

# 盐酸小檗碱附加治疗对抑郁症患者焦虑症状、睡眠质量的影响

蒙维维 马瑞华 杨慧慧 吴春蕾 石晶 谭云龙 田宝朋 杨甫德 王志仁

010110 呼和浩特, 内蒙古医科大学基础医学院(蒙维维、吴春蕾); 100096 北京大学回龙观临床医学院(马瑞华、杨慧慧、石晶、谭云龙、田宝朋、杨甫德、王志仁)

通信作者: 王志仁, Email: zhiren75@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.07.002

**【摘要】目的** 评价盐酸小檗碱(BBR)附加治疗对抑郁症患者焦虑、失眠的有效性及其临床使用的安全性。**方法** 选取2022年9月—2023年10月河南省驻马店市第二人民医院门诊或住院病房的78例抑郁症患者为研究对象,采用随机双盲安慰剂对照临床试验的方法,按1:1将入选患者随机分为BBR组( $n=39$ )与安慰剂组( $n=39$ ),分别给予BBR和安慰剂,同时进行为期8周的联合选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)类抗抑郁药治疗。在基线及2、4、6、8周使用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)对患者焦虑症状进行评估。于基线及4、8周使用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评价患者睡眠质量,采用便秘自评量表(PAC-SYM)评价患者BBR临床使用的安全性。采用重复测量方差分析比较组间(BBR组与安慰剂组)、组内(各个时间点)和交互作用(分组\*时间)的影响。采用协方差分析和Wilcoxon秩和检验两组患者各时间点相对于基线的差异。采用二项Logistic回归分析两组患者的焦虑反应率和缓解率。采用Kaplan-Meier生存曲线评价两组患者焦虑反应和缓解所需的时间。**结果** 最终纳入68例抑郁症患者, BBR组与安慰剂组各34例,两组脱落率均为12.8%(5/39)。重复测量方差分析显示, BBR组6、8周的HAMA评分较安慰剂组降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );协方差分析显示, BBR组与安慰剂组在6周 $[(11.44 \pm 6.15)$ 分比 $(6.53 \pm 8.50)$ 分,  $P < 0.001$ ], 8周 $[(11.29 \pm 5.94)$ 分比 $(7.91 \pm 8.10)$ 分,  $P=0.005$ ]的HAMA评分变化差异有统计学意义。Logistic回归分析显示, BBR组的焦虑反应率在第6周( $OR=8.99$ ,  $95\%CI: 2.22 \sim 36.44$ ,  $P=0.002$ )、缓解率在第8周( $OR=3.45$ ,  $95\%CI: 1.00 \sim 11.86$ ,  $P=0.049$ )增加。但生存分析显示,两组患者焦虑的反应及缓解所需时间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。重复测量方差分析、协方差分析及Logistic回归分析显示, BBR组4、8周的PSQI评分及各个时间点的睡眠缓解率、反应率与安慰剂组比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。协方差分析显示, BBR组在4、8周的PAC-SYM评分相对基线评分的变化与安慰剂组比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** BBR附加治疗可能是改善抑郁症患者焦虑症状有效和安全的方法。

**【关键词】** 抑郁症; 小檗碱; 焦虑; 睡眠质量

**基金项目:** 首都卫生发展科研专项(首发2022-2-2133)

**Effects of berberine hydrochloride adjunctive therapy on anxiety symptoms and sleep quality in patients with depressive disorder** Meng Weiwei, Ma Ruihua, Yang Huihui, Wu Chunlei, Shi Jing, Tan Yunlong, Tian Baopeng, Yang Fude, Wang Zhiren

School of Basic Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China (Meng WW, Wu CL); Huilongguan Clinical Medical College, Peking University, Beijing 100096, China (Ma RH, Yang HH, Shi J, Tan YL, Tian BP, Yang FD, Wang ZR)

Corresponding author: Wang Zhiren, Email: zhiren75@163.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the efficacy and clinical safety of berberine hydrochloride (BBR) adjunctive therapy for anxiety and insomnia in patients with depressive disorder. **Methods** From September 2022 to October 2023, 78 patients with depressive disorder in the outpatient or ward of the Zhumadian Second People's Hospital of Henan Province were selected as the research subject. Using a double-blind

