

本文引用: 余湘浩, 何 华, 王晓雯. 百合地黄汤治疗失眠伴抑郁焦虑的药理机制与临床应用研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(6): 1133-1139.

## 百合地黄汤治疗失眠伴抑郁焦虑的药理机制与 临床应用研究进展

余湘浩<sup>1</sup>, 何 华<sup>2\*</sup>, 王晓雯<sup>1</sup>

1. 河南中医药大学第二临床医学院, 河南 郑州 450003; 2. 河南省中医院, 河南 郑州 450002

**[摘要]** 失眠伴抑郁焦虑的发病率逐年上升, 严重困扰人们的正常学习和生活。失眠、抑郁和焦虑既可以独立发生, 也可以相伴存在, 在症状和疾病的层面密不可分。单胺类神经递质改变、下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失调、神经可塑性损伤、免疫细胞炎性因子激活及脑源性营养因子合成减少等是失眠伴抑郁焦虑发生的共性因素。中医学认为本病核心病机为肝经郁热、阴血不足, 与心、肾、脾三脏相关。经典名方百合地黄汤具有养阴清热之功, 临床治疗失眠伴抑郁焦虑疗效显著。从研究概况、药理机制、临床疗效等多方面综述近年来百合地黄汤治疗失眠伴抑郁焦虑的研究进展, 为失眠伴抑郁焦虑的治疗提供新方法, 同时也为现代临床研究 with 经典名方应用提供新思路。

**[关键词]** 百合地黄汤; 失眠; 抑郁; 焦虑; 药理; 作用机制

**[中图分类号]** R256.23

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.06.029

## Research progress on pharmacological mechanism and clinical application of Baihe Dihuang Decoction in treating insomnia with depression and anxiety

YU Xianghao<sup>1</sup>, HE Hua<sup>2\*</sup>, WANG Xiaowen<sup>1</sup>

1. The Second Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450003, China;

2. Henan Province Hospital of TCM, Zhengzhou, Henan 450002, China

**[Abstract]** The incidence of insomnia with depression and anxiety is increasing year by year, which seriously disturbs people's normal study and life. Insomnia, depression, and anxiety can occur independently or coexist, and they are inseparable at the level of symptomatology and disease. Common factors of insomnia with depression and anxiety include the changes in monoamine neurotransmitters, dysfunction of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, neuroplasticity impairment, activation of inflammatory factors of immune cells, and decreased synthesis of brain-derived growth factor (BDNF). Chinese medicine believes that the core pathogenesis of this disease is heat stagnation in the liver meridian and yin-blood deficiency, which is related to the three viscera of the heart, kidney, and spleen. The famous classical formula Baihe Dihuang Decoction (BHDHD) has the function of nourishing yin and clearing heat, showing remarkable clinical efficacy in treating insomnia with depression and anxiety. This paper summarizes the research progress of BHDHD in treating insomnia with depression and anxiety in recent years from the aspects of

**[收稿日期]** 2024-01-16

**[基金项目]** 全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号)。

**[通信作者]** \* 何 华, 女, 主任医师, 硕士研究生导师, E-mail: hh66191399@126.com。

research overview, pharmacological mechanism, and clinical efficacy, which provides new methods for the treatment of insomnia with depression and anxiety, as well as new ideas for modern clinical research and the application of famous classical formulas.

[**Keywords**] Baihe Dihuang Decoction; insomnia; depression; anxiety; pharmacology; mechanism of action

失眠症是一种严重的睡眠障碍<sup>[1]</sup>,其主要表现为反复的、长期的、无法控制的入睡困难或睡眠维持困难。流行病学研究显示,该病在全球范围内的发病率高达10%~15%<sup>[2]</sup>。研究表明,长期患有失眠症可引起多种并发症,其中尤其以焦虑、记忆力下降为突出表现<sup>[3]</sup>。在临床中,焦虑是失眠症患者最常见的症状之一,失眠也是焦虑症患者最常见的合并症,失眠和焦虑互为因果,相互影响<sup>[4]</sup>。近期研究也证实<sup>[5-6]</sup>,失眠是持续焦虑和抑郁症状的可改变危险因素,二者存在复杂的双向关系,故治疗失眠可能改善患者的抑郁、焦虑症状。因此,探究治疗失眠伴抑郁焦虑的病理/药理机制,成为目前研究的热点和重点。目前,临床上对于失眠伴抑郁焦虑的治疗主要有3种方式:认知行为疗法(cognitive behavioral therapy, CBT)、西医药物治疗和中医药干预<sup>[7]</sup>。但CBT存在疗程长、费用昂贵、患者依从性不强以及患者对于该疗法持悲观、怀疑态度等问题,临床疗效欠佳<sup>[8]</sup>。药物治疗指南推荐失眠伴抑郁焦虑患者应用独立指南中的共同推荐药物,但联合用药在缓解症状的同时又会引起一系列新的不良反应<sup>[9]</sup>。故而目前从中医药方面论治本病具有广大前景。

