

甘麦大枣汤及其合方治疗抑郁症研究新进展

杨雪静^{1,2}, 许二平^{1,2*}, 尚立芝^{1,2*}

(1. 河南中医药大学 中医药科学院, 郑州 450046;

2. 河南省仲景方药现代研究重点实验室, 郑州 450046)

[摘要] 抑郁症是一类情感障碍和心境障碍性疾病,多表现为显著持久的情绪低落,兴趣减退或快感缺失,常伴有疲乏、头痛、背痛、失眠等躯体症状。其发病机制不清,目前认为抑郁症与下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴,神经元损伤与神经营养因子(BDNF),单胺类神经递质和细胞因子等有关。中医认为抑郁症属于“郁证”范畴,其发病多与情志失调,气机郁滞导致的五脏六腑气机失和有关。甘麦大枣汤为安神剂,出自张仲景的《金匮要略》,具有养心安神、和中缓急的作用,临床上常用于治疗抑郁症。目前应用甘麦大枣汤治疗抑郁症的临床类型主要有产后抑郁症、更年期抑郁症、乳腺癌合并抑郁症和中风后抑郁症等,这些病的中医发病病机大多与肝脾郁结、心脾两虚、肾气不足、情志郁滞有关。该方治疗抑郁症的作用机制主要与其能够增加抑郁症患者单胺类神经递质含量、调节单胺系统功能;降低中枢及外周促炎因子,调节中枢和外周炎症;降低血清促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质类固醇(CORT),抑制HPA轴亢进;增加脑源性神经营养因子(BDNF)mRNA及蛋白表达等有关。本文结合抑郁症的发病机制,对甘麦大枣汤的临床应用、实验研究等方面的最新进展进行综述,总结其抗抑郁的作用机制,为临床治疗抑郁症提供新思路和新依据。

[关键词] 甘麦大枣汤; 抑郁症; 单胺类神经递质; 作用机制

[中图分类号] R2-0;R289;R749.1+1;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)24-0055-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210342

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201225.1401.002.html>

[网络出版日期] 2020-12-25 15:01

Ganmai Dazaotang Alone and Combined with Medication for Depression: A Review

YANG Xue-jing^{1,2}, XU Er-ping^{1,2*}, SHANG Li-zhi^{1,2*}

(1. Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Henan Key Laboratory for Modern Research of Zhongjing Compound Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Depression is an affective or mood disorder mainly manifested as significant and persistent low mood, loss of interest or anhedonia, often accompanied by fatigue, headache, back pain, insomnia and other physical symptoms. The pathogenesis of depression is still not clear. At present, depression is believed related to hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, neuron damage and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), monoamine neurotransmitters, cytokines, and so on. It falls into the category of 'depression syndrome' in traditional Chinese medicine (TCM), and its pathogenesis mostly lies in Qi movement disorder in five-zang and six-fu organs caused by emotional disorder and qi stagnation. Ganmai Dazaotang is a tranquilizer

[收稿日期] 20201106(016)

[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(20B360011,21A630020);河南省教育科学“十三五”规划一般课题((2019)-JKGHYB-0101,(2019)-JKGHYB-0114);国家级大学生创新创业训练计划项目(202010471016,202010471003)

[第一作者] 杨雪静,在读硕士,从事仲景方药现代研究,Tel:0371-65680003,E-mail:yxj645666257@163.com

[通信作者] *许二平,博士,教授,博士生导师,从事仲景方药现代研究,Tel:0371-65680003,E-mail:xuerping@sina.com;

*尚立芝,硕士,教授,硕士生导师,从事中医药作用机制研究,Tel:0371-86253082,E-mail:lzshang2014@163.com

first recorded in *Synopsis of the Golden Chamber* (《金匱要略》) by Zhang Zhong-jing. It has the effects of nourishing heart, tranquilizing mind, harmonizing the middle, and relaxing tension, making it commonly used for the treatment of depression, especially the postpartum depression, menopausal depression, breast cancer with depression, and post-stroke depression. All of these diseases mostly result from liver-spleen stagnation, heart-spleen deficiency, kidney qi deficiency, and emotional upset. Ganmai Dazaotang exerts the anti-depression effect mainly by increasing the content of monoamine neurotransmitters, regulating the function of monoamine system, reducing the central and peripheral proinflammatory factors, ameliorating central and peripheral inflammation, lowering serum adrenocorticotropic hormone (ACTH) and corticosteroid (CORT), inhibiting HPA axis hyperthyroidism, and up-regulating mRNA and protein expression of BDNF. Based on the pathogenesis of depression, the paper reviewed the clinical applications and experimental findings of Ganmai Dazaotang and summarized its antidepressant mechanism, so as to provide new ideas for clinical treatment of depression.

