

· 中西医结合研究 ·

加味柴胡加龙骨牡蛎汤治疗情志病热郁少阳证的临床疗效



扫描二维码
查看更多

徐丹¹, 过伟峰^{2,3}, 赵洋^{2,3}, 刘安澜^{2,3}, 石冬燕¹, 王一如¹, 张兰坤⁴

作者单位: 1.215400江苏省太仓市, 南京中医药大学太仓附属医院脑病科 2.210029江苏省南京市, 南京中医药大学第一临床医学院 3.210029江苏省南京市, 江苏省中医院脑病科 4.210017江苏省南京市, 南京中医药大学第二附属医院中医康复中心

通信作者: 张兰坤, E-mail: lankun215@njucm.edu.cn

【摘要】 **目的** 探讨加味柴胡加龙骨牡蛎汤治疗情志病热郁少阳证的临床疗效。**方法** 选取2021年9月—2023年11月南京中医药大学太仓附属医院、江苏省中医院收治的情志病热郁少阳证患者245例, 按照随机数字表法将其分为对照组120例与治疗组125例。对照组采用草酸艾司西酞普兰片治疗, 治疗组患者在对照组基础上加用加味柴胡加龙骨牡蛎汤治疗, 两组疗程均为6周。比较两组临床疗效, 治疗前及治疗2、4、6周后核心症状总积分、中医证候积分, 治疗前及治疗6周后汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表24项(HAMD-24)、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)各维度评分及其总分, 不良反应发生率。**结果** 治疗组临床疗效优于对照组($P<0.05$)。治疗方法与时间在核心症状总积分、中医证候积分上存在交互作用($P<0.05$); 治疗方法、时间在核心症状总积分、中医证候积分上主效应显著($P<0.05$)。治疗组治疗4、6周后核心症状总积分及治疗2、4、6周后中医证候积分低于对照组($P<0.05$)。治疗6周后, 治疗组躯体性焦虑维度评分, 焦虑/躯体化、绝望感维度评分及HAMD-24总分, 睡眠障碍、催眠药物使用维度评分低于对照组($P<0.05$)。对照组不良反应总发生率与治疗组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 加味柴胡加龙骨牡蛎汤治疗情志病热郁少阳证的疗效确切, 可有效减轻患者核心症状、病情程度及躯体症状, 减轻睡眠障碍及催眠药物依赖程度, 且临床安全性较高。

【关键词】 情志辨证; 情志病; 热郁少阳证; 加味柴胡加龙骨牡蛎汤; 病证结合; 治疗结果

【中图分类号】 R 241.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.305

Clinical Efficacy of Modified Chaihu Longgu Muli Decoction in the Treatment of Emotional Illness with Heat Stagnation in Shaoyang Syndrome

XU Dan¹, GUO Weifeng^{2,3}, ZHAO Yang^{2,3}, LIU Anlan^{2,3}, SHI Dongyan¹, WANG Yiru¹, ZHANG Lankun⁴

1.Department of Encephalopathy, Taicang Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Taicang 215400, China

2.The First Clinical School of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

3.Department of Encephalopathy, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

4.Traditional Chinese Medicine Rehabilitation Center, the Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210017, China

Corresponding author: ZHANG Lankun, E-mail: lankun215@njucm.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To explore the the clinical efficacy of modified Chaihu Longgu Muli decoction in the treatment of emotional illness with heat stagnation in Shaoyang syndrome. **Methods** A total of 245 emotional illness patients with heat stagnation in Shaoyang syndrome admitted to Taicang Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine and Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine from September 2021 to November 2023 were selected, the patients were divided into the control group of 120 cases and the treatment group of 125 cases by random number table method. The control group was treated with escitalopram oxalate tablets, and the treatment group was treated with modified Chaihu Longgu Muli decoction on the basis of the control group, and the course of the two groups was 6 weeks. Clinical efficacy, the total core symptom score and TCM syndrome score before treatment and after 2, 4, and 6 weeks of treatment, dimension scores and total scores of Hamilton Anxiety

基金项目: 江苏省中医药科技发展计划项目(MS2022038); 苏州市卫生青年骨干人才“全国导师制”项目(Qngg2021040); 南京中医药大学自然科学基金项目(XZR2023089); 苏州市科技发展计划(基础研究-医学应用基础研究[第二批])指导性项目(SKYD2023236); 太仓市卫生人才计划项目

