·临床研究·

醒脾解郁方对轻中度抑郁症肝郁脾虚证患者的临床疗效研究*

李阳[1] 郭蓉娟[2#] 赵钟辉[3] 于姚[3] 郭建友[4] 袁清洁[5]
(1 首都医科大学附属北京中医医院 北京 100010;2 北京中医药大学东方医院;
3 北京中医药大学;4 中国科学院心理研究所;5 清华大学玉泉医院)

摘要:目的 研究醒脾解郁方对轻中度抑郁症肝郁脾虚证患者的临床疗效。**方法** 选择 2018 年 7 月—2019 年 1 月就诊于北京中医药大学东方医院的抑郁症肝郁脾虚证患者,共 61 例,按入组时间顺序编号,随机分为对照组 30 例和试验组 31 例,对照组给予中药安慰剂(醒脾解郁颗粒模拟剂),试验组给予醒脾解郁方配方颗粒。2 组患者均每日服药 1 剂,上下午分服,共治疗 6 周,比较 2 组患者汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、抑郁自评量表(SDS)、焦虑自评量表(SAS)、抑郁症中医证候要素量表分数变化情况,治疗前后外周血腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)、腺嘌呤核苷二磷酸(ADP)、腺嘌呤核糖核苷酸(AMP)含量变化情况以及不良反应发生情况。**结果** 临床疗效:与治疗前比较,对照组患者治疗后的 HAMD-24 总分以及焦虑/躯体化、认知障碍、日夜变化、阻滞、绝望感 5 类因子,SDS 总分,中医证候气虚与气滞分数降低($P<0.05$);试验组患者治疗后 HAMD-24 总分以及焦虑/躯体化、睡眠障碍、认知障碍、日夜变化、阻滞、绝望感 6 类因子,胃肠道症状、全身症状 2 个单项因子,HAMA 总分及躯体性焦虑、精神性焦虑 2 类因子,SDS 总分,SAS 总分,中医证候气虚、气滞、痰湿分数均下降($P<0.05$),HAMD-24 评分总有效率为 93.55 %(显效率为 70.97 %)。在作用机制方面:与治疗前比较,对照组治疗后外周血 AMP 含量升高($P<0.05$);试验组治疗后外周血 ATP 含量升高($P<0.05$)。安全性指标:对照组 1 例患者出现恶心,试验组 2 例患者出现腹泻,均在短期内自愈(2 ~ 3 d),未出现肝肾功能损伤的病例。**结论** 与中药安慰剂相比,醒脾解郁方可显著改善抑郁症患者抑郁情绪及躯体症状,且可以提高外周血 ATP 含量水平。

关键词: 抑郁症;肝郁脾虚证;醒脾解郁方;线粒体;腺嘌呤核苷三磷酸
doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2021.01.013 **中图分类号:** R229

Clinical effect of *Xingpi Jieyu* Formula on mild to moderate depression of liver depression and spleen deficiency pattern*

Li Yang[1], Guo Rongjuan[2#], Zhao Zhonghui[3], Yu Yao[3], Guo Jianyou[4], Yuan Qingjie[5]
(1 Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China; 2 Dongfang Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 3 Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 4 Institute of Psychology of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; 5 Yuquan Hospital of Tsinghua University, Beijing 100040, China)

Abstract: To study the effects of *Xingpi Jieyu* Formula on mild to moderate depression of liver depression and spleen deficiency pattern. **Methods** 61 patients with depression of liver depression and spleen deficiency pattern who volunteered to participate in the study from July 2018 to January 2019 were randomly divided into control group (30 cases) and experimental group (31 cases) according to the time sequence. The control group was treated with placebo (*Xingpi Jieyu* granule simulant) and the

李阳,男,博士,住院医师
通信作者:郭蓉娟,女,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要研究方向:中医药防治抑郁症的基础与临床,E-mail: dfguorongjuan@163.com
* 国家自然科学基金项目(No. 81573843, No. 81874422)

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

experimental group was treated with Xingpi Jieyu formula granules. Both groups took 1 dose daily and took separately in the morning and afternoon After 6 weeks of treatment, HAMD-24, HAMA, SDS, SAS, TCM syndrome factor scale scores of depression were compared between the two groups, and the changes of ATP, ADP, amp contents in peripheral blood of the two groups before and after treatment, as well as the occurrence of adverse reactions were compared. **Results** In terms of clinical efficacy: compared with before treatment, the total scores of HAMD-24, five factor scores of "anxiety/somatization, cognitive impairment, day and night change, block and sense of despair", SDS score, qi deficiency and qi stagnation pattern scores were reduced in the control group ($P < 0.05$); the total scores of HAMD-24, six factor scores, gastrointestinal and general symptoms, HAMA total scores, somatic and psychological scores, SDS score, SAS score, and pattern scores of qi deficiency, qi stagnation and phlegm dampness were significantly lower than those before treatment in the experimental group ($P < 0.05$). The total effective rate of HAMD score was 93.55% (70.97% markedly effective). In terms of mechanism of action: compared with before treatment, peripheral serum AMP increased in the control group ($P < 0.05$); ATP increased in the experimental group after treatment ($P < 0.05$); in terms of safety profile, 1 patient in control group had nausea, and 2 patients in the experimental group had nausea diarrhea. All symptoms disappeared on its own shortly (2 – 3 days). No cases of liver and kidney injury. **Conclusion** Compared with placebo, *Xingpi Jieyu* Formula could significantly improve depression and somatic symptoms of depressive patients, and can increase peripheral blood ATP level.

