

疏肝安神汤联合艾司唑仑片治疗肝郁气滞、痰热内扰型失眠临床研究

郭子华¹, 李丹², 张丹³, 张天华³, 吴茜³, 吴平荣³, 王晨⁴

1. 开封市第二中医院脑病科, 河南 开封 475004
2. 开封市中医院药学部, 河南 开封 475000
3. 开封市中医院脑病科, 河南 开封 475000
4. 开封市中医院男科, 河南 开封 475000

[摘要] 目的: 观察疏肝安神汤联合艾司唑仑片治疗肝郁气滞、痰热内扰型失眠的临床疗效。方法: 选取80例失眠患者, 按随机数字表法分为对照组和研究组各40例。对照组给予艾司唑仑片治疗, 研究组在对照组基础上加用疏肝安神汤治疗。2组持续治疗4周。比较2组匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、多导睡眠图参数以及血清神经递质水平, 并统计2组用药期间不良反应。结果: 研究组总有效率为95.00%, 高于对照组72.50% ($P < 0.05$)。治疗后, 2组总睡眠时间较治疗前升高, 睡眠潜伏期时间及觉醒时间较治疗前降低 ($P < 0.05$); 且研究组总睡眠时间较对照组升高, 睡眠潜伏期时间及觉醒时间低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2组去甲肾上腺素(NE)、 γ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺(5-HT)水平较治疗前升高 ($P < 0.05$); 且研究组NE、GABA、5-HT水平高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2组PSQI评分、各项中医证候评分较治疗前降低 ($P < 0.05$); 且研究组PSQI评分、各项中医证候评分低于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 基于“少阳为枢”理论运用疏肝安神汤治疗肝郁气滞、痰热内扰型失眠效果显著, 能延长患者睡眠时间, 改善睡眠质量, 缓解失眠症状, 且安全性较好。

[关键词] 失眠; 疏肝安神汤; “少阳为枢”理论; 多导睡眠图参数; 匹兹堡睡眠质量指数; 神经递质

[中图分类号] R338.63 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 05-0067-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.05.013

Clinical Study on Shugan Anshen Decoction Combined with Esazolam Tablets in Treating Insomnia of Liver Constraint and Qi Stagnation, and Phlegm-Heat Harassing the Interior Types

GUO Zihua¹, LI Dan², ZHANG Dan³, ZHANG Tianhua³, WU Qian³, WU Pingrong³, WANG Chen⁴

1. Department of Encephalopathy, Kaifeng Second Chinese Medicine Hospital, Kaifeng Henan 475004, China; 2. Department of Pharmacy, Kaifeng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kaifeng Henan 475000, China; 3. Department of Encephalopathy, Kaifeng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kaifeng Henan 475000, China; 4. Department of Andrology, Kaifeng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kaifeng Henan 475000, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of the therapy of Shugan Anshen Decoction combined with Esazolam Tablets in treating insomnia of liver constraint and qi stagnation, and phlegm-heat harassing the interior types. **Methods:** A total of 80 patients with insomnia were selected and divided into the control group and the study group according to random number table method, with 40 patients in each group. The control group was treated with Esazolam Tablets, and the study group was additionally treated

[收稿日期] 2023-08-18
[修回日期] 2023-11-29
[基金项目] 开封市科技发展规划项目(2203089)
[作者简介] 郭子华(1982-), 男, 副主任医师, E-mail: HAPPY20230630@163.com。
[通信作者] 李丹(1987-), 女, 主管药师, E-mail: 15637860185@126.com。

with Shugan Anshen Decoction based on the treatment of the control group. The two groups were treated for four weeks. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), polysomnography parameters and serum neurotransmitter levels were compared between the two groups, and adverse reactions were also counted between the two groups. **Results:** The total effective rate was 95.00% in the study group, higher than that of 72.50% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total sleep time and sleep efficiency in the two groups were increased when compared with those before treatment, and the sleep latency time and wake time were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$). The total sleep time and sleep efficiency in the study group were higher than those in the control group, and the sleep latency time and wake time were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of norepinephrine (NE), gamma-aminobutyric acid (GABA) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); and the levels of NE, GABA and 5-HT in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the PSQI scores and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the PSQI score and each TCM syndrome score in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Based on the theory of “shaoyang as the pivot”, Shugan Anshen Decoction has a significant effect on the treatment of insomnia of liver constraint and qi stagnation and phlegm-heat harassing the interior type, which can prolong the sleep time of patients, improve sleep quality, alleviate insomnia symptoms, and has great safety.

