

解郁安神汤联合帕罗西汀治疗抑郁症的临床疗效 及对脑源性神经营养因子的影响

霍振洪*, 张大艳, 韩志刚

(滨州市人民医院, 山东 滨州 256610)

[摘要] **目的:**观察解郁安神汤联合帕罗西汀治疗抑郁症的临床疗效及对脑源性神经营养因子(BDNF)的影响。**方法:**将 85 例抑郁症患者随机分为观察组 43 例和对照组 42 例。对照组口服帕罗西汀, 20 mg, qd, 并逐渐调整剂量; 观察组在对照组基础上加用解郁安神汤, 1 剂/d, 疗程均为 6 周。观察治疗前后汉密尔顿抑郁量表(HAMD)及中医症状评分, 检测脑源性神经营养因子(BDNF)水平。**结果:**观察组总有效率为 95.34% 优于对照组的 80.95% ($P < 0.05$); 两组治疗后 HAMD 评分较治疗前下降 ($P < 0.01$), 观察组 HAMD 评分低于对照组 ($P < 0.01$); 两组治疗后血清 BDNF 水平较治疗前上升 ($P < 0.01$), 观察组血清 BDNF 水平高于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后观察组中医证候总有效率为 95.34% 优于对照组的 76.19% ($P < 0.05$); 治疗后观察组各主要症状评分及总有效率均明显低于对照组 ($P < 0.01$)。 **结论:**解郁安神汤联合帕罗西汀治疗抑郁症能降低 HAMD 评分, 降低临床症状评分, 提高疾病临床疗效及中医证候疗效, 并且能升高血清 BDNF 水平, 这可能是其重要作用机制。

[关键词] 抑郁症; 解郁安神汤; 帕罗西汀; 脑源性神经营养因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)19-0337-04

[doi] 10.11653/syjf2013190337

Clinical Observation on the Treatment of Depression and the Influence to Brain-derived Neurotrophic Factor with Jieyu Anshen Decoction Paroxetine

HUO Zhen-hong*, ZHANG Da-yan, HAN Zhi-gang

(Binzhou People's Hospital, Binzhou 256610, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy on the treatment of depression and the influence to brain-derived neurotrophic factor (BDNF) with Jieyu Anshen decoction plus Paroxetine. **Method:** Eighty-five patients were randomly divided into observation group ($n = 43$) and control group ($n = 42$). Patients in control group were treated with Paroxetine (20 mg, qd) and the dose was gradually adjusting. Jieyu Anshen decoction (one dose per day and six weeks as one cycle) was added to patients in observation group based on the treatment of the control group. HAMD, Chinese medical symptom rating, BDNF level were recorded. **Result:** The total efficacy of the observation group (95.34%) was significantly better than the control group (80.95%) ($P < 0.05$). The HAMD score was decreased after treatment in two groups ($P < 0.01$) and the score of observation group was lower than the control group ($P < 0.01$). Serum BDNF levels in the two groups were higher after treatment in the two groups ($P < 0.01$) and the observation group was significantly higher than the control group ($P < 0.01$). The effective rate of Chinese medicine syndrome in the observation group (95.34%) was better than the control group (76.19%) ($P < 0.05$). The main symptom score of the observation group were significantly lower than the control group after treatment ($P < 0.01$). **Conclusion:** Treatment of Jieyu Anshen decoction

[收稿日期] 20130515(140)

[基金项目] 山东省科技计划项目(2010402)

[通讯作者] * 霍振洪, 主管药师, 从事临床药学工作, Tel:15254349506, E-mail:huozhenhong@126.com

combined with paroxetine in the treatment of depression could reduce the HAMD score and symptom scores, improve the clinical efficacy of disease and Chinese medical syndromes, it could also elevated serum BDNF levels, this may be an important mechanism of action.

