

酸枣仁汤及其加减方防治焦虑症的研究进展

鲍晓虹¹, 叶田园², 齐冬梅², 程肖蕊^{2*}, 王欣^{1*}

(1. 山东中医药大学 中医学院, 济南 250355;

2. 山东中医药大学 中医药创新研究院, 济南 250355)

[摘要] 酸枣仁汤出自《金匱要略》,由酸枣仁、茯苓、知母、川芎和甘草组成,主治“虚烦虚劳不得眠”。在现代临床应用中,酸枣仁汤原方除用于治疗睡眠障碍外,其原方及加减方亦用于治疗焦虑症以及失眠、心脏介入、心肌梗死等疾病合并焦虑,并与其他方剂(栀子豉汤、甘麦大枣汤、百合知母地黄汤、金铃子散等)、西药(如帕罗西汀、佐匹克隆、依那普利、氨氯地平、二甲双胍、盐酸舍曲林等)、中医针刺或穴位贴敷等联用,用于治疗单纯性焦虑及心血管神经官能症、癌症、高血压、2型糖尿病等疾病合并焦虑,临床治疗结果表明酸枣仁汤及其加减方能明显降低患者汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、患者焦虑自评量表(SAS)等焦虑评分,改善焦虑症状疗效显著且副作用少。实验药理学研究发现,酸枣仁汤通过调节脑内激素水平和神经递质如多巴胺(DA)、高香草酸(HVA)、去甲肾上腺素(NE)、 γ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)、谷氨酸(Glu)、 β -内啡肽(β -EP)等的含量;通过降低炎性细胞因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,增强B淋巴细胞增殖反应、腹腔巨噬细胞的吞噬功能及下调T淋巴细胞增殖来调节免疫功能;通过升高促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质酮(CORT)水平及增加糖皮质激素受体(GR)表达来调节内分泌水平,进而调节神经系统、内分泌系统和免疫系统的稳态而达到防治焦虑的作用。该文对酸枣仁汤防治焦虑的临床和基础研究进展进行了系统综述,以期对酸枣仁汤作用原理和物质基础研究以及焦虑症新药研发提供参考。

[关键词] 酸枣仁汤; 焦虑症; 神经递质; 细胞因子; 内分泌

[中图分类号] R242;R22;R2-031;R749.7+2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)06-0237-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220697

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220110.1617.016.html>

[网络出版日期] 2022-01-11 8:55

Suanzaoren Tang and Its Modified Formulas on Prevention and Treatment of Anxiety Disorders: A Review

BAO Xiao-hong¹, YE Tian-yuan², QI Dong-mei², CHENG Xiao-rui^{2*}, WANG Xin^{1*}

(1. College of Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jinan 250355, China; 2. Innovative Institute of Chinese Medicine and Pharmacy, Shandong University of TCM, Jinan 250355, China)

[Abstract] Suanzaoren Tang, as documented in the *Synopsis of the Golden Chamber* (《金匱要略》), consists of Ziziphi Spinosae Semen, Poria, Anemarrhenae Rhizoma, Chuanxiong Rhizoma, and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, and is indicated for dysphoria, consumptive disease, and insomnia. In modern clinical practice, in addition to sleep disorders, Suanzaoren Tang and its modified formulas can also be used to treat anxiety disorders, as well as insomnia, cardiac intervention, myocardial infarction, and other diseases combined with anxiety. It is also used in combination with other Chinese medicinal formulas (such as Zhizichi Tang,

[收稿日期] 2021-06-21

[基金项目] 山东省自然科学基金重大基础研究项目(ZR2020ZD17);山东省自然科学基金项目(ZR202103040693)

[第一作者] 鲍晓虹, 硕士, 从事中医方剂配伍规律及其效用机制研究, E-mail: bxh424@126.com

[通信作者] *程肖蕊, 博士, 教授, 从事药理学研究, Tel: 0531-89628348, E-mail: cxr916@163.com;

*王欣, 博士, 教授, 从事中医方剂配伍规律及其效用机制研究, Tel: 0531-89628348, E-mail: xinw0422@126.com

Ganmai Dazaotang, Baihe Zhimu Dihuangtang, and Jinlingzi San), western medicines (such as paroxetine, zopiclone, enalapril, amlodipine, metformin, and sertraline hydrochloride), acupuncture, and acupoint application to treat anxiety, as well as cardiovascular neurosis, cancer, hypertension, type 2 diabetes, and other diseases combined with anxiety. As revealed by clinical treatment results, Suanzaoren Tang and its modified formulas can significantly reduce anxiety scores such as Hamilton Anxiety Rating Scale(HAMA) and Self-rating Anxiety Scale(SAS), and improve anxiety symptoms with significant efficacy and few side effects. As reported by experimental pharmacological studies, Suanzaoren Tang can regulate the content of neurotransmitters such as dopamine (DA), homovanillic acid (HVA), γ -aminobutyric acid (GABA), noradrenaline (NE), 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), glutamic acid (Glu), β -endorphin (β -EP), 5-hydroxytryptamine (5-HT), and nitric oxide (NO) in the brain, and mediate immune function by reducing the levels of inflammatory cytokines such as interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α), enhancing the proliferation of B lymphocytes, phagocytosis of peritoneal macrophages, and down-regulating the proliferation of T lymphocytes. Besides, it can also regulate the endocrine level to allow the homeostasis of nervous system, endocrine system, and immune system by increasing adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and corticosterone (CORT) levels and up-regulating glucocorticoid receptor (GR) expression, finally achieving the effect of anxiety prevention and treatment. The present study systematically reviewed the clinical and basic research progress on the prevention and treatment of anxiety with Suanzaoren Tang to provide references for the research on the mechanism and material basis of Suanzaoren Tang and the development of new drugs for anxiety.

