

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.13.016

柴桂温胆定志汤联合帕罗西汀治疗抑郁症疗效和安全性评价*

查伟,李树生,徐柯,邓均,易章,谭鉴,张翰文,谢迎春

(重庆市涪陵区中医院神志病科,重庆 408107)

摘要:目的 探讨柴桂温胆定志汤联合帕罗西汀治疗抑郁症的疗效和安全性。方法 将93例抑郁症患者随机分为对照组(单用帕罗西汀,46例)和研究组(联用柴桂温胆定志汤和帕罗西汀,47例),疗程均为4周。采用副反应量表(TESS)评定临床疗效和不良反应。结果 研究组帕罗西汀用量、住院周期均明显优于对照组($P < 0.05$);研究组临床总有效率为97.87%,明显高于对照组的86.96%($P < 0.05$);重复测量方差分析显示,汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分时间与分组之间存在交互作用($F = 12.406, 10.564, P = 0.000$),治疗2,3,4周末,观察组HAMD和HAMA评分均明显低于对照组($P < 0.05$);两组治疗第1,2,3,4周末TESS评分均无显著性差异($P > 0.05$),不良反应除恶心发生率对照组高于研究组外($P < 0.05$),其余均无明显差异($P > 0.05$)。结论 柴桂温胆定志汤联合帕罗西汀治疗抑郁症起效时间及疗效均优于单用帕罗西汀,不良反应相当。

关键词:柴桂温胆定志汤;帕罗西汀;抑郁症;疗效;安全性

中图分类号:R969.4;R2-031;R971+.43

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)13-0053-03

Efficacy and Safety of Chaigui Wendan Dingzhi Decoction Combined with Paroxetine in the Treatment of Depression

ZHA Wei, LI Shusheng, XU Ke, DENG Jun, YI Zhang, TAN Jian, ZHANG Hanwen, XIE Yingchun

(Department of Psychiatry, Fuling Hospital of TCM, Chongqing, China 408107)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of Chaigui Wendan Dingzhi Decoction combined with paroxetine in the treatment of depression. **Methods** Totally 93 patients with depression were randomly divided into the control group (treated with paroxetine, 46 cases) and the study group (Chaigui Wendan Dingzhi Decoction combined with paroxetine, 47 cases). The course of treatment was 4 weeks. The clinical efficacy and adverse reactions were assessed by Treatment Emergent Symptom Scale (TESS). **Results** The dosages of paroxetine and hospitalization duration in the study group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the study group was 97.87%, which was significantly higher than 86.96% of the control group ($P < 0.05$). Repeated measures analysis of variance showed that there was interaction between time and group in Hamilton Depression Scale (HAMD) score and Hamilton Anxiety Scale (HAMA) score ($F = 12.406, 10.564, P = 0.000$). After 2, 3, 4 weeks of treatment, the HAMD scores and HAMA score in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 1, 2, 3, 4 weeks of treatment, there was no significant difference in TESS scores between the two groups ($P > 0.05$). Except for the incidence of nausea in the control group was higher than that in the study group ($P < 0.05$), there was no significant difference in the other adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The initial effect time and efficacy of Chaigui Wendan Dingzhi Decoction combined with paroxetine in the treatment of depression were better than those of single-use paroxetine, and the adverse reactions of both are similar.

Key words: Chaigui Wendan Dingzhi Decoction; paroxetine; depression; efficacy; safety

目前,对抑郁症发病机制的研究尚无定论,祖国医学也对抑郁症的发病机制进行了阐述,其病理基础主要与肝胆失疏、心胆阳气不足、痰浊阻窍相关^[1]。目前,临床一线抗抑郁药为选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)类药物,其抗抑郁效果明确,但存在服用剂量大、不良反应多、耐受性差等问题。中医学“整体观念”“辨证论治”的治疗理念,可获得治疗抑郁症稳定、全面的疗效,并可减少药品不良反应^[2]。中医中药治疗抑郁症等情志疾病已获得越来越多的理论和试验支持^[3-5]。柴桂温胆定志汤由经方柴胡桂枝汤、温胆汤、定志小丸

和四逆散的合方组合而成,有疏肝利胆、温补心胆阳气、涤痰开窍等功效,改善抑郁症状效果良好^[6]。本研究采用柴桂温胆定志汤联合帕罗西汀治疗抑郁症,与单用帕罗西汀比较,评估其疗效及安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《国际疾病分类手册(第10版)》(ICD-10)抑郁症诊断标准;年龄60岁以下,性别不限;汉密尔顿抑郁量表(HAMD)-17 ≥ 17 分;近2周末服用镇静、抗抑郁药物及其他抗精神病药物;患者及家