[Keywords] Ganmai Dazaotang; depression; monoamine neurotransmitters; mechanism of action

抑郁症是一种以情绪或心境低落为主要表现的身心性疾病,多表现为显著持久的情绪低落,兴趣减退或快感缺失,并伴有不同程度的思维迟缓和认知障碍,同时可能会出现睡眠障碍、疲劳劳倦、身体疼痛等躯体不适感。目前此病对人类的危害仅次于恶性肿瘤,具有发病率高,致残率高,死亡率高的特点^[1]。近年来,我国抑郁症患者发病率逐渐上升,给患者、家庭及社会带来了极大的心理负荷和经济负担^[2]。所以,亟需寻找防治抑郁症的有效方法。

抑郁症病因复杂,目前其发病机制尚不明确。主要有下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴假说、神经元损伤与脑源性神经营养因子(BDNF)假说、单胺类神经递质假说、细胞因子假说等。抑郁症的发生与发展与HPA轴亢进有关,糖皮质激素皮质醇(CORT)(动物为皮质酮)释放增多、促肾上腺皮质激素(ACTH)水平增高,引起HPA轴功能紊乱^[3];神经元营养障碍及神经营养不足引起的神经可塑性受损,脑内BDNF表达降低引起的中枢神经系统神经元再生功能减退^[4];5-羟色胺(5-HT),去甲肾上腺素(NE),多巴胺(DA)等神经递质减少等引起的单胺类神经递质及受体功能紊乱;细胞因子如白细胞介素(IL)-6,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),IL-1 β 分泌增多,C反应蛋白(CRP)含量增加等导致的免疫炎症反应^[5]等多种因素有关。目前西医治疗抑郁症的药物主要有以下三类:5-HT再摄取抑制剂(氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰等),单胺氧化酶抑制剂(MAOI)(异丙烟肼、苯乙肼等),三环类抗抑郁药(TCAs)(氯丙咪嗪、丙咪嗪、阿米替林等)^[6]。然而这些药物却具有起效慢,复发率高,治疗不彻底、患者依存性差

等不良反应^[7]。

研究发现中药治疗抑郁症疗效凸显^[8-13],且不良反应小^[14-16]。有学者汇总了《中华医典》^[17]中治疗类似抑郁症条文319首方剂进行统计,其中提到用甘麦大枣汤治疗抑郁症的频数就有52次,占其汇总方剂的榜首^[18],表明该方剂对抑郁症的治疗具有重要价值,故本文对甘麦大枣汤进行综述。

1 抑郁症中医研究

中医学认为抑郁症属于“郁证”范畴,郁证的成因多是七情所伤,气机郁滞,从而导致五脏六腑气机不合。若郁怒难解则肝失其条达之性而难以疏泄,进而影响心、肺、脾等脏腑,出现心神被扰,脾失健运,痰气郁结等病症^[19]。《黄帝内经·素问·六元正纪大论》曰:“郁之甚者,治之奈何?木郁达之,火郁发之,金郁泄之,水郁折之。”论述了风寒湿燥寒郁发所致病症的治疗方法;《黄帝内经·灵枢·本病》篇云:“人忧愁思虑即伤心。人或悲怒,气逆上而不下,即伤肝也。”《诸病源候论》亦云:“结气病者,忧思所生也。心有所存,神有所止,气留而不行,故结于内。”指出了郁证发生多与情志有关。《丹溪心法》则曰:“佛郁诸病生焉。故人身诸病,多生于郁。”《医学正传·郁证》记载:“夫所谓六郁者,气、湿、热、痰、血、食六者是也。或七情之抑遏,或寒热之交侵,故为九气佛郁之候。或雨湿之侵袭,或酒浆之积聚,故为留饮湿郁之疾。”论述了郁证的发病机制。