[Keywords] Suanzaoren Tang; anxiety disorders; neurotransmitters; cytokines; endocrine

酸枣仁汤最早见于东汉张仲景《金匱要略》卷上,名为“酸枣汤”,《医门法律》卷六始名酸枣仁汤。酸枣仁汤由君药酸枣仁(炒)二升,臣药茯苓、知母,佐药川芎各二两,使药炙甘草一两组成。《本草易读》称本方为“治虚劳虚烦不眠,诸方第一”。酸枣仁汤用药酸辛兼备,甘和缓急,对后世养血调肝、养心安神法的运用影响深远,后世针对心肝血虚导致失眠心悸等症时,方药多遵酸枣仁汤之意,如《外台秘要》卷十七采用酸枣仁汤加生姜治疗虚烦不得眠,烦不可宁;《太平圣惠方》卷三的酸枣仁散方中重用酸枣仁和川芎,知母更为桑白皮,并加入羚羊角、菊花、羌活、防风,具有养血平肝、祛风止痉之效;《类证活人书》中的酸枣仁汤加入干姜、麦冬,用于治疗伤寒,经吐下后,虚烦不眠,心中懊恼。现代临床应用酸枣仁汤原方也多用于治疗失眠^[1-2],关于其治疗失眠的综述已有多篇报道。酸枣仁汤主要针对肝血不足、虚热内扰证,临床可见烦躁失眠、心悸眩晕等症状,与焦虑症的临床表现高度类似。

焦虑症,又称焦虑障碍或焦虑性神经症,是一种以焦虑情绪为主的精神类疾病。焦虑症至少有12种不同的情况,包括广泛性焦虑障碍、恐慌障碍、广场恐惧症和社交焦虑障碍等^[3]。焦虑症是在精神因素影响下出现情绪焦虑的神经症状,典型的临床表现为情绪紧张、睡眠障碍等,患者自主神经功能

亢进^[4]。焦虑障碍是最常见的精神障碍之一^[5]。基于《精神障碍诊断和统计手册(第四版)》(DSM-IV)对21个国家的受试者人群进行为期12个月的诊断发现,焦虑障碍的患病率达9.8%^[6],在中国,焦虑障碍终生患病率为7.57%,12个月患病率为4.98%^[7]。目前,治疗焦虑的药物主要包括苯二氮卓类(如地西洋)、选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRIs,如帕罗西汀、舍曲林和西酞普兰)、5-HT去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂(如文法拉辛)、氮杂吡隆(如丁螺环酮)、混合抗抑郁药(如米氮平)、抗组胺药(如羟嗪)、 α 和 β 肾上腺素能药物(如普萘洛尔)等^[8-12]。目前,还没有针对焦虑症的特效药或靶向药物。现有临床常见的抗焦虑药物,如地西洋,耐受性差,长期大量服用可使患者产生依赖性、记忆力下降等一系列问题^[9]。

而大量临床应用和实验药理学研究结果均表明,酸枣仁汤及其加减方具有抗焦虑的作用,并且相对于临床常用治疗焦虑症的药物相比其不良反应少,但酸枣仁防治焦虑的综述尚未见报道。本文通过对酸枣仁汤及其加减方治疗焦虑症及其他疾病合并焦虑的相关研究进行系统综述,述评酸枣仁汤及其加减方治疗焦虑的药理学作用和机制,为焦虑症的临床用药和新药研发提供参考。

1 临床研究

1.1 酸枣仁汤原方应用 由于患者体质存在差异,患病的病因病机不同,在临床实际应用中,单独用酸枣仁汤原方治疗疾病的病例较少,可见的报道是使用其治疗睡眠障碍。如临床观察内服酸枣仁汤颗粒(炒酸枣仁 60 g,川芎、茯苓、知母各 12 g,炙甘草 6 g,1剂/d,2次/d)治疗慢性乙型肝炎(肝血虚型)睡眠障碍患者酸枣仁汤,以艾司唑仑为对照,研究结果发现,治疗1个月后,通过对治疗前后焦虑自评量表(SAS)积分进行比较,发现与健康对照组比较差异无统计学意义。酸枣仁汤治疗组治疗后 SAS 积分较治疗前显著下降,治疗后酸枣仁汤组 SAS 评分显著低于艾司唑仑组。进一步通过对患者血浆中儿茶酚胺、多巴胺的指标测定发现,治疗组均较治疗前有所下降,酸枣仁汤组比艾司唑仑组下降更为明显,提示酸枣仁汤可能通过降低患者血浆中儿茶酚胺、多巴胺水平来改善治疗慢性乙型肝炎(肝血虚型)的睡眠障碍^[13]。

1.2 加味酸枣仁汤应用 中医的特色是辨证论治,因此酸枣仁汤在临床应用过程中,根据患者体质、病因病机、病情发展程度的不同,对酸枣仁汤进行加减化裁应用于临床,更能体现中医的因人而治思维。酸枣仁汤在临床应用于焦虑的治疗,其随证进行加减灵活多样,可用于治疗单纯性焦虑症和合并其他疾病的焦虑症。

对于单纯性焦虑症,有以焦虑症状为评价疗效的个案报道^[14],也有以汉密顿焦虑量表(HAMA)和副反应量表(TESS)评分并设有氯硝西泮、多塞平、阿普唑仑或艾司唑仑为对照的30~90例的临床研究,结果均表明,4~6周的加味酸枣仁汤治疗广泛性焦虑其疗效显著^[15-18]且不良反应较少^[15-16]。另外,对阴虚火旺型广泛性焦虑障碍,使用加味酸枣仁汤治疗依然有效^[19]。而由药物引起的焦虑症状给予酸枣仁汤加减服用20剂,焦虑症状可消除^[14]。

对于其他疾病伴有焦虑症状的诊疗,临床使用加味酸枣仁汤治疗的研究结果发现,加味酸枣仁汤对于失眠伴随广泛性焦虑^[20]、阴虚火旺型焦虑性失眠障碍^[21]、心脏介入患者伴焦虑障碍^[22]、永久性人工心脏起搏器植入伴焦虑障碍^[23-24]、心肌梗死伴焦虑障碍^[25]患者,通过HAMA评分、SAS评分等焦虑评价指标及对改善焦虑临床疗效的观察,发现加味酸枣仁汤具有显著的改善焦虑症状的作用。见表1。

