

• 论著-研究报告 •

解郁合欢汤加减治疗肝郁气滞型慢性乙型肝炎
合并抑郁症的临床观察*李晓玲¹ 孙凤霞¹ 张燕洁¹

[摘要] 目的:观察解郁合欢汤加减治疗肝郁气滞型慢性乙型肝炎(CHB)合并抑郁症的临床疗效。方法:采用前瞻性队列研究设计,纳入2019年2月—2020年2月就诊于首都医科大学附属北京中医医院感染科门诊肝郁气滞型CHB合并抑郁症患者,对照组予心理疏导进行治疗,治疗组采用解郁合欢汤加减和心理疏导进行治疗,2组疗程均为4周。比较2组患者中医证候积分、慢性肝病问卷评分及抑郁自评量表(SDS)评分。结果:治疗4周后,治疗组患者中医证候积分、肝郁各主要症状及次要症状评分、SDS评分均较治疗前显著下降($P < 0.01$),且治疗组显著低于对照组($P < 0.01$);治疗组患者慢性肝病问卷总分及全身症状、腹部症状、乏力、活动、情感功能、焦虑评分均较治疗前显著改善($P < 0.01$),治疗组患者慢性肝病问卷评分明显高于对照组($P < 0.01$);治疗组中医证候总有效率(85.7%)显著高于对照组中医证候总有效率(8.6%)($\chi^2 = 42.036, P < 0.01$)。结论:解郁合欢汤加减能够降低肝郁气滞型CHB合并抑郁症患者的抑郁程度,改善患者的临床症状和生活质量,临床总有效率较高,并且优于单一的心理疏导治疗,值得临床推广应用。

[关键词] 解郁合欢汤;肝郁气滞型;慢性乙型肝炎合并抑郁症;疗效观察

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.06.04

[中图分类号] R575.1 [文献标志码] A

Clinical observation on modified Jieyu Hehuan Decoction in the treatment of chronic hepatitis B with depression of liver depression and Qi stagnation syndrome

LI Xiaoling SUN Fengxia ZHANG Yanjie

(Department of Infections, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing, 100010, China)

Corresponding author: SUN Fengxia, E-mail: sunfengxia01969@163.com

Abstract Objective: To observe the clinical effect of Jieyu Hehuan Decoction on chronic hepatitis B(CHB) complicated with depression of liver depression and Qi stagnation syndrome. **Methods:** A prospective cohort study design was used to include patients with liver stagnation and Qi stagnation CHB complicated with depression in the outpatient Department of Infections of our hospital from February 2019 to February 2020. The control group was treated with psychological counseling. The treatment group was treated with Jieyu Hehuan Decoction on the basis of the control group. The course of treatment of both groups was 4 weeks. SDS scores, chronic liver disease questionnaire scores and TCM syndrome scores were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** After 4 weeks of treatment, the SDS scores, TCM syndrome scores, major and minor symptom scores of liver depression in the treatment group were significantly lower than those before treatment($P < 0.01$); The SDS scores, TCM syndrome scores, major and minor symptom scores of liver depression in the treatment group were significantly lower than those in the control group($P < 0.01$); The total scores of chronic liver disease questionnaire and the scores of systemic symptoms, abdominal symptoms, fatigue, activity, emotional function and anxiety in the treatment group were significantly improved compared with those before treatment($P < 0.01$); The score of chronic liver disease questionnaire in the treatment group was significantly higher than that in the control group($P < 0.01$); The total effective rate of TCM syndrome in the treatment group(85.7%) was significantly higher than that in the control group(8.6%), and the difference was statistically significant($\chi^2 = 42.036, P < 0.01$).

*基金项目:国家科技重大专项(No:2018ZX10725-505);首都卫生发展科研专项项目(No:首发2018-2-2173);北京市属医院科研培育计划项目(No:PZ2018023)

¹首都医科大学附属北京中医医院感染科(北京,100010)

通信作者:孙凤霞,E-mail:sunfengxia01969@163.com

Conclusion: The addition and subtraction of Jieyu Hehuan Decoction can reduce the degree of depression in patients with liver stagnation and Qi stagnation type CHB complicated with depression, improve the clinical symptoms and life quality of patients, and has a high total clinical effective rate. It is better than single psychological counseling treatment, which is worthy of clinical promotion.

