

本文引文格式:杨海荣,李雪斌,欧艳芬,等.白藜芦醇联合盐酸舍曲林治疗卒中后抑郁的临床研究[J].右江民族医学院学报,2020,42(4):406-412.

【论著与临床报道】

白藜芦醇联合盐酸舍曲林治疗卒中后抑郁的临床研究

杨海荣¹,李雪斌¹,欧艳芬²,黄小睿¹,王洁¹,劳贞贤³,黄建敏¹,蒙兰青¹

(1. 右江民族医学院附属医院,广西 百色 533000;

2. 湖南省郴州市第一人民医院西院,湖南 郴州 423000;

3. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨白藜芦醇联合盐酸舍曲林治疗卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)的临床疗效及其与去甲肾上腺素(NA)、5-羟色胺(5-HT)、脑源性神经营养因子(BDNF)的关系。方法 ①选取右江民族医学院附属医院在2017年8月—2018年11月期间收治的88例PSD患者,按照入院时间先后顺序,利用“不平衡指数最小的分配原则”分为对照组22例、白藜芦醇组22例、盐酸舍曲林组21例、白藜芦醇联合盐酸舍曲林组(联合组)23例。给予对照组患者常规神经康复锻炼指导以及药物治疗。在对照组常规治疗基础上,白藜芦醇组口服白藜芦醇胶囊,盐酸舍曲林组口服盐酸舍曲林片,联合组口服白藜芦醇胶囊及盐酸舍曲林片,各组患者均连续治疗8周。检测各组PSD患者治疗前、治疗4周末和治疗8周末NA、5-HT、BDNF的表达水平。②抗抑郁疗效采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)进行评定,神经功能康复疗效采用美国国立卫生研究院制定的卒中量表(NIHSS)进行评估,日常生活能力采用日常生活能力量表(ADL)进行评估。分析不同治疗方案在抗抑郁疗效、神经功能康复、日常生活能力方面的差异以及与NA、5-HT、BDNF表达的关系。**结果** 组内比较:所有观察指标治疗4周末与治疗前分别进行组内比较、治疗4周末与治疗8周末分别进行组内比较后发现,对照组患者NIHSS、ADL评分以及血清NA、5-HT含量均有所改善;白藜芦醇组、盐酸舍曲林组及联合组患者HAMD-24、NIHSS、ADL评分以及血清NA、5-HT、BDNF均显著改善,差异皆有统计学意义($P < 0.05$)。组间比较:治疗4周末、8周末,联合组患者的HAMD-24、NIHSS、ADL评分以及血清NA、5-HT、BDNF含量改善均优于其它三组,与其它三组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间,白藜芦醇组、盐酸舍曲林组、联合组患者均未出现严重不良反应。**结论** ①白藜芦醇在PSD中可能通过促进NA、5-HT、BDNF表达发挥抗抑郁作用,无明显不良反应。②白藜芦醇联合盐酸舍曲林治疗PSD的临床疗效优于单一服用白藜芦醇或盐酸舍曲林,具有良好的抗抑郁疗效及耐受性,可促进患者神经功能康复、提高患者生活质量,值得在临床中推广应用。

关键词:卒中后抑郁;去甲肾上腺素;5-羟色胺;脑源性神经营养因子

中图分类号:R743.3;R749.42

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2020)04-0406-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.04.002

Clinical study of resveratrol combined with sertraline hydrochloride in treating post-stroke depression

Yang Hairong¹, Li Xuebin¹, Ou Yanfen², Huang Xiaorui¹, Wang Jie¹,

Lao Zhenxian³, Huang Jianmin¹, Meng Lanqing¹

(1. Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;

2. West Hospital of Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou 423000, Hunan, China;

3. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of resveratrol (RES) combined with sertraline

基金项目:国家自然科学基金项目(81860226);广西壮族自治区科技厅计划项目(2018JA140546);广西壮族自治区卫生和计划生育委员会中医药科技专项课题(GZLC16-49)

