

姚美玉教授柴桂龙骨牡蛎汤合栀子豉汤治疗新冠后状态围绝经期女性焦虑

王奕舒¹, 姚美玉^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院妇科二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年5月26日; 录用日期: 2024年6月21日; 发布日期: 2024年6月27日

摘要

对于围绝经期女性新冠康复人群出现的焦虑及相关症状, 姚美玉教授根据其特殊的生理特点及新冠康复后的病机特点, 运用柴桂龙骨牡蛎汤合栀子豉汤对其进行治疗的理论依据及经验总结。

关键词

新冠后状态, 围绝经期焦虑, 柴胡桂枝龙骨牡蛎汤

Professor Yao Meiyu, Chaihu Jia Longgu Muli Decoction and Zhi-Zi-Chi Decoction for the Treatment of Perimenopausal Female Anxiety on Post COVID-19 Condition

Yishu Wang¹, Meiyu Yao^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Gynecology II, First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: May 26th, 2024; accepted: Jun. 21st, 2024; published: Jun. 27th, 2024

Abstract

For the anxiety and related symptoms of perimenopausal women recovering from COVID-19, Pro-

*通讯作者。

文章引用: 王奕舒, 姚美玉. 姚美玉教授柴桂龙骨牡蛎汤合栀子豉汤治疗新冠后状态围绝经期女性焦虑[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 884-890. DOI: 10.12677/acm.2024.1461856

fessor Yao Meiyu used the theoretical basis and experience summary of treating Chai Gui keel oyster soup and Gardenia black bean soup according to their special physiological characteristics and the pathogenesis characteristics of COVID-19 after recovery.

Keywords

Post COVID-19 Condition, Perimenopausal Anxiety, Chaihu Jia Longgu Muli Decoction

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. 概述

1.1. 围绝经期焦虑

1.1.1. 围绝经期焦虑的研究

围绝经期焦虑在中医学的古代文献中已有相关论述,可归属于“经断前后诸证”,也可归属于中医“情志病”,即情志障碍的范畴,具体表现可有心烦,胸脘满闷,烦躁等。西医学中围绝经期焦虑也是临床多发的常见病症,常运用绝经激素补充疗法(人为补充雌孕激素)[1]或抗焦虑药物[2]进行治疗。虽然其有着起效快、效率高等优点,但可能会引起眩晕、嗜睡、记忆障碍,甚至会产生依赖性与成瘾性,还有可能增加卵巢癌、子宫内膜癌等高危疾病的发病率,很多患者在了解中医中药的独特优势后转向中医中药治疗。

1.1.2. 围绝经期焦虑的发病机制

有相关研究表明,5-羟色胺(5-HT)及其受体广泛存在于人体的各个组织中,并参与包括焦虑、抑郁等多种生理病理活动的调节[3]。5-HT系统包括5-HT、5-HT转运体以及5-HT受体[4]。关于围绝经期女性的焦虑机制,有很多研究者对其做出了探讨。其中,有研究发现,围绝经期女性焦虑的发生与雌激素的水平波动有关,雌激素受体的子类 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$,均能作用于下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴调节焦虑情绪,其中 $ER\alpha$ 能够调节小鼠生殖生理行为且可能诱发焦虑情绪, $ER\beta$ 作为雌二醇对5-羟色胺(5-HT)能系统作用的促进剂,从而影响5-HT系统,调节其相关产物的水平来达到抗焦虑的作用[5]。

1.1.3. 围绝经期焦虑的病机特点

围绝经期是女性的一个特殊生理时期,也被称为“更年期”,西医也称其为“绝经过渡期”,指从开始出现绝经趋势到绝经后一年内的一段时期。西医认为围绝经期焦虑是源于妇女绝经前后出现的性激素水平波动或减少所导致的,是临床常见的围绝经期精神神经症状之一。

