

中医经典名方治疗抑郁症的研究进展*

潘瑾¹, 王 墉¹, 高志礼¹, 薛晓燕¹, 王 宁¹,
逯艳婷^{1,2}, 马 柯^{1,2**}, 马 婷^{3**}

(1. 山东中医药大学中医学院 济南 250355; 2. 山东省中医经典名方协同创新中心 济南 250355

3. 山东中医药大学康复医学院 济南 250000)

摘 要:抑郁症已成为世界上最普遍的公共卫生疾病之一,发病率呈现逐年递增的趋势。大量的流行病学和临床研究证实抑郁症病因复杂,治疗难度大、预后差、致死率高。现有临床治疗抑郁症的方法存在复发率高、疗效滞后、不良反应大等诸多缺陷,因此寻找新的抗抑郁靶向药物是目前面临的重大挑战。中医经典名方具有多靶点、整体调节、协同作用强、安全性高等特点,在抑郁症的临床治疗中展现出良好的疗效和发展前景。本文根据经典名方的功效主治分类,重点阐述经方治疗抑郁症的临床应用,并简要归纳其作用机制,以期对抑郁症的临床诊疗提供参考。

关键词:抑郁症 中医经典名方 临床研究 作用机制 研究进展

doi: 10.11842/wst.20210525015 中图分类号: R249 文献标识码: A

抑郁症是一种危害人类身心健康的情感性精神障碍,其核心症状包括显著持久的心境低落、快感缺失、精神萎靡、认知功能障碍、自我评估能力低下等^[1]。随着现代社会压力的不断增加,抑郁症的患病人数逐年上升,全球疾病负担排名第一,重度抑郁更是成为全球残疾的主要原因,给社会带来巨大的经济负担^[2]。随着生理-心理-社会医学模式在临床上的普及,抑郁症逐渐受到重视,抑郁症的防治工作已经成为社会和医学界广为关注、亟需解决的问题。

抑郁症病因复杂,发病机制存在多种假说,代表性学说包括下丘脑-垂体-肾上腺轴(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, HPA)调节紊乱、单胺类神经递质减少、神经功能受损可塑性降低、炎症反应与氧化应激反应、激素水平紊乱、脑源性神经营养因子及其受体功能失调等^[3-4]。目前临床上广泛使用针对单胺类递质失衡所研发的选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、单胺氧化酶A抑制剂等,长期用药后会降低受体的敏

感性进而导致临床疗效滞后,此外还存在显效率低、副作用高、选择受限、易反复等诸多缺陷^[5]。因此寻找多靶点、疗效好、低毒、副作用小的抗抑郁药物是目前面临的巨大挑战。

基于辨证论治以及整体观指导下的中医中药恰恰契合抑郁症这种多病因异性质疾病的本质,具有多靶点、多途径、协同作用强、整体调节、安全性高等优势。中药方剂是辨证论治的具体实现者,中医经典名方更是治疗疾病的“利器”,方剂配伍凭借“合群之妙用”的显著优势,协调诸药、扬长避短、全面兼顾以达到整体调节的目的,在抑郁症的防治方面具有显著优势及现代化开发前景。

1 抑郁症的中医认识

抑郁症属于中医学“情志病”范畴,散见于中医古籍文献“癫”“脏躁”“百合病”“梅核气”“奔豚”“卑蝶”

收稿日期:2021-05-25

修回日期:2022-06-21

* 国家自然科学基金委员会青年科学基金项目(81903948):基于miRNA144-3p介导GABA合成/转运/释放研究百合地黄汤(仲景原方)调控前额叶皮层GABA能神经元活性发挥抗抑郁作用的机制,负责人:马柯。

** 通讯作者:马柯,硕士研究生导师,副教授,主要研究方向:中药复方治疗情志病、经典名方现代化利用与开发;马婷,硕士研究生导师,教授,主要研究方向:经典方剂的理论与应用研究。

“郁”等病症的古籍记载中^[6]。郁的概念起源于《黄帝内经》的五气之郁,中医学中一指疾病过程中气血、脏腑功能郁滞不通的状态;二指由情志郁结导致气机郁滞为主要病机的一类病证。金元时期朱震亨《丹溪心法·六郁五十二》记载:“郁者,结聚而不得发越也。当升者不得升,当降者不得降,当变化者不得变化也。此为传化失常,六郁之病见矣”,并提出了气、血、火、食、湿、痰六郁之说,创立了六郁汤、越鞠丸等治疗郁证的专方。明代赵献可《医贯·血证论》中记载“凡郁皆肝病也,木中有火,郁甚则火不得舒,血不得藏而妄行”,并提出了五郁相因为病学说。清代叶天士在《临症指南医案·郁》指出:“今所辑者,七情之郁居多,如思伤脾,怒伤肝之类是也。其原总由于心,因情志不遂,则郁而成病矣”,并提出了“郁证全在病者能移情易性”的治疗法则。

