

中医药防治新型冠状病毒肺炎所致创伤后应激障碍用药探析

李越峰^{1,2}, 张育贵^{1,2}, 牛江涛^{1,2}, 司昕蕾^{1,2}, 严兴科^{1,2*}

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省重大疾病分子医学与中医药防治研究重点实验室, 甘肃 兰州 730000

摘要: 2019 年 12 月我国湖北武汉爆发的新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 引起的肺炎 (COVID-19) 与 2002 年严重急性呼吸综合征 (SARS)、2012 年中东呼吸综合征 (MERS) 均属于冠状病毒引起的传染性疾病。根据对 SARS 和 MERS 等传染病的认识, 许多患者和医护人员在疫情期间、疫情之后均会产生抑郁、焦虑等紧张情绪, 尤其疫后幸存者患创伤后应激障碍 (PTSD) 的几率会大大增高; COVID-19 疫情期间和疫后也会出现类似情况。因此, 缓解灾难时感染患者、一线医护人员、隔离人员等人群的紧张情绪, 尽可能地降低 COVID-19 疫后 PTSD 发病率, 也是防控此次疫情的一项重要任务。中医药治疗情感类疾病有独特优势, 从中医理论角度认识 PTSD 的病因病机, 寻找治疗 PTSD 的有效方法, 将会对治疗疫后幸存者的 PTSD 有所帮助。通过对治疗 PTSD 相关中药的研究进行汇总和对比, 发现疏肝解郁方四逆散在治疗 PTSD 方面有潜在价值。因此, 四逆散可作为 COVID-19 疫情期间缓解患者及相关人员的抑郁和焦虑症状, 以及疫情之后治疗 PTSD 的首选基础方药, 以期从心理精神方面帮助战胜 COVID-19。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 创伤后应激障碍; 中医药; 四逆散; 理论探讨

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)05-1130-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.05.006

Analysis of TCM in prevention and treatment of post-traumatic stress disorder induced by COVID-19

LI Yue-feng^{1,2}, ZHANG Yu-gui^{1,2}, NIU Jiang-tao^{1,2}, SI Xin-lei^{1,2}, YAN Xing-ke^{1,2}

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Key Laboratory of Molecular Medicine and Traditional Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Major Diseases, Lanzhou 730000, China

Abstract: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Wuhan, Hubei Province in December 2019, with severe acute respiratory syndrome (SARS) in 2002 and Middle East respiratory syndrome (MERS) in 2012 are all infectious diseases caused by coronavirus. According to the knowledge of infectious diseases such as SARS and MERS, many patients and health care workers suffered from depression and anxiety during and after the epidemic. In particular, post-epidemic survivors were more likely to suffer from post-traumatic stress disorder (PTSD). Similar conditions could be occurred during and after COVID-19. Therefore, it is also an important task to reduce the prevalence of PTSD after COVID-19 as much as possible and to relieve the tension of infected patients, first-line medical staff, quarantine personnel and so on. Traditional Chinese medicine has unique advantages in the treatment of emotional diseases. Understanding the etiology and pathogenesis of PTSD by theory of traditional Chinese medicine and looking for effective methods to treat PTSD will be helpful to treat PTSD of survivors after COVID-19. It is found that Sini Powder has potential value in the treatment of PTSD by the summary and comparison of the research on traditional Chinese medicine related to the treatment of PTSD. We hope to overcome this epidemic psychologically and spiritually. Therefore, it is considered that Sini Powder can be used as the first choice for relieving emotional diseases of related patients during COVID-19 and treating PTSD of survivors after COVID-19.

Key words: coronavirus disease 2019; post-traumatic stress disorder; traditional Chinese medicine; Sini Powder; theoretical discussion

收稿日期: 2020-02-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81460611); 2020 年度甘肃省重大疾病分子医学与中医药防治研究重点实验室新型冠状病毒防治研究专项开放基金 (FZYX20-10)

作者简介: 李越峰, 教授, 博士研究生导师, 博士, 主要从事中药及复方加工炮制机制及活性成分研究。

***通信作者** 严兴科, 教授, 博士研究生导师, 博士, 主要从事针灸调节效应的生物学机制研究。E-mail: lyfyxk@126.com

2019 年 12 月,我国湖北武汉出现新型冠状病毒肺炎以来,疫情扩散到了全国各地及国外多个国家。截止 2020 年 2 月 21 日 24 时,我国累计报告确诊病例 76 288 例,累计治愈出院病例 20 659 例,累计死亡病例 2 345 例,现有疑似病例 5 365 例^[1]。2020 年 2 月 11 日,国际病毒分类委员会将这种新型冠状病毒命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2);世界卫生组织将新型冠状病毒所致疾病命名为 coronavirus disease 2019,简称 COVID-19^[2-3]。冠状病毒是一种有包膜的单股正链 RNA 病毒,根据基因表型可分为 α 、 β 、 γ 和 δ 属,而 SARS-CoV-2 属于冠状病毒科 β 冠状病毒属。COVID-19 与 2002 年严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS)、2012 年中东呼吸综合征 (middle east respiratory syndrome, MERS) 均属于冠状病毒引起的疾病,传染性高,人群普遍易感^[4-5]。根据对 SARS 和 MERS 等传染病的认识,许多患者和医护人员在疫情爆发期间会产生严重的情绪压力;在疫情得到控制后,许多医护人员以及愈后患者会不同程度地产生焦虑、抑郁甚至患创伤后应激障碍 (post-traumatic stress disorder, PTSD);尤其疫后幸存者患 PTSD 的几率会大大增加^[6-7]。由于 COVID-19 与 SARS 和 MERS 等传染病的相似性,无论是 COVID-19 确诊患者、一线医护人员、密切接触者、疑似患者、居家隔离人员,还是应对疫情的后方志愿者和普通公众都可能出现抑郁、焦虑及睡眠障碍等心理健康问题,甚至患 PTSD。

