

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.01.009

临床研究

红景天胶囊治疗轻中度抑郁症心脾两虚证 147 例 随机双盲安慰剂对照临床研究

高丽丽^{*}, 吴成翰

(福建省第二人民医院, 福建省福州市五四路 282 号, 350003)

摘要 目的 观察红景天胶囊治疗轻中度抑郁症心脾两虚证的疗效及安全性。方法 将 220 例轻中度抑郁症心脾两虚证患者随机分为安慰剂组 73 例、红景天小剂量组 73 例、红景天大剂量组 74 例。安慰剂组每日服用安慰剂 1.2 g, 红景天小剂量组每日服用红景天胶囊和安慰剂各 0.6 g, 红景天大剂量组每日服用红景天胶囊 1.2 g。各组分别在治疗前及治疗 2、4、8 周进行汉密尔顿抑郁量表 (HAMD)、贝克抑郁量表 (BDI)、疗效指数 (EI) 评估, 并观察安全性。结果 安慰剂组各时间点间 HAMD 评分、BDI 评分及 EI 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 与前一时间点比较, 红景天大、小剂量组各时间点 HAMD 评分、BDI 评分均降低, EI 均升高 ($P < 0.05$); 与安慰剂组同时间比较, 红景天大、小剂量组治疗 2、4、8 周 HAMD 评分、BDI 评分均降低, EI 升高, 且红景天大剂量组改善程度均优于小剂量组 ($P < 0.05$)。各组患者均未出现严重不良事件。结论 红景天胶囊具有改善轻中度抑郁的作用, 且安全性较好, 其 1.2 g/d 较 0.6 g/d 疗效更为显著。

关键词 抑郁症; 心脾两虚证; 红景天胶囊; 汉密尔顿抑郁量表; 贝克抑郁量表; 疗效指数

目前抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 已成为困扰人类社会的常见疾病之一, 是人类健康的重大威胁, 而近 70% 的抑郁症患者对抗抑郁药物初始治疗反应不佳^[1]。西药中的抗抑郁药大部分有比较严重的不良反应, 患者耐受性差, 常因副作用而提前终止治疗, 或因药价昂贵而无法坚持服用。红景天是一种珍贵的景天科植物^[2], 具有扶正固本、益气化瘀功效, 临床证实具有提高工作耐力、增加寿命、抵抗高原反应、缓解疲劳、治疗抑郁、改善认知等作用^[3]。研究表明, 红景天改善情绪是通过调节中枢生物胺及内啡肽起作用的^[4], 其可能刺激体内去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺和乙酰胆碱受体的释放^[5]。本研究以安慰剂为对照, 观察红景天胶囊治疗轻中度抑郁症患者的临床疗效。本研究经福建省第二人民医院伦理委员会审查批准。

基金项目: 国家自然科学基金 (81503431); 福建省自然科学基金 (2016J01558); 福建省医药卫生科研人才培养项目资助计划 (2015-1-85)

^{*} 通讯作者: gaolilidexingfu@163.com, 13599088682

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准依照《精神障碍诊断与统计手册 (第 4 版)》(DSM-IV)^[6]。

中医心脾两虚证辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[7]及《中医内科学》^[8], 主要症状: 多思善疑, 头晕神疲, 心悸胆怯, 失眠, 健忘, 纳差, 面色不华, 舌质淡、苔薄白, 脉细。

1.2 纳入标准

1) 满足上述诊断标准及中医辨证标准; 2) 18~60 岁; 3) 临床疗效总评量表病情严重程度 (CGI-SI) 评分^[9]为 3 分 (轻度) 或 4 分 (中度); 4) 汉密尔顿抑郁量表 (HAMD)^[10]评分 10~23 分; 5) 确诊后未服用过抗抑郁西药且入组前停用治疗抑郁症中药时间大于 2 周; 6) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 焦虑症、双相情感障碍、精神分裂症、重度抑郁症者; 2) 入组前 3 个月有药物过量或滥用