《黄帝内经》中言:“七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也”,《女科百问》中也有相关的论述——女子以七为数,及至七七则卦数终而绝经。中医学角度来看,妇女在49岁左右,肾气渐衰,天癸渐竭,冲任二脉随之衰少,在这个生理上的转折阶段,部分妇女可以通过自身的调节来适应度过,但部分妇女受到自身体质、内部和(或)外部环境因素的影响,无法通过自身调节来适应,容易导致肾阴阳失调而出现一系列的表现即“经断前后诸证”。

叶天士在《临证指南医案》中指出“女子以肝为先天”,女子的经、带、胎、产都以肝为枢纽;肝与冲任二脉关系密切,尤以冲脉为最;女子多肝郁、肝血不足、肝郁化火之证。肝失疏泄,气血失常,

冲任不调会很大程度上影响月经。与此同时,肝对于情志方面的疾病也意义重大,肝主疏泄,能够调畅气机,而使人心情舒畅。若是肝的疏泄功能失调,可造成肝气郁结而出现情志抑郁的表现,如焦虑烦躁等。

综上所述,姚美玉教授认为围绝经期焦虑主要的病机特点为肝郁肾虚。

1.2. 新冠后状态

1.2.1. 定义

近几年,新冠疫情席卷全球,给大家的工作和生活造成了很大的影响。然而随着时间的发展,人们发现,相当一部分新冠肺炎患者经过治疗后并未达到感染前的状态,也就是说并未恢复如初,而是仍有其他方面的不适症状。

“新冠后状态”是疑似或确诊新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染者所发生的一系列症状,这些症状通常在罹患新冠肺炎并出现症状后3个月内出现并持续至少2个月以上,且无法通过其他诊断来解释,此定义亦适用于儿童患者。常见症状包括疲劳、呼吸急促、认知功能障碍,也有其他对日常生活产生影响的症状。这些症状可能是在罹患急性新冠肺炎后初步恢复后新出现的,或者是从最初感染新冠病毒后一直持续存在,这些症状也可能会波动或复发[6]。

1.2.2. 新冠后状态的病理生理

关于新冠后状态病理机制的研究目前没有整体的明确的结论,对于新冠后状态的不同症状表现,可能分别有着不同的作用机制。其中关于神经系统方面的研究显示,认知、精神或是味觉、嗅觉相关的功能障碍可能分别独立取决于新冠病毒感染急性期的病理生理学机制[7]。Lu等的研究通过脑部的MRI检查发现,新冠后状态的人群有出现几个大脑区域的结构变化,包括海马、岛叶和嗅觉皮层,或许与记忆力及嗅觉障碍有关[8]。Sun等的研究显示,对血液中的神经功能障碍标记物指标的测量可见新冠康复患者的指标要明显高于健康人群[9]。

1.2.3. 新冠后状态焦虑的中医病机特点

1) 肝郁化火

新冠肺炎作为一个突发公共卫生事件,本身是一种强烈的心理刺激源,易引起焦虑等精神神经症状[10]。从中医角度来看,是一个引起情志类疾病的强烈诱因。肝主疏泄,能够调畅气机,情志活动分属五脏,依赖于气机的调畅,所以肝具有调畅情志的生理机能。情志抑郁,郁怒伤肝,致肝气郁结,疏泄失职,气郁日久化火,致肝气亢逆,疏泄太过而出现急躁焦虑,坐立不安,心中烦乱。

2) 余邪伏而化火

大量研究表明很多患者在康复后仍有不适症状,并未恢复到未感染前的状态[11],由此可知,从现代医学角度来说新冠康复的患者,在中医学角度来讲尚未恢复到未感染的健康状态,而是仍有余邪未尽及正气未复的问题。国医大师刘祖贻认为新冠后症状总病机为余毒未清、余邪未尽[12]。余邪伏于内,郁而化火,可至少阳枢机不利而出现焦虑抑郁的情志症状。

3) 气阴两虚生内热

国家卫生健康委员会、国家中医药管理局印发的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》[13]和国家卫生健康委员会、国家中医药管理局发布《新型冠状病毒肺炎恢复期中医康复指导建议(试行)》[14]中也指出,新冠后恢复期的人群中普遍存在气阴两虚的情况。气阴两虚可生虚热,虚热上扰于胸膈,可出现心烦,心中懊恼,坐卧不安的症状。

