

· 仲景方药治疗抑郁症专题 ·

〔编者按〕 抑郁症是一种以显著而持久的心境低落为主要特征的精神类疾病,随着社会生活节奏的加快,压力的剧增,抑郁症已经成为临床上的常见病、高发病,其发病率呈逐年上升趋势,并成为世界关注的重大公共卫生问题。抑郁症属中医学“郁证”范畴,汉代张仲景在《伤寒论》和《金匮要略》中创立了一系列治疗郁证的经典方药。本课题组围绕仲景方药治疗抑郁症进行研究,并通过临床观察和动物模型进行药效和药理学研究,发现仲景方药治疗抑郁症的疗效确切,验证了仲景方药在治疗抑郁症方面的独特优势。为多维度、多思路地挖掘、传承和发展仲景方药治疗抑郁症提供科学依据和借鉴。

仲景方药辨治抑郁症研究进展

李耀洋¹, 尚立芝^{2,3*}, 许二平^{2,3*}

- (1. 河南中医药大学 第一临床医学院, 郑州 450006;
2. 河南省仲景方药现代研究重点实验室, 郑州 450046;
3. 河南中医药大学 中医药科学院, 郑州 450046)

〔摘要〕 抑郁症是一种情感精神障碍性疾病,与单胺类神经递质代谢异常、免疫炎症反应、神经内分泌紊乱等诸多发病因素有关,具有高致残率和高复发率的特点,严重危害人类健康,为患者及其家庭带来了巨大的经济负担。目前临床上常用的抗抑郁药物主要有单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药、选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂,长期服用引起心血管、泌尿、消化功能异常等不良反应。中医药多靶点、多途径、多机制的作用方式在抑郁症的治疗与康复过程中发挥了极大的作用,同时中药以其副作用小、用药依从性好等优点逐渐成为抗抑郁药研发的热点。尤其是用药精专、组方严谨的仲景方药在治疗抑郁症方面具有独特优势,数千年来已被无数医家在临床上应用于治疗各种类型的抑郁症,疗效确切。近年来,围绕仲景方药治疗抑郁症的临床研究、实验研究和药理学研究不断扩展和深化。该文将从柴胡类方、栀子类方和其他方3个方面揭示仲景方药辨治抑郁症的用药规律,着重体现在对方剂组成、病因病机和主治症状的探讨。其次,整合归类了仲景方药在抑郁症治疗方面的经验,主要从临床研究和药理研究2个方面进行阐述。进而概括了近年来仲景方药治疗抑郁症的研究角度和进展程度,以期能够挖掘、传承和发展仲景方药及为多角度、多思路地治疗抑郁症提供经验和借鉴。

〔关键词〕 仲景方药; 抑郁症; 研究进展; 柴胡类方; 栀子类方

〔中图分类号〕 R2-0; R289; G353.11 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2020)23-0001-11

〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfjx.20202337

〔网络出版地址〕 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200925.1541.003.html>

〔网络出版日期〕 2020-9-25 16:06

Research Progress of ZHANG Zhong-jing's Classical Formulae in Treatment of Depression

LI Yao-yang¹, SHANG Li-zhi^{2,3*}, XU Er-ping^{2,3*}

- (1. The First Clinical School of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450006, China;
2. Henan Key Laboratory for Modern Research of Zhongjing Compound Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3. Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

〔收稿日期〕 20200520(021)

〔基金项目〕 国家自然科学基金项目(81973739);河南省高等学校重点科研项目(20B360011);国家级大学生创新创业训练计划支持项目(202010471003,202010471016)

〔第一作者〕 李耀洋,从事中医药作用机制研究,Tel:0371-86253082,E-mail:liyaoyang2019@126.com

〔通信作者〕 *尚立芝,硕士,教授,研究生导师,从事中医药作用机制研究,E-mail:lzshang2014@163.com;

*许二平,博士,教授,博士生导师,从事仲景方药现代研究,E-mail:xuerping@sina.com

[Abstract] Depression is a kind of emotional and mental disorder, which is related to many pathogenic factors, such as abnormal metabolism of monoamine neurotransmitters, immune inflammatory reaction, neuroendocrine disorder and so on. it has the characteristics of high disability rate and high recurrence rate, which is seriously harmful to human health. It brings huge economic burden to patients and their families. At present, the commonly used antidepressants in clinic are monoamine oxidase inhibitors, tricyclic antidepressants and selective 5-hydroxytryptamine reuptake inhibitors. Long-term use causes adverse reactions such as cardiovascular, urinary and digestive dysfunction. The multi-target, multi-pathway and multi-mechanism of traditional Chinese medicine has played a great role in the treatment and rehabilitation of depression. At the same time, traditional Chinese medicine has gradually become a hot spot in the research and development of antidepressants because of its small side effects and good drug compliance. Especially the ZHANG Zhong-jing's classical formulae with precise medication and rigorous prescription has unique advantages in the treatment of depression. For thousands of years, it has been used clinically by countless doctors in the treatment of various types of depression, with definite curative effects and few side effects. In recent years, clinical research, experimental research, and pharmacological research around ZHANG Zhong-jing's classical formulae for depression have been continuously expanded and deepened. This article reveals the rules of medication of the treatment of depression with ZHANG Zhong-jing's classical formulae from three aspects of Bupleurum class prescription, Gardenia class prescription, and other prescriptions, which is reflected in the study on the composition of prescription, the etiology, and pathogenesis and the symptoms of the treatment. Integrating and classifying ZHANG Zhong-jing's classical formulae's experience in the treatment of depression, mainly expounded from two aspects, clinical research and pharmacological research, summarizing the research perspective and progress of Zhongjing prescription medicine in the treatment of depression in recent years, to excavate, inherit and develop ZHANG Zhong-jing's classical formulae, and provide experience and reference for the treatment of depression from multiple angles and ideas.

[Key words] ZHANG Zhong-jing's classical formulae; depression; research progress; Bupleuri Radix class prescription; Gardeniae Fructus class prescription

抑郁症是以持久、显著的心境低落、兴趣减退、睡眠紊乱等为特征的慢性精神障碍类疾病。具有高发病率、高致残率、高复发率等特点^[1]。其临床表现主要为情绪低落、兴趣快感丧失、思维迟钝、食欲紊乱、睡眠障碍、性功能障碍、反复自杀念头等一系列甚至有危害性的症状^[2-3]。世界卫生组织研究表明,全球目前约有3.5亿抑郁症患者正在遭受其困扰^[4],而且发病率逐年攀升,2020年抑郁症将成为继冠心病之后的第二大类疾病^[5],2030年后抑郁症可能是导致人类丧失正常工作能力和早死亡的高风险因素之一,将给人类带来极大的经济负担^[6]。近年来我国的抑郁症患者逐渐增多,发病率也呈上升趋势,总体防治形势较为严峻。

抑郁症的病因复杂、发病机制不清,与免疫、遗传、神经内分泌以及社会心理等诸多因素有关。目前抑郁症的主要发病机制有单胺类神经递质假说、细胞因子假说、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)假说、神经元损伤与神经营养因子(BDNF)假说等。其

中,5-羟色胺(5-HT)浓度改变、去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)含量降低导致的单胺类神经递质代谢异常;细胞因子如白细胞介素-6(IL-6),IL-1 β ,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量升高导致的免疫炎症反应;HPA轴中皮质酮(CORT),促肾上腺皮质激素(ACTH),促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)等功能亢进引起的神经内分泌紊乱;脑组织中BDNF及其受体表达下降引起的中枢神经系统神经元可塑性降低等多因素综合参与抑郁症的发生与发展^[7]。