第一作者简介:杨海荣(1991—),男,硕士,住院医师,研究方向:卒中后抑郁,E-mail:1743361915@qq.com

通讯作者简介:李雪斌(1969—),男,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:卒中后抑郁,E-mail:13507766338@

hydrochloride in the treatment of post-stroke depression (PSD) and its correlation with norepinephrine (NA), 5-hydroxytryptamine (5-HT), brain-derived neurotrophic factor (BDNF). **Methods** ①88 patients with PSD admitted to the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities from August 2017 to November 2018 were selected. According to the order of admission and the “distribution principle with the smallest imbalance index”, the patients were divided into the control group (22 cases), the resveratrol group (22 cases), the sertraline hydrochloride group (21 cases) and the resveratrol combined with sertraline hydrochloride group (combined group, 23 cases). The patients in the control group were treated with routine exercises and drugs of neurological rehabilitation. Except for the conventional treatments in the control group, patients in the resveratrol group were given resveratrol capsules and patients in the sertraline hydrochloride group were given oral sertraline hydrochloride tablets, while patients in the combined group were treated with both oral resveratrol capsules and sertraline hydrochloride tablets. The treatments for each group lasted for 8 consecutive weeks. The levels of NA, 5-HT, BDNF in patients with PSD were detected before the treatment, in 4 weeks after the treatment and in 8 weeks after the treatment. ②The antidepressant effect was evaluated by using the Hamilton Depression Scale (HAMD-24). The neurological rehabilitation was evaluated by using the National Institute of Health’s Stroke Scale (NIHSS). The ability of daily living was assessed by using the Activities of Daily Living (ADL) scale. The differences in antidepressant efficacy, neurological rehabilitation, and daily living ability among different treatment plans as well as their correlation with NA, 5-HT and BDNF expression levels were analyzed. **Results** Comparison within the same group: all the observation indexes after 4 weeks of treatment were compared with those before the treatment within each group and the indexes after 8 weeks of treatment were also compared with those after 4 weeks of treatment. It was found that in patients of the control group that the NIHSS and ADL scores and the levels of serum NA, 5-HT were all improved. The patients’ HAMD-24, NIHSS, ADL scores and levels of serum NA, 5-HT, BDNF were all significantly improved in the resveratrol group, the sertraline hydrochloride group and the combined group, all the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Comparison between groups: at the end of the 4th and 8th weeks of treatment, the HAMD-24, NIHSS, ADL scores and the level of serum NA, 5-HT, BDNF in the combined group were all better than those of the other three groups in the same period of time, which showed statistically significant differences ($P < 0.05$). No severe adverse reactions were detected in the resveratrol group, the sertraline hydrochloride group and the combined group during the treatment. **Conclusion** ① Resveratrol may play an antidepressant role in treating PSD by promoting the expressions of NA, 5-HT and BDNF. It has no obvious adverse reactions. ② The clinical efficacy of resveratrol combined with sertraline hydrochloride in the treatment of PSD is better than that of using resveratrol or sertraline hydrochloride alone. It has good antidepressant effect and tolerance, can promote the recovery of neurological function and improve the life quality of patients, so it is worthy of clinical application.

Key words: post-stroke depression; norepinephrine; 5-hydroxytryptamine; brain-derived neurotrophic factor

脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是指脑卒中后并发的抑郁症,国外其发病率为40%~50%^[1],近年来国内发病率约为40.54%^[2]。5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)等单胺类神经递质参与情感、情绪的调节,5-HT、NA水平的降低可导致抑郁^[3]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factors, BDNF)具有促进损伤后神经元再生以及神经递质合成与分泌特性^[4]。李云等^[5-6]研究报道增强内源性BDNF的表达,能抑制海马细胞的凋亡,BDNF表达水平高低与抑郁发生概率呈负相关性。血清中单胺类神经递质水平可直接反映其中枢神经系统中的平衡状态,外