[**Key words**] depression; Jieyu Anshen decoction; Paroxetine; brain-derived neurotrophic factor

抑郁症是一种高患病率、高复发率、高自杀致残率的疾病,但存在低检出率、低治疗率与低治愈率的特点^[1],流行病学资料显示终生患病率 5.2% ~ 16.2%,女性高达 25%^[2]。WHO 预测到 2020 年抑郁症可能成为仅次于冠状动脉性心脏病的第 2 大疾病^[3]。根据 WHO 提供的数据,抑郁患者自杀行为的发生率为 28.5% ~ 63.7%,其中 25% 自杀未遂,15% 最终自杀死亡^[4]。抑郁症状不仅给患者本人带来痛苦和严重后果,增加经济负担,也给家庭和社会造成很大负面影响。

目前西药对抑郁症的治疗仍存在着起效慢、疗程长、副作用大、药价昂贵、部分患者对抗抑郁剂治疗无效等诸多缺陷。随着近年来学者对中医药和针灸的不断认识,纯天然的、毒副作用相对较轻的中草药和针灸有可能成为治疗抑郁症的一种新趋势^[5]。解郁安神汤是本院临床经验方,笔者观察了其联合帕罗西汀治疗抑郁症的临床疗效及对脑源性神经营养因子(BDNF)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 85 例均来自 2010 年 4 月 - 2012 年 6 月滨州市人民医院门诊患者,随机按数字法分为观察组 43 例和对照组 42 例,观察组男 18 例,女 25 例;年龄 37 ~ 75 岁,平均(41.2 ± 7.35)岁;病程(21.5 ± 10.7)个月;受教育年限(7.5 ± 2.4)年。对照组男 17 例,女 25 例;年龄 36 ~ 72 岁,平均(42.3 ± 7.52)岁;病程(22.1 ± 11.2)个月;受教育年限(7.4 ± 2.2)年。两组年龄、性别、病程及受教育年限等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断 参照《中国精神疾病分类与诊断标准·第 3 版》(CCMD-3)的诊断标准^[6]:以心境低落为主要特征且持续至少 2 周,此期间至少有下列症状中的 4 项:①兴趣丧失,无愉快感;②精力减退或疲惫感;③精神运动性迟滞或激越;④自我评价过低,自责,或有内疚感;⑤联想困难或自觉思考能力下降;⑥反复出现想死的念头或有自杀!自伤行为;⑦睡眠障碍,如失眠、早醒,或睡眠过多;⑧食欲降低或体重明显减轻;⑨性欲减退。

1.2.2 肝郁气滞证诊断标准 参照《中医内科证候与应用》^[7]:精神症状:情绪抑郁,欲寻短见,焦虑,烦躁,思维迟缓,善叹息。躯体症状:咽有梗阻感,胸胁,乳房和少腹胀痛,性欲减退,暖气,脉弦。

1.3 排除标准 ①有严重自杀倾向;②存在某些分裂性症状,或属于精神分裂症后的抑郁;③患有严重器质性疾病(肝肾功能损害、内分泌疾病);④近 4 周使用过抗抑郁药者;⑤HAMD ≥ 35 的严重抑郁患者、HAMD ≤ 7 的非抑郁患者。

1.4 治疗方法 对照组,帕罗西汀(浙江华海药业股份有限公司,批号 10725)20 mg/片,晨服,2 ~ 3 周后根据病情调整剂量,以 10 mg 递增,每日最高剂量为 50 mg,老年患者每日最大量不超过 40 mg。观察组加服解郁安神汤,药物组成:柴胡 12 g,白芍 15 g,白术 15 g,木香 10 g,远志 15 g,夜交藤 15 g,生龙骨 30 g^(先煎),生牡蛎 30 g^(先煎),当归 10 g,百合 15 g,酸枣仁 15 g,玫瑰花 15 g,炒栀子 12 g,柏子仁 15 g,黄芪 20 g,甘草 6 g。1 剂/d,水煎分早晚 2 次服用。两组疗程均为 6 周。

