

# 曲唑酮对缺血性卒中后抑郁失眠的影响

贾春红

**[摘要]** 目的 探讨盐酸曲唑酮对缺血性卒中后抑郁失眠的影响。方法 将 58 例缺血性卒中后抑郁伴失眠患者随机分为观察组和对照组,各 29 例。对照组给予常规脑血管病治疗及心理治疗,观察组在对照组治疗的基础上加用盐酸曲唑酮,治疗 8 周。治疗前和治疗后 4、8 周分别进行汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分和匹兹堡睡眠指数量表(PSQI)评分。结果 治疗后 4、8 周,观察组 HAMD 评分分别为(15.10±3.94)、(10.30±5.23),PSQI 评分分别为(8.20±1.92)、(4.60±2.21)。对照组 HAMD 评分分别为(18.13±4.11)、(14.46±4.71),PSQI 评分分别为(11.14±2.17)、(7.40±2.48),量表评分均减少( $P<0.05$ )。与对照组比较,观察组治疗效果更显著( $P<0.05$ )。结论 盐酸曲唑酮可有效减轻缺血性卒中后抑郁患者抑郁状态,改善失眠,提高睡眠质量。

**[关键词]** 缺血性卒中;失眠;盐酸曲唑酮

**[Abstract]** Objective To investigate the clinical effect of trazodone Hydrochloride in the treatment of depression and insomnia of patients after ischemic stroke. Methods A total of 58 patients with depression after ischemic stroke with insomnia were randomly divided into Trazodone Hydrochloride treatment group and control group( $n=29$ ). The control group was treated with conventional cerebral vascular disease and psychotherapy, and the observation group was treated with Trazodone hydrochloride. Treatment for 8 weeks, and assessed with HAMD and Pittsburgh sleep quality index scale before treatment, 4 weeks and 8 weeks after treatment respectively. Results 4 weeks, 8 weeks after treatment, the HAMD score of the observation group was (15.10±3.94), (10.30±5.23), and the PSQI score was (8.20±1.92), (4.60±2.21). The scores of HAMD in the control group were (18.13±4.11), (14.46±4.71), and the PSQI score was (11.14±2.17), (7.40±2.48). HAMD and PSQI scores were both decreased 4 weeks and 8 weeks after treatment ( $P<0.05$ ). Compared with control group, the therapeutic effect of trazodone hydrochloride was better ( $P<0.05$ ). Conclusion Trazodone hydrochloride can effectively alleviate depression, prove insomnia and improve sleep quality of patients with depression after ischemic stroke.

**[Keywords]** Ischemic stroke; Insomnia; Trazodone hydrochloride

脑卒中后抑郁是卒中后患者常见并发症。失眠是卒中后抑郁患者常见的症状,两者互为因果,相互影响,形成恶性循环,影响患者神经功能及日常生活能力恢复。因此,卒中后抑郁及失眠逐渐受到临床重视。曲唑酮是一种新型四环类抗抑郁药,适用于治疗各种抑郁、焦虑,由于其本身具有镇静作用,治疗失眠效果亦较好,且用药安全,无成瘾性。既往文献大多报道盐酸曲唑酮治疗抑郁症、焦虑症、失眠症及性功能障碍等有良好的疗效<sup>[1-3]</sup>,但此药对于缺血性卒中后抑郁伴失眠的研究很少。本研究对 29 例缺血性卒中后抑郁伴失眠患者应用盐酸曲唑酮治疗,观察其治疗效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2012 年 9 月~2014 年 2 月在沈阳市第一人民医院住院的缺血性卒中后抑郁伴失眠患者 58 例,其中男 30 例,女 28 例,平均年龄(64.0±5.4)岁,并随机均分为观察组和对照组( $n=29$ )。观察组男 15 例,女 14 例,年龄 50~79 岁,平均年龄(67.0±8.2)岁;病程 15~30 个月,平均病程(20±7)个月,HAMD 评分(23.21±5.06),PSQI 评分(17.53±1.76)。对照组男 15 例,女 14 例,年龄 45~80 岁,平均年龄(64.0±7.5)岁,病程 16~32 个月,平均病程(20±9)个月,HAMD 评分(22.14±4.08),PSQI 评分(17.90±2.01)。2 组间性别、年龄、病程、HAMD 评分及 PSQI 评分差异均无统计学意义,具有可比性。

