

糖忧解郁方辅助治疗 糖尿病合并抑郁症临床研究

罗震东¹, 张 瑜¹, 林东贤²

1 中国人民解放军南部战区总医院药剂科, 广东 广州 510010;

2 中国人民解放军陆军第七十四集团军医院药剂科, 广东 广州 510318

【摘要】目的:观察糖忧解郁方辅助治疗糖尿病合并抑郁症的临床疗效及对血清胶质细胞源性神经生长因子(glial cell line derived neurotrophic factor,GDNF)和P物质(Substance P,SP)的影响。方法:将74例糖尿病合并抑郁症患者随机分为研究组和对照组,每组37例。对照组予常规西药降糖治疗的同时口服谷维素,研究组在对照组治疗基础上服用糖忧解郁方。观察两组患者临床症状积分变化情况,采用抑郁自评量表(Self-rating depression scale,SDS)评估抑郁程度,采用酶联免疫吸附法测定血清GDNF和SP水平,并评估临床疗效及治疗期间安全性。结果:治疗后两组患者各维度症状积分、SDS评分及血清SP表达水平均降低($P<0.05$),且研究组降低幅度大于对照组($P<0.05$);总有效率研究组[89.2%(33/37)]高于对照组[70.3%(26/37)]($P<0.05$);治疗后两组患者血清GDNF表达水平均升高($P<0.05$),研究组升高幅度大于对照组($P<0.05$);两组患者治疗期间均未发生不良反应。结论:糖忧解郁方辅助治疗糖尿病合并抑郁症临床疗效良好,能够有效减轻临床症状,减轻抑郁程度,提高血清GDNF水平,降低SP水平,且无不良反应。

【关键词】糖尿病;抑郁症;糖忧解郁方;胶质细胞源性神经影响因子;P物质**【中图分类号】** R255.4 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 2096-9600(2025)01-0143-04

Clinical Study on Tangyou Jieyu Decoction as Adjunctive Therapy in the Treatment of Diabetes Mellitus with Depression

LUO Zhendong¹, ZHANG Yu¹, LIN Dongxian²

1 Pharmacy Department, General Hospital of PLA Southern Theater Command, Guangzhou 510010, China;

2 Pharmacy Department, 74th Group Army Hospital of the People's Liberation Army, Guangzhou 510318, China

Abstract Objective: To explore the effects of Tangyou Jieyu prescription as adjunctive therapy in treating diabetes mellitus with depression and its impacts on GDNF and SP. Methods: All 74 patients suffering DM and depression were randomized into the study group and the control group with 37 cases in each group. The control group took oryzanol orally besides the conventional hypoglycaemic therapy of Western medicine, the study group took the prescription on the foundation of the therapy the control group accepted. To observe the changes of clinical symptom scores in the two groups, SDS was used to assess the degrees of depression, ELISA was applied to detect the levels of serum GDNF and SP, to evaluate clinical effects and the safety during the therapeutic period. Results: After the treatment, different dimensional scores of symptoms, SDS scores and the expressions of serum SP were evidently reduced in the two groups ($P<0.05$), and the decrease of the study group was greater than that of the control group ($P<0.05$); total effective rate of the study group was [89.2%(33/37)], higher than that [70.3%(26/37)] of the control group ($P<0.05$); after the treatment, the expressions of serum GDNF were obviously elevated in the two groups ($P<0.05$), the increase of the study group was more than that of the control group ($P<0.05$); no adverse reaction occurred in the two groups during therapeutic periods. Conclusion: The prescription as the adjunctive therapy could gain good clinical effects in the treatment of DM and depression, it could effectively relieve clinical symptoms, mitigate depression, lift the levels of serum GDNF and lower the levels of SP without adverse reaction.

