

柴胡加龙骨牡蛎汤治疗神经系统疾病的应用研究

郑修昆

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年12月7日; 录用日期: 2024年1月18日; 发布日期: 2024年1月30日

摘要

柴胡加龙骨牡蛎汤出自汉代张仲景的《伤寒论》第107条, 原文为: “伤寒八九日, 下之, 胸满烦惊, 小便不利, 谵语, 一身尽重, 不可转侧者, 柴胡加龙骨牡蛎汤主之。” 本方是由小柴胡汤去甘草、加桂枝、龙骨、牡蛎、大黄、铅丹、茯苓而成, 是小柴胡汤的变方。柴胡加龙骨牡蛎汤是伤寒误用下法而导致邪陷少阳、壅滞三焦的病证方。目前在临床中治疗神经系统疾病、心血管系统疾病、肝胆系统疾病、消化系统疾病等多个类别的疾病都取得了良好的疗效。现就柴胡加龙骨牡蛎汤治疗神经系统疾病领域的临床应用及研究进展进行阐述, 以期为临床提供治疗思路和方法。

关键词

柴胡加龙骨牡蛎汤, 临床应用, 神经系统疾病, 综述

Application Research on Chaihu Jia Longgu Muli Decoction in Neuropsychiatric Diseases

Xiukun Zheng

Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Dec. 7th, 2023; accepted: Jan. 18th, 2024; published: Jan. 30th, 2024

Abstract

Chaihu Jia Longgu Muli Decoction comes from the Han Dynasty Zhang Zhongjing's "Treatise on Febrile Diseases" article 107. The original text is as follows: "The chest is full of vexation and convulsion under typhoid fever, and the urine is unfavorable. Delirium is the main part of Chaihu Jia-longgu Oyster Decoction." This recipe is made of Xiaochaihu Decoction without licorice and cassia

twig, Longgu Oyster, rhubarb, lead, Dan and *Poria cocos*, which is a variant of Xiaochaihu Decoction. The decoction of Chaihu Jia Longgu Muli is a disease prescription of typhoid fever, which leads to Shaoyang and obstructing Sanjiao. At present, the clinical treatments of nervous system diseases, cardiovascular system diseases, liver and bile system diseases, digestive system diseases and many other categories of diseases have achieved good curative effect. This article reviews the clinical application and research progress of Chaihu Jia Longgu Muli decoction in the treatment of nervous system diseases, in order to provide clinical treatment ideas and methods.

Keywords

Chaihu Jia Longgu Muli Decoction, Clinical Application, Neuropsychiatric Diseases, Reviews

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 组方与分析

柴胡加龙骨牡蛎汤证是由于伤寒误用下法，而导致的正气受损，使得邪气趁虚而入。此证以少阳病为主，尤其以心胆不宁之精神症状较为突出，因此治当从少阳和解泻热，镇惊安神，故由小柴胡汤变化而来。柴胡加龙骨牡蛎汤由小柴胡汤去甘草，加桂枝、茯苓、大黄、龙骨、牡蛎、铅丹而成。邪入少阳，故以小柴胡汤和解枢机，畅利三焦，扶正祛邪；加桂枝、茯苓可助太阳气化之功，助三焦通利；大黄泻阳明胃热；龙骨、牡蛎、铅丹重镇以安神定惊，铅丹有毒，故临床上少用或不用，多用磁石或琥珀来代替[1]。据统计[2]，柴胡加龙骨牡蛎汤证在精神、情志方面的症状极为突出，常见不寐、烦躁、谵语、惊恐、心悸、抑郁、发狂、易怒、抽搐等，在临床应用中选择不同的炮制方法，或选择剂量加减变化，或选择临证加减，皆可以使柴胡加龙骨牡蛎汤发挥出独特的临床功效。

