

心神宁片联合帕罗西汀肠溶片治疗脑卒中后重性抑郁障碍患者疗效及机制研究

黄春海 土文珍 夏王斌

[摘要] 目的 探讨心神宁片联合帕罗西汀肠溶片治疗脑卒中后重性抑郁障碍患者疗效及机制。方法 选取96例脑卒中后重性抑郁障碍患者,随机分为观察组和对照组,各48例。观察组采用心神宁片联合帕罗西汀肠溶片治疗,对照组采用帕罗西汀肠溶片治疗,治疗3个月。比较两组患者临床疗效,治疗前后的汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分、神经功能缺损程度(NIHSS)评分、日常生活能力(ADL)评分、炎症因子、血浆P物质(SP)、神经肽Y(NPY)和促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)水平及不良反应。结果 观察组患者的临床总有效率(95.83%)明显高于对照组(79.17%),差异有统计学意义($\chi^2=16.18, P<0.05$);治疗后,观察组HAMD、NIHSS评分低于对照组,ADL评分高于对照组(t 分别=-4.37、-3.98、5.82, P 均 <0.05);观察组血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-2、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF- α)、SP、CRF水平均低于对照组, NPY水平高于对照组(t 分别=-3.51、-4.03、-5.11、-4.93、-4.68、-8.14、4.11, P 均 <0.05);两组治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.47, P>0.05$)。结论 心神宁片联合帕罗西汀肠溶片治疗脑卒中后重性抑郁障碍患者疗效显著,其主要机制可能与抑制神经免疫炎症因子的表达,激活中枢神经递质的传递相关。

[关键词] 心神宁片; 帕罗西汀肠溶片; 脑卒中; 重性抑郁障碍; 临床疗效; 作用机制

Efficacy and mechanism of Xinshenning tablets combined with paroxetine enteric coated tablets in the treatment of post-stroke major depressive disorder HUANG Chunhai, TU Wenzhen, XIA Wangbin. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China.

[Abstract] **Objective** To explore the effect and mechanism of Xinshenning tablet combined with paroxetine enteric coated tablets in the treatment of post-stroke major depressive disorder. **Methods** A total of 96 patients with post-stroke major depressive disorder were randomly divided into the observation group and the control group, 48 patients in each group. The observation group was treated with Xinshenning tablets and paroxetine enteric coated tablets, while the control group was treated with paroxetine enteric coated tablets for 3 months. The clinical efficacy, Hamilton depression scale (HAMD) score, NIHSS, ability of daily living (ADL) score, inflammatory factors, plasma substance P (SP), neuropeptide Y (NPY) and corticotropin releasing factor (CRF) levels and adverse reactions of the two groups were compared before and after treatment. **Results** The clinical efficacy rate of the observation group (95.83%) was significantly higher than that of the control group (79.17%), with a statistically significant difference ($\chi^2=16.18, P<0.05$). After treatment, the score of HAMD and NIHSS in the observation group were lower than those in the control group, and the score of ADL in the observation group was higher than that in the control group ($t=-4.37, -3.98, 5.82, P<0.05$). Serum IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , SP and CRF levels in observation group were lower than those in the control group, while NPY level was higher than that in the control group ($t=-3.51, -4.03, -5.11, -4.93, -4.68, -8.14, 4.11, P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during treatment ($\chi^2=0.47, P>0.05$). **Conclusion** Xinshenning tablet combined with paroxetine enteric

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.008.005

基金项目:温州市科学技术局基础性医疗卫生科技项目(Y2020443)

作者单位:310053 浙江杭州,浙江中医药大学精神卫生专业(黄春海);温州市第七人民医院老年精神科(黄春海、土文珍、夏王斌)

通讯作者:土文珍, Email: 964369120@qq.com

coated tablet has a significant effect on post-stroke major depressive disorder. Its main mechanism may be that it inhibits the expression of neuroimmune inflammatory factors and activates the transmission of central neurotransmitters.