Keywords diabetes mellitus; depression; Tangyou Jieyu prescription; GDNF; substance P

糖尿病是以慢性高血糖为主要特征的代谢性疾病,伴有糖代谢紊乱及蛋白质、脂肪、电解质、水等代谢障碍^[1]。抑郁症是一种对人类身心健康具有严重危害性的精神疾病,以情绪低落、认知功能迟缓等为主要症状,由于糖尿病的发生发展与心

理因素密切相关,因此糖尿病患者常伴有抑郁症^[2]。临床上对糖尿病合并抑郁症患者的治疗主要针对糖尿病进行治疗,通过控制血糖降低代谢紊乱及血管病变等的并发症^[3]。胶质细胞源性神经生长因子(glial cell line derived neurotrophic

factor, GDNF)广泛分布于大脑中,与神经元的再生及损伤后凋亡关系密切,参与抑郁症的发生发展^[4]。P物质(Substance P, SP)是细神经纤维内的神经肽,在调节情绪的下丘脑等组织中表达较多,可作为评估抑郁症的指标之一^[5]。本研究探讨糖忧解郁方辅助治疗糖尿病合并抑郁症的临床疗效及对血清GDNF和SP的影响,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取于2018年12月至2020年3月在中国人民解放军南部战区总医院就诊的糖尿病合并抑郁症患者74例,按随机数字表法分为对照组和研究组,各37例。对照组中男10例,女27例;年龄27~55岁,平均 (45.30 ± 7.20) 岁;病程0.50~3.5年,平均 (2.40 ± 0.45) 年;疾病程度:轻度10例,中度21例,重度6例。研究组中男15例,女22例;年龄20~58岁,平均 (44.78 ± 6.70) 岁;病程0.35~4.3年,平均 (2.51 ± 0.32) 年;疾病程度:轻度8例,中度22例,重度7例。两组患者基本资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

1.2.1.1 糖尿病 诊断标准依据世界卫生组织《糖尿病及其并发症的定义、诊断和分类》^[6]拟订。1)有明显“三多一少”等症状,随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L; 2)空腹静脉血糖 ≥ 7.0 mmol/L; 3)葡萄糖耐量试验,2小时胰高血糖素 ≥ 11.0 mmol/L。以上3条符合1条即可确诊为糖尿病。

1.2.1.2 抑郁症 诊断标准参照《CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准》^[7]拟定。1)症状标准:持续性的心境低落,并至少伴有下列其中4项:(1)爱好丧失、愉快感减少;(2)易感疲惫、精力下降;(3)精神运动性迟滞或激越;(4)自我满意度过低、自责、内疚感出现时间长;(5)自觉思考能力下降;(6)反复出现死亡想法或有自杀、自伤行为;(7)睡眠障碍,如失眠、易醒、早醒,或睡眠过多;(8)食欲下降或体质量明显减轻,性欲下降。2)伴躯体症状标准:至少具备以下症状中2项:(1)睡眠障碍;(2)头痛、头晕;(3)胃肠道表现;(4)心血管症状;(5)慢性疼痛;(6)全身不适。3)严重程度根据汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression rating scale, HAMD)评分,严重抑郁:HAMD评分 ≥ 24 分;轻-中度抑郁:17分 \leq HAMD评分 < 24 分;可能有抑郁症状:7分 \leq HAMD评分 < 17 分;无抑郁症状:HAMD评分 < 7 分。4)病程标准:符合症状标准伴躯体症状标准和严重程度标准,并且病程大

于2周。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中医内科学》^[8]第九版中郁证诊断标准,制定心肾阴虚证辨证标准。

1)主症:情绪不宁,心悸,健忘,失眠,多梦;2)次症:咽干口渴,耳鸣耳聋,五心烦热,腰膝酸软,盗汗遗精,妇女表现为月经不调;3)舌苔脉象:舌红少津,脉细数。

1.3 纳入标准 1)符合糖尿病和抑郁症诊断标准者;2)轻度或中度抑郁者;3)年龄18~60岁者。

1.4 排除标准 1)妊娠或哺乳期妇女;2)抑郁自评量表评分(self-rating depression scale, SDS) $\geq 70\%$,空腹血糖 > 13.8 mmol/L者;3)治疗前1周使用过其他抗抑郁药物治疗者;4)合并心脑血管疾病者,或伴有严重肝脏及造血系统等原发性或继发性疾病者;5)合并高渗性非酮症糖尿病、糖尿病酮症酸中毒及感染者。

1.5 治疗方法 常规治疗:所有患者均进行饮食控制,主食不超过100 g,少吃多餐,禁油腻;每2周进行健康教育1次,内容包括疾病相关知识、用药指导及并发症的预防;进行有规律的运动,在专业康复医师指导下练习八段锦,每次40 min,每周6次。

