

加味逍遥胶囊治疗轻中度抑郁症的随机对照临床研究

周杰¹, 苏芮², 李涛³, 曹欣冬⁴, 韩振蕴⁵, 林彬⁵, 郭荣娟⁵, 范吉平²

(¹中国中医科学院望京医院, 北京 100102; ²中国中医科学院, 北京 100700; ³中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; ⁴首都医科大学安定医院, 北京 100088; ⁵北京中医药大学东方医院, 北京 100078)

摘要: 目的: 评价加味逍遥胶囊治疗轻中度抑郁症的疗效及安全性。方法: 采用多中心随机双盲安慰剂对照的研究方法。共入组127例轻中度抑郁症患者, 中药组(加味逍遥胶囊+舍曲林安慰剂)65例, 西药组(舍曲林+加味逍遥胶囊安慰剂)62例, 疗程8周。以汉密尔顿抑郁量表(HAMD)和中医证候量表评分作为疗效评价指标, 副反应量表评定不良反应。结果: 基于汉密尔顿抑郁量表评估, 两组临床疗效比较无显著性差异; 两组治疗后HAMD积分均明显低于治疗前($P<0.05$), 两组间比较无显著性差异; 两组中医证候总分差值组间比较无显著性差异; 中药组不良反应发生率低于西药组($P<0.05$)。结论: 加味逍遥胶囊治疗轻中度抑郁症与舍曲林相当, 不良反应明显少于舍曲林。

关键词: 加味逍遥胶囊; 抑郁症; 中医证候; 多中心; 随机对照研究

基金资助: 中国中医科学院自主选题项目(No.ZZ040808)

Randomized controlled trial of Jiawei Xiaoyao Capsule in the treatment of mild to moderate depression

ZHOU Jie¹, SU Rui², LI Tao³, CAO Xin-dong⁴, HAN Zhen-yun⁵,
LIN Bin⁵, GUO Rong-juan⁵, FAN Ji-ping²

(¹Wangjing Hospital of CACMS, Beijing 100102, China; ²China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; ³Guang'anmen Hospital of CACMS, Beijing 100053, China; ⁴Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China; ⁵Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

Abstract: Objective: To evaluate the effect and safety of Jiawei Xiaoyao (JWXY) Capsule in the treatment of mild to moderate depression. Methods: The research was conducted by a multicenter randomized, double-blind and placebo controlled trial of 127 patients with mild to moderate depression, who received JWXY Capsule and Sertraline placebo (65 patients) or Sertraline and JWXY Capsule placebo (62 patients), each of them got different treatment for 8 weeks. The efficacy was evaluated by Hamilton Depression Scale (HAMD) and the scale for Traditional Chinese Medicine (TCM) syndrome, adverse reactions were evaluated by Treatment Emergent Symptom Scale (TESS). Results: There was no significant difference between the two groups in scores of HAMD. The scores of HAMD of both groups were remarkably lowered after therapy ($P<0.05$), showed no significance between them. There was no statistically significant difference between the two groups of TCM syndrome score. The incidence of adverse reactions in Chinese medicine group was lower than that in western medicine group ($P<0.05$). Conclusion: JWXY Capsule shows the effect equivalent to that of Sertraline in the treatment of mild to moderate depression with obviously less adverse reactions.

Key words: Jiawei Xiaoyao Capsule; Depression; Symptom of TCM; Multicenter; Randomized controlled study

Fund assistance: Subject Project of China Academy of Chinese Medical Sciences (No.ZZ040808)

流行病学研究表明抑郁症是最常见的情感障碍, 人群中有一生中的某个时期会受其影响^[1]。在最近一项全球疾病负担研究中, 精神障碍和冠心病被认为是全球两大重要疾病^[2], 给个人、家庭和社会带来巨大的损失。在前期研究的基础上, 笔者设计了一项关于轻中度抑郁郁化火证患者的多中心、随机、双盲、双模拟、安慰剂对照的临床研究, 以评价加味逍遥胶囊治疗轻中度抑郁郁化火证患者的有效性和安全性。

资料

1. 病例选择

1.1 纳入标准 2011年10月-2013年3月在北京中医药大学东方医院、中国中医科学院广安门医院及首都医科大学附属北京安定医院3家医院门诊就诊患者; 符合美国DSM-IV抑郁症诊断标准及国家中医药管理局·中医病证诊断疗效标准, 且汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)(24项)≥20分, ≤35分; 年龄18岁以上, 65岁以内; 躯体和实验室检查正常; 患者签署知情同意书; 中医辨证为气郁化火证。

1.2 排除标准 ①有严重的心脏病、肾病、神经病、脑血管病、肝病、出血、代谢病以及肺功能障碍的患者; ②躯体、实验

室和心电图检查有显著异常者;③妊娠、哺乳期及分娩后6个月妇女;④既往服用舍曲林治疗者;⑤已经或在30d内将参加其他药物观察研究的患者;⑥有高度自杀危险者。

2. 试验药品 加味逍遥胶囊(柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、甘草、牡丹皮、栀子、薄荷等组成;批号:1172023;0.3g×24粒/盒)及安慰剂:四川宝兴制药有限公司;舍曲林(批号:110902;50mg×14片/盒):辉瑞制药;舍曲林安慰剂:北京舒太神药业。