[Key words] Xinshenning tablet; paroxetine enteric coated tablets; stroke; major depressive disorder; clinical efficacy; action mechanism

脑卒中后重性抑郁障碍是脑卒中患者发病后2~12个月常见的并发症之一,严重者可出现轻生、自杀倾向,同时消极的心理状态不利于神经功能的恢复,增加死亡风险^[1]。目前临床上主要采用三环类抗抑郁药物进行治疗,但治疗效果并不理想,且长期服药引起的诸多不良反应限制了其在临床上的应用。帕罗西汀肠溶片是一种情感阻断剂,与三环类抗抑郁药物相比药物毒副反应更低,但单一药物治疗起效相对较慢^[2-3]。本次研究探讨心神宁片联合帕罗西汀肠溶片治疗脑卒中后重性抑郁障碍患者疗效及机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年2月至2020年8月期间温州市第七人民医院老年精神科诊治的96例脑卒中后重性抑郁障碍患者,其中男性51例、女性

45例;年龄46~86岁,平均(61.50±6.59)岁;脑卒中病程1个月~6年,平均(2.69±0.77)年;抑郁病程16d~12个月,平均(5.51±0.62)个月;脑卒中疾病类型:出血性脑卒中37例、缺血性脑卒中59例。纳入标准包括:①年龄46~84岁;②符合脑卒中后重性抑郁症的相关诊断标准^[4],汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分≥24分^[5],病程>14d。剔除:①脑器质性疾病和精神疾病家族史患者;②原发性精神障碍疾病、血管性痴呆或恶性肿瘤者;③对药物过敏者;④近1个月内服用过影响疗效判断的精神类药物者。本次研究通过医院伦理会审核,患者签署知情同意书。将研究对象随机分为观察组和对照组,两组各48例。两组患者的一般资料比较见表1。两组比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组患者的一般资料比较

组别	n	性别 (男/女)	年龄/岁	脑卒中病程/年	抑郁病程/月	脑卒中类型/例(%)	
						出血性脑卒中	缺血性脑卒中
观察组	48	26/22	61.34±6.38	2.67±0.71	5.17±0.79	18(37.50)	30(62.50)
对照组	48	25/23	61.67±6.61	2.72±0.78	5.84±0.64	19(39.58)	29(60.42)

1.2 方法 所有患者均予以常规治疗,包括抗血小板聚集、营养神经、降糖降血脂等对症治疗。对照组患者予以帕罗西汀肠溶片(由GLAXOSMITH-KLINE INC生产)20mg口服治疗,每日1次。观察组在对照组基础上再加用心神宁片(由承德颈复康药业集团有限公司生产)10mg口服治疗,每日3次。两组均连服3个月。

1.3 检测指标

1.3.1 临床疗效 比较两组患者治疗后的临床疗效。判定标准为:①临床痊愈:临床症状消失, HAMD评分<8分;②显效:临床症状基本消失, HAMD评分在8~10分;③有效:临床症状有所好转, HAMD评分在11~17分;④无效:临床症状无改善甚至加重, HAMD评分>17分^[6]。

总有效率=(临床痊愈+显效+有效)例数/总例数×100%

1.3.2 评分量表评估 比较两组患者治疗前、治疗

3个月末的HAMD评分、神经功能缺损程度(the national institutes of health stroke scale, NIHSS)评分、日常生活能力(activity of daily living, ADL)评分。HAMD量表评分包括17个项目,总分0~54分,分为无抑郁(<7分)、轻度抑郁(7~17分)、中度抑郁(18~24分)、重度抑郁(>24分),评分越低表示抑郁状态越轻^[7]。NIHSS量表评分内容包括意识水平、视野、肢体运动等,总分0~89分,评分越低表示神经功能损伤越轻^[8]。ADL量表评估内容包括进餐、洗澡、床椅转移、平地行走45m等。总分0~100分,根据依赖程度分为独立为100分,轻度依赖>75分,中度依赖50~75分,重度依赖25~49分,完全依赖<25分。评分越高提示其日常生活能力越强^[9]。

1.3.3 炎症因子指标比较 两组患者在治疗前、治疗3个月末,采用酶联免疫吸附法测定白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、IL-6、IL-1 β 和肿瘤坏死

因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。采用放射免疫法检测血浆P物质(substance P, SP)、神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)和促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)水平。

1.3.4 不良反应比较 记录两组患者治疗期间不良反应情况,包括口干、失眠、腹泻、头晕等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较见表2

表2 两组临床疗效比较/例(%)

组别	<i>n</i>	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	48	31(64.58)	9(18.75)	6(12.50)	2(4.17)	46(95.83)*
对照组	48	19(39.59)	12(25.00)	7(14.58)	10(20.83)	38(79.17)