作者单位:辽宁 110041 沈阳市第一人民医院神经内科(贾春红)

衡,维持胆碱能神经的正常功能,而胆碱能神经目前被认为与记忆功能有关。本实验模型组显著高于治疗组、正常组,说明乙酰胆碱的合成与分解平衡已被打破,记忆功能会出现障碍,而铁皮石榭治疗组接近正常组,说明有所改善或好转<sup>[8]</sup>。

血清、脑 MDA 模型组均显著高于其他 2 组,MDA 是不饱和脂肪酸氧化分解产物,其含量与氧化分解有关,反映机体的抗氧化能力,本实验模型组均显著高于其他 2 组,说明抗氧化能力下降,用铁皮石榭药液灌喂治疗后,情况有所好转。□

## 参考文献

- [1] 张宝第,郭雄 铝致阿尔茨海默病的分子机制[J] 国外医学地理分册,2002,24(2):57-59
- [2] 李韬,陈菊芳,玉莹,等 中药口服液对铝致老年痴呆症小鼠治疗效

果的实验研究[J] 工业卫生与职业病,2012,38(4):224-227

- [3] 黄志海,黄结丽 HPLC 测定石榭夜光颗粒中小檗碱含量[J] 中国中药杂志,2005,30(14):1130
- [4] 李海,玉莹,杨彩梅,等 铝致小鼠大脑形态与功能的变化及中药治疗的研究[J] 中国工业医学杂志,2011,24(1):40-42
- [5] 梁汉周,梁雁,黄波 老年痴呆病的发病机制及临床药物治疗分析[J] 当代医学,2013,19(22):150-151
- [6] 何胜,黄杰林,李佩蕾,等 中药对老年痴呆症小鼠干预作用[J] 中国公共卫生,2014,30(4):448-450
- [7] 常一丁 中枢胆碱能系统的改变对老年痴呆大鼠行为的影响[J] 当代医学,2008,14(11):27-29
- [8] 余文珍,王晓宁,施红 石榭合剂对衰老糖尿病大鼠胰腺 P53 表达的影响[J] 中华中医药学刊,2012,30(11):2327-2329

## 1.2 入选及排除标准

1.2.1 入选标准 (1)年龄 45~80 岁;(2)符合第四届全国脑血管病会议修订的卒中诊断标准<sup>[4]</sup>,并经头 CT 或 MRI 检查证实,头 CT 排除出血;(3)符合中国精神障碍分类和诊断标准第 3 版(CCMD-III)对器质性抑郁障碍的诊断标准<sup>[5]</sup>,HAMD≥18 分,症状维持 1 周以上;(4)首次发病恢复期;(5)无全身严重并发症。

1.2.2 排除标准 (1)既往患精神疾病或智力障碍患者;(2)合并严重心、肝、肾等器官疾病;(3)依从性差,无法顺利完成治疗及评分的患者。

1.3 治疗方法 对照组给予常规脑血管病治疗及心理治疗,观察组在对照组治疗的基础上加用盐酸曲唑酮(沈阳福宁药业有限公司,商品名:舒络,国药准字 H 20050223),治疗的初始剂量为 25 mg/d,每晚口服 1 次,3~4 d 后视患者的病情逐渐加至 50~100 mg/d。治疗 8 周。

1.4 观察指标及评价标准 治疗前后进行血常规、肝肾功能及心电图检查。分别于治疗前,治疗 4、8 周末采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)进行抑郁评定,采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表评定睡眠质量。观察组药物不良反应采用副反应量表(TESS)于治疗每周末评定。