2 甘麦大枣汤古籍研究

甘麦大枣汤出自张仲景《金匱要略·妇人杂病脉证并治》:“妇人脏躁、喜悲伤欲哭,象若神灵所做,数欠伸,甘麦大枣汤主之。”妇女情志不定变幻

无常,常无故悲伤欲哭,呵欠频作是谓“脏躁”^[20]。《绛雪园古方选注》提出:“小麦苦粃也。经言心病宜食麦者,以苦补之也。心系急则悲,甘草、大枣甘以缓其急也,缓急则云泻心,然立方之义,苦生甘是生法,而非制法,故仍属补心^[21]。”《血证论》提出:“三药平和,养胃生津化血;津水血液,下达子脏,则脏不燥,而悲伤太息诸证自去^[22]。”

3 甘麦大枣汤临床应用

甘麦大枣汤是安神剂,原方由甘草,大枣,小麦三味中药组成。方中小麦甘平凉润,养心阴,益心气,除烦安神;甘草甘平性缓,补心益脾,和中缓急;大枣甘温质润,补中益气,养血安神,润燥缓急。本方药虽三味,却甘润平补,具有养心调肝,和中安神之功效。甘麦大枣汤主治病症多表现为精神恍惚、心中烦乱、失眠多梦、悲伤欲哭或喜笑无常不能自制,呵欠频做,舌淡红少苔,脉细微数等状况;这些症状均与抑郁症多有相似,故临床上常用来治疗抑郁症。甘麦大枣汤在临床上不仅单独使用,还常和其他西药或其他疗法联合使用共同治疗抑郁症,可有效改善抑郁症状,在治疗抑郁症上效果良好^[23-25]。

3.1 甘麦大枣汤治疗产后抑郁症 产后抑郁症是指女性于产褥期出现的抑郁症状,是最常见的分娩并发症。临床上多表现为焦虑、沮丧、悲伤、易于烦躁,严重者还可能出现自杀倾向。中医将产后抑郁症归为郁证范畴,其发病机制大多是情志不舒导致得肝气郁结和心脾两虚,故临床上治疗大多以疏肝解郁、养心补脾为主。甘麦大枣汤养心调肝,补心安神;柴胡疏肝散疏肝解郁,行气止痛,可合用治疗抑郁症。文献报道显示,柴胡疏肝散合甘麦大枣汤加减临床治疗抑郁症效果要明显优于氟西汀治疗抑郁症,且两方合用无明显不良反应和副作用^[26-28]。

3.2 甘麦大枣汤治疗更年期抑郁症 更年期抑郁症是更年期相关疾病中最常见的一种疾病,多发于女性之间,但也可见于男性。祖国医学认为该病多与肾的功能失常有关,肝属木,肾属水,若肾阴不足,水不涵木,失其疏泄则可治肝气不舒;心属火,若肾水不能上济于心,水火不济,心火亢盛则可扰乱心神而不安^[29]。故临床治疗该病多从心、肝、肾方面入手。甘麦大枣汤养心安神,柔肝缓急;归脾汤健脾养心,益气补血。两方合用可治疗更年期抑郁症。文献报道显示,甘麦大枣汤合归脾汤的治疗效果要明显优于西药盐酸帕罗西汀片治疗忧郁症,且治疗效果良好,能够明显的改善患者的抑郁情绪^[30-31]。刘爱琴^[32]临床上用甘麦大枣汤合六味地黄

丸治疗男性更年期抑郁症也取得良好的临床效果,且不良效果较少。

3.3 甘麦大枣汤治疗乳腺癌合并抑郁症 乳腺癌是一种恶性肿瘤,患此病者大部分女性都伴有抑郁状态,这会严重影响患者后期的康复治疗和生活质量,严重者还可影响患者的生存期限。甘麦大枣汤可和中缓急,养心安神;逍遥散则疏肝解郁,健脾运血;两方合用宜治疗乳腺癌合并抑郁症。张爱萍^[33]进行甘麦大枣汤合逍遥散加味治疗乳腺癌伴抑郁症的临床观察,将乳腺癌合并抑郁症患者分为治疗组和对照组,治疗组给予甘麦大枣汤和逍遥散加味,对照组给予西药阿普唑仑片。结果显示甘麦大枣汤合逍遥散加味较阿普唑仑起效慢,但两方合用的作用比阿普唑仑更加持久且不良反应较少,值得临床继续研究。

