

乌灵胶囊联合西药治疗脑卒中抑郁患者临床疗效及对患者血清炎性反应因子和 NPY 的影响

谢 燕¹ 高志玉² 王雪花³ 李小钧¹ 王雪芹⁴

(1 北京大学国际医院心理行为医学科,北京,102206; 2 北京大学国际医院神经内科,北京,102206; 3 北京大学国际医院 Upenn-PKU 睡眠中心,北京,102206; 4 北京大学第六医院伦理办公室,北京,100191)

摘要 目的:探讨乌灵胶囊联合西药治疗脑卒中后抑郁患者临床疗效及对患者血清炎性反应因子和神经肽 Y(NPY)的影响。方法:选取 2014 年 12 月至 2016 年 12 月北京大学国际医院收治的脑卒中后抑郁患者 98 例,按照随机表法分为观察组 49 例与对照组 49 例。对照组采用盐酸舍曲林治疗,观察组在对照组基础上结合乌灵胶囊治疗。2 组疗程均为 8 周。比较 2 组治疗疗效,治疗前后 HAMD 评分、NIHSS 评分、血清炎性反应因子和 NPY 水平变化,及不良反应情况。结果:观察组治疗总有效率(91.84%)高于对照组(73.47%)($P < 0.05$)。2 组治疗后 HAMD 评分和 NIHSS 评分降低(观察组: $t = 31.1627$ 、 17.5090 ,对照组: $t = 24.2748$ 、 9.2482 , $P < 0.05$);观察组治疗后 HAMD 评分和 NIHSS 评分低于对照组($t = 10.2514$ 、 8.4123 , $P < 0.05$)。对照组治疗后血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平无明显变化($t = 0.8293$ 、 0.8261 、 0.7223 , $P > 0.05$);观察组治疗后血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平降低($t = 9.8965$ 、 15.8601 、 13.7221 , $P < 0.05$);观察组治疗后血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平低于对照组($t = 8.4032$ 、 15.5007 、 13.2612 , $P < 0.05$)。对照组治疗后 NPY 水平无明显变化($t = 0.7242$, $P > 0.05$);观察组治疗后 NPY 水平增加($t = 9.8646$, $P < 0.05$);观察组治疗后 NPY 水平高于对照组($t = 8.5904$, $P < 0.05$)。结论:乌灵胶囊联合西药治疗脑卒中后抑郁患者临床疗效明显,可降低炎性反应因子 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平,及提高 NPY 水平,且不良反应少,故而具有重要研究价值,值得进一步推广应用。

关键词 乌灵胶囊;西药;脑卒中后抑郁;疗效;白介素-6;白介素-8;肿瘤坏死因子- α ;神经肽 Y

Clinical Efficacy of Wuling Capsule Combined with Western Medicine in the Treatment of Stroke Depression and Its Effects on Serum Inflammatory Factors and NPY

Xie Yan¹, Gao Zhiyu², Wang Xuehua³, Li Xiaojun¹, Wang Xueqin⁴

(1 Department of Psychology and Behavioral Medicine, International Hospital, Peking University, Beijing 102206, China; 2 Department of Neurology, International Hospital, Peking University, Beijing 102206, China; 3 Upenn-PKU Sleep Center, International Hospital, Peking University, Beijing 102206, China; 4 Ethics Office of No. 6 Hospital of Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy of Wuling capsule combined with western medicine in the treatment of post-stroke depression and the influence of serum inflammatory factors and neuropeptide Y (NPY) on the patients. **Methods:** A total of 98 patients with post-stroke depression treated in our hospital from December 2014 to December 2016 were randomly divided into an observation group (49 cases) and a control group (49 cases). The control group was treated with sertraline hydrochloride, and the observation group was treated with Wuling Capsule on the basis of the control group. The two groups were treated for 8 weeks. The therapeutic effects of the two groups were compared before and after treatment, and HAMD score, NIHSS score, serum inflammatory factors and NPY levels, and adverse reactions were observed. **Results:** The total effective rate of the observation group (91.84%) was higher than that of the control group (73.47%) ($P < 0.05$). The HAMD score and NIHSS score decreased in two groups after treatment (observation group: $t = 31.1627$, 17.5090 , the control group: $t = 24.2748$, 9.2482 , $P < 0.05$); HAMD score and NIHSS score of the observation group were lower than the control group ($t = 10.2514$, 8.4123 , $P < 0.05$) after treatment. No obvious change of serum IL-6, IL-8 and TNF- α levels in control group were found ($t = 0.8293$, 0.8261 , 0.7223 , $P > 0.05$) after treatment; the serum IL-6, IL-8 and TNF- α levels decreased after treatment in observation group ($t = 9.8965$, 15.8601 , 13.7221 , $P < 0.05$); the serum IL-6, IL-8 and TNF- α levels after treatment in the observation group were lower than in the control group ($t = 8.4032$, 15.5007 , 13.2612 , $P < 0.05$). The level of NPY in the control group did not change significantly after treatment ($t = 0.7242$, $P > 0.05$); the level of NPY in the observation group increased ($t = 9.8646$, $P < 0.05$); after

