

八味解郁汤加减联合艾司西酞普兰治疗肝郁脾虚证轻中度抑郁症临床研究

刘永兵, 张雪, 皇甫菲菲

焦作市精神病院中西医结合科, 河南 焦作 454000

[摘要] 目的: 观察八味解郁汤加减联合艾司西酞普兰治疗肝郁脾虚证轻中度抑郁症患者的疗效及对腺嘌呤核苷三磷酸 (ATP)、腺嘌呤核苷二磷酸 (ADP)、腺嘌呤核糖核苷酸 (AMP) 的影响。方法: 选取 104 例郁脾虚型轻中度抑郁症患者, 按照随机数字表法分为观察组和对照组各 52 例。对照组给予艾司西酞普兰治疗, 观察组给予八味解郁汤加减联合艾司西酞普兰治疗。比较 2 组临床疗效, 比较 2 组治疗前后中医证候积分、汉密尔顿量表评分 (HAMD-24) 及 ATP、ADP、AMP 水平。结果: 治疗后, 观察组总有效率 94.23%, 高于对照组 80.77% ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组胁胀作痛、情志抑郁、腹胀、便溏等中医证候积分均降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 HAMD-24 评分均降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组 AMP 水平升高 ($P < 0.05$), 观察组 ATP 水平升高 ($P < 0.05$); 且观察组 AMP、ADP 水平低于对照组 ($P < 0.05$), ATP 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 八味解郁汤加减联合艾司西酞普兰有利于改善轻中度抑郁症肝郁脾虚证患者的抑郁症状, 疗效佳, 且可有效提高 ATP 含量。

[关键词] 轻中度抑郁症; 肝郁脾虚证; 八味解郁汤加减; 艾司西酞普兰; 线粒体; 腺嘌呤核苷三磷酸

[中图分类号] R749.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 21-0046-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.21.009

Clinical Study on Modified Bawei Jieyu Decoction Combined with Escitalopram for Mild and Moderate Depression with Liver Constraint and Spleen Deficiency Syndrome

LIU Yongbing, ZHANG Xue, HUANGFU Feifei

Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Jiaozuo City Mental Hospital, Jiaozuo Henan 454000, China

Abstract: **Objective:** To observe the curative effect of modified Bawei Jieyu Decoction combined with Escitalopram for mild and moderate depression with liver constraint and spleen deficiency syndrome and its effects on adenosine triphosphate (ATP), adenosine diphosphate (ADP), and adenosine monophosphate (AMP). **Methods:** A total of 104 cases of patients with mild and moderate depression with liver constraint and spleen deficiency syndrome were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 52 cases in each group. The control group was treated with Escitalopram, and the observation group was treated with modified Bawei Jieyu Decoction combined with Escitalopram. Clinical effects were compared between the two groups. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, scores of 24-item Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-24), and levels of ATP, ADP, and AMP were compared before and after treatment between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate was 94.23% in the observation group, higher than that of 80.77% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores of rib-side distension and pain, depressive emotion, abdominal distension, and loose stool in the two groups were decreased

[收稿日期] 2022-08-31

[修回日期] 2023-06-19

[作者简介] 刘永兵 (1981-), 男, 主治医师, E-mail: 417460986@qq.com。

($P < 0.05$), and the scores in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, HAMD-24 scores in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and HAMD-24 scores in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, AMP level in the control group was increased ($P < 0.05$), ATP level in the observation group was increased ($P < 0.05$), and the levels of AMP and ADP in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and ATP level in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Bawei Jieyu Decoction combined with Escitalopram has good curative effects in the treatment of patients with mild and moderate depression with liver constraint and spleen deficiency syndrome and can help improve depression symptoms and effectively increase the level of ATP.

Keywords: Mild and moderate depression; Liver constraint and spleen deficiency syndrome; Modified Bawei Jieyu Decoction; Escitalopram; Mitochondrion; Adenosine triphosphate