3.4 甘麦大枣汤治疗中风后抑郁 中风后抑郁又称为卒中后抑郁,是脑血管病常见的并发症之一,严重者可产生轻生的念头,若不及时防范,极有可能造成自杀。该病继发于中风导致的神经元损伤,大多是因为患者一时难以接受自己偏瘫、失语、自理能力及劳动能力下降的现状,从而出现焦虑抑郁的状态^[34]。中医学认为该病多是因为情志不调,气机郁滞,肝失疏泄,导致气血心脾俱虚,阴阳失调^[35]。甘麦大枣汤宁心安神,调肝缓急,可适用于此证的治疗。据报道显示,甘麦大枣汤加减联合西药氟西汀治疗中风后抑郁的临床效果不仅优于单纯西药氟西汀且不良反应小,还可促进患者的神经功能恢复,值得临床推广^[36]。

4 甘麦大枣汤抗抑郁的机制研究

甘麦大枣汤能够有效的缓解和改善抑郁状态。实验研究发现,甘麦大枣汤治疗抑郁症的作用机制可能与调节神经递质、降低炎症因子、调节HPA轴、促进BDNF分泌等有关^[37-48]。

4.1 调节单胺类神经递质 临床和实验研究证实,甘麦大枣汤通过调节单胺神经递质NE和5-HT的含量发挥抗抑郁作用。马小娟等^[49]采用随机双盲对照法将抑郁症患者分为两组,治疗组给予加味甘麦大枣汤,对照组给予氟哌噻吨美利曲辛片,结果显示加味甘麦大枣汤治疗抑郁症效果显著优于对照组,其作用机制可能与其增加抑郁症患者单胺类神经递质含量、调节单胺系统功能有关。朱萱萱等^[37]采用强迫小鼠游泳实验、悬尾试验、跳台试验等多种实验方法证实复方甘麦大枣颗粒可改善动物的抑郁行为,其作用机制可能与复方甘麦大枣汤

改善脑内单胺类神经递质多巴胺(DA)传递和降低脑内皮质酮(CORT)浓度有关。甘麦大枣汤能够明显改善慢性不可预见性轻度应激(CUMS)抑郁模型大鼠行为学的特征,通过提高抑郁大鼠脑内单胺神经递质NE和5-HT的含量或活性,从而起到治疗抑郁症的作用^[38]。

4.2 降低炎症因子 甘麦大枣汤可通过调节免疫炎症状态,降低促炎因子水平发挥抗抑郁作用^[50]。许一凡等^[40]采用脂多糖(LPS)制备小鼠急性抑郁模型,结果显示甘麦大枣汤能够明显降低中枢及外周促炎因子IL-1 β , TNF- α , IL-6含量,提高IL-10含量,使抑郁小鼠的急性抑郁状态得到明显改善。提示甘麦大枣汤可通过抑制中枢和外周炎症进而达到治疗抑郁症的作用。现代药理研究显示,甘草中的甘草酸、甘草次酸以及甘草黄酮类具有抗炎作用和免疫调节作用^[51];大枣中的三萜类化合物可通过抑制环氧酶进而达到抗炎作用^[52]。

4.3 调节HPA轴 甘麦大枣汤可抑制HPA轴亢进,纠正抑郁大鼠的行为学异常,从而改善抑郁状态^[53]。HPA轴控制着人体的压力反应^[54],而糖皮质激素受体(GR)功能的降低有助于HPA轴亢进和抑郁症状的发展^[55]。孟盼等^[41]采用慢性不可预见性温和应激法制备抑郁模型,结果显示甘麦大枣汤能够显著降低抑郁模型大鼠血浆中的血清ACTH和CORT的含量,从而抑制HPA轴亢进,进而起到治疗抑郁症的效果。

4.4 促进BDNF分泌 甘麦大枣汤可通过增加抑郁大鼠前额叶和杏仁核中的BDNF mRNA及其蛋白表达对抑郁症发挥干预作用^[43]。严余明^[42]采用行为学及免疫组化法,观察加味甘麦大枣汤对抑郁症大鼠海马BDNF表达的影响,其结果显示加味甘麦大枣汤治疗抑郁症的作用机理可能与其增加抑郁大鼠海马区内BDNF表达有关。张学礼等^[56]通过饮水试验和旷场行为测定观察抑郁大鼠的行为学变化,采用逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)检测大鼠海马BDNF mRNA的表达,发现甘麦大枣汤加味与文拉法辛可通过调整氨基酸类、海马单胺类、神经肽类受体亚型,改善细胞信号转导途径功能,使BDNF上调,减少海马区损伤进而达到纠正抑郁大鼠行为学异常的作用。

