

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.24.012

文章编号: 1005-8982 (2018) 24-0062-04

乌灵胶囊联合盐酸文拉法辛缓释胶囊治疗 脑梗死后患者躯体化症状的评价*

刘伟, 王静, 王钦鹏, 蔡宏斌, 郑婷

(兰州大学第二医院 神经内科, 甘肃 兰州 730030)

摘要: 目的 评价乌灵胶囊联合盐酸文拉法辛缓释胶囊治疗脑梗死后患者躯体化症状的临床疗效。**方法** 将 68 例脑梗死后患者随机分为对照组和研究组, 每组各 34 例。对照组给予盐酸文拉法辛缓释胶囊治疗, 研究组给予乌灵胶囊联合盐酸文拉法辛缓释胶囊治疗。比较两组治疗前及治疗后第 2、4 及 6 周汉米尔顿抑郁量表 (HAMD)、汉米尔顿焦虑量表 (HAMA)、健康问卷躯体症状群量表 (PHQ-15) 评分及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗前两组 HAMD、HAMA、PHQ-15 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后第 2、4 及 6 周研究组 HAMD、HAMA 及 PHQ-15 评分低于对照组 ($P < 0.05$); 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 乌灵胶囊联合盐酸文拉法辛缓释胶囊治疗脑梗死后患者躯体化症状的临床疗效肯定, 安全可靠。

关键词: 乌灵胶囊; 盐酸文拉法辛缓释胶囊; 脑梗死; 躯体化症状; 疗效

中图分类号: R969.3

文献标识码: A

Therapeutic efficacy of Wuling capsule combined with Venlafaxine in treatment of somatic symptoms in post-stroke patients*

Wei Liu, Jing Wang, Qin-peng Wang, Hong-bin Cai, Ting Zheng
(Department of Neurology, the Second Hospital of Lanzhou University,
Lanzhou, Gansu 730030, China)

Abstract: Objective To investigate the therapeutic efficacy of Wuling capsule combined with Venlafaxine in treatment of somatic symptoms in post-stroke patients. **Methods** A total of 68 cases of post-stroke patients with somatic symptoms were randomly divided into control group ($n = 34$) and study group ($n = 34$). All patients were given Venlafaxine as standard therapy while patients in study group received additional Wuling capsule. HAMD, HAMA and PHQ-15 score were recorded prior to or 2, 4 and 6 weeks after treatment. Adverse events were identified during study. **Results** No statistically significant difference in HAMD, HAMA and PHQ-15 score was noticed before any treatments ($P > 0.05$). Patients in study group experienced significant decrease of HAMD, HAMA and PHQ-15 scores 2, 4, and 6 weeks post treatments compared with control group ($P < 0.05$). No obvious difference in incidence of adverse reactions was identified between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Wuling capsule combined with Venlafaxine is promising for the treatment of somatic symptoms in post-stroke patients.

Keywords: Wuling capsule; Venlafaxine; cerebral infarction; somatic symptoms; clinical efficacy

收稿日期: 2017-07-10

* 基金项目: 甘肃省青年科技基金计划项目 (No: 1506RJYA246); 兰州市 2015 年第二批科技计划项目 (No: 2015-2-57); 兰州大学第二医院院内博士科研基金 (YNBSKYJJ2015-1-29)

