

百合地黄汤在神经精神系统中的应用研究进展

孟彦^{1,2}, 贾怡³, 武嫣斐⁴, 向欢³, 秦雪梅^{1,2}, 田俊生^{1,2*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西 太原 030006

3. 山西大学体育学院, 山西 太原 030006

4. 山西医科大学第一医院, 山西 太原 030001

摘要: 百合地黄汤为临床常用中药经方, 组方相对简单, 临床应用广泛, 古代常用来治疗百合病, 现代临床主要用于治疗多种抑郁症(如阈下抑郁、产后抑郁、更年期抑郁等)、多种失眠症(如更年期失眠、老年失眠等)、焦虑症、心理亚健康等疾病。通过文献分析, 归纳总结了百合地黄汤在神经精神系统中的临床应用与药理作用研究进展, 以为百合地黄汤的临床合理应用及现代药理作用机制研究提供参考。

关键词: 百合地黄汤; 百合病; 神经精神系统; 抑郁症; 失眠症

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)01-0251-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.01.034

Research progress on Baihe Dihuang Decoction in nervous-mental system

MENG Yan^{1,2}, JIA Yi³, WU Yan-fei⁴, XIANG Huan³, QIN Xue-mei^{1,2}, TIAN Jun-sheng^{1,2}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Shanxi Key Laboratory of Active Constituent Research and Utilization of TCM, Taiyuan 030006, China

3. Department of Physical Education, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

4. First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Abstract: Baihe Dihuang Decoction (BDD) is a Chinese materia medica compound, and the formulation is relatively simple and widespread in clinical application. In ancient times, it is commonly used to treat lily disease, but for modern clinical application it is mainly used for the treatment of a variety of depression (such as subliminal depression, postpartum depression, menopausal depression, etc.), a variety of insomnia (such as menopausal insomnia, intractable insomnia, old age insomnia, etc.) anxiety, suboptimal health and so on. In this paper, the clinical and pharmacological effects of BDD decoction in neuropsychiatric system were summarized by literature analysis, in order to provide a reference for the clinical rational application and the study of modern pharmacological mechanism of BDD.

Key words: Baihe Dihuang Decoction; lily disease; nervous-mental system; depression; insomnia

百合地黄汤方最早见于东汉·张仲景的《金匱要略·百合狐惑阴阳毒病脉证治》上篇。由百合、地黄2味药组成, 以“百合七枚(擘)、生地黄汁一升”入药。原方记载“意欲食复不能食, 常默默, 欲卧不能卧, 欲行不能行, ……”, 如有神灵者, 身形如和, 其脉微微。”“百合病, 不经吐、下、发汗, 病形如初者, 百合地黄汤主之”^[1]。百合地黄汤方主要用于治疗由情志内伤所致的“百合病”, 而“百合病”的病

机为心肺阴虚内热, 与现代神经精神系统相关疾病关系密切。本文通过文献分析, 归纳总结了百合地黄汤在神经精神系统中的临床应用与药理作用研究进展, 以为百合地黄汤的临床合理用药及现代药理作用机制研究提供参考。

1 百合地黄汤传统临床应用

1.1 郁证

郁证是由于情志不畅、气机郁滞所引起的一类

收稿日期: 2017-10-12

基金项目: 山西省科技计划项目(201603D321077, 201603D3113013, 201601D011122, 201701D22111344); 山西省科技创新重点团队(201605D131045-18); 山西省重点实验室(201605D111004)

作者简介: 孟彦(1990—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药药理与代谢组学。Tel: 18406593083 E-mail: 18235447983@163.com

*通信作者: 田俊生, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药药理与新药研发。Tel: (0351)7019297 E-mail: jstian@sxu.edu.cn

病证,其病变涉及五脏与气血津液。古代医家认为郁证的病因颇为复杂,但总不离脏腑功能失调。其中肝失疏泄最为关键,因为肝失疏泄关系到气、血、津、液等生命物质的流畅和脏腑功能活动的正常发挥。郁证的辨证论治有虚实之分,其中,阴虚血热导致血液瘀阻、血流不畅,患者情志不遂,忧伤肺,心与肺水相通,肺伤阴虚,心火抗旺。此外,情志不遂,气血运行障碍,再加阴血亏耗,日久则瘀血成,愈加心神不明,病者常神情默默而饮食、行、卧皆不得状,病况益甚^[2]。而百合地黄汤具有滋阴润肺、清热凉血之功效,更加侧重于郁证分类中的虚证。

