

临床研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.14.012

葛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

陈少东¹, 王宏国¹, 杨嘉恩², 唐金模², 吴春城², 梁惠卿^{2*}

(1. 厦门大学医学院, 福建省厦门市翔安区翔安南路, 361102; 2. 厦门市中医院)

摘要 目的 观察葛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的临床疗效及可能的作用机制。方法 67 例慢性乙型病毒性肝炎伴抑郁症患者随机分为治疗组 35 例、对照组 32 例。在口服恩替卡韦分散片每日 0.5 mg 的基础上, 对照组加服氟哌噻吨美利曲辛片, 每日 2 次, 每次 1 片; 治疗组加服中药复方葛郁逍遥方, 每日 1 剂, 两组疗程均为 8 周。治疗前后分别观察两组患者 17 项汉密尔顿抑郁量表 (HAMD)、慢性肝病问卷 (CLDQ) 积分以及血清白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平; 比较两组患者抑郁状态疗效、血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 复常率及乙型肝炎病毒 DNA (HBV DNA) 阴转率。结果 治疗组抑郁状态疗效总有效率、ALT 复常率、HBV DNA 阴转率分别为 80.00%、80.00%、60.00%, 对照组分别为 65.63%、62.50%、46.88%, 治疗组均优于对照组 ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后两组患者 HAMD 评分、IL-6、TNF- α 水平均降低, CLDQ 各项得分及总积分均增加 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗后治疗组 IL-6、TNF- α 水平和 CLDQ 各项得分及总积分改善程度较对照组更显著 ($P < 0.05$)。结论 葛郁逍遥方联合恩替卡韦分散片可显著改善慢性乙型病毒性肝炎伴抑郁症患者的抑郁状态, 并能增强抗病毒疗效、提高患者生活质量, 其作用机制可能与抑制炎症反应相关。

关键词 慢性乙型病毒性肝炎; 抑郁症; 葛郁逍遥方; 恩替卡韦分散片; 汉密尔顿抑郁量表

慢性乙型病毒性肝炎 (简称慢性乙型肝炎) 病程可达数十年, 部分患者可发展为肝硬化甚至癌变。此外, 因长期的社会、经济与精神压力致使很多慢性乙型肝炎患者心理状态发生变化, 最终导致抑郁症的发生。研究表明, 慢性乙型肝炎合并抑郁状态的发生率已高达 48.2%^[1], 患者在慢性乙型肝炎症状基础上, 常伴有情绪低落、睡眠障碍、压抑、焦虑、悲观失望等负性情绪^[2]。这些负性情绪不仅不利于好转和康复, 同时会导致患者的生活质量降低, 给患者的身心健康带来很大危害^[3]。炎症损伤是慢性乙型肝炎的重要病理状态^[4], 而机体通过释放炎症细胞因子促进外周免疫激活, 进而引起神经内分泌以及免疫系统功能紊乱, 可导致抑郁症的发生^[5]。因此, 我们以抑制炎症损伤为切入点, 观察葛郁逍遥方治疗慢性乙型肝炎伴抑郁

症的临床疗效, 并探讨其作用机制。

1 临床资料

1.1 诊断及中医辨证标准

慢性乙型肝炎诊断标准参照中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会《慢性乙型肝炎防治指南 (2010 年版)》^[6] 制定。同时具备以下 4 项: 1) 血清乙肝表面抗原 (HBsAg) 持续阳性 > 6 个月; 2) 血清乙型肝炎病毒 DNA (HBV DNA) 阳性, 且近 3 个月内至少 2 次 $> 10^4$ 拷贝/ml; 3) 近 1 个月内血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) $\geq 2 \times$ 正常值上限 (ULN); 4) 肝穿刺活组织检查证实为慢性乙型肝炎。

抑郁症诊断标准参考中华医学会精神科分会制定的《临床诊疗指南——精神病学分册》^[7]。同时具备以下 3 项: 1) 抑郁发作以心境低落为主, 与其处境不相称。2) 持续 2 周或以上。3) 伴有相应思维和行为的减少, 具体表现为以下症状中至少