周血中的表达水平变化可以作为PSD的生化检测诊断的重要参考指标^[7]。白藜芦醇(resveratrol, RES)属于多酚类物质,可能通过提高BDNF表达水平、抑制单胺氧化酶A的活性,以减少单胺类神经递质分解代谢,起到抗抑郁作用^[8-9]。本研究旨在观察评估白藜芦醇联合盐酸舍曲林治疗PSD的临床疗效,分析其与血清NA、5-HT、BDNF的相关性,为进一步了解PSD及如何在临床检验中早期识别、快速诊断、有效治疗PSD提供新的方向。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取右江民族医学院附属医院神经内科住院及门诊在2017年8月—2018年11月期间

收治并符合纳入研究标准的 100 例年龄为 18~80 岁的 PSD 患者为研究对象。按照入院时间先后顺序,根据“不平衡指数最小的分配原则”将 100 例纳入研究的患者分为对照组、白藜芦醇组、盐酸舍曲林组、白藜芦醇联合盐酸舍曲林组(联合组),每组 25 例。实际完成预期研究的病例为 88 例,对照组 22 例,脱失 3 例;白藜芦醇组 22 例,脱失 3 例;盐酸舍曲林组 21 例,脱失 4 例;联合组 23 例,脱失 2 例。四组患者在年龄、性别、脑卒中类型、基础疾病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。本次研究由右江民族医学院医学伦理委员会备案审查批准。

表 1 四组患者一般资料比较

组别	n	性别	年龄/岁	脑卒中类型 (IS/HS)	基础疾病 (高血压/糖尿病)
		(男/女)			
对照组	22	16/6	53.23±10.65	15/7	15/4
白藜芦醇组	22	15/7	52.50±11.87	16/6	16/3
盐酸舍曲林组	21	14/7	55.90±9.70	14/7	15/5
联合组	23	16/7	52.22±11.21	14/9	15/4
χ^2/F		0.204	0.511	0.733	0.506
P		0.977	0.675	0.865	0.918

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;表内计数资料以频数表示;IS:缺血性脑卒中;HS:出血性脑卒中。

1.2 研究方法

1.2.1 纳入标准 ①首发脑卒中患者,病程为发病 3 个月内;②所有患者均须同时符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)》^[10]以及《中国急性出血性脑卒中诊治指南(2014)》^[11]诊断标准以及《中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》^[12]中关于器质性精神障碍抑郁症的诊断标准;③按汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)评定总分 ≥ 8 分;④所有患者意识清楚能配合检查,沟通交流无障碍;⑤既往病史中无精神、心理类疾病、肿瘤、恶性消耗性疾病史,既往未接受过抗抑郁治疗;⑥取得患者本人及家属同意和配合,充分知晓本次研究所带来的风险和收益,签署知情同意书,接受各种量表评估。

1.2.2 排除标准 ①既往有脑卒中、精神病、肿瘤等病史;②有酗酒及其他药物依赖;③存在意识及认知功能障碍、严重失语、严重精神症状、严重听力障碍患者;④依从性差的患者。

1.2.3 干预措施 ①给予对照组患者常规的神经康复锻炼以及药物治疗;②白藜芦醇组在常规治疗基础上给予患者口服白藜芦醇胶囊(国食健字:G20050342,北京龙兴科技股份有限公司生产,规格:300毫克/粒),300毫克/次,2次/日;③舍曲林组在常规治疗基础上给予患者口服盐酸舍曲林片(规格为14片/盒,50毫克/片,由辉瑞制药有限公司生产;国药准

字 H10980141),起始用量为 50 mg,1次/日,1周后用量增加至 100 毫克/次;④联合组在常规治疗基础上给予患者口服白藜芦醇胶囊及盐酸舍曲林片,用法与白藜芦醇组以及盐酸舍曲林组相同。四组持续治疗 8 周。

1.3 观察指标 抗抑郁疗效采用国内外常用的汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)进行评定;神经功能康复疗效采用美国国立卫生研究院制定的卒中量表(NIH-SS)评估;日常生活能力采用日常生活能力量表(ADL)评估;研究期间不良反应情况使用抗抑郁药副反应量表(SERS)记录。由同一名具有精神科资质且经专业培训的医生使用 HAMD-24 量表对患者的抑郁症状进行评估。