4.5 其他作用机制 甘麦大枣汤通过多途径、多靶点发挥抗抑郁作用。有学者研究发现甘麦大枣汤联合西药氟西汀能够提高抑郁小鼠的厚壁菌门(Firmicutes)的相对丰度、显著降低抑郁小鼠肠道菌

群门水平上拟杆菌门(Bacteroidetes)的相对丰度,通过调控肠道菌群来改善慢性应激小鼠抑郁的症状^[45]。吴如燕等^[48]观察越鞠甘麦大枣汤对子代抑郁症的快速疗效,将子代抑郁模型分为抑郁子代生理盐水组和越鞠甘麦大枣汤组,并用蛋白免疫印迹法(Western blot)检测了小鼠海马蛋白激酶B(Akt)及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的磷酸化及总体水平。该研究结果显示,越鞠甘麦大枣汤可通过上调Akt和mTOR表达,进而促进突触可塑性表达,起到快速抗抑郁症状的作用^[47]。试验研究证实甘麦大枣汤加味改善抑郁模型大鼠的抑郁状态可能与降低抑郁大鼠海马环磷酸腺苷(cAMP)含量和蛋白激酶(PKA) mRNA表达,进而调整大鼠海马胞内信号转导cAMP/PKA途径有关^[46]。党庆宏等^[57]观察了加味甘麦大枣汤联用星状神经节阻滞术治疗双相情感障碍抑郁发作的临床效果以及对各项生化指标的影响,发现二者合用具有缓解肝功能异常、调节异常激素水平和修复神经元损伤等功能,从而达到治疗抑郁症的目的。

5 总结与展望

甘麦大枣汤出自《金匱要略》,是历史上治疗郁证的名方。该方遵“肝苦急,急食甘以缓之”(《黄帝内经·素问·脏器法时论》)之理,循“心病者,宜食麦”(《黄帝内经·灵枢·五味》)之旨而组方。方中甘草甘平性缓,益气生津、养心补脾、缓急和中;小麦甘平凉润,除烦安神,益脾养心;大枣味甘性温,益气补脾、养血安神,润燥缓急。全方虽三味药,但温凉兼备,清补兼施,平躁缓急,甘润滋补,有养心调肝、和中安神之功效。甘麦大枣汤及其合方在临床上被广泛应用于治疗产后抑郁症、更年期抑郁症、乳腺癌抑郁症、中风后抑郁证等多种类型的抑郁症。其不仅可单独使用还可与其他方剂联合使用,亦可和西药联合使用。该方治疗抑郁症的作用机制主要与其可调节神经递质、降低炎症因子、调节HPA轴、促进BDNF分泌等有关。通过药物分析发现该方中抗抑郁主要成分是甘草中的甘草酸、甘草次酸及甘草黄酮类化合物和大枣中的三萜类化合物。

虽然该方是仲景经方中治疗郁证的名方,且治疗抑郁症不良反应小,安全性高,本课题组经过文献研究,数据挖掘后发现,甘麦大枣汤可治疗多种抑郁症。但大多是与西药或者合方使用,对单方治疗抑郁症的临床研究少见报道;而且在临床研究中大多都是两方合用与西药治疗抑郁症的比较,缺乏两方合用与单用一方的研究,需要扩大样本量,以

便在临床上更好的推广甘麦大枣汤的应用。另外,临床研究中多采取汉密顿抑郁量表评价疗效,评判标准较为单一,可增加分子生物学指标和生化指标等进行评价。目前对甘麦大枣汤及其合方的实验研究报道较多,而缺乏对单方的实验研究,应增加对甘麦大枣汤单方的相关研究,以期更好地探讨甘麦大枣汤治疗抑郁症的作用及其机制。甘麦大枣汤有效成分的实验研究虽有报道,但文献数量相对较少,因此应加大对甘草、大枣、小麦单味药及其配伍规律抗抑郁有效成分的研究力度,分析其具体的药理机制,为甘麦大枣汤治疗抑郁症提供更多的证据。甘麦大枣汤作为中药方剂,其药物浓度和计量很难达到标准化,所以应进一步进行量效关系的研究,为更好地推广甘麦大枣汤治疗抑郁症提供依据。

综上所述,甘麦大枣汤多是联合其他方或是其他药联合治疗抑郁症,这是否说明甘麦大枣汤治疗抑郁症的作用较轻微,而对轻度抑郁症具有较好的疗效;亦或是其他方剂或药物联合甘麦大枣汤使用,临床效果更加亦未知。这就为临床治疗抑郁症又提供了一些新思路。

[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] 杨玉松,潘菊华,黄世敬. 温阳法治疗抑郁症的必要性及现状[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(5):211-213.