2. 现代药理学研究

现代药理学对柴胡加龙骨牡蛎汤进行了较为详细的研究，该方在精神神经系统疾病治疗中主要有以下作用：① 抗抑郁；② 改善失眠；③ 抗焦虑；④ 神经保护作用；⑤ 抗应激作用；⑥ 抗癫痫。经研究表明[3]，柴胡加龙骨牡蛎汤的抗癫痫机理是通过增加大鼠脑内的 5-HT 和 GABA 含量而发挥中枢抑制作用。胡杨[4]研究发现柴胡加龙骨牡蛎汤能降低大鼠 DA 蛋白表达的水平来改善大鼠的抑郁状态。顾彦鹏[5]研究发现，柴胡加龙骨牡蛎汤可以通过提高大鼠的海马内 5-HT_{2A} mRNA 和钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II α (CaMK II α) 的表达来缓解大鼠的抑郁状况。康大力[6]的研究结果显示，柴胡加龙骨牡蛎汤可通过抑制大鼠在应激状态下引起的下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)功能亢进，以达到改善失眠的效果。陈敏捷[7]的研究结果表明，柴胡加龙骨牡蛎汤能够提高失眠大鼠血清中 IL-1 β 的表达水平，同时增加血清 IFN- γ /IL-4 比值，调节血清 Th1/Th2 的平衡，从而改善失眠。侯季秋[8]的研究表明，柴胡加龙骨牡蛎汤对 5-羟色胺和 DA 蛋白的表达具有调节作用，降低了皮层及海马区 NLRP3、Caspase-1 等炎症因子的表达，从而减缓了心肌梗死大鼠的焦虑样行为。黄莉莉[9]的研究指出，柴胡加龙骨牡蛎汤通过提高褪黑素水平，调节 HPA 功能，实验数据显示睡眠剥夺组小鼠的开臂次数比例和开臂时间比例均明显减少($P < 0.01$)；与睡眠剥夺组相比，剥夺给药组小鼠的开臂次数比例($P < 0.05$)和开臂时间比例明显减少($P < 0.05$)。实验数据表明柴胡加龙骨牡蛎汤能有效改善去卵巢和去卵巢合并睡眠剥夺小鼠的焦虑样行为。姚汉云[10]的研究

表明柴胡加龙骨牡蛎汤可以通过下调小鼠脑内 COX-2、PEG2、PGP 和 MRP1 的表达水平进而发挥出抗癫痫作用。莫蓓[11]研究结果表明,柴胡加龙骨牡蛎汤具有阻碍 NF- κ B 通路激活的能力,进而降低炎症因子的表达,减少神经元细胞的凋亡。许训[12]研究证实柴胡加龙骨牡蛎汤可以通过增强核内 Nrf-2 蛋白水平的表达,来保护被 H₂O₂ 氧化损伤的 PC12 细胞。

3. 治疗应用

3.1. 失眠

失眠症是临床常见的疾病,也被称之为睡眠障碍。主要表现为入睡困难、睡后易醒、睡眠时间减少等[13]。中医病名为“不寐”,《黄帝内经》相关记载为“不得卧”“目不瞑”等。据相关数据显示我国约有 38% 的人受到失眠的影响。

在临床应用中,柴胡加龙骨牡蛎汤可有效的缓解患者失眠的情况,改善患者的睡眠质量。朱桂梓[14]通过临床观察发现,在使用柴胡加龙骨牡蛎汤加减联合耳穴压豆治疗患者后,能改善患者不良情绪,提高睡眠质量。张润发[15]在女性肝郁型失眠治疗中,应用柴胡加龙骨牡蛎汤可以缓解患者的焦虑情绪来改善患者的睡眠质量。姜洮洮[16]研究证明柴胡加龙骨牡蛎汤联合认知行为疗法(CBT)对肝郁型更年期失眠患者临床疗效显著,其总体有效率与阿普唑仑相当,睡眠质量及中医症候能得到明显改善,且副作用少依赖性小,值得临床广泛推广及应用。袁育红[17]运用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗枢机不和型不寐,能明显改善患者睡眠质量,提高患者生活质量及临床疗效。甘有忠[18]运用柴胡加龙骨牡蛎汤联合耳穴压豆治疗亚健康失眠患者,采用随机双盲法将 180 例亚健康失眠患者随机分成两组,对照组采用艾司唑仑片口服治疗,观察组在对照组的基础上加用柴胡加龙骨牡蛎汤耳穴压豆,运用统计学对比两组的治疗总有效率、匹兹堡睡眠质量指数。治疗后观察组匹兹堡睡眠质量指数、中医症状积分均低于对照组($P < 0.05$)。上述研究表明柴胡加龙骨牡蛎汤对治疗失眠患者,可以有效的改善患者的睡眠状况,提高睡眠质量。

3.2. 癫痫

癫痫是由多种原因引起的一种发作性脑功能障碍疾病,其特征是脑内神经元群反复发作性过度放电引起的突发性、一次性脑功能失常,临床出现运动、感觉、行为、知觉或意识方面的功能障碍。

关于柴胡加龙骨牡蛎汤对癫痫的治疗,清代医家徐灵胎在《伤寒类方》中提到“此方能下肝胆之惊痰,以之治癫痫,必效”。研究表明[19]柴胡加龙骨牡蛎汤对治疗癫痫效果较好,可改善脑电图指标,减少癫痫发作频次,缩短单次癫痫发作持续时间。朱勇[20]等人认为柴胡加龙骨牡蛎汤可以提高锂-匹罗卡品癫痫大鼠 GABA 水平,降低 DA 水平,保护海马 CA1 区神经元细胞,其机理是通过调节神经递质代谢水平达到抗癫痫的目的。范文涛[21]对加味柴胡龙骨牡蛎汤治疗癫痫的临床疗效与西药治疗进行对比,发现柴胡加龙骨牡蛎汤可有效控制癫痫症状,改善患者生存质量,减少癫痫发作次数,疗效优于单纯西医常规治疗。以上研究表明柴胡加龙骨牡蛎汤在治疗癫痫时,可以明显改善患者癫痫不良症状,减少发作次数。

