

帕罗西汀合并柴胡逍遥合剂治疗抑郁症的临床观察

易正辉¹ 朱丽萍¹ 龙彬¹ 姚培芬¹ 赵根祥¹ 沈阿珍¹
吴国君¹ 吴海芬¹ 张六平² 汪作为³ 伍毅⁴

摘要 目的 评价柴胡逍遥合剂治疗抑郁症的临床疗效和安全性。**方法** 将190例入组患者随机分为帕罗西汀合并柴胡逍遥合剂组(研究组)及帕罗西汀合并安慰剂组(对照组),分别于治疗前、治疗2、4、8周末评定汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)、临床疗效总评量表(CGI)及副反应量表(TESS)。**结果** (1)研究组92例,完成随访89例,脱落3例,有效率84.8%,痊愈率69.6%;对照组98例,完成93例,脱落5例,有效率71.4%,痊愈率55.1%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.92, P<0.05$; $\chi^2=4.22, P<0.05$); (2)与治疗前比较,两组在治疗后2、4及8周HAMD-17总分、各因子均分及CGI评分比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);两组间比较,HAMD-17总分及CGI评分在治疗8周差异有统计学意义($P<0.01$); (3)两组不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 柴胡逍遥合剂合并帕罗西汀的疗效比单用帕罗西汀更显著,能提高临床有效率,安全性高。

关键词 柴胡逍遥合剂;帕罗西汀;抑郁症;疗效;安全性

Clinical Observation on Treatment of Major Depressive Disorder by Paroxetine Combined with Chaihu Xiaoyao Mixture Yi Zheng-hui, ZHU Li-ping, LONG Bin, et al *Shanghai Mental Health Center, Medical School of Shanghai Jiaotong University, Shanghai (201108)*

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of Chaihu Xiaoyao Mixture (CXM) for the treatment of major depressive disorder (MDD). **Methods** One hundred and ninety patients with MDD were randomly assigned to two groups, the test group and the control group. They were treated by paroxetine combined with CXM or placebo for 8 weeks. The therapeutic efficacy was evaluated at the end of the 2nd, 4th and 8th week by scoring according Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD-17) and Clinical Global Impression (CGI) scale, and the adverse reaction was scaled by Treatment Emergent Symptoms Scale (TESS). **Results** Follow-up study was completed in 89/92 patients in the test group, and 93/98 patients in the control group, with 3 and 5 cases dropping, respectively. The effective rate in the two groups was 84.8% and 71.4%, and the cure rate was 69.6% and 55.1%, respectively, which were significantly higher in the test group than in the control group ($\chi^2=4.92, P<0.05$; $\chi^2=4.22, P<0.05$). As compared with the baseline, significant differences in HAMD-17 total score and scores of its various factors as well as the CGI score were shown in both groups after 2, 4 and 8's week treatment ($P<0.01$). Comparison between groups showed that significant differences presented in HAMD-17 total score and CGI score at the end of the 8th week ($P<0.01$), while comparison of adverse reactions between groups showed insignificantly statistical difference ($P>0.05$). **Conclusion** Combined treatment of CXM and paroxetine is more effective than that with paroxetine alone in treating MDD, and it could enhance the clinical efficacy with higher safety.

KEYWORDS Chaihu Xiaoyao Mixture; paroxetine; major depressive disorder; efficacy; safety

抑郁症是严重危害人类身心健康的精神疾病,具有高发病、高复发、高自杀率、高致残和社会负担沉重的特点。抑郁症的终生患病率高达15%~20%;并有明

基金项目:上海申康医院发展中心2007年中医验方项目(No. SHDC12007412)

作者单位:1.上海交通大学医学院附属精神卫生中心(上海201108);2.上海市黄浦区精神卫生中心;3.上海市虹口区精神卫生中心;4.上海市杨浦区精神卫生中心

通讯作者:朱丽萍, Tel: 021-64901737转2103, E-mail: zhulipingjsk@yahoo.com.cn

显的复发倾向或趋于慢性化,抑郁症对家庭和社会造成沉重的经济负担,WHO的全球疾病负担合作研究指出抑郁症列全球疾病负担第5位(1990),并预测到2020年抑郁症将成为继冠心病后的世界第二大疾病负担源^[1]。因此,近半世纪以来各国学者们一直为治疗抑郁症而不懈努力,而药物治疗是主要的治疗方法,各种抗抑郁药不断涌现,然而传统异环类抗抑郁药不良反应大,影响患者的依从性,而新型抗抑郁药又大多价格较为昂贵^[2],越来越多的研究者将眼光投向资源丰富的天然植

