

白龙解郁颗粒治疗肿瘤相关性抑郁67例临床观察

杨玉兴¹ 魏品康² 修丽娟² 秦志丰² 赵颖² 陆 烨² 孙大志²

(1. 中国人民解放军总医院军医进修学院学员队, 北京市海淀区复兴路28号, 100853; 2. 第二军医大学长征医院中医科)

[摘要] **目的** 观察白龙解郁颗粒对肿瘤相关性抑郁患者症状和免疫功能的影响。**方法** 采用前瞻性、自身对照方法, 对纳入研究的67例患者分别在治疗前, 治疗2、4、6周末和3个月(停药6周, 为随访阶段)进行抑郁自评量表(SDS)和汉密顿抑郁量表(HAMD, 24项)评分, 并在治疗前和治疗6周末化验患者血清T细胞亚群CD3、CD4、CD8及自然杀伤(NK)细胞等免疫指标。**结果** 与治疗前比较治疗后各时间点患者SDS和HAMD评分的改善均有统计学意义($P < 0.01$); 治疗6周末血清NK细胞、CD3、CD4和CD4/CD8升高, CD8下降, 与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 白龙解郁颗粒可以改善肿瘤相关性抑郁患者的抑郁症状和机体免疫功能, 停药后无复发。

[关键词] 肿瘤相关性抑郁; 白龙解郁颗粒; 抑郁自评量表(SDS); 汉密顿抑郁量表(HAMD); 免疫功能

Effect of Bailong Jieyu Granules on Patients with Cancer-related Depression

YANG Yuxing¹, WEI Pinkang², XIU Lijuan², et al.

(1. Chinese PLA Postgraduate Medical School, People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853; 2. Shanghai Changzheng Hospital of the Second Military Medical University)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Bailong Jieyu Granules (Granules for depression) on the symptoms and immune function of patients with cancer-related depression. **Methods** In this prospective and self-controlled clinical trial, the 67 patients with cancer-related depression treated by Bailong Jieyu Granules were scored with Self-Rating Depression Scale (SDS) and Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD, 24) before treatment, at the end of the 2nd, 4th and 6th week, and 3rd month of treatment. The period of six weeks stopping medication was the follow-up stage. Before treatment and at the end of the 6th week of treatment, the levels of CD3, CD4 and CD8 of serum T cells and NK cells were also detected to exam their immune functions. **Results** At each time point of treatment, the SDS and HAMD scores of patients were significantly different from those before treatment ($P < 0.01$). At the end of 6th week of treatment, the levels of NK cells, CD3, CD4 and CD4/CD8 were increased while the level of CD8 decreased, compared with those before treatment, the difference was significant ($P < 0.01$). **Conclusion** Bailong Jieyu Granules can improve the scores of depression scale and immune functions of cancer-related depression patients without recurrence after stopping taking medication.

Key Words Cancer-related depression; Bailong Jieyu Granules (Granules for depression); Self-Rating Depression Scale (SDS); Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD); Immune function

肿瘤相关性抑郁或癌症相关性抑郁(cancer-related depression)是恶性肿瘤患者常见的一种情感障碍性疾病, 其发生率明显高于正常人群^[1], 有学者认为, 几乎90%的肿瘤患者遭受抑郁等异常情绪的长期折磨^[2], 是肿瘤治疗中的一大难题。我们采用自身对照的研究方法, 对中药复方制剂白龙解郁颗粒治疗癌症相关性抑郁患者进行了临床疗效观察, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

抑郁症诊断标准参照中华医学会精神分会2001年颁布的《中国精神疾病分类与诊断标准》第3版^[3]制定; 同时根据 Zung 抑郁自评量表(SDS)^[4]评分粗分 > 40

分、标准分 ≥ 50 者(标准分 ≥ 50 分为轻度抑郁、 ≥ 60 分为中度抑郁、 ≥ 70 分为重度抑郁); 根据汉密顿抑郁量表(HAMD, 24项)^[5]评分 > 20 分者(21~35分为轻或中度抑郁、 > 35 分为重度抑郁)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: 年龄在18~80岁; 卡氏评分 ≥ 40 分, 估计能存活3个月以上者; 轻、中度抑郁症患者; 取得患者和家属的同意, 签定知情同意书; 自愿受试, 能严格按照医嘱服药及接受检查, 依从性好。

排除标准: 妊娠或哺乳期妇女, 过敏体质者; 在患肿瘤前就确诊有抑郁症者; 器质性精神障碍, 或精神活性物质和非成瘾物质所致抑郁者; 其他躯体性疾病导致抑郁者; 合并心力衰竭、呼吸衰竭或其他严重疾病处于急性发作期者; 合并除抑郁、焦虑外的其他严重精神症状者或既往有精神障碍以及阳性家族史者; 在进行测评前2周接受过中西药抗抑郁治疗或心理治疗者。