史; 3) 有自杀倾向的患者; 4) 妊娠期及哺乳期妇女; 5) 未进行避孕的育龄妇女; 6) 对红景天过敏者。

1.4 一般资料

220 例研究对象来自 2016 年 1 月至 2016 年 12 月福建省第二人民医院诊断为轻中度抑郁症心脾两虚证的患者, 根据随机数字表法分为安慰剂组 73 例、红景天小剂量组 73 例、红景天大剂量组 74 例。安慰剂组中男 37 例, 女 36 例; 年龄 18 ~ 50 岁, 平均 (45.2 ± 10.5) 岁; 初次诊断抑郁症年龄 18 ~ 45 岁, 平均 (30.3 ± 13.2) 岁; 病程 1 ~ 6 年, 平均 (3.3 ± 1.5) 年; 既往曾服用过抗抑郁药物者 28 例; 有抑郁症家族史者 5 例; 轻度者 45 例, 中度者 28 例。红景天小剂量组中男 36 例, 女 37 例; 年龄 18 ~ 55 岁, 平均 (46.8 ± 11.5) 岁; 初次诊断抑郁症年龄 18 ~ 50 岁, 平均 (28.5 ± 10.2) 岁; 病程 1 ~ 5 年, 平均 (3.8 ± 1.9) 年; 既往曾服用过抗抑郁药物者 31 例; 有抑郁症家族史者 3 例; 轻度者 43 例, 中度者 30 例。红景天大剂量组中男 37 例, 女 37 例; 年龄 18 ~ 60 岁, 平均 (43.3 ± 8.5) 岁; 初次诊断抑郁症年龄 18 ~ 50 岁, 平均 (38.6 ± 15.8) 岁; 病程 1 ~ 4 年, 平均 (2.9 ± 0.9) 年; 既往曾服用过抗抑郁药物者 28 例; 有抑郁症家族史者 4 例; 轻度者 46 例, 中度者 28 例。各组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 研究设计

本研究为随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验。患者按随机数字表法进行编码, 对应相应的药物编码, 盲底由专人统一保管, 保管人员不参与药品的发放。药品均为统一外观的胶囊, 由专门研究人员按对应编码发放。治疗过程中若出现严重不良反应则进行单个揭盲, 并立即进行相应处理。

2.2 治疗方法

红景天小剂量组每日早餐后口服 2 粒红景天胶囊 (主要成分为红景天提取物, 0.3 g/粒, 西藏高原安生物科技有限公司, 批号: 20160501), 中餐后口服 2 粒安慰剂 (淀粉胶囊, 0.3 g/粒, 委托西藏高原安生物科技有限公司生产, 批号: 20160601); 红景天大剂量组分别于每日早餐与中餐后各口服 2 粒红景天胶囊; 安慰剂组每日早餐与中餐后各口服 2 粒安慰剂。研究导入期为 2 周, 治

疗期为 8 周, 治疗结束后随访 2 周。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 HAMD 评分^[14] 采用 24 项计总分法, 总分越高病情越重。各组患者分别于治疗前及治疗 2、4、8 周行 HAMD 量表评分。

2.3.2 贝克抑郁量表 (BDI)^[14] 由 21 项组成, 总分越高病情越重。各组患者分别于治疗前及治疗 2、4、8 周行 BDI 量表评分。

2.3.3 疗效指数 (EI)^[14] 各组患者在治疗 2、4、8 周分别采用临床疗效总评量表进行 EI 评价。EI 为综合治疗效果和副作用所给予的评定。疗效分 4 级, 副作用也分 4 级, $EI = \text{疗效分} / \text{副作用分}$ 。EI 分值越高疗效越好。

2.3.4 安全性观察 1) 各组患者在入组前及治疗 4、8 周分别行生命体征 (包括血压、心率、呼吸、体温)、常规体格检查及常规实验室检查, 包括血常规、肝功能、肾功能、电解质、甲状腺功能、心电图、尿常规检查。2) 出现不良反应者及时记录。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析, 计量资料符合正态分布者用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析; 不符合正态分布者用中位数和四分位间距 $M (Q_{25} \sim Q_{75})$ 表示, 多组间比较采用秩和检验; 计数资料用例数 (百分比) 表示, 组间比较采用卡方检验。

