柴芩温胆汤联合阿普唑仑治疗痰热扰心型原发性失眠合并焦虑临床研究

李青，李亮，赖康安，王红，车思锦，覃子祥

广州中医药大学附属中山中医院，广东 中山 528400

［摘要］**目的：**观察柴芩温胆汤联合阿普唑仑治疗痰热扰心型原发性失眠合并焦虑的临床疗效。**方法：**选取60例痰热扰心型原发性失眠合并焦虑患者，按随机数字表法分为治疗组和对照组，每组30例。对照组给予阿普唑仑治疗，治疗组在对照组基础上给予柴芩温胆汤治疗，2组均治疗4周。比较2组临床疗效，以及治疗前后匹兹堡睡眠质量指数（PSQI）、焦虑自评量表（SAS）、中医证候评分。**结果：**治疗后，治疗组总有效率90.00%，高于对照组60.00%，差异有统计学意义（$P<0.05$）。2组PSQI、SAS、中医证候评分均较治疗前降低，治疗组PSQI、SAS、中医证候评分均低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。**结论：**柴芩温胆汤联合阿普唑仑治疗痰热扰心型原发性失眠合并焦虑，可有效缓解患者的临床症状及焦虑情绪，改善睡眠质量，疗效优于单独使用阿普唑仑治疗。

［关键词］原发性失眠；焦虑；痰热扰心型；柴芩温胆汤；阿普唑仑；睡眠质量；中医证候

［中图分类号］R256.23 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）24-0065-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.24.012

Clinical Study on Chaiqin Wendan Decoction Combined with Alprazolam for Primary Insomnia Complicated with Anxiety of Phlegm-Heat Harassing the Heart Type

LI Qing, *LI Liang*, *LAI Kang'an*, *WANG Hong*, *CHE Sijin*, *QIN Zixiang*

Zhongshan Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Zhongshan Guangdong 528400, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Chaiqin Wendan Decoction combined with Alprazolam on primary insomnia complicated with anxiety of phlegm-heat harassing the heart type. **Methods:** A total of 60 cases of patients with primary insomnia complicated with anxiety of phlegm-heat harassing the heart type were selected and divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, with 30 cases in each group. The control group was treated with Alprazolam, and the treatment group was additionally treated with Chaiqin Wendan Decoction based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 4 weeks. The scores of Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Self-Rating Anxiety Scale (SAS) and traditional Chinese medicine(TCM) syndrome before and after treatment, as well as clinical effects were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate was 90.00% in the treatment group, higher than that of 60.00% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). The PSQI, SAS and TCM syndrome scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the above three scores in the treatment group were lower than those in the control group, differences being significant ($P<0.05$). **Conclusion:** In the treatment of primary insomnia complicated with anxiety of phlegm-heat harassing the

［收稿日期］2023-06-19
［修回日期］2023-09-13
［基金项目］中山市社会公益科技研究重大项目（2019B1016）
［作者简介］李青（1994-），女，硕士研究生，E-mail：987674350@qq.com。
［通信作者］李亮（1973-），男，教授，主任医师，E-mail：413871169@qq.com。

heart type，Chaiqin Wendan Decoction combined with Alprazolam can effectively relieve clinical symptoms，anxiety，improve sleep quality，and has better curative effects than the simple application of Alprazolam.

Keywords： Primary insomnia；Anxiety；Phlegm-heat harassing the heart type；Chaiqin Wendan Decoction；Alprazolam；Sleep quality；Traditional Chinese medicine syndrome