目前治疗抑郁症的药物主要有3类:单胺氧化酶抑制剂(MAOI),如异丙烟肼;三环类抗抑郁药(TCAs),如丙咪嗪、阿米替林、氯丙咪嗪等;选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRIs),如氟西汀、西酞普兰、帕罗西汀等。长期服用该类药物会引起头晕头痛、视物模糊、高血压、恶心呕吐等大量不良反应,且存在有效率较低、停药后易复发,患者依从性较差等问题^[8]。中国传统医学对抑郁症有着较为系统的理论认识和数千年来丰富的临床治疗经验,中医药多

靶点、多途径、多层次、多机制的作用方式在抑郁症的治疗与康复调护过程中发挥了极大的作用,尤其体现在对轻中度抑郁症及其巩固治疗与恢复阶段^[9]。中医学将抑郁症归属于郁证范畴,《黄帝内经》有“木郁达之,火郁发之,土郁夺之,金郁泄之,水郁折之”等关于治疗“五气郁”的经典论述,被后世称为“医圣”的汉代医家张仲景在《金匮要略》中有关于百合病、梅核气、脏燥等证的阐述,在《伤寒论》中更是详细列举“昼日烦躁不得眠,夜而安静”“气上冲咽喉,眩冒”“心中懊恼而烦”“恍惚心乱”“心下悸”“卧起不安”等郁证的临床症状^[10],并在六经辨证的理论体系指导下创立了一系列治疗郁证的经典方药,如柴胡类方(小柴胡汤、柴胡加龙骨牡蛎汤),栀子类方(栀子豉汤、栀子厚朴汤),桂枝类方(桂枝甘草汤、桂枝甘草龙骨牡蛎汤)等。这些方药被后世医家奉为主臬,至今仍对指导抑郁症的治疗具有深刻的影响。后世医家也不断在仲景方药的基础上加减化裁,衍化出如柴胡疏肝散、丹栀逍遥散等治郁之要药。近年来,关于仲景方药治疗抑郁症的临床研究和实验研究日渐增多,涵盖经方的抗抑郁作用机制、基于六经辨证体系探讨仲景方药治疗抑郁症的规律、名医大家临床经验总结等方面,但多局限于某一经方或某一证治角度,系统梳理总结仲景方药辨治抑郁症的研究较少^[11-13]。为充分挖掘、传承和发展仲景方药,从类方思维出发,多角度、多思路地为辨治抑郁症提供经验和借鉴,本课题组通过检索万方数据知识服务平台(Wanfang Data),中国知网数据库(CNKI),Web of Science(SCI/SSCI/A&HCI/CPCI),Springer(Books&Journals),Pubmed等数据库中近20余年来关于仲景方药治疗抑郁症的相关文献,对经方治疗抑郁症的研究现状进行以下综述。

1 柴胡类方

柴胡类方是指以柴胡为君药,以肝郁气滞为基本病理特点,以情绪抑郁、烦躁易怒、胸胁不适、恐惧易惊、心悸头晕、失眠纳差等精神和躯体症状为主要临床表现,以疏肝解郁、调畅气机为基本功效的一类方剂^[14]。《伤寒论》中的小柴胡汤、大柴胡汤、柴胡桂枝汤、柴胡桂枝干姜汤、柴胡龙骨牡蛎汤、四逆散等皆属于柴胡类方范畴。研究表明柴胡类方约占抗抑郁复方的三分之一,在众多治疗抑郁症的方药中占据重要地位^[15]。抑郁症与人体的肝、心、肾、脾等脏腑紧密相关,上溯至《伤寒论》时代,从肝论治郁证为历代医家所遵从,且大量临床经验和

研究已证实该理论的可靠性^[16]。柴胡类方中的君药柴胡,性微寒,归肝、胆经,味苦辛,功擅疏肝解郁,为治疗郁症之要药^[17]。《神农本草经》中谈及“柴胡主寒热,寒热者少阳外感之邪也。又谓其主心腹肠胃中结气,饮食积聚,诚以五行之理,木能疏土,为柴胡善达少阳之木气,则少阳之气自能疏通胃土之郁,而其结气饮食积聚自消化也。”现代研究表明柴胡及柴胡类方治疗抑郁症疗效卓著^[18-19]。

1.1 小柴胡汤 《伤寒论》第96条曰:“伤寒五六日中风,往来寒热,胸胁苦满,默默不欲饮食,心烦喜呕,或胸中烦而不呕,或渴,或腹中痛,或胁下痞硬,或心下悸,小便不利,或不渴,身有微热,或欬者,小柴胡汤主之。”小柴胡汤由柴胡、黄芩、生半夏(洗),炙甘草,人参(片),大枣,生姜共七味药组成。方中柴胡为君药,长于疏肝解郁;黄芩善利少阳之气机;半夏能行郁导滞;大枣、人参功在健脾,诸药合用,能调畅少阳枢机,疏解肝胆气郁,是《伤寒论》中和解少阳的基础方和代表方^[20]。其主要症状是胸胁苦满、嘿嘿不欲饮食、心下悸、心烦喜呕、咽干、目眩等,主要病机为枢机不利、肝胆气郁、三焦失畅、营卫失调等^[21]。《伤寒论》言“伤寒中风,有柴胡证,但见一证便是,不必悉具”,抑郁症的临床症状与小柴胡汤证相似,故小柴胡汤虽是仲景为和解少阳枢机、疏解肝胆气郁而创,医家也常将其应用于抑郁症的治疗。临床研究表明,小柴胡汤通过抑制血清中TNF- α , IL-6及干扰素- γ (IFN- γ)浓度的上升,提高BDNF水平,有效改善患者的睡眠质量和抑郁状况,且对于脑卒中后抑郁患者效果尤为明显,副作用小,优于百忧解等西医常规药物^[22-24]。药理学研究显示,小柴胡汤通过提高抑郁模型大鼠海马内5-HT, NE, DA及5-HT降解物5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)的含量,降低血清中CORT, ACTH, CRH, 促性腺激素释放激素(GnRH), 促卵泡素(FSH)含量,改善抑郁模型大鼠体内脂代谢、氨基酸代谢、免疫炎症反应和氧化应激反应异常等紊乱的代谢途径来发挥抗抑郁作用^[25-27]。

1.2 柴胡桂枝汤 《伤寒论》第146条曰:“伤寒六七日,发热,微恶寒,支节烦疼,微呕,心下支结,外证未去者,柴胡桂枝汤主之。”柴胡桂枝汤由柴胡、桂枝、芍药、黄芩、人参片、炙甘草、大枣、生姜、生半夏(洗)共9味中药组成。方中柴胡透解邪热,可疏解少阳之邪;芍药滋阴敛营;桂枝温阳化气;黄芩长于清泄邪热和少阳相火;人参片、半夏、生姜和大枣能够益气、和胃、止呕;甘草调和诸药。全方配伍

