◆经方古方◆

柴胡加龙骨牡蛎汤联合阿戈美拉汀治疗女性抑郁伴睡眠障碍临床研究

徐跃慧，王峰，徐道祥

温州市第七人民医院，浙江 温州 325000

［摘要］**目的：**观察柴胡加龙骨牡蛎汤联合阿戈美拉汀治疗女性抑郁伴睡眠障碍的临床效果。**方法：**选取120例抑郁伴睡眠障碍患者，按随机原则分为观察组和对照组，每组60例。对照组给予阿戈美拉汀，观察组在对照组治疗方案的基础上加柴胡加龙骨牡蛎汤治疗。治疗8周后，比较2组抑郁、睡眠量表情况、神经递质及激素水平以及临床疗效和不良反应发生情况。**结果：**总有效率观察组93.33%，对照组80.00%，2组临床疗效比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。2组治疗4周后、治疗8周后汉密尔顿抑郁量表（HAMD）评分、匹兹堡睡眠质量指数（PSQI）评分均较治疗前降低，且观察组治疗4周后、治疗8周后HAMD评分、PSQI评分均低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。治疗8周后，2组5-羟色胺（5-HT）、去甲肾上腺素（NE）水平较治疗前升高，且观察组5-HT、NE水平高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；2组促卵泡激素（FSH）水平较治疗前降低，且观察组FSH水平低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。不良反应发生率观察组28.33%，对照组23.33%，2组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**柴胡加龙骨牡蛎汤联合阿戈美拉汀治疗女性抑郁伴睡眠障碍临床疗效显著，可进一步提升抑郁症状的改善效果，且安全性良好。

［关键词］抑郁；睡眠障碍；阿戈美拉汀；柴胡加龙骨牡蛎汤；5-羟色胺；去甲肾上腺素；促卵泡刺激素
［中图分类号］R749.4 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）08-0019-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.08.003

Clinical Study on Chaihu Longgu Muli Decoction Combined with Agomelatine in Females with Depression Complicated with Sleep Disorders

XU Yuehui, WANG Feng, XU Daoxiang

Abstract：Objective： To observe the clinical effect of Chaihu Longgu Muli Decoction combined with agomelatine in females with depression complicated with sleep disorders. **Methods：** A total of 120 cases of patients with depression complicated with sleep disorders were divided into the observation group and the control group according to the randomized principle，with 60 cases in each group. The control group was treated with Agomelatine，and the observation group was additionally treated with Chaihu Longgu Muli Decoction based on the treatment of the control group. After 8-week treatment，the situation of scales in depression and sleep，the levels of neurotransmitters and hormones，the clinical effects，and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results：** The total effective rate was 93.33% in the observation group and 80.00% in the control group，the difference being significant ($P<0.05$). After treatment for 4 and 8 weeks respectively，the scores of Hamilton Depression Scale

［收稿日期］2022-03-29
［修回日期］2023-03-14
［基金项目］浙江省自然科学基金项目（LGF21H090002）；温州市科技局项目（Y20210497）
［作者简介］徐跃慧（1979-），女，主管护师，E-mail：656541775@qq.com。
［通信作者］徐道祥（1972-），男，主任医师，E-mail：909308522@qq.com。

(HAMD) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the scores of HAMD and PSQI in the observation group were lower than those in the control group, differences being significant ($P<0.05$). After 8-week treatment, the levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT) and norepinephrine (NE) in the two groups were increased when compared with those before treatment, and the levels of 5-HT and NE in the observation group were higher than those in the control group, differences being significant ($P<0.05$); the levels of follicle-stimulating hormone (FSH) in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the FSH level in the observation group was lower than that in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was 28.33% in the observation group and 23.33% in the control group, there being no significance in the difference ($P>0.05$). **Conclusion:** Chaihu Longgu Muli Decoction combined with western medicine has a significant clinical effect in females with depression complicated with sleep disorders, which can further enhance the improvement effect of the symptom of depression with good safety.