失眠按照病因可分为原发性失眠、继发性失眠和相关性失眠，其中原发性失眠是指缺少明确病因，或在排除有可能的病因后仍遗留失眠症状的疾病[1]。失眠的发病受社会心理因素、大脑结构与功能改变、神经递质改变、炎性因子及药物的影响，失眠日久常合并焦虑[2]。有研究发现，睡眠质量与焦虑、抑郁等情志疾病呈强相关，多互相影响，易形成恶性循环[3]。相当比例的原发性失眠患者合并有焦虑状态[4]。目前临床对于原发性失眠合并焦虑主要给予药物及非药物疗法治疗[5]。但药物易产生治疗依赖，且停药后易复发[6]。有研究表明，中西医结合治疗失眠可提高临床疗效及安全性[7-9]。中医学认为，心主神明，营卫阴阳关乎心神调节寤寐，故阴阳平衡对睡眠至关重要。饮食不节、情志失常、劳倦、思虑过度等均可引起失眠。现代人工作、生活压力大，失眠人数日趋增加，且肥甘厚味的过度摄入可使脾胃受损，酿生痰热，上扰于心，故失眠在临床中以痰热扰心型居多。复因情志不遂，肝气乘脾，脾失健运，痰湿内盛，郁而化火，痰热上扰于心，又可生发焦虑情绪。温胆汤最早见于《外台秘要》引《集验方》，有清热化痰之功。温胆汤及其类方常用于治疗失眠[10]。柴芩温胆汤是广州中医药大学附属中山中医院睡眠专科学术带头人在温胆汤的基础上自拟而成，具有清热化痰、安神定志之功。本研究观察柴芩温胆汤联合阿普唑仑治疗痰热扰心型原发性失眠合并焦虑的临床疗效，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 ①参照文献[11]制定原发性失眠的诊断标准。难以入睡和睡眠维持障碍，持续时间≥1个月；失眠影响正常社会活动；排除发作性睡病、呼吸相关、生物节律等躯体性疾病引起的失眠。②参照文献[12]制定焦虑的诊断标准。存在持续性紧张、烦躁、恐惧情绪；妨碍生活功能、家庭功能及社会功能。

1.2 辨证标准 参照《失眠症中医临床实践指南(WHO/WPO)》[13]及《中医内科学》[14]制定痰热扰心型失眠的辨证标准。主症：入睡困难，易醒，早醒，睡眠时间短，多梦；次症：心烦懊恼，胸闷脘痞，口苦痰多，头晕目眩；舌脉象：舌偏红、苔黄腻，脉滑数。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准；年龄18～65岁；参与研究前1个月内未服用精神类药物；匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分＞7分；焦虑自评量表(SAS)评分＞50分，50～59分为轻度焦虑，60～69分为中度焦虑；生命体征平稳，能清楚表达与交流者；失眠病程2～6年；签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并有其他严重原发性疾病者；过敏体质或对本研究所用药物过敏者；酗酒、精神麻醉类药物滥用且有依赖倾向者；妊娠期及哺乳期妇女。

1.5 剔除标准 依从性差者；自行退出或中断治疗者；治疗期间自行服用其他影响研究结果的药物者；发生严重不良事件，需更换治疗方案者。

1.6 一般资料 选取2021年10月—2022年8月在广州中医药大学附属中山中医院治疗的60例痰热扰心型原发性失眠合并焦虑患者，按随机数字表法分成治疗组和对照组，每组30例。2组均完成研究，无剔除。治疗组男10例，女20例；平均年龄(44.53±12.14)岁；失眠平均病程(3.67±1.42)年；焦虑程度：轻度15例，中度15例；失眠相关症状分布：入睡困难16例，早醒17例，易醒18例，多梦19例。对照组男15例，女15例；平均年龄(46.40±10.13)岁；失眠平均病程(3.63±1.38)年；焦虑程度：轻度14例，中度16例；失眠相关症状分布：入睡困难15例，早醒14例，易醒15例，多梦20例。2组一般资料比较，差异均无统计学意义(P＞0.05)，具有可比性。本研究通过广州中医药大学附

属中山中医院医学伦理委员会审查（审批号2021ZSZY-YKTLL-007）。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予阿普唑仑片（江苏恩华药业股份有限公司，国药准字H32020215，规格：0.4 mg/片）睡前口服治疗，每次0.4 mg，每天1次。

