

• 综述 •

肺系疾病共病抑郁的双向调控机制及中西药治疗研究进展

孙乐华^{1,2}, 秦雪梅^{1,2}, 刘晓节^{1,2*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西大学 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

摘要: 肺系疾病与抑郁症共病现象呈现双向病理联系, 形成难以破解的恶性循环, 构成临床治疗的一大挑战。该共病机制既涉及现代医学所提出的“神经-免疫-微生态”失衡理论, 又与中医“脏腑相关”整体观念高度吻合。一方面, 肺源性炎症因子风暴、低氧应激及下丘脑-垂体-肾上腺轴异常活化等因素, 可导致神经递质及神经源性因子表达异常, 通过“肺-脑轴”介导炎症级联反应, 从而诱发或加重抑郁状态; 另一方面, 抑郁症伴随的自主神经功能紊乱又可进一步损害肺功能, 形成病情加重回路。此外, 共病状态引发的微生态失衡通过“肺-脑轴”“肺-脑-肠轴”等多脏腑互扰, 促成跨器官病理信号网络的扩散, 出现“因病致郁”与“因郁致病”相互交织的复杂局面, 使疾病迁延难愈。在治疗方面, 化学药虽靶点明确但不良反应较明显; 中药则注重整体调节和多靶点干预。二者联用优势互补、协同增效, 在该共病治疗中显示出广阔前景。未来应构建跨学科整合研究范式, 融合多维度生物信息以建立个体化精准诊疗体系, 并借助动态建模方法持续优化治疗路径, 从而最终实现临床疗效与患者生存质量的全面提升。

关键词: 肺系疾病; 抑郁症; 肺脑共病; 肺脑轴; 交互机制; 中西药联用

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)24-9172-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.24.027

Research progress on bidirectional regulatory mechanism and Chinese and Western medicine treatment of depression in pulmonary diseases

SUN Lehua^{1,2}, QIN Xuemei^{1,2}, LIU Xiaojie^{1,2}

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

2. The Key Laboratory of Effective Substances Research and Utilization in TCM of Shanxi Province, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

Abstract: The comorbidity of pulmonary diseases and depression exhibits a bidirectional pathological relationship, forming a vicious cycle that is difficult to break and posing a significant challenge in clinical treatment. The mechanisms underlying this comorbidity not only align with the “neuro-immune-microecological” imbalance theory proposed by modern medicine but also are highly correspond with the holistic concept of “Zang-Fu correlation” in traditional Chinese medicine (TCM). On one hand, factors such as pulmonary-derived inflammatory cytokine storms, hypoxic stress, and abnormal activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis can lead to dysregulated expression of neurotransmitters and neurogenic factors, mediating inflammatory cascades via the “lung-brain axis” and thereby inducing or exacerbating depressive states. On the other hand, autonomic dysfunction associated with depression can further impair pulmonary function, creating a feedback loop that aggravates the condition. Additionally, microecological imbalances triggered by the comorbid state facilitate the spread of pathological signaling networks across organs through multi-visceral interactions such as the “lung-brain axis” and “lung-brain-gut axis”, resulting in a complex interplay between “disease-induced depression” and “depression-induced disease”, which contributes to disease chronicity and treatment resistance. In terms of treatment, Western medicine, while target-specific, often presents notable side effects, whereas TCM emphasizes holistic regulation and multi-target

收稿日期: 2025-06-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82274360); 山西省中医药管理局资助项目(2024ZYY2A032); 山西省中医药创新团队(zyytd2024020)

作者简介: 孙乐华, 硕士研究生, 研究方向为中药神经精神药理。E-mail: 2456531292@qq.com

*通信作者: 刘晓节, 教授, 博士生导师, 从事中药神经精神药理和中药抗抑郁的肠道微生态研究。E-mail: liuxiaojie@sxu.edu.cn

intervention. The combination of both approaches leverages their complementary advantages and synergistic effects, demonstrating broad prospects in the management of this comorbidity. Future efforts should focus on establishing an interdisciplinary integrated research paradigm, incorporating multi-dimensional biological information to develop personalized precision diagnosis and treatment systems, and employing dynamic modeling methods to continuously optimize therapeutic pathways, ultimately achieving comprehensive improvements in clinical efficacy and patient quality of life.

Key words: pulmonary system diseases; depression; pulmonary encephalopathy; lung-brain axis; interaction mechanisms; integrated therapy of traditional Chinese and Western medicines

肺系疾病如慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、哮喘、肺纤维化 (pulmonary fibrosis, IPF)、肺癌等,与抑郁症的共病现象已获多项流行病学研究证实。数据显示,肺癌患者的抑郁发生率最高可达 68%^[1];而在 COPD 患者群体中,抑郁症的患病率波动范围更为显著 (7.0%~79.1%)^[2]。这些结果不仅揭示了 2 类疾病之间密切的关联性,更凸显了该共病问题的严峻性及临床干预的紧迫性。然而肺系疾病与抑郁症共病的严重性不仅体现在较高的临床发病率,更源于其病理生理机制的复杂性。2 类疾病在生理上相互影响,病理上彼此加剧:一方面,肺系疾病伴随的慢性炎症反应可导致病情反复发作,迁延不愈,从而诱发或加重抑郁状态;另一方面,抑郁症本身也会降低患者的治疗依从性与生活质量,进而加重肺功能损害,形成双向恶性循环。这一机制使共病患者面临更为严峻的健康结局和社会经济负担。

当前,关于肺系疾病与抑郁症共病的临床现象及其发病机制研究正不断深入,然而,目前仍缺乏对这一领域研究现状、进展的系统性综述。在中医方面,共病所涉及的证候特征与治疗原则尚未明确,同时也缺乏针对性强、疗效确切的药物治疗方案。因此,深入探究肺系疾病与抑郁症的共病机制并制定有效的干预策略,已成为呼吸医学领域的重要内容,其对于改善患者预后、减轻疾病负担及优化医疗资源配置具有重要意义。

本文基于中国知网、维普、万方、PubMed、Web of Science 和世界卫生组织等数据库,开展了系统的文献检索与筛选工作,结合流行病学数据并运用 CiteSpace 分析工具,对肺系疾病与抑郁症共病的发病机制及相关药物治疗进展进行了全面梳理与总结。同时,以“肺-脑轴”为切入点,深入探讨肺脑交互作用在共病发生、发展中的关键作用,为未来药物研发和临床治疗策略的优化提供新思路;并推动多学科交叉研究的进一步发展,为共病的综合防控提供新策略与新方法。

1 中医理论视域下肺系疾病与抑郁症共病的内在关联研究

中医理论认为,肺系疾病与抑郁症关系密切,二者常互为因果,形成恶性循环。其核心病机根于《素问·阴阳应象大论》“肺在志为忧”之论。肺主一身之气,司宣发肃降。若肺脏病变致气血津液失调,则易生忧悲情绪,此谓“因病致郁”;反之,过度悲伤则“悲则气消”,耗伤肺气,影响肺气的宣发肃降,导致加重肺系疾病,此为“因郁致病”。二者交互影响,使疾病迁延难愈。究其根本,此共病关系虽以肺为核心,然其发生、发展常累及肝、脑、肺、脾、肾等多脏腑功能失调,以下将从脏腑理论阐述二者共病病机。

1.1 “肝升肺降”理论

尽管肺系疾病与抑郁症在现代医学中分属呼吸与精神系统,但在中医“整体观”指导下,二者在病机上均与肺、肝两脏密切相关。肝与肺二者既五行相克之制,又赖气机升降相因。因此,从肝肺关系解释肺系疾病与抑郁症共病,具有深厚的理论依据。“肝生于左,肺藏于右”。生理状态下,肺气肃降可制约肝气过度升发,维持平衡状态。肝发生病变时,这种平衡被打破,会反过来侵蚀肺,形成相侮关系,影响肺部功能^[3]。从气机升降角度看,肝在左主升,肺于右主降,木郁不生,则肺气不降;肺气不降则上逆成咳,肝郁而气结,抑郁成疾^[4]。因此,肺系疾病患者的肺功能异常,气机不畅,气郁结于内,导致抑郁;反之,抑郁情绪也会影响肺的肃降,二者互相影响,加重病情。

