

逍遥散对慢性心力衰竭合并抑郁患者心功能及近期预后的影响

——附38例临床资料

梁越凤 崔 燕 俞瑞群 张家美 陶晓瑜

(上海中医药大学附属上海市中西医结合医院, 上海 200082)

摘要 目的:观察逍遥散对慢性心力衰竭合并抑郁患者心功能及近期预后的影响。方法:选取慢性心力衰竭合并抑郁且中医辨证属肝郁脾虚患者共77例,随机分为治疗组38例和对照组39例。对照组予常规抗心衰治疗,治疗组在对照组基础上加用逍遥散口服,疗程为6个月。观察2组治疗前后汉密尔顿抑郁量表(HAMD)积分、心衰疗效(Lee氏心衰计分法)积分、N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)、左心室射血分数(LVEF)、明尼苏达心衰生活质量量表(MLHFQ)评分、血清IL-6水平及半年内心衰相关性死亡率和因心衰再入院率。结果:(1)治疗组Lee氏心衰疗效总有效率及抑郁症状疗效总有效率均明显高于对照组($P<0.05$);(2)治疗组治疗后HAMD积分、NT-proBNP及IL-6水平明显低于对照组($P<0.01$, $P<0.05$),而LVEF显著高于对照组($P<0.01$);(3)治疗组治疗后MLHFQ评分明显低于对照组($P<0.01$);(4)治疗组半年内因心衰再入院率明显低于对照组($P<0.05$)。结论:逍遥散能显著改善慢性心力衰竭合并抑郁患者的心功能及抑郁症状,提高生活质量,抑制炎症状态,降低再入院率。

关键词 慢性心力衰竭;逍遥散;抑郁;心功能;肝郁脾虚;中西医结合疗法

中图分类号 R541.610.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2019) 06-0031-04

基金项目 上海市虹口区卫生和计划生育委员会医学科研课题(虹卫1604-14)

慢性心力衰竭(CHF)是各种心脏疾病的终末阶段。2017年中国心血管疾病报告指出,我国35~74岁人群中CHF患病率为0.9%,且随年龄增长呈显著上升趋势^[1]。由于CHF患者日常活动能力受限、病情反复发作及由此带来的经济负担,进而使患者发生心理障碍的概率明显增加。研究显示我国心衰患者合并焦虑抑郁的发生率高达40.1%,且合并抑郁明显增加CHF患者再入院率、心血管事件发生率和死亡率,认为抑郁是CHF患者预后不良的独立危险因素^[2-4]。基于此,本研究以中医疏肝解郁经典方剂逍遥散治疗CHF合并抑郁患者,观察其对患者心功能及近期预后的影响,结果取得较好疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 所有病例均为2016年10月至2018年2月期间我院心病科门诊及住院患者,均经医院的伦理学委员会严格审查并通过,共77例,采用随机数字表法分为2组。治疗组38例:男17例,女21例;年龄58~75岁,平均年龄(64.6 ± 3.4)岁;CHF病程1~8年,平均病程(3.7 ± 1.1)年;抑郁病程0.7~1.8

年,平均病程(1.2 ± 0.3)年。对照组39例:男19例,女20例;年龄56~77岁,平均年龄(65.4 ± 3.3)岁;CHF病程2~7年,平均病程(3.9 ± 1.0)年;抑郁病程0.8~1.8年,平均病程(1.3 ± 0.3)年。2组患者一般资料比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 慢性心力衰竭诊断参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》^[5]制定。心功能分级采用纽约心脏病协会(NYHA)相关分级标准。抑郁障碍诊断参照《CCMD-3中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》^[6]相关内容制定,汉密尔顿抑郁量表24项(HAMD-24)评分 ≥ 8 分为抑郁,8~20分为轻度抑郁,21~35分为中度抑郁, >35 分为重度抑郁。

1.2.2 中医证候诊断标准 中医肝郁脾虚证候诊断参照2008年中华中医药学会发布的《中医内科常见病诊疗指南·西医疾病部分》^[7]中相关标准。

1.3 纳入标准 (1)符合CHF诊断标准,且NYHA心功能分级为II级和III级;(2)符合抑郁障碍诊断标准,且8分 $\leq$ HAMD评分 <35 分;(3)中医辨证为肝郁