Scale (HAMA), Hamilton Depression Scale-24 (HAMD-24), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) before treatment and after 6 weeks of treatment, and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The clinical efficacy of the treatment group was better than that of the control group ($P < 0.05$). There was an interaction between treatment method and time on total core symptom score and TCM syndrome score ($P < 0.05$); the main effect of treatment method and time on total core symptom score and TCM syndrome score was significant ($P < 0.05$). The total core symptom score after 4 and 6 weeks of treatment and the TCM syndrome score after 2, 4, and 6 weeks of treatment in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 6 weeks of treatment, the score of somatic anxiety dimension, the scores of anxiety/somatization and hopelessness dimension and HAMD-24 total score, the scores of sleep disorders and hypnotic drugs dimension in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the control group was not statistically different with that in the treatment group ($P > 0.05$). **Conclusion** The effect of modified Chaihu Longgu Muli decoction in the treatment of emotional illness with heat stagnation in Shaoyang syndrome is precise, which can effectively alleviate the core symptoms, the degree of illness and physical symptoms of the patients, and reduce the degree of sleep disorder and hypnotic drug dependence, and has a high degree of clinical safety.

【Key words】 Syndrome differentiation of emotions; Emotional illness; Heat stagnation in Shaoyang syndrome; Modified Chaihu Longgu Muli decoction; Combination with disease and syndrome; Treatment outcome

情志为人体对外界环境刺激所产生的反应, 情志异常致脏腑功能障碍、气血运行不畅所产生的一系列临床表现如情绪症状及躯体症状, 称为情志病^[1]。抑郁症、失眠症、焦虑症、神经症均为临床常见情志病^[2]。过伟峰教授牵头制定的《抑郁症中西医结合诊疗专家共识》^[3]提出, 抑郁症、失眠症、焦虑症等情志病多以情志刺激为始动因素, 因气滞、郁火、痰热或心胆气虚、气血不足、心肾阴虚致心神失调而致病, 临床应以“病证结合”理论为指导进行异病同治。现阶段, 情志病仍以药物治疗为主, 但常规西药治疗虽具有确切疗效, 仍存在治疗周期长、不良反应多、易复发等局限性^[4]。中医治疗是从整体考虑, 辨证论治, 对躯体症状具有较好的改善作用, 但存在疾病证型多、药物复合作用机制不明确及治疗标准不统一等问题^[5]。基于此, 本研究旨在探讨加味柴胡加龙骨牡蛎汤治疗情志病热郁少阳证的临床疗效。

1 对象与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 符合情志病的中西医诊断标准及热郁少阳证的中医证候判定标准, 其中情志病主要为失眠症、抑郁症、广泛性焦虑症; (2) 年龄 >18 岁; (3) 汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Anxiety Scale, HAMA) 总分 ≥ 14 分, 汉密尔顿抑郁量表24项 (Hamilton Depression Scale-24, HAMD-24) 总分 >8 分, 匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) 总分 >7 分。排除标准: (1) 现诊断或曾诊断为躁狂症、精神分裂症者; (2) 重度抑郁症者; (3) 妊娠期、哺乳期妇女; (4) 酗酒或滥用抗精神药物者; (5) 合并心、肝、肾脏及造血系统严重疾病者。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

符合《抑郁症中西医结合诊疗专家共识》^[3]中抑郁症的诊断标准及《CCMD-3中国精神障碍分类与诊断标准》^[6]中广泛性焦虑症、失眠症的诊断标准, 并经临床检查确诊。

1.2.2 中医诊断标准

符合《实用中医临床情志病学》^[7]中情志病的诊断标

准及《中药新药临床研究指导原则: 试行》^[8]中热郁少阳证的诊断标准, 其中情志病诊断标准: 症见忧郁不欢、心烦失眠、急躁易怒、焦虑担忧、紧张恐惧等, 发病与情志刺激有关。热郁少阳证诊断标准: 主证包括忧郁或烦热, 紧张不安或胆小恐惧, 乍寒乍热或形寒身热; 次证包括胸闷, 口干或口苦, 纳差, 肢体困重, 大便不调; 舌脉包括舌红, 苔薄, 脉弦。具备2项主证+2项及以上次证+舌脉即可确诊。

