

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research巴戟天寡糖胶囊用于轻、中度抑郁症患者
维持期治疗的临床研究Clinical trial of Morinda officinalis oligosaccharides in the continuation treatment of
mild and moderate depression

许珂¹, 蔡丽伟¹, 周书喆¹, 桑红²,
樊国珍³, 田峰⁴, 王秀珍⁵, 魏琰⁶,
朱建国⁶, 李玉欣⁷, 闫少校⁸, 张玲⁹,
海英¹⁰, 贾智捷¹⁰, 王占敏¹¹, 余雪芹¹²,
王洪明¹³, 吴斌¹⁴, 刘畅¹⁵, 宋学勤¹⁶,
房茂胜¹⁷, 王超英¹⁸, 宓为峰¹, 张鸿燕¹

(1. 北京大学第六医院, 北京大学精神卫生研究所, 国家卫生健康委员会精神卫生学重点实验室, 国家精神心理疾病临床医学研究中心 国家药物临床试验机构办公室, 北京 100191; 2. 长春市第六医院 精神科, 吉林 长春 130052; 3. 吉林省神经精神病医院 精神科, 吉林 松原 138001; 4. 山西医科大学第二医院 精神科, 山西 太原 030001; 5. 沈阳市精神卫生中心 精神科, 辽宁 沈阳 110168; 6. 哈励逊国际和平医院 神经科, 河北 衡水 053099; 7. 河北省精神卫生中心 精神科, 河北 保定 071030; 8. 北京回龙观医院 精神科, 北京 102208; 9. 首都医科大学附属北京安定医院 精神科, 北京 100120; 10. 辽宁中医药大学附属医院 精神科, 辽宁 沈阳 110033; 11. 河北省荣军医院 精神科, 河北 石家庄 050899; 12. 重庆市精神卫生中心 精神科, 重庆 400036; 13. 成都市第四人民医院 精神科, 四川 成都 610036; 14. 西安市精神卫生中心 精神科, 陕西 西安 710061; 15. 吉林大学第一医院 精神科, 吉林 长春 130061; 16. 郑州大学第一附属医院 精神科, 河北 郑州 450052; 17. 武汉市精神卫生中心 精神科, 湖北 武汉 430012; 18. 湖南省脑科医院 精神科, 湖南 长沙 410021)

(英文见文后)

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项
课题资助项目(2014ZX09301307014)

作者简介: 许珂(1981-), 女, 主治医师, 主要从事精神障碍方面的工作
蔡丽伟(1983-), 男, 主治医师, 主要从事精神障碍方面的工作

通信作者: 宓为峰, 副研究员

Tel: (010) 62723762

E-mail: miwf2007@126.com

张鸿燕, 主任医师, 硕士生导师

Tel: (010) 62723762

E-mail: hongyanzhang@bjmu.edu.cn

摘要:目的 观察巴戟天寡糖胶囊用于治疗轻、中度抑郁症患者的24周维持期的疗效和安全性。**方法** 本研究为巴戟天寡糖Ⅳ期临床研究的维持期研究部分, 以轻、中度抑郁症患者为研究对象, 受试者完成巴戟天寡糖8周急性期和24周巩固期治疗后, 将继续给予巴戟天寡糖胶囊24周。急性期第1~2周为初始剂量治疗(巴戟天寡糖300 mg·d⁻¹), 若第2周末HAMD-17减分率<30%则进入增量治疗(巴戟天寡糖600 mg·d⁻¹), 若第2周末HAMD-17减分率≥30%则维持初始剂量。巩固期继续使用急性期后6周的剂量。维持期0~16周维持巩固期剂量不变, 17~24周剂量减半。比较患者治疗前后汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、临床总体印象量表-严重程度(CGI-S)和亚利桑那性体验量表(ASEX)评分的变化, 记录患者临床痊愈率、复发率及复发时间, 观察患者治疗相关不良事件的发生情况。**结果** 治疗前后HAMA评分分别为(3.64±2.51)和(2.84±2.60)分, 在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前后HAMD-17评分分别为(4.00±2.13)和(3.90±4.09)分, CGI-S评分分别为(1.02±0.51)和(0.90±0.79)分, ASEX评分分别为(16.15±5.65)和(15.95±5.70)分, 在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。用药24周末患者痊愈率为84.21%(96例/114例), 复发率为6.14%(7例/114例), 复发时间为(82.14±39.66) d。不良事件发生率为33.05%(39例/118例)。**结论** 巴戟天寡糖胶囊能用于轻、中度抑郁症的维持期治疗, 且具有良好的耐受性和安全性。

