

抑郁症心肾不交证中医证候与神经递质的相关性及交泰丸疗效预测模型研究

杨彤¹, 黄梦楠², 何媛媛¹, 雷琪娜¹, 徐强^{3*}, 于春泉^{1*}

1. 天津中医药大学, 天津 100071

2. 天津市中医研究院附属医院, 天津 300120

3. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300151

摘要: 目的 探讨交泰丸单用及联用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)治疗抑郁症心肾不交证时, 中医证候与外周血神经递质水平变化的相关性, 并探索性构建疗效预测模型。方法 基于随机对照试验的事后分析集($n=91$), 分为交泰丸组($n=31$)、交泰丸联合SSRIs组($n=30$)和SSRIs组($n=30$)。治疗8周后, 以汉密尔顿抑郁量表减分率 $\geq 50\%$ 定义应答。比较3组治疗前后神经递质与中医证候变化。采用Spearman相关分析评估中医证候变化值与神经递质5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和多巴胺(dopamine, DA)变化值的关联。采用Firth惩罚似然Logistic回归(校正年龄、性别等混杂因素)分析各组基线特征与应答的独立关联, 筛选潜在预测因子。基于有统计学意义的预测因子分别构建预测模型, 并采用Bootstrap法(1000次重复)进行内部验证以校正过拟合, 报告乐观校正后的曲线下面积(area under curve, AUC)评估模型判别效能。结果 3组间应答率无统计学差异($P>0.05$)。治疗前后比较显示, 3组患者5-HT、NE水平及大部分中医证候评分均较基线显著改善($P<0.05$)。相关性分析显示, 交泰丸组5-HT变化值与失眠多梦变化值($r=0.521, P=0.003$)、咽干口燥变化值($r=0.438, P=0.014$)呈正相关。多因素分析显示, 交泰丸组基线“健忘”(OR=0.60, $P=0.022$)是疗效的负向预测因素; 交泰丸联合SSRIs组基线“心悸”是疗效的正向预测因素(OR=1.62, $P=0.029$), “遗精或月经不调”是负向预测因素(OR=0.22, $P=0.007$), 但后者在治疗后其症状改善不显著。预测模型分析显示, 交泰丸组基于“健忘”的模型校正后AUC为0.669(原始AUC=0.838)。交泰丸联合SSRIs组中同时包含“心悸”与“遗精或月经不调”的复合模型预测效能最佳, 其校正后AUC为0.809(原始AUC=0.937), 提示具有初步的区分潜力, 但也提示存在过拟合现象。结论 通过探索交泰丸治疗抑郁症心肾不交证患者的中医证候与神经递质变化关联及疗效预测模型, 为临床以“心火亢盛”和“肾精亏虚”为主的抑郁症心肾不交证亚型的治疗方案选择提供了初步依据, 为交泰丸的精准应用提供了探索性线索, 但预测效能需在前瞻性大样本研究中进一步验证。

关键词: 抑郁症; 心肾不交证; 交泰丸; 神经递质; 5-羟色胺; 疗效预测模型; 中医证候

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)05-1787-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.05.017

Study on correlations between traditional Chinese medicine syndromes and neurotransmitters following Jiaotai Pill in treatment of depression with heart-kidney non-interaction syndrome and efficacy predictive model

YANG Tong¹, HUANG Mengnan², HE Yuanyuan¹, LEI Qina¹, XU Qiang³, YU Chunquan¹

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 100071, China

2. Affiliated Hospital of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300120, China

3. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300151, China

Abstract: Objective To preliminarily explore the correlation between changes in traditional Chinese medicine (TCM) syndromes and peripheral neurotransmitter levels in patients with depression of heart-kidney non-interaction syndrome treated with Jiaotai Pill

收稿日期: 2025-11-21

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82074220)

作者简介: 杨彤, 博士研究生, 研究方向为心血管疾病及心身疾病中医临床研究。E-mail: yangtuott@163.com

*通信作者: 徐强, 主任医师, 博士生导师, 从事心血管疾病临床研究。E-mail: tcmxuqiang@hotmail.com

于春泉, 研究员, 博士生导师, 从事心脑血管疾病、心身疾病及中医证候学研究。E-mail: ycqjtuotcm@foxmail.com

(交泰丸, JTW) alone or in combination with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and to exploratorily develop efficacy prediction models. **Methods** This post-hoc analysis utilized data from a randomized controlled trial ($n = 91$). Patients were divided into the JTW group ($n = 31$), JTW combined with SSRIs group ($n = 30$), and SSRIs group ($n = 30$). Response after eight weeks of treatment was defined as a $\geq 50\%$ reduction rate in the Hamilton depression scale (HAMD) score. Changes in neurotransmitter levels and TCM syndrome scores before and after treatment were compared among the three groups. Spearman correlation analysis was used to assess the associations between changes in individual TCM syndrome scores and changes in neurotransmitter levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), norepinephrine (NE), and dopamine (DA). Firth's penalized-likelihood logistic regression, adjusted for confounders such as age and sex, was employed to analyze the independent associations between baseline characteristics and treatment response within each group, identifying potential predictors. Predictive models were constructed based on statistically significant predictors. Bootstrap internal validation (1 000 repetitions) was performed to correct for overfitting, and the optimism-corrected area under the curve (AUC) was reported to evaluate the discriminatory performance of the models. **Results** No statistically significant difference in response rates was observed among the three groups ($P > 0.05$). Comparisons before and after treatment showed that 5-HT and NE levels, as well as most TCM syndrome scores, improved significantly from baseline in all three groups ($P < 0.05$). Correlation analysis revealed that in the JTW group, Δ 5-HT was positively correlated with Δ insomnia/dreamfulness ($r = 0.521, P = 0.003$) and Δ dry throat and mouth ($r = 0.438, P = 0.014$). Multivariate analysis indicated that in the JTW group, baseline "forgetfulness" was a negative predictor of efficacy (OR = 0.60, $P = 0.022$). In the combination group, baseline "palpitations" was a positive predictor (OR = 1.62, $P = 0.029$), while "spermatorrhea or irregular menstruation" was a negative predictor (OR = 0.22, $P = 0.007$). Notably, the symptom of "spermatorrhea or irregular menstruation" itself did not show significant improvement after treatment. Predictive model analysis showed that in the JTW group, the model based on "forgetfulness" had a corrected AUC of 0.669 (original AUC = 0.838). In the combination group, the composite model including both "palpitations" and "spermatorrhea or irregular menstruation" demonstrated the best predictive performance, with a corrected AUC of 0.809 (original AUC = 0.937), suggesting preliminary discriminatory ability but also indicating potential overfitting. **Conclusion** By exploring the associations between TCM syndromes and neurotransmitter changes in depressed patients with heart-kidney non-interaction syndrome treated with JTW and by developing efficacy prediction models, this study provides preliminary evidence to guide treatment selection for clinical subtypes predominantly characterized by "exuberance of heart fire" or "kidney essence deficiency". These findings offer exploratory clues for the precise application of JTW, though its predictive performance requires further validation in prospective and large-scale studies.