Key words Jieyu Hehuan Decoction; liver depression and Qi stagnation syndrome; chronic hepatitis B complicated with depression; curative effect observation

我国是慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)高发国家,不少患者因病情反复,病程迁延,常常会伴有情绪焦虑抑郁,据李凤等^[1]通过对142例CHB患者的研究发现CHB患者焦虑和抑郁的患病率分别为26.1%和32.4%,高于普通人群。目前西医治疗主要关注于对患者乙肝病情的控制,常常忽视对心理障碍的治疗,或是在针对乙肝用药的基础上设立专业的心理护理干预小组^[2],需要耗费较多的医疗资源。而中医在关注患者的乙肝病情同时利用“整体观”与“辨证论治”的思想,使得中医药治疗对此类患者具有一定的优势^[3]。孙凤霞教授认为,“肝郁气滞”为本病的关键病机,临证以解郁合欢汤加减治疗CHB合并抑郁症患者,取得了满意的临床疗效。本研究采用前瞻性队列研究设计,拟观察解郁合欢汤加减治疗肝郁气滞型CHB合并抑郁症患者的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 CHB诊断标准参照中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会颁布的《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[4]。抑郁症诊断标准参照2001年中华医学会精神科分会颁布的《中国精神障碍分类方案与诊断标准(第3版)CCMD-3》^[5]。

1.1.2 中医辨证标准 参照2017年中华中医药学会修订的《病毒性肝炎中医辨证标准》^[6]和2002年版《中药新药临床研究指导原则》^[7]中“郁病”-“肝郁气滞证”。主症:①两胁胀闷或胀痛;②情志抑郁;③善太息。次症:①胸闷;②腹胀;③暖气。舌脉:舌淡红,苔薄黄或薄白。脉弦。凡具备主症3项,或主症中2项、次症中1项者即可诊断。

1.2 纳入标准

①符合以上诊断标准;②年龄18~65岁;③依从性好。

1.3 排除标准

①肝功能异常者;②合并其他慢性肝病(自身免疫性肝病、酒精性肝病、药物性肝病、遗传代谢性肝病等);③合并有严重心脑血管系统、呼吸系统、消化系统疾病、造血系统疾病患者;④妊娠/哺乳期/备孕的妇女;⑤近半年内服用过抗精神病药物、有重度抑郁发作及自杀倾向者。

1.4 一般资料

根据队列研究设计方法,纳入2019年2月—

2020年2月就诊于首都医科大学附属北京中医医院感染科门诊的肝郁气滞型CHB合并抑郁症患者,对照组予心理疏导进行治疗,治疗组采用解郁合欢汤加减和心理疏导进行治疗,2组疗程均为4周。治疗组患者女30例,男5例;年龄20~55岁,平均(49.40±9.81)岁。对照组患者女27例,男8例;年龄21~58岁,平均(51.12±10.07)岁。治疗前2组性别、年龄、病史等差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.5 治疗方法

对照组:采用心理疏导治疗,对患者CHB相关肝病症状给予详细解答,对焦虑抑郁情绪给予心理疏导,并对患者进行CHB健康宣教,指导患者如何进行自我管理,每周就诊时进行1次,共4次。治疗组:采用解郁合欢汤加减和心理疏导治疗。处方:合欢花10g、合欢皮10g、柴胡10g、郁金10g、白芍10g、当归10g、丹参30g、茯神20g。乏力、气短者加生黄芪、仙鹤草各15~30g;纳差、便溏者加鸡内金15g、砂仁10g;口干口苦者加黄芩10g、龙胆草6~10g;胁痛、反酸者加黄连3g、吴茱萸4g。每日1剂/2次,每次200mL,餐后服用。每隔1周根据患者症状变化调整中药处方,疗程为4周。

正在服用乙肝抗病毒药物者则继续遵医嘱常规服药;合并心脑血管病、糖尿病等基础病者需专科就诊遵医嘱服药。

1.6 观察指标及疗效判定标准

1.6.1 观察指标 主要观察指标:中医证候积分^[7]及慢性肝病问卷(采用Younossi等编撰的慢性肝病问卷)^[8]。次要观察指标:抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分。

1.6.2 中医证候疗效判定标准^[7] 显效:治疗后,中医证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:治疗后,中医证候积分减少 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$;无效:治疗后,中医证候积分减少 $< 30\%$ 。中医证候积分减少 $= [(治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分] \times 100\%$ 。

1.7 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{X} \pm S$ 表示;不符合正态分布的计量资料则采用中位数 $[M(IQR)]$ 表示。组内治疗前后比较,采用配对样本 t 检验或配对样本Wilcoxon符号秩和检验。组间比较,采用两独立样本 t 检验或Mann-Whitney U 非参数检验。计数资