2 抑郁症的中医治法

统观历代医家对郁证的论述,普遍认为郁症与情志内伤密切相关,基本病机为情志失调、气机郁滞,进而引发肝失疏泄、脾失健运、心失所养、脏腑气血阴阳功能失调等。临床治疗抑郁症多从理气解郁、调和肝脾、补益安神、滋阴清热等方面入手,代表性经典名方包括越鞠丸、半夏厚朴汤、酸枣仁汤、柴胡加龙骨牡蛎汤、甘麦大枣汤、逍遥散、百合地黄汤。现根据方剂的功效主治分类,重点阐述经典名方治疗抑郁症的临床研究进展,并简要阐明其抗抑郁作用的现代药理机制,从临床研究与基础研究两方面论述经典名方治疗抑郁症的研究进展。

2.1 理气解郁

2.1.1 越鞠丸

越鞠丸出自《丹溪心法》,具有行气化郁、疏肝理脾的功效,主治气郁而兼治血痰火湿食诸郁。六郁中以气郁为主,其他五郁均可由气郁发展转化而来,气郁日久血脉不利,则致血郁;郁久化火则为火郁;肝郁乘脾,脾胃运化失司,水湿不化为湿郁;聚湿成痰,则为痰郁;无力运化水谷,饮食不消则为食郁,气郁既为诸郁之始,又为它郁之因,涵盖了大部分实证型抑郁症的表现,临床常作为治疗抑郁症的基础方。越鞠丸能够可治疗卒中后抑郁、老年抑郁、产后抑郁、焦虑伴发抑郁等多种抑郁类型,显著改善气郁体质抑郁症患者的抑郁量表评分、中医气郁证的相关症状表现,恢

复神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平,抗抑郁疗效显著^[7]。阳气是一身物质能量中极具活跃性的营养物质,能够对气机起到温煦、推动、发散、兴奋等作用,阳气不足或阳气郁滞导致阳气功能发挥不足,使抑郁症患者的生理机能处于抑制状态^[8]。越鞠丸能够聚焦于少阳枢机,充分调动体内阳气,推动激发阳气的生理功能,使机体恢复阴阳平衡的生理状态,从而快速缓解患者的抑郁状态^[9]。临床对照试验研究表明给予抑郁症患者越鞠丸及西酞普兰同时干预治疗,二者的抗抑郁水平相当,同时越鞠丸能够显著改善患者肝气郁结、气结痰阻、气郁化火等因子分数,对虚证抑郁症患者同样有效,具有广泛的抗抑郁作用^[10]。越鞠丸联合抗抑郁西药氟西汀共同治疗抑郁症,能增强抑郁症的治疗效率,降低不良反应的发生率,具有良好的协同作用^[11]。越鞠丸联合逍遥散能够显著改善肝郁脾虚型抑郁症患者的临床症状,治疗两周后的抗抑郁有效率为70%,患者的证候积分明显下降,精神抑郁、胁肋胀满、善太息、多疑善忧、食欲下降、脘痞暖气、乏力便溏等肝郁脾虚症状明显改善^[12]。针灸联合越鞠丸可有效减轻功能性消化不良患者的抑郁症状,降低抑郁量表评分,调节患者的胃肠道功能^[13]。越鞠丸联合左金丸可以明显改善肝胃郁热型抑郁症患者的中医证候积分,且中医症状总积分差值与抑郁评分变化值呈正向相关关系,抗抑郁疗效优于单一抗抑郁西药,具有安全性高、不良反应发生率小的特点^[13]。除此之外,越鞠丸还可用于治疗帕金森、急性脑梗死患者的抑郁症状,改善患者的认知功能障碍,提高患者的日常生活能力及自我认知能力,保护神经元功能,提高神经细胞的磷酸化表达,发挥抗抑郁功效^[14-15]。

机制研究表明,越鞠丸能够增加单胺类神经递质5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)、多巴胺(Dopamine, DA)水平,改善下丘脑-垂体-肾上腺轴(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, HPA)轴功能紊乱发挥抗抑郁作用^[16]。越鞠丸还可通过降低抑郁模型小鼠海马及外周血清中白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-10(Interleukin-10, IL-10)等炎症因子含量,抑制炎症与氧化应激反应,调节垂体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP)下游通路、蛋白激酶B-雷帕霉素靶蛋白(AKT-mTOR)通路、一氧化氮-环磷酸鸟苷(NO-

cGMP)通路、PKA-CREB通路、NMDA/cGMP通路的活性来治疗抑郁症^[17-20]。

2.1.2 半夏厚朴汤

半夏厚朴汤出自《金匱要略》，具有行气散结，降逆化痰的功效，临床常用于治疗痰气郁结型抑郁症，针对躯体症状占优势的抑郁症，效果尤为突出。半夏厚朴汤治疗躯体症状占优势的抑郁症显著优于盐酸文拉法辛胶囊，患者胸闷、咽喉部位异物感、腹部气机上逆等躯体症状明显改善，汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分也明显降低，情绪低落、心悸、忧虑均有显著改善^[21]。半夏厚朴汤在临床中可治疗多种类型的抑郁症，包括青少年抑郁、产后抑郁、癌症术后抑郁、卒中后抑郁，与抗抑郁西药联合应用的治疗效果与单独使用曲舍林、黛力新等抗抑郁药相比，痊愈率和有效率均显著增高，患者的抑郁情绪及主观症状显著改善，同时降低了西药产生的副作用^[22]。此外，半夏厚朴汤加减方还可用于治疗功能性消化不良伴抑郁状态，调理患者的胃肠功能，促进脾胃运化，改善患者的心理状况及生活质量^[23]。少量临床报道显示，半夏厚朴汤还可用于治疗慢阻肺疾病合并抑郁、癔球症伴抑郁状态(气郁痰阻证)等抑郁共病疾病，对于气郁痰阻病机导致的其他疾病也具有较好的临床疗效^[24]。氟哌噻吨美利曲辛片作为对照组治疗癔球症伴抑郁的有效率为73.35%，半夏厚朴汤有效率为91.18%，且患者咽喉不适、异物感、嗝气叹气、肢体困倦等中医证候明显改善，相比西药组具有一定治疗优势^[25]。半夏厚朴汤具有调节肠胃功能的作用，与联合六君子汤还可以用于治疗胃癌术后抑郁症患者，临床有效率为80%，比心理疏导有效率高出22.5%，能有效消除患者的抑郁焦虑情绪，临床效果显著^[26]。