严谨,和解表里,畅达少阳枢机,疏肝解郁,调和营卫气血阴阳,是治疗太阳少阳合病的经典方药^[28]。柴胡桂枝汤的临床症状以发热恶寒、呕恶、烦躁、失眠、头晕目眩、舌苔薄白、脉弦等太阳表不解而兼见少阳证为主,主治病证为在以太阳少阳证的表证基础上发生的变证,加之兼取“群方之祖”桂枝汤和小柴胡汤的特点,使其成为古今医家的临床常用方^[29]。研究表明,柴胡桂枝汤合并盐酸帕罗西汀或文拉法辛在明显改善抑郁症患者临床症状的同时,还可以降低服用盐酸帕罗西汀的副作用^[30-31],其抗抑郁作用机制可能与升高抑郁大鼠脑内单胺类神经递质5-HT, NE, DA的含量,调节神经生长因子(NGF)和BDNF相关^[32-33]。

柴胡桂枝汤在临床上治疗抑郁症有显著的疗效,但关于柴胡桂枝汤的药理学研究却相对较少,其抗抑郁作用机制尚不明确,今后应加强该方面的研究,以利于更好地阐释柴胡桂枝汤的作用机制。另外,笔者发现目前临床研究报道的柴胡桂枝汤治疗抑郁症的案例,不论是从脏腑辨证、八纲辨证、三焦辨证的角度,还是卒中后抑郁、围绝经期抑郁等临床证型,或是从柴胡桂枝汤的主证即太阳少阳证等六经辨证的角度,涉猎均较少且较为模糊。这可能与其他经方治疗抑郁症较柴胡桂枝汤更为广泛,或是柴胡桂枝汤所对应的太阳少阳证在临床上的症状体现较为复杂,不易区分等因素有关。以李岳芳^[34]的研究为例,在其整理的柴胡桂枝汤治疗郁证的诸多医案中,女性患者占80%,且发病年龄以40~60岁居多,这提示柴胡桂枝汤治疗抑郁症可能与更年期抑郁症相关,这也侧面提供了一个研究角度和思路。基于此,笔者认为广大研究者应在充分发挥仲景方药治疗抑郁症的疗效的前提下,注重从临床证型和六经辨证的角度加强对仲景方药治疗抑郁症的研究,系统化地挖掘仲景方药的内涵和价值。

1.3 柴胡加龙骨牡蛎汤 《伤寒论》第107条曰:“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。”柴胡加龙骨牡蛎汤由柴胡,龙骨,人参(片),黄芩,生姜,铅丹,桂枝(去皮),生半夏(洗),茯苓,牡蛎,大黄,大枣共12味中药组成。方中柴胡疏肝解郁,清少阳之邪热;大黄荡涤肠腑,清解郁热;黄芩清肝胆之热;人参、大枣补脾益气,甘温除热,祛邪扶正;半夏、生姜和胃降逆,助脾运化,燥湿祛痰;茯苓安神利尿;铅丹坠痰去怯,善治惊痫癫狂;龙骨、牡蛎镇静安神,震摄浮阳,除烦去躁;桂枝调和营卫,通阳

化气。诸药合用,宁心安神,疏肝理气,清热化痰,是治疗抑郁症的基础方^[35]。柴胡加龙骨牡蛎汤是在小柴胡汤的基础上加减化裁而来,主治少阳证兼谵语烦惊。范东东^[36]通过归纳总结和频次分析等文献学研究方法对柴胡加龙骨牡蛎汤的临床应用规律和证治特点及历代医家的不同认知进行系统梳理后发现,该方的主治对象以30~50岁女性为主,主要病证为精神系统和神经系统疾病,证治特点为肝郁气滞化火、痰热上扰心神,主要临床症状为急躁易怒、焦虑、失眠、恐惧、便秘、食欲不振、口苦、口干、心悸、胸闷、舌红苔白等,临床常将该方应用于抑郁症、焦虑症等精神和神经系统疾病。观察发现,柴胡加龙骨牡蛎汤可有效改善围绝经期抑郁症患者的临床症状,显著提高患者雌二醇(E₂)水平,降低FSH水平,提示柴胡加龙骨牡蛎汤不仅可治疗抑郁症,同时对改善生殖激素水平也有一定作用^[37]。此外,柴胡加龙骨牡蛎汤对脑卒中后抑郁、产后抑郁、肿瘤合并抑郁、艾滋病抑郁等类型的抑郁症均有显著的治疗效果,能够提高患者的生活质量,且不良反应率较低,值得临床推广^[38-41]。药理学研究发现柴胡加龙骨牡蛎汤可提高抑郁大鼠的行为学得分水平,使海马区神经元发生不同程度的变化,降低血清CORT水平和下丘脑CRH水平,减轻抑郁大鼠海马BDNF表达降低的影响,提示柴胡加龙骨牡蛎汤的抗抑郁作用是通过调节HPA轴实现的^[42-44]。另有研究表明柴胡加龙骨牡蛎汤的抗抑郁作用机制与降低小鼠脑内丙二醛(MDA)含量、抑制单胺氧化酶-A(MAO-A)活力及保护海马神经元等作用因素相关^[45]。综合近年来关于柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抑郁症的研究发现,该方应用于卒中后抑郁较多,同时对围绝经期抑郁、产后抑郁、肿瘤合并抑郁、艾滋病抑郁等类型的抑郁症均有较好的疗效,提示该方的临床应用范围较广,可发掘的价值较大。但目前对该方的作用机制研究以有效部位、方中单味药或是药对的形式为主,缺少在抑郁症相关信号通路以及分子生物学层面的研究。

1.4 四逆散 《伤寒论》第318条曰:“少阴病,四逆,其人或欬或悸,或小便不利,或腹中痛,或泄利下重者,四逆散主之。”四逆散由柴胡、白芍、炙甘草和枳实共4味中药组成,主治阳郁厥逆证和肝脾气郁证,六经辨证属少阴病证。方中柴胡疏肝解郁,透邪外出,升发阳气;白芍养血柔肝敛阴,辅以柴胡条达肝气,一升一敛,使柴胡行疏散之功而无耗伤阴血之弊;枳实化痰散痞,破气消积,配以白芍,兼

具调和气血之效;甘草益气和中,调和诸药。全方共奏透邪解郁、疏肝理脾之功,是治疗情志疾病的经典方药,临床常以腹痛、手足不温、泄利下重、脉弦等为辨证要点。作为柴胡类方的重要加减化裁方,近年来该方亦被广泛应用于抑郁症的治疗。研究显示四逆散可改善抑郁症患者汉密顿抑郁量表(HAMD),抑郁自评量表(SDS),中医证候评分、日常生活能力指数等得分情况,疗效确切,副作用少,值得在临床上推广,此外四逆散对功能性消化不良伴抑郁症、卒中后抑郁症同样具有显著疗效^[46-48]。作为临床抗抑郁的代表方,近年来众多研究者从组织、细胞、分子等层次深入阐释了四逆散的抗抑郁作用机制^[49]。研究发现四逆散可显著降低抑郁症模型大鼠 ACTH, CORT, CRH 的含量,增加海马 BDNF 及其酪氨酸激酶受体 B(TrkB)阳性神经元面的密度值,提示四逆散可能通过 HPA 轴增加海马 BDNF 和 TrkB 的表达来发挥抗抑郁作用,也可能通过调节亚油酸代谢以及甘油磷脂代谢等相关通路来发挥抗抑郁作用^[50-51]。冯劫^[52]的实验结果显示四逆散能够降低抑郁模型大鼠血清中神经肽 Y(NPY), P 物质(SP)及生长抑素(SS)的水平,达到治疗效果。笔者分析近年来关于四逆散的临床报道,发现四逆散在治疗功能性消化不良伴抑郁症方面应用较为广泛且疗效确切,但多以加味方或是合方的形式具体应用于临床治疗^[53]。笔者认为这与四逆散的证治特点密切相关,今后对于功能性消化不良伴抑郁症的研究和治疗可从四逆散证的角度详加考虑。