3 结果

治疗过程中, 安慰剂组中有 2 例因无法坚持服药而脱落, 实际完成 71 例; 红景天小剂量组有 2 例因无法坚持服药而脱落, 1 例因情绪刺激后病情加重而退出试验, 实际完成 70 例; 红景天大剂量组有 4 例因无法坚持服药而脱落, 实际完成 70 例。

3.1 各组患者治疗前后 HAMD 评分、BDI 评分及 EI 比较

表 1 示, 安慰剂组各时间点间 HAMD 评分、BDI 评分及 EI 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 与本组前一时间点比较, 红景天大、小剂量组各时间点 HAMD 评分、BDI 评分均降低, EI 均升高 ($P < 0.05$); 与安慰剂组同时间比较, 红景天大、小剂量组治疗 2、4、8 周 HAMD 评分、BDI 评分均降低, EI 升高 ($P < 0.05$); 与红景天小剂量组同时间比较, 红景天大剂量组治疗 2、4、8 周 HAMD 评分、BDI 评分均降低, EI 升高 ($P < 0.05$)。

表 1 各组轻中度抑郁症心脾两虚证患者治疗前后不同时间 HAMD 评分、BDI 评分及 EI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	HAMD 评分 (分)	BDI 评分 (分)	EI
安慰剂组	治疗前	73	19.4 ± 2.1	21.4 ± 3.0	—
	治疗 2 周	73	19.2 ± 2.8	21.0 ± 3.8	1
	治疗 4 周	72	18.5 ± 3.1	20.8 ± 4.1	1
	治疗 8 周	71	17.8 ± 3.2	20.2 ± 3.2	1
红景天小剂量组	治疗前	73	20.1 ± 2.6	22.5 ± 2.8	—
	治疗 2 周	71	17.2 ± 2.1 ^{*#}	18.3 ± 2.2 ^{*#}	1.86 ± 0.35 [#]
	治疗 4 周	71	14.2 ± 2.5 ^{*△#}	14.2 ± 2.6 ^{*△#}	2.20 ± 0.40 ^{△▲#}
	治疗 8 周	70	11.1 ± 2.2 ^{*△▲#}	10.5 ± 2.3 ^{*△▲#}	2.63 ± 0.49 ^{△▲#}
红景天大剂量组	治疗前	74	19.8 ± 3.2	23.3 ± 3.2	—
	治疗 2 周	74	15.3 ± 2.6 ^{*#○}	16.6 ± 2.5 ^{*#○}	2.43 ± 0.50 ^{#○}
	治疗 4 周	72	11.3 ± 2.4 ^{*△#○}	12.4 ± 3.1 ^{*△#○}	2.83 ± 0.53 ^{△▲#○}
	治疗 8 周	70	8.7 ± 2.3 ^{*△▲#○}	8.3 ± 2.1 ^{*△▲#○}	3.26 ± 0.58 ^{△▲#○}

注: HAMD, 汉密尔顿抑郁量表; BDI, 贝克抑郁量表; EI, 疗效指数; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与本组治疗 2 周比较, $\Delta P < 0.05$; 与本组治疗 4 周比较, $\Delta P < 0.05$; 与安慰剂组同时间比较, $\#P < 0.05$; 与红景天小剂量组同时间比较, $\circ P < 0.05$

3.2 安全性评估

各组患者于治疗前及治疗 4、8 周时生命体征、常规体格检查、常规实验室检查均未发现异常。各组患者治疗期间均未出现与治疗相关的严重不良事件。安慰剂组治疗期间均未出现不良反应。红景天小剂量组治疗期间出现头晕 2 例, 胃肠不适 2 例, 不良反应发生率为 5.71%, 无需特殊治疗而自行缓解, 未影响继续治疗。红景天大剂量组治疗期间出现头晕 3 例, 胃肠不适 1 例, 不良反应发生率为 5.71%, 无需特殊治疗而自行缓解, 未影响继续治疗。红景天小剂量组与大剂量组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

