

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.01.011

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.01.011

刺五加注射液合并氟西汀治疗阿尔茨海默病伴发抑郁的效果

石雁¹, 陈勇新²

(1. 广东药科大学附属第一医院老年科, 广州 510080; 2. 中山大学附属肿瘤医院影像介入科, 广州 510060)

[摘要] 目的: 探讨刺五加注射液合并氟西汀治疗阿尔茨海默病伴发抑郁的效果。方法: 选取广东药科大学附属第一医院2014年1月至2015年9月收治的90例阿尔茨海默病并发抑郁患者, 采用随机数字表法将这些患者均分为研究组与对照组。研究组患者采用刺五加注射液和氟西汀联合治疗, 对照组患者仅采用氟西汀进行治疗。采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分表、疾病自我管理效能测量表及WHO生存质量测定量表(WHO quality of life scale, WHO QOL-BREF)对患者进行入院时、出院时的抑郁和进行生活质量评价; 比较两组患者治疗前后帕金森氏病综合评分量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)评分和过程中的不良反应发生情况。结果: 所有患者在入院时的HAMD, QOL-BREF评分均偏高且无统计学差异($P>0.05$); 在出院时, 研究组和对照组患者的HAMD, QOL-BREF评分均不同程度地下降, 但组间数据有统计学差异($P<0.05$); 治疗前, 两组患者的UPDRS评分无明显差异($P>0.05$), 而经过治疗后研究组患者的UPDRS评分明显低于对照组患者($P<0.05$); 两组患者的不良反应发生情况并无统计学差异($P>0.05$)。结论: 刺五加注射液联合氟西汀对阿尔茨海默病有良好的缓解和治疗效果, 目前国内对此研究较少, 且两药合用对于阿尔茨海默病患者的生活质量进一步提高亦具有良好的临床意义。

[关键词] 刺五加; 氟西汀; 阿尔茨海默病; 抑郁

Effect of acanthopanex injection combined with fluoxetine in the treatment of senile dementia with depression

SHI Yan¹, CHEN Yongxin²

(1. Department of Geriatric, The First Hospital Affiliated to Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080;

2. Department of Interventional Imaging, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Abstract **Objective:** To investigate the effect of injection combined with fluoxetine in the treatment of senile dementia with depression. **Methods:** Ninety cases of senile dementia complicated with depression were selected from January 2014 to September 2015 in The First Hospital Affiliated to Guangdong Pharmaceutical University. The patients were divided into the study group and the control group by the random number table method. Patients in the study group were treated with combination therapy of injection and fluoxetine, and the control group was treated with fluoxetine only. We evaluated the depression and quality of life when the patients were admitted to the hospital and leave hospital by

收稿日期 (Date of reception): 2016-09-15

通信作者 (Corresponding author): 石雁, Email: swednz@sina.com

基金项目 (Foundation item): 广东省医学科学技术研究基金项目 (A2015274)。This work was supported by Medical Science and Technology Research Fund Project in Guangdong Province (A2015274), P, R. China.

Hamilton Depression Scale (HAMD), disease self-management efficiency measuring table and the WHO quality of life scale (QOL-BREF). Compared the incidence of adverse reactions and Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) in the two groups before and after the treatment. **Results:** HAMD, QOL-BREF scores were high in all patients on admission to hospital and have no statistical difference ($P>0.05$); when discharged from hospital, HAMD, QOL-BREF scores of the study group and the control group of patients declined in different degree, but data between the groups have significant difference ($P<0.05$); before treatment, there was no significant difference in the UPDRS score between the two groups ($P>0.05$), after treatment the UPDRS score of the study group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$); there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Thorn slender acanthopanax injection combined with fluoxetine has good remission and effect in treatment of senile dementia, and their combination has a good clinical significance for the quality of life of elderly patients with dementia.