Keywords: Insomnia; Shugan Anshen Decoction; Theory of “shaoyang as the pivot”; Polysomnography parameters; Pittsburgh Sleep Quality Index; Neurotransmitter

随着生活节奏的加快和社会压力的增加,失眠已成为当代社会的常见病、多发病,失眠会增加心脑血管疾病的发病风险,降低患者生活质量,严重损害患者的身心健康^[1]。以艾司唑仑为代表的苯二氮草类药物是治疗失眠的首选用药,虽起效快、作用强、效果好,但不良反应大,易产生耐药、依赖和停跳等问题^[2]。失眠属于中医学不寐、目不瞑、不得眠等范畴,中医认为阳不入阴、阴阳失交为不寐的基本病机,而少阳为阴阳交合之枢纽,主燮理阴阳、调畅气机,若少阳枢机不利,则阴阳不能交替转化、相互滋养,阴虚不能纳阳,阳盛不得入阴,而发为不寐。本研究基于少阳为枢理论论治肝郁气滞、痰热内扰型失眠,并据证立法,以法立方,采用疏肝安神汤治疗失眠,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《中国成人失眠诊断与治疗指南(2017年版)》^[3]失眠的诊断标准。入睡困难,早醒

多梦,头昏沉,头部疼痛,心悸怔忡,健忘,神疲乏力,心神不安。

1.2 辨证标准 参考《中医内科学》^[4]辨证为肝郁气滞、痰热内扰证。胸闷脘痞,情志不舒,痰多,头晕目眩,心情抑郁,口苦,善太息,胸胁胀满,舌质红、苔黄腻,脉弦数。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准;无合并其他严重慢性疾病;患者及其家属能够配合研究方案,签署知情同意书。

1.4 排除标准 躯体或精神疾病引起的继发性失眠者;合并心、肝、肾等脏器严重疾病者;对本研究所用中药、西药过敏者。

1.5 一般资料 选取2023年1月—2023年6月开封市中医院收治的80例失眠患者,按随机数字表法分为对照组和研究组各40例。对照组男21例,女19例;年龄35~68岁,平均 (50.65 ± 5.44) 岁;病程3~10个月,平均 (5.90 ± 0.88) 个月。研究组男

18例,女22例;年龄37~64岁,平均 (50.72 ± 5.26) 岁;病程4~9个月,平均 (5.83 ± 0.95) 个月。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过开封市中医院医学伦理委员会审核(KFSZYLL-2022-ky01)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予艾司唑仑片(常州四药制药有限公司生产,国药准字H32020699)治疗,每天1次,每次1mg,于睡前口服。

2.2 研究组 在对照组基础上加用疏肝安神汤治疗。处方:柴胡、黄芩、姜半夏各12g,龙骨、牡蛎、青礞石各20g,茯神30g,党参、生姜、大枣各10g,甘草6g。选用广东一方制药有限公司生产的中药配方颗粒,每天2袋,早、晚各1袋冲服,每次约150mL,温服。