现代临床研究亦支持这一理论。燕晓茹等^[5]发现肺癌与抑郁症共病的核心病机为肝失宣泄、肺失肃降;叶知锋等^[6]发现晚期肺癌伴抑郁状态患者的中医辨证型以肝郁证、气滞证等多见;佟歌等^[7]提出该共病病机关键在于肝、肺气机失调,继而导致精血津液运行不畅成痰成瘀,邪盛正虚恶性循环,使患者身心削减。综上,肝肺气机失调是肺系疾病与抑郁症共病的核心病机。临床治疗应注重

肝肺同治，以疏肝解郁、调畅肺气为法，恢复左升右降之机，从而达到改善躯体症状与情志状态的双重目的。

1.2 “肺脑相系”理论

肺脑共病涵盖多种疾病，其中肺性脑病是一种典型代表。肺性脑病是指在慢性胸肺疾病基础上，因呼吸功能衰竭导致低氧血症和高碳酸血症，继而引发一系列精神障碍和神经症状的综合征^[8]。研究表明，COPD 患者易发生肺系脑病，其发生率与抑郁状态有关；而肺性脑病引起的神经精神异常又会进一步加重患者的抑郁状态^[9]；陈铭等^[10]采用孟德尔随机化方法进行分析，发现间质性肺炎与抑郁之间存在正向因果关系。这些研究为理解肺系疾病与抑郁症之间的共病病机提供了依据。从生理和病理角度看，肺与脑密切相关，肺气失调可能影响脑的正常功能，从而参与抑郁症的发生、发展。

肺和脑的关系在中医理论中极为密切。脑为“元神之府”，作为人体的生命中枢，主宰并调节一切生理活动。人的精神、意识、思维和情志活动皆由脑所主。肺为“魄之处也”，魄受神经元的控制藏于其中，并行与肺。肺脑之间的经络互相通达，手太阴肺经的经气与脑相互通达，手少阴心经、足厥阴肝经、足少阴肾经三者的循行也使手太阴肺经与脑间接起到连通的作用。肺脏的作用是运行输布气血、促进经气的正常流动，通过络脉上濡脑络；脑中精微物质充足，脑神充沛，则能统御肺气，维持其宣降有度、络脉通利。二者相辅相成，共同维系人体气机调畅与神志安定^[11]。

肺系疾病患者肺出现病变会导致生化不足，神失所养，加之外界不良刺激，易产生悲忧情绪。此气机逆乱可上扰于脑，从而诱发抑郁症。反之，抑郁患者因“神失所养”、心神不宁，亦可影响气血正常运行，阻碍肺气宣发与肃降。长期抑郁状态导致肺气郁闭，又进一步加重患者呼吸系统症状与病情，形成恶性循环。现代研究提出的“肺-脑轴”学说，为理解肺-脑双向交互作用提供了机制支撑。研究表明，肺系疾病可通过炎性因子等物质，经特定传导通路引发全身性免疫反应，进而影响中枢神经活动与功能。徐阳等^[12]基于该学说，针对特发性 IPF 合并抑郁症的治疗，提出“祛邪通络以调神”“补肺通络以养神”的论治思路，强调在通络祛邪、补益肺气的基础上调神机，为临床诊治提供了重要参考。

1.3 “培土生金”理论

黄丽萍^[13]采用 Logistic 多因素回归分析显示，COPD 稳定期患者无论病情轻重，若合并焦虑或抑郁状态，其证型均以肺脾气虚、痰瘀阻肺为主。另有研究进一步表明，肺脾气虚与心神失养是 COPD 合并焦虑抑郁的关键病机。因此，从肺脾关系的角度认识肺系疾病与抑郁症的共病机制，具有重要的理论及临床意义。中医认为，脾胃为后天之本、气血生化之源。脾胃健运则气血充足，能够为肺气的正常运行提供物质基础；同时，肺气的宣发肃降功能正常，也有助于脾胃的运化功能。脾胃与脑密切相关，脾胃运化正常则气血充盛，脑髓得以滋养。若肺气失调，可影响脾胃运化，导致气血生化不足、脑髓失养，从而引发情志障碍。如肺气虚弱可致脾虚，气血亏虚，脑神失养，出现情绪低落、疲倦乏力等症状，长期可能发展为抑郁。另一方面，脾虚也可致肺气不足、心神失养，进而促使肺系疾病与抑郁症共同发生、发展。

“培土生金”法即通过补益脾土，使气血生化有源，心神得养，从而缓解抑郁情绪；同时，籍“土能生金”之机，补益肺脏，实现治病求本、标本兼顾的目的。多项研究表明，培土生金法不仅可改善 COPD 患者咳嗽、咳痰等症状，还有助于改善其抑郁情绪^[14]。

1.4 “肺肾相生”理论

有研究指出，当 COPD 发展至后期，肺脏虚弱可进一步累及肾脏功能^[15]。中医理论认为，肾藏精，主骨生髓，髓充于脑。肾精充足，方能上濡于脑，精可化气，气能化神，神定则气清，从而维持正常的神志活动。李时珍也曾提及：“脑实则神全，神全则气全，气全则形全，形全则百关调于内，八邪消于外”。然而，在肺系疾病后期，肺虚可致肾气受损，出现“金不生水”之象。肾气衰弱、肾精亏虚，则脑髓失去滋养。髓海空虚、神明失养，五脏神志活动失去统摄，患者可能出现情绪异常，如喜怒无常、悲忧无度、思虑过度、郁郁寡欢等，最终可发展为抑郁症。

中医强调人体为有机整体，脏腑之间相互关联。肺系疾病与抑郁症的共病现象正体现了多脏腑之间的复杂联系（图 1）。提示某一脏腑发生病变往往殃及其他脏腑、影响多项功能。因此，临床诊治不应局限于病变脏腑，而应秉承整体观与系统思维，坚持辨证论治，从而充分发挥中医药在防治肺

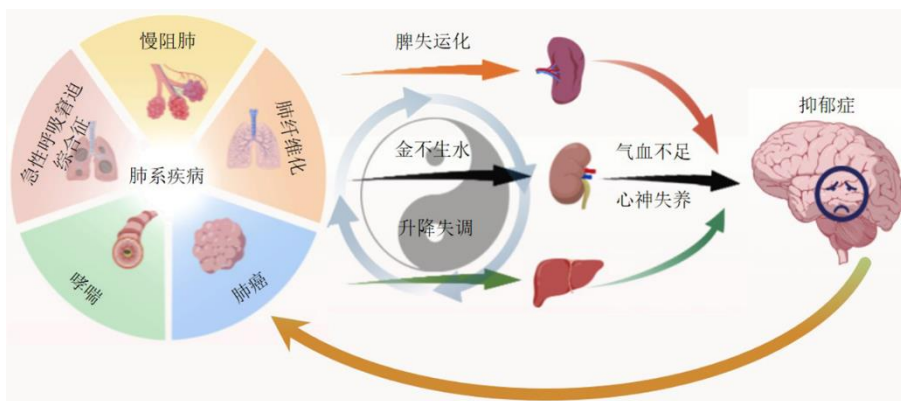


图 1 肺系疾病与抑郁症共病的中医病机机制

Fig. 1 Mechanism of pulmonary-psychiatric comorbidity in traditional Chinese medicine

系疾病与抑郁症共病中的特色与优势。

2 现代药理视角下的肺系疾病与抑郁症共病机制探究

基于 CiteSpace 的分析结果显示, 2002—2024 年, “肺系疾病与抑郁症共病” 相关研究的年度发文量呈整体上升趋势(图 2-A); 关键词聚类分析表明, 肺系疾病与抑郁症之间存在紧密关联(图 2-B、C); 时间线分析进一步显示, 抑郁与肺癌、慢阻肺等聚类在时间线出现明显交汇, 表明该领域自 2000 年以来持续成为研究热点(图 2-D)。但二者疾病的共病关系并非简单叠加, 而是涉及多系统、多通路之间复杂的交互作用(如“神经-免疫-微生物”轴), 彼此相互影响、形成互为因果的病理循环。深入解析其分子机制与调控网络, 不仅能为理解疾病本质提供新的理论视角, 也为临床早期精准干预及多靶点整合治疗策略的制定奠定坚实的科学基础。