Keywords: depression; liver depression and spleen deficiency syndrome; *Xingpi Jieyu* Formula; mitochondria; ATP

Corresponding author: Prof. Guo Rongjuan, Chief physician, Doctoral supervisor, Dongfang Hospital, Beiing 100078. E-mail: dfguorongjuan@163.com.

Funding: National Natural Science Foundation of China (No. 81573843, No. 81874422).

Ethical review: Ethics Committee of Dongfang Hospital of Beijing University of TCM (No. JDF-IRB-2018036101)

Conflicts of interest: None

在抑郁症防治方面，中医的"从肝论治"理论仍占据主导地位，以逍遥散、柴胡疏肝散等为代表的经典方药强调疏肝为主、兼以健脾[1]，虽取得一定的疗效，但是在疗效的提高特别是躯体症状的改善方面，还需要我们寻求更优的思路。抑郁症最常见的中医证型为肝郁脾虚[2-3]。《金匮要略》曰："见肝之病，知肝传脾，当先实脾……故实脾则肝自愈。"不仅是治未病的经典论述，同时也可看作治疗抑郁症肝郁脾虚证的指导理论之一。抑郁症患者临床中常表现出的情绪低落、兴趣缺乏等精神心理症状和极度疲乏、思维迟缓、大便稀溏等躯体症状均可视为多系统低动力症状，与中医脾之功能损伤的症状高度吻合。因此，"从脾论治"或成为抑郁症治疗的新方向。线粒体作为细胞的动力工厂为人体生命活动提供能量，与中医理论中脾作为后天之本的角色非常类似，故线粒体能量代谢异常为抑郁症的研究提供了新视角。线粒体能量代谢的主要功能是通过氧化磷酸化生成腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)，当机体需要能量消耗以进行各项生命活动时，则由ATP分解释放能量，降解生成腺嘌呤核苷二磷酸(ADP)及腺嘌呤核糖核苷酸(AMP)，3者存在着动态平衡，故ATP、ADP、AMP的含量可从侧面反映出线粒体功能情况。

王永炎院士从气郁湿阻的角度分析抑郁症的病机，认为抑郁症患者的低动力症状符合气郁湿滞的病机特点，运用醒脾、开郁的方法燥湿醒脾、化湿行气，调畅情志[4]。本课题组基于该理论创制了醒脾解郁方，在多年临床实践中观察到良好的临床疗效。本研究通过临床试验进一步研究醒脾解郁方对轻中度抑郁症肝郁脾虚证患者的临床疗效，以及在改善

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

线粒体功能方面的作用，对进一步丰富抑郁症从脾论治的内涵以及开发抗抑郁新药具有一定的指导意义。

1　临床资料

1.1　研究对象

选取 2018 年 7 月—2019 年 1 月志愿参与本研究的抑郁症肝郁脾虚证患者。本研究符合伦理审查标准，凡符合纳入标准的志愿者对其详细解释说明研究方法并经其知情同意后成为本研究受试者。本研究最终纳入受试者 61 例，按入组时间顺序编号，随机分为对照组 30 例和试验组 31 例。

1.2　伦理审查

本研究经北京中医药大学东方医院伦理委员会审定，编号：JDF-IRB-2018036101。使用的临床血液样本不违背伦理原则。

1.3　诊断标准

1.3.1　抑郁症诊断标准

符合《中国精神疾病分类和诊断标准》（CCMD-3）中抑郁症的诊断标准；汉密尔顿抑郁量表 24 项（HAMD-24）≥8 分且＜35 分的轻、中度抑郁症患者。

1.3.2　抑郁症肝郁脾虚证中医证候诊断标准

依据《中医临床诊疗术语证候部分（GB/T16751.2—1997）》（国家技术监督局颁布，1997 年）肝郁脾虚证诊断，并参照郭蓉娟等[5]发表的《抑郁症中医证候要素辨证量表研究》中抑郁症中医证候要素辨证量表中的气滞、气虚、痰湿证候要素进行肝郁脾虚证证候诊断。

1.4　纳入标准

①符合抑郁症的诊断标准；②符合肝郁脾虚证证候标准；③20 分≤HAMD-24＜35 分；④年龄 18～65 岁；⑤签署知情同意书者。

1.5　排除标准

①属于双相情感障碍、精神分裂症的患者；②近 1 个月内曾应用镇静催眠或抗抑郁等精神疾病药物；③药物依赖或酒精依赖者；④严重的心脏病、肾病、神经病，脑血管病、肝病、出血、代谢病以及肺功能障碍者；⑤先天或后天导致的精神发育迟缓者；⑥存在明确疾病导致的学习记忆障碍者；⑦妊娠期、哺乳期妇女。