2组均持续治疗4周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①多导睡眠图参数。治疗前后,采用多导睡眠监测仪(PSG)监测患者全夜睡眠情况,睡眠参数指标包括总睡眠时间、睡眠效率、睡眠潜伏期时间及觉醒时间,总睡眠时间是指PSG监测的总记录时间;睡眠潜伏期时间是从关灯到入睡开始之间的时间段;睡眠效率=睡眠时间/PSG总记录时间 $\times 100\%$ 。②神经递质水平。治疗前后,采集患者空腹静脉血3mL,离心后分离血清,采用荧光分光光度法检测血清去甲肾上腺素(NE)水平,采用酶联免疫吸附法检测 γ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺(5-HT)水平。③睡眠质量。采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评价患者睡眠质量,总分21分,得分越高提示患者睡眠质量越差。④中医证候评分。治疗前后观察患者入睡困难、胸闷脘痞、头昏痰多、胸胁胀满等证候严重程度,按无、轻、中、重分别计0、2、4、

6分,得分越高提示证候越严重。⑤临床疗效。⑥不良反应。治疗结束后,分别进行生命体征检查及肝肾功能、血、尿常规检查,并统计不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS26.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 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 参考《中医病证诊断疗效标准》^[9]制定。治愈:睡眠时间充足,日间精力充沛,不寐症状消失,中医证候积分减少 $\geq 90\%$;显效:睡眠时间增加 ≥ 3 h,不寐症状明显减轻,70% $\leq$ 中医证候积分减少 $< 90\%$;有效:睡眠时间增加 < 3 h,不寐症状改善,30% $\leq$ 中医证候积分减少 $< 70\%$;无效:失眠症状未改善或加重,中医证候积分减少 $< 30\%$ 。总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。研究组总有效率为95.00%,高于对照组72.50%($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较							例
组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)	
对照组	40	7	10	12	11	72.50	
研究组	40	11	13	14	2	95.00 ^①	

注:①与对照组比较, $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后多导睡眠图参数比较 见表2。治疗前,2组多导睡眠图参数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组总睡眠时间、睡眠效率较治疗前升高,睡眠潜伏期时间及觉醒时间较治疗前降低($P < 0.05$);且研究组总睡眠时间、睡眠效率高于对照组,睡眠潜伏期时间及觉醒时间低于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后多导睡眠图参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	总睡眠时间(min)		睡眠潜伏期时间(min)		睡眠效率(%)		觉醒时间(min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	303.76 $\pm$ 30.63	355.63 $\pm$ 41.77 ^①	58.16 $\pm$ 5.32	43.92 $\pm$ 4.43 ^①	62.40 $\pm$ 5.88	71.11 $\pm$ 8.16 ^①	75.79 $\pm$ 7.62	52.10 $\pm$ 5.11 ^①
研究组	40	305.09 $\pm$ 28.15	410.07 $\pm$ 50.32 ^①	58.35 $\pm$ 5.15	36.11 $\pm$ 3.50 ^①	62.51 $\pm$ 5.80	80.04 $\pm$ 8.95 ^①	75.86 $\pm$ 7.51	36.81 $\pm$ 3.66 ^①
t 值		-0.202	-5.265	-0.162	8.749	-0.084	-4.663	-0.041	15.385
P 值		0.840	< 0.001	0.871	< 0.001	0.933	< 0.001	0.967	< 0.001

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

4.4 2 组治疗前后神经递质水平比较 见表 3。治疗前, 2 组神经递质水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2 组 NE、GABA、5-HT 水平较治疗前升高($P<0.05$); 且研究组 NE、GABA、5-HT 水平高于对照组($P<0.05$)。

表 3 2 组治疗前后神经递质水平比较($\bar{x}\pm s$)							
组 别	例数	NE(ng/L)		GABA(ng/L)		5-HT(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	7.78±0.82	9.83±0.96 ^①	0.32±0.08	0.50±0.12 ^①	70.82±7.11	81.85±8.32 ^①
研究组	40	7.85±0.80	11.68±1.22 ^①	0.34±0.06	0.61±0.17 ^①	70.76±7.19	90.07±9.20 ^①
<i>t</i> 值		-0.386	-7.537	-1.265	-3.343	0.038	-4.191
<i>P</i> 值		0.700	<0.001	0.210	<0.001	0.970	<0.001

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$

4.5 2 组治疗前后 PSQI 评分比较 见表 4。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 评分较治疗前降低($P<0.05$); 且研究组 PSQI 评分低于对照组($P<0.05$)。