PTSD 是指患者在遭受强烈的、超过个体所能承受的灾难性创伤事件后,延迟出现的、长期性精神心理综合征^[8],属于一种身心疾病。临床上所表现出的症状主要是注意力难以集中、睡眠障碍、创伤病理性的反复重现、回避症状群、认知和心境的消极改变、警觉性增高等^[9],难以治愈,且患者终生患病率高^[10],严重者影响生活质量,甚至出现自杀倾向;高发群体主要包括灾难后人群、战后士兵、癌症患者、有虐待经历的青少年等^[11]。目前,临床上对于 PTSD 的治疗方法主要有中药或者化学药干预治疗^[12]、中医针刺疗法^[13]、中医情志疏导疗法^[14]、正念认知疗法^[15]、时间观疗法^[16]、音乐疗法^[17]等。目前美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于有效治疗 PTSD 的首选药物是 5-羟色胺重摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor,

SSRI) 舍曲林 (sertraline) 和帕罗西汀 (paroxetine),属于抗焦虑、抗抑郁药。但长期服用存在头痛、头晕、性功能减退、震颤、运动迟缓、肌张力增高副作用^[18]。有文献报道,抗惊厥药拉莫三嗪 (lamotrigine) 和调节下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴神经内分泌系统紊乱的药如米非司酮 (mifepristone) 和氢化可的松 (hydrocortisone) 等治疗 PTSD 也有一定疗效,但还停留在临床试验阶段,没有正式用于治疗 PTSD^[19]。《创伤后应激障碍临床药物治疗指南》将 α 受体拮抗剂哌唑嗪及镇静催眠药三环类 (TCA)、苯二氮䓬类 (BZDs)、喹硫平等作为临床治疗 PTSD 的常用药,但是使用这些药后产生的令人无法承受的耐受性及风险不能忽视,如久服哌唑嗪会出现体位性低血压、眩晕、心悸、恶心、呕吐、影响性功能等风险;服用 TCA 会出现食欲减退、便秘、消化道出血,重者出现心律失常、意识模糊等风险;服用 BZDs 会出现头昏、嗜睡、乏力,停药后焦虑、抑郁、激动等戒断反应;服用喹硫平会出现肌肉颤动、流涎、迟发性运动障碍等风险,且价格较昂贵^[20]。中医药治疗 PTSD 有多方位、多靶点且相对安全等特点,较单靶点药物更能发挥临床优势^[21]。本文吸取 SARS 等疾病教训,结合 COVID-19 前期相关人群心理健康调查,分析 COVID-19 疫后治愈者、相关医护人员及隔离人员等患 PTSD 的可能性,简述 PTSD 治疗方法与原则、PTSD 中医病因病机,概述中医药治疗 PTSD 的研究进展,分析四逆散治疗 PTSD 可行性,以期为缓解此次疫情期间人们紧张情绪、有效及时地降低 COVID-19 疫后 PTSD 发病率提供用药参考。

1 COVID-19 疫后幸存者患 PTSD 的可能性分析

SARS 爆发 30 个月后, Mak 等^[22]对 90 名幸存者通过《精神疾病诊断和统计手册 (第 5 版)》(DSM-IV) 结构化临床访谈 (SCID)、事件量表修订和医院焦虑抑郁量表的影响进行评估后发现, DSM-IV 精神障碍累计发生率为 58.9%,而精神疾病患病率为 33.3%;其中四分之一调查者患有 PTSD, 15.6% 患有抑郁障碍。可见, SARS 爆发后紧接着是一场心理健康灾难,而 PTSD 是最常见的长期精神类疾病,其次是抑郁障碍。调查表明,在 SARS 疫后 1 年, 50.7% 的患者对 SARS 有重复体验的症状, 40.3% 的患者有恐惧感及回避态度, 52.2% 的患者警觉性提高,表明 PTSD 对 SARS 患者日后

的生活及工作会产生较大的负面影响,对于此类疾病后期的干预要以调节相关人员的情绪为主^[23-24]。COVID-19 是一种类似 SARS 和 MERS 的突发急性呼吸道传染病,一项对 SARS-CoV-2 传播初期基本再生数据(R_0)调查显示,SARS-CoV-2 的 R_0 (2.8, 3.9) 高于 SARS-CoV 的 R_0 (2.2, 3.7), 却低于 MERS-CoV 的 R_0 (2.0, 6.7), 表明 SARS-CoV-2 属于中高度传染性疾病^[25]。因为初期对 COVID-19 的认识不足,防护措施不到位等原因,多名医护人员被感染。正是由于此病具有强传染性和一定的致死性,再加超负荷的工作压力,一线医护人员及患者容易在这种情况下出现应激性心理精神疾病。2020 年 1 月 27 日,国家卫健委发布《新型冠状病毒感染的肺炎疫情紧急心理危机干预指导原则》^[26]和 2020 年 2 月 3 日,国家卫生健康委就新型冠状病毒感染肺炎疫情防控工作中的网络在线、电话热线等社会心理服务有关情况举行新闻发布会^[27],旨在最大程度地解决在疫情发展过程中住院患者、居家隔离人员、一线工作人员面临的不同困惑和心理问题。

有调查表明,在 COVID-19 期间,相关一线医护人员、居家隔离儿童及青少年已经出现不同程度的抑郁、焦虑及睡眠障碍等疾病。梅俊华等^[28]采用症状自评量表(SCL-90)、患者健康问卷(PHQ-15)、焦虑/抑郁自评量表(SAS/SDS)、创伤后应激障碍自评量表(PCL-C)、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)分别评价初期感染 SARS-CoV-2 的 70 名患者(来自武汉市第一医院及另 3 家武汉市三甲医院感染的一线医务人员)心理应激障碍情况及睡眠状态,发现感染组 SCL-90 中躯体化及总分、抑郁情绪、恐怖情绪、PHQ-15 总分、SDS、PCL-C 总分及 PSQI 总分均明显高于正常组,与正常组具有明显差异($P<0.05$);认为患 COVID-19 的一线医护人员心理存在一定程度的抑郁、焦虑及应激障碍,且睡眠情况也受到影响。王悦等^[29]于 2020 年 2 月 6~8 日采用问卷形式调查了 COVID-19 疫情期间 396 名 8~18 岁学生在居家隔离期间的心理健康状况,通过总结填写的一般资料及儿童抑郁障碍自评量表(DSRS)后发现,本疫情期间受访学生抑郁症状检出率为 10.0%,处于较高水平;存在焦虑症状的受访学生出现抑郁症状的风险是无焦虑症状的 4.284 倍。李少闻等^[30]调查表明,COVID-19 隔离期间学生会不同程度地产生抑郁与焦虑,女生出现抑郁、焦虑的情况比男生高。由此可见,COVID-19

