

加味酸枣仁汤与劳拉西泮对高中生焦虑症的疗效以及安全性比较

李桂萍^{1a}, 宋明芬^{1b*}, 王泽民^{1c}, 丁凯景^{1d}, 叶发², 邵琼琰², 张永华^{2(1.杭州市第七人民医院, a.精神科, b.分子生物学实验室, c.药剂科, d.儿科, 杭州 310013; 2.浙江中医药大学第三临床学院, 杭州 310053)}

摘要: 目的 比较加味酸枣仁汤与劳拉西泮治疗高中生焦虑症的疗效以及安全性。方法 高中生焦虑症患者 68 例随机分为加味酸枣仁汤组和劳拉西泮组, 并给予相应的治疗。于 0, 1, 2 周测定汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)得分评价其疗效, 第 2 周测定副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评价其不良反应。比较 2 组间 HAMA 减分率、治疗有效率、起效时间、不良反应发生率的差异。结果 1, 2 周, 2 组 HAMA 得分均显著下降($P<0.001$)。虽然 2 组总有效率无统计学差异(90.91% vs 90.63%), 但是加味酸枣仁汤组疗效显著的比例(57.58%)明显高于对照组(31.25%)($P<0.05$), 且 HAMA 得分(10.82 ± 5.80)显著低于对照组(14.88 ± 5.50)($P<0.05$)。加味酸枣仁汤组起效时间(3 d)则稍晚于对照组(1 d)($P<0.01$)。加味酸枣仁汤组乏力和头痛的反应发生率显著低于劳拉西泮组($P<0.05$)。结论 在高中生焦虑症的治疗中, 加味酸枣仁汤比劳拉西泮更安全、有效。

关键词: 加味酸枣仁汤; 高中生; 焦虑症; 疗效; 安全性

中图分类号: R285.6 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)11-1363-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.11.015

引用本文: 李桂萍, 宋明芬, 王泽民, 等. 加味酸枣仁汤与劳拉西泮对高中生焦虑症的疗效以及安全性比较[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(11): 1363-1367.

Comparisons of the Efficacy and Safety Between Jiawei Suanzaoren Decoction and Lorazepam for Anxiety Disorder Treatment in Senior High School Students

LI Guiiping^{1a}, SONG Mingfen^{1b*}, WANG Zemin^{1c}, DING Kaijing^{1d}, YE Fa², SHAO Qiongyan², ZHANG Yonghua²(*1.Hangzhou Seventh People's Hospital, a.Department of Psychiatry, b.Molecular Biology Laboratory, c.Department of Pharmacy, d.Department of Pediatrics, Hangzhou 310013, China; 2.The Third Institute of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the efficacy and safety between Jiawei Suanzaoren decoction and lorazepam for anxiety disorder treatment in senior high school students. **METHODS** The 68 cases of senior high school students with anxiety disorder were randomly assigned to the Jiawei Suanzaoren decoction group and the lorazepam group, and then given the corresponding treatments. The scores of Hamilton Anxiety Scale(HAMA) in week 0, 1, 2 were measured for determining the treatment efficacy, and Treatment Emergent Symptom Scale(TESS) in week 2 was tested for assessing the adverse effects. HAMA score reduction rates, effectiveness rates, onset time and adverse effect incident rates were compared between two groups. **RESULTS** The HAMA scores in week 1, 2 were both obviously decreased in both two groups($P<0.001$). Although the total effectiveness rates had no statistically different between two groups(90.91% vs 90.63%), the Jiawei Suanzaoren decoction group had a higher marked effectiveness rate(57.58%) and a lower HAMA score(10.82 ± 5.80) than those of the control group(31.25% , 14.88 ± 5.50)($P<0.05$). The onset time in the Jiawei Suanzaoren decoction group(3 d) was longer than the control group(1 d)($P<0.01$). The fatigue and headache incident rates in the Jiawei Suanzaoren decoction group were significantly lower than those of the lorazepam group($P<0.05$). **CONCLUSION** Jiawei Suanzaoren decoction is safer and more effective than lorazepam for the anxiety disorder treatment in senior high school students.

