

· 论 著 ·

# 中药辅助氟西汀治疗脑卒中后抑郁的疗效 及对药物依赖性的影响

张志英<sup>1</sup>, 郭素芹<sup>2</sup>

1. 新乡医学院第二附属医院精神一科, 河南 新乡 453002;

2. 新乡医学院第二附属医院儿童少年科, 河南 新乡 453002

**摘要:** **目的** 探讨中药辅助氟西汀治疗脑卒中后抑郁的疗效及对药物依赖性的影响。**方法** 选取 2012 年 8 月至 2014 年 8 月脑卒中后抑郁住院治疗患者 120 例, 采用随机数字对照表分为观察组与对照组, 每组 60 例。对照组给予氟西汀 20 mg/d 口服, 1 次/d; 观察组在对照组基础上给予六郁汤加味水煎 300 ml 口服, 分 2 次用药, 1 剂/d。30 d 为一个疗程, 均治疗两个疗程。评估两组临床疗效及药物副作用; 治疗前后行中医症状评分、汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分、日常生活能力 ADL 量表 (Barthel 指数) 评分, 测定肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、重组人白介素 (IL)-1 $\beta$  及 IL-6 水平。**结果** 观察组治疗有效率为 91.67%, 显著高于对照组 78.33%, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组治疗后精神不振、失眠多梦、忧郁不畅、不思饮食评分均显著低于对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ ); 观察组治疗后 HAMD 评分显著低于对照组, ADL 评分显著高于对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ ); 观察组治疗后 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平均显著低于对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ )。两组治疗后呕吐、皮疹、头晕、药物依赖性发生率无明显差异 ( $P$  均  $> 0.05$ )。**结论** 六郁汤加味辅助氟西汀治疗脑卒中后抑郁能够有效缓解或消除抑郁情绪, 提高临床疗效。

**关键词:** 抑郁症; 脑卒中; 六郁汤; 炎性因子; 药物依赖性

**中图分类号:** R 749.1<sup>+</sup>2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)05-0613-04

## Efficacy of fluoxetine combined with traditional Chinese medicine for treating post-stroke depression and the influence on drug dependence

ZHANG Zhi-ying\*, GUO Su-qin

\* First Division of Psychiatry Department, the Second Hospital Affiliated to Xinxiang Medical College,  
Xinxiang, Henan 453002, China

**Abstract: Objective** To investigate the therapeutic effect of fluoxetine combined with traditional Chinese medicine for the treatment of post-stroke depression and the influence on drug dependence. **Methods** A total of 120 hospitalized patients with post stroke depression from August 2012 to August 2014 were selected and divided into observation group and control group by random number table method (each  $n = 60$ ). Fluoxetine was given (20mg qd, orally) in control group, and fluoxetine plus modified Liuyu decoction (decocting to 300 ml with water, 150 ml bid, orally) were given in observation group. All patients in two groups received the treatment of two courses (each course was 30 days). The clinical therapeutic effect and drug side effects between two groups were observed; the traditional Chinese medicine symptom scores, Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) score and Activities of Daily Living (ADL) scale (Barthel index) were evaluated before and after treatment; serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), recombinant human interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and interleukin-6 (IL-6) were detected before and after treatment. **Results** The effective rate in observation group (91.67%) was significantly higher than that in control group (78.33%) ( $P < 0.05$ ). After the treatment, the scores of lassitude, insomnia and dreamful sleep, depression and poor appetite in the observation group were significantly lower than those in control group (all  $P < 0.05$ ). Compared with control group after the treatment, the HAMD score significantly decreased, and ADL score significantly increased in the observation group (all  $P < 0.05$ ). After the treatment, serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 in the observation group were significantly lower than those in control group (all  $P < 0.05$ ). There were no significant differences in the incidence rates of vomiting, rash, dizziness and drug dependence between two groups ( $P >$

**0.05). Conclusion** Fluoxetine combined with Liuyu decoction in the treatment of post-stroke depression can effectively relieve or eliminate depression and increase the clinical therapeutic effect.