1.3 酸枣仁汤联合用药 由于疾病发生发展的复

杂性和患者体质的差异,酸枣仁汤在治疗焦虑的临床应用过程中往往配合其他药物联合治疗,以达到治疗目的。

1.3.1 酸枣仁汤联合其他方剂 酸枣仁汤联合其他方剂,如分别与栀子豉汤、甘麦大枣汤、百合知母地黄汤、金铃子散、乌灵胶囊联用治疗焦虑性失眠、更年期失眠伴焦躁、甲亢不寐、心血管神经官能症、癌症,其联用效果通常优于单用或西药。如对100例焦虑性失眠患者的研究发现,酸枣仁汤联合栀子豉汤治疗效果与地西洋类似且停药后,联用组出现失眠、汗出等焦虑症状的复发率显著降低^[26]。通过年龄、病程和女性更年期综合征自我诊断评定表(Kupperman评分)观察更年期失眠伴焦躁患者酸枣仁汤联合甘麦大枣汤的治疗效果,发现其联用后的焦虑评分、Kupperman评分低于阳性药安定^[27]。使用酸枣仁汤联合百合知母地黄汤治疗130例甲亢不寐患者一个月,可使其SAS评分显著下降^[28]。使用酸枣仁汤合金铃子散加减治疗心血管神经官能症的总有效率高于谷维素^[29]。另外,45例癌症患者经酸枣仁汤合乌灵胶囊治疗6周至2个月,其HAMA评分明显降低,且有效率、焦虑症临床疗效有效率优于单用乌灵胶囊组^[30-31]。见表2。

1.3.2 酸枣仁汤联合西药 在临床上,酸枣仁汤更多的是与西药联合应用来治疗多种疾病,如分别联合帕罗西汀、黛力新、佐匹克隆、依那普利+氨氯地平、二甲双胍、盐酸舍曲林、盐酸舍曲林、艾司唑仑、甘精胰岛素注射液+格列美脲片等来治疗焦虑障碍以及其他疾病伴焦虑症。如酸枣仁汤联合帕罗西汀治疗广泛性焦虑障碍,其HAMA、SAS总分均明显降低且总有效率均高于帕罗西汀^[32]而不良反应发生率小于帕罗西汀^[33]。对于广泛性焦虑症的失眠,酸枣仁汤加减方联合黛力新治疗9周,可降低HAMA和SAS评分^[34]。酸枣仁汤联合佐匹克隆治疗焦虑性失眠1个月,其治疗后HAMA评分联合组低于对照组,总有效率高于佐匹克隆片而不良反应发生率低于佐匹克隆片^[35]。加味酸枣仁汤联合常规降压药治疗高血压伴焦虑症或原发性高血压伴焦虑症,其HAMA评分低于依那普利与氨氯地平片,中医证候总有效率较高^[36-38]。加味酸枣仁汤联合二甲双胍对84例2型糖尿病伴焦虑抑郁情绪的临床研究发现,6周治疗后其SAS评分低于盐酸二甲双胍片^[39]。酸枣仁汤联合盐酸舍曲林治疗持续性姿势-知觉性头晕,其躯体症状分类量表(SSRC)、HAMA均低于治疗前,且治疗效果优于盐酸舍曲林

表1 酸枣仁汤加减方治疗焦虑的临床应用

Table 1 Clinical application of Suanzaoren Tang in treatment of anxiety

疾病	酸枣仁汤原方及剂量	例数	对照组	治疗时间	评价指标	疗效	参考文献
焦虑障碍	炒酸枣仁30g,茯苓12g,知母、川芎各9g,甘草3g	1		20d	焦虑症状	焦虑不安、心悸、无故恐惧感等症状消除	[14]
广泛性焦虑障碍	酸枣仁,茯苓,知母,川芎,炙甘草	30	氯硝西洋	1、2、4周	HAMA评分、TESS评分	4周后,对照组和治疗组疗效基本相当;第1周治疗组HAMA评分低于对照组;且不良反应少	[15]
	炒制酸枣仁10~30g,知母10g,川芎9g,甘草3g	66	多塞平	6周	HAMA评分、TESS评分	与治疗前相比两组均有显著疗效,疗效差异无差异,但治疗组不良反应明显较少	[16]
	炒酸枣仁10~30g,茯苓10g,知母10g,川芎9g,甘草3g	68	阿普唑仑	6周	总有效率、HAMA评分、TESS评分	治疗组总有效率高于对照组,HAMA评分两组均较治疗前有显著差异;治疗组不良反应明显较少	[17]
	酸枣仁25g,茯苓15g,知母10g,川芎10g,炙甘草10g	90	艾司唑仑	5、15、30d	总有效率、HAMA评分	两组第5、15、30天HAMA评分低于治疗前,且观察组低于对照组;治疗30d后,治疗组总有效率高于对照组	[18]
药物性焦虑	炒酸枣仁30g,茯苓、知母各12g,甘草3g	1		20d	焦虑症状	情绪平稳,饮食及睡眠正常。	[14]
阴虚火旺型广泛性焦虑障碍	酸枣仁18g,茯苓10g,知母12g,川芎10g,甘草6g	30	盐酸帕罗西汀	1、2、4周	总有效率、HAMA评分、SAS评分	治疗4周后,治疗组总有效率高于对照组;在治疗的第1、2、4周两组HAMA及SAS评分较治疗前均降低,且治疗组低于对照组	[19]
失眠伴随广泛性焦虑障碍	炒制酸枣仁15~30g,茯苓10g,知母10g,川芎9g,甘草6g	59	黛力新	2、4周	HAMA评分	治疗2、4周后两组患者HAMA评分均明显下降,且酸枣仁汤组优于对照组	[20]
阴虚火旺型焦虑性失眠障碍	酸枣仁15g,茯苓15g,知母12g,川芎10g,生甘草5g	60	劳拉西洋	4周	HAMA评分、临床疗效、治疗满意度	HAMA评分、临床疗效、治疗满意度均优于对照组;两组患者治疗后白细胞介素IL-1 β 、IL-1 α 含量均上升,但治疗组高于对照组	[21]
心脏介入患者伴焦虑障碍	酸枣仁20g,伏神12g,知母12g,川芎10g,炙甘草6g	126	坦度螺酮	1周	SAS评分、临床疗效	酸枣仁汤组和坦度螺酮组的SAS评分、临床疗效均优于对照组,酸枣仁汤优于坦度螺酮	[22]
永久性人工心脏起搏器植入伴焦虑障碍	酸枣仁20g,茯神12g,知母12g,川芎10g,炙甘草6g	54	心理干预	1周	SAS评分、临床疗效	治疗组SAS评分低于对照组,治疗组下降更显著;治疗组总有效率优于对照组	[23]
	酸枣仁20g,茯神、知母、各12g,炙甘草6g	60	心理干预	7d	焦虑评分、临床疗效	两组患者焦虑评分较治疗前均改善;治疗组改善情况和有效率明显优于对照组	[24]
心肌梗死伴焦虑障碍	酸枣仁15g,茯苓12g,知母、川芎各9g,甘草5g	17		视病情3~20d	SAS评分	SAS评分标准分减少>50% 9例,标准分减少25%~50% 5例,标准分减少<25%或加重3例,总有效率为82%	[25]