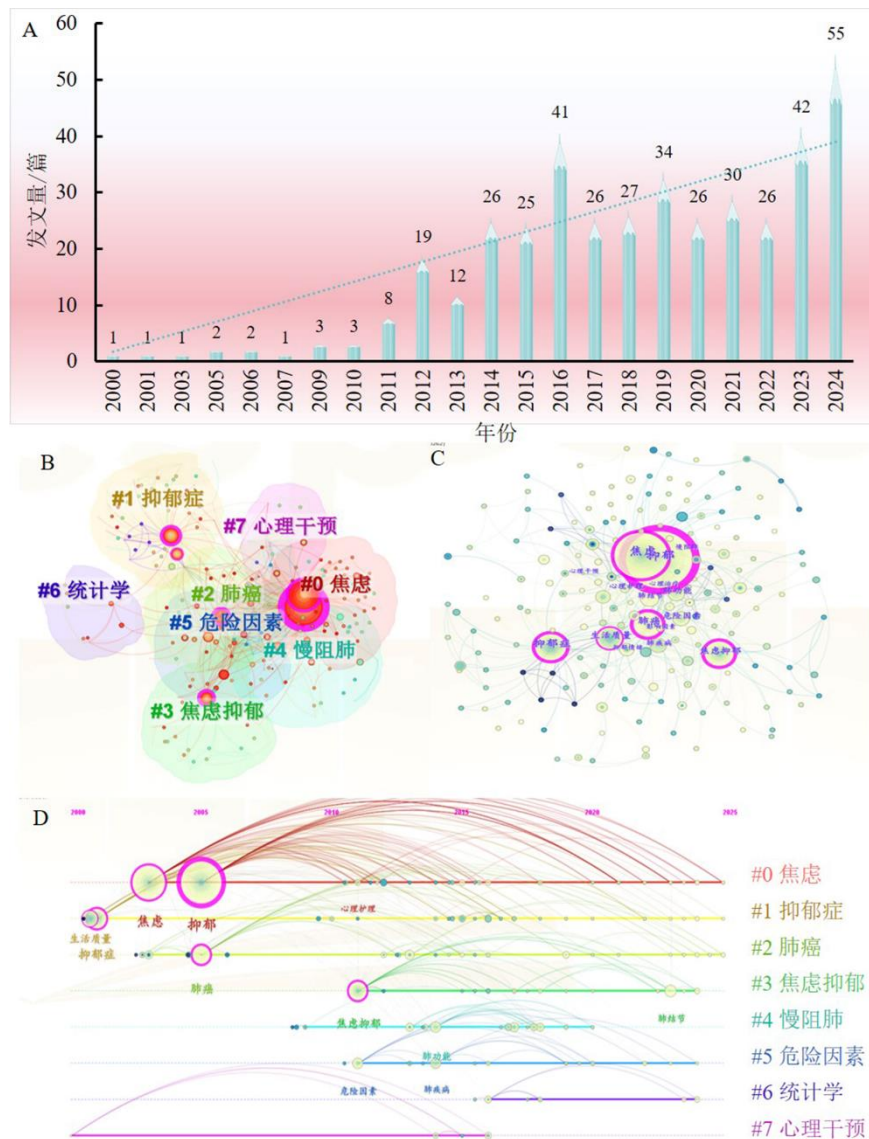
2.1 神经系统失衡: 单胺递质紊乱与神经可塑性损伤

2.1.1 下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴 HPA 轴作为神经内分泌系统的关键组成部分, 参与调控机体对生理、心理压力的应激反应, 及相关激素的合成。慢性肺病导致 HPA 轴过度激活, 敏感性增强, 皮质醇水平升高; 然而, 靶器官(如肺、脑)中的糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 敏感性下降, 从而引发炎症反应失控和神经保护功能减退。有研究发现, COPD 患者的 HPA 轴活性降低, 但同时伴有血清皮质酮水平显著升高。过高的皮质酮(醇)与抑郁发生、发展密切相关^[16]; 动物实验也表明, 长期注射皮质酮可诱导啮齿动物出现抑郁样行为。抑郁患者常伴有 HPA 轴持续亢进, 该状态进一步促进炎

症因子水平上升。细胞因子通过与细胞相互作用, 可导致支气管平滑肌收缩、痉挛和分泌增加, 进而影响肺通气功能, 甚至诱发或加重哮喘等呼吸系统疾病^[17]。

糖皮质激素能改善 COPD 患者的炎症状态和肺功能, 但长期使用可能导致海马等情感相关脑区中糖皮质激素受体持续激活, 引发受体功能失调, 从而增加抑郁发生风险。抑郁症患者常出现 GR 功能受损。并伴有海马体积缩小, 这些变化可能进一步加重肺病患者的应激反应。研究表明, 长期使用糖皮质激素是 COPD 患者并发抑郁的重要因素之一^[18], 也有证据证实该类药物的使用会增加 COPD 患者焦虑和抑郁症状的发生风险。

2.1.2 自主神经系统 自主神经系统是肺-脑间双向沟通的重要桥梁, 其中迷走神经发挥主要作用, 负责将中枢神经系统的信号传输到肺部, 并将肺部感知信号反馈回中枢。迷走神经受到刺激后, 可通过 M 型胆碱受体引起支气管平滑肌收缩, 增加气道阻力。COPD、哮喘等肺系疾病患者因长期缺氧或气道阻力增加, 激活交感神经, 导致肾上腺素、去甲肾上腺素等儿茶酚胺释放增加。研究表明, 自主神经功能异常与多种神经性疾病的发生密切相关。交感神经过度兴奋不仅会降低 β_2 受体敏感性, 加剧气道收缩; 还可促进全身性炎症, 如白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平升高, 而慢性炎症状态被认为是抑郁症重要病理机制之一。另一方面, 抑郁情绪可刺激大脑皮层, 提高迷走神经兴奋性, 进而促进黏液分泌、引发平滑肌痉挛和过度咳嗽。这些反应又可进一步加重肺系疾病的病情^[17]。如 IPF 及 COPD 患者常存在迷走神经传导功能异常,



A-肺系疾病与抑郁症共病年发文量分析; B、C-肺系疾病与抑郁症共病关键词聚类分析; D-肺系疾病与抑郁症共病时间线分析。

A-annual publication volume analysis on comorbidity of pulmonary diseases and depression; B、C-keyword clustering analysis on comorbidity of pulmonary diseases and depression; D-timeline analysis on comorbidity of pulmonary diseases and depression.

图 2 基于 CNKI 的抑郁症与肺系疾病共病 CiteSpace 分析

Fig. 2 CiteSpace analysis of comorbidity between depression and pulmonary diseases based on CNKI

并伴有呼吸困难、咳嗽、平滑肌紧张性增高、黏液分泌增多等症状^[12]。

2.1.3 神经源性因子 肺系疾病如肺癌可能通过刺激中枢神经系统，引起脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 等神经源性因子的异常高表达，从而参与抑郁症状的发生。BDNF 作为一种神经营养因子，对中枢神经系统具有保护作用，并在抑郁症的发生、发展中扮演关键作用。它可有效调节海马和前额叶皮层的神经

经发生、突触可塑性等。NSE 则是主要存在于大脑神经元和神经内分泌细胞中的烯醇化酶同工酶，对神经元损伤高度敏感，其水平可反映中枢神经元损伤程度、病情进展及预后等。研究发现，肺癌患者血清 NSE 水平显著升高；抑郁症患者血清中 BDNF 降低、NSE 升高，且 NSE 浓度与抑郁程度呈正相关^[19]；合并抑郁症的肺癌患者血清 NSE 水平也与抑郁症严重程度正相关^[20]。此外，其他肺系疾病如哮喘产生的神经激肽和 P 物质（源于肺内神经源性炎症）也可直接作用于中枢神经系统，促进焦虑状

态的发生^[21]。

神经源性因子经由肺迷走神经参与构建肺脑轴。动物实验研究表明,间充质基质细胞分泌的 BDNF 可通过原肌球蛋白受体激酶 B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB) 激活小鼠肺感觉神经元^[22]。此外,TrkB 激动剂对重度抑郁症雄性小鼠具有显著疗效。BDNF 与 TrkB 结合后,可激活细胞内磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 等下游信号通路,从而调节突触可塑性、上调某些单胺类神经递质受体的表达,并促进神经元的修复及再生等作用。另一方面,炎症因子通过血脑屏障进入脑区后,可增强 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 和多巴胺等神经活性,进而提高单胺类神经递质的再摄取;同时,还会抑制色氨酸羟化酶 (tryptophan hydroxylase, TPH) 活性,减少 5-HT 生物合成,最终导致突触间隙中可利用单胺类神经递质浓度显著降低。这些发现不仅为深入理解肺系疾病与抑郁症共病的潜在机制提供了关键线索,更为未来相关疾病的治疗策略的探索指明了新方向。

