

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

尚立芝^{1,2}, 毛梦迪¹, 李耀洋¹, 季书¹, 陈晓辉^{1*}, 王伟杰^{3*}, 周春雨¹, 王伟³, 孙鸿昌⁴

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046; 2. 河南省仲景方药现代研究重点实验室, 郑州 450046;
3. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450006; 4. 河南中医药大学第二附属医院, 郑州 450005)

[摘要] 目的:观察酸枣仁汤联合氟西汀治疗肝郁血虚型抑郁症伴失眠患者的临床疗效。方法:将120例肝郁血虚型抑郁伴失眠患者随机平均分为观察组与对照组,每组60例,对照组口服盐酸氟西汀胶囊(百忧解),观察组用酸枣仁汤联合盐酸氟西汀,两组疗程均为8周。用汉密尔顿抑郁量表(HAMD),日常生活能力量表(ADL)和匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评估临床疗效;ELISA法测定血浆中5-羟色胺(5-HT),去甲肾上腺素(NE),脑源性神经营养因子(BDNF),胶质细胞源性神经营养因子(GDNF),神经元特异性烯醇化酶(NSE)和S100 β 水平。结果:治疗8周后,与同组治疗前比较,观察组的HAMD和PSQI评分均显著下降($P<0.01$);ADL显著提高($P<0.01$);血浆5-HT,NE,GDNF和BDNF均显著增高($P<0.01$)。治疗后,与对照组比较,观察组总有效率显著升高($P<0.01$),HAMD评分和PSQI均显著降低($P<0.01$),ADL评分显著升高($P<0.01$);血浆5-HT,NE,BDNF和GDNF水平均显著增高($P<0.01$),而NSE和S100 β 水平均显著降低($P<0.01$)。结论:酸枣仁汤联合氟西汀治疗肝郁血虚型抑郁症伴失眠的疗效优于单用氟西汀。其机制可能酸枣仁汤对氟西汀增加单胺类神经递质有协同作用,并与促进BDNF和GDNF的分泌,增加对神经细胞的保护有关。

[关键词] 抑郁症;失眠;酸枣仁汤;去甲肾上腺素(NE);5-羟色胺(5-HT);脑源性神经营养因子(BDNF)

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R289;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)24-0049-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211402

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210601.1030.002.html>

[网络出版日期] 2021-06-01 14:44

Clinical Observation of Suanzaoren Tang Combined with Fluoxetine in Treatment of Depression of Liver Stagnation and Blood Deficiency Accompanied by Insomnia

SHANG Li-zhi^{1,2}, MAO Meng-di¹, LI Yao-yang¹, JI Shu¹, CHEN Xiao-hui^{1*}, WANG Wei-jie^{3*},
ZHOU Chun-yu¹, WANG Wei³, SUN Hong-chang⁴

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. Henan Key Laboratory of Modern Research of Zhang Zhongjing's Formulas and Prescriptions, Zhengzhou 450046, China; 3. First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450006, China; 4. Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450005, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical therapeutic effect of Suanzaoren Tang combined with fluoxetine in the treatment of patients with depression of liver stagnation and blood deficiency accompanied by insomnia. **Method:** The patients with depression of liver stagnation and blood deficiency accompanied by insomnia (120 cases) were randomly divided into an observation group and a control group, with 60 cases in

[收稿日期] 20210219(015)

[基金项目] 河南省高等学校重点科研项目(20B360011,21A630020);河南省教育科学“十三五”规划一般课题((2019)-JKGHYB-0101, [2019]-JKGHYB-0114);河南省中医药科学研究专项课题(2019ZY3048)

[第一作者] 尚立芝,教授,硕士生导师,从事中医药作用机制研究,E-mail:lzshang2014@163.com

[通信作者] *陈晓辉,讲师,从事中医基础理论与临床研究,E-mail:mischenxh@126.com;