物,尤其是中草药方面^[3, 4]。

“柴胡逍遥合剂”为上海市精神卫生中心经过数10年的临床实践总结后的经验方,为本中心制剂室自制,该方在逍遥散基础上加用大黄、芒硝、代赭石、龙骨及牡蛎构成。龙骨、牡蛎及代赭石安神定志,共为佐药,大黄、芒硝清热泻火,通腑降浊,诸药合用共治肝郁血虚、肝脾不和的躁郁症、抑郁症及焦虑症。该药在本中心临床应用了30余年,但未对治疗抑郁症进行过临床评估,故本研究对柴胡逍遥合剂治疗抑郁症的疗效、副反应及安全性进行系统观察。

资料与方法

1 诊断标准 抑郁症符合中国精神障碍诊断与分类标准第3版(CCMD-3)抑郁症的诊断标准^[5]。

2 纳入标准 年龄18~65岁,男女不限,均为单相轻、中度抑郁发作,筛选和基线的汉密尔顿抑郁量表(HAMD)17项评分 ≥ 17 分^[6]。

3 排除标准 脑器质性精神障碍、或精神活性物质和非成瘾物质所致的抑郁;有精神分裂症、双相情感障碍等精神病史者,痴呆患者;有自杀倾向者;伴有严重或不稳定的心、肝、肾、内分泌等严重躯体疾病者;癫痫病史者;哺乳期、孕妇;帕罗西汀有过敏史者;临床意义的心电图异常或实验结果异常者;无监护人或不能按医嘱服药者。

4 一般资料 190例均来自2008年3月—2009年4月在上海市精神卫生中心、杨浦区精神卫生中心、虹口区精神卫生中心及黄浦区精神卫生中心门诊和住院的抑郁症患者。采用双盲双模拟的方法,按照随机数字表,将患者随机分为2组,分别为研究组与对照组,研究组纳入92例,对照组纳入98例,两组间性别、年龄、病程、本次发作病期、发作次数及HAMD-17基线评分比较,差异无统计学意义(表1)。

5 治疗方法 研究组采用柴胡逍遥合剂(由柴胡、当归、白术、茯苓、炙甘草、白芍、生姜、薄荷、大黄、芒硝、代赭石、龙骨及牡蛎等组成;500 mL/瓶;上海市精神卫生中心制剂室提供,批号:080228,080731,081201)合并帕罗西汀片剂(20 mg/片;中美天津史克制药有限公司生产,批号:07120363,20101207)治疗。对照组采用中药安慰剂(500 mL/瓶,上海市精神卫生中心制剂室提供,批号:080228)合并帕罗西汀片剂治疗。柴胡逍遥合剂和中药安慰剂剂量均为50 mL,每天2次;帕罗西汀片剂,起始剂量及治疗剂量均为20 mg/日,但剂量可变,部分患者可加量至40 mg/日。治疗观察期为8周,期间对有严重失眠者允许使用唑吡坦、佐匹克隆助眠药物,不使用有抗焦虑作用的苯二氮卓类药物。

6 观察项目及检测方法

6.1 汉密顿抑郁量表17项(HAMD-17),采用0~4分的5级评分法:0分为无症状,1分为轻度,2分为中度,3分为重度,4分为极重度^[6]。

6.2 临床疗效总评量表(CGI)采用0~7分的8级评分法:0分为未评,1分为显著进步,2分为进步,3分为稍进步,4分为无变化,5分为稍恶化,6分为恶化,7分为严重恶化。

6.3 疗效评定 临床痊愈:症状和体征消失,HAMD-17评分较治疗前减分率 $>80\%$,或HAMD-17评分 ≤ 7 分;显效:症状和体征基本消失,症状减分率 $50\% \sim 80\%$;好转:症状、体征减轻或部分消失,症状减分率 $30\% \sim 50\%$;无效:症状和体征无改善,症状减分率 $<30\%$ 。

6.4 不良反应 观察指标为治疗前后检查血、尿常规,电解质、血生化及心电图,上述指标异常者随访至正常为止;观察可能出现的不良反应。评估不良事件严重程度标准为副反应量表(TESS)^[6],分值0为无,1为轻,2为中,3为重,4为不肯定。

7 统计学方法 有效病例及安全性分析的规定有效病例数的确定:凡完成2周以上者作为有效病例进行疗效评价,因疗效不佳退出者作为无效病例进行疗效统计;安全性分析:总体包括至少服用一次药物的所有病例,数据包括所记录的不良反应及实验室数据描述和比较两组不良反应发生率,详细列出不良反应的症状、开始时间、严重程度、与药物关系处理和结果等。采用SPSS 11.0统计分析软件包进行数据处理和计量资料采用 t 检验及方差分析,计数资料采用 χ^2 检验统计分析。