脾虚证;(4)年龄在18~80岁之间;(5)患者或家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 (1)心功能I级或IV级者;(2)HAMD评分 ≥ 35 分者;(3)心源性休克、完全性房室传导阻滞、梗阻性心肌病、严重室性心律失常等可能增加死亡率的因素;(4)合并有肝、肾、脑、内分泌、造血系统、消化系统等严重原发性疾病者;(5)明确诊断的精神病患者;(6)过敏体质或对多种药物有过敏史者;(7)滥用酒精、药物者和应用精神活性物质者;(8)妊娠或哺乳期妇女;(9)不愿合作者。

2 治疗方法

2.1 对照组 根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》^[5]予常规抗心衰治疗,包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)、醛固酮受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂、利尿剂、地高辛等。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用逍遥散口服。方药组成:柴胡15g,当归15g,白芍15g,茯苓15g,白术15g,薄荷6g,煨姜3g,甘草6g。由我院药物制剂室制备成统一规格真空中药包装制剂袋100mL,每日1剂,早晚分次温服,每次1袋。

2组疗程均为6个月,疗程结束后进行疗效观察。

3 疗效观察

3.1 疗效指标 (1)抑郁程度:HAMD-24量表由精神科副主任以上职称医师对课题参与人员进行培训合格后,由课题组人员评估2组患者治疗前后HAMD积分变化。(2)心功能指标:对2组患者治疗前后进行Lee氏心衰积分、N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)及左室射血分数(LVEF)进行检测比较。其中NT-proBNP采用荧光免疫层析法测定,LVEF采用Philips IU22超声心动图检测。(3)生活质量:对2组治疗前后明尼苏达心力衰竭生活质量量表(MLHFQ)评分进行比较。(4)炎症指标:对2组治疗前后炎症指标血清白介素-6(IL-6)进行比较,采用电化学发光法检测IL-6。(5)预后指标:统计比较2组患者半年内心衰相关性死亡率和因心衰再入院率。(6)安全指标:统计比较2组患者治疗期间肝肾功能损伤、消化道症状等不良反应发生情况。

3.2 疗效评定

3.2.1 CHF综合疗效标准 参照Lee氏心衰积分评估综合疗效。显效:治疗后积分减少 $\geq 75\%$;有效:治疗后积分减少 $\geq 50\%$, $<75\%$;无效:治疗后积分减少 $<50\%$;恶化:治疗后积分超过治疗前积分。

3.2.2 抑郁症状综合疗效标准 参照HAMD评分减少率评估综合疗效。痊愈:HAMD减分率 $\geq 75\%$;显效:HAMD减分率 $\geq 50\%$, $<75\%$;有效:HAMD减分率 $\geq 25\%$, $<50\%$;无效:HAMD减分率 $<25\%$ 。

3.3 统计学方法 本研究数据采用SPSS 19.0软件进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组Lee氏心衰疗效比较 治疗组38例,显效14例,有效16例,无效6例,恶化2例,总有效率79.0%;对照组39例,显效9例,有效12例,无效14例,恶化4例,总有效率53.8%。2组总有效率比较具有显著性差异($P < 0.05$),治疗组较对照组能显著改善心衰症状。

3.4.2 2组抑郁症状疗效比较 治疗组38例,痊愈6例,显效10例,有效13例,无效9例,总有效率76.3%;对照组39例,痊愈5例,显效8例,有效7例,无效19例,总有效率51.3%。2组总有效率比较具有显著性差异($P < 0.05$),治疗组较对照组能显著改善抑郁症状。

