

# 益气开郁中药治疗抑郁障碍的多队列临床疗效观察研究<sup>\*</sup>

赵泽华, 杨玉松, 杨喜乐, 黄世敬<sup>\*\*</sup>, 潘菊华, 陈宇霞

(中国中医科学院广安门医院中药研发中心 北京 100053)

**摘要:**目的 评价队列研究下益气开郁中药治疗抑郁障碍的动态疗效及对复发率、自杀观念的影响。方法 采用前瞻性队列研究的方法,根据暴露因素(治疗方案)的不同将患者分为3个队列:西药组、中西医结合组、益气开郁中药组,进行2年随访,分别观察服药0.5年、1年、1.5年、2年时各队列的治疗效果,评价指标有蒙哥马利抑郁量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)及社会功能缺陷筛选量表(Social Disability Screening Schedule, SDSS)减分率,并观测2年内终点事件(复发、自杀观念)发生率;通过对比3个队列的疗效及终点事件发生率以评价益气开郁法所代表的中医药治疗方案改善抑郁障碍的效果。结果 共纳入患者409例(西药组67例、中西医结合组131例、益气开郁中药组211例),随着服药时间的延长,各队列MADRS、HAMA、SDSS治疗后较治疗前减分率均有提高。益气开郁中药组在服药0.5年时MADRS、SDSS减分率及服药1年时SDSS减分率,与西药组相比差异有统计学意义,且与中西医结合组相比差异无统计学意义;在服药1.5年和2年时,中西医结合组相较益气开郁中药组在MADRS减分率上更有优势。西药组、中西医结合组、益气开郁中药组三组患者2年内抑郁复发率分别为20.9%、30.5%、36.0%,差异无统计学意义,经logistic回归分析服药时长为保护因素;自杀观念发生率分别为44.8%、19.1%、17.5%,差异具有统计学意义,经logistic回归分析暴露因素和收入水平为保护因素。结论 益气开郁中药可以显著改善患者抑郁状态,促进社会功能的恢复,减少患者远期自杀观念的发生,并且适当延长服药时间可增加远期疗效、减少复发。

**关键词:** 益气开郁中药 抑郁障碍 前瞻性队列研究 临床疗效

doi: 10.11842/wst.20230223017 中图分类号: R285.6 文献标识码: A

抑郁障碍(Major depressive disorder, MDD)是临床常见的心境障碍疾病,以心境低落、丧失乐趣、意志消沉为主要表现,MDD初发与遗传、身体禀赋、性情、应激性生活事件及这些因素的相互作用有关<sup>[1]</sup>。研究表明,约64%的抑郁患者会出现MDD复发,20%~30%的患者发展为慢性难治性抑郁,10%~15%的患者因缠绵

不愈终致自杀<sup>[2-4]</sup>,给家庭和社会造成较深的影响。当前的MDD治疗方案以药物治疗为主,包括西药方案、中药方案和中西医结合方案。西药的优点在于疗效和作用机制相对明确,缺点是起效慢,药物不良反应、成瘾性和戒断症状明显,部分患者缺乏反应性;中药的优点在于能够较显著地改善症状且减轻西药的副

收稿日期:2023-02-23

修回日期:2023-06-26

<sup>\*</sup> 国家自然科学基金委员会面上项目(81573790):基于lncRNA-miRNA网络对神经血管单元稳态调控探讨益气开郁中药抗抑郁机制,负责人:黄世敬;中国中医科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费“优势病种-医院制剂-新药”研发专项(ZZ15-XY-PT-17):黄精健脑颗粒治疗轻度认知障碍的医疗机构制剂研究,负责人:潘菊华;国家中医药行业专项课题(201507001):基于云数据的中医药防治抑郁动态临床疗效评价研究,负责人:唐启盛。

<sup>\*\*</sup> 通讯作者:黄世敬,主任医师,教授,研究员,博士生导师,新药研发中心主任,主要研究方向:中医脑病、老年病方向研究和新药研发。

作用,提高患者生存质量,缺点是成分复杂、作用机制不明确<sup>[5]</sup>;中西医结合方案相较于单纯西药或中药治疗则在疗效上具有更大的优势。目前的研究仍以短期疗效评价研究及分子生物学机制研究为主,而关于随访观察药物降低抑郁复发率和减少自杀观念的研究尚少。