**Key words:** Depression; Cerebral stroke; Liuyu decoction; Inflammatory factor; Drug dependence

脑卒中后抑郁是卒中患者常见的精神障碍疾病,常表现为寡言、食欲减退、情绪低落、思维功能迟滞、失眠等,直接影响着脑卒中患者康复<sup>[1]</sup>,因此,临床必须重视对脑卒中后抑郁的防治。以往临床常给予西药治疗,但疗程长,起效慢,长期服药治疗会出现多种用药副作用。中医学中虽无抑郁症病名,根据其临床症状与病因,认为与“郁证”相似,具有丰富的治疗经验。为此本文探讨六郁汤加味辅助氟西汀治疗脑卒中后抑郁的效果及对主症状、生活自理能力、炎症因子及对药物依赖性的影响,为临床治疗脑卒中后抑郁提供借鉴。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 诊断标准** 脑卒中:参照《各类脑血管疾病诊断要点》<sup>[2]</sup>拟定的脑卒中相关诊断标准,经头颅 CT、MRI 确诊;抑郁症:西医诊断标准参照《中国精神障碍分类与诊断标准(CCMD-3)》<sup>[3]</sup>中拟定的抑郁症诊断标准;中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>中拟定的郁证诊断标准。

**1.2 纳入及排除标准** 纳入标准:(1)符合临床诊断标准;(2)无意识障碍;(3)汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分高于 7 分;(4)无既往精神病史;(5)入组前未给予抗抑郁药物治疗;(6)经医院伦理协会通过,知情并自愿签署知情同意书。排除标准:(1)严重肝肾功能障碍;(2)语言障碍;(3)家族精神病史、器质性疾病史;(4)免疫性疾病;(5)近 2 周内出现急性或慢性感染;(6)过敏体质。

**1.3 临床资料** 病例选取 2012 年 8 月至 2014 年 8 月住院脑卒中后抑郁患者 120 例,采用随机数字对照表分为两组,各 60 例。观察组 60 例,男性 39 例,女性 21 例;年龄 34~65(43.26±4.29)岁;脑卒中后抑郁病程为 3~12(6.26±1.33)个月。对照组 60 例,男性 37 例,女性 23 例;年龄为 32~66(44.85±4.87)岁;脑卒中后抑郁病程为 4~14(7.04±1.57)个月。两组性别、年龄、病程无显著差异( $P$ 均>0.05)。

**1.4 治疗方法** 两组入院后均针对原发病给予治疗。对照组给予氟西汀 20 mg/d 口服,1 次/d;观察组在对照组基础上给予六郁汤加味治疗,组方:茯苓 20 g,川芎、石菖蒲、柴胡、半夏、香附、苍术、合欢皮各 15 g,红花 8 g,陈皮 9 g,砂仁、炙甘草各 6 g,桃仁

12 g;合并气虚者加党参、黄芪,合并肾虚者加山萸肉、菟丝子。先煎汁 150 ml,再复煎取汁 150 ml,混合后,分 2 次服用,150 ml/次,1 剂/d。30 d 为 1 个疗程,均治疗 2 个疗程。

**1.5 疗效评价和观察内容** 治疗两个疗程后进行评价。(1)评估两组临床疗效(以 HAMD 减分率及评分及临床症状、体征改善情况为标准)。临床痊愈:症状和体征基本消失,HAMD 减分率高于 75%;显著进步:症状和体征明显缓解,HAMD 减分率为 50%~74%;进步:症状和体征缓解,HAMD 减分率为 25%~49%;无效:症状和体征未见明显缓解,HAMD 减分率低于 24%。总有效率=(临床痊愈+显著进步+进步)/总人数×100%;(2)参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>对精神不振、失眠多梦、忧郁不畅、不思饮食按照 0~4 分 5 级评分法评分,分值越高提示症状越严重;(3)治疗前后行 HAMD 评分,共 17 项,>7 分提示存在抑郁症状,分值越高抑郁程度越严重;行日常生活能力 ADL 量表(Barthel 指数)评分,共 10 项,分值越高提示生活自理能力越强;(4)治疗前后均采集空腹静脉血,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平;(5)记录两组用药副作用。