randomized placebo-controlled clinical trial method, the enrolled patients were randomly divided into a BBR group ( $n=39$ ) and a placebo group ( $n=39$ ) by a 1 : 1 ratio, were given BBR and placebo, respectively, and were treated with a combination of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for 8 weeks. At baseline and weeks 2, 4, 6, and 8, the patient's anxiety symptoms were evaluated using the Hamilton Anxiety Scale (HAMA). Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used to evaluate the sleep quality of patients at baseline and 4 and 8 weeks, and the Patient Assessment of Constipation Symptom (PAC-SYM) was used to evaluate the clinical safety of BBR. Repeated measures analysis of variance was used to compare the effects of inter group (BBR group and placebo group), intra group (at various time points), and interaction (group \* time). Covariance analysis and Wilcoxon rank sum test were used to explore the differences between two groups of patients at different time points relative to baseline. Binary Logistic regression was used to analyze the anxiety response rate and relief rate of two groups of patients. Kaplan-Meier survival curve was used to evaluate the time required for anxiety response and relief in two groups of patients. **Results** A total of 68 patients with depressive disorder were included, with 34 cases in BBR group and 34 cases in placebo group, and the dropout rates in both groups were 12.8%(5/39). Repeated measures analysis of variance showed that compared with placebo group, the HAMA score of BBR group decreased at 6 and 8 weeks, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Covariance analysis showed that there were statistically significant differences in HAMA score changes between BBR group and placebo group at 6 weeks [(11.44 ± 6.15) vs (6.53 ± 8.50),  $P < 0.001$ ] and 8 weeks [(11.29 ± 5.94) vs (7.91 ± 8.10),  $P=0.005$ ]. Logistic regression showed that the anxiety response rate of BBR group increased at 6 weeks [OR=8.99, 95%CI (2.22, 36.44),  $P=0.002$ ] and the relief rate increased at 8 weeks [OR=3.45, 95%CI (1.00, 11.86),  $P=0.049$ ]. Survival analysis showed that there was no statistically significant difference in the time required for the response and relief to anxiety between the two groups of patients (all  $P > 0.05$ ). Repeated measures analysis of variance, covariance analysis, and Logistic regression analysis showed that there was no statistically significant difference in PSQI scores, sleep relief rates, and response rates at different time points between BBR group and placebo group at 4 weeks and 8 weeks (all  $P > 0.05$ ). Covariance analysis showed that there was no statistically significant difference in the changes in PAC-SYM scores relative to baseline scores between BBR group and placebo group at weeks 4 and 8 ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** BBR adjunctive therapy may be an effective and safe method to improve anxiety symptoms in patients with depressive disorder.

**【Key words】** Depressive disorder; Berberine; Anxiety; Sleep quality

**Fund program:** Capital's Funds for Health Improvement and Research (CFH 2022-2-2133)

焦虑和失眠是抑郁症患者常见的并发症<sup>[1-2]</sup>。据报道,临床中约65%的重度抑郁症患者和约72%的难治性抑郁症患者伴焦虑<sup>[3-4]</sup>,疾病作用下患者常表现出过度担忧、紧张、恐惧等<sup>[2]</sup>。临床研究发现超过72%的抑郁症患者出现睡眠障碍<sup>[5-6]</sup>,表现为入睡困难、早醒甚至整夜不眠。相关研究指出,焦虑与失眠是抑郁症的危险因素<sup>[7-9]</sup>,其严重程度与自残、自杀意念相关。与单一疾病相比,伴焦虑和失眠的抑郁症患者表现出更严重的社会功能障碍和更深的痛苦程度。一项STAR\*D报告显示,伴焦虑的抑郁症患者治疗缓解所需时间更长,缓解率更低<sup>[10]</sup>。还有研究指出,睡眠时间<5 h可能会使失眠认知行为疗法/抗抑郁药物联合治疗重度抑郁症和失眠症患者的效果欠佳<sup>[11]</sup>。因此,采取联合用药策略治疗伴焦虑或失眠的抑郁症患者是必要的。

盐酸小檗碱(berberine, BBR)(C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)是来源于传统药用植物中的一种活性成分,是味苦、黄色的晶体有机化合物<sup>[12]</sup>。药物研究表明,BBR除有效改善抑郁症动物模型的绝望行为外,还可以改善

失眠大鼠模型的睡眠质量<sup>[13]</sup>,或缓解卵巢切除术后大鼠的焦虑<sup>[14]</sup>。既往临床研究表明,BBR常规剂量下,除引起常见的便秘外<sup>[15]</sup>,无其他严重的不良反应。目前,鲜有相关的临床研究报道BBR对抑郁症患者焦虑和失眠的影响。因此,本研究探究BBR对于抑郁症患者焦虑情绪、睡眠质量的疗效和安全性。

## 对象与方法

### 一、研究对象

选取2022年9月—2023年10月在河南省驻马店市第二人民医院门诊就诊或住院的78例抑郁症患者为研究对象。纳入标准:(1)根据DSM-5抑郁障碍的诊断标准<sup>[16]</sup>,符合抑郁发作的诊断;(2)年龄18~60岁;(3)HAMD-17评分 $\geq 17$ 分且HAMA评分 $\geq 7$ 分<sup>[17-18]</sup>;(4)血常规、血生化及便常规检查无异常;(5)患者自愿参与研究并签署知情同意书。排除标准:(1)合并精神分裂症、其他精神病性障碍及其他神经退行性疾病;(2)酒精或物质依赖;(3)哺乳期、妊娠期或产后 $\leq 6$ 个月的妇女;(4)患者不能阅读或理

解信息以及知情同意书、患者自评问卷；(5)合并严重的心、肝、肺、肾、血液、内分泌、神经系统疾病及自身免疫疾病或肿瘤；(6)正在参加其他临床试验；(7)有除阑尾炎以外的腹部手术史，呼吸道、消化道、泌尿系等部位感染；(8)近2周内连续服用肠道微生物制剂、抗生素 $>3$  d；(9)无法配合完成检查和治疗。出组标准：(1)因各种原因无法完整执行研究方案的患者；(2)研究途中要求撤回知情同意退出的患者；(3)研究中途患者转躁。(4)患者拒绝服药。本研究已获得北京回龙观医院(批件号：2021-26-科)和河南省驻马店市第二人民医院(批件号：K-2022-001-01)医学伦理委员会批准。