疫情发生期间对确诊住院患者、居家隔离人员、一线工作人员甚至学生会产生一定心理压力,甚至患有抑郁、焦虑、睡眠障碍等疾病;COVID-19 得到控制后,当事人员会产生类似 SARS 之后一样的焦虑、恐慌以及重大灾难后的 PTSD,且在一段时间内患者数量会持续上升,因此尽早发现并快速、有效地治疗 PTSD 会成为 COVID-19 疫情过后的一项重要任务。

2 治疗 PTSD 的方法与原则

有研究表明消除 PTSD 的 3 种行为方法:(1)在觉醒过程中消除恐惧,(2)减少睡眠状态下的恐惧反应,(3)破坏恐惧记忆的重新巩固。这些方法主要通过抑制或破坏恐惧记忆以减弱恐惧反应,达到永久消除恐惧记忆的目的,其中睡眠-觉醒过程对恐惧记忆目标性重新整合的行为干预可以永久地消除最初的恐惧记忆;调节恐惧记忆的关键节点有杏仁核、腹内侧前额叶(VMPFC)、海马,同时涉及到下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴。针对作用于这些区域的方法可能有助于破坏或抑制恐惧记忆;若能够发现消除恐惧、睡眠-觉醒暗示记忆再整合的方法,则有可能找到治疗恐惧记忆相关疾病的新策略^[31-33]。睡眠损害是 PTSD 患者应激与功能失调的主要根源,睡眠剥夺会恶化 PTSD 的核心症状,而改善睡眠后症状也会好转^[34],故《创伤后应激障碍临床药物治疗指南》中明确提出治疗 PTSD 的方案:首先评估和治疗睡眠紊乱,而且睡眠评估应当贯穿整个治疗进程,只要有睡眠问题,疗效不满意,就应对睡眠进行再评估^[20]。

3 中医药治疗 PTSD

3.1 中医理论对 PTSD 病因病机的认识

现代研究表明,PTSD 的作用机制主要与调控情绪行为和恐惧调节的大脑区域有关,主要涉及神经内分泌系统、中枢神经系统、免疫系统,其中包括应激激素功能失调、促炎细胞因子含量增加、基因表达异常、神经递质释放抑制、神经保护因子作用降低等^[35]。而中医学中并无“创伤后应激障碍”病名的明确记载,但 PTSD 的发生与自然灾害、重大交通事故、暴力袭击、虐待、战争等严重创伤性事件有关^[36],多为“惊”“恐”所致,属于中医“情志”病的范畴。《内经》认为,机体五脏的虚实盛衰以及其之间的相互影响往往影响情志变化,五脏与五情的对应关系是“肝在志为怒,心在志为喜,脾在志为思,肺在志为悲(忧),肾在志为恐”;同

样,五志对五脏也有着相互对应的影响关系,即“怒伤肝,喜伤心,思伤脾,悲伤肺,恐伤肾”^[37]。杨雪艳等^[38]认为 PTSD 发生的根本原因是“惊”,重要原因是由“惊”致“恐”,即外界创伤性威胁过于强烈,应激者受惊后持续一段时间,由“惊”生“恐”,导致 PTSD 的发生。惊恐伤肾,肾水无法滋养肝木,肝失疏泄,则为 PTSD 的主要病因病机^[12],故“肝主疏泄,调畅情志^[39]”与“肾主藏

精,在志应恐^[40]”为中医指导 PTSD 病因病机的两大主要原则。

3.2 中医药治疗 PTSD 的用药总结

目前对于干预治疗 PTSD 的研究主要以中药复方为主,其次是中药单体成分及单味中药;单味中药主要以其总皂苷、多糖等提取物形式干预 PTSD 的研究为主。治疗 PTSD 的中药单体成分、单味中药及中药复方见表 1。

表 1 治疗 PTSD 的中药单体成分、单味中药及中药复方

Table 1 Monomer, single herb, and compound of Chinese materia medica for treatment of PTSD