1.6　病例的退出（脱落）标准与处理

①严重心理疾患无法配合研究者；②无故失联、自然脱落者；③资料不完整、依从性差、药物过敏者；④治疗过程中突发意外事件需更换治疗方案者。

2　方法

2.1　分组与治疗

试验组给予：醒脾解郁方配方颗粒，由华润三九药业制作。药物组成：西洋参、石菖蒲、郁金、贯叶金丝桃，合生药各 30 g。对照组给予安慰剂（醒脾解郁颗粒模拟剂），由华润三九药业制作，含 5% 试验药物，与试验组药物的外观、味道和气味尽量保持一致。2 组每日 1 剂，上下午分服，共治疗 6 周。

2.2　检测指标

患者入组当天采集年龄、体重、性别、病史、病情等信息；患者入组当天及治疗 6 周后进行汉密尔顿抑郁量表（HAMD-24）、汉密尔顿焦虑量表（HAMA）、抑郁症中医证候要素量表评测；患者入组当天及入组第 2、4、6 周时进行抑郁自评量表（SDS）、焦虑自评量表（SAS）评测。

患者入组当天及治疗 6 周后各使用 6 mL 采血管对患者进行静脉采血 5 mL，静置 1 h，3 000 r/min、25 ℃离心 10 min 后，留取上层血清，1 mL/管分装，－80 ℃冰箱冻存备用，其后集中采用高效液相色谱法检测患者 ATP、ADP、AMP 含量。

2.3　疗效判定标准

以 HAMD-24 量表评分总分减分率评定：根据 1984 年中华医学会抑郁症疗效标准评定，以 HAMD-24 得分为主要参考指标，采用尼莫地平法计算公式：疗效指数（%）=（治疗前积分－治疗后积分）/治疗前积分×100%。

评定标准：痊愈：HAMD-24＜8 分；显著进步：疗效指数≥50%；进步：疗效指数≥25%；无效：疗效指数＜25%；显效率＝痊愈率＋显著进步率；有效率＝痊愈率＋显著进步率＋进步率。

2.4　统计方法

本试验采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析，数据为计量资料且符合正态分布者，以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，运用单因素方差分析。数据不符合正态分布者，采用中位数（四分位数间距）描述，并运用非参数检验比较差异。对于计数资料，如“一般资料”中的“性别”，采用卡方检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3　结果

3.1　一般资料分析

本研究共纳入符合标准的 61 例轻中度抑郁症

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

肝郁脾虚证患者，随机分为试验组31例、对照组30例。2组间性别、身高、体重、年龄均无统计学差异。

3.2 不良反应发生情况

在治疗过程中，每周回访患者1次，记录不良反应发生情况。在第1周时，对照组1例患者出现恶心症状，试验组2例患者出现腹泻症状，对上述3位患者加强随访（每天1次）后发现，3 d内症状均消失；其他时间随访中未见不良反应发生。

3.3 2组患者临床疗效比较

6周治疗后，对照组临床治愈1例（3.33%），显著进步4例（13.33%），进步15例（50%），临床有效率为66.67%（20/30），显效率为16.67%；试验组临床治愈6例（19.35%），显著进步16例（51.61%），进步7例（22.58%），临床有效率为93.55%，显效率为70.97%。

3.4 HAMD-24量表总分、各类因子分数及单一项目分数

3.4.1 HAMD-24总分

对照组与治疗前比较，6周治疗后对照组患者HAMD-24总分数降低（$P<0.01$）；试验组与治疗前比较，6周治疗后试验组患者HAMD-24总分数降低（$P<0.01$）；治疗前2组患者HAMD-24总分数无明显差异（$P>0.05$）；治疗后与对照组比较，试验组患者HAMD-24总分数降低（$P<0.01$）。结果见表1。

表1 HAMD-24总分比较 [$Md(P_{25},P_{75})$]

Table 1 Comparison of HAMD-24 total scores [$Md(P_{25},P_{75})$]

组别 Groups	n	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	U	P
对照组 Control group	30	23.50 (21.00, 29.00)	16.50 (13.75, 21.25)	141.0	<0.01
试验组 Experimental group	31	23.00 (21.00, 28.00)	11.00 (9.00, 13.00)	162.5	<0.01
U		465.0	31.0		
P		0.896	<0.01		

3.4.2 HAMD-24量表各类因子分数

对照组与治疗前比较，6周治疗后患者焦虑/躯体化、认知障碍、日夜变化、阻滞、绝望感分数降低（$P<0.05$，$P<0.01$）；试验组与治疗前比较，6周治疗后患者焦虑/躯体化、睡眠障碍、认知障碍、日夜变化、阻滞、绝望感分数降低（$P<0.01$）；治疗前2组患者分数比较无明显差异（$P>0.05$）；治疗后与对照组比较，试验组患者焦虑/躯体化、睡眠障碍、阻滞分数显著降低（$P<0.01$）。结果见表2。

表2 HAMD各因子分数比较 [$Md(P_{25},P_{75})$]

Table 2 Comparison of scores of HAMD factors [$Md(P_{25},P_{75})$]