**1.6 统计学处理** 将相关数据输入至统计学软件 SPSS19.0 中进行分析。计数资料采用%表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用成组  $t$  检验;组内比较采用配对  $t$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床疗效** 观察组治疗总有效率为 91.67%,显著高于对照组的 78.33%,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

**2.2 中医症状评分** 两组治疗前精神不振、失眠多梦、忧郁不畅、不思饮食评分无显著差异( $P$ 均>0.05),治疗后均显著下降,与治疗前相比,差异具有统计学意义( $P$ 均<0.05);观察组治疗后精神不振、失眠多梦、忧郁不畅、不思饮食评分显著低于对照组,差异具有统计学意义( $P$ 均<0.05)。见表 2。

**2.3 HAMD 评分、ADL 评分对比** 两组治疗前 HAMD 评分、ADL 评分无显著差异( $P$ 均>0.05);治疗后 HAMD 评分显著下降,ADL 评分显著上升,与治

疗前相比,差异具有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ );观察组治疗后 HAMD 评分显著低于对照组,ADL 评分显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。见表 3。

2.4 炎症因子水平比较 两组治疗前 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),治疗

后均显著下降( $P$ 均 $<0.05$ );观察组治疗后 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平均显著低于对照组,差异具有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。见表 4。

2.5 两组药物副作用对比 两组治疗后呕吐、皮疹、头晕、药物依赖性发生率无明显差异( $P$ 均 $>0.05$ )。见表 5。

表 1 两组临床疗效对比 例(%)

组别	例数	临床痊愈	显著进步	进步	无效	总有效
观察组	60	10(16.67)	26(43.33)	19(31.67)	5(8.33)	55(91.67)
对照组	60	3(5.0)	23(38.33)	21(35.0)	13(21.67)	47(78.33)*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

表 2 两组中医症状评分对比 ( $n=60$ ,分, $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	精神不振	失眠多梦	忧郁不畅	不思饮食
观察组	治疗前	3.52 $\pm$ 0.59	2.84 $\pm$ 0.60	2.15 $\pm$ 0.73	2.03 $\pm$ 0.69
	治疗后	0.73 $\pm$ 0.38*#	0.51 $\pm$ 0.32*#	0.44 $\pm$ 0.39*#	0.38 $\pm$ 0.22*#
对照组	治疗前	3.44 $\pm$ 0.63	2.89 $\pm$ 0.58	2.51 $\pm$ 0.69	1.99 $\pm$ 0.74
	治疗后	1.20 $\pm$ 0.37*	0.97 $\pm$ 0.44*	1.00 $\pm$ 0.63*	0.86 $\pm$ 0.41*

注:与治疗前对比,\* $P<0.05$ ;与对照组治疗后对比,# $P<0.05$ 。

表 3 两组治疗前后 HAMD 评分、ADL 评分对比 ( $n=60$ ,分, $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	HAMD 评分	ADL 评分
观察组	治疗前	27.64 $\pm$ 3.68	46.39 $\pm$ 5.67
	治疗后	10.05 $\pm$ 4.97*#	87.34 $\pm$ 9.67*#
对照组	治疗前	26.87 $\pm$ 4.28	47.86 $\pm$ 6.08
	治疗后	13.58 $\pm$ 5.22*	69.68 $\pm$ 10.27*

