

• 临床论著 •

菖郁逍遥方治疗慢性乙型肝炎伴抑郁症的临床疗效及作用机制探讨

梁惠卿^{1,2} 蔡洋³ 毛乾国² 杨嘉恩² 吴春城² 罗丹³
蔡珊珊³ 钟群燕³ 罗晨³ 陈少东¹

摘要 目的 观察菖郁逍遥方治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)伴抑郁症的临床疗效,并探讨其作用机制。方法 90 例慢性 CHB 伴抑郁症患者,采用随机数字表法分为治疗组 45 例,对照组 45 例。在恩替卡韦治疗的基础上,对照组服用氟哌噻吨美利曲辛片;治疗组服用中药复方菖郁逍遥方,疗程 12 周。以汉密尔顿抑郁量表 17 项(Hamilton depression scale, HAMD₁₇)评分观察治疗前、治疗中(治疗 4 周)、治疗后(治疗 12 周)两组患者的抑郁状态变化;以副反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS)观察两组治疗后副反应;观察治疗前后血清 ALT 活性、乙型肝炎病毒 DNA(hepatitis B virus DNA, HBV DNA)定量、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)水平及内源性大麻素:N-花生四烯酸氨基乙醇(Arachidonylethanolamine, AEA)、2-花生四烯酸甘油(2-arachidonoylglycerol, 2-AG)及其受体(cannabinoid receptor, CBR)1、2 指标变化。结果 两组治疗中、治疗后的 HAMD₁₇评分较治疗前均明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗后治疗组的总有效率与对照组相似,但安全性评价较高。治疗后,治疗组 HBV DNA 阴转率、ALT 复常率均较对照组高($P < 0.05$)。两组血清 5-HT、NE、BDNF 均较治疗前显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。两组治疗后血清 AEA、2-AG、CBR1 水平较前增加($P < 0.05$),且以治疗组效果显著;CBR2 含量较治疗前无明显变化($P > 0.05$)。结论 菖郁逍遥方具有显著改善 CHB 患者抑郁状态的临床疗效,作用机制与通过调控内源性大麻素水平来升高单胺类神经递质、BDNF 相关。

关键词 慢性乙型肝炎; 抑郁症; 菖郁逍遥方

Treatment of Chronic Hepatitis B Accompanied with Depression by Changyu Xiaoyao Recipe: Clinical Efficacy and Mechanism LIANG Hui-qing^{1,2}, CAI Yang³, MAO Qian-guo², YANG Jia-en², WU Chun-cheng², LUO Dan³, CAI Shan-shan³, ZHONG Qun-yan³, LUO Chen³, and CHEN Shao-dong¹ 1 Department of Chinese Medicine, Medical College of Xiamen University Fujian (361102); 2 Center for Liver Disease, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fujian (361009); 3 Department of Chinese Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou (351012)

ABSTRACT Objective To study the efficacy of Changyu Xiaoyao Recipe (CYXYR) in treating chronic hepatitis B (CHB) patients with depression and to further explore its mechanism. Methods Totally 90 CHB patients with depression were randomly assigned to the treatment group and the control group, 45 cases in each group. On the basis of Entecavir treatment, patients in the treatment group additionally took CYXYR, while those in the control group took Flupentixol and Mefloquine Tablet. The treatment course for all was 12 weeks. Hamilton Depression Scale (HAMD) score, ALT activities, quantitation of hepatitis B virus DNA (HBV DNA), levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), norepinephrine (NE), brain derived

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81503529, No. 81673660, No. 81873242); 福建省科技计划引导性项目(No. 2015D0007, No. 2016D012); 厦门市科技计划项目(No. 3502Z20174028); 厦门市重要重大疾病联合攻关项目(No. 3502Z20179047); 福建省卫生计生医学创新科研人才培养项目(No. 2018-CXB-28)

作者单位: 1. 厦门大学医学院中医系(福建 361102); 2. 福建省厦门市中医院肝病中心(福建 361009); 3. 福建中医药大学中医系(福州 351012)

通讯作者: 陈少东, Tel: 13779959154, E-mail: adong@xmu.edu.cn

DOI: 10.7661/j. ejim. 20181018. 306

neurotrophic factor (BDNF), endogenous cannabinoids AEA, 2-AG, CBR1, CBR2 were determined before treatment, during treatment (at 4 weeks of treatment) and after treatment (at 12 weeks of treatment). Results The scores of HAMD were significantly lower in the two groups during and after treatment, as compared with before treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The total effective rate of the treatment group was similar to that of the control group, but the safety evaluation was higher. Post-treatment HBV DNA negative conversion rate and ALT recovery rate were higher in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). Serum levels of 5-HT, NE, and BDNF were significantly higher after treatment than before treatment in both groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$). After treatment serum levels of AEA, 2-AG, and CBR1 increased more than before treatment in the two groups ($P < 0.05$), and better effects were obtained in the treatment group. CBR2 content had no significant change after treatment in the two groups, as compared with before treatment ($P > 0.05$). Conclusions CYXYR could significantly improve the state of depression in CHB patients with less adverse reactions. The mechanism was closely related to elevating monoamine neurotransmitters and BDNF by regulating endogenous cannabinoid levels.