方法

本研究为多中心、随机、双盲、安慰剂双模拟、平行对照临床研究。

1. 随机分组 符合入组标准的受试者以1:1的比例,按照筛查的先后顺序随机分入中药组和西药组。

2. 给药方法 中药组:加味逍遥胶囊,3粒/次,2次/d+舍曲林安慰剂(第1-4天,25mg/次,1次/d;第4-56天,50mg/次,1次/d)。西药组:舍曲林,第1-4天,25mg/次,1次/d+加味逍遥胶囊安慰剂(3粒/次,2次/d);第4-56天,50mg/次,1次/d+加味逍遥胶囊安慰剂(3粒/次,2次/d);疗程均为8周。

3. 洗脱期 正在接受正式抗抑郁治疗的患者停止当前治疗,服用舍曲林安慰剂50mg/次,1次/d,洗脱期1周。

4. 观察指标和评价标准 由统一进行量表一致性培训合格的研究者在治疗第0, 2, 4及8周末分别进行评估。

4.1 安全性观察 包括生命体征、血尿常规、肝肾功能、心电图及不良事件表。

4.2 疗效及安全评估 采用HAMD、中医证候评分和疗效评定标准(临床治愈:疗程结束无抑郁症状;显效:治疗后HAMD积分减少70%-90%;有效:治疗后HAMD积分减少30%-70%;无效:治疗后HAMD积分减少<30%)等进行疗效评估。副反应量表评定不良反应。

5. 临床研究登记 经专家论证确定研究方案,在国际公认的临床研究注册系统上完成登记,并获得ID号, ClinicalTrials.gov ID: NCT01467804。

6. 数据管理及统计学方法 数据库采用EPIdata 3.1数据库软件,采取两次录入的方式;盲态审核及揭盲后由北京调元大济科技有限责任公司统计师进行分析;采用SAS 9.1软件包,计数资料用 χ^2 检验分析,计量资料用 t 检验分析,等级资料则采用Z检验分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 基线资料 共入组患者127例,中药组65例,西药组62例。两组分别脱落5例和10例,实际完成112例,脱落率11.81%。两组人口学资料、HAMD量表各因子和中医证候等基线资料比较,均无显著统计学差异,具有可比性。

2. 疗效比较

2.1 HAMD抑郁量表总分及疗效评定比较 治疗后,两组各访视时点HAMD量表评分与基线比较,均有显著统计学差异($P<0.05$),均有良好治疗效果,见表1;两组HAMD量表差值组间比较,各访视点均无显著统计学差异,见表2;不同访视时点两组HAMD量表疗效评定均无显著性差异,见表3。中药组愈显率(临床治愈率+显效率)为30.00%,总有效率85.00%。

2.2 中医证候观察表中医证候总分及各症候比较 治疗后,两组中医证候总分各访视时点与基线比较,均有显著统计学差异($P<0.05$),见表4;两组中医证候总分差值组间比较,各访视点均无显著统计学差异,见表5。治疗后,中药组与西药组各中医证候均能不同程度减轻或消失。

表1 不同时点两组HAMD量表总分组内比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	时间(周)	HAMD总分	t 值	P 值
中药组	65	0	25.08±4.16		
西药组	62		25.10±5.20		
中药组	62	2	18.87±5.05	10.06	0.00
西药组	57		19.23±5.09	9.49	0.00
中药组	60	4	15.00±5.72	13.19	0.00
西药组	52		15.17±5.45	14.79	0.00
中药组	60	8	11.12±5.31	17.34	0.00
西药组	52		10.63±5.51	18.65	0.00

表2 不同时点两组HAMD量表组间差值比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	时间(周)	HAMD总分差值(分)	t 值	P 值
中药组	62	2	5.97±4.67	0.00	1.00
西药组	57		5.95±4.73		
中药组	60	4	9.93±5.83	0.00	1.00
西药组	52		10.23±4.99		
中药组	60	8	13.82±6.17	0.00	1.00
西药组	52		14.77±5.71		

表3 不同时点两组HAMD量表疗效评定比较[例(%)]

组别	例数	时间(周)	临床治愈	显效	有效	无效	Z值	P 值
中药组	62	2	5(8.06)	0(0.00)	16(25.81)	41(66.13)	0.37	0.80
西药组	57		3(5.26)	0(0.00)	15(26.32)	39(68.42)		
中药组	60	4	1(1.67)	0(0.00)	43(71.67)	16(26.67)	1.73	0.63
西药组	52		2(3.85)	1(1.92)	35(67.31)	14(26.92)		
中药组	60	8	0(0.00)	18(30.00)	33(55.00)	9(15.00)	3.86	0.28
西药组	52		2(3.85)	13(25.00)	33(63.46)	4(7.69)		

表6 不同时间两组不良反应比较 [例 (%)]

