

• 脑血管疾病专题

# 养血清脑颗粒联合氟哌噻吨美利曲辛治疗中风后抑郁对患者单胺类神经递质的影响

张晓娟<sup>1</sup>, 刘松涛<sup>1</sup>, 韩萃杰<sup>1</sup>, 贺英<sup>1</sup>, 许珊珊<sup>1</sup>, 刘海港<sup>1</sup>, 冯倩<sup>2</sup>, 张莉<sup>2</sup>

(1. 开滦精神卫生中心精神科; 2. 开滦精神卫生中心心理咨询科, 河北 唐山 063001)

**【摘要】目的** 探讨养血清脑颗粒+氟哌噻吨美利曲辛联合治疗对中风后抑郁患者血清 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)、3-甲基-4-羟-苯乙二醇(MHPG)及皮质醇(Cor)水平的影响,为临床治疗中风后抑郁提供参考依据。**方法** 将开滦精神卫生中心 2019 年 1 月至 2022 年 1 月收治的中风后抑郁患者 120 例,按随机数字表法分为两组。对照组(60 例)患者实施氟哌噻吨美利曲辛治疗,观察组(60 例)在此基础上联合养血清脑颗粒治疗,均连续治疗 6 周。比较两组患者临床疗效,治疗前后血清 5-HIAA、MHPG、Cor 水平,治疗前后汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、Barthel 指数(BI)评分。**结果** 观察组患者经治疗后临床总有效率为 91.67%,较对照组的 73.33% 升高;与治疗前比,治疗 2、4、6 周后两组患者 HAMD 评分呈降低趋势,与对照组比,观察组降低;与治疗前比,治疗后两组患者血清 5-HIAA、MHPG 水平均升高,与对照组比,观察组升高,Cor 水平均降低,与对照组比,观察组降低;与治疗前比,治疗后 3 个月两组患者 NIHSS 评分均降低,BI 评分均升高,与对照组比,观察组患者 NIHSS 评分较低,BI 评分较高(均  $P<0.05$ )。**结论** 养血清脑颗粒联合氟哌噻吨美利曲辛治疗中风后抑郁可促进患者神经功能的恢复,调节单胺类神经递质代谢产物与 Cor 水平,降低抑郁程度,提高患者生活质量,效果显著。

**【关键词】** 中风;抑郁;养血清脑颗粒;氟哌噻吨美利曲辛;5-羟吲哚乙酸;3-甲基-4-羟-苯乙二醇;皮质醇

**【中图分类号】** R749.1+3

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 2096-3718.2023.07.0017.04

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.07.006

中风是常见的脑血管疾病之一,该病起病急、病情进展快,不仅会引发不同程度的神经功能损害,还可诱发一系列精神症状,其中抑郁是中风后常见的并发症。中风后抑郁的发病机制目前尚未完全清楚,单胺类神经递质紊

乱、神经内分泌功能异常等均与中风后抑郁的发生具有密切的关系<sup>[1]</sup>。氟哌噻吨美利曲辛是较为常用的抗焦虑、抗抑郁药物,在中风后抑郁的治疗中应用较多,其可提高情绪,改善症状,调节中枢神经系统功能,但单独治疗疗效

**作者简介:** 张晓娟,硕士研究生,副主任医师,研究方向:精神系统疾病诊疗。

- 144.
- [5] 王赛华,施加加,孙莹,等. 简体版改良 Barthel 指数在脑卒中恢复期中的信度与效度研究[J]. 中国康复, 2020, 35(4): 179-182.
- [6] 吕洁,张永梅,刘南平,等. F 波结合 FMA 量表对脑梗死偏瘫早期康复治疗的评估[J]. 宁夏医学杂志, 2013, 35(1): 32-34.
- [7] 梁俊杰,陈卓铭,陈玉美,等. 基于认知神经心理学研究的失语症评定及治疗进展[J]. 广东医学, 2017, 38(19): 3049-3051.
- [8] 魏玉玲,刘松年,席佳佳. 加味化痰通络汤联合西药治疗中风病风痰瘀阻证疗效及对患者神经功能的影响研究[J]. 陕西中医, 2019, 40(4): 434-436.
- [9] 余颜,龙须,邓常清,等. 中风 II 号方对急性脑梗死患者血管内皮损伤及炎症反应的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28(6): 653-657.
- [10] 刘蕊,马力,江礼焰,等. 化痰通络汤对风痰阻络型脑梗死病人神经功能及血清淀粉样蛋白 A、糖化血清蛋白的影响[J]. 安徽医药, 2023, 27(2): 396-400.
- [11] 于茜楠. 针刺联合化痰通络汤治疗风痰瘀阻型脑梗死急性期临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(2): 128-130.
- [12] 施秀娟. 注射用阿替普酶静脉溶栓协同化痰通络汤口服对脑梗死溶栓成功率的影响及出血风险评估[J]. 中医临床研究, 2020, 12(35): 62-65.
- [13] 蔡秀英,王振,师淑花. 化痰通络汤治疗急性脑梗死(痰瘀阻络证)疗效及对血小板参数的影响[J]. 中国中医急症, 2021, 30(5): 846-848.
- [14] 梁占虎. 加味益气活血化痰通络汤联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中效果观察[J]. 河南医学研究, 2018, 27(1): 126-127.