1.3 研究对象

选取2021年9月—2023年11月南京中医药大学太仓附属医院、江苏省中医院收治的情志病热郁少阳证患者245例, 按照随机数字表法将其分为对照组120例与治疗组125例。两组性别、年龄、病程、职业性质、文化程度、有家族史者占比比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表1。患者对本研究均知情并签署知情同意书, 本研究经过南京中医药大学太仓附属医院伦理委员会审核批准 (批准号: 太中伦理审 [2021] 第 [047] 号)。

表1 两组临床资料比较

项目	对照组 (n=120)	治疗组 (n=125)	检验统计量值	P值
性别 (男/女)	36/84	27/98	2.26 ^c	0.13
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	42.8 \pm 14.9	46.2 \pm 15.0	1.78 ^b	0.08
病程 [$M (P_{25}, P_{75})$, 月]	2.0 (0.6, 5.0)	1.0 (1.0, 2.0)	0.75 ^c	0.46
职业性质 [n (%)]			0.14 ^c	0.93
体力劳动	43 (35.8)	44 (35.2)		
脑力劳动	66 (55.0)	71 (56.8)		
无	11 (9.2)	10 (8.0)		
文化程度 [n (%)]			0.15 ^c	0.70
大专及以上	49 (40.8)	48 (38.4)		
大专以下	71 (59.2)	77 (61.6)		
家族史 [n (%)]	12 (10.0)	20 (16.0)	1.94 ^c	0.16

注: ^a表示 χ^2 值, ^b表示 t 值, ^c表示 Z 值。

1.4 治疗方法

对照组患者采用草酸艾司西酞普兰片（湖南洞庭制药股份有限公司生产）治疗，先以5 mg/d口服3 d后，调整剂量为10 mg/d，期间可根据患者病情调整剂量，但最大日剂量≤20 mg。治疗组患者在对照组基础上加用加味柴胡加龙骨牡蛎汤治疗，药方组成：生龙骨（先煎）、生牡蛎（先煎）各30 g，党参、茯苓各15 g，黄芩、法半夏、大枣各10 g，醋柴胡、桂枝、生大黄、（炙）甘草各6 g。随证加减：抑郁症状明显者加合欢花10 g、醋香附6 g、梅花5 g；焦虑症状明显者加生龙齿（先煎）10 g、石菖蒲10 g、（炙）远志5 g；失眠症状明显者加酸枣仁15 g、夜交藤15 g、合欢皮15 g。中药汤剂由医院中药房煎制，水煎取汤汁400 ml，1剂/d，分早、晚2次服用。两组患者疗程均为6周。

1.5 观察指标

（1）临床疗效：参考《中药新药临床研究指导原则：试行》^[8]制定的临床疗效判定标准，以患者临床症状完全或基本消失，HAMA、HAMD-24、PSQI减分率之和≥75%为临床痊愈；患者临床症状部分消失或缓解，HAMA、HAMD-24、PSQI减分率之和为50%~<75%为显效；患者临床症状有所缓解，HAMA、HAMD-24、PSQI减分率之和为25%~<50%为有效；不符合上述标准为无效。采用尼莫地平法计算量表减分率，量表减分率=（治疗前评分-治疗后评分）/治疗前评分×100%。（2）核心症状总积分：治疗前及治疗2、4、6周后，按照患者主观感受及实际情况评定核心症状总积分。失眠症核心症状包括入睡时间、睡眠时间、睡眠效率，其中入睡时间<30 min、30~60 min、>60~120 min、>120 min分别记0、2、4、6分；睡眠时间<3 h、3~5 h、>5~7 h、>7 h分别记6、4、2、0分；睡眠效率<65%、65%~74%、75%~84%、≥85%分别记6、4、2、0分。抑郁症核心症状包括心境低落、兴趣精力减退、思维迟缓，将其按照无、轻度、中度、重度分别记0、2、4、6分。广泛性焦虑症核心症状包括过度担忧、坐立不安、自主神经症状（心悸或出汗等），将其按照无、轻度、中度、重度分别记0、2、4、6分。核心症状总积分为各病核心症状评分之和，其越高表明情志病症状越严重。（3）中医证候积分：治疗前及治疗2、4、6周后，将主症根据无、轻度、中度、重度分别记0、2、4、6分；次症根据无、轻度、中度、重度分别记0、1、2、3分。中医证候积分为各症状评分之和，其越高表明症状越严重。（4）HAMA、HAMD-24、PSQI评分：分别于治疗前、治疗6周后评估两组患者HAMA、HAMD-24、PSQI评分，其中HAMA包括躯体性焦虑和精神性焦虑2个维度14个条目，总分56分，评分越高表明焦虑症状越严重。HAMD-24包括焦虑/躯体化、体质量变化、认知障碍、日夜变化、阻滞、睡眠障碍、绝望感7个维度24个条目，总分35分，评分越高表明抑郁症状越严重。PSQI包括睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物使用、日间功能7个维度14个条目，总分21分，评分越高表明睡眠质量越差。（5）不良反应：参照《通用不良反应术语标准4.0版》评估患者治疗期间不良反应发生情况^[9]。