## 二、方法

1. 样本量的计算：本研究为随机双盲对照试验，分为BBR组和安慰剂组，以研究对象的焦虑评分变化为结局指标，查阅文献，根据BBR对焦虑评分的改善情况，假设8周HAMA变化值为4分<sup>[19]</sup>，标准差为5，以 $\alpha=0.05$ ， $power=0.8$ ，脱落率预计为20%，使用PASS 15软件计算得出最小样本量为66例(每组33例)。

2. 研究工具：(1)一般资料调查表。采用自编的病例报告记录表收集研究对象的性别、年龄、身高、体重、民族、受教育年限、婚姻状况、药物使用情况等一般资料。(2)HAMA<sup>[20]</sup>。HAMA用于评估患者在过去1周内的焦虑程度。量表包含14项，可归类为2类因子结构：①躯体性焦虑。由肌肉系统症状、感觉系统症状、心血管系统症状、呼吸系统症状、胃肠道症状、生殖泌尿系统症状、自主神经系统症状组成(7~13项)。②精神性焦虑。由其他7项组成(1~6项和14项)。HAMA所有项目采用0~4分的5级评分法，各项得分相加，总分越高，表示焦虑程度越严重。本研究中该量表的Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.893。(3)匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)<sup>[21]</sup>。PSQI用于评定患者最近1个月的睡眠质量。量表包含18项，可归类为7个成分：睡眠质量(6项)、入睡时间(2、5a项)、睡眠时间(4项)、睡眠效率(1、3、4项)、睡眠障碍(5b~5j项)、催眠药物(7项)、日间功能障碍(8、9项)。PSQI的7个成分均采用0~3分的4级评分法，各成分得分相加获得总分。总分为0~21分，得分越高，表示睡眠质量越差。本研究中该量表的Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.87。(4)便秘自评量表(Patient Assessment of Constipation Symptom, PAC-SYM)<sup>[22]</sup>。PAC-SYM是用于评估便秘患者症状及严重程度的自评量表，包含12项、

3个维度，其中粪便性状1~2项，直肠症状3~9项、腹部症状10~12项。PAC-SYM所有项目均采用0~4分的5级评分法，各项得分相加，总分越高，表示患者自感便秘情况越严重。本研究中该量表的Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.81~0.91。

3. 干预措施：采用随机双盲对照试验的方法，对78例抑郁症患者按1:1纳入BBR组和安慰剂组。给予患者的BBR和安慰剂具有相同包装，外观、颜色、重量，但安慰剂不含任何有效成分。所有参与者对患者属于BBR组或安慰剂组均不知情。本研究采用云南省药物研究所生产的BBR或安慰剂(规格：0.1 g；批号：ZEA2002或ZEB2101；用法：口服，每次0.3 g，3次/d)对抑郁症患者进行为期8周的联合SSRIs类抗抑郁药治疗。在给予BBR治疗前完成基线HAMA、PSQI、PAC-SYM评分，治疗后2、4、6、8周分别完成HAMA评分，在4、8周完成PSQI、PAC-SYM评分。待所有参与者试验结束，在统计分析完成后进行揭盲。研究中患者避免服用抗生素和益生菌，对服用常规抗抑郁药物和饮食无任何限制。在干预开始后，通过参与者的自我报告监测任何不良事件的发生，如有严重不良反应，应停药或适当减量。

4. 疗效的评价：以治疗后各时间点HAMA评分相对于基线评分的分数变化为主要结局指标，次要结局指标如下。(1)治疗后各时间点HAMA、PSQI评分比较；(2)治疗后的缓解率比较(缓解：HAMA总分 $\leq 7$ 分；PSQI总分 $< 6$ 分)；(3)治疗反应率的比较(反应：与基线比较HAMA、PSQI总分减分率 $\geq 50\%$ )；(4)早期缓解率的比较(2周与基线比较HAMA总分减分率 $\geq 20\%$ )；(5)治疗显现出缓解和反应所需要的时间比较；(6)治疗后各时间点PSQI、PAC-SYM总分相对于基线评分的分数变化比较。所有评分均由接受过严格量表培训的2名研究人员进行评估，具有较高的一致性和可靠性。

5. 统计学方法：采用SPSS 27.0统计学软件进行数据分析，计数资料以频数、百分率(%)表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。采用Shapiro-wilk方法进行正态分布检验，符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示，两组间比较采用独立样本 $t$ 检验；非正态分布的计量资料用中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，两组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验和Wilcoxon秩和检验。以各时间点的总分为因变量，以患者的基线体重指数、实际用药时间天数作为自变量进行重复测量方差分

