性;抑郁症

中图分类号 R971.43;R286;R749.13 文献标识码 A 文章编号 1004-0781(2012)03-0322-04

Efficacy Comparison of *Shuganjiayu* Capsule and Citalopram on Treatment of Ischemic Poststroke Depression in Aged Patients

SU Wei, NA Wan-qiu, LI Jian-hua, YANG Jian-hong, XIA Qing-chun, GUAN Tie-feng (Department of Psychiatry, the Third People's Hospital of Huzhou City, Zhejiang Province 313000, China)

ABSTRACT Objective To investigate the clinical efficacy for treating mild and moderate ischemic poststroke depression in aged patients and effect on neural dysfunction of *shuganjiayu* capsule. **Methods** A total of 84 aged patients with mild and moderate ischemic poststroke depression were randomly assigned to the test group and the control group ($n=42$, each). The test group was treated with *shuganjiayu* capsule (0.72 g, bid), and the control group was treated with citalopram tablet (20 mg, qd) for 6 weeks. The therapeutic efficacy, adverse reactions and neurological dysfunction were evaluated at the beginning and by the end of 2-, 4-, 6-week after treatment by Hamilton Depression Scale (HAMD), Hamilton Anxiety Scale (HAMA), Clinical Global Impression (CGI), Treatment Emergent Symptoms Scale (TESS), and Chinese Scale of Clinical Neurologic Deficit (CSS), respectively. **Results** By the end of study, the efficacy of the test group and the control group was 69.0% and 64.3%, respectively ($P>0.05$). And the scores of HAMD and HAMA were significantly lower than those at the start ($P<0.05$), and no statistically significant difference was found between two groups ($P>0.05$). The TESS was conspicuously fewer in the test group than that in the control group ($P<0.01$), while the efficacy index of which was remarkably superior than that of the control group ($P<0.01$). By the 6th weekend, the CSS was significantly lower than that at the beginning and that in control group ($P<0.05$). **Conclusion** *Shuganjiayu* capsule presents the similar effect as citalopram on treating mild and moderate poststroke depression in aged patients with less side effects and promotes neurological function recovery.

KEY WORDS *Shuganjiayu* capsule; Citalopram; Cerebrovascular accident; Depression

脑卒中是目前中国人群主要的死亡原因之一,全年龄组急性脑卒中平均年龄标化发病率116/10万^[1]。脑卒中后抑郁(poststroke depression, PSD)是脑卒中后最常见的精神障碍并发症,总体发病率高,是影响患者

功能恢复和卒中复发的独立危险因素,是导致脑卒中患者残疾甚至死亡的主要原因之一^[2-4]。由于 PSD 患者不能积极配合康复治疗 and 锻炼,从而影响神经功能的恢复^[5-6]。西酞普兰治疗抑郁症疗效可靠,特别是对老年患者及其他并发躯体疾病的患者有着更多的优越性^[7]。舒肝解郁胶囊是国内第一个批准用于治疗轻中度抑郁症的复方中成药,使用经验不多,为了观察舒肝解郁胶囊对老年轻中度的缺血性脑卒中后抑郁的临

收稿日期 2011-08-29 修回日期 2011-10-24

作者简介 苏伟(1977-),男,黑龙江哈尔滨人,主治医师,学士,主要从事精神科临床研究。电话:(0)13305723451, E-mail:anan3041@163.com。

床疗效和神经功能康复的影响,2010 年 8 月~2011 年 6 月,笔者进行了一项小样本研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 所有病例均为湖州市第三人民医院门诊及住院的患者。入组标准:①采用《中国脑血管病防治指南》脑梗死诊断标准^[8],并经头颅 CT 或 MRI 证实为缺血性脑卒中;②符合《国际疾病分类》(第 10 版)抑郁症诊断标准,汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD, 17 项版本)^[9]评分 ≥ 17 分,且 ≤ 24 分;③意识清楚,无失语及理解、表达障碍和严重智能损害;④年龄 >55 岁,性别不限;⑤患者的法定监护人签署对本研究的知情同意书;⑥未接受过抗抑郁治疗。排除标准:①既往有抑郁症病史;②严重躯体疾病,如心、肝、肾疾病,有癫痫、闭角型青光眼和前列腺肥大,有药物或酒精依赖史;③对舒肝解郁胶囊与西酞普兰过敏,或以往有类似药物过敏史;④严重自杀倾向或并发精神病性症状;⑤估计需要应用其他精神药物及电抽搐治疗者。退出标准:①治疗过程中出现严重并发症;②严重药物不良反应;③使用或者需要使用研究方案中禁止使用的药物;④患者的法定监护人撤回知情同意书;⑤研究者集体协商考虑患者的病情而认为应该退出研究。按上述条件共纳入 84 例患者,按照随机数字表分为两组。治疗组 42 例,男 18 例,女 24 例;年龄 55~87 岁,平均(68.12 \pm 10.51)岁;病程(5.12 \pm 1.67)个月。对照组 42 例,男 16 例,女 26 例;年龄 55~88 岁,平均(71.44 \pm 14.26)岁;病程(5.51 \pm 1.05)个月。以上各项经两组间 *t* 检验比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究为开放性的随机对照研究,研究方案经过湖州市第三人民医院医学伦理委员会批准,并获得其法定监护人的书面知情同意。