Keywords acanthopanax; fluoxetine; senile dementia; depression

阿尔茨海默病是一种常见的慢性痴呆性精神病,关于其发生机制,目前的研究^[1-3]认为其可能与脑白质线粒体内淀粉样病变有关。阿尔茨海默病主要症状表现为记忆力减退、计算能力减退、幻知、幻觉、妄想、生活治理能力下降,尤其是患者的精神症状表现最为严重、且对患者的生活质量影响最大^[4-5]。临床研究^[6]表明:阿尔茨海默病患者伴发抑郁的概率高达40%,而与之相伴的是阿尔茨海默病伴发抑郁的识别率不足50%,其主要原因为痴呆症状和抑郁状态的相互混淆,并且抑郁状态程度较单纯性抑郁往往更低。刺五加注射液是临床上广为应用对抗脑功能衰退障碍的药物,而氟西汀作为一种5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI),具有良好的抗抑郁效果,为观察二者合用的临床效果,笔者特设计本次研究,现将本次研究报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选取我院2014年1月至2015年9月收治的90例阿尔茨海默病伴抑郁患者,采用随机数字表法将这些患者随机均分为研究组与对照组。其中研究组患者45例,女20例,男25例,年龄66~88(75±2)岁;对照组患者45例,女22例,男23例,年龄为64~87(74±3)岁(表1)。

1.2 纳入标准

本次研究所选取患者均需符合以下要求:1)所有患者均确诊为阿尔茨海默病,诊断标准参见美国国立神经疾病研究院和脑卒中-老年性痴呆及相

关疾病协会(NINCDS-ADRDA)提出的阿尔茨海默病诊断标准^[7];2)所有患者均确诊为伴发抑郁,抑郁诊断标准为:患者入院后采用抑郁自评量表(Self-Rating Depression Scale, SDS)进行抑郁评分,≥5分者随后进行汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分,>8分视为抑郁;3)所有患者既往无精神病史、癫痫病史;4)所有患者无其他器官、系统严重病变;5)均知情并同意参与本次研究,且本次研究通过本院伦理委员会同意。

1.3 治疗方案

对照组患者口服氟西汀片,氟西汀购于礼来苏州制药有限公司,批准文号为:国药准字J20130010,用法为:每日晨服20 mg。研究组患者口服氟西汀片的同时,使用刺五加注射液,刺五加注射液购于多多药业有限公司,批准文号为:国药准字Z20033181(每支20 mL),用法为:3只(60 mL)10%葡萄糖注射液溶于500 mL中(若患者同时患有糖尿病,则使用500 mL生理盐水),在1.5 h内滴完,每日1次。治疗周期均为2个月。

1.4 评价指标

采用HAMD评分表、疾病自我管理效能测量表及WHO生存质量测定量表(WHO QOL-BREF)对患者进行入院时、护理4周后的负性情绪、生活质量进行评价。

HAMD共计14项,采用0,1,2,3,4分5个档次,0分表示着无症状,1分表示轻度症状,2分为症状明显,3分为症状严重,4分为症状危险,14项中所有项目得分>24分为严重抑郁,>17分为中度抑郁,<7分为非抑郁状态。

表1 两组患者基本资料统计表

Table 1 Statistical table of basic data for two groups of patients

组别	n	性别/例		年龄/岁	
		男性	女性	年龄范围	平均年龄
研究组	45	20	25	66~88	75 ± 2
对照组	45	22	23	64~87	74 ± 3
t		1.305		0.953	
P		0.072		0.085	

自我效能评价采用《疾病自我管理效能测量表》进行评价, 该评价方法共包括11项, 亦采用五分评分法, 所得总分越高表示着患者自我效能越好。

生活质量评分采用WHO QOL-BREF进行评价, 生活质量评分标准如下: 以患者的主观体征进行评价, 主要包括食欲、精神状态、睡眠、体力、日常生活舒适度5个大项, 每个大项20分, 共计100分。所有评分均由患者及其家属评价。

帕金森氏病综合评分量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)为阿尔茨海默病临床疗效评价表, 其共计17项, 每1项计分分值为0, 1, 2, 3, 4分5个等级, 分值越高, 症状越严重。