*王伟杰,主任医师,从事中医药对形态学影响及作用机制研究,E-mail:zyxyfyw@126.com

each group. The patients in the observation group received Suanzaoren Tang combined with fluoxetine, and those in the control group received fluoxetine. The course of treatment was eight weeks. The clinical efficacy was evaluated with Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and Activities of Daily Living (ADL) score. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the plasma levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), norepinephrine (NE), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF), neuron-specific enolase (NSE), and S100 β . **Result:** After eight weeks of treatment, the scores of HAMD and PSQI were reduced ($P < 0.01$), while the scores of ADL were elevated ($P < 0.01$), and the levels of 5-HT, NE, GDNF and BDNF were up-regulated ($P < 0.01$) in the plasma of patients in the observation group as compared with those before treatment. After treatment, compared with the control group, the observation group showed increased total effective rate ($P < 0.01$), decreased scores of HAMD and PSQI ($P < 0.01$), elevated score of ADL ($P < 0.01$), up-regulated levels of 5-HT, NE, GDNF and BDNF in plasma, and declining NSE and S100 β ($P < 0.01$). **Conclusion:** Suanzaoren Tang combined with fluoxetine is superior to fluoxetine alone in treating the depression of liver stagnation and blood deficiency accompanied by insomnia. Its therapeutic effect is achieved by increasing the release of monoamine neurotransmitters and promoting the secretion of BDNF and GDNF in the brain.

[Keywords] depression; insomnia; Suanzaoren Tang; norepinephrine (NE); 5-hydroxytryptamine (5-HT); brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

抑郁症是以显著而持久的心境低落、快感丧失等为主要特征的精神障碍类疾病,常伴发失眠^[1-2]。近年随着人们生活节奏加快、社会竞争激烈,抑郁伴失眠的患病率及复发率均居高不下,给患者和社会带来沉重的疾病负担,已成为公共健康领域的热点问题之一^[3]。

抑郁症伴失眠的病因复杂,目前其发病机制不清。其主要表现为入睡困难,多梦易醒,思维迟顿,兴趣低落,认知和意志力减退等。临床抗抑郁药常选用选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂,但此类抗抑郁药并不能有效改善抑郁患者的睡眠障碍,用药后产生的头痛、头晕、心悸、口干恶心、纳差、便秘等的不良反应,甚至可使原先的失眠症状恶化^[4]。中医认为抑郁伴失眠的基本病机为情志不遂引起肝气郁滞,久而化火,暗耗营血,损伤阴液,气血亏虚,心神失养,从而导致易惊失眠,烦躁不安,属肝郁血虚证。中医药治疗抑郁症或抑郁伴失眠具有疗效显著且副作用小的特点,酸枣仁汤出自《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治》,是虚热内扰、肝阴血虚证的代表方^[5-6]。近来研究显示,5-HT,去甲肾上腺素(NE)^[7],脑源性神经营养因子(BDNF)^[8],胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)^[9],神经元特异性烯醇化酶(NSE)^[10]和S100 β 在抑郁伴失眠中扮演至关重要的角色^[11]。本研究选用肝郁血虚型抑郁伴失眠患者,对照组口服盐酸氟西汀;观察组在口服氟西汀的基础上,加服酸枣仁汤,持续规范治疗8周,

评价酸枣仁汤联合氟西汀与单用氟西汀的疗效,为其临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河南中医药大学第一附属医院、第二附属医院门诊及病房治疗的肝郁血虚型抑郁伴失眠患者120例。观察时间段在公历2017年6月1日至2020年9月30日。采用随机数字表法将患者随机分为观察组、对照组,每组60例。观察组男18例,女42例,年龄19~67岁,平均年龄(41.2 \pm 1.3)岁,平均病程为(9.5 \pm 1.4)月。对照组男20例,女40例,年龄19~69岁,平均年龄为(41.6 \pm 1.1)岁,平均病程为(9.7 \pm 1.1)月。两组在年龄、性别、病程、入院时汉密顿抑郁量表(HAMD)评分方面均差异无统计学意义。本研究经河南中医药大学第一附属医院伦理委员会审核通过(备案号2017BAT0174)。入选病例均自愿接受观察治疗,并签署知情同意书。