欠佳<sup>[2]</sup>。中医将中风后抑郁归于“中风”“郁证”合病范畴,中风病因病机主要为肝肾不足、气血亏虚,应以活血通络、养血平肝原则进行治疗;而抑郁的发生可严重影响中风的治疗效果与患者神经功能的恢复,还可导致患者的生存质量显著下降<sup>[3-4]</sup>。养血清脑颗粒为中药制剂,具有养血活血、安神镇静、平肝潜阳等功效,目前被广泛应用于神经科临床治疗中,辅以氟哌噻吨美利曲辛治疗效果更佳<sup>[5]</sup>。因此,本研究旨在探讨养血清脑颗粒联合氟哌噻吨美利曲辛治疗中风后抑郁对患者血清 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)、3-甲基-4-羟-苯乙二醇(MHPG)及皮质醇(Cor)水平的影响,并分析治疗后3个月日常生活能力,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 按随机数字表法将2019年1月至2022年1月期间于开滦精神卫生中心进行治疗的中风后抑郁患者120例分为两组。对照组(60例)中男、女患者分别为37、23例;年龄47~75岁,平均(54.52±6.91)岁;病程3周~6个月,平均(3.41±0.32)个月;缺血性中风、出血性中风分别为44、16例。观察组(60例)中男、女患者分别为34、26例;年龄46~74岁,平均(55.60±5.78)岁;病程4周~6个月,平均(3.29±0.43)个月;缺血性中风、出血性中风分别为42、18例。两组患者一般资料(年龄、病程、疾病类型)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),组间可比。纳入标准:中医符合《浙江省中医(中西医结合)单病种诊疗规范(第2版)》<sup>[6]</sup>中有关“中风”“郁证”的诊断标准,西医符合《脑血管病基础与临床》<sup>[7]</sup>中有关卒中后抑郁的诊断标准;中风主症为口舌歪斜、言语蹇涩、偏瘫,次症为眩晕、头痛、共济失调;郁证主症为胸胁胀满、多疑善忧,次症为胃脘胀痛、腹胀、腹痛、舌苔白、大便溏、脉弦细;患者情绪低落、意志活动减退、兴趣降低,伴有严重性自卑、自责等负面心理;生命体征稳定,神志清楚,具有一定的表达与沟通能力者等。排除标准:中风前有精神疾病史;中风前或中风后存在意识障碍;酒精或药物滥用史;合并严重躯体疾病、肝肾心肺功能不全、神经系统、免疫系统、内分泌系统疾病;存在急慢性感染;伴有甲状腺或肾上腺系统疾病者等。此次研究方案已经开滦精神卫生中心医学伦理委员会批准,患者或家属均签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 所纳入的患者均接受抗血小板聚集、神经营养、调脂、降压等治疗<sup>[8]</sup>。对照组患者进行氟哌噻吨美利曲辛片(H. Lundbeck A/S,注册证号HJ20171104,规格:氟哌噻吨0.5 mg和美利曲辛10 mg/片)口服治疗,1片/次,2次/d。观察组患者服用氟哌噻吨美利曲辛片剂