基金项目: 福建省卫生厅青年科研课题资助计划 (2012-2-105); 福建省自然科学基金 (2014J01374)

* 通讯作者: 13850005898@163.com, 13850005898

具备 4 项: 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; 反复出现自杀想法或有自杀、自伤行为; 睡眠障碍, 如失眠、早醒, 或睡眠过多; 食欲降低或体重明显减轻; 性欲减退。

中医辨证标准参照《病毒性肝炎中医辨证标准(试行)》^[8]制定。肝郁脾虚证主症: 1) 胁肋胀痛, 2) 腹胀便溏; 次症: 1) 抑郁烦闷, 2) 身倦乏力, 3) 舌淡有齿痕。辨证要求: 具备主症 2 项者, 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。

1.2 纳入标准

符合上述诊断及辨证标准者; 年龄 18~70 岁; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

17 项汉密尔顿抑郁量表 (HAMD)^[9] > 24 分; 器质性精神障碍或精神活性物质和非依赖性物质所致的抑郁状态患者; 伴有其他严重器质性疾病者; 严重语言或听力障碍、智力发育迟滞者; 精神分裂症患者; 失代偿期肝硬化患者; 血清总胆红素 > 3 × ULN; 妊娠期妇女。

1.4 一般情况

收集 2013 年 1 月至 2014 年 6 月就诊于厦门市中医医院的门诊及住院慢性乙型肝炎伴抑郁症患者 68 例, 采用随机数字表法分为治疗组 35 例、对照组 32 例。治疗组中男 23 例, 女 12 例; 年龄 25~34 岁, 平均 (28.10 ± 3.08) 岁; ALT 103~369 IU/ml, 平均 (183.28 ± 81.56) IU/ml; HBV DNA 6.32~7.49 log₁₀ IU/ml, 平均 (7.15 ± 1.89) log₁₀ IU/ml; HAMD 评分^[9] 16.22~23.12 分, 平均 (18.19 ± 4.88) 分。对照组中男 20 例, 女 12 例; 年龄 24~33 岁, 平均 (29.01 ± 4.93) 岁; ALT 109~287 IU/ml, 平均 (200.36 ± 92.14) IU/ml; HBV DNA 6.48~7.68 log₁₀ IU/ml, 平均 (7.22 ± 1.43) log₁₀ IU/ml; HAMD 评分 15.83~23.45 分, 平均 (19.05 ± 4.35) 分。两组患者一般情况比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经厦门市中医院伦理委员会审查通过 (批准号: 2013-K015-01)。

2 方法

2.1 治疗方法

两组患者均给予心理疏导及恩替卡韦分散片 (正大天晴药业集团股份有限公司, 批号

131314119、141226201) 口服, 每次 0.5 mg, 每日 1 次。对照组加用氟哌噻吨美利曲辛片 (丹麦灵北制药有限公司, 批号 2304565、2406576, 每片含氟哌噻吨 0.5 mg 和美利曲辛 10 mg) 口服, 每日 2 次, 每次 1 片, 疗程 8 周。治疗组加用葛郁逍遥方中药配方颗粒, 组成: 石菖蒲 10 g, 郁金 10 g, 南柴胡 10 g, 白芍 10 g, 当归 10 g, 茯苓 15 g, 薄荷 6 g, 麸炒白术 15 g, 炙甘草 6 g (江苏江阴天江药业有限公司, 批号 20120822), 口服, 每日 1 剂分 2 次服, 疗程 8 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 乙型肝炎相关指标血清学检测 分别于治疗前后采用酶速率法检测 ALT 活性 (试剂盒购自贝克曼库尔特实验系统有限公司, 批号: Z310242、Z312174); 采用荧光定量 PCR 法检测血清 HBV DNA 定量 (试剂盒购自安普利生物工程有限公司, 批号 R2012-080128); 采用 ELISA 法检测白细胞介素 6 (IL-6, Biolegend 公司, 批号: 430507)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α , Biolegend 公司, 批号: 430207) 水平。