注:与治疗前对比,\* $P<0.05$ ;与对照组治疗后对比,# $P<0.05$ 。

表 4 两组治疗前后炎症因子对比 ( $n=60$ , $\mu\text{g/L}$ , $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$	IL-6
观察组	治疗前	39.46 $\pm$ 5.53	42.63 $\pm$ 7.48	13.55 $\pm$ 3.21
	治疗后	22.57 $\pm$ 4.63*#	23.68 $\pm$ 6.52*#	7.06 $\pm$ 2.11*#
对照组	治疗前	40.53 $\pm$ 5.52	44.70 $\pm$ 6.52	14.03 $\pm$ 3.27
	治疗后	27.01 $\pm$ 5.59*	29.13 $\pm$ 7.56*	9.89 $\pm$ 3.08*

注:与治疗前对比,\* $P<0.05$ ;与对照组治疗后对比,# $P<0.05$ 。

表 5 两组药物副作用对比 例(%)

组别	例数	呕吐	皮疹	头晕	药物依赖
观察组	60	2(3.33)	1(1.67)	0	0
对照组	60	4(6.67)	2(3.33)	1(1.67)	1(1.67)

### 3 讨论

脑卒中后抑郁是常见的精神障碍性疾病,发病率为 25%~76%,常表现为精神障碍和躯体障碍,会影响脑卒中患者康复,增加疾病致残率和致死率<sup>[5]</sup>。因此,临床应重视对脑卒中后抑郁的早期诊断,及时给予抗抑郁药物治疗,缓解或消除抑郁情绪。

脑卒中后抑郁与 5-羟色胺功能降低密切相关,氟西汀是临床治疗抑郁症的常用药物,为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂,能提高突触 5-羟色胺水平,发

挥抗抑郁作用。然而,有学者指出,氟西汀抗抑郁的疗程较长,不仅会增加药物副作用,还可能影响患者治疗依从性<sup>[6-8]</sup>。

根据脑卒中后抑郁的病因及临床症状,中医认为其属于“郁证”的范畴,属于“中风”变证<sup>[9]</sup>。中风发生多于脏腑功能失调、情志不舒、饮食不洁等,易导致气血不调、水湿运化失利、浊痰内生阻塞、上蒙清窍<sup>[10]</sup>。中医学认为,郁证与脏腑虚弱有关。肝主疏泄,肝受损,则疏泄失调,气滞血瘀,肝气郁结,常表现出悲观、寡言等。肝肾同源,肾虚弱,则肾精不足,无以上输于脑,易导致脑失养,常表现为忧郁不畅、失眠多梦等<sup>[11]</sup>。可见,脑卒中后予肝气郁结、神经亏虚、血气瘀滞有关。因此,临床可遵循疏肝解郁、补肾益脾、活血祛瘀原则治疗。本文在氟西汀基础上给予六郁汤加味治疗,主要由茯苓、川芎、石菖蒲、柴胡、半夏、香附、苍术、合欢皮、红花、陈皮、桃仁、砂仁、炙甘草组成,其中茯苓归心、肝、脾经,具有健脾、宁心的作用,能够改善失眠、心悸不安症状;川芎活血祛瘀、解郁作用显著;石菖蒲具有醒脑、开窍的作用;柴胡可疏肝升阳、解郁;半夏可除燥化痰;香附可疏肝解郁、理气;苍术总解郁;合欢皮具有和血、解郁的作用;红花、桃仁为活血良药;陈皮归肺、脾经,可健脾、祛痰;砂仁可行气、补肾;炙甘草调和诸药。本组研究中,观察组治疗有效率显著高于对照组,未发现药物依赖患者,症状缓解情况优于对照组。观察组治疗后 HAMD 评分显著低于对照组,ADL 评分显著高于对照组。可以看出,六郁汤加味结合氟西汀治疗脑卒中

后抑郁能够缓解抑郁情绪。王燕等<sup>[12]</sup>采用补肾疏肝汤治疗脑卒中后抑郁, 中西医结合组治疗有效率为 88.3%, 西药组为 80.0%, 差异有统计学意义。褚衍友<sup>[13]</sup>探讨柴胡加龙骨牡蛎汤治疗脑卒中后抑郁的效果, 发现中西医结合组治疗后 HAMD 评分为 12 分, 西药组为 15 分, 差异显著, 本研究结果与其相符。