1.5.1 对照组 在常规治疗基础上,给予如下治疗:二甲双胍片(津中新药业集团股份有限公司新新制药厂,国药准字H20080700,规格:0.25 g/片)口服,每天3次,每次0.5 g;格列美脲片(苏万邦生化医药集团有限责任公司,国药准字H200310792,规格:2 mg/片)每天3次,每次10 mg;谷维素片(山西晋新双鹤药业有限责任公司,国药准字H14021196,规格:10 mg/片),每天3次,每次10 mg。

1.5.2 研究组 在对照组治疗的基础上服用糖忧解郁方。药物组成:佛手10 g,合欢花10 g,郁金15 g,知母6 g,百合10 g,白芍10 g,枸杞子15 g,女贞子15 g,山药6 g,山萸肉6 g,熟地黄6 g。每日1剂,水煎早晚分服。

两组以治疗4周为1个疗程,共治疗3个疗程。

1.6 观察指标

1.6.1 症状积分^[9] 根据忧愁善感、烦躁易怒、腰膝酸软、性欲低下、口干咽燥、口渴喜饮、舌红少苔、脉象弦细,以上症状均按照无:0分,轻度:2分,中度:4分,重度:6分计算症状积分,分数越高症状越严重。

1.6.2 疗效标准^[10] 显效:血糖下降超过治疗前的40%或降至正常,糖化血红蛋白下降超过治疗前的30%或降至正常范围;有效:血糖下降至治疗前的20%~40%,糖化血红蛋白下降至治疗前的10%~30%;无效:血糖及糖化血红蛋白无下降或未

达有效标准。

1.6.3 抑郁程度 采用SDS评分评估患者抑郁程度。重度抑郁:SDS评分 $\geq 70\%$;中度抑郁: $60\% \leq$ SDS评分 $< 70\%$;轻度抑郁: $50\% \leq$ SDS评分 $< 60\%$ 。

1.6.4 血清GDNF和SP水平 分别于治疗前后采集患者空腹静脉血,离心后取上清,采用酶联免疫吸附法测定血清GDNF和SP表达水平。

1.6.5 安全性^[9] 安全性分级包括1~4级,1级表示安全,无不良反应;2级表示比较安全,不需要做任何处理,可继续服药;3级:存在安全性问

题,不良反应程度为中等,做处理后可继续服药;4级:不良反应严重,无法继续服药。

1.7 统计学方法 采用SPSS 22.0软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 症状积分 治疗后两组患者各维度症状积分均降低($P < 0.05$),且研究组降低幅度大于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组治疗前后症状积分比较($\bar{x} \pm s$)						分
组别	例数	时间	忧愁善感	性欲低下	烦躁易怒	口干咽燥
对照组	37	治疗前	4.12 \pm 1.65	1.87 \pm 1.43	5.66 \pm 1.87	1.64 \pm 1.76
		治疗后	2.23 \pm 1.08*	1.27 \pm 1.09*	4.26 \pm 1.32*	0.99 \pm 0.87*
研究组	37	治疗前	4.22 \pm 1.76	1.79 \pm 1.23	5.74 \pm 1.67	1.60 \pm 1.66
		治疗后	1.65 \pm 0.98**	0.88 \pm 0.30**	3.32 \pm 1.25**	0.68 \pm 0.34**
组别	例数	时间	腰膝酸软	口渴喜饮	舌红少苔	脉象弦细
对照组	37	治疗前	4.87 \pm 1.87	1.37 \pm 1.10	3.66 \pm 1.23	1.38 \pm 0.98
		治疗后	3.97 \pm 1.27*	0.95 \pm 0.45*	3.08 \pm 0.94*	1.01 \pm 0.48*
研究组	37	治疗前	4.90 \pm 1.75	1.39 \pm 1.03	3.59 \pm 1.02	1.42 \pm 0.77
		治疗后	2.83 \pm 1.07**	0.48 \pm 0.14**	1.69 \pm 1.34**	0.59 \pm 0.57**

注:*表示与同组治疗前比较, $P < 0.05$;#表示与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