Key words: depression; heart-kidney non-interaction syndrome; Jiaotai Pill; neurotransmitter; 5-hydroxytryptamine; efficacy predictive model; traditional Chinese medicine syndrome

抑郁症是一种常见的精神障碍^[1], 其高发病率和致残率已成为重大的公共卫生问题^[2]。现代医学中, 抑郁症的生物学基础与多种神经递质的功能失调密切相关, 其中最为核心的神经递质包括 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 和多巴胺 (dopamine, DA)。5-HT 广泛参与情绪、睡眠、食欲和认知活动的调节。既往研究显示, 大脑中 5-HT 水平的不足或信号传导效能的降低是导致抑郁心境、焦虑、失眠等症状的关键因素^[3]; NE 的不足被认为与抑郁症患者的精力丧失、疲劳感、兴趣减退以及认知迟钝等核心症状有直接的联系^[4]; DA 是导致抑郁症患者出现快感缺失 (无法体验快乐)、动机缺乏和意志力减退的重要原因^[5]。目前主流的一线抗抑郁药物选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 的作用机制是通过提升突触间隙的 5-HT 浓度来缓解症状^[6], 但存在起效慢、个体

效差异大及不良反应大等问题^[7]。

中医强调辨证论治, 对于抑郁症心肾不交证有其独特的理论体系和治疗方案^[8-9]。经典方剂交泰丸 (黄连和肉桂) 以 "交通心肾" 为核心治法, 在临床实践中显示出良好疗效^[10]。然而, 实现其精准应用面临双重瓶颈: 一方面心烦、不寐、腰膝酸软等证候背后的微观生物学基础尚未明确; 另一方面缺乏客观标准以识别哪些临床特征的患者更能从交泰丸治疗中获益, 交泰丸治疗的优势人群尚不明确。现有研究提示, 交泰丸可能对中枢及外周神经递质系统具有调节作用^[11], 而外周血神经递质水平作为可及、可测的生物标志物, 为探索 "证候-生物标志物" 关联提供了重要依据^[12]。目前, 交泰丸、SSRIs 及其联合方案对这类生物标志物的影响与中医证候改善之间的关联尚不清晰, 亦无基于客观指标的疗效预测工具。因此, 本研究旨在通过临床数据挖掘, 初步探讨不同治疗方案下抑郁症心肾不交证患

者的中医证候与外周血神经递质水平变化的相关性，并探索性构建基于基线特征的疗效预测模型，以期为进一步的临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 试验设计

本研究采用随机、阳性药平行对照的临床试验方法。根据文献报道，试验组使用交泰丸联合盐酸舍曲林治疗抑郁症心肾不交证的中医证候疗效总有效率为 85.71%，对照组使用盐酸舍曲林治疗中医证候疗效总有效率为 44.12%^[13]。设定 $\alpha=0.05$ ，检验效能 $(1-\beta)=95\%$ ，选择两组率的优效性检验，利用 PASS15.0 软件计算出每组至少纳入 28 例患者，为补偿约 15% 的预期脱落率并保证后续亚组分析有足够的统计精度，最终每组计划纳入 40 例患者。根据 SAS9.4 产生的随机数字进行区组随机化分组，区组数为 24、区组长度为 6，抑郁症患者随机分为 3 组，由专人负责随机方案的分配，这将减少选择性偏倚和混杂因素。采用由不参与招募的专人保管的密闭信封法实现随机分配序列的隐匿。由于各组干预措施存在明显差异，未对患者及处方医师设盲。为最大限度减少主要结局评估的测量偏倚，设置评估者盲：由 1 位不参与患者治疗且经过量表评估一致性培训的独立研究员负责疗效评估，该研究员在整个研究过程中对患者的组别分配始终不知情。本研究获得天津中医药大学伦理委员会批准 (TJUTCM-EC20210006)。

1.2 数据来源

纳入 2021 年 10 月—2022 年 10 月就诊于天津中医药大学第一附属医院、天津中医药大学第二附属医院、天津市人民医院、天津市第一中心医院 4 家医院心身科门诊并符合本研究诊断、纳入、排除标准的抑郁症心肾不交证患者。该随机对照试验旨在评估交泰丸对抑郁症心肾不交证患者的临床疗效^[14-15]。在实际研究过程中，成功招募并随机分配了患者 120 例，每组 40 例。然而，本研究旨在聚焦于神经递质的特定生物学机制，其核心分析指标为 5-HT、NE、DA 数据，筛选出在基线及治疗 8 周后均成功提供了完整有效血液样本的患者，构成了本研究的数据集。

最终，共有 91 例患者被纳入本研究，形成事后分析集 (交泰丸组 31 例、交泰丸联合 SSRIs 组 30 例、SSRIs 组 30 例)。该分析集为原随机对照试验 (计划样本量 120 例) 的 1 个子集。此分析集的

样本量较原设计有所减少，较小的亚组样本量显著增加了构建多变量预测模型时的过拟合风险，因此，本研究存在统计效能不足的问题，且事后筛选可能引入选择偏倚。本研究通过 Bootstrap 内部验证方法校正，其探索性结果为后续研究提供了重要线索。

1.3 诊断标准

西医诊断标准参照《美国精神疾病诊断标准》第 5 版 (DSM-V) 中抑郁症的诊断标准^[16]。中医辨证标准根据中华中医药学会发布的《中医内科常见疾病诊疗指南西医疾病部分》^[17]中“抑郁症”章节中心肾不交证的辨证标准。

1.4 纳入标准

(1) 满足抑郁症的西医诊断条件；(2) 达到中医心肾不交证的辨证要求；(3) 年龄 18~65 岁；(4) 患者健康问卷-9 (patient health questionnaire-9, PHQ-9) 抑郁筛查量表得分不低于 5 分且低于 15 分，同时 7 项广泛性焦虑障碍量表 (generalized anxiety disorder-7, GAD-7) 焦虑症筛查量表得分不超过 9 分；(5) 汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 24 项评分在 20~35 分；(6) 汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton anxiety rating scale, HAMA) 总分不超过 21 分，其中抑郁心境 (第 6 项) 不低于 2 分，焦虑心境 (第 1 项) 低于 3 分；(7) 抑郁自评量表 (self-rating depression scale, SDS) 标准分在 50~70 分；(8) 患者均已签署知情同意书^[14-15]。

