

补心丸对糖尿病伴抑郁焦虑症患者抑郁症状的影响

谢燕贤^{1*}, 王庆文², 钟锐生³, 陈桂红³, 温中明⁴, 雷圣贤¹(1. 深圳市宝安区石岩人民医院, 广东深圳 518000; 2. 深圳市龙华新区人民医院, 广东深圳 518109; 3. 深圳市宝安区西乡人民医院, 广东深圳 518000; 4. 深圳市光明新区人民医院, 广东深圳 518000)

中图分类号 R541 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)40-3789-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.40.15

摘要 目的: 观察补心丸对糖尿病伴抑郁焦虑症患者抑郁症状的影响。方法: 45例糖尿病伴抑郁焦虑症患者按随机数字表法分为试验组(25例)和观察组(20例)。试验组给予补心丸9g, 口服, tid; 观察组患者给氟伏沙明d₁₋₃ 25mg, d₄₋₆ 50mg, d₇ 75mg, 每晚饭后服用, qd。两组患者疗程均为30d。另选择20名健康志愿者作为对照组。观察两组患者治疗前后汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、简易智力状态检查表(MMSE)评分、血清褪黑素水平及不良反应发生情况, 并与对照组进行比较。结果: 治疗前两组患者HAMD-17评分、HAMA评分、PSQI、血清褪黑素水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 但HAMD-17评分、HAMA评分、PSQI均显著高于对照组, 血清褪黑素水平显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后两组患者HAMD-17评分、HAMA评分、PSQI均显著低于同组治疗前, 血清褪黑素水平显著高于同组治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$), 但三组间比较除血清褪黑素水平显著高于对照组外($P<0.05$), HAMD-17评分、HAMA评分、PSQI、MMSE评分比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。试验组患者不良反应发生率显著低于观察组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: 补心丸可显著增加糖尿病伴抑郁焦虑症患者血清褪黑素水平, 改善患者的抑郁症状, 且安全性较好。

关键词 糖尿病; 抑郁焦虑症; 补心丸; 褪黑素; 抑郁症状

Effects of Buxing Pill on Depressive State in Diabetes Patients with Depression and Anxiety Disorders

XIE Yan-xian¹, WANG Qing-wen², ZHONG Rui-sheng³, CHEN Gui-hong³, WEN Zhong-ming⁴, LEI Sheng-xian¹ (1. Shenzhen Bao'an District Shiyan People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518000, China; 2. Shenzhen Longhua New District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518109, China; 3. Shenzhen Bao'an District Xixiang People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518000, China; 4. Shenzhen Guangming New District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effect of Buxing pill on depressive state in diabetes patients with depression and anxiety disorders. METHODS: 45 diabetes patients with depression and anxiety disorder were randomly assigned into trial group (25 cases) and observation group (20 cases). Trial group took Buxing pills 9 g orally, 3 times a day. Observation group took fluvoxamine 25 mg d₁₋₃, 50 mg d₄₋₆, 75 mg d₇, qd, after dinner. Treatment course of 2 groups lasted for 30 d. Another 20 healthy volunteers were included as control group. HAMD-17, HAMA, PSQI, MMSE, serum melatonin levels and ADR were observed in 2 groups before and after treatment, and then compared with control group. RESULTS: HAMA, HAMD-17, PSQI and serum melatonin levels of 2 groups had no statistical significance before treatment ($P>0.05$); HAMA, HAMD-17 and PSQI of trial group and observation group were significantly higher than those of control group, while serum melatonin levels of 2 groups were significantly lower than those of control group; there was statistical significance ($P<0.05$); HAMA, HAMD-17 and PSQI of 2 groups after treatment were significantly lower than before, while serum melatonin levels were significantly higher than before; there was statistical significance ($P<0.05$). The serum melatonin levels of 2 groups were significantly higher than those of control group ($P<0.05$), and there was no statistical significance in HAMD-17, HAMA, PSQI and MMSE before and after treatment ($P>0.05$). The incidence of ADR in trial group was significantly lower than in observation group; there was statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Buxing pill increases serum melatonin levels significantly in diabetes patients with depression and anxiety disorders, improves the depressive symptoms and has good safety.