《中国成人失眠伴抑郁焦虑诊治专家共识》<sup>[9]</sup>中明确指出,失眠、抑郁和焦虑既可以独立发生,也可以相伴存在,在症状学和疾病的层面密不可分。目前,大多数学者认为单胺类神经递质改变、下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴功能失调、神经可塑性损伤、免疫细胞炎性因子激活及脑源性神经生长因子(brain-derived growth factor, BDNF)合成减少等是失眠伴抑郁焦虑发生的共性因素<sup>[10]</sup>。李姿蓉等<sup>[10]</sup>研究发现,抑郁与失眠存在“HPA轴失活导致激素水平的变化形成应激性抑郁→机体免疫下降→失眠→加重抑郁”的双向循环往复关系。失眠伴抑郁焦虑归属于中医学“不寐”“郁证”“脏躁”等范畴,二者之间关系复杂,既可因病致郁,又可因郁致病。名老中医认为,本病核心病机为肝经郁热、阴血不足,并涉及心、肾、脾三脏,在治疗上多采用滋阴清热、养血疏肝、解郁安神之法<sup>[11-14]</sup>。百合地黄汤具有养阴清热之功,方中百合主入心、肺

两经,养阴、清心安神;生地黄归心、肝、肾三经,养阴清热、凉血活血,两药相伍共筑解郁安神、滋阴清热之功。百合地黄汤治疗失眠合并抑郁焦虑在临床多有应用,但是其作用机制研究并不具体,多数研究仅从失眠、焦虑、抑郁等单方面报道,而对于失眠伴抑郁焦虑并未见文献整合报道。故本文从研究概况、药理机制、临床疗效等多方面综述近年来百合地黄汤治疗失眠伴抑郁焦虑的研究进展,以期为失眠伴抑郁焦虑的治疗提供新方法,同时也为现代临床研究提供新思路。

## 1 百合地黄汤的研究概况

百合地黄汤出自《金匮要略方论·百合狐惑阴阳毒病脉证治第三》:“百合病,不经吐、下、发汗……百合地黄汤主之。百合七枚(擘),生地黄汁一升。上以水洗百合,渍一宿,当白沫出,去其水,更以泉水二升,煎取一升,去滓,内地黄汁,煎取一升五合,分温再服。中病,勿更服,大便当如漆。”范希然等<sup>[15]</sup>通过检索101本古籍,发现百合地黄汤首见于汉代,主要用于治疗百合病,至明清时期其郁热、血虚、阴虚等病机被阐明,同时其剂型历代无变化,但方中生地黄剂量逐渐增加。现有研究表明,百合地黄汤改善失眠和抗抑郁焦虑的效果与其剂量成正比<sup>[16]</sup>,但目前并无最佳治疗剂量的探究。但济修等<sup>[17]</sup>通过文献及实验探究百合地黄汤入药成分及处方剂量,结果显示,生地黄榨汁入药更符合古籍记载,疗效更佳,而鲜百合则因虫蚀腐败等原因建议用100g干百合替代。但实验室结果与临床亦有不同,工业生产可以大剂量应用,但临床用药仍需考虑其转换比例。周菲等<sup>[18]</sup>通过查阅历代本草文献,从基原、产地等方面对百合地黄汤进行考证,结果发现百合基原为百合 *Lilium brownii* var. *Viridulum*,现最佳产地位于湖南,地黄基原为地黄 *Rehmannia glutinosa*,现最佳产地位于河南。

百合作为中药应用最早见于《神农本草经·中品·草部》,被列为中品。现代中药药理学研究发现,百合提取成分主要为百合皂苷类、生物碱、多糖、黄酮类及酚类等,主要作用为抗炎抑菌、镇静催眠、抗抑郁、抗氧化及免疫调节等<sup>[19-22]</sup>。相关报道表明,皂