KEYWORDS chronic hepatitis B; depression; Changyu Xiaoyao Recipe

目前为止,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB) 仍无根治办法,现存的抗病毒药物无法彻底清除病毒,停药后病情易反复发作,部分 CHB 患者可进展为肝硬化、肝癌。长期的社会、经济、精神压力使得大多数 CHB 患者出现抑郁状态,最终出现抑郁症。研究表明,CHB 合并抑郁症的发生率已高达 65.5%^[1], 抑郁症的出现使得患者对治疗前景失去信心,出现放弃治疗、自暴自弃的状况,最终易发展为肝硬化、肝癌,给患者身心健康造成极大伤害。研究认为,内源性大麻素系统(endogenous cannabinoids system, ECS) 作为调节情绪、认知、植物神经系统和运动过程的神经调控系统,与抑郁症存在密切相关性,内源性大麻素:N-花生四烯酸氨基乙醇(arachidonylethanolamine, AEA) 和 2-花生四烯酸甘油(2-arachidonoylglycerol, 2-AG) 的分泌障碍可造成神经递质如去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺(dopamine, DA) 等分泌下降进而引起神经内分泌以及免疫系统功能紊乱,导致了抑郁症的发生^[2,3]。因此,笔者以内源性大麻素为切入点,观察菖郁逍遥方治疗 CHB 伴抑郁症的临床疗效,探讨其作用机制。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准

CHB 诊断标准:参照参考文献[4]。兼备如下 4 项:(1) 血清 HBsAg 阳性持续 > 6 个月;(2) 血清 HBV DNA 阳性:近 2 个月内至少 2 次 > 2000 IU/mL;(3) 近 1 个月内血清 ALT 介于(2~5) × 正常值上限;(4) 肝组织活检证实为慢性肝炎。

抑郁症诊断标准:参照参考文献[5]。兼备如下 4 项:(1) 抑郁发作与处境不相称,以心境低落为主;(2) 伴有思维和行为的减少,具体表现为以下至少 4 项:① 无愉悦感及兴趣感;② 精力减退或感疲乏;③ 精神运动激越或迟滞;④ 自我评价低,或有内疚感、自责感;⑤ 自觉思考能力下降或联想障碍;⑥ 轻生念头反复出现或有自杀、自伤行为;⑦ 睡眠障碍;⑧ 体重明显减轻或食欲降低;⑨ 性欲减退;(3) 病程持续 2 周或以上;(4) 7 分 < 版本汉密尔顿抑郁量表 17 项(HAMD₁₇) ≤ 17 分。

1.2 中医辨证诊断标准 参照参考文献[6]中肝郁脾虚证辨证标准,即:主症:① 腹胀便溏;② 胁肋胀痛。次症:① 烦闷抑郁;② 乏力身倦;③ 舌淡有齿痕。辨证要求:具备主症①、②者,或具备主症①及次症②、③两项者,或具备主症②及次症①者,即属本证。

2 纳入标准 (1) 符合上述诊断标准;(2) 年龄 18~65 岁;(3) 愿意参加本项研究并签署知情同意书者。

3 排除标准 (1) 器质性精神障碍或精神活性物质所致的抑郁;(2) 严重躯体疾病者;有智力发育迟滞者;(3) 精神分裂症;(4) 肝硬化、肝衰竭及合并酒精性肝炎等其他类型肝脏疾病;(5) 妊娠状态;(6) 研究者认为依从性差。

4 临床资料 收集 2016 年 1 月—2018 年 1 月来自厦门市中医院肝病中心、厦门大学医院的 90 例 CHB 伴抑郁症患者,按随机数字表法分为治疗组、对照组,每组 45 例。治疗组中,男性 28 例,女性 17 例,年龄 18~64 岁,平均(34.36 ± 13.62) 岁,病程 4~12 个月,平均(5.78 ± 3.71) 个月;对照组中,男性 25 例,女性 20 例,年龄 18~63 岁,平均(35.63 ± 15.65) 岁,病程 3~

