

- 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(11): 61-64.
- [15] 郑璐玉, 杨玲玲, 李玲孺, 等. 液相芯片技术检测痰湿体质人群TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP及MCP-1的表达研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(7): 920-923.
- [16] 孙帅玲, 谢雁鸣, 张寅, 等. 缺血性中风病患者体质、证候与MMP-9, IL-6, MTHFR基因多态性的相关性研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3602-3612.
- [17] 刘霞, 甄飞, 张蝶, 等. 单侧颈动脉狭窄患者一级侧支循环与中医体质相关性[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(6): 23-27.

【责任编辑：陈建宏】

## 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗少阳郁火型消渴郁证的疗效观察

王桂娟, 刘福晓, 龚丽, 曾纪斌  
(广州中医药大学附属宝安中医院, 广东深圳 518100)

**摘要:**【目的】探讨柴胡加龙骨牡蛎汤治疗少阳郁火型2型糖尿病合并抑郁状态(消渴郁证)患者的临床疗效及其可能的作用机制。【方法】将70例少阳郁火型2型糖尿病合并抑郁状态(消渴郁证)患者随机分为试验组和对照组, 每组各35例。对照组患者给予控制血糖、血压、血脂等西医常规治疗, 试验组在对照组的基础上给予柴胡加龙骨牡蛎汤口服治疗, 疗程为12周。观察2组患者治疗前后中医证候积分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分、空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FIns)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平的变化情况, 评价2组患者的抑郁改善疗效、中医证候疗效及安全性。【结果】(1)脱落情况: 研究过程中, 2组各有5例患者脱落, 最终各有30例患者完成试验。(2)抑郁改善疗效: 治疗12周后, 试验组的总有效率为86.7%(26/30), 对照组为40.0%(12/30), 组间比较, 试验组的总体疗效和总有效率均明显优于对照组( $P < 0.01$ )。(3)中医证候疗效: 治疗12周后, 试验组的总有效率为90.0%(27/30), 对照组为43.3%(13/30), 组间比较, 试验组的总体疗效和总有效率均明显优于对照组( $P < 0.01$ )。(4)治疗后, 2组患者的HAMD评分和中医证候积分均较治疗前明显降低( $P < 0.01$ ), 且试验组的降低作用均明显优于对照组, 组间治疗后及差值比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。(5)治疗后, 试验组的FPG、2hPG、HbA1c、FIns、HOMA-IR水平和对照组的2hPG、HbA1c水平均较治疗前明显降低( $P < 0.01$ ), 且试验组对FPG、2hPG、HbA1c、FIns、HOMA-IR水平的降低作用均明显优于对照组, 组间治疗后及差值比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。(6)治疗后, 试验组患者血清BDNF水平较治疗前明显提高( $P < 0.01$ ), 而对照组无明显变化( $P > 0.05$ ); 试验组对血清BDNF水平的提高作用明显优于对照组, 组间治疗后及差值比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。(7)治疗期间, 2组患者均无明显不良反应发生, 且患者的三大常规和肝肾功能等安全性指标均未见明显异常。(8)Pearson相关分析结果显示: HAMD评分与HOMA-IR呈显著正相关( $r = 0.685$ ,  $P < 0.01$ ); 血清BDNF分别与HAMD评分、HOMA-IR呈显著负相关( $r = -0.790$ 和 $r = -0.688$ ,  $P < 0.01$ )。【结论】柴胡加龙骨牡蛎汤治疗少阳郁火型2型糖尿病合并抑郁状态(消渴郁证)患者的临床疗效确切, 可改善患者的抑郁情绪并改善患者的糖代谢和胰岛素抵抗, 其机制可能与上调血清BDNF水平有关。

**关键词:** 柴胡加龙骨牡蛎汤; 消渴郁证; 2型糖尿病; 抑郁状态; 少阳郁火型; 脑源性神经营养因子

中图分类号: R277.7; R749.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)12-2577-09

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.12.006

收稿日期: 2021-03-21

作者简介: 王桂娟(1995-), 女, 硕士研究生; E-mail: happybox1058@126.com

通讯作者: 龚丽(1986-), 女, 主治医师; E-mail: 361877475@qq.com

基金项目: 广东省中医药局科研项目(编号: 20201316); 深圳市宝安区医疗卫生基础研究项目(编号: 2020JD511)

## Curative Effect of *Chaihu Plus Longgu Muli* Decoction on Depressive Syndrome of Diabetes with *Shaoyang* Stagnated Fire Type