KEYWORDS Diabetes; Depression and anxiety disorders; Buxing pill; Melatonin; Depression

糖尿病是一组由胰岛素缺乏或胰岛素的敏感性下降而引起的一种慢性全身性代谢性疾病。近年来, 随着对糖尿病的深入研究, 人们已经认识到糖尿病是一种与心理因素密切相

关的疾病。相关资料显示, 糖尿病中抑郁症的发病率高达33%^[1]。由于抑郁及焦虑症状对糖代谢指标有明显影响, 因此在治疗糖尿病的基础上, 联合抗抑郁、抗焦虑药治疗可达到协同治疗的目的^[2-3]。

目前, 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂, 如帕罗西汀、舍曲

* 副主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: xyx20100413@126.com

林、氟西汀、西酞普兰、氟伏沙明等已成为一线的抗抑郁类药物,该类药物在抗抑郁、抗焦虑的同时还可改善血糖水平,从而成为糖尿病患者的首选抗抑郁药^[4]。但是,此类药物抗抑郁谱窄、不良反应大、易复发,且治疗费用高昂。近年来,一些疏肝解郁、养心安神、健脾益气类的中药在临床和动物实验中都发现具有较好的抗抑郁作用^[5-6]。补心丸由养心安神方天王补心丹方加四物汤而成,具有较好的抗抑郁疗效^[7]。在本研究中笔者观察了补心丸对糖尿病伴抑郁焦虑症患者抑郁症状的影响,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2012年5月—2013年12月深圳市宝安区石岩人民医院收治的45例糖尿病伴抑郁焦虑症患者,其中男性30例,女性15例;年龄28~72岁,平均(44.8±3.7)岁;糖尿病平均病程(6.8±2.5)年。所有患者均符合《关于糖尿病的新诊断标准与分型》中糖尿病的诊断标准^[8]和《中国精神疾病分类与诊断标准(第3版)》中抑郁发作的诊断标准^[9]。纳入标准:(1)汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分≥14分;(2)汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分>17分;(3)有酒精依赖性,且未服用过抗精神病药;(4)至少近2周末服用过抗抑郁药。排除标准:(1)无渐进性认知功能退化;(2)简易智力状态检查表(MMSE)评分≥24分;(3)伴有严重心、血、肝、肾功能异常者;(4)内分泌及神经系统疾病者。将所有患者按随机数字表法分为试验组(25例)和观察组(20例),另选择20名健康志愿者作为对照组。两组患者及对照组健康志愿者性别、年龄、体质量等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经深圳市宝安区石岩人民医院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属及健康志愿者均知情同意且签署了知情同意书。

表1 两组患者及对照组健康志愿者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information among 2 groups vs. healthy volunteers of control group ($\bar{x} \pm s$)

指标	试验组(n=25)	观察组(n=20)	对照组(n=20)
年龄,岁	44.4±5.9	45.3±2.9	46.9±3.9
男性/女性,例	17/8	13/7	12/8
体质量,kg	74.4±1.9	71.6±3.3	70.3±4.3
HAMA评分,分	27.1±6.2	27.2±8.7	12.2±2.7
HAMD-17评分,分	25.7±9.3	24.2±7.2	13.2±3.2
MMSE评分,分	22.6±3.9	21.9±7.8	21.2±5.8
匹兹堡睡眠质量指数(PSQI),分	10.3±4.1	9.9±4.7	5.5±2.5
褪黑素水平,pg/ml	15.6±8.3	16.0±7.3	66.0±33.3

1.2 治疗方法

试验组患者给予补心丸(北京同仁堂股份有限公司)9g,口服,tid;观察组患者给予氟伏沙明片(丽珠集团丽珠制药厂)d₁₋₃ 25mg, d₄₋₆ 50mg, d₇ 75mg,每晚饭后服用,qd。两组患者疗程均为4周。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后的HAMD-17评分、HAMA评分、PSQI、MMSE评分、血清褪黑素水平及不良反应发生情况。