关键词: 巴戟天寡糖胶囊; 抑郁症; 临床疗效; 安全性; 维持期

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.03.002

中图分类号: R28

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)03-0306-05

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Morinda officinalis oligosaccharides (MOs) capsules in the 24-week maintenance phase treatment of mild and moderate depression. **Methods** This study was the maintenance phase part of phase IV clinical trial for MOs capsules. Patients who were diagnosed as mild or moderate depressive episode were included into this study. Participants who were finished MOs capsules' 8-week acute phase and 24-week continuation phase would go on to take MOs capsules for 24 weeks. During the acute phase, patients would take the start treatment dosage MOs capsules 300 mg qd for 2 weeks. On the final of week two, if HAMD-17 reduce rate <30%, patients would take an increased dosage treatment about MOs capsules 600 mg qd, and if HAMD-17 reduce rate ≥30%, patients would continue the start

treatment dosage. The dosage remained unchanged during the first 16 weeks in maintenance phase, and from week 17 to week 24 the dosage would be cut to the half. The changes from baseline to endpoint of Hamilton Depression Scale (HAMD), Hamilton Anxiety Scale (HAMA), Clinical Global Impression – Severity (CGI – S) and Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) were evaluated, and recovery rate, relapse rate, relapse time were reported. The incidence of adverse events was reported. **Results** The scores of HAMA at baseline and after treatment were (3.64 ± 2.51) and (2.84 ± 2.60) points, the difference was statistical significant ($P < 0.05$). The scores of HAMD – 17 at baseline and after treatment were (4.00 ± 2.13) and (3.90 ± 4.09) points, CGI – S were (1.02 ± 0.51) and (0.90 ± 0.79) points, scores of ASEX were (16.15 ± 5.65) and (15.95 ± 5.70) points, the differences were not statistical significant ($P > 0.05$). After 24 – week's treatment, the recovery rate was 84.21% (96 cases/114 cases), the relapse rate was 6.14% (7 cases/114 cases), the relapse time was (82.14 ± 39.66) d. The incidence of treatment – related adverse events was 33.05% (39 cases/118 cases). **Conclusion** MOs capsules can be used for the maintenance treatment of mild or moderate depression, and were well tolerated and safe.

Key words: Morinda officinalis oligose capsule; depression; clinical efficacy; safety; maintenance phase

抑郁症是一种以情绪低落、思维迟钝、言语动作减少为主要症状的心境障碍^[1]。全球疾病负担研究结果显示,抑郁症已居精神疾病所致伤残的首位^[2]。目前,抑郁症排在全球疾病总负担的第2位,仅次于冠心病^[3]。现临床常用的抗抑郁药的药物不良反应多,总体有效率在50%~75%,且发挥作用有一定延迟性,起效需要2~4周^[4]。既往研究表明,在西医常规治疗的基础上应用中医中药可以显著提高临床疗效,同时也能弥补西医西药的不足^[5],尤其是对轻、中度抑郁症及在抑郁症巩固治疗、维持治疗阶段均可发挥重要作用^[6]。巴戟天寡糖胶囊以巴戟天寡糖为主要成分,已获批上市^[7]。研究表明,患者接受巴戟天寡糖胶囊24周巩固治疗后,缓解率为54.59%,疗效与氟西汀相当^[8-10]。本研究旨在探索巴戟天寡糖胶囊治疗轻、中度抑郁症(肾虚虚证)患者维持期的安全性及有效性。

材料、对象与方法

1 研究设计

本方案按照前瞻性、开放、单臂、多中心临床研究方法设计。

2 病例选择

入选2015年6月至2016年12月在北京大学第六医院等19家中国研究中心门诊就诊的轻、中度抑郁症成年患者为研究对象。本研究经北京大学第六医院伦理委员会批准,伦理批号:2013-1-16-7。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合国际疾病与相关健康问

题统计分类第十版(The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, ICD-10)中关于轻、中度抑郁症发作的诊断标准^[11]。①18岁≤年龄≤70岁;②已经接受巴戟天寡糖胶囊急性期治疗8周和巩固期24周,巩固期第24周末汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD) – 17总分≤9分且持续2周;③巩固期第24周末临床总体印象量表 – 严重程度(clinical global impression – severity, CGI – S)≤2分且持续2周。

排除标准 ①经巴戟天寡糖胶囊巩固期24周治疗但出现心电图或实验室检查结果有临床意义的异常者;②伴有严重或不稳定躯体疾病者;③既往有自杀史,目前有高自杀风险或自杀倾向者;④汉密尔顿抑郁量表自杀条目≥3分者。