12 个月,平均(6.52 ± 3.65)个月;两组患者一般资料比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。该项研究通过厦门市中医院临床伦理委员会批准,伦理号:2016-K13-02。

5 治疗方法 一般治疗:心理治疗、合理饮食、适当运动。基础治疗:恩替卡韦分散片(山东鲁抗医药股份有限公司生产,批号:150401)口服,每次 0.5mg,每日 1 次,疗程 52 周。治疗组:加用菖郁逍遥方(石菖蒲 10 g 郁金 10 g 白芍 10 g 茯苓 15 g 柴胡 10 g 当归 10 g 薄荷 6 g 炒白术 15 g 炙甘草 6 g)采用中药配方颗粒(江苏江阴天江药业有限公司),口服,每日 1 剂分 2 次服,疗程 12 周。对照组:加用氟哌噻吨美利曲辛片(黛力新,丹麦灵北制药有限公司,每片美利曲辛 10 mg 和氟哌噻吨 0.5 mg)每日 2 次,每次 1 片,口服,疗程 12 周。

6 血清学检测 指标及方法

6.1 乙肝相关指标检测 分别于治疗开始前和治疗 12 周后检测乙肝相关指标:血清 ALT、AST 活性、血清 HBV DNA 定量,ALT、AST 试剂盒购买于贝克曼库尔特实验系统有限公司,HBV DNA 定量试剂盒购买于安普利生物工程有限公司。采用酶速率法检测 ALT、AST 活性;采用荧光定量 PCR 法检测血清 HBV DNA 定量。

6.2 单胺类神经递质检测 分别于治疗前及治疗 12 周后采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)测定血清 5-HT、去甲肾上腺素(NE)水平。试剂盒购自美国 RapidBio 公司。

6.3 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)检测 分别于治疗前及治疗 12 周后采用 ELISA 方法测定 BDNF 水平。试剂盒购买于美国 Promega 公司。

6.4 血清 AEA、2-AG 检测 分别于治疗前及治疗 12 周后采用高效液相色谱分析技术方法测定内源性大麻素 AEA、2-AG 水平;采用 ELISA 检测 CBR1、CBR2 含量;AEA、2-AG 试剂盒购买于美国 Sigma 公司。CBR1、CBR2 ELISA 检测试剂盒购自美国 R&D 公司。

7 HAMD₁₇评定 按照参考文献 [7] 评定。分别于治疗前与治疗 4、12 周进行 HAMD₁₇ 评分,评价抑郁程度的改变。依据 12 周末的 HAMD₁₇ 评分的改变情况进行评价。

8 临床疗效评价方法

8.1 抑郁状态改善评价 按照参考文献 [8]。痊愈: HAMD₁₇ 减分率 ≥ 75%; 显著进步: HAMD₁₇ 减分

率 ≥ 50% ~ 74%; 进步: HAMD₁₇ 减分率 ≥ 25% ~ 49%; 无效: HAMD₁₇ 减分率 < 25%。

8.2 抗病毒疗效评价 参照参考文献 [4] 的治疗应答:(1) 生化学应答: ALT、AST 恢复正常。(2) 病毒学应答: 血清 HBV DNA < 500 IU/mL。

9 安全性指标 采用副反应量表(treatment emergent symptom scale,TESS),根据是否出现相应症状,对出现的症状按照 1 ~ 4 级进行评分,分别对应 1 ~ 4 分,最终将所有出现的症状得分相加计算 TESS 总分。此外,于治疗前后检测血、尿常规,肝、肾功能,并记录不良反应。

10 统计学方法 采用统计软件 SPSS 15.0,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布用中位数(四分位间距)表示,资料比较采用 χ^2 检验或 t 检验(不符合正态分布采用 Wilcoxon 秩和检验)。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后 HAMD₁₇ 评分比较(表 1) 与两组治疗前比较,两组治疗后 HAMD₁₇ 评分均显著降低(P < 0.05, P < 0.01); 两组治疗后 HAMD₁₇ 评分比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。

表 1 两组治疗前后 HAMD₁₇ 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

Table with 5 columns: 组别, 例数, 治疗前, 治疗 4 周后, 治疗 12 周后. Data rows for 治疗 and 对照 groups.

注: 与本组治疗前比较, *P < 0.05, **P < 0.01

2 两组抑郁状态改善评价比较(表 2) 两组总有效率比较,治疗组略高于对照组,但差异无统计学意义(P > 0.05)。

表 2 两组治疗后抑郁状态改善评价比较 [例(%)]

Table with 7 columns: 组别, 例数, 痊愈, 显著进步, 进步, 无效, 总有效. Data rows for 治疗 and 对照 groups.