昔是百合镇静催眠作用的主要成分<sup>[19]</sup>,其还可以调节肠道菌群及5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平,发挥抗抑郁的作用<sup>[23-24]</sup>。百合具有止咳祛痰、抗肿瘤、降血糖等多种药理作用,百合多糖具有抗抑郁、抗氧化、清除自由基等作用<sup>[19]</sup>。氧化应激被认为是诱发失眠、抑郁等多种症状的重要因素<sup>[25]</sup>,百合中的黄酮类及酚类化学成分则有良好的抗氧化作用<sup>[20]</sup>。地黄作为中药应用最早见于《神农本草经·上品·草部》,味甘寒无毒,生者优良,被列为上品。现代药理成分研究发现,地黄包含多种化学成分,如梓醇等环烯醚萜苷类、地黄苷D、麦角甾苷、地黄苷A、 $\beta$ -谷甾醇以及多糖等<sup>[26]</sup>。张智慧等<sup>[27]</sup>采用HPLC法建立了生、熟地黄的HPLC指纹图谱,结果发现,与生地黄相比,熟地黄的益母草苷、梓醇、毛蕊花糖苷、地黄苷A的峰面积下降,异毛蕊花糖苷的峰面积上升,并发现新成分5-羟甲基糠醛,提示上述物质不仅是鉴定生、熟地黄的质量标志物,同时也可能是地黄炮制前后药效、药性变化的物质基础。相关药理研究表明,地黄具有调节神经递质、缓解多巴胺能神经元凋亡和氧化应激反应、增强神经元树突可塑性及神经保护等作用<sup>[28]</sup>。

百合地黄汤的有效成分为百合皂苷类、环烯醚萜苷类、苯丙素苷类、酚酸糖苷类、多糖类、酮类、醛类及酚类等<sup>[29-30]</sup>。网络药理学研究发现,其作用机制可能涉及调节神经递质、抗氧化应激、减轻神经炎症反应、调节神经内分泌等多个环节<sup>[28]</sup>。但关于百合地黄汤在失眠伴抑郁焦虑方面的药理研究却较少,故本文通过对失眠伴抑郁焦虑的发病机制及百合地黄汤的药理作用进行梳理总结,以探讨百合地黄汤治疗失眠伴抑郁焦虑的作用机制。

## 2 百合地黄汤治疗失眠伴抑郁焦虑的机制

### 2.1 调节神经递质

目前,已有研究证实神经递质水平改变是导致失眠伴抑郁焦虑发病的主要因素之一<sup>[31]</sup>。单胺类神经递质5-HT参与睡眠-觉醒过程,可促使睡眠发生并维持睡眠,而抑制5-HT的生物合成及活性可引起完全失眠;同样,5-HT、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的活性降低、传导功能和受体功能障碍也会引发抑郁、焦虑<sup>[32]</sup>。百合地黄汤中影响睡眠的主要化学活性成分之一是梓醇<sup>[29]</sup>。研究发现,梓醇可以显著提

高抑郁小鼠外周及中枢5-HT、BDNF的水平,BDNF又可促进5-HT的表达,这提示百合地黄汤可通过上调神经递质改善失眠、焦虑和抑郁<sup>[33]</sup>。百合地黄汤中主要抗抑郁活性成分为毛蕊花糖苷和薯蓣皂苷<sup>[34]</sup>。邓海峰等<sup>[35]</sup>通过毛蕊花糖苷水溶液干预抑郁大鼠后发现,其能够显著逆转抑郁大鼠脑组织中5-HT、多巴胺(dopamine, DA)和NE含量,提示其可能通过调节脑内神经递质水平改善抑郁症状。郑竹宏等<sup>[36]</sup>利用果蝇模式生物筛选百合地黄汤提取物的镇静催眠有效部位,结果显示百合地黄汤各有效部位均可升高果蝇脑部的5-HT、5-羟吲哚乙酸含量,降低DA、高香草酸(homovanillic acid, HVA)含量,表明百合地黄汤可能通过调节神经递质水平发挥镇静催眠作用。相关研究也显示,百合地黄汤可通过降低失眠小鼠血清中氨基酸类神经递质谷氨酸(glutamate, Glu)的水平从而改善失眠<sup>[37]</sup>。胡超等<sup>[30]</sup>实验证实,百合地黄汤中的王百合苷A、王百合苷B能显著升高神经元中5-HT、NE水平,并在一定程度上抑制皮质酮诱导的海马神经元细胞凋亡,从而发挥良好的抗抑郁、焦虑和改善失眠的作用。综上,百合地黄汤可能通过调节神经递质水平,包括增加中枢及外周5-HT、NE的含量,提升BDNF水平,降低DA、Glu、HVA含量等,从而发挥其抗抑郁及镇静催眠的作用。