WANG Gui-Juan, LIU Fu-Xiao, GONG Li, ZENG Ji-Bin

(Shenzhen Bao'an Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518100 Guangdong, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy and possible mechanism of *Chaihu Plus Longgu Muli* Decoction in treating type 2 diabetes mellitus complicated with depression (T2DM depressive syndrome) of *Shaoyang* stagnated fire type. **Methods** Seventy cases of T2DM depressive syndrome of *Shaoyang* stagnated fire type were randomly divided into trial group and control group, 35 cases in each group. The control group was given conventional treatment of western medicine to control blood glucose, blood pressure and blood lipid, and the trial group was given oral use of *Chaihu Plus Longgu Muli* Decoction based on the treatment for the control group, with a course of 12 weeks. The changes of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, Hamilton Depression Scale (HAMD) scores, fasting plasma glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FIns), insulin resistance estimated with homeostasis model (HOMA-IR) and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in the two groups before and after treatment were observed. The efficacy for improving depression, the efficacy on TCM syndrome and clinical safety in the two groups were evaluated. **Results** (1) During the trial, 5 patients in each group fell off, and 30 patients in each group eventually completed the trial. (2) Efficacy for improving depression: after 12 weeks of treatment, the total effective rate of the trial group was 86.7% (26/30), and that of the control group was 40.0% (12/30). The intergroup comparison showed that the overall efficacy and total effective rate of the trial group were significantly superior to those of the control group ( $P < 0.01$ ). (3) TCM syndrome efficacy: after 12 weeks of treatment, the total effective rate of the trial group was 90.0% (27/30), and that of the control group was 43.3% (13/30). The intergroup comparison showed that the overall efficacy and total effective rate of the trial group were significantly superior to those of the control group ( $P < 0.01$ ). (4) After treatment, the HAMD scores and TCM syndrome scores of the two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.01$ ), and the effect on decreasing the scores in the trial group was significantly superior to that in the control group. The difference of the scores between the two groups after treatment and in the pre- and post-treatment score variation was statistically significant ( $P < 0.01$ ). (5) After treatment, the levels of FPG, 2hPG, HbA1c, FIns, and HOMA-IR in the trial group and the levels of 2hPG and HbA1c in the control group were significantly decreased compared with those before treatment ( $P < 0.01$ ). The trial group had stronger effect on decreasing the levels of FPG, 2hPG, HbA1c, FIns and HOMA-IR than the control group. The difference of the levels between the two groups after treatment and in the pre- and post-treatment level variation was statistically significant ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). (6) After treatment, the serum BDNF level in the trial group was significantly increased compared with that before treatment ( $P < 0.01$ ), but no significant change was shown in the control group ( $P > 0.05$ ). The improvement of serum BDNF level in the trial group was significantly superior to that in the control group, and the difference of the level between the two groups after treatment and in the pre- and post-treatment level variation was statistically significant ( $P < 0.01$ ). (7) During the treatment, there were no obvious adverse reactions occurring in the two groups, and there were no significant abnormalities in the three routine test results and in liver and kidney function indexes. (8) Pearson correlation analysis showed that HAMD scores was significantly positively correlated with HOMA-IR ( $r = 0.685$ ,  $P < 0.01$ ), and serum BDNF was negatively correlated with HAMD scores and HOMA-IR ( $r = -0.790$  and  $r = -0.688$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** *Chaihu Plus Longgu Muli* Decoction exerts certain effect in treating T2DM depressive syndrome of *Shaoyang* stagnated fire type by improving the depressive mood, glucose metabolism and insulin resistance of patients. Its mechanism may be related to the upregulation of serum BDNF level.

**Keywords:** *Chaihu Plus Longgu Muli Decoction*; depressive syndrome of diabetes; type 2 diabetes mellitus; depression status; *Shaoyang stagnated fire type*; brain-derived neurotrophic factor

近年来,糖尿病的发病率逐年升高,患病人数居高不下,是临床常见的慢性疾病。由于糖尿病患者需长期口服降糖药或皮下注射胰岛素,还有饮食、运动等生活方式管理的压力,血糖监测和管理的繁琐,以及随着病程进展各种慢性并发症的发生等均让糖尿病患者的压力倍增。随着生物-心理-社会医学模式的发展,因糖尿病本身或其并发症所引起的患者的抑郁情绪也得到了重视。糖尿病合并抑郁症的发病率较高, Nichols L等<sup>[1]</sup>的研究发现,相对普通健康人群,糖尿病患者合并抑郁症的患病率至少增加了两倍。而据张明园<sup>[2]</sup>报道,中国国民的抑郁症状发生率为100人中大约有15~22人,而100位糖尿病患者中大约有21~60人有抑郁症状,可见糖尿病与抑郁症的共患病率之高。

中医方面,曾纪斌教授认为,糖尿病患者伴抑郁状态可辨为消渴郁证,证型多见少阳郁火证,根据《伤寒论》第107条:“伤寒八九日,下之,胸满烦惊,小便不利,谵语,一身尽重,不可转侧者,柴胡加龙骨牡蛎汤主之”,曾纪斌教授喜用经方柴胡加龙骨牡蛎汤治疗,临床疗效显著。基于此,本研究以经方柴胡加龙骨牡蛎汤为干预手段,观察该方治疗少阳郁火型2型糖尿病合并抑郁状态(消渴郁证)患者的临床疗效并探讨其可能的作用机制,以发挥经方的作用,为临床治疗2型糖尿病合并抑郁状态拓宽思路并提供更多的科学依据,现将研究结果报道如下。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象及分组** 选取2020年1月至2021年1月在广州中医药大学附属宝安中医院(集团)糖尿病科住院或门诊就诊的少阳郁火型2型糖尿病合并抑郁状态(消渴郁证)患者,共70例。随机分组:按1~70的顺序给每例患者编号,利用SPSS生成随机数,将患者随机分为试验组和对照组,每组各35例。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** (1)糖尿病的诊断参照世