基金项目:中华医学学会精神病学分会【精神之光】项目第五届青年科研基金(2015-7-013)

作者简介:谢燕(1980.06—),女,本科,主治医师,研究方向:常见精神障碍诊疗,E-mail:xiexian@pku.edu.cn

通信作者:王雪芹(1975.07—),女,博士,主治医师,研究方向:抑郁障碍诊疗;睡眠障碍诊疗,E-mail:wangxueqin@bjmu.edu.cn

treatment, the level of NPY in the observation group was higher than that in the control group ($t = 8.5904, P < 0.05$). **Conclusion:** The clinical efficacy of Wuling capsule combined with western medicine in the treatment of patients with depression after stroke is significant, which can reduce the inflammatory cytokines IL-6, IL-8 and TNF-levels, and increase the level of NPY, with few adverse reactions, so it has important research value, and is worth popularizing.

Key Words Wuling capsule; Western medicine; Post stroke depression; Curative effect; Interleukin-6; Interleukins-8; Tumor necrosis factor- α ; Neuropeptide Y

中图分类号: R255.2 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.03.034

脑卒中是常见一种疾病,其发病率呈不断上升趋势,且脑卒中后伴多种后遗症,而抑郁是最常见的一种^[1]。脑卒中后抑郁主要是指患者脑卒中后出现的以主观能动性缺乏、情绪低落、睡眠障碍及兴趣丧失等为主要特征的一类情感障碍^[2-3]。近年来脑卒中后抑郁症发病率呈不断增加趋势,严重影响人们生命质量和生存治疗,且给社会和家庭带来经济和精神负担^[4-6]。目前,西医治疗脑卒中后抑郁以抗抑郁药为主,但不良反应较为明显,患者不易耐受^[7]。中药治疗脑卒中后抑郁具有疗效明显,不良反应小及易被患者接受等特点,已于临床开展运用^[8-9]。本文研究旨在探讨乌灵胶囊联合西药治疗脑卒中后抑郁患者临床疗效及对患者血清炎症反应因子和神经肽 Y (NPY) 的影响。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年12月至2016年12月北京大学国际医院收治的脑卒中后抑郁患者98例,按照随机表法分为观察组和对照组,每组49例。观察组中男21例,女28例,年龄45~78岁,平均年龄(61.38 ± 5.47)岁,病程1~3个月、平均病程(2.19 ± 0.64)个月;对照组中男22例,女27例,年龄46~79岁,平均年龄(60.48 ± 5.69)岁,患者病程1~4个月、平均病程(2.25 ± 0.71)个月。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 依据《中风病诊断与疗效评定标准》^[10]中关于脑卒中诊断标准:多数急性起病,病情多在几小时或几天内达到高峰,部分政治可进行性波动或加重;头颅CT或MRI提示相应梗死灶。依据《中国精神疾病分类方案与诊断标准(CCMD-III)》^[11]中关于抑郁诊断标准:以心境低落为主要特征,至少持续2周,且至少有以下症状中4项:1)精力减退或疲乏感;2)精神运动迟滞或激越;3)丧失兴趣,无愉快感;4)食欲下降,或体重明显减轻;5)自责或有内疚感;6)性欲减退;7)反复出现想死念头,或有自伤行为、自杀。

1.3 纳入标准 1)符合诊断标准者;2)神志清楚、

生命体征平稳,且可配合治疗者;3)经汉密尔顿抑郁量表(HAMD)24项评分 ≥ 9 分,且未接受抗抑郁治疗者;4)与患者家属签订知情同意书者。

1.4 排除标准 1)精神活性物质等引起的抑郁;2)合并肺、肾、肝等功能严重异常者;3)器质性精神障碍者;4)既往有抑郁病史者;5)过敏体质者。

1.5 脱落与剔除标准 1)由于受试者依从性差,影响有效性与安全性评价者;2)试验中不愿再接受治疗而退出者;3)资料不全者;4)由于各种原因退出试验、死亡或者失访,不能完成疗程者。