项目 Items	对照组 Control group ($n=30$)		试验组 Experimental group ($n=31$)		U	P
	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment		
焦虑/躯体化 Anxiety / Somatization score	6.00(4.75,7.00)	4.00(3.00,5.25)**	6.00(5.00,7.00)	2.00(1.00,3.00)**	132.0	<0.01
睡眠障碍 Sleep disorder score	3(2,4)	3(2,4)	3(2,4)	1(1,2)**	210.5	<0.01
认知障碍 Cognitive impairment score	5.00(3.75,7.00)	2.00(1.00,3.25)**	5.00(4.00,7.00)	2.00(2.00,4.00)**	452.5	0.905
日夜变化 Score of day and night change of symptoms	1(1,1)	1(0,1)*	1(1,1)	1(0,1)**	464.5	0.993
阻滞 Block score	4.00(3.00,4.25)	3.00(2.00,4.00)*	5.00(3.00,6.00)	2.00(1.00,3.00)**	270.5	0.004
绝望感 Despair score	4.00(3.00,4.25)	2.00(1.00,3.00)**	3.00(2.00,5.00)	2.00(1.00,3.00)**	426.0	0.817

注：与本组治疗前比较* $P<0.05$ ** $P<0.01$。

Note: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ compared with before treatment.

3.4.3 胃肠道症状、全身症状分数统计

胃肠道症状：对照组与治疗前比较，6周治疗后患者分数无明显差异（$P>0.05$）；试验组与治疗前比较，6周治疗后患者分数降低（$P<0.01$）；治疗前2组患者分数比较无明显差异（$P>0.05$）；治疗后与对照组比较，试验组患者分数降低（$P<0.01$）。

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

全身症状：对照组与治疗前比较，6 周治疗后患者分数无明显差异（$P>0.05$）；试验组与治疗前比较，6 周治疗后患者分数降低（$P<0.01$）；治疗前 2 组患者分数比较无明显差异（$P>0.05$）；治疗后与对照组比较，试验组患者分数降低（$P<0.01$）。结果见表 3。

表 3　HAMD 单一项目分数比较 [$Md(P_{25},P_{75})$]

Table 3　Comparison of scores of HAMD single item [$Md(P_{25},P_{75})$]

组别 Groups	n	时间 Time point	胃肠道症状 Gastrointestinal symptom score	全身症状 Systemic symptom score
对照组 Control group	30	治疗前 Before treatment	1(1,1)	2(1,2)
		治疗后 After treatment	1(1,1)	2(1,2)
试验组 Experimental group	31	治疗前 Before treatment	1(1,1)	1.5(1,2)
		治疗后 After treatment	0(0,1) **	0(0,1) **
U			211.50	105.50
P			<0.01	<0.01

注：组内比较 ** $P<0.01$。

Note: ** $P<0.01$ compared within the group.

3.5　HAMA 总分及各类因子分数比较

3.5.1　2 组患者 HAMA 总分

对照组患者 HAMA 总分与治疗前相比，6 周治疗后无明显差异（$P>0.05$）；试验组患者 HAMA 总分与治疗前相比，6 周治疗后降低（$P<0.01$）；试验组与对照组相比，治疗前 2 组患者 HAMA 总分无明显差异（$P>0.05$），治疗后与对照组相比试验组患者 HAMA 总分降低（$P<0.01$）。结果见表 4。

表 4　HAMA 总分比较 [$Md(P_{25},P_{75})$]

Table 4　Comparison of HAMA total scores [$Md(P_{25},P_{75})$]

组别 Groups	n	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	U	P
对照组 Control group	30	17.0 (13.0,20.0)	12.5 (8.5,19.5)	337.0	0.07
试验组 Experimental group	31	17.0 (14.0,21.0)	9.0 (5.0,13.0)	145.5	<0.01
U		427.0	269.0		
P		0.582	0.008		

3.5.2　HAMA 各类因子比较

对照组与治疗前相比，治疗后患者躯体性焦虑、精神性焦虑分数无显著差异（$P>0.05$）；试验组与治疗前相比，治疗后患者躯体性焦虑、精神性焦虑分数降低（$P<0.01$）；试验组与对照组相比，治疗前 2 组躯体性焦虑、精神性焦虑相比无差异（$P>0.05$），治疗后试验组患者躯体性焦虑分数降低（$P<0.01$），精神性焦虑分数无显著差异（$P>0.05$）。结果见表 5。

表 5　HAMA 各因子分数比较 [$Md(P_{25},P_{75})$]

Table 5　Comparison of scores of HAMA factors [$Md(P_{25},P_{75})$]

组别 Groups	n	时间 Time point	躯体性焦虑 Somatic anxiety score	精神性焦虑 Mental anxiety score
对照组 Control group	30	治疗前 Before treatment	8.00(5.75,9.00)	9.00(7.00,10.25)
		治疗后 After treatment	5.50(4.00,9.00)	7.00(3.75,11.25)
试验组 Experimental group	31	治疗前 Before treatment	8.00(6.00,9.00)	10.00(8.00,11.00)
		治疗后 After treatment	4.00(2.00,6.00) **	6.00(3.00,8.00) **
U			259.0	387.5
P			0.003	0.261

注：与本组治疗前比较 ** $P<0.01$。

Note: ** $P<0.01$ compared with in the group before treatment.