Keywords: Depression; Sleep disorders; Agomelatine; Chaihu Longgu Muli Decoction; 5-hydroxytryptamine; Noradrenaline; Follicle-stimulating hormone

抑郁障碍是临床多发、常见精神疾病之一，具有情绪低落、兴趣减退和意志缺乏等临床症状，可伴随社会功能缺损、认知功能障碍等情况，疾病加重可出现致畸[1]。女性为抑郁障碍多发群体。睡眠中断或过度睡眠是抑郁障碍诊断中的核心症状，是影响抑郁发生、发展的重要因素[2]。目前，抑郁症患者多采用口服西药联合部分非药物的治疗措施，但药物治疗存在缺乏早发反应、治疗反应温和、不良反应明显等[3]，导致治疗效果欠佳。柴胡加龙骨牡蛎汤在焦虑、抑郁等情感疾病的诊疗中有良好效果[4]。本研究观察柴胡加龙骨牡蛎汤联合西药治疗女性抑郁伴睡眠障碍的临床疗效，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准》[5]、《ICD-10 精神与行为障碍分类》[6]有关抑郁障碍的诊断标准。典型症状包括心境低落、兴趣和喜悦感丧失、精力不足或疲劳。病程至少持续 2 周；其他常见症状还包括睡眠障碍、无价值感等。

1.2 纳入标准 符合抑郁障碍的诊断标准；汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17 项)评分≥17 分；匹茨堡睡眠质量指数(PSQI)评分 >7 分(PSQI 量表的数据总体上有出色的信度和效度，并且在各种样本中具有适度的结构化效度，该量表作为在临床评估睡眠障碍的工具已达到非常好的效果)；年龄 >18 周岁的女性；签署知情同意书；对本药物可耐受。

1.3 排除标准 合并其他精神疾病者；患有严重基础性疾病如心脏病、慢性肝病等；1 个月内接收过任何抗抑郁治疗史者；妊娠期、哺乳期女性；合并有恶性肿瘤等病变者。

1.4 一般资料 选取 2020 年 3 月—2022 年 3 月温州市第七人民医院收治的女性抑郁伴睡眠障碍患者，共 120 例。按就诊先后分为 2 组各纳入 60 例。观察组年龄 25～65 岁，平均(49.35±7.66)岁；病程 3～19 个月，平均(10.92±4.58)个月；首次发作 22 例，复发 38 例；婚姻状态：未婚 22 例，已婚 28 例，离异 10 例。对照组年龄 20～70 岁，平均(48.58±8.96)岁；病程 2～25 个月，平均(10.80±5.22)个月；首次发作 24 例，复发 36 例；平均婚姻状态：未婚 25 例，已婚 28 例，离异 7 例。2 组一般资料经统计学处理，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究经温州市第七人民医院医学伦理委员会审核批准。

2 研究方法

2.1 对照组 给予阿戈美拉汀(江苏豪森药业集团有限公司，国药准字 H20143375，规格：25 mg/片)，首次服用剂量为 25 mg/次，每天 1 次；最大剂量可至 50 mg/次，每天 1 次。根据患者病情变化调整。治疗 2 个月为 1 个疗程，治疗 1 个疗程观察疗效。

2.2 观察组 在对照组治疗方案基础上加服柴胡加龙骨牡蛎汤，处方：大枣、桂枝、法半夏各 12 g，生大黄 6 g，生姜、黄芩各 10 g，党参、柴胡各 15 g，磁石、煅龙骨各 30 g，煅牡蛎、茯苓各 20 g。乏力者加炙黄芪 15 g，心烦者加栀子 15 g，头晕者加天麻 9 g。以上所有药材均由温州市第七人民医院药剂科提供煎制，浓缩成 200 mL 的真空包装水煎剂，每天早、晚 2 次温服。治疗 2 个月为 1 个疗程，治疗 1 个疗程观察疗效。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①HAMD、PSQI。②实验室指标。去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)、促卵泡激素(FSH)。于治疗前、治疗 4 周和治疗 8 周时，由护士分别采集患者的全血液样本，采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 NE、5-HT、FSH。③安全性指标。记录患者用药前、用药期间第 2、4、8 周(结束用药)的生命体征。④不良反应。西药口服可能出现恶心、腹泻等药物反应；柴胡加龙骨牡蛎汤水煎剂组成药物性偏寒，可能会导致胃肠道不适、腹泻、头晕、头痛等不良反应。记录出现相关的不良症状。

3.2 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据处理。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，两样本组间数据比较采用独立样本 t 检验，组内自身前后比较采用配对 t 检验；计数资料以百分比(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 HAMD 减分率=(治疗前 HAMD 评分-治疗后 HAMD 评分)/治疗前 HAMD 评分×100%。临床痊愈：临床症状消失或基本消失，HAMD 减分率≥75%。显效：临床症状明显改善，50%≤HAMD 减分率＜75%。有效：临床症状均有好转，25%≤HAMD 减分率＜50%。无效：临床症状均无明显改善或加重，HAMD 减分率＜25%。总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。总有效率观察组 93.33%，对照组 80.00%，2 组临床疗效比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较 例(%)