2.2 治疗组 在对照组基础上给予柴芩温胆汤治疗。处方：酸枣仁（捣碎）30 g，法半夏15 g，柴胡、黄芩、竹茹、陈皮、茯苓、枳实各10 g，甘草5 g。随证加减：胸闷嗳气、脘腹胀满、大便不爽者，可调整法半夏用量为5～10 g，加秫米10 g；饮食停滞、嗳腐吞酸者，可加神曲、焦山楂各10 g。药物由广州中医药大学附属中山中医院中药房统一煎制，每剂400 mL，每天分别于中午11时、晚8时温服200 mL。

2组均治疗4周，期间每周复诊1次。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②睡眠状况。治疗前后，采用PSQI评估，量表包含7个项目（睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍），每项计0～3分，总分0～21分，得分越高提示睡眠质量越差。③焦虑程度。治疗前后，采用SAS评估，量表共20个项目，按照无、有时、经常、总是分别计为1、2、3、4分，总分最高80分，原始分乘以1.25即为标准分，SAS评分越高表示焦虑越严重[15]。④中医证候评分。治疗前后，主症入睡困难、易醒、早醒、睡眠时间短、多梦按无、轻度、中度、重度分别计为0、2、4、6分，次症心烦懊恼、胸闷脘痞、口苦痰多、头晕目眩按无、轻度、中度、重度分别计为0、1、2、3分。总分0～42分，得分越高表示症状越明显。

3.2 统计学方法 采用SPSS25.0统计学软件处理数据。计量资料采用Shapiro-Wilk检验法进行正态性检验，若2组数据均符合正态分布以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，先进行方差齐性检验，方差齐组间比较采用独立样本t检验，组内治疗前后比较采用配对样本t检验，方差不齐则采用t'检验；计数资料以百分比（%）表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 治疗4周后，采用尼莫地平法计算PSQI评分疗效指数。疗效指数=（治疗前PSQI评分-治疗后PSQI评分）/治疗前PSQI评分×100%。治愈：疗效指数≥75%；显效：50%≤疗效指数＜75%；有效：25%≤疗效指数＜50%；无效：疗效指数＜25%；总有效率=（治愈例数+显效例数+有效例数）/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗后，治疗组总有效率90.00%，高于对照组60.00%，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表1 2组临床疗效比较 例

组 别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效[例（%）]
治疗组	30	1	24	2	3	27（90.00）
对照组	30	0	12	6	12	18（60.00）
χ^2值						7.200
P值						0.007

4.3 2组治疗前后PSQI评分比较 见表2。治疗前，2组PSQI评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组PSQI评分均较治疗前降低，治疗组PSQI评分低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

表2 2组治疗前后PSQI评分比较（$\bar{x}\pm s$） 分

组 别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	14.50 ± 2.30	6.73 ± 1.51①
对照组	30	15.37 ± 1.90	8.77 ± 2.29①
t值		−1.590	−4.146
P值		0.117	＜0.001

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

4.4 2组治疗前后SAS评分比较 见表3。治疗前，2组SAS评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组SAS评分均较治疗前降低，治疗组SAS评分低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

表3 2组治疗前后SAS评分比较（$\bar{x}\pm s$） 分

组 别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	65.43 ± 1.50	35.93 ± 7.35①
对照组	30	65.87 ± 1.46	44.07 ± 5.23①
t值		−1.135	−4.936
P值		0.261	＜0.001

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

4.5　2组治疗前后中医证候评分比较　见表4。治疗前，2组中医证候评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组中医证候评分均较治疗前降低，治疗组中医证候评分低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

表4　2组治疗前后中医证候评分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组　别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	26.80 ± 2.85	10.63 ± 2.79①
对照组	30	27.37 ± 3.34	14.73 ± 4.06①
t值		−0.708	−4.562
P值		0.482	＜0.001