1.2 诊断标准及抑郁分级

1.2.1 西医诊断标准^[12] ①兴趣丧失,无愉悦感;②精神减退或常伴疲乏感;③精神运动性迟滞或激越;④自责内疚,自我评价过低;⑤自觉思考能力下降;⑥社会功能受损,反复出现自杀念头和自伤行为;⑦睡眠质量降低(多梦且睡眠浅)、睡眠潜伏期延长(入睡时间在30 min以上)、总睡眠时间减少(每天6 h以下);⑧食欲减退,体质量明显减轻;⑨性欲降低。以抑郁心境和情绪低落为主要表现,

并至少符合上述9种临床表现中的4项。

1.2.2 中医诊断标准^[13] ①主证为抑郁,失眠,神疲乏力。②次证为头晕,眼花,面色少华,眩晕耳鸣,两胁胀痛,食少纳呆,大便秘结。舌脉,舌质红或微黄,脉弦细或弦细数。需主证完全具备,次证兼有1项以上,并结合相应舌脉加以诊断。

1.2.3 抑郁分级 测评参照《中华医学会精神病学分会—中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》^[14],联合国际国内普遍用于抑郁症诊断和病情的评定的HAMD-17^[15]。无抑郁,HAMD总分<8分。轻度抑郁,HAMD≥8~16分;中度抑郁,HAMD≥17~23分;重度抑郁,HAMD评分≥24分。

1.3 纳入标准 ①符合国际疾病分类(第10版,ICD-10)中抑郁症和失眠的诊断标准^[16]及《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》^[17]中制定的肝郁血虚证的中医辨证标准;②半个月未给予药物治疗的抑郁症患者;③年龄≥18岁,≤70岁;④本研究以HAMD总分≥17分,<35分者的中、重度抑郁患者入选^[18];⑤患者均签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①兼有器质性疾病者;②对研究药物有禁忌症或过敏者;③有抑郁自杀倾向者;④妊娠期、哺乳期女性患者;⑤同时接受其他中药或西药治疗,或依从性差脱落的病例。

1.5 药品及试剂 盐酸氟西汀胶囊(法国,礼来苏州制药有限公司分装,以氟西汀计,20 mg/粒,国药准字J20170110)。酸枣仁汤方药组成:炒酸枣仁15 g,甘草3 g,知母6 g,茯苓6 g,川芎6 g(江阴天江药业有限公司,批号分别为17031151,17070671,1710039,17041411,17041331)。

1.6 治疗方法 对照组口服盐酸氟西汀胶囊(每粒20 mg),每次1粒,每天1次。观察组在口服氟西汀的基础上,加服酸枣仁汤,每天1付。两组患者均持续规范治疗8周。

1.7 疗效判定 参照HAMD-17抑郁量表及中医病症诊断疗效标准^[17,19]判断疗效。分别于治疗前及治疗第8周末各评分1次,收集数据,统计分析,比较两组的疗效。

1.7.1 临床疗效及HAMD-17评分^[15] ①痊愈,抑郁症状消失,情绪、睡眠等恢复正常,HAMD<8分;②显效,主要抑郁症状明显减轻,情绪基本稳定,HAMD评分8~10分;③有效,部分症状好转,情绪稍微有所改善,HAMD评分较治疗前降低11~18分;④无效,症状及情绪均无明显改善,HAMD评分与治疗前差异无统计学意义。

1.7.2 匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)^[20]评分 用PSQI综合评估患者的睡眠。主要由睡眠质量、睡眠障碍、睡眠时间等7个维度(共18个自评计分条目)构成,每个维度均0~3分,PSQI总分为0~21分,睡眠质量愈好则总分愈低。

1.7.3 日常生活能力评定 采用日常生活活动(ADL)进行评定。ADL评分共8项:打电话、做家务、购物、洗衣、备餐、服药、使用交通工具和经济自理。国际评分标准为女0~8分,男0~5分。每增加一项日常生活活动能力,增1分,分值愈高,生活能力相对愈强,生活质量愈高。