2.1.4 神经递质水平异常 抑郁症的发生、发展与 5-HT、多巴胺和去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 等神经递质的失衡密切相关。在肺系疾病中,慢性缺氧和炎症反应可能进一步干扰脑部的神经递质的合成与代谢,如降低与 5-HT 合成密切相关的色氨酸前体的可利用性,并影响 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等炎症指标的水平,从而导致神经递质浓度下降,加重抑郁症状^[23]。

5-HT 是一种重要的神经递质,与情绪、意志等心理过程密切相关。在慢性肺系疾病中,持续的炎症反应常伴随系统性炎症,表现为 IL-6、TNF- α 等炎症因子水平升高。这些炎症因子可激活吲哚胺 2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO),促使色氨酸代谢转向犬尿氨酸途径,从而减少 5-HT 合成前体——色氨酸的可用性,导致中枢 5-HT 水平下降。进一步,5-HT 功能不足已被广泛认为是抑郁症的核心病理机制之一。崔子龙等^[24]研究发现 IPF 联合抑郁模型大鼠血清与肺组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的蛋白及 mRNA 表达均高于对照组,而血清及海马组织中 5-HT 水平显著降低。

多巴胺在调节情绪和认知功能中具有重要作

用,其水平不足与焦虑加剧、精力下降和注意力减退密切相关。慢性肺部疾病患者因长期缺氧和持续炎症状态,常出现多巴胺水平降低。研究发现,COPD 合并抑郁症大鼠脑内胺类神经递质如 5-HT 和多巴胺的含量显著降低^[25]。多巴胺功能低下与抑郁症的发生、发展及症状恶化密切相关,特别是认知功能障碍和快感缺失等。

NE 在调节情绪和应激反应中发挥关键作用。NE 水平偏低通常与动机缺乏和快感缺失相关。慢性肺部疾病患者常伴有 NE 水平下降,而 NE 水平的降低又进一步引发疲劳、注意力不集中等抑郁相关症状。

2.2 免疫炎症风暴:细胞因子介导的“神经-免疫”交互作用

2.2.1 免疫因子理论 肺系疾病与抑郁症共病的发生与免疫因子失衡密切相关,系统性炎症反应是二者共病的病理基础。患者肺部感染不仅引发局部炎症,亦会引起全身性炎症反应。IL-6、IL-8、花生四烯酸、CRP 等炎症介质在肺组织中募集和活化,触发炎症级联反应,进而扩展为全身炎症,破坏血脑屏障,引起神经元死亡与脑功能损伤。这些变化可进一步导致神志异常和情绪障碍,最终促进抑郁的发生、发展^[16]。此外,细胞因子还能通过调节神经递质代谢及干扰神经内分泌功能等机制参与抑郁症的发病过程。研究发现,特发性 IPF 的发病与高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1)、Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 蛋白、TNF 受体相关因子 6 (TNF receptor-associated factor 6, TRAF6) 及 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路等炎症相关分子密切相关^[26]。其中,p38 MAPK/NF- κ B 通路作为经典的炎症信号转导途径,也与抑郁症中应激相关的炎症反应有关。临床研究进一步表明,肺癌合并抑郁患者血清中的 IL-6 和 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子水平显著高于健康人群,且其浓度与抑郁严重程度呈正相关^[19]。

多项研究证实,COPD 所伴随的全身性炎症反应与抑郁症之间存在双向病理关联。长期吸烟作为 COPD 的独立危险因素,与抑郁症形成复杂的相互作用:一方面,抑郁患者大多有吸烟史;另一方面,吸烟者也更容易出现抑郁状态^[27]。

2.2.2 免疫应答理论 肺系疾病可引发机体免疫应答以消灭病原体,但免疫应答的过度活化可能损害中枢神经系统,进而导致抑郁、焦虑等精神疾病。

如在脂多糖诱导的慢性肺部感染大鼠模型中，循环炎症标记物如基质金属蛋白酶 9 和 TNF- α 通过多种机制进入中枢神经系统，激活胶质细胞，并加剧神经细胞死亡^[28]。同时，抑郁状态又可削弱机体抗病毒和抗细菌感染等免疫功能，进而诱发或加重肺系疾病。这一双向作用机制可能是肺系疾病与抑郁症共病的重要病理基础。临床研究也发现，伴发抑郁症的 COPD 患者更易出现免疫功能失调，具体表现为淋巴细胞增殖能力下降和自然杀伤细胞活性降低等。

2.3 酸中毒和电解质紊乱

酸中毒与电解质紊乱理论为理解肺系疾病与抑郁症的共病机制提供了新视角：脑缺氧及二氧化碳潴留。多数肺系疾病患者存在呼吸功能障碍，甚至呼吸衰竭，导致脑细胞转为无氧代谢，酸性代谢产物积累引发酸中毒。以急性呼吸窘迫综合征患者为例，由于其肺功能不全和换气不足，肺泡氧分压 (PO_2) 下降而二氧化碳分压 (PCO_2) 升高，进而引起动脉血 PCO_2 上升和 pH 值下降，出现高碳酸血症与电解质紊乱，最终诱发呼吸性酸中毒及二氧化碳麻醉。这一系列病理变化可进一步导致脑组织缺氧和水肿，造成中枢神经系统受损，从而促进抑郁等精神障碍的发生^[16]。

2.4 微生态失调：“肺-肠-脑”轴的多向调控

2.4.1 “肺-脑”轴 肺部微生物可通过调节中枢神经系统内的免疫细胞活性，甚至穿过血脑屏障，在自主神经系统中形成促炎环境；相反，当神经元发生坏死时，会释放多种介质，如 HMGB1、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)、钙结合蛋白 (S100 calcium-binding protein B, S100B) 等。这些物质可经由受损的血脑屏障进入血液循环，诱发全身性促炎反应，最终导致肺组织损伤^[29]。

2.4.2 “肺-肠-脑”轴 除肺-脑微生物的直接作用外，微生物群在肺、肠、脑之间进行多向交互串扰，形成“肺-肠-脑轴”。呼吸道和肠道中的微生物群失调与免疫反应的改变和肺部疾病的发展有关，形成“肺-肠”轴之间的致病性联系，并形成相互影响的循环机制。一方面，肺部感染引发的炎症反应可通过体循环进入胃肠道，加剧其黏膜损伤和功能紊乱；另一方面，胃肠功能受损不仅促进炎症介质生成并进入体循环，还会削弱营养吸收、抗氧化能力和其他保护性机制，进一步加剧肺部损伤^[30]。

研究显示，在呼吸道疾病期间，肠道与呼吸道

微生物群均会失调，通常表现为变形菌门和厚壁菌门的异常增殖。肺、肠微生态失衡使机体免疫下降和代谢障碍，从而诱发或加重呼吸道感染。而呼吸道感染又可能引起继发性细菌感染，全身炎症细胞因子和上皮代谢改变进一步扰乱肠道微生物群，导致肠道炎症、上皮屏障破坏和抗菌肽产生减少，最终可能引起继发性肠道感染。

肺病患者的肠道菌群紊乱还可通过多种代谢产物（如短链脂肪酸、支链氨基酸和肽聚糖、色氨酸衍生物等）影响中枢神经系统，导致神经可塑性下降、海马神经元损伤和神经递质平衡失调，从而诱发或加重抑郁症。肠道微生态失调被视为抑郁症发生的重要机制之一，其典型特征包括肠杆菌科 (Enterobacteriaceae)、理研菌科 (Rikenellaceae)、氨基酸球菌科 (Acidaminococcaceae)、紫单胞菌科 (Porphyromonadaceae)、梭杆菌科 (Fusobacteriaceae) 等菌群丰度的升高，及乳杆菌属 *Lactobacillus*、罗斯氏菌属 *Roseburia* 等菌群丰度的减少^[31]。

肺系疾病与抑郁症共病机制分析见图 3。

3 肺系疾病与抑郁症共病的中药、化学药及其联用治疗策略

肺系疾病与抑郁症共病现象已成为当代医学研究的重要议题。二者通过“免疫-神经-微生物”多维交互轴形成复杂的双向病理循环，显著增加了临床干预的和治愈难度。基于这一机制认识，当前前沿研究正致力于发展多靶点、多通路的整合治疗策略。本文系统梳理了中药、化学药及中西医协同治疗方案的最新进展，旨在构建创新性临床治疗范式，开拓个性化患者康复路径，推动多学科交叉融合，并为未来精准化治疗方案的优化提供理论依据和方法学支持。