本次研究源于国家中医药行业专项课题“基于云数据的中医药防治抑郁症动态临床疗效评价研究”(201507001),采用真实世界下的前瞻性队列研究,拟观察西药方案、中西医结合方案、中药方案对于MDD疗效和远期复发、自杀观念的影响。本课题采用的中药方案是黄世敬教授团队针对MDD“虚气留滞”病机创制的以“益气开郁”为治法的方药,简称“益气开郁中药”,本团队前期临床和基础研究中均证实益气开郁中药改善MDD疗效肯定<sup>[6-9]</sup>。本次研究的目的在于评价以益气开郁中药为代表的中医药方案治疗MDD的动态临床疗效及对远期复发率、自杀观念的影响,为临床中医药防治抑郁复发和自杀观念提供一定的参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例来源

2017年1月-2020年2月在中国中医科学院广安门医院老年科、心理科门诊就诊的所有符合入组标准的MDD患者。

### 1.2 入组标准

#### 1.2.1 诊断标准

符合西医疾病诊断标准,即《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(DSM-5)中抑郁障碍的诊断标准<sup>[10]</sup>;符合中医证候诊断标准,即《中医内科常见疾病诊疗指南·西医疾病部分·抑郁症》中的6个证候“肾虚肝郁证、肝郁脾虚证、心胆气虚证、心脾两虚证、心肾不交证、肝胆湿热证”的诊断标准<sup>[11]</sup>。

#### 1.2.2 纳入标准

符合上述诊断标准;年龄18-65岁;生命体征平稳,表达清楚;同意参加本次研究并签字;

#### 1.2.3 排除标准

排除躯体疾病继发的MDD;排除其他精神疾病继发的MDD;排除酗酒及物质依赖者;排除肝肾功能严重不全者;排除孕妇及哺乳期妇女。

### 1.3 暴露及分组

患者自主选择治疗方式,暴露因素即治疗方案的不同,自然形成3个队列。西药组:在医师指导下的抗抑郁药物治疗,主要为口服血清素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺再摄取抑制剂等药物,增减换药均由有经验的医师决定。中西医结合组:西医抗抑郁药物治疗+益气开郁中药配合相应证型药味治疗。益气开郁中药组:口服益气开郁中药配合相应证型药味治疗,肾虚肝郁配合六味地黄丸,肝郁脾虚配合逍遥丸,心胆气虚配合安神定志丸,心脾两虚配合归脾丸,心肾不交配合养心安神丸,肝胆湿热配合龙胆泻肝丸。

### 1.4 随访观察

此队列研究随访2年,每3个月为一个观测节点,测评指标有蒙哥马利抑郁量表(MADRS)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)及社会功能缺陷筛查量表(SDSS),并记录2年内是否有终点事件(抑郁复发、自杀观念)的发生。

### 1.5 评价指标及方法

主要评价不同服药时长(0.5年、1年、1.5年、2年)观测点各队列的临床疗效,以MADRS、HAMA、SDSS减分率为评价指标。

$$\text{减分率} = \frac{\text{疗前评分} - \text{疗后评分}}{\text{疗前评分} - \text{量表最低分}} \times 100\% \quad (1)$$

疗效评价标准<sup>[12]</sup>:临床控制的标准为减分率 $\geq 75\%$ ;显著进步的标准为减分率 $\geq 50\%$ ;进步的标准为减分率 $\geq 30\%$ ;无效的标准为减分率 $< 30\%$ 。

最后,比较3个队列2年内终点事件(复发、自杀观念)发生率,评价终点事件危险因素。

### 1.6 数据管理与统计

本研究采用“博识医疗云”小程序(APP)进行数据云管理,将数据导入SPSS 26.0软件,对数据进行统计分析。属于计量资料者,进行正态性分析和方差齐性检验,符合正态分布者以均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述,方差齐者运用单因素方差分析,不符合正态分布者,以中位数(四分位数间距)[M(P25, P75)]描述,运用秩和检验分析;属于计数资料者,以频数(百分比)[n(%)]表示,采用 $\chi^2$ 检验分析;终点事件危险因素采用logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料分析

本研究共纳入符合入组标准的MDD患者409例,其中西药组67例,中西医结合组131例,益气开郁中药组211例,各组基线资料如表1,其中年龄、性别、教育水平差异均无统计学意义,户口、收入水平、病程、抑郁程度差异具有统计学意义。

服药时长为患者入组后接受药物治疗持续的时间,3组差异具有统计学意义( $P=0.000$ ),中西医结合组和益气开郁中药组有60%以上的患者服药时长1年以内,西药组有50%的患者服药长达1-1.5年,服药1.5-2年的患者一半以上来自益气开郁中药组。