分类	名称	研究对象	作用机制	参考文献
中药单体成分	人参皂苷 Rg ₁	连续单一应激 (SPS) 和足底电击 (S) 相结合方法制备 PTSD 大鼠模型	人参皂苷 Rg ₁ 减少海马神经元空泡样结构, 增多细胞数量, 减少自噬效应蛋白 (beclin1) 和 LC3 阳性神经元, 降低 beclin 1 水平, 减少 LC3-II/LC3-I 值, 从而改善大鼠 PTSD 症状	41
	人参皂苷 Rg ₂	SPS 法复制 PTSD 大鼠模型	人参皂苷 Rg ₂ 可阻断脑或血清中孕酮、异孕酮、5-羟色胺 (5-HT)、5-羟基吲哚乙酸 (5-HIAA)、促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)、皮质酮 (CORT) 和促肾上腺皮质激素 (ACTH) 水平的下降, 减轻 HPA 轴功能而治疗 PTSD 相关的行为缺陷	42
	葛根素 (PR)	SPS 法复制 PTSD 大鼠模型	PR 能够降低应激大鼠脑中孕酮、异孕酮水平, 升高 CORT、CRH 和 ACTH 水平; 同时 PR 的抗 PTSD 样作用与神经递体的生物合成和 HPA 轴应激激素水平的正常化有关	43
	芍药苷 (PF)	SPS 法复制 PTSD 大鼠模型	PF 能降低 SPS 模型大鼠大脑前额叶皮质、海马和杏仁核中异孕酮合成水平	44
	天麻素 (GAS)	增强型单次延长应激 (ESPS) 复制 PTSD 大鼠模型	GAS 减少大鼠海马内白介素-6 (IL-6) 和 IL-1 β 水平, 抑制大鼠海马诱生型一氧化氮酶 (iNOS) 和磷酸化 p-38 丝裂原激活蛋白激酶 (p38 MAPK) 蛋白的表达; 提示 GAS 通过减弱 p38 MAPK 信号通路活化, 调节海马内神经免疫因子水平, 改善创伤后应激障碍的抑郁焦虑样行为	45
单味中药	姜黄素 (CUR)	SPS 法复制 PTSD 大鼠模型	CUR 通过恢复神经化学异常和降低 SPS 诱导的海马、杏仁核和纹状体组织中 5-HT 水平, 从而达到改善 PTSD 症状的作用	46
	乌灵菌粉 (WLJF)	ESPS 复制 PTSD 大鼠模型	WLJF 降低海马组织中 IL-1 β 、IL-6 的水平, 从而改善 PTSD 大鼠焦虑样行为	47
	人参总皂苷	不可回避足底电击联合情景再现制备 PTSD 小鼠模型	人参总皂苷能够上调 PTSD 模型小鼠前额叶皮质血清和糖皮质激素调节蛋白激酶 1 (SGK1) mRNA 和蛋白质表达水平	48
		SPS 刺激复制 PTSD 大鼠模型	人参皂苷能够保护 PTSD 大鼠海马神经元, 其作用机制可能主要与通过调节 HPA 轴及降低炎症反应有关	49
	枸杞多糖 (LBP)	SPS 法制备 PTSD 大鼠模型	LBP 通过下调前额叶皮质 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 2B 亚基 (NR2B)-钙调蛋白激酶 II (CaMKII) 信号通路、降低血清 CORT 浓度, 改善 PTSD 大鼠的抑郁行为	50
中药复方	贯叶连翘提取物 (ESJWT)	S 法制备 PTSD 小鼠模型	ESJWT 能够降低小鼠海马、前额叶皮层炎症因子 IL-1 β 、IL-6 的 mRNA 水平和海马 iNOS 的 mRNA 水平	51
	四逆散 (SNS)	S 加幽闭制作 PTSD 大鼠模型	SNS 可以明显促进 PTSD 所致睡眠障碍大鼠快速入睡, 但快动眼睡眠 (REMS) 潜伏期却延长	52
			SNS 调节 PTSD 及睡眠障碍大鼠神经元放电频率, 正向调节褪黑素及相关应急激素	53
			SNS 可正向调节 PTSD 大鼠海马区神经元信号强度	54
			SNS 可正向调节 PTSD 及睡眠障碍大鼠海马的超微结构	55
			SNS 可正向调节 PTSD 大鼠海马超微结构	56
			SNS 可改善 PTSD 所致睡眠障碍大鼠海马区 CA1 及 CA3 神经元形态、神经元细胞器结构, 同时改善神经元时空特性损害	57
			SNS 能够干预 PTSD 大鼠的分子生物学机制, 使 PTSD 大鼠血清差异代谢分子互作作用、共同调控机体的代谢平衡, 实现内环境的稳态	58
			SNS 干预 PTSD 大鼠海马组织的分子生物学机制, 通过降低机体代谢产物的含量, 调节代谢途径治疗应激损伤	59

续表 1

分类	名称	研究对象	作用机制	参考文献
中药复方	金匱肾气丸 (JKSQW)	SPS 法制造 PTSD 孕鼠模型	JKSQW 能够纠正 PTSD 孕鼠“胎损”引起的子鼠生长发育迟缓及行为学改变, 改善子鼠 5-HT 水平, 降低应激损害	60
			JKSQW 能够纠正孕鼠 PTSD 导致的子代生长发育迟缓、行为异常、血清多巴胺 (DA) 紊乱, 改善应激损害	61
			JKSQW 防止孕鼠 PTSD 胎损的分子生物学机制与调节 MAPK 信号通路、胞吞通路的表达谱有关	62
			JKSQW 能够恢复 PTSD 孕鼠神经营养因子 3 (Ntf3) 相关基因甲基化水平从而解除对 PTSD 主要症状	63
	消痰解郁方 (XTJYF)	慢性强迫游泳应激小鼠	XTJY 通过上调应激小鼠海马区 5-HT _{1A} 受体 mRNA 的表达, 缩短小鼠强迫游泳不动时间, 改善应激状态	64
			XTJY 调节慢性应激荷瘤大鼠血清 TNF- α 含量, 与上调海马 Bcl-2 蛋白、p-ERK1/2 蛋白的表达有关	65
	柴胡加龙骨牡蛎汤 (TJ-12)	ICR 小鼠与 EL 小鼠建立社会失败应激模型	TJ-12 有效治疗小鼠 PTSD 的作用机制可能与调节海马脑神经源性营养因子 (BDNF) 基因相关	66
	百合地黄汤 (BHDHT)	SPS 法建立 PTSD 大鼠模型	BHDHT 上调海马 5-HT 水平, 调节 PTSD 症状	67
			BHDHT 下调海马 GR 表达, 上调 MR 表达, 改善大鼠 PTSD 症状	68
	龟鹿二仙胶 (GLEJ)	SPS 法建立 PTSD 大鼠模型	GLEJ 调节 HPA 轴的功能紊乱, 从而改善 PTSD 大鼠的行为学异常	69
			GLEJ 改善情感行为和认知功能与调节海马 GR、5-HT _{1A} 和 5-HT _{2A} 受体表达有关	70
	朱砂安神丸 (ZSASW)	条件性恐惧大鼠模型	ZSASW 能够保护条件性恐惧大鼠海马神经元, 增强海马突触结构与功能可塑性	71
	珍珠养心安神汤 (ZZYXAST)	PTSD 确诊患者	ZZYXAST 延长患者促肾上腺皮质激素 (ACTH) 和超氧化物歧化酶 (SOD), 降低血浆 IL-2、IL-6、IL-8、血清丙二醛 (MDA)、去甲肾上腺素 (NE)、一氧化氮 (NO)、人血管活性肠肽 (VIP) 含量, 改善患者 PTSD 症状	72
	二十味沉香丸 (20WCXW)	大脑中动脉线栓法制备的卒中后 PTSD 大鼠模型	20WCXW 通过恢复大鼠体内主管运动功能的遍布的受损, 改善卒中后 PTSD 大鼠的肢体运动能力; 通过调节大鼠脑内 Glu/GABA-Gln 代谢环路的表达	73
	白龙解郁颗粒 (BLJYKL)	震后救援军人 PTSD 患者	BLJYKL 治疗后 PTSD 患者躯体化因子分、抑郁因子分及偏执因子分较治疗前明显降低, 故 BLJYKL 能改善 PTSD 引起的躯体障碍	74
	归脾汤 (GPT)	束缚、强迫游泳及乙醚麻醉构建的 PTSD 模型大鼠	GPT 增加模型大鼠旷场实验运动总距离、穿梭次数, 从而预防治疗 PTSD	75
	温补肾阳方 (WBSY, 肉桂 10 g、巴戟天 30 g)	SPS 法建立 PTSD 大鼠模型	WBSY 改善 PTSD 大鼠体质量和旷野实验 (Open-Field) 评分、糖水摄取量、血浆 17- β -皮质酮 (17-OHCS) 和环核苷酸 (cAMP) 水平	76
	葛根复方 (GGF, 柴胡、白芍、枳壳、葛根、甘草、黄芪)	多因素刺激所致 PTSD 大鼠模型	GGF 升高应激大鼠下丘脑和血浆中 DA、5-HT 含量, 并能降低血浆中 NE、AD 含量, 升高下丘脑和血浆 5-HT/NE 以及血浆 5-HT/AD	77