3.1 肺郁共病的化学药物治疗：从一线用药到多元策略

选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRIs) 是目前临床一线抗抑郁药物，其代表药物有氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰、舍曲林、艾司西酞普兰、氟伏沙明。该类物质在肺系疾病和抑郁症共病患者中也应用广泛，并显示出显著的临床疗效。

研究表明，盐酸舍曲林不仅能显著改善慢性肺源性心脏病合并抑郁患者的糖代谢水平，且对脂代谢和心肺功能无不良影响，同时还可提高患者的服药依从性，且未明显增加不良反应^[32]。帕罗西汀在

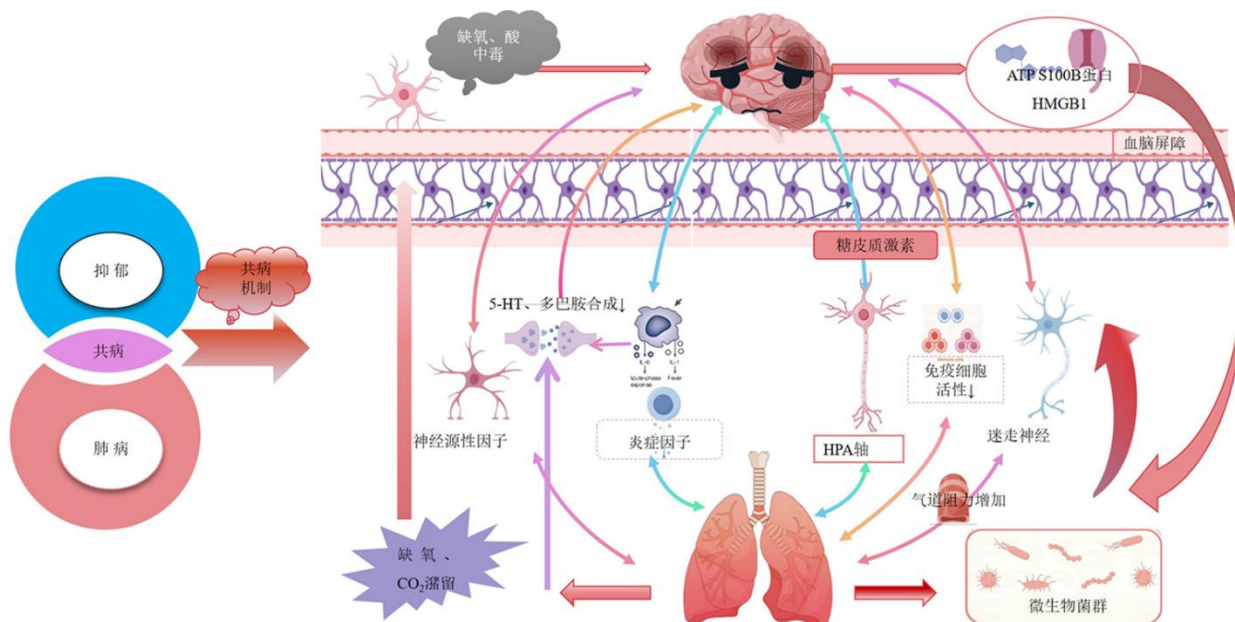


图 3 肺系疾病与抑郁症共病机制分析

Fig. 3 Mechanistic analysis of comorbidity between pulmonary diseases and depression

辅助治疗 COPD 合并抑郁症时，可同时减轻抑郁症状并减少 COPD 发作^[33]。一项系统评价与荟萃分析显示，帕罗西汀在改善肺功能、血气指标、情绪状态及提高生活质量方面具有显著优势^[34]。此外，高天波等^[35]研究发现氟伏沙明可显著改善 COPD 患者的焦虑与抑郁状况。艾司西酞普兰和西酞普兰在 COPD 辅助治疗中也表现出色：艾司西酞普兰可减轻患者的焦虑、抑郁情绪，改善心肺运动功能，具备较高的临床推广价值^[36-38]；西酞普兰因其对肝细胞中细胞色素 P450 酶影响较小，不影响其他药物的血药浓度，适用于伴有躯体疾病的抑郁症患者。并在呼吸系统疾病与抑郁症共病的治疗中，西酞普兰可显著改善焦虑抑郁程度，减轻心理压力，增强治疗依从性，全面提升患者的生活质量^[39]。综上，SSRIs 类药物不仅能有效缓解患者的负面情绪，还能显著提高其治疗依从性，为肺系疾病与抑郁症共病患者带来了新希望。

除 SSRIs 类药物，三环类抗抑郁药物 (tricyclic antidepressants, TCA)、5-HT 去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) 也被用于二者共病的治疗。尽管这 2 类药物在不良反应方面较 SSRIs 稍显突出，但仍为共病患者提供了新的治疗选择。良好的认知状态有助于共病患者更好地配合肺疾病的治疗与管理。以文拉法辛和度洛西汀为代表的 SNRIs 类药物，不仅能显著缓解抑郁症状，还在改善认知功能方面展现出独

特优势。临床研究证实，文拉法辛可改善 COPD 患者的焦虑及抑郁症状，并提高生活质量，具有明确临床应用价值^[40-41]；但需注意其可能引发血压升高，治疗期间应密切监测血压变化。度洛西汀则可有效改善非小细胞肺癌术后抑郁患者的认知障碍和睡眠障碍等问题^[42]。

此外，苯二氮草类药物 (benzodiazepines, BZDs) 如阿普唑仑也可有效缓解抑郁症状，但存在不良反应较大、长期服药易产生依赖性及突然停药可能引发戒断症状反应等问题^[43]。地西泮和劳拉西泮则通过调节去甲肾上腺素、5-HT 和多巴胺系统发挥治疗作用。根据美国精神病学指南，BZDs 可作为辅助治疗，用于共病焦虑障碍的抑郁症患者 (II 级推荐)。然而，由于 BZDs 可能抑制呼吸，COPD 患者需谨慎使用；对于共病物质使用障碍的患者，也应在严密监测下审慎选择使用 (I 级推荐)。

3.2 中药多维干预：肺系疾病与抑郁症共病的特色治疗策略

中药凭借其多靶点、多通路和整体调节的治疗特点，在疾病防治中展现出独特价值，备受研究者和患者青睐。在当前医学发展与临床实践的背景下，中药治疗以其系统调节的特色和优势，已成为备受瞩目的热点领域，引领传统医药与现代医学融合发展的新趋势。

3.2.1 经典方剂在肺系疾病与抑郁症共病治疗中的应用 逍遥散是抗抑郁经典名方，由柴胡、当归、

白芍、白术、茯苓、薄荷、生姜和甘草 8 味药组成，既能疏肝解郁，又能养血健脾^[44]。在肺系疾病与抑郁症共病的临床治疗中，逍遥散具有“低不良反应、多靶点、多通路”的整合调节优势。与 SSRI 类抗抑郁药物常见的胃肠道反应、性功能障碍等不良反应，及糖皮质激素潜在的免疫抑制风险相比，逍遥散在疗效与安全性之间展现出更理想的平衡。该方通过柴胡皂苷、白芍苷等成分及其协同作用，靶向调节神经递质（5-HT/NE）、炎症因子（IL-6/TNF- α ）及 HPA 轴功能，同步抑制 NF- κ B 促炎通路、激活 BDNF/TrkB 神经可塑性通路，并参与调节“肠道菌群-肺-脑轴”代谢互作，实现抗抑郁与肺保护的双向干预，凸显中医复方“异病同治”的多维调控特色^[45]。研究显示，逍遥散在治疗抗结核药物所致肝损伤的肺结核患者中效果显著^[46]；对肺癌与抑郁症共病亦具有良好的疗效，是治疗肺癌相关抑郁的常用方剂。一项针对 87 例患者的临床观察表明，加减逍遥散能有效治疗 COPD 合并抑郁，且中医证候评价疗效显著^[47]。另有研究表明，逍遥散可改善 COPD 合并轻中度抑郁患者的抑郁症状，减少住院次数和急性加重频率^[48]。

柴胡疏肝散由柴胡、香附、川芎、陈皮、枳实和甘草组成。方中柴胡功善疏肝解郁，用以为君；香附理气疏肝，川芎活血行气，二药相合，助柴胡以解肝经之郁滞，并增行气止痛之效；陈皮与枳壳理气行滞，芍药养血柔肝，甘草调和诸药；诸药相合，滞散郁解^[49]。研究显示，柴胡疏肝散临床疗效显著，尤其适用于肺肿瘤相关抑郁的治疗。临床研究证实，该方可有效改善 COPD 急性加重期患者的焦虑和抑郁症状，疗效确切且不良反应发生率低^[50]。动物实验进一步表明，其抗抑郁机制可能与调节大鼠额叶皮层 BDNF/TrkB 信号通路及单胺类神经递质含量有关^[51]。