### 2.2 不同服药时长观测点各队列临床疗效对比

以服药时长为变量,观察各队列改善MDD患者抑郁、焦虑、社会功能的效果动态变化,结果如表2。以服用西药、中西医合并用药或益气开郁中药0.5年为观测点,人群包括服药至少0.5年的各队列MDD患者,以随访第6个月较基线MADRS减分率、HAMA减分率、SDSS减分率为观察指标,则三队列MADRS减分率分别为27.77%(23.07%, 31.77%)、33.33%(23.53%, 55.00%)、42.71%(26.02%, 60.28%),疗效依次呈现无效、进步、进步。益气开郁中药组MADRS、SDSS减分率与西药组相比差异有统计学意义( $P=0.000$ ),HAMA减分率差异无统计学意义( $P=0.592$ ),且益气开郁中药组与中西医结合组相比差异均无统计学意义。

表1 西药组、中西医结合组、益气开郁中药组基线情况( $\bar{x}\pm s$ )

| 项目          | 西药组( $n=67$ ) | 中西医结合组( $n=131$ ) | 益气开郁中药组( $n=211$ ) | $F/\chi^2/Z$ | $P$   |
|-------------|---------------|-------------------|--------------------|--------------|-------|
| 年龄(岁)       | 50.81±11.26   | 50.10±11.32       | 47.51±12.36        | 5.166        | 0.076 |
| 性别[n(%)]    |               |                   |                    | 2.299        | 0.317 |
| 男           | 21(31.3)      | 36(27.5)          | 48(22.7)           |              |       |
| 女           | 46(68.7)      | 95(72.5)          | 163(77.3)          |              |       |
| 教育水平[n(%)]  |               |                   |                    | 5.657        | 0.226 |
| 中专及以下       | 21(31.3)      | 38(29.0)          | 60(28.4)           |              |       |
| 高中、高专、大专    | 33(49.3)      | 49(37.4)          | 80(37.9)           |              |       |
| 本科及以上       | 13(19.4)      | 44(33.6)          | 71(33.6)           |              |       |
| 户口[n(%)]    |               |                   |                    | 12.621       | 0.002 |
| 城市          | 43(64.2)      | 103(78.6)         | 178(84.4)          |              |       |
| 农村          | 24(35.8)      | 28(21.4)          | 33(15.6)           |              |       |
| 月收入[n(%)]   |               |                   |                    | 23.7         | 0.001 |
| 3000以内      | 16(23.9)      | 30(22.9)          | 73(35.8)           |              |       |
| 3000-8000   | 27(40.3)      | 68(51.9)          | 105(51.5)          |              |       |
| 8000-20 000 | 24(35.8)      | 33(25.2)          | 25(12.3)           |              |       |
| >20 000     | 0(0.0)        | 0(0.0)            | 1(0.5)             |              |       |
| 病程[n(%)]    |               |                   |                    | 14.178       | 0.028 |
| <3个月        | 10(14.9)      | 37(28.2)          | 54(25.6)           |              |       |
| 3-12个月      | 15(22.4)      | 45(34.4)          | 65(30.8)           |              |       |
| 12-36个月     | 25(37.3)      | 36(27.5)          | 62(29.4)           |              |       |
| >36个月       | 17(25.4)      | 13(9.9)           | 30(14.2)           |              |       |
| 抑郁程度[n(%)]  |               |                   |                    | 13.002       | 0.011 |
| 轻度          | 60(89.6)      | 94(71.8)          | 142(67.3)          |              |       |
| 中度          | 7(10.4)       | 35(26.7)          | 64(30.3)           |              |       |
| 重度          | 0(0.0)        | 2(1.5)            | 5(2.4)             |              |       |
| 服药时长[n(%)]  |               |                   |                    | 56.063       | 0.000 |
| <0.5年       | 12(17.9)      | 37(28.2)          | 55(26.1)           |              |       |
| 0.5-1年      | 15(22.4)      | 42(32.1)          | 83(39.3)           |              |       |
| 1-1.5年      | 34(50.7)      | 13(9.9)           | 36(17.1)           |              |       |
| 1.5-2年      | 6(9.0)        | 39(29.8)          | 37(17.5)           |              |       |

服药1年、1.5年、2年观测方法同上。以服药1年为观测点,三队列 MADRS 减分率分别为 50.00% (40.00%, 56.25%)、54.25% (40.98%, 100.00%)、49.00% (30.68%, 70.52%), 疗效依次呈现显著进步、显著进步、进步,且益气开郁中药组 SDSS 减分率与西药组相比差异有统计学意义( $P=0.003$ )。

以服药1.5年为观测点,三队列 MADRS 减分率分别为 52.63% (50.00%, 64.29%)、74.90% (54.70%, 82.20%)、50.00% (35.04%, 69.78%), 疗效依次呈现显著进步、显著进步、显著进步;中西医结合组与益气开郁中药组在 MADRS 减分率上差异具有统计学意义( $P=0.001$ )。