机制研究表明，半夏厚朴汤可通过抑制前额叶、海马等情绪调节相关脑区炎症小体的激活，降低机体炎症反应及皮质醇含量，调节HPA轴功能；调节超氧化物歧化酶、丙二醛水平，缓解氧化应激反应；促进神经递质NE、5-HT、BDNF分泌，增强神经突触可塑性等途径减轻抑郁症状^[22,27-28]。

2.2 补益安神

2.2.1 酸枣仁汤

酸枣仁汤出自《金匱要略》，具有养血安神、清热除烦的功效，主治肝血不足，虚热内扰之虚烦不眠

证。情志不遂引发肝气郁结久而化火，耗伤营血，损伤阴液，气血亏虚，心神失养则患者常常出现焦虑失眠，多梦易醒、烦躁不安等症状。酸枣仁汤联合氟西汀治疗肝郁血虚型抑郁症患者的临床疗效显著优于氟西汀，患者抑郁量表评分明显降低，睡眠质量提高，情绪稳定，血清中5-HT、NE、BDNF含量的升高促进了神经细胞的再生与修复作用，此外临床常用于治疗女性产后抑郁、更年期抑郁^[29]。酸枣仁汤与帕罗西汀治疗产后抑郁症患者的总有效率分别为87.50%、83.87%，帕罗西汀组出现部分胃肠道不良反应，酸枣仁汤组无显著不良反应，患者的抑郁状态及睡眠质量改善显著优于帕罗西汀^[30]。酸枣仁汤为治疗组，氟哌噻吨美利曲辛片与谷维素联合使用为对照组，观察两组药物治疗围绝经期女性抑郁症的临床疗效，结果显示酸枣仁汤的临床显效率为96.67%，显著优于西药对照组，无显著不良反应^[31]。此外，酸枣仁汤还可治疗糖尿病抑郁共病、冠心病心绞痛伴抑郁、肿瘤伴发抑郁症患者的抑郁症状，临床治疗中多采用酸枣仁汤与西药联合应用，诸多临床数据显示联合应用能够进一步降低患者的抑郁情绪评分，减少不良反应的发生率，增加患者的依从性，具有较好的协同作用，临床疗效显著，尤其适用于睡眠质量差、气血不足的女性抑郁症患者^[32-34]。

机制研究表明，酸枣仁汤具有镇静催眠、调节神经功能的作用，可增加抑郁模型大鼠海马中BDNF及其受体TrkB表达，增加5-HT、DA、NE等神经递质分泌，调节JAK2/STAT3、cAMP-PKA-CREB信号通路，降低血清和海马中IL-6、IL-1 β 、TNF- α 炎症因子浓度，下调谷氨酸受体NMDAR2A和NMDAR2B表达水平，上调GluR1、CaMK II α 、 β -连环蛋白 β -catenin的基因表达，降低大脑皮层胶质细胞原纤维性蛋白和缝隙连接蛋白的表达，改善神经功能损伤，增强突触可塑性，发挥抗抑郁作用^[35-38]。

2.2.2 柴胡加龙骨牡蛎汤

柴胡加龙骨牡蛎汤出自《伤寒论》，主治伤寒少阳兼痰热扰心证，少阳气郁热扰心神是柴胡加龙骨牡蛎汤证的病机。心主神明，肝胆主谋虑决断辅助心神，心与肝胆的功能失调，导致患者出现的郁郁寡欢、焦虑失眠、心神不宁、恐惧胆怯等情志病症状，柴胡加龙骨牡蛎汤中重用安神药物，其疏肝解郁、泄热通阳作用又协助安神定志，恢复心藏神的功能，能够有效缓

解抑郁患者的临床症状^[30]。柴胡加龙骨牡蛎汤可用于治疗产后抑郁、卒中后抑郁、肿瘤后抑郁、糖尿病抑郁共病以及帕金森伴发抑郁、冠心病心绞痛合并抑郁等。柴胡加龙骨牡蛎汤与帕罗西汀联合使用可明显增加产后抑郁患者的NE、5-HT、DA含量,降低HAMD抑郁量表评分,临床显效率94.12%明显高于帕罗西汀76.47%^[39]。此外与曲舍林联合应用还常用于治疗卒中后抑郁,其临床有效率及抑郁量表评分情况明显优于帕罗西汀,且不良反应发生率大大降低,患者的麻木、偏瘫、乏力等神经功能损伤也有明显改善^[40]。柴胡加龙骨牡蛎汤与艾司草酸西酞普兰、氟西汀联合应用对于肿瘤合并相关抑郁的临床疗效显著高于单一抗抑郁西药^[41]。胡加龙骨牡蛎汤可改善冠心病合并抑郁患者心绞痛的发作次数,减轻患者的抑郁情绪,整体治疗效果优于抗抑郁西药^[42]。此外,柴胡加龙骨牡蛎汤还可通过调节帕金森抑郁患者的氨基酸代谢和能量代谢及更年期抑郁女性的雌激素水平治疗抑郁,有效提高患者生活质量^[41]。