综合柴胡类方辨治抑郁症的各项研究,发现柴胡类方治疗抑郁症以肝郁气滞为主要病理基础。但各方均有不同的侧重点,如小柴胡汤善治枢机不利,柴胡加龙骨牡蛎汤善治肝郁气滞化火、痰热上扰心神等,临床应用时应详加辨证。此外,柴胡类方中的大柴胡汤和柴胡桂枝干姜汤治疗抑郁症亦有明显效果^[54-55]。

2 栀子类方

栀子类方亦即以栀子豉汤为基础方和代表方的一系列加减化裁方,包括栀子豉汤、栀子生姜豉汤、栀子甘草豉汤、栀子干姜汤、栀子厚朴汤、栀子柏皮汤、枳实栀子豉汤、栀子大黄汤等^[56],乃仲景为太阳病误治汗吐下后、阳明病或伤寒病瘥后正气虚衰、邪热内扰所创,主治胸膈郁热证,主要病机为虚烦内热,具有清热除烦之功效。栀子是该类方的君药,入心经、肺经、三焦经,《神农本草经》记载其

“味苦,寒,主五内邪气。胃中热气、面赤、酒泡、皴鼻、白癞、赤癞、疮疡”,具有清热利尿、凉血解毒、泻火除烦的功效^[57]。临床研究表明,栀子豉汤、栀子厚朴汤等栀子类方抗抑郁疗效显著^[58]。药理学研究显示栀子中活性成分京尼平苷可通过影响抑郁大鼠海马 5-HT_{1A} 受体, 5-HT_{2A} 受体, BDNF 水平, 抑制 HPA 轴发挥抗抑郁作用,且抗抑郁效果与氟西汀相似^[59-61]。

2.1 栀子豉汤 《伤寒论》第 76 条曰:“发汗吐下后,虚烦不得眠,若剧者,必反覆颠倒,心中懊侬,栀子豉汤主之”。其病机为热郁胸膈,临床症状常见于心烦不寐、心中结痛、坐卧不安、身热汗出、舌苔薄黄等。栀子豉汤由栀子和豆豉组成,方中栀子苦寒,清热除烦;豆豉辛甘微苦,气味轻薄,宣热透表,解郁除烦,功擅透邪转气。二药合用,清宣郁热,对于“心烦”“烦热胸中窒”“虚烦不得眠”“心中懊侬”等难以名状之虚烦郁症功效卓著,乃清宣胸膈郁热的常用方^[62]。临床观察发现栀子豉汤可改善抑郁症患者 HAMD 评分及匹茨堡睡眠质量指数量表(PSQI)得分情况,副作用小,安全性高,提示栀子豉汤对失眠症和抑郁症有较好的疗效^[63-64]。吴丹等^[65]通过网络药理学方法对栀子豉汤抗抑郁的主要活性成分、作用靶点、相关通路等机制进行分析筛选后得出结论,栀子豉汤可能通过调节雌激素(Estrogen),瘦素(LP), IL, BDNF/TrkB, 5-HT 受体,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等相关信号通路发挥抗抑郁的功能。综合栀子豉汤治疗抑郁症相关研究文献,笔者发现栀子豉汤对抑郁症有显著疗效,副作用小,但对该方的抗抑郁研究以临床报道为主,药理学研究相对较少,且从仲景方剂配伍的宏观角度对该方的科学研究少之又少^[66],局限于栀子、豆豉等单味药的作用机制研究,或是对该两味药抗抑郁的有效成分的筛选方面,未能充分挖掘栀子豉汤的方证配伍内涵。笔者建议对栀子豉汤的研究应多从阐释其抗抑郁作用机制角度出发,不只是为临床合理用药和开发新药提供科学依据,而且也为了更好地探索仲景方剂的配伍规律。

2.2 栀子厚朴汤 《伤寒论》第 79 条载:“伤寒下后,心烦,腹满,卧起不安者,栀子厚朴汤主之。”栀子厚朴汤是栀子豉汤和小承气汤的加减化裁方,由栀子、枳实、厚朴共 3 味药组成,辨证要点为郁热心烦腹满,主要病机为热邪壅遏胸腹。方中栀子热清除烦,枳实破气消积、化痰散痞,厚朴燥湿消痰、下气除满,三药合用,通导下气,为“两解心腹之妙剂

也”。临床上常用该方治疗焦虑症、失眠^[67]等情志类疾病。研究表明栀子厚朴汤加减可改善焦虑症患者躯体性焦虑因子评分、精神性焦虑因子评分及中医证候主证等评分,有效缓解焦虑症患者症状,提高生活质量^[68]。初云海等^[69]研究提示栀子厚朴汤抗抑郁作用明显,可能通过阻断5-HT、NE的重摄取、抑制其生物胺失活、影响脑内单胺类神经递质受体的功能状态等途径发挥抗抑郁作用。栀子厚朴汤的临床报道大体与失眠、焦虑症等相关,虽是和抑郁症的临床表现类似,但治疗抑郁症的临床报道较少,药理研究相对丰富。这需要广大研究者在仲景方证配伍规律的基础上,加强对该方的加减化裁方的拓展研究。

3 其他方

3.1 黄连阿胶汤 《伤寒论》第303条曰:“少阴病,得之二三日以上,心中烦,不得卧,黄连阿胶汤主之”。黄连阿胶汤由黄连、阿胶、鸡子黄、芍药、黄芩共5味药物组成,主治少阴病,临床常见症状为心烦、不寐、焦虑等。方中黄连归心、脾、肝、胆、大肠经,清热燥湿,泻火解毒,《神农本草经》载其“味苦寒,主热气”;黄芩味苦性寒,归肺、脾、胆、大肠经,和黄连一样都具有清热燥湿、泻火解毒的功效;芍药味苦、酸,微寒,归肝、脾经,养血敛阴、平抑肝阳、柔肝止痛;阿胶味甘平,归肺、肝、肾经,补血止血、滋阴润肺;鸡子黄味甘温,补中益气,滋养肾阴。全方共奏扶阴散热、交通心肾之功效^[70]。临床上常将其用于阴虚火旺、心肾不交所致的失眠、焦虑、抑郁等情志或神经系统疾病^[71]。近年来,虽然各个医家对黄连阿胶汤的临床运用经验多有报道,但该方的方证关系、临床应用标准、加减化裁方以及药理学研究等较少,且药理研究以失眠、焦虑症研究为主,关于黄连阿胶汤治疗抑郁症的作用机制研究较少,这一研究空白亟待填补。

3.2 酸枣仁汤 《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治第六》曰“虚烦虚劳不得眠,酸枣仁汤主之”。酸枣仁汤由酸枣仁(炒),甘草,茯苓,川芎,知母共5味药组成。方中酸枣仁味酸甘,性平,安神敛汗,养心益肝,《神农本草经》载其“久服安五脏,轻身延年”;茯苓味甘性平,归心、肺、脾、肾经,利水渗湿,健脾宁心;川芎味辛温,入肝、胆经,行气开郁,活血止痛;知母味苦寒,归肺、胃、肾经,清热泻火,滋阴润燥;甘草味甘性平,归心、肺、脾、胃经,清热解毒,补脾益气,祛痰止咳,缓急止痛,调和诸药。五药合用,共奏养血安神,清热除烦之功。该方主治虚热内