### 2.2 抗氧化应激

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态,可导致机体中性粒细胞炎性浸润,蛋白酶分泌增加,产生大量氧化中间产物,从而诱发失眠症、抑郁症等多种疾病<sup>[25]</sup>。研究发现,细胞突触间隙中的NE、5-HT易被单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)氧化降解而失活,从而诱发机体失眠和抑郁<sup>[38]</sup>。百合地黄汤可通过抑制MAO活性升高单胺类神经递质水平、抑制氧化酶活性、上调相应蛋白表达水平等发挥抗氧化应激作用<sup>[39]</sup>。薛剑等<sup>[39]</sup>应用百合地黄汤灌胃干预慢性温和不可预测性应激(chronic unpredictable mild stress-induced, CUMS)模型大鼠,采用ELISA法测定大鼠海马组织内5-HT、NE、DA及MAO含量,结果显示,大鼠海马组织内MAO的含量明显降低,5-HT、NE、DA水平显著升高,提示百合地黄汤可能通过抑制体内MAO活性以升高单胺类神经递质水平,从而达到治疗失眠和抑郁的效果。谭雪梅等<sup>[40]</sup>使用薯蓣皂苷对抑郁症模型小鼠进行干

预,探究其抗抑郁的作用机制,结果显示,模型小鼠血清中丙二醛、皮质醇(cortisol, CORT)含量明显降低,海马组织 5-HT、BDNF 及血清中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和脑组织过氧化氢酶(catalase, CAT)含量显著升高,且脑组织解偶联蛋白 2(uncoupling protein2, UCP2)蛋白表达水平增加,提示薯蓣皂苷可能通过上调 UCP2 蛋白的表达,发挥抗氧化应激的作用,从而达到改善失眠、抑郁、焦虑的目的。研究证实,梓醇可通过降低活性氧(reactive oxygen species, ROS)的含量、提高 SOD 的活性和表达、提高谷胱甘肽(glutathione, GSH)的活性,发挥抗氧化应激的作用,从而达到改善失眠、抑郁、焦虑的作用<sup>[41]</sup>。

### 2.3 减轻神经炎症

神经系统炎症反应是神经系统对外界刺激的一种防御性反应,也是中枢神经系统疾病损伤最常见的病理机制<sup>[42]</sup>。长期睡眠缺失可能导致血液炎症标志物白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6 及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平显著增加,而过高的炎症因子可能诱导中枢神经系统产生神经毒性物质,从而加重失眠<sup>[43]</sup>。同时,当炎症改变颅内神经内分泌的功能时,会导致细胞功能障碍,在此过程中,单胺类神经递质的产生和分泌减少,从而诱发失眠、抑郁和加重疾病进展<sup>[42-43]</sup>。因此,调节机体炎症因子水平对调控睡眠和改善抑郁、焦虑状态具有重要作用。百合地黄汤可通过调节炎症因子水平,如降低血清及海马组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平和抑制炎症小体的过度激活等途径发挥促进睡眠和抗抑郁的作用<sup>[44-46]</sup>。毛蕊花糖苷作为百合地黄汤主要成分,可以通过下调高迁移率族蛋白 B1(mobility group box 1 protein, HMGB1)/晚期糖基化终产物受体(the receptor of advanced glycation endproducts, RAGE)/核因子  $\kappa$ B(nuclear factor, NF- $\kappa$ B)信号通路相关蛋白表达,降低小鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、C 反应蛋白的水平,从而抑制炎症和氧化应激<sup>[44]</sup>。黄健等<sup>[45]</sup>研究表明,薯蓣皂苷可通过有效降低 IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 TNF- $\alpha$  的基因转录水平减轻神经炎症,从而发挥神经保护作用,其作用机制可能与抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路活化有关。赵洪庆等<sup>[46]</sup>通过百合地黄汤灌胃干预焦虑性