注:酸枣仁汤加减见增强出版内容

片^[40]。酸枣仁汤联合艾司唑仑治疗甲状腺癌术后2个月,可使患者SAS评分均较前下降,且与艾司唑仑相比,下降更为明显,且临床疗效更高^[41]。酸枣仁汤联合甘精胰岛素注射液+格列美脲片可改善2型糖尿病患者的焦虑症状,SAS评分低于非联用药物治疗而患者低血糖、恶心呕吐等不良反应发生率也明显降低^[42]。见表3。

1.3.3 酸枣仁汤联合中药+西药 在临床实践中,根据患者的具体情况中,也会将酸枣仁汤与其他中药方剂及西药同时合用来治疗疾病,以取得最佳治疗效果,如:加味酸枣仁汤合丹栀逍遥散联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗焦虑症的总有效率高于单用

氟哌噻吨美利曲辛片组^[43]。加味酸枣仁汤合桂枝加龙骨牡蛎汤联合艾司唑仑治疗失眠伴焦虑总有效率高于单用艾司唑仑组^[44]。加味酸枣仁汤联合百合知母地黄汤联合甲亢药物改善甲亢不寐患者的焦虑情绪药优于单用甲亢药物合艾司唑仑或甲亢药物合艾司唑仑^[45-46]。见表4。

1.4 酸枣仁汤联合其他疗法 在临床应用上,酸枣仁汤也可以与中医其他疗法如针刺、穴位贴敷等联合来改善或治疗多种类型的焦虑,如:加味酸枣仁汤联合背俞穴针刺治疗72例肝气郁结型焦虑症的研究结果表明,治疗8周可使患者SAS和HAMA评分显著降低,且两评分均显著低于对照组,总有效

表2 酸枣仁汤联合其他方剂治疗焦虑的临床应用

Table 2 Clinical application of Suanzaoren Tang combined with other prescriptions in treatment of anxiety

疾病	酸枣仁汤原方及剂量	联合方剂	例数	对照组	治疗时间	评价指标	疗效	参考文献
焦虑性失眠	酸枣仁,茯苓,知母,川芎,甘草	栀子豉汤	100	地西洋	2,4,6周	焦虑改善及不良反应	第2周,对照组焦虑症状痊愈38例,联合组28例($P<0.05$);第4周,对照组失眠症状痊愈47例,联合组45例;第6周,对照组复发45例,联合组复发3例($P<0.05$)	[26]
更年期失眠伴焦虑	酸枣仁30g,茯苓10g,盐知母9g,川芎,甘草各12g	甘麦大枣汤	90	安定	1个月	焦虑评分、Kupperman评分	SAS评分、Kupperman评分低于对照组	[27]
甲亢不寐患者	酸枣仁30g,茯苓15g,知母10g,川芎12g,甘草6g	百合知母地黄汤	130	艾司唑仑	1个月	SAS评分、总有效率	两组患者治疗后SAS评分均降低;联合组总有效率高于对照组	[28]
心血管神经官能症	酸枣仁15g,茯苓15g,知母10g,川芎10g,甘草15g	金铃子散	105	谷维素	15d	主要症状和精神状态评价	联合组总有效率89.2%,对照组总有效率72.5%	[29]
癌症	酸枣仁30g,茯苓12g,知母12g,川芎6g,炙甘草6g	乌灵胶囊	90	乌灵胶囊	2,4,6周	中医证候、焦虑症临床疗效、HAMA量表评分、安全性评价	联合组和对照组有效率为88.09%、68.29%,焦虑症临床疗效有效率为83.33%、63.41%;治疗2,4,6周后两组HAMA量表各个时间点评分均明显降低,且联合组低于对照组	[30]
癌症	酸枣仁30g,茯苓12g,知母12g,川芎6g,炙甘草6g	乌灵胶囊	90	乌灵胶囊	2个月	HAMA评分、治疗有效率	两组患者治疗后HAMA评分均降低;联合组HAMA评分低于对照组;对照组总有效率为82.22%;联合组总有效率为93.33%	[31]

率显著高于对照组,而消化道反应、头晕等不良反应发生显著低于坦度螺酮组^[47]。酸枣仁汤加减联合针刺治疗透析尿毒症伴焦虑,可显著降低HAMA评分且强于艾司唑仑组^[48]。另外,加味酸枣仁汤联合穴位贴敷治疗焦虑性失眠,其总有效率显著高于黛力新、SAS评分显著低于黛力新组^[49]。

综上所述,酸枣仁汤及其加减方,酸枣仁汤联合中药、西药或其他疗法在临床上治疗焦虑症状,不仅用于治疗单纯焦虑症状,也用于治疗其他病症诱发的焦虑症状。酸枣仁汤及其加减方组能明显降低患者HAMA、SAS等焦虑评分,改善焦虑症状且不良反应少,且疗效优于对照组。但在临床应用中,对酸枣仁汤防治焦虑的机制缺乏深入的探索和研究。

