

舒郁胶囊治疗血管性抑郁患者随机双盲对照临床研究

李乐军^{1,2*}, 邵凤扬^{1,2}, 肖辉^{1,2}, 刘晓丽^{1,2}, 周永媛^{1,2}, 许运堂^{1,2}

(1. 江苏省连云港市中医院脑血管科, 江苏 连云港 222004;

2. 南京中医药大学连云港附属医院脑血管科, 江苏 连云港 222004)

[摘要] 目的: 观察舒郁胶囊对血管性抑郁(vascular depression, VD) 患者的临床疗效。方法: 对各组试验药进行盲法要求包装, 采用随机、双盲、阳性平行对照法共观察 60 例 VD 患者。治疗组 30 例, 服用舒郁胶囊, 每次 3 粒, 每日 3 次, 同时服氟西汀胶囊安慰剂每次 1 粒, 每日 1 次; 对照组 30 例, 服用氟西汀胶囊每次 1 粒, 每日 1 次, 同时服舒郁胶囊安慰剂每次 3 粒, 每日 3 次, 连续治疗, 两组总疗程均为 8 周。于服药前、服药 4 周、8 周后分别进行神经心理学量表评价和血脂检测分析。结果: 采用舒郁胶囊能降低治疗前后 HAMD、MMSE、CGI 评分, 两组间比较 HAMD、MMSE、CGI 的评分差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 同时也能降低治疗组治疗 8 周后 NDS 评分及血 LDL-C 水平 ($P < 0.05$), 但对对照组 NDS 评分及血 LDL-C 水平改善不明显 ($P > 0.05$)。对两组治疗总有效率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 舒郁胶囊治疗血管性抑郁有较好临床疗效, 与氟西汀胶囊治疗效果相当。

[关键词] 中草药制剂; 血管性抑郁; 随机对照试验; 双盲法; 中医药疗法

[中图分类号] R285.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)05-0220-03

A Clinical Study on A Randomized, Double-blind Controlled of ShuYu Capsule in Patients with Vascular Depression

LI Le-jun^{*}, SHAO Fen-yang, XIAO Hui, LIU Xiao-li, ZHOU Yong-yuan, XU Yun-tang
(Department of Cerebral Vascular Disease, Lianyungang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lianyungang 222004, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the effectiveness of ShuYu Capsule in patients with vascular depression (VD). **Method:** The investigational drugs were packed by blind method. A randomized, double-blind and controlled trial was conducted on sixty patients with VD. The sixty patients were randomly divided into treatment group ($n=30$), orally ShuYu Capsule 3# tid and Fluoxetine capsule placebo 20mg qd, for 8 wk. and control group ($n=30$), orally Fluoxetine capsule 20mg qd, and ShuYu Capsule placebo 3# tid, for 8 wk. All subjects were assessed by HAMD, MMSE, CGI, NDS and Blood lipids. **Result:** ShuYu Capsule can be reduced the scores of HAMD, MMSE, CGI of Before and after treatment, The difference has statistics meaning ($P < 0.05$) between two groups; Can reduce the NDS grading and blood LDL-C level ($P < 0.05$) after 8 w in treatment group, But NDS grade and the blood LDL-C level can not be improved obviously ($P > 0.05$) in control group. Have not statistics significantly ($P > 0.05$) in the always efficient comparative difference between two groups of treatment. **Conclusion:** ShuYu Capsule has better clinical effect in vascular depression, equal effect to Fluoxetine capsule.

[Key words] herbal preparations; vascular depression; randomized controlled trial; double-blinded method; traditional Chinese medicine therapy

[收稿日期] 20100208(006)

[基金项目] 江苏省中医药局科技专项资助项目(No. HZ07031); 江苏省连云港市科教兴卫 125 工程基金资助项目(No. ZC111)

[通讯作者] * 李乐军, 男, 医学博士, 副主任中医师, 主要从事中西医结合防治脑血管病的研究, Tel: 15305131505; E-mail: lilejijun999@163.com

血管性抑郁 (vascular depression, VD) 是近年提出的热点概念。1997 年由 Alexopoulos 等正式提出“血管性抑郁”的概念,此后“血管性抑郁”一直是众多神经病学家和精神病学家共同关注的问题。约 20% ~60% 的脑卒中患者在发病后伴发不同程度的抑郁症状^[1-2]。临床多采用抗抑郁药来改善抑郁症状,提高生活质量和病人参与康复的积极性^[3],但有一定的副作用。笔者对 VD 采用中药舒郁胶囊,取得了较好疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有病例均为 2004—2009 年本院门诊或住院患者,其中缺血性卒中 58 例,出血性卒中 2 例,以上病例运用简单随机法,根据随计数字表随机分成两组:治疗组男 14 例,女 16 例,年龄 54 ~78 岁;对照组男 13 例,女 17 例,年龄 58 ~72 岁。两组在性别、年龄、病程、抑郁程度 (hamilton depression rating scale for depression, HAMD 评分) 等方面相似 ($P < 0.05$),具有可比性。