KEYWORDS: Jiawei Suanzaoren decoction; senior high school students; anxiety; efficacy; safety

高中生因反复的测试、紧张的学习以及巨大的升学压力, 极易产生焦虑症。焦虑症通常表现

有心烦、心悸、盗汗、失眠等, 往往造成高中生注意力不集中、学习成绩下降, 严重者甚至出现

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2018ZA101); 杭州市科技发展计划项目重点专病专科科研攻关专项(20160533B28)

作者简介: 李桂萍, 女, 副主任护师 Tel: (0571)85121863 E-mail: 106507593@qq.com *通信作者: 宋明芬, 女, 博士, 主任医师 Tel: (0571)87356717 E-mail: songmingfen2005@163.com

抑郁而自伤或自杀倾向，给个人、家庭、社会带来不可估量的损失。

因未成年人各系统功能尚未发育成熟，与成人相比，药物的不良反应(如自杀倾向和自杀行为)可能更严重^[1]。目前，包括美国食品药品监督管理局在内，批准可应用于未成年人的抗焦虑药很少，劳拉西泮是其中之一^[2]。但是它属于苯二氮草类药物，虽然起效快，但是短期使用会产生疲劳感、嗜睡、头痛、乏力、眩晕等不良反应，长期使用具有耐受性、认知和记忆力下降、停药反应等缺点^[3]，很难被患者及其家长接受。

中药因其药材的自然来源性^[4]，不良反应相对较小，因此未成年焦虑患者及其家长趋向于寻求中医治疗。酸枣仁汤被认为具有较强的镇静作用^[5]，但是加味酸枣仁汤对高中生焦虑症的治疗作用及安全性目前尚未可知。本研究对加味酸枣仁汤治疗阴虚火旺型高中生焦虑症患者的疗效和不良反应进行评估，并与劳拉西泮进行比较，为此类患者的中医治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 入选标准 符合 DSM-5 中焦虑症的诊断标准；汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)得分>14；中医辨证分型为阴虚火旺型；近2个月无任何治疗史；高中生。

1.1.2 排除标准 合并其他精神障碍；吸烟、饮酒、酒精或药物依赖；合并严重躯体疾病，比如心脑血管疾病、肿瘤、传染病、免疫病等。

本研究经杭州市第七人民医院伦理委员会审查[2019年伦审第(002)号]，监护人同意，并签署知情同意书。2018年9月—2019年12月，共收集研究对象68例，随机分配至对照组和加味酸枣仁汤组，每组各34例。

1.2 药物及治疗

加味酸枣仁汤组服用加味酸枣仁汤进行治疗，含酸枣仁15 g，知母12 g，茯苓15 g，川芎10 g，栀子10 g，淡豆豉6 g，蝉衣6 g，炙甘草6 g，购自杭州临安医药药材有限公司，并委托公司代煎成400 mL，分装成2袋，患者早晚餐后各1袋。对照组给予劳拉西泮0.5 mg·d⁻¹(海南大西洋制药厂有限公司，批准文号：H20130909)，晚餐后服用。

1.3 疗效评估

以HAMA量表为主要指标，由医务人员于0,

1, 2周分别对患者进行HAMA量表测评。治疗2周后，计算HAMA得分减分率，减分率=(治疗前HAMA得分-治疗后HAMA得分)×100%/治疗前HAMA得分。减分率≥75%为临床控制，50%~70%为疗效显著，25%~50%为疗效一般，<25%为无效。

焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)评分为次要指标，患者每天自评1次，直至SAS减分率第1次达到≥25%，记录该时间为起效时间。SAS减分率=(治疗前SAS得分-治疗后SAS得分)×100%/治疗前SAS得分。

1.4 不良反应评定

2周时，采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定观察期间内的不良反应，包括行为的不良反应、实验室检查、神经系统反应、自主神经系统症状、心血管系统反应及其他。严重程度按0~4级评分：0为无症状；1为偶有症状；2为轻度，不影响正常功能；3为中度，对正常功能有影响；4为重度，对正常功能影响严重。