料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 SDS 评分比较

与治疗前相比,治疗后 2 组患者 SDS 评分均显著下降($P < 0.01$),且治疗后治疗组 SDS 评分较对照组显著降低($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后 SDS 评分的比较
分, $M(IQR)$

组别	例数	治疗前	治疗后	Z	P
治疗组	35	62(1)	41(3)	-5.175	<0.001
对照组	35	62(2)	58(4)	-5.099	<0.001
Z		-0.563	-7.228		
P		0.573	<0.001		

2.2 2 组患者中医证候积分、中医证候积分减少比较

治疗后,2 组患者中医证候积分均较治疗前显著降低($P < 0.01$);治疗后,治疗组较对照组中医证候积分显著降低($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后中医证候积分比较
分, $M(IQR)$

组别	例数	治疗前	治疗后	Z	P
治疗组	35	50(6)	26(6)	-5.178	<0.001
对照组	35	50(6)	44(16)	-5.037	<0.001
Z		-0.445	-5.730		
P		0.656	<0.001		

治疗后,治疗组总有效率(85.7%)显著优于对照组总有效率(8.6%)($\chi^2 = 42.036, P < 0.01$)。见表 3。

表 3 2 组治疗后中医证候积分减少的比较
例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	35	6(17.1)	24(68.6)	5(14.3)	30(85.7)
对照组	35	0	3(8.6)	32(91.4)	3(8.6)

2.2.1 2 组患者肝郁气滞证主症评分比较 与治疗前比较,治疗后 2 组患者肝郁各主要症状、肝郁主症总分均显著降低($P < 0.01$);治疗后治疗组患者肝郁主症总分与对照组比较显著降低($P < 0.01$);治疗前 2 组患者胁胀、情志抑郁、善太息症状评分均差异无统计学意义,治疗后治疗组患者胁胀、情志抑郁、善太息症状评分均显著低于对照组。见表 4、表 5。

解郁合欢汤加减对患者肝郁主症的总有效率为 100.0%,对照组总有效率为 8.6%,差异有统计学意义($\chi^2 = 59.333, P < 0.01$),见表 6。

表 4 2 组治疗前后肝郁症状评分的比较
分, $M(IQR)$

组别	治疗前	治疗后	Z	P
治疗组				
胁胀	2(1)	1(0)	-5.273	<0.001
情志抑郁	3(1)	1(1)	-5.313	<0.001
善太息	2(1)	1(0)	-5.324	<0.001
对照组				
胁胀	2(1)	2(1)	-3.162	0.002
情志抑郁	2(1)	2(0)	-3.500	<0.001
善太息	2(1)	2(1)	-3.606	<0.001

表 5 2 组治疗前后肝郁主症总分比较
分, $M(IQR)$

组别	例数	总分		Z	P
		治疗前	治疗后		
治疗组	35	7(2)	3(1)	-5.218	<0.001
对照组	35	7(3)	6(2)	-4.506	<0.001
Z		-0.017	-7.011		
P		0.986	<0.001		

表 6 2 组治疗前后肝郁主症中医证候疗效比较
例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	35	11(31.4)	24(68.6)	0	35(100.0)
对照组	35	0	3(8.6)	32(91.4)	3(8.6)

2.2.2 2 组患者次要症状评分比较 与治疗前比较,治疗后治疗组患者在胸闷、腹胀、暖气、纳差、乏力、便溏、嘈杂、吐酸、口干、口苦、失眠多梦各症状评分均降低($P < 0.05$);与对照组比较,除便溏、嘈杂吞酸症状外,治疗后治疗组患者其余各症状评分均降低($P < 0.05$)。见表 7。

2.3 2 组患者慢性肝病问卷评分比较

与治疗前比较,2 组患者治疗后全身症状、腹部症状、乏力、活动、情感功能、焦虑均有明显改善($P < 0.01$)。治疗后,治疗组患者全身症状、腹部症状、乏力、活动、情感功能、焦虑评分均显著高于对照组($P < 0.01$),见表 8。

