

益气养阴解郁法治疗糖尿病伴发抑郁症的临床研究

王玉霞¹ 高彦彬² 周晖¹ 关焱¹ 商学征¹

(1 北京中医药大学东方医院,北京市丰台区方庄芳星园一区6号,100078; 2 首都医科大学)

摘要 目的:客观评价益气养阴解郁法治疗糖尿病伴发抑郁症的临床疗效。研究方法:采用随机对照的试验方法随机分为治疗组33例,对照组32例。在维持原基础治疗的同时治疗组采用益气养阴疏肝解郁方(黄芪、太子参、柴胡、枳壳、白芍、酸枣仁等)治疗,对照组采用盐酸氟西汀治疗,疗程8周。结果:益气养阴解郁方能明显改善糖尿病伴发抑郁症患者的HAMD评分、改善患者神疲乏力、少气懒言、忧愁善感、烦躁易怒等临床症状,总有效率达到83.33%,明显优于对照组66.67%。结论:益气养阴解郁方治疗糖尿病伴发抑郁症是安全有效的方药,值得进一步推广和应用。

关键词 糖尿病/中医药疗法;抑郁症/中医药疗法

Qi- Yin Nourishing Method to Treat Diabetes with Depression

Wang Yuxia¹, Gao Yanbin², Zhou Hui¹, et al.

(1. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Add: No. 6 Fangxingyuan, Fengtai District, Beijing, Post code: 100078; 2. Capital Medical University)

Abstract **Objective:** To evaluate efficacy of Qi- Yin Nourishing Method to treat diabetes with depression. **Methods:** Using randomization, treatment group took Qi- Yin Nourishing formula (ingredients: Huangqi, Taizishen, Chaihu, Zhigiao, Baishao, Suanzaoren, etc.) in addition to basic treatment, control group took Fluoxetine hydrochloride, for 8 weeks. **Results:** Qi- Yin Nourishing formula can significantly improve HAMD score, alleviate such symptoms as lassitude, weakness, shortness of breath, melancholy, irritability, with a total effective rate of 83.33%, compared to 66.67% that of control group. **Conclusion:** Qi- Yin Nourishing formula is safe and effective for treating diabetes with depression, and suitable for clinical application.

Key Words Diabetes/ Chinese medical therapy; Depression/ Chinese medical therapy

随着社会的发展,人民生活水平的提高,社会竞争的加剧,各种应激源日益增多,糖尿病伴发抑郁症的发病率呈逐年上升趋势。研究发现糖尿病患者的心理障碍可达50%,糖尿病患者患抑郁症者是正常人的3倍^[1-2]。由于糖尿病伴发抑郁症的高发率和高复发率,糖尿病伴发抑郁症的防治备受医学界关注。高彦彬教授通过阅读古今文献并结合长期的临床经验总结,认为糖尿病伴发抑郁症是消渴病日久,气阴不足,肝失所养,疏泄不利,肝气郁滞而发为郁病,其基本病机是气阴不足、肝气郁滞,治疗上采用益气养阴解郁的治则获得较好疗效。本研究采用随机对照的试验方法,评价益气养阴解郁法治疗糖尿病伴发抑郁症的临床疗效。现将研究结果报道如下。

1 研究对象与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 1)按照1999年WHO糖尿病诊断标准,确诊有2型糖尿病的存在;2)参照《中国精神疾病分类与诊断标准·第三版》(CCMD-3)的诊断标准,确定有抑郁症的存在^[3];3)按汉密顿抑郁量表(HAMD)进行评定,且20分<评分<35分。

1.1.2 中医辨证标准 按照中国中医药学会糖尿病(消渴病)专业委员会制定的辨证标准,证属气阴两

虚、肝气郁滞者(具备气虚、阴虚、气郁辨证标准者即为气阴两虚、肝气郁滞证)^[4],具体标准如下。1)气虚:a.神疲乏力;b.少气懒言;c.易有自汗;d.舌胖有齿痕;e.脉细无力。具备2项可诊断。2)阴虚:a.口干咽燥;b.怕热汗多或有盗汗;c.手足心热或五心烦热;d.舌瘦红而裂;e.脉细数。具备2项可诊断。3)气郁:a.胸闷太息;b.胸胁或脘腹胀满;c.急躁易怒或情志抑郁;d.口苦咽干;e.脉弦。具备2项可诊断。