2.2.2 生活质量评价 治疗前后采用慢性肝病问卷 (CLDQ)^[10] 进行生活质量评价。CIDQ 量表由 6 项领域共 29 个条目组成, 即腹部症状 3 条, 困乏 5 条, 系统症状 5 条, 活动能力 3 条, 情感 8 条, 焦虑 5 条。

2.2.3 抑郁程度评价 分别于治疗前与治疗后 2、4、8 周时进行 17 项 HAMD^[9] 评分。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 抑郁状态疗效判定标准 参考《抑郁障碍防治指南》^[11] 制定。HAMD 减分率 = (治疗前 HAMD 评分 - 治疗后 HAMD 评分) / 治疗前 HAMD 评分 × 100%。痊愈: HAMD 减分率 ≥ 75%; 显效: HAMD 减分率 50%~74%; 有效: HAMD 减分率 25%~49%; 无效: HAMD 减分率 < 25%。总有效 = 痊愈 + 显效 + 有效。

2.3.2 抗病毒疗效判定标准 参照《慢性乙型肝炎防治指南 (2010 年版)》^[8] 制定。HBV DNA 转阴: 血清 HBV DNA < 500 IU/ml (PCR 法); ALT 复常: ALT ≤ 64 IU/L (酶速率法)。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 15.0 统计软件。符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差表示, 采用 t 检验, 不符合正态分布用中位数 (四分位间距) 表示, 采用 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 HAMD 评分比较

表 1 示, 与本组治疗前比较, 两组患者治疗 2、4、8 周 HAMD 评分均显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗后两组患者 HAMD 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组慢性乙型肝炎伴抑郁症患者治疗前后不同时间 HAMD 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 8 周
治疗组	35	18.19 $\pm$ 5.48	11.95 $\pm$ 3.23*	9.85 $\pm$ 3.28*	8.97 $\pm$ 4.64**
对照组	32	19.05 $\pm$ 4.35	12.07 $\pm$ 3.07*	9.56 $\pm$ 2.76*	9.36 $\pm$ 3.88**

注: HAMD, 汉密尔顿抑郁量表; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3.2 两组患者抑郁状态疗效比较

表 2 示, 治疗组抑郁状态疗效总有效率为 80.00%, 显著优于对照组的 65.63% ($P < 0.05$)。

表 2 两组慢性乙型肝炎伴抑郁症患者抑郁状态疗效比较 例 (%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	35	6(17.14)	12(34.29)	10(28.57)	7(20.00)	28(80.00)
对照组	32	4(12.50)	8(25.00)	9(28.13)	11(34.37)	21(65.63)

3.3 两组患者抗病毒疗效比较

治疗组 ALT 复常 28 例占 80.00%, HBV DNA 阴转 21 例占 60.00%; 对照组 ALT 复常 20 例占 62.50%, HBV DNA 阴转 15 例占 46.88%。治疗组 ALT 复常率、HBV DNA 阴转率均高于对照组 ($P < 0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后血清 IL-6、TNF- α 水平比较

表 3 示, 治疗后两组患者血清 IL-6、TNF- α 含量均较治疗前显著降低 ($P < 0.01$), 且治疗组治疗后两项指标均低于对照组 ($P < 0.05$)。

3.5 两组患者治疗前后 CLDQ 积分比较

表 4 示, 治疗后两组患者 CLDQ 各项积分及总

积分均显著升高 ($P < 0.01$), 且治疗后治疗组 CLDQ 各项积分及总积分均较对照组高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 两组慢性乙型肝炎伴抑郁症患者治疗前后血清 IL-6、TNF- α 水平比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-6	TNF- α
治疗组	治疗前	35	403.34 $\pm$ 27.45	388.97 $\pm$ 29.14
	治疗后	35	203.33 $\pm$ 12.47* Δ	175.37 $\pm$ 19.12* Δ
对照组	治疗前	32	396.40 $\pm$ 25.46	405.07 $\pm$ 32.76
	治疗后	32	286.43 $\pm$ 15.17*	251.65 $\pm$ 15.45*