3 药品

巴戟天寡糖胶囊,规格:每粒0.3g(含巴戟天寡糖150mg),批号:3161030、4161007、4161008、15161013、15161019,批准文号:国药准字Z20120013,由北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产。

4 分组与治疗方法

本研究为巴戟天寡糖胶囊治疗轻、中度抑郁症Ⅳ期临床试验的维持期研究部分。巴戟天寡糖Ⅳ期临床试验为观察药物上市后大样本的疗效和安全性研究,包括急性期8周、巩固期24周及维持期24周,均采用开放、单臂试验设计。本研究仅报告维持期研究结果,入组维持期研究的患者均已完成巴戟天寡糖胶囊急性期治疗8周和巩固期24周观察。急性期第1~2周为初始剂量治疗(初始剂量组,巴戟天寡糖 $300\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$),若第2周末HAMD – 17减分率<30%

则进入增量治疗(增量治疗组,巴戟天寡糖 600 mg·d⁻¹),若第2周末 HAMD-17 减分率≥30% 则维持初始剂量。巩固期继续使用急性期后6周的剂量。符合维持期入选标准,不符合排除标准的抑郁症患者进入24周的维持治疗期,维持期前16周治疗剂量继续使用入组时巩固期剂量不变,从第17周开始剂量减半。

禁用治疗:整个研究期间不允许合并其他任何抗精神病药、抗抑郁药、心境稳定剂以及中枢兴奋剂。禁用影响疗效判定的中药或保健品治疗。禁用系统心理治疗,禁用各种物理治疗及电抽搐治疗。

可用药物:对于较严重的失眠患者,可以合用唑吡坦、右佐匹克隆、佐匹克隆和扎来普隆。

5 观察指标与疗效评价

严重程度评估 用 HAMD-17^[12]、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)、CGI-S 评估患者基线及治疗24周末症状严重程度;用亚利桑那性体验量表^[13] (Arizona sexual experience scale, ASEX)评估患者的性功能状况。

疗效评价^[14] 抑郁症治疗的主要目标是达到临床痊愈。临床痊愈:抑郁症状完全消失,社会功能恢复良好,且至少持续6个月;复发:临床愈后抑郁症状再次出现,被视作是新的一次发作的开始。复发标准:进入维持期治疗后,病情有加重趋势,如果 HAMD-17≥18分,且符合以下3条可视为复发。①符合ICD-10有关抑郁发作的诊断标准;②有自杀或自杀企图;③与维持期基线相比,连续2周 CGI-S 增加2分或2分以上。复发时间:从受试者维持期入组到症状复发的时间。记录患者复发时间,计算临床痊愈率、复发率。

安全性评价 观察并记录患者治疗期间不良事件的发生情况。

6 统计学处理

用 SAS 9.2 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较用配对样本 *t* 检验。计数资料用率(%)表示,治疗前后比较用 χ^2 检验或非参数检验进行比较。

结 果

1 一般资料

本研究由前一阶段维持期的417例受试者筛选符合条件的患者进入,共有118例受试者入组,其中

112例完成研究,脱落、剔除6例(超窗2例,失访1例,其他原因3例)。除特殊说明外,均用全分析数据集(full analysis set, FAS)数据(118例)进行分析。患者一般资料特征见表1。

表1 患者的一般资料

Table 1 General data of patients

Item	Value (n = 118)
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	47.30 ± 11.85
Male (n, %)	39 (33.05)
Female (n, %)	79 (66.95)
Type of depression (n, %)	
First episode	55 (46.61)
Relapse	63 (53.39)

2 患者严重程度的评估

患者经24周巴戟天寡糖胶囊治疗,基线与24周末比较, HAMA 在统计学上差异有统计学意义(*P* < 0.05); HAMD-17、CGI-S 和 ASEX 治疗前后比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05),见表2。

表2 各量表基线和治疗终点评分及比较($\bar{x} \pm s$, 分, *n* = 118)

Table 2 Scales at baseline and treatment endpoint ($\bar{x} \pm s$, point, *n* = 118)

Item	Baseline	After treatment
HAMD-17	4.00 ± 2.13	3.90 ± 4.09
HAMA	3.64 ± 2.51	2.84 ± 2.60*
CGI-S	1.02 ± 0.51	0.90 ± 0.79
ASEX	16.15 ± 5.65	15.95 ± 5.70

HAMD: Hamilton depression scale; HAMA: Hamilton anxiety scale; CGI-S: Clinical global impression - severity; ASEX: Arizona sexual experience scale; Compared with baseline, * *P* < 0.05.