1.5 统计分析

采用SPSS 19.0对数据进行统计分析。基线数据比较，分类变量采用 χ^2 分析、数值变量采用t检验。第0, 1, 2周HAMA得分的比较采用重复测量方差分析。组间治疗有效率比较采用 χ^2 检验，起效时间比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般特征

2周后，劳拉西泮组32例(失访2例)、加味酸枣仁汤组33例(失访1例)纳入分析。2组研究对象的一般特征比较，无统计学差异。结果见表1。

表1 研究对象一般特征比较

Tab. 1 Comparison of general characters of subjects

变量	劳拉西泮组	加味酸枣仁汤组	t/ χ^2 值	P值
性别(男/女)	9/23	11/22	0.207	0.649
年龄/岁	16.39±0.97	16.27±0.88	0.728	0.469
家庭所在地(城市/农村)	17/15	20/13	0.371	0.543
学校分类(重点高中/优秀高中/普通高中)	18/11/3	16/15/2	0.918	0.632
年级(高一/高二/高三)	5/12/15	4/17/12	1.291	0.524
吸烟(是/否)	0/32	0/33	—	—
饮酒(是/否)	0/32	0/33	—	—

2.2 2组HAMA得分比较

2组患者基线HAMA得分比较无统计学差异。第1, 2周，加味酸枣仁汤组HAMA得分显著下

降, 第1周(17.21 ± 4.51)与基线(22.67 ± 5.07)比较、第2周(10.82 ± 5.80)与第1周(17.21 ± 4.51)比较, 差异均具有统计学意义(均 $P<0.001$)。劳拉西泮组第1, 2周 HAMA 得分也有明显下降, 差异具有统计学意义(均 $P<0.001$)。但是, 2组间 HAMA 得分比较, 第2周加味酸枣仁汤组(10.82 ± 5.80)明显低于劳拉西泮组(14.88 ± 5.50)($P<0.05$)。结果见表2。

表2 2组 HAMA 得分比较($\bar{x}\pm s$)

Tab. 2 Comparison of HAMA scores between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	基线	1周	2周
劳拉西泮组	32	23.39 ± 3.27	$17.79\pm4.46^{1)}$	$14.88\pm5.50^{2)}$
加味酸枣仁汤组	33	22.67 ± 5.07	$17.21\pm4.51^{1)}$	$10.82\pm5.80^{2,3)}$

注: 与基线比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与1周比较, ²⁾ $P<0.05$; 与劳拉西泮组比较, ³⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with baseline, ¹⁾ $P<0.05$; compared with week 1, ²⁾ $P<0.05$; compared with the lorazepam group, ³⁾ $P<0.05$.

2.3 2组疗效比较

治疗2周后, 治疗总有效率=(疗效显著例数+疗效一般例数)/总例数, 劳拉西泮组为90.63%(29/32), 加味酸枣仁汤组总有效率为90.91%(30/33), 差异无统计学意义。但是加味酸枣仁汤组疗效显著比例57.58%(19/33)明显高于劳拉西泮组31.25%(10/32)($P<0.05$), 结果见表3。

2.4 2组起效时间比较

疗效显著、疗效一般的患者中, 劳拉西泮组起效时间中位数为1 d, 加味酸枣仁汤组起效时间中位数为3 d, 经秩和检验, $T=449$, 查 T 临界值表, $P<0.01$, 差异具有统计学意义。结果见图1。

2.5 耐受性比较

劳拉西泮组9例出现病情反复, 即在规律服药的情况下, 缓解的焦虑症状又加重; 加味酸枣仁汤组未观察到此类病例, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.6 2组不良反应比较