抑郁症属中医学“郁病”范畴,《诸病源候论·气病诸侯·结气候》曰“结气病者,忧思所生也。心有所存,神有所止,气留而不行,故结于内”。忧思伤脾,生化无源,气血不足,终致心脾两虚或心神失养。中医学认为,红景天性寒,味甘、涩,归心、肺经,具有益气清肺、益智养心、收涩止血、活血化瘀之效,临床上用于气虚之体弱、乏力、偏瘫、气喘咯血、跌打损伤等病症。现代研究表明,红景天具有调节身体机能、抗抑郁、抗焦虑、抗疲劳、改善智力的作用^[5],其对中枢神经系统的作用主要通过调节 5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素在体内的水平,并可以促进神经递质在脑内的转运^[11]。红景天还可抑制单胺氧化酶 A 及单胺氧化酶 B,故在临床上可用于抑郁症、帕金森病及阿尔茨海默病的治疗^[12]。动物实验研究表明,红景天苷可提高抑郁症模型大鼠的 5-羟色胺水平,并能促进大鼠海马神经干细胞的增殖与分

化^[13]。多项临床研究证明,红景天联合三环类抗抑郁药治疗抑郁症患者可明显减少患者的药物副作用,并更好地改善抑郁情绪^[14]。红景天被证实具有较高的安全性,其副作用小,与华法林及茶碱类药物无相互作用,可与抗抑郁药物联合使用,不但可增强疗效,还能降低副作用,因此可广泛应用于抑郁症患者的治疗^[15]。

HAMD 为临床上常用的抑郁症评估量表,能很好地反映抑郁症状的变化^[13]。BDI 为抑郁症自评量表,主要包括躯体化情感因子及认知因子两个因子,共同评估患者的情感状况、躯体化症状及负性认知水平^[14]。临床疗效总评量表是精神科常用的治疗评估量表,其评估内容包括疾病严重程度、疗效总评及 EI 三方面,其中 EI 是综合治疗效果和治疗引起的副反应的评定,其简单易行,被广泛用于精神科药物治疗及药物安全性的评估,客观性较高^[17]。

本研究结果显示,安慰剂组在治疗各时间点 HAMD 和 BDI 评分均未出现明显下降,患者抑郁症状未见明显变化。红景天各剂量组在治疗 2 周即出现 HAMD 和 BDI 评分的下降,较安慰剂组下降明显,且红景天大剂量组患者的抑郁症状较小剂量组改善更为明显。随治疗时间的延长,抑郁症状改善更为突出。与红景天小剂量组相比,红景天大剂量组 HAMD 及 BDI 评分下降明显, EI 增加亦更为显著。提示红景天提取物对于轻中度抑郁症心脾两虚证患者治疗有效,且红景天大剂量组较红景天小剂量组疗效更为明显,而治疗期间并未出现严重不良反应,患者耐受性好,临床上可用于轻中度抑郁患者的治疗。