1.2 入选标准 18~75岁;符合糖尿病诊断的患者;符合抑郁症诊断的患者;中医辨证符合气阴两虚,肝气郁滞的患者。同时符合上述4项者,方可入选。

1.3 排除标准 1)排除既往有神经精神病史者;2)精神分裂症者或不合作者;3)妊娠期或哺乳期妇女;4)有严重糖尿病并发症(如糖尿病酮症酸中毒、增殖性视网膜病变、足背动脉搏动消失等);5)严重的肝肾损害或心脑血管疾病或其他严重疾病如恶性肿瘤等;6)过敏体质或有对多种药物过敏史者;7)合用其他治疗抑郁症药物者;8)治疗前1周内使用其他抗抑郁药。

2 研究方法

2.1 病例来源 2008年6月-2009年12月北京中医药大学东方医院的门诊及住院患者。采用糖尿病基

础治疗(包括教育、饮食、运动、降血糖、降血压、调血脂药物的应用),使血糖控制在 $FBG \leq 8.0 \text{ mmol/L}$, $PBG \leq 10.0 \text{ mmol/L}$, $HbA1c \leq 8.0\%$, 使患者的血压、胆固醇、甘油三酯稳定在正常的范围内。共入选 65 例患者。

2.2 随机分组 采用随机数字表按就诊顺序随机分为治疗组 33 例、对照组 32 例,平行对照。

2.3 治疗方法 治疗组在维持原基础治疗的同时采用益气养阴疏肝解郁法治疗,方药组成:黄芪 15g,太子参 15g,生地黄 15g,白芍 15g,柴胡 10g,香附 10g,枳壳、枳实各 10g,酸枣仁 15g 等。所用中药均为标准汤剂 200mL,每次 100mL,每日早晚 2 次口服;对照组在维持原基础治疗同时采用盐酸氟西汀(百优解)治疗,前 3 天,每日 10mg;无不良反应则氟西汀用量加至每日 20mg,晨起饭后顿服,疗程 8 周。

2.4 观察指标

2.4.1 安全性观察 血、尿常规检查;肝、肾功能(ALT、AST、BUN、Cre)检查;可能出现的不良反应。

2.4.2 一般性观察 血糖:采用罗氏乐康全-2 血糖仪检查空腹及餐后 2h 血糖情况,每 1 周检查 1 次。糖化血红蛋白(HbA1c):采用德国拜耳公司生产的糖化血红蛋白分析仪(DCA2000+)及试剂盒,治疗前后各检测 1 次。血脂观察:血脂检查包括胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL),采用自动生化仪测定。治疗前后各观察记录 1 次血脂情况。血压观察:记录治疗前后血压情况。

2.5 疗效指标 以糖尿病伴发抑郁症观察表对中医症状按照无、轻、中、重度分别计为 0、2、4、6 分,计算症状积分;汉密尔顿抑郁量表(HAMD)观察量表。

2.6 疗效评定方法

2.6.1 中医症状积分评定标准 按照尼莫地平方法计算疗效症状积分以百分数表示,即疗效指数(n) = (治疗前积分 - 治疗后积分) ÷ (治疗前积分) × 100%。临床控制:疗效指数(n) ≥ 75%;显效:75% > 疗效指数(n) ≥ 50%;有效:50% > 疗效指数(n) ≥ 30%;无效:疗效指数(n) < 30%。

2.6.2 根据汉密尔顿抑郁量表(HAMD)治疗前后的评分来判断疗效(评分者至少 2 人,同时打分,经过专业培训)。

2.6.3 统计学方法 采用 SPSS for windows 16.0 软件进行统计分析,计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验,等级资料用 Radit 分析。

3 结果

3.1 2 组一般情况比较 本研究共入选 65 例,对照组有 2 例、治疗组有 3 例脱落,未能进行全程观察。2 组

患者治疗前后在病例数、性别、年龄、糖尿病病程、并发症以及抑郁病病程等方面均无统计学差异,具有可比性。

3.2 2 组血糖、糖化血红蛋白比较 2 组空腹血糖(FBG)、餐后血糖(PBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)治疗前后均无显著性差异($P > 0.05$),组间比较无显著差异($P > 0.05$),详见表 1。提示 2 组血糖、糖化血红蛋白在整个试验中均控制在规定范围内,同时也排除血糖的波动对研究结果的影响,使治疗结果前后具有可比性。

表 1 2 组治疗前后 FBG、PBG、HbA1c 比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(n=30)		对照组(n=30)	
	疗前	疗后	疗前	疗后
FBG(mmol/L)	7.25 ± 0.58	7.11 ± 0.85	7.32 ± 0.85	7.28 ± 0.89
PBG(mmol/L)	8.68 ± 0.48	8.72 ± 0.59	8.78 ± 0.42	8.82 ± 0.66
HbA1c(%)	7.21 ± 0.33	7.29 ± 0.52	7.28 ± 0.62	7.38 ± 0.82