抑郁障碍是一种以持续的悲伤为特点,对任何活动无法产生兴趣或愉快感下降的精神疾病,严重影响患者的社会功能及生命健康^[1]。目前抑郁症的发病机制尚未明确,可能与遗传、神经递质水平的变化、神经内分泌功能的改变以及社会心理因素有关,在 20~30 岁较为常见^[2]。目前治疗抑郁症的方法众多,主要有药物治疗、心理治疗,有的还可能用到电休克治疗或者光疗等。其抗抑郁治疗的主要药物为艾司西酞普兰,但治疗效果有限,且复发风险高,而中医药已被广泛运用于治疗轻中度抑郁症,疗效可观^[3]。中医认为,抑郁症的病机在肝,临床可针对肝气郁结的表现进行治疗。八味解郁汤具有疏肝解郁、行气止痛的功效^[4]。本研究观察八味解郁汤加减联合艾司西酞普兰治疗轻中度抑郁症肝郁脾虚证患者的疗效及对腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)、腺嘌呤核苷二磷酸(ADP)、腺嘌呤核糖核苷酸(AMP)的影响,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准》^[5]中抑郁症的诊断标准。以心境低落为主,并至少有下列中的 4 点即可诊断:兴趣丧失、无愉快感;精力减退或疲乏感;精神运动性迟滞或激越;自我评价过低、自责,或有内疚感;联想困难或自觉思考能力下降;反复出现想死的念头或有自杀、自伤行为;睡眠障碍,如失眠、早醒,或睡眠过多;食欲降低或体质量明显减轻;性欲减退。

1.2 辨证标准 符合《抑郁症》^[6]中肝郁脾虚证的辨

证标准。主症:与情绪密切相关的大便溏薄、少腹胀痛;情绪焦虑或精神抑郁;食少纳呆、神疲懒言、体倦乏力。次症:两肋附近胀满、窜痛;胃脘满闷;口苦,咽干;咽部异物感;暖气,泛酸;肠鸣,矢气;脉弦或缓;失眠,多梦。主症中只要有 1 项符合,即可辨证。一般也会伴随次症的发生。

1.3 纳入标准 符合以上诊断及辨证标准;符合《国际疾病与相关问题统计分类》(ICD-10)中轻中度抑郁的标准;7 分 $\leq$ 汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)评分 < 35 分;对本研究所用药物未存在过敏状况;年龄在 18~60 岁之间;患者或家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并其他严重重要器官感染疾病,恶性肿瘤或其他类型的精神疾病;近 3 个月内服用其他抗抑郁药;依从性差;哺乳期或妊娠期女性;对酒精或药物有依赖性。

1.5 一般资料 选取 2018 年 1 月—2021 年 1 月焦作市精神病院收治的 104 例轻中度肝郁脾虚型抑郁症患者,按照随机数字表法分为观察组和对照组各 52 例。对照组男 24 例,女 28 例;年龄 20~56 岁,平均(36.23 $\pm$ 8.21)岁;病程 0.5~5 年,平均(3.23 $\pm$ 1.06)年。观察组男 25 例,女 27 例;年龄 20~57 岁,平均(35.89 $\pm$ 8.26)岁;病程 0.5~6 年,平均(3.45 $\pm$ 1.38)年。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 口服草酸艾司西酞普兰片(西安杨森制药有限公司,国药准字 J20150119,规格:10 mg $\times$

7 片), 起始剂量为每天 5 mg, 根据患者的情况增至每天 10 mg, 最大剂量为每天 20 mg, 每天 1 次。治疗周期为 6 周。

2.2 观察组 在对照组基础上服用八味解郁汤加减。处方: 柴胡、白芍、枳壳、姜半夏、厚朴、茯苓、紫苏梗各 15 g, 生甘草 10 g, 生姜 5 片。上药每天 1 剂, 水煎取汁 300 mL, 分 3 次服用。治疗周期为 6 周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分。治疗前后根据 2 组胁胀作痛、情志抑郁、腹胀、便溏症状严重程度进行评分, 每项计 0~3 分, 评分越高, 则代表症状越严重^[7]。②HAMD-24 评分。评估 2 组治疗前后抑郁情况, HAMD-24 量表包括焦虑躯体化、认知障碍、日夜变化等 24 个因子, 每项采用 0~4 分的 5 级评分法。0 分表示无; 1 分表示轻度; 2 分表示中度; 3 分表示重度; 4 分表示极重度。总分 0~96 分。③临床疗效。④ATP、ADP、AMP 水平。治疗前后采集 2 组静脉血 3 mL, 静置离心后, 留取上层血清, 高效液相色谱法检测 ATP、ADP、AMP 含量。