以服药2年为观测点,因西药组样本量太小,故不纳入统计分析;中西医结合组与益气开郁中药组 MADRS 减分率分别为 89.29% (82.21%, 100.00%)、55.18% (43.99%, 65.91%), 疗效分别呈现为临床控制、

显著进步,差异具有统计学意义( $P=0.000$ ),中西医结合组在 MADRS 减分率上效果优于益气开郁中药组。

## 2.3 2年内终点事件发生率及影响因素

### 2.3.1 抑郁复发率及影响因素

三队列患者2年内抑郁复发率总计 31.8%, 各队列分别为 20.9%、30.5%、36.0% (见图1), 差异无统计学意义, 经 logistic 回归分析服药时长为保护因素 [ $P=0.000$ ,  $OR=0.653$ , 95%CI(0.524–0.815)] (见表3), 提示服药时间的延长有利于减少复发事件的发生。

### 2.3.2 自杀观念发生率及影响因素

三队列患者2年内自杀观念发生率总计 22.5%, 各队列分别为 44.8%、19.1%、17.5% (见图1), 差异具有统计学意义( $P=0.000$ ), 经 logistic 回归分析暴露因素 [ $P=0.000$ ,  $OR=0.529$ , 95%CI(0.378–0.739)] 和收入水平 [ $P=0.005$ ,  $OR=0.594$ , 95%CI(0.411–0.857)] 为保护因素 (见表4), 提示服用益气开郁中药及高收入水平有

表2 不同服药时长观测点各队列临床疗效对比

| 服药时长        | 观察指标         | 西药组[M(P25,P75)]     | 中西医结合组[M(P25,P75)]  | 益气开郁中药组[M(P25,P75)] | H      | P     |
|-------------|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------|-------|
| 0.5年(n=249) | MADRS 减分率(%) | 27.77(23.07,31.77)  | 33.33(23.53,55.00)  | 42.71(26.02,60.28)  | 15.631 | 0.000 |
|             | HAMA 减分率(%)  | 17.91(12.50,23.42)  | 22.22(8.71,54.25)   | 21.11(5.97,36.20)   | 1.047  | 0.592 |
|             | SDSS 减分率(%)  | 0.00(0.00,0.00)     | 15.47(0.00,50.00)   | 15.78(0.00,52.78)   | 24.726 | 0.000 |
| 1年(n=189)   | MADRS 减分率(%) | 50.00(40.00,56.25)  | 54.25(40.98,100.00) | 49.00(30.68,70.52)  | 5.803  | 0.055 |
|             | HAMA 减分率(%)  | 32.29(26.40,37.95)  | 40.00(16.08,58.04)  | 39.57(20.00,60.00)  | 4.163  | 0.125 |
|             | SDSS 减分率(%)  | 12.50(0.00,47.22)   | 37.50(17.71,52.78)  | 42.88(18.75,57.14)  | 10.736 | 0.005 |
| 1.5年(n=80)  | MADRS 减分率(%) | 52.63(50.00,64.29)  | 74.90(54.70,82.20)  | 50.00(35.04,69.78)  | 12.717 | 0.002 |
|             | HAMA 减分率(%)  | 50.00(29.55,51.92)  | 36.36(3.33,53.97)   | 30.00(3.85,64.58)   | 0.733  | 0.693 |
|             | SDSS 减分率(%)  | 16.67(-33.33,77.78) | 50.00(24.72,75.00)  | 43.65(19.17,61.67)  | 2.060  | 0.357 |
| 2年(n=33)    | MADRS 减分率(%) | —                   | 89.29(82.21,100.00) | 55.18(43.99,65.91)  | 16.334 | 0.000 |
|             | HAMA 减分率(%)  | —                   | 42.88(14.38,55.90)  | 35.71(5.00,87.50)   | 0.189  | 0.874 |
|             | SDSS 减分率(%)  | —                   | 63.33(50.00,80.83)  | 58.33(37.50,75.00)  | -0.499 | 0.659 |