机制研究表明,胡加龙骨牡蛎汤通过抑制炎症小体的激活,降低IL-1 β 、IL-18、IL-6、C-反应蛋白等炎症因子表达,增加海马脑区5-HT_{2A}R、CaMK II α 、miR-299b-3p表达量,调节AMPK/mTOR、BDNF/TrkB/CREB、炎症小体通路、PI3K/Akt/GSK3 β / β -catenin通路发挥抗抑郁作用^[39,43]。

2.2.3 甘麦大枣汤

甘麦大枣汤主治五志化火伤阴,内脏阴液不足导致的脏躁,主要病机为心虚肝郁。《金匮要略·妇人杂病脉证并治》曰:“妇人脏躁,喜悲伤欲哭,象如神灵所作,数欠伸,甘麦大枣汤主之。”原方记载的甘麦大枣汤主治病症多表现为精神恍惚,神志不清,心中烦乱,失眠多梦、悲伤喜怒不能自己、哈欠频作与抑郁症的临床表现极为相似,本方遵循“肝苦急,急食甘以缓之”“心病者宜食麦”的用药原则,其养心调肝、润燥安神、和中缓急的功效能够有效改善患者的抑郁样情绪,临床常用于治疗各种抑郁症,尤其是围绝经期妇女的情志病。甘麦大枣汤治疗围绝经期重度抑郁症女性,可以降低机体炎症反应,促进神经递质的分泌,具有较好的临床疗效及安全性,与抗抑郁药物氟哌噻吨美利曲辛片的疗效相当,无显著差异^[44]。此外,甘麦大枣汤还常应用于癌症、肿瘤、心脑血管疾病并发抑郁的治疗。加味甘麦大枣汤与黛力新、文法拉辛联合

应用均能改善卒中后抑郁、脑梗死后抑郁患者的神经功能受损状况,增加单胺类神经递质及BDNF含量,调节中枢神经系统功能,安全性好、患者依从性高,疗效优于单一抗抑郁西药^[45]。甘麦大枣汤与抗癌药物联合应用能够显著改善癌症抑郁患者的抑郁情绪,同时降低炎症相关因子的表达,促进神经递质的分泌,提高机体免疫防御能力,有效改善患者生命质量^[46]。甘麦大枣汤联合选择性5-羟色胺再摄取抑制剂能有效改善抑郁症伴失眠患者的睡眠质量、焦虑情绪及神经功能,同时提高患者日常生活能力,改善生活质量,调和药物不良反应,提高治疗效率^[40]。

机制研究表明,甘麦大枣汤能够通过降低炎症因子的血清含量、促进单胺类神经递质分泌、调节HPA轴等途径发挥抗抑郁作用,还可调节BDNF-TrkB、PKACREB-BDNF、SIRT1-ERK1/2等信号通路,调节肠道菌群功能,重塑菌群稳态来治疗抑郁症^[47-50]。

2.3 调和肝脾

2.3.1 逍遥散

逍遥散出自《太平惠民和剂局方》,具有调和肝脾,疏肝解郁,养血健脾的功效,主治肝郁血虚脾弱证。情志所伤,肝失疏泄,肝气郁结,横逆犯脾,脾虚日久则气血生化无源导致气郁血虚。逍遥散可用于治疗多种抑郁症,包括妊娠期合并抑郁、围绝经期抑郁、乳腺癌后抑郁、卒中后抑郁以及胃肠道疾病并发抑郁症等。逍遥散与曲舍林联合应用治疗卒中后抑郁患者的临床效率显著优于枸橼酸舍曲林片,还可降低枸橼酸舍曲林的不良反应发生率,有效改善患者的抑郁情绪,提高神经系统功能,临床安全性高^[51]。逍遥散联合腹针治疗能够显著改善抑郁伴睡眠障碍患者的情绪状态,提高患者的睡眠质量,延长睡眠时间,患者依从性高且无明显不良反应^[52]。逍遥散和氟哌噻吨美利曲辛片均能有效改善肝郁脾虚型抑郁症伴焦虑患者的临床症状,但逍遥散对患者焦虑、躯体症状及睡眠障碍等方面的改善优于氟哌噻吨美利曲辛片^[53]。逍遥散可调节PKA/CREB/BDNF信号通路,促进雌激素分泌,改善产后抑郁患者的情绪抑郁、失眠多梦、神疲乏力、食少纳呆、烦躁易怒、善太息等肝郁脾虚证候^[54]。逍遥散还可治疗精神分裂症后并发抑郁,米氮平联合逍遥散临床有效率为97.56%,单一使用米氮平的有效率为82.93%,联合用药组的抑郁量表评分及康复指标评分均低于米氮平组^[55]。逍遥散联合帕罗西汀