1.5 排除标准

(1) 由其他精神疾病或躯体疾病引发的抑郁发作，或伴有严重精神病性表现，如双相障碍、难治性抑郁；(2) 存在明显焦虑症状 (HAMA 总分超过 21 分)；(3) 属于过敏体质或曾对研究药物过敏；(4) 表现出自杀倾向；(5) 患有颅内脑血管疾病、神经变性疾病、颅内肿瘤，以及高血压、糖尿病等可能影响脑部血管分布或血流的全身性疾病；(6) 合并有其他系统严重疾病，特别是心、肝、肾功能严重不全者；(7) 患有青光眼或癫痫；(8) 正在使用抗生素、益生菌或其他肠道微生态制剂；(9) 近 2 周出现明显腹泻、便秘，或曾进行胃肠镜检查；(10) 处于妊娠期、哺乳期或计划妊娠，或育龄妇女尿妊娠试验结果为阳性；(11) 正在参加或计划在未来 30 d 内参加其他药物临床观察的患者；(12) 研究者判定存在其他不适合参与本试验的情况^[14-15]。

1.6 脱落标准

本研究基于 1 项随机对照试验的事后分析集 ($n=91$), 在本分析层面无病例脱落或数据缺失。后续所有分析均基于此数据集进行。

1.7 试验药物与治疗方法

交泰丸组患者接受交泰丸配方颗粒剂治疗; 交泰丸联合 SSRIs 组在相同剂量交泰丸配方颗粒剂基础上联用 SSRIs 类药物; SSRIs 组仅采用 SSRIs 类药物治疗。3 组治疗周期均为 8 周。

交泰丸配方颗粒剂: 每 2 小格含黄连生药 15 g、肉桂生药 1.5 g, 由四川绿色药业有限公司提供, 黄连颗粒剂批号 21020067、肉桂颗粒剂批号 21100229。其质量依据天津市质量标准进行检验, 黄连的检测报告编号为 100221-21001, 主要成分为小檗碱; 肉桂的检测报告编号为 100383-21011, 主要成分为肉桂醛^[14-15]。每次服用黄连 7.5 g、肉桂 0.75 g (1 格), 每日 2 次。

SSRIs 类药物包括草酸艾司西酞普兰 (四川科伦药业股份有限公司, 批号 H20080788, 10 mg/d)、氢溴酸艾司西酞普兰 (四川科伦药业股份有限公司, 批号 H20041200, 20 mg/d)、舍曲林 (津药药业股份有限公司, 批号 H20051076, 50 mg/d) 或氟伏沙明 (丽珠医药集团股份有限公司, 批号 H20058921, 100 mg/d)^[14-15]。

1.8 观察指标

1.8.1 人口学资料 包括性别、年龄、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、身体质量指数 (body mass index, BMI)。

1.8.2 临床疗效指标 计算每位患者治疗后的 HAMD 减分率 [(治疗前 HAMD 分数 - 治疗 8 周后 HAMD 分数) / 治疗前 HAMD 分数]。根据减分率, 定义 1 个二分类的新变量“应答状态”: 如果减分率 $\geq 50\%$, 标记为“1”(应答者), 如果减分率 $< 50\%$, 标记为“0”(无应答者)。

1.8.3 安全性评价 治疗期间, 通过患者自发报告和研究者每次访视时主动询问, 记录所有不良事件。以不良事件/不良反应的发生率作为主要安全性评价指标。

1.8.4 中医证候评价量表评分 根据中华中医药学会发布的《中医内科常见病诊疗指南西医疾病部分》中“抑郁症”章节中心肾不交证的辨证标准^[17], 主要证候包括烦躁、失眠多梦、健忘、心悸, 评分分别为没有 = 0 分, 偶尔有 = 2 分, 时有

无 = 4 分, 经常有 = 6 分, 总是 = 8 分; 次要证候包括腰膝酸软、盗汗、头晕、咽干口燥、遗精或月经不调, 评分分别为没有 = 0 分, 偶尔有 = 1 分, 时有时无 = 2 分, 经常有 = 3 分, 总是 = 4 分, 舌红少津、脉细数, 评分分别为没有 = 0 分, 有 = 2 分。评分变化量 (Δ) = 治疗 8 周后评分 - 治疗前评分。

1.8.5 生物标志物检测 采集抑郁症患者 0、8 周空腹静脉血 4 mL 于 EDTA 管中, 以 4 °C、3 000 r/min 离心 15 min, 离心半径 17 cm, 分离出血浆。采用酶联免疫法检测血浆 5-HT、NE、DA 水平, 试剂盒购自武汉基因美生物科技有限公司, 严格按照试剂盒说明书进行操作。神经递质变化量 (Δ) = 治疗 8 周后水平 - 治疗前水平。

1.9 统计分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布则以中位数 [四分位数间距, M(IQR)] 表示; 计数资料以例数 (百分比) 表示。组间资料比较前首先对计量资料进行正态性 (Shapiro-Wilk 检验) 与方差齐性 (Levene 检验) 评估, 满足正态分布及方差齐性的组间比较采用单因素方差分析, 非正态分布或方差不齐的组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料的组间比较采用 χ^2 检验。3 组间应答率的比较采用 χ^2 检验。对于治疗前后神经递质水平及中医证候评分的组内比较, 采用配对样本 t 检验 (Δ 符合正态分布) 或 Wilcoxon 符号秩检验 (Δ 不符合正态分布), Δ 的正态性通过 Shapiro-Wilk 检验进行评估 (显著性水平 $\alpha=0.05$)。采用 Spearman 相关分析探究中医证候评分变化值与神经递质变化值之间的相关性。

每个基线中医证候及神经递质水平在调整了已知混杂因素后与治疗应答的独立关联均采用 Firth's 惩罚似然 Logistic 回归, 估计各因素的比值比 (odds ratio, OR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。每个模型均以治疗应答状态 (是/否) 为因变量, 以单个待考察的基线特征为核心自变量, 并强制校正既往文献可能影响抑郁症状的协变量^[18-20], 包括年龄、性别、BMI、SBP、DBP 及基线 HAMD 总分。基于关联分析中具有统计学意义 ($P < 0.05$) 的预测因素, 进一步构建用于临床预测的模型。由于样本量小, 所构建的预测模型存在较高的过拟合风险。通过 Bootstrap 内部验证对原始受试者工作特征曲线下面积 (area under curve, AUC) 进行校正, 得到乐观校正后的 AUC, 并采用 Bootstrap 百分位数法估计其 95% CI。所有分析采