2 实验药理学研究

实验药理学研究发现,酸枣仁汤具有防治焦虑症的作用,且其主要机制在于调节神经内分泌免疫调节网络,进而达到抗焦虑的效果。

研究发现,给予正常BALB/c小鼠酸枣仁汤,可延长洞板实验中探孔潜伏期、减少探孔次数、缩短探孔时间,并使其大脑皮质中多巴胺(DA)含量增加而DA的代谢物高香草酸(HVA)含量降低,脾脏B淋巴细胞的增殖反应增强、T淋巴细胞增殖率下降、腹腔巨噬细胞的吞噬功能增强^[50]。给予正常雄

性昆明种小鼠酸枣仁汤,可降低自主活动次数、延长小鼠的睡眠时间^[51]。另外,酸枣仁汤还可升高正常小鼠和大鼠血清和脑组织一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)含量及NO/内皮素-1(ET-1)值^[52-53],降低正常家兔海马中NE含量、增加皮质 γ 氨基丁酸 α -1(GABA α -1)受体mRNA表达^[54]。提示酸枣仁汤预防焦虑的作用在于调节神经系统、免疫系统及内分泌系统的稳定。

高架十字迷宫(EPM)实验可以用来检测受试动物的焦虑行为但也同时有致焦虑的作用,研究发现,连续灌胃给予正常大鼠7~14d酸枣仁汤,在EPM中,可增加其进入开放臂次数比和开放臂停留时间比、增加进入放臂次数和中央区探头(head-dipping)次数^[50,55-57],同时降低其海马内NE含量^[50,58],提高海马内5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)、GABA、谷氨酸(Glu)的含量及GABA/GLU比例^[55-56],降低下丘脑中 β -内啡肽(β -EP)含量^[59],提高脾中5-HT含量^[59],增加脑中GABA_A mRNA的表达水平^[60],升高血清NO^[59]、血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质酮(CORT)的含量^[59]、降低血清中IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平^[59,61]并增加皮质、海马回、下丘脑糖皮质激素受体(GR)表达^[59]。另外,酸枣仁汤可降低空瓶应激致焦虑模型大鼠血浆神经肽Y含量^[62]。这些研究同样提示酸枣仁汤

表3 酸枣仁汤联合西药治疗焦虑的临床应用

Table 3 Clinical application of Suanzaoren Tang combined with western medicine in the treatment of anxiety

疾病	酸枣仁汤原方及剂量	联合药物	例数	对照组	治疗时间	评价指标	疗效	参考文献
广泛性焦虑障碍	酸枣仁15g,茯苓15g,川芎10g,知母12g,炙甘草6g	帕罗西汀	104	帕罗西汀	1、3、4周	HAMA、SAS评分,不良反应	两组患者第1、2、3、4周HAMA、SAS评分均低于治疗前;第1、2、3周末,观察组HAMA、SAS评分均明显低于对照组;第1-4周末,观察组总有效率均高于对照组	[32]
老年广泛性焦虑	酸枣仁(炒捣先煎)30g,茯苓6g,知母9g,川芎6g,甘草3g	帕罗西汀	105	帕罗西汀	1、3、6周	HAMA评分	对照组治疗3、6周,联合组治疗1、3、6周评分低于本组治疗前;治疗1周联合组评分低于对照组;不良反应发生率低	[33]
广泛性焦虑症失眠	酸枣仁(炒)30g,茯苓15g,知母9g,川芎9g,甘草6g	黛力新	40	黛力新	3、6、9周	HAMA、SAS评分	两组患者HAMA、SAS评分较治疗前均降低	[34]
焦虑性失眠	酸枣仁15g,茯苓、知母、川芎各10g,甘草3g	佐匹克隆	100	佐匹克隆	1个月	总有效率、HAMA评分、不良反应	联合组总有效率显著高于对照组;治疗后两组HAMA评分均降低且联合组低于对照组;不良反应发生率研究组显著低于对照组	[35]
高血压伴焦虑症	酸枣仁、茯苓各15g,知母10g,川芎6g,生甘草5g	依那普利+氨氯地平	82	依那普利+氨氯地平	8周	HAMA评分、中医证候总有效率	联合组HAMA量表低于对照组、中医证候总有效率高于对照组	[36]
	炒酸枣仁15g,茯苓15g,知母10g,川芎6g,生甘草5g	常规降压药	60	常规降压药	8周	HAMA评分、焦虑疗效	两组HAMA评分均明显降低,联合组下降更显著,联合组总有效率高、治疗效果优	[37]
原发性高血压伴焦虑症	炒酸枣仁15g,茯苓15g,知母10g,川芎6g,生甘草5g	常规西药降压药	60	常规降压药物	8周	HAMA评分、焦虑疗效	两组HAMA评分均显著改善,且联合组改善更明显;联合组的焦虑治疗总有效率高	[38]
2型糖尿病伴焦虑抑郁情绪	酸枣仁25g,茯苓15g,知母10g,川芎10g,炙甘草8g	盐酸二甲双胍	84	盐酸二甲双胍	6周	SAS评分	联合组SAS评分显著低于对照组	[39]
持续性姿势-知觉性头晕	酸枣仁30g,茯苓15g,知母9g,川芎9g,甘草6g	盐酸舍曲林	66	盐酸舍曲林	4周	临床疗效、SSRC、HAMA-MA评分	联合组临床有效率高于对照组;两组SSRC、HAMA均降低,且联合组低于对照组	[40]
甲状腺癌术后	炒酸枣仁15g,茯苓10g,知母9g,川芎9g,甘草6g	艾司唑仑	80	艾司唑仑	2个月	临床疗效、SAS评分	治疗组与对照组的总有效率分别为92.5%和80.0%;联合组和对对照组SAS评分较治疗前均下降,且联合组下降更为明显	[41]
2型糖尿病	酸枣仁25g,茯苓15g,知母10g,川芎10g,炙甘草8g	胰岛素+格列美脲	80	胰岛素+格列美脲	2个月	SAS评分、不良反应	联合组SAS评分低于对照组,且低血糖、恶心呕吐、乏力等不良反应发生率较低	[42]