界卫生组织(WHO)1999年提出的糖尿病诊断标准:以多饮、多食、多尿、体质量下降为典型糖尿病症状,并且随机血糖 $\geq 11.1$  mmol/L,或空腹血糖(FPG) $\geq 7.0$  mmol/L,或餐后2 h血糖(2hPG) $\geq 11.1$  mmol。其中,至少8 h未摄入热量称为空腹状态,并且在试验前数天保持足够的碳水化合物摄入;随机血糖指一天中不考虑上次用餐时间的任意时间血糖。(2)抑郁状态的诊断参照《中国精神障碍分类方案与诊断标准第3版(CCMD-3)》,使用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)(17项),评分结果大于7分的患者。

**1.2.2 中医诊断标准** 参照全小林整理编订的《糖尿病中医诊疗标准》<sup>[3]</sup>中的诊断标准,以及2002年中华人民共和国卫生部发布的《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>和国家中医药管理局1994年颁布的《中医病证诊断疗效标准》<sup>[5]</sup>制定消渴病、郁证的诊断标准和少阳郁火证的辨证标准。(1)消渴郁证的诊断。消渴病诊断要点:是由体质因素加以饮食失节、情志失调、年高劳倦、外感邪毒或药石所伤等多种病因所致,以多饮、多食、多尿、形体消瘦、尿有甜味为典型症状的病证,相当于现代医学的糖尿病。郁证诊断要点:①有郁怒、多虑、悲哀、忧愁等情志所伤史;②存在忧郁不畅、精神不振、胸闷胁胀、善太息,或不思饮食、失眠多梦、易怒善哭等症候;③经各系统检查和实验室检查排除器质性疾病;④排除癫痫、狂病等其他精神性疾病。消渴郁证的诊断应同时符合消渴病和郁证的诊断。(2)少阳郁火证的辨证标准:主症:口渴多饮,情绪忧郁。次症:胸胁满闷、心烦易惊、易怒善哭、多虑、夜寐不安、疲乏、身重、胁痛、暖气太息、健忘、头晕目眩、口苦咽干、不思饮食、恶心欲呕、小便频多、大便秘结,妇女可见乳房胀痛、月经不调。舌脉:舌质红,苔黄腻,脉弦。以上主症必备,次症符合3项及以上,结合舌脉,即可辨证为少阳郁火证。

**1.3 纳入标准** ①符合上述2型糖尿病合并抑郁状态的西医诊断标准及少阳郁火型消渴郁证的辨

证标准；②年龄为20~75岁；③入组前3周未服用相关的中药或中成药；④自愿参加本研究并签署知情同意书的患者。

**1.4 排除标准** ①经诊断需同时接受心理治疗或其他抗抑郁的相关中西医药物治疗的患者；②近2个月内接受过其他抗抑郁治疗的患者；③患有强迫症等精神障碍性疾病的患者；④有精神障碍性疾病史和家族史，或因躯体疾病、脑器质性疾病、心血管疾病、酒精或药物依赖等所致的抑郁患者；⑤1型糖尿病等其他特殊类型的糖尿病患者；⑥近1个月内患有糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷、恶性高血压、心肌梗死、脑血管意外、急性左心衰、急性肾功能衰竭等危急重症的患者；⑦近1个月服用过糖皮质激素、 $\beta$ 受体阻滞剂、利尿药、免疫抑制剂、平喘药、抗结核药、抗精神病药和避孕药等可引起血糖升高的药物的患者；⑧妊娠期或哺乳期妇女；⑨不能配合治疗，或有严重精神分裂，存在自杀倾向和行为的患者；⑩近3个月内参加其他药物临床试验的患者；⑪对中药有过敏或严重不良反应的患者。

**1.5 剔除及脱落标准** ①不符合纳入标准或试验计划规定的情况者；②未完成治疗全过程的2/3，或虽完成治疗的2/3，但临床资料不完整，影响至少一项疗效判定者；③依从性差，未按要求治疗，自行更改或停止治疗，或主动提出中止试验要求者；④经评估病情严重，需接受精神科专科抗抑郁治疗者。

## 1.6 治疗方法

**1.6.1 对照组** 给予西医常规治疗，即根据《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》<sup>[6]</sup>对2型糖尿病患者进行疾病教育、运动和饮食指导以及自我血糖监测，并根据病情需要调整降糖方案以控制血糖，同时积极进行血压、血脂、体质量控制等治疗措施。血糖控制目标：参照《中国住院患者血糖管理专家共识》<sup>[7]</sup>中推荐的标准。疗程为12周。

**1.6.2 试验组** 在对照组常规治疗的基础上给予柴胡加龙骨牡蛎汤治疗。方药组成：柴胡20g、黄芩10g、法半夏10g、党参10g、大黄5g(后下)、茯苓10g、桂枝6g、生龙骨30g(先煎)、生牡蛎30g(先煎)、珍珠母30g(先煎)、生姜10g、大枣10g(注：因原方中铅丹“有毒，不宜内服，慎防铅中毒”，基于临床试验研究的安全性原则去掉铅

丹，为取其定惊作用，用安全性高且有定惊功效的珍珠母代替)。上述中药均由广州中医药大学附属宝安中医院(集团)中药房提供。每日1剂，常规煎取300mL，分早晚2次温服，疗程为12周。

## 1.7 观察指标及疗效评定标准

**1.7.1 中医证候评分** 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>和《中医病证诊断疗效标准》<sup>[5]</sup>制定中医证候积分表。主症按正常、轻、中、重度分别计为0、3、6、9分，次症按正常、轻、中、重度分别计为0、1、2、3分；分值越高，表示病情越严重。观察2组患者治疗前后中医证候积分的变化情况。