综上所述,新冠后状态焦虑的总体病机可能为气阴两虚生内热,余邪伏而化火,肝郁化火。

1.3. 新冠后围绝经期焦虑

有研究表明,在疫情期间,女性更容易出现焦虑抑郁。其原因可能与性别的生理基础相关。有研究发现,男性脑中的5-羟色胺合成率比女性高52%。另外,在当前社会形势下,女性承担了较多的社会责任和社会压力,同时在疫情期间,女性的家庭压力也有增加,可能也是女性更易抑郁焦虑的影响因素。王卓恒发现,新冠疫情封控管理这一突发公共卫生事件加重了围绝经期女性的焦虑情绪[15]。围绝经期女性本身由于其特殊的生理特点,易出现抑郁焦虑的精神症状,在此基础上有着新冠的影响及相关的社会家庭因素,新冠后围绝经期女性更易出现抑郁焦虑症状,甚至在原有的症状基础上出现加重的表现。

从中医角度来看,围绝经期女性本就因生理因素而有肾虚的情况,同时由于生理上的种种改变,心理状态也会受到一定的影响,肝主疏泄,调畅气机,与情志有很深的联系,所以有肝气郁滞的产生。围绝经期女性在肾阴虚不能上济心火,心火偏亢,肾阴不足,精亏不能化血,导致肝肾阴虚,肝失柔养,肝阳上亢,肾阳虚不能温养,肝郁不能正常疏泄,调畅气机,而所致焦虑的基础上,又添新冠后的气阴两虚气阴两虚生内热,余邪伏而化火,肝郁化火而引起焦虑症状的进一步加重。

2. 治疗原则及方药分析

2.1. 治疗原则

根据新冠后围绝经期女性的生理特点及焦虑的病机特点,主要病位在心与肝肾,同时也与脾胃相关。姚美玉教授认为治疗原则应在疏肝益肾,清热除烦的基础上增以健脾益气滋阴之品,方用柴胡桂枝龙骨牡蛎汤合栀子豉汤加减。

2.2. 方药分析

2.2.1. 柴胡桂枝龙骨牡蛎汤

出自《伤寒论》第107条,“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。”本方由小柴胡汤原量减半,去甘草,加龙骨、牡蛎、铅丹(由于其毒性,现代临床多以磁铁、生铁落替代)、大黄、桂枝、茯苓组成。主治伤寒邪陷少阳,枢机不利,表里俱病,虚实夹杂之证。临床以胸满、烦躁、谵语、身重为辨证要点。

出自方中小柴胡和解少阳,治寒热往来,龙骨、牡蛎、铅丹重镇安神治烦躁惊扰,桂枝、茯苓健脾扶正、通阳利水、养心安神,大黄泄里热,和胃气。

2.2.2. 栀子豉汤

出自《伤寒论》第76条,“发汗后,水药不得入口为逆,若更发汗,必吐下不止。发汗吐下后,虚烦不得眠;若剧者,必反复颠倒,心中懊憹,栀子豉汤主之。”

方中栀子味苦性寒,泄热除烦,降中有宣;豆豉体清气寒,升散调中,宣中有降,二药相合,共奏清热除烦之功。

2.3. 现代药理学研究

2.3.1. 柴胡桂枝龙骨牡蛎汤

有研究表明,柴胡桂枝龙骨牡蛎汤可以起到一定的抗焦虑作用,侯季秋发现柴胡加龙骨牡蛎汤可降低心肌梗死后皮层及海马区NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1 β 、IL-18炎症因子表达,调节脑神经递质5-HT、DA合成,缓解心肌梗死大鼠的焦虑样行为[16],黄莉莉等发现柴胡桂枝龙骨牡蛎汤的有效部位可能是通过增加褪黑素水平,调节下丘脑-垂体-肾上腺轴,改善去卵巢和去卵巢合并睡眠剥夺小鼠