*基金项目:重庆市涪陵区科委应用技术研究项目[FLKJ,2016ABB1060]。

第一作者:查伟,男,大学本科,主治医师,研究方向为临床精神医学,(电子信箱)chawei115@126.com。

属均签署知情同意书。

排除标准:严重躯体疾病;心电图、脑电图、肝肾功能、心肌酶谱等检查异常;酒精、阿片类及镇静催眠药物依赖;对本研究拟用药物过敏;不愿配合研究及无法完成治疗及随访;有高度自杀危险;哺乳期、妊娠期、备孕期;按医嘱服药;1个月内参加过其他药物临床试验。

病例选择与分组:选取我院2016年9月至2017年12月收治的患者93例,按纳入顺序单双号分为对照组(46例)和研究组(47例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

对照组给予盐酸帕罗西汀片(浙江尖峰药业有限公司,国药准字H20040533,批号为160301,规格为每片20 mg),起始剂量为每次20 mg,每日早上1次,2周内加至治疗量,最大剂量为40 mg/d。研究组在对照组治疗基础上加用柴桂温胆定志汤(组方为柴胡、黄芩、桂枝、赤芍、半夏、生姜、陈皮、枳壳、竹茹各10 g,茯苓20 g,人参5 g,菖蒲6 g,远志10 g,大枣5枚,炙甘草6 g),水煎口服,每日1剂,分3次饭后服用。治疗期间对较严重的失眠患者可联用酒石酸唑吡坦、佐匹克隆及短效苯二氮䓬类药物,但仅睡前服用,且连续使用不超过7 d。治疗期间禁止合并服用其他抗精神病药物、电休克治疗、经颅磁刺激治疗及系统性心理治疗等。两组均治疗4周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

主要疗效评定^[7]:于治疗前及治疗第1,2,3,4周末

采用HAMD量表评分评价临床疗效。HAMD减分率=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分 $\times 100\%$ 。痊愈,HAMD总分 ≤ 7 分或HAMD减分率 $\geq 75\%$;显著进步, $50\% \leq$ HAMD减分率 $< 75\%$;进步, $25\% \leq$ HAMD减分率 $< 50\%$;无效,HAMD减分率 $< 25\%$ 。以前两者合计为总有效。

次要疗效及安全性评定:于治疗前及治疗第1,2,3,4周末评估汉尔顿焦虑量表(HAMA)及副反应量表(TESS),治疗前后均检查血常规、肝肾功能、血脂、心肌酶谱、心电图等,并记录不良反应。

质量控制:参研人员完成量表培训($Kappa=0.89$, $P>0.05$),统一试验步骤及疾病诊断标准。抽取10%病例报告表(CRF)表进行数据复核。

1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0统计学软件处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,HAMD及HAMA评分行重复测量方差分析。分类变量组间比较行Pearson χ^2 检验,计量变量组间比较行 t 检验。计数资料以率($\%$)表示,行秩和检验,统计采用双侧检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。两组不良反应均轻微,多在治疗前期出现,大部分可耐受或未作处理而自行逐渐减轻。

3 讨论

脑内单胺类神经递质如5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)等缺乏与抑郁症密切相关^[8]。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别	年龄	病程	年龄(例)				婚姻状态(例)				文化程度(例)		
	(男/女,例)	($\bar{x} \pm s$,岁)	($\bar{x} \pm s$,年)	20~30岁	31~40岁	41~50岁	51~60岁	未婚	已婚	离婚	丧偶	文盲及小学	初中及高中	大学及以上
对照组($n=46$)	22/24	39.00 $\pm$ 8.15	6.74 $\pm$ 3.73	9	15	21	1	3	38	3	2	10	19	17
研究组($n=47$)	25/22	37.62 $\pm$ 7.17	5.83 $\pm$ 3.66	8	25	12	2	1	41	4	1	8	25	14
χ^2/Z 值	0.268	-0.931	-1.086			5.337				1.580			1.320	
P 值	0.605	0.352	0.278			0.149				0.664			0.517	