1.5 统计学方法 所有数据应用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,组间比较采用  $t$  检验。计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 HAMD 评分比较 治疗前 2 组 HAMD 比较,差异无统计学意义,治疗 4、8 周后,2 组 HAMD 评分均减少,与对照组比较,观察组 HAMD 评分更低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组缺血性卒中后抑郁失眠患者治疗前、后 HAMD 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	例数	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 8 周
观察组	29	23.21 ± 5.06	15.10 ± 3.94 <sup>a</sup>	10.30 ± 5.23 <sup>a</sup>
对照组	29	22.14 ± 4.08	18.13 ± 4.11 <sup>a</sup>	14.46 ± 4.71 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.886	-2.866	-3.183
$P$ 值		>0.05	<0.05	<0.05

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

2.2 PSQI 评分的比较 治疗前 2 组 PSQI 比较,差异无统计学意义,治疗 4、8 周后,2 组 PSQI 评分均减少,与对照组比较,观察组 PSQI 评分更低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 2 组缺血性卒中后抑郁失眠患者治疗前、治疗 4、8 周后 PSQI 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 8 周
观察组	29	17.53 ± 1.76	8.20 ± 1.92 <sup>a</sup>	4.60 ± 2.21 <sup>a</sup>
对照组	29	17.90 ± 2.01	11.14 ± 2.17 <sup>a</sup>	7.40 ± 2.48 <sup>a</sup>
$t$ 值		-0.746	-5.464	-4.539
$P$ 值		>0.05	<0.05	<0.05

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

2.3 不良反应 观察组不良反应主要表现为口干 1 例,占

3.4%;食欲减退 1 例,占 3.4%。经对症处理,3 d 后不良反应消失。治疗前后血常规、肝肾功能及心电图检查,2 组均未见明显异常。

## 3 讨论

随着我国社会老龄化进程的加快,脑血管病发病率仍在增加,我国每年有 150 万~200 万新发病例,其中约 85%是缺血性卒中<sup>[6]</sup>。至少 1/3 的卒中患者卒中后出现抑郁。卒中后抑郁表现为消极情绪,日常活动中兴趣或乐趣的减少,疲劳,食欲和睡眠的变化,思考或集中注意力能力的削弱,毫无价值或内疚的感觉,甚至存有自杀意念<sup>[7]</sup>。PSD 的主要生物学理论是胺假说。缺血性病变中断中脑和脑干上行投射,导致生物胺如 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺和去甲肾上腺素的生物利用度下降。乙酰胆碱也会参与其中<sup>[8]</sup>。卒中后抑郁患者 90%存在睡眠障碍,其中尤以失眠居多<sup>[9]</sup>。失眠通常是指睡眠的发生和(或)维持发生障碍致使睡眠缺失,表现为易醒、早醒和再次入睡困难,睡眠的质和量不能满足个体生理需要,导致白日嗜睡、萎靡和一系列神经精神症状<sup>[10]</sup>。卒中后抑郁患者的失眠属于继发性失眠,患者因抑郁出现失眠,失眠后再次加重抑郁,两者互为因果,从而形成恶性循环,严重影响患者神经功能及日常生活能力恢复,甚至导致病情加重,增加患者致残率、病死率。因此,寻找既有抗抑郁、焦虑作用,又具有明显镇静作用的药物是治疗卒中后抑郁失眠的理想药物。

盐酸曲唑酮是一种非典型的四环类抗抑郁药,被称为 5-HT<sub>2</sub> 受体拮抗剂和 5-HT 再摄取抑制剂<sup>[11]</sup>,具有良好的抗焦虑和抗抑郁作用。此外,它能选择性阻断 H<sub>1</sub> 受体和  $\alpha_2$  肾上腺受体,从而产生明显的镇静和催眠作用。该药是新型抗抑郁剂中镇静作用最强的,因此对伴焦虑、失眠的轻、中度抑郁症疗效最佳<sup>[12]</sup>。以往有文献表明曲唑酮能显著增加睡眠时间、睡眠效率、慢波睡眠时间,显著降低觉醒次数,抑郁症状显著改善,自我评价睡眠质量好转,改善卒中后抑郁的睡眠障碍<sup>[13]</sup>。曲唑酮改善失眠症状方面疗效与佐匹克隆相似<sup>[14]</sup>,且不存在药物依赖和戒断症状。曲唑酮与阿普唑仑治疗卒中后失眠疗效相似,但盐酸曲唑酮不良反应较轻,没有成瘾、戒断症状<sup>[15]</sup>,可以治疗药物依赖戒断后的焦虑、抑郁症状,帮助依赖的患者停药<sup>[16]</sup>。由此可以推断曲唑酮即是缺血性卒中后抑郁及失眠理想药物。