1.4 血清单胺类神经递质及 BDNF 的测定 在治疗前、治疗后 4 周末和 8 周末早晨空腹状态下采集外周静脉血 5 ml 一管,放至 4℃ 冰箱静置过夜后,使用离心机(1000 r/min)离心 20 min,将获取的血清放置于-80℃ 冰箱待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清。检测所使用的仪器为型号 Multiskan MK3 的全自动酶标仪(美国 Thermo Scientific 公司),检测试剂由中国 Elabscience 公司提供。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件统计分析,计量资料经正态性检验符合正态性分布,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较,采用 LSD-*t* 检验;组内比较采用单因素重复测量方差分析。计数资料采用 χ^2 检验,多组间的两两比较校正检验水准为 $\alpha' = 2\alpha/n(n-1) = 0.0083$ ^[13]。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 四组 PSD 患者 HAMD-24 评分比较 四组患者治疗前 HAMD-24 评分比较差异无统计学意义,具有可比性($F = 0.018, P = 0.997$)。治疗后 4 周末,白藜芦醇组、盐酸舍曲林组和联合组患者 HAMD-24 评分均较治疗前显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。治疗后 8 周末,白藜芦醇组、盐酸舍曲林组和联合组患者 HAMD-24 评分均较治疗前显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。治疗后 4 周末,四组患者的 HAMD-24 评分比较差异皆有统计学意义($P < 0.05$),HAMD-24 评分均有下降,盐酸舍曲林组与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),联合组分别与对照组、白藜芦醇组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 8 周末,白藜芦醇组与对照组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),盐酸舍曲林组分别与对照组、白藜芦醇组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);联合组分别与对照组、白藜芦醇组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同时间点 HAMD-24 评分比较

单位:分

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 4 周末	治疗后 8 周末	<i>F'</i>	<i>P'</i>
对照组	22	21.73±8.19	20.86±8.24	20.91±8.83	1.385	0.261
白藜芦醇组	22	21.41±8.57	18.73±10.09 ^c	14.32±6.99 ^{acd}	21.563	<0.001
盐酸舍曲林组	21	21.38±9.18	14.10±7.06 ^{ac}	10.14±9.95 ^{abcd}	74.518	<0.001
联合组	23	21.86±7.65	12.30±6.77 ^{abc}	8.09±7.26 ^{abcd}	133.115	<0.001
<i>F</i>		0.018	5.304	11.728		
<i>P</i>		0.997	0.002	<0.001		

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示;②与对照组比较,a: $P<0.05$;与白藜芦醇组比较,b: $P<0.05$;与治疗前比较,c: $P<0.05$;与治疗组比较,d: $P<0.05$ 。

2.2 四组 PSD 患者 NIHSS 评分比较 四组患者治疗前 NIHSS 评分比较差异无统计学意义,具有可比性($F=0.217, P=0.884$)。治疗后 4 周末、8 周末,对照组及治疗组患者 NIHSS 评分分别较治疗前、治疗后 4 周末显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),四组患者 NIHSS 评分比较差异皆有统计学意义($P<$

0.05),盐酸舍曲林组分别与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$);联合组分别与对照组、白藜芦醇组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 4 周末,盐酸舍曲林组与白藜芦醇组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同时间点 NIHSS 评分比较

单位:分

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 4 周末	治疗后 8 周末	<i>F'</i>	<i>P'</i>
对照组	22	9.73±2.87	8.09±2.78 ^c	7.59±2.87 ^{cd}	47.296	<0.001
白藜芦醇组	22	9.73±2.87	7.91±2.84 ^c	5.95±2.97 ^{cd}	47.422	<0.001
盐酸舍曲林组	21	10.33±2.15	6.00±3.13 ^{abc}	4.52±2.82 ^{acd}	87.318	<0.001
联合组	23	9.87±3.32	5.26±2.51 ^{abc}	3.83±2.48 ^{abcd}	86.961	<0.001
<i>F</i>		0.217	5.534	7.938		
<i>P</i>		0.884	0.002	<0.001		

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示;②与对照组比较,a: $P<0.05$;与白藜芦醇组比较,b: $P<0.05$;与治疗前比较,c: $P<0.05$;与治疗组比较,d: $P<0.05$ 。