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

5　讨论

原发性失眠的临床表现主要为睡眠时间及深度的不足。本病发病机制复杂，多认为是由于下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统、交感神经系统的过度激活导致[1]。随着失眠的发生、发展，多数患者开始合并出现情绪问题，如焦虑、抑郁等，与失眠互相影响[16]。目前西医治疗以镇静安眠药物为主，包括苯二氮䓬类、非苯二氮䓬类、褪黑素受体激动剂、抗组胺类、食欲肽受体拮抗剂等药物。对照组所用阿普唑仑为苯二氮䓬类催眠镇静药，也具有抗焦虑功效，其主要经肝脏代谢，经肾排泄，体内蓄积量极少，停药后清除快。有研究表明，阿普唑仑短期内使用耐受性佳，但超剂量或长期使用会产生依赖性、成瘾性和戒断症状等[17]。

失眠归属于中医学不寐、不得卧、目不瞑范畴。中医学认为，邪气客于脏腑，卫气行于阳，不能入阴而发为本病，病机总属阳盛阴衰，阴阳失交。饮食不节、情志失常、劳逸失调、病后体虚等引起脾胃失调，运化无度，痰湿内盛，气机不畅，郁而化热，上扰于心，而不得安寐，以痰热扰心证多见。痰热扰动心神，则可出现烦燥不安、心神不宁、哭笑无常等症状，失眠者多合并焦虑情绪。治当以清热化痰、和中安神、疏肝解郁为原则。温胆汤中法半夏燥湿化痰、和胃止呕，竹茹清胆和胃、清热化痰，两药合用可使胆胃得和。陈皮理气燥湿化痰，枳实破气化痰，茯苓渗湿消痰，生姜、大枣助脾健运，以防生痰。甘草调和诸药。全方合用，温凉并进，不寒不燥，可使胃气和降、胆郁得舒、痰浊得去，则胆无邪扰。故历代医家喜用温胆汤及其类方加减以除痰热诸疾[18-20]。因生姜、大枣性温可助热，因而在黄连温胆汤中去之。本团队前期研究发现，黄连温胆汤治疗失眠临床疗效较好[21]。结合上述研究结果及痰热扰心型失眠患者的临床症状，在黄连温胆汤的基础上拟方柴芩温胆汤，方中增柴胡疏肝解郁，可治疗肝失疏泄、气机郁阻所致情志异常；加黄芩清上焦之热，合柴胡和解退热。此外，加酸枣仁增强养心安神之功。基于“胃不和则卧不安”理论，临证若遇食欲不佳、饮食积滞的患者，往往酌加消食和胃之神曲、焦山楂，以及健脾和胃的秫米以和胃安神。药理学研究表明，柴胡中含有的柴胡皂苷A、柴胡皂苷D和柴胡总皂苷等成分具有抗抑郁作用，可通过抑制神经细胞凋亡、调节单胺类递质、调节神经炎症、影响免疫平衡等途径发挥防治抑郁的药理作用[22]。酸枣仁中含有总皂苷、总黄酮、总生物碱、不饱和脂肪酸等成分，可有效改善睡眠[23]。

本研究结果显示，治疗后，治疗组总有效率高于对照组，治疗组PSQI、SAS、中医证候评分均低于对照组（$P<0.05$）。提示柴芩温胆汤联合阿普唑仑在改善痰热扰心型失眠合并焦虑患者睡眠、焦虑情绪、临床症状方面效果均较好。

综上，柴芩温胆汤联合阿普唑仑治疗痰热扰心型失眠合并焦虑临床疗效较好，可缓解临床症状，改善睡眠及焦虑，值得临床推广及应用。但本研究样本量仍有待扩充，且缺乏多维度综合评判柴芩温胆汤临床价值的方法，此外，尚有待进一步完善基础实验研究，以了解柴芩温胆汤联合阿普唑仑治疗原发性失眠合并焦虑的相关机制。