卒中后精神障碍是影响卒中患者神经功能恢复和回归社会的重要因素, 既往研究多关注于卒中后抑郁。卒中后躯体化症状发病率也不低^[1-2]。在我国这些患者由于既往卒中病史, 复诊时往往首先就诊于神经内科门诊或卒中门诊, 通常反复就诊。既加重患者经济负担, 也影响卒中后康复, 且患者大多关注躯体症状所致的痛苦和不良后果, 一般并不主动诉及情绪体验。因此, 卒中门诊早期识别该患者并给予及时有效治疗十分重要。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 2 月-2017 年 1 月该院神经内科以脑梗死住院、出院后在卒中门诊复诊有躯体化症状的患者 68 例。采用随机数字表法将 68 例研究对象分为对照组和研究组, 每组各 34 例。纳入标准: ①符合第四届全国脑血管病学术会议制定的脑血管疾病诊断标准^[3]、确诊为脑梗死, 病程 >2 周; ②健康问卷躯体症状群量表 (patient health question naire-15, PHQ-15) 评分 ≥ 5 分; ③年龄 ≥ 18 岁。排除标准: ①合并除抑郁、焦虑之外其他严重精神障碍; ②既往有精神障碍史或家族史阳性; ③酒精或药物依赖; ④合并严重心肺衰竭或其他严重躯体疾病; ⑤妊娠期和哺乳期女性; ⑥因视力、听力、语言表达、意识及理解障碍无法完成量表检查; ⑦酒精或药物依赖; ⑧近两周服用其他抗精神疾病药物; ⑨乌灵胶囊和盐酸文拉法辛缓释胶囊过敏史。

1.2 药品

乌灵胶囊, 每粒 0.33 g, 德清县佐力药业股份有限公司生产, 国药准字 Z19990048; 盐酸文拉法辛缓释胶囊, 每粒 75.00 mg, 苏州惠氏制药有限公司生产, 国药准字 J20060015。

1.3 治疗方法

对照组给予盐酸文拉法辛缓释胶囊治疗:

37.5 mg, 口服, 1 次/d (与早餐同服); 3 d 后加量至 75.0 mg, 口服, 1 次/d (与早餐同服)。研究组给予乌灵胶囊联合盐酸文拉法辛缓释胶囊治疗: 盐酸文拉法辛缓释胶囊, 37.5 mg, 口服, 1 次/d (与早餐同服); 3 d 后加量至 75.0 mg, 口服, 1 次/d (与早餐同服); 乌灵胶囊, 0.99 g, 口服, 3 次/d (空腹)。疗程均为 6 周。

1.4 观察指标

各量表评定由 2 位主治医师对患者进行评定, 评定前先进进行量表一致性培训, 使 Kappa 值 ≥ 0.75 。治疗前观察指标 [一般资料、血常规、心电图、血肝肾功能、汉米尔顿抑郁量表 (hamilton depression scale, HAMD)、汉米尔顿焦虑量表 (hamilton anxiety scale, HAMA) 及 PHQ-15 评分]; 治疗后观察指标 (血常规、心电图、血肝肾功能、HAMD、HAMA 及 PHQ-15 评分)。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验, 计数资料以率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验; 两组 HAMD、HAMA 及 PHQ-15 评分比较采用重复测量设计的方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

根据影像学资料对脑梗病灶位置进行统计, 对照组脑梗死病灶构成如下: 皮层 4 例 (11.76%), 皮层下 (基底节、内囊、丘脑、放射冠) 22 例 (64.70%), 幕下 (小脑、脑干) 8 例 (23.52%)。研究组脑梗死病灶构成如下: 皮层 6 例 (17.64%), 皮层下 (基底节、内囊、丘脑、放射冠) 21 例 (61.76%), 幕下 (小脑、脑干) 7 例 (20.59%)。两组性别、年龄、病程、体重、身高及 BMI 等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

2.2 两组 HAMD、HAMA 及 PHQ-15 评分比较

两组治疗前和治疗后第 2、4 及 6 周 HAMD 评

表 1 两组一般资料比较 ($n=34$)

组别	男/女/例	年龄/(年, $\bar{x} \pm s$)	病程/(月, $\bar{x} \pm s$)	体重/(kg, $\bar{x} \pm s$)	身高/(cm, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
研究组	11/23	54.28 \pm 6.32	3.52 \pm 1.55	67.11 \pm 4.21	169.82 \pm 2.70	23.28 \pm 1.58
对照组	15/19	53.12 \pm 8.17	3.79 \pm 1.34	66.65 \pm 3.75	170.49 \pm 2.89	22.95 \pm 1.59
t/χ^2 值	2.387	0.641	-0.773	0.453	-0.964	0.831
P 值	0.861	0.286	0.152	0.453	0.822	0.762