2.3 四组 PSD 患者 ADL 评分比较 四组患者治疗前 ADL 评分比较差异无统计学意义,具有可比性($F=0.368, P=0.777$)。治疗后 4 周末、8 周末,对照组及治疗组患者 ADL 评分分别治疗前、治疗后 4 周末显著升高,差异具有统计学意义($P<0.05$),四组患者

ADL 评分比较差异皆有统计学意义($P<0.05$),盐酸舍曲林组与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),联合组与对照组、白藜芦醇组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 不同时间点 ADL 评分比较

单位:分

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 4 周末	治疗后 8 周末	<i>F'</i>	<i>P'</i>
对照组	22	56.14±9.99	67.05±11.82 ^c	70.45±14.30 ^{cd}	52.283	<0.001
白藜芦醇组	22	55.68±9.80	69.54±13.08 ^c	74.77±16.94 ^{cd}	56.773	<0.001
盐酸舍曲林组	21	55.00±10.12	74.52±13.31 ^{ac}	82.14±13.75 ^{acd}	140.924	<0.001
联合组	23	53.26±9.72	77.39±10.86 ^{abc}	85.22±11.23 ^{abcd}	239.929	<0.001
<i>F</i>		0.368	3.255	5.041		
<i>P</i>		0.777	0.026	0.003		

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示;②与对照组比较,a: $P<0.05$;与白藜芦醇组比较,b: $P<0.05$;与治疗前比较,c: $P<0.05$;与治疗组比较,d: $P<0.05$ 。

2.4 单胺类神经递质检验结果

2.4.1 四组 PSD 患者血清 NA 含量比较 四组患者

治疗前血清 NA 含量差异无统计学意义,具有可比性($F=0.832, P=0.480$)。治疗后 4 周末、8 周末,对

对照组及治疗组患者血清 NA 含量均较治疗前、治疗后 4 周末显著上升,差异具有统计学意义($P < 0.05$),四组患者血清 NA 含量比较差异皆有统计学意义($P < 0.05$),白藜芦醇组分别与对照组、盐酸舍曲林组比较

差异有统计学意义($P < 0.05$),联合组分别与对照组、白藜芦醇组、盐酸舍曲林组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 不同时间点 NA 含量比较

单位:ng/ml

组别	n	治疗前	治疗后 4 周末	治疗后 8 周末	F'	P'
对照组	22	0.90±0.09	0.93±0.10 ^d	0.97±0.10 ^{de}	13.705	<0.001
白藜芦醇组	22	0.89±0.09	1.10±0.15 ^{ad}	1.19±0.18 ^{ade}	52.616	<0.001
盐酸舍曲林组	21	0.87±0.10	0.94±0.09 ^{abd}	1.04±0.14 ^{abde}	52.878	<0.001
联合组	23	0.91±0.09	1.34±0.19 ^{abcd}	1.53±0.13 ^{abcde}	324.300	<0.001
F		0.832	42.312	71.149		
P		0.480	<0.001	<0.001		

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与对照组比较,a: $P < 0.05$;与白藜芦醇组比较,b: $P < 0.05$;与盐酸舍曲林组比较,c: $P < 0.05$;与治疗前比较,d: $P < 0.05$;与治疗 4 周末比较,e: $P < 0.05$ 。

2.4.2 四组 PSD 患者血清 5-HT 含量比较 四组患者治疗前血清 5-HT 含量差异无统计学意义,具有可比性($F = 0.074$, $P = 0.974$)。治疗后 4 周末、8 周末,对照组及治疗组患者血清 5-HT 含量均较治疗前、治疗后 4 周末显著上升,差异具有统计学意义($P <$

0.05),四组患者血清 5-HT 含量比较差异皆有统计学意义($P < 0.05$),盐酸舍曲林组分别与对照组、白藜芦醇组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),联合组分别与对照组、白藜芦醇组、盐酸舍曲林组(除治疗后 4 周末外)比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 不同时间点 5-HT 含量比较