血府逐瘀汤由当归、生地、桃仁、红花、牛膝、川芎、桔梗、柴胡、赤芍、枳壳和甘草组成，具有活血化瘀、行气止痛之功效^[52]。研究显示，在针对肺癌相关抑郁患者的临床应用中，该方不仅显著改善患者的抑郁症状，还有效调节其中医证候^[53]。这一结果为中医药干预肺癌相关抑郁提供了有力的实证支持，充分彰显了中医药在肿瘤治疗中的独特价值与显著优势，进一步拓展了其在肿瘤综合治疗中的应用前景。

3.2.2 现代复方制剂在共病管理中的应用 芪珍

胶囊由黄芪、珍珠、三七、重楼等组成，具有益气化瘀、清热解毒、散结消肿之功效。方中黄芪补气固表，珍珠镇心安神，二者配伍，共奏益气安神之效；三七活血化瘀，重楼清热解毒，2 药相合，共达活血解毒之功。全方诸药协同，适用于气虚血瘀兼有热毒之证。研究表明，芪珍胶囊可显著提高 CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 的值，对气虚血瘀兼瘀阻化热型非小细胞肺癌患者具有增强疗效、改善症状及调节免疫功能的作用^[54]。佟歌等^[7]指出针对肺癌与抑郁共病属肺虚肝郁血淤证者，可采用柴胡疏肝散配伍芪珍胶囊进行治疗。

芪白平肺胶囊由黄芪、人参、薤白、川芎、五味子、葶苈子、地龙等组成，具有益气活血、化痰祛瘀之功效，适用于 COPD 等疾病所致肺气虚、痰瘀阻肺证^[55]。研究发现，该胶囊可有效改善 COPD 合并抑郁障碍患者的临床症状^[56]。动物实验表明，其作用机制可能与提高 COPD 合并抑郁大鼠脑内单胺类神经递质 5-HT、多巴胺水平有关，从而缓解抑郁状态，为芪白平肺胶囊临床治疗 COPD 合并抑郁提供了实验依据^[57]。

玉屏风颗粒是由黄芪、白术、防风等组成的复方制剂。3 药配伍，共奏益气固表、扶正祛邪之效，常用于治疗表虚自汗、体虚易感冒及慢性呼吸道疾病。临床研究表明，玉屏风颗粒有助于提高 COPD 的治疗效果，改善患者的焦虑、抑郁情绪，并提升肺功能^[58]。

3.2.3 特色复方在共病中的应用 经典方剂是中医理论的核心基础。相较于经典方剂，现代复方制剂通常具有更明确的疾病针对性，并得到更为系统的现代药理学研究支持；而与普通现代复方相比，特色复方进一步凸显了在应对复杂共病方面的特殊组方思路和临床定位。特色复方源于经典方剂，通过精准化裁和功效强化，将传统理论契合现代疾病共病的复杂特征。其特色主要体现在病机的整体把握、治疗目标的多元性及组方方法的创新性，致力于实现“躯体-心理”层面的双重干预。

舒郁化痰汤的组方基于“肺主忧伤，肝肺相关”的中医理论，并借鉴明代《摄生众妙方》所载“解郁化痰丸”化裁而来。全方由香附、合欢皮、郁金、青黛、橘红、桔梗、海粉（另研）、瓜蒌仁、连翘和天竺黄组成，体现了化痰清热与舒郁疏肝并重的治法。方中香附理气解郁，郁金活血疏肝，合欢皮解郁宁心，3 药协同共调情志；连翘与青黛相配，共

奏清热疏肝、散结化痰之效；橘红燥湿利气，桔梗宣肺开提，二者契合“治痰先理气”之旨，助肺气宣肃、痰浊消降；海粉养阴清热化痰，天竺黄清热痰，瓜蒌仁化痰通便，使腑气通而肺气降，蕴热得泄。临床研究表明，该方用于 COPD 伴抑郁治疗时，既可显著降低血清炎症因子水平，又能改善肺功能及抑郁症状，实现身心双重调护^[59]。

通肺解郁颗粒由柴胡、川楝子、青皮、白芍、香橼、降香、栀子、黄芩、石菖蒲、合欢皮、炒枣仁、琥珀免煎颗粒组成。全方以柴胡为君，功擅疏肝解郁，配伍川楝子、青皮、香橼理气宽中，白芍柔肝养阴，降香、栀子、黄芩清热降火；更佐以石菖蒲开窍醒神，合欢皮、炒枣仁、琥珀宁心安神。诸药合用，共奏疏肝理气、解郁安神之效。临床研究显示，对 COPD 合并抑郁患者应用通肺解郁颗粒，不仅能有效改善患者抑郁症状，还可增加肺功能并提升生活质量^[60]。该方体现了“调畅气机以利肺，疏解郁结以安神”的治疗理念，为此类复杂共病提供了安全有效的中医药治疗策略。

丹贝益肺方由平贝母、黄芪、丹参、柴胡等中药组成。全方共奏化痰通络、益气养阴之功效，临床适用于 IPF 所致痰瘀阻络、气阴两虚证。蔡萧君等^[61]结合代谢组学技术开展研究发现，丹贝益肺方对 IPF 合并抑郁患者具有一定的疗效，其机制可能与调节碳水化合物、血磷脂酰胆碱及多种氨基酸的代谢通路有关。进一步临床观察表明，该方能显著改善对肺间质纤维化合并抑郁、焦虑患者的临床症状，为 IPF 合并焦虑、抑郁患者的治疗提供了新思路 and 希望^[62]。

3.2.4 活性单体成分在共病中的应用 金丝桃素、贯叶金丝桃素和金丝桃苷是贯叶连翘提取物的主要成分，常用于治疗轻、中度抑郁症。与 TCA、SSRIs、单胺氧化酶抑制剂及新型抗抑郁药相比，其抗抑郁疗效相当，但不良反应更少。研究显示，在轻中度抑郁症治疗中，贯叶金丝桃表现出与氟西汀相当的疗效，并具备替代潜力；同时，其在不良反应发生率和复发率方面显著低于氟西汀，这一优势增强了其在临床治疗中的竞争力。其抗抑郁机制涉及调节单胺类神经递质、提高 BDNF 表达、调节 HPA 轴功能、抗氧化应激和保护脑神经细胞等多重途径^[63]。此外，金丝桃苷在治疗 COPD、肺炎等肺系疾病中亦表现出独特优势，为肺系疾病与抑郁症共病患者提供了更安全、有效的治疗选择^[64]。

3.3 中西药协同增效：肺系疾病与抑郁症共病的创新治疗模式

化学药虽见效较快，但常伴随明显不良反应，且在全面改善患者症状和生活质量方面存在局限性。中医药是我国传统医学的瑰宝，其“整体观念”与“辨证论治”的核心思想，与西医的精准治疗形成有效互补。我国学者创新提出“中西药联用”理念，实现了现代医学与传统医学的有机融合，建立了协同干预的新范式。该模式通过多维度作用机制，不仅增强了治疗效果，也减轻了药物不良反应，从而显著提高了患者的治疗依从性^[65]。中西药联用优势互补、增效减副。针对肺系疾病与抑郁症共病这一临床难题，中西药联用模式以其独特的整体调节与精准干预的双重策略，为患者提供了更全面、更具个体化的治疗选择。

3.3.1 抗抑郁化学药+经典方剂增效减毒 韩萍等^[66]发现大补肝汤联合文拉法辛可有效改善 COPD 合并抑郁患者的负性情绪，并提升生活质量。另一项关于逍遥散加减联合黛力新治疗该病的研究表明，与单一药物治疗相比，联合治疗显著提高总有效率、降低汉密尔顿抑郁量表评分、改善肺功能指标，并减少药物不良反应，证实其具有更优的临床疗效^[67-69]。临床研究还发现，舒肝解郁胶囊联合噻托溴铵可显著改善尘肺合并 COPD 伴抑郁症状患者的肺功能、通气能力和免疫功能，同时缓解抑郁症状，降低气道阻力及痰细胞因子水平，全面提升患者生活质量^[70]。度洛西汀联合舒肝解郁胶囊治疗可有效改善肺癌术后抑郁患者抑郁状态、认知障碍和睡眠障碍，提高患者生活质量，且无观察到明显不良反应^[71]。此外，多项临床研究证实，在化学药治疗的基础上配以具有“培土生金”功效的中药，能显著提升 COPD 患者的生活质量^[72-73]。