1.2 VD 诊断标准 符合中国精神障碍分类方案与诊断标准第 3 版 (CCMD-3) 及 ALEXOPOULOS 等^[4] 提出的血管性抑郁症的诊断标准:65 岁以后发生的抑郁;具有脑血管病或脑血管病的危险因素的临床和(或)实验室证据,影像学检查见穿支动脉供血区或白质高信号、脑梗死、颈动脉狭窄或闭塞,willis 环动脉狭窄,且在脑血管事件发生后 6 ~12 月出现的抑郁;具有认知功能障碍、精神运动迟缓、自知力差、自罪感轻;无家族史或个人抑郁症病史。汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 24 项评分 > 18 分。

排除脑卒中前有抑郁症、严重精神障碍、失语、神经衰弱、严重痴呆者。其中男 28 例,女 32 例,年龄 54 ~78 岁,平均年龄 (65 ± 5) 岁,病程 20 d ~2 年。

1.3 疗效标准 根据 HAMD 减分率比较两组临床疗效。痊愈:减分率大于 75%;显效:减分率大于 50%;有效:减分率大于 25%;无效:减分率小于 25%;减分率 = (治疗前总分 - 治疗后总分) / 治疗前总分 $\times 100\%$ 。于治疗后 8 周进行评定。

1.4 给药方法 采用双盲、双模拟法。治疗组:服用舒郁胶囊 (连云港市中医院制剂室制,由柴胡、郁金、半夏、茯苓、白术、陈皮、合欢皮、葛根、川芎、地龙药物组成),每粒 0.45 g,每次 3 粒,每日 3 次,温开水送服,研究期间均不用其他抗抑郁药及镇静催

眠药;同时服氟西汀胶囊安慰剂每次 1 粒,每日 1 次 (其安慰剂形状、包装、颜色及剂量均与氟西汀胶囊完全相同);对照组:服用氟西汀胶囊 (美国礼来亚洲公司生产) 20 mg 口服,每次 1 粒,每日 1 次,饭后 30 min 温开水送服;同时服舒郁胶囊安慰剂每次 3 粒,每日 3 次 (其安慰剂形状、包装、颜色及剂量均与舒郁胶囊完全相同),连续治疗,两组总疗程均为 8 周。治疗过程中禁止服用其他促智药以及中药滋补剂、活血剂。由本课题组以外的人员依照患者的受试号顺序,按盲底所分的组别,将每人的药物事先装入外观相同的塑料袋中。

1.5 观察指标与方法

1.5.1 对两组 VD 患者分别进行神经心理学量表评价 (包括汉密尔顿抑郁量表 (HAMD)、临床疗效总评量表 (clinical global impression, CGI)、神经功能缺损评分 (neural function deficient scale, NDS) 和简易精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 测验,并记录成绩。服药 4, 8 周后对所有 VD 患者重复进行上述测验。

1.5.2 血脂测定 取受试者清晨空腹静脉血 3 mL,分别测定总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C),均采用日本进口 7600 型 (日立) 全自动生化分析仪检测,试剂为日本第一化学株式会社原装进口试剂盒,批号 011RKZ。

1.5.3 安全性检测 用药前后均行血、尿常规,肝肾功能及心电图检查。

1.6 统计学分析 应用 SPSS 11.5 统计软件进行统计分析。计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据分析采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验, *Ridit* 分析。

2 结果

2.1 治疗组与对照组疗效比较 两组间总有效率差异无统计学意义 ($P > 0.05$),舒郁胶囊治疗与氟西汀胶囊治疗效果相当 ($P > 0.05$)。结果见表 1。

表 1 治疗组与对照组疗效比较 (% , $n = 30$)

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率 / %
治疗	5	12	10	3	90.0
对照	6	12	8	4	86.7

2.2 两组治疗前后 HAMD 评分比较 两组治疗前后比较, HAMD 评分差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 4, 8 周后两组间比较, HAMD 的评分差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后 MMSE、CGI、NDS 评分比较 两组治疗前后(8 周)比较, MMSE、CGI 评分差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 8 周后两组间比较, MMSE、CGI 评分差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组治疗前后(8 周)比较, NDS 评分差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组比较, NDS 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 两组治疗前后 HAMD 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	治疗前	治疗后	
		4 周	8 周
治疗	22.36 \pm 5.82	10.41 \pm 6.02 ^{1,2)}	8.02 \pm 3.21 ^{1,2)}
对照	23.38 \pm 5.64	11.65 \pm 5.53 ¹⁾	8.80 \pm 4.32 ¹⁾