单位:ng/ml

组别	n	治疗前	治疗后 4 周末	治疗后 8 周末	F'	P'
对照组	22	87.20±8.99	92.58±11.06 ^d	96.62±16.43 ^{de}	7.473	0.008
白藜芦醇组	22	87.24±10.05	96.71±8.18 ^d	103.22±10.71 ^{de}	56.773	<0.001
盐酸舍曲林组	21	86.00±11.63	104.42±14.43 ^{abd}	118.14±18.18 ^{abde}	150.924	<0.001
联合组	23	86.43±10.56	111.51±12.38 ^{abd}	135.12±14.38 ^{abcde}	239.929	<0.001
F		0.074	11.529	28.801		
P		0.974	<0.001	<0.001		

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与对照组比较,a: $P < 0.05$;与白藜芦醇组比较,b: $P < 0.05$;与盐酸舍曲林组比较,c: $P < 0.05$;与治疗前比较,d: $P < 0.05$;与治疗 4 周末比较,e: $P < 0.05$ 。

2.5 四组 PSD 患者血清 BDNF 含量比较 四组患者治疗前血清 BDNF 含量比较差异无统计学意义,具有可比性($F = 0.440$, $P = 0.725$)。治疗后 4 周末、8 周末,治疗组患者血清 BDNF 含量均较治疗前显著上升,治疗后 8 周末较治疗后 4 周末显著上升,差异具有统计学意义($P < 0.05$),四组患者血清 BDNF 含量比

较差异皆有统计学意义($P < 0.05$),白藜芦醇组与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),盐酸舍曲林组与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),联合组分别与对照组、白藜芦醇组、盐酸舍曲林组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 7。

表 7 不同时间点各组 BDNF 含量比较

单位:pg/ml

组别	n	治疗前	治疗后 4 周末	治疗后 8 周末	F'	P'
对照组	22	8.68±0.99	9.06±1.17	9.28±1.72	2.338	0.139
白藜芦醇组	22	8.77±1.23	10.74±2.16 ^{ad}	12.89±3.61 ^{ade}	26.234	<0.001
盐酸舍曲林组	21	9.00±1.17	11.28±1.85 ^{ad}	13.96±2.90 ^{ade}	69.482	<0.001
联合组	23	8.64±1.04	13.45±1.99 ^{abcd}	16.83±2.11 ^{abcde}	177.471	<0.001
F		0.440	21.971	28.986		
P		0.725	<0.001	<0.001		

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与对照组比较,a: $P < 0.05$;与白藜芦醇组比较,b: $P < 0.05$;与盐酸舍曲林组比较,c: $P < 0.05$;与治疗前比较,d: $P < 0.05$;与治疗 4 周末比较,e: $P < 0.05$ 。

2.6 研究组患者治疗期间不良反应情况 研究期间使用 SERS 量表记录治疗组患者药物不良反应情况。不良反应出现情况:每组患者出现的不良反应均为单一症状;白藜芦醇组有 1 例轻度胃肠道反应,不良反应发生率为 4.55%;盐酸舍曲林组有 2 例睡眠障碍、1 例口干、1 例头痛,不良反应发生率为 19.05%;联合组有 1 例睡眠障碍、1 例震颤、1 例轻度胃肠道反应,不良反应发生率为 13.04%。

3 讨论

脑卒中又名脑血管意外,分为缺血性脑卒中(IS)与出血性脑卒中(HS),发病率约为 183.3/10 万,其中缺血性脑卒中约占 70%左右,每年因患脑卒中致死亡人数占我国总患病死亡人数的 22.8%^[14]。目前研究认为脑卒中后血清及脑脊液中 NA、5-HT 等单胺类神经递质浓度的变化与 PSD 关系密切^[15]。NA、5-HT 等神经递质水平的失衡最终导致信息通路障碍间接诱发 PSD 的发生,通过药物等治疗促进 NA、5-HT 表达可达到抗抑郁目的。BDNF 为神经营养因子主要成员之一,在海马及皮层中含量丰富,抑郁症患者血清 BDNF 水平显著降低,给予艾司西酞普兰抗抑郁治疗,患者血清 BDNF 水平增高,抑郁症状得到改善^[16]。