3.3.2 抗纤维化药+复方协同调控 吡非尼酮联合逍遥散通过抑制 p38 MAPK/NF- κ B 炎症通路，减少炎症因子释放，减缓 IPF 的进展，其效果优于单用吡非尼酮。此外，该联合方案还可通过调节中枢神经系统中 5-HT、皮质酮、促肾上腺皮质激素释放激素、促肾上腺皮质激素等神经递质与激素水平，有效缓解 IPF 合并抑郁模型动物的抑郁样行为，具体表现为增加糖水消耗率、改善旷场实验中自主活动能力^[24]。

我国学者提出的“中西药联用”理论，不仅体现了“中西医并重”的国家卫生政策导向，更在复

杂疾病共病管理、耐药性逆转、减副增效等方面取得突破。未来应进一步加强循证医学研究,深入阐明其作用机制,并积极推动该策略在国际范围内的应用与认可。

4 结语与展望

肺系疾病与抑郁症的共病现象已成为临床诊疗中的重要挑战。二者相互影响、互为因果,形成恶性循环——肺功能下降可诱发情绪障碍甚至抑郁,而抑郁状态又通过“神经-免疫-微生态”网络加剧呼吸道症状,导致病情迁延难愈。该共病的核心机制涉及多脏腑功能失调、多系统交互左右及多维度复杂调控。具体而言,HPA 轴异常激活与自主神经紊乱共同构成了“肺-脑”对话的病理基础;IL-6、TNF- α 等炎症因子既是肺组织损伤的关键介质,又是抑郁发生的信使分子;而“肺-肠-脑轴”框架下的微生物迁移与代谢物交换,进一步形成了多器官互扰的“恶性三角”。在治疗方面,化学药如 SSRIs 虽靶点明确,但常伴随明显不良反应;中药方剂如逍遥散不仅可显著改善抑郁症状,还能调节肺功能,且安全性较高,体现整体调节的独特优势。针对单一疗法的局限性,我国学者创新性地提出“中西药协同干预策略”,即通过化学药的精准靶向与中药的系统调节相结合,构建协同增效的治疗新模型。

本文系统整合了肺系疾病与抑郁症共病的机制与药物治疗策略的最新进展,从临床现象出发,最终回归临床获益目标,为该类共病的诊疗提供了新思路,为干预策略的制定奠定了理论依据。然而,目前关于这 2 类疾病共病及其药物联用的机制尚未完全明确。未来研究应构建多学科交叉的创新研究体系,通过基础研究与临床实践的双向转化,深入阐释药物联用的协同作用机制。这将为临床精准用药提供循证依据,为个体化干预方案的构建提供理论支撑,为临床诊疗开辟新视角,并为优化治疗路径指明新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li J, Li C, Puts M, *et al.* Effectiveness of mindfulness-based interventions on anxiety, depression, and fatigue in people with lung cancer: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Int J Nurs Stud*, 2023, 140: 104447.
- [2] 乌兰图雅. “肺主悲忧”理论治疗慢性阻塞性肺疾病合并抑郁浅析 [J]. *中国乡村医药*, 2025, 32(6): 76-78.
- [3] 侯宛君, 刘培, 彭俊, 等. 从肝肺相关论治焦虑抑郁相关性干眼 [J]. *中医杂志*, 2024, 65(14): 1510-1513.
- [4] 张敏, 林岷瑜, 耿楠, 等. 基于肝肺同治法针刺治疗抑郁症的理论探讨 [J]. *四川中医*, 2024, 42(8): 41-43.
- [5] 燕晓茹, 陈恂, 张培彤. 中晚期肺癌患者伴发抑郁状态的中医证候分布规律 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(2): 633-636.
- [6] 叶知锋, 黄挺, 杨雪飞, 等. 晚期非小细胞肺癌肿瘤相关抑郁状态中医证型分布研究 [J]. *江苏中医药*, 2018, 50(1): 35-38.
- [7] 佟歌, 战东明, 岳广欣, 等. 基于肝肺关系理论探讨肺癌和抑郁共病的病机治法 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2024, 30(10): 1676-1679.
- [8] 王晶波, 杨静玲, 王鑫. 肺性脑病中西医治疗现状与研究进展 [J]. *辽宁中医杂志*, 2023, 50(2): 216-220.
- [9] 沈剑, 李艳萍, 包勇, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并抑郁患者与肺性脑病抑郁状态研究分析 [J]. *华西医学*, 2014, 29(5): 931-932.
- [10] 陈铭, 刘金婵, 唐田书, 等. 两样本孟德尔随机化法分析抑郁症与间质性肺病关系的研究 [J]. *中国医院统计*, 2023, 30(2): 81-86.
- [11] 王雨薇, 吕晓东, 庞立健, 等. 从肺脑共病生物学基础探讨中医“肺藏魄”理论 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(3): 83-86.
- [12] 徐阳, 孟昭阳, 刘骅漫, 等. 基于肺-脑轴学说论治特发性肺纤维化合并抑郁症 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2024, 22(21): 160-162.
- [13] 黄丽萍. 慢性阻塞性肺病稳定期焦虑抑郁状态与病情的相关性研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [14] 吴玲. 培土生金法对慢性阻塞性肺病合并焦虑、抑郁患者生活质量的影响 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
- [15] 王思元, 张伟. 从脑、肺、肠的关系论慢性阻塞性肺病合并抑郁的治疗原则 [J]. *云南中医学院学报*, 2015, 38(1): 52-54.
- [16] 黄庆晖, 胡锐宁, 袁良. 呼吸系统疾病并发抑郁症的分子机制研究进展 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(6): 739-742.
- [17] 孟子霞. 慢性持续期哮喘共病焦虑、抑郁患者免疫表型及中医体质特点研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
- [18] 阎小燕, 张雪. 慢性阻塞性肺疾病合并抑郁症的中西医治疗现状及展望 [A] // 第十五次全国中西医结合学会虚症与老年医学学术研讨会暨专业委员会换届会议暨国家继教项目《传承名老中医老年病诊治经验培训班》论文集 [C]. 北京: 第十五次全国中西医结合学会虚症与老年医学学术研讨会暨专业委员会换届会议, 2015: 127-129.
- [19] 刘果, 张程, 覃青. 常见呼吸系统疾病合并抑郁症的相关研究进展 [J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(25): 173-175.