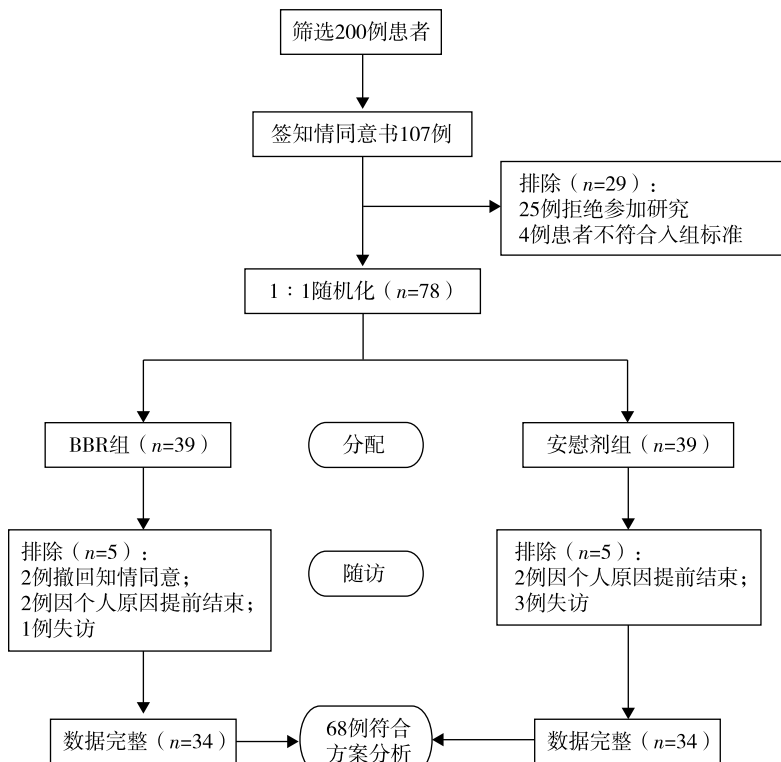
析,比较组间(BBR组与安慰剂组)、组内(各个时间点)和交互作用(分组\*时间)的影响。在评价各时间点相对于基线差异时,以各时间点的差值为因变量,以患者的基线特征体重指数、实际用药天数、量表基线数据为自变量进行协方差分析和Wilcoxon秩和检验。在比较两组缓解率和反应率时,以患者是否缓解或是否反应为因变量,以体重指数、实际用药天数、量表基线数据为自变量进行二项Logistic回归分析。使用生存分析Kaplan-Meier秩的对数检验比较两组患者焦虑反应和缓解所需的时间。双侧检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般情况的比较: 依据纳入标准, 78例患者按1:1随机分为BBR组和安慰剂组。BBR组中, 2例撤回知情同意, 2例因个人原因提前结束研究, 1例失访。安慰剂组中, 2例因个人原因提前结束研究, 3例失访。两组脱落率均为12.8%(5/39)。8周后, 68例完成了干预及随访, 其中BBR组34例, 安慰剂组34例, 患者均为汉族。除体重指数外, 两组的人口学基本特征、临床基线信息、用药时间、用药方案比较, 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见图1、表1。

2. BBR对抑郁症患者焦虑症状的影响: 重复测量方差分析显示, 时间效应差异无统计学意义( $F=1.20, P=0.312$ ); BBR组和安慰剂组的组别效应差异无统计学意义( $F=2.88, P=0.095$ ); 时间\*治疗组别之间差异有统计学意义( $F=4.79, P=0.003$ ), 时间因素的作用随分组的不同而评分变化趋势不同。HAMA平均轨迹显示, BBR组与安慰剂组6、8周的HAMA总分比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见图2A。在6、8周, BBR组与安慰剂组HAMA总分相对基线评分的变化差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ), 见表2。Logistic回归分析显示, 与安慰剂组相比, BBR组的焦虑反应率在第6周增加( $OR=8.99, 95\%CI: 2.22 \sim 36.44, P=0.002$ ); 焦虑的缓解率在第8周增加( $OR=3.45, 95\%CI: 1.00 \sim 11.86, P=0.049$ )。见表3。Kaplan-Meier生存分析显示, 两组患者焦虑反应时间及缓解时间差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

3. BBR对抑郁症患者睡眠质量的影响: 重复测量方差分析显示时间效应差异无统计学意义( $F=1.20, P=0.299$ ); 组别效应差异无统计学意义( $F=0.37, P=0.548$ ); 时间\*治疗组别之间差异无统计学意义( $F=0.70, P=0.472$ )。PSQI平均轨迹显示, BBR组与安慰剂组4、8周PSQI总分比较, 差异均无



注: BBR 盐酸小檗碱

图1 研究入组流程图

表1 两组抑郁症患者的人口统计学和基线特征比较

项目	BBR组(n=34)	安慰剂组(n=34)	$\chi^2/Z/t$ 值	P值
性别[例(%)]				
男	20(58.8)	15(44.1)	1.47	0.225
女	14(41.2)	19(55.9)		
婚姻状况[例(%)]				
未婚	14(41.2)	18(52.9)	2.25	0.343
已婚	18(52.9)	16(47.1)		
离异	2(5.9)	0(0)		
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	29.0(24.5, 38.5)	21.5(18.0, 39.5)	-1.24	0.215
体重指数( $\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$ )	21.74 $\pm$ 3.03	23.73 $\pm$ 4.10	-2.28	0.026
受教育年限[年, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	10.5(9.0, 15.0)	12.0(9.0, 14.0)	-0.37	0.712
基线HAMA总分(分, $\bar{x} \pm s$ )	17.03 $\pm$ 6.87	16.06 $\pm$ 7.86	0.54	0.590
基线PSQI总分(分, $\bar{x} \pm s$ )	11.26 $\pm$ 4.80	10.91 $\pm$ 5.30	0.29	0.774
基线PAC-SYM总分[分, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	5.0(2.8, 7.0)	6.0(2.0, 13.0)	-0.83	0.409
BBR实际用药时间[d, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	56.0(54.0, 58.0)	56.0(56.0, 56.0)	-0.03	0.979
抗抑郁药剂量(氟西汀)[mg/d, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	20.0(10.0, 25.0)	20.0(10.0, 30.8)	-0.28	0.778
抗焦虑药物[例(%)]	27(79.4)	30(88.2)	0.98	0.323
镇静助眠药[例(%)]	13(38.2)	7(20.6)	2.55	0.110
情绪稳定剂[例(%)]	12(35.3)	10(29.4)	0.27	0.604
抗精神药物[例(%)]	11(32.4)	13(38.2)	0.26	0.612