表3 抑郁障碍复发多因素回归分析

| 类型    | B      | 标准误差  | 瓦尔德    | 自由度 | 显著性   | Exp(B) | EXP(B)的95%置信区间 |       |
|-------|--------|-------|--------|-----|-------|--------|----------------|-------|
|       |        |       |        |     |       |        | 下限             | 上限    |
| 受试者分组 | 0.259  | 0.164 | 2.474  | 1   | 0.116 | 1.295  | 0.938          | 1.787 |
| 性别    | -0.374 | 0.255 | 2.145  | 1   | 0.143 | 0.688  | 0.417          | 1.135 |
| 年龄    | 0.002  | 0.01  | 0.06   | 1   | 0.806 | 1.002  | 0.983          | 1.022 |
| 教育水平  | -0.223 | 0.155 | 2.081  | 1   | 0.149 | 0.8    | 0.591          | 1.083 |
| 户口    | 0.18   | 0.285 | 0.4    | 1   | 0.527 | 1.197  | 0.685          | 2.091 |
| 收入水平  | -0.221 | 0.17  | 1.688  | 1   | 0.194 | 0.801  | 0.574          | 1.119 |
| 病程    | -0.118 | 0.112 | 1.103  | 1   | 0.294 | 0.889  | 0.713          | 1.108 |
| 抑郁程度  | 0.423  | 0.225 | 3.516  | 1   | 0.061 | 1.526  | 0.981          | 2.373 |
| 用药时间  | -0.426 | 0.112 | 14.315 | 1   | 0.000 | 0.653  | 0.524          | 0.815 |
| 常量    | 0.478  | 1.135 | 0.178  | 1   | 0.673 | 1.614  | —              | —     |



利于减少自杀观念的发生。

2.4 益气开郁中药治疗抑郁障碍的核心处方分析

对其中 178 个处方进行用药分析,通过复杂网络分析法得到本次研究的益气开郁中药治疗抑郁症的核心处方为茯苓、制远志、炒酸枣仁、石菖蒲、柴胡、当归、丹参、郁金(见图 2),该方中前四味药茯苓、制远志、炒酸枣仁、石菖蒲有补心安神之效,后四味药柴胡、当归、丹参、郁金有养血解郁之效,合方共奏培元补虚、开郁行滞之功。本次研究共纳入 6 个 MDD 中医证型,每个证型的方药均在核心方基础上加减配伍。

3 讨论

本研究采用真实世界前瞻性队列研究的方法探究益气开郁中药治疗 MDD 的动态临床疗效及对远期复发率、自杀观念的影响。本次研究共纳入就诊于中国中医科学院广安门医院的 409 例 MDD 患者,其中益气开郁中药队列的患者占 51.6%。西药组、中西医结合组、益气开郁中药组 3 个队列的患者平均年龄 50 岁

左右,女性是男性的 2-3 倍,3 个队列在户口、收入水平、病程、抑郁程度方面比较差异具有统计学意义,说明这些因素会影响患者对治疗方式的选择。相对西药组而言,中药组的患者学历更高、城市户口比例更大,收入多为中等水平,病程相对短、抑郁程度相对重。

从本次研究结果来看,服药时长是影响临床疗效的一个重要因素。6 个月时益气开郁中药组与西药组相比疗效具有统计学差异,与中西医结合组相较无差异;12 个月时三组疗效相当;18 个月时中西医结合组疗效优于另两组。随着服药时间的延长,各队列的 MADRS、HAMA、SDSS 减分率均呈进步趋势,提示适当延长服药时间确实可以增加远期疗效。且服药 1 年内,益气开郁中药组对于患者社会功能缺陷的改善是明显优于西药组的。究其原因,益气开郁中药能补益心气、开郁行滞,通过提高人体正气并促进气血运行,帮助患者克服畏难心理,正如《素问·经脉别论》所言:“勇者气行则已,怯者则著而为病也。”可见中医早已有生理-心理-社会观,益气开郁中药通过调整人体气机开阖进而增加患者心理意志,促进患者向家庭和社会回归。社会功能作为较难改善的指标,需要患者服