的焦虑样行为[17]。

2.3.2. 栀子豉汤

有研究得出, 栀子豉汤具有神经保护作用[18], 栀子豉汤的多种核心成分可以起到抗焦虑、抑郁及失眠的作用, 同时栀子豉汤的多个以 Akt1、内皮生长因子受体(endothelial growth factor receptor, EGFR)、ESR1、内皮型一氧化氮合酶(NOS3)等为核心靶点的 91 个靶点可以对于焦虑及其相关症状起到积极的作用[19]。

3. 姚美玉教授病例举隅及分析

3.1. 典型案例

单某, 女, 55 岁

主诉: 心中烦躁, 坐立不安 2 月余

现病史: 患者 14 岁月经初潮, 月经 28~30 日一行, 经期 5~7 天, 现已停经半年余。患者自述新冠感染后转阴 2 月余, 自觉心慌心悸, 心中烦躁, 坐立不安, 失眠多梦, 兼见胁肋胀痛, 偶有头痛、腰酸、咳嗽, 食欲欠佳, 舌红, 苔微黄, 脉弦。

心电图: 未见明显异常

中医诊断: 经断前后诸证

西医诊断: 新冠后状态、焦虑状态

处方:

① 口服汤剂——柴胡桂枝龙骨牡蛎汤合栀子豉汤加减

北柴胡 10 g	黄芩片 5 g	姜半夏 5 g	牡丹皮 10 g
浙贝母 15 g	玄参 15 g	栀子 5 g	淡豆豉 15 g
桔梗 30 g	桂枝 15 g	白芍 25 g	龙骨 30 g
蜜远志 25 g	川芎 10 g	酒女贞子 20 g	茯苓 15 g
五味子 15 g	甘草片 10 g		

② 代茶饮

浮小麦 50 g	百合 10 g	大枣 5 枚	生姜 3 片
----------	---------	--------	--------

3.2. 机理探讨

该患为围绝经期女性, 从生理特点来看, 就有肝郁肾虚的基础, 在此之上, 又有新冠后状态的特点。围绝经期女性肾气渐衰, 肾阴阳平衡失调, 肾虚不能濡养外府及脑窍, 故可见偶有腰酸、头痛; 肝气郁滞, 不能调达, 不通则痛, 故见胁肋胀痛; 肝郁克脾, 脾失健运, 故见食欲欠佳, 肝主疏泄, 调情志, 肝郁化热, 上扰心神, 同时新冠余邪伏于内, 少阳枢机不利, 郁而化火故可见心中烦躁; 气阴两虚, 不能濡养心神, 故见心慌心悸; 心肾失养, 心肾不交可见失眠多梦; 与此同时气阴两虚而生内热, 热绕胸膈, 也可表现为心中烦躁, 坐立不安; 肺为娇脏, 本就易受邪气侵犯而致病, 新冠邪气犯于肺, 使肺气失于宣发、肃降, 肺气上逆而咳嗽, 新冠感染后虽转阴, 但肺脏仍未恢复, 耗阴伤气, 气阴两虚, 肃降无权, 肺气上逆而咳, 另外肺为气之主, 肾为气之根, 且有相生的关系, 围绝经期女性肾虚气逆犯肺也可致咳。舌红, 苔微黄, 脉弦也为肝郁肾虚, 郁火扰心之象。

方中北柴胡、黄芩片、姜半夏、川芎疏肝、调和枢机不利; 白芍甘草酸甘化阴, 补益阴津; 桂枝生姜辛甘化阳以实卫; 女贞子补益肝肾之阴; 蜜远志、五味子益气生津、补肾宁心, 龙骨重镇安神, 百合

宁心安神、滋阴养肺、润燥止咳, 共奏安神之效; 栀子、淡豆豉清热除烦; 浙贝母、玄参、牡丹皮滋阴降火, 清热凉血; 桔梗宣肺止咳; 茯苓健脾益气利湿; 甘草、大枣、浮小麦调和阴阳; 全方共奏疏肝补肾、清热除烦之效。

