加味酸枣仁汤联合佐匹克隆治疗原发性失眠临床研究

李阳，王莹，闵国庆，吴云

丽水市第二人民医院，浙江 丽水 323000

［摘要］**目的：**观察加味酸枣仁汤联合佐匹克隆治疗原发性失眠肝血亏虚证的临床疗效，以及对血清多巴胺（DA）、5-羟色胺（HT）水平的影响。**方法：**将108例原发性失眠肝血亏虚证患者以随机数字表法分为联合组与单一组，每组54例。联合组给予加味酸枣仁汤联合佐匹克隆治疗，单一组仅给予佐匹克隆治疗，2组均治疗4周。比较2组临床疗效、中医证候积分、匹兹堡睡眠质量指数（PSQI）评分、多导睡眠图指标及血清DA、5-HT水平。**结果：**治疗后，联合组总有效率98.15%，高于单一组87.04%，差异有统计学意义（$P<0.05$）。2组中医证候积分、PSQI评分均较治疗前降低，联合组中医证候积分、PSQI评分均低于单一组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。2组入睡潜伏期均较治疗前缩短，觉醒次数均较治疗前减少，浅睡眠时间、深睡眠时间、总睡眠时间及快速动眼期均较治疗前增加，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；联合组入睡潜伏期短于单一组，觉醒次数少于单一组，浅睡眠时间、深睡眠时间、总睡眠时间及快速动眼期均长于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。2组血清DA、5-HT水平均较治疗前升高，联合组血清DA、5-HT水平均高于单一组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。**结论：**加味酸枣仁汤联合佐匹克隆治疗原发性失眠肝血亏虚证，可改善患者的睡眠质量，调节血清DA、5-HT水平。

［关键词］原发性失眠；肝血亏虚证；酸枣仁汤；佐匹克隆；多导睡眠图；多巴胺；5-羟色胺

［中图分类号］R256.23　　［文献标志码］A　　［文章编号］0256-7415（2024）04-0010-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2024.04.003

Clinical Study on Modified Suanzaoren Decoction Combined with Zopiclone for Primary Insomnia

LI Yang, *WANG Ying*, *MIN Guoqing*, *WU Yun*

The Second People's Hospital of Lishui, Lishui Zhejiang 323000, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of modified Suanzaoren Decoction combined with Zopiclone on primary insomnia with insufficiency of liver blood syndrome and its effects on the levels of dopamine (DA) and 5-hydroxytryptamine (HT) in serum. **Methods:** A total of 108 cases of patients with primary insomnia with liver blood deficiency syndrome were divided into the combination group and the single group according to the random number table method, with 54 cases in each group. The combination group was treated with modified Suanzaoren Decoction combined with Zopiclone, and the single group was simply treated with Zopiclone. Both groups were treated for 4 weeks. The clinical effects, traditional Chinese medicine(TCM) syndrome scores, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scores, polysomnography indexes and the levels of DA and 5-HT in serum were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate was 98.15% in the combination group, higher than that of 87.04% in the single group, the difference being significant ($P<0.05$). TCM syndrome scores and PSQI scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the above two scores in the

［收稿日期］2023-06-27
［修回日期］2023-11-01
［作者简介］李阳（1985-），男，副主任医师，E-mail：515969385@qq.com。

combination group were lower than those in the single group, differences being significant ($P<0.05$). The sleep latency in the two groups were shortened when compared with those before treatment; the awakening times were reduced when compared with those before treatment; the light sleep time, deep sleep time, total sleep time and rapid eye movement period were prolonged when compared with those before treatment, differences being significant ($P<0.05$). The sleep latency in the combination group was shorter than that in the single group; the awakening time was less than that in the single group; the light sleep time, deep sleep time, total sleep time and rapid eye movement period were longer than those in the control group, differences being significant ($P<0.05$). The levels of DA and 5-HT in serum in the two groups were increased when compared with those before treatment, and the above two levels in the combination group were higher than those in the single group, differences being significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Modified Suanzaoren Decoction combined with Zopiclone for primary insomnia with insufficiency of liver blood syndrome can improve the sleep quality and regulate the levels of DA and 5-HT in serum.