3.4.3 2组NT-proBNP、LVEF、IL-6水平比较 见表1。

3.4.4 2组MLHFQ、HAMD评分比较 见表2。

表1 治疗组与对照组治疗前后NT-proBNP、LVEF、IL-6水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NT-proBNP (ng/mL)		LVEF (%)		IL-6 (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	39	5927.12 $\pm$ 563.18	2867.20 $\pm$ 596.61 [△]	44.85 $\pm$ 2.25	47.36 $\pm$ 2.12 [△]	8.04 $\pm$ 1.12	5.31 $\pm$ 0.80
治疗组	38	5736.63 $\pm$ 505.79	2597.77 $\pm$ 469.41 ^{△#}	45.39 $\pm$ 2.11	49.03 $\pm$ 1.95 ^{△##}	7.57 $\pm$ 1.04	4.92 $\pm$ 0.88 [#]

注:与本组治疗前比较,△ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,## $P < 0.05$,### $P < 0.01$ 。

表2 治疗组与对照组治疗前后MLHFQ、HAMD评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MLHFQ		HAMD	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	39	74.97 $\pm$ 4.38	30.28 $\pm$ 6.61 [△]	20.08 $\pm$ 6.14	14.97 $\pm$ 6.07 [△]
治疗组	38	75.50 $\pm$ 4.09	25.24 $\pm$ 4.25 ^{△##}	21.42 $\pm$ 4.73	11.45 $\pm$ 3.60 ^{△##}

注:与本组治疗前比较,△ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,## $P < 0.01$ 。

3.4.5 2组半年内心衰相关性死亡率和因心衰再入院率比较 见表3。

表3 治疗组与对照组半年内心衰相关性死亡率和因心衰再入院率比较 例(%)

组别	例数	死亡	再入院
对照组	39	1 (2.56)	16 (41.02)
治疗组	38	0 (0.00)	7 (18.42) [#]

注:与对照组比较,## $P < 0.05$ 。

3.4.6 2组安全性比较 治疗过程中2组均未见明显肝肾功能损伤、消化道症状等不良反应。

4 讨论

针对CHF合并抑郁患者的抗抑郁治疗,指南推

荐心理支持和抗抑郁药物治疗。最新研究发现心理护理干预能够减轻患者抑郁和疲乏症状,但对呼吸困难等心衰特异性症状并无明显改善,也不能降低患者一年住院率和死亡率^[8]。同时,在一项针对射血分数降低的CHF合并抑郁患者长达两年的随机、双盲、安慰剂对照研究中,结果显示口服艾司西酞普兰与安慰剂组比较,并不能降低患者全因死亡率、住院率,也未明显改善患者抑郁症状^[9]。甚至最近在国内一项荟萃分析结果显示抗抑郁药可能增加心衰患者的全因死亡率^[10]。因而,由于抗抑郁药所带来的不良反应和对患者预后影响的不确定性^[11],以及患者自身对心理疾病的认知和对抗抑郁药物的接受程度有限,进而导致抗抑郁药在临床应用中受到较多质疑和较大限制。基于上述原因,寻求一种效果确切、副作用少且患者易于接受的新方案显得尤为重要和迫切。

中医学认为“抑郁症”属于“郁证”范畴,病位主要在肝,病机为肝气郁结。肝属木,主疏泄、藏血、调畅情志、调节气机,脾属土,主运化、统血,为气机升降之枢纽,肝与脾相辅相成,共同调节气血运行。若肝气不舒,木旺乘土,日久必至脾土亏虚,出现肝郁脾虚之象。逍遥散出自《太平惠民和剂局方》,由柴胡、当归、白芍、白术、甘草、茯苓、煨姜、薄荷8味药组成。方中柴胡为君,疏肝解郁,使肝气条达;当归补血活血,白芍滋阴养血、柔肝体,共为臣,君臣搭配,共奏疏肝理气、活血补血、补肝体而助肝用之功;白术、茯苓、甘草为佐,健脾益气,实土以御木侮,使营血生化有源,中焦气机调畅;薄荷轻清升浮,顺肝升发之性而助疏肝解郁,煨姜温中、辛散达郁,两者亦为佐药。诸药合用,气血同治,疏肝解郁,养血健脾。现代药理研究亦表明逍遥散具有明确的抗抑郁作用^[12-14],其成分主要含有黄酮类、萜类、苯丙素类物质,其中黄酮类对抗抑郁起着举足轻重的作用,其抗抑郁的作用机制主要通过调节神经内分泌系统、单胺类神经递质系统、神经的可塑性及神经营养、细胞分子通路、细胞因子水平、抗氧化应激等多方面,以多环节、多靶点、多途径的方式来实现^[15]。同时,临床研究亦证实逍遥散在治疗抑郁障碍时疗效确切且安全性高^[16-17]。本研究发现加用逍遥散治疗后可显著降低HAMD积分、Lee氏心衰积分及MLHFQ评分,说明逍遥散能够进一步改善CHF患者的抑郁症状、心衰状态,提高生活质量。