3.6　SDS 分数比较

对照组 SDS 分数与治疗前相比，治疗 2 周时无明显差异（$P>0.05$），治疗 4 周时下降（$P<0.01$），治疗 6 周时下降（$P<0.01$）；试验组 SDS 分数与治疗前相比，治疗 2、4、6 周时均下降（$P<0.01$）；试验组 SDS 分数与对照组比较，在治疗前无明显差异（$P>0.05$），在第 2 周时降低（$P<0.05$）；在 4、6 周时降低（$P<0.01$）。结果见表 6。

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表6 SDS分数比较 [$Md(P_{25},P_{75})$]

Table 6 Comparison of SDS scores [$Md(P_{25},P_{75})$]

组别 Groups	n	治疗前 Before treatment	第2周 Week 2	第4周 Week 4	第6周 Week 6
对照组 Control group	30	55.39 (46.89,63.89)	50.78 (42.28,59.28)	46.60 (38.10,55.10) **	44.88 (36.38,53.38) **
试验组 Experimental group	31	53.68 (45.18,62.18)	43.36 (34.85,51.86) **	39.86 (31.36,48.36) **	36.59 (28.09,45.09) **
U		425.000	299.000	272.000	261.000
P		0.549	0.012	0.009	0.005

注:与治疗前比较 **$P<0.01$。

Note: **$P<0.01$ compared with the group before treatment.

3.7 SAS分数比较

对照组SAS分数与治疗前相比,治疗2、4、6周时均无明显差异($P>0.05$);试验组SAS分数与治疗前相比,治疗2、4、6周时均下降($P<0.01$);试验组SAS分数与对照组比较,在第0周时无明显差异($P>0.05$),在第2、4、6周时均降低($P<0.01$)。结果见表7。

表7 SAS分数比较 [$Md(P_{25},P_{75})$]

Table 7 Comparison of SAS scores [$Md(P_{25},P_{75})$]

组别 Groups	n	治疗前 Before treatment	第2周 Week 2	第4周 Week 4	第6周 Week 6
对照组 Control group	30	47.779 (39.779,55.779)	50.118 (41.618,58.618)	46.788 (38.288,56.788)	44.552 (35.052,52.052)
试验组 Experimental groupyhy	31	46.472 (39.972,56.972)	39.161 (32.661,49.661) **	36.101 (29.601,46.600) **	36.253 (29.253,46.253) **
U		429.000	265.000	260.000	318.000
P		0.756	0.006	0.005	0.041

注:与治疗前比较 **$P<0.01$。

Note: **$P<0.01$ compared with the group before treatment.

3.8 中医证候要素分数比较

与治疗前相比,对照组治疗后气虚、气滞分数显著降低($P<0.01$),痰湿分数无明显差异($P>0.05$);与治疗前相比,试验组治疗后气虚、气滞、痰湿分数显著降低($P<0.01$);在治疗前试验组患者气虚分数高于对照组($P<0.01$),气滞、痰湿分数与对照组相比无差异($P>0.05$),治疗后试验组患者气虚、气滞、痰湿分数显著低于对照组($P<0.01$)。结果见表8。

表8 中医证候要素分数比较 [$Md(P_{25},P_{75})$]

Table 8 Comparison of scores of TCM pattern elements [$Md(P_{25},P_{75})$]

组别 Groups	n	时间 Timing	气虚 Qi deficiency	气滞 Qi stagnation	痰湿 Phlegm dampness
对照组 Control group	30	治疗前 Before treatment	12.00(11.00,14.25)	12.00(10.75,14.25)	11.00(10.00,11.00)
		治疗后 After treatment	8.00(7.00,9.00) **	8.00(6.00,10.00) **	11.00(8.75,11.50)
试验组 Experimental group	31	治疗前 Before treatment	14.00(11.00,16.00)	13.00(12.00,16.00)	11.00(10.00,11.00)
		治疗后 After treatment	5.00(4.00,6.00) **	6.00(4.00,8.00) **	6.00(5.00,7.50) **
U			158.500	241.500	156.000
P			<0.01	0.001	<0.01

注:组内比较**$P<0.01$。

Note: **$P<0.01$ compared within the group.

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3.9　ATP、ADP、AMP 含量比较

对照组患者治疗 6 周后与治疗前比较，外周血 ATP、ADP 含量无显著差异（$P>0.05$）、AMP 含量升高（$P<0.05$）；试验组患者治疗 6 周后与治疗前比较，外周血 ATP 含量升高（$P<0.05$）、ADP 及 AMP 含量无显著差异（$P>0.05$）。治疗前 2 组患者相比，外周血 ATP、ADP、AMP 含量均无明显差异（$P>0.05$）；治疗后试验组患者外周血 ATP 含量高于对照组（$P<0.05$）、ADP 含量低于对照组（$P<0.05$）、AMP 含量低于对照组（$P<0.05$）。结果见表 9。

表 9　2 组 ATP、ADP、AMP 含量比较（mg/L；$\bar{x}\pm s$）

Table 9　Comparison of ATP, ADP and AMP contents between the two groups (mg/L; $\bar{x}\pm s$)

组别 Groups	n	时间 Time node	ATP	ADP	AMP
对照组 Control group	30	治疗前 Before treatment	1.512 ± 1.258	2.991 ± 2.577	0.445 ± 0.272
		治疗后 After treatment	1.248 ± 1.176	3.703 ± 3.023	1.883 ± 2.111*
试验组 Experimental group	31	治疗前 Before treatment	1.323 ± 1.421	2.712 ± 2.257	0.372 ± 0.105
		治疗后 After treatment	2.303 ± 0.685*	1.912 ± 1.017	0.343 ± 0.160
t			2.053	2.491	2.824
P			0.039	0.025	0.011

注：组内比较* $P<0.05$。

Note: * $P<0.05$ compared within the group.