2.2 SDS评分 治疗后两组患者SDS评分均降低($P < 0.05$),且研究组降低幅度大于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后SDS评分比较($\bar{x} \pm s$)						分
组别	例数	治疗前	治疗后	t	P	
对照组	37	53.46 \pm 5.45	38.56 \pm 5.47	11.738	< 0.001	
研究组	37	53.87 \pm 4.87	31.08 \pm 4.76	20.357	< 0.001	
t		0.341	6.275			
P		0.734	< 0.001			

2.3 GDNF和SP表达水平 治疗后两组患者血清GDNF表达水平均升高($P < 0.05$),研究组升高幅度大于对照组($P < 0.05$);两组患者血清SP表达水平均降低($P < 0.05$),研究组降低幅度大于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组治疗前后GDNF和SP水平比较($\bar{x} \pm s$)						pg/mL
组别	例数	时间	GDNF	SP		
对照组	37	治疗前	55.36 \pm 12.34	64.57 \pm 5.44		
		治疗后	87.47 \pm 12.47*	49.58 \pm 5.35*		
研究组	37	治疗前	54.89 \pm 11.98	64.77 \pm 4.78		
		治疗后	97.37 \pm 12.55**	45.37 \pm 3.57**		

注:*表示与同组治疗前比较, $P < 0.05$;#表示与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

2.4 临床疗效 研究组显效7例,有效26例,无效4例,总有效率为89.2%(33/37);对照组显效12例,有效14例,无效11例,总有效率为70.3%(26/37)。两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 安全性 两组患者治疗前后安全性指标,包括肾功能指标及血、尿、粪常规检查均在正常范围内,两组患者均未发生不良反应。

3 讨论

糖尿病属于中医学“郁证”“消渴”“脾瘅”等范畴,在“癰症”“百合病”“梅核气”“脏躁”等病中也有记载。其以虚为本,主要病机包括脾虚、阴虚、痰瘀及燥热等,而病机的中心环节是肾虚,长时间肾虚会导致气虚血瘀^[11]。抑郁症属于中医学“郁证”范畴,基本病机为肝气郁结,主要病机包括心肾不交、肾阴亏损、肾精不足、脾失健运、肝郁气滞、肝失疏泄、元神失养、气血不足等^[12]。“消渴”和“郁证”均属于中医内科学气血津液病证,气血津液是脏腑活动的产物,也是人体生命活动的动力来源。气血津液生成不足或运行失常及阴阳失调是糖尿病合并抑郁症的病理基础,气血是脏腑生理及病理变化的重要物质基础,肾虚为先病,是糖尿病患者患抑郁症的重要病理基础;肝气郁结是后病,由情志失调引起,因此糖尿病合并抑郁症的治疗应以益肾疏肝为主^[13-14]。消渴会加重肾虚,

而肾虚是引发肝郁的根本原因,糖尿病合并抑郁症病位在脑,与肾精具有密切关系。

糖忧解郁方中熟地黄滋补肾精,可激活纤溶酶原,抑制肝脏出血及血栓形成,还可抑制过氧化反应及甲状腺激素的异常表达,改善阴虚症状;山萸肉是治疗消渴病之要药,可改善胰岛细胞功能,维持降糖效果,抑制血小板聚集,增强机体抗氧化能力;白芍具有养血补血之功效,入肝经,具有中枢抑制和抗溃疡及抗炎作用,与熟地黄配伍可养血补血、滋阴补肾,与熟地黄和山萸肉配伍可柔肝益肾;山药益肾固精、补肺健脾,具有降血糖、抗氧化及提高免疫功能等作用;枸杞子养肝明目,补肾益精,善治消渴^[15]。研究证实山萸肉、生地黄、知母、山药、枸杞子、女贞子等中药具有明显的降糖作用^[16]。本研究结果显示,治疗后研究组患者症状体征均明显改善,抑郁评分明显降低,且降血糖效果显著,未见明显不良反应。

