

神宁方联合西药治疗脑梗死恢复期伴轻中度抑郁患者 60 例临床观察

王德刚 陆征宇 汪 涛 赵 虹*

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海市虹口区甘河路 110 号, 200437)

基金项目: 上海市“杏林新星”计划资助项目(ZYSNXD011-RC-XLXX-20130011);

上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院重点专病建设项目

* 通讯作者: drzhaohong@126.com; (021)65161782 转 6036

[摘要] 目的 观察神宁方联合西药治疗脑梗死恢复期伴轻中度抑郁的临床疗效。方法 120 例脑梗死恢复期伴轻中度抑郁患者随机分为治疗组和对照组各 60 例, 对照组口服阿司匹林肠溶片和盐酸舍曲林, 治疗组在对照组基础上加服神宁方治疗, 每日 1 剂, 两组疗程均为 30 天。于治疗前后采用 17 项汉密顿抑郁量表(HAMD-17)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、mRS 残障评级和 Barthel 指数(BI)评分进行两组患者疗效评价。结果 治疗前 HAMD-17 评分在 8~16 分者, 治疗组治疗后评分低于本组治疗前及对照组治疗后($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 治疗前 HAMD-17 评分在 17~23 分者, 两组评分均低于本组治疗前($P<0.01$)。治疗组 HAMD-17 量表中抑郁情绪、睡眠不深、早醒和胃肠道症状因子评分低于本组治疗前和对照组治疗后($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 治疗组患者服用盐酸舍曲林平均剂量低于本组治疗前及对照组治疗后($P<0.01$); 治疗后治疗组 NIHSS 评分显效、mRS 残障评级 0~2 级和 BI 评分 ≥ 85 分的病例数均多于对照组($P<0.05$)。结论 神宁方联合西药治疗脑梗死恢复期伴轻中度抑郁, 可以改善患者的抑郁症状, 减少患者每日服用盐酸舍曲林平均剂量, 促进患者神经功能恢复, 降低患者残障评级, 提高患者日常生活能力。

[关键词] 脑梗死; 抑郁症; 神宁方; 盐酸舍曲林; 残障评级

A Clinical Observation on Shenning Formula Combined with Western Medicine for 60 Patients With Cerebral Infarction in Convalescence Complicated With Mild to Moderate Depression

WANG Degang, LU Zhengyu, WANG Tao, ZHAO Hong

(Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect of Shenning Formula (Tranquilizing Formula) combined with western medicine for patients recovering from acute cerebral infarction complicated with mild to moderate depression (ACID). **Methods** Totally 120 ACID patients were randomized into the treatment group and control group, with 60 in each. Both groups were orally given enteric-coated aspirin tablets and sertraline hydrochloride. The treatment group was added with one dose of Shenning Formula daily. The treatment lasted for 30 days. The therapeutic effect was evaluated with Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Modified Rankin Scale (mRS), and Barthel Index (BI). **Results** After treatment, the HAMD scores ranging from 8 to 16 points before treatment were significantly decreased in the treatment group and lower than those in the control group ($P<0.01$). After treatment, the HAMD scores ranging from 17 to 23 points before treatment were significantly decreased in both groups ($P<0.01$), and 4 factor scores of depression, easy to wake up, early awakening, and gastrointestinal symptoms in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). The average dose of sertraline in the treatment group was significantly decreased after treatment and lower than that in the control group ($P<0.01$). After treatment, the number of patients whose NIHSS score improvement greater than or equal to 40%, mRS rating from 0 to 2, and BI score greater than or equal to 85 points in the treatment group was more than that in the control group (all $P<0.05$). **Conclusion** Integrative medicine can relieve the depressive symptoms, reduce daily average dose of sertraline, promote recovery of neurological function, reduce disability rating, and improve daily living skills of ACID patients.

Keywords cerebral infarction; depression; integrative medicine

脑梗死是中老年人常见的致死性疾病之一, 患者除了常见偏瘫、失语等神经功能缺损后遗症外, 亦

常并发情绪低落、兴趣减退等抑郁症状^[1-2]。目前, 脑梗死后伴发抑郁(ACID)越来越受到国际的重视。

我们长期临床实践发现,中医药对 ACID 有一定疗效,能改善患者抑郁症状及神经功能缺损症状,提高患者生活质量^[3]。本研究对神宁方联合西药治疗 ACID 的临床疗效和安全性进行前瞻性研究,现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

西医诊断标准:脑梗死恢复期诊断符合《各类脑血管疾病诊断要点》^[4],经头颅 CT 或 MRI 证实为脑梗死;抑郁发作诊断标准根据《中国精神障碍分类与诊断标准(CCMD-3)》^[5]。