4　讨论

本研究结果显示，对照组患者治疗后在 HAMD-24 总分以及焦虑/躯体化、认知障碍、日夜变化、阻滞、绝望感 5 类因子分数，SDS 总分，中医证候气虚与气滞显现出较为明显的疗效（$P<0.01$，$P<0.05$）。可见安慰剂对抑郁症肝郁脾虚证患者在抑郁情绪、认知障碍等精神心理症状方面具有一定的疗效。安慰剂是一种为模拟随机对照试验而实施干预的、对疾病没有特异性疗效但在某些情况下确实存在疗效的物质或措施，安慰剂效应就是指病人接受了安慰剂治疗后产生的值得肯定的阳性疗效[6]。对安慰剂效应的机制研究也很多，如阿片受体信号解释了安慰剂治疗减缓疼痛的机制、帕金森病的安慰剂效应的产生是由于纹状体的多巴胺能神经元被激活[7]；在临床疗效方面的研究如翟氏[8]通过临床试验指出安慰剂在治疗轻中度抑郁症中能通过“安慰剂效应”来缓解患者的抑郁情绪。可见对于轻中度抑郁症患者来说，建立治疗信心具有很大的治疗作用，在抑郁症的临床治疗中，不应忽视医者与患者的沟通和交流，不能疏于对患者的随访和关心，要为患者树立“抑郁症可防可治”的信心，这样会对抑郁症临床治疗起到辅助增效的作用。

另外，对照组患者 HAMD-24 因子中睡眠障碍、体重减轻、胃肠道症状（食欲）、全身症状，HAMA 总分及其躯体性焦虑和精神性焦虑因子分数，SAS 总分以及中医痰湿证候的改善作用不明显（$P>0.05$）。这说明安慰剂治疗虽然可以在轻中度抑郁症肝郁脾虚证患者的精神心理方面显现一定的疗效，但是在客观躯体症状方面的改善作用不明显。

本研究结果显示，试验组患者治疗后在 HAMD-24 总分以及焦虑/躯体化、睡眠障碍、认知障碍、日夜变化、阻滞、绝望感 6 类因子，HAMD-24 胃肠道症状、全身症状 2 个单项因子，HAMA 总分及躯体性焦虑、精神性焦虑因子，SDS 总分，SAS 总分，中医证候气虚、气滞、痰湿显现出较为明显的疗效（$P<0.01$）；且试验组在 HAMD-24 总分、焦虑/躯体化、睡眠障碍、阻滞、胃肠道症状、全身症状、HAMA 总分、躯体性焦虑、精神性焦虑、中医证候气虚、气滞、痰湿、SDS 及 SAS 2～6 周总分方面均明显优于对照组（$P<0.01$ 或 $P<0.05$），表明醒脾解郁方在治疗轻中度抑郁症肝郁脾虚证精神心理症状及躯体症状方面具有确切的疗效，且均明显优于安慰剂。除此之外，在随访期间，从 SDS 及 SAS 的指标观察来看，试验组的平均起效时间在 0～2 周内，对照组为 4 周左右；在不良反应发生率方面，试验组仅有 2 例患者分别出现腹泻的不良反应，均在短期内自愈（2～3 d），未出现肝肾功能损伤的病例。提示醒脾解郁方具有起效时间快、副作用小的优点。

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

本研究在作用机制方面的结果显示：试验组患者在6周治疗后外周血ATP含量较治疗前升高（$P<0.05$），AMP、ADP含量较治疗前存在下降趋势（$P>0.05$）。对照组AMP含量较治疗前增高（$P<0.05$）。

机体一切生命活动的维持均需要能量，糖、脂肪、蛋白质这3大营养物质在体内进行生物氧化时，可释放出大量的能量供给生命需要。但是，这些能量必须首先转化成ATP才能被机体所利用，当机体需要消耗能量以进行各项生命活动时，则由ATP分解释放能量，ADP、AMP均是ATP的降解产物，3者存在着动态平衡，它们在某一时间的相对数量控制着细胞的代谢活动。体内约80%的ATP是在线粒体中通过氧化磷酸化生成的，这是线粒体的最重要的能量代谢功能。本研究结果表明醒脾解郁方对线粒体能量代谢功能具有改善作用，可促进ADP、AMP向ATP的转化，加速ATP的生成，为机体提供更多所需的能量，以应对抑郁症患者接受的应激及机体变化。同时，对照组患者6周治疗后血清ATP含量有下降趋势、ADP含量有上升趋势（$P>0.05$），AMP含量明显升高（$P<0.05$）。提示随着时间的推移，安慰剂治疗的患者体内客观的线粒体能量代谢指标在逐渐降低，也从侧面反映了抑郁症是一个病情不断发展和恶化的疾病，若未得到及时的针对性治疗，体内线粒体功能会不断恶化。