Keywords: Primary insomnia; insufficiency of liver blood syndrome; Suanzaoren Decoction; Zopiclone; Polysomnography; Dopamine; 5-hydroxytryptamine

原发性失眠是指排除因精神障碍、躯体疾病及药物滥用等因素引起的睡眠障碍，临床以夜间入睡困难、睡眠维持困难及日间精神困乏等为主要表现的一种精神症状性疾病[1]。近年来，随着人们生活压力的增加及生活节奏的加快，失眠的发病率居高不下，且呈逐年上升趋势[2]。当前，临床治疗失眠以催眠、镇静类药物为主，其中佐匹克隆可在短期内发挥显著效果，但本病病情易反复，长时间应用可产生耐药性，影响疗效[3]。原发性失眠归属于中医学不寐、不得眠等范畴。中医学认为，肝主疏泄和藏血，肝血充盛则神魂安稳，肝血生化不足则魂失所养，虚火妄动，心神受扰，见夜寐不安。本病以肝血亏虚证为主要证型，故应从肝论治。酸枣仁汤出自张仲景的《金匮要略》，具有养血安神、清热除烦功效。本研究观察加味酸枣仁汤联合佐匹克隆治疗原发性失眠肝血亏虚证的临床疗效，以及对血清多巴胺(DA)、5-羟色胺(HT)水平的影响，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《中国失眠症诊断和治疗指南》[4]中原发性失眠的诊断标准：非原发性的躯体疾患或严重精神类疾病导致的失眠；临床表现为入睡困难，入睡时间延长，睡后易醒，彻夜难眠，醒后不能入睡；可伴有头痛、头昏、多梦、健忘等症状；上述症状每周至少出现3次，且持续时间≥1个月。根据匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评估失眠严重程度。轻度：PSQI评分7~11分；中度：PSQI评分12~16分；重度：PSQI评分17~21分[5]。

1.2 辨证标准 参考《中医病证诊断疗效标准》[6]及《中医诊断学》[7]中不寐的辨证标准辨为肝血亏虚证。主症：入睡困难，心神不宁，时常觉醒，多梦或醒后不能再睡；次症：面白少华，双目干涩，头晕目眩，肢体震颤，爪甲不荣；舌脉象：舌质红、少苔，脉弦细。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准；年龄>20岁；PSQI评分7~16分；签署知情同意书。

1.4 排除标准 继发性失眠患者；合并其他精神类疾病者；合并肝肾功能障碍、内分泌系统疾病者；妊娠期或哺乳期妇女；对本研究所用药物过敏者。

1.5 剔除标准 不能坚持完成治疗者；研究期间突发其他疾病，影响疗效判定者；未遵医嘱进行治疗者。

1.6 一般资料 选取2022年4月—2023年4月在丽水市第二人民医院治疗的108例原发性失眠肝血亏虚证患者，以随机数字表法分为联合组与单一组各54例。联合组男23例，女31例；年龄21~68岁，平均(40.35±10.62)岁；病程1~10个月，平均(5.42±

1.28)个月；失眠严重程度：轻度23例，中度31例。单一组男25例，女29例；年龄23～64岁，平均(39.87±9.95)岁；病程1～12个月，平均(6.05±1.34)个月；失眠严重程度：轻度26例，中度28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。本研究经丽水市第二人民医院医学伦理委员会审批通过(审批号20230613-01)。

2　治疗方法

2.1　单一组　给予佐匹克隆片(吉林金恒制药股份有限公司，国药准字H19991411，规格：7.5 mg/片)口服治疗，每次7.5 mg，每天1次。治疗4周。

2.2　联合组　在对照组基础上给予加味酸枣仁汤治疗。处方：炒酸枣仁30 g，煅牡蛎(先煎30 min)20 g，知母、川芎、麦冬各15 g，当归、五味子、夜交藤、龙齿、茯苓、炙甘草各10 g。加水1 000 mL常规煎取药汁400 mL，分早晚2次温服，每次200 mL。治疗4周，治疗期间每周复诊1次，根据患者的失眠情况调整处方。