分进行比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①两组治疗前和治疗后第 2、4、6 周不同时间点的 HAMD 评分有差异 ($F=0.317, P=0.719$);②两组间的 HAMD 评分有差异 ($F=8.346, P=0.000$), 研究组比对照组的 HAMD 评分低, 相对治疗脑梗死后躯体化症状疗效较好;③两组的 HAMD 评分变化趋势有差异 ($F=12.608, P=0.000$)。对两组治疗前和第 2、4、6 周 HAMA 评分进行比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①两组治疗前和治疗后第 2、4、6 周不同时间点的 HAMA 评分有差异 ($F=0.874, P=0.641$);②两组间的 HAMA 评分有差异 ($F=7.851, P=0.000$), 研究组比对照组的 HAMA 评分低, 相对治疗脑梗死后躯体化症状疗效较好;③两组的 HAMA

评分变化趋势有差异 ($F=17.820, P=0.000$)。对两组治疗前和治疗后第 2、4 及 6 周静息状态下 PHQ15 评分进行比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①两组治疗前和治疗后第 2、4 及 6 周不同时间的 PHQ15 评分有差异 ($F=1.022, P=0.517$);②两组间的 PHQ15 评分有差异 ($F=10.342, P=0.000$), 研究组的 PHQ15 评分低于对照组, 相对治疗脑梗死后躯体化症状疗效较好;③两组的 PHQ15 评分变化趋势有差异 ($F=15.931, P=0.000$)。见表 2。

2.3 两组不良反应发生比较

两组不良反应发生比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 2 两组 HAMD、HAMA、PHQ-15 评分比较 ($n=34$)

组别	HAMD			
	治疗前	治疗第 2 周	治疗第 4 周	治疗第 6 周
研究组	22.76 ± 1.13	18.72 ± 1.44	15.04 ± 1.60	10.02 ± 2.26
对照组	22.81 ± 1.08	19.65 ± 1.68	16.78 ± 1.80	12.43 ± 2.05
组别	HAMA			
	治疗前	治疗第 2 周	治疗第 4 周	治疗第 6 周
研究组	16.97 ± 1.20	13.89 ± 1.67	11.43 ± 1.79	8.581 ± 1.793
对照组	17.11 ± 1.06	15.78 ± 2.06	12.7 ± 1.88	10.866 ± 1.83
组别	PHQ-15			
	治疗前	治疗第 2 周	治疗第 4 周	治疗第 6 周
研究组	11.32 ± 1.94	8.64 ± 1.87	8.26 ± 1.73	6.73 ± 1.66
对照组	11.00 ± 1.68	9.79 ± 1.82	9.39 ± 1.86	7.71 ± 1.77

表 3 两组不良反应发生情况比较 [$n=34$, 例 (%)]

组别	恶心呕吐	头晕头痛	口干	血压升高	心电图异常	血常规异常	肝功能异常	肾功能异常
对照组	5 (14.7)	4 (11.7)	4 (11.7)	1 (2.9)	5 (14.7)	2 (5.9)	2 (5.9)	1 (2.9)
研究组	4 (11.7)	3 (8.8)	5 (14.7)	2 (5.9)	6 (17.6)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.9)
χ^2 值	0.128	0.159	0.128	0.348	0.095	0.108	0.348	0.348
P 值	0.276	0.297	0.276	0.385	0.262	0.385	0.385	0.385

3 讨论

PHQ-15 量表是美国《精神障碍诊断与统计手册-5》^[4] 和中国《综合医院焦虑、抑郁与躯体化症状诊断治疗的专家共识》^[5] 推荐的快速筛查躯体化症状并评估其严重程度的工具。国内其的应用评价不多,