1.6 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较采用成组t检验，重复测量资料比较采用双因素重复测量方差分析，组间两两比较采用SNK-q检验；不符合正态分布的计量资料以M(P₂₅, P₇₅)表示，组间比较采用非参数检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用χ²检验；等级资料比较采用秩和检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组临床疗效优于对照组，差异有统计学意义（Z=4.62, P<0.01），见表2。

表2 两组临床疗效 [n(%)]
Table 2 Clinical efficacy of the two groups

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效
对照组	120	4 (3.3)	26 (21.7)	71 (59.2)	19 (15.8)
治疗组	125	6 (4.8)	62 (49.6)	49 (39.2)	8 (6.4)

2.2 两组不同时间核心症状总积分比较

治疗方法与时间在核心症状总积分上存在交互作用（P<0.05）；治疗方法、时间在核心症状总积分上主效应显著（P<0.05）。治疗4、6周后，治疗组核心症状总积分低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05），见表3。

表3 两组不同时间核心症状总积分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)
Table 3 Comparison of total core symptom score between the two groups at different time

组别	例数	治疗前	治疗2周后	治疗4周后	治疗6周后
对照组	120	30.88 ± 9.65	26.16 ± 9.89	19.65 ± 8.65	15.45 ± 8.92
治疗组	125	29.03 ± 9.05	25.90 ± 9.21	14.80 ± 8.49 ^a	10.16 ± 8.10 ^a
F值		F _{交互} =9.93, F _{组间} =12.88, F _{时间} =841.40			
P值		P _{交互} <0.01, P _{组间} <0.01, P _{时间} <0.01			

注：^a表示与对照组比较，P<0.05。

2.3 两组不同时间中医证候积分比较

治疗方法与时间在中医证候积分上存在交互作用（P<0.05）；治疗方法、时间在中医证候积分上主效应显著（P<0.05）。治疗2、4、6周后，治疗组中医证候积分低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05），见表4。

表4 两组不同时间中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)
Table 4 Comparison of TCM syndrome score between the two groups at different time

组别	例数	治疗前	治疗2周后	治疗4周后	治疗6周后
对照组	120	15.43 ± 4.78	12.21 ± 4.75	9.32 ± 3.74	7.80 ± 2.98
治疗组	125	16.48 ± 6.49	10.72 ± 4.96 ^a	7.06 ± 3.45 ^a	5.70 ± 3.39 ^a
F值		F _{交互} =15.91, F _{组间} =1 855.85, F _{时间} =465.96			
P值		P _{交互} <0.01, P _{组间} <0.01, P _{时间} <0.01			

注：^a表示与对照组比较，P<0.05。

2.4 两组治疗前后HAMA各维度评分及其总分比较

两组治疗前躯体性焦虑维度评分、精神性焦虑维度评分、HAMA总分及治疗6周后精神性焦虑维度评分、HAMA总分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗6周后, 治疗组躯体性焦虑维度评分低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表5。

2.5 两组治疗前后HAMD-24各维度评分及其总分比较

两组治疗前焦虑/躯体化、体质量变化、认知障碍、日夜变化、阻滞、睡眠障碍、绝望感维度评分和HAMD-24总分及治疗6周后体质量变化、认知障碍、日夜变化、阻滞、睡眠障碍维度评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗6周后, 治疗组焦虑/躯体化、绝望感维度评分及HAMD-24总分低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表6。