**1.7.2 HAMD评分** 采用HAMD评分评估患者的抑郁程度，分值越高，表示抑郁越严重。观察2组患者治疗前后HAMD评分的变化情况。

**1.7.3 糖代谢相关指标及血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平检测** 观察2组患者治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FIns)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和血清BDNF水平的变化情况。其中，血清BDNF水平采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测。

## 1.7.4 疗效评定标准

**1.7.4.1 抑郁改善疗效评定标准** 根据中华医学会神经精神学会拟定的4级标准，即根据治疗前后HAMD评分值的减分率来评定疗效。减分率=(治疗前评分值-治疗后评分值)/治疗前评分值 $\times$ 100%。疗效评定标准：痊愈：减分率 $\geq$ 75%；显效：50% $\leq$ 减分率 $<$ 75%；有效：25% $\leq$ 减分率 $<$ 50%；无效：减分率 $<$ 25%。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总病例数 $\times$ 100%。

**1.7.4.2 中医证候疗效评定标准** 根据治疗前后中医证候积分的变化情况来评定疗效。证候积分改善率=(治疗前证候总积分-治疗后证候总积分)/治疗前证候总积分 $\times$ 100%。疗效评定标准：临床痊愈：中医证候积分改善率 $\geq$ 95%，中医症状消失或基本消失；显效：70% $\leq$ 中医证候积分改善率 $<$ 95%，中医症状明显改善；有效：30% $\leq$ 中医证候积分改善率 $<$ 70%，中医症状部分改善；无效：中医证候积分改善率 $<$ 30%，中医症状无明显改善，甚或加重。总有效率=(临床痊愈例数+显效例数+有效例数)/总病例数 $\times$ 100%。

1.7.5 安全性评价 观察2组患者治疗过程中可能出现的不良反应,以及治疗前后血、尿、大便常规和心电图、肝功能、肾功能的变化情况,以评价2组的安全性。

1.8 统计方法 采用SPSS 24.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,治疗前后比较采用配对样本 $t$ 检验,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验;计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;等级资料组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 秩和检验;相关性分析采用Pearson相关分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组患者脱落情况及基线资料比较 研究过程中,2组各有5例患者脱落,最终各有30例患者完成试验。对照组30例患者中,男11例,女19例,平均年龄( $52.50\pm 10.00$ )岁;平均病程( $43.00\pm 19.64$ )个月;体质量指数(BMI)为( $24.92\pm 3.86$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;有并发症22例,无并发症8例;高中

以上学历11例,高中以下学历19例。试验组30例患者中,男13例,女17例,平均年龄( $48.77\pm 8.26$ )岁;平均病程( $35.67\pm 19.78$ )个月;BMI为( $24.18\pm 3.72$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;有并发症20例,无并发症10例;高中以上学历14例,高中以下学历16例。2组患者的性别、年龄、病程、BMI、并发症情况及学历等基线资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

2.2 2组患者抑郁改善疗效比较 表1结果显示:治疗12周后,试验组抑郁改善疗效的总有效率为86.7%(26/30),对照组为40.0%(12/30);组间比较,试验组的总体疗效(秩和检验)和总有效率( $\chi^2$ 检验)均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。

2.3 2组患者中医证候疗效比较 表2结果显示:治疗12周后,试验组中医证候疗效的总有效率为90.0%(27/30),对照组为43.3%(13/30);组间比较,试验组的总体疗效(秩和检验)和总有效率( $\chi^2$ 检验)均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。

表1 2组2型糖尿病合并抑郁状态患者抑郁改善疗效比较

Table 1 Comparison of depression improvement efficacy between the two groups of type 2 diabetes mellitus patients complicated with depression [例(%)]

组别	例数(例)	痊愈	显效	有效	无效	总有效	$\bar{R}$ 值
对照组	30	0(0.0)	1(3.3)	11(36.7)	18(60.0)	12(40.0)	39.48
试验组	30	1(3.3)	11(36.7)	14(46.7)	4(13.3)	26(86.7) <sup>①</sup>	21.52 <sup>①</sup>

① $P<0.01$ ,与对照组比较

表2 2组2型糖尿病合并抑郁状态患者中医证候疗效比较

Table 2 Comparison of TCM syndrome efficacy between the two groups of type 2 diabetes mellitus patients complicated with depression [例(%)]

组别	例数(例)	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效	$\bar{R}$ 值
对照组	30	0(0.0)	1(3.3)	12(40.0)	17(56.7)	13(43.3)	39.00
试验组	30	0(0.0)	9(30.0)	18(60.0)	3(10.0)	27(90.0) <sup>①</sup>	22.00 <sup>①</sup>

① $P<0.01$ ,与对照组比较

2.4 2组患者治疗前后HAMD评分比较 表3结果显示:治疗前,2组患者的HAMD评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。治疗后,2组患者的HAMD评分均较治疗前明显降低( $P<0.01$ ),且试验组对HAMD评分的降低作用明显优于对照组,组间治疗后及差值比较,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。

2.5 2组患者治疗前后中医证候积分比较 表4结果显示:治疗前,2组患者的中医证候积分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。治疗后,2组患者的中医证候积分均较治疗前明显降低( $P<0.01$ ),且试验组对中医证候积分的降低作用明显优于对照组,组间治疗后及差值比较,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。