［参考文献］

[1]　赵忠新．睡眠医学[M]．北京：人民卫生出版社，2016．
[2]　谢鹏，何金彩．常见神经疾病伴发焦虑诊疗专家共识[M]．北京：人民卫生出版社，2017：197．
[3]　SEOW L S E，TAN X W，CHONG S A，et al．Independent and combined associations of sleep duration and sleep quality with common physical and mental disorders：Results from a multi-ethnic population-based study[J]．PLoS One，2020，15(7)：0235816．
[4]　翟成瑾，裴清华，许芳，等．400例原发性失眠患者的临床特点、生活质量及危险因素分析[J]．山东中医药大学学报，2020，44(5)：527-532．

[5] 中华医学会神经病学分会，中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组，中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学组. 中国成人失眠伴抑郁焦虑诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志，2020，53(8)：564-574.

[6] BRANDT J，LEONG C. Benzodiazepines and Z-Drugs：An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research[J]. Drugs R D，2017，17(4)：493-507.

[7] 陈玉玲，王晨曦，裴清华，等. 孔圣枕中丹加味方治疗心肾两虚型失眠的临床观察[J]. 广州中医药大学学报，2023，40(4)：833-837.

[8] 陈燕，王业群，方无杰. 解郁清心汤治疗肝郁血虚型失眠合并抑郁临床观察[J]. 中西医结合研究，2022，14(5)：317-319，325.

[9] 许小泰，陈殿豫. 逍遥丸联合艾司唑仑片治疗失眠临床观察[J]. 光明中医，2022，37(16)：2998-3000.

[10] 张思佳，周颖靓，王茹，等. 温胆汤及其类方治疗失眠的研究进展[J/OL]. 辽宁中医药大学学报：1-18[2023-03-01]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20230228.1707.043.html.

[11] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders[M]. 5th Ed. Washington，DC：American Psychiatric Publisher，2013.

[12] 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组. 综合医院焦虑、抑郁与躯体化症状诊断治疗的专家共识[J]. 中华神经科杂志，2016，49(12)：908-917.

[13] 中医中医科学院失眠症中医临床实践指南课题组. 失眠症中医临床实践指南(WHO/WPO)[J]. 世界睡眠医学杂志，2016，3(1)：8-25.

[14] 张伯礼，吴勉华. 中医内科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2017.

[15] 赵众，周刚，黄耀明，等. 利用机器学习算法精简焦虑和抑郁自评量表[J]. 精神医学杂志，2022，35(5)：466-471.

[16] 刘志，金嘉慧，赵洋洋，等. 门诊失眠患者的临床心理学特征分析[C]//中国睡眠研究会第十四届全国学术年会论文汇编，2022：478.

[17] 黄元，田月洁，荣右明，等. 山东省某综合医院门诊阿普唑仑使用风险分析[J]. 中国药物滥用防治杂志，2021，27(5)：637-640，657.

[18] 张敬华，赵峰，王苏雷，等. 柴芩温胆汤加减治疗肝郁痰火型失眠的临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2020，18(15)：2510-2512.

[19] 陶冬艳，张晋岳，赵星明，等. 温胆汤类方治疗情志病验案4则[J]. 江苏中医药，2020，52(10)：53-55.

[20] 陶冬艳. 柴芩温胆汤治疗焦虑相关性失眠(肝郁痰热型)的临床观察[D]. 晋中：山西中医药大学，2021.

[21] 胡莹，李亮，戴卫波，等. 黄连温胆汤对氯苯丙氨酸致失眠小鼠的睡眠改善及γ-氨基丁酸能系统通路递质含量及受体表达的影响[J]. 中药新药与临床药理，2022，33(8)：1009-1016.

[22] 张明远，许二平，陈毅恒，等. 柴胡治疗抑郁症药理作用的研究现状[J/OL]. 中华中医药学刊：1-12[2023-05-10]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230509.1445.010.html.

[23] YANG M，WANG H，ZHANG Y L，et al. The Herbal Medicine Suanzaoren (Ziziphi Spinosae Semen) for Sleep Quality Improvements：A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Integr Cancer Ther，2023：15347354231162080.

(责任编辑：刘迪成，蒋维超)