结 果

1 两组脱落及帕罗西汀用量比较 本研究纳入病例190例,研究组完成随访89例,脱落3例;对照组完成93例,脱落5例;两组脱落率比较,差异无统计学意义。研究组帕罗西汀用药剂量(23.4 ± 6.3) mg/日,对照组帕罗西汀用药剂量(25.2 ± 7.1) mg/日,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	研究组(92例)	对照组(98例)	t 或 χ^2 值	P 值
性别(男/女)	44/48	42/56	0.47	0.49
平均年龄(岁)	43.2 ± 12.1	43.9 ± 13.2	-0.38	0.70
平均病程(年)	2.5 ± 2.3	3.0 ± 4.0	-1.05	0.29
本次发作病期(年)	0.9 ± 0.6	0.8 ± 1.3	0.78	0.46
发作次数(次)	1.8 ± 1.2	1.8 ± 1.1	0.39	0.69
HAMD-17评分(分)	27.7 ± 4.9	27.8 ± 4.1	-0.12	0.85

表2 两组治疗前后HAMD-17总分及各因子分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	HAMD-17总分	焦虑/躯体化分	认知障碍分	阻滞分	睡眠障碍分	体重变化分
研究	92	治疗前	27.6 ± 4.9	9.7 ± 3.4 [△]	4.0 ± 2.8 ^{△△}	8.5 ± 2.5 ^{△△}	5.4 ± 1.1 ^{△△}	1.4 ± 0.7 ^{△△}
		治疗2周	17.7 ± 4.7 [*]	5.0 ± 2.9 [*]	3.1 ± 1.7 [*]	6.5 ± 2.6 ^{*△△}	3.1 ± 1.8 [*]	0.6 ± 0.7 ^{*△}
		治疗4周	11.6 ± 5.6 [*]	3.1 ± 2.2 [*]	1.7 ± 1.8 ^{*△△}	4.0 ± 2.4 [*]	2.6 ± 1.5 [*]	0.3 ± 0.5 [*]
		治疗8周	6.7 ± 5.9 ^{*△△}	2.0 ± 2.1 [*]	1.1 ± 1.7 ^{*△△}	2.9 ± 2.7 [*]	1.3 ± 1.0 ^{*△△}	0.3 ± 0.5 [*]
对照	98	治疗前	27.9 ± 4.1	10.7 ± 4.0	5.1 ± 2.0	7.0 ± 1.7	4.2 ± 1.1	0.7 ± 0.6
		治疗2周	16.8 ± 4.5 [*]	4.8 ± 2.9 [*]	3.4 ± 2.1 [*]	5.0 ± 1.1 [*]	3.2 ± 1.3 [*]	0.4 ± 0.5 [*]
		治疗4周	12.4 ± 5.1 [*]	3.3 ± 1.9 [*]	2.7 ± 2.2 [*]	3.8 ± 1.3 [*]	2.3 ± 0.9 [*]	0.3 ± 0.5 [*]
		治疗8周	9.3 ± 6.1 [*]	2.0 ± 1.4 [*]	2.1 ± 2.3 [*]	3.1 ± 1.4 [*]	1.8 ± 1.2 [*]	0.4 ± 0.6 [*]

注: 与本组治疗前比较, ^{*}P<0.01; 与对照组同期比较, [△]P<0.05, ^{△△}P<0.01

2 两组治疗前后疗效比较 研究组有效78例, 有效率84.8%, 对照组有效70例, 有效率71.4%, 两组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.92, P<0.05$); 研究组临床痊愈64例, 痊愈率69.6%, 对照组临床痊愈54例, 痊愈率55.1%, 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2=4.22, P<0.05$)。

3 两组治疗前后HAMD-17总分及各因子分比较 (表2) 与治疗前比较, 两组在治疗后2、4及8周HAMD-17总分及各因子平均分比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$); 两组间比较, HAMD-17总分在治疗8周差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

4 两组治疗前后CGI评分比较 (表3) 与治疗前比较, 两组在治疗后2、4、8周疾病严重程度 (CGI) 评分显著降低 ($P<0.01$); 两组间比较, 疾病严重程度评分在治疗8周差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表3 两组治疗前后CGI评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CGI评分
研究	92	治疗前	5.85 ± 0.70
		治疗2周	3.50 ± 0.96 [*]
		治疗4周	2.22 ± 0.96 [*]
		治疗8周	2.00 ± 0.94 ^{*△}
对照	98	治疗前	5.89 ± 0.78
		治疗2周	3.25 ± 0.58 [*]
		治疗4周	3.00 ± 0.82 [*]
		治疗8周	2.80 ± 0.63 [*]