1.2 治疗方法 治疗组口服舒肝解郁胶囊(成都康弘药业公司生产,批准文号:国药准字 Z20080580,每粒 0.36 g),每次 0.72 g,早、晚餐后口服;对照组给予西酞普兰(商品名:喜普妙,丹麦灵北药厂生产,进口药品注册证号:H20070394,西安杨森制药有限公司分装,每片 20 mg),每晨顿服 20 mg。共观察 6 周。

在治疗过程中除脑血管病常规治疗外,必要时酌情加用苯二氮 类药物或护肝药物,不合并使用其他抗精神病药物、心境稳定药等,亦不联用电休克治疗。

1.3 观察指标和疗效判定标准 于基线及治疗第 2, 4, 6 周末分别采用 HAMD、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)^[9]和临床总体印象量表(clinical global impression, CGI)^[9]评定药物疗效,用治疗时出现的不良反应症状量表(treatment emergent

symptoms scale, TESS)^[9]评定药物不良反应。HAMD 总分 ≤ 7 分为痊愈,减分率 $\geq 50\%$ 为有效,减分率 $< 50\%$ 为无效。减分率($\%$)=(基线总分-治疗后总分)/基线总分 $\times 100\%$ ^[10]。CGI 量表评定治疗前两组患者的病情严重程度(severity of illness, SI),治疗结束时疗效总评(global improvement, GI),并计算疗效指数(efficacy index, EI, EI=疗效分值/不良反应分值)。于基线和研究结束时应用中国脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准(Chinese Scale of Clinical Neurologic Deficit, CSS)^[11]评定对神经功能缺损的影响。量表评定人员由两名主治医师及以上职称医师担任,各量表评定一致性良好(Kappa 值在 0.85~0.89 之间)。实验室检查及生命体征包括血常规,尿常规,肝、肾功能,血糖,心电图,体温,脉搏,血压等。

1.4 统计学方法 全部资料由专门统计人员录入电脑,采用 SPSS13.0 软件包进行数据处理。所有入组病例均纳入疗效的意向治疗(ITT)分析及安全集(SS)评价安全性,脱落等导致的缺失数据采用末次观察结转法补充。数据分析采用 *F* 检验、独立样本 *t* 检验、秩和检验及 χ^2 检验。疗效比较用 Ridit 分析。所有统计分析取双侧检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 至治疗 6 周末,治疗组有效 29 例(其中痊愈 14 例),无效 13 例,有效率 69.0%;对照组有效 27 例(其中痊愈 13 例),无效 15 例,有效率 64.3%。两组疗效经 Ridit 分析($R_{治}=0.512 1, R_{对}=0.488 0$),差异无统计学意义($u=0.383 5, P>0.05$)。

2.2 HAMD、HAMA 评分比较 由表 1 可见,在治疗第 2, 4, 6 周末,治疗组和对照组的 HAMD、HAMA 评分较基线均有显著降低,均差异有统计学意义($P<0.05$);同一时点,两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 不良反应分析 至研究终点,治疗过程中治疗组出现恶心呕吐 2 例次(2 例,4.8%),对照组出现不良反应 16 例次(12 例,28.6%),其中激越、口干、头晕、恶心呕吐各 4 例次。两组差异有统计学意义($\chi^2=6.942 9, P<0.01$)。两组均未见严重不良反应,治疗组不良反应相对轻微。

两组患者实验室及生命体征检查包括肝功能、心电图、血常规、尿常规、体温、血压等项目变化均在正常范围,与基线比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 临床总体疗效评价比较 两组患者基线的 SI、治疗第 6 周末的 GI 组间比较均差异无统计学意义($P>0.05$),治疗第 6 周末对照组 EI 显著低于治疗组

($t=4.0637, P<0.01$), 见表 2。

表 1 两组患者 HAMD、HAMA 评分比较

Tab. 1 Comparison of HAMD and HAMA scores between the 2 groups of patients 分, $\bar{x}\pm s$

