

帕罗西汀联合加味道遥散治疗抑郁症的 随机对照研究

童梓顺 刘 贇 徐 琰

(广州医科大学附属脑科医院, 广州市惠爱医院, 广东 广州 510370)

通信作者: 童梓顺, E-mail: 13380011003@189.cn

【摘要】目的 观察帕罗西汀联合加味道遥散治疗抑郁症的疗效和安全性。**方法** 采用随机数字表法将 60 例符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10) 抑郁症诊断标准的患者分为实验组和对照组各 30 例, 两组均给予帕罗西汀 20 mg/d 治疗, 实验组在此基础上加用加味道遥散, 对照组加用安慰剂治疗, 于治疗前及治疗半月、1 月、2 月后采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD) 评定疗效, 并于治疗前及治疗后 2 月抽血检验血清脑源性神经营养因子(BDNF) 浓度, 采用副反应量表(TESS) 监测药物副反应。**结果** 治疗半月、1 月、2 月后, 实验组 HAMD 评分均较治疗前低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 1 月、2 月后, 对照组 HAMD 评分均低于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗半月、1 月、2 月后, 两组 HAMD 评分比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 2 月后, 两组有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 1 月、2 月后, 两组血清 BDNF 浓度均较治疗前高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 2 月后, 实验组血清 BDNF 浓度高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。实验组不良反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 帕罗西汀联合加味道遥散对抑郁症的疗效优于单独使用帕罗西汀, 副作用更少。

【关键词】 加味道遥散; 帕罗西汀; 抑郁症

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.01.008

A randomized controlled trial of paroxetine combined with Jiawei Xiaoyaosan for patients with depression

TONG Zi-shun*, LIU Yun, XU Yan

(The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Huiai Hospital, Guangzhou 510370, China)

* Corresponding author: TONG Zi-shun, E-mail: 13380011003@189.cn

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety to the patients with depression by the treatments with paroxetine and Jiawei Xiaoyaosan. **Methods** 60 patients met the diagnostic criteria of International Classification of Diseases, tenth edition(ICD-10) for depression, were randomly divided into two groups by random number table. The experimental group was treated with paroxetine and Jiawei Xiaoyaosan. The control group was treated with paroxetine and placebo. Assessing Hamilton Depression Scale(HAMD) score and Treatment Emergent Symptom Scale(TESS) before and after two weeks, 1 month and 2 months of the treatment. Before and 2 months after treatment, blood serum was extracted to measure brain derived neurotrophic factor(BDNF) levels. **Results** After treatment for two weeks, 1 month and 2 months, the HAMD scores of the experimental group reduced than before ($P < 0.05$). The HAMD scores of the control group reduced than before after 1 month and 2 months of treatment ($P < 0.05$). After two weeks, 1 month and 2 months of treatment, the HAMD scores of the two groups were statistically significant difference($P < 0.05$). After 2 months of treatment, the effective rate of the two groups was statistically significant difference($P < 0.05$). After treatment for 1 month and 2 months, both of the experimental group and control group patients' blood serum concentration of BDNF were higher than before($P < 0.05$). 2 months after treatment, the difference of BDNF concentration between the two groups was statistically significant($P < 0.05$). The experimental group had less adverse reactions than the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** Jiawei Xiaoyaosan combined with paroxetine is more effective for depression than paroxetine alone, and has fewer side effects.

【Key words】 Jiawei Xiaoyaosan; Paroxetine; Depression

抑郁症是情感障碍中的一种, 主要表现为心境低落、思维迟缓、行为减少, 是精神科常见的疾病之一, 年患病率为 2.7% ~ 10.3%, 终身患病率为 7.8% ~ 17.1%, 世界卫生组织估计, 到 2020 年抑郁

症将成为世界第二大致残性的疾病^[1]。此病不仅严重影响患者的身心健康, 也降低了生活质量, 甚至导致自杀。目前国内外抗抑郁药物多以化学药物为主, 此类药物不仅价格昂贵, 不良反应明显, 且疗效欠理想, 有效率仅为 70% 左右, 病情容易复发。中医中药在几千年的临床运用中证实了对郁病的治疗

项目基金: 广东省中医药局课题(20152044)