注: 与本组治疗前比较, ^{*}P<0.01; 与对照组同期比较, [△]P<0.05

5 两组不良反应比较 (表4) 两组不良反应比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 血压、心电图、实

表4 两组不良反应发生比较 (例)

不良反应	研究组 (92例)	对照组 (98例)
口干	3	4
恶心	7	6
出汗	4	3
腹泻	7	4
便秘	9	12
眩晕或头昏	7	5
视物模糊	8	9
头痛	3	2
嗜睡	7	10

注: 与本组治疗前比较, ^{*}P<0.01; 与对照组同期比较, [△]P<0.05

验室检查及体格检查未发现有临床意义的改变。

讨 论

根据中医学理论, 抑郁症其病因大多由于情志所伤, 如郁怒、忧愁悲哀或思虑太多等, 导致肝失疏泄, 脾失健运, 心神失养, 脏腑阴阳气血失调而成, 与肝、心、脾三脏有密切关系。肝主疏泄, 性喜条达, 在众多治疗方药中, 逍遥散在肝气郁结, 脾虚血少型抑郁症中尤为突出。逍遥散由柴胡、当归、白术、茯苓、炙甘草、白芍、生姜及薄荷等8味药物组成, 其中柴胡疏肝解郁, 当归养血柔肝, 白术、茯苓健脾祛湿, 炙甘草益气补中缓肝之急, 生姜温胃和中, 薄荷助柴胡散肝郁之热。胃络通心, 胃热可以扰乱心神, 易发生失眠、头痛、烦躁、抑郁、躁狂等, 承气汤有通腑调气, 泻热降浊, 即能宁心安神, 而治疗躁郁症^[7]。

有关中药药理实验及抑郁动物模型行为学研究发现, 逍遥散对人或动物模型神经、内分泌、免疫等系统的微观指标有一定的调理作用, 其还能明显缩短悬尾及强迫游泳实验中小鼠的不动时间, 而对自主活动无显著影响, 且无中枢兴奋作用^[8]。逍遥散中的柴胡皂甙能加强SSRI类抗抑郁药氟西汀在强迫游泳模型上的抗抑郁作用^[9], 研究发现柴胡加龙骨牡蛎汤大、小剂量均能明显缩短大鼠强迫游泳的不动时间, 提示两者合用有明显抗抑郁作用^[10]。近年来有关逍遥散在临床治疗抑郁症的研究也日益增多, 近来有研究发现逍遥丸能治疗产后抑郁症^[11], 逍遥丸与文拉法辛联合治疗抑郁症远期疗效优于单用文拉法辛, 且不良反应明显减少^[12], 还有研究发现逍遥丸合并西酞普兰治疗抑郁症安全有效, 而且与单用西酞普兰比, 能降低复发率^[13]。

本研究结论帕罗西汀合柴胡逍遥合剂对抑郁症疗效比单用帕罗西汀更显著, 能提高痊愈率, 而且安全性高, 不增加药物不良反应。现代医学认为, 焦虑、抑郁症的病因主要由于神经递质、受体、神经内分泌系统、免疫系统、循环系统、和基因表达调节等多方面因素, 而中医对焦虑、抑郁症的治疗是从整体来调节各个系统达到治疗效果, 中药能加强大脑皮质的抑制性而使

皮质下兴奋性下降起到镇静作用, 或能促使下丘脑和海马多巴胺神经兴奋, 抑制5-羟色胺神经功能而起抗抑郁作用^[14]。帕罗西汀合并柴胡逍遥合剂治疗抑郁症疗效显著, 但其药理学作用尚需进一步研究探索。