3.2 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 2 组间比较采用成组 t 检验, 同组治疗前后比较采用配对样本 t 检验; 计数资料以百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 治疗 6 周后根据 HAMD-24 评分拟定。疗效指数(%)=(治疗前 HAMD-24 评分-治疗后 HAMD-24 评分)/治疗前 HAMD-24 评分×100%。痊愈: HAMD-24 评分 < 8 分; 显著进步: 疗效指数 ≥ 50%; 进步: 25% ≤ 疗效指数 < 50%; 无效: 疗效指数 < 25%。总有效率=(痊愈+显著进步+进步)例数/总例数×100%。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。治疗后, 观察组总有效率 94.23%, 高于对照组 80.77%($P < 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	痊愈	显著进步	进步	无效	总有效
对照组	52	6(11.54)	23(44.23)	13(25.00)	10(19.23)	42(80.77)
观察组	52	12(23.08)	28(53.85)	9(17.31)	3(5.77)	49(94.23)
χ^2 值						4.308
P 值						0.038

4.3 2 组治疗前后中医证候积分比较 见表 2。治疗前, 2 组胁胀作痛、情志抑郁、腹胀、便溏等中医证候积分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2 组上述中医证候积分均降低($P < 0.05$), 且观察组低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	时间	例数	胁胀作痛	情志抑郁	腹胀	便溏
对照组	治疗前	52	2.23±0.51	2.36±0.39	2.25±0.39	2.35±0.50
	治疗后	52	1.56±0.28 ^①	1.46±0.34 ^①	1.45±0.26 ^①	1.50±0.36 ^①
观察组	治疗前	52	2.58±0.49	2.27±0.36	2.56±0.32	2.40±0.46
	治疗后	52	1.24±0.29 ^{①②}	1.28±0.26 ^{①②}	1.24±0.26 ^{①②}	1.21±0.27 ^{①②}

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2 组治疗前后 HAMD-24 评分比较 见表 3。治疗前, 2 组 HAMD-24 评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2 组 HAMD-24 评分均降低($P < 0.05$), 且观察组低于对照组($P < 0.05$)。

表 3 2 组治疗前后 HAMD-24 评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P
对照组	52	23.72 ± 3.56	16.52 ± 3.45	10.473	< 0.001
观察组	52	24.06 ± 3.05	14.25 ± 3.34	15.640	< 0.001
t 值		0.523	3.410		
P 值		0.602	< 0.001		

4.5 2 组治疗前后血清 ATP、ADP、AMP 水平比较 见表 4。治疗前, 2 组血清 ATP、ADP、AMP 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 对照组 AMP 水平升高($P < 0.05$), 观察组 ATP 水平升高($P < 0.05$); 且观察组血清 AMP、ADP 水平低于对照组($P < 0.05$), ATP 水平高于对照组($P < 0.05$)。

表 4 2 组治疗前后血清 ATP、ADP、AMP 水平比较($\bar{x} \pm s$) mg/L

组别	时间	例数	ATP	ADP	AMP
对照组	治疗前	52	1.524 ± 1.203	2.987 ± 2.521	0.454 ± 0.243
	治疗后	52	1.334 ± 1.108	3.456 ± 3.021	1.356 ± 1.084 ^①
观察组	治疗前	52	1.569 ± 1.085	2.815 ± 2.256	0.381 ± 0.198
	治疗后	52	2.566 ± 1.007 ^{①②}	2.605 ± 1.207 ^②	0.301 ± 0.262 ^②

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

5 讨论

抑郁症归属于中医学郁症范畴。病机在肝, 肝气郁滞为基本病机, 治疗之重在于疏肝理气^[8]。肝郁

脾虚证是轻中度抑郁症常见的一种临床类型，常表现为精神抑郁、思虑多疑、胸闷胀满等症状，临床主要以疏肝健脾、化痰散结的治疗为主^[9]。艾司西酞普兰是西酞普兰的右旋单体，现已成为最常用的临床抗抑郁药，用药周期长，不良反应大，中西医联合用药可有效提高患者的疗效，安全性较高^[10-11]。