3.3 2 组血脂、血压比较 2 组总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、收缩压、舒张压治疗前后均无显著差异($P > 0.05$),组间比较无显著差异($P > 0.05$),详见表 2。提示 2 组血脂、血压在整个试验中均控制在规定范围内,从而排除了由于血脂、血压等波动对研究结果产生的影响,使治疗结果前后具有可比性。

表 2 2 组治疗前后血脂、血压比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(n=30)		对照组(n=30)	
	疗前	疗后	疗前	疗后
TC(mmol/L)	4.78 ± 0.68	4.50 ± 0.58	4.71 ± 0.92	4.49 ± 0.82
LDL-C(mmol/L)	2.62 ± 0.56	2.56 ± 0.56	2.64 ± 0.56	2.53 ± 0.39
HDL-C(mmol/L)	1.27 ± 0.58	1.30 ± 0.48	1.29 ± 0.52	1.26 ± 0.47
TG(mmol/L)	1.67 ± 0.45	1.64 ± 0.39	1.68 ± 0.82	1.70 ± 0.82
收缩压(mmHg)	125.8 ± 10.26	123.1 ± 9.28	124.8 ± 10.65	127.5 ± 10.82
舒张压(mmHg)	73.54 ± 5.82	72.28 ± 4.86	72.82 ± 4.56	73.24 ± 4.62

3.4 2 组疗效比较 治疗组 30 例患者中完全缓解 3 例,占总人数的 10%,显效 10 例,占总人数的 33.33%,总有效率 83.33%;对照组 30 例患者中完全缓解 1 例,占总人数的 3.33%,显效 6 例,占总人数的 20%,总有效率 66.67%;经 Radit 检验显示,治疗组总有效率优于对照组($P < 0.05$),具有统计学意义,提示中药治疗组疗效优于对照组。详见表 3。

表 3 2 组疗效的比较 例(%)

组别	例数	完全缓解	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	30	3(10)	10(33.33)	12(40)	5(16.67)	83.33% [△]
对照组	30	1(3.33)	6(20)	13(43.33)	10(33.33)	66.67%

注:与对照组比较, $^{\Delta}P < 0.05$ 。

3.5 2 组治疗前后 HAMD 评分比较 经 t 检验显示,

2 组治疗后 HAMD 评分均明显降低 ($P < 0.01$ 或 0.05), 具有统计学意义, 表明 2 组均可改善糖尿病伴发抑郁症临床症状; 治疗组与对照组比较有显著差异 ($P < 0.05$)。提示治疗组在改善糖尿病伴发抑郁患者的 HAMD 评分方面优于对照组。详见表 4。

表 4 2 组间治疗前后 HAMD 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前 HAMD 评分	治疗后 HAMD 评分
治疗组	30	26.85 ± 5.82	14.78 ± 3.38 ^{△*}
对照组	30	25.57 ± 5.32	18.89 ± 4.20 [△]

注: 组内比较, [△] $P < 0.05$; 组间比较, * $P < 0.05$ 。

3.6 2 组治疗前后中医证候评分比较 经 t 检验显示, 2 组治疗后症状积分均明显降低 ($P < 0.01$ 或 0.05), 具有统计学意义, 表明 2 组均可改善糖尿病合并抑郁患者临床症状。治疗组与对照组比较有极显著性差异 ($P < 0.01$), 治疗组优于对照组。提示中药治疗组在缓解糖尿病合并抑郁患者临床症状方面优于对照组。详见表 5。

表 5 2 组治疗前后中医证候评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前证候评分	治疗后证候评分
治疗组	30	34.02 ± 4.85	20.02 ± 2.28 ^{**}
对照组	30	32.52 ± 3.89	25.52 ± 2.38 ^{△△}

注: 组内比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 组间比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$ 。

3.7 2 组中医症状评分比较 治疗组治疗后神疲乏力、少气懒言、口干咽燥、五心烦热、忧愁善感、烦躁易怒 6 项症状显著改善。对照组神疲乏力、忧愁善感、烦躁易怒显著改善, 其他症状改善不显著, 2 组比较具有极显著性差异 ($P < 0.01$)。治疗组均优于对照组。详见表 6。提示对糖尿病伴发抑郁患者临床症状改善治疗组均优于对照组。