本研究采用随机对照方法,探讨盐酸曲唑酮对缺血性卒中后抑郁伴失眠患者抑郁状态和失眠的影响。结果表明,治疗前 2 组汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分和匹兹堡睡眠质量量表(PSQI)评分差异无统计学意义( $P < 0.05$ ),2 组治疗后 4、8 周量表评分均减少( $P < 0.05$ )。与对照组比较,观察组治疗效果更显著( $P < 0.05$ )。可见,盐酸曲唑酮改善缺血性卒中后抑郁和失眠有显著效果,不良反应轻微。

综上所述,盐酸曲唑酮可有效减轻缺血性卒中抑郁患者抑郁状态,改善失眠,提高睡眠质量,安全性高。■

## 参考文献

- [1] Andrea Fagioli, Alessandro Comandini, et al Rediscovering Trazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder[J] CNS Drugs, 2012, 26(12): 1033-1049
- [2] Camargos Einstein Francisco, Pandolfi Marcela Basso, et al Trazodone for

# 中药炮制机理研究的创新思路与方法

刘年华

**【摘要】** 通过对中药炮制机理研究现状、存在问题、研究成果等的分析,来系统研究中药炮制机理在我国千百年医疗实践中发展的程度和研究的初步成果。研究主要从文献梳理角度入手,对现有中药炮制机理的创新思路进行挖掘,并以应用实验药理学方法为理论基础,选用符合中医药理指标和模型来深入的进行思路拓展,在此过程中务必以中药在炮制前后属性的变化及炮制基本工艺的变革作为思路创新主要研究重点。

**【关键词】** 中药炮制;药物炮制;饮片规范化;辅料质量标准

随着我国中医药事业的不断发展,中药炮制已经形成了一整套严密完整的中药炮制理论系统。以炮制前后药性对比作为机理研究核心,我国中药炮制机理的研究在各类的操作繁杂的炮制流程的辅助下,其研究范围更为广泛<sup>[1]</sup>。当前我国经济的快速发展及国人对身体健康的关注力度不断提升对传统中药炮制技术的发展也起到了极为明显的催动作用<sup>[2]</sup>。但是从我国当前中药炮制研究和应用现状来看,由于不同区域中药炮制手段和模式具有极大差别性,即便当前中药炮制机理研究过程中尝试融入一些创新方式,但是创新力度不高,仍需要加大研究力度。

## 1 中药炮制机理研究现状与成果

### 1.1 现状分析

1.1.1 中药炮制应用的影响 由于中医药在漫长的发展历程中,已经建立起具有独特性的理论系统。中药炮制作为中药加工的重要组成部分,在进行中药炮制机理研究的过程中,同样需要以中医理论作为研究辅助,并结合临床疗效的实际情况进行深入研究和探索。目前在中药炮制研究的多项思路方面,还原论以其将复杂问题简单化的优势日渐成为中药炮制的典型研究思路<sup>[3]</sup>。在此种理论下中药炮制复杂的体系被拆分成若干不同的子系统,而此种拆分方式主要适用于中药炮制后原有药效容易发生变化的中药。以乌头的中药炮制为例,乌头所含有的乌头碱使用炮制的方式水解成乌头次碱和原碱时,乌头原有的毒性会随之降

低;再比如半夏的炮制,以去毒作为炮制基本目标的操作后,随着现代医学的不断发展,半夏临床效果需要进行多元化的改变,因此姜半夏、清半夏、法半夏等在继续践行毒素消解的同时,其临床药效也随着需要的不同而有所区分,因此,在此类要求下中药炮制机理的研究就需要从去毒、去麻辣味、多重疗效的创新性研究等方面入手加以探究。