白藜芦醇可促进 NA、5-HT 表达,较盐酸舍曲林更有效地提高 PSD 患者血清 NA 的表达水平,而盐酸舍曲林较白藜芦醇更有效地提高血清 5-HT 的表达水平。这可能与盐酸舍曲林为高度选择性 5-HT 再摄取抑制剂,对 NA 再摄取抑制作用较弱,而白藜芦醇具有较强的 NA 再摄取抑制作用或兼具有其他促进血清 NA 表达作用有关。白藜芦醇能有效促进 BDNF 的表达与盐酸舍曲林产生的效果相当,联合服用白藜芦醇及盐酸舍曲林较单一服用白藜芦醇或盐酸舍曲林更有效地提高血清 BDNF、NA、5-HT 表达水平。

白藜芦醇可能通过保护神经元、抑制单胺类 A 代谢酶活性、抑制突触前膜的再摄取功能途径调节 BDNF、5-HT、NA 表达水平发挥抗抑郁作用。盐酸舍曲林主要通过提高 BDNF、5-HT 表达水平改善抑郁症状,在调节 NA 表达水平方面较白藜芦醇弱。盐酸舍曲林作为目前临床一线用药,有较好的疗效;白藜芦醇通过神经元保护、促进单胺类神经递质及 BDNF 表达,协同盐酸舍曲林发挥抗抑郁作用,其为天然提取化合物,无明显毒副作用,可能削弱了盐酸舍曲林部分不良药理效应,增强患者对盐酸舍曲林的耐受性,因此白藜芦醇联合盐酸舍曲林治疗 PSD 疗效最佳,出现较少的不良反应。具体相关机制尚需进一步深入研究探讨。

从四组患者 HAMD-24 评分降低总趋势可发现联合组降低程度最明显,综合分析可知白藜芦醇在

PSD 中具有抗抑郁疗效,需长时间服用其疗效才显现,白藜芦醇联合盐酸舍曲林抗抑郁疗效较单一服用白藜芦醇或盐酸舍曲林更有效促进神经功能康复及提高日常生活能力。联合组在 HAMD-24 评分方面与盐酸舍曲林组比较差异无统计学意义的原因考虑可能与样本量过少有关。

综上所述,脑卒中损害了单胺类神经能系统神经元及神经营养因子合成神经元,致使 NA、5-HT、BDNF 含量下降,从而导致 PSD 的发生。白藜芦醇可能通过促进 NA、5-HT、BDNF 表达发挥抗抑郁作用。白藜芦醇联合盐酸舍曲林治疗 PSD 的临床疗效优于单一服用白藜芦醇或盐酸舍曲林,具有良好的抗抑郁疗效及耐受性,可促进神经功能康复、提高生活质量,值得在临床中推广应用。

本研究受研究周期影响,入选患者样本量较少,缺乏远期观察数据,有待加大样本量及延长研究周期进一步研究。

参考文献:

- [1] 张海东,李峰,马翊竑.脑卒中后抑郁的研究进展[J].卒中与神经疾病,2014,21(1):63-66.
- [2] 李雪斌,杨彩梅,王洁,等.急性脑梗死卒中病灶特点与卒中后抑郁的相关性分析[J].中华神经科杂志,2016,49(12):936-941.
- [3] Hama S,Murakami T,Yamashita H,et al. Neuroanatomic pathways associated with monoaminergic dysregulation after stroke[J]. Int J Geriatr Psychiatry,2017,32(6):633-642.
- [4] Zhao J,Xu H,Tian Y,et al. Effect of electroacupuncture on brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in mouse hippocampus following cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. J Tradit Chin Med,2013,33(2):253-257.
- [5] 李云,彭春,王玮,等.脑卒中后抑郁大鼠海马和丘脑神经生长因子及其受体的表达变化[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(12):1305-1309.
- [6] 李云.脑卒中患者恢复期血清 BDNF 含量与抑郁发生的相关性分析[J].中国实用神经疾病杂志,2012,15(20):6-8.
- [7] 和昱辰,张波,瞿玮,等.血清单胺类神经递质及其代谢产物在重度抑郁症及抑郁共病焦虑障碍诊断中的应用[J].第三军医大学学报,2014,36(8):806-810.
- [8] Hurley LL,Akinfiresoye L,Kalejaiye O,et al. Antidepressant effects of resveratrol in an animal model of depression[J]. Behav Brain Res,2014,268:1-7.
- [9] Xu Y,Wang Z,You W,et al. Antidepressant-like effect of trans-resveratrol: Involvement of serotonin and noradrenaline system[J]. Eur Neuropsychopharmacol,2010,20(6):405-413.
- [10] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.