量与频次同对照组,加用养血清脑颗粒(天士力医药集团股份有限公司,国药准字Z10960082,规格:4 g/袋)口服治疗,1袋/次,3次/d。两组均治疗6周。

**1.3 观察指标** ①临床疗效。参考《脑血管病基础与临床》<sup>[7]</sup>与汉密尔顿抑郁量表(HAMD)<sup>[9]</sup>评分评估患者临床疗效,患者治疗后抑郁症状消失,HAMD评分<8分评为痊愈;患者治疗后抑郁症状明显缓解,HAMD评分下降率>50%评为显效;患者治疗后抑郁症状缓解,30%≤HAMD评分下降率≤50%评为有效;患者治疗后抑郁症状未改善,HAMD评分下降率<30%评为无效;并计算临床总有效率,总有效率=痊愈率+显效率+有效率。HAMD评分下降率=(治疗前HAMD评分-治疗后HAMD评分)/治疗前HAMD评分×100%。②HAMD评分。采用HAMD评分评估患者治疗前后抑郁程度,总分68分,得分越高,表示抑郁程度越严重。③单胺类神经递质与皮质醇(Cor)水平。于患者治疗前后取患者空腹静脉血(2 mL),进行离心(3 000 r/min,10 min),分离血清,检测血清5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)、3-甲基-4-羟-苯乙二醇(MHPG)及Cor水平,检测方法为酶联免疫吸附实验法。④美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)<sup>[10]</sup>、Barthel指数(BI)<sup>[11]</sup>评分。采用NIHSS、BI评分评估患者治疗前、治疗后3个月神经功能、日常生活能力,NIHSS总分42分,分值越高代表患者神经功能恢复越差,BI分值范围0~100分,分数高低与生活能力成正比。

**1.4 统计学方法** 应用SPSS 20.0统计学软件分析数据,计数资料包含临床疗效,以[例(%)]表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料包含HAMD、NIHSS、BI评分及血清5-HIAA、MHPG、Cor水平,采用S-W法检验,对于符合正态分布的计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 与对照组比,观察组患者经养血清脑颗粒联合氟哌噻吨美利曲辛治疗后临床总有效率升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

**2.2 两组患者HAMD评分比较** 与治疗前比,治疗2、4、6周后两组患者HAMD评分均降低,与对照组比,观察组患者HAMD评分均降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ),见表2。

**2.3 两组患者血清单胺类神经递质与Cor水平比较** 与治疗前比,治疗后两组患者血清5-HIAA、MHPG水平均升高,Cor水平均降低,与对照组比,观察组患者5-HIAA、MHPG水平升高,Cor水平降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ),见表3。

**2.4 两组患者 NIHSS、BI 评分比较** 与治疗前比, 治疗后 3 个月两组患者 NIHSS 评分均降低, BI 评分均升高, 与对照组比, 观察组患者 NIHSS 评分降低, BI 评分升高, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ ), 见表 4。

**3 讨论**

中风后抑郁是引发中风患者不良预后的重要原因之一, 相对于未合并抑郁的中风患者, 其神经功能恢复更差, 日常生活活动能力更为低下, 认知障碍更为严重, 具有更高的致残率, 因此, 对于中风后抑郁患者, 进行早期、高效、综合的治疗具有重要意义。目前药物在中风后抑郁治疗中的作用仍不可取代, 西药治疗主要以抗抑郁药物治疗为主, 氟哌噻吨美利曲辛是小剂量盐酸氟哌噻吨与盐酸美利曲辛复合剂, 前者能刺激中枢多巴胺调节受体, 增加多巴胺的合成与释放, 后者可使突触前

膜摄取去甲肾上腺素的功能得到抑制, 促使突触间隙单胺类递质水平提高, 协同发挥调节中枢、抗焦虑及抗抑郁的作用<sup>[12-13]</sup>。但氟哌噻吨美利曲辛单用时起效相对缓慢, 疗效欠佳。

中医认为“郁证”是由中风引起的变证, 中风后引起脑络受损, 总督诸阳功能失司, 神明失养, 最终可引发各种躯体与精神症状, 中风后情志不畅、气机郁结、气血瘀滞、痰瘀阻窍, 脑府失于濡养, 心脑之气不接, 使阴阳失衡, 引发郁、癲之证, 表现为喜怒无常、精神恍惚、情志抑郁、失眠健忘等<sup>[14-15]</sup>。养血清脑颗粒是一种中药制剂, 其成分中川芎活血化瘀, 走而不守, 上行头项, 当归补气活血, 祛风止痛, 川芎、当归皆为君药; 白芍、熟地黄补血养肾、平肝潜阳, 珍珠母补血养肾、养血滋阴, 两者均为臣药; 夏枯草、决明子药性寒凉, 清肝热、抑阳亢, 可通窍, 为佐药; 钩藤平肝熄风, 鸡血