扰、心肝阴血虚证,临床常见症状为失眠、头晕目眩、口渴咽干、舌红少苔等^[72]。历代医家常将该方应用于精神系统疾病如失眠、焦虑、抑郁等。临床研究表明酸枣仁汤能够改善抑郁患者PSQI评分和SDS评分,与归脾汤或逍遥散合方使用后治疗抑郁症的效果更加突出^[73-74]。药理学研究显示酸枣仁汤的抗抑郁作用机制与增加脑内5-HT和NE含量有关^[75]。酸枣仁汤能够显著改善慢性不可预知性刺激(CUMS)模型大鼠抑郁行为,提高BDNF、TrkB、 β -链蛋白(β -catenin)表达,减少神经元细胞凋亡,从而发挥抗抑郁作用^[76-79]。

笔者发现,酸枣仁汤抗抑郁的药理学研究较为丰富,但关于原方有效物质和成分的内容相对较少,且局限于对精神类疾病的作用机制研究,如失眠和抑郁症,对其他如心脑血管疾病、肝炎等临床报道治疗确切有效的疾病则研究较少^[80]。酸枣仁汤的临床研究和应用多是研究者的个人经验总结,在对证治标准、方证关系、酸枣仁汤的应用规律等还缺乏系统的研究。

3.3 甘麦大枣汤 《金匮要略·妇人杂病脉证并治》曰:“妇人脏躁,喜悲伤欲哭,像如神灵所作,数欠伸,甘麦大枣汤主之。”甘麦大枣汤由甘草、小麦、大枣共3味药组成,主治忧思过度、心阴受损、肝气失和、阴液耗伤、心神失养等“脏躁”之证,临床常见于精神恍惚、悲伤欲哭、心中烦乱、睡眠欠佳、呵欠频作、脉细微数、舌淡红苔少等。方中小麦安心神,养心阴,益心气,除烦热,为君药;大枣性温,甘平质润,益气和缓,养血安神;甘草补益心气,调和诸药;《金匮要略论注》载“小麦能和肝阴之客热,而养心液”“大枣调胃,而利其上壅之燥”“甘草泻心火而和胃”,三药合用,共奏养心安神、和中缓急之功。研究表明甘麦大枣汤可有效治疗中风后抑郁症、产后女性睡眠障碍合并抑郁症、肝郁脾虚型抑郁症、更年期抑郁症等,副作用少^[81]。马小娟等^[82]发现加味甘麦大枣汤与氟哌噻吨美利曲辛疗效相当,可能通过调整更年期抑郁症患者的5-HT和NE水平发挥抗抑郁作用。药理学研究表明甘麦大枣汤可能通过增加BDNF mRNA和5-羟色胺转运体(5-HTT) mRNA在前额叶和杏仁核中的表达来发挥抗抑郁作用^[83-84]。许一凡等^[85]采用脂多糖(LPS)诱导急性抑郁模型的方法制备小鼠急性抑郁模型,发现甘麦大枣汤可有效改善LPS诱导的急性抑郁症状,可能通过调控炎症水平发挥抗抑郁作用。另有研究提示甘麦大枣汤可能通过保护海马的损伤,抑制HPA

轴高亢的途径发挥抗抑郁功效^[86]。

3.4 百合知母汤 《金匱要略》曰:“百合病,发汗后者,百合知母汤主之。”百合知母汤是仲景在《金匱要略》中百合病证篇所提及的经典方药,由百合和知母两味药组成。方中百合味甘微苦,归心、肺经,益气安神,润肺清心;知母味苦寒,归肺、胃、肾经,清热生津,除烦润燥。二药合用,补虚清热,养阴润燥,主治百合病误汗后,虚热加重、心烦口渴等百合病证。《金匱要略》“百合病者……意欲食复不能食,常默然,欲卧不能卧,欲行不能行,饮食或有美时,或有不用闻食臭时,如寒无寒,如热无热,口苦,小便赤,诸药不能治,得药则剧吐利,如有神灵者,身形如和,其脉微数。”详细列举了百合病的临床症状。临床和实验研究表明百合知母汤可有效治疗抑郁症^[87]。笔者发现,研究者在运用百合知母汤治疗抑郁症时,多以合方或者加减的方式为主,单用较少。甘麦大枣汤、柴胡加龙骨牡蛎汤是该方的常用的合方,但百合知母汤的药理学研究以单方运用为主。研究表明百合知母汤提取物、知母提取物及百合提取物可能通过调节HPA轴功能、抑制HPA轴亢进、调节体内神经递质紊乱的途径达到治疗抑郁的作用^[88]。李德顺等^[89]探讨百合知母汤对抑郁模型大鼠记忆学习功能的影响及可能的作用机制,发现百合知母汤可显著提高抑郁大鼠海马内环磷酸腺苷(cAMP),蛋白激酶A(PKA),环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(CREB)的含量,提示百合知母汤可能通过激活cAMP/PKA/CREB信号转导通路改善抑郁模型大鼠的记忆学习功能。刘职瑞等^[90]采用代谢组学方法观察百合知母汤对抑郁模型大鼠血清中内源性代谢物的影响,结果表明百合知母汤可能通过调节苯丙氨酸代谢、脂质代谢、脂肪酸酰胺代谢和甘氨酸代谢等更多的代谢通路达到抗抑郁的目的。另有研究结果显示百合知母汤可上调BDNF和TrkB mRNA的表达,使抑郁大鼠肾上腺指数降低、海马组织内神经元细胞数量增多、排列结构和层次改善明显,这提示百合知母汤可能是通过促进BDNF和TrkB mRNA表达的途径增强海马组织神经元再生和修复,进而发挥抗抑郁功能^[91]。

3.5 百合地黄汤 《金匱要略》曰:“百合病,不经吐、下、发汗,病形如初者,百合地黄汤主之。”百合地黄汤由百合和生地黄2味中药组成,主治心肺阴虚内热证,临床常见症状为神志恍惚、沉默寡言、失眠、抑郁、口苦、小便赤、舌红少苔、脉微细等。方中百合养阴润肺,清心安神;生地黄味甘苦,性微寒,

归心、肾、肝经,养阴生津,清热凉血。二药合用,养阴清热,补益心肺,是治疗百合病的经典方药。现代研究证明百合地黄汤具有良好的抗抑郁作用^[92]。临床观察发现百合地黄汤可有效缓解慢性心力衰竭合并抑郁症患者的临床症状,改善脑卒中后抑郁症患者的抑郁障碍,加速神经功能恢复,对抑郁症的治疗起效快安全性高^[93]。百合地黄汤的药理学研究结果显示该方治疗抑郁症效果显著,可能是通过抑制血清IL-1 β 含量升高,提高5-HT的表达水平;调节HPA轴功能紊乱;调节神经递质水平、预防和抑制神经元的凋亡、提高神经营养因子的水平表达等途径发挥抗抑郁作用^[94-96]。仲景方药治疗抑郁症实验动物模型作用机制总结见表1。