用 R 软件 (版本 4.1.0), 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者基线资料比较

3组患者的基线资料(年龄、性别、BMI、SBP、DBP及HAMD评分)的组间比较无统计学显著差

异 ($P > 0.05$), 具有可比性。基线资料见表 1。

2.2 3组患者应答率比较

3组患者 HAMD 应答率结果显示, 3组治疗后应答率无统计学差异 ($P > 0.05$), 交泰丸联合 SSRIs 组应答率最高 (70.00%, 21例), 交泰丸组次之 (67.74%, 21例), SSRIs 组最低 (56.67%, 17例)。

表 1 3组患者基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of baseline data among three groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

变量	交泰丸组 (n=31)	交泰丸联合 SSRIs 组 (n=30)	SSRIs 组 (n=30)	P 值
年龄/岁	39.48 ± 12.82	42.33 ± 13.57	45.63 ± 14.18	0.212
男性/例 (占比/%)	11 (35.48)	15 (50.00)	19 (63.33)	0.258
BMI/(kg·m ⁻²)	23.50 ± 3.80	23.71 ± 4.39	24.20 ± 3.81	0.783
SBP/mmHg	119.77 ± 8.27	122.57 ± 8.39	120.60 ± 9.66	0.449
DBP/mmHg	80.90 ± 8.10	80.37 ± 7.53	79.07 ± 8.13	0.651
HAMD 评分	24.71 ± 3.67	24.77 ± 4.76	24.07 ± 3.80	0.763

1 mmHg=133.3 Pa.

2.3 安全性评价

在治疗 8 周的观察期间, 3 组均未报告任何不良事件或严重不良事件。所有患者均完成了既定疗程, 无因不耐受或不良反应而退出的病例。

2.4 神经递质与中医证候评分变化

3 组患者治疗前后外周血神经递质水平与中医证候评分结果见表 2、3。神经递质水平方面, 治疗 8 周后, 3 组患者的 5-HT 与 NE 水平均较基线显著

升高 ($P < 0.001$)。其中, 交泰丸联合 SSRIs 组的 5-HT 平均增幅最大 ($\Delta = 323.21$ ng/mL)。

中医证候评分方面, 3 组大多数症状评分均呈现显著下降 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001), 表明症状获得普遍改善。闷闷不乐、烦躁、心悸的改善尤为显著 ($P < 0.001$)。值得注意的是, “遗精或月经不调”这一证候 3 组的改善均未达到统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 3组患者治疗前后神经递质水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of neurotransmitter levels before and after treatment in three groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	5-HT/(ng·mL ⁻¹)			NE/(pg·mL ⁻¹)			DA/(pg·mL ⁻¹)		
	基线	治疗 8 周后	Δ	基线	治疗 8 周后	Δ	基线	治疗 8 周后	Δ
交泰丸	346.33 ± 142.73	588.03 ± 108.22***	241.70 ± 169.85	408.58 ± 94.63	531.14 ± 108.43***	122.56 ± 86.48	334.30 ± 62.41	345.79 ± 81.19	11.49 ± 64.57
交泰丸联合 SSRIs	352.60 ± 144.26	675.81 ± 108.47***	323.21 ± 141.96	431.31 ± 76.83	546.21 ± 120.84***	114.91 ± 126.9	347.73 ± 71.00	356.91 ± 79.83	9.18 ± 72.18
SSRIs	330.97 ± 162.48	635.80 ± 87.21***	304.83 ± 195.49	404.17 ± 98.19	500.86 ± 124.81***	96.69 ± 85.96	322.01 ± 46.93	318.88 ± 53.12	-3.13 ± 40.95

与同组基线比较: *** $P \leq 0.001$ 。

*** $P \leq 0.001$ vs baseline in same group.

表 3 3组患者治疗前后中医证候评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of TCM syndrome scores before and after treatment in three groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	观察时间	中医证候评分					
		闷闷不乐	烦躁	失眠多梦	健忘	心悸	腰膝酸软
交泰丸	基线	4.84 ± 1.92	3.87 ± 1.86	4.65 ± 2.39	3.68 ± 2.26	3.10 ± 1.99	1.23 ± 0.99
	治疗 8 周后	2.13 ± 1.63***	1.68 ± 1.38***	1.68 ± 1.87***	2.06 ± 1.83**	1.16 ± 1.24***	0.71 ± 0.97*
	Δ	-2.71 ± 2.10	-2.19 ± 2.02	-2.97 ± 2.63	-1.61 ± 2.39	-1.94 ± 1.90	-0.52 ± 0.96
交泰丸联合 SSRIs	基线	5.13 ± 2.08	3.80 ± 2.12	4.47 ± 2.61	3.27 ± 2.26	2.80 ± 2.07	0.80 ± 0.66
	治疗 8 周后	1.87 ± 1.66***	1.40 ± 1.59***	2.20 ± 2.12***	2.00 ± 2.17*	1.03 ± 1.13***	0.40 ± 0.56*
	Δ	-3.27 ± 2.13	-2.40 ± 2.13	-2.27 ± 2.56	-1.27 ± 2.55	-1.77 ± 2.22	-0.40 ± 0.81
SSRIs	基线	4.60 ± 2.04	3.53 ± 1.94	3.60 ± 2.49	3.87 ± 2.22	2.93 ± 2.08	1.43 ± 1.10
	治疗 8 周后	2.53 ± 1.81***	1.87 ± 1.48***	2.27 ± 2.27*	2.40 ± 2.37*	1.07 ± 1.36***	0.87 ± 0.97*
	Δ	-2.07 ± 2.13	-1.67 ± 2.41	-1.33 ± 2.19	-1.47 ± 2.10	-1.87 ± 2.35	-0.57 ± 1.17

表 3 (续)