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	60	2(3.33)	12(20.00)	30(50.00)	16(26.67)	44(73.33)
观察组	60	9(15.00)	22(36.67)	24(40.00)	5(8.33)	55(91.67)
$\chi^2$ 值						6.984
$P$ 值						<0.05

表 2 两组患者 HAMD 评分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后	治疗 6 周后
对照组	60	17.85 $\pm$ 5.43	15.21 $\pm$ 3.42*	12.15 $\pm$ 2.77*#	10.75 $\pm$ 1.29*# $\Delta$
观察组	60	18.09 $\pm$ 4.87	12.06 $\pm$ 4.17*	10.25 $\pm$ 2.43*#	8.53 $\pm$ 1.43*# $\Delta$
$t$ 值		0.255	4.524	3.994	8.929
$P$ 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: 与治疗前比, \* $P<0.05$ ; 与治疗 2 周后比, # $P<0.05$ ; 与治疗 4 周后比,  $\Delta P<0.05$ 。HAMD: 汉密尔顿抑郁量表。

表 3 两组患者血清单胺类神经递质与 Cor 水平比较 (ng/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	5-HIAA		MHPG		Cor	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	22.18 $\pm$ 3.47	34.26 $\pm$ 4.08*	124.86 $\pm$ 25.92	208.48 $\pm$ 27.42*	306.47 $\pm$ 97.28	176.25 $\pm$ 63.06*
观察组	60	21.56 $\pm$ 4.85	40.52 $\pm$ 5.32*	121.45 $\pm$ 22.52	291.42 $\pm$ 31.48*	318.45 $\pm$ 86.45	126.87 $\pm$ 54.57*
$t$ 值		0.805	7.233	0.769	15.389	0.713	4.587
$P$ 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, \* $P<0.05$ 。5-HIAA: 5-羟吲哚乙酸; MHPG: 3-甲基-4-羟-苯乙二醇; Cor: 皮质醇。

表 4 两组患者 NIHSS、BI 评分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	NIHSS 评分		BI 评分	
		治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月
对照组	60	14.88 $\pm$ 3.05	9.68 $\pm$ 1.87*	58.55 $\pm$ 5.44	66.19 $\pm$ 6.75*
观察组	60	15.05 $\pm$ 2.94	6.28 $\pm$ 1.43*	59.15 $\pm$ 4.82	76.59 $\pm$ 5.82*
$t$ 值		0.311	11.187	0.639	9.039
$P$ 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, \* $P<0.05$ 。NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表; BI: Barthel 指数。



藤、延胡索活血行气，舒经活络，为使药，纵观全方，共奏补血活血、平肝熄风之功，治疗肝亢所引起的心烦易怒、失眠多梦疗效显著<sup>[16]</sup>。本研究中，观察组患者经治疗后临床总有效率为91.67%，高于对照组的73.33%；治疗2、4、6周后观察组患者HAMD评分低于对照组；与对照组比，观察组患者治疗后3个月NIHSS评分降低，BI评分升高，表明养血清脑颗粒联合氟哌噻吨美利曲辛治疗中风后抑郁可促进患者神经功能的恢复，降低抑郁程度，提高患者生活质量，效果显著。

中风后会导致颅内病灶破坏脑内神经元，以至于单胺类神经递质分泌减少，引起焦虑、抑郁、紧张、恐惧等一系列负性心理情绪，5-HIAA是5-羟色胺（5-HT）受体终末产物，具有调节痛觉、精神情绪的作用，对患者康复发挥着重要作用，MHPG是去甲肾上腺素的代谢产物，去甲肾上腺素主要由交感节后神经元合成和释放，其分泌减少可引起抑郁症状；Cor节律紊乱为抑郁症的生物学标志，高表达的Cor可降低下丘脑-垂体-肾上腺轴的反馈，致使抑郁症患者存在潜在的自杀因素<sup>[17]</sup>。现代药理学研究显示，熟地黄能增加谷胱甘肽过氧化物酶活性，减少血清过氧脂质含量，促进脑细胞代谢；川芎、当归可降低血液黏度，抗血小板聚集，改善脑部血液循环<sup>[18]</sup>；珍珠母能改善精神运动能力，提高记忆力<sup>[19]</sup>。因而养血清脑颗粒可有效改善脑循环，缓解脑局部血管痉挛，改善记忆与精神障碍，起到良好的脑保护作用。本研究数据中，与对照组比，观察组患者治疗后血清5-HIAA、MHPG水平升高，Cor水平降低，表明养血清脑颗粒联合氟哌噻吨美利曲辛治疗中风后抑郁可调节患者单胺类神经递质与Cor水平。分析原因可能与养血清脑颗粒具有的活血通络、平肝潜阳等功效密切相关，其可降低应激原刺激强度，下调下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴亢进，降低垂体分泌能力，从而下调Cor水平。