4 小结与展望

《伤寒论》和《金匱要略》中所载仲景方药是秦汉以前中国传统医学实践经验的宝贵结晶,后世一般将其称为经方。数千年来,历代医家无不称赞仲景方药理遵经旨、法度严谨、用药精专、疗效卓著。尤其在经方治疗抑郁症方面,如柴胡类方中小柴胡汤、柴胡加龙骨牡蛎汤、四逆散,栀子类方中栀子豉汤,百合病证方中百合知母汤、百合地黄汤等对抑郁症均有较好的疗效。本文广泛搜集并系统整理仲景方药辨治抑郁症的研究现状,发现目前仲景方药辨治抑郁症主要有以下几个特点。其一,在当今社会精神类疾病日益严重的情况下,仲景方药治疗抑郁症有着更为广阔的前景。近年来,关于仲景方药治疗抑郁症的文献研究、临床研究和动物实验研究逐渐增多,研究报道较为丰富,但也存在诸多问题,如临床研究多局限于名医大家的临床治疗经验介绍或是个案的应用思路总结,缺乏大样本的经方辨治抑郁症循证医学研究数据库,导致对仲景方药辨治抑郁症的临证运用技巧及辨证施治规律难以总体把握,颇有管中窥豹之意。其二,较多的临床研究报道多使用汉密尔顿量表、匹兹堡睡眠质量表、焦虑量表等标准评价抑郁症治疗效果,但由于中医疗效评价标准未能统一,且主观性因素较强,故此类评分标准和规范能否有效规范地评价仲景方药对抑郁症的干预治疗程度还有待商榷。其三,笔者通过总结仲景方药辨治抑郁症的药理学研究发现,几乎所有药理学实验中都采用慢性温和和不可预知性刺激法或是结合孤养制备抑郁症模型,虽然动物模型能反应一部分抑郁症的临床体征,但对于以辨证施治为核心的中医来讲,单纯的复制慢性温和和不可预知性刺激动物实验模型肯定难以全面展示中

表 1 仲景方药辨治抑郁症的动物实验模型及作用机制
Table 1 Animal model and mechanism of ZHANG Zhongjing's classical formulae in differentiation and treatment of depression.

仲景方药	动物模型	作用机制	参考文献
小柴胡汤	CUMS	改善抑郁大鼠模型体内脂代谢、氨基酸代谢、免疫炎症反应和氧化应激反应异常等紊乱的代谢途径	[26]
	CUMS 结合去势	增加 5-HT/5-HIAA; 增加 DA 含量; 降低血清中 CORT, CTH, CRH, GnRH, FSH 含量; 升高 E ₂ 含量	[27]
柴胡桂枝汤	CUMS	升高脑内单胺类神经递质 5-HT, DA, NE 的含量	[32]
		调节 NGF 和 BDNF	[33]
柴胡加龙骨牡蛎汤	CUMS 结合孤养	降低血清 CORT 水平和下丘脑 CRH 水平; 减轻抑郁大鼠海马 BDNF 表达降低的影响; 调节 HPA 轴	[42-44]
四逆散	CUMS	调节亚油酸代谢以及甘油磷脂代谢	[50]
		降低抑郁大鼠 ACTH, CORT, CRH 含量; 增加海马 BDNF 及其 TrkB 阳性神经元面的密度值	[51]
	CUMS 结合孤养	降低抑郁症大鼠血清中 NPY, SS 和 SP 水平	[52]
栀子厚朴汤	急性应激致行为绝望小鼠模型	阻断 NE, 5-HT 等单胺类神经递质的重摄取, 抑制其生物胺失活, 影响脑内单胺类神经递质受体功能状态	[69]
酸枣仁汤	CUMS 结合孤养	增加脑组织内 5-HT 和 NE 含量	[75]
	CUMS	增加 BDNF, TrkB 表达; 增加 5-HT 含量; 增加 β -catenin 表达, 减少神经元细胞凋亡; 上调 BDNF 和 TrkB mRNA 表达	[76-79]
甘麦大枣汤	CUMS 结合孤养	升高 5-HT 水平; 增加前额叶和杏仁核中 BDNF mRNA 的表达; 增加杏仁核内 5-HTT mRNA 的表达	[83]
	LPS 诱导	提高 5-HT, NE 的含量或活性	[84]
	CUMS	降低中枢和外周促炎因子 IL-6, IL-1 β , TNF- α 的含量; 提高 IL-10 含量; 抑制脑组织内 IL-1 β mRNA 的表达	[85]
百合知母汤	CUMS 结合孤养	降低 CORT 和 ACTH 含量; 抑制 HPA 轴亢进; 增加海马 CA1, CA3, DG 区内锥体及颗粒细胞层的厚度; 减缓海马神经元的萎缩和核固缩	[86]
		调节 HPA 轴功能; 抑制 HPA 轴亢进; 调节体内神经递质紊乱	[88]
		提高 cAMP, PKA, CREB 含量; 激活 cAMP/PKA/CREB 信号转导通路	[89]
		调节苯丙氨酸代谢、脂质代谢、脂肪酸酰胺代谢和甘氨酸代谢	[90]
		抑制 HPA 轴亢进; 促进 BDNF, TrkB mRNA 表达; 增强海马组织神经元的再生和修复	[91]
百合地黄汤	CUMS 结合孤养	抑制血清 IL-1 β 含量升高; 提高 5-HT 的表达水平	[94]
		降低血清 CORT, ACTH 的浓度, 调节 HPA 轴功能紊乱	[95]
		升高 5-HT, DA, NE, 5-HIAA 浓度; 降低 Caspase-3 mRNA 表达水平; 升高 BDNF, p-CREB 和 CREB 的蛋白表达水平; 预防和抑制神经元的凋亡	[96]

医的证候特征,因此也难以有效体现仲景方药因证设方的灵活组方规律,不能体现仲景方药的精妙所在。今后应注重中医证型与动物模型的匹配问题。其四,《伤寒论》和《金匱要略》中呈现的类方之法最能够深刻体现仲景方药辨证论治的精髓,掌握类方之法,可以提纲挈领,因方援证,按证索方,进而纲举目张,以方识证,精准把握仲景方药辨治之精华所在。近年来对仲景方药治疗抑郁症的类方研究较少,只有柴胡类方治疗抑郁症的研究相对较多,其他如栀子类方、桂枝类方等都未能形成类方研究的体系,这是极大的损失。笔者建议今后应着重从类方的角度总结归纳或是通过实验来研究类方在

抑郁症治疗中的规律,发掘类方的价值。其五,目前对抑郁症的确切诊断缺乏客观指标,探究仲景方药辨治抑郁症的作用机制不够深入与全面,导致对经方治疗抑郁症的个体化治疗及精准施治尤显不足。本课题组正在对仲景方药辨治抑郁症进行文献挖掘、网络药理学、系统生物学(代谢组学、蛋白组学)的临床和实验研究,为多角度、全方位、更精准的诊断和治疗抑郁症提供准确、可行的依据,进而更深入地挖掘、传承和发展仲景方药。