能够提高乳腺癌术后抑郁症患者的5-HT、DA、NE神经递质含量,有效率显著高于单一抗抑郁药物帕罗西汀,安全性高,临床疗效显著^[56]。

机制研究表明,逍遥散通过增加DA、NE、5-HT、BDNF神经递质的分泌,抑制HPA轴活力,降低谷氨酸兴奋性毒性,提高PI3K/Akt、BOLD-fMRI、IGF-1R β /PI3K/Akt、PI3K/AKT/mTOR信号通路活性,调节肠道菌群结构、数量,调控肠道生长抑素及胃泌素的分泌,逆转miR-29b、下丘脑中食欲素及其受体表达量发挥抗抑郁作用^[57-60]。

2.4 滋阴清热

2.4.1 百合地黄汤

百合地黄汤出自《金匱要略》,具有养阴清热,补益心肺之功效,主治百合病之心肺阴虚。百合病属于郁证的一种表现形式,由于气郁日久,化火伤阴,阴阳失衡,虚热内生而引发,治疗当从滋阴清热安神入手,其中心神不宁、精神恍惚、沉默寡言、坐立不安等百合病情志症状均与现代抑郁症的临床表现极为相似,现代临床常用百合地黄汤产后抑郁、卒中后抑郁、围绝经期抑郁等,能有效改善患者的抑郁症状,提高患者的生存质量。百合地黄汤联合氟西汀分散片治疗卒中后抑郁的总体有效率为97.1%,患者抑郁量表评分、神经功能缺损显著改善,而使用单一药物氟西汀的总体有效率为80%^[61]。观察百合地黄汤联合针刺与镇静安神类西药治疗围绝经期抑郁伴失眠患者的临床效果,结果显示百合地黄汤组总有效率为89.74%,不良反应率7.9%,且无药物依赖性,而西药组总有效率为69.23%,不良反应率为25.64%,说明百合地黄汤显效率高、安全性高,此外,对围绝经妇女的雌激素水平显著下降,加重了患者的抑郁病情,百合地黄汤能够升高雌激素水平,一定程度上提高临床效率^[62]。百合地黄汤与氟哌噻吨美利曲辛、黛力新联合使用均能够有效治疗围绝经期抑郁症,减少抗抑郁西药的不良反应发生率。随着现代社会压力的不断增加,抑郁症的患病率逐年升高,阈下抑郁介于抑郁症和心理精神健康之间,属于心理亚健康状态,这种状态转化为抑郁症的风险较高,百合地黄汤能够有效干预阴虚内热型心理亚健康人群的情绪忧虑、乏力、悲伤易哭、纳差、心烦、恐惧等负面情绪及症状表现,总有效率95.8%,治愈率79.2%,安全性极高,在合理辨病、辨证基础下可作为心理亚健康人群的长期服用药物^[63]。耳鸣导致情

绪调节系统及自主神经系统出现紊乱,导致患者出现抑郁、焦虑、情绪波动大、注意力下降等负面情绪,百合地黄汤可有效治疗耳鸣并发抑郁症,临床有效率为80%,目前尚未有耳鸣伴抑郁症的官方指导用药,百合地黄汤安全性高,无明显不良反应,可作为治疗耳鸣并发抑郁的候选药物^[64]。更年期女性雌激素水平出现生理性的骤降,常出现精神恍惚、情绪异常、暴躁易怒、悲喜交加等情绪障碍,导致更年期抑郁的发生,百合地黄汤通过促进患者的神经内分泌系统,调节激素及神经递质的分泌治疗更年期抑郁症,有效降低患者的抑郁量表评分,缓解抑郁症状,提高睡眠质量^[65]。百合地黄汤联合盐酸曲唑酮治疗阴虚型抑郁症伴失眠患者的临床有效率为97.2%,无明显不良反应,患者肝肾功能及尿检无明显异常,睡眠障碍及抑郁症状均显著改善^[66]。百合地黄汤还可改善慢性心衰合并抑郁患者的HAMD抑郁量表评分,与西药赛乐特相比,二者临床疗效、总评分、睡眠障碍、躯体症状因子等改善水平无明显统计学差异,疗效肯定^[67]。

机制研究表明,百合地黄汤能抑制单胺氧化酶活性,改善氧化应激反应,抑制血清炎症因子水平,调节HPA轴功能紊乱,升高脑内单胺类神经递质NE、DA、BDNF、5-HT及其代谢产物5-羟吲哚乙酸的浓度及周转率,增加海马神经突触数量及蛋白表达,逆转神经元结构损伤,改善抑郁样行为^[69]。此外,还可调节抑制性 γ -氨基丁酸能神经元与兴奋性谷氨酸神经元功能平衡,调控前额叶皮层mRNA/miRNA表达网络,抑制神经元凋亡,保护神经功能,发挥抗抑郁作用^[68-71]。