注: HAMA 汉密尔顿焦虑量表; PSQI 匹兹堡睡眠质量指数; PAC-SYM 便秘自评量表; BBR 盐酸小檗碱

表2 两组抑郁症患者HAMA评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	基线到第2周差值	基线到第4周差值	基线到第6周差值	基线到第8周差值
BBR组	34	7.62 $\pm$ 5.57	8.65 $\pm$ 5.86	11.44 $\pm$ 6.15	11.29 $\pm$ 5.94
安慰剂组	34	5.97 $\pm$ 6.06	6.21 $\pm$ 7.23	6.53 $\pm$ 8.50	7.91 $\pm$ 8.10
F值		1.50	3.72	14.45	8.32
LS值(95%CI)		1.52(-0.96 ~ 3.99)	2.61(-0.09 ~ 5.32)	5.64(2.68 ~ 8.61)	3.87(1.19 ~ 6.55)
P值		0.226	0.058	< 0.001	0.005

注: HAMA 汉密尔顿焦虑量表; BBR 盐酸小檗碱; LS 最小二乘法; 95%CI 95%置信区间

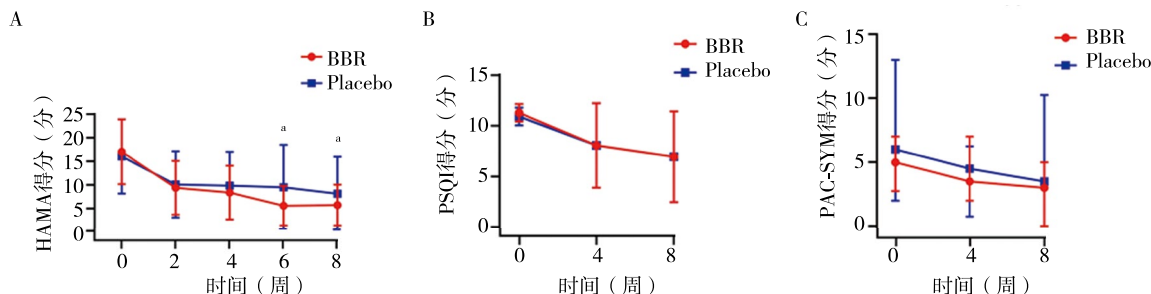
表3 两组抑郁症患者HAMA反应率和缓解率比较

组别	例数	反应[例(%)]				
		第2周	第4周	第6周	第8周	
BBR组	34	17(50.0)	18(52.9)	30(88.2)	25(73.5)	
安慰剂组	34	14(41.2)	16(47.1)	20(58.8)	20(58.8)	
OR值(95%CI)		1.55(0.57 ~ 4.23)	1.43(0.53 ~ 3.91)	8.99(2.22 ~ 36.44)	2.43(0.81 ~ 7.32)	
P值		0.390	0.481	0.002	0.113	
组别	例数	缓解[例(%)]				早期缓解[例(%)]
		第2周	第4周	第6周	第8周	第2周
BBR组	34	15(44.1)	19(55.9)	25(73.5)	25(73.5)	28(82.4)
安慰剂组	34	13(38.2)	19(55.9)	21(61.8)	20(58.8)	27(79.4)
OR值(95%CI)		2.37(0.63 ~ 8.90)	1.50(0.47 ~ 4.82)	3.39(0.92 ~ 12.53)	3.45(1.00 ~ 11.86)	1.17(0.31 ~ 4.37)
P值		0.200	0.490	0.067	0.049	0.820

注: HAMA 汉密尔顿焦虑量表; BBR 盐酸小檗碱; 反应为与基线比HAMA总分减分率 $\geq 50\%$ ; 缓解为HAMA总分 $\leq 7$ 分; 早期缓解为2周与基线HAMA总分减分率 $\geq 20\%$ ; OR 比值比; 95%CI 95%置信区间

统计学意义(均 $P > 0.05$ ), 见图2B。各时间点相对基线评分的变化显示, 两组患者4、8周的评分变化差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ), 见表4。Logistic

回归分析显示, 两组患者8周内各个时间点的睡眠质量缓解率和反应率在4、8周差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ), 见表5。



注: A为焦虑评分平均轨迹; B为PSQI评分平均轨迹; C为PAC-SYM评分中位轨迹; BBR 盐酸小檗碱; Placebo 安慰剂; HAMA 汉密尔顿顿虑量表; PSQI 匹兹堡睡眠质量指数; PAC-SYM 便秘自评量表; \* $P < 0.05$