注: *: 与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,观察组患者的临床总有效率高高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=16.18$, $P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后的HAMD、NIHSS、ADL评分比较见表3

由表3可见,两组治疗前HAMD、NIHSS、ADL评分比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.52、0.40、0.71, P 均 >0.05);两组治疗后HAMD、NIHSS评分均低于治疗前,ADL评分高于治疗前,差异均有统计学意义(t 分别=-4.47、-8.53、-5.81、-6.51、9.18、8.34, P 均 <0.05);观察组治疗后HAMD、NIHSS评分低于对照组,ADL评分高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=-4.37、-3.98、5.82, P 均 <0.05)。

表3 两组治疗前后的HAMD、NIHSS、ADL评分比较/分

组别	HAMD评分	NIHSS评分	ADL评分
观察组			
治疗前	26.62 $\pm$ 4.85	34.24 $\pm$ 4.21	18.75 $\pm$ 3.24
治疗后	15.71 $\pm$ 3.03* [#]	16.78 $\pm$ 2.14* [#]	28.11 $\pm$ 5.16* [#]
对照组			
治疗前	26.59 $\pm$ 4.91	35.37 $\pm$ 4.95	18.47 $\pm$ 3.26
治疗后	20.26 $\pm$ 4.01*	25.36 $\pm$ 3.23*	24.12 $\pm$ 5.11*

注: *: 与同组治疗前比较, $P<0.05$; #: 与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后的炎症因子水平比较见表4

表4 两组治疗前后的炎症因子水平比较/ng/L

组别	IL-2	IL-6	TNF- α	IL-1 β
观察组				
治疗前	27.52 $\pm$ 3.13	88.47 $\pm$ 9.26	143.91 $\pm$ 15.46	117.44 $\pm$ 12.65
治疗后	17.41 $\pm$ 2.57* [#]	50.11 $\pm$ 5.27* [#]	101.34 $\pm$ 11.15* [#]	72.31 $\pm$ 7.86* [#]
对照组				
治疗前	27.52 $\pm$ 3.71	88.54 $\pm$ 9.38	144.46 $\pm$ 16.84	117.24 $\pm$ 12.73
治疗后	20.64 $\pm$ 2.68*	61.34 $\pm$ 5.26*	116.14 $\pm$ 13.83*	90.78 $\pm$ 9.84*

注: *: 与同组治疗前比较, $P<0.05$; #: 与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表4可见,两组患者治疗前血清IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.38、0.20、0.29、0.47, P 均 >0.05);两组治疗后血清IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF- α 水平均低于治疗前,差异均有统计学意义(t 分别=-4.13、-5.19、-8.30、-5.51、-5.15、-5.07、-14.21、-7.86, P 均 <0.05);观察组治疗后血清IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF- α 水平低于对照组(t 分别=-3.51、-4.03、-5.11、-4.93, $P<0.05$)。

2.4 两组治疗前后的血浆SP、NPY、CRF水平比较见表5

表5 两组治疗前后的血浆SP、NPY、CRF水平比较/ng/ml

组别	SP	NPY	CRF
观察组			
治疗前	52.17 $\pm$ 11.69	95.62 $\pm$ 25.41	66.27 $\pm$ 11.85
治疗后	32.15 $\pm$ 8.92* [#]	142.85 $\pm$ 25.77* [#]	45.32 $\pm$ 9.11* [#]
对照组			
治疗前	52.54 $\pm$ 11.75	95.44 $\pm$ 25.14	66.44 $\pm$ 11.78
治疗后	37.15 $\pm$ 9.47*	134.51 $\pm$ 22.73*	50.17 $\pm$ 10.16*

注: *: 与同组治疗前比较, $P<0.05$; #: 与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表5可见,两组患者治疗前的血浆SP、CRF、NPY水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.20、0.29、0.47, P 均 >0.05)。两组治疗后血浆SP、CRF水平均低于治疗前,血浆NPY水平高于治疗前,差异均有统计学意义(t 分别=-7.45、-28.28、-5.55、-8.27、31.05、6.26, P 均 <0.05);观察组治疗后血浆SP、CRF水平低于对照组、血浆NPY水平高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=-4.68、-8.14、4.11, P 均 <0.05)。