表3 2组2型糖尿病合并抑郁状态患者治疗前后汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分比较

Table 3 Comparison of HAMD scores between the two groups of type 2 diabetes mellitus patients complicated with depression before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	例数(例)	治疗前	治疗后	差值
对照组	30	20.93 ± 2.26	18.07 ± 3.35 <sup>①</sup>	2.87 ± 4.85
试验组	30	20.23 ± 2.43	10.60 ± 3.21 <sup>①②</sup>	9.53 ± 3.46 <sup>②</sup>

① $P < 0.01$ , 与治疗前比较; ② $P < 0.01$ , 与对照组比较

表4 2组2型糖尿病合并抑郁状态患者治疗前后中医证候积分比较

Table 4 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups of type 2 diabetes mellitus patients complicated with depression before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	例数(例)	治疗前	治疗后	差值
对照组	30	26.13 ± 7.13	19.80 ± 5.05 <sup>①</sup>	6.33 ± 8.33
试验组	30	26.57 ± 6.90	14.37 ± 7.26 <sup>①②</sup>	12.20 ± 8.54 <sup>②</sup>

① $P < 0.01$ , 与治疗前比较; ② $P < 0.01$ , 与对照组比较

表5 2组2型糖尿病合并抑郁状态患者治疗前后FPG、2hPG、HbA1c水平比较

Table 5 Comparison of the FPG, 2hPG and HbA1c levels between the two groups of type 2 diabetes mellitus patients complicated with depression before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	时间	FPG(mmol·L <sup>-1</sup> )	2hPG(mmol·L <sup>-1</sup> )	HbA1c(%)
对照组	30	治疗前	7.81 ± 1.31	11.89 ± 1.50	7.65 ± 0.85
	30	治疗后	7.30 ± 1.21	9.56 ± 1.47 <sup>①</sup>	7.38 ± 0.68 <sup>①</sup>
		差值	0.51 ± 1.49	2.33 ± 2.56	0.26 ± 0.42
试验组	30	治疗前	7.61 ± 1.67	11.64 ± 1.32	7.49 ± 0.81
	30	治疗后	6.10 ± 0.91 <sup>①③</sup>	7.90 ± 0.79 <sup>①③</sup>	6.88 ± 0.42 <sup>①③</sup>
		差值	1.51 ± 1.81 <sup>②</sup>	3.74 ± 1.06 <sup>③</sup>	0.61 ± 0.82 <sup>②</sup>

① $P < 0.01$ , 与治疗前比较; ② $P < 0.05$ , ③ $P < 0.01$ , 与对照组比较

表6 2组2型糖尿病合并抑郁状态患者治疗前后FIns、HOMA-IR水平比较

Table 6 Comparison of the levels of FIns and HOMA-IR between the two groups of type 2 diabetes mellitus patients complicated with depression before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	时间	FIns( $\mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	HOMA-IR
对照组	30	治疗前	16.37 ± 1.28	5.74 ± 1.32
	30	治疗后	16.72 ± 1.27	5.41 ± 0.93
		差值	-0.35 ± 1.12	0.32 ± 1.07
试验组	30	治疗前	16.15 ± 1.43	5.55 ± 1.63
	30	治疗后	14.57 ± 1.23 <sup>①②</sup>	3.99 ± 0.90 <sup>①②</sup>
		差值	1.57 ± 1.78 <sup>②</sup>	1.56 ± 1.79 <sup>②</sup>

① $P < 0.01$ , 与治疗前比较; ② $P < 0.01$ , 与对照组比较

2.6 2组患者治疗前后糖代谢相关指标比较 表5和表6结果显示: 治疗前, 2组患者的FPG、2hPG、HbA1c、FIns、HOMA-IR水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。治疗后, 试验组的FPG、2hPG、HbA1c、FIns、HOMA-IR水平和对照组的2hPG、HbA1c水平均较治疗前明显降低( $P < 0.01$ ), 且试验组对FPG、2hPG、HbA1c、FIns、HOMA-IR水平的降低作用均明显优于对照组, 组间治疗后及差值比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。

2.7 2组患者治疗前后血清BDNF水平比较 表7结果显示: 治疗前, 2组患者血清BDNF水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。治疗后, 试验组患者血清BDNF水平较治疗前明显提高( $P < 0.01$ ), 而对照组无明显变化( $P > 0.05$ ); 试验组对血清BDNF水平的提高作用明显优于对照组, 组间治疗后及差值比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。

表7 2组2型糖尿病合并抑郁状态患者治疗前后血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平比较

Table 7 Comparison of serum BDNF level between the two groups of type 2 diabetes mellitus patients complicated with depression before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , ng·mL<sup>-1</sup>)

组别	例数(例)	治疗前	治疗后	差值
对照组	30	14.08 ± 1.12	13.97 ± 1.57	0.10 ± 1.16
试验组	30	14.19 ± 1.20	18.61 ± 1.96 <sup>①②</sup>	-4.42 ± 2.58 <sup>②</sup>

① $P < 0.01$ , 与治疗前比较; ② $P < 0.01$ , 与对照组比较

2.8 相关分析 对2组患者进行Pearson相关分析, 结果显示: HAMD评分与HOMA-IR呈显著正相关( $r = 0.685$ ,  $P < 0.01$ ); 血清BDNF分别与