1.2 百合病

百合病多发生在热病之后,余热未尽,也可因情志不遂,郁而化火,灼伤心肺而形成。其临床症状主要表现在两方面:一是内热导致神明被扰,即在言语、神志、行动、饮食等方面表现出失调的迹象,但从形体上并无显著病态,如同常人;二是内热的客观症状,以口苦、小便赤、脉微数为特征。故临床需综合以上二者诊断为百合病。百合病之病机为心肺阴虚内热,百合地黄汤作为治疗百合病之主方,在方中百合味甘、平,润肺清心、益气安神,即可补虚滋养,又能够清利去邪,为方中君药;生地黄清利血热,滋肾水、利小便,故二者可共同发挥润养心肺、凉血清热之功效。

总之,在古代百合地黄汤以治疗百合病为主。百合病的症状与现代研究的“阈下抑郁”^[3]、“阈下强迫抑郁”^[4]以及“慢性疲劳综合征”^[5]、“心理亚健康”^[6]等较为类似。现代临床应用中,百合地黄汤常加减化裁或与他方合用,对于上述疾病症状改善作用明显。此外,百合病临床所述原方强调使用“生地黄的鲜汁”,与现代临床使用生地黄饮片有所不同,值得引起注意。其表现形式与现代医学中神经精神系统疾病表现颇多相似,但已有研究对百合病的现代科学本质及经方治疗百合病的作用机制尚需进一步阐明。

2 百合地黄汤在神经精神系统中的临床应用

2.1 治疗抑郁症

抑郁症是以显著而持久的心境低落为主要临床特征的常见情感障碍类疾病^[7]。世界卫生组织的最新估计,全球有逾 3 亿人罹患抑郁症,约占总人口的 4.3%,近 10 年来增速约 18%,其中中国约有 5 400 万患者。

临床常用百合地黄汤及其加减方或联合化学药治疗各种类型的抑郁症。强亚等^[8]筛选符合纳入排除标准的 48 例阈下抑郁且符合中医辨证属阴虚的患者,借助汉密尔顿抑郁量表对百合地黄汤干预 4 周后的临床疗效进行评价,结果表明百合地黄汤治疗阈下抑郁,疗效显著,安全性较高,在合理辨病、辨证的基础上可长期服用。郭利红等^[9]收集 43 例更年期抑郁症患者,对照组给予氟哌噻吨美利曲辛治疗,治疗组在其基础上给予百合地黄汤治疗,结果显示治疗组临床总有效率明显高于对照组,2 组血清 5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)水平较治疗前均显著升高,而治疗组升高幅度较对照组更显著,具有统计学意义。表明百合地黄汤通过调节神经内分泌系统来缓解临床不适症状,且治疗更年期抑郁症临床疗效确定。李丽娜等^[10]通过将 68 例抑郁症患者随机分为 2 组,2 组均给予氟西汀胶囊,而治疗组在此基础上加用百合地黄汤治疗 6 周。结果治疗组疗效优于对照组,且起效快,4 周时对比存在显著性差异,焦虑躯体化因子、睡眠因子下降明显,结果表明百合地黄加味方在治疗存在郁而化火症状的抑郁时起效快,安全性高。

2.2 治疗焦虑症

焦虑症又称为焦虑性神经症,主要表现为发作性或持续性的焦虑、紧张等一些惶恐不安的焦虑情绪,伴有自主神经紊乱、肌肉紧张等症状。焦虑症与外界环境和社会心理因素有重要的因果关系^[11]。应激导致脑内生理生化异常,特别是海马损伤。而百合地黄汤治疗焦虑症的临床研究甚少^[12],王爱平等^[13]借助焦虑抑郁量表和耳鸣程度评分量表,评价百合地黄汤治疗耳鸣焦虑抑郁情绪的疗效。将 100 例耳鸣伴发抑郁焦虑情绪患者随机分为 2 组,2 组皆口服维生素 B1、B12 和银杏叶片,并配合耳鸣咨询,治疗组再加上百合地黄汤,结果显示,百合地黄汤能显著改善患者焦虑抑郁情绪障碍,即减缓由耳鸣引发的负性情绪。