2.5 两组不良反应发生率比较见表6

表6 两组不良反应发生率比较

组别	n	口干 /例	失眠 /例	腹泻 /例	头晕 /例	震颤 /例	总不良反应 发生率/例(%)
观察组	48	3	3	2	1	0	9(18.75)
对照组	48	2	2	2	1	1	8(16.67)

由表6可见,观察组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.47$, $P>0.05$)。

3 讨论

帕罗西汀肠溶片可通过抑制脑内5-羟色胺再摄取,增加突触间隙5-羟色胺的浓度,从而达到抗抑郁的作用^[10]。但单一用药起效较慢,且停药后会出现意识障碍、睡眠障碍等一系列症状。心神宁片来源于《金贵要略》中的酸枣仁汤,从成分看,心神宁片是由酸枣仁、栀子、远志、甘草、茯苓、六神曲等,酸枣仁作为处方中的君药,在方中起到举足轻重的作用,也是药方起效的有效成分之一,酸枣仁养肝血、除虚烦、安心神、止盗汗^[11]。现代药理报道,心神宁片中成分酸枣仁可作用于中枢神经系统,发挥有效的镇静及催眠作用^[12]。远志交通心肾,使水火相济,以安心神、止惊悸、开智慧,同时具有祛痰、镇静、抗惊厥的药理作用;茯苓既可健脾益肾,以开气血生化之源,又能补血宁心以定神志、保神守中。茯苓利水渗湿,可健脾宁心。六神曲健脾和胃,消食调中。既往研究报道,心神宁片作用于老年失眠症患者可发挥镇静、催眠、安神效果^[13]。本次研究中,心神宁片联合帕罗西汀肠溶片治疗疗效更显著,HAMD、NIHSS、ADL评分改善更明显(P 均 <0.05),结果证实心神宁片用于治疗脑卒中后重性抑郁障碍,与帕罗西汀肠溶片可相互协同,可有效缓解其抑郁症状,促进神经功能的恢复,从而提高其日常生活活动能力。另外,两组不良反应发生率相当,仅个别患者出现轻度口干、失眠等,未予以特殊

处理均在停药数天后自行消失,表明联合用药安全。

内分泌系统紊乱,使神经递质、神经营养因子分泌失常而阻碍多巴胺、去甲肾上腺素等中枢神经递质的传递,从而在脑卒中后抑郁障碍中发挥作用已被研究证实^[14]。目前血浆SP、NPY和CRF三种神经肽研究最多,抑郁症患者血浆SP、CRF水平高于正常人群,而NPY呈降低状态^[15]。本次研究结果显示,心神宁片联合帕罗西汀肠溶片治疗后患者血浆SP、CRF水平降低更明显,NPY水平升高更明显,提示血浆SP、CRF和NPY水平改变可能为心神宁片联合帕罗西汀肠溶片治疗脑卒中后重性抑郁障碍可能的机制。炎症细胞因子是由体内的淋巴细胞、血管内皮细胞以及巨噬细胞等免疫细胞表达的免疫分子,脑卒中发病后血清IL-1 β 、IL-2、IL-6等炎症因子水平升高,加重脑卒中病情,从而可能使患者出现脑卒中后重性抑郁障碍^[16]。在本次研究中,心神宁片联合帕罗西汀肠溶片治疗后患者血清IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF- α 水平均降低(P 均 <0.05),表明联合治疗可有效抑制脑卒中后重性抑郁障碍患者血清炎症因子升高,从而抑制炎症反应,防止病情进一步发展。

综上所述,心神宁片联合帕罗西汀肠溶片治疗脑卒中后重性抑郁障碍患者疗效显著,其主要机制可能与抑制了神经免疫炎症因子的表达,激活中枢神经递质的传递相关。但本次研究未缺乏长期随访资料,且样本量较少,因此值得更进一步深入研究。

参考文献

- 1 吴梦婷,张茜,赵娜.宁神补心丸联合“子午流注针法”对脑卒中伴抑郁症患者工作记忆疗效及血清Hey、NSE的影响[J].中国现代应用药学,2021,38(20):2575-2580.
- 2 卢婧,梁春光,侯艳玲.加味温胆汤联合帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁伴焦虑共病的临床疗效及安全性研究[J].四川中医,2021,39(12):169-172.
- 3 吴有林,王永胜.氟哌噻吨美利曲辛与帕罗西汀联合用药治疗脑卒中后重性抑郁障碍的临床研究[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2019,26(6):427-431,436.
- 4 侯丽君,赵晓峰.WHO生存质量简表评价脑卒中患者信度及效度研究[J].中华针灸电子杂志,2013,2(1):5-8.
- 5 郭兰婷,万云,单友荷.中国精神障碍分类与诊断标准第3版孤独症诊断标准的临床研究[J].中华精神科杂志,2002,35(3):162.