参考文献

[1] RUSH AJ, TRIVEDI MH, WISNIEWSKI SR, et al. Acute

- and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR D report [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(11): 1905-1917.
- [2] DARBINYAN V, KTEYAN A, PANOSSIAN A, et al. Rhodiola rosea in stress induced fatigue-A double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty [J]. *Phytomedicine*, 2000, 7(5): 365-371.
- [3] PETKOV VD, YONKOV D, MOSHAROFF A, et al. Effects of alcohol aqueous extract from Rhodiola rosea L. roots on learning and memory [J]. *Acta Physiol Pharmacol Bulg*, 1986, 12(1): 3-16.
- [4] LAZAROVA MB, PETKOV VD, MARKOVSKA VL, et al. Effects of meclufenoxate and Extr. Rhodiola roseae L. on electroconvulsive shock-impaired learning and memory in rats [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1986, 8(9): 547-552.
- [5] BROWN RP, GERBARG PL, RAMAZANOV Z. Rhodiola rosea: a phytomedicinal overview [J]. *Herbalgram*, 2002, 56: 40-52.
- [6] GORGENS KA. Structured Clinical Interview For DSM-IV (SCID-I /SCID-II) [M]. New York: Springer New York, 2011: 2410-2417.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73.
- [8] 王永炎. 中医内科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1994: 124-129.
- [9] IOVIENO N, DALTON ED, FAVA M, et al. Second-tier natural antidepressants: review and critique [J]. *J Affect Disord*, 2011, 130(3): 343-357.
- [10] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 133-136.
- [11] IOVIENO N, DALTON ED, FAVA M, et al. Second-tier natural antidepressants: review and critique [J]. *J Affect Disord*, 2011, 130(3): 343-357.
- [12] VAN DIERMEN D, MARSTON A, BRAVO J, et al. Monoamine oxidase inhibition by Rhodiola rosea L. roots [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 122(2): 397-401.
- [13] KELLY GS. Rhodiola rosea: a possible plant adaptogen [J]. *Altern Med Rev*, 2001, 6(3): 293-302.
- [14] DARBINYAN V, ASLANYAN G, AMROYAN E, et al. Clinical trial of Rhodiola rosea L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression [J]. *Nord J Psychiatry*, 2007, 61(5): 343-348.
- [15] WILLIAMS JB. A structured interview guide for the hamilton depression rating scale [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1988, 45(8): 742-747.
- [16] KOJIMA M, FURUKAWA TA, TAKAHASHI H, et al. Cross-cultural validation of the Beck Depression Inventory-II in Japan [J]. *Psychiatry Res*, 2002, 110(3): 291-299.
- [17] GUY W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology [M]. Rockville: US Department of Health, Education and Welfare, 1976: 125-126.

Hongjingtian [Rhodiola] Capsule in Treating 147 Patients with Mild or Moderate Major Depressive Disorder Deficiency Syndrome of both Heart and Spleen: A Randomize-Controlled, Double-Blind, Placebo Clinical Trial

GAO Lili, WU Chenghan

(Second People's Hospital of Fujian Province, Fuzhou, 350003)

ABSTRACT Objective To observe the effect and safety of Hongjingtian [Rhodiola] capsule in treating mild or moderate major depressive disorder with deficiency of both heart and spleen. **Methods** Totally 220 mild or moderate major depressive disorder (MDD) patients with deficiency of both heart and spleen syndrome were randomized into placebo group (73 cases), small dose Hongjingtian group (73 cases) and large dose Hongjingtian group (74 cases). The placebo group was given placebo 1.2 g every day. The small dose Hongjingtian group was given Hongjingtian capsule 0.6 g and placebo 0.6 g every day. The large dose Hongjingtian group was given Hongjingtian capsule 1.2 g every day. Hamilton Depression Scale (HAMD), Beck Depression Inventory (BDI) and Effectiveness Index (EI) was evaluated before and after treatment of 2, 4 and 8 weeks. The safety was examined. **Results** The difference of HAMD score, BDI score and EI at each time point in the placebo group was not significant ($P > 0.05$). Compared with the previous time point, HAMD score and BDI score at each time point decreased in the small and large dose Hongjingtian groups, while EI increased ($P < 0.05$). Compared with the placebo group at the same time point, HAMD score and BDI score after treatment for 2, 4 and 8 weeks decreased in the small and large dose Hongjingtian groups, while EI increased. Moreover, the improvement in the large dose Hongjingtian group was superior to that in the small dose Hongjingtian group ($P < 0.05$). No serious side effect was found in each group. **Conclusion** Hongjingtian capsule might improve mild or moderate depression with good safety. The effect of dose 1.2 g/d seemed to be superior to that of dose 0.6 g/d.

Keywords major depressive disorder; deficiency syndrome of both heart and spleen; Hongjingtian [Rhodiola] capsule; Hamilton Depression Scale; Beck Depression Inventory; Effectiveness Index

(收稿日期: 2017-06-22; 修回日期: 2017-09-11)

编辑: 王利芬