2.3 改善心理亚健康状态

近年来,临床症状表现相对较轻且不符合抑郁症的诊断标准,不能诊断为疾病的心理亚健康状态人群数量急剧增加。WHO 在调查中也指出世界上处于亚健康状态人群比例高达 75%,美国、日本约 60%,而中国也有 50%左右^[14]。王兮等^[15]将 50 例阴虚型心理亚健康受试者随机分为谷维素对照组和百合地黄汤治疗组,2 周治疗后,采用匹兹堡睡眠质量指数

(PSQI)、临床证候观察表和症状自评量表(SCL-90)评定疗效,结果显示百合地黄汤治疗阴虚型心理亚健康疗效和安全性较好,具有广阔的应用前景。占明等^[16]采用临床随机对照方法研究百合地黄汤对 100 例阴虚型心理亚健康人群干预的效果,结果显示百合地黄汤对心理亚健康患者的临床症状有明显的缓解作用,可以缓解抑郁焦虑症患者的早期症状,对于延缓或阻断抑郁焦虑症的发生有重大意义。

2.4 改善睡眠障碍

失眠症是指患者睡眠时间、睡眠质量不足并影响日间社会功能的一种主观体验,临床表现为入睡困难(入睡时间超过 30 min)、睡眠维持障碍(整夜觉醒次数 ≥ 2 次)、早醒、睡眠质量下降和总睡眠时间减少(小于 6 h),同时伴有日间功能障碍^[17]。

百合地黄汤加味在治疗多种类型失眠症有显著疗效。王亚渭^[18]探究针刺联合百合地黄汤加味治疗失眠症的临床疗效和副反应发生情况,结果显示联合治疗失眠症临床疗效显著,优于单纯化学药治疗,且该疗法患者副反应少,依从性好。张先茂^[19]以百合地黄汤、黄连阿胶汤、半夏秫汤联合用药治疗顽固性失眠患者,结果显示联合治疗有明显的效果,患者的睡眠质量明显改善,同时可以缓解焦虑抑郁情绪。使用百合地黄汤合酸枣仁汤加味治疗老年失眠,疗效显著,无毒副作用,安全可靠^[20]。

现代研究表明,百合地黄汤在情志病或神经精神系统疾病中应用广泛,具有临床疗效确切、服药依从性好、无明显不良反应等特点。然而,有关百合地黄汤治疗抑郁症、焦虑症、睡眠障碍以及心理亚健康状态等神经精神系统疾病的现代药理研究相对较少,涉及作用机制研究的文献报道更少,因此开展百合地黄汤的现代药理作用及其机制研究工作显得尤为重要。

3 百合地黄汤的现代药理作用

3.1 抗抑郁

随着现代生活节奏加快,精神类疾病更加引起人们的关注。抑郁症作为一种常见的情感障碍类疾病,具有高患病、高复发、高致残、高医疗成本等特点,严重者有自杀倾向^[21]。有关抑郁症的病因和发病机制不甚明确,可能与神经递质分泌减少、神经细胞的凋亡、炎症反应、肠道菌群失调等多种因素有关^[22]。由于中药复方或中药有效成分在治疗疾病方面具有疗效稳定,副作用小,不易复发等优点,成为抗抑郁新药研制与开发聚焦的热点。笔者通过

文献调研,对百合地黄汤抗抑郁的药理作用进行分析总结,为深入研究百合地黄汤治疗抑郁症的作用机制提供参考。

百合地黄汤可能通过增加脑内单胺类递质含量来实现抗抑郁作用。Chen 等^[23]以百合地黄汤(生药 27.4 g/kg 和生药 54.8 g/kg)ig 给予抑郁模型小鼠 14 d,显著降低了小鼠强迫游泳和悬尾实验行为绝望的不动时间,且给予生药 54.8 g/kg 能够抑制利血平诱导的小鼠眼睑下垂,同时,增强小鼠脑中的 5-HT 和 NA 水平,降低 5-HIAA/5-HT 值(5-HIAA 为 5-HT 代谢产物),表明百合地黄汤的抗抑郁作用至少部分是通过中枢单胺能神经递质系统介导的。