1.3 脱落标准

不依从设计方案规定, 不按时治疗或失访, 无法判定疗效或资料不全者; 撤回知情同意书; 从安全性考虑, 研究者认为应退出试验; 试验中加用或换用其他抗抑郁药物。

1.4 一般资料

从2007年4月~2008年4月在第二军医大学长征医院中医科住院及门诊中资料完整、经病理学或细胞学检查已确诊的肿瘤患者中筛选出肿瘤相关性抑郁患者70例纳入试验, 病种分别为肺癌10例、食道癌9例、胃癌17例、肝癌3例、胰腺癌2例、大肠癌11例、前列腺癌3例、肾癌4例、乳腺癌9例、宫颈癌1例、恶性淋巴瘤1例。研究过程中3例脱落, 共完成试验67例。其中男性37例, 女性30例; 年龄20~80岁, 中位年龄60岁, 平均(59.5±13.2)岁。

2 方法

2.1 治疗方法

纳入患者在肿瘤常规治疗的基础上, 给予白龙解郁颗粒[第二军医大学长征医院生产, 批准文号: 南制字(2006)F51042, 生产批号: 070413]冲服, 每次12g, 每日2次, 共治疗6周。白龙解郁颗粒是中药免煎颗粒剂, 由制半夏、制南星、柴胡、陈皮、当归、白术、茯苓、白芍、炙甘草等组成, 所含药物相当生药量为120g/包(12g)。肿瘤常规治疗包括化疗、放疗、中药、姑息治疗等方法等, 因肿瘤部位不同, 治疗方法各异, 但不包括任何与抗抑郁相关的治疗药物。

2.2 观察指标及方法

对患者在治疗前, 治疗2、4、6周末和3个月(停药6周, 为随访阶段) 分别进行SDS和HAMD(24项) 评分, SDS量表由患者本人亲自或口授直接照顾者填写; HAMD(24项) 量表由两位经过正规培训的工作人员通过晤谈、观察, 进行联合检查评定, 各自独立评分, 一致性>90%。在治疗前和治疗6周末化验血清T细胞亚

群、自然杀伤(NK)细胞等免疫指标, T细胞亚群采用CD3、CD4、CD8、CD4/CD8表示; NK细胞采用CD16、CD56双标记确定; 均采用美国Coulter公司生产的Epics-XL型流式细胞仪检测。同时观察治疗前后肝功能、肾功能、血常规等指标。记录患者用药过程中不良反应及事件, 必要时停止用药。

2.3 统计学方法

使用SPSS15.0统计软件, 计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。先进行正态性检验, 符合正态分布者进行t检验或方差分析, 方差分析前进行方差齐性检验。不符合正态分布或方差不齐者用秩和检验。

3 结果

3.1 患者治疗前后各时间点 SDS、HAMD 评分变化比较

表1示, 与治疗前比较, 患者服药2周、4周、6周末及随访阶段SDS标准分、HAMD总分降低, 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 与治疗4周、6周末相比, 随访阶段SDS标准分无明显变化($P > 0.05$), 与治疗6周末相比, 随访阶段HAMD总分改善无统计学意义($P > 0.05$)。

3.2 白龙解郁颗粒对患者 T 细胞亚群及 NK 细胞的影响

表2示, 患者服用白龙解郁颗粒6周后NK细胞、CD3、CD4、CD4/CD8值升, CD8下降, 与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3.3 不良反应

整个治疗及随访过程中未发现患者出现与白龙解郁颗粒治疗相关的不良反应, 治疗前后血常规、肝肾功能未见异常变化。

4 讨论

肿瘤并发抑郁已逐渐受到重视^[4]。目前治疗主要是心理治疗和抗抑郁药物治疗, 常用的药物有5-HT再摄取抑制剂(SSRIs)、5-HT/NE再摄取抑制剂

表1 患者治疗前后各时间点 SDS、HAMD 评分变化(分, $\bar{x} \pm s$)

抑郁评分	治疗前	治疗后			停药6周
		第2周末	第4周末	第6周末	
SDS 标准分	60.1±6.3	45.1±8.0*△△▲	41.9±6.4*	40.9±6.6*	42.6±6.2*
HAMD 总分	29.1±4.1	20.7±5.6*△△▲▲	14.9±5.6*△	13.2±3.5*	13.8±4.3*

注: 与治疗前比较, * $P < 0.01$; 与治疗第6周末比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$; 与停药6周比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$

表2 白龙解郁颗粒对患者 T 细胞亚群及 NK 细胞的影响($\bar{x} \pm s$)

时间	T 细胞亚群				NK 细胞(%)
	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8	
治疗前	59.2±11.4	30.3±10.7	31.9±10.5	1.1±0.7	20.0±7.2
治疗6周末	68.1±7.1	39.0±7.2	26.4±10.4	1.7±0.8	27.1±9.3