组别	例数	时间(周)	无	轻	中	重	Z值	P值
中药组	62	2	59 (95.16)	2 (3.23)	0 (0.00)	1 (1.61)	9.77	0.02
西药组	57		44 (77.19)	7 (12.28)	5 (8.77)	1 (1.75)		
中药组	60	4	59 (98.33)	1 (1.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	1.36	0.24
西药组	52		49 (94.23)	3 (5.77)	0 (0.00)	0 (0.00)		
中药组	60	8	59 (98.33)	1 (1.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	1.36	0.24
西药组	52		49 (94.23)	3 (5.77)	0 (0.00)	0 (0.00)		

表4 不同时间两组中医证候量表总分组内比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	时间(周)	中医证候量表总分	t值	P值
中药组	65	0	17.89 ± 5.92		
西药组	62		18.03 ± 5.92		
中药组	62	2	12.98 ± 5.71	7.54	0.00
西药组	57		14.07 ± 5.63	7.10	0.00
中药组	60	4	10.00 ± 4.76	11.28	0.00
西药组	52		10.31 ± 4.93	12.72	0.00
中药组	60	8	7.22 ± 4.80	13.55	0.00
西药组	52		6.71 ± 4.52	17.54	0.00

表5 不同时间两组中医证候量表总分差值比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	时间(周)	中医证候量表总分差值	t值	P值
中药组	62	2	4.45 ± 4.65	0.80	0.42
西药组	57		3.81 ± 4.05		
中药组	60	4	7.47 ± 5.13	-0.06	0.95
西药组	52		7.52 ± 4.26		
中药组	60	8	10.25 ± 5.86	-0.86	0.39
西药组	52		11.12 ± 4.57		

3. 安全性检查 不良反应情况: 治疗第2周, 中药组口干、头痛2例, 心动过速1例; 西药组口干、鼻塞、出汗7例, 血压降低、恶心呕吐5例, 头晕和昏厥1例, 不良反应严重者停药后症状消失, 中药组不良反应明显低于西药组 ($P < 0.05$); 2周后, 中药组头痛, 口干1例; 西药组失眠、口干和出汗3例, 均可自行缓解, 无统计学差异, 见表6。治疗前和治疗8周结束时, 两组患者血常规、肝肾功和心电图均未见明显异常, 均无其它不良事件及严重不良事件的发生。

讨论

抑郁症是一种常见的精神障碍, 研究预测到2020年抑郁症将成为继冠心病后的第二大疾病负担源^[3]。理想的抗抑郁药不仅要有良好疗效, 还要有卓越的安全性和耐受性, 博大精深的中医理论提供了可循途径。吴崇胜等^[4]研究表明, 肝郁证、脾气虚证和火证是抑郁症常见证候, 治当疏肝清热、解郁健脾。加味逍遥散为逍遥丸改进方, 加味逍遥散则是在加味逍遥散基础上进行了现代工艺的改进, 方中柴胡疏肝理气, 是为君

药; 当归养血和血柔肝; 芍药养血又敛阴, 使肝柔而不刚, 共为臣药。白术、茯苓防肝郁克脾, 健脾祛湿, 以复其健运之功; 牡丹皮泻中伏火; 栀子(姜炙)泻三焦之火; 薄荷助疏肝之力, 共为佐药。甘草调和诸药, 是为使药。诸药合用, 合奏疏肝清热、解郁健脾之功效。

最近一项研究认为, 舍曲林的有效抗抑郁作用与增加左前额叶背外侧皮层的容积有关, 通过皮层容积的增加调节相关情感^[5]。本研究创新点: 首次通过多中心、随机、双盲、阳性对照的研究方法, 证明了加味逍遥散治疗轻中度抑郁郁化火证患者的有效性和安全性。与舍曲林相比, 虽然基于HAMD和中医证候量表评分两组临床疗效比较无显著性差异; 但两组治疗后HAMD积分均明显低于治疗前, 两组均有良好治疗效果。

本研究也证实了加味逍遥散不良反应明显低于舍曲林, 为抑郁症的中医药治疗提供了循证医学证据, 其作用机制有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Kessler R C, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder—results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama-J Am Med Assoc*, 2003, 289(23): 3095–3105
- [2] Charlson F J, Stapelberg N J, Baxter A J, et al. Should global burden of disease estimates include depression as a risk factor for coronary heart disease? *BMC Med*, 2011, 9: 47
- [3] 郝伟. 精神科疾病临床诊疗规范教程. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 223–225
HAO Wei. Desk Reference to the Diagnostics Criteria and Therapeutics of Psychiatric Diseases. Beijing: Peking University Medical Press, 2009: 223–225
- [4] 吴崇胜, 陈家旭, 袁海宁, 等. 抑郁症中医证候诊断标准中证-症对应关系研究. *中华中医药杂志*, 2009, 24(4): 507–510
WU Chong-sheng, CHEN Jia-xu, YUAN Hai-ning, et al. Study on syndrome-symptom relationship in TCM syndrome diagnostic criteria for depression. *China Journal of TCM and Pharmacy*, 2009, 24(4): 507–510
- [5] Smith R, Chen K, Baxter L, et al. Antidepressant effects of sertraline associated with volume increases in dorsolateral prefrontal cortex. *J Affect Disord*, 2013, 146(3): 414–419

(收稿日期: 2013年2月10日)