不良反应: 采用Asberg氏抗抑郁药不良反应量表(Rating Scale for Side Effects, SERS)评价不良反应发生情况。

2 结果

2.1 患者治疗前后抑郁状态评价

在入院时, 两组患者的抑郁评价并无统计学差异($P>0.05$); 经过治疗后, 两组患者的抑郁评价均下降, 且治疗后的评价具有统计学差异($P<0.05$, 表2)。

表2 治疗前后抑郁评价表

Table 2 Evaluation of depression before and after treatment

组别	n	HAMD评分	
		入院时	4周后
研究组	45	21.08 ± 4.32	8.76 ± 3.47*
对照组	45	22.94 ± 3.96	17.63 ± 2.25*
t		1.082	5.067
P		0.074	0.029

治疗后与入院时比较, * $P<0.05$ 。

Compared before and after treatment, * $P<0.05$.

2.2 治疗前后的自我效能评价

在入院时, 两组患者的自我效能评价并无统计学差异($P>0.05$); 经过2个月的治疗与护理后, 两组患者的自我效能评价均提高, 且2个月后的评价具有统计学差异($P<0.05$, 表3)。

2.3 治疗前后的生活质量评价

研究组与对照组患者在治疗前的生活质量评分均较低, 且两组比较无统计学差异($P>0.05$); 在治疗与护理后, 研究组患者的生活质量评分较治疗前提高了33.5分, 而对照组则增长了20分, 均有较大提升, 但是治疗后的生活质量评分, 对照组患者则不如研究组患者, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表4)。

2.4 两组患者治疗前后的阿尔茨海默病症状评分

由表5可见, 两组患者治疗前后UPDRS评分具有统计学意义($P<0.05$), 且研究组与对照组治疗之前并无统计学差异($P>0.05$), 而研究组与对照组治疗之后具有统计学差异($P<0.05$)。

2.5 两组患者治疗过程中不良反应发生情况评分比较

由表6可见, 两组患者的不良反应评分, 并无统计学差异($P>0.05$)。

表3 两组患者治疗前后自我效能评价表

Table 3 Self-efficacy evaluation before and after treatment in two groups

组别	n	入院时	治疗后	t	P
研究组	60	30.53 ± 5.38	63.78 ± 6.81	6.637	0.015
对照组	60	29.97 ± 4.96	40.01 ± 4.64	4.326	0.037
t		1.282	1.694		
P		0.067	0.061		

表4 两组患者治疗前后生活质量评价

Table 4 Quality of life of two groups before and after treatment

组别	食欲	精神状态	睡眠	体力	日常舒适度	总分
入院时						
研究组	8.5 ± 1.2	10 ± 1.7	9.5 ± 1.4	13 ± 2.4	6 ± 0.9	47 ± 4.3
对照组	9 ± 1.3	8 ± 1.4	11.5 ± 1.9	10 ± 2.1	7.5 ± 0.7	46 ± 4.9
t			0.962			
P			0.087			
4周后						
研究组	14.5 ± 2.2	18 ± 2.4	16 ± 2.1	17 ± 2.9	15 ± 2.1	80.5 ± 12.5
对照组	12 ± 1.9	15 ± 2.9	14 ± 2.0	12 ± 1.8	13 ± 2.4	66 ± 10.3
t			3.842			
P			0.035			

表5 两组患者治疗前后的UPDRS评分比较

Table 5 Comparison of UPDRS scores before and after treatment in two groups

组别	治疗前	治疗后	t	P
对照组	49.52 ± 2.96	41.26 ± 2.54	3.726	0.042
研究组	48.97 ± 3.02	33.28 ± 2.18	4.204	0.035
t	0.742	4.962		
P	0.083	0.013		