2.6 两组治疗前后PSQI各维度评分及其总分比较

两组治疗前睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物使用、日间功能维度评分和PSQI总分及治疗6周后睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、日间功能维度评分和PSQI总分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗6周后, 治疗组睡眠障碍、催眠药物使用维度评分低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表7。

2.7 两组不良反应发生率比较

对照组不良反应总发生率为2.5% (3/120), 与治疗组的3.2% (4/125) 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.003$,

$P=0.96$), 见表8。

3 讨论

调查显示, 我国焦虑障碍终生患病率达7.57%, 抑郁症、焦虑症患者人数分别达9 000万和4 000万^[10], 失眠症发生率达38%, 且约80%的长期失眠患者合并焦虑、抑郁情绪^[11-13]。世界卫生组织调查显示, 2030年抑郁症将成为全球主要死因^[14]。现代研究表明, 焦虑症、抑郁症、失眠症等情志病的发病机制与遗传因素、神经递质紊乱、神经炎症及社会心理因素等密切相关^[15-18]。

目前临床治疗情志病的主要措施有药物治疗、物理治疗、心理治疗等, 且以药物治疗为首选, 尤其是5-羟色胺再摄取抑制剂 (5-hydroxytryptamine reuptake inhibitors, SSRIs), 但SSRIs类药物起效时间通常为2~4周, 用药期间可出现胃肠道症状、头晕、头痛、口干、多汗、体质量增加、关节痛等不良反应, 严重者可能会出现自杀行为、5-羟色胺综合征等, 且在停药后可能会出现停药症状, 如头晕、睡眠障碍、情绪不稳、感觉障碍、视觉障碍、震颤等, 因此患者用药依从性较低^[19]。

情志病患者临床表现复杂多样, 涵盖多种病种, 中医病名如“百合病”“郁病”“惊悸”“怔忡”“失眠”“脏躁”均属情志病, 病机复杂, 证型分散。过伟峰教授结合自身多年临床经验, 从情志病的病机出发, “病证结合”, 以证带病, 以补虚泻实、调治心神为治则, 确立了“调神七

表5 两组治疗前后HAMA各维度评分及其总分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 5 Comparison of dimensions scores and total score of HAMA between the two groups before and after treatment

组别	例数	躯体性焦虑维度评分		精神性焦虑维度评分		HAMA总分	
		治疗前	治疗6周后	治疗前	治疗6周后	治疗前	治疗6周后
对照组	120	7.37 ± 3.36	4.36 ± 2.59	9.30 ± 3.11	5.47 ± 2.50	16.60 ± 5.51	9.98 ± 4.84
治疗组	125	7.23 ± 3.81	2.90 ± 2.28	10.05 ± 3.17	5.29 ± 2.92	17.28 ± 5.90	8.74 ± 5.13
t值		0.27	4.44	1.83	0.48	0.93	1.92
P值		0.78	<0.01	0.07	0.63	0.35	0.06

注: HAMA=汉密尔顿焦虑量表。

表6 两组治疗前后HAMD-24各维度评分及其总分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 6 Comparison of dimensions scores and total score of HAMD-24 between the two groups before and after treatment

组别	例数	焦虑/躯体化维度评分		体质量变化维度评分		认知障碍维度评分		日夜变化维度评分	
		治疗前	治疗6周后	治疗前	治疗6周后	治疗前	治疗6周后	治疗前	治疗6周后
对照组	120	7.00 ± 3.01	3.92 ± 2.09	0.22 ± 0.07	0.26 ± 0.06	2.07 ± 1.63	1.20 ± 1.21	0.05 ± 0.22	0.09 ± 0.17
治疗组	125	7.26 ± 3.19	3.22 ± 1.90	0.23 ± 0.09	0.27 ± 0.08	1.96 ± 1.60	1.03 ± 1.02	0.12 ± 0.38	0.06 ± 0.23
t值		0.61	2.39	0.57	1.96	0.47	1.56	1.60	0.92
P值		0.54	0.02	0.57	0.05	0.64	0.12	0.11	0.36