百合地黄汤醇提物的抗抑郁作用优于水提物^[24]。张萍等^[25]通过实验表明百合地黄 50%水醇液洗脱部位组分可以显著缩短悬尾实验及强迫游泳实验中小鼠的不动时间,具有显著的抗抑郁作用,其抗抑郁效果可以与目前抗抑郁药盐酸氟西汀相当,且副作用小。另外,该活性部位能明显升高造模后抑郁大鼠大脑皮层、下丘脑、海马和纹状体的多巴胺(DA)和 5-HT 含量,表明该活性部位抗抑郁疗效机制可能与中枢单胺类神经递质的调节作用有关^[26]。但活性部位的化学成分并未阐明。郭秋平^[27]通过小鼠悬尾、小鼠利血平拮抗、小鼠强迫游泳实验研究百合有效部位的抗抑郁作用,最终实验显示百合皂苷可能为百合地黄汤中抗抑郁的主要有效部位。

慢性应激可引起下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)功能亢进^[28],而 HPA 轴功能亢进又可导致抑郁症。采用慢性温和和不可预知性应激(CUMS)结合孤养建立抑郁动物模型,灌服百合地黄汤 21 d,观察体质量变化,检测血清皮质醇(CORT)、促肾上腺皮质激素(ACTH)浓度。与模型组比较,百合地黄汤高、低剂量组能明显降低小鼠血清中 CORT、ACTH 的浓度($P<0.05$)。表明百合地黄汤有很好的抗抑郁作用,其机制可能与调节 HPA 轴功能紊乱有关^[29]。

3.2 改善失眠症状

现代人们生活节奏加快,生活压力增加,失眠的发病率呈上升的趋势。充足的睡眠能缓解疲劳,提高机体免疫力。失眠患者常伴发抑郁、焦虑、记忆力减退等相关症状,严重危害人类身心健康^[30]。5-HT、NE 参与睡眠生理调节机制。5-HT 与快波睡眠有关,而 NE 与慢波睡眠有关。百合地黄汤合酸枣仁汤干预失眠大鼠模型发现,该加味复方能提高

外周血象,下调脑内 NE 水平,升高 5-HT 水平,从而显著改善睡眠^[31]。

3.3 改善心理亚健康状态

心理亚健康首先由国内学者提出,目前仍然缺乏统一观点,现有研究基本偏向实证研究,理论研究相对滞后。亚健康状态者不能达到健康的标准,表现为一定时间内的行为活动减少、功能和适应能力减退,但不符合现代医学有关疾病的临床诊断标准^[32]。已有临床观察发现百合地黄汤对阴虚型心理亚健康人群的各项症状有明显改善作用^[15],由于中药复方化学成分的复杂性和功能主治的多样性,使得百合地黄汤干预阴虚型心理亚健康的作用机制并不明确,需要借助体内药物分析、代谢组学、网络药理学、生物信息学等多种手段阐释百合地黄汤现代药理作用机制。

Tian 等^[33]收集阴虚型心理亚健康受试者血浆样本,采用 ¹H-NMR 代谢组学结合多元统计分析建立内源性代谢物的分析方法,结果表明,百合地黄汤治疗后,受试组血浆内谷氨酰胺、氧化三甲胺(TMAO)、苯丙氨酸显著回调。而柠檬酸盐、酪氨酸和 N-乙酰糖蛋白趋于正常水平。百合地黄汤干预证明了生物标志物组与心理亚健康病理机制之间的高度相关性。

赵蕾等^[34]依托网络药理学技术平台,预测并筛选百合地黄汤主要活性成分及其潜在靶点,探讨百合地黄汤对心理亚健康的多成分-多靶点-多通路干预作用机制。结果显示在百合地黄汤中筛选出 11 个活性成分,共涉及神经和免疫等 21 个靶点,且活性成分与预测的靶点有较好的相互作用,预测的 21 个靶点主要参与了 γ -氨基丁酸(GABA)信号转导、环磷酸腺苷(cAMP)信号通路以及单胺转运等相关生物过程。表明百合地黄汤可能通过调控 G-蛋白偶联受体活性和单胺类神经递质的表达发挥干预心理亚健康的作用。