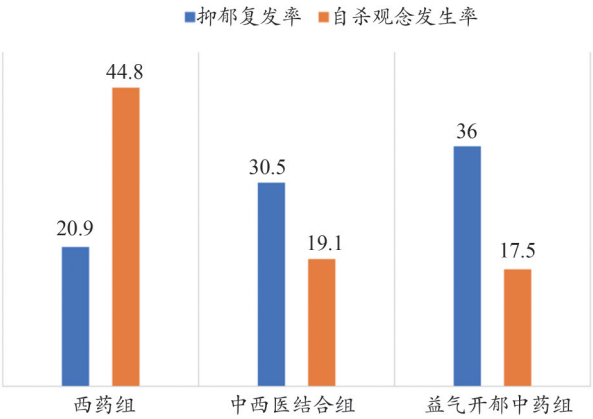


图1 2年内各队列终点事件发生率

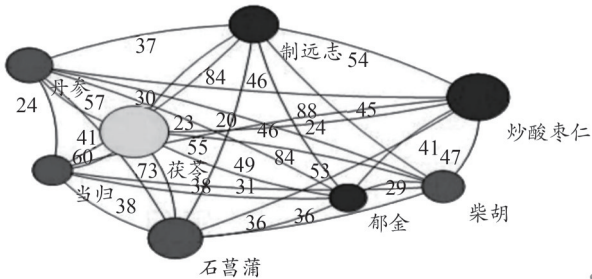


图2 益气开郁中药复杂网络分析

表4 自杀观念发生多因素回归分析

| 类型    | B      | 标准误差  | 瓦尔德    | 自由度 | 显著性   | Exp(B) | EXP(B)的95%置信区间 |       |
|-------|--------|-------|--------|-----|-------|--------|----------------|-------|
|       |        |       |        |     |       |        | 下限             | 上限    |
| 受试者分组 | -0.637 | 0.171 | 13.894 | 1   | 0.000 | 0.529  | 0.378          | 0.739 |
| 性别    | -0.521 | 0.274 | 3.63   | 1   | 0.057 | 0.594  | 0.347          | 1.015 |
| 年龄    | 0.012  | 0.011 | 1.182  | 1   | 0.277 | 1.013  | 0.99           | 1.035 |
| 教育水平  | 0.021  | 0.173 | 0.015  | 1   | 0.904 | 1.021  | 0.727          | 1.434 |
| 户口    | -0.017 | 0.311 | 0.003  | 1   | 0.957 | 0.984  | 0.535          | 1.81  |
| 收入水平  | -0.522 | 0.187 | 7.771  | 1   | 0.005 | 0.594  | 0.411          | 0.857 |
| 病程    | 0.103  | 0.123 | 0.699  | 1   | 0.403 | 1.108  | 0.871          | 1.411 |
| 抑郁程度  | -0.053 | 0.263 | 0.041  | 1   | 0.839 | 0.948  | 0.566          | 1.588 |
| 用药时间  | -0.018 | 0.119 | 0.022  | 1   | 0.882 | 0.983  | 0.779          | 1.24  |
| 常量    | 1.322  | 1.227 | 1.161  | 1   | 0.281 | 3.751  | -              | -     |

用较长时间的药物来恢复和稳定疗效<sup>[13]</sup>。

本研究选择抑郁复发和自杀观念发生作为终点事件观测,结论是2年内抑郁复发率总计31.8%,各组间无统计学差异( $P=0.064$ ),服药时间的延长有利于减少复发事件的发生,益气开郁中药组和中西医结合组患者服药时间以1年内为主,西药组患者服药时间以1-1.5年为主,相比于中药而言,西药剂型简便、易于服用,患者坚持服药有助于稳定疗效、减少复发,故西药组抑郁复发率最低。2年内自杀观念发生率总计22.5%,各组间具有统计学差异( $P=0.000$ ),西药组为44.8%,中西医结合组为19.1%,益气开郁中药组只有17.5%,提示中药对于减少自杀观念发生为保护性因素,益气开郁中药有利于提高患者生存质量、减轻身心痛苦和负担。

抑郁复发和自杀一直是中西医临床工作者非常重视的问题<sup>[14]</sup>。根据流行病学调查,抑郁复发与复杂的个人因素相关,例如停药、急慢性生活事件的刺激、社会支持差、经济状况不佳、家族史等<sup>[15-16]</sup>;自杀观念则与家族史、起病年龄、住院次数、合并症状(无价值、性欲减退、绝望感、焦虑、创伤后应激障碍)、冲动性人格相关<sup>[14]</sup>。

有生化机制研究表明抑郁复发与C反应蛋白等炎症因子升高、抗氧化性能下降、持久的下丘脑-垂体-肾上腺轴失调、脑功能和结构改变、执行和记忆功能损害相关联<sup>[17-20]</sup>;自杀可能与低总胆固醇、低脑源性神经营养因子、低血清非酶类抗氧化物水平、高血清炎症因子相关<sup>[14]</sup>。目前西医治疗复发性抑郁障碍以使用抗抑郁药、基因检测指导用药、药物联合认知行为治疗、音乐治疗、脑电治疗等为主<sup>[21-25]</sup>;干预自杀观念以

控制抑郁、排除危险因素、护理干预、心理弹性干预为主<sup>[26]</sup>。总之,西医治疗抑郁复发、干预自杀观念多从药物调节结合心理干预着手,通过调节神经递质、重塑认知-情感-行为来改善抑郁情绪、减少自杀观念<sup>[21-26]</sup>。