抑郁症模型大鼠,发现治疗组大鼠的血清及海马组织中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18 的含量明显降低,海马组织中 NOD 样受体热蛋白结构域 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)、凋亡相关微粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、胱天蛋白酶-1(cysteiny aspartate-specific proteases, Caspase-1)蛋白表达显著降低,提示百合地黄汤可能通过抑制 NLRP3 炎症小体的过度激活,缓解海马神经元的损伤,进而减轻焦虑、抑郁和改善失眠。赵慧敏等<sup>[47]</sup>通过实验探究百合地黄汤联合酸枣仁汤对抑郁症模型大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 的影响,结果显示,经过百合地黄汤连续治疗后,抑郁症模型大鼠海马中 BDNF 的表达显著升高,血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 的含量明显下降,提示百合地黄汤改善抑郁的机制可能与调节机体炎症因子水平相关,并且与安神类方剂联用时效果更显著。PAN 等<sup>[48]</sup>通过体外抑郁症模型研究百合地黄汤的抗抑郁机制,结果发现,百合地黄汤可通过调节神经递质水平和纠正炎症失衡等途径对 CORT 诱导的神经细胞损伤模型发挥神经保护作用,从而改善抑郁症状。

### 2.4 调节神经内分泌

神经内分泌对于失眠及抑郁、焦虑的影响主要表现为促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)和 CORT 的分泌明显增加,其致病机制为应激导致 HPA 轴功能亢进,从而刺激下丘脑释放 CRH,CRH 作用于垂体后使其释放促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH),ACTH 通过体循环作用于肾上腺皮质,使其释放糖皮质激素和 CORT,最终造成糖皮质激素分泌过多,过量的糖皮质激素不能有效抑制 HPA 轴的活性,使其形成恶性循环而引发应激反应<sup>[49]</sup>。百合地黄汤则可以通过调节 HPA 轴活性,减少 CORT、ACTH 的释放,达到改善睡眠以及抗抑郁、焦虑的效果<sup>[50]</sup>。刘佳蕾等<sup>[50]</sup>通过实验发现,百合多糖可以明显降低慢性应激小鼠血浆 CORT 和 ACTH 水平,改善小鼠抑郁症状,提示百合多糖可能通过抑制 HPA 轴活性等途径改善抑郁状态。WANG 等<sup>[51]</sup>对 CUMS 模型大鼠采取地黄醇灌胃的干预措施,结果表明,地黄醇可有效减轻大鼠抑郁症状,并显著降低因 CUMS 而升高的血清 CORT 水平,升高大鼠海马单胺类神经递质

和 BDNF 水平,上调 BDNF 和原肌球蛋白相关激酶B (tropomyosin-related kinase B, TrkB)的 mRNA 表达,提示地黄醇改善 CUMS 诱发的抑郁样行为的机制可能与抑制HPA 轴的过度活性、增强单胺能神经系统表达、上调 BDNF 和 TrkB 表达相关,同时也表明百合地黄汤的抗抑郁、焦虑效果与地黄醇等环烯醚萜苷类化合物密切相关。管家齐等<sup>[52]</sup>使用百合地黄汤煎液灌胃治疗抑郁症小鼠,结果发现,治疗后小鼠血清中CORT、ACTH 浓度明显下降,提示百合地黄汤可通过抑制HPA 轴活性,减轻小鼠抑郁症状。胡兆东<sup>[53]</sup>通过实验研究发现,鲜百合及百合冻干可改善小鼠睡眠时间,降低失眠小鼠血清CORT 和 ACTH 水平,升高海马组织 5-HT、NE、BDNF 的含量,提示鲜百合及百合冻干均可通过抑制 HPA 轴活性、增强神经递质释放等途径改善失眠症状。

### 3 临床应用

百合地黄汤在临床上治疗失眠、抑郁、焦虑效果显著,既可单独应用,又可与中药复方、抗抑郁及镇静催眠类西药等联合运用,不仅能改善患者睡眠质量、减轻焦虑及抑郁状态、提升生活质量,一定程度上还能减少抗抑郁剂的不良反应。张忠等<sup>[54]</sup>应用百合地黄汤治疗 62 例阴虚火旺型失眠患者,发现应用百合地黄汤不仅能显著提高治愈率,还能有效降低患者匹兹堡睡眠质量评分(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)、中医症状积分,这表明百合地黄汤能通过提升睡眠质量、增加睡眠时间改善失眠患者的临床症状。褚雪菲等<sup>[55]</sup>运用百合地黄汤联合四逆散加减治疗 88 例焦虑性失眠患者,结果显示观察组PSQI、睡眠障碍评定量表、焦虑症状自评量表、汉密尔顿焦虑量表评分均显著降低,提示百合地黄汤联合中药复方治疗可以有效改善患者睡眠质量、缓解抑郁及焦虑状态、提高生活质量。关桂霞等<sup>[56]</sup>应用百合地黄汤联合盐酸曲唑酮治疗 72 例阴虚型抑郁障碍相关性失眠患者,结果显示治疗组总有效率高于对照组,艾森贝格抗抑郁药副反应量表评分显著低于对照组,治疗后患者血常规、尿常规及肝肾功能等均未见明显异常,提示百合地黄汤联合抗抑郁药物应用不仅可以改善患者失眠及抑郁症状,且不良反应更少。魏娅男<sup>[57]</sup>运用百合地黄汤联合阿普唑仑治疗 62 例阴虚内热型失眠合并轻中度抑郁患者,结果发现