组别	阻滞维度评分		睡眠障碍维度评分		绝望感维度评分		HAMD-24总分	
	治疗前	治疗6周后	治疗前	治疗6周后	治疗前	治疗6周后	治疗前	治疗6周后
对照组	3.88 ± 1.83	2.22 ± 1.28	4.08 ± 1.50	2.29 ± 1.56	1.17 ± 0.08	0.91 ± 1.14	17.70 ± 7.13	10.43 ± 5.08
治疗组	3.89 ± 2.02	1.39 ± 1.25	3.96 ± 1.70	2.23 ± 1.14	1.12 ± 0.13	0.47 ± 0.83	18.15 ± 7.06	8.92 ± 4.50
t值	0.07	1.56	0.52	0.36	0.85	2.97	0.48	2.15
P值	0.95	0.12	0.60	0.72	0.40	<0.01	0.63	0.03

注: HAMD-24=汉密尔顿抑郁量表24项。

表7 两组治疗前后PSQI各维度评分及其总分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 7 Comparison of dimensions scores and total score of PSQI between the two groups before and after treatment

组别	例数	睡眠质量维度评分		入睡时间维度评分		睡眠时间维度评分		睡眠效率维度评分	
		治疗前	治疗6周后	治疗前	治疗6周后	治疗前	治疗6周后	治疗前	治疗6周后
对照组	120	2.50 ± 0.52	1.34 ± 1.09	2.58 ± 0.71	1.62 ± 0.99	2.36 ± 0.77	1.25 ± 0.85	2.36 ± 0.79	1.25 ± 0.84
治疗组	125	2.50 ± 0.61	1.31 ± 0.58	2.53 ± 0.83	1.56 ± 0.92	2.51 ± 0.85	1.25 ± 0.94	2.45 ± 1.01	1.26 ± 0.98
t值		0.12	0.22	0.45	0.49	1.38	0	0.69	0.08
P值		0.90	0.83	0.65	0.62	0.17	1.00	0.49	0.94

组别	睡眠障碍维度评分		催眠药物使用维度评分		日间功能维度评分		PSQI总分	
	治疗前	治疗6周后	治疗前	治疗6周后	治疗前	治疗6周后	治疗前	治疗6周后
对照组	1.55 ± 0.61	1.09 ± 0.41	1.14 ± 0.08	1.09 ± 0.13	2.05 ± 0.76	0.78 ± 0.73	13.26 ± 3.35	8.52 ± 3.46
治疗组	1.48 ± 0.58	0.79 ± 0.55	1.12 ± 0.13	1.02 ± 0.09	1.92 ± 0.84	0.91 ± 0.74	13.60 ± 3.35	7.77 ± 3.49
t值	0.94	4.33	0.85	2.92	1.13	1.20	0.77	1.57
P值	0.35	<0.01	0.39	<0.01	0.23	0.96	0.44	0.12

注: PSQI=匹兹堡睡眠质量指数。

表8 两组不良反应发生情况 [n (%)]

Table 8 Incidence of adverse reactions of the two groups

组别	例数	恶心	头晕	心悸	腹泻	总发生
对照组	120	2 (1.7)	0	0	1 (0.8)	3 (2.5)
治疗组	125	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	4 (3.2)

法”，分别为疏肝解郁安神法、清肝泻火宁神法、清化痰热宁神法、健脾益气养心法、益气镇惊安神法、滋阴补肾养心法及清解郁热镇惊法，执简驭繁，统治情志病，其中清解郁热镇惊法适用于热郁少阳证，临证治疗以柴胡加龙骨牡蛎汤为主方。柴胡加龙骨牡蛎汤出自《伤寒论》，由小柴胡汤演变而来，用于治疗“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”。原方为“柴胡四两，龙骨一两半，黄芩一两半，生姜一两半（切），铅丹一两半，人参一两半，桂枝一两半（皮去），茯苓一两半，半夏二合半（洗），大黄二两，牡蛎一两半（熬），大枣六枚（擘）”。过伟峰教授以该方为基础方拟定新方，其包括生龙骨、生牡蛎、党参、茯苓、黄芩、法半夏、大枣、醋柴胡、桂枝、生大黄、（炙）甘草，方中黄芩、柴胡、桂枝可和里解外，生龙骨、生牡蛎可重镇安神，半夏可和胃降逆，大黄可攻下里热而和胃气，茯苓可安神、利小便，大枣可益气固本、扶正祛邪。诸药联用，共奏和解清热、镇惊安神之功。在临证过程中，再根据患者抑郁、焦虑、失眠症状酌情化裁，抑郁症状明显者加醋香附以疏肝理气解郁，梅花以疏肝化痰散结，合欢花以解郁安神；焦虑症状明显者加生龙齿以镇惊安神，（炙）远志以宁心安神，石菖蒲以豁痰开窍宁神；失眠症状明显者加酸枣仁以养心补肝、宁心安神，加夜交藤以养心安神，加合欢皮以解郁安神、促进睡眠。动物实验表明，柴胡主要成分柴胡皂苷可降低抑郁症大鼠外周血促炎因子水平，从而减轻抑郁症状^[20]。另有研究表明，柴胡加龙骨牡蛎汤可通过抑制p38 MAPK/NF-κB信号通路抑制大鼠下丘脑小胶质细胞活化，从而改善大鼠焦虑样行为^[21]。林海^[22]研究发现，柴胡加龙骨牡蛎汤可改善失眠共病抑郁大鼠