中医理论治疗 PTSD 的病因病机的两大主要原则为“肝主疏泄, 调畅情志”与“肾主藏精, 在志应恐”, 且改善睡眠有助于重新整合并消除恐惧记忆。因此, 寻求既可以改善睡眠、镇静催眠又能疏肝解郁、调畅情志或者滋肾养精亦或滋肾柔肝的中药将可能成为治疗 PTSD 的有效药物。由表 1 中所列治疗 PTSD 的中药研究可知, 四逆散和金匱肾气丸对于治疗 PTSD 的研究较为完善。四逆散具有透邪解郁、疏肝理脾的功效, 由柴胡、枳壳 (麸炒)、白芍、甘草组成。截止目前四逆散治疗 PTSD 的研究主要以促进 PTSD 所致睡眠障碍、改善神经元机制、改善海马区功能及改善代谢途径等方面为主。

金匱肾气丸具温补肾阳、化气行水之功效, 由地黄、山药、山茱萸 (酒炙)、茯苓、牡丹皮、泽泻、桂枝、附子 (炙)、牛膝 (去头)、车前子 (盐炙) 组成。现代药理研究证明金匱肾气丸主要有提高机体免疫力、保护男性睾丸、促精子发育和成熟的作用^[78]。目前, 金匱肾气丸治疗 PTSD 的研究主要集中在对 PTSD 孕鼠子代行为及血清 5-HT 及 DA 水平、相关通路及基因表达等方面, 还没有对睡眠改善和调节杏仁核、腹内侧 VMPFC、海马等相关节点和 HPA 轴的研究。四逆散相较于金匱肾气丸调节 PTSD 及海马区节点、改善睡眠的相关研究更为充足, 在治疗 PTSD 方面具有一定优势。

4 四逆散治疗 COVID-19 所致 PTSD 的可行性分析

四逆散出自《伤寒论》，具有透邪解郁、疏肝理脾之功效，适用于肝气郁结、横逆犯胃或脾虚不运，影响肝不疏泄的肝脾失和证^[79]。现代医家取其疏肝解郁之功，多用于治疗肝气郁滞所致心悸、脏燥等症；取其疏肝理脾之功，治疗肝郁脾虚、情志不遂所致失眠^[80]；故成为疏肝解郁、调和肝脾的经典方。有研究表明，四逆散除具有上述改善 PTSD 的作用外，还具有镇静催眠、抗抑郁、抗焦虑、调节肠胃功能等作用。四逆散具有类似地西洋镇静催眠的作用，作用机制主要与增加脑内 5-HT 受体表达量有关^[81-82]。四逆散抗抑郁的研究较为深入，已经从信号通路层面阐述其“疏肝解郁”的内涵，主要作用于 CASP3、CHRM2、DRD1 等多个靶点，调节多条信号通路从而发挥抗抑郁作用^[83-84]。侯磊等^[85]通过网络药理学方法发现四逆散可能通过介导与 ERBB2、EGFRv III、VEGFA-VEGFR2 等信号通路发挥抗焦虑的作用。四逆散还可以通过调节功能性消化不良提高机体免疫力^[86-87]。COVID-19 疫情期间，患者、相关医护工作人员及隔离人员在应激状态下易产生抑郁、焦虑甚至失眠，疫后幸存者及相关医护工作人员等易患 PTSD。综上所述，四逆散可通过调节患者抑郁及焦虑状态、改善睡眠，治疗患者 PTSD，多方面调节治疗心理精神疾病；同时改善患者肠胃功能，促进消化吸收，提高机体免疫力，故四逆散可能成为干预治疗 COVID-19 所致 PTSD 的首选基础方药。

5 结语

COVID-19 是一场重大疫情，也是一场患者、一线医护人员与自己心理之间的斗争。借鉴 SARS 后幸存者患心理与精神疾病的经验，COVID-19 疫情防控要尽早介入心理干预，在整个治疗过程中，对患者、幸存者、隔离人员、相关医护人员的情志调节和心理疏导不容忽视。尽早在心理上应对这场疫情，这也符合中医“治未病”的要求。待疫情结束后，及时诊断评估幸存者和相关人员患 PTSD 的风险，提早介入治疗，将为患者释放精神压力，回归正常生活提供帮助。