方药联用不仅能有效延长患者总睡眠时间、缩短入睡潜伏期、增加稳定睡眠比例,还进一步降低了PSQI、汉密尔顿抑郁量表及中医证候量化积分的评分,表明对于失眠伴抑郁焦虑患者,百合地黄汤联合镇静催眠药物能显著提高临床疗效,改善临床症状。但目前临床应用大多局限于阴虚证候,病例数较少,难以完全客观评价其临床疗效。

### 4 总结与展望

综上所述,百合地黄汤对于失眠伴抑郁焦虑的治疗效果显著,并且在临床上多有应用。本文通过对百合地黄汤的本草考证,发现生地黄剂量变化最为明显。通过整理归纳相关文献,发现方中单味药物及复方汤剂对失眠伴抑郁焦虑有效的化学成分主要为梓醇、百合皂苷、地黄苷、毛蕊花糖苷、薯蓣皂苷、岷江百合苷 D、多糖、腺苷等,具有抗炎抑菌、镇静催眠、抗抑郁、抗氧化及免疫调节等多项药理作用。在治疗机制上,百合地黄汤可以作用于神经系统多组织、多方面,可通过调节神经递质,减轻神经和外周炎症反应,抑制 MAO 活性以及调节 HPA 轴等,影响失眠及抑郁、焦虑的发生与发展。同时,百合地黄汤单独应用及联合用药对失眠、抑郁和焦虑都有良好的疗效,并且表现出良好的协同作用以及抗毒副作用等,一定程度上提高了患者的生活质量,可向慢性失眠伴抑郁焦虑患者或服用相关治疗药物毒副作用严重患者中推广应用。

但现有研究还存在一些问题。(1)目前,对于动物的造模仅有失眠、抑郁、焦虑单独模型,二者合病后的病理机制是否变化,有待进一步完善探究,如何改善并制备相关合病类的动物模型也是现阶段亟须解决的难题;(2)现有研究对于百合地黄汤的疗效及安全性评价并不全面,基于现有实验验证得出,百合地黄汤的药物剂量浓度越高,对于相关症状的改善越明显,但并未有最佳治疗剂量的探究,后续可对其剂量与疗效的相关性展开研究,为临床上合理有效应用本方提供理论基础;(3)现阶段关于百合地黄汤对于失眠作用机制的动物实验较少,相关作用机制并不明确,故后续可进一步开展实验验证;(4)目前关于百合地黄汤有效成分的研究多局限于百合皂苷类、环烯醚萜苷类、多糖类,而其中的酮类、醛类、酚类等成分研究较少;(5)现有临床观察中客

观性指标太少,使得结果缺乏一定科学性,故后期临床观察需增设客观指标,使观察结果更具科学性及说服力。研究者可基于以上问题及改进之处,进一步深入研究,不仅能够为经方在现代临床更广泛地应用提供理论依据,同时也能为失眠伴抑郁焦虑等疾病运用中医药治疗提供新思路。