表 4 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		
对照组	40	16.89±1.73	11.57±1.20 ^①		
研究组	40	17.04±1.61	7.09±0.71 ^①		
<i>t</i> 值		-0.401	20.321		
<i>P</i> 值		0.689	<0.001		

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$

表 5 2 组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$)										分
组 别	例数	入睡困难		胸闷脘痞		头昏痰多		胸胁胀满		
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
对照组	40	4.73±0.52	3.41±0.36 ^①	4.66±0.50	3.33±0.34 ^①	4.51±0.44	3.17±0.32 ^①	4.35±0.46	3.20±0.33 ^①	
研究组	40	4.81±0.48	2.75±0.28 ^①	4.71±0.46	2.67±0.27 ^①	4.60±0.41	2.59±0.26 ^①	4.42±0.40	2.51±0.24 ^①	
<i>t</i> 值		-0.715	9.153	-0.465	9.614	-0.946	8.897	-0.726	10.695	
<i>P</i> 值		0.477	<0.001	0.643	<0.001	0.347	<0.001	0.470	<0.001	

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$

4.7 不良反应 2 组治疗期间生命体征平稳, 肝肾功能及血、尿常规检查均未见明显异常。对照组出现 1 例口干, 1 例恶心, 研究组出现 1 例口干, 1 例恶心, 1 例呕吐。

5 讨论

失眠是指睡眠质和(或)量令人不满意并因此影响日间功能的主观感受, 临床表现为入睡困难、睡眠维持困难、睡眠时间减少、早醒、睡眠质量下降等, 在社会节奏加快和竞争加剧的今天, 失眠现象十分普遍, 不仅造成患者注意力不集中、记忆力减退、日常工作能力下降, 甚至合并抑郁、焦虑等不良情绪, 同时它还是各种心脑血管疾病的独立危险因素^[6]。目前, 在世界范围内尚缺乏治疗失眠的安全有效的方法, 以艾司唑仑为代表的苯二氮䓬类药物应用较为广泛, 但长期服用易出现耐药、依赖和停跳等问题。

失眠属于中医学不寐、不得眠、目不瞑范畴, 中医认为失眠是阴阳失衡, 阳不入阴, 阴阳失交所致。少阳为阴阳交合之枢纽, 以三焦为通路, 通达脏腑肌腠、燮理阴阳、调畅气机, 心肺得少阳滋养方能布散精微, 脾胃得少阳滋养方能运化水谷, 肾与膀胱得少阳滋养方能气化水液。子时为一日之中阴气最盛、阳气复生之时, 是阴向阳转化的转折点, 此时少阳阳气初生, 为嫩阳、弱阳, 而现代人由于工作压力大、生活节奏快, 喜熬夜, 情志失常, 使初生之少阳被情志所郁, 从而出现少阳枢机

不利,导致阳不入阴,阴阳失交,而不寐。另外少阳又为气机升降出入之枢,少阳枢机不利则其宣通上下、疏利肝胆与三焦气机功能受制,致使胆火内郁、肝气郁滞、三焦失利,气机气化失司,而见痰浊内生、痰火郁结于胆,进而影响心神、肝魂,发为不寐。少阳为病,病处半表半里,既不在表又不在里,既不可汗之又不可吐下之,其位乃邪气内陷之门户,若汗、吐下之,非但不能驱邪外出,反而会损及正气,使邪气内陷。本研究治不寐从“治枢”入手,通过“枢转少阳”,借助其枢转斡旋阴阳之功能,以复人体之开阖,调人体之气化,通人体之气血,复阴阳二气之协调。