图2 两组抑郁症患者各时间点量表评分轨迹

表4 两组抑郁症患者PSQI评分比较 [分,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	基线到第4周差值	基线到第8周差值
BBR组	34	3.00(-0.25 ~ 6.00)	3.00(1.00 ~ 8.00)
安慰剂组	34	3.50(0.00 ~ 6.00)	3.50(0.25 ~ 6.25)
Z值		-0.221	-0.418
差值中位数(95%CI)		0.00(-2 ~ 3.00)	1.00(-2.00 ~ 3.00)
P值		0.825	0.676

注: PSQI 匹兹堡睡眠质量指数; BBR 盐酸小檗碱

4. BBR对抑郁症患者胃肠道便秘症状的影响: PAC-SYM中位轨迹显示, BBR组和安慰剂组评分随时间均呈下降趋势, 但差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ), 见图2C。各时间点相对基线评分的变化显示, 与安慰剂组相比, BBR组在4、8周的分值变化差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ), 见表6。

## 讨论

本研究通过评价BBR附加治疗改善抑郁症患者焦虑和睡眠的疗效, 发现BBR附加治疗在第6、8周可降低抑郁症患者的焦虑评分, 然而并未观察到其可以显著降低患者的睡眠质量评分。在研究剂量下BBR并未引起患者便秘症状的增加, 表明BBR附加治疗可能是改善抑郁症患者焦虑症状有效和安全的方法。

相关的临床前研究发现, 焦虑模型鼠使用100 mg/kg的BBR治疗与1 mg/kg地西泮和2 mg/kg丁螺环酮治疗具有相似的抗焦虑效果<sup>[23]</sup>。目前, 有研究发现, BBR治疗4周后可显著改善特定无病原体卵巢切除术引起的大鼠焦虑<sup>[14]</sup>。临床研究中, Chen等<sup>[19]</sup>的研究表明, BBR可显著降低腹泻为主的肠易激综合征患者的焦虑评分。本研究结果显示, 在8周干预结束时, 与既往研究中肠易激综合征患者接受BBR干预8周后的HAMA评分变化相似<sup>[19]</sup>。表明与安慰剂相比, BBR附加治疗8周对抑郁症患者的焦虑

症状是有效的。既往报道认为BBR改善焦虑的可能作用机制如下: (1)增加可以产生雌马酚的有益肠道微生物, 如拟杆菌、双歧杆菌、乳酸菌和阿克曼氏菌<sup>[14]</sup>。(2)增加脑中单胺周转率和降低血清素系统活性, 如通过激活躯体树突状5-HT<sub>1A</sub>自身受体和抑制突触后5-HT<sub>1A</sub>和5-HT<sub>2</sub>受体降低5-HT能系统活性<sup>[23]</sup>。(3)防止乙酰胆碱酯酶活性增加和神经细胞死亡<sup>[24]</sup>。(4)降低核转录因子 $\kappa$ B细胞活性, 并保护海马体中的神经<sup>[25]</sup>。(5)调节神经化学异常和增加海马和纹状体中多巴胺水平, 如可以增加酪氨酸羟化酶和多巴胺转运蛋白在海马体中的mRNA表达<sup>[26]</sup>。(6)调节下丘脑促肾上腺皮质激素释放因子和中枢去甲肾上腺素能系统, 如降低下丘脑促肾上腺皮质激素释放因子表达和糖皮质激素表达以及增加海马BDNF的mRNA表达<sup>[27]</sup>。总体而言, BBR改善焦虑可能与其参与肠道微生物和代谢系统、神经系统、免疫系统、内分泌系统等的调节有关。

本研究除了关注BBR对抑郁症患者焦虑症状的影响之外, 还观察了其对患者睡眠的影响。对于BBR在失眠方面的研究结果尚存在争议。有动物研究表明, 含BBR成分的中药方可改善对氯苯丙氨酸诱导失眠大鼠的睡眠质量<sup>[13, 28]</sup>。然而在一项阿片类药物成瘾者的临床试验中, 发现含有BBR的提取物在受试者睡眠质量评分方面差异无统计学意义<sup>[29]</sup>。在本研究中, 同样未观察到其对抑郁症患者睡眠的改善效果。这些研究结果的差异可能与疾病的异质性、研究方案等的不同有关。

既往的安全性评价指出, 使用BBR虽无严重不良反应出现, 但最困扰的是会引起少数患者轻至中度的便秘症状或轻微胃肠道不良反应<sup>[30-32]</sup>。一项关于非酒精性脂肪性肝病患者的研究指出, 与BBR相关的最常见不良事件是便秘(14.29%)。故本研究采用PAC-SYM评估BBR对抑郁症患者便秘症状的

表5 两组抑郁症患者PSQI缓解率和反应率比较

组别	例数	缓解[例(%)]		反应[例(%)]	
		第4周	第8周	第4周	第8周
BBR组	34	7(20.6)	12(35.3)	6(17.6)	9(26.5)
安慰剂组	34	7(20.6)	10(29.4)	7(20.6)	13(38.2)
OR值(95%CI)		1.22(0.31~4.75)	1.44(0.44~4.75)	0.63(0.16~2.44)	0.52(0.17~1.61)
P值		0.773	0.546	0.500	0.254

注: PSQI 匹兹堡睡眠质量指数; BBR 盐酸小檗碱; 缓解为PSQI总分<6分; 反应为与基线比PSQI总分减分率≥50%; OR 比值比; 95%CI 95%置信区间