表2 两组患者治疗情况比较

组别	帕罗西汀用量分组(例)			帕罗西汀用量 ($\bar{x} \pm s$,mg/d)	治疗周期 ($\bar{x} \pm s$,d)	治疗满意度(例)	
	20 mg/d	30 mg/d	40 mg/d			满意	不满意
对照组($n=46$)	24	19	3	25.43 $\pm$ 6.22	23.48 $\pm$ 3.23	43	3
研究组($n=47$)	36	9	2	22.77 $\pm$ 5.40	21.91 $\pm$ 3.69	45	2
χ^2/Z 值		6.161		-2.367	-2.019		0.235
P 值		0.046		0.018	0.044		0.628

表3 两组患者各治疗时点HAMD、HAMA和TESS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	治疗前		治疗1周			治疗2周			治疗3周			治疗4周		
	A	B	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
对照组	25.96 $\pm$ 5.62	23.35 $\pm$ 4.21	24.63 $\pm$ 5.10	20.89 $\pm$ 3.77	2.70 $\pm$ 1.43 ^Δ	21.74 $\pm$ 4.27 [*]	17.43 $\pm$ 4.12 [*]	2.70 $\pm$ 1.52 ^Δ	17.02 $\pm$ 4.05 [†]	13.61 $\pm$ 3.40 [†]	3.37 $\pm$ 1.61 ^Δ	10.69 $\pm$ 4.20 [†]	10.33 $\pm$ 3.08 [†]	3.76 $\pm$ 1.68 ^Δ
研究组	26.47 $\pm$ 5.85	23.91 $\pm$ 3.93	24.21 $\pm$ 5.93	19.32 $\pm$ 4.53	2.49 $\pm$ 1.59	19.42 $\pm$ 4.96	14.34 $\pm$ 4.58	2.45 $\pm$ 1.69	13.40 $\pm$ 3.87	10.79 $\pm$ 4.48	2.79 $\pm$ 1.84	7.48 $\pm$ 3.87	7.87 $\pm$ 3.33	3.28 $\pm$ 1.88

注:A为HAMD评分,B为HAMA评分,C为TESS评分;与研究组比较,^{*} $P<0.05$,[†] $P<0.01$,^Δ $P>0.05$ 。

表4 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	痊愈	显著进步	进步	无效	总有效
对照组($n=46$)	15(32.61)	25(54.35)	4(8.70)	2(4.35)	44(86.96)*
研究组($n=47$)	27(57.45)	17(36.17)	2(4.26)	1(2.13)	46(97.87)

注:与研究组比较, $Z = -2.399$, $*P = 0.016 < 0.05$ 。

表5 两组患者治疗4周后不良反应发生情况比较[例(%)]

不良反应	对照组($n=46$)	研究组($n=47$)	χ^2 值	P 值
恶心	6(13.04)	1(2.13)	3.980	0.046
口干	4(8.70)	2(4.26)	0.759	0.384
食欲减退	3(6.52)	2(4.26)	0.235	0.628
失眠	3(6.52)	2(4.26)	0.235	0.628
头晕	3(6.52)	1(2.13)	1.090	0.296
腹泻	2(4.35)	2(4.26)	0.000	0.982
心动过速	2(4.35)	1(2.13)	0.367	0.545
性功能障碍	1(2.17)	1(2.13)	0.000	0.988

帕罗西汀为强效高 SSRIs,可改善患者的抑郁情绪,但效率低、起效慢^[9]。柴桂温胆定志汤组方中温胆汤、四逆散、柴胡桂枝汤和定志小丸均有不同程度的抗抑郁作用,从而达到疏肝解郁、调达肝气的作用^[10]。其中柴桂可疏肝解郁、升举阳气,柴胡主要成分为柴胡皂苷,可提高中枢源性神经营养因子(BDNF)和调节单胺类神经递质及其代谢产物,从而发挥抗抑郁疗效^[11]。温胆汤醒神化痰,可提高伴抑郁行为大鼠内侧前额叶皮层中多巴胺、5-HT和去甲肾上腺素含量,从而改善抑郁症状^[12];并可通过调节血浆及脑内生长抑素水平,改善抑郁大鼠的抑郁症状^[13]。定志丸可宁神除痰,对抑郁大鼠海马神经元有保护作用,能诱导神经干细胞增殖^[14]。