表 6 2 组间治疗前后中医症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

症状	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
神疲乏力	3.71 ± 0.98	1.28 ± 0.70 ^{**△△}	3.82 ± 0.45	2.52 ± 0.48 [*]
少气懒言	2.08 ± 0.65	1.52 ± 0.63 ^{**△△}	2.10 ± 0.52	2.86 ± 0.58
口干咽燥	3.85 ± 0.25	1.98 ± 0.35 ^{**△△}	3.65 ± 0.53	2.58 ± 0.72
五心烦热	1.88 ± 0.85	1.18 ± 0.12 ^{△*}	1.92 ± 0.65	1.52 ± 0.58
忧愁善感	1.95 ± 0.65	1.22 ± 0.13 ^{**△△}	1.87 ± 0.78	1.30 ± 0.32 [*]
烦躁易怒	3.88 ± 0.65	2.05 ± 0.75 ^{**△△}	3.87 ± 0.85	2.85 ± 0.68 [*]

注: 组内比较, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; 组间比较, [△] $P < 0.05$; ^{△△} $P < 0.01$ 。

3.8 不良反应 2 组患者在治疗前后, 均监测血常规、肝、肾功能, 治疗前后无显著性差异, 均在正常范围内。治疗过程中对照组 1 例出现失眠加重, 1 例出现焦虑加重, 治疗组患者未出现不适现象。

4 讨论

糖尿病伴发抑郁症可明显影响患者的心身健康、社会交往、职业能力及躯体活动, 直接影响患者的生活质量。其发生、发展及转归与心理社会因素、病理生理、神经递质、神经内分泌等各种生物因素的变化相关。最新研究表明可能是多种机制共同作用的结果, 但至今发病机制尚未完全阐明。治疗方面, 针对其不同发病机制的治疗药物众多, 实验研究及临床研究均取得了一定的疗效, 但总体疗效并不十分理想。氟西汀是选择性 5-羟色胺重吸收抑制剂 (SSRIs), 作用机制为选择性的抑制突触神经元对 5-HT 的摄取, 增加突触间隙内 5-HT 的浓度, 达到抗抑郁作用, 是目前西医用治疗抑郁症的重要药物。从我们的临床观察来看, 在血糖稳定基础上单用氟西汀虽有一定临床疗效, 但个别患者出现失眠、焦虑加重。

糖尿病伴发抑郁症当属于中医“消渴病”“郁病”的范畴, 我们称之为消渴病郁病。消渴病郁病是指消渴病日久伴发的郁病, 既有郁证的特点又有消渴本病存在。我们通过大量的临床病例观察认为, 消渴病郁病是由消渴病日久, 气阴不足, 肝失所养, 疏泄不利, 肝气郁滞而发病。消渴病郁病的基本病机是气阴不足、肝气郁滞, 治疗上当以益气养阴疏肝解郁为法。方中运用黄芪、太子参益气健脾生津, 生地黄、玄参养阴生津凉血, 白芍敛阴平肝养血, 柴胡、香附疏肝解郁, 枳壳行气宽中除胀, 酸枣仁养血安神, 共奏益气养阴、理气解郁之效。该方在治疗糖尿病伴发抑郁症时立足整体治疗, 既畅情志治并发症“郁证”又顾护基础病“消渴”。本研究显示, 益气养阴解郁方治疗能明显改善糖尿病伴发抑郁患者的 HAMD 评分、临床症状, 改善患者神疲乏力、少气懒言、口干咽燥、忧愁善感、烦躁易怒、胁胀等症状, 总有效率达到 83.33%, 明显优于对照组 66.67%, 总体疗效评价上明显优于目前临床上常用的氟西汀, 且治疗前后血常规及肝、肾功能无显著性差异, 治疗过程中, 中医药治疗组患者未出现不适症状。说明益气养阴解郁方治疗糖尿病伴发抑郁症是安全而有效的方药, 值得进一步推广和使用。

参考文献

- [1] 强桂芬, 崔景秋, 孙津红. 糖尿病与抑郁症. 国外医学内分泌学分册, 2001, 21(3): 119-120.
- [2] 赵建武, 杨伟光, 吴晓华, 等. 老年糖尿病并发抑郁症患者的综合康复治疗研究. 临床军医杂志, 2010, 38(1): 87-88.
- [3] 郝伟. 精神病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 11: 02.
- [4] 吕仁和, 张法荣, 高彦彬, 等. 消渴病(糖尿病)的分期辨证与疗效评价标准. 中国医药学报, 1993, 8(3): 50-56.

(2010-09-20 收稿) ⊙