综上，养血清脑颗粒联合氟哌噻吨美利曲辛治疗中风后抑郁可促进患者神经功能的恢复，降低抑郁程度，调节单胺类神经递质代谢产物与Cor水平，提高患者日常生活能力，临床总有效率较高，值得推广应用。

### 参考文献

- [1] 王宇,王兆英,李文玉,等.脑卒中急性期内抑郁的发生与患者神经功能、单胺类神经递质分泌的相关性研究[J].贵州医药,2018,42(12):1451-1452.
- [2] 赵俊杰,胡建民.奥沙西洋联合氟哌噻吨美利曲辛治疗脑卒中后抑郁患者的临床效果[J].河南医学研究,2020,29(6):1075-1076.
- [3] 刘泰,林泯儒.脑卒中后抑郁中医辨证分型概述[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(17):2214-2216.
- [4] HUANG W L, LIAO X Q, TIAN J H, et al. Traditional Chinese medicine for post-stroke depression: A systematic review and network meta-analysis (Protocol)[J]. Medicine, 2018, 97(52): e13840.
- [5] 武钟毅.氟哌噻吨美利曲辛联合养血清脑颗粒治疗脑卒中后抑郁焦虑状态的临床观察[J].中国民族民间医药,2017,26(19):110-112.
- [6] 毛威,黄琦,吕宾.浙江省中医(中西医结合)单病种诊疗规范[M].2版.杭州:浙江科学技术出版社,2018:398-406.
- [7] 孙斌,于生元.脑血管病基础与临床[M].北京:金盾出版社,2014:207-211.
- [8] 任亮,刘静.针灸治疗对脑卒中后遗症患者的临床疗效及患者认知功能的影响[J].贵州医药,2019,43(12):1956-1957.
- [9] 张利娜,王公东,庄国芳,等.文拉法辛治疗卒中后抑郁的汉密尔顿抑郁量表与事件相关电位评估[J].脑与神经疾病杂志,2014,22(6):432-436.
- [10] 张本银,路吾长,杨靖.美国国立卫生研究院卒中量表评分、血浆同型半胱氨酸水平与急性脑梗死的关系及危险因素分析[J].实用临床医药杂志,2021,25(22):102-105.
- [11] 张学敏,毕胜,张嗣敏,等.扩展Barthel指数量表评定脑卒中ADL能力的效度研究[J].中国康复,2019,34(3):134-137.
- [12] 殷勇,张斌.氟哌噻吨美利曲辛片对脑卒中后抑郁病人神经功能恢复的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(9):1023-1025.
- [13] A R, BAO Q, SAI Y C, et al. Clinical observation of warming acupuncture and moxibustion at the temples combined with deanxit in the treatment of tension headache with anxiety and depression: a retrospective study[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(5): 5541-5548.
- [14] 宋炜熙,仲美琼,唐燕萍,等.脑卒中后抑郁不同中医证型情绪测量分析[J].中华中医药学刊,2016,34(10):2435-2437.
- [15] YANG Y H, ZHANG M, ZHAO J J, et al. Effect of traditional chinese medicine emotional therapy on post-stroke depression: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2021, 100(14): e25386.
- [16] 张玲,褚扬,马晓慧,等.养血清脑颗粒的药理作用研究进展[J].医学综述,2011,17(5):769-771.
- [17] 曹静,王彩荣.度洛西汀联合养血清脑颗粒治疗慢性偏头痛合并抑郁焦虑障碍共病疗效及对血清单胺类神经递质和神经电生理的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(22):2479-2482.
- [18] 罗宝生.当归与川芎药理作用研究进展及对比[J].中国处方药,2016,14(5):20-22.
- [19] 金艳.珍珠母重镇安神药理作用及临床应用研究进展[J].浙江中医杂志,2017,52(5):388-389.