表4 酸枣仁汤联合中药+西药治疗焦虑的临床应用

Table 4 Clinical application of Suanzaoren Tang combined with traditional Chinese medicine and western medicine in treatment of anxiety

疾病	酸枣仁汤原方及剂量	联合药物	例数	对照组	治疗时间	评价指标	疗效	参考文献
焦虑症	酸枣仁30g,茯苓15g,知母9g,甘草6g	丹栀逍遥散+氟哌噻吨美利曲辛片	35	氟哌噻吨美利曲辛	6周	HAMA减分率有效率	联合组总有效率94.3%,对照组总有效率74.3%	[43]
失眠伴焦虑状态	酸枣仁30g,茯苓20g,知母10g,川芎15g,炙甘草10g	桂枝加龙骨牡蛎汤+艾司唑仑	80	艾司唑仑	28d	SAS评分评价有效率	联合组总有效率高于对照组	[44]
甲亢不寐伴焦虑情绪	酸枣仁30g,茯苓15g,知母10g,川芎12g,甘草6g	百合知母地黄汤+甲亢药物	56	甲亢药物+艾司唑仑	20d	总有效率、SAS评分	联合组总有效率高于对照组;两组患者SAS评分较治疗前明显降低,治疗组SAS评分明显低于对照组	[45]
甲亢不寐	酸枣仁30g,茯苓15g,知母10g,川芎12g,甘草6g	百合知母地黄汤+酸枣仁汤+甲疏咪唑片	106	甲疏咪唑+艾司唑仑	1个月	SAS评分总有效率	治疗组的SAS评分均低于对照组且治疗组的治疗总有效率高	[46]

注:酸枣仁汤加减见增强出版内容

防治焦虑症的作用于神经内分泌免疫调节网络密切相关。

此外,体外研究结果发现,酸枣仁汤含药血清对模拟焦虑症神经细胞损伤状态的CORT诱导

PC12细胞凋亡具有升高其细胞增殖率、降低凋亡率的作用^[59,63],显微镜下可见G₀-G₁期细胞显著减少,S期和G₂-M细胞明显增加,电镜下处于分裂期的细胞少于模型组,偶见凋亡小体。同时,CORT+酸枣

仁汤含药血清组细胞冻融液中IL-1 β 水平明显升高。免疫组化中IL-1 β 可见胞质内呈颗粒状深棕色强阳性着色;GR细胞染色片中可见胞核阳性染色^[59]。并且酸枣仁汤含药血清能降低CORT诱导PC12细胞内[Ca²⁺]_i浓度^[64-65],下调钙调蛋白(CaM)、环磷腺苷(cAMP)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)表达,上调B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)表达^[64-67]。提示抗细胞凋亡可能也是酸枣仁汤抗焦虑的一个可能机制。

综上,酸枣仁汤防治焦虑的机制主要在于调节脑中神经递质如DA、GABA、NE、5-HIAA、Glu、 β -EP、5-HT和NO等的含量,通过降低炎症细胞因子如IL-1 β 、TNF- α 水平、增强B淋巴细胞增殖反应、腹腔巨噬细胞的吞噬功能及下调T淋巴细胞增殖来调节免疫功能,升高ACTH和CORT水平及增加GR表达来调节内分泌系统,进而使得神经-内分泌-免疫调节网络达到稳态而发挥防治焦虑症的作用。见图1。

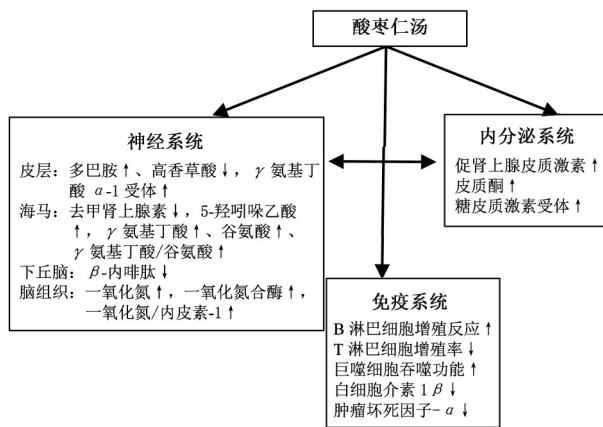


图1 酸枣仁汤防治焦虑症的机制

Fig. 1 Mechanism of Suanzaoren Tang in preventing and treating anxiety disorder

3 展望

酸枣仁汤及其加减方在临床用于治疗焦虑疗效明显,并根据患者病因病机的不同,治疗焦虑大多数以酸枣仁汤为基本方进行化裁。酸枣仁汤原方治疗焦虑的机制研究表明其主要在于调节神经内分泌免疫系统的平衡,而在其发挥生物活性的物质基础研究方面,整方所含化学成分已知新芒果苷、芒果苷、斯皮诺素、甘草苷、芹菜苷、6"-阿魏酰斯皮诺素、川芎内酯I、知母皂苷B II、异甘草苷、知母皂苷C、酸枣仁皂苷A、酸枣仁皂苷B、阿魏酸、菝葜皂苷和甘草酸可作为酸枣仁汤的质量标记物^[68-69],而对于其发挥作用的入血、入脑活性成分研究尚显

欠缺。由于临床对焦虑症的防治尚缺乏理想的药物,而酸枣仁汤具有开发成防治焦虑症药物的潜力,因此,关于酸枣仁汤防治焦虑的药效及其机制和物质基础研究还需要进一步深入。

[参考文献]

[1] YEUNG W F, CHUNG K F, POON M M, et al. Chinese herbal medicine for insomnia: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Sleep Med Rev, 2012, 16(6):497-507.

[2] ZHOU Q H, ZHOU X L, XU M B, et al. Suanzaoren formulae for insomnia: updated clinical evidence and possible mechanisms [J]. Front Pharmacol, 2018, 9:76.

[3] FILIOU M D, SANDI C. Anxiety and brain mitochondria: a bidirectional crosstalk [J]. Trends Neurosci, 2019, 42(9):573-588.