组别	观察时间	中医证候评分					
		盗汗	头晕	咽干口渴	遗精或月经不调	舌红少津	脉细数
交泰丸	基线	0.94±1.06	1.19±0.98	1.55±0.96	0.52±0.85	1.81±0.60	1.81±0.60
	治疗 8 周后	0.61±1.02	0.68±0.65*	0.90±0.91**	0.29±0.69	0.65±0.95***	1.03±1.02***
	Δ	-0.32±1.01	-0.52±1.03	-0.65±1.08	-0.23±0.50	-1.16±1.13	-0.77±0.99
交泰丸联合 SSRIs	基线	1.00±1.02	1.27±0.83	1.73±1.08	0.50±0.97	1.80±0.61	1.80±0.61
	治疗 8 周后	0.30±0.47***	0.60±0.62***	0.70±0.70***	0.30±0.79	0.53±0.90***	0.47±0.86***
	Δ	-0.70±0.99	-0.67±0.66	-1.03±0.93	-0.20±0.61	-1.27±0.98	-1.33±0.96
SSRIs 组	基线	0.93±1.31	1.50±1.20	1.33±1.27	0.40±0.93	1.73±0.69	1.60±0.81
	治疗 8 周后	0.43±0.68	0.80±0.89*	0.77±0.97	0.27±0.69	1.00±1.02**	1.07±1.02*
	Δ	-0.50±1.11	-0.70±0.75	-0.57±1.01	-0.13±1.14	-0.73±1.11	-0.53±1.28

与同组基线比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P \leq 0.001$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P \leq 0.001$ vs baseline in same group.

2.5 中医证候评分变化值与神经递质变化值相关性分析

采用 Spearman 相关分析, 将中医证候的单项评分变化值(Δ)与神经递质的变化值(Δ5-HT、ΔNE、ΔDA) 进行相关性分析。结果显示, 交泰丸组 Δ5-HT 和 Δ 失眠多梦呈正相关 ($r=0.521, P=0.003$), Δ5-HT 和 Δ 咽干口渴呈正相关 ($r=0.438, P=0.014$); 交泰丸联合 SSRIs 组 Δ5-HT 和 Δ 遗精或月经不调呈正相关 ($r=0.448, P=0.013$), 见图 1。

2.6 基线中医证候评分及神经递质水平与 HAMD 应答的相关性分析

采用 Firth 惩罚似然回归分析各基线特征与治疗应答的关联, 校正了年龄、性别、BMI、SBP、DBP、基线 HAMD 分数。结果显示, 交泰丸组基线“健忘”是显著的负向预测因子 (OR=0.60, 95% CI: 0.33~0.93, $P=0.022$)。交泰丸联合 SSRIs 组基线“心悸”是显著的正向预测因子 (OR=1.62, 95% CI: 1.05~3.03, $P=0.029$), 各变量的 OR 及 95% CI 见表 4。

2.7 预测模型的效能评估

如表 5 所示, 在交泰丸组中, 包含基线健忘症状的预测模型表现出中等预测效能, 原始 AUC 为 0.838 (95% CI: 0.663~1.000)。校正后模型的 AUC 为 0.669 (乐观值=0.169)。提示在当前样本中预测效能有限。

在交泰丸联合 SSRIs 组中, 构建了 3 个预测模型。其中, 同时包含基线心悸和遗精或月经不调症状的模型 (模型 4) 表现出最佳的预测效能, 原始 AUC 为 0.937 (95% CI: 0.841~1.000), 校正后 AUC 为 0.809 (乐观值=0.128), 虽然校正后 AUC 值提

示有较好的初步区分潜力, 但原始 AUC 的显著衰减 (乐观值=0.128) 提示模型可能存在过拟合, 该结果仅为生成假设。仅包含基线遗精或月经不调症状的模型次之, 校正后 AUC 为 0.725 (原始 AUC=0.868, 95% CI: 0.714~1.000)。仅包含基线心悸症状的模型校正后 AUC 为 0.660 (原始 AUC=0.836, 95% CI: 0.689~0.983)。

3 讨论

本研究初步探索了交泰丸单用及联用 SSRIs 治疗抑郁症心肾不交证的中医证候与神经递质的关联, 并尝试构建疗效预测模型。结果发现, 交泰丸、SSRIs 单用及联合治疗均能有效干预抑郁症心肾不交证患者的神经递质水平与中医证候评分; 交泰丸治疗后, 失眠多梦、咽干口渴等症状的改善与外周血 5-HT 水平升高呈正相关; 基线中医证候中, “遗精或月经不调”与“健忘”是交泰丸单药疗效的潜在负向预测因素, 而“心悸”是联合治疗的正向预测因素; 基于这些因素构建的预测模型在训练集中表现出一定的判别力。

抑郁症心肾不交证的形成是多种因素导致心肾两脏生理关系失调的结果。其核心病机在于心火亢于上, 不能下温肾水; 肾水亏于下, 不能上济心火, 以致心肾阴阳水火失去既济协调关系^[21]。从现代医学视角看, “心火亢盛”可部分理解为中枢神经系统兴奋性增高, 伴有焦虑、烦躁及睡眠障碍^[22]; 而“肾精亏虚”则与下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱、神经内分泌失调及能量代谢低下相关^[23]。心肾不交即是这 2 个系统间双向通讯的失衡。外周神经递质 5-HT、NE、DA 系统的紊乱可能是这种“失衡”在微观层面的具体体现。