有关百合地黄汤的现代药理作用研究相对较少,上述研究仅对百合地黄汤在神经精神系统疾病中的药理作用及其机制进行了初步探讨,其作用机制研究亟待深入开展。

4 结语与展望

百合地黄汤临床应用广泛,治疗神经精神系统疾病安全有效,依从性高,具有较高的开发利用价值。中药复方治疗疾病呈现多成分、多靶点、多途径的特点,发挥药效的物质基础是通过复杂的化学

物质群而实现的。针对其在神经精神系统疾病中的广泛应用,研究复方中单味药的化学成分,明确单体物质化学结构,将起效物质相互对比或重新组合,根据不同理化性质,研制不同类型的中药新制剂,对于精准定位到临床某种或某类疾病的治疗具有深远意义。

然而,现阶段临床应用多数局限于临床疗效观察,更多侧重于百合地黄汤加味其他中药。对于复方药理作用研究多偏重于抑郁症,而其他神经精神系统疾病缺乏深入的作用机制探讨。整体药理作用机制也较为单一,如在抑郁症方面主要集中在行为学观察和单胺类神经递质及 HPA 轴等方面。对于疾病的诊断以及药物疗效评价更多基于量表得分,缺乏疾病临床诊断的“金指标”,从而影响疗效评价的客观准确性。此外,古方中采用生地黄鲜品入药,现代临床用药多使用饮片,二者疗效的差异尚未有过深入的对比研究。

针对以上问题,必须从多角度、多方位开展药理作用研究,从而探明药物干预的作用机制。是否可通过其他信号通路、网络调控或代谢物分析等方面阐释其作用机制仍需要不断深入研究。此外,需要加强神经精神系统疾病的临床诊断研究,采用多种技术手段相结合的方法,建立专属性强、灵敏度高、稳定性好的临床诊断识别方法,提高临床诊断的准确度,使百合地黄汤临床疗效评价更加稳定可靠。开展有关“鲜品”和“饮片”的药效作用对比研究,有助于指导临床安全、合理用药。

药学研究的最终目的是服务于临床,百合地黄汤临床多以加味使用。继续加强百合地黄汤加味复方的药理作用及其机制研究,需从药效物质基础入手,将功效物质的化学成分结构分析和药效作用相结合,采用活性导向的药效物质基础挖掘、谱效相关的药效物质基础验证、化学成分-作用靶点-代谢网络分析的作用机制研究等方面,全方位地阐释百合地黄汤及其加减方的药效物质基础、药理作用及其机制等,为基于百合地黄的新药研发及其临床合理用药提供科学依据。

参考文献

- [1] 汉·张仲景.金匱要略[M].北京:人民卫生出版社,1963.
- [2] 温祥彬.郁证(情志疾病)文献研究评述[D].广州:广州中医药大学,2007.
- [3] Goodman W, Rasmussen S, Leckman J F. A family study