3.3. 抑郁症

抑郁症的一般表现为内心愁苦,缺乏愉快感,思维迟钝,动作缓慢,情绪焦虑,兴趣索然,失眠早醒,体重下降,胃纳不佳,性欲减低;严重时悲观绝望,自责自罪,可产生自杀意念。抑郁症与中医的“郁证”、“梅核气”等病症类似,其病因多为情志失调、脏腑失调有关。

李宇[22]等人的研究表明柴胡加龙骨牡蛎汤能够通过下调炎症细胞因子水平、上调 5-HT 浓度以及调节肠道菌群,有效改善 2 型糖尿病合并抑郁患者的临床症状。李佳汝[23]运用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗卒中

后抑郁,发现柴胡加龙骨牡蛎汤可以有效改善患者的抑郁症状,减轻患者的抑郁程度。李静等[24]临床研究发现,加用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗的冠心病合并抑郁症患者的 HAMD 评分明显低于常规用药者,且胸闷、胸痛等症状亦得到明显改善,同时还可降低血清中炎症递质及血脂水平,提高患者的生活质量。以上研究表明柴胡加龙骨牡蛎汤可以改善患者的抑郁情绪,减少抑郁症状。

3.4. 焦虑症

焦虑症是以发作性或持续性情绪紧张、不安为其主要特征的神经症性障碍。

胡蒙慧[25]等总结吴鸿运用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗焦虑抑郁症经验,以柴胡加龙骨牡蛎汤为主方治疗焦虑症患者,随症加减,服药后患者症状减轻,自觉精神状态明显好转,情绪平稳。林佳明[26]把 80 例接受盐酸文拉法辛缓释片治疗的焦虑症患者随机分成两组,治疗组加用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗,4 周后,两组患者各项中医证候积分、血清神经递质(5-HT, NE, DA)水平、HAMA 评分、SAS 评分均显著下降($P < 0.05$),治疗组总有效率高于对照组柴胡加龙骨牡蛎汤可有效改善患者焦虑状态,减少不良反应发生。朱运思[27]将西医常规抗精神病药物治疗的 80 例患者随机分成两组,治疗组加用柴胡加龙骨牡蛎汤,治疗组总有效率高于对照组,能有效帮助患者改善抑郁状态和躯体性症候。以上研究表明柴胡加龙骨牡蛎汤能够有效的控制焦虑患者的不良情绪,改善患者的异常状态。

3.5. 精神分裂症

精神分裂症是一种人格改变为突出表现慢性精神病。精神分裂症的特征一般为情感淡漠、冲动、伤人、毁物等思维意志情感障碍。精神分裂症属于中医学的“癫狂”范畴,其病因多与七情内伤、饮食不节、先天不足有关。

刘小军[28]的研究表明,柴胡加龙骨牡蛎汤联合利培酮对精神分裂症患者的治疗,可通过提高脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生长因子(NGF)、神经营养因子 3 (NT-3)水平来改善患者的临床症状与生活质量。颜涛[29]对采用利培酮的精神分裂症患者随机分成两组,对照组则只给予利培酮治疗,观察组加用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗。结果显示观察组患者的总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且两组患者的 BPRS、PANSS 评分均明显低于治疗前,且观察组患者的 BPRS、PANSS 评分均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。柴胡加龙骨牡蛎汤能明显减轻精神分裂症患者的精神病性症状、提高患者的生活质量。祁欢[30]研究结果表明柴胡加龙骨牡蛎汤可以通过降低患者的 IL-6、IL-8、TNF- α 水平来改善患者的精神分裂症候。以上研究表明柴胡加龙骨牡蛎汤能有效减轻精神分裂症患者的不良精神状态,改善患者的中医症候。

4. 结语

柴胡加龙骨牡蛎汤作为和解少阳的经典方,治疗精神疾病可取得好的疗效,在药理学研究和临床研究中皆可证明柴胡加龙骨牡蛎汤可以改善患者的不良情绪和失眠状况等。但是仍需要展开更深层次的药理学与临床研究进一步来明确其理论依据,以此来更好的服务于临床。

参考文献

- [1] 赵永法, 杨建飞. 柴胡加龙骨牡蛎汤在心系疾病中临床应用的研究进展[J]. 中国中医急症, 2016, 25(6): 1081-1083.
- [2] 徐海玉, 司国民. 柴胡加龙骨牡蛎汤的应用规律分析[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(11): 39-46. <https://doi.org/10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.11.009>
- [3] 王嘉昀, 高祖, 高琳, 等. 经方柴胡加龙骨牡蛎汤的研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(4): 29-36.