3　观察指标与统计学方法

3.1　观察指标　①临床疗效。②中医证候积分。治疗前后参照文献[8]中肝血亏虚证进行量化分级评分。按症状无、轻度、中度、重度，主症入睡困难、心神不宁、时常觉醒、多梦或醒后不能再睡分别计为0、2、4、6分，次症面白少华、双目干涩、头晕目眩、肢体震颤、爪甲不荣分别计为0、1、2、3分，总分0～39分，分值越高表示症状越严重。疗效指数=(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分×100%。③睡眠质量。治疗前后采用PSQI评估，总分0～21分，睡眠质量越好则分值越低。PSQI减分率=(治疗前PSQI评分-治疗后PSQI评分)/治疗前PSQI评分×100%。④多导睡眠图指标。治疗前后以多导脑电生理仪(美国BIOPAC公司，型号：MP160)检测入睡潜伏期、浅睡眠时间、深睡眠时间、觉醒次数、总睡眠时间及快速动眼期。⑤实验室指标。治疗前后采集患者空腹肘静脉血3 mL，以酶联免疫吸附试验法(试剂盒购自广州南杰生物技术有限公司)测定血清DA、5-HT水平。

3.2　统计学方法　采用SPSS25.0统计学软件分析数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，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；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，参考《中国失眠症诊断和治疗指南》[4]拟定。痊愈：睡眠时间恢复正常或夜间睡眠时间≥6 h，疗效指数≥95%，PSQI减分率≥75%；显效：睡眠显著改善，3 h≤夜间睡眠时间增加<6 h，70%≤疗效指数<95%，50%≤PSQI减分率<75%；有效：睡眠明显改善，夜间睡眠时间增加<3 h，30%≤疗效指数<70%，25%≤PSQI减分率<50%；无效：不符合上述标准。总有效率=(痊愈例数+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，联合组总有效率98.15%，高于单一组87.04%，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	痊愈	显效	有效	无效	总有效
联合组	54	20(37.04)	21(38.89)	12(22.22)	1(1.85)	53(98.15)
单一组	54	13(24.07)	19(35.19)	15(27.78)	7(12.96)	47(87.04)
χ^2值						4.860
P值						0.027

4.3　2组治疗前后中医证候积分、PSQI评分比较　见表2。治疗前，2组中医证候积分、PSQI评分比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组中医证候积分、PSQI评分均较治疗前降低，联合组中医证候积分、PSQI评分均低于单一组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表2　2组治疗前后中医证候积分、PSQI评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组　别	例数	中医证候积分		PSQI评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	54	18.52±3.06	7.30±1.75①	11.20±2.35	6.23±1.05①
单一组	54	19.10±3.12	9.98±2.10①	10.95±2.18	7.89±1.22①
t值		0.975	7.204	0.573	7.578
P值		0.210	<0.001	0.525	<0.001

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

4.4　2组治疗前后多导睡眠图指标比较　见表3。治疗前，2组多导睡眠图各指标比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组入睡潜伏期均较治疗前缩短，觉醒次数均较治疗前减少，浅睡眠时间、深睡眠时间、总睡眠时间及快速动眼期均较治疗前

增加，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；联合组入睡潜伏期短于单一组，觉醒次数少于单一组，浅睡眠时间、深睡眠时间、总睡眠时间及快速动眼期均长于单一组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

表3　2组治疗前后多导睡眠图指标比较（$\bar{x}\pm s$）

项目	时　间	联合组（例数=54）	单一组（例数=54）	t值	P值
入睡潜伏期	治疗前	39.02±6.08	37.98±7.15	0.814	0.267
（min）	治疗后	13.27±3.54①	16.76±3.50①	5.152	<0.001
浅睡眠时间	治疗前	117.90±16.82	120.62±18.45	0.801	0.286
（min）	治疗后	254.87±21.70①	231.95±20.95①	5.584	<0.001
深睡眠时间	治疗前	32.65±6.24	34.10±7.16	1.122	0.195
（min）	治疗后	70.29±8.10①	58.58±7.37①	7.858	<0.001
觉醒次数(次)	治疗前	5.88±1.75	6.15±2.02	0.742	0.350
	治疗后	3.52±1.03①	4.92±1.45①	5.784	<0.001
总眠睡时间	治疗前	150.55±21.26	154.72±22.34	0.994	0.218
（min）	治疗后	325.16±23.21①	290.53±21.10①	8.113	<0.001
快速动眼期	治疗前	50.76±7.11	52.10±8.59	0.883	0.205
（min）	治疗后	83.05±10.21①	67.64±8.28①	8.164	<0.001