随着临床对脑卒中后抑郁的深入研究, 发现可能与炎性应答系统激活有关<sup>[14]</sup>。随着免疫细胞激活, 会释放大量的炎性因子, 导致脑卒中患者出现情感、行为、思维等改变。有研究指出, 炎性因子可能直接参与脑卒中发生、发展中<sup>[15]</sup>。本组研究中, 观察组治疗后 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 均显著低于对照组。孙晶<sup>[16]</sup>指出, 炎性因子水平与脑卒中后抑郁程度具有显著相关性, 侧面证实了本研究。曹春艳等<sup>[17]</sup>指出, 脑卒中后抑郁患者 C 反应蛋白 (CRP) 会显著升高, 临床可通过动态检测 CRP 变化早期识别脑卒中后抑郁。

综上所述, 六郁汤加味辅助氟西汀治疗脑卒中后抑郁效果显著, 能够有效改善患者临床症状, 缓解或消除抑郁情绪, 降低机体炎性水平, 提高临床疗效。

#### 参考文献

- [1] 王娟, 李志伟, 余雨, 等. 脑卒中后抑郁的相关因素研究[J]. 重庆医学, 2014, 43(24): 3165-3167.
- [2] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [3] 中华医学会精神科分会. 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.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2009: 365.
- [5] 施国文, 李焰生, 林岩, 等. 脑卒中后抑郁患者 370 例的临床分析[J]. 上海医学, 2010, 33(9): 827-829.
- [6] 孟凡振, 鲁晓燕, 李圣贤, 等. 氟西汀联合小剂量阿立哌唑对脑卒中后抑郁的疗效及对神经功能恢复的影响[J]. 中国基层医药, 2015, 22(7): 1060-1062.
- [7] 张小平, 邵宇权. 氟西汀通过下调血清谷氨酸水平治疗脑卒中后抑郁的临床观察[J]. 中华全科医学, 2015, 13(6): 908-910.
- [8] 王允琴, 戴秀珍, 孙轩翔. 卒中后抑郁与血清单胺氧化酶活性及 5-羟色胺水平相关性研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014, 17(4): 562-564.
- [9] 高山, 李蕾, 杨发明, 等. 新九针早期干预防治脑卒中后抑郁症 40 例[J]. 陕西中医, 2013, 34(10): 1382-1383.
- [10] 曲强, 陈大勇, 马建芳, 等. 中西医结合治疗脑卒中后抑郁临床观察[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(2): 244-245.
- [11] 王晓玲, 翟金盛, 赵迎峰, 等. 中医治疗脑卒中后抑郁的进展[J]. 东南国防医药, 2012, 14(1): 55-57.
- [12] 王燕, 杨学青, 陈晓光, 等. 补肾疏肝汤治疗老年脑卒中后抑郁的临床观察[J]. 中国医药, 2012, 07(3): 370-371.
- [13] 褚衍友. 柴胡加龙骨牡蛎汤对脑卒中后抑郁患者血清脑源性神经营养因子及神经功能的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2011, 33(8): 673-675.
- [14] 朱玉萍, 赵晓晖, 杨娟, 等. 脑卒中后不同时段抑郁障碍患者血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 变化特点[J]. 卒中与神经疾病, 2013, 20(2): 87-90, 112.
- [15] 李知莲, 吴慧芳. 艾地苯醌治疗对缺血性脑卒中后抑郁患者血清学指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(2): 262-263.
- [16] 孙晶. 老年脑卒中后抑郁患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-23 的表达及意义[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(8): 1869-1870.
- [17] 曹春艳, 黄朝云. 脑卒中后抑郁与血清超敏 C 反应蛋白的关系[J]. 武汉大学学报 (医学版), 2011, 32(3): 411-413, 418.

收稿日期: 2015-11-04 修回日期: 2015-12-06 编辑: 王海琴