4. 结论

对于新冠后状态围绝经期女性焦虑, 中医有着其独特的优势, 姚美玉教授认为, 该人群在肝郁肾虚的生理基础上, 更添新冠后状态气阴两虚生内热, 余邪伏而化火, 肝郁化火而引起的焦虑加重, 故可用柴胡桂枝龙骨牡蛎汤合栀子豉汤为主方, 治以疏肝益肾, 清热除烦, 根据其兼证的不同酌情加减, 取得较好的疗效。

参考文献

- [1] Sturdee, D.W. and Pines, A. (2011) Updated IMS Recommendations on Postmenopausal Hormone Therapy and Preventive Strategies for Midlife Health. *Climacteric*, **14**, 302-320. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.570590>
- [2] 曹德. 用草酸艾司西酞普兰对存在抑郁、焦虑症状的围绝经期女性进行治疗的效果探讨[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(22): 155-156.
- [3] Wirth, A., Holst, K. and Ponimaskin, E. (2017) How Serotonin Receptors Regulate Morphogenic Signalling in Neurons. *Progress in Neurobiology*, **151**, 35-56. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.03.007>
- [4] Hernández-Torres, G., Enríquez-Palacios, E., Mecha, M., Feliú, A., Rueda-Zubiaurre, A., Angelina, A., et al. (2018) Development of a Fluorescent Bodipy Probe for Visualization of the Serotonin 5-Ht_{1a} Receptor in Native Cells of the Immune System. *Bioconjugate Chemistry*, **29**, 2021-2027. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00228>
- [5] 吴怡, 葛梦迪, 曹雯雯, 等. 围绝经期焦虑情绪的中西医发病机制与针刺治疗机制研究进展[J]. 河北中医, 2023, 45(4): 695-698, 704.
- [6] Soriano, J.B., Murthy, S., Marshall, J.C., Relan, P. and Diaz, J.V. (2022) A Clinical Case Definition of Post-Covid-19 Condition by a Delphi Consensus. *The Lancet Infectious Diseases*, **22**, e102-e107. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00703-9)
- [7] 陈琳, 鲁杨. 长新冠综合征的病理生理学及其发病机制的研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(12): 1916-1920.
- [8] Lu, Y., Li, X., Geng, D., Mei, N., Wu, P., Huang, C., et al. (2020) Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients—An Mri-Based 3-Month Follow-Up Study. *eClinicalMedicine*, **25**, Article ID: 100484. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>
- [9] Sun, B., Tang, N., Peluso, M.J., Iyer, N.S., Torres, L., Donatelli, J.L., et al. (2021) Characterization and Biomarker Analyses of Post-Covid-19 Complications and Neurological Manifestations. *Cells*, **10**, Article 386. <https://doi.org/10.3390/cells10020386>
- [10] 周兰, 李健芝, 吴传芳, 等. 新冠肺炎患者焦虑症状及相关因素[J]. 中国心理卫生杂志, 2021, 35(3): 254-258.
- [11] 卢洪洲, 刘映霞, 袁静. 长新冠综合征临床诊治专家共识[J]. 新发传染病电子杂志, 2024, 9(1): 80-97. <https://doi.org/10.19871/j.cnki.xfcbzz.2024.01.016>
- [12] 辛凤, 唐诚, 周胜强, 等. 国医大师刘祖贻治疗新冠后症状验案 5 则[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(8): 1343-1347.
- [13] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>, 2021-12-14.
- [14] 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎恢复期中医康复指导建议(试行)的通知[EB/OL]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/24/content_5482544.htm?lfid=1076031302888731, 2021-12-14.
- [15] 王卓恒. 新冠疫情封控管理期间对围绝经期女性焦虑抑郁情绪的调查[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2023. <https://doi.org/10.27111/d.cnki.ghyku.2023.000293>
- [16] 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.
- [17] 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. <https://doi.org/10.13936/j.cnki.cjdd1992.2019.06.006>

- [18] 果卉. 栀子豉汤神经保护作用及其化学物质基础研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [19] 刘晓东, 秦治伟, 郭斌丹, 等. 基于网络药理学探讨栀子豉汤治疗抑郁、焦虑和失眠的作用机制[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(4): 719-728.