注: 与治疗前比较, * $P < 0.01$

(SNRIs)、三环类抗抑郁药(TCAs)等等,但这些药物均在程度不同上存在有性功能障碍、焦虑、失眠、消化道症状、困倦、头痛、血压改变、过度兴奋、与其他药物相互作用、维持时间长、停药易反跳、价格昂贵等缺点^[5]。因此,开发安全、耐受性好、疗效肯定、价廉、方便的中药复方制剂,特别是专门针对肿瘤相关性抑郁的根本病因病机的药物是临床迫切需要解决的问题。魏品康教授从事中西医结合治疗消化系肿瘤的研究工作多年,提出了肿瘤的“痰本质”原理,确立了肿瘤“从痰论治”的学术思想,并通过大量临床工作发现通过“消痰解郁”的方法可以改善肿瘤患者的抑郁情绪,延长患者生存时间、预防复发、转移,并形成消痰解郁方。初步药效学实验证明,消痰解郁方可降低小鼠的强迫游泳不动时间,提高慢性应激后小鼠海马5-HT_{1A}受体mRNA表达水平,与西药氟西汀组及空白对照组均有显著性差异,证实其具有良好的抗抑郁作用^[6],而且对S180荷瘤小鼠还具有一定的抑瘤作用^[7]。“白龙解郁颗粒”正是在此基础上形成的中药复方制剂,作为长征医院的军“临”制剂已应用于临床多年,全方由二陈汤伍疏肝解郁之品组成,有消痰行气,解郁除烦,兼以健脾和胃,镇静安神功效,主治心烦意乱,情绪低沉,悲忧欲哭,善感多愁,躺而不寐,眠而不实,或自觉全身不适,头目昏重,口燥咽干,或重病焦虑等症状。

本试验结果显示,白龙解郁颗粒可以迅速改善肿瘤相关抑郁患者抑郁症状(2周即见效),停药后未复

发;而且通过改善血清T细胞亚群及NK细胞来提高机体免疫力;临床使用安全有效、未发现明显毒副作用等,这些可能是白龙解郁颗粒治疗肿瘤相关抑郁的临床疗效机制之一。但本试验仅使用了自身对照的研究方法,样本量偏少。拟将严格按照随机、盲法、对照(包括安慰剂及中、西药)等临床研究方法,对白龙解郁颗粒治疗肿瘤相关抑郁进行进一步的临床观察和疗效机制研究。

参考文献

[1]张金芳,刘淑俊,张继平,等.247例恶性肿瘤患者抑郁和焦虑的发病调查[J].中国肿瘤临床与康复,2006,9(6):56-59.
[2]曹力,李黎.与癌症相关的抑郁症及其护理对策[J].国外医学护理学分册,2001,20(5):20.
[3]朱紫青,季建林,肖世富主编.抑郁障碍诊疗关键[M].南京:江苏科学技术出版社,2003:51,70-75.
[4]胡翠环,李守国,周悦锋,等.癌症患者抑郁症研究进展[J].现代护理,2007,13(7):661-663.
[5]陈瑞玲,赵志刚.抗抑郁症类药物的临床应用研究进展[J].中国临床药理学杂志,2007,23(1):54-57.
[6]修丽娟,魏品康,刘龙,等.消痰解郁方对慢性强迫游泳应激后小鼠行为学及其海马组织5-HT_{1A}受体mRNA表达的影响[J].第二军医大学学报,2007,28(10):1126-1127.
[7]修丽娟,魏品康.消痰解郁方对小鼠强迫游泳不动时间及S180肉瘤生长的影响[J].山东中医药大学学报,2007,31(4):343-345.

(收稿日期:2008-06-05;修回日期:2008-11-26)

[编辑:崔京艳]

招聘中医师赴英国工作

由于英国紧缺大量优秀的中医师人才,受英国几家大型中医药集团公司的委托,浙江省对外服务公司(浙江省外事办直属大型国营企业)招聘中医师及中医推拿师赴英国工作。这几家公司在英国均有10多年的发展历史,拥有几十家连锁中医诊所,遍布英国各大城市的大型购物中心内。公司实力雄厚,为中医师提供了极具竞争力的薪水及良好的职业发展平台。浙江省对外服务公司成立于1984年,注册资金500万元,年经营额逾亿元,20多年来致力于提供优质,诚信的服务。我公司拥有向境外派遣劳务的资格证:(2000)外经贸发展审函字第1422号。因私出入境许可证:浙公境准字(2001)0019号。我公司代办3年工作签证。合约满可续签。根据目前英国法律,工作满5年可以申请英国永久居民(PR)。

一、中医针推师的录取条件

1. 中医、针推相关正规大专以上学历,一定要会针灸推拿。1年以上临床经验,中医全科,40岁以下,具有较强的工作能力者。2. 有中医资格证书和执业证书。推拿师需有医师资格证书或按摩证。3. 个人素质较高,能正确处理人际关系,为人谦虚谨慎、工作认真负责、能吃苦耐劳并服从公司安排。4. 身体健康,无重大疾病、传染病等。5. 英语好,相当于雅思4分水平。

二、待遇

基本年薪为14000~16000英镑(起薪)。奖金提成另计。优秀的员工薪水在2万英镑以上。家属半年后可申请陪伴签证,18岁以下子女免费教育,全家免费医疗,工作5年可申请绿卡。

三、具体内容请查阅“浙江出国网”www.zjchuguo.com

浙江省对外服务公司地址:杭州市中河中路250号改革月报大楼18楼,邮编310003,电话:0571-87210725,0571-87222799;电子邮箱:zfs@uk.com,uk@zfc.com