与治疗前比较,2 组患者治疗后慢性肝病问卷总分均明显升高($P < 0.01$);治疗后治疗组慢性肝病问卷总分明显高于对照组($P < 0.01$),见表 9。

表7 2组治疗前后肝郁次要症状评分的比较

组别	治疗前	治疗后	分, $M(IQR)$	
			Z	P
治疗组				
胸闷	2(0)	1(1)	-5.058	<0.001
腹胀	2(0)	1(0)	-5.260	<0.001
暖气	2(1)	1(1)	-4.264	<0.001
纳差	1(1)	1(1)	-2.837	0.005
乏力	2(1)	1(1)	-5.161	<0.001
便溏	2(1)	1(1)	-2.138	0.033
嘈杂吐酸	2(1)	1(1)	-3.900	<0.001
口干口苦	2(1)	1(1)	-3.300	0.001
失眠多梦	2(1)	1(0)	-5.308	<0.001
对照组				
胸闷	2(0)	2(1)	-2.646	0.008
腹胀	2(1)	2(1)	-2.333	0.020
暖气	2(1)	2(1)	-1.000	0.317
纳差	2(1)	2(1)	-1.500	0.134
乏力	2(1)	2(2)	-2.668	0.008
便溏	2(1)	2(1)	-1.604	0.109
嘈杂吐酸	2(1)	1(1)	-2.489	0.013
口干口苦	2(1)	2(1)	-1.890	0.059
失眠多梦	2(1)	2(0)	-3.207	0.001

表8 2组治疗前后慢性肝病问卷各评分的比较

组别	治疗前	治疗后	分, $\bar{X} \pm S, M(IQR)$	
			Z/t	P
治疗组				
全身症状	25.66±2.44	31.11±2.69	-11.796	<0.001
腹部症状	11.69±1.39	17(1)	-5.185	<0.001
乏力	17.46±2.20	28(3)	-5.169	<0.001
活动	12(1)	17.09±2.50	-5.175	<0.001
情感功能	23(2)	31(2)	-5.192	<0.001
焦虑	16.94±1.97	25(2)	-5.238	<0.001
对照组				
全身症状	26.06±2.81	27.00±2.68	-5.284	<0.001
腹部症状	12(1)	12(2)	-3.775	<0.001
乏力	17.00±2.28	17.77±2.34	-3.223	0.003
活动	12(1)	13(2)	-4.111	<0.001
情感功能	22(2)	23(3)	-3.700	<0.001
焦虑	16.49±1.99	17(2)	-3.286	0.001

表9 2组治疗前后慢性肝病问卷总分的比较

组别	例数	总分		t/Z	P
		治疗前	治疗后		
治疗组	35	107.23±4.92	148.69±7.62	-41.41	<0.001
对照组	35	106.03±4.65	110.97±4.35	-5.170	<0.001
t/Z		1.048	-7.200		
P		0.298	<0.001		

3 讨论

我国是CHB高发区,2014年WHO发布的数据显示:中国约有7400万HBV携带者,HBsAg流行率约为5.49%^[9],中国CHB年均报告发病率为56.60/10万人^[10]。研究发现,多数CHB患者存在一定程度的心理障碍^[11],该问题应该引起高度重视。CHB归属于中医“胁痛”“黄疸”等范畴,而抑郁症归属于中医“郁症”“百合病”“癡证”等范畴。CHB和抑郁症在中医病因病机上相互影响,而“肝郁气滞”是两者病机相互关联的核心所在。

解郁合欢汤源自益河医家-费伯雄《医醇剩义》中“郁火”之方^[12]。方中柴胡、当归、白芍、薄荷,疏肝解郁,养血柔肝;合欢花、郁金、沉香、山梔、橘饼,解郁顺气,清肝泻火;柏子仁、茯神、红枣,养心脾,缓肝急,心神得宁。肝郁气滞证为CHB合并抑郁症的关键病机,故本研究以疏肝解郁为主要治法。

处方中合欢花、合欢皮中的总黄酮和槲皮苷具有抗焦虑的作用^[13],合欢花与酸枣仁配伍的抗抑郁作用可能是通过激活ERK-CREB信号通路实现的^[14]。柴胡-白芍的柴胡皂苷A-芍药内酯苷成分具有抗焦虑抑郁的作用^[15],且柴胡、白芍配伍能够改善抑郁模型大鼠的抑郁状态^[16]。当归中所含有的当归多糖能够改善慢性应激模型小鼠的抑郁行为^[17]。本方中茯神作为佐药,具有辅助合欢花、合欢皮以提高解郁安神宁心之效。茯神能够减少小鼠的自发活动,改善咖啡因导致的小鼠过度兴奋^[18]。