## 参考文献

- [1] 苏亮, 陆峥. 2017年中国失眠症诊断和治疗指南解读[J]. 世界临床药物, 2018, 39(4): 217-222.
- [2] JI X W, IVERS H, BEAULIEU-BONNEAU S, et al. Complementary and alternative treatments for insomnia/insomnia-depression-anxiety symptom cluster: Meta-analysis of English and Chinese literature[J]. *Sleep Medicine Reviews*, 2021, 58: 101445.
- [3] DAUVILLIERS Y, ZAMMIT G, FIETZE I, et al. Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist to treat insomnia disorder[J]. *Annals of Neurology*, 2020, 87(3): 347-356.
- [4] 许文琳, 王聪, 李金金, 等. 焦虑性失眠病人的影响因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(3): 551-554.
- [5] MEAKLIM H, SAUNDERS W J, BYRNE M L, et al. Insomnia is a key risk factor for persistent anxiety and depressive symptoms: A 12-month longitudinal cohort study during the COVID-19 pandemic[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2023, 322: 52-62.
- [6] 刘剑锋, 孟凡萍, 周一心. 失眠与抑郁的相关性研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16(1): 45-48.
- [7] 李双艳, 张斌. 失眠障碍的研究现状与展望[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(6): 731-737.
- [8] KYLE S D, MILLER C B, ROGERS Z, et al. Sleep restriction therapy for insomnia is associated with reduced objective total sleep time, increased daytime somnolence, and objectively impaired vigilance: Implications for the clinical management of insomnia disorder[J]. *Sleep*, 2014, 37(2): 229-237.
- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学学组. 中国成人失眠伴抑郁焦虑诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(8): 564-574.
- [10] 李姿蓉, 韩远山, 王宇红, 等. 从抑郁共病失眠机制探寻抑郁症新药研发的方向[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(10): 1279-1284.
- [11] 石瑞洁, 吴止境, 郭军, 等. 陈晓虎治疗焦虑性失眠经验述要[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(8): 32-34.
- [12] 陈冬真, 魏周科, 王建军, 等. 魏周科教授治疗失眠伴焦虑状态临床经验[J]. 陕西中医, 2022, 43(8): 1095-1098.
- [13] 张咪, 郝建梅, 赵晶, 等. 杨震教授治疗失眠伴焦虑抑郁障碍经验[J]. 河北中医, 2022, 44(6): 888-891, 895.
- [14] 罗晓玲, 张心怡, 黄佳, 等. 国医大师刘祖贻教授从肝胆气阳亏虚论治不寐经验[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(4): 981-982.
- [15] 范希然, 李多多, 许刚, 等. 百合地黄汤的历史沿革研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(23): 3660-3664.
- [16] 康乐, 陈洪宝, 刘慧娟, 等. 鲜百合地黄粉对抑郁模型小鼠行为学的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(10): 1970-1973.
- [17] 但济修, 周永全, 詹常森. 百合地黄汤处方剂量研究[J]. 中成药, 2023, 45(10): 3402-3406.
- [18] 周菲, 李锐, 张春容, 等. 经典名方百合地黄汤的处方及本草考证[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(9): 2134-2136.
- [19] 孙佳宁, 连希希, 孙伶俐, 等. 百合主要成分及药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2022, 41(7): 45-50.
- [20] 胡兆东, 田硕, 苗艳艳, 等. 百合的现代化学、药理及临床应用研究进展[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(4): 241-246.
- [21] 刘鹏, 林志健, 张冰. 百合的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(23): 201-211.
- [22] 罗林明, 裴刚, 覃丽, 等. 中药百合化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(6): 824-837.
- [23] JIN L, ZHANG Y L, YAN L M, et al. Phenolic compounds and antioxidant activity of bulb extracts of six *Lilium* species native to China[J]. *Molecules*, 2012, 17(8): 9361-9378.
- [24] WANG Y F, HUANG M, LIU X Y, et al. Ziziphi spinosae lily powder suspension in the treatment of depression-like behaviors in rats[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 17(1): 238.
- [25] YANG C, DU Y K, WANG J, et al. Transplanted adipose-derived stem cells ameliorate testicular dysfunction in A D-galactose-induced aging rat model[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2015, 230(10): 2403-2414.
- [26] 朱珏, 朱香梅, 石雨荷, 等. 地黄的研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中药材, 2022, 45(5): 1273-1281.
- [27] 张智慧, 王悦, 张学兰, 等. 基于HPLC指纹图谱与多元统计分析的生地黄与熟地黄差异评价[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(6): 1383-1386.
- [28] 张月月, 武占娟, 王君明, 等. 地黄及其传统复方防治抑郁症研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 137-140.
- [29] 丁腾, 孙宇宏, 杜霞, 等. 经典名方百合地黄汤的化学成分与网络药理学研究[J]. 中草药, 2019, 50(8): 1848-1856.
- [30] 胡超, 赵洪庆, 刘检, 等. 基于谱效关系及活性验证的百合地黄汤抗抑郁成分研究[J]. 药学报, 2024, 59(5): 1364-1373.
- [31] OKATY B W, COMMONS K G, DYMECKI S M. Embracing diversity in the 5-HT neuronal system[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2019, 20: 397-424.
- [32] 周凯丽, 薛蓉, 高微. 失眠伴抑郁的机制与神经影像学研