- [11] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2014)[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 435-444.
- [12] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3): 184-188.
- [13] 马斌荣. SPSS(PASW)17.0 在医学统计中的应用[M]. 5 版. 北京: 科学出版社, 2015: 77-78.
- [14] 孙海欣, 王文志. 中国 60 万人群脑血管病流行病学抽样调查报告[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(2): 83-88.
- [15] 籍玉红, 刘娟. 脑卒中后抑郁患者血浆脑脊液单胺类递质水平的变化[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(22): 121-122.
- [16] 沈仲夏, 陈海支, 蔡敏, 等. 抑郁症患者血清脑源性神经生长因子水平与抗抑郁剂治疗早期疗效的关系[J]. 临床精神医学杂志, 2017, 27(1): 38-40.

收稿日期: 2020-03-18; 修回日期: 2020-06-24

《右江民族医学院学报》诚聘第二届青年编委的通知

为进一步提高《右江民族医学院学报》办刊质量, 加快审稿速度, 缩短稿件刊用周期, 提高审稿质量和效率, 进一步提升学报的学术影响力, 经本刊编委会研究决定, 拟组建一支充满活力的青年编委队伍, 诚邀在医学相关专业领域内有一定学术影响力和研究成果的青年专家、学者加入青年编委会团队, 凡符合以下条件的专家、学者均可报名。

一、申请条件

(一) 年龄: 45 周岁以下, 优秀者年龄可适当放宽。

(二) 学科专业: 医学相关专业。

(三) 具备以下基本条件之一:

1. 博士学位;
2. 副高及以上职称;
3. 近 3 年以第一作者/通讯作者发表中文核心期刊 3 篇以上;
4. 申请者本人近 3 年内以第一负责人主持过省部级及以上科研项目。

(四) 能熟练应用计算机, 能通过网络投稿、审稿, 能检索科研信息, 熟练使用国内外重要期刊和数据库。

(五) 了解《右江民族医学院学报》杂志特色和动态, 愿意秉持客观、公正态度为本刊审稿, 能按期认真、严谨完成审稿任务。

二、青年编委权利

(一) 青年编委任期 3 年。编辑部为获聘者颁发青年编委聘书, 定期邀请其参加本刊编委会、审稿专家培训活动和学术交流活动。

(二) 在本刊开辟相关专题。

(三) 每年可免费刊登青年编委本人撰写的省部级以上基金资助的优秀稿件 1~2 篇, 青年编委推荐的优秀稿件优先审稿、优先刊登。

(四) 青年编委姓名将常年刊登在《右江民族医学院学报》期刊的显著位置。

三、青年编委义务

(一) 积极为本刊发展献计献策; 及时向编委会、编辑部反映读者、作者对杂志的意见和建议。

(二) 积极向本刊投稿或推荐投稿, 每年至少投稿 1 篇或推荐投稿 2 篇。

(三) 积极参加审稿工作, 每年至少审稿 3 篇。

四、招聘范围和时间

(一) 招聘范围: 国内各医学院校、医院及科研单位。

(二) 招聘时间: 即日起至 2020 年 09 月 30 日止。

欢迎满足条件的专家、作者申请加入我刊青年编委会! 具体申请事项请联系编辑部办公室覃老师, 电话: 0776-2843414。

《右江民族医学院学报》编委会
《右江民族医学院学报》编辑部
2020 年 7 月 16 日