有良好的疗效,并且具有副作用小、复发少的特点。故本研究选用中药治疗郁病的代表方逍遥散作为研究对象,在原方的基础上增加了郁金、合欢皮、香附、远志、酸枣仁等药物,以增强其疏肝解郁、宁心安神之效,形成加味逍遥散。本研究团队的既往基础研究表明,加味逍遥散有很好的抗抑郁作用,已申请了国家发明专利^[2-4]。

本研究通过随机对照研究,采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)、副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)以及血清脑源性神经营养因子(BDNF)浓度来观察帕罗西汀联合加味逍遥散治疗抑郁症的效果及副反应。

1 对象与方法

1.1 对象

为 2014 年 9 月 - 2015 年 9 月广州市惠爱医院中医神志病专科收治的抑郁症患者。入组标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD - 10) 抑郁症诊断标准;②符合《中医病证诊断疗效标准》郁病诊断标准中的肝郁脾虚证型;③未参加过其他临床实验;④年龄 18 ~ 60 岁;⑤初中以上受教育程度;⑥自愿参加本研究并签署知情同意书。排除标准:①严重躯体疾病,包括脑器质性疾病;②有严重的自杀自伤情况;③酒精或药物滥用;④既往有类似药物过敏史;⑤有妊娠计划,妊娠或哺乳期妇女;⑥既往经帕罗西汀系统治疗无效者;⑦近半年行电休克治疗者。符合入组排除标准共 60 例。采用随机数字表法分为实验组和对照组各 30 例。实验组男性 18 例,女性 12 例;平均年龄(35.1 ± 2.5)岁;已婚 21 例,未婚 9 例;工作 16 例,待业 14 例;平均病程(2.5 ± 0.3)年;入组前 HAMD 评分为(30.21 ± 6.42)分。对照组男性 17 例,女性 13 例;平均年龄(34.6 ± 2.1)岁;已婚 20 例,未婚 10 例;工作 15 例,待业 15 例;平均病程(2.3 ± 0.2)年;入组前 HAMD 评分为(29.24 ± 5.96)分。本研究已在广州市惠爱医院伦理委员会讨论通过,并在其监督下进行。

1.2 治疗方法

两组均服用帕罗西汀(乐友,浙江华海药业股份有限公司,008C14002),初始剂量为 20 mg/d,每使用 1 周后加 10 mg,至第 3 周加至治疗剂量 40 mg/d,用法均为晨服。实验组加用加味逍遥散治疗,对照组加用安慰剂治疗。加味逍遥散组成:柴胡

10 g、白芍 12 g、当归 6 g、白术 12 g、云苓 15 g、郁金 10 g、合欢皮 12 g、香附 10 g、远志 10 g、酸枣仁 10 g、炙甘草 6 g。每日 1 副,早晚分服。对照组每日早晚服安慰剂(颜色、气味及容量与治疗组相同)。

1.3 疗效和安全性评定

1.3.1 HAMD 评定

评定者为副主任医师以上职称的精神科医师,进行过严格的量表使用培训,通过了一致性检验。于治疗前、治疗半月、1 月、2 月后,由两名评定者对患者进行 HAMD 联合检查,采用交谈与观察的方式,检查结束后由两名评定者分别独立评分。在临床试验结束时,以 HAMD 评分减分率评定疗效。HAMD 评分减分率 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分 × 100%。疗效定义为:减分率 ≥ 75% 为痊愈,50% ≤ 减分率 < 75% 为显著进步,25% ≤ 减分率 < 50% 为进步,减分率 < 25% 为无效。有效率 = (痊愈人数 + 显著进步人数 + 进步人数) / 总人数 × 100%。

1.3.2 血清 BDNF 浓度测定

分别于治疗前及治疗后半月、1 月、2 月采集患者血样本 5 ml,时间为 8:00 - 9:00,空腹。将静脉血立即置于促凝管中,0℃ 3200 转/min 离心 20min 后,抽取血清 1 ml 于 -80℃ 低温保存。采用酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)方法检测血清 BDNF 浓度。试剂盒由美国 B&D 公司提供,生产批号:301028。检测敏感度 < 15.6 pg/ml。