随着中医药应用水平的快速提升，中药在治疗睡眠障碍伴有食欲不振或慢性胃炎、抑郁情绪伴有躯体不适或疼痛、抑郁情绪伴有阳痿、焦虑情绪伴有月经不调等情绪与精神障碍等疾病方面有独特优势^[88]，较化学药具有不良反应小、作用靶点多等优

点。PTSD 是一种常见的、反复发作的慢性精神障碍疾病，患者常伴有抑郁、焦虑、睡眠障碍等身心障碍症状，严重者有自杀倾向。消除睡眠障碍，重新整合并消除恐怖记忆有助于治疗 PTSD。中医理论认为 PTSD 是由“惊”“恐”所致，属于“情志病”，主要与肝、肾二脏有关；PTSD 患者多出现抑郁、焦虑、睡眠障碍等症状，治则多以改善睡眠、疏肝解郁、调畅情志及滋肾养精为主。目前调节 PTSD 的中药研究中，四逆散的相关研究较多，主要以改善 PTSD 患者睡眠而消除恐惧记忆、正向调节海马区神经元相关功能、抗抑郁及抗焦虑等方面为主，在治疗 PTSD 方面确有一定疗效。因此，无论是缓解 COVID-19 期间相关人员抑郁、焦虑及睡眠障碍，还是及时有效地干预治疗疫后幸存者 PTSD，四逆散均有潜在优势。可以将四逆散作为基础方，根据临床辨证论治的需求加减，加以配合中医针刺、中医情志疏导、正念干预等方法，将对 PTSD 患者达到最佳的治疗效果。治疗 PTSD 所涉及的主要节点有杏仁核、腹内侧前额叶、海马以及 HPA。四逆散改善 PTSD 的作用机制主要以改善睡眠和调节海马区功能为主，因此可将四逆散调节 PTSD 患者大脑杏仁核、VMPFC 等节点及 HPA 轴作为今后研究的重点。尽可能从多途径完善四逆散治疗 PTSD 的作用机制，将为有效治疗 PTSD 提供科学依据和理论保障。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 截至 2 月 21 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. [2020-02-22]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/543cc508978a48d2b9322bdc83daa6fd.shtml>.
- [2] WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [EB/OL]. (2020-02-11) [2020-02-14]. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
- [3] Gorbalenya A E, Baker S C, Baric R S, *et al*. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses coronavirus-The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group [J]. *BioRxiv*, 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>.
- [4] Cui J, Li F, Shi Z L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2019, 17(3): 181-192.
- [5] 董雅琴, 张 慧, 张 锋, 等. 猪源冠状病毒监测简报

- [J/OL]. 中国动物检疫, [2020-02-14]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/37.1246.S.20200214.1212.002.html>.
- [6] Hong X, Currier G W, Zhao X, *et al*. Posttraumatic stress disorder in convalescent severe acute respiratory syndrome patients: A 4-year follow-up study [J]. *Gen Hosp Psych*, 2009, 31(6): 546-554.
- [7] Lee S M, Kang W S, Cho A R, *et al*. Psychological impact of the 2015 MERS outbreak on hospital workers and quarantined hemodialysis patients [J]. *Compreh Psych*, 2018, doi: 10.1016/j.comppsy.2018.10.003.
- [8] Khazaie H, Ghadami M R, Masoudi M. Sleep disturbances in veterans with chronic war-induced PTSD [J]. *J Inj Violence Res*, 2016, 8(2): 99-107.
- [9] 尚巍. ICU 患者家属创伤后应激障碍的影响因素研究 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2018.
- [10] 张黎明, 张有志, 李云峰. 创伤后应激障碍的神经生物学研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(6): 704-707.
- [11] 董婷婷, 张成帅, 张志强, 等. 正念减压法对创伤后应激障碍患者干预效果的 meta 分析 [J]. 中国心理卫生杂志, 2018, 32(1): 7-14.
- [12] 郭宏伟. 中医药拮抗创伤后应激障碍的研究现状 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 213-219.
- [13] 赵怡坤, 韩雅迪, 张彦峰, 等. 针刺对创伤后应激障碍大鼠行为及学习记忆功能的影响 [J]. 针刺研究, 2018, 43(9): 562-566.
- [14] 张琦, 胡真. 中医情志疗法在创伤后应激障碍中的应用 [J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(3): 50-53.
- [15] 徐慰, 刘晓妍, 安媛媛. 正念干预创伤后应激障碍的研究进展 [J]. 中国临床心理学杂志, 2019, 27(2): 418-423.
- [16] 邵茜茜, 刘东英, 张振香, 等. 时间观疗法在精神障碍患者心理康复中的应用研究进展 [J]. 中华护理杂志, 2019, 54(1): 130-134.
- [17] 杜宁, 石秀秀, 崔松子, 等. 参与式音乐治疗对脊髓损伤患者创伤后应激障碍康复结果的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34(9): 1097-1099.
- [18] 秦俊峰, 韩海斌, 田博. 创伤后应激障碍治疗的研究进展 [J]. 精神医学杂志, 2019, 32(1): 69-72.
- [19] 李硕硕, 刘谦东, 袁增强. 创伤后应激障碍生物学基础及治疗研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(12): 1185-1193.
- [20] 位照国, 李凌江, Laura A B, *et al*. 创伤后应激障碍临床药物治疗指南——哈佛南岸计划之精神药理学规范 (PAPHSS) [J]. 国际精神病学杂志, 2013, 40(1): 49-53.
- [21] 李强, 张玉莲, 林翠茹, 等. 补肾中药复方治疗肾虚证老年性痴呆的临床优势 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(8): 1065-1067.
- [22] Mak I W, Chu C M, Pan P C, *et al*. Risk factors for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in SARS survivors [J]. *General Hosp Psych*, 2010, 32(6): 590-598.
- [23] 高宏生, 惠武利, 兰晓霞, 等. SARS 患者创伤后应激障碍的随访研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2006, 21(11): 1003-1004.
- [24] Mak I W, Chu C M, Pan P C, *et al*. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors [J]. *General Hosp Psych*, 2009, 31(4): 318-326.
- [25] 周涛, 刘权辉, 杨紫陌, 等. 新型冠状病毒感染肺炎基本再生数的初步预测 [J/OL]. 中国循证医学杂志, [2020-02-13]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1656.r.20200204.1640.002.html>.
- [26] 新型冠状病毒感染的肺炎疫情紧急心理危机干预指导原则 [S]. 2020
- [27] 中华人民共和国中央人民政府, 国家卫生健康委就新型冠状病毒感染肺炎疫情防控工作中的网络在线、电话热线等社会心理服务有关情况举行新闻发布会 [EB/OL]. (2020-02-03) [2020-02-18]. http://www.gov.cn/xinwen/2020-02/03/content_5474278.html.
- [28] 梅俊华, 张琦, 龚雪, 等. 新型冠状病毒肺炎感染医护人员心理及睡眠状态分析 [J/OL]. 医药导报, [2020-02-18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200215.0150.002.html>.
- [29] 王悦, 杨媛媛, 李少闻, 等. 新型冠状病毒肺炎流行期间居家儿童青少年抑郁情绪调查及影响因素分析 [J/OL]. 中国儿童保健杂志, [2020-02-18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1346.R.20200218.1248.002.html>.
- [30] 李少闻, 王悦, 杨媛媛, 等. 新型冠状病毒肺炎流行居家隔离期间儿童青少年焦虑性情绪障碍的影响因素分析 [J/OL]. 中国儿童保健杂志, [2020-02-18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1346.R.20200218.1257.004.html>.
- [31] Yue J, Shi L, Lin X, *et al*. Behavioral interventions to eliminate fear responses [J]. *Sci Chi Life Sci*, 2018, 61(6): 625-632.
- [32] 陈建国. 恐惧记忆消散的神经生物学机制研究进展 [J]. 生命科学, 2014, 26(6): 603-609.
- [33] 位景香, 王永堂, 鲁秀敏. 创伤后应激障碍的中医疗法及其机制研究进展 [J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(1): 54-58.
- [34] Thompson C E, Taylor F B, McFall M E, *et al*. Nonnightmare distressed awakenings in veterans with posttraumatic stress disorder: Response to prazosin [J]. *J Trauma Stress*, 2008, 21(4): 417-420.
- [35] 李秋雨, 郭建友, 姚子蔚, 等. 中药治疗创伤后应激障碍的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20200507.
- [36] 陈芹, 王新燕, 张桂青, 等. 支持性心理干预和综合