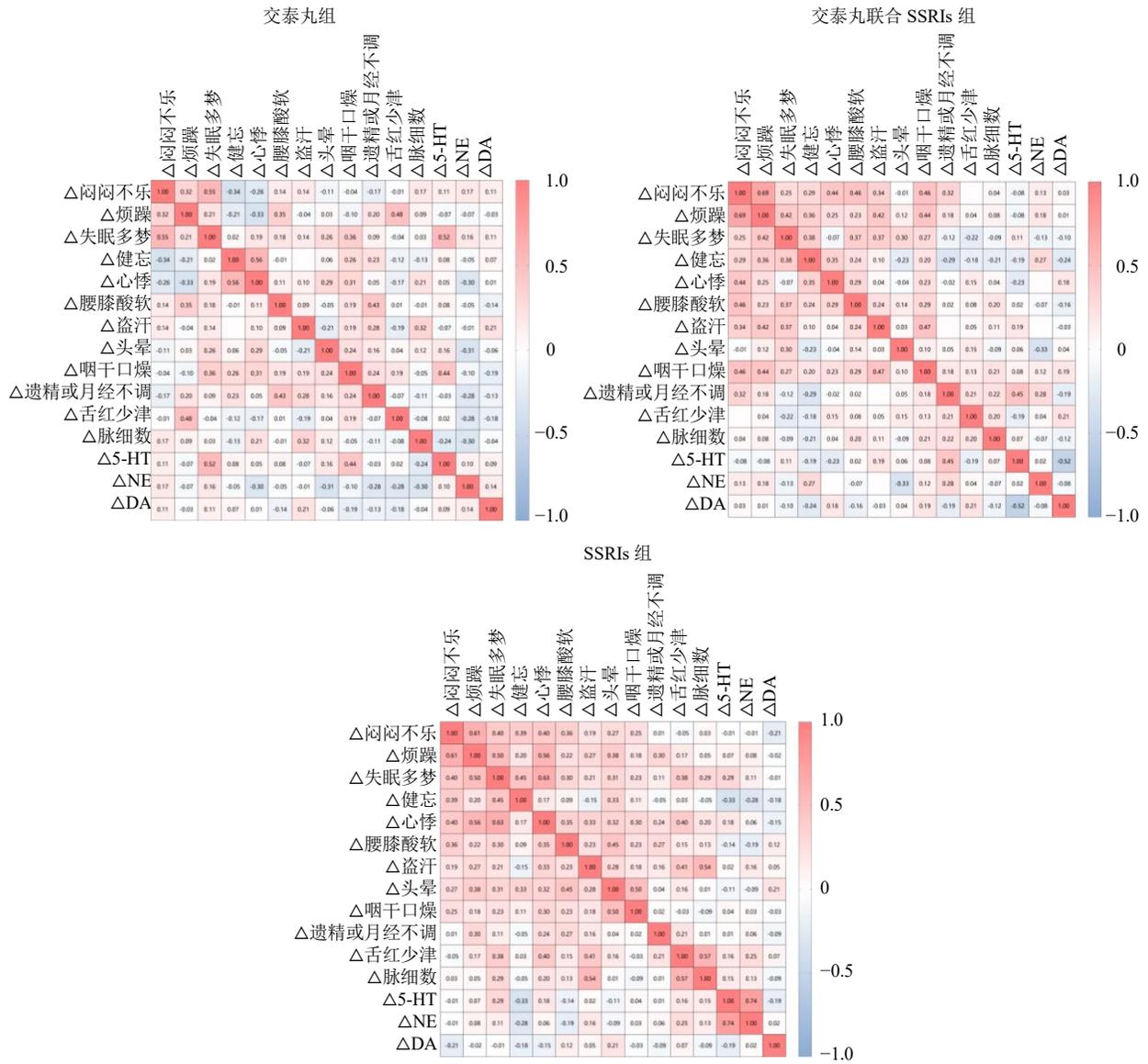


图 1 3 组患者中医证候的单项评分变化值与神经递质变化值的相关性热图

Fig. 1 Heat map of correlation between changes in individual scores of TCM syndromes and changes in neurotransmitters in three groups of patients

本研究首先证实，3 种治疗方案均能有效干预抑郁症心肾不交证患者的神经递质水平与中医证候。如表 2、3 所示，3 组外周血 5-HT 与 NE 水平均较基线显著升高，绝大多数中医证候评分亦显著下降，这为后续探索“哪些指标变化相互关联”以及“哪类人群能从治疗中更好获益”提供了参考依据。值得注意的是，治疗反应存在一定模式：联合治疗在提升 5-HT 水平上显示出最大的增幅，这与应答率趋势一致；而“遗精或月经不调”这一证候及 DA 水平在 3 组中改善均不显著。这些模式提示，不同治疗方案在调节特定生物学通路与症状维度

上可能存在差异效应，为理解其作用特点及构建疗效预测模型提供了线索。

相关性研究发现，在交泰丸组中， Δ 5-HT 与失眠多梦、咽干口燥的改善程度呈正相关。交泰丸中黄连具有清泻心火的作用，可能导致原本处于病理平衡状态的 5-HT 系统被重构^[24]，这种快速的生化改变可能在治疗初期引发睡眠结构的短暂性调整，表现为睡眠问题的“加重”，睡眠症状改善速度滞后于 5-HT 水平的恢复。这可能是由于“瞑眩反应”，是正气奋起抗邪的积极信号^[25]。因此， Δ 5-HT 与 Δ 失眠多梦的正相关可能反映了交泰丸“清心火”作

表 4 3组患者基线中医证候评分及神经递质水平与 HAMD 应答的 Logistic 回归分析 (Firth 惩罚似然回归)

Table 4 Logistic regression analysis of baseline TCM syndrome scores and neurotransmitter levels with HAMD response in three groups of patients (Firth penalized likelihood regression)

组别	变量	P 值	OR (95% CI)
交泰丸	闷闷不乐	0.126	0.69 (0.38~1.10)
	烦躁	0.319	0.79 (0.47~1.26)
	失眠多梦	0.407	1.18 (0.79~1.86)
	健忘	0.022	0.60 (0.33~0.93)
	心悸	0.740	0.92 (0.57~1.49)
	腰膝酸软	0.846	0.91 (0.32~2.33)
	盗汗	0.637	0.84 (0.39~1.80)
	头晕	0.574	0.78 (0.31~1.89)
	咽干口燥	0.319	0.61 (0.21~1.61)
	遗精或月经不调	0.001	0.01 (0.00~0.39)
	舌红少津	0.370	0.52 (0.04~1.98)
	脉细数	0.530	0.63 (0.12~2.59)
	5-HT	0.108	1.01 (1.00~1.01)
	NE	0.650	1.00 (0.99~1.01)
	DA	0.929	1.00 (0.99~1.01)
交泰丸联合 SSRIs	闷闷不乐	0.931	0.98 (0.66~1.47)
	烦躁	0.984	1.00 (0.65~1.53)
	失眠多梦	0.624	1.08 (0.79~1.52)
	健忘	0.856	0.96 (0.64~1.43)
	心悸	0.029	1.62 (1.05~3.03)
	腰膝酸软	0.358	1.74 (0.53~6.54)
	盗汗	0.665	1.20 (0.54~3.01)
	头晕	0.522	0.72 (0.25~2.03)
	咽干口燥	0.355	1.57 (0.61~4.50)
	遗精或月经不调	0.007	0.22 (0.03~0.71)
	舌红少津	0.349	1.89 (0.49~9.05)
	脉细数	0.137	0.34 (0.03~1.35)
	5-HT	0.695	1.00 (0.99~1.00)
	NE	0.235	0.99 (0.98~1.00)
	DA	0.814	1.00 (0.99~1.01)
SSRIs	闷闷不乐	0.459	1.15 (0.79~1.75)
	烦躁	0.825	1.04 (0.70~1.58)
	失眠多梦	0.354	1.18 (0.84~1.74)
	健忘	0.771	1.06 (0.69~1.58)
	心悸	0.955	1.01 (0.63~1.65)
	腰膝酸软	0.184	0.57 (0.23~1.29)
	盗汗	0.150	2.12 (0.82~13.48)
	头晕	0.304	0.68 (0.28~1.39)
	咽干口燥	0.516	0.80 (0.36~1.57)
	遗精或月经不调	0.245	0.50 (0.12~1.74)
	舌红少津	0.432	1.72 (0.44~7.69)
	脉细数	0.158	2.36 (0.73~10.31)
	5-HT	0.230	1.00 (1.00~1.01)
	NE	0.143	1.01 (1.00~1.02)
	DA	0.679	1.00 (0.98~1.02)

“遗精或月经不调”变量在交泰丸组和联合组中存在完全分离现象：在应答者中该症状评分为 2、3 分的患者缺失，其置信区间下限接近 0，结果需谨慎解释。

Vriable “octurnal emission or irregular menstruation” showed a complete separation phenomenon in the Jiaotai Pill group and the combined group: among the respondents, patients with a symptom score of two or three were missing, and the lower limit of the confidence interval was close to 0, so the results need to be interpreted with caution.