3 问题与展望

中医经典名方治疗抑郁症的临床疗效确切,本文系统梳理了中医经典名方治疗抑郁症的作用机制,主要包括促进单胺类神经递质分泌、抑制炎症和氧化应激反应、调节HPA轴失衡、增加脑源性神经营养因子含量、增强神经可塑性、调节胃肠激素、肠道菌群及诸多信号通路等。经典名方抗抑郁的临床研究缺乏大样本的随机双盲对照试验,病例筛选的纳入标准和排除标准缺乏严谨性,患者的年龄、性别、发病类型、发病周期、既往病史等信息并不完善,疗效评价的指标大多局限于抑郁量表评分及临床症状的改善,缺乏统一的分子生物学评判标准。此外,抑郁症是一种复发

率极高的情感障碍,患者的愈后、复发以及跟踪回访记录是临床研究的重要部分,也是评价抗抑郁疗效的重要因素,应该得到充分重视。

西医抗抑郁药物多为靶向药物,作用机制较为单一,而中医中药具有多组分多靶点整体调节的作用,能够促进机体多个系统间的协同作用发挥抗抑郁疗效,因此研究药味间的协同作用机制是阐述中医经典名方抗抑郁作用的关键步骤。利用西方单组分单靶

点的评价模式来研究中医药的有效性是不充分的,有必要开发一种适合方剂配伍复杂性质的研究方法,可利用“分子网络-药理活性-病证效应”多层次协同的思路进一步完善中医药治疗抑郁症的作用机制。此外,随着现代社会的不断发展,古方今病相适应问题是经典名方现代化开发的重点问题,如何发挥经典名方的最大效能,服务于人类健康,是推动中医药现代化发展所面临的巨大挑战。

参考文献

- Menard C, Hodes G E, Russo S J. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*, 2016, 321:138-162.
- Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3):211-224.
- Beurel E, Touns M, Nemeroff C B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble. *Neuron*, 2020, 107(2): 234-256.
- Menard C, Hodes G E, Russo S J. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*, 2016, 321:138-162.
- Ruberto V L, Jha M K, Murrough J W. Pharmacological treatments for patients with treatment-resistant depression. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(6):116.
- 马柯, 张洪秀, 董振飞, 等. 百合地黄汤治疗抑郁症的研究进展. *中成药*, 2019, 41(4):874-878.
- 张煜萱, 崔博, 邹之璐, 等. 越鞠丸治疗气郁体质抑郁患者及改善血清 BDNF 水平的临床对照研究. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(5): 960-963.
- 雷超芳, 陈志刚, 王喜红, 等. 从“动则生阳”论治抑郁症的理论探索. *环球中医药*, 2021, 14(11):2029-2032.
- 周苗苗, 魏盛, 吴建林, 等. 以“氯胺酮”与“越鞠丸”为代表的快速抗抑郁药的中医机理初探. *时珍国医国药*, 2021, 32(2):400-402.
- 张煜萱, 夏友春, 崔博, 等. 越鞠丸治疗抑郁症随机双盲对照试验的病证结合研究. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(9):3283-3287.
- 兰建萍, 蒋晔明, 郑顺. 越鞠丸联合盐酸氟西汀胶囊治疗抑郁症临床研究. *新中医*, 2020, 52(3):29-31.
- 单崇武. 针刺联合越鞠丸治疗功能性消化不良合并焦虑抑郁状态患者临床探讨. 第三十一届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集, 2019:127.
- 张艺瑶. 越鞠丸联合左金丸联合西药对肝胃郁热型 NERD 伴抑郁状态的临床疗效观察. 福州: 福建中医药大学硕士研究生学位论文, 2021.
- 王省, 唐娟娟, 陈畅, 等. 越鞠丸快速改善帕金森病抑郁的机制研究. *世界科学技术-中医药现代化*, 2017, 19(2):289-294.
- 孙素芹, 虞建华, 史美瑞. 越鞠丸对急性脑梗死伴抑郁患者的临床疗效及颈动脉斑块的影响. *上海中医药大学学报*, 2018, 32(5): 11-14.
- 何洪伟, 陈常莲, 苏丹, 等. 浅谈越鞠丸抗抑郁作用及机制. *江西中医药*, 2020, 51(9):67-70.
- 马瑶. 抑郁表型代间传递的分子机制及越鞠丸治疗的研究. 南京: 南京中医药大学硕士研究生学位论文, 2019.
- 任荔. PACAP 介导的越鞠丸快速起效抗抑郁机制及相关物质基础研究. 南京: 南京中医药大学博士研究生学位论文, 2017.
- 王薇, 贾蓉, 沈琴琴, 等. 越鞠丸对小鼠海马组织中 NO-cGMP 信号通路的影响. *世界科学技术-中医药现代化*, 2018, 20(6):905-910.
- 徐联调, 李文佳, 陈茵, 等. Balb/c 和 129/S1 小鼠的抑郁与气虚证共易感差异性及其越鞠丸干预作用的分子研究. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(11):2278-2285.
- 李丽娜, 高凌云. 半夏厚朴汤加味治疗躯体症状占优势的抑郁症 35 例. *福建中医药*, 2014, 45(2):24-25.
- 毛梦迪, 尚立芝, 许二平. 半夏厚朴汤治疗抑郁症研究进展. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(23):37-43.
- 燕军玲. 半夏厚朴汤加减治疗功能性消化不良伴抑郁的效果. *河南医学研究*, 2019, 28(6):1091-1093.
- 司雪杰. 半夏厚朴汤加减治疗慢性阻塞性肺疾病合并焦虑抑郁状态的临床研究. 济南: 山东中医药大学硕士研究生学位论文, 2019.
- 李花. 半夏厚朴汤合柴胡疏肝散加减治疗癔球症伴抑郁状态(气郁痰阻证)的临床观察. 兰州: 甘肃中医药大学硕士研究生学位论文, 2019.
- 代静. 六君子汤合半夏厚朴汤治疗胃癌术后抑郁症的临床疗效. *中国医药指南*, 2017, 15(7):179-180.
- 马占强, 李瑞鹏, 李月碧, 等. 半夏厚朴汤抗抑郁作用——改善脑内氧化应激水平. *药学与临床研究*, 2014, 22(3):205-208.
- Jia K K, Zheng Y J, Zhang Y X, et al. Banxia-houpu decoction restores glucose intolerance in CUMS rats through improvement of insulin signaling and suppression of NLRP3 inflammasome activation in liver and brain. *J Ethnopharmacol*, 2017, 209:219-229.
- 尚立芝, 毛梦迪, 李耀洋, 等. 酸枣仁汤联合氟西汀治疗肝郁血虚型抑郁症伴失眠的临床观察. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(24): 49-54.