[参考文献]
[1] 徐磊,张丽萍,宋瑞雯,等. 中药抗炎治疗抑郁症研究

- 进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 141-144.
- [2] REN Y, ZHU C J, WU J J, et al. Comparison between herbal medicine and fluoxetine for depression: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Complement Ther Med, 2015, 23(5): 674-684.
- [3] WHITEFORD H, 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.
- [4] ZALD D, MCHUGO M, RAY K, et al. Meta-analytic connectivity modeling reveals differential functional connectivity of the medial and lateral orbitofrontal cortex[J]. Cereb Cortex, 2014, 24(1): 232-248.
- [5] MATHERS C D, LONCAR D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030[J]. Public Lib Sci Med, 2006, 3(11): e442.
- [6] OGLODEK E, SZOTA A, JUST M, et al. The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression[J]. Pharmacol Rep, 2014, 66(5): 776-781.
- [7] 许鹏, 章程鹏. 基于抑郁症发病机制的中药防治规律[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(7): 232-238.
- [8] 江利敏, 刘向哲. 丹栀逍遥散加减治疗卒中后抑郁的疗效及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 108-113.
- [9] FATHINEZHAD Z, SEWELL R, LORIGOOINI Z, et al. Depression and treatment with effective herbs[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(6): 738-745.
- [10] 邹锦, 杨学琴, 张小勇, 等. 《伤寒论》从脏腑阳气虚论治抑郁症思想初探[J]. 中医药导报, 2017, 23(10): 52-54.
- [11] 穆杰, 王庆国, 王雪茜, 等. 四逆散开阖以运少阴枢机论治抑郁症[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(2): 273-275.
- [12] 李令康, 谷松. 从《伤寒论》烦躁证探讨焦虑抑郁的六经辨证论治[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(6): 61-64.
- [13] 陈丽平, 蔡永敏. 仲景经方药物使用规律双向强关联规则[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(2): 221-225.
- [14] 李朝霞, 瞿融. 柴胡类方治疗抑郁症方证分析[J]. 光明中医, 2011, 26(6): 1277-1278.
- [15] 胡燕, 洪敏. 柴胡类方治疗抑郁症研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 247-249.
- [16] 高明周, 高冬梅, 杨焕新, 等. 中医药柴胡类方抗抑郁现状研究与思考[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 3991-3994.
- [17] 陈鸿雁, 杨德超, 汤硕玉, 等. 论柴胡在抑郁症治疗中的应用[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(12): 5299-5302.
- [18] 辛义周, 李宁, 高杰. 柴胡抗抑郁的药理机制研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(18): 3285-3287.
- [19] 周丽萍, 李国春, 章宸一瑜, 等. 基于均匀设计法评价柴胡-黄芩的配伍比例及抗抑郁机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(13): 28-34.
- [20] 胡雅凌, 游强华, 陶姗. 基于数据挖掘对小柴胡汤类方性味归经功效属性关系的发现研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(19): 204-207.
- [21] 胡雅凌, 游强华, 陶姗, 等. 小柴胡汤类方应用医案处方用药配伍规律探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(21): 186-190.
- [22] 徐川, 徐君逸. 小柴胡汤加减治疗抑郁症患者的临床疗效观察[J]. 中医临床研究, 2020, 12(12): 32-34.
- [23] 苏丽娟, 王娟, 刘旭恩, 等. 小柴胡汤抗抑郁作用及其对脑内神经递质、神经营养因子和雌性激素的影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(9): 38-40.
- [24] 班伟松, 楚海波. 小柴胡汤治疗脑卒中后抑郁[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(22): 85-87.
- [25] 李鹏英, 吴婷婷, 龙飞虎, 等. 小柴胡汤拆方对慢性束缚抑郁模型大鼠脑组织神经递质的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(8): 1566-1569.
- [26] 鹿秀梅, 王丽娟, 杨杰, 等. 小柴胡汤对 CUMS 抑郁模型大鼠干预作用的血清代谢组学研究[C]//中华人民共和国科学技术部、国家自然科学基金委: 中国药理学学会, 2013: 152-159.
- [27] 张阔, 王芷倩, 杨静玉, 等. 小柴胡汤对围绝经期小鼠抑郁焦虑症状的改善作用及其机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(10): 876.
- [28] 刘杰, 沈洁, 盛昭园. 柴胡桂枝汤现代应用研究[J]. 中医文献杂志, 2019, 37(1): 62-65.
- [29] 周世宗, 吴丽娟, 唐朋利, 等. 柴胡桂枝汤治疗情志病的理论与临床研究[J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(2): 8-10.
- [30] 孙学平. 柴胡桂枝汤治疗抑郁症临床观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(25): 72-74.
- [31] 肖岷, 葛鑫宇, 黎绢花. 柴胡桂枝汤联合文拉法辛治疗中重度抑郁症的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(20): 3215-3217.
- [32] 王洪宇. 柴胡桂枝汤抗小鼠抑郁的实验机理探讨[D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [33] 葛鑫宇, 陈宝田, 林晓春, 等. 柴胡桂枝汤加味对大鼠抑郁模型行为学及海马区神经生长因子及脑源性神经营养因子表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(15): 2927-2929.
- [34] 李岳芳. 经方解郁证治探讨及柴胡桂枝汤解郁文献研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.