3 患者疗效评价的结果

114例纳入疗效分析,经过维持期24周治疗后,痊愈率为84.21%(96例/114例);维持期复发病例7例,复发率为6.14%,复发时间为82.14 d,中位数均为95.00 d。完成24周维持期治疗的患者中有47例服用巴戟天寡糖胶囊300 mg·d⁻¹(初始剂量组),有67例服用巴戟天寡糖胶囊600 mg·d⁻¹(增量治疗组)。2组患者痊愈率和复发时间比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05),见表3。

4 安全性分析

试验期间不良事件发生率为33.05%(39例/118例),发生率>5%的不良事件包括:消化系统症状7例(5.93%),精神神经症状9例(7.63%),呼吸系

表3 疗效评价指标及不同服药剂量指标差异

Table 3 Efficacy outcome measures and the different measures of different dosages

Item	Total (n = 114)	Patients treated with	
		300 mg · d ⁻¹ (n = 47)	600 mg · d ⁻¹ (n = 67)
Recovery rate (n, %)	96(84.21)	38(80.85)	58(86.57)*
Relapse rate (n, %)	7(6.14)	3(6.38)	4(5.97)
Relapse time (d, $\bar{x} \pm s$)	82.14 ± 39.66	89.00 ± 30.12	77.00 ± 49.58*

Compared with patients treated with 300 mg · d⁻¹ group, * P < 0.05.

统症状 6 例 (5.08%), 泌尿生殖系统症状 9 例 (7.63%)。无因不良事件脱落病例,无严重不良事件发生。

讨 论

本研究按照综合临床治疗指南的建议及药品上市时安全性探索要求而设计,具有较高的创新性,国内外同类设计比较少见,耗时长,对临床试验单位要求高。

抑郁症治疗的主要目标是达到临床痊愈^[15],即抑郁症状完全消失,社会功能恢复良好,且至少持续6个月。未经充分治疗的抑郁症患者会出现抑郁发作更频繁,严重程度加重的趋势。除了急性期及巩固期的治疗,预防复发维持治疗也需要重点的关注。对于抑郁症维持期治疗,临床研究多为西药,研究显示西药中 SSRIs 使用频度最高^[16]。对于中药治疗的相关研究较少,此项研究具有较强的临床参考意义。

巴戟天寡糖 24 周维持期治疗后临床痊愈率为 84.21%,与氟西汀疗效研究结果相近^[8-9],值得注意的是,增量治疗组,复发时间短,虽然痊愈率高,结果看似矛盾,其实也确实反映临床实际情况,增量治疗组往往治疗的困难程度可能要比初始剂量组要高,而病情的严重程度、治疗难度的增加往往跟病情的波动程度有关,因此增量治疗组的部分患者复发时间更短,也是这组患者的特征之一。CGI-S 评分结果呈现出趋同性。用 ASEX 作为评价工具,评价维持期性症状的干预效应,在此次试验中尚属前瞻性研究,减分值虽无统计学差异,但认为有临床意义,性症状随疾病临床痊愈及本品的干预效应应该是性功能改善的双重叠加因素。此项研究的观察对象为巩固期患者,病情稳定,故只

有 HAMA 差异有统计学意义,HAMD、CGI-S 这 2 个量表得分处于正常水平。

本研究中抑郁症维持期用药方案为:0~16 周维持巩固期剂量不变,维持治疗 16 周末,第 17 周到第 24 周,剂量减半,停药 1 周后观察撤药反应。维持期 24 周的干预治疗,未发生不耐受情况,无明显撤药反应,耐受性与安全性较好,与既往研究结果一致^[17]。

巴戟天寡糖胶囊治疗轻、中度抑郁症(肾阳虚证)患者维持期安全、有效。推荐维持期治疗的临床用药方案:维持巩固期剂量不变,维持期治疗 16 周,剂量减半,服用至 24 周末。

参考文献:

[1] 徐春燕,田金洲,时晶,等. 抑郁症的中医证候特征研究[J]. 中华中医药学刊, 2013,31(4): 810—813.

[2] WHITEFORD H A, DEGENHARDT L, REHM J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders; Findings from the global burden of disease study 2010 [J]. *Lancet*, 2013,382(9904): 1575—1586.

[3] MURRAY C J, VOS T, LOZANO R, et al. Disability – adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990 – 2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010[J]. *Lancet*, 2012,380(9859): 2197—2223.

[4] ELKIN I, SHEA M T, WATKINS J T, et al. National Institute of Mental health treatment of depression collaborative research program. General effectiveness of treatments [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1989,46(11): 971—982, 983.

[5] 过伟峰,曹晓岚,盛蕾,等. 抑郁症中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020,40(2):141—148.