- [4] 胡杨. 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠 DA 表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2021.
- [5] 颀彦鹏. 基于 5-HT_{2A}R、CaMK II α 表达变化研究柴胡加龙骨牡蛎汤抗抑郁机制[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2020.
- [6] 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(11): 1231-1235.
- [7] 陈敏捷, 陈建. 柴胡加龙骨牡蛎汤对失眠大鼠 Th1/Th2 平衡的影响[J]. 福建中医药, 2014, 45(5): 55-56.
- [8] 侯季秋. 从 CXCR4/NF- κ B/GSDMD 探讨柴胡加龙骨牡蛎汤抑制心肌梗死合并焦虑大鼠炎症机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [9] 黄莉莉, 闫金铭, 王艳艳, 等. 去卵巢或联合睡眠剥夺对雌性小鼠焦虑行为的影响及柴胡加龙骨牡蛎汤的干预[J]. 中国药物依赖性杂志, 2019, 28(6): 432-435.
- [10] 姚汉云, 徐雷, 周晓香, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤作用难治性癫痫多药转运体的机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(1): 120-127.
- [11] 莫蓓, 何佩娟, 杨垂勋. 柴胡加龙骨牡蛎汤对七氟醚致老年大鼠认知损害的保护作用研究[J]. 药品评价, 2021, 18(8): 471-473.
- [12] 许训, 刘薇, 刘昆, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对 H₂O₂ 损伤 PC12 细胞保护作用的研究[J]. 广东医科大学学报, 2021, 39(4): 385-388.
- [13] 蒋境兴, 李宁, 赵琳儒, 等. 中药防治失眠作用机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(1): 178-181.
- [14] 朱桂梓. 柴胡加龙骨牡蛎汤联合耳穴压豆治疗肝郁化火型失眠的临床观察[J]. 中国民族医药杂志, 2023, 29(8): 17-19.
- [15] 张润发, 徐大为, 杨程杰, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗女性肝郁型失眠短期疗效差异的影响因素探究[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(9): 2231-2236.
- [16] 姜洮洮, 朱璞玉, 余丹丹, 等. 柴胡龙骨牡蛎汤联合认知行为疗法治疗肝郁型更年期失眠的疗效分析[J]. 广州医科大学学报, 2023, 51(1): 57-60.
- [17] 袁育红. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗枢机不和型不寐的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2022, 30(22): 54-57.
- [18] 甘有忠. 柴胡加龙骨牡蛎汤联合耳穴压豆对亚健康失眠患者匹兹堡睡眠质量指数的影响[J]. 内蒙古中医药, 2022, 41(7): 16-18.
- [19] 郭格. 柴胡加龙骨牡蛎汤辅治卒中后癫痫对脑电图指标及癫痫发作的影响[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(4): 669-671.
- [20] 朱勇, 李亮, 吴华英, 等. 基于网络药理学探讨柴胡龙骨牡蛎汤治疗癫痫的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(10): 1212-1217.
- [21] 范文涛, 王倩. 加味柴胡龙骨牡蛎汤治疗癫痫临床疗效分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(4): 54-55.
- [22] 李宇, 蔡萧君, 王雪, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对 2 型糖尿病合并抑郁患者肠道菌群的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2023: 1-9.
- [23] 李佳汝, 廖辉. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗卒中后抑郁的疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2023, 34(3): 342-344.
- [24] 李静, 刘亚荣, 任得志, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗冠心病合并抑郁的临床效果[J]. 世界中医药, 2020, 15(10): 1433-1437.
- [25] 胡蒙惠, 邝可可, 王棣丞, 等. 吴鸿教授运用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗焦虑抑郁症经验[J]. 中医临床研究, 2022, 14(14): 129-131.
- [26] 林佳明, 林利城, 吴艳丽. 柴胡加龙骨牡蛎汤配合针刺治疗痰热内扰型焦虑症患者的疗效及安全性分析[J]. 中医药学报, 2022, 50(10): 83-86.
- [27] 朱运思. 柴胡龙骨牡蛎汤联合西医常规疗法治疗躯体性焦虑症的临床疗效[J]. 内蒙古中医药, 2022, 41(1): 8-10.
- [28] 刘小军, 陈彦, 涂小芳, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减联合利培酮治疗对精神分裂症患者临床症状、生活质量及神经营养因子的影响[J]. 中国医学创新, 2023, 20(28): 72-77.
- [29] 颜涛, 王军伟, 李金娣. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减联合利培酮治疗精神分裂症的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(1): 67-69. <https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2017.01.024>
- [30] 祁欢, 刘明举. 柴胡龙骨牡蛎汤治疗老年女性精神分裂症的疗效分析[J]. 西南国防医药, 2017, 27(9): 998-1000.