醒脾解郁方由西洋参、石菖蒲、郁金、贯叶金丝桃等药组成。其中西洋参益气健脾、养阴清热为君药，石菖蒲化湿豁痰、健脾醒神为臣药，郁金行气解郁、清心活血，贯叶金丝桃清热利湿、清肝解郁，共为佐药。全方温凉结合，虚实兼顾，气血并用，诸药并用共奏醒脾祛湿、疏肝解郁、清热化痰之功效。醒脾解郁方的组方思路以醒脾补气为主、疏肝泻火为辅，通过对脾脏的着重调节达到治疗抑郁症的目的，可视为“从脾论治”抑郁症的方剂。本试验结果也证实了“从脾论治”的醒脾解郁方对轻中度抑郁症肝郁脾虚证患者在精神心理症状及躯体症状方面均具有良好的临床疗效，且起效时间快、副作用小，并且醒脾解郁方还可改善抑郁症肝郁脾虚证患者线粒体能量代谢功能。

中医脾的功能与现代医学线粒体的功能具有很高的相似度。脾脏为后天之本，主运化，可将饮食水谷转化为水谷精微，并把水谷精微和津液吸收、转运到全身各个脏腑实现其各自的生理机能，如同线粒体是ATP的生成场所，ATP也是全身各组织器官生命活动必不可少的能量源泉。脑内如海马、下丘脑、额叶皮层等部位ATP的缺乏会降低对应激的抵抗作用，日久导致抑郁症的发生；且多项研究证实，抑郁症可导致脑内上述部位的线粒体损伤，包括线粒体DNA（mtDNA）损伤[9]、氧化磷酸化功能失调[10-12]、氧化应激损伤[13-14]等，进一步加重抑郁症的病情，形成恶性循环。除此之外，本课题组通过多项研究[15-20]证实，抑郁大鼠不仅可出现脑内组织的线粒体损伤，在脑外如胃肠道、肝脏、脾脏、骨骼肌等部位也会出现线粒体结构、功能的损伤及ATP的缺乏，这会进一步导致胃肠道症状及肌肉酸痛等抑郁症躯体症状的出现，而醒脾解郁方可以有效抵御大鼠脑内外组织器官线粒体的损伤，从而防止抑郁症的发生与发展。因此“从脾论治”抑郁症可能通过提高线粒体功能增加海马、额叶皮层、下丘脑等对生活事件应激的抵抗作用以及改善胃肠道、肝脏、脾脏、骨骼肌等部位损伤导致的躯体症状，而这个作用机制可能是通过改善线粒体功能实现的。这提示我们，线粒体治疗可以作为新型抗抑郁药物的开发目标，并且特定形式的线粒体功能障碍可能可以被鉴定为生物标志物。然而，目前的主流抗抑郁药五羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）的相关研究并未表明它们对线粒体功能的改善作用[21]，所以通过中医药寻求线粒体途径的抗抑郁作用显得尤为重要。希望本研究可以对抑郁症的临床诊治提供一定的启发和新思路。

参考文献：

[1] 高嬿，陈畅，夏宝妹，等. 浅谈从肝论治抑郁症[J]. 中国中医药现代远程教育，2017，15(8)：53-54.
Gao Z，Chen C，Xia BM，et al. On the treatment of depression from the liver[J]. Modern Distance Education of Chinese Medicine，2017，15(8)：53-54.

[2] 尹冬青，田金洲，时晶，等. 15196例抑郁症中医证候及证候要素特点的文献研究[J]. 中华中医药学刊，2013，31(2)：279-282.
Yin DQ，Tian JZ，Shi J，et al. Literature study on the characteristics of TCM syndromes and syndrome elements of 15196 cases of depression[J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine，2013，31(2)：279-282.

[3] 李德智. 抑郁症中医证候及证候要素分布特点的文献研究[J]. 光明中医，2018，33(19)：2781-2783.
Li DZ. Literature study on the distribution characteristics of TCM syndromes and syndrome elements of depression[J]. Guangming TCM，2018，33(19)：2781-2783.

[4] 郭静，朱陵群，王硕仁，等. 醒脾开郁方抗抑郁的动物行为学研究[J]. 中国中医基础医学杂志，2005(2)：135-136.
Guo J，Zhu LQ，Wang SR，et al. Effects of Xingpi Kaiyu

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Formula on behaviors of depressive animals [J]. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine, 2005 (2): 135 – 136.

[5] 郭蓉娟，于淼，王嘉麟，等. 抑郁症中医证候要素辨证量表研究 [J]. 北京中医药大学学报. 2015，38(8)：561 – 565.
Guo RJ, Yu M, Wang JL, et al. Study on syndrome differentiation scale for depression [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine. 2015, 38 (8): 561 – 565.

[6] 王晓涛，崔学军，王拥军，等. 安慰剂效应与安慰剂组学的研究与思考 [J]. 世界科学技术 – 中医药现代化，2016，18(12)：2043 – 2048.
Wang XT, Cui XJ, Wang YJ, et al. Placebo effect and placebo omics research and thinking [J]. World Science and Technology – Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2016, 18(12): 2043 – 2048.

[7] Fuente – Fernandez RDL, Ruth TJ, Sossi V, et al. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. Science, 2001, 293: 1164 – 1166.