表6 两组抑郁症患者PAC-SYM评分差值比较[分,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	基线到第4周差值	基线到第8周差值
BBR组	34	0.50(-2.00~4.25)	1.50(-1.00~4.00)
安慰剂组	34	2.00(-2.25~5.75)	2.00(-2.25~7.25)
Z值		-0.707	-0.135
差值中位数(95%CI)		-1.00(-4.00~2.00)	0.00(-3.00~3.00)
P值		0.480	0.892

注: PAC-SYM 便秘自评量表; BBR 盐酸小檗碱

影响,结果表明, BBR附加治疗并未随着治疗时间的延长引起患者便秘症状显著增加, BBR组和安慰剂组PAC-SYM评分的中位数轨迹却随着治疗时间的延长反而呈下降趋势。这可能与临床上考虑患者入院后使用抗抑郁药及BBR治疗会造成其便秘症状增加, 临床医生会使用通便药物改善患者便秘症状有关。尽管在研究初期有7例患者反映出便秘症状, 但未对患者造成困扰。因此, 研究认为使用BBR(口服, 每次0.3 g, 3次/d)附加治疗抑郁症患者焦虑症状是安全的。

本研究存在一定的局限性: (1) 样本量相对较小, 未来研究将进一步扩大样本量, 提高试验的可靠性。(2) 研究中所有患者均联合使用了常规的抗抑郁、抗焦虑、镇静等药物治疗, 一定程度地影响了结果的准确性。未来希望对BBR在大样本、长期疗效、作用机制等方面进行更深入的探讨。

综上所述, BBR附加治疗可能是改善抑郁症患者焦虑症状有效和安全的方法, 使患者在治疗时间内获得更高的临床效益, 为BBR未来在精神疾病领域的应用提供了证据。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

志谢 河南省驻马店市第二人民医院的郭华、张宏伟、王琴琴、刘爱红、尹小伟、马衡、孙连峰对本研究的支持

作者贡献声明 研究实施、数据采集为蒙维维、马瑞华、杨慧慧、吴春蕾, 数据分析和解释、论文撰写为蒙维维, 行政、技术或材料支持为石晶、谭云龙、田宝朋、杨甫德, 研究指导、资助获取、论文修改为王志仁

参 考 文 献

- [1] Plante DT. The evolving nexus of sleep and depression[J]. Am J Psychiatry, 2021, 178(10): 896-902. DOI: 10.1176/appi.ajp.2021.21080821.
- [2] Cosci F, Fava GA. When anxiety and depression coexist: the role of differential diagnosis using clinimetric criteria[J]. Psychother Psychosom, 2021, 90(5): 308-317. DOI: 10.1159/000517518.
- [3] Daly EJ, Turkoz I, Salvadore G, et al. The effect of esketamine in patients with treatment-resistant depression with and without comorbid anxiety symptoms or disorder[J]. Depress Anxiety, 2021, 38(11): 1120-1130. DOI: 10.1002/da.23193.
- [4] Lenze EJ, Mulsant BH, Shear MK, et al. Comorbid anxiety disorders in depressed elderly patients[J]. Am J Psychiatry, 2000, 157(5): 722-728. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.5.722.
- [5] Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression[J]. J Clin Psychiatry, 2005, 66(10): 1254-1269. DOI: 10.4088/jcp.v66n1008.
- [6] Liu X, Buysse DJ, Gentzler AL, et al. Insomnia and hypersomnia associated with depressive phenomenology and comorbidity in childhood depression[J]. Sleep, 2007, 30(1): 83-90. DOI: 10.1093/sleep/30.1.83.
- [7] Saade YM, Nicol G, Lenze EJ, et al. Comorbid anxiety in late-life depression: relationship with remission and suicidal ideation on venlafaxine treatment[J]. Depress Anxiety, 2019, 36(12): 1125-1134. DOI: 10.1002/da.22964.
- [8] O'Callaghan VS, Couvy-Duchesne B, Strike LT, et al. A meta-analysis of the relationship between subjective sleep and depressive symptoms in adolescence[J]. Sleep Med, 2021, 79: 134-144. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.01.011.
- [9] Busby Grant J, Batterham PJ, McCallum SM, et al. Specific anxiety and depression symptoms are risk factors for the onset of suicidal ideation and suicide attempts in youth[J]. J Affect Disord, 2023, 327: 299-305. DOI: 10.1016/j.jad.2023.02.024.
- [10] Fava M, Rush AJ, Alpert JE, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR\*D report[J]. Am J Psychiatry, 2008, 165(3): 342-351. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.06111868.
- [11] Edinger JD, Smith ED, Buysse DJ, et al. Objective sleep duration and response to combined pharmacotherapy and cognitive behavioral insomnia therapy among patients with comorbid depression and insomnia: a report from the TRIAD study[J]. J Clin Sleep Med, 2023, 19(6): 1111-1120. DOI: 10.5664/jcs.m.10514.