- [20] 李月海. NSE、CYFRA21-1、CA125、CA19-9、CEA 联合检测在抑郁症伴肺癌诊断中的价值 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(10): 1609-1612.
- [21] Palma G, Sorice G P, Genchi V A, *et al.* Adipose tissue inflammation and pulmonary dysfunction in obesity [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7349.
- [22] Huang J, Huang W J, Yi J Z, *et al.* Mesenchymal stromal cells alleviate depressive and anxiety-like behaviors via a lung vagal-to-brain axis in male mice [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7406.
- [23] 高贵元, 黄捷, 刘丹, 等. 抑郁症的发病机制及抗抑郁药物的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(1): 52-55.
- [24] 崔子龙, 张碧涛, 范培健, 等. 基于 p38 MAPK/NF- κ B 炎症通路探讨逍遥散联合吡非尼酮对特发性肺纤维化合并抑郁大鼠的调节作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(20): 1-11.
- [25] 郑莉莉, 常乐, 李泽庚, 等. 芪白平肺胶囊对 COPD 合并抑郁大鼠海马组织 5-HT_{1A}R、DA-1、DA-5 表达的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(5): 713-718.
- [26] Chen Q, Du Y, Zhang K, *et al.* Tau-targeted multifunctional nanocomposite for combinational therapy of Alzheimer's disease [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(2): 1321-1338.
- [27] 肖仁森. 稳定期慢性阻塞性肺病患者焦虑、抑郁发生及与急性加重相关因素分析 [D]. 南昌: 南昌大学, 2019.
- [28] Chen H J, Poran A, Unni A M, *et al.* Generation of pulmonary neuroendocrine cells and SCLC-like tumors from human embryonic stem cells [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(3): 674-687.
- [29] Santos Samary C, Pelosi P, Leme Silva P, *et al.* Immunomodulation after ischemic stroke: Potential mechanisms and implications for therapy [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 391.
- [30] 邹吉宇, 庞立健, 吕晓东, 等. 基于“肺-脑-肠”轴理论探析微生物群与特发性肺纤维化 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(10): 5014-5018.
- [31] 王慧敏, 秦雪梅, 刘晓节. 脑-肠交互视域下抑郁症与胃肠疾病共病的中西药调节及其机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(1): 332-343.
- [32] 赵小玲, 郭文涛, 代凤琴. 盐酸舍曲林抗抑郁治疗对慢性肺源性心脏病合并抑郁症患者糖脂代谢及心肺运动试验的影响 [J]. 中国健康心理学杂志, 2018, 26(5): 656-660.
- [33] 熊莉. 帕罗西汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并焦虑和/或抑郁疗效的 Meta 分析 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2022.
- [34] 雷凯春, 王若利, 田成斌, 等. 帕罗西汀对慢性阻塞性肺疾病合并焦虑抑郁患者的心理状态及肺功能的影响 [J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(6): 1181-1183.
- [35] 高天波, 甄龙, 刘战英. 氟伏沙明对慢性阻塞性肺疾病合并抑郁焦虑患者的疗效及安全性 [J]. 天津药学, 2013, 25(1): 36-38.
- [36] 廖建军, 邓永红, 杨娜, 等. 艾司西酞普兰治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病合并抑郁症的疗效 [J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44(3): 499-502.
- [37] 袁红利, 马雪红, 李兰, 等. 艾司西酞普兰治疗慢性阻塞性肺疾病合并焦虑/抑郁患者的效果观察 [J]. 贵州医药, 2023, 47(11): 1720-1722.
- [38] 吴小玲. 艾司西酞普兰联合综合心理干预治疗慢性阻塞性肺疾病合并焦虑抑郁疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(14): 1522-1525.
- [39] 蒋瑜芳. 西酞普兰对慢性阻塞性肺病患者负性情绪及生活质量的影响 [J]. 国际精神病学杂志, 2023, 50(4): 844-847.
- [40] 倪霜, 彭瑾. 文拉法辛在慢性阻塞性肺疾病伴焦虑抑郁治疗中的应用 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(70): 137.
- [41] 刘军, 侯莹莹, 黄文广, 等. 文拉法辛在慢性阻塞性肺疾病伴焦虑抑郁治疗中的应用 [J]. 海峡药学, 2019, 31(2): 229-231.
- [42] 魏桂莲, 张泽丽, 温占红, 等. 抗抑郁药对非小细胞肺癌术后抑郁患者认知功能和睡眠质量影响 [J]. 山西大同大学学报: 自然科学版, 2023, 39(2): 64-66.
- [43] 赵杰, 吴政霖, 洪武, 等. 苯二氮卓类药物在抑郁障碍中使用现状 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(2): 120-124.
- [44] 高耀, 王鹏, 许腾, 等. 逍遥散抗抑郁代谢特征综合分析及其调节能量代谢和神经递质机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(5): 1360-1368.
- [45] 李晓君, 王婷, 富文俊, 等. 逍遥散对慢性应激抑郁小鼠海马内糖皮质激素受体磷酸化及脑源性神经营养因子的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2024, 59(24): 2330-2336.
- [46] 杨晓明, 刘忠达, 何媚燕, 等. 逍遥散加减治疗抗结核药所致药物性肝损伤 30 例 [J]. 浙江中医杂志, 2020, 55(7): 510-511.
- [47] Chen K L, Zhao K N, Wang W J, *et al.* A protocol of randomized controlled trial for Modified Xiaoyao Powder in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease combined mild to moderate depression [J]. *Medicine*, 2020, 99(47): e23220.
- [48] 张海东. 逍遥散加减治疗慢性阻塞性肺疾病合并抑郁焦虑患者的临床观察 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [49] 吴磊, 刘雅琳, 黄熙. 基于生物方剂分析药理策略的柴胡疏肝散抗抑郁疗效质量标志物研究 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2617-2625.

- [50] 汪为民, 吴龙传, 徐新华. 柴胡疏肝散治疗 COPD 急性加重期伴焦虑抑郁障碍 30 例临床观察 [J]. 江苏中医药, 2014, 46(6): 41-42.
- [51] 李悦欣, 张芷菁, 郭子伊, 等. 柴胡疏肝散合阿魏酸对 CUMS 模型大鼠额叶皮层 BDNF/TrkB 信号通路及单胺类神经递质的调节作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(15): 28-37.
- [52] 王璐瑶, 张亚平, 穆琦瑄, 等. 基于超分子传感技术研究血府逐瘀汤对三甲胺结肠吸收的影响 [J]. 中草药, 2022, 53(6): 1783-1789.
- [53] 晋逢晨. 血府逐瘀汤治疗肺癌相关抑郁的临床研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [54] 关素珍, 尹金磊, 白方会, 等. 芪白平胶囊联合 NP 方案化疗对气虚血瘀兼痰阻化热型非小细胞肺癌患者的治疗效果 [J]. 癌症进展, 2024, 22(14): 1527-1531.
- [55] 王婕琼, 王传博, 李泽庚, 等. 芪白平肺胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病抑郁障碍临床观察 [J]. 安徽中医学院学报, 2012, 31(6): 14-17.
- [56] 郑莉莉. 50 例 COPD 合并抑郁症中医证型与生存质量关系及芪白平肺胶囊对其实验大鼠神经递质影响的观察 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018.
- [57] 常乐. COPD 并发抑郁障碍因素分析及芪白平肺胶囊对其模型大鼠海马 5-HT 受体亚型表达的研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018.
- [58] 柳青. 玉屏风颗粒对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者焦虑抑郁情绪和肺功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(23): 2566-2568.
- [59] 邓秀娟, 柏正平, 胡学军, 等. 自拟舒郁化痰汤对慢性阻塞性肺疾病伴抑郁患者血清细胞因子水平及生活质量的影响 [J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(6): 28-31.
- [60] 胡海玲, 唐可清, 王媛媛, 等. 通肺解郁颗粒治疗慢性阻塞性肺疾病伴抑郁症的疗效观察研究 [J]. 心理月刊, 2020, 15(3): 68.
- [61] 蔡萧君, 江柏华, 李浩经, 等. 基于代谢组学的丹贝益肺方对肺纤维化合并抑郁症大鼠作用机制的研究 [J]. 中国药师, 2022, 25(2): 205-210.
- [62] 蔡萧君, 江柏华, 陆振华, 等. 丹贝益肺方治疗肺间质纤维化合并焦虑抑郁的临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2022, 29(1): 105-107.
- [63] 陈沫, 王蕾, 王翻红, 等. 贯叶金丝桃及其活性成分的抗抑郁作用机制研究进展 [J]. 实用药物与临床, 2025, 28(3): 235-240.
- [64] 沈明霞, 丁文君, 谢海彬, 等. 金丝桃苷对慢性阻塞性肺疾病大鼠骨质疏松的骨代谢、生物力学的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(20): 3003-3007.
- [65] 李自强, 吕春晓, 潘桂湘, 等. 以临床获益-风险为导向的中西药相互作用研究策略与方法 [J]. 中草药, 2024, 55(6): 1780-1787.
- [66] 韩萍, 殷彬, 华红, 等. 大补肝汤联合文拉法辛对慢性阻塞性肺疾病合并抑郁症患者负性情绪和生活质量的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(3): 492-494.
- [67] 刘玉英. 中药联合黛力新治疗慢性阻塞性肺疾病合并抑郁症的临床体会 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(16): 7-8.
- [68] 武慧, 王翼洲, 张琳. 中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病合并抑郁症的临床研究 [J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2007, 14(5): 8-10.
- [69] 李萍. 中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病脾肺气虚证合并抑郁症的临床研究 [J]. 中国当代医药, 2017, 24(32): 139-141.
- [70] 吕振华, 范晓静, 李文雯. 舒肝解郁胶囊联合噻托溴铵减轻尘肺合并慢性阻塞性肺引起的抑郁症: 评《中国药典 2020 年版四部通则》 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19): 203.
- [71] 魏桂莲, 张泽丽, 温占红, 等. 度洛西汀联合舒肝解郁胶囊治疗肺癌术后抑郁临床观察 [J]. 中西医结合研究, 2023, 15(2): 100-102.
- [72] 柏文彦. 中西医结合治疗对慢阻肺稳定期患者生存质量的影响 [J]. 中国社区医师, 2014, 30(27): 85-86.
- [73] 钱永环. 中西医结合治疗对慢阻肺稳定期患者生存质量的影响评价 [J]. 智慧健康, 2020, 6(24): 160-162.

[责任编辑 赵慧亮]