1.7.4 酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定血浆中5-HT,NE,BDNF,GDNF,NSE和S100β含量 分别取患者清晨空腹时静脉血于肝素抗凝管内,3 500 r·min⁻¹离心5 min(离心半径10 cm),分离血浆。人BDNF的ELISA试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司,批号AR1218);人NE,5-HT ELISA试剂盒(美国ADL公司,批号分别为RT03058,RT11039);人GDNF ELISA试剂盒(美国Thermo Fisher公司,批号0270021320A);人NSE和S100β ELISA试剂盒(德国罗氏公司,批号分别为cn206035,20190616)。治疗前、后各检测1次。均按试剂盒的说明书操作进行。在450 nm处测定A,绘制标准曲线,得血浆NE,5-HT,BDNF,GDNF,NSE和S100β含量。

1.8 统计学处理 采用SPSS 25.0统计软件进行数据处理和统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用卡方检验;采用配对t检验进行组内比较,采用独立样本t检验进行组间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者总有效率比较 与对照组比较,观察组的总有效率显著升高($\chi^2=9.090, P < 0.01$),差异有显著统计学意义。见表1。

2.2 两组患者HAMD评分比较 治疗前两组患者的HAMD评分差异无统计学意义。治疗8周后,与同组治疗前比较,两组HAMD评分均显著降低($P < 0.01$)。治疗后,与同期对照组比较,观察组HAMD评分显著降低($P < 0.01$)。见表2。

2.3 两组患者PSQI评分比较 治疗前两组患者的PSQI评分差异无统计学意义。治疗8周后,与同组治疗前比较,两组PSQI评分均显著降低($P < 0.01$)。治疗后,与同期对照组比较,观察组PSQI评分显著

表1 两组患者临床疗效的比较

Table 1 Comparison of rate was compared between two groups

组别	临床治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	9	15	18	18	70.0
观察	20	28	7	5	91.7 ²⁾

注:治疗后,与同期对照组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与同组治疗前比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表2~6同)。

表2 两组患者HAMD评分的比较($\bar{x}\pm s, n=60$)

Table 2 Comparison of HAMD scores between 2 groups of depression patients after treatment ($\bar{x}\pm s, n=60$) 分

组别	治疗前	治疗8周后
对照	24.97±2.37	13.42±1.29 ⁴⁾
观察	25.72±2.51	7.64±1.22 ²⁾⁴⁾

降低($P<0.01$)。见表3。

表3 两组患者PSQI评分的比较($\bar{x}\pm s, n=60$)

Table 3 Comparison of PSQI scores between 2 groups of depression patients after treatment ($\bar{x}\pm s, n=60$) 分

组别	治疗前	治疗8周后
对照	16.31±2.57	10.63±1.71 ⁴⁾
观察	15.82±2.72	5.24±1.52 ²⁾⁴⁾

2.4 两组患者ADL评分比较 治疗8周后,与同组治疗前比较,两组ADL评分均显著提高($P<0.01$)。治疗后,与同期对照组比较,观察组ADL评分显著提高($P<0.01$)。见表4。

表4 两组患者ADL评分比较($\bar{x}\pm s, n=60$)

Table 4 Comparison of ADL scores between 2 groups of depression patients after treatment ($\bar{x}\pm s, n=60$) 分

组别	治疗前	治疗8周后
对照	3.21±0.12	4.02±0.32 ⁴⁾
观察	3.26±0.16	6.49±0.22 ²⁾⁴⁾

2.5 两组患者血浆5-HT, NE, BDNF, GDNF, NSE和S100 β 水平比较 治疗8周后,与同组治疗前比较,患者血浆的5-HT, NE, BDNF和GDNF水平均明显升高($P<0.05, P<0.01$),但NSE和S100 β 水平显著降低($P<0.01$)。治疗后,与同期对照组比较,观察组血浆5-HT, NE, BDNF和GDNF水平均显著升高($P<0.01$),而NSE和S100 β 显著降低($P<0.01$)。见表5,6。

3 讨论

抑郁症是临床上常见的精神类疾病,抑郁常伴发失眠,失眠又加重抑郁,二者形成恶性循环。中医认为郁证是由情志不畅导致脏腑功能失调,继而引起的气血失和所致,其中肝郁和血虚为抑郁伴发

表5 两组患者血浆5-HT, NE, BDNF水平比较($\bar{x}\pm s, n=60$)