1.5 观察指标

1.5.1 脑源性神经营养因子(BDNF)检测 于治疗前后采用酶联免疫分析测血清中 BDNF 水平。于治疗前后采集清晨空腹血 3 mL,离心后取血清置 -20 °C 冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附法测定,试剂盒由上海恒远生物公司提供。

1.5.2 HAMD 评分 选用汉密尔顿抑郁量表 17 项版本^[8],总分 54 分,病情越轻,总分越低;病情越重,总分越高。治疗前后进行评定。

1.5.3 主要症状评分^[9]见表 1。

1.6 疗效标准

1.6.1 疾病疗效标准 按 HAMD 评分减分率评估疗效。痊愈:HAMD 减分率 ≥ 75%;显效:HAMD 减分率 ≥ 50%;有效:HAMD 减分率 ≥ 25%, < 50%;无效:HAMD 减分率 < 25%。

1.6.2 中医证候疗效标准 痊愈:临床症状、体征全部消失,治疗后总分为 0 分,即疗效指数 = 95%;显效:临床症状、体征明显改善,75% ≤ 疗效指数 < 95%;有效:临床症状、体征改善,30% ≤ 疗效指数 < 75%;无效:临床症状、体征均无改善,疗效指

表1 主要症状积分量化表

症状	轻/1分	中/2分	重/3分
精神抑郁	偶有情绪低沉	经常情绪低沉	精神抑郁,持续时间长
情绪不宁	偶有感觉轻微	症状明显尚可忍受	症状明显难以忍受
心烦易怒	偶有心烦易怒	易烦躁发怒	烦躁易怒难以自我控制
委屈欲哭	偶有感觉轻微	症状明显尚可忍受	症状明显难以忍受
善太息	偶有太息	稍神刺激则太息发作	太息频作
脘痞	偶有感觉轻微	症状明显尚可忍受	症状明显难以忍受
胸胁胀痛	偶尔发生胀痛	每天疼痛时间少于2h	呈持续痛,需服止痛药
暖气	偶有暖气	暖气阵作	阵作频发
腹胀	0.5h内自行缓解	餐后腹胀少于1h	腹胀不休

数 < 30%。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 观察组总有效率为 95.34%,对照组为 80.95%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表2 两组疾病疗效比较

组别	例数	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	11	13	10	8	80.95
观察	43	17	13	11	2	95.34 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后 HAMD 评分比较 两组治疗后 HAMD 评分均较治疗前下降($P < 0.01$),观察组下降更显著($P < 0.01$),见表 3。

2.3 两组治疗前后 BDNF 水平比较 两组治疗后血清 BDNF 水平均较治疗前明显上升($P < 0.01$),观察组上升更显著($P < 0.01$),见表 3。

表3 两组治疗前后 HAMD 评分及 BDNF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	精神抑郁	情绪不宁	心烦易怒	委屈欲哭	善太息	脘痞	胸胁胀痛	暖气	腹胀	总积分
对照	42	治疗前	2.24 ± 0.42	2.08 ± 0.45	2.31 ± 0.49	1.75 ± 0.54	1.85 ± 0.59	1.68 ± 0.63	1.95 ± 0.46	1.68 ± 0.40	1.88 ± 0.46	13.53 ± 2.46
		治疗后	0.84 ± 0.27 ¹⁾	0.82 ± 0.26 ¹⁾	0.86 ± 0.35 ¹⁾	0.65 ± 0.22 ¹⁾	1.02 ± 0.44 ¹⁾	0.92 ± 0.36 ¹⁾	0.76 ± 0.39 ¹⁾	0.77 ± 0.31 ¹⁾	0.89 ± 0.36 ¹⁾	6.39 ± 1.22 ¹⁾
观察	43	治疗前	2.27 ± 0.44	1.97 ± 0.49	1.28 ± 0.47	1.79 ± 0.48	1.87 ± 0.54	1.62 ± 0.55	1.98 ± 0.52	1.66 ± 0.45	1.92 ± 0.49	14.17 ± 2.68
		治疗后	0.49 ± 0.25 ^{1,2)}	0.37 ± 0.24 ^{1,2)}	0.39 ± 0.26 ^{1,2)}	0.29 ± 0.20 ^{1,2)}	0.52 ± 0.28 ^{1,2)}	0.34 ± 0.32 ^{1,2)}	0.31 ± 0.25 ^{1,2)}	0.29 ± 0.24 ^{1,2)}	0.33 ± 0.25 ^{1,2)}	2.74 ± 1.76 ^{1,2)}