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

4.5　2组治疗前后血清DA、5-HT水平比较　见表4。治疗前，2组血清DA、5-HT水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组血清DA、5-HT水平均较治疗前升高，联合组血清DA、5-HT水平均高于单一组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

表4　2组治疗前后血清DA、5-HT水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	例数	DA（ng/L）		5-HT（μg/L）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	54	57.84±7.10	72.68±8.45①	313.12±20.06	409.45±24.75①
单一组	54	56.95±6.37	63.98±7.78①	317.45±22.42	365.50±21.12①
t值		0.686	5.566	1.058	9.926
P值		0.407	<0.001	0.212	<0.001

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

5　讨论

有研究显示，原发性失眠的发生可能与神经内分泌、神经生理及免疫等多种因素密切相关[9]。长期失眠易引发焦虑、抑郁等心理疾病及心脑血管疾病等，严重危害患者健康。目前，西医治疗本病多选择催眠药物，常用药物包括环吡咯酮类、褪黑素及组胺受体拮抗剂等。其中佐匹克隆为一种环吡咯酮类短效催眠药，主要对γ-氨基丁酸A型受体产生作用，达到改善睡眠的效果，具有促使快速进入睡眠、停药后戒断反应及反弹性失眠减少等优势，且不易产生药物蓄积，治疗失眠安全有效。但该药物半衰期短，维持有效药物浓度时间短[10]。近年来中西医结合治疗原发性失眠成为临床研究热点。

原发性失眠归属于中医学不寐、不得眠等范畴。中医学认为，本病责之于肝，肝主藏血，肝养血而藏魂，肝血充盛则神魂安稳，肝血亏虚则魂失所养，心神不宁，见夜不能寐。故治疗以疏肝养血、宁心安神为主要原则。酸枣仁汤原方由炒酸枣仁、知母、川芎、茯苓及甘草组成，适用于治疗肝血不足、阴虚内热所致的失眠。方中炒酸枣仁为君药，有补肝养血、宁心安神功效；知母、茯苓共为臣药，知母滋阴清热除烦，茯苓宁心安神，两者合用可助君药安神除烦；川芎为佐药，有调肝血、疏肝气之效，与君药合用，补血与行血结合，具有养血调肝之妙；甘草和中缓急，调和诸药，为使药。基于本病肝血亏虚的病机，加当归有养血活血功效，可补心血；针对心神不宁加煅牡蛎重镇安神，五味子宁心安神，夜交藤养心安神，龙齿镇惊安神。诸药合用，共奏养肝血、宁心安神、清热除烦之功。药理学研究表明：酸枣仁中含皂苷类、黄酮类及生物碱类等成分，对γ-氨基丁酸、5-HT的活性具有调节作用[11]；川芎含阿魏酸、川芎嗪等成分，对中枢神经系统兴奋有抑制作用，可镇静、催眠[12]；牡蛎中含氨基酸、微量元素、碳酸钙等多种活性成分，可在一定程度上可改善失眠[13]；知母含皂苷等活性成分，可抑制交感神经兴奋性，对失眠有改善效果[14]；当归中的藁本内酯成分具有镇静作用[15]；五味子醇提物和醚提物可减少小鼠自主活动次数，延长小鼠睡眠时间[16]；夜交藤含大黄素、大黄素甲醚、夜交藤乙酰苯苷等多种活性成分，有较强的镇静催眠作用[17]。

本研究结果显示，治疗后，联合组总有效率98.15%，高于单一组87.04%（$P<0.05$）。联合组中医证候积分、PSQI评分均低于单一组（$P<0.05$）。提示加味酸枣仁汤联合佐匹克隆治疗原发性失眠肝血亏虚证有利于提升疗效，减轻临床症状，改善睡眠质量。有研究表明，失眠的发生与血清DA、5-HT水平密切相关[18]。血清DA为一种兴奋性神经递质，DA缺乏可导致神经递质功能受损及5-HT受体功能受限，导致抑郁症状出现[19]，而抑郁可影响睡眠；血清