特别是在卒中后躯体化应用很少。本研究团队在前期研究^[6]表明 PHQ-15 量表可作为门诊评价卒中后患者躯体化症状的良好工具。

卒中后躯体化症状的患者往往将其情感症状和躯体症状均归结于卒中, 对抗精神症状治疗的依从性

差、甚至抵触,而卒中后精神障碍多发于卒中后 3 ~ 6 个月^[7],这正是卒中康复的黄金时期,不及时有效的治疗这些躯体化症状,往往会耽误患者卒中康复^[8]。文拉法辛被中国《综合医院焦虑、抑郁与躯体化症状诊断治疗的专家共识》^[5]推荐用于治疗躯体化(I级证据/A级推荐),也是抑郁症和广泛性焦虑障碍防治指南推荐的一线治疗药物。但盐酸文拉法辛缓释胶囊起效时间多为 1 ~ 2 周,为尽快改善卒中后躯体化症状,需要联用增效剂。一些精神系统药物或增效剂可能加重或诱发神经系统疾病或症状,如认知功能障碍、癫痫、帕金森综合征及头痛等^[9-10]。

乌灵胶囊是一种中药制剂,目前发现其中含有多多种神经递质,广泛影响抑郁症、焦虑症及躯体化障碍的分子机制^[11]。既往研究也证实,乌灵胶囊起效快、不良反应较少,与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、选择性 5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂等药物联合使用可有效改善抑郁、焦虑及躯体化症状^[12-13]。乌灵胶囊可有效改善癫痫患者的抑郁且不增加癫痫发作频率和严重程度^[14]。本研究结果表明,乌灵胶囊联合盐酸文拉法辛缓释胶囊治疗脑梗死后躯体化症状效果较好,且起效时间早、还可有效改善抑郁、焦虑症状。而且不会增加不良反应发生。

综上所述,乌灵胶囊联合盐酸文拉法辛缓释胶囊治疗脑梗死后患者躯体化症状的临床疗效肯定,安全可靠。

参 考 文 献:

- [1] HACKETT M L, PICKLES K. PART I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *International Journal of Stroke*, 2014, 9(8): 1017-1025.
- [2] 陈奕雄,王冬梅,刘晓加,等. 急性卒中患者的躯体化症状: 临床特征和影响因素[J]. *国际脑血管病杂志*, 2016, 24(6): 504-509.
- [3] 中华医学会第四届全国脑血管病学术会议. 各项脑血管病诊断要点[J]. *中华神经内科学杂志*, 1996, 29(6): 515-520.
- [4] ASSOCIATION A P. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5®)*[J]. *International Journal of Offender Therapy & Comparative Criminology*, 2013, 57(12): 1546-1548.
- [5] 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组. 综合医院焦虑、抑郁与躯体化症状诊断治疗的专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(12): 908-917.
- [6] 郑婷,蔡宏斌,吴银瓶,等. 患者健康问卷-15 在卒中门诊的信度和效度研究[J]. *中国卒中杂志*, 2016, 11(9): 769-772.
- [7] CARLEHED G, KATZ J, NORDIN S. Somatic symptoms of anxiety and depression: a population-based study[J]. *Mental Health & Prevention*, 2017, 6: 57-62.
- [8] MEAD G E, HSIEH C F, LEE R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for stroke recovery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 844-850.
- [9] THOMPSON S, HERRMANN N, RAPOPORT M J, et al. Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis[J]. *Canadian Journal of Psychiatry Revue Canadienne De Psychiatrie*, 2007, 52(4): 248-255.
- [10] ALPER K, SCHWARTZ K A, KOLTS R L, et al. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of food and drug administration (FDA) summary basis of approval reports[J]. *Biological Psychiatry*, 2007, 62(4): 345-354.
- [11] LI D, ZHENG J, WANG M, et al. Wuling powder prevents the depression-like behavior in learned helplessness mice model through improving the TSPO mediated-mitophagy[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2016, 186: 181-188.
- [12] 张丹,张春红,马会靖,等. 中医疗法预防脑卒中后抑郁有效性的系统评价[J]. *中国中医急症*, 2017, 26(4): 577-580.
- [13] PENG L, ZHANG X, KANG D Y, et al. Effectiveness and safety of wuling capsule for post stroke depression: a systematic review[J]. *Complementary Therapies in Medicine*, 2014, 22(3): 549-566.
- [14] PENG W F, WANG X, HONG Z, et al. The anti-depression effect of xylaria nigripes in patients with epilepsy: a multicenter randomized double-blind study[J]. *Seizure*, 2015, 29: 26-33.

(唐勇 编辑)