但是目前研究表明西医干预抑郁复发和自杀观念的效果具有一定局限性,因为抑郁复发的病理机制尚不明确,患者只有通过坚持服药来减少抑郁复发,且超过3次复发者即需终生服药,这给患者的身体和心理均造成沉重的负担<sup>[27]</sup>。为此,中医的辨证施治、整体观念可弥补西医微观论、分割论的不足。中医认为抑郁反复发作是机体物质精神状态阶段化波动、精气血亏滞、气机开阖失常的表现,自杀观念则是志意衰弱或肝郁气滞火旺产生的结果<sup>[27]</sup>。因此治疗时多从补虚开郁出发,恢复人体气机神机平衡。以本团队研发的益气开郁中药为代表,核心组成为茯苓、制远志、炒酸枣仁、石菖蒲、柴胡、当归、丹参、郁金,功效益气安神、养血开郁<sup>[28]</sup>。宏观上恢复气机开阖、营卫出入,使神气流通,增强人体正气和免疫,减少消极情绪,改善躯体不适症状;微观上促进脑源性神经因子和酪氨酸受体激酶表达,降低血清中炎症因子,抑制小胶质细胞激活,修复血脑屏障,调节海马和脑功能连接性,这些可能都是益气开郁中药防止抑郁复发、降低自杀观念的作用机制,今后将进一步深入研究<sup>[29]</sup>。

综上所述,通过此次真实世界前瞻性队列研究,可以得出的结论是益气开郁中药可以显著改善患者抑郁状态,促进社会功能的恢复,减少患者远期自杀观念的发生,并且适当延长服药时间可增加远期疗效、减少复发。本研究尚有不足之处,有待进一步扩大样本量进行多中心研究。

## 参考文献

- 徐川,蒙玲莲,张秋娟.基于中医心身医学和整体观念探讨抑郁症.北京中医药,2016,35(10):967-971.
- Massa NM, Duncan E, Jovanovic T, et al. Relationship between *Toxoplasma gondii* seropositivity and acoustic startle response in an inner-city population. *Brain Behav Immun*, 2017, 61:176-183.
- 郑朝盾,陈映梅,谭就维,等.难治性抑郁症与首发未用药抑郁症患者认知功能比较.四川精神卫生,2021,34(5):429-434.
- 唐开宏,严琦,张建标,等.伴自杀意念抑郁症患者人格特征、家庭环境与应对方式分析.国际精神病学杂志,2020,47(4):686-689.
- 唐启盛.抑郁障碍中西医研究进展述评.北京中医药大学学报,2022,45(9):871-877.
- 张晓南,黄世敬,吴巍,等.开心解郁方治疗血管性抑郁症的效果及对血清5-羟色胺、脑源性神经营养因子的影响.中国医药导报,2018,15(4):99-102.
- 王联生,黄世敬,潘菊华,等.基于抑郁模型大鼠miR-665表达及靶基因功能分析探讨开心解郁方抗抑郁疗效机制.世界科学技术-中医药现代化,2017,19(8):1340-1345.
- 潘菊华,王彦云,李多娇,等.开心解郁丸对抑郁大鼠神经元可塑性调控基因表达的影响.世界科学技术-中医药现代化,2017,19(8):1351-1354.
- 潘菊华,王彦云,李多娇,等.开心解郁丸对血管性抑郁大鼠单胺递质及BDNF的影响.中成药,2017,39(6):1139-1144.