2组不良反应主要为乏力、头痛、眩晕以及胃肠道症状如食欲减退、恶心、腹泻、便秘等, 严重程度均为轻微。大部分患者TESS量表各不良反应

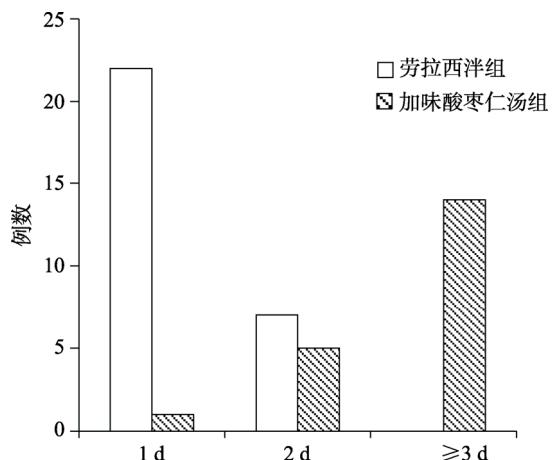


图1 2组起效时间比较

Fig. 1 Comparison of onset time between two groups

项的评分为0, 不适合使用数值变量进行分析, 因此我们对各不良反应进行计数, 对不良反应发生率进行比较。加味酸枣仁汤组乏力与头痛发生率显著低于劳拉西泮组($P<0.05$), 其他不良反应发生率组间比较, 无统计学差异, 结果见表4。2组均未见TESS量表中的其他不良反应, 如行为毒性、实验室检查异常、神经系统异常、心血管系统异常等。

3 讨论

劳拉西泮是临幊上常用的短效苯二氮草类药, 它通过改变 γ -氨基丁酸神经递质系统功能发挥抗焦虑作用^[6]。因其产生嗜睡、乏力、头痛等不良反应以及出现症状反跳、耐药性等问题, 临幊上通常将劳拉西泮联合其他药物[如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)]进行抗焦虑治疗^[7]。但是绝大多数SSRIs类药物未被批准用于未成年人。鉴于中药对未成年人的适用性, 笔者所在团队对治疗高中生焦虑症的中药进行了研究。

早在公元210年, 张仲景就在《金匱要略》中指出, 酸枣仁汤(酸枣仁、茯苓、川芎、知母、炙甘草)具有滋阴和镇静作用^[8]。现代药理学研究表明, 酸枣仁含有多种活性成分, 具有降脂、抗焦虑和增强免疫作用^[9]。近年来, 笔者所在团队对酸枣仁汤进行加味(梔子、蝉衣), 形成加味酸枣仁

表3 2组疗效比较

Tab. 3 Comparison of efficacy between two groups

组别	临床控制	疗效显著	疗效一般	无效	合计	n(%)
劳拉西泮组	0 (0.00)	10 (31.25)	19 (59.38)	3 (9.37)	32	
加味酸枣仁汤组	0 (0.00)	19 (57.58) ¹⁾	11 (33.33)	3 (9.09)	33	

注: 与劳拉西泮组比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with lorazepam group, ¹⁾ $P<0.05$.

表4 2组不良反应比较

Tab. 4 Comparison of adverse effects between two groups n

组别	乏力	头痛	眩晕	食欲减退	恶心	腹泻	便秘	n
劳拉西洋组	11	9	7	6	5	4	2	
加味酸枣仁汤组	3 ¹⁾	2 ¹⁾	3	4	4	6	3	

注:与劳拉西洋组比较,^{1)P<0.05。}

Note: Compared with lorazepam group,^{1)P<0.05.}

汤,增强其祛火效果,应用于失眠症的治疗。笔者所在团队发现,加味酸枣仁汤能缩短入睡时间、延长睡眠时间、提高睡眠质量^[10-11];与地西泮联用,其效果优于单用地西泮,且不良反应明显减小^[8]。在失眠症人群中,原发性失眠症患病率仅为1%~10%,而继发性失眠症如精神疾病、身体疾病或药物因素引起的失眠症占绝大部分^[12]。以焦虑症为例,失眠是焦虑症发病率最高的伴发症状^[13]。大量证据表明,焦虑症、失眠症在发病机理上存在很强的相关性^[14]。因此笔者推测加味酸枣仁汤可用于焦虑症的治疗。但是,加味酸枣仁汤治疗高中生焦虑症的疗效以及安全性至今尚无报道。

本研究结果显示,虽然加味酸枣仁汤组和劳拉西洋组总有效率无统计学差异,但是加味酸枣仁汤组疗效显著的比例(57.58%)明显高于劳拉西洋组(31.25%)(P<0.05),且第2周HAMA得分(10.82 ± 5.80)显著低于劳拉西洋组(14.88 ± 5.50)(P<0.05)。另外,根据笔者观察,劳拉西洋组在治疗过程中,缓解的焦虑症状存在复发的现象,即出现耐受;而加味酸枣仁汤组未发现明显此类现象。以上结果表明,加味酸枣仁汤治疗高中生焦虑症的疗效优于劳拉西洋。