3 讨论

现代医学关于抑郁症的发病机制的研究虽然空前活跃,假说很多,但抑郁症的病因和发病机制仍不甚明了。目前临床上常用的抗抑郁剂有三环类、四环类、单胺氧化酶抑制剂及 5-HT, DA(多巴胺)再摄

表3 两组治疗前后 HAMD 评分及 BDNF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	HAMD/分	BDNF/ng·mL ⁻¹
对照	治疗前	42	29.3 ± 3.45	24.11 ± 7.54
	治疗后		15.7 ± 2.28 ¹⁾	34.18 ± 9.34 ¹⁾
观察	治疗前	43	29.5 ± 3.42	23.82 ± 7.55
	治疗后		13.2 ± 2.16 ^{1,2)}	42.29 ± 9.22 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组比较²⁾ $P < 0.01$ (表 5 同)。

2.4 两组中医证候疗效比较 观察组中医证候总有效率为 95.34%,对照组为 76.19%,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

表4 两组中医证候疗效比较

组别	例数	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	10	12	10	10	76.19
观察	43	17	14	11	2	95.34 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.5 两组治疗前后主要症状评分比较 治疗后观察组各主要症状评分及总积分均明显下降,观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 5。

取抑制剂,5-HT 再摄取抑制剂较之前的三环类抗抑郁剂的不良反应明显减轻,但仍存在严重不良反应,以及抗抑郁谱窄、易复发等缺点^[10]。

中医古籍中无明确记载,但其临床表现可见于郁证、癫证、百合病、脏躁、梅核气等多种病证中^[5]。

《景岳全书》强调了情志致病,“盖一曰怒郁,二曰思郁,三曰忧郁。”《景岳全书·郁病》指出该病的病因“此多以衣食之累,利害之牵,及悲忧惊恐而致郁”,与现代的认识非常相近;对症状的描述为“戚戚悠悠,神志不振”,也与抑郁症的精神状态低落,精力降低的主症相符合。《医醇滕义》载:“善怒多思,情志每不遂,怒则气结于肝,思则气结于脾,染杂症,则气之升降失度,必加哎恶,胸痞,肋胀,烦冤,”论述了情志伤及肝脾。《素问》:“人忧愁思虑,即伤心”。《不居集》谈到:“七情之郁,自内而生,故郁在五脏。五脏之中,又以心经为主,以其有脉络相通,故郁者实乃心病也。”阐述了本病与心的关系。《杂病源流犀烛》曰:“诸郁,脏气病也,其原本于思虑过深,更兼脏气弱,故六郁病生焉。”论述了久病致心脾肾三脏亏虚。可见本病主要是情志不舒,气郁不畅,忧思不解,气滞于内,气结不行,脏腑功能失调引起的心情抑郁,情绪不宁,出现胸部满闷,肋肋胀痛等诸症,病位主要在肝、脾、心^[11-12]。解郁安神汤中以柴胡、白芍、当归柔肝、疏肝,木香行气解郁,远志安神益智,生龙骨、生牡蛎潜阳安神,百合、玫瑰花清心安神,酸枣仁、柏子仁、夜交藤养心安神,炒栀子安神除烦,黄芪、甘草益气安神定志。共奏安神、解郁之功。