HAMD评分、HOMA-IR呈显著负相关( $r = -0.790$ 和 $r = -0.688$ ,  $P < 0.01$ )。

2.9 安全性评价 治疗期间,2组患者均无明显不良反应发生,且患者的三大常规和肝肾功能等安全性指标均未见明显异常。

### 3 讨论

糖尿病伴随抑郁状态的发病率高而识别率低,并且抑郁状态对血糖控制有着很大的负面影响。寿涓等<sup>[8]</sup>在进行一项针对60岁以上的2型糖尿病患者的问卷调查中发现,对比非抑郁组,抑郁组的代谢控制更差,且抑郁越严重的患者其代谢紊乱也越严重。显而易见,糖尿病患者的抑郁情绪会影响糖代谢而使得血糖水平升高,而血糖水平的升高又会影 响患者的心情而使得患者的情绪更加低落,从而形成恶性循环,导致糖尿病合并抑郁状态的患者更难实现血糖达标。糖尿病患者会经常抱怨其症状,甚至过度担心并发症的发生及已经出现的症状的继续进展,由于合并抑郁症状比无抑郁症状的2型糖尿病患者的服药依从性、坚持体育锻炼、坚持饮食建议以及坚持血糖监测的能力更差,患者的自我护理能力明显下降<sup>[9-11]</sup>,因此,合并抑郁状态的糖尿病患者不仅血糖控制更差,其发生并发症的风险也更大。目前,西医治疗糖尿病合并抑郁状态主要是在糖尿病治疗的基础上注重抗抑郁药的应用以及心理治疗,但尚未形成规范的诊疗标准。通过对患者抑郁症状的治疗,可使患者的抑郁情绪得到缓解的同时,也使患者的血糖波动减少和血糖控制达标。

中医学把糖尿病伴随抑郁状态归属于“消渴郁证”范畴。曾纪斌教授结合多年临床经验,提出消渴病多见少阳病证,认为少阳枢机不利则气血津液运行无常,气不能行则津液无以化生,导致津液耗伤,燥热内生而成消渴。现代人生活节奏快,加之消渴病不能完全治愈,长期服药和饮食控制等更让消渴病患者的压力倍增,故患者多见情志失调,而情志不畅又可致少阳气机疏泄失常愈重,日久郁而化火,少阳相火上炎,上扰心神,导致胆气不宁、神志难安烦懊而情绪忧郁;津液运行失常日久,又可停滞成痰,痰浊蒙闭心包而易致惊悸;湿痰凝滞,一身困重,无所不适;津液输布障碍,不能上乘濡养,郁久化热生

火,耗气伤阴,故口干加重;消渴迁延难愈,津液又凝结成痰成瘀,导致消渴并发症丛生,从而形成恶性循环。因此,在治疗上,根据本病多见少阳郁火型,方用柴胡加龙骨牡蛎汤以畅达少阳枢机,疏解少阳郁滞,使郁火消散而情志顺遂、神志安宁平和,郁结得散而气血流通、津液正常濡养,使全身得以滋润而血糖下降。

柴胡加龙骨牡蛎汤中君以柴胡和黄芩,柴胡除烦宁胆安神力强,善达少阳之木气,可解少阳之气郁,《日华子本草》云柴胡可“除烦止惊”,加之黄芩苦寒以清解少阳之郁热,两者合用以调畅少阳气机,既可通达气郁又可清解郁火。枢机运转正常,气机升降出入顺畅,则情志舒解,津液正常输布、流通而消渴自止。方中臣以龙骨、牡蛎、珍珠母镇心安神、止烦定惊。原方中的铅丹有毒,故以同功效的珍珠母代之,《饮片新参》称珍珠母可“安神魂”。张锡纯称“龙骨、牡蛎固为魂魄精神之要药也”,可使“魂魄安定,精神自足,虚弱自愈”。少阳郁结化火,郁久气机壅塞,水道停滞而成痰,痰又可夹火,痰火上蒙,闭阻心包,扰乱心神,故用牡蛎以化痰散结,又佐以半夏化痰降逆、生姜化痰和胃。少阳枢机不利,疏泄失常,若脾胃失于健运,则更易生痰,故佐以茯苓健脾渗湿,使脾健而无生痰之源,渗湿而痰有出路。同时,茯苓又可宁心,《神农本草经》详述茯苓可治情志不遂,“主胸胁逆气,忧恚惊邪恐悸”,而《本草纲目》盛赞其久服可“安魂养神”;此外,茯苓又可“止消渴”(载于《名医别录》),此乃因茯苓健脾祛湿即可“利窍”,使得脾散精功能正常而使精微物质上承下达、流通周身,正如《本草衍义》所述,其既能“开心益智”,又能“导浊生津”。方中还佐以党参、大枣以益气健脾养营,配合茯苓以补养心脾,因“心主神明”,心得养,则血脉流利,神明通亮,神志安和。此外,张仲景云治痰饮当以“温药和之”,故方中佐桂枝以通阳化气,以助半夏、生姜、茯苓消痰饮。桂枝亦是解少阳郁结之妙药,《医学衷中参西录》称桂枝条达之效一为“抑”,“善抑肝木之盛使不横恣”,二为“理”,“善理肝木之郁”;又有《长沙药解》解释其能入肝、走血分、行经络,而“能止奔豚,更安惊悸”。小剂量大黄能清热通腑、破瘀血,正如《雷公炮制药性解》