- [ 12 ] Feng X, Sureda A, Jafari S, et al. Berberine in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanisms to therapeutics[ J ]. *Theranostics*, 2019, 9(7): 1923-1951. DOI: 10.7150/thno.30787.
- [ 13 ] Wang Q, Ren X, Zhang X, et al. Therapeutic effect of berberine on insomnia rats by erbB signaling pathway[ J ]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e921831. DOI: 10.12659/MSM.921831.
- [ 14 ] Fang Y, Zhang J, Zhu S, et al. Berberine ameliorates ovariectomy-induced anxiety-like behaviors by enrichment in equol generating gut microbiota[ J ]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105439. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105439.
- [ 15 ] Chen YX, Gao QY, Zou TH, et al. Berberine versus placebo for the prevention of recurrence of colorectal adenoma: a multicentre, double-blinded, randomised controlled study[ J ]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(3): 267-275. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30409-1.
- [ 16 ] DSM-5: diagnosis of mental disorders[ J ]. *Lancet*, 2010, 376(9739): 390. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61204-4
- [ 17 ] Hellmann-Regen J, Clemens V, Grözinger M, et al. Effect of minocycline on depressive symptoms in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial[ J ]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(9): e2230367. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.30367.
- [ 18 ] Joliat MJ, Schmidt ME, Fava M, et al. Long-term treatment outcomes of depression with associated anxiety: efficacy of continuation treatment with fluoxetine[ J ]. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(3): 373-378. DOI: 10.4088/jcp.v65n0313.
- [ 19 ] Chen C, Tao C, Liu Z, et al. A randomized clinical trial of berberine hydrochloride in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[ J ]. *Phytother Res*, 2015, 29(11): 1822-1827. DOI: 10.1002/ptr.5475.
- [ 20 ] Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Generalized anxiety disorder and the Hamilton Anxiety Rating Scale in Parkinson's disease[ J ]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68(4): 495-501. DOI: 10.1002/mds.22221
- [ 21 ] 刘志喜, 石倩萍, 杨洪霞, 等. 匹兹堡睡眠质量指数量表在护理人群中的信效度评价[ J ]. *汕头大学医学院学报*, 2020, 33(3): 173-176. DOI: 10.13401/j.cnki.jsumc.2020.03.011.  
Liu ZX, Shi QP, Yang HX, et al. Reliability and validity evaluation of Pittsburgh sleep quality index in nursing population[ J ]. *Journal of Shantou University Medical College*, 2020, 33(3): 173-176.
- [ 22 ] 宋玉磊, 林征, 林琳, 等. 中文版便秘患者症状自评量表的信度与效度研究[ J ]. *护理学杂志*, 2012, 27(7): 73-76. DOI: 10.3870/hlxzz.2012.07.073.  
Song YL, Lin Z, Lin L, et al. Validation of the Chinese version of PAC-SYM questionnaire[ J ]. *J Nurs Sci*, 2012, 27(7): 73-76.
- [ 23 ] Peng WH, Wu CR, Chen CS, et al. Anxiolytic effect of berberine on exploratory activity of the mouse in two experimental anxiety models: interaction with drugs acting at 5-HT receptors[ J ]. *Life Sci*, 2004, 75(20): 2451-2462. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.04.032.
- [ 24 ] de Oliveira JS, Abdalla FH, Dornelles GL, et al. Berberine protects against memory impairment and anxiogenic-like behavior in rats submitted to sporadic Alzheimer's-like dementia: involvement of acetylcholinesterase and cell death[ J ]. *Neurotoxicology*, 2016, 57: 241-250. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.10.008.
- [ 25 ] Rezaeian L, Kalalian-Moghaddam H, Mohseni F, et al. Effects of berberine hydrochloride on methamphetamine-induced anxiety behaviors and relapse in rats[ J ]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23(11): 1480-1488. DOI: 10.22038/ijbms.2020.47285.10884.
- [ 26 ] Lee B, Shim I, Lee H, et al. Berberine alleviates symptoms of anxiety by enhancing dopamine expression in rats with post-traumatic stress disorder[ J ]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2018, 22(2): 183-192. DOI: 10.4196/kjpp.2018.22.2.183.
- [ 27 ] Lee B, Sur B, Yeom M, et al. Effect of berberine on depression- and anxiety-like behaviors and activation of the noradrenergic system induced by development of morphine dependence in rats[ J ]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2012, 16(6): 379-386. DOI: 10.4196/kjpp.2012.16.6.379.
- [ 28 ] He W, Liu G, Cai H, et al. Integrated pharmacokinetics of five protoberberine-type alkaloids in normal and insomnic rats after single and multiple oral administration of Jiao-Tai-Wan[ J ]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(3): 635-644. DOI: 10.1016/j.jep.2014.04.040.
- [ 29 ] Dabaghzadeh F, Sharififar F, Ahmadzadeh AM, et al. The effects of *Berberis vulgaris* L. root extract on the opiate withdrawal syndrome and psychological factors: a randomized double-blind clinical trial[ J ]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2023, 34(4): 465-472. DOI: 10.1515/jbcpp-2020-0327.
- [ 30 ] Villarroel-Vicente C, Gutiérrez-Palomo S, Ferri J, et al. Natural products and analogs as preventive agents for metabolic syndrome via peroxisome proliferator-activated receptors: an overview[ J ]. *Eur J Med Chem*, 2021, 221: 113535. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113535.
- [ 31 ] Zhang Y, Gu Y, Ren H, et al. Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes (the PREMOTESTUDY) [ J ]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5015. DOI: 10.1038/s41467-020-18414-8.
- [ 32 ] Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus[ J ]. *Metabolism*, 2008, 57(5): 712-717. DOI: 10.1016/j.metabol.2008.01.013.

(收稿日期: 2024-05-19)

(本文编辑: 赵金鑫)