- 干预方法对 PTSD 患者的疗效观察 [J]. 中国健康心理学杂志, 2019, 27(7): 961-965.
- [37] 邵祺腾, 王 昊, 张振华, 等. 中医心理学对情感过程的认识 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(5): 567-569.
- [38] 杨雪艳, 何玉梅, 肖 夏, 等. 论惊和恐在创伤后应激障碍中的作用 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(5): 52-53.
- [39] 李越峰, 张泽国, 徐富菊, 等. 从肝论治创伤后应激障碍及睡眠障碍的研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(7): 128-131.
- [40] 严 灿, 吴丽丽. 基于“肾藏精, 在志应恐”理论的创伤后应激障碍病机与防治研究思路探讨 [J]. 环球中医药, 2016, 9(5): 578-582.
- [41] 吴仲敏, 程正文, 倪桂莲, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对创伤后应激障碍大鼠行为学变化和海马神经元自噬的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(5): 896-901.
- [42] Gao H W, Ju R L, Luo M, *et al.* The anxiolytic-like effects of ginsenoside Rg₂ on an animal model of PTSD [J]. *Psych Res*, 2019, doi: 10.1016/j.psychres.2018.12.034.
- [43] Su A S, Zhang J W, Zou J, *et al.* The anxiolytic-like effects of puerarin on an animal model of PTSD [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2019.108978.
- [44] Qiu Z K, He J L, Liu X, *et al.* Antidepressant-like effects of albiflorin extracted from *Radix Paeoniae Alba* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 179: 9-15.
- [45] 吴 迪. 天麻素对 PTSD 和 MCAO 模型的药效学研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2016.
- [46] Bombi L, Hyejung L. Systemic administration of curcumin affect anxiety-related behaviors in a rat model of posttraumatic stress disorder via activation of serotonergic systems [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2018, doi: 10.1155/2018/9041309.
- [47] 李凤蕾, 杜 菲, 吴 迪, 等. 乌灵菌粉早期应用对创伤后应激障碍模型大鼠行为及海马组织中 IL-1 β 、IL-6 水平的影响 [J]. 中国药房, 2016, 27(25): 3478-3480.
- [48] 王中立, 干丽君, 王中平, 等. 人参总皂苷拮抗 C57BL/6N 小鼠 PTSD 样行为作用及机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(5): 1035-1038.
- [49] 王孟阳, 段发亮, 吴京雷, 等. 人参皂苷对创伤后应激障碍大鼠海马神经元的保护作用机制研究 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2018, 47(1): 69-72.
- [50] 楚 胜. 枸杞多糖对创伤后应激障碍大鼠抑郁的保护作用研究 [J]. 现代预防医学, 2019, 46(14): 2622-2625.
- [51] 文 浩. 圣·约翰草提取物片对创伤后应激障碍模型小鼠的防治作用及机制的初步研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.
- [52] 李越峰, 司昕蕾, 边甜甜, 等. 四逆散对创伤后应激障碍及睡眠障碍大鼠睡眠潜伏期的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(9): 1089-1091.
- [53] 张泽国, 曹 瑞, 徐富菊, 等. 四逆散对创伤后应激及睡眠障碍大鼠海马区神经元放电频率的作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(9): 850-852.
- [54] 李越峰, 边甜甜, 牛江涛, 等. 四逆散对创伤后应激障碍大鼠海马神经元信号强度的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(7): 824-826.
- [55] 李越峰, 边甜甜, 司昕蕾, 等. 四逆散干预创伤后应激障碍及睡眠障碍大鼠海马的超微结构研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(6): 695-697.
- [56] 李越峰, 曹 瑞, 牛江涛, 等. 四逆散对创伤后应激障碍大鼠海马超微结构的调节作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(13): 1561-1564.
- [57] 牛江涛, 张泽国, 曹 瑞, 等. 四逆散对 PTSD 及睡眠障碍大鼠海马 CA1/CA3 区神经元动作电位的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(4): 363-366.
- [58] 曹 瑞, 牛江涛, 司昕蕾, 等. 基于代谢组学的四逆散干预创伤后应激障碍大鼠模型的作用研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(4): 343-346.
- [59] 李越峰, 曹 瑞, 牛江涛, 等. 四逆散对创伤后应激障碍大鼠海马组织特征性分子研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(5): 455-458.
- [60] 张先庚, 刘祥敏, 龙芋君, 等. 金匱肾气丸对创伤后应激障碍孕鼠子代行为及血清 5-羟色胺水平的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(6): 698-701.
- [61] 彭思涵, 刘祥敏, 蒋晓静, 等. 金匱肾气丸对创伤后应激障碍综合征孕鼠子代行为遗传及多巴胺的影响 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(27): 3322-3325.
- [62] 王红艳, 张 辉, 彭思涵, 等. 金匱肾气丸防治创伤后应激障碍综合征孕鼠胎损的基因表达谱机制研究 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(33): 4087-4091.
- [63] Zhang H, Peng S H, Liang X L, *et al.* Ntf3 hypermethylation in antenatal PTSD and preventive effect of the Chinese herbal medicine Jin Kui Shen Qi Wan [J]. *Biotechnol Biotech Eq*, 2018, 32(3): 663-670.
- [64] 修丽娟, 魏品康, 刘 龙, 等. 消痰解郁方对慢性强迫游泳应激后小鼠行为学及其海马组织 5-HT (1A) 受体 mRNA 表达的影响 [J]. 第二军医大学学报, 2007, 28(10): 1126-1128.
- [65] 修丽娟, 魏品康, 林晖明, 等. 消痰解郁方对慢性应激荷瘤大鼠行为的影响及其机制 [J]. 中西医结合学报, 2010, 8(2): 138-144.
- [66] 高鹏飞, 杜玉玲, 徐月妹, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对创伤后应激障碍的疗效及机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12): 219-222.