5-HT为一种抑制性神经递质，对睡眠觉醒周期、慢波睡眠均有调节作用[20]。治疗后，联合组血清DA、5-HT水平均高于单一组（$P<0.05$）。提示加味酸枣仁汤联合佐匹克隆治疗原发性失眠肝血亏虚证有利于调节血清DA、5-HT水平，从而有效改善患者的睡眠质量。多导睡眠图为临床评估睡眠状况的重要指标。治疗后，联合组入睡潜伏期短于单一组，觉醒次数少于单一组，浅睡眠时间、深睡眠时间、总睡眠时间及快速动眼期均长于单一组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。提示加味酸枣仁汤联合佐匹克隆治疗原发性失眠肝血亏虚证可延长睡眠时间，减少觉醒次数。

综上所述，加味酸枣仁汤联合佐匹克隆治疗原发性失眠肝血亏虚证有利于减轻临床症状，改善睡眠质量，延长睡眠时间，其作用机制可能与调节血清DA及5-HT水平有关，具有较好的临床应用价值。

[参考文献]

[1] 江常莺. 针灸联合西药对原发性失眠症患者睡眠质量的影响[J]. 实用中西医结合临床，2023，23(3)：56-59.
[2] 扈琨，陈婧，赵瑞珍，等. 加味酸枣仁汤联合五行音乐治疗原发性失眠临床观察[J]. 北京中医药大学学报，2022，45(3)：284-290.
[3] 朱茜，龚郁杏，张虹桥. 认知行为疗法与佐匹克隆治疗失眠的效果对比[J]. 中国医药科学，2021，11(18)：187-190.
[4] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志，2017，97(24)：1844-1856.
[5] BACKHAUS J，JUNGHANNS K，BROOCKS A，et al. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh sleep quality index in primary insomnia[J]. J Psychosom Res，2002，53(3)：737-740.
[6] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：19-20.
[7] 李灿东，吴承玉. 中医诊断学[M]. 北京：中国中医药出版社，2012：188.
[8] 卢亚奇. 补血宁心汤治疗肝血亏虚型失眠的临床观察[D]. 郑州：河南中医药大学，2021.
[9] 李玲，成立，游晓艳，等. 平肝活血化痰法治疗老年失眠症的临床疗效及对血清5-羟色胺、多巴胺、褪黑素水平的影响[J]. 广州中医药大学学报，2022，39(7)：1498-1505.
[10] 盛承东，宋苏琪，李军. 佐匹克隆治疗老年失眠症患者的临床研究[J]. 中国民康医学，2015，27(4)：16-17，86.
[11] 刘莹，管彤，梁昊都，等. 酸枣仁改善睡眠药理作用及其机制研究[J]. 中医药信息，2021，38(3)：82-86.
[12] 唐亚芳，杨岸新. 中药川芎的有效成分及其药理作用研究[J]. 中国现代药物应用，2018，12(10)：219-220.
[13] 赵树新，朱磊，李君. 牡蛎药材的鉴别及研究进展[J]. 中国当代医药，2012，19(23)：18-19.
[14] 翁丽丽，陈丽，宿莹，等. 知母化学成分和药理作用[J]. 吉林中医药，2018，38(1)：90-92.
[15] 王华，孙娜. 当归的有效化学成分及药理作用研究进展分析[J]. 山东化工，2017，46(18)：59-60.
[16] 许月本. 五味子的药理作用和临床应用研究进展[J]. 中医药导报，2015，21(17)：104-106.
[17] 王付荣，周洪雷. 何首乌及夜交藤化学成分及药理作用的研究进展[J]. 江西中医学院学报，2007，19(5)：98-100.
[18] 张利平. 安宁汤对老年失眠患者疗效及对血浆5-羟色胺和多巴胺水平的影响[J]. 中医药信息，2018，35(6)：45-49.
[19] 王保国，肖伟，王震，等.“通督治郁”针法治疗脑卒中后抑郁对临床症状及血清5-HT、NE、DA的影响[J]. 中华中医药学刊，2023，41(3)：190-193.
[20] 郅晓宇，刘鹏，丛德毓，等. 振腹环揉法对PCPA失眠模型大鼠脑电活动及下丘脑5-HT、β-EP含量的影响[J]. 吉林中医药，2022，42(5)：570-573.

（责任编辑：刘迪成，蒋维超）