注: IL-6, 白细胞介素 6; TNF- α , 肿瘤坏死因子 α ; 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

4 讨论

中医学认为, 慢性乙型肝炎合并抑郁患者以肝郁脾虚和湿热证为多, 这与该病发病的始动因素即湿热疫毒致病及发病后的演变规律相符^[2], 多为湿热疫毒郁于肝胆, 肝失疏泄, 横逆乘脾, 脾失健运, 肝脾受损, 日久伤及其他脏腑而见诸多变证, 故本病基本病机为肝郁脾虚。《金匱要略》云: “见肝之病, 治病传脾, 当先实脾”, 故治疗慢性乙型肝炎合并抑郁症患者当抑木扶土, 肝脾同调。萆薢逍遥方是在逍遥散基础上配伍石萆薢、郁金组成的经验方。研究表明, 逍遥散具有显著的抗慢性乙型肝炎的临床药理效应^[3], 且能减少体内自由基浓度, 降低自由基的氧化作用^[4]。石萆薢味辛性温, 具芳香之气, 行散之力强, 为宣气通窍之佳品, 既能芳香化湿、醒脾健胃, 又可化浊祛痰、开窍宁神, 为涤痰开窍之要药。郁金味辛、苦, 性寒, 入心、肝、胆三经, 功能行气解郁、凉血清心。石萆薢配郁金, 芳香豁痰以开窍, 清热祛瘀以定志, 疏肝理气以达郁, 二药合用, 相辅相成, 使气机顺而郁自开, 痰浊消散不蒙心窍, 神志自可清明。

本研究结果显示, 萆薢逍遥方联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎伴抑郁症起效迅速, 治疗 2 周时 HAMD 评分已较治疗前显著降低, 并随着治

表 4 两组慢性乙型肝炎伴抑郁症患者治疗前后 CLDQ 量表积分比较 [分, 中位数 (四分位间距)]

组别	时间	例数	腹部症状	困乏	系统症状	活动能力	情感	焦虑	总积分
治疗组	治疗前	35	3.21 (2.42~3.69)	4.45 (3.03~5.37)	5.83 (5.13~6.53)	3.11 (2.33~4.28)	2.77 (1.75~4.08)	3.73 (2.57~5.60)	23.10 (17.47~28.21)
	治疗后	35	6.42 (5.83~6.22)* Δ	6.07 (5.60~6.53)* Δ	6.77 (6.53~6.97)* Δ	6.23 (5.44~6.42)* Δ	6.13 (5.83~6.42)* Δ	6.20 (5.13~6.53)* Δ	37.82 (31.27~39.60)* Δ
对照组	治疗前	32	3.11 (2.33~4.28)	4.23 (3.43~5.65)	5.53 (5.36~6.53)	3.45 (2.74~4.57)	2.55 (2.04~4.27)	4.43 (3.27~5.43)	23.30 (16.98~28.27)
	治疗后	32	5.46 (5.16~6.24)*	5.32 (5.13~6.30)*	6.05 (5.75~6.47)*	5.63 (5.34~6.22)*	5.32 (4.96~5.69)*	5.60 (5.13~6.07)*	33.38 (29.81~34.26)*

注: CLDQ, 慢性肝病问卷; 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

疗周期的延长而不断下降,其改善 HAMD 评分作用等同于恩替卡韦分散片联合氟哌噻吨美利曲辛片,其改善抑郁状态总有效率及改善 CLDQ 各项积分方面优于恩替卡韦分散片联合氟哌噻吨美利曲辛片。菖郁逍遥方联合恩替卡韦分散片可改善肝郁脾虚证的慢性乙型肝炎合并抑郁患者的抑郁状态,提高生活质量,同时抑制 HBV 的复制、提高 ALT 复常率以及抑制血清 IL-6、TNF- α 的表达。