1.6 治疗方法 对照组:口服盐酸舍曲林分散片(浙江京新药业股份有限公司,国药准字H20090337)50 mg/次,1次/d;观察组:在对照组基础上结合乌灵胶囊(浙江佐力药业股份有限公司,国药准字Z19990048)3粒/次,3次/d。2组疗程均为8周。

1.7 观察指标 1)观察2组治疗前后HAMD评分和神经功能缺损程度(NIHSS)评分变化;2)观察2组治疗前后血清炎症反应因子变化,分别于治疗前后抽取3 mL外周静脉血,以离心半径15 cm,转速3 000 r/min,离心10~12 min,分离血清,于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下保存待测;3)观察2组治疗前后血浆NPY水平变化,分别于治疗前后抽取3 mL外周静脉血,以离心半径15 cm,转速3 000 r/min,离心10~12 min,分离血浆,于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下保存待测;4)观察2组不良反应发生情况。

1.8 疗效判定标准 1)治愈:患者社会功能恢复,精神症状完全消失,且患者HAMD减分率 $\geq 75\%$;2)显效:患者社会功能恢复,精神症状明显改善,且患者HAMD减分率在50%~75%(不包括75%);3)有效:患者社会功能明显改善,精神症状改善,且患者HAMD减分率25%~50%(不包括50%);4)无效:上述均无改善^[10]。

1.9 统计学方法 以SPSS 19.0软件分析,针对本研究数据中计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,针对本研究数据中计数资料行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组疗效比较 观察组治疗总有效率 (91.84%) 高于对照组 (73.47%) ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组疗效比较[例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组($n=49$)	11(22.45)	24(48.98)	10(20.41)	4(8.16)	45(91.84)
对照组($n=49$)	5(10.20)	16(32.65)	15(30.61)	13(26.53)	36(73.47)
χ^2	—	—	—	—	5.7647
P	—	—	—	—	<0.05

2.2 2 组治疗前后 HAMD 评分和 NIHSS 评分变化比较 2 组治疗前 HAMD 评分和 NIHSS 评分比较,差异无统计学意义($t=0.232\ 0$ 、 $0.390\ 0$, $P>0.05$);2 组治疗后 HAMD 评分和 NIHSS 评分降低(观察组: $t=31.162\ 7$ 、 $17.509\ 0$,对照组: $t=24.274\ 8$ 、 $9.248\ 2$, $P<0.05$);观察组治疗后 HAMD 评分和 NIHSS 评分低于对照组($t=10.251\ 4$ 、 $8.412\ 3$, $P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后 HAMD 评分和 NIHSS 评分变化比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	HAMD 评分	NIHSS 评分
对照组($n=49$)		
治疗前	22.04±2.47	10.71±1.63
治疗后	12.09±1.46*	7.98±1.27*
观察组($n=49$)		
治疗前	21.84±2.55	10.84±1.67
治疗后	9.35±1.17* Δ	6.13±0.87* Δ

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

2.3 2 组治疗前后血清炎性反应因子水平变化比较 2 组治疗前血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($t=0.414\ 7$ 、 $0.322\ 9$ 、 $0.350\ 3$, $P>0.05$);对照组治疗后血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平无明显变化($t=0.829\ 3$ 、 $0.826\ 1$ 、 $0.722\ 3$, $P>0.05$);观察组治疗后血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平降低($t=9.896\ 5$ 、 $15.860\ 1$ 、 $13.722\ 1$, $P<0.05$);观察组治疗后血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平低于对照组($t=8.403\ 2$ 、 $15.500\ 7$ 、 $13.261\ 2$, $P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后血清炎性反应因子水平变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
对照组($n=49$)			
治疗前	18.79±4.52	30.61±5.13	33.87±5.41
治疗后	17.98±5.13	29.80±4.56	33.10±5.14
观察组($n=49$)			
治疗前	18.42±4.31	30.29±4.67	34.26±5.61
治疗后	10.38±3.71* Δ	17.59±3.10* Δ	20.38±4.32* Δ