模型行为，其作用机制可能与上调海马神经元5-羟色胺表达相关。

本研究结果显示，治疗组临床疗效优于对照组，表明加味柴胡加龙骨牡蛎汤治疗情志病热郁少阳证的疗效确切。此外，治疗4、6周后，治疗组核心症状总积分低于对照组；治疗2、4、6周后，治疗组中医证候积分低于对照组，提示加味柴胡加龙骨牡蛎汤可明显减轻情志病热郁少阳证患者核心症状及病情程度，分析原因可能与该药方可有效改善躯体症状相关。情志病患者躯体症状发生率较高，抑郁、焦虑与躯体症状相互影响，导致患者主观感受差，进而影响治疗效果^[23]，如郭彤等^[24]调查显示，49.8%的抑郁症患者伴有躯体症状，其中82.6%患者躯体不适表现为疲劳或精力不足，这也是抑郁症发作的核心症状之一。因而，改善躯体症状对缓解情志病具有积极作用。基于此，本研究比较了两组HAMA、HAMD-24各维度评分及其总分，结果显示，治疗6周后，治疗组躯体性焦虑、焦虑/躯体化维度评分低于对照组，表明加味柴胡加龙骨牡蛎汤在改善情志病热郁少阳证患者躯体性焦虑方面更具优势，推测其可能通过改善躯体症状而达到快速缓解情志病症状的效果，从而可弥补SSRIs在治疗初期起效慢的不足。本研究结果还显示，治疗6周后，治疗组睡眠障碍、催眠药物使用维度评分低于对照组，表明加味柴胡加龙骨牡蛎汤有助于改善情志病热郁少阳证患者睡眠障碍，并有利于减少催眠药物的使用。此外，两组不良反应总发生率比较，差异无统计学意义，提示加味柴胡加龙骨牡蛎汤未增加不良反应发生风险。

4 结论

综上所述，加味柴胡加龙骨牡蛎汤治疗情志病热郁少阳证的疗效确切，可有效减轻患者核心症状、病情程度及躯体症状，减轻睡眠障碍及催眠药物依赖程度，且临床安全性较高。但本研究并未观察加味柴胡加龙骨牡蛎汤对神经递质及炎症标志物的影响，且未深入探讨药方的内在作用机制，今后有待进一步研究。

作者贡献：徐丹进行文章的构思与设计；徐丹、过伟

峰、张兰坤进行研究的实施与可行性分析;徐丹、赵洋、刘安澜、石冬燕进行数据收集、整理、分析;徐丹、王一如进行结果分析与解释;徐丹、张兰坤撰写、修订论文;张兰坤负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