- 10 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Arlington: American Psychiatric Association, 2013: 214-223.
- 11 中华中医药学会. 中医内科常见疾病诊疗指南西医病证部分. 北京: 中国中医药出版社, 2008:294-296.
- 12 邵妍, 陈以国, 王鹏琴, 等. 针刺结合中药治疗抑郁症的临床疗效分析及评价体系. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(3):331-333.
- 13 杨蔚蔚, 房茂胜, 李彪, 等. 精神分裂症康复期患者心理状态调查及与服药信念、社会功能、精神状态的相关性. 中国健康心理学杂志, 2023, 31(2):168-172.
- 14 苑杰, 齐文凤, 刘勉. 抑郁症患者自杀影响因素研究进展. 临床精神医学杂志, 2015, 25(5):345-347.
- 15 徐广焕, 吴国兰, 葛维, 等. 重症抑郁障碍复发前负性生活事件的特征. 医学与哲学, 2016, 37(8):76-78.
- 16 张婷婷, 白云洋. 抑郁发作复发相关危险因素的分析. 中国医药指南, 2019, 17(26):93-94.
- 17 王君. 抑郁发作和复发性抑郁症患者睡眠特征、炎症水平及其相关性研究. 合肥: 安徽医科大学硕士学位论文, 2022.
- 18 冉柳毅, 况利, 刘川, 等. 复发性抑郁障碍患者尿酸水平及其相关因素分析. 重庆医科大学学报, 2020, 45(1):91-94.
- 19 郑天生, 潘琳玲, 林光耀, 等. 复发性抑郁障碍患者的认知功能损伤特点及影响因素. 健康研究, 2021, 41(1):66-69.
- 20 姚琳, 潘丽红, 王海华, 等. 难治性抑郁磁共振研究进展. 国际精神病学杂志, 2016, 43(1):37-40.
- 21 江俊虹, 李华. 氟伏沙明与帕罗西汀治疗复发性抑郁障碍的临床评价. 海峡药学, 2019, 31(8):195-196.
- 22 陈钊来. 基因检测指导下艾司西酞普兰治疗复发性抑郁障碍的疗效. 实用中西医结合临床, 2020, 20(9):49-50.
- 23 时亚丽, 杨丽娜, 白娉. 认知行为疗法联合抗抑郁药物对复发性抑郁障碍患者的影响. 心理月刊, 2022, 17(18):62-64.
- 24 张素娟, 唐颖, 张顺, 等. 鼓圈治疗对复发性抑郁障碍老年患者认知功能的疗效研究. 第十二次全国心理卫生学术大会论文汇编, 2019:1.
- 25 吴振国, 郭新宇, 乔君, 等. 脑功能治疗仪辅助治疗复发性抑郁障碍的研究. ZD20140207, 2017-11-28.
- 26 李依丽. 中国文化心理学在抑郁症自杀自我控制心理危机干预中的应用. 中国社区医师, 2021, 37(24):75-76.
- 27 付思雨, 许嘉蕊, 丁砚秋, 等. 毛丽军教授从虚论治复发性抑郁经验. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(9):1593-1596.
- 28 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:93-382.
- 29 益气开郁法治疗血管性抑郁症的临床与基础研究——中国中医科学院广安门医院中药研发中心黄世敬教授团队学术研究进展. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(8):I0001-I0009.

## A Cohort Study of Invigorating Qi and Dissipating Depression Herbs on Depressive Disorders in the Clinical Efficacy

Zhao Zehua, Yang Yusong, Yang Xile, Huang Shijing, Pan Juhua, Chen Yuxia

(Research and Development Center of Traditional Chinese Medicine, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the dynamic efficacy of Invigorating Qi and Dissipating Depression Herbs in the treatment of depressive disorders and its effect on recurrence rate and suicidal thoughts. Methods The prospective cohort study was used to divide the patients into three cohorts according to the different exposure factors (treatment regimens): Western medicine group, integrated traditional Chinese and Western medicine group, and Invigorating Qi and Dissipating Depression Herbs group, and followed up for 2 years, and the treatment effects of each cohort at half a year, one year, one and a half years, and two years were observed respectively, and the evaluation indicators were Montgomery Depression Scale (MADRS), Hamilton Anxiety Scale (HAMA) and Social Deficit Screening Scale (SDSS) reduction rates, and endpoint events (relapse, suicidal ideation) incidence; By comparing the efficacy and endpoint event rate of the three cohorts, the effect of Invigorating Qi and Dissipating Depression Herbs on improving depressive disorders was evaluated. Results A total of 409 patients (67 in the Western medicine group, 131 in the integrated traditional Chinese and Western medicine group, and 211 cases in the Invigorating Qi and Dissipating Depression Herbs group) were enrolled, and the rate of score reduction after treatment with MADRS, HAMA and SDSS increased compared with the pre-treatment treatment with the extension of the drug taking time. The difference between the MADRS and SDSS reduction

rates in the Invigorating Qi and Dissipating Depression Herbs group on taking the drug for half a year and the SDSS reduction rate on one year of taking the drug were statistically significant compared with the Western medicine group, and there was no significant difference compared with the integrated Chinese and Western medicine group. On one and a half years and two years of medication, the integrated Chinese and Western medicine group had more advantages in MADRS reduction rate than the Invigorating Qi and Dissipating Depression Herbs group. The recurrence rates of depression in the three groups within 2 years were 20.9%, 30.5% and 36.0%, and the difference was not statistically significant, and the length of taking medication was used as a protective factor by logistic regression analysis. The incidence rates of suicidal thoughts were 44.8%, 19.1% and 17.5%, and the differences were statistically significant, and the exposure factors and income level were the protective factors by logistic regression analysis. Conclusion Invigorating Qi and Dissipating Depression Herbs can significantly improve the depressive state of patients, promote the recovery of social function, reduce the occurrence of long-term suicidal ideation, and appropriately extend the time of taking medicine can increase the long-term efficacy and reduce recurrence.

**Keywords:** Invigorating Qi and Dissipating Depression Herbs, Depression disorder, Prospective cohort study, Clinical efficacy

(责任编辑: 刘玥辰)