1.3.3 安全性评定

于治疗后半月、1 月、2 月监测安全性指标(血常规、心电图、肝肾功能),并于研究结束(治疗 2 月后)进行 TESS 评定。

1.4 统计方法

采用 PASW Statistics 19.0 进行统计分析,患者治疗前后数据比较采用重复测量协方差分析,两组间数据比较采用独立样本 *t* 检验或 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结 果

2.1 两组 HAMD 评分比较

治疗半月、1 月、2 月后,实验组 HAMD 评分均较治疗前低,差异有统计学意义(*P* 均 < 0.05)。治

疗 1 月、2 月后,对照组 HAMD 评分均较治疗前低, 2 月后,两组 HAMD 评分比较差异有统计学意义,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。治疗半月、1 月、($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 HAMD 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组 别	HAMD 评分			
	治疗前	治疗半月后	治疗 1 月后	治疗 2 月后
实验组($n=30$)	30.21 \pm 6.42	18.83 \pm 4.43 ^{ab}	11.39 \pm 2.85 ^{ab}	7.75 \pm 2.07 ^{ab}
对照组($n=30$)	29.24 \pm 5.96	27.45 \pm 5.73	15.92 \pm 2.91 ^a	9.16 \pm 2.12 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;两组同期比较,^b $P < 0.05$

2.2 两组疗效比较

治疗 2 月后,实验组有效率为 93.3%,对照组

为 86.7%。两组有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组疗效比较

组 别	例 数(%)				有效率
	疗效: 痊愈	显著进步	进步	无效	
实验组($n=30$)	12(40.00)	13(43.33)	3(10.00)	2(6.67)	93.3% ^a
对照组($n=30$)	9(30.00)	12(40.00)	5(16.67)	4(13.33)	86.7%

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

2.3 两组血清 BDNF 浓度比较

治疗 1 月、2 月后,两组血清 BDNF 浓度均较治

疗前高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 2 月后,实验组血清 BDNF 浓度高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清 BDNF 浓度比较($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/mL}$)

组 别	血清 BDNF 浓度			
	治疗前	治疗半月后	治疗 1 月后	治疗 2 月后
实验组($n=30$)	18.14 \pm 8.83	19.52 \pm 7.11	22.25 \pm 8.62 ^a	29.26 \pm 9.17 ^{ab}
对照组($n=30$)	18.17 \pm 8.15	19.49 \pm 8.02	22.04 \pm 8.85 ^a	25.54 \pm 9.04 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;两组同期比较,^b $P < 0.05$

2.4 两组不良反应比较

治疗 2 月后,实验组不良反应发生率低于对照

组,差异有统计学意义(23% vs. 40%, $P < 0.05$)。两组治疗前后血常规、肝、肾功能、心电图检查均未发现明显异常。见表 4。

表 4 两组不良反应比较

组 别	例 数				
	不良反应: 恶心纳差	口干	便秘	震颤	心动过速
实验组($n=30$)	3	3	1	0	0
对照组($n=30$)	4	3	3	1	1

3 讨 论

本临床研究结果表明,加味道遥散联合帕罗西汀治疗,与单用帕罗西汀相比,可以大幅度减轻西药的副反应,能更有效地改善患者的抑郁症状,并且相对起效较迅速,一般在治疗半月后就开始起效,并且疗效稳定,2 月内未见明显的病情波动。刘贵成^[5]在类似的研究中也发现,帕罗西汀联合逍遥散治疗

抑郁症比单一使用帕罗西汀治疗更有效,但其研究只有治疗前后的 HAMD 评分对比,结果过于简单,缺乏客观指标,故本研究加入了血清 BDNF 浓度的测定来评价抑郁症的疗效。喻云平等^[6]研究表明,抑郁症患者 BDNF 浓度明显低于健康对照组,与抑郁的程度有关。本研究显示,治疗 2 月后实验组血清 BDNF 浓度高于对照组,从客观指标证实了加味道遥散联合帕罗西汀的疗效优于单用帕罗西汀。综