[8] 翟阳，朱瑞增，刘立伟. 舒肝饮治疗轻中度抑郁症的随机双盲安慰剂对照研究 [J]. 中西医结合心血管病杂志，2018，6(33)：156.
Zhai Y, Zhu RZ, Liu LW. A randomized double-blind placebo-controlled study of Shugan decoction in the treatment of mild to moderate depression [J]. Chinese and Western Medicine Journal of Cardiovascular Disease, 2018, 6 (33): 156.

[9] Cai N, Li Y, Chang S, et al. Genetic Control over mt DNA and its relationship to major depressive disorder [J]. Curr Biol, 2015, 25 (24): 3170 – 3177.

[10] Zubenko GS, Hughes HB, Jordan RM, et al. Differential hippocampal gene expression and pathway analysis in an etiology-based mouse model of major depressive disorder [J/OL]. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet, 2015,3: 316 [2018 – 11 – 8]. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32257.

[11] Clay H, Sillivan S, Konradi C. Mitochondrial dysfunction and pathology in bipolar disorder and schizophrenia [J]. Int J Dev Neurosci, 2011, 29 (3): 311 – 324.

[12] Karabatsiakis A, Böck C, Salinas – Manrique J, et al. Mitochondrial respiration in peripheral blood mononuclear cells correlates with depressive subsymptoms and severity of major depression [J/OL]. Translat Psychiatry, 2014, 6 [2019 – 2 – 1]. https://doi.org/10.1038/tp.2014.44.

[13] Che Y, Zhou Z, Shu Y, et al. Chronic unpredictable stress impairs endogenous antioxidant defense in rat brain [J]. Neuroscience letters, 2015, 584: 208 – 213.

[14] Ben-Shachar D, Karry R. Neuroanatomical pattern of mitochondrial complex I pathology varies between schizophrenia, bipolar disorder and major depression [J/OL]. PLoSOne, 2008, 11 [2018 – 11 – 8]. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003676.

[15] Yuan QJ, Li Y, Deng XF, et al. Effects of XingPiJieYu Decoction on ATP, Na/K-ATPase and respiratory chain complexes of hippocampus and gastrocnemius muscle in depressed rats [J/OL]. Evidence – Based Complementary and Alternative Medicine, 2019, 1 [2019 – 11 – 7]. https://doi.org/10.1155/2019/6054926.

[16] 袁清洁，郭建友，王建伟，等. 基于皮质酮 – 炎性反应 – 线粒体网络研究抑郁症肝郁脾虚病机及醒脾解郁方干预效应 [J]. 中华中医药杂志，2017，32(5)：2241 – 2245.
Yuan QJ, Guo JY, Wang JW, et al. Study on pathogenesis of liver depression and spleen deficiency and intervention effect of Xingpi Jieyu recipe based on corticosterone inflammatory response mitochondrial network [J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 32 (5): 2241 – 2245.

[17] 史华伟，郭蓉娟，赵振武，等. 醒脾解郁方对抑郁大鼠行为学及海马与骨骼肌线粒体超微结构的影响 [J]. 北京中医药大学学报，2017，40(4)：284 – 289.
Shi HW, Guo RJ, Zhao ZW, et al. Effects of Xingpi Jieyu Recipe on behavior and ultrastructure of mitochondria in hippocampus and skeletal muscle of rats with depression [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2017, 40 (4): 284 – 289.

[18] 韩胜斌，郭蓉娟，高维，等. 醒脾解郁法对抑郁大鼠肝脏能量代谢的调控机制研究 [J]. 环球中医药，2018，11(12)：1862 – 1866.
Han SB, Guo RJ, Gao W, et al. Study on the regulatory mechanism of Xingpi Jieyu method on liver energy metabolism of depression rats [J]. Global Traditional Chinese Medicine, 2018, 11(12): 1862 – 1866.

[19] 马涛，高东阳，于姚，等. 慢性应激对大鼠脾脏能量代谢及细胞免疫功能损伤和醒脾解郁法的干预机制研究 [J]. 环球中医药，2019，12(3)：321 – 327.
Ma T, Gao DY, Yu Y, et al. Study on the intervention mechanism of chronic stress on spleen energy metabolism and cellular immune function damage in rats and Xingpi Jieyu method [J]. Global Traditional Chinese Medicine, 2019, 12 (3): 321 – 327.

[20] 李阳，于姚，袁清洁，等. 醒脾解郁方对 CUMS 抑郁模型大鼠血清 IL – 8 及肝脏 MDA、mtDNA、ATP 含量水平的影响 [J]. 环球中医药，2019，12(4)：497 – 501.
Li Y, Yu Y, Yuan QJ, et al. Effects of Xingpi Jieyu Recipe on serum IL-8 and liver MDA, mtDNA, ATP levels in cums depression model rats [J]. Global Traditional Chinese Medicine, 2019, 12 (4): 497 – 501.

[21] Allen J, Romay – Tallon R, Brymer KJ, et al. Mitochondria and mood: mitochondrial dysfunction as a key player in the manifestation of depression [J]. Frontiers in Neuroscience. 2018, 6(12): 1 – 13.

(收稿日期：2020-03-19)

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net