组别与时间	例数	HAMD	HAMA
治疗组	42		
基线		20.78±2.06	21.13±2.19
治疗第 2 周末		15.31±4.72 ^{*1}	17.55±1.99 ^{*2}
治疗第 4 周末		11.61±3.79 ^{*1}	11.10±5.54 ^{*1}
治疗第 6 周末		9.56±4.38 ^{*1}	8.31±5.13 ^{*1}
对照组	42		
基线		20.83±1.97	20.98±2.02
治疗第 2 周末		15.67±4.42 ^{*1}	18.31±1.57 ^{*2}
治疗第 4 周末		12.19±4.04 ^{*1}	12.37±5.72 ^{*1}
治疗第 6 周末		9.98±4.94 ^{*1}	9.64±4.84 ^{*1}

与本组基线比较, ^{*1} $P<0.01$, ^{*2} $P<0.05$

Compared with its baseline, ^{*1} $P<0.01$, ^{*2} $P<0.05$

表 2 两组患者 CGI 分值比较

Tab. 2 Comparison of CGI scores between the 2 groups 分, $\bar{x}\pm s$

组别	例数	SI	GI	EI
治疗组	42	4.89±1.93	3.43±0.87	3.21±1.07 ^{*1}
对照组	42	5.43±1.25	3.20±0.82	2.12±1.37

与对照组比较, $t=4.0637, ^{*1}P<0.01$

Comparison of control group, $t=4.0637, ^{*1}P<0.01$

2.5 两组神经功能缺损程度评分比较 基线, 治疗组 (18.79±4.64) 分, 对照组 (18.56±4.83) 分, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 6 周末, 治疗组 (14.11±4.26) 分, 对照组 (16.28±4.56) 分。两组 CSS 评分较基线均有显著下降 ($t=2.324, P<0.05$), 治疗后组间差异有统计学意义 ($t=2.2536, P<0.05$)。

2.6 脱落 治疗组中 1 例因失访脱落。对照组中脱落 2 例: 1 例, 男, 73 岁, 治疗第 3 周再次卒中而退出; 1 例, 女, 88 岁, 因疗效欠佳于治疗第 5 周要求退出。两组脱落率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

老年 PSD 患者一般多并发其他躯体疾病, 故对抗抑郁药不仅要求有良好的疗效, 而且还要具有更好的安全性和耐受性。舒肝解郁胶囊由贯叶金丝桃和刺五加组成。贯叶金丝桃用于治疗精神性疾病已有几百年的历史, 在德国, 贯叶金丝桃提取物已被正式批准用于治疗抑郁症。贯叶金丝桃素是多种神经递质的非竞争性抑制剂, 包括 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺、去甲肾上腺素、 γ -氨基丁酸 和 L-谷氨酸

等^[12], 是抗抑郁的主要药效成分, 对神经系统有激活松弛的作用, 除明显改善抑郁症患者的抑郁情绪外, 还有改善焦虑和坐立不安的作用。刺五加具有益气健脾、补肾安心的功效, 能镇静、抗疲劳、促进细胞免疫和体液免疫, 临床上用于治疗短暂性脑缺血发作、脑血栓形成、脑栓塞及神经衰弱等^[13]。西酞普兰是选择性 5-HT 再摄取抑制药中对 5-HT 选择性最高的, 与其他药物同时使用几乎没有潜在的药物相互作用, 所以该药在许多并发躯体疾病的抑郁症的临床研究中被广泛用作阳性对照药物。

本研究结果显示, 舒肝解郁胶囊短期 (6 周) 治疗缺血性脑卒中后抑郁的效果良好, 且对焦虑有较好的改善作用; 与西酞普兰比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。在治疗第 2, 4, 6 周末, 应用舒肝解郁胶囊治疗的患者 HAMD、HAMA 较基线时均有显著性降低 ($P<0.05$); 与西酞普兰比较差异无统计学意义, 治疗后 GI 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 说明舒肝解郁胶囊与西酞普兰对患者抑郁、焦虑症状的整体疗效与起效时间相同。西酞普兰的不良反应相对多, 主要为激越、口干、头晕、恶心呕吐等; 舒肝解郁胶囊有恶心呕吐 2 例, 可能与其剂型有关, 仅在用药初期出现, 随着用药时间延长而消失。由于西酞普兰的不良反应明显多于舒肝解郁胶囊, 因此对照组 EI 显著低于治疗组 ($P<0.01$), 说明舒肝解郁胶囊安全性相对更高, 耐受性好, 不良反应少。

GAINOTTI 等^[14] 研究提示, 抗抑郁药物能改善 PSD 对于神经功能恢复的消极影响。BILGE 等^[15] 通过研究发现 PSD 患者在服用西酞普兰后日常生活功能随着抑郁症状的缓解逐渐恢复。本研究结果显示, 两种药物均能促进神经功能缺损的修复。而舒肝解郁胶囊较西酞普兰更为明显, 可能与贯叶金丝桃对神经系统有激活松弛的作用及刺五加含有黄酮类化合物有关^[16]。