所言：“必用大黄豁之，则肝脾通畅，推陈而致新矣”。故方中用大黄以泻热通腑，导少阳郁火下行，使之不得上扰心神，且“血能载气”，故其合桂枝以温通血脉，使得血脉流利，气机斡旋，升降出入顺畅。全方攻补兼施，寒温同用，共奏疏解少阳郁热、化痰行血、重镇安神之功效。

本研究结果显示，在糖代谢方面，对照组经一般基础降糖治疗后能有效控制血糖，试验组加用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗，能在一般降糖治疗基础上帮助患者更快实现血糖达标，改善患者的高血糖状态。另外，本研究还提示，治疗前，2组患者的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)较高，说明2组患者均存在不同程度的胰岛素抵抗。有研究<sup>[12]</sup>证实，相比无抑郁症状患者，伴有抑郁症状的2型糖尿病患者的胰岛素抵抗水平更高、胰岛素敏感性及胰岛β细胞分泌功能下降更明显，提示抑郁对胰岛功能有明显的损害作用。本研究中，2组患者均表现出较高水平的胰岛素抵抗，并且汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分与HOMA-IR有显著的正相关关系，提示抑郁程度越重，胰岛素抵抗水平越高。而经治疗后，试验组的HOMA-IR水平明显下降，说明柴胡加龙骨牡蛎汤能有效改善伴有抑郁症状的2型糖尿病患者的胰岛素抵抗水平。柴胡加龙骨牡蛎汤可有效降血糖已得到较多临床研究的证实<sup>[13-15]</sup>；不仅如此，黄开颜<sup>[16]</sup>使用本方治疗2型糖尿病患者，结果表明患者的空腹血糖、胰岛素抵抗指数、胰岛细胞功能指数均较治疗前明显改善，差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )，与本研究结果基本一致。

在抗抑郁作用方面，本研究结果显示，对比治疗前，2组患者治疗后的HAMD评分均明显下降( $P < 0.01$ )，且试验组对HAMD评分的降低作用明显优于对照组( $P < 0.01$ )。同时，在抑郁改善疗效方面，试验组的总有效率为86.7%(26/30)，对照组为40.0%(12/30)；组间比较，试验组的总体疗效和总有效率均明显优于对照组( $P < 0.01$ )，说明柴胡加龙骨牡蛎汤有较好的改善抑郁症状、降低HAMD评分的作用。对照组未采取任何措施干预患者的抑郁状态，但治疗后HAMD评分也有所下降，其可能的原因：经西医常规基础治疗后，患者血糖下降，加上健康教育及饮食、运动的正确指导，患者对糖尿病的患病事实及并发症发生的事实等已逐渐接受，对疾病的担忧和恐惧感亦有

所下降，故患者的抑郁情绪也可得以缓解，因此，患者的HAMD评分也有所下降。同时，本研究结果还提示，对照组仍有很大比例的患者HAMD评分未见改善，因抑郁情绪导致服药依从性下降及饮食、运动、自我血糖监测等的消极对待，导致血糖控制仍不达标，而抑郁情绪与糖代谢互相影响，患者因长期高血糖和应激状态(如并发症发生等)又可加重抑郁情绪。相比对照组而言，试验组使用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗，能更大程度地降低HAMD评分，在缓解患者抑郁状态方面更具优势。目前已有不少实验研究和临床研究表明柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抑郁确有疗效。朱亦诚<sup>[17]</sup>使用本方对嗅球摘除抑郁模型小鼠进行喂饲，结果提示本方具有快速持久的抗抑郁作用；对使用本方治疗2周的抑郁患者的睡眠及抑郁症躯体症状亦有明显的改善作用( $P < 0.05$ )。戈宏焱<sup>[18]</sup>在柴胡加龙骨牡蛎汤的抗抑郁成分研究中发现，柴胡中所含的柴胡皂苷有较好的抗抑郁作用，并认为其作用可能与提高血清脑源性神经营养因子(BDNF)的表达相关。

在中医临床疗效方面，对比治疗前，2组患者治疗后的中医证候积分均明显降低( $P < 0.01$ )，且试验组对中医证候积分的降低作用明显优于对照组( $P < 0.01$ )。同时，在中医证候疗效方面，试验组的总有效率为90.0%(27/30)，对照组为43.3%(13/30)；组间比较，试验组的总体疗效和总有效率均明显优于对照组( $P < 0.01$ )，说明柴胡加龙骨牡蛎汤有较好的改善伴有抑郁症状的2型糖尿病患者中医临床症状的作用。

在机制研究方面，既往研究发现，血清BDNF可通过中枢及外周途径降低血糖。Nakagawa T等<sup>[19-20]</sup>的研究指出，通过外源性给予BDNF的肥胖糖尿病小鼠，表明其可通过改善胰岛素抵抗来降低血糖水平，进一步在大鼠脑室内给予BDNF，表明其可通过直接作用于大脑来调节葡萄糖代谢。即BDNF可在中枢神经系统与其受体相结合后通过中枢调节单元来控制血糖下降，而在外周组织可通过改善胰岛素的敏感性，减轻胰岛素抵抗，保护胰岛素功能来降低血糖。在本方的抗抑郁机制研究方面，有较多的研究证实，柴胡加龙骨牡蛎汤的抗抑郁作用与BDNF相关。如厉璐帆等<sup>[21]</sup>证实，其抗抑郁作用是通过显著提高慢性应激大鼠的血清BDNF水平而实现的；褚衍友<sup>[22]</sup>发现，使用