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

2.4 2 组治疗前后 NPY 水平变化比较 2 组治疗前 NPY 水平比较,差异无统计学意义($t=0.274\ 6$, $P>0.05$);对照组治疗后 NPY 水平无明显变化($t=0.724\ 2$, $P>0.05$);观察组治疗后 NPY 水平增加($t=9.864\ 6$, $P<0.05$);观察组治疗后 NPY 水平高于对照组($t=8.590\ 4$, $P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组治疗前后 NPY 水平变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	NPY(pg/mL)
对照组($n=49$)	
治疗前	131.51±19.70
治疗后	134.45±20.48
观察组($n=49$)	
治疗前	130.45±18.49
治疗后	173.29±24.13* Δ

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

2.5 2 组不良反应比较 观察组不良反应发生率(8.16%)低于对照组(26.53%)($P<0.05$)。见表 5。

表 5 2 组不良反应比较

组别	胃肠道反应 (例)	嗜睡 (例)	头晕 (例)	发生率 (%)
观察组($n=49$)	2	1	1	8.16
对照组($n=49$)	6	4	3	26.53
χ^2	—	—	—	5.7647
P	—	—	—	<0.05

3 讨论

中医学认为脑卒中后抑郁症属“中风”“郁证”等范畴,认为主要血瘀、气滞、气虚导致脑神失养、不畅引起^[12-13]。乌灵胶囊主要是通过真菌乌灵菌通过现代生物及时精制而成的一种纯中药制剂,含赖氨酸、 γ -氨基丁基、甾醇类、多糖类及腺苷类等 19 种氨基酸,且富含 Zn、Ca、Fe 等多种微量元素及 VitR、B1、B₆、K1 等多种维生素。现代药理研究表明,乌灵胶囊具有健脑益智、改善脑保护作用、改善各种记忆障碍、调节中枢神经功能和中枢镇静作用,有效促进神经细胞的全面康复^[14-15]。盐酸舍曲林是选择性和强效的一种神经元 5-羟色胺再摄取抑制剂,该药物能够通过增强体内 5-羟色胺效应,发挥抗抑郁作用^[16]。本研究结果表明,观察组治疗总有效率高于对照组,说明乌灵胶囊联合西药可提高疗效;观察组治疗后 HAMD 评分和 NIHSS 评分低于对照组,说明乌灵胶囊联合西药可减轻抑郁和改善神经功能;观察组不良反应发生率低于对照组,说明乌灵胶囊联合西药可减轻不良反应。

脑卒中后炎症反应表现主要为炎症反应细胞浸

润剂小胶质细胞激活,从而致使活性氧自由基产生和神经元坏死,激活炎症反应级联反应,以及反馈促进趋化因子的分泌和炎症反应因子的分泌,进一步致使炎症细胞释放肿瘤坏死因子和包细胞介素明显上升,且这些炎症反应因子公认为于脑卒中后抑郁症预后及病情直接相关。IL-6、IL-8 和 TNF- α 是重要促炎因子,调查研究表明脑卒中后抑郁症患者 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平明显上升^[17-18]。本研究结果表明,观察组治疗后血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平降低且观察组治疗后低于对照组,说明乌灵胶囊联合西药可降低炎症反应因子 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平。

NPY 是含 36 个氨基酸残基的一种多肽,主要聚于纹状体、海马、杏仁核及下丘脑等组织。NPY 在突触前神经末梢与肾上腺素递质有共存现象,同时发现 NPY 与 5 羟色胺和肾上腺素间有相互调节作用^[19]。近年来报道显示 NPY 水平与抑郁症明显相关,认为 NPY 可能参与了抑郁症的病理生理过程^[20]。本研究结果表明,观察组治疗后 NPY 水平增加且观察组治疗后高于对照组,说明乌灵胶囊联合西药可降低 NPY 水平。

综上所述,乌灵胶囊联合西药治疗脑卒中后抑郁患者临床疗效明显,可降低炎症反应因子 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平,及提高 NPY 水平,且不良反应少,故而具有重要研究价值,值得进一步推广应用。但本研究存在一些局限性,观察例数较少、观察疗程较短及观察指标较少,因此还需后续做多中心、多样本深入研究,提供可靠依据。