在起效时间上,加味酸枣仁汤组(3 d)晚于劳拉西洋组(1 d),可能与加味酸枣仁汤的疗效较温和有关,有待对其机制进行研究。

不良反应方面,加味酸枣仁汤主要表现出胃肠道的症状,如恶心、便秘、腹泻等,与劳拉西洋比较无明显差异;乏力、头痛的发生率则明显低于劳拉西洋。

加味酸枣仁汤治疗焦虑症的机制目前尚不清楚。普遍认为,焦虑症的发生发展与5-羟色胺(serotonin, 5-HT)、去甲肾上腺素、谷氨酸、GABA等多种神经递质的功能失调有关^[14]。基于此,SSRIs、选择性5-HT去甲肾上腺素再摄取抑制剂、苯二氮草类药物(GABA受体阻滞剂)均对焦虑症具有治疗作用^[15]。现有的加味酸枣仁汤药理学机制研究表明,加味酸枣仁汤可能作用于5-HT和

GABA神经递质系统^[8],其抗失眠作用可以被5-HT1A、5-HT2、5-HT3以及GABA_A受体拮抗剂所阻断^[16-17]。加味酸枣仁汤的成分复杂,有研究者分别在体外和体内从酸枣仁颗粒中就提取出101和68种成分^[18],据报道酸枣仁汤的有效活性成分≥10种^[19-20],其中,酸枣仁碱A、皂苷A以及其他类黄酮植物化学成分可能是加味酸枣仁汤发挥镇静作用的分子基础^[21]。酸枣仁碱A可增加神经元细胞氯离子内流、激活谷氨酸脱羧酶增加GABA的合成^[22],酸枣仁碱A则通过减少谷氨酸合成、降低谷氨酸引起的Ca²⁺内流,发挥抑制谷氨酸兴奋性信号通路^[23]。另外,加味酸枣仁汤的疗效可能还与其中的多种氨基酸、脂肪酸等对神经免疫系统的调节作用相关。加味酸枣仁汤的抗焦虑作用机制有待进行深入研究。

本次研究只观察了2周的疗效,因为一方面劳拉西洋和加味酸枣仁汤通常在2周内起效。对于2周内无效的患者,通常不能再继续坚持治疗。另一方面因研究群体的特殊性,劳拉西洋组患者症状改善后,家长往往要求停药或改用中药治疗。加味酸枣仁汤的长期效果有待进一步研究。

总之,加味酸枣仁汤对高中生焦虑症的治疗比劳拉西洋具有更好的疗效和更小的不良反应,可在临幊上推广使用。

REFERENCES

- [1] SHARMA T, GUSKI L S, FREUND N, et al. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: Systematic review and meta-analyses based on clinical study reports[J]. BMJ, 2016(352): i65.
- [2] NOMAN G, RAKESH KUMAR B, RAMAN M. Lorazepam [M].isted. Treasure Island: StatPearls, 2020.
- [3] PARIENTE A, GAGE S B, MOORE N, et al. The benzodiazepine-dementia disorders link: Current state of knowledge[J]. CNS Drugs, 2016, 30(1): 1-7.
- [4] SONG M F, CHEN L Q, SHAO Q Y, et al. Efficacy and safety of Jiawei Suanzaoren decoction combined with lorazepam for chronic insomnia: A parallel-group randomized controlled trial[J]. Evid-Based Complementary Altern Med, 2020(2020): 3450989. Doi: 10.1155/2020/3450989.
- [5] GUO H B, ZHANG C, WANG H. Research progress of pivot pharmacological experiment of sour jujube decoction[J]. Henan Tradit Chin Med(河南中医), 2019, 39(2): 307-311.
- [6] JUNG M E, METZGER D B, HALL J. The long-term but not short-term use of benzodiazepine impairs motoric function and upregulates amyloid β in part through the suppression of translocator protein[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2020(191): 172873. Doi: 10.1016/j.pbb.2020.172873.
- [7] 陆奕彬,何秀贞.氟西汀和地西泮治疗广泛性焦虑症的效