中医辨证标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]中气虚血瘀证,症见:肢体不遂,软弱无力,形体肥胖,气短声低,面色萎黄;舌质暗或有瘀斑,苔薄少,脉细弱。

1.2 纳入标准

符合西医诊断标准及中医辨证标准者;性别不限;年龄 <80 岁;17项汉密顿抑郁量表(HAMD-17)^[5]评分 $8\sim 23$ 分者;发病时间在 $14\sim 30$ 天以内;受试者知情同意,自愿加入本试验。

1.3 排除标准

有血管性痴呆史;假性球麻痹;先天性血管畸形伴缺血性脑卒中;卒中发病后接受过颅脑手术者;伴有出血性脑卒中者;严重的心、肺、肝、肾功能不全者;胃肠疾病影响胃肠吸收者;既往有精神病史、焦虑抑郁者;严重凝血障碍者。

1.4 一般资料

收集 2010 年 6 月至 2013 年 6 月上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院神经内科收治的脑梗死恢复期伴轻中度抑郁患者 120 例。按随机数字表法分为治疗组和对照组各 60 例。治疗组中男 32 例,女 28 例;年龄 $48\sim 79$ 岁,平均 (65.92 ± 9.46) 岁;合并高血压者 42 例、糖尿病患者 28 例、房颤者 4 例、冠心病者 9 例、高脂血症者 13 例;梗死部位为右脑者 25 例,左脑者 22 例,脑干者 7 例,小脑者 6 例;发病时间 $14\sim 30$ 天;平均 (18.03 ± 4.07) 天;HAMD-17 评分 $8\sim 16$ 分(轻度)40 例, $17\sim 23$ 分(中度)20 例。对照组中男 35 例,女 25 例;年龄 $48\sim 79$ 岁;平均 (68.45 ± 8.36) 岁;合并高血压者 36 例、糖尿病患者 23 例、房颤者 6 例、冠心病者 12 例、高脂血症者 11 例;梗死部位为右脑者 28 例,左脑者 20 例,脑干者 8 例,小脑者 4 例;发病时间 $14\sim 30$ 天;平均 (16.90 ± 3.41) 天;HAMD-17 评分 $8\sim 16$ 分(轻度)27

例, $17\sim 23$ 分(中度)33 例。两组患者临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组:给予阿司匹林肠溶片(每片 100 mg,拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20080078),每日 1 次,每次 100 mg 口服;盐酸舍曲林(每片 50 mg,辉瑞制药有限公司生产,国药准字 H10980141), $0\sim 200$ mg,每日 1 次口服。

治疗组:在对照组基础上给予中药神宁方治疗,处方:黄芪 30 g,当归 6 g,地龙 6 g,桃仁 6 g,红花 6 g,赤芍 9 g,白芍 9 g,柴胡 9 g,川芎 9 g,淮小麦 30 g,甘草 6 g,大枣 6 g。每日 1 剂,早晚两次温服。

两组疗程均为 30 天。

2.2 观察指标

比较两组患者治疗前后 HAMD-17 评分^[5]、HAMD-17 筛选因子评分(包括抑郁情绪、睡眠不深、早醒、胃肠道症状)^[5]及服用盐酸舍曲林平均剂量。治疗前后进行美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,以治疗后评分改善 $\geq 40\%$ 为显效^[7],记录治疗后两组显效例数。进行 mRS 残障评级^[8],观察两组治疗前后 $0\sim 2$ 级者变化情况。采用 Barthel 指数(BI)评分^[9]评价生活质量,记录两组治疗前后 BI 评分 ≥ 85 分者变化情况。治疗前后检测血、尿、便常规,肝、肾功能及心电图,同时观察发生的不良反应。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验或非参数检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 HAMD-17 评分比较

表 1 两组患者治疗前后 HAMD-17 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	8~16 分(轻度)	17~23 分(中度)
治疗组	治疗前	12.20 $\pm$ 2.67(40)	18.95 $\pm$ 2.01(20)
	治疗后	8.60 $\pm$ 3.22*▲(40)	12.70 $\pm$ 4.04*(20)
对照组	治疗前	11.89 $\pm$ 2.82(27)	19.39 $\pm$ 1.94(33)
	治疗后	11.59 $\pm$ 2.90(27)	13.88 $\pm$ 4.11*(33)

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,

▲ $P<0.05$;()内为例数

表 1 示,治疗前 HAMD-17 评分在 $8\sim 16$ 分者,治疗组治疗后评分低于本组治疗前及对照组治疗后($P<0.05$ 或 $P<0.01$);对照组评分治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。 $17\sim 23$ 分者,治疗