参考文献

- [1] Ahn DH, Lee YJ, Jeong JH, et al. The effect of post-stroke depression on rehabilitation outcome and the impact of caregiver type as a factor of post-stroke depression[J]. *Ann Rehabil Med*, 2015, 39(1): 74-80.
- [2] 祁亚伟, 李学, 吴少璞, 等. 乌灵胶囊联合氟哌噻吨/美利曲辛片治疗脑卒中后抑郁疗效观察[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(8): 827-828.
- [3] Nabavi SF, Habtemariam S, Di LA, et al. Post-Stroke Depression Modulation and in Vivo Antioxidant Activity of Gallic Acid and Its Synthetic Derivatives in a Murine Model System[J]. *Nutrients*, 2016, 8(5): 348.
- [4] Wang L, Tao Y, Chen Y, et al. Association of post stroke depression with social factors, insomnia, and neurological status in Chinese elderly population[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(8): 1305-1310.
- [5] 王庆海, 宋书昌, 冯娜娜, 等. 醒脑安神通络针法治疗脑卒中后抑郁 60 例疗效观察[J]. *中国中医药科技*, 2015, 22(1): 73-74.
- [6] Zhang L, Sui RB. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study on the Metabolism Changes of Cerebellum in Patients with Post-Stroke Depression[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(4): 1393-1402.
- [7] 徐会彬, 张改革, 沈艳娜. 中西医结合治疗卒中后抑郁的临床观察[J]. *中医临床研究*, 2015, 7(19): 109-110.
- [8] 王冬柏. 中医药治疗老年卒中后抑郁的研究进展[J]. *当代医学*, 2015, 21(10): 381.
- [9] 齐霁. 中西医结合治疗脑卒中后抑郁的临床研究[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2016, 4(24): 167.
- [10] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准[J]. *北京中医药大学学报*, 1996, 19(1): 55.
- [11] 陈彦方. 中国精神疾病分类方案与诊断标准(CCMD-III)[M]. 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 243.
- [12] 周红叶. 乌灵胶囊治疗卒中后抑郁症疗效观察[J]. *新中医*, 2015, 17(6): 25-26.
- [13] 祁亚伟, 李学, 吴少璞, 等. 乌灵胶囊联合氟哌噻吨/美利曲辛片治疗脑卒中后抑郁疗效观察[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(8): 827-828.
- [14] 张国玲, 杨桂梅, 柏林, 等. 乌灵胶囊联合氟西汀治疗脑卒中后抑郁障碍和神经功能缺损的临床疗效[J]. *黑龙江医学*, 2015, 39(2): 179-180.
- [15] 陈剑, 阮淑琼. 乌灵胶囊治疗脑卒中后抑郁患者的有效性和安全性[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(10): 29-31.
- [16] 王丽靖, 叶淑萍, 周宏, 等. 盐酸舍曲林片治疗脑卒中后抑郁的临床效果分析[J]. *中国当代医药*, 2017, 24(13): 143-145.
- [17] 李鹤晓. 脑卒中后抑郁患者脑源性神经营养因子与炎症反应因子的相关性[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(10): 1410-1411.
- [18] 张中, 赵丹鹏, 刘扬, 等. 艾地苯醌对缺血性脑卒中后抑郁患者血清神经细胞因子、单胺类递质代谢及炎症反应的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(15): 3709-3710.
- [19] 沈显群, 龚自力. 血清高迁移率族蛋白 B1 白细胞介素-18 和-23 S100B 及同型半胱氨酸和神经肽 Y 水平检测对缺血性脑卒中预后的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(19): 16-17, 18.
- [20] 庞华, 翁栩, 熊昕, 等. 瑞舒伐他汀钙对老年缺血性脑卒中患者 S100A8、S100A9、Hcy 和 NPY 水平的影响[J]. *中国药房*, 2015, 17(8): 1105-1108.

(2017-09-21 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 678 页)

- [12] 王艳蓉, 张蓉. 原发性肝癌发生相关因素研究进展[J]. *肝脏*, 2016, 21(6): 515-518.
- [13] 党晓敏, 尚东, 杜娟, 等. 榄香烯乳联合化疗对小鼠 Lewis 肺癌组织 S100A4 及 MMP-9 蛋白表达的影响[J]. *广州中医药大学学*

报, 2017, 34(6): 897-902.

- [14] 屠洋洋, 俞耀军, 林海鸿, 等. 榄香烯体外和体内抑制人胃癌 SGC-7901 细胞株的增殖作用及机制[J]. *浙江医学*, 2015, 37(24): 1963-1968.

(2018-01-25 收稿 责任编辑: 徐颖)