本研究发现,经治疗后CHB患者抑郁自评量表评分明显下降,表明解郁合欢汤能改善CHB患者的抑郁状态,提高患者慢性肝病问卷评分,提示解郁合欢汤加减能够改善CHB合并抑郁症患者的生活质量。中医证候方面,治疗后患者肝郁主症明显改善,说明解郁合欢汤对肝郁气滞证有较好的治疗效果。虽然经单纯心理干预(对照组)的患者治疗后亦可见抑郁自评量表评分、大多数肝郁症状评分的下降和慢性肝病问卷评分的提高,然而,单纯的心理干预在提升整体中医证候疗效方面(总有效率8.6%)仍远不如治疗组(总有效率85.7%)。此外,对照组在治疗前后改善暖气、纳差、便溏、口干口苦症状方面效果较差。本研究还发现部分患者伴有易疲劳、乏力症状,调整处方时均加用了生黄芪、仙鹤草,患者症状改善较为显著。乏力、倦怠是CHB患者的常见症状,合并抑郁症患者往往精神萎靡,兴致低落,更容易加重乏力、倦怠。生黄芪、仙鹤草具有补虚益气之效。研究发现,黄芪主要成分-黄芪多糖能够改善慢性疲劳小鼠的运动耐力^[19],仙鹤草的不同提取物均能够显著增强正常小鼠的抗疲劳能力^[20]。

综上所述,解郁合欢汤加减可以改善肝郁气滞

型 CHB 合并抑郁症患者肝郁症状,降低患者中医证候积分及 SDS 评分,提高患者肝病问卷评分,改善患者生活质量。另外,本研究中服用解郁合欢汤加减的患者未发现明显毒副作用或过敏反应,表明该方使用安全。后续临床研究可扩大样本量,开展多中心、随机、双盲研究,为临床治疗提供更多、更高质量的循证依据;通过开展体内、体外实验进一步探索解郁合欢汤加减治疗 CHB 合并抑郁症的作用机制,为临床治疗提供更多的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李凤,伍小鱼,冯小丽,等.慢性乙肝患者焦虑和抑郁状况调查及相关因素分析[J].中国继续医学教育,2022,14(4):187-191.
- [2] 楼群儿,李月翠,吴维焦.医护配合型患者中心疗法对慢乙肝患者不良情绪干预效果研究[J].中国现代医生,2019,57(34):152-155.
- [3] 陈旭丽.中医慢病护理管理对缓解慢性乙型肝炎患者的抑郁情绪及改善其治疗效果的影响[J].中医临床研究,2020,12(2):45-48.
- [4] 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(2015年版)[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(3):1-18.
- [5] 中华医学会精神科分会.中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)CCMD-3[M].济南:山东科学技术出版社,2001:53.
- [6] 李秀惠,杨华升,李丰衣,等.病毒性肝炎中医辨证标准[J].临床肝胆病杂志,2017,33(10):1839-1846.
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [8] 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.
- [9] 陈词,庄辉:中国慢性乙肝流行病学现状[J].肝博士,2018,(1):8-9.
- [10] 金奇.2008-2018年中国大陆乙肝发病率与患病率研究的荟萃分析[D].天津:天津医科大学,2020.
- [11] 郑子梅,何娜,许镇,等.慢性乙型肝炎病毒感染者焦虑和抑郁状况及其影响因素分析[J].中华全科医学,2020,18(7):1134-1138.
- [12] 费伯雄,彭荣琛,齐玲玲.医醇剩义[M].北京:中国医药科技出版社,2018:193.
- [13] 李冉,田介峰,罗学军,等.合欢花的化学成分及其药理作用的研究进展[J].天津药学,2022,34(2):66-71.
- [14] 施学丽,曹智怡,马晓聪,等.对药酸枣仁-合欢花对抑郁模型大鼠行为学及皮质 ERK-CREB 细胞信号转导通路的影响[J].中药新药与临床药理,2020,31(1):8-14.
- [15] 李肖.柴胡-白芍药对及其成分配伍增效抗抑郁作用与协同机制研究[D].太原:山西大学,2021.
- [16] 李添.基于 CUMS 模型大鼠大脑皮层嘌呤代谢通路的柴胡-白芍抗抑郁作用配伍机制研究[D].太原:山西大学,2021.
- [17] 丁超,许寅,葛韵芝.当归多糖对慢性应激抑郁小鼠的行为影响及其机制研究[J].西部中医药,2021,34(6):21-27.
- [18] 张超伟,张钰,苏珊,等.茯苓类药材本草学、化学成分和药理作用研究进展[J].湖北农业科学,2021,60(2):9-14,19.
- [19] 黄燕峰,朱达坚,鲁路.黄芪多糖对慢性疲劳小鼠骨骼肌线粒体功能的影响及作用机制[J].广东医学,2017,38(12):1789-1794.
- [20] 康林之,袁敏,邵峰,等.仙鹤草不同提取物抗疲劳抗氧化及免疫调节作用研究[J].时珍国医国药,2016,27(5):1079-1081.

(收稿日期:2022-04-06)