- [35] 游本铿. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗郁证的探讨[D]. 北京:北京中医药大学,2010.
- [36] 范东东. 柴胡加龙骨牡蛎汤证治规律研究[D]. 北京:北京中医药大学,2018.
- [37] 林禹舜,王丽彦,张兆元. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减联合帕罗西汀治疗围绝经期抑郁症的临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志,2019,34(7):3330-3333.
- [38] 苟文亮. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗脑卒中后抑郁临床观察[J]. 光明中医,2020,35(1):52-54.
- [39] 何荣荣,夏宝妹,刘珺,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减方治疗产后抑郁30例疗效观察[J]. 湖南中医杂志,2017,33(8):79-81.
- [40] 张骞,陈成群. 柴胡加龙骨牡蛎汤在恶性肿瘤化疗后并发抑郁症患者中的治疗效果[J]. 临床研究,2019,27(4):133-134.
- [41] 谢正,陈秀敏,李强,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对艾滋病抑郁症患者免疫功能及生存质量的影响[J]. 时珍国医国药,2010,21(3):577-579.
- [42] 王晓滨,孙荣华,胡继平,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对慢性应激抑郁大鼠海马BDNF表达的影响[J]. 中医学报,2014,42(3):143-145.
- [43] 王晓滨,孔明月,孙荣华,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对慢性应激抑郁大鼠行为及海马形态学的影响[J]. 中医药信息,2014,31(3):50-52.
- [44] 王晓滨,许瑞,孔明月,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对慢性应激抑郁大鼠强迫游泳行为及HPA轴的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报,2014,48(3):198-201.
- [45] 康大力,瞿融,朱维莉,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤有效部位抗抑郁作用机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(1):138-141.
- [46] 吴利利,孟辉,吴阿莉,等. 四逆散联合帕罗西汀治疗抑郁症的临床研究[J]. 实用中医内科杂志,2019,33(11):21-23.
- [47] 吕娜. 加味四逆散治疗卒中后抑郁症观察的疗效[D]. 广州:广州中医药大学,2009.
- [48] 陈丽. 四逆散治疗功能性消化不良伴抑郁症随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志,2014,28(2):50-51.
- [49] 宗阳,陈婷,董宏利,等. 基于网络药理学四逆散治疗抑郁症的作用机制探讨[J]. 中草药,2019,50(20):4995-5002.
- [50] 金志国,刘炜. 四逆散干预抑郁症大鼠的生物标志物筛查与代谢通路分析[J]. 中药药理与临床,2017,33(4):10-13.
- [51] 彭淑芹,徐向东,赵海霞. 四逆散对抑郁模型大鼠HPA轴、海马BDNF及其受体TrkB的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(5):145-148.
- [52] 冯劼. 四逆散对抑郁模型大鼠血浆NPY、SP、SS含量的影响[J]. 浙江中医杂志,2011,46(8):566-567.
- [53] 郑玉,李焱. 加味四逆散治疗老年功能性消化不良伴抑郁症30例[J]. 中医杂志,2010,51(4):341-342.
- [54] 李红亮. 大柴胡汤治疗中风后抑郁探析[J]. 环球中医药,2018,11(5):757-759.
- [55] 于弋,谷松. 柴胡桂枝干姜汤治疗抑郁症[J]. 长春中医药大学学报,2020,36(1):42-44.
- [56] 栾金红,赵龙刚. 《伤寒论》栀子豉汤浅析[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(85):256,258.
- [57] 徐常珂,张成博,杨金萍,等. 中药栀子本草考证[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(16):183-191.
- [58] 蔡絮如. 栀子豉汤治疗轻度忧郁症之探讨与临床观察[D]. 北京:北京中医药大学,2013.
- [59] WANG Q S, TIAN J S, CUI Y L, et al. Genipin is active via modulating monoaminergic transmission and levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rat model of depression [J]. Neuroscience, 2014, 275: 365-373.
- [60] REN L, TAO W W, ZHANG H L, et al. Two standardized fractions of *Gardenia jasminoides* Ellis with rapid antidepressant effects are differentially associated with BDNF up-regulation in the hippocampus [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 187: 66-73.
- [61] CAI L, LI R, TANG W J, et al. Antidepressant-like effect of geniposide on chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats by regulating the hypothalamus-pituitary-adrenal axis [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2015, 25(8): 1332-1341.
- [62] 赵世同,王佳,张立山. 栀子豉汤类方探微[J]. 北京中医药,2016,35(12):1163-1165.
- [63] 石景洋,张彦丽,张霄,等. 栀子豉汤治疗抑郁证患者44例疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(18):316-318.
- [64] 周嘉平,沈红艳. 栀子豉汤联合帕罗西汀改善抑郁症患者失眠症60例分析[C]//国际数字医学会. 2017国际数字医学会数字中医药分会论文集. 国际数字医学会:湖南中医药大学期刊杂志社,2017:367.
- [65] 吴丹,高耀,向欢,等. 基于网络药理学的栀子豉汤抗抑郁作用机制研究[J]. 中草药,2018,49(7):1594-1602.
- [66] 尹树铸,昌盛,元海丹. 栀子豉汤治疗抑郁症的研究进展[J]. 吉林医药学院学报,2020,41(2):142-146.
- [67] 赵仁云. 栀子厚朴汤治疗失眠的作用及机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
- [68] 魏洪波. 栀子厚朴汤加减联合生石膏治疗焦虑症的临床效果[J]. 中国医药导报,2017,14(1):98-101.
- [69] 初云海,来杰,贾静丽,等. 栀子厚朴汤对小鼠抗抑郁作用研究[J]. 中医学报,2017,45(6):49-51.

- [70] 王东军,俞屹婷,顾超,等. 黄连阿胶汤方证探析与临床应用[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10): 4061-4063.
- [71] 马超,柴可夫. 黄连阿胶汤临床应用及理论探析[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(4): 996-999.
- [72] 余雅雯. 酸枣仁汤的古文献研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2012.
- [73] 陈启迎. 酸枣仁汤联合黛力新治疗围绝经期抑郁47例[J]. 北方药学, 2017, 14(5): 39.
- [74] 柳芬. 酸枣仁汤加减与黛力新治疗更年期抑郁症的临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(12): 3044-3046.
- [75] 夏寒星. 酸枣仁汤抗抑郁实验研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(1): 52-53.
- [76] 田旭升,胡妮娜,宋琳,等. 酸枣仁汤对抑郁模型大鼠行为学及海马BDNF和TrkB影响的实验研究[J]. 中医药学报, 2011, 39(5): 30-32.
- [77] 田旭升,宋琳,马伯艳,等. 酸枣仁汤对慢性应激所致抑郁症模型大鼠脑保护作用的研究[J]. 中医药信息, 2014, 31(3): 47-49.
- [78] 田旭升,李欣,王珑,等. 酸枣仁汤对抑郁模型大鼠海马 β -catenin表达影响的实验研究[J]. 中医药信息, 2017, 34(1): 52-54.
- [79] 田旭升,于海洋,严妍,等. 酸枣仁汤对抑郁症模型大鼠海马和皮层脑源性神经营养因子及酪氨酸激酶B基因表达的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2014, 36(7): 633-636.
- [80] 朱秀美,杨国松,李秀才. 酸枣仁汤的药理学作用研究进展[J]. 中医临床研究, 2013, 5(14): 121-122.
- [81] 田景平,温泽淮,李艳,等. 甘麦大枣汤治疗抑郁症状效与安全性的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(21): 202-207.
- [82] 马小娟,赵杰,冯振宇,等. 加味甘麦大枣汤对更年期抑郁症患者神经内分泌系统的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23): 4680-4684.
- [83] 徐铭悦,王瑜,赵妍,等. 甘麦大枣汤对抑郁症模型大鼠前额叶和杏仁核中BDNF、SERT基因表达及血清5-HT水平的影响[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(3): 89-92, 99.
- [84] 秦竹,毕秀华,唐瑶瑶,等. 甘麦大枣汤对CUMS大鼠行为学及中枢递质5-HT和NE的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(3): 563-565.
- [85] 许一凡,张雨恒,余雪瑞,等. 甘麦大枣汤通过调控炎症改善LPS诱导的小鼠急性抑郁样行为[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(5): 6-11.
- [86] 孟盼,朱青,赵洪庆,等. 甘麦大枣汤对慢性应激抑郁大鼠HPA轴及海马显微结构的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(6): 581-585.
- [87] 刘欢乐,卫拂晓,秦雪梅,等. 中西药联合用药抗抑郁研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, doi: org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200509.601.
- [88] 贾丹,陈迎春,陈丹,等. 百合知母汤抗抑郁的药效研究[J]. 北方药学, 2014, 11(8): 4-6.
- [89] 李德顺,袁丽,刘奇,等. 百合知母汤对抑郁症大鼠环磷酸腺苷信号通路的影响[J]. 武汉大学学报:医学版, 2015, 36(6): 867-871.
- [90] 刘职瑞,杨波,刘芳,等. 基于代谢组学的百合知母汤治疗抑郁症的作用研究[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(20): 1917-1925.
- [91] 袁丽,李德顺,吴建红,等. 百合知母汤对CUMS抑郁大鼠行为及海马中BDNF/TrkB表达变化的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(12): 2941-2944.
- [92] 马柯,张洪秀,董振飞,等. 百合地黄汤治疗抑郁症的研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(4): 874-878.
- [93] 张芳. 百合地黄汤治疗脑卒中后抑郁症的分析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(7): 159-160.
- [94] 周湘乐,肖碧跃,王海兰,等. 百合地黄汤对抑郁模型大鼠炎症因子IL-1 β 及神经递质5-HT水平变化的影响[J]. 中医药导报, 2018, 24(16): 30-33.
- [95] 管家齐,孙燕,陈海伟. 百合地黄汤对小鼠抑郁症模型的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(6): 1875-1877.
- [96] 薛剑. 百合地黄汤对CUMS抑郁模型大鼠的作用及机理研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2018.

[责任编辑 孙丛丛]