[6] FATHINEZHAD Z, SEWELL R, LORIGOINI Z, et al. Depression and treatment with effective herbs[J]. *Curr Pharm Des*, 2019,25(6): 738—745.

[7] 宋咏哲,赵健,叶潇,等. 巴戟天寡糖抗抑郁作用研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2024,59(10): 872—878.

[8] 孔庆梅,舒良,张鸿燕,等. 巴戟天寡糖胶囊治疗抑郁症的临床疗效与安全性[J]. 中国临床药理学杂志, 2011,27(3): 170—173.

[9] 司天梅,刘慧,舒良,等. 巴戟天寡糖胶囊在中国健康志愿者中的耐受性研究[J]. 中国新药杂志, 2009,18(1): 53—56.

[10] 王雪芹,张鸿燕,舒良,等. 巴戟天寡糖胶囊治疗轻、中度抑郁症的疗效和安全性[J]. 中国新药杂志, 2009,18(9): 802—805.

[11] 世界卫生组织. ICD-10 精神与行为障碍分类临床描述与诊断要点[M]. 范肖东,汪向东,于欣,等(译). 北京: 人民卫生出版社, 1993: 72—74.

[12] 汤毓华,张明园. 汉密顿抑郁量表(HAMD)[J/OL]. 上海精神医学, 1984(2): 61 – 65. 1984 – 07 – 01 [2024 – 06 – 01]. <https://cnki.com.cn/Article/CJFDTotol-JSYH198402003.htm>.

[13] MCGAHUEY C A, GELENBERG A J, LAUKES C A, et al. The

Arizona sexual experience scale (ASEX): Reliability and validity [J]. *J Sex Marital Ther*, 2000, 26(1): 25—40.

- [14] 李凌江, 马辛. 中国抑郁障碍防治指南[M]. 2版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 45—48
- [15] 朱咏梅, 尹斌. 抗抑郁药物的相关研究及其临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(9): 178—179.
- [16] 季建林. 抗抑郁药物治疗的起效与疗效评价[J]. 世界临床药物, 2012, 33(7): 385—387.
- [17] 邓小娟, 敖素华. 巴戟天寡糖胶囊治疗抑郁症的 Meta 分析[J]. 中成药, 2020, 42(2): 541—546.

(收稿日期 2024-08-15)

XU Ke¹, CAI Li-wei¹, ZHOU Shu-zhe¹,
SANG Hong², FAN Guo-zhen³, TIAN Feng⁴,
WANG Xiu-zhen⁵, WEI Yan⁶, ZHU Jian-guo⁶,
LI Yu-xin⁷, YAN Shao-xiao⁸, ZHANG Ling⁹,
HAI Ying¹⁰, JIA Zhi-jie¹⁰, WANG Zhan-min¹¹,
YU Xue-qin¹², WANG Hong-ming¹³,
WU Bin¹⁴, LIU Chang¹⁵, SONG Xue-qin¹⁶,
FANG Mao-sheng¹⁷, WANG Chao-ying¹⁸,
MI Wei-feng¹, ZHANG Hong-yan¹

(1. Office of Good Clinical Practice, Peking University Sixth Hospital, Peking University Institute of Mental Health, NHC Key Laboratory of Mental Health, National Clinical Research Center for Mental Disorders, Beijing 100191, China; 2. Department of Psychiatry, Changchun Sixth Hospital, Changchun 130052, Jilin Province, China; 3. Department of Psychiatry, Jilin Neuropsychiatric Hospital, Songyuan 138001, Jilin Province, China; 4. Department of

Psychiatry, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China; 5. Department of Psychiatry, Shenyang Mental Health Center, Shenyang 110168, Liaoning Province, China; 6. Department of Neurology, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053099, Hebei Province, China; 7. Department of Psychiatry, The Mental Health Center of Hebei Province, Baoding 071030, Hebei Province, China; 8. Department of Psychiatry, Beijing Huilongguan Hospital, Beijing 102208, China; 9. Department of Psychiatry, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100120, China; 10. Department of Psychiatry, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110033, Liaoning Province, China; 11. Department of Psychiatry, Rongjun Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050899, Hebei Province, China; 12. Department of Psychiatry, Chongqing Mental Health Center, Chongqing 400036, China; 13. Department of Psychiatry, The Fourth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610036, Sichuan Province, China; 14. Department of Psychiatry, Xi'an Mental Health Center, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China; 15. Department of Psychiatry, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130061, Jilin Province, China; 16. Department of Psychiatry, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China; 17. Department of Psychiatry, Wuhan Mental Health Center, Wuhan 430012, Hubei Province, China; 18. Department of Psychiatry, Brain Hospital of Hunan Province, Changsha 410021, Hunan Province, China)