表 5 预测模型的 Bootstrap 内部验证结果

Table 5 Results of Bootstrap internal validation for predictive model

组别	模型	原始 AUC (95% CI)	乐观值	校正后 AUC
交泰丸	模型 1	0.838 (0.663~1.000)	0.169	0.669
交泰丸联合 SSRIs	模型 2	0.836 (0.689~0.983)	0.176	0.660
	模型 3	0.868 (0.714~1.000)	0.143	0.725
	模型 4	0.937 (0.841~1.000)	0.128	0.809

模型 1: 性别+年龄+BMI+SBP+DBP+基线 HAMD 分数+基线健忘; 模型 2: 性别+年龄+BMI+SBP+DBP+基线 HAMD 分数+基线心悸; 模型 3: 性别+年龄+BMI+SBP+DBP+基线 HAMD 分数+基线遗精或月经不调; 模型 4: 性别+年龄+BMI+SBP+DBP+基线 HAMD 分数+基线心悸+基线遗精或月经不调。

Model 1: gender + age + BMI + SBP + DBP + baseline HAMD score + baseline amnesia; Model 2: gender + age + BMI + SBP + DBP + baseline HAMD score + baseline palpitations; Model 3: gender + age + BMI + SBP + DBP + baseline HAMD score + baseline spermatorrhea or menstrual irregularities; Model 4: gender + age + BMI + SBP + DBP + baseline HAMD score + baseline palpitations + baseline spermatorrhea or menstrual irregularities.

用强度与睡眠紊乱修复过程之间的动态联系。同理，交泰丸中肉桂引火归元，能够调整津液输布。5-HT 水平的变化可能标志着这一调整过程的开始，在此过程中可能暂时性地加剧了口咽部的干燥感，导致症状改善相对迟缓。这提示交泰丸对“肾水”的调节是一个渐进过程，其初期作用可能以引火下行为主。然而，由于存在血脑屏障，外周血 5-HT 主要来源于肠道，其水平与中枢 5-HT 能神经活动并非直接等效^[26]。因此，本研究观察到的关联更宜解读为一种有意义的全身性协同变化现象，为“心肾相关”理论提供了跨层次的、初步的生物学线索，但其确切的因果机制特别是是否直接作用于中枢神经系统有待未来结合神经影像学、脑脊液检测等更直接的手段进行验证。

本研究的探索性预测分析揭示了不同治疗方案下的预测特点。多因素分析显示，交泰丸组中“健忘”是疗效的独立负向预测因子。根据中医理论“肾藏精，精舍志”^[27]，健忘是“肾精亏虚”“髓海不充”的典型表现。这一发现提示，当“心肾不交”证发展至以“肾精亏虚”为矛盾主要方面时，单纯依靠交泰丸以“交通心肾”调其枢机可能难以奏效，原因可能是黄连和肉桂的配伍并非以“填补肾精”见长。基于“健忘”构建的预测模型，其未经校正的 AUC 为 0.838，但经过 Bootstrap 内部验证校正后，AUC 降至 0.669 (乐观值=0.169)。这一降低趋势体现了本研究小样本量下可能存在过拟合风险，其模型效能必须在前瞻性大样本中重新评估。

对交泰丸联合 SSRIs 组的分析提示了更复杂的预测模式。“心悸”作为心火亢盛之象成为正向预测因子，而“遗精或月经不调”仍是显著的负向预测因子。对于“心火亢盛”表现突出的患者，交泰丸

与 SSRIs 在调节中枢及全身状态上可能产生协同增效作用；而对于已出现明显“肾精亏虚”症状的患者，即使联合治疗，其疗效仍可能受限。本研究构建了多个预测模型进行比较，其中同时包含“心悸”与“遗精或月经不调”的复合模型（模型 4）展现出最佳的预测潜力，其校正后 AUC 为 0.809 (原始 AUC=0.937, 乐观值=0.128)，但 AUC 的下降表明模型存在一定程度的过拟合。因此，该校正后 AUC 所提示的良好区分潜力仅为初步迹象，其真实性能必须在独立的前瞻性队列中进行外部验证。

本研究还发现了一个有趣的治疗模式：基线“遗精或月经不调”是交泰丸及其与 SSRIs 联合治疗的疗效强力负向预测因子（表 4），然而该症状在治疗后的改善却未达到统计学意义（表 3）。这一看似矛盾的现象，实则与抑郁症心肾不交证的中医病机吻合，“遗精或月经不调”是“肾精亏虚”的典型表现，病位较深，其调理往往需要更长周期或更具滋补填精作用的治法。本研究所用的交泰丸核心功效在于“交通心肾”、清泻心火，方中肉桂虽能引火归元，但“补肾填精”之力相对薄弱。因此，当患者的“心肾不交”证以显著的“肾精亏虚”为矛盾主要方面时，表现为严重的遗精或月经不调，单纯或联合使用以调和枢机为主的交泰丸，可能难以迅速扭转这一核心病机，导致其疗效较差。“遗精或月经不调”对当前治疗方案的低反应性提示，未来临床实践中，对于伴有严重“肾精亏虚”表现的抑郁症心肾不交证患者应考虑在交泰丸基础上联用以“补肾填精”为核心治法的方药，从而实现真正意义上的精准治疗。

需要强调，“遗精或月经不调”这一变量在数据分析中出现了“完全分离”现象（即应答者中极少

出现该症状的高评分), 因此采用 Firth 惩罚似然回归处理后, 获得了更稳健但极低的 OR 估计值 (交泰丸组 $OR=0.01$), 在统计学上提示了该特征与无应答之间存在极强的负向关联, 但其应该被谨慎解释为伴有严重遗精或月经不调症状的患者对交泰丸治疗反应极差的可能性很高, 这一强关联性是否具有普适性需要在更大的样本中验证。