本研究结果显示,重复测量方差分析两组 HAMD 和 HAMA 评分时间与分组均存在明显交互作用($F = 12.406, 10.564, P$ 均 $= 0.000$),表明评分随治疗时间变化的趋势不一致,研究组起效时间快于对照组。研究组治疗后第 2,3,4 周 HAMD 和 HAMA 评分明显低于对照组($P < 0.05$),说明联合治疗能更好地改善抑郁症状及伴发的焦虑症状,且可加快抗抑郁药物的起效时间,对抗抑郁药物起到了增效作用。高舜天等^[15]的研究表明,间断服用柴桂温胆定志汤治疗轻中度抑郁症状疗效明显,且停药后疗效持续时间可长达 24 周。陈建等^[16]的研究表明,柴桂温胆定志汤 3 个剂量组均能不同程度地提高 5-HT、 γ -氨基丁酸(GABA)的含量,降低谷氨酸(Glu)的含量,表明该方不仅能提高脑单胺类神经递质的含量,且能平衡兴奋性氨基酸与抑制性氨基酸,从而发挥抗抑郁疗效。研究表明,长期、慢性的压力会导致海马神经元的损伤和减少,海马神经元可塑性失调与抑郁症的发病密切相关^[17]。柴桂温胆定志汤能提高 BDNF 及其受体 TrkB 的表达^[18],进而对其可塑性进行调节,这可能是本方的抗抑郁机制之一。

综上所述,柴桂温胆定志汤联合帕罗西汀治疗抑郁症的疗效优于单用帕罗西汀,且起效时间更短,安全性高。

参考文献:

- [1] 许乐思,陈雨,王梦莎,等. 抑郁症的中医临床辨证规律研究[J]. 湖北中医药大学学报,2017,19(3):37.
- [2] 张潇,田俊生,刘欢,等. 抗抑郁中药新药研发进展[J]. 中国中药杂志,2017,42(1):29-33.
- [3] 呼亚玲. 巴戟天寡糖胶囊治疗轻中度抑郁症急性发作期的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(7):970-992.
- [4] 郭玉梅,李海洲. 解郁安神定志汤合用帕罗西汀治疗心理抑郁症的临床效果[J]. 中药药理与临床,2015,31(4):264-266.
- [5] 王东明,刘琳琳,孙平,等. 小柴胡汤改善抑郁症状及相关神经递质与神经营养因子分析[J]. 国际精神病学杂志,2016,43(1):100.
- [6] 陈明伦. 柴桂温胆定志汤治疗精神抑郁症理论研究与临床观察[D]. 北京:北京中医药大学,2007.
- [7] 李建林. 抗抑郁药物治疗的起效与疗效评价[J]. 世界临床药物,2012,7(7):385-387.
- [8] 朱咏梅,尹斌. 抗抑郁药物的相关研究及其临床疗效[J]. 临床合理用药,2018,11(3c):178-179.
- [9] 王小党,何丽云,刘艳骄. 抗抑郁药物治疗抑郁症的研究概况[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(6):50-53.
- [10] 赵智勇,耿慧春,姚兵,等. 柴胡桂枝汤抗抑郁作用的实验研究[J]. 中医药信息,2006,23(3):50-51.
- [11] 王建婷,王上,刘松林,等. 基于整合药理学平台的柴胡-黄芩药对抗抑郁的分子机制研究[J]. 中国中药杂志,2018,43(7):1323-1330.
- [12] 王默然,付雨农,崔志伟,等. 温胆汤对帕金森病模型大鼠抑郁样行为及脑内单胺类神经递质的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版),2017,38(4):606-610.
- [13] 武丽,张丽萍,叶庆莲,等. 加减温胆汤对抑郁模型大鼠行为和血浆生长抑素含量的影响[J]. 中国临床康复,2005,9(8):114-115.
- [14] 孙丰润,侯佃臻,张循格,等. 安神定志丸安神作用研究[J]. 中国药业,2005,14(4):31-32.
- [15] 高舜天,刘仙,何悍晔. 间断服用柴桂温胆定志汤治疗轻中度抑郁症状疗效持续时间观察[J]. 中医临床研究,2017,9(36):1-3.
- [16] 陈建,王贺,陈志展,等. 柴桂温胆定志汤对抑郁模型大鼠海马神经递质的影响[J]. 福建中医药大学学报,2010,20(5):10-11.
- [17] 成翔,张蕾,姚莉红,等. 慢性应激抑郁状态对大鼠海马神经元再生的影响[J]. 神经解剖学杂志,2013,29(4):431-434.
- [18] 陈建,王贺,林久茂,等. 柴桂温胆定志汤对抑郁模型大鼠海马 BDNF 和 TrkB 的影响[J]. 长春中医药大学学报,2010,26(5):643-644.

(收稿日期:2018-09-13)