[3] NEDIC ERJAVEC G, SAGUD M, NIKOLAC PERKOVIC M, et al. Depression: biological markers and treatment [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2020, 105: 110139.

[4] 聂婧,张盛宇,孙琳,等. 大鼠抑郁行为与海马及额叶皮层 S100 β 及脑源性神经影响因子表达的相关性[J]. 中国医学科学院学报,2020,42(2):209-215.

[5] WANG L, GUO T, GUO Y, et al. Asiaticoside produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice, involving reversion of inflammation and the PKA/pCREB/BDNF signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(3): 2364-2372.

[6] 徐雪娇,李天英,田家华. 针灸治疗抑郁症研究进展[J]. 中国医药导报,2020,17(23):28-30.

[7] 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.

[8] 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.

[9] 李耀洋,尚立芝,许二平. 仲景方药辨治抑郁症研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(23):8-18.

[10] 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[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, doi: 11.3495. R. 20201028. 1131. 002. html.

[11] 许二平,毛梦迪,尚立芝,等. 小柴胡汤加味对慢性束缚抑郁模型大鼠海马谷氨酸转运体 EAATs, VGLUTs 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23):27-36.

[12] 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组织 PI3K/Akt/GSK3 β / β -catenin 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23): 8-14.

[13] 毛梦迪,尚立芝,许二平. 半夏厚朴汤治疗抑郁症研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23): 37-43.

[14] 凌志峰,罗洪斌,谢枫枫,等. 柴胡越鞠汤对 CUMS 诱导的抑郁症模型大鼠治疗作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(21):68-76.

[15] 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.

[16] 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.

[17] 裘沛然. 中华医典[M]. 长沙:湖南电子音像出版社, 2014.

[18] 方泽南,杨玲玲,李艳,等. 古籍中抑郁症相关病证治疗用方的使用频数分析[J]. 中华中医药杂志,2019, 34(4):1734-1736.

[19] 杜渐,孔军辉,杨秋莉. 情志相胜干预抑郁症机理的理论探[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(6): 739-741.

[20] 姜德友,任鹏鹏,李文昊,等. 脏躁考辨[J]. 吉林中医药,2020,40(7):880-884.

[21] 王子接. 绛雪园古方选注[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:162-162.

[22] 唐宗海. 血证论[M]. 北京:人民卫生出版社, 2017:251.

[23] 刘俊贤,许环宇,刘卓晖,等. 甘麦大枣汤合四逆散及草酸艾司西酞普兰片治疗抑郁临床观察[J]. 实用中医药杂志,2020,36(7),921-922.

[24] 邓小月,徐天舒. 加味甘麦大枣汤联合胰酶肠溶胶囊和多潘立酮片治疗功能性消化不良伴焦虑抑郁的临床研究[J]. 河北中医, 2018, 40(11): 1687-1690, 1696.