- 究进展[J]. 国际神经精神科学杂志, 2018, 7(2): 13-18.
- [33] 王祥煜, 周霞, 刘炬, 等. 地黄梓醇对中风后抑郁大鼠行为学影响及机制研究[J]. 康复学报, 2022, 32(1): 40-47.
- [34] 潘文超, 潘瑾, 薛晓燕, 等. 百合地黄汤现代方化学成分研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(8): 1884-1888.
- [35] 邓海峰, 孙纛利, 吴琼, 等. 毛蕊花糖苷通过调控 BDNF-TrkB 信号通路改善 CUMS 大鼠的抑郁样行为[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(9): 1633-1637.
- [36] 郑竹宏, 赵仁云, 丁玉婷, 等. 百合地黄汤不同萃取部位的镇静催眠活性研究[J]. 西北药学杂志, 2019, 34(3): 346-350.
- [37] 郑竹宏. 百合地黄汤治疗失眠的作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [38] 马瑞, 李爽, 王祯, 等. 雪菊抗抑郁有效部位的筛选及其作用机制研究[J]. 中国药房, 2022, 33(10): 1177-1182.
- [39] 薛剑, 李冀. 百合地黄汤对抑郁模型大鼠行为及海马内单胺类神经递质和单胺氧化酶含量的影响[J]. 中医药学报, 2018, 46(1): 109-111.
- [40] 谭雪梅, 许丽娜, 彭金咏, 等. 薯蓣皂苷的抗抑郁作用及其机制[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(4): 583-589.
- [41] 贺晓文, 边竞. 梓醇对 MPTP 介导的亚急性帕金森病小鼠氧化应激水平的影响[J]. 沈阳农业大学学报, 2022, 53(6): 738-744.
- [42] 王建君, 廖君, 郭丹. 铁代谢与神经系统炎症反应相关性研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(9): 1677-1684.
- [43] MANCHANDA S, SINGH H, KAUR T, et al. Low-grade neuroinflammation due to chronic sleep deprivation results in anxiety and learning and memory impairments[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2018, 449(1/2): 63-72.
- [44] 刘艳文, 刘水清, 林少伟, 等. 毛蕊花糖苷调节 HMGB1/RAGE/NF- $\kappa$ B 信号通路对动脉粥样硬化大鼠内皮功能障碍的影响[J]. 天津医药, 2023, 51(12): 1339-1343.
- [45] 黄健, 张玉华, 胡国庆. 薯蓣皂苷调控 MAPK 信号通路减轻小鼠创伤性脑损伤后小胶质细胞介导的炎症反应[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(8): 441-445, 455.
- [46] 赵洪庆, 唐林, 吴碧茹, 等. 百合地黄汤抑制 NLRP3 炎症小体激活改善焦虑性抑郁模型大鼠海马神经元损伤[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(20): 7-14.
- [47] 赵慧敏, 季晓君, 荣宝山, 等. 百合地黄汤合酸枣仁汤对抑郁症模型大鼠海马及炎症因子的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(9): 4657-4660.
- [48] PAN J, LU Y T, WANG S J, et al. Synergistic neuroprotective effects of two natural medicinal plants against CORT-induced nerve cell injury by correcting neurotransmitter deficits and inflammation imbalance[J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155102.
- [49] 花玥, 郭盛, 朱悦, 等. 酸枣仁对失眠大鼠 HPA 轴功能的干预作用研究[J]. 中国现代中药, 2022, 24(12): 2400-2407.
- [50] 刘佳蕾, 王宇亮, 赵宏, 等. 百合多糖与黄芪多糖联用对慢性应激小鼠抑郁行为的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 62-70.
- [51] WANG J M, PEI L X, ZHANG Y Y, et al. Ethanol extract of *Rehmannia glutinosa* exerts antidepressant-like effects on a rat chronic unpredictable mild stress model by involving monoamines and BDNF[J]. *Metabolic Brain Disease*, 2018, 33(3): 885-892.
- [52] 管家齐, 孙燕, 陈海伟. 百合地黄汤对小鼠抑郁症模型的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(6): 1875-1877.
- [53] 胡兆东. 鲜百合(冻干)饮片制备及养阴润肺、清心安神药效研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2022.
- [54] 张忠, 于翔, 李子全, 等. 百合地黄汤治疗阴虚火旺型失眠临床观察[J]. 光明中医, 2019, 34(10): 1509-1511.
- [55] 褚雪菲, 刘道龙, 周军怀, 等. 四逆散合百合地黄汤加减干预焦虑性失眠的临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(8): 1295-1297.
- [56] 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[J]. 中国实用医药, 2020, 15(8): 165-167.
- [57] 魏娅男. 百合地黄汤治疗阴虚内热型失眠合并轻度抑郁的临床疗效研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.

(本文编辑 周旦)