组 别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	60	22(36.67)	14(23.33)	20(33.33)	4(6.67)	93.33①
对照组	60	10(16.67)	12(20.00)	26(43.33)	12(20.00)	80.00

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3 2 组 HAMD 评分、PSQI 评分比较 见表 2。治疗前，2 组 HAMD 评分、PSQI 评分分别比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。2 组治疗 4 周后、治疗 8 周后 HAMD 评分、PSQI 评分均较治疗前降低，差异均有统计学意义($P<0.05$)，且观察组治疗 4 周后、治疗 8 周后 HAMD 评分、PSQI 评分均低于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

4.4 2 组治疗前后 5-HT、NE、FSH 比较 见表 3。治疗前，2 组 5-HT、NE、FSH 分别比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2 组 5-HT、NE 水平较治疗前升高，差异均有统计学意义($P<0.05$)，且观察组 5-HT、NE 水平高于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)；2 组 FSH 水平较治疗前降低，差异有统计学意义($P<0.05$)，且观察组 FSH 水平低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。

4.5 2 组不良反应发生率比较 见表 4。不良反应发生率观察组 28.33%，对照组 23.33%，2 组比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 2 组 HAMD 评分、PSQI 评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组 别	例数	HAMD 评分			PSQI 评分		
		治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后
观察组	60	23.87±3.85	13.83±1.22①②	9.50±2.25①②	17.15±1.54	12.15±1.54①②	9.08±1.49①②
对照组	60	22.66±3.08	16.00±1.35①	10.73±2.90①	17.05±1.26	14.18±1.26①	11.15±1.07①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组同期比较，$P<0.05$

表3 2组治疗前后5-HT、NE、FSH比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	5-HT(ng/L)		NE(ng/L)		FSH(IU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	115.92±9.60	237.18±5.78①②	85.12±6.03	165.18±6.06①②	44.30±3.52	27.70±4.28①②
对照组	60	116.68±9.27	215.92±8.51①	85.50±5.67	145.07±6.58①	43.55±3.43	30.17±3.37①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表4 2组不良反应发生率比较 例(%)

组别	例数	口干	恶心	头痛	腹泻	其他	合计
观察组	60	4(6.67)	6(10.00)	2(3.33)	3(5.00)	2(3.33)	17(28.33)
对照组	60	3(5.00)	4(6.67)	3(5.00)	1(1.67)	3(5.00)	14(23.33)

5 讨论

抑郁障碍是一种情感性精神障碍类疾病，常伴有失眠、心境低落、易疲劳，严重影响患者生活质量，超过2/3的患者存在睡眠障碍，为主要伴随症状。目前，大多数专家学者认为抑郁障碍是机体内外多种因素共同起作用的结果，且与神经递质、心理社会因素具有相关性[7]。阿戈美拉汀为临床新型药物，其通过影响5-HT的结合、摄取发挥作用，其治疗有效率为60%～70%，仍有部分患者无法得到较好的改善[8]。

抑郁症属中医郁证、癫狂等范畴。“多系肝而兼脾胃”“肝胆气机不利，郁热兼夹痰湿”为其主要病机。气机阻滞则易情志郁闷；气滞久郁则易化火，且易成湿聚痰，痰火胶杂黏合侵犯胸膈则胸满烦闷，痰火扰乱心神则不寐。本研究治疗后2组抑郁、睡眠量表评分均有改善，但观察组评分改善更显著，这可能与柴胡加龙骨牡蛎汤通过改善肝郁，调节气机枢纽，使气机血液通达，心神安宁[9]，针对患者的病情，与阿戈美拉汀结合可标本兼顾，发挥良好协同效应。

方中柴胡被誉为“治疗郁症之要药”，取其疏肝解郁之功，调达少阳之木气，“木郁发之”，解少阳之气郁。研究表明，柴胡含有柴胡皂苷，可调节胆碱能神经系统，间接升高5-HT的含量，产生抗抑郁效果[10]，且抗抑郁作用与药物剂量呈相关性[11]。黄芩性苦寒，善清泄少阳之郁热，两者存在协同作用，合用正中抑郁伴睡眠障碍肝气郁结或者化热之病机；“龙骨收敛神气而镇惊”，性甘涩，善收阳中之阴；牡蛎咸涩性凉，摄下陷之沉阳，收敛神气，取重镇安神定惊之意，且研究发现其多种氨基酸成分能够促进荷尔蒙的分泌，降低FSH水平，缓解失眠症状[12]；桂枝性温，为枝芽之品，根据中医类比学说，以其辛散以通达郁阳而解错杂之邪；大黄泄热通腑；茯苓健脾渗湿，与法半夏合用以祛中焦痰湿，同时，有安神助眠之功；铅丹为有毒之物，不宜久服，更换为磁石，为重镇安神类矿物药；法半夏化痰燥湿、散结消痞，拥有镇静作用，增强睡眠时间；党参性甘温，可温补少阴阳气；生姜、大枣安和五脏。诸药相互配伍，共奏疏利气机、解郁安神之效。