表 2 两组患者治疗前后 HAMD-17 筛选因子评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	抑郁情绪	睡眠不深	早醒	胃肠道症状
治疗组	治疗前	60	2.23±0.817	0.93±0.691	1.23±0.626	0.90±0.305
	治疗后	60	1.70±0.651**▲▲	0.63±0.490*▲	0.67±0.547**▲▲	0.30±0.466**▲▲
对照组	治疗前	60	2.47±0.860	1.10±0.607	1.23±0.679	0.83±0.461
	治疗后	60	2.30±0.750	0.97±0.669	1.37±0.669	0.87±0.434

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$

后两组评分均低于本组治疗前($P<0.01$);两组治疗后组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后 HAMD-17 筛选因子评分比较

表 2 示,治疗后治疗组 HAMD-17 中抑郁情绪、睡眠不深、早醒和胃肠道症状因子评分低于本组治疗前及对照组治疗后($P<0.05$ 或 $P<0.01$);对照组治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后服用盐酸舍曲林平均剂量比较

表 3 示,治疗后治疗组患者服用盐酸舍曲林平均剂量低于本组治疗前及对照组治疗后,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);对照组治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后服用盐酸舍曲林平均剂量比较(mg, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	舍曲林平均剂量
治疗组	治疗前	60	32.92±14.73
	治疗后	60	20.83±16.54*▲
对照组	治疗前	60	34.58±13.49
	治疗后	60	30.83±17.75

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$

3.4 两组患者治疗后 NIHSS 评分显效情况比较

治疗组治疗后显效 36 例占 59.0%,对照组显效 22 例占 36.7%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.5 两组患者治疗前后 mRS 残障评级和 BI 评分改善情况比较

表 4 两组患者治疗前后 mRS 残障评级和 BI 评分改善情况比较[例(%)]

组别	时间	例数	mRS 残障评级 (0~2 级)	BI 评分 (≥85 分)
治疗组	治疗前	60	12(20.0)	13(26.0)
	治疗后	60	28(46.7)	31(51.7)
对照组	治疗前	60	11(18.3)	9(15.0)
	治疗后	60	16(26.7)	18(30.5)

表 4 示,治疗组治疗后 mRS 残障评级 0~2 级者较治疗前明显增加($P<0.01$),对照组治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后 BI 评分≥85 分者亦较本组治疗前增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后治疗组 mRS 残障评级 0~2 级和 BI 评分≥85 分的病例数均多于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.6 安全性分析

治疗组患者服用中药后均未出现明显的不良反应,两组患者治疗前后的血、尿、大便常规,肝、肾功能,心电图均未见明显异常,治疗中尚未发现与药物相关的不良反应。

4 讨论

ACID 是发生在脑梗死后的一种包括多种精神躯体症状的复杂情感性精神障碍,是脑梗死常见的重要并发症之一。它不仅给患者造成情感上的痛苦,而且还影响其肢体功能、认知功能恢复,严重影响患者生活质量和预后,给家庭和社会造成很大的负担。据国内外文献报道^[1,2,10-11],ACID 在脑梗死后人群中具有较高的患病率,其发生率约占脑梗死患者的 20%~50%。Herman 等^[12]对 104 例脑梗死患者进行调查,发现轻、重症抑郁在脑梗死急性期的发生率分别为 17%和 19%,总发生率为 36%。龙洁等^[13]研究 520 例脑梗死患者,抑郁的总发生率为 34.2%,其中轻度为 20.2%,中度为 10.4%,重度为 3.6%。

脑梗死属中医“中风病”,抑郁属中医“郁证”范畴。明朝张景岳提出郁证有“因病而郁”和“因郁而病”之分,其中“因病而郁”多为实证,“因郁而病”多为虚证。我们认为,ACID 属“因病而郁”,其病机为本虚标实。患者卒发中风,机体功能部分丧失,生活质量下降,长期不能恢复,遂至情志不畅,肝失疏泄,脾失健运,气血失调而病发抑郁。神宁方中重用黄芪、淮小麦补气行血、养心宁神为君药;当归、川芎活血祛瘀,柴胡疏肝解郁,共用为臣药;赤芍、白芍、桃仁、红花共助当归、川芎活血祛瘀,地龙通经活络均

为佐药;甘草、大枣缓急补气为使药;全方共奏补气活血、疏肝解郁之效。

本研究结果显示,治疗后治疗组对轻度抑郁患者疗效明显优于对照组,对中度抑郁患者疗效与对照组相当,其中对抑郁情绪、睡眠不深、早醒和胃肠道症状的改善尤为突出。治疗组治疗后患者每日服用盐酸舍曲林平均剂量小于治疗前,组间比较小于对照组;治疗组治疗后 NIHSS 评分显效、mRS 残障评级 0~2 级和 BI 评分 ≥ 85 分的病例数均多于对照组。说明神宁方联合西药可以改善脑梗死恢复期伴轻中度抑郁患者的抑郁症状,减少患者每日服用盐酸舍曲林平均剂量,同时改善患者的神经功能,降低其残障评级,提高其日常生活能力。