表6 两组患者不良反应评分比较

Table 6 Comparison of adverse reactions in two groups

组别	评分
对照组	4.59 ± 0.46
研究组	4.78 ± 0.42
t	1.027
P	0.069

3 讨论

痴呆在临床医学中的定义是：记忆力的衰退伴随学习能力的下降^[8]。阿尔茨海默病是一种进行性的退行病变，主要与脑功能的降低有关，主要

表现为老年人的智力下降和人格的改变^[9]。关于痴呆的发生机制和原因目前有多种不同的观点，认同度最高的一种观点是脑组织中的线粒体内蛋白的粥样病变^[10]。在临床工作中人们发现，阿尔茨海默病患者通常伴随着多种精神行为症状，如妄想、乱语、行为紊乱、节律紊乱等。其中较为常见的一种伴发疾病为抑郁，抑郁不仅给患者的生活带来严重的影响，同时抑郁和痴呆症状相互掩盖，往往为痴呆的诊断提高了难度。

Kondo等^[11]在2011年提出了“抑郁-痴呆”的中间状态，其认为在老年患者，痴呆和抑郁是两个相互影响的疾病进程，若及时有效的对抑郁和痴呆分别进行治疗，可有效延缓疾病的进程，即抑郁的治疗可延缓痴呆的发生，痴呆的治疗可有

效减少抑郁程度。

在当前临床工作中, 应用较为广泛的抗抑郁药物当属SSRI, 其中最具代表的即是本研究所应用的氟西汀。其抗抑郁的机制在于抑制神经突触细胞对5-HT的再吸收以增加细胞外可以和突触后受体结合的5-HT水平^[12]。经过临床研究^[13]表明氟西汀抗胆碱能作用小, 同时对于中枢神经系统功能并无抑制效应, 故其安全性较高。刺五加为又名五加参、刺拐棒, 主要分布在我国东北、华北地区以及朝鲜、日本和俄罗斯等地, 在祖国医学中其有着广泛的应用。中医药名著《本草纲目》记载, 刺五加为“本经上品”, 可“补中益气, 坚筋骨强意志, 久服轻身耐老”, 《名医别录》中记载, 刺五加有“补中、益精、坚筋骨、强意志”功效^[14]。刺五加注射液是草本刺五加经现代工艺精制而成, 其主要作用是益气健脾、益智安神, 同时还有提高机体免疫力的功能, 因此其被广泛应用于痴呆、抑郁、脑梗死后脑功能恢复的治疗中。

在本研究中, 笔者采用刺五加注射液和氟西汀联合应用于阿尔茨海默病伴抑郁患者的治疗中, 研究发现: 研究组入院时的抑郁评分为 21.08 ± 4.32 , 提示为中度抑郁, 对照组入院时的抑郁评分为 22.94 ± 3.96 , 提示为中度抑郁; 研究组采用刺五加注射液和氟西汀联合治疗, 对照组患者仅采用氟西汀治疗, 结果两组患者的抑郁评分、自我效能评分、生活质量评分均有所改善; 研究组改善程度更明显, 且经过统计学验证发现, 组间数据具有统计学意义($P < 0.05$)。但是本研究中仍存在着不足, 主要为未关注两药合用是否增加了不良反应的发生概率, 但通过国内相关文献^[5]报道, 单用氟西汀、单用刺五加注射液和两药合用的不良反应发生概率并无明显差异。总而言之, 刺五加注射液联合氟西汀对阿尔茨海默病的有良好的缓解和治疗效果, 且两药合用对于阿尔茨海默病患者的生活质量进一步提高亦具有良好的临床意义。

参考文献

1. 胡必庆. 中西医结合治疗老年痴呆抑郁症临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2011, 33(4):13-14.
HU Biqing. Traditional Chinese and Western medicine treatment of senile dementia clinical observation[J]. Hubei Traditional Chinese Medicine Journal, 2011, 33(4): 13-14.