上所述,帕罗西汀联合加味逍遥散对抑郁症的疗效优于单独使用帕罗西汀,且副作用更少。

既往针对逍遥散对抑郁症疗效的研究显示,逍遥散在与其他抗抑郁药合用的时候都可以起到增效减毒的作用,如蒋建新等^[7]研究发现逍遥散加味联合西酞普兰临床疗效更佳,副作用减少,且下丘脑-垂体-性腺轴(HPG)、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)也恢复正常。刘丽萍^[8]的研究发现,使用阿米替林联合逍遥散可以得到更好的临床疗效和更少的副作用。此外,既往研究也显示,逍遥散联合舍曲林^[9]、氟西汀^[10]、黛力新^[11]、文拉法辛^[12]等药也能起到类似的作用。结合上述研究和本研究的结果可以推测,逍遥散和大多数的抗抑郁药搭配使用,都可以起到减毒增效的作用。

此外,对一些中轻度的抑郁症患者,单用逍遥散或者配合心理治疗、针灸治疗也可达到较好的疗效。如杨春梅等^[13]研究发现单用逍遥散治疗中轻度抑郁的疗效优于黛力新。潘惠萍等^[14]研究提示,逍遥散联合电针灸治疗轻中度抑郁症疗效与帕罗西汀相当,但起效时间快、不良反应少。李鸿娜等^[15]采用丹栀逍遥散配合心理疗法对产后抑郁症的临床疗效与氢溴酸西酞普兰相当,但无明显副作用。

本研究对象主要来自于住院患者,故存在样本量不大、观察时间较短等不足。在今后的研究中,需进一步追踪患者出院后的预后及复发情况,在门诊中推广研究,扩大样本量。

参考文献

[1] 孙亚京,周岳君,张副兴,等. 逍遥散抗抑郁作用药理实验研究进展[J]. 内蒙古中医药,2013,32(25): 131-132.

- [2] 丁国安,余国汉,梁绍才,等. 加味逍遥汤颗粒对小鼠抗抑郁作用[J]. 广州医药,2010,41(3): 6-8.
- [3] 丁国安,余国汉,伍远菲,等. 加味逍遥汤对抑郁大鼠海马 cAMP,PKA,PKC 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(4): 162-164.
- [4] 于林,葛鑫宇,陈宝田,等. 加味逍遥散治疗抑郁症对照研究[J]. 临床心身疾病杂志,2013,19(1): 19-21.
- [5] 刘贵成. 逍遥散联合帕罗西汀治疗抑郁症 60 例疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2013,32(3): 56-57.
- [6] 喻云平,余红岚,费樱,等. 抑郁症患者外周血 BDNF、IDO、CORT 水平及 Treg 细胞的研究[J]. 贵阳医学院学报,2015,40(8): 852-855.
- [7] 蒋建新,周赞,杨涌,等. 逍遥散加味联合西酞普兰治疗抑郁症疗效及对 HPA、HPT、HPG 轴的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(33): 3715-3717.
- [8] 刘丽萍. 逍遥散联合用药治疗双相抑郁症临床作用分析[J]. 中外医疗,2015,(22): 112-113,116.
- [9] 贾艳,李莉,邓欣. 加味丹栀逍遥散合并舍曲林治疗老年抑郁症临床疗效分析[J]. 中国民间疗法,2015,23(8): 62-63.
- [10] 宗永华,徐亚洲,王瑞阳. 逍遥散联合氟西汀治疗冠心病伴抑郁症 60 例[J]. 中国中医药现代远程教育,2015,13(6): 61-62.
- [11] 陈青微,陈慧. 逍遥散联合黛力新中西医结合治疗围绝经期抑郁症的临床观察[J]. 中国现代医生,2015,53(2): 141-143.
- [12] 冉晓. 丹栀逍遥散联合小剂量文拉法辛治疗产后抑郁症的疗效研究[J]. 临床合理用药杂志,2013,6(36): 73-74.
- [13] 杨春梅,林海. 逍遥散治疗轻中度抑郁症 30 例观察[J]. 实用中医药杂志,2015,31(5): 381.
- [14] 潘惠萍,李松波. 逍遥散联合电针灸治疗轻、中度抑郁症的疗效分析[J]. 湖南中医药大学学报,2013,33(12): 77-78.
- [15] 李鸿娜,沈莉,石娟娟,等. 丹栀逍遥散配合心理疗法治疗产后抑郁症疗效分析[J]. 内蒙古中医药,2014,33(27): 17-18.

(收稿日期:2015-09-24)

(本文编辑:陈霞)

《四川精神卫生》杂志邮发代号:62-283