参 考 文 献

- [1] 费立鹏. 中国的精神卫生问题—21世纪的挑战和选择[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2004, 30 (1) : 1-10.
Phillips MR. Mental health in China: challenges and options for the 21st century[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2004, 30 (1) : 1-10.
- [2] Nierenberg AA, Ostacher MJ, Huffman JC, et al. A brief review of antidepressant efficacy, effectiveness, indications, and usage for major depressive disorder[J]. J Occup Environ Med, 2008, 50 (4) : 428-436.
- [3] Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond[J]. JAMA, 2003, 289 (23) : 3152-3160.
- [4] 张华, 李海波, 王继伟. 抑郁症中医研究现状[J]. 中医杂志, 2006, 47 (11) : 868-869.
Zhang H, Li HB, Wang JW. Review of the present situation of TCM research on depression[J]. J Tradit Chin Med, 2006, 47 (11) : 868-869.
- [5] 中华医学会精神科分会编. 中国精神疾病分类与诊断标准[M]. 第3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 87-88.
Chinese Society of Psychiatry, Chinese Medical Association. Chinese classification and diagnosis criteria for mental disorder[M]. 3rd ed. Jinan: Shandong Science and Technology Press, 2001 : 87-88.
- [6] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 第2版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2003 : 133-137, 197-202.
Zhang MY, editor. Handbook of rating scales in psychiatry[M]. 2nd ed. Changsha: Hunan Science and Technology Press, 2003 : 133-137, 197-202.
- [7] 林蓉, 陈少珍. 逍遥散治疗抑郁症中的应用研究[J]. 中国医学文摘内科学, 2005, 26 (5) : 604-606.
Lin R, Chen SZ. The research of Xiaoyao Powder in the treatment of depression[J]. China Med Abstracts, 2005, 26 (5) : 604-606.
- [8] 武丽. 中医药对抑郁动物模型影响的研究现状[J]. 广西中医学院学报, 2004, 7 (2) : 69-71.
Wu L. The study of traditional Chinese medicine on animal models of depression[J]. J Guangxi Univ Tradit Chin Med, 2004, 7 (2) : 69-71.
- [9] 王斌, 刘天培. 柴胡皂甙加强氟西汀在强迫游泳模型上的抗抑郁作用[J]. 中草药, 1997, 28 (12) : 729-731.
Wang B, Liu TP. Additive effect of Saikosaponin on the antidepressant action of fluoxetine in forced swimming test[J]. Chin Herb Med, 1997, 28 (12) : 729-731.
- [10] 张有志, 聂惠民, 张德昌, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤等经方治疗抑郁症的动物行为学研究[J]. 中国中医基础学杂志, 2001, 7 (7) : 30-32.
Zhang YZ, Nie HM, Zhang DC, et al. The animal behavior research of Chaihu Longgu Muli Decoction on animal models of depression [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2001, 7 (7) : 30-32.
- [11] 王策. 逍遥丸治疗产后抑郁症40例[J]. 中医杂志, 2007, 48 (4) : 324.
Wang C. The effect of Xiaoyao Pill in treating 40 patients with postpartum depression[J]. J Tradit Chin Med, 2007, 48 (4) : 324.
- [12] 朱春山. 文拉法辛与逍遥丸联合治疗抑郁症的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22 (2) : 152.
Zhu CS. The clinical trial of the combination therapy of venlafaxine with Xiaoyao Pill in the treatment of depression[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2002, 22 (2) : 152.
- [13] 麻祯. 逍遥丸合并西酞普兰治疗抑郁症对照研究[J]. 卫生职业教育, 2007, 25 (1) : 139-140.
Ma Z. The control study of combination therapy of citalopram with Xiaoyao Pill in the treatment of depression[J]. Health Prof Edu, 2007, 25 (1) : 139-140.
- [14] 毛庆秋, 黄真. 中药治疗抑郁症的作用机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2007, 32 (10) : 877-880.
Mao QQ, Huang Z. Research progress on therapeutic mechanism of depression treated by traditional Chinese medicine[J]. China J Chin Mater Med, 2007, 32 (10) : 877-880.

(收稿: 2009-11-18 修回: 2010-07-02)

《中国中西医结合杂志》再获国家自然科学基金资助

《中国中西医结合杂志》2010年再获国家自然科学基金“重点学术期刊专项基金”项目资助。项目执行期限为2011年1月—2012年12月。该项目主要用于提高期刊学术水平和整体质量直接有关的组稿、编辑、出版及发行等方面的资助。本刊曾连续3次获国家自然科学基金“重点学术期刊专项基金”项目资助(2003-2008年)。

《中国中西医结合杂志》连续8年荣获“百种中国杰出学术期刊”; 2006-2010年连续获“中国科协精品科技期刊工程项目资助期刊”; 2008年荣获“中国精品科技期刊”; 3次荣获“全国中医药优秀期刊一等奖”。

《中国中西医结合杂志》1981年创刊, 现任主编陈可冀院士。1983年被美国《医学索引》(IM/MEDLINE)收录。为中国科技论文与引文数据库(CSTPCD)和中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊, 影响因子和总被引频次在中医类期刊中名列前茅。在国家自然科学基金资助下, 《中国中西医结合杂志》将取得更好的成绩。

(本刊讯)