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组比较, ²⁾ $P < 0.05$ (下同)。

表 3 两组治疗前后 MMSE、CGI、NDS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别		MMSE	CGI	NDS
治疗	治疗前	21.0 \pm 5.0	6.41 \pm 1.02	11.0 \pm 3.0
	治疗 4 周	22.0 \pm 6.0	5.13 \pm 1.45	9.8 \pm 2.5
	治疗 8 周	26.0 \pm 7.0 ^{1,2)}	2.93 \pm 1.61 ^{1,2)}	8.5 \pm 2.2 ^{1,2)}
对照	治疗前	21.0 \pm 5.0	6.65 \pm 1.33	11.0 \pm 4.0
	治疗 4 周	22.0 \pm 5.0	5.92 \pm 1.21	10.0 \pm 3.0
	治疗 8 周	23.0 \pm 6.0 ¹⁾	4.43 \pm 1.82 ¹⁾	10.5 \pm 2.6

2.4 两组治疗前后血脂水平比较 治疗组患者治疗前后血 TG 水平无明显变化, 血 LDL-C 水平明显改善, 与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 对照组患者治疗前后血 TG、血 LDL-C 水平均无明显变化 ($P > 0.05$)。治疗 8 周后两组间比较, 治疗组对血 LDL-C 水平的改善作用优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别		LDL	TG
治疗组	治疗前	2.71 \pm 0.61	5.31 \pm 0.69
	治疗 4 周	2.31 \pm 0.32	5.29 \pm 0.41
	治疗 8 周	1.98 \pm 0.74 ^{1,2)}	5.22 \pm 0.73
对照组	治疗前	2.62 \pm 0.59	5.23 \pm 0.70
	治疗 4 周	2.61 \pm 0.45	5.22 \pm 0.65
	治疗 8 周	2.59 \pm 0.48	5.21 \pm 0.59

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组比较, ²⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 安全性分析 对照组(氟西汀胶囊)出现口干 3 例, 头昏乏力 3 例, 嗜睡 2 例, 未停药继续观察 1 周后症状消失。治疗组未见不良反应。

3 讨论

VD 属中医“郁证”范畴。郁病之害多虚实夹杂, 初在气机失调, 再由气及血, 气血不畅, 进而导致湿、痰、热、食相因或相兼为病。病久正气受损, 伤及心脾肾等脏, 甚至可导致虚损重症。如《赤水玄珠》

曰: “有素虚之人, 一旦事不如意, 头目眩晕, 精神短少, 筋痰, 气急, 有似虚证。”揭示了本虚标实的病理机制。它的发生是以脾胃不足为本, 肝气郁滞、痰瘀互结为标, 脏腑功能紊乱所致。本研究依据此理论, 采用平肝化痰、解郁活血、补益脾胃之法治疗 VD。所用中药舒郁胶囊即为依据此治法制备的院内制剂, 具有上述之功效, 对 VD 能起到很好的作用。

本研究表明, 采用舒郁胶囊能降低治疗前后 HAMD、MMSE、CGI 评分, 两组间比较 HAMD、MMSE、CGI 的评分差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 同时也能降低治疗组治疗 8 周后 NDS 评分及血 LDL-C 水平, 但对对照组 NDS 评分及血 LDL-C 水平改善不明显。对两组治疗总有效率比较差异无统计学意义。中药复方舒郁胶囊采用古方“小柴胡汤”、“半夏白术天麻汤”配伍活血通络之品化裁而成, 具有平肝化痰、解郁活血、补益脾胃作用, 使气机调畅、气血调和, 以达到标本兼治之效, 能对血管性抑郁起到很好的干预治疗作用。舒郁胶囊由柴胡、郁金、半夏、茯苓、白术、陈皮、合欢皮、葛根、川芎、地龙药物组成, 方中柴胡、郁金、陈皮、合欢皮疏肝理气; 半夏、葛根、地龙化痰活血; 茯苓、白术补脾胃不足; 川芎活血祛瘀, 并载药上行于脑为使药; 诸味相配, 各司其职, 标本兼治。从现代药理学角度讲, 乙酰胆碱具有调节消化系统和神经系统功能的作用, 乙酰胆碱可被胆碱酯酶水解。柴胡皂苷可以抑制胆碱酯酶, 发挥拟胆碱样作用, 进而对消化系统和神经系统发挥调节作用^[5], 从而治疗肝郁证, 起到疏肝解郁的作用。合欢皮水提物和地西帕明类似, 均能明显对抗“行为绝望”模型小鼠的绝望行为, 使不动时间缩短, 这与现代医学抗抑郁药的药理作用一致^[6]。国内西医对 VD 通常采用选择性的 5-HT 重吸收抑制剂治疗, 取得了较好的疗效, 但由于该药物价格昂贵、诸多副作用, 病人难以坚持治疗。

综上所述, 舒郁胶囊具有降低 VD 治疗前后 HAMD、MMSE、CGI、NDS 评分及血 LDL-C 水平, 改善 VD 患者的症状的作用, 有利于患者社会活动和生活自理能力的恢复, 患者可以长期服用。结果显示舒郁胶囊治疗与氟西汀胶囊治疗效果相当。

[参考文献]

[1] Whyte E M, Mulsant B H. Poststroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment [J]. Biol Psychiatry, 2002; 52(3):253.