抑郁症患者常伴有神经营养因子异常表达,GDNF是大脑中广泛分布的神经营养因子,其对多巴胺能神经元及周围和中枢神经系统具有营养和保护作用,对神经元再生具有促进作用,当脑组织受到外界刺激时,损伤区域会分泌GDNF,进而促进内源性营养因子表达,增强神经元可塑性,提高神经元的活性进而改善功能^[17]。高表达的GDNF可促进神经再生,提高神经可塑性,进而减轻抑郁症状。SP是高表达于具有情绪调节作用的导水管周围灰质、杏仁核及下丘脑等区域神经肽,也是兴奋的神递质,与情感变化及情绪具有密切联系,在抑郁症及焦虑症患者中呈高表达^[18]。糖忧解郁方中合欢花解郁安神,郁金理气解郁,百合清心安神,生地黄具有抗炎及抗氧化作用,四药合用具有润燥滋阴、安神理气之功效,辅佐全方发挥解郁益肾的作用。本研究结果显示:治疗后研究组患者GDNF水平高于对照组,SP水平低于对照组。

综上所述,糖忧解郁方辅助治疗糖尿病合并抑郁症临床疗效良好,能够有效减轻临床症状,减轻抑郁程度,提高血清GDNF水平,降低SP水平,且无不良反应。

参考文献

- [1] 陈远瑾,李双蕾,陈文辉,等.中医理气化痰活血法联合胰岛素强化治疗诱导初发2型糖尿病“蜜月期”[J].西部中医药,2022,35(12):133-136.
- [2] AGHAJANIAN G K, GRAHAM A W, SHEARD M H. Serotonin-containing neurons in brain: depression of firing by monoamine oxidase inhibitors [J]. Science, 1970,169(3950):1100-1102.
- [3] NGUYEN M M, ANITA N Z, DARWISH L, et al. Serum osteocalcin is associated with subjective stress in people with depression and type 2 diabetes [J]. Psychoneuroendocrinology, 2020,122:104878.
- [4] 吴梦瑶,向韵,赵洪庆,等.左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠海马神经元微小兴奋性突触后电流的影响[J].中国中医药信息杂志,2018,25(8):48-52.
- [5] MOREIRA F P, WIENER C D, JANSEN K, et al. Serum GDNF levels and anxiety disorders in a population-based study of young adults [J]. Clin Chim Acta, 2018,485:21-25.
- [6] ALBERTI KG, ZIMMET PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. Diabet Med, 1998,15(7):539-553.
- [7] 中华医学会精神科分会. CCMD-3中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 济南:山东科学技术出版社,2001:85.
- [8] 吴勉华,王新月. 中医内科学[M]. 9版. 北京:中国中医药出版社,2012:417-426.
- [9] 程成. 滋肾清肝饮治疗2型糖尿病合并抑郁症的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学,2013.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:233-237.
- [11] WOLFGAM P, ZHANG L, SIMPSON P, et al. Clinical associations of quarterly Patient Health Questionnaire-9 depression screening results in adolescents with type 1 diabetes [J]. Pediatr Diabetes, 2020,21(5):871-877.
- [12] 程静仪,孙易娜,章程鹏. 基于奇经、络脉理论的“通督安神”针灸法治疗抑郁症探微[J]. 西部中医药,2024,37(3):154-157.
- [13] 贾林梦,庞国明. 庞国明教授运用纯中药治疗消渴合并郁证的经验初探[J]. 世界中西医结合杂志,2018,13(9):1237-1239.
- [14] 韩旭,倪青. 基于“五郁”理论探讨糖尿病治法[J]. 环球中医药,2020,13(3):507-510.
- [15] 王含彦,郭冬梅,唐珍,等. 舒肝解郁胶囊的抗抑郁作用及其机制[J]. 中成药,2018,40(1):187-190.
- [16] 刘检,刘林,唐林,等. 左归降糖解郁方对自噬介导的糖尿病并发抑郁症大鼠海马神经血管单元中神经元损伤的保护作用及其机制[J]. 中草药,2019,50(10):2420-2427.
- [17] 吴松林,张恩. 抑郁症患者血清胶质细胞源性神经营养因子、胰岛素样生长因子1水平变化及其与睡眠障碍关系研究[J]. 陕西医学杂志,2023,52(9):1172-1176.
- [18] 廖继武,杨海华,王丝丝,等. 单相、双相抑郁障碍患者血浆神经肽Y及P物质水平的比较[J]. 临床精神医学杂志,2019,29(4):247-250.

收稿日期:2024-04-11

作者简介:罗震东(1984—),男,主管药师。研究方向:临床药理学。Email:mi4345frw30@163.com。