2. Tohda C, Ichimura M, Bai Y, et al. Inhibitory effects of Eleutherococcus senticosus extracts on amyloid beta(25-35)-induced neuritic atrophy and synaptic loss[J]. J Pharmacol Sci, 2008, 107(3): 329-339.
3. Portella MJ, de Diego-Adeliño J, Ballesteros J, et al. Can we really accelerate and enhance the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant effect? A randomized clinical trial and a meta-analysis of pindolol in nonresistant depression[J]. J Clin Psychiatry, 2011, 72(7): 962-969.
4. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease[J]. Neurology, 1984, 34(7): 939-944.
5. 雷华. 刺五加注射液联合氟西汀治疗老年痴呆抑郁症57例及安全性评价[J]. 中国药业, 2015, 24(22): 205-207.
LEI Hua. Injection combined with fluoxetine in the treatment of senile dementia and depression in 57 cases and safety evaluation[J]. China Pharmaceuticals, 2015, 24(22): 205-207.
6. 潘菊华, 李多娇, 王彦云. 刺五加抗抑郁作用探析[J]. 中医学报, 2016, 31(1): 84-86.
PAN Juhua, LI Duoqiao, WANG Yanyun. Mechanism analysis of antidepressant effect of Ciwujia[J]. Acta Chinese Medicine, 2016, 31(1): 84-86.
7. 李欣, 罗晶. 刺五加对神经内分泌免疫网络药理作用的研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2012, 36(6): 547-549.
LI Xin, LUO Jing. Research progress on the pharmacological effects of the nerve endocrine immune network[J]. Journal of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2012, 36(6): 547-549.
8. 王燕娟, 任庆国, 张志珺. SSRI类抗抑郁剂在阿尔茨海默病中的应用研究进展[J]. 东南大学(医学版), 2014, 33(4): 504-508.
WANG Yanjuan, REN Qingguo, ZHANG Zhijun. SSRI antidepressants in Alzheimer's disease[J]. Journal of Southeast University (Medical Science Edition), 2014, 33(4): 504-508.
9. Zeman M, Jáachymová M, Jiráček R, et al. Polymorphisms of genes for brain-derived neurotrophic factor, methylenetetrahydrofolate reductase, tyrosine hydroxylase, and endothelial nitric oxide synthase in depression and metabolic syndrome[J]. Folia Biol (Praha), 2010, 56(1): 19-26.
10. 王合作, 孙燕, 李立, 等. 刺五加注射液联合氟西汀治疗老年痴呆伴发抑郁的疗效分析[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43(1): 116-118.
WANG Hezuo, SUN Yan, LI Li, et al. The effect of injection combined with fluoxetine in the treatment of senile dementia with depression[J]. International Journal of Psychiatry, 2016, 43(1): 116-118.
11. Kondo T, Asai M, Tsukita K, et al. Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A β and differential drug responsiveness[J]. Cell Stem Cell, 2013, 12(4): 487-496.

12. Chen R, Liu Z, Zhao J, Antioxidant and immunobiological activity of water-soluble polysaccharide fractions purified from *Acanthopanax senticosu*[J]. Food Chem, 2011, 127(2): 434-440.
13. 李刚, 况超, 孟赞, 等. 氟西汀对阿尔茨海默病模型小鼠的神经元保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(5): 514-519.
LI Gang, KUANG Chao, MENG Zan, et al. Neuroprotective effect of fluoxetine on the APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2015, 20(5): 514-519.
14. 沈斌, 周月红. 127例中药注射剂不良反应分析及原因探讨[J]. 中华中医药杂志, 2015(2): 428-431.
SHEN Bin, ZHOU Yuehong. Analysis and discussion of the adverse drug of 127 cases induced by traditional Chinese medicine injection[J], China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2015, 30(2): 428-431.

本文引用: 石雁, 陈勇新. 刺五加注射液合并氟西汀治疗阿尔茨海默病伴发抑郁的效果[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(1): 56-61. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.01.011

Cite this article as: SHI Yan, CHEN Yongxin. Effect of acanthopanax injection combined with fluoxetine in the treatment of senile dementia with depression[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(1): 56-61. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.01.011