本组资料显示,与单纯用西医药相比较,采用解郁安神汤联合帕罗西汀治疗抑郁症,治疗后观察组 HAMD 评分明显低于对照组,采用 HAMD 减分率评价的疗效总有效达 95.34%,明显优于西医对照组;治疗后观察组各单项症状评分及总积分均低于对照组,中医证候疗效总有效率达 95.34%,也明显优于西医对照组,以上结果提示解郁安神汤与帕罗西汀联合运用起到增效作用。

BDNF 在抑郁症病理机制中起着重要的作用,它可能参与了抑郁症的发病,大脑 BDNF 水平的降低易导致情绪抑郁,大脑 BDNF 水平的升高可能产生抗抑郁效果;BDNF 作为神经元网络的经验-依赖性改造物质来调节心境^[13]。动物实验显示对强迫性游泳和习得性无助感的大鼠直接注入 BDNF 后,可产生类似抗抑郁的效果,与常规抗抑郁药等效^[14]。抗抑郁药能提高 BDNF 在大鼠脑内不同区域的 mRNA 水平和蛋白水平,并呈时间依赖性^[15]。对抑郁症患者自杀死后尸检发现,其脑组织标本 BDNF 和 TrkB 在海马的表达减少;而在死前进行过抗抑郁治疗的患者的海马中 BDNF 和 TrkB 的表达升高^[16]。而抑郁症患者活体的血清 BDNF 水平明显低于正常人,经过抗抑郁药物治疗后则能恢

复^[17]。本组资料结果显示,治疗后观察组血清 BDNF 水平明显上升,提示了解郁安神汤有上调患者血清 BDNF 水平,从而有利临床症状的缓解。

[参考文献]

- [1] 李林艳,徐建. 抑郁症治疗进展[J]. 河南中医,2012,32(12):1720.
- [2] 刘顺发. 我国抑郁症患病情况的流行病学研究现状[J]. 医学文选,2006,25(4):861.
- [3] Nestler E J, Barrot M, Dileone R J, et al. Neurobiology of depression[J]. Neuron,2003,34(1):13.
- [4] 肖泽萍. 徐一峰. 精神障碍的处理[M]. 上海:上海科学技术出版社,2002:141.
- [5] 吴沛然,张丽萍. 近十年抑郁症中医治法研究概述[J]. 世界中西医结合杂志,2012,7(11):999.
- [6] 中华医学会精神科学会. 精神疾病分类方案与诊断标准[M]. 3版. 济南:山东科技出版社,2001:60.
- [7] 叶任高,韦芳宁. 中医内科证候与应用[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:64.
- [8] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,1998:81.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国中医药出版社,2002:105
- [10] 武凯歌,王煜,黄熙. 中药制剂治疗抑郁症的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(2):325.
- [11] 杨关林,王文萍,王健,等. 抑郁症中医证候的临床流行病学调查[J]. 辽宁中医药杂志,2008,35(2):180.
- [12] 徐英敏,刘鸿雁,蒋士卿. 加味逍遥散治疗肝气郁滞型卒中后抑郁症 30 例[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(18):259.
- [13] Duman R S, Monteggia L M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders[J]. Biological Psychiatry, 2006,59(12):1116.
- [14] Hoshaw B A, Mallberg J E, Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects [J]. Brain Research, 2005, 1037(2):204.
- [15] Vinet J, Carra S, Blom J M, et al. Chronic treatment with desipramine and fluoxetine modulate BDNF, CaMKK α and CaMKK β mRNA levels in the hippocampus of transgenic mice expressing antisense [J]. Neuropharmacol,2004,47(7),1062.
- [16] Karege F, Vaudan G, Schwald M, et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs [J]. Brain Research,2005,136(1):29.
- [17] Gonul A S, Akdeniz F, Taneli F, et al. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2005,255(6):381.

[责任编辑 蔡仲德]