- of obsessive-compulsive disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 1995, 152(1): 76-84.
- [4] Judd L L, Rapaport M H, Paulus M P, et al. Subsyndromal symptom atic depression: A new mood disorder [J]. *J Clin Psych*, 1994, 55(4): 18-28.
- [5] Blackwood S K, Machale S M, Power M J, et al. Effects of exercise on cognitive and motor function in chronic fatigue syndrome and depression [J]. *J Neurol Neuros Psych*, 1998, 65(4): 541-546.
- [6] 武嫣斐, 夏小涛, 赵 蕾, 等. 非靶标-¹H-NMR 尿液代谢组学筛选生物标志物组用于心理亚健康的诊断识别 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2017, 33(7): 687-696.
- [7] Leubner D, Hinterberger T. Reviewing the effectiveness of music interventions in treating depression [J]. *Frontiers Psychol*, 2017, 8: 1109.
- [8] 强 亚, 武嫣斐. 百合地黄汤治疗阈下抑郁 48 例临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(2): 256-257.
- [9] 郭利红, 姚华强, 康 震. 百合地黄汤治疗更年期抑郁症的临床疗效及对神经内分泌系统的影响 [J]. 中医药导报, 2016, 22(8): 70-72.
- [10] 李丽娜, 高凌云. 百合地黄汤加味治疗抑郁症 34 例 [J]. 河南中医, 2014, 34(5): 803-804.
- [11] 桂 丹, 富文俊, 魏周科. 焦虑症海马神经元损伤分子生物学机制及丹栀逍遥散干预的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 218-222.
- [12] 张景凤, 仝桂兰, 侯 庆, 等. 加味百合地黄汤对中风后焦虑状态的临床疗效观察 [J]. 中草药, 2005, 36(5): 737-738.
- [13] 王爱平, 孙海波, 冷 辉. 百合地黄汤治疗耳鸣焦虑抑郁情绪障碍的疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(35): 34-35.
- [14] Wang Y, Ge S, Yan Y, et al. China suboptimal health cohort study: rationale, design and baseline characteristics [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 291-303.
- [15] 王 兮, 武嫣斐. 百合地黄汤治疗阴虚型心理亚健康 50 例 [J]. 光明中医, 2014, 29(12): 2558-2559.
- [16] 占 明. 百合地黄汤治疗阴虚型心理亚健康状态人群 100 例临床研究 [J]. 云南中医学院学报, 2014, 37(6): 52-55.
- [17] 胡玉琳, 林亚明. 经方治疗失眠的研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(19): 91-93.
- [18] 王亚渭. 针刺联合百合地黄汤加味治疗失眠临床研究 [J]. 陕西中医学院学报, 2015, 38(4): 50-51.
- [19] 张先茂. 黄连阿胶汤百合地黄汤半夏秫术汤治疗顽固性失眠 56 例 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(18): 107-108.
- [20] 利顺欣. 百合地黄汤合酸枣仁汤加味治疗老年失眠 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(20): 48-49.
- [21] Paykel E S, Brugha T, Fryers T. Size and burden of depressive disorders in Europe [J]. *Euro Neuropsychopharmacol*, 2005, 15(4): 411-423.
- [22] Czarny P, Wigner P, Galecki P, et al. The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression [J]. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 8(Pt C): 309-321.
- [23] Chen M L, Gao J, He X R, et al. Involvement of the cerebral monoamine neurotransmitters system in antidepressant-like effects of a Chinese herbal decoction, baihe dihuang tang, in mice model [J]. *Evid-Based Compl Alternat Med*, 2012, 2012(4): 419257.
- [24] 蒋征奎, 李 晓. 百合地黄汤水提物和醇提物的抗抑郁作用对比 [J]. 中医研究, 2015, 28(8): 55-57.
- [25] 张 萍, 赵铮蓉, 吴月国, 等. 百合地黄汤抗抑郁有效部位及其制备方法和应用: 中国, CN102973783A [P]. 2013-03-20.
- [26] 张 萍, 赵铮蓉, 吴月国, 等. 百合地黄汤活性部位对大鼠抑郁模型行为学及脑内单胺类神经递质的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(8): 1759-1761.
- [27] 郭秋平. 百合的质量研究及抗抑郁作用探讨 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [28] 郝 伟. 精神病学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [29] 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.
- [30] 黄慧映, 杨 林. 失眠症及其症状学的研究进展 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(8): 26.
- [31] 李梦华. 百合地黄汤合酸枣仁汤对失眠模型大鼠下丘脑中 5-HT 和 NE 影响研究 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(28): 10-12.
- [32] Yan Y X, Liu Y Q, Man L, et al. Development and evaluation of a questionnaire for measuring suboptimal health status in urban Chinese [J]. *J Epidemiol*, 2009, 19(6): 333-341.
- [33] Tian J S, Xia X T, Wu Y F, et al. Discovery, screening and evaluation of a plasma biomarker panel for subjects with psychological suboptimal health state using ¹H-NMR-based metabolomics profiles [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33820.
- [34] 赵 蕾, 武嫣斐, 高 耀, 等. 基于网络药理学的百合地黄汤干预心理亚健康作用机制研究 [J]. 药学报, 2017, 52(1): 99-105.