Table 5 Plasma levels of 5-HT, NE and BDNF levels in patients with depression of 2 groups ($\bar{x}\pm s, n=60$) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$

组别	时间	5-HT	NE	BDNF
对照	治疗前	242.21±22.56	41.32±4.31	14.11±2.21
	治疗后	250.65±23.42 ³⁾	43.13±4.22 ³⁾	15.08±2.83 ³⁾
观察	治疗前	241.81±20.52	40.85±4.23	13.45±2.11
	治疗后	298.71±21.45 ^{2,4)}	88.31±8.65 ^{2,4)}	38.95±3.14 ^{2,4)}

表6 两组患者血浆GDNF, NSE和S100 β 水平的比较($\bar{x}\pm s, n=60$)

Table 6 Plasma levels of GDNF, NSE and S100 β levels in patients with depression of 2 groups ($\bar{x}\pm s, n=60$) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$

组别	时间	GDNF	S100 β	NSE
对照	治疗前	349.19±26.34	1.82±0.45	21.35±4.42
	治疗后	487.55±31.23 ⁴⁾	1.24±0.33 ⁴⁾	17.13±4.22 ⁴⁾
观察	治疗前	351.26±23.35	1.85±0.32	22.71±6.67
	治疗后	658.31±45.52 ^{2,4)}	0.71±0.27 ^{2,4)}	11.68±5.64 ^{2,4)}

眠的重要病机。《黄帝内经》曰:“肝藏血,血舍魂,心藏脉,脉舍神”,肝为藏血之脏,若肝血得养,则魂有所安,神安则入寐;若肝失疏泄、气机郁滞则可导致肝血运行不畅,郁久化热,肝血暗耗,虚热内生,进而上扰心神、虚烦不眠。《景岳全书·不寐》记载:“劳倦、思虑太过者,血液必耗亡,暗耗心血,以致营血之不足,神魂无主,所以不眠。”《医学衷中参西录》记载:“其人思虑过度,暗生内热,心肝之血,消耗日甚,以致心火、肝气上冲头部,扰乱神明。”中医辨治郁证分为虚证、实证、虚实夹杂证,或分为肝郁气滞、心脾两虚等若干证型。临床上,抑郁症起初多为肝郁之实证,可夹痰、夹热。但病程日久,则由气入血、由肝及心、由实转虚,可见心神失常、气血两虚等虚证,伴发失眠、情绪低落等精神障碍和头晕、乏力等躯体症状^[21]。对肝郁血虚型抑郁伴失眠,治宜调肝血而疏肝气,补虚劳而营气血,养心神而藏魂魄。酸枣仁汤对郁证由实转虚而伴发失眠的疗效显著,是宁心安神,清热除烦,治虚劳肝极之妙方^[22]。

目前,抑郁症的病理生理机制不清。有单胺类神经递质假说, BDNF, 神经元损伤, 下丘脑-垂体-肾

上腺轴(HPA),细胞因子等假说。

单胺类神经递质与情绪、睡眠、疼痛等诸多生理功能有关。临床研究发现,抑郁症患者血中去甲肾上腺素,5-HT水平较正常显著降低^[9],氟西汀通过选择性地抑制神经元从突触间隙中再摄取5-HT,增加间隙中5-HT的浓度,从而改善抑郁状态。5-HT再摄取抑制剂可提升血NE,5-HT含量,并上调BDNF的表达^[23]。盐酸氟西汀是针对单胺类递质的临床一线抗抑郁药物。