5-HT是重要的吲哚胺类抑制性神经递质，患者体内5-HT含量与抑郁心境密切相关[13]。在5-HT不足的情况下，会明显缩短快速动眼睡眠潜伏期的时长，而这也是抑郁状态的典型生物学标志。基于5-HT通路基因层面的研究发现，5-HTLPR多态性和抑郁的遗传风险大小存在正相关[14]。有研究发现，NE表达水平降低，则不能兴奋肾上腺素能受纳器，加重抑郁症状[15]。FSH是垂体前叶嗜碱性细胞分泌的一种激素，过多分泌将导致情感高涨症增加，患者极易产生焦虑、激动等情绪[16]。研究表明，柴胡加龙骨牡蛎汤能使大鼠大脑中FSH含量降低，对于围绝经期大鼠睡眠-觉醒系统起到双重调节的作用，促进觉醒的同时又对睡眠产生影响[17]。且能显著降低血浆神经递质激素水平，降低下丘脑-垂体-肾上腺轴的兴奋性，阻碍女性失眠及情绪障碍的出现[18]。本研究结果显示，观察组血清5-HT、NE含量高于对照组。

采用柴胡加龙骨牡蛎汤联合西药治疗女性抑郁伴睡眠障碍的疗效显著，推测其机制为通过促进神经递质生成来缓解症状，且具有良好的安全性。

[参考文献]

[1] 李凌江. 抑郁障碍临床研究的基本科学问题[J]. 四川精神卫生，

2021，34(6)：4.

[2] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders[M]. 5th ed. Washington，DC：American Psychiatric Association，2013.

[3] GREDEN J F. Unmet need：What justifies the search for a new antidepressant?[J]. J Clin Psychiatry，2002，63：3-7.

[4] 欧碧阳，李艳，杨志敏，等. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗失眠的机理[J]. 时珍国医国药，2010，21(8)：2.

[5] 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，2001：46-47.

[6] 范肖冬. ICD-10 精神与行为障碍分类[M]. 北京：人民卫生出版社，1993：97-98.

[7] 李强，陈敏，杨泰，等. 抑郁症发病机制的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生，2016，16(5)：524-527.

[8] WANG S M，HAN C，BAHK W M，et al. Addressing the side effects of contemporary antidepressant drugs：A comprehensive review[J]. Chonnam Med J，2018，54(2)：101-112.

[9] 郭佳莹，孟毅，乔明亮，等. 柴胡加龙骨牡蛎汤临床应用举隅[J]. 中国中医药现代远程教育，2018.

[10] 张静艳，张晓杰. 柴胡皂苷对抑郁模型大鼠海马乙酰胆碱代谢及组织形态学影响的实验研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报，2011，32(4)：3.

[11] 侯玉涛，林亚明. 舒肝颗粒组方抗抑郁机制研究进展[J]. 实用中医药杂志，2014，30(11)：1071-1073.

[12] 陈琪，杨德爽，李诗梦，等. 柴胡加龙骨牡蛎汤研究进展[J]. 医学综述，2016，22(17)：3441-3444.

[13] RAHIMIAN R，FAKHFOURI G，ZIRAK M R. 5-HT3 receptor antagonists in major depressive disorder：The untold tales of the underdogs[J]. Asian Journal of Psychiatry，2020，52：102099.

[14] ZHAO Q，GUO Y，YANG D，et al. Serotonin Transporter Gene 5-HTTLPR Polymorphism as a Protective Factor Against the Progression of Post-Stroke Depression[J]. Mol Neurobiol，2016，53(3)：1699-1705.

[15] 何荣荣，夏宝妹，刘珺，等. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减方治疗产后抑郁30例疗效观察[J]. 湖南中医杂志，2017，33(8)：3.

[16] 张海音. 首发抑郁障碍患者睡眠结构与神经内分泌激素水平相关性分析[D]. 昆明：昆明医科大学，2018.

[17] 康大力，瞿融，朱维莉，等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁动物下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学，2005，10(11)：5.

[18] 康大力，瞿融，朱维莉，等. 柴胡加龙骨牡蛎汤有效部位抗抑郁作用机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志，2011，17(1)：4.

（责任编辑：刘淑婷，郭雨驰）