总之, 舒肝解郁胶囊对老年轻中度缺血性 PSD 疗效肯定, 不良反应少且程度轻, 患者服药耐受性好, 能促进神经功能缺损的修复, 可作为其首选治疗药物。不足的是, 本研究未采取双盲对照研究, 样本量相对较少, 入组对象发病情况不一致等对观察结果均会有一定影响, 因此, 对舒肝解郁胶囊的疗效、安全性等还有待改进方法, 继续研究。由于刺五加临床主要用于治疗短暂性脑缺血发作、脑动脉硬化、脑血栓形成、脑栓塞等, 故笔者选用缺血性 PSD 患者作为研究对象, 在出血性及混合性脑卒中患者应谨慎选择, 还需进一步研究。

参考文献

- [1] 吴兆苏,姚崇华,赵冬. 我国人群卒中发病率、死亡率的流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24(3): 236-239.
- [2] GORDON W A, HIBBORD M R. Poststroke depression examination of the literature[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2004, 78(6): 658-660.
- [3] 张长青,方向华. 卒中后抑郁流行病学研究现状[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(1): 63-65.
- [4] 金丽华,李勇. 卒中后抑郁的临床现状[J]. 中国医药, 2008, 3(6): 379-380.
- [5] BUTTERS M A, BECKER J T, NEBES R D, et al. Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression[J]. Am J Psychiatry, 2000, 157(2): 1949-1954.
- [6] 段佩鑫,吴松鹰. 卒中后抑郁发病机制的中西医研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(1): 104-106.
- [7] 王祖新. 另一 SSRI: 西酞普兰[J]. 国外医学: 精神病学分册, 2003, 30(2): 75-77.
- [8] 中华神经科学会. 各类脑血管病的诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379.
- [9] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 12 版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 121-122.
- [10] 沈莹,王鹤秋,金卫东,等. 奥氮平联合抗抑郁药治疗抑郁症对照研究的 Meta 分析[J]. 医药导报, 2009, 28(10): 1280-1282.
- [11] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [12] 梁颖华,王冬梅,杨得坡,等. 贯叶金丝桃素及其衍生物的合成与神经药理学研究进展[J]. 中草药, 2007, 38(5): 789-791.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 143-144.
- [14] GAINOTTI G, ANTONUCCI G, MARRA C, et al. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery[J]. J Neurosurg Psych, 2001, 71(2): 258-261.
- [15] BILGE C, KOCER E, KOCER A, et al. Depression and functional outcome after stroke: the effect of antidepressant therapy on functional recovery[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2008, 44(1): 13-18.
- [16] 谢新,狄留庆. 刺五加叶化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2008, 10(11): 6-9.

DOI 10.3870/yydb.2012.03.017

环孢素与甲泼尼龙及丙种球蛋白联合治疗 重型再生障碍性贫血 27 例

陈世明,汪玉芳

(湖北省黄石市中心医院血液内科, 435000)

摘要 目的 观察环孢素与甲泼尼龙、丙种球蛋白联合治疗重型再生障碍性贫血(SAA)的疗效。方法 SAA 患者 54 例,随机分为治疗组和对照组各 27 例。对照组单用雄激素常规联合方案治疗,治疗组在对照组治疗基础上加用环孢素($3.5 \sim 12.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 3 个月)、大剂量甲泼尼龙($1\ 000 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 逐渐减至 $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)及大剂量丙种球蛋白($20 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗。观察两组疗效及血液各指标变化情况。结果 治疗组和对照组治疗总有效例数分别为 21, 14 例($P < 0.05$);治疗组治疗后血常规各项指标较对照组均明显上升($P < 0.05$);两组治疗过程中均未见严重不良反应。结论 环孢素、甲泼尼龙及丙种球蛋白联合雄激素治疗 SAA 疗效显著,不良反应少,值得临床推广应用。

关键词 环孢素;甲泼尼龙;丙种球蛋白;雄激素;贫血,再生障碍性,重型

中图分类号 R973;R556.5

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)03-0325-03

Combination Therapy by Cyclosporin, Methylprednisolone and Gamma Globulin for 27 Cases of Severe Aplastic Anemia

CHEN Shi-ming, WANG Yu-fang (Department of Hematology, Central Hospital of Huangshi City, Hubei Province, 435000, China)

ABSTRACT Objective To investigate the clinical efficacy by combination medication of cyclosporine, methylprednisolone and gamma globulin on severe aplastic anemia (SAA). **Methods** Fifty-four cases of severe aplastic anemia were randomly divided into the test group (27 cases) and the control group (27 cases). The controls were only treated with androgen as conven-