禁服脑白金、巧克力、香蕉等含酪胺类食品和保健品1周,以减少食物对血清褪黑素浓度的干扰。两组患者及对照组均

在凌晨6点采集静脉血5ml,置于有黑色避光防护纸的试管内,以离心半径为15cm,3000r/min离心10min,分离血清,-40℃保存。采用放射免疫药盒测定血清褪黑素(试剂盒由德国Diagnostika Nord实验室股份有限公司提供)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0统计学软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后HAMD-17评分、MMSE评分与对照组健康志愿者比较

治疗前两组患者HAMD-17评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组患者HAMD-17评分均显著低于同组治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),但三组间HAMD-17评分及MMSE评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后HAMD-17评分、MMSE评分与对照组健康志愿者比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of HAMD-17 and MMSE among 2 groups vs. healthy volunteers of control group before and after treatment (score, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	HAMD-17评分		MMSE评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	25	25.7±9.3 [*]	15.5±1.9 [#]	22.6±3.9	22.3±5.9
观察组	20	24.2±7.2 [*]	16.1±6.4 [#]	21.9±7.8	22.1±3.5
对照组	20	15.6±5.4		21.2±5.8	

与对照组比较: * $P<0.05$;与同组治疗前比较: # $P<0.05$

vs. control group: * $P<0.05$; vs. before treatment: # $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后HAMA评分、PSQI、血清褪黑素水平与对照组健康志愿者比较

治疗前两组患者HAMA评分、PSQI、血清褪黑素水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但HAMA评分、PSQI均显著高于对照组,血清褪黑素水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组患者HAMA评分、PSQI均显著低于同组治疗前,血清褪黑素水平显著高于同组治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),但三组间比较除血清褪黑素水平显著高于对照组外($P<0.05$),HAMA评分、PSQI比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

2.3 不良反应

试验组患者出现8例轻微胃部不适,不良反应发生率为32%;观察组患者出现10例轻微胃部不适,不良反应发生率为50%。两组患者不良反应发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

PSQI是一种自我管理问卷,主要用于评价睡眠质量和睡眠障碍^[10],其由主观睡眠质量、睡眠潜在因素、睡眠持续状态、习惯性睡眠效率、睡眠障碍、安眠药的使用和日间功能障碍组成。睡眠障碍是抑郁症患者常见的并发症,有研究认为,抑郁症状可通过减轻睡眠障碍而得到改善^[11]。

褪黑素是松果体分泌的一种胺类激素。其分泌由脑区域

表3 两组患者治疗前后HAMA评分、PSQI、血清褪黑素水平与对照组健康志愿者比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of HAMA, PSQI and serum melatonin levels among 2 groups vs. healthy volunteers of control group before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HAMA评分,分				PSQI,分				褪黑素水平,pg/ml			
		治疗前	治疗1周	治疗2周	治疗4周	治疗前	治疗1周	治疗2周	治疗4周	治疗前	治疗1周	治疗2周	治疗4周
试验组	25	27.1±6.2*	17.7±5.7 [#]	15.5±8.6 [#]	12.2±6.9 [#]	10.3±4.1*	5.4±2.2 [#]	5.6±2.4 [#]	5.1±3.2 [#]	15.6±8.3*	48.2±9.3 [#]	76.2±16.9 [#]	84.2±13.6 ^{#*}
观察组	20	27.2±8.7*	15.7±9.7 [#]	14.5±4.6 [#]	12.4±7.4 [#]	9.9±4.7*	5.1±2.5 [#]	6.2±2.2 [#]	5.0±3.1 [#]	16.0±7.3*	68.2±12.3 [#]	86.2±12.6 [#]	83.7±16.9 ^{#*}
对照组	20	12.2±2.7				5.5±2.5				66.0±33.3			