NT-proBNP是评估CHF的严重程度和揭示CHF预后的金指标,提供心力衰竭进展风险、心室重构及并发症发生、心衰预后的独立信息。LVEF是评估心功能、反映心衰程度和患者预后的重要指标^[18]。虽然目前并无实验研究明确证实抑郁与CHF之间的共

同病理机制,但目前比较公认的生物学机制包括炎症反应、自主神经系统激活、内皮功能紊乱、肾上腺素-血管紧张素-醛固酮轴激活等。Xiong GL等^[19]研究发现CHF合并抑郁患者具有更高水平的炎症因子,包括IL-2、IL-4、IL-6、肿瘤坏死因子 α 等,而Frey A等^[20]研究发现高水平的炎症因子促使CHF合并抑郁患者心脏负荷及心衰加重,提示炎症反应在CHF合并抑郁患者病情发展中起着重要作用。本研究结果显示治疗组应用逍遥散治疗后可显著降低NT-proBNP、IL-6水平,显著升高LVEF水平,显著降低半年内因心衰再入院率。结果均提示逍遥散能明显降低CHF合并抑郁患者心室壁张力、提高左室射血分数、改善心功能、抑制炎症状态,从而降低患者再入院率,改善预后。

综上所述,逍遥散能明显改善CHF合并抑郁患者抑郁情绪、心衰症状、心功能状态,提高患者生活质量,降低炎症因子水平,改善患者预后,且具有良好的安全性,值得临床推广。

参考文献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2017》概要[J].中国循环杂志,2018,33(1):1.
- [2] 温雪梅,卢仁泉,郭林,等.中国心力衰竭患者抑郁焦虑发病及干预效果的Meta分析[J].中华临床医师杂志(电子版),2014,8(4):702.
- [3] YEAGER K R, BINKLEY P F, SAVEANU R V, et al. Screening and identification of depression among patients with coronary heart disease and congestive heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2011, 7(1): 69.
- [4] SOKORELI I, DEVRIES J J G, PAUWS S C, et al. Depression and anxiety as predictors of mortality among heart failure patients: systematic review and meta-analysis[J]. Heart Fail Rev, 2016, 21(1): 49.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):99.
- [6] 中华医学会精神科分会.CCMD-3中国精神障碍分类与诊断标准[M].3版.济南:山东科学技术出版社,2001:83.
- [7] 中华中医药学会.中医内科常见病诊疗指南·西医疾病部分[M].北京:中国中医药出版社,2008:301.
- [8] BEKELMAN D B, ALLEN L A, MCBRYDE C F, et al. Effect of a collaborative care intervention vs usual care on health status of patients with chronic heart failure: the CASA randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2018, 178(4): 511.
- [9] ANGERMANN C E, GELBRICH G, STÖRK S, et al. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: the MOOD-HF randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(24): 2683.