- 30 朱晶萍. 酸枣仁汤加减治疗产后抑郁症疗效观察. 新中医, 2014, 46(7):105-106.
- 31 周之人. 酸枣仁汤联合氟哌啶吨美利曲辛与谷维素治疗围绝经期抑郁随机平行对照研究. 实用中医内科杂志, 2016, 30(9):55-57.
- 32 彭植强, 苏林, 杨琦, 等. 加味酸枣仁汤联合耳穴贴压对恶性肿瘤相关性抑郁焦虑患者疼痛和生活质量的影响. 中外医学研究, 2021, 19(21):20-22.
- 33 苏雪萍. 加味酸枣仁汤改善老年冠心病血运重建后伴抑郁障碍的临床观察. 济南: 山东中医药大学硕士研究生学位论文, 2017.
- 34 庞丽. 加味酸枣仁汤对2型糖尿病伴发焦虑抑郁情绪患者疗效的影响. 中医临床研究, 2015, 7(29):70-71.
- 35 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. 中医药学报, 2011, 39(5):30-32.
- 36 Long Q H, Wu Y G, He L L, *et al.* Suan-Zao-Ren Decoction ameliorates synaptic plasticity through inhibition of the Abeta deposition and JAK2/STAT3 signaling pathway in AD model of APP/PS1 transgenic mice. *Chin Med*, 2021, 16(1):14.
- 37 尚立芝, 毛梦迪, 许二平, 等. 酸枣仁汤加味对抑郁大鼠海马谷氨酸受体表达的影响. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23):20-26.
- 38 刘克洪, 孙建伟, 胡晓华. 酸枣仁汤对抑郁大鼠大脑皮质星形胶质细胞胶质原纤维酸性蛋白和缝隙连接蛋白43作用的研究. 新中医, 2019, 51(10):13-16.
- 39 刘利红. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减联合西药治疗产后抑郁患者的疗效及对NE、5-HT的影响. 四川中医, 2021, 39(1):162-165.
- 40 丁根莲, 龚明轩. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗脑卒中后抑郁患者的临床效果及对生活质量的影响. 中国医学创新, 2021, 18(26):82-86.
- 41 杨雪慧, 赵宇昊, 张立然, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤合百合地黄汤对更年期抑郁症患者情绪状态及激素水平的影响. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(17):1889-1892.
- 42 裴媛媛. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗冠心病伴抑郁临床观察. 光明中医, 2021, 36(14):2365-2368.
- 43 尚立芝, 毛梦迪, 许二平, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠海马NLRP3通路的免疫调节作用. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(24):33-39.
- 44 陈素平. 加味甘麦大枣汤治疗围绝经期伴初发重度抑郁患者疗效及对神经递质和炎症因子水平的影响. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(20):2196-2198.
- 45 曾纪超, 李爱民, 李莲英, 等. 甘麦大枣汤联合文拉法辛治疗卒中后抑郁临床观察. 光明中医, 2021, 36(21):3679-3681.
- 46 吴继, 王中奇, 马海峰, 等. 甘麦大枣汤改善肿瘤抑郁的临床疗效. 世界中医药, 2020, 15(16):2434-2437.
- 47 肖晓霞, 陈畅, 夏宝妹, 等. 越鞠甘麦大枣汤对产后抑郁小鼠海马SIRT1-ERK1/2信号通路的影响. 实用医学杂志, 2020, 36(15):2043-2047.
- 48 夏宝妹, 陈畅, 唐娟娟, 等. 越鞠甘麦大枣汤对产后抑郁小鼠前额叶BDNF-TrkB通路的影响. 南京中医药大学学报, 2020, 36(2):211-214.
- 49 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. 中药药理与临床, 2019, 35(5):6-11.
- 50 郑劼, 许一凡, 陈艳燕, 等. 甘麦大枣汤联合氟西汀通过调控肠道菌群改善慢性应激小鼠抑郁症状的研究. 南京中医药大学学报, 2020, 36(5):667-674.
- 51 郑巧娟. 逍遥散联合舍曲林治疗脑卒中后抑郁的临床效果. 临床合理用药杂志, 2021, 14(32):65-67.
- 52 徐日, 周敏亚, 吴李秀, 等. 腹针联合加味逍遥散对抑郁性失眠患者睡眠质量及不良情绪的影响. 现代实用医学, 2021, 33(12):1609-1611.
- 53 郑琴, 孔祥文, 孙文军, 等. 逍遥散治疗肝郁脾虚型混合性焦虑抑郁障碍的临床疗效. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(7):60-64.
- 54 许梦白. 产后抑郁症中医证候特点分析及逍遥散的干预作用机制研究. 北京: 北京中医药大学博士研究生学位论文, 2021.
- 55 陈孔树, 陈明, 吴祖美, 等. 逍遥散配合米氮平片治疗精神分裂症后抑郁的临床效果. 中外医学研究, 2021, 19(24):144-146.
- 56 肖锋. 逍遥散加味联合帕罗西汀辅助治疗乳腺癌术后抑郁的临床效果. 临床合理用药杂志, 2021, 14(13):78-80.
- 57 周雪明, 尹雅静, 常卓, 等. 逍遥散对抑郁大鼠海马CA1区PI3K/AKT信号通路的调节作用研究. 中医药学报, 2022, 50(1):12-17.
- 58 林映仙, 杨文静, 曹宁宁, 等. 逍遥散及其加减方的抗抑郁作用比较研究. 中草药, 2021, 52(1):137-144.
- 59 侯雅静. 基于miR-29b抑制海马神经元凋亡探究逍遥散及芍药苷抗抑郁作用机制. 北京: 北京中医药大学博士研究生学位论文, 2021.
- 60 纪雅菲, 芮翊馨, 方洋, 等. 逍遥散正丁醇部位基于IGF-1R/PI3K/Akt信号通路的抗抑郁作用. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(14):1-11.
- 61 杨蒙蒙, 张怀亮. 百合地黄汤治疗脑卒中后抑郁症的疗效探讨. 中国现代药物应用, 2020, 14(20):213-215.
- 62 张慧, 周青. 百合地黄汤联合镇静安神针法治疗女性围绝经期失眠的疗效及对焦虑抑郁的影响. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(3):405-409.
- 63 强亚, 武嫣斐. 百合地黄汤治疗阈下抑郁48例临床观察. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(2):256-257.
- 64 王爱平, 孙海波, 冷辉. 百合地黄汤治疗耳鸣焦虑抑郁情绪障碍的疗效观察. 内蒙古中医药, 2014, 33(35):34-35.
- 65 郭利红, 姚华强, 康震. 百合地黄汤治疗更年期抑郁症的临床疗效及对神经内分泌系统的影响. 中医药导报, 2016, 22(8):70-72.
- 66 关桂霞, 李时如, 田丰林, 等. 百合地黄汤联合盐酸曲唑酮治疗阴虚型抑郁障碍相关性失眠的临床疗效观察. 中国实用医药, 2020, 15(8):165-167.
- 67 聂皎, 李青, 曹颖颖. 百合地黄汤治疗慢性心力衰竭合并抑郁状态33例. 云南中医中药杂志, 2010, 31(11):41-42.
- 68 薛剑. 百合地黄汤对CUMS抑郁模型大鼠的作用及机理研究. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学博士研究生学位论文, 2018.
- 69 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. 中医药导报, 2018, 24(16):30-33.
- 70 Chi X, Wang S, Baloch Z, *et al.* Research progress on classical traditional Chinese medicine formula Lily Bulb and Rehmannia