神经营养因子在抑郁症的发生、发展和防治中起着不可或缺的作用^[8,24]。BDNF广泛存在于中枢神经系统,主要由神经元合成与释放,BDNF营养神经元,促进神经元的存活与生长发育、分化与成熟、突触传递与增殖重塑,参与应激性神经损伤的修复,是神经可塑性的分子标记物。BDNF亦可影响神经递质、神经营养因子的合成,增强突触联系与信号转递^[25],以保护神经元结构与功能。研究发现应激能诱导海马区BDNF的功能下调及表达降低而引发抑郁^[26]。氯胺酮、烟碱通过上调BDNF信号通路改善抑郁症状^[27-28]。神经营养因子中的GDNF广泛表达于大脑,调节去甲肾上腺素能神经元的发育、存活和活性,并保护神经元和胶质细胞,对维持海马功能完整性起重要作用。研究发现抑郁症患者治疗前血液GDNF明显低于健康对照组,抑郁发作期GDNF合成及释放减少,抗抑郁药物可通过增加GDNF水平达到治疗效果。GDNF水平的下降可能是抑郁状态的一种生物标志,GDNF信号可能是抗抑郁治疗的新靶点^[9]。

NSE,S100 β 是一种颅脑损伤的客观标志物。NSE是存在于神经元中参与糖酵解的特异性的关键酶,正常时外周血中NSE水平较低,当脑实质病变和脱髓鞘反应时,神经元中NSE被释放至血液和脑脊液中,致使血中NSE水平升高,其浓度变化可反映脑组织损伤程度^[10]。S100 β 特异性分布于中枢神经系统的神经胶质细胞、星形细胞、少突胶质细胞中。无神经损害时在血液中不易测出S100 β ;若脑组织损伤,可溶性的S100 β 经过血-脑屏障入血。血S100 β 蛋白水平反映脑胶质细胞损伤的程度,当S100 β 含量增多时,S100 β 对神经细胞产生毒性作用^[11]。NSE和S100 β 分别是存在于神经元和神经胶质细胞的特异性标志蛋白,与神经损伤及认知功能障碍有密切关系,可用于判断患者神经功能缺损及认知功能障碍的严重程度。因此,检测血中NSE,S100 β 蛋白作为判定药物疗效的指标。

酸枣仁汤联合氟西汀对抑郁症治疗有效,且疗效优于较单用氟西汀。本研究结果显示,与同组治疗前比较,治疗后观察组患者HAMD评分显著降低,血浆5-HT,NE,BDNF和GDNF水平均显著高于同组治疗前,说明观察组治疗有效。治疗8周后,观察组HAMD评分显著低于同期对照组,ADL积分显著高于同期对照组,血浆5-HT,BDNF,GDNF均显著高于同期对照组,而NSE,S100 β 显著低于同期对照组,说明酸枣仁汤联合氟西汀在临床疗效及上调5-HT,BDNF,GDNF,保护神经元及神经胶质细胞,使NSE,S100 β 释放减少。提示在氟西汀治疗的基础上加用酸枣仁汤,疗效更佳。PSQI是被广泛用于综合评价患者的睡眠质量的指标,具有较高的特异度及灵敏度,且简单易行。本研究中治疗后与对照组比较,观察组PSQI总分显著降低,说明肝郁血虚型抑郁伴失眠给予酸枣仁汤辅助治疗,在改善抑郁患者整体睡眠质量方面效果更佳。酸枣仁汤中的酸枣仁皂苷、黄酮苷类成分斯皮诺素具有催眠活性,可延长正常睡眠时间^[29],提高睡眠质量,进而改善抑郁症状。

综上,酸枣仁汤与氟西汀有协同作用。使肝郁血虚型抑郁症伴失眠患者HAMD,PSQI积分显著降低,ADL积分显著提高,能有效改善抑郁症伴失眠患者的睡眠、乏力、记忆力减退等症状。其机制可能酸枣仁汤与氟西汀联合增加5-HT,NE释放、刺激脑内神经营养因子BDNF,GDNF的分泌、促进神经再生与修复。但因观察时间不长,样本量不大,有待进行长期、大样本的研究,以进一步证实。其作用的详细分子机制有待深入研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] JOANA S C P, KIERAN R, YVONNE M N, et al. Depression's unholy trinity: dysregulated stress, immunity, and the microbiome[J]. *Annu Rev Psychol*, 2020, 71(4):49-78
- [2] PIM C, SOLEDAD Q, CHRISTOPHER D, et al. Psychological treatment of depression in primary care: recent developments[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2019, 21(12):129.
- [3] SIGNE P G, ELISABETH B B. Epigenetics and depression[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2019, 21(4):397-405.
- [4] 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.