- [67] 张永华, 胡霖霖. 百合地黄汤对创伤后应激障碍大鼠海马 5-HT 水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(12): 2672-2674.
- [68] 胡霖霖, 张永华, 苏玉刚. 百合地黄汤对创伤后应激障碍大鼠行为学及海马 GR-MR 表达的影响 [J]. 中国中医药科技, 2014, 21(2): 135-137.
- [69] 叶伟琼, 陈洁, 黄云玲, 等. 龟鹿二仙胶对创伤后应激障碍大鼠行为学和 HPA 轴功能的影响 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(7): 1014-1019.
- [70] 刘凌云, 吴丽丽, 刘书考, 等. 龟鹿二仙胶对创伤后应激障碍模型大鼠行为学及海马 GR、5-HT 受体表达的影响 [J]. 中医学报, 2019, 34(3): 531-536.
- [71] 唐霜. 朱砂安神丸对条件性恐惧大鼠恐惧记忆的影响及作用机制研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- [72] 郭骏成, 陈荣, 郭敏, 等. 珍珠养心安神汤对创伤后应激障碍患者 HAMD 和 PTSD-SS 评分及细胞因子和相关代谢产物的影响 [J]. 海南医学, 2017, 28(13): 2076-2079.
- [73] 李龙梅. 二十味沉香丸对卒中后 PTSD 状态大鼠脑内 Glu/GABA-Gln 代谢环路的调控机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [74] 魏品康, 施俊, 武峰, 等. 白龙解郁颗粒对震后救援军人创伤后应激障碍的干预研究 [J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(8): 921-922.
- [75] 陈光耀, 戴方圆, 李姝蒙, 等. 归脾汤对创伤后应激障碍模型大鼠预防作用探究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(1): 54-56.
- [76] 张鹏, 谢磊, 罗瑞, 等. 温补肾阳方对创伤后应激障碍大鼠行为学及血浆 17-OHCS、cAMP 影响的研究 [J]. 四川中医, 2011, 29(9): 19-21.
- [77] 王金萍, 曾明, 边佳明, 等. 葛根复方对创伤应激障碍大鼠单胺递质的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(2): 48-50.
- [78] 史同霞, 王学华. 金匱肾气丸的药理研究及临床应用进展 [J]. 中央民族大学学报: 自然科学版, 2019, 28(2): 68-71.
- [79] 张婧娴, 芮俊乾, 陈逸凡, 等. 四逆散有效成分对内脏高敏感大鼠 5-HT 信号通路的多靶点协同调控 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(16): 115-123.
- [80] 蔡蓉蓉, 姚魁武, 刘守尧. 四逆散的方证变及临床应用进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(9): 1020-1022.
- [81] 李越峰, 徐富菊, 张泽国, 等. 四逆散对大鼠睡眠时相影响的实验研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(10): 936-938.
- [82] 黄莉莉. 四逆散改善睡眠作用的机制研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2009.
- [83] 宗阳, 陈婷, 董宏利, 等. 基于网络药理学四逆散治疗抑郁症的作用机制探讨 [J]. 中草药, 2019, 50(20): 4995-5002.
- [84] 周佳, 蔡皓, 段煜, 等. 基于“单味药-药对-复方”多层次的四逆散抗抑郁作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(1): 46-51.
- [85] 侯磊, 李晓宇, 黄娜娜, 等. 四逆散干预焦虑症作用机制的网络药理学分析 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5154-5161.
- [86] Zhu C Y, Zhao L Q, Zhao J Y, *et al.* Sini San ameliorates duodenal mucosal barrier injury and low-grade inflammation via the CRF pathway in a rat model of functional dyspepsia. [J]. *Int J Mol Med*, 2019, doi: 10.3892/ijmm.2019.4394.
- [87] 何娟. 四逆散促胃肠动力成分的药物动力学研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [88] 冯斌, 刘兰英, 张滢, 等. 中西医结合治疗精神疾病研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(6): 880-887.