由于患者抑郁症状改善后服药依从性有所下降,所以本研究取 30 天为试验结点,未能观察到中医药对轻中度抑郁患者的更长期疗效,是本研究的不足,中医药的更长周期使用是否对改善轻中度抑郁患者的症状有益,有待今后进一步观察研究。

参考文献

- [1] Pohjavaara T, Leppavuori A, Siira I, et al. Frequency and clinical determinants of poststroke depression[J]. Stroke, 1998, 29(11): 2311-2317.
- [2] Kotila M, Numminen H, Waltimo O, et al. Depression after stroke: results of the FINNSTROKE Study [J]. Stroke, 1998, 29(2): 368-372.
- [3] 周洋, 王德刚, 陆征宇, 等. 神宁颗粒治疗缺血性卒中后轻中度抑郁临床研究[J]. 中国中医急症, 2013, 22(3): 439-441.
- [4] 中华医学会全国第四次脑血管病学术会议. 各类脑血管

疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.

- [5] 中华医学会神经科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准 (CCMD-3) [M]. 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 87-89.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 101.
- [7] Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale[J]. Arch Neurol, 1989, 46(6): 660-662.
- [8] van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Inter-observer agreement for the assessment of handicap in stroke patients[J]. Stroke, 1988, 19(5): 604-607.
- [9] Collin C, Wade DT, Davies S, et al. The Barthel ADL index: a reliability study[J]. Int Disabil Stud, 1988, 10(2): 61-63.
- [10] Frühwald S, Löftier H, Baumhackl U, et al. Depression after cerebrovascular injury. Review and differentiation from other psychiatric complications[J]. Fortschr Neurol Psychiatr, 1999, 67(4): 155-162.
- [11] 贾艳滨, 周廷璋. 首发脑卒中后抑郁相关因素的 I 临床研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 1998, 24(2): 66-69.
- [12] Herrmann M, Bartels C, Schumacher M, et al. Post-stroke depression. Is there a pathanatomic correlate for depression in the postacute stage of stroke? [J]. Stroke, 1995, 26(5): 850-856.
- [13] 龙洁, 刘永珍, 蔡焯基, 等. 卒中后抑郁状态的发生率及相关因素研究[J]. 中华神经科杂志, 2001, 34(3): 145-148.

(收稿日期: 2013-08-12; 修回日期: 2013-08-30)

[编辑: 叶 晨]

(上接第 2094 页)

中医临床研究提供新思路和新技术, 促进中医学术思想的升华和创新, 推动发掘新的疾病证治规律和深化名老中医经验的内涵和外延。

参考文献

- [1] 宋观礼, 刘保延, 王映辉, 等. 基于中医临床科研信息一体化技术平台的冠心病诊治规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1247-1251.
- [2] 刘保延, 周雪忠, 李平, 等. 个体诊疗临床科研信息一体化平台[J]. 中国数字医学, 2008, 2(6): 11-13.
- [3] Inmon WH. 数据仓库[M]. 王海志, 译. 北京: 机械工业出版社, 2006: 27-58.
- [4] Zhou X, Chen S, Liu B, et al. Development of traditional Chinese medicine clinical data warehouse for medical knowledge discovery and decision support[J]. Artif In-

tell Med, 2010, 48(2-3): 139-152.

- [5] 胡波. 并行计算机技术与数据挖掘[J]. 计算机与网络, 2009, 35(8): 65-68.
- [6] 章兢, 张刚. 数据挖掘算法及其工程应用 [M]. 北京: 机械工业出版社, 2006: 35-45.
- [7] 乔延江. 中药 (复方) KDD 复方研究开发的意义[J]. 北京中医药大学学报, 1998, 21(3): 15-17.
- [8] 刘保延. 真实世界的中医临床科研范式[J]. 中医杂志, 2013, 54(3): 451-455.
- [9] 谢雁鸣, 毛平, 田峰, 等. 真实世界研究在中药上市后临床再评价中应用前景的探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(5): 324-327.
- [10] 田峰, 谢雁鸣. 真实世界研究: 中医干预措施效果评价的新理念[J]. 中西医结合学报, 2010, 4(8): 301-306.

(收稿日期: 2013-08-12; 修回日期: 2013-10-08)

[编辑: 崔京艳]