本研究存在几点局限性: 最核心的局限在于样本量不足。作为 1 项针对随机对照试验生物标志物子集的事后分析, 各治疗亚组仅约 30 例患者。在此规模下进行多变量模型构建与筛选, 其统计效能较低。尽管采用了 Firth 回归和 Bootstrap 内部验证来校正, 但仍无法完全弥补样本量不足的缺陷。因此, 本研究应作为 1 项探索性、假设生成的研究, 其预测效能与临床实用性需在设计严谨、大样本、多中心的前瞻性独立队列中进行外部验证。其次, 本研究生物标志物的推断层次存在局限。如前所述, 使用外周血神经递质来推断中枢神经系统机制是一个重要的理论缺口。未来的机制研究需要使用脑脊液检测或神经影像学检查等更直接的方法。最后, 对于“遗精或月经不调”变量出现的完全分离现象及由此产生的极低 OR 值, 虽经 Firth 回归等稳健方法处理, 但其反映的“强负向关联”在本研究小样本之外的代表性仍需验证。这种结果可能指示了 1 个对治疗反应极差的临床亚型, 但也可能受当前样本特殊分布的影响。

尽管如此, 本研究从中医病机角度为抑郁症的精准分型与治疗提供了新的数据支持和研究方向。提示临床上识别以“心火亢盛”为主和以“肾精亏虚”为主的抑郁症心肾不交证的不同亚型, 可能对选择交泰丸单药、联合 SSRIs 治疗或转向以补肾填精为主的治法具有参考意义。未来应致力于在大样本中验证本研究结果, 并综合运用系统生物学与临床研究方法深入阐释“交通心肾”治法背后的科学内涵, 从而推动抑郁症中西医结合精准治疗的实践与发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu X L, Xia X, Hu F J, *et al.* The mediation role of sleep quality in the relationship between cognitive decline and depression [J]. *BMC Geriatr*, 2022, 22(1): 178.
- [2] Žaja N, Vukojević J, Žarko T, *et al.* Internet use among patients with schizophrenia and depression [J]. *Int J*

Environ Res Public Health, 2022, 19(9): 5695.

- [3] Mahar I, Bambico F R, Mechawar N, *et al.* Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 38: 173-192.
- [4] Anand A, Charney D S. Norepinephrine dysfunction in depression [J]. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61(Suppl 10): 16-24.
- [5] Dailly E, Chenu F, Renard C E, *et al.* Dopamine, depression and antidepressants [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2004, 18(6): 601-607.
- [6] Bodell L P, Keel P K. Current treatment for anorexia nervosa: Efficacy, safety, and adherence [J]. *Psychol Res Behav Manag*, 2010, 3: 91-108.
- [7] Kalbounch H M, Toubasi A A, Albustanji F H, *et al.* Safety and efficacy of SSRIs in improving poststroke recovery: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(13): e025868.
- [8] 郑开梅, 武成, 薛蕾, 等. 抑郁症中医证候学临床流行病学调查 [J]. 天津中医药大学学报, 2006, 25(3): 170-171.
- [9] 张云波, 吴威, 周佳欣, 等. 中药治疗抑郁症的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(9): 2672-2688.
- [10] 杨彤, 何媛媛, 黄梦楠, 等. 交泰丸和 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗对抑郁症患者短链脂肪酸、神经炎症标志物及神经营养因子调节作用的临床研究 [J]. 中草药, 2026, 57(2): 574-582.
- [11] 黄晓滨, 陈建华, 李妍怡, 等. 交泰丸对 T2DM 大鼠神经递质系统紊乱的调控作用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2025, 27(4): 1047-1057.
- [12] de la Paz Bengoechea-Fortes S, Ramirez-Expósito M J, Martínez-Martos J M. Suicide, neuroinflammation and other physiological alterations [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2024, 274(5): 1037-1049.
- [13] 张君如. 交泰丸加味联合盐酸舍曲林治疗老年人中后抑郁的临床疗效观察 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [14] Huang M N, He Y Y, Yang T, *et al.* Jiaotaiwan activates serum SCFAs and upregulates cAMP-PKA-CREB-BDNF signaling pathway for antidepressant effects: A multicenter, randomized, controlled study [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(4): 790-797.
- [15] 黄梦楠, 何媛媛, 杨彤, 等. 交泰丸治疗抑郁症心肾不交证患者的中医证候疗效及对 COX2/PGE2 信号通路的影响 [J]. 天津中医药, 2025, 42(1): 15-19.
- [16] Association A P. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [M]. Fifth Ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 2013: 155-188.

- [17] 中华中医药学会. 中医内科常见疾病诊疗指南·西医病证部分 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 294-296.
- [18] Nöbbelin L, Bogren M, Mattisson C, *et al.* Incidence of melancholic depression by age of onset and gender in the Lundby population, 1947-1997 [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2023, 273(5): 1163-1173.
- [19] Malmir H, Mirzababaei A, Moradi S, *et al.* Metabolically healthy status and BMI in relation to depression: A systematic review of observational studies [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(2): 1099-1103.
- [20] Ofori M A, Mensah D K, Nizeyimana I, *et al.* High blood pressure and depression among the working population of Ghana: A generalized linear model of the risk factors [J]. *Depress Anxiety*, 2024, 2024: 5261760.
- [21] 杨明杰, 毛稚霞. 浅析心肾不交证的研究现状 [J]. *名医*, 2025(6): 66-68.
- [22] 李雪梅, 杨兴燕, 段媚灵, 等. 中医药调控 Glu/GABA-Gln 代谢环路治疗失眠研究进展 [J]. *山西中医*, 2023, 39(11): 66-68.
- [23] 田浩全, 潘瑾, 许璐司, 等. 抑郁症性别异质性的中西医机制解析及抗抑郁研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2025, 25(13): 2231-2240.
- [24] 黄运芳, 毕欣宁, 郑伟, 等. 交泰丸对心肾不交型失眠大鼠中枢及外周神经递质的调控作用 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(9): 2172-2179.
- [25] 李新成, 谷万里, 曲夷. 眩晕反应的辨识调护与激发应用 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2025, 31(7): 1159-1162.
- [26] 邓卓越. 肠道来源的血清素调控小鼠胚胎期血脑屏障发育的机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2025.
- [27] 陈洁, 吴丽丽, 严灿. 基于“肾藏精, 精舍志”探讨肾精对早期负性经历心理行为损伤的修复作用及其临床指导意义 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9): 4240-4242.

[责任编辑 潘明佳]