[4] MENIF L, OUESLATI B, MAAMRI A, et al. Correlates of benzodiazepine dependence in patients with depression followed up in a psychiatric outpatient unit in Tunisia[J]. J Ethn Subst Abuse, 2021, 20(1): 104-116.

[5] RAVINDRAN L N, STEIN M B. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress [J]. J Clin Psychiatry, 2010, 71(7): 839-854.

[6] ALONSO J, LIU Z, EVANS-LACKO S, et al. Treatment gap for anxiety disorders is global: results of the World Mental Health Surveys in 21 countries [J]. Depress Anxiety, 2018, 35(3): 195-208.

[7] HUANG Y, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. Lancet Psychiatry, 2019, 6(3):211-224.

[8] GARAKANI A, MURROUGH J W, FREIRE R C, et al. Pharmacotherapy of anxiety disorders: current and emerging treatment options [J]. Front Psychiatry, 2020, 11:595584.

[9] BANDELOW B. Current and novel psychopharmacological drugs for anxiety disorders[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1191:347-365.

[10] UNGVARI Z, TARANTINI S, YABLUCHANSKIY A, et al. Potential adverse cardiovascular effects of treatment with fluoxetine and other selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in patients with geriatric depression: implications for atherogenesis and cerebrovascular dysregulation [J]. Front Genet, 2019, 10:898.

[11] WILSON T K, TRIPP J. Buspirone [M]. Treasure

- Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
- [12] KHALILIAN A, AHMADIMOGHADDAM D, SAKI S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy of mirtazapine for the treatment of diarrhea predominant irritable bowel syndrome[J]. *Biopsychosoc Med*, 2021, 15(1):3.
- [13] 于慧杰. 慢性乙型肝炎(肝血虚型)睡眠障碍的临床特征及酸枣仁汤干预[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2012.
- [14] 邹锦山, 刘桂芳. 酸枣仁汤治疗精神疾病举隅[J]. *新中医*, 2005, 37(5):77-78.
- [15] 李军艳, 王欣. 酸枣仁汤治疗广泛性焦虑障碍临床分析[J]. *山东中医药大学学报*, 2004, 28(6):438-439.
- [16] 邹锦山. 酸枣仁汤治疗广泛性焦虑症对照研究[J]. *中国民康医学*, 2006, 18(16):616-616, 636.
- [17] 张景玉. 加味酸枣仁汤治疗广泛焦虑障碍临床疗效观察[J]. *光明中医*, 2012, 27(11):2256-2257.
- [18] 孟辉. 加味酸枣仁汤治疗广泛焦虑障碍的临床疗效[J]. *中国处方药*, 2017, 15(9):112-113.
- [19] 姜喜迎, 许环宇, 周海峰, 等. 酸枣仁汤治疗阴虚火旺型广泛性焦虑障碍30例疗效观察[J]. *北方药学*, 2020, 17(1):83-84.
- [20] 王琼. 酸枣仁汤治疗广泛性焦虑症临床研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2012.
- [21] 徐陈, 郭小草, 王敬卿. 加味酸枣仁汤治疗阴虚火旺型焦虑性失眠障碍的临床疗效[J]. *实用中医内科杂志*, 2020, 34(4):94-96.
- [22] 赵立志, 杨思进, 白雪. 酸枣仁汤对心脏介入患者心理应激的干预研究[J]. *西部医学*, 2010, 22(9):1691-1692, 1695.
- [23] 赵立志, 白雪, 杨思进. 酸枣仁汤对永久性人工心脏起搏器植入患者焦虑的干预研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(12):2411-2412.
- [24] 侯洁, 茹铁周. 酸枣仁汤对永久性人工心脏起搏器植入病人焦虑心理的干预效果分析[J]. *内蒙古中医药*, 2018, 37(7):28-29.
- [25] 杨晓霞, 陈彤伟. 酸枣仁汤改善心肌梗死患者睡眠和情绪障碍[J]. *中国临床康复*, 2004, 8(12):2370.
- [26] 刘丽微. 酸枣仁汤联合栀子豉汤对焦虑性失眠的效果研究[J]. *中国实用医药*, 2018, 13(7):138-139.
- [27] 李双. 酸枣仁汤合甘麦大枣汤治疗更年期失眠伴焦虑患者效果观察[J]. *实用中西医结合临床*, 2019, 19(9):37-39.
- [28] 刘英. 百合知母地黄汤合酸枣仁汤治疗甲亢不寐临床分析[J]. *实用中医药杂志*, 2018, 34(5):525-526.
- [29] 于海英. 酸枣仁汤合金铃子散治疗心血管神经官能症65例[J]. *吉林中医药*, 2003, 23(11):12.
- [30] 张晓, 王君, 张永军, 等. 酸枣仁汤加味治疗癌症患者焦虑症疗效观察[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(2):278-281.
- [31] 徐宗超. 酸枣仁汤加味治疗癌症患者焦虑症的疗效[J]. *医疗装备*, 2018, 31(10):77-78.
- [32] 王玉文, 蒋丹飞. 加味酸枣仁汤联合帕罗西汀治疗广泛性焦虑障碍并阴虚火旺型患者临床观察[J]. *药物流行病学杂志*, 2017, 26(11):736-738, 770.
- [33] 古远云, 许志刚, 陈辉, 等. 酸枣仁汤联合帕罗西汀治疗老年广泛性焦虑症相关研究[J]. *现代中医药*, 2015, 35(4):21-23.
- [34] 黄艳丽. 酸枣仁汤加减联合黛力新治疗肝血亏虚型广泛性焦虑症的失眠的临床研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2015.
- [35] 李素英, 韩君. 加味酸枣仁汤对焦虑性失眠患者焦虑状态及血清5-HT、DA的影响[J]. *光明中医*, 2020, 35(17):2636-2638.
- [36] 张艳. 加味酸枣仁汤联合西药治疗高血压伴焦虑的疗效分析[J]. *江西中医药*, 2020, 51(9):42-43.
- [37] 肖艳春. 酸枣仁汤加味对高血压病伴焦虑症患者血压及焦虑水平的影响[J]. *中国当代医药*, 2016, 23(14):19-21.
- [38] 陈华峰. 酸枣仁汤加味联合常规降压药物治疗原发性高血压伴焦虑症的临床效果[J]. *中国当代医药*, 2014, 21(19):82-84.
- [39] 李玉凤. 加味酸枣仁汤对2型糖尿病伴焦虑抑郁情绪患者疗效的影响[J]. *中国继续医学教育*, 2016, 8(14):203-204.
- [40] 杨克勤. 酸枣仁汤治疗持续性姿势-知觉性头晕临床研究[J]. *河南中医*, 2020, 40(12):1800-1803.
- [41] 朱玲. 酸枣仁汤加减治疗甲状腺癌术后失眠的临床研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2019.
- [42] 闫丽荣. 酸枣仁汤治疗2型糖尿病患者的疗效及对心理状况的影响[J]. *心理月刊*, 2021, 16(3):52-53.
- [43] 徐文君, 吴国伟, 徐海蛟, 等. 丹栀逍遥散合酸枣仁汤加减治疗广泛性焦虑症35例[J]. *浙江中医杂志*, 2017, 52(7):494.
- [44] 张伟杰, 贺卫超. 酸枣仁汤合桂枝加龙骨牡蛎汤加减联合艾司唑仑治疗失眠伴焦虑状态80例临床疗效观察[J]. *黑龙江中医药*, 2016, 45(4):35-36.
- [45] 杨文奎, 兰琴, 张永杰. 百合知母地黄汤合酸枣仁汤治疗甲亢不寐的临床效果[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(19):81-84.
- [46] 彭玉金. 百合知母地黄汤合酸枣仁汤治疗甲亢不寐患者的临床价值[J]. *中国处方药*, 2020, 18(2):133-134.
- [47] 王小龙, 罗玲, 卓越. 针刺联合酸枣仁汤及坦度螺酮治疗肝气郁结型焦虑症疗效及对脑内神经递质的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(6):641-644.