参考文献

- [1] 崔凤梅,肖红杰,范钟方,等.慢性乙型肝炎患者抑郁状况的调查分析[J].医学临床研究,2008,25(12):2142-2144.
- [2] 王新敏,李春波,沈昭在,等.慢性乙型肝炎患者焦虑抑郁与肝功能的关系[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2009,3(4):429-433.
- [3] 曾莉.慢性乙型肝炎患者心理状态调查[J].实用预防医学,2009,16(6):1801-1802.
- [4] Zhao J, Zhang Z, Luan Y, et al. Pathological functions of interleukin-22 in chronic liver inflammation and fibrosis with hepatitis B virus infection by promoting T helper 17 cell recruitment[J]. Hepatology, 2014, 59(4):1331-1342.
- [5] Bufalino C, Hepgula N, Aguglia E, et al. The role of immune genes in the association between depression and inflammation: a review of recent clinical studies[J]. Brain Behav Immun, 2013, 31: 31-47. doi: 10.1016/j.bbi.2012.04.009. Epub 2012 May 8.
- [6] 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(2010年版)[J].中国预防医学杂志,2011,12(1):1-15.
- [7] 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,2006:20.
- [8] 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):39-40.
- [9] 张明圆.精神科评定量表手册[M].长沙:湖南科学技术出版社,1998:18.
- [10] Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, et al. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease[J]. Gut, 1999, 45(2):295-300.
- [11] 江开达.抑郁障碍防治指南[M].北京:北京大学医学出版社,2007:96.
- [12] 徐慧媛.慢性肝病抑郁的中医药治疗进展[J].北京中医药,2013,32(1):9-10.
- [13] 田凌云,张承军,王英.逍遥散治疗慢性乙肝 38 例疗效观察[J].中医药信息,2013,30(1):92-93.
- [14] 王晓强,高权国.逍遥散的药理研究进展[J].中医药信息,2007,24(1):40-42.

Clinical Observation on 35 Cases of Chronic Hepatitis B Complicated with Depression Treated with *Changyu Xiaoyao Fang* (菖郁逍遥方) Combined with Entecavir Dispersible Tablets

CHEN Shaodong¹, WANG Hongguo¹, YANG Jia'en², TANG Jinmo², WU Chuncheng², LIANG Huiqing²
(1. Medical College, Xiamen University, Xiamen City, Fujian Province, 361102; 2. Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the clinical effect and possible mechanism of *Changyu Xiaoyao Fang* combined with entecavir dispersible tablets in treating chronic hepatitis B accompanied with depression. **Methods** 67 patients with chronic hepatitis B accompanied with depression were randomly divided into a treatment group of 35 cases and a control group of 32 cases. In addition to taking 0.5 mg of entecavir dispersible tablet orally, control group was given flupentixol (0.5 mg) and melitracen (10 mg) tablet, one tablet twice a day orally, and treatment group was given *Changyu Xiaoyao Fang* one dose a day orally, both for 8 weeks. The scores of Hamilton Depression Scale (HAMD) and Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ), as well as serum levels of interleukin 6 (IL-6) and Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) were detected before and after treatment. The improvement of depression, the normalization rate of serum level of alanine aminotransferase (ALT), and negative conversion rate of Hepatitis B Virus DNA (HBV DNA) in patients in both groups were observed after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate in depression improvement, the normalization rate of ALT, and the negative conversion rate of HBV DNA was 80.0%, 80.00% and 60.00%, respectively in treatment group, 65.6%, 62.50% and 46.88%, respectively in control group. The effects of all indexes in treatment group were superior to those in control group ($P < 0.05$). The scores of HAMD, and levels of IL-6 and TNF- α were decreased, and the scores of every items and total score of CLDQ were increased after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The improvement of IL-6, TNF- α and the scores of every items and total score of CLDQ in treatment group were superior to those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Changyu Xiaoyao Fang* combined with entecavir dispersible tablets could improve depression condition in patients with chronic hepatitis B accompanied with depression, strengthen antiviral effect, and improve quality of life. The mechanism may relate to inhibiting inflammation reaction.

Keywords chronic hepatitis B; depression; *Changyu Xiaoyao Fang*; entecavir; Hamilton Depression Scale

(收稿日期: 2014-11-20; 修回日期: 2015-03-02)

编辑: 焦爽