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与同组治疗前比较: [#] $P < 0.05$

vs. control group: * $P < 0.05$; vs. before treatment: [#] $P < 0.05$

的视交叉上核神经支配控制,因此血清褪黑素水平具有明显的昼夜规律,即夜间血清褪黑素水平明显上升且达到峰值,白天血清褪黑素水平明显减少,褪黑素还可参与生物钟的相变行为和提睡眠质量^[10]。褪黑素的分泌动力学改变被认为是抑郁症潜在的病理因素^[11-12]。有研究表明,褪黑素水平降低可诱导抑郁症的发生^[13],临床常把褪黑素作为治疗抑郁焦虑症的指标。因此,有效改善褪黑素水平可有效缓解抑郁患者睡眠障碍和抑郁症状^[14-16]。

补心丸为传统养心安神药。主要由丹参、当归、党参、石菖蒲、茯苓、五味子、麦冬、天冬、地黄、玄参、桔梗、远志、甘草、酸枣仁、朱砂等多味中药组成,具有显著的滋阴养血、补心安神的功效,临床用于治疗心阴不足、心悸健忘、失眠多梦、大便干燥等。

本研究结果显示,治疗前两组患者HAMD-17评分、HAMA评分、PSQI、血清褪黑素水平比较,差异无统计学意义,但HAMD-17评分、HAMA评分、PSQI均显著高于对照组,血清褪黑素水平显著低于对照组,差异有统计学意义。治疗后两组患者HAMD-17评分、HAMA评分、PSQI均显著低于同组治疗前,血清褪黑素水平显著高于同组治疗前,差异有统计学意义,但三组间比较除血清褪黑素水平显著高于对照组外,HAMD-17评分、HAMA评分、PSQI、MMSE评分比较,差异无统计学意义。试验组患者不良反应发生率显著低于观察组,差异有统计学意义。

综上所述,补心丸可显著增加糖尿病伴抑郁焦虑症患者血清褪黑素水平,改善患者的抑郁症状,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,此结论尚待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] Anderson PJ, Freedland KE, Clause RE, et al. The prevalence of Colnorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2001,24(6):1 069.

[2] 赵焜,毛红,付阿丹,等.糖尿病人群伴发抑郁症的临床研究[J]. *中国糖尿病杂志*,2002,10(5):272.

[3] 王迎连.糖尿病患者伴发抑郁焦虑症80例临床分析[J]. *基层医学论坛*,2013,17(26):3 404.

[4] 王超峰.抗抑郁治疗对2型糖尿病并发抑郁症患者血糖的影响[J]. *中国误诊学杂志*,2008,8(33):8 132.

[5] 孙纪元,王四旺,谭庆荣.中药抗抑郁作用研究进展及新

药创制的思考[J]. *中华临床医学杂志*,2008,9(12):43.

[6] 何媛媛,徐自升,姚仲青,等.抗抑郁方药研究进展[J]. *南京中医药大学学报*,2011,27(5):495.

[7] 徐春芳,袁绿化,王巧艳.补心丸治疗产后抑郁症30例疗效观察[J]. *山东中医杂志*,2006,25(1):28.

[8] 钱荣立.关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. *中国糖尿病杂志*,2000,8(1):5.

[9] 中华医学会精神病学分会.中国精神疾病分类与诊断标准:第3版[J]. *中华精神科杂志*,2001,34(3):184.

[10] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. T The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research[J]. *Psychiatry Res*, 1989,28(2):193.

[11] Mendlewicz J, Linkowski P, Branchey L, et al. Abnormal 24 hour pattern of melatonin secretion in depression [J]. *Lancet*, 1979,2(8 156/8 157):1 362.

[12] Crasson M, Kjiri S, Colin A, et al. Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2004,29(1):1.

[13] Rahman SA, Marcu S, Kayumov L, et al. Altered sleep architecture and higher incidence of subsyndromal depression in low endogenous melatonin secretors[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2010,260(4):327.

[14] Serfaty MA, Osborne D, Buszewicz MJ, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of treatment as usual plus exogenous slow-release melatonin (6 mg) or placebo for sleep disturbance and depressed mood[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2010,25(3):132.

[15] Zajecka J, Schatzberg A, Stahl S, et al. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2010,30(2):135.

[16] Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, et al. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Psychiatry*, 2010,71(5):616.

(收稿日期:2014-05-06 修回日期:2014-08-20)