八味解郁汤加减方中柴胡条达肝气、疏散郁结，白芍柔肝止痛、平抑肝阳，枳壳疏肝理脾、破气消积、泻痰除痞，姜半夏、厚朴燥湿消痰，茯苓健脾宁心、利水消肿，紫苏梗宽胸利膈，生姜发汗解表、止呕止咳，生甘草调和药性。诸药联用，有疏肝解郁、行气止痛、消痰除痞的功效。本研究结果显示，治疗后观察组中医证候积分低于对照组，且总有效率高于对照组，提示八味解郁汤加减联合艾司西酞普兰治疗轻中度抑郁症可减轻患者临床症状，提高临床疗效。此外，治疗后，观察组 HAMD-24 评分低于对照组，提示八味解郁汤加减联合艾司西酞普兰可有效改善轻中度抑郁症肝郁脾虚证患者的抑郁症状。艾司西酞普兰是一类新型的 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂，可通过增加 5-HT 在神经突触中的浓度，发挥较好的抗抑郁作用，有效改善患者的抑郁症状。此外，肝郁脾虚证型患者常表现为精神忧郁、胁肋胀满，在中医理论中，肝郁脾虚证的形成与情绪不畅、饮食不调等因素密切相关，而八味解郁汤加减方可针对性的治疗其症状。

抑郁症的产生是一个极其复杂的过程，其发病机制与其神经递质水平变化有关。研究显示，嘌呤信号具有维持神经内细胞稳态功能和影响突触传递等功能，与疾病的发生发展密切相关。ATP、AMP、ADP 是嘌呤信号系统中的 3 种嘌呤物质，其水平表达异常时，提示嘌呤信号系统表现可能存在异常^[12]。此外，线粒体影响机体能量代谢功能，而机体内大部分 ATP 都由线粒体氧化磷酸化形成，AMP、ADP 为 ATP 的降解产物^[13]。本研究结果显示，治疗后，观察组 AMP、ADP 水平低于对照组，ATP 水平高于对照组，提示随着药物的使用，患者机体内能量代谢功能受到损害，观察组可能由于联用了八味解郁汤加减治疗，能量代谢功能得以一定程度的改善，ATP 水平含量得到提高。抑郁症状本身可能与机体能量代谢的紊乱有关，从而影响了核苷酸的水平。

而八味解郁汤加减的治疗可能通过调节神经内分泌系统、改善情绪状态等途径，有助于恢复机体的能量代谢平衡，从而提高 ATP 水平。其次，药物治疗本身可能对细胞代谢产生影响，如通过影响酶的活性、细胞通讯等机制，调控核苷酸的合成和分解。

综上所述，八味解郁汤加减联合艾司西酞普兰有利于改善轻中度抑郁症肝郁脾虚证患者的抑郁症状，并降低中医证候积分、HAMD-24 评分，疗效佳，且可有效提高 ATP 水平。

[参考文献]

- [1] SCHNEIDER R B, RICHARD I H. The importance of cross-disciplinary research: a commentary on "Brainstem pathologies correlate with depression and psychosis in parkinson's disease" [J]. American Journal of Geriatric Psychiatry, 2021, 29(9): 969-971.
- [2] YUKI M, SHINSUKE K, YOSHIO I, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation in office workers with treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, sham-controlled trial[J]. Neuropsychobiology, 2021, 79(3): 208-213.
- [3] 徐磊, 张丽萍, 宋瑞雯, 等. 中药抗炎治疗抑郁症研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 141-144.
- [4] 叶譔斐, 危兆璋, 雒晓东. 基于黄煌医案的八味解郁汤方证研究[J]. 中医杂志, 2018, 59(18): 39-42.
- [5] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 124.
- [6] 唐启盛. 抑郁症[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 2.
- [7] 郭蓉娟, 于森, 王嘉麟, 等. 抑郁症中医证候要素辨证量表研究[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(8): 561-565.
- [8] 陈弘婧, 李小黎, 刘海鹏, 等. "水寒木郁"病机在帕金森病抑郁发病中的作用[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(2): 98-102.
- [9] 蔡林坤, 黄适, 彭卓崙, 等. 安肠汤治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证的临床疗效及其对肠屏障功能、炎症因子、神经肽 Y 水平的影响研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(9): 1169-1174.
- [10] 林虹, 翟天一, 林伟成, 等. 乌灵胶囊联合艾司西酞普兰对抑郁症症状改善及 Nrf2/ARE 信号通路的干预作用[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(10): 94-97.
- [11] 徐睿. 抑郁症的发病机制和中西医治疗进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5436-5440.
- [12] 王冰梅, 乔盼, 王微, 等. 合欢花-远志单味药及药对对慢性不可预知应激大鼠抑郁样行为及海马 CREB、NOX2 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(17): 32-39.
- [13] 刘少博, 令狐婷, 高耀, 等. 线粒体能量代谢障碍在抑郁症发病机制中的关键作用[J]. 药学报, 2020, 55(2): 195-200.

(责任编辑: 钟志敏)