Decoction in the treatment of depression. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112:108616.

71 Zhang H, Xue X, Pan J, *et al*. Integrated analysis of the chemical-

material basis and molecular mechanisms for the classic herbal formula of Lily Bulb and Rehmannia Decoction in alleviating depression. *Chin Med*, 2021, 16(1):107.

Research Progress on Classic Traditional Chinese Formulas in the Treatment of Depression

Pan Jin¹, Wang Yong¹, Gao Zhili¹, Xue Xiaoyan¹, Wang Ning¹, Lu Yanting^{1,2}, Ma Ke^{1,2}, Ma Ting³
(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Shandong Traditional Chinese Medicine Classic Prescription Collaborative Innovation Center, Jinan 250355, China; 3. School of Rehabilitation Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000 China)

Abstract: Depression has become one of the most common public health diseases in the world, and its incidence is increasing year by year. A large number of epidemiological and clinical studies have confirmed that the causes of depression are complex, difficult to treat, poor prognosis, and high fatality rates. The existing clinical treatment of depression has many defects such as high recurrence rate, lag in efficacy, and large adverse reactions, so finding new antidepressant targeted drugs is a major challenge at present. The classic recipes of traditional Chinese medicine have the characteristics of multi-target, overall regulation, strong synergy and high safety, and show good efficacy and development prospects in the clinical treatment of depression. According to the classification of the efficacy of the classic formula, this paper focused on the clinical application of the classic formula for the treatment of depression, and briefly summarized its mechanism of action, in order to provide a reference for the clinical diagnosis and treatment of depression.

Keywords: Depression, Chinese Medicine Classic prescription, Clinical studies, Mechanism, Research progress

(责任编辑: 周阿剑、李青, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)