(下转第698页)

- 18 张欣欣,罗源,杨庆斌,等.纤维支气管镜吸痰联合肺泡灌洗对重症肺炎并发呼吸衰竭患者疗效,CPIS评分及血清炎症指标水平的影响[J].山东医药,2022,62(4):86-88.
- 19 黄叶,蒋华,蒋忠.AECOPD和急性稳定期COPD患者呼出气一氧化氮水平与炎症及肺功能相关性研究[J].河北医药,2022,44(14):2129-2137.
- 20 李春梅,胡莺,陈晓霞,等.无创正压通气联合纤维支气管镜肺泡灌洗对老年AECOPD合并Ⅱ型呼吸衰竭患者肺功能及血气指标的影响[J].现代生物医学进展,2019,19(24):4752-4755.
- 21 王亚林,裔传华,朱慕云.嗜酸性粒细胞型慢性阻塞性肺疾病发病机制及个体化治疗的研究进展[J].实用临床医药杂志,2021,25(18):128-132.
- 22 韩香,吴魏芹,赵红梅.血清SFRP1水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症反应及肺功能的关系[J].河北医学,2021,27(8):1304-1308.
- 23 赵亮,张群,张深,等.急性加重型慢性阻塞性肺疾病患者血清淀粉样蛋白A,C反应蛋白与临床指标的相关性分析[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2022,17(8):1016-1020.

(收稿日期 2023-03-24)

(本文编辑 葛芳君)

(上接第693页)

- 6 顾翠英,范玉岩,冯春雨,等.中药组方联合盐酸帕罗西汀治疗老年脑卒中后抑郁的近期疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2020,15(4):572-575.
- 7 Carrozzino D, Patierno C, Fava GA, et al. The Hamilton rating scales for depression: A critical review of clinimetric properties of different versions[J]. Psychother Psychosom, 2020, 89(3): 133-150.
- 8 Schoemaker R, Nayak S, Harnisch LO, et al. Modeling and simulation of the modified rankin scale and national institutes of health stroke scale neurological endpoints in intracerebral hemorrhage[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2019, 46(5): 473-484.
- 9 Karlsson Å, Lindelöf N, Olofsson B, et al. Effects of geriatric interdisciplinary home rehabilitation on independence in activities of daily living in older people with hip fracture: A randomized controlled trial[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2020, 101(4): 571-578.
- 10 刁红梅,许海东,张玉敏,等.氟哌噻吨美利曲辛片联合盐酸帕罗西汀治疗老年脑卒中后抑郁的效果[J].中国老年学杂志,2020,40(8):115-117.
- 11 陈骁勇.艾司唑仑联合心神宁片治疗慢性失眠对患者认知功能的影响[J].世界睡眠医学杂志,2020,7(11):1880-1881.
- 12 柯峰,黄晓佳,顾宁.“宁心神”方治疗慢性心力衰竭病人睡眠障碍的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,24(16):2405-2408.
- 13 张建安,何英.心神宁片加针刺治疗老年失眠症40例效果观察[J].社区医学杂志,2013,11(1):31-32.
- 14 倪晶晶,田乐.心神宁联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗心脏神经官能症的临床疗效及其安全性[J].临床合理用药杂志,2017,10(9):24-25.
- 15 徐猛,赵荷剑,赵萃瑜,等.黛力新联合音乐疗法对脑卒中后抑郁患者负性情绪及神经递质的影响[J].国际精神病学杂志,2019,46(3):483-485.
- 16 祝善尧,葛伟,张欢,等.老年急性缺血性脑卒中后抑郁患者睡眠障碍现状及与血清IL-1, IL-2, 5-HT和Hypocretin的相关性[J].中国老年学杂志,2020,40(3):475-480.

(收稿日期 2023-02-27)

(本文编辑 高金莲)