3 两组抗病毒治疗应答比较(表 3) 治疗组 ALT 复常率、HBVDNA 阴转率优于治疗组(P < 0.05)。

表 3 两组抗病毒治疗应答比较 [例(%)]

Table with 4 columns: 组别, 例数, ALT 复常, HBV DNA 阴转. Data rows for 治疗 and 对照 groups.

注: 与对照组比较, *P < 0.05

4 两组治疗前后血清 5-HT、NE 及 BDNF 比较(表 4) 两组治疗后血清 5-HT、NE、BDNF 含量均较本组治疗前显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$) ,两组治疗后比较差异无统计学意义($P > 0.05$) 。

表 4 两组治疗前后血清 5-HT、NE 及 BDNF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	5-HT(pg/mL)	NE(pg/mL)	BDNF(μg/L)
治疗	45	治疗前	124.35 ± 49.43	94.75 ± 38.93	20.13 ± 10.92
		治疗后	176.38 ± 40.26**	160.63 ± 34.98**	35.32 ± 11.69*
对照	45	治疗前	122.65 ± 41.47	96.65 ± 37.86	21.03 ± 9.57
		治疗后	181.49 ± 51.23**	150.45 ± 44.71**	38.54 ± 12.43*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

5 两组治疗前后血清 AEA、2-AG、CBR1、CBR2 水平比较(表 5) 两组治疗后血清 AEA、2-AG、CBR1 水平较前增加($P < 0.05$) ,CBR2 水平较前无明显变化($P > 0.05$) 。

6 安全性评价(表 6) 治疗组 TESS 总分低于对照组($P < 0.05$)。治疗组出现不良反应 2 例(4.44%) ,腹胀 1 例,头晕 1 例;对照组出现不良反应 12 例(26.67%) ,口干 3 例,便秘 3 例,睡眠障碍 4 例,头晕 1 例,腹胀 1 例。两组患者的不良反应比较,差异有统计学意义($P < 0.05$) ,两组患者治疗后肾功能、血、尿常规检查均未发现异常。全部病例均完成 12 周治疗,无脱落、失访。

讨 论

CHB 合并抑郁症是一种临床综合征,严重影响 CHB 患者的身心健康,而 2015 年版中国抑郁障碍防治指南指出:临床上抗抑郁药物如三环类和选择性 5-HT 再摄取抑制剂类有加大患者肝脏负担,可能导致病情恶化及厌食、失眠、头痛等不良反应^[9]。中药复方

具有多途径、多环节的综合药理效应,不良反应少,已成为 CHB 合并抑郁症等复杂性疾病防治的一种重要策略。

笔者通过长期临床实践总结出 CHB 合并抑郁症的病机为湿热疫毒郁于肝胆,肝失疏泄,肝气郁结,横逆乘脾,脾失健运,肝脾受损,故见肝区闷闷不适、心烦、纳差、失眠等症状,本病基本病机为肝郁脾虚^[10],笔者采用具有疏肝健脾理气功效的菖郁逍遥方治疗 CHB 合并抑郁症屡获良效。菖郁逍遥方的组成是在逍遥散基础上加用具有开窍宁神、解郁清心功效的石菖蒲、郁金。本研究采用菖郁逍遥方联合恩替卡韦治疗 CHB 伴抑郁症疗效明显,治疗 4 周后 HAMD₁₇ 得分明显下降,随着治疗时间延长,治疗 12 周后抑郁状态改善的总有效率为 75.56% ,与黛力新联合恩替卡韦组相似,并可提高 ALT 复常率及 HBVDNA 阴转率。

前期研究表明菖郁逍遥方可通过抑制炎症因子 IL-6、TNF-α 而达到提高 ALT 复常率及 HBV DNA 阴转率的疗效^[11]。有研究认为 ECS 由内源性大麻素(endogenous cannabinoids,eCBs)及其受体(cannabinoid receptor,CBR)等共同构成的信号系统^[2,3]。目前已被证实的 eCBs 主要有两种^[12]: AEA 和 2-AG,eCBs 作为生理和病理过程中具有重要作用的内源性脂质介质,通过结合和激活 CBR 调节突触功能,对多种神经递质如 NE、多巴胺(DA)、5-HT 及 BDNF 的释放发挥快速反馈调节功能。体内的 CBR 主要是 CBR1 受体和 CBR2 受体,CBR2 受体主要分布于外周免疫细胞,其功能主要与免疫调节有关。而 CBR1 受体主要分布于脑、脊髓和外周神经系统中,脑内 CBR1 受体主要分布于突触前的轴突和神经末梢,可通过降低神经递质的释放而激活,参与认知情绪反