[25] 邝子琴. 耳穴压豆联合甘麦大枣汤加味治疗 2 型糖

- 尿病合并焦虑抑郁状态的疗效观察[J]. 中国处方药, 2020, 18(7): 147-149.
- [26] 郭建红, 王顺顺, 范荣. 柴胡疏肝散合甘麦大枣汤加减治疗产后抑郁症的临床观察[J]. 北方药学, 2011, 8(2): 18-20.
- [27] 谭迎春. 柴胡疏肝散合甘麦大枣汤加减治疗产后抑郁症的临床探析[J]. 中外医疗, 2015, 34(7), 167-168.
- [28] 刘欣. 产后抑郁症应用柴胡疏肝散合甘麦大枣汤加减治疗的效果分析[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(8): 19.
- [29] 谢珍. 甘麦大枣汤合归脾汤加减治疗更年期抑郁症57例疗效观察[J]. 新中医, 2004, 36(10): 26-27.
- [30] 连利霞. 甘麦大枣汤合归脾汤加减治疗更年期抑郁症疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(39): 7701.
- [31] 黄仁柱. 甘麦大枣汤合归脾汤加减治疗更年期抑郁症效果及抑郁评分改善程度分析[J]. 中医临床研究, 2018, 10(21): 7-8.
- [32] 刘爱琴. 甘麦大枣汤合六味地黄汤治疗男性更年期综合征的临床疗效观察[J]. 求医问药, 2012, 10(5): 593-594.
- [33] 张爱萍. 甘麦大枣汤合逍遥散加味治疗乳腺癌伴抑郁症临床研究[J]. 中医学报, 2011, 26(8): 910-911.
- [34] 唐平, 刘建敏. 甘麦大枣汤治疗中风后抑郁症38例临床观察[J]. 四川医学, 2009, 30(5): 709-710.
- [35] 蔡华, 马红梅, 侯新聚. 柴胡加龙骨牡蛎合甘麦大枣汤治疗脑中风后抑郁症疗效观察[J]. 药品评价, 2017, 14(23): 17-19.
- [36] 寻湘林, 何倩. 中西医结合治疗中风后抑郁症30例临床观察[J]. 中国医药导报, 2010, 7(18): 90-91.
- [37] 朱莹莹, 周琴妹, 林新丽, 等. 复方甘麦大枣颗粒对抑郁动物模型的抗抑郁作用及对海马单胺类神经递质的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(1): 7-11, 257.
- [38] 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.
- [39] 张学礼, 金国琴, 邱宏, 等. 加味甘麦大枣汤对抑郁症模型大鼠行为学及单胺类神经递质的影响[J]. 中药药理与临床, 2003, doi: 10.3969/j. issn. 1001-859X. 2003. 03. 003.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 严余明. 加味甘麦大枣汤对抑郁症大鼠海马区BDNF表达的影响[J]. 浙江中医杂志, 2010, 45(8): 604-605.
- [43] 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.
- [44] 吴如燕, 张海楼, 薛文达, 等. 越鞠甘麦大枣汤快速治疗产后抑郁子代抑郁症的探索[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(6): 130-133.
- [45] 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[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(5): 667-674.
- [46] 张学礼, 金国琴, 戴薇薇, 等. 甘麦大枣汤加味对抑郁症大鼠海马cAMP-蛋白激酶A途径的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2006(4): 73-75, 109.
- [47] 夏宝妹, 陈畅, 张海楼, 等. 越鞠甘麦大枣汤对产后抑郁小鼠海马AKT/mTOR信号通路的影响[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(1): 119-122.
- [48] 吴如燕, 陆彩, 陶伟伟, 等. 越鞠甘麦大枣汤对抑郁子代小鼠海马Akt及mTOR分子表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(7): 1022-1026.
- [49] 马小娟, 冯振宇, 赵杰, 等. 加味甘麦大枣汤对更年期抑郁症患者血清单胺类神经递质的影响[J]. 山西中医学院学报, 2014, 15(5): 42-44.
- [50] 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[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(20): 2196-2198, 2202.
- [51] 张玉龙, 王梦月, 杨静玉, 等. 炙甘草化学成分及药理作用研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(3): 99-102.
- [52] 刘世军, 唐志书, 崔春利, 等. 大枣化学成分的研究进展[J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(3): 96-100.
- [53] 张晟, 戴薇薇, 张学礼, 等. 甘麦大枣汤加味对抑郁症模型大鼠海马-HPA轴的调节作用[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(24): 5450-5452.
- [54] ROOS L G, JANSON J, STURMBAUER S C, et al. Higher trait reappraisal predicts stronger HPA axis habituation to repeated stress [J]. Psychoneuroendocrinology, 2019, 101: 12-18.
- [55] 王玉露, 芦锰, 王月月, 等. 蒲郁胶囊对抑郁小鼠行为学、HPA轴及海马CREB-BDNF通路表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(20): 4971-4977.
- [56] 张学礼, 戴薇薇, 金国琴, 等. 抑郁症模型大鼠海马受体、离子通道基因表达谱变化及甘麦大枣汤加味的调节作用[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(6): 6-10.
- [57] 党庆宏, 何瑞红, 韩建新, 等. 加味甘麦大枣汤联用星状神经节阻滞术治疗双相情感障碍抑郁发作的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(9): 229-232.

[责任编辑 孙丛丛]