- [48] 李岩, 远方. 酸枣仁汤联合针刺对维持性透析尿毒症患者失眠及焦虑状态的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(9): 133-136.
- [49] 李培育, 关雪莲. 酸枣仁汤联合穴位贴敷治疗焦虑性失眠的疗效及其对患者血清 5-HT、DA 的影响[J]. 微量元素与健康研究, 2018, 35(6): 34-35, 37.
- [50] 朱晓旭. 酸枣仁汤抗焦虑作用的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2002.
- [51] 王育虎, 吕征, 王欣. 不同剂量酸枣仁汤的镇静催眠作用比较[J]. 山西中医学院学报, 2006(6): 19-20.
- [52] 王欣, 刘持年, 王育虎, 等. 酸枣仁汤对大鼠脑组织、血中 NO、NOS 与 ET-1 的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(2): 152-153.
- [53] 王育虎. 酸枣仁汤镇静催眠作用机理研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2007.
- [54] 孙志翠. 《金匱》酸枣仁汤抗焦虑作用与脑脊液中药物化学成分变化相关性研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [55] 张亚宁. 基于步态分析的酸枣仁汤抗失眠、抗焦虑作用研究[D]. 咸阳: 陕西中医学院, 2014.
- [56] 张军武, 邹文信, 田凡, 等. 酸枣仁汤对高架十字迷宫所致焦虑大鼠的影响[J]. 西部中医药, 2017, 30(5): 11-13.
- [57] 王欣, 谢鸣. 酸枣仁汤对高架十字迷宫大鼠行为学影响的量效关系评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(1): 35-37.
- [58] 王欣, 谢鸣. 酸枣仁汤对高架十字迷宫模型大鼠单胺类递质的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(6): 49-52.
- [59] 王欣. 酸枣仁汤抗焦虑作用的神经-内分泌-免疫网络调节机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2004.
- [60] 王欣, 谢鸣. 酸枣仁汤对 EPM 大鼠脑组织 GABA_A 受体 mRNA 表达的影响[J]. 中医药学刊, 2006(1): 84-85.
- [61] 王欣, 谢鸣. 酸枣仁汤对 EPM 大鼠血清 NO 及细胞因子水平的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(1): 49-51.
- [62] 王金宝, 李恒芬, 刘纪猛, 等. 酸枣仁汤对焦虑大鼠血浆神经肽 Y 的影响[J]. 四川中医, 2009, 27(6): 21-22.
- [63] 王欣, 刘持年, 吕征, 等. 酸枣仁汤含药血清对皮质酮诱导 PC12 细胞损伤的保护作用[J]. 山东中医药大学学报, 2007(3): 252-255.
- [64] 王欣, 刘持年, 吕征, 等. 酸枣仁汤含药血清对皮质酮损伤的 PC12 细胞 [Ca²⁺]_i、CaM 的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(1): 68-70.
- [65] 吕征. 酸枣仁汤含药血清对皮质酮诱导 PC12 细胞凋亡模拟焦虑症神经细胞损伤状态的保护作用研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2007.
- [66] 王欣, 刘持年, 吕征, 等. 酸枣仁汤含药血清对皮质酮损伤的 PC12 细胞 [Ca²⁺]_i、CaM 的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(1): 68-70.
- [67] 王欣, 刘持年, 吕征, 等. 酸枣仁汤含药血清对皮质酮损伤的 PC12 细胞 [Ca²⁺]_i、Caspase-3 的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2007(5): 425-427.
- [68] ZHU L, WANG Z, ZHAI X, et al. Simultaneous quantitative determination of 13 active components in the traditional Chinese medicinal preparation Suanzaoren oral liquid by HPLC coupled with diode array detection and evaporative light scattering detection[J]. J Sep Sci, 2017, 40(11): 2320-2325.
- [69] WANG Y, YANG X, XIA P F, et al. [Review of chemical constituents, pharmacological effects and clinical applications of Suanzaoren Decoction and prediction and analysis of its Q-markers][J]. Chin J Chin Mater Med, 2020, 45(12): 2765-2771.

[责任编辑 王鑫]