中西医结合治疗卒中后认知障碍 41 例临床研究

黄小容¹ 周绍华² 司 维²

(1.北京市海淀区中医医院, 北京 100086; 2.中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

摘 要 目的:观察在常规西药基础上采用五子衍宗丸加味治疗卒中后认知障碍的临床疗效。方法:将80例符合纳入标准的卒中后认知障碍患者随机分为治疗组41例和对照组39例。对照组给予盐酸多奈哌齐片口服,治疗组在对照组基础上加服五子衍宗丸加味。治疗4个月后观察2组MMSE、ADL及中医证候积分变化并评价临床疗效。结果:治疗组中医证候疗效总有效率92.7%,明显高于对照组的74.4% ($P<0.05$);治疗组较对照组能显著增加MMSE评分及降低ADL评分 (P 均 <0.05)。结论:中西医结合治疗卒中后认知障碍疗效确切,可显著改善中医临床症候,增加MMSE评分改善认知功能,降低ADL评分改善日常生活能力。

关键词 五子衍宗丸加味;卒中后认知障碍;肾精亏虚;益肾填髓;中西医结合疗法

中图分类号 R749.130.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2019) 06-0034-03

脑卒中为临床常见疾病,研究表明,近年来我国脑卒中发病率正以每年8.7%的速度递增,不仅有高致残率及高致死率等特点,而且易并发严重的卒中后认知障碍^[1]。卒中后认知障碍(PSCI)是指发生卒中事件后6个月出现且达到临床诊断为认知障碍标准的一系列综合征^[2],目前临床治疗仍以控制脑卒中危险因素为主,辅以胆碱酯酶抑制剂营养脑细胞促进智能恢复为主。五子衍宗丸首载于《新唐书·艺

文志》,为中医经典补肾方剂,中医学认为肾精不足、髓海空虚为认知障碍发生的重要病机。因而,近年来,笔者在常规西药基础上以五子衍宗丸加味治疗PSCI患者,取得较好的疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 所有病例均为2015年5月至2017年2月期间在北京市海淀区中医医院门诊就诊的卒中后认知障碍患者,共80例,采用随机数字表法分为2

- [10] 郭宁红,刘萧,李帅,等.抗抑郁药与心力衰竭患者死亡率关系的荟萃分析[J].临床心血管病杂志,2018,34(2):142.
- [11] 刘现彬,田秀青.抗抑郁治疗在慢性心力衰竭并抑郁病人中的应用[J].齐鲁医学杂志,2017,32(2):245.
- [12] 田俊生,左亚妹,孙海峰,等.GC-MS代谢组学分析逍遥散干预抑郁模型大鼠盲肠代谢物组的变化规律[J].中草药,2015,46(13):1931.
- [13] 陈建丽,孙海峰,秦雪梅,等.逍遥散对慢性温和不可预知应激诱导抑郁模型大鼠盲肠炎炎症应答相关基因表达的影响[J].中国药理学与毒理学杂志,2015,29(4):552.
- [14] 沈小丽,彭国苕,孙海峰,等.16S rRNA基因的PCR-DGGE技术分析逍遥散干预抑郁模型大鼠盲肠菌群的变化[J].山西医科大学学报,2015,46(3):240.
- [15] 李肖,宫文霞,周玉枝,等.逍遥散中抗抑郁有效成分及其作用机制研究进展[J].中草药,2015,46(20):3109.
- [16] 全淑林,张林,翟春涛,等.逍遥散加味治疗癫痫共病抑郁障碍的临床研究[J].世界中西医结合杂志,2018,13(3):384.
- [17] 邓岳红.中西药结合治疗产后抑郁症的临床观察[J].现代中西医结合杂志,2018,27(2):183.

- [18] 王文娟,蔡江涛,白梅.超声心动图评估老年心肌梗死后心力衰竭患者右心功能的临床价值[J].实用老年医学,2016,30(1):65.
- [19] XIONG G L, PRYBOL K, BOYLE S H, et al. Inflammation markers and major depressive disorder in patients with chronic heart failure: results from the sertraline against depression and heart disease in chronic heart failure study[J]. Psychosom Med, 2015, 77(7):808.
- [20] FREY A, POPP S, POST A, et al. Experimental heart failure causes depression-like behavior together with differential regulation of inflammatory and structural genes in the brain[J]. Front Behav Neurosci, 2014, 8(5):2974.

第一作者:梁越凤(1986—),女,医学硕士,主治医师,从事中西医结合诊治心血管内科疾病的临床工作。cindyliang2011@163.com

收稿日期:2018-10-14

编辑:傅如海 岐 轩