疏肝安神汤是由和解少阳经典名方柴胡加龙骨牡蛎汤化裁而成,方中柴胡为君药,行肝经逆结之气,外疏而通达郁阳;黄芩清肝胆之热,半夏散胸膈之满,党参补正气之虚,三者共为臣药,清泄郁热、燥湿化痰、扶正祛邪,以助柴胡枢转少阳;龙骨、牡蛎镇静安神、平肝潜阳,青礞石坠痰下气,平肝镇惊,茯神宁心安神、通利小便,共为佐药;生姜和胃降逆、大枣益气扶正、甘草调和诸药,全方寒温并用,攻补兼施,共奏和解少阳、运转枢机、泻热化痰、扶正安神之功。

本研究结果显示,治疗后研究组 NE、GABA 以及 5-HT 均高于对照组,同时总睡眠时间、睡眠效率高于对照组,睡眠潜伏期时间及觉醒时间低于对照组,中医证候评分及 PSQI 评分明显低于对照组,总有效率高于对照组,表明疏肝安神汤能调节失眠患者神经递质水平,有效提高患者睡眠时间,缓解患者症状,效果优于常规西药治疗。临床实践表明,疏肝安神汤在治疗少阳枢机不利类失眠中能发挥良好的临床疗效^[7]。现代药理研究表明,柴胡中皂苷成分及提取物能够通过调节单胺类神经递质水平,改善神经内分泌、神经炎症和神经营养系统,从而达到缓解焦虑、抑郁,助睡眠的作用^[8]。黄芩中黄芩素成分可改善生物体内的谷氨酸与 GABA 的代谢平衡,增强 GABA 的活性,并阻断细胞色素氧化酶亚基在丘脑核上的表达,抑制谷氨酸的分泌,诱导胞内钙增长,另外黄芩苷、汉黄芩素也可优化中

枢神经系统的活动,加快神经前体细胞的分化作用,改善小胶质细胞诱导的神经退行性疾病^[9-10]。茯神中多糖类、三萜类成分能显著延长睡眠时间,抑制咖啡因所致的小鼠模型的过度兴奋,从而具有显著镇静安神的作用^[11]。大枣中黄酮及糖苷类成分能够延长戊巴比妥干预小鼠模型睡眠时间,改善小鼠睡眠状态^[12]。

综上所述,基于“少阳为枢”理论运用疏肝安神汤治疗肝郁气滞、痰热内扰型失眠效果显著,能延长患者睡眠时间,改善睡眠质量,缓解失眠症状,且安全性较好。

[参考文献]

- [1] 吴力菲,陈竞伟. 高血压与失眠相关性中西医研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(7): 196-199.
- [2] 朱霞. 舒眠胶囊与艾司唑仑用于失眠症的效果与不良反应分析[J]. 甘肃医药, 2018, 37(9): 826-827.
- [3] 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. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017版)[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(5): 324-335.
- [4] 吴勉华,石岩. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 123-126.
- [5] 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.
- [6] 沈俊娴,卢英民,石来新,等. 长期睡眠不足人群中脉搏波传导速度与动脉粥样硬化危险因素的相关性研究[J]. 心血管康复医学杂志, 2020, 29(1): 21-25.
- [7] 邱心悦,石润玉,袁志鹰,等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 和网络药理学探讨百合疏肝安神汤治疗焦虑性抑郁症的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(10): 1741-1748.
- [8] 吴丹,高耀,向欢,等. 基于网络药理学的柴胡抗抑郁作用机制研究[J]. 药学报, 2018, 53(2): 210-219.
- [9] 石田寅夫,徐强,姜希娟,等. 黄芩苷干预缺氧星形胶质细胞对神经前体细胞迁移的影响[J]. 天津中医药, 2007, 24(5): 422-426.
- [10] 李晨阳,赵姣娇,张炜. 柴胡-黄芩调控中枢神经系统功能研究进展[J]. 神经药理学报, 2022, 12(4): 49-57.
- [11] 戴慧,覃欣怡,端木彦涛,等. 茯神的化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 江西中医药, 2022, 53(10): 68-72.
- [12] 李俊,袁灿兴,林秀凤,等. 甘麦大枣汤及其不同加味对小鼠镇静催眠作用的比较[J]. 上海中医药杂志, 2003, 37(8): 6-8.

(责任编辑: 郑锋玲)