- [5] 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[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(23):20-26.
- [6] 孙永康,杨海燕,王新志. 王新志分期论治郁证经验[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(1):132-134.
- [7] 柳淑青,张丽娜,原晨. 疏肝解郁胶囊治疗卒中后抑郁患者的临床疗效及其对去甲肾上腺素和5-羟色胺水平的影响[J]. 世界中医药,2019,14(7):1784-1788.
- [8] GUILLOUX J P, DOUILLARD-GUILLOUX G, KOTA R, et al. Molecular evidence for BDNF-and GABA-related dysfunctions in the amygdala of female subjects with major depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2012,17(11):1130-1142.
- [9] ZHANG X B, ZHANG Z J, XIE C M, et al. Effect of treatment on serum glial cell line-derived neurotrophic factor in depressed patients [J]. *Prog Neuro Psychoph*, 2008,32(3):886-890.
- [10] 庄红艳,贾竑晓,刘杰,等. 甘麦大枣汤干预多种抑郁症的疗效及药理探究[J]. 世界中医药,2019,14(7):1907-1910,1914.
- [11] 祖鑫,陈科. 乌灵胶囊联合文拉法辛缓释片对老年抑郁症患者炎症因子、GDNF、S100 β 和NSE水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(15):3273-3275.
- [12] 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志,2001(3):59-63.
- [13] 唐启盛. 抑郁症中医候诊断标准及治疗方案[J]. 北京中医药大学学报,2011,34(12):810-811.
- [14] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准·第三版[J]. 中华精神科杂志,2001,34(3):184-188.
- [15] 张作记. 行为医学量表手册[J]. 中国行为医学科学,2001,特刊:131.
- [16] DAI Y F, XIAO Z P. Chinese classification of mental disorders is compared with CCMD-3 and ICD-10 [J]. *J Clin Psychiatry*, 2013,23(6):426-427.
- [17] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分 [M]. 北京:中国中医药出版社,2008:144-147.
- [18] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙:湖南科技出版社,1993:4.
- [19] 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,2002:366.
- [20] KHOSRAVIFAR S, BANDI M G, ALAVI K, et al. Evaluation of the psychometric properties of the Persian version of the Pittsburgh Sleep Quality Index in depressed patients [J]. *Electron Physician*, 2015,7(8):1644-1652.
- [21] 展俊平,张彤,郑光,等. 文本挖掘探索抑郁症“证-症-方-药”相应规律[J]. 中国中医基础医学杂志,2012,18(12):1331-1333.
- [22] 徐波,刘保延,王平. 基于真实世界挖掘王平辨治失眠经验[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(7):944-946,970.
- [23] BERTON O, NESTLER E J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006,7(2):137-151.
- [24] FUKUMOTO K, FOGA M V, LIU R, et al. Activity-dependent brain-derived neurotrophic factor signaling is required for the anti-depressant actions of (2R,6R)-hydroxynorketamine [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2019,116(1):297-302.
- [25] CUTSURIDIS V, WENNEKER S T. Hippocampus, microcircuits and associative memory [J]. *Neural Netw*, 2009,22(8):1120-1128.
- [26] DUMAN R S, MONTEGGIA L M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders [J]. *Biol Psychiatry*, 2006,59(12):1116-1127.
- [27] KHALIFEH M, HOBEIKA R, EL H L, et al. Nicotine induces resilience to chronic social defeat stress in a mouse model of water pipetobacco exposure by activating BDNF signaling [J]. *Behav Brain Res*, 2020,382:112499.
- [28] LI S, LUO X, HUA D, et al. Ketamine alleviates postoperative depression-like symptoms in susceptible mice: the role of BDNF-TrkB signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2020,10:1702.
- [29] WANG L E, CUI X Y, CUI S Y, et al. Potentiating effect of spinosin, a C-glycoside flavonoid of *Semen Ziziphi Spinosae*, on pentobarbital-induced sleep may be related to postsynaptic 5-HT_{1A} receptors [J]. *Phytomedicine*, 2010,17(6):404-409.

[责任编辑 周冰冰]