本方可通过提高患者血清BDNF水平而缓解脑卒中后抑郁患者的抑郁症状以及改善患者的神经、运动功能。这些研究均表明,该方具有疗效显著、见效快、不良反应少的优点,并初步证明其可通过上调血清BDNF水平而达到抗抑郁作用。目前有研究证明糖尿病和抑郁共病与BDNF相关,即血清BDNF水平与2型糖尿病合并抑郁存在相关性<sup>[23]</sup>;同时,还发现了BDNF Val66Met多态性能通过降低血清BDNF水平而参与了2型糖尿病合并抑郁的共病机制<sup>[24]</sup>。本研究结果提示,试验组经柴胡加龙骨牡蛎汤治疗后血清BDNF水平明显上升,同时,经Pearson相关分析,血清BDNF与HAMD评分、HOMA-IR分别呈显著的负相关关系,提示消渴病患者的抑郁情绪愈严重则BDNF水平愈低,胰岛素抵抗更严重。表明服用柴胡加龙骨牡蛎汤可使患者的BDNF水平上升,进而使患者的抑郁状态和胰岛素抵抗情况得到改善,提示柴胡加龙骨牡蛎汤可能通过上调BDNF水平而达到有效治疗少阳郁火型2型糖尿病合并抑郁状态的效果。

综上所述,柴胡加龙骨牡蛎汤联合基础降糖方案治疗,能有效改善少阳郁火型2型糖尿病合并抑郁状态(消渴郁证)患者临床症状,减轻患者抑郁程度,同时,相比单纯的基础降糖方案治疗,其控制血糖和改善胰岛素抵抗的效果更优,其机制可能与上调血清BDNF水平相关。

#### 参考文献:

- [1] NICHOLS L, BARTON P L, GLAZNER J, et al. Diabetes, minor depression and health care utilization and expenditures: a retrospective database study [J]. *Cost Effectiveness & Resource Allocation*, 2007, 5(1): 4-11.
- [2] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998.
- [3] 仝小林, 倪青, 魏军平, 等. 糖尿病中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(6): 540-547.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [7] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 中国住院患者血糖管理专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(1): 1-10.
- [8] 寿涓, 陈茂芳, 周月明, 等. 抑郁对社区老年糖尿病患者的影响分析[J]. 中国临床医学, 2003, 10(1): 55-56.
- [9] LIN E H B, KATON W, VON KORFF M, et al. Relationship of depression and diabetes care, medication adherence, and preventive care[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(9): 2154-2160.
- [10] GONZALEZ J S, SAFREN S A, CAGLIERO E, et al. Depression, self-care, and medication adherence in type 2 diabetes: relationships across the full range of symptom severity[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(9): 2222-2227.
- [11] SAFREN S A, GONZALEZ J S, WEXLER D J, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for adherence and depression (CBT-AD) in patients with uncontrolled type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(3): 625-633.
- [12] 张妍, 徐桂芳, 赵宝龙, 等. 2型糖尿病合并抑郁患者胰岛素功能的变化研究[J]. 医学临床研究, 2006, 23(9): 1457-1458.
- [13] 宋益陞. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗代谢综合征理论探讨及临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [14] 艾宝磊, 赵会忠. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗2型糖尿病的临床观察[A]. 中华中医药学会, 中华中医药学会糖尿病分会全国中医药糖尿病大会(第十九次)资料汇编[C]. 北京: 中华中医药学会糖尿病分会, 2018: 72.
- [15] 卞尧尧. 基于三焦腑病视角探讨柴胡加龙骨牡蛎汤治疗代谢综合征机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [16] 黄开颜. 基于“阳微结”病机运用柴胡类方治疗2型糖尿病的理论及临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [17] 朱亦诚. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗肝郁气滞型抑郁症临床疗效观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [18] 戈宏焱. 柴胡皂苷抗抑郁作用及其机制的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2010.
- [19] NAKAGAWA T, ONO-KISHINO M, SUGARU E, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2002, 18(3): 185-191.
- [20] NAKAGAWA T, TSUCHIDA A, ITAKURA Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2000, 49(3): 436-444.
- [21] LI L F, LU J, LI X M, et al. Antidepressant-like effects of the saponins extracted from *Chaihu-jia-longgu-muli-tang* in a rat unpredictable chronic mild stress model[J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(1): 93-103.
- [22] 褚衍友. 柴胡加龙骨牡蛎汤对脑卒中后抑郁患者血清脑源性神经营养因子及神经功能的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2011, 33(8): 673-675.
- [23] 金莹, 孙喜蓉, 黄瑛, 等. 脑源性神经营养因子与抑郁症共病2型糖尿病的关系研究[J]. 上海预防医学, 2016, 28(2): 95-99.
- [24] ZHOU J X, LI H C, BAI X J, et al. Functional Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor in type 2 diabetes with depression in Han Chinese subjects [J]. *Behav Brain Funct*, 2013, 9: 34.

【责任编辑: 陈建宏】