表 5 两组治疗前后血清 AEA、2-AG、CBR1、CBR2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	AEA(pmol/g)	2-AG(pmol/g)	CBR1 (ng/mL)	CBR2 (ng/mL)
治疗	45	治疗前	59.57 ± 13.97	47.81 ± 18.69	5.34 ± 1.22	4.19 ± 0.63
		治疗后	97.45 ± 22.73*	89.05 ± 27.44*	12.43 ± 2.77*	4.13 ± 0.72
对照	45	治疗前	65.34 ± 16.12	46.24 ± 20.22	5.21 ± 1.38	4.55 ± 0.73
		治疗后	80.23 ± 16.06*	71.37 ± 22.45*	9.87 ± 3.01*	4.21 ± 1.14

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

表 6 两组不良反应发生率及 TESS 得分比较

组别	例数	不良反应总和	[例(%)]					TESS(分, $\bar{x} \pm s$)
			睡眠障碍	头晕	口干	便秘	腹胀	
治疗	45	2(4.44)*	0(0)	1(2.22)	0(0)	0(0)	1(2.22)	4.32 ± 3.41*
对照	45	12(26.67)	4(8.89)	1(2.22)	3(6.67)	3(6.67)	1(2.22)	2.10 ± 1.40

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

应、摄食调节、心理(精神)稳态和始动。eCBs 可通过作用于 CBR1 受体产生有益的增殖信号,以促进神经递质、BDNF 等释放从而产生抗抑郁和抗焦虑反应,而 eCBs 信号不足将导致抑郁和焦虑行为反应^[13]。研究表明抑郁症患者存在 AEA、2-AG 减少的内源性大麻素分泌障碍情况^[14]。本研究通过口服菖郁逍遥方可促进内源性大麻素的分泌,通过作用于 CBR1 起到抗抑郁的作用,服药后 CBR1 较前升高亦表明 CBR1 对于神经递质的调节方面起重要作用,而 CBR2 主要影响免疫调节,与精神情况调节关系不大,故治疗后无明显变化。服药后通过 ECS 信号反馈促进血清 5-HT、NE、BDNF 的分泌增加,从而起到抗抑郁作用。

本研究不仅证实菖郁逍遥方具有与黛力新类似的抗抑郁作用,并进一步阐明菖郁逍遥方的药理作用为通过调节 ECS 促进神经递质及脑源性神经营养因子的释放而起到抗抑郁的作用。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 徐雪琼. 健康教育对慢性乙型肝炎患者焦虑抑郁情绪的影响研究[J]. 医药前沿, 2012, 2(18): 80.
- [2] Riebe CJ, Wotjak CT. Endocannabinoids and stress [J]. Stress, 2011, 14(4): 384-397.
- [3] Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain [J]. Annu Rev Psychol, 2013, 64: 21-47.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版) [J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 1-18.
- [5] 中华医学会. 临床诊疗指南: 精神病学分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 44-47.
- [6] 中国中医药学会内科肝病专业委员会. 病毒性肝炎中医辨证标准(试行) [J]. 中医杂志, 1992, 33(5): 39.
- [7] 张明圆. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 96-98.
- [8] 郭兰婷, 万云, 单友荷. 中国精神障碍分类与诊断标准孤独症诊断标准的临床研究 [J]. 中华精神科杂志, 2002, 35(3): 162.
- [9] 中华医学会, 中国精神障碍防治指南丛书 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2015: 78-81.
- [10] 张建生. 疏肝解郁法治疗慢性乙型病毒性肝炎伴焦虑抑郁障碍的临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(6): 1422-1423.
- [11] 陈少东, 王宏国, 杨嘉恩, 等. 菖郁逍遥方联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型病毒性肝炎伴抑郁症 35 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2015, 56(14): 1208-1211.
- [12] Luchicchi A, Pistis M. Anandamide and 2-arachidonoylglycerol: pharmacological properties, functional features, and emerging specificities of the two major endocannabinoids [J]. Mol Neurobiol, 2012, 46(2): 374-392.
- [13] Evanson NK, Tasker JG, Hill MN, et al. Fast feedback inhibition of the HPA axis by glucocorticoids is mediated by endocannabinoid signaling [J]. Endocrinology, 2010, 151(10): 4811-4819.
- [14] Díaz-Alonso J, Guzmán M, Galve-Roperh I. Endocannabinoids via CB₁ receptors act as neurogenic niche cues during cortical development. [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2012, 367(1607): 3229-3241.

(收稿: 2018-06-08 在线: 2018-11-05)

责任编辑: 李焕荣
英文责编: 张晶晶