1.1.2 中药炮制应用中存在的问题 当前的中药炮制依然遵从传统的烤制方式,缺乏统一的、可以量化的、科学的规范及控制系统。尽管在超声、微透析技术、远红外线辐射、高压、多种新溶剂等的有效改进下,中药炮制的现有技术有所提升,但是在依然沿用传统设备的前提下,中药炮制的方法和手段的创新度并不高<sup>[4]</sup>。从中药研究现状来看,尽管中药炮制在不同程度上按照不同视角的要求在不断的进行各种类别的探索,但是从实践情况来看,理论和实践的想脱离导致中药炮制研究形式多样,而在具体执行时却缺乏执行条件,中药炮制实际应用无法为中药炮制研究提供丰富养分和检验基础的前提下,中药炮制成分研究的各种局限性、中药炮制研究理论应用的各类阻碍等已然成为目前中药炮制领域无法与现代科学和技术相融的重要影响因素。

## 1.2 成果分析

1.2.1 中药炮制可有效提升药物疗效 中药炮制工艺当前主要包括炒、煮、炙、煨等多项。通过炮制工艺的合理运用,中药的药物属性和毒性等均会出现不同程度的变化,这也是使用中药炮制工艺来提升临床用药疗效的主要目的<sup>[5]</sup>。中药在炮制前后的药

作者单位:江西 331311 江西省新干县麦斜镇中心卫生院(刘年华)

- the treatment of sleep disorders in dementia, an open-label, observational and review study[J] *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2011, 69(1): 44-49
- [3] Stryker Rafael, Spivak Baruch, et al Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study[J] *Clinical Neuropharmacology*, 2008, 32(2): 82-84
- [4] 中华神经学会、中华神经外科学会 各类脑血管疾病诊断要点[J] *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-383
- [5] 中华医学会精神科学分会 中国精神障碍分类和诊断标准[M] 3版 济南:山东科学技术出版社, 2001: 87
- [6] 梁国标 积极稳妥地开展急性缺血性卒中的血管内治疗[J] *中国微侵袭神经外科杂志*, 2015, 20(1): 1-3
- [7] Kronenberg G, Gertz K, Heinz A, et al Of mice and men: modelling post-stroke depression experimentally[J] *Br J Pharmacol*, 2014, 171(20): 4673-4689
- [8] Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, et al Poststroke depression: mechanisms, translation and therapy[J] *J Cell Mol Med*, 2012, 16(9): 1961-1969

- [9] 陈婷婷, 葛芳, 楚佳梅 足疗联合心理疗法治疗脑卒中后抑郁性失眠30例临床研究[J] *江苏中医药*, 2015, 47(1): 37-38
- [10] 陈成辉, 潘艳琳, 苏丽平, 等 失眠的治疗药物疗效与应用策略[J] *海峡药学*, 2014, 26(8): 111-114
- [11] 王雪 抗抑郁治疗的临床现状[J] *中国慢性病预防与控制*, 2009, 17(2): 218-220
- [12] 马海燕 新型抗抑郁药的临床应用研究进展[J] *实用医药杂志*, 2013, 30(10): 940-944
- [13] 李宗国, 陶瑞, 焦燕, 等 曲唑酮对治疗脑卒中后抑郁患者睡眠障碍的临床观察[J] *中国健康心理学杂志*, 2014, 22(11): 1630-1631
- [14] 邹显巍 曲唑酮与佐匹克隆治疗失眠症疗效对照观察[J] *现代医药卫生*, 2012, 28(20): 3135-3136
- [15] 杜晓莉 盐酸曲唑酮治疗脑卒中后失眠疗效观察[J] *现代医药卫生*, 2013, 29(11): 1621-1622
- [16] 孙振晓, 李彦法, 于相芬 曲唑酮治疗苯二氮卓类药物戒断症状临床观察[J] *山东精神医学*, 2003, 16(2): 81