- 果对比及对血清疾病指标的影响[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(11): 158-159.
- [8] ZHOU Q H, ZHOU X L, XU M B, et al. Suanzaoren formulae for insomnia: Updated clinical evidence and possible mechanisms[J]. Front Pharmacol, 2018(9): 76. Doi:10.3389/fphar.2018.00076.
- [9] GAO J, WANG Q, HUANG Y, et al. In silico study of anti-insomnia mechanism for Suanzaoren prescription[J]. Front Pharmacol, 2019(10): 925. Doi:10.3389/fphar.2019.00925.
- [10] SONG M F, HU L L, LIU W J, et al. Modified suanzaorentang had the treatment effect for generalized anxiety disorder for the first 4 weeks of paroxetine medication: A pragmatic randomized controlled study[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017(2017): 8391637. Doi: 10.1155/2017/8391637.
- [11] HU L L, ZHANG X, LIU W J, et al. Suan Zao Ren Tang in combination with Zhi Zi Chi Tang as a treatment protocol for insomniacs with anxiety: A randomized parallel-controlled trial[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015(2015): 913252. Doi: 10.1155/2015/913252.
- [12] 王一心, 杜小正, 王金海, 等. 舒筋调神法治疗原发性失眠及对血浆食欲素 A 水平的影响[J]. 中国针灸, 2019, 39(9): 950-952.
- [13] COX R C, OLATUNJI B O. Sleep in the anxiety-related disorders: A meta-analysis of subjective and objective research[J]. Sleep Med Rev, 2020(51): 101282. Doi: 10.1016/j.smrv.2020.101316
- [14] BLAKE M J, TRINDER J A, ALLEN N B. Mechanisms underlying the association between insomnia, anxiety, and depression in adolescence: Implications for behavioral sleep interventions[J]. Clin Psychol Rev, 2018(63): 25-40.
- [15] LIU L, LIU C, WANG Y, et al. Herbal medicine for anxiety, depression and insomnia[J]. Curr Neuropharmacol, 2015, 13(4): 481-493.
- [16] YI P L, LIN C P, TSAI C H, et al. The involvement of serotonin receptors in suanzaorentang-induced sleep alteration[J]. J Biomed Sci, 2007, 14(6): 829-840.
- [17] YI P L, TSAI C H, CHEN Y C, et al. Gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor mediates suanzaorentang, a traditional Chinese herb remedy, -induced sleep alteration[J]. J Biomed Sci, 2007, 14(2): 285-297.
- [18] DU Y, HE B, LI Q, et al. Identification and analysis of chemical constituents and rat serum metabolites in Suan-Zao-Ren granule using ultra high performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry combined with multiple data processing approaches[J]. J Sep Sci, 2017, 40(14): 2914-2924.
- [19] ZHU L, WANG Z, ZHAI X, et al. Simultaneous quantitative determination of 13 active components in the traditional Chinese medicinal preparation Suanzaoren oral liquid by HPLC coupled with diode array detection and evaporative light scattering detection[J]. J Sep Sci, 2017, 40(11): 2320-2325.
- [20] KUANG Y, HE B, DU Y, et al. Simultaneous determinations of eleven bioactive components in Suanzaoren decoction granules by high-performance liquid chromatography and its application to the quality control in productive processes[J]. Anal Sci, 2016, 32(9): 931-936.
- [21] WAN L, YI L, WANG H. Anti-platelet aggregation activity of jujuboside A[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(10): 1514-1516.
- [22] RODRÍGUEZ VILLANUEVA J, RODRÍGUEZ VILLANUEVA L. Experimental and clinical pharmacology of *Ziziphus jujuba* Mills[J]. Phytother Res, 2017, 31(3): 347-365.
- [23] ZHANG M, NING G M, SHOU C H, et al. Inhibitory effect of jujuboside A on glutamate-mediated excitatory signal pathway in *Hippocampus*[J]. Planta Med, 2003, 69(8): 692-695.

收稿日期: 2020-06-08
(本文责编: 李艳芳)