© Editorial Office of Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

参考文献

- [1] 杨艳妮.《黄帝内经》防治情志病理理论探析[J].中医学报, 2017, 32(2): 246-249. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2017.02.026.
- [2] 刘娜, 李翠娟, 赵田田, 等.从肝论治情志病探析[J].辽宁中医药大学学报, 2019, 21(6): 100-103. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2019.06.026.
- [3] 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. DOI: 10.7661/j.cjim.20191222.421.
- [4] 孙玉华, 李保平, 贺维亚, 等.不同证型抑郁症患者中西医结合治疗后抑郁情绪及认知功能改善分析[J].中华中医药学刊, 2016, 34(8): 1961-1963. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2016.08.048.
- [5] KOU M J, CHEN J X. Integrated traditional and western medicine for treatment of depression based on syndrome differentiation: a meta-analysis of randomized controlled trials based on the Hamilton Depression Scale [J]. J Tradit Chin Med, 2012, 32(1): 1-5. DOI: 10.1016/s0254-6272(12)60023-5.
- [6] 中华医学会精神科分会. CCMD-3中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 64-67.
- [7] 周德安. 实用中医临床情志病学[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2014: 105-106.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 197.
- [9] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统: 通用不良反应术语标准4.0版[J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2012.02.013.
- [10] ZALD D H, MCHUGO M, RAY K L, 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. DOI: 10.1093/cercor/bhs308.
- [11] 黄祖秀, 项祖闯. 中医综合治疗失眠伴焦虑抑郁状态疗效观察[J]. 四川中医, 2014, 32(8): 98-100.
- [12] 郑亚威, 吴力菲, 张星星, 等. 中医药疗法对冠心病并发失眠疗效的网状Meta分析[J]. 中国全科医学, 2020, 23(2): 227-233. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.255.
- [13] 何莉, 梁救宁, 谭立文, 等. 失眠患者出院后睡眠状况及其影响因素调查[J]. 世界睡眠医学杂志, 2021, 8(9): 1658-1661. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7130.2021.09.070.
- [14] DEMYTTENAERE K, BRUFFAERTS R, POSADA-VILLA J, et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys [J]. JAMA, 2004, 291(21): 2581-2590. DOI: 10.1001/jama.291.21.2581.
- [15] 王惠芹, 王真真, 陈乃宏. 抑郁症发病与受体基因异常研究进展[J]. 药学报, 2020, 55(3): 384-391. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0600.
- [16] XI H Q, WU W Z, QIN S, et al. Effects of electroacupuncture on the ventral tegmental area-nucleus accumbens dopamine pathway in rats with chronic sleep deprivation [J]. Acupunct Med, 2023, 41(6): 336-344. DOI: 10.1177/09645284221146197.
- [17] 黄攀登, 董利平, 傅银银, 等. 曲唑酮联合百乐眠通过PI3K-AKT信号通路改善老年人慢性失眠伴焦虑抑郁症状的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(3): 266-270. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.03.011.
- [18] COOKE J E, RACINE N, PLAMONDON A, et al. Maternal adverse childhood experiences, attachment style, and mental health: pathways of transmission to child behavior problems [J]. Child Abuse Negl, 2019, 93: 27-37. DOI: 10.1016/j.chiabu.2019.04.011.
- [19] 刘帅, 张斌.《中国失眠障碍诊断和治疗指南》解读[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17(9): 633-638. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.09.002.
- [20] 王君, 薛哲, 刘玥芸, 等. 柴胡皂苷a对肝郁脾虚型抑郁症大鼠海马Notch信号通路的神经保护作用研究[J]. 现代中药研究与实践, 2022, 36(6): 13-17, 28. DOI: 10.13728/j.1673-6427.2022.06.003.
- [21] 韦春昕, 胡亦明, 黄仕琦, 等. 基于p38 MAPK/NF-κB信号通路探讨柴胡加龙骨牡蛎汤干预广泛性焦虑模型大鼠的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(4): 114-123. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20232037.
- [22] 林海. 柴胡加龙骨牡蛎汤对失眠共病抑郁模型大鼠海马神经元5-HT的表达[C]//中国睡眠研究会. 中国睡眠研究会第十五届全国学术年会汇编. 2023: 1. DOI: 10.26914/c.cnkihy.2023.052681.
- [23] 方锋峰, 蓝莉萍, 赖允娟, 等. 马来酸氟伏沙明片合并小剂量米氮平片对伴躯体疼痛抑郁患者的抑郁症状、躯体疼痛及生活质量的影响[J]. 中国当代医药, 2021, 28(33): 61-63, 75. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.33.015.
- [24] 郭彤, 张玲, 朱雪泉, 等. 不同年龄阶段伴躯体化症状抑郁症患者的临床特征及相关因素[J]. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(8): 539-546. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.08.002.

(收稿日期: 2024-06-12; 修回日期: 2024-10-30)

(本文编辑: 李越娜)