

松郁安神方对不同中医证型失眠患者血浆中 5-羟色胺及多巴胺水平的影响

黄俊山* 曾雪爱 黄兆迁 吴文宝 王雅丽 樊书领 陈铭奇

福建省中医药研究院,福建省福州市五四路 282 号,350003

基金项目:福建省公益类科研院所基本科研专项项目(2009R10007-1);福建省中医医药科研项目重点课题(wzzs0901)

* 通讯作者: hjs0825@163.com, (0591)83570705

[摘要] 目的 观察松郁安神方对肝郁化火及阴虚火旺证单纯性失眠患者血浆中 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)的影响,探讨其治疗失眠的可能作用机制。方法 60 例单纯性失眠患者中肝郁化火和阴虚火旺患者各 30 例,均予松郁安神方治疗 8 周。两组患者治疗前后进行阿森斯失眠量表(Athens)评定及测定血浆 5-HT 和 DA 含量。结果 两组患者治疗后 Athens 评分与本组治疗前比较,均有统计学差异($P < 0.05$)。两组患者治疗后 5-HT 水平较治疗前明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), DA 水平较治疗前明显降低($P < 0.05$)。结论 松郁安神方对肝郁化火证和阴虚火旺证失眠患者疗效确切,可能是升高 5-HT 含量及降低 DA 含量而起到改善睡眠的作用。

[关键词] 失眠;松郁安神方;5-羟色胺;多巴胺

Influence of Songyu Anshen Formula on the Level of 5-hydroxy Tryptamine and Dopamine in Insomnia Patients with Different TCM Syndromes

HUANG Junshan, ZENG Aixue, HUANG Zhaoqian, WU Wenbao, WANG Yali, FAN Shuling, CHEN Mingqi

(Fujian Academy of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003)

ABSTRACT **Objective** To study the effect and possible mechanism of Songyu Anshen Formula [Formula of Gansong (*Rhizoma Nardostachyos*) and Yujin (*Radix Curcumae*) for calming the mind] on insomnia by observing its influence on 5-hydroxy tryptamine (5-HT) and dopamine (DA) of simple insomnia patients with the syndrome of stagnated liver qi transformed into fire and syndrome of yin deficiency with fire in TCM. **Methods** Sixty simple insomnia patients, 30 with the syndrome of stagnated liver qi transformed into fire and 30 with the syndrome of yin deficiency with fire, were treated with Songyu Anshen Formula for 8 weeks. Before and after treatment, use Athens Insomnia Scale (AIS) to evaluate the patients and the contents of plasma 5-HT and DA of both group were measured. **Results** There was statistical difference in the AIS score of both groups in the self-group comparison with before treatment ($P < 0.05$). The level of 5-HT of both groups was increased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the level of DA was decreased significantly after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Songyu Anshen Formula is significantly effective for the insomnia patients with stagnated liver qi transformed into fire and yin deficiency with fire. It improves sleep probably through increasing 5-HT and decreasing DA.

Key Words Insomnia; Songyu Anshen Formula [Formula of Gansong (*Rhizoma Nardostachyos*) and Yujin (*Radix Curcumae*) for calming the mind]; 5-hydroxy tryptamine (5-HT); dopamine (DA)

失眠是严重危害身心健康的常见疾病,中医治疗失眠有明显优势。我们对临床上肝郁化火、阴虚火旺证失眠患者予松郁安神方治疗,同时检测治疗前后患者血浆中 5-羟色胺(5-HT)及多巴胺(DA)的水平,以明确其疗效和部分作用机制。现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准:根据《中国精神障碍分类与诊断标准》^[1]非器质性失眠症诊断标准制定。

中医诊断标准:参照文献^[2]标准,轻者入寐困难或寐而易醒,醒后不寐,重者彻夜难眠,常伴有头

痛,头昏,心悸,健忘,多梦等症。经各系统和实验室检查未发现异常。

中医辨证标准:参照文献^[2]标准,将失眠分为肝郁化火、痰热内扰、阴虚火旺、心脾两虚、心虚胆怯。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:年龄 18~68 岁,符合诊断标准及中医肝郁化火、阴虚火旺辨证标准者,阿森斯失眠量表(Athens)^[3]得分 >6 分,患者知情同意。

排除标准:口服避孕药、雌激素;妊娠、哺乳期、更年期妇女;有妨碍睡眠的器质性疾病,如严重感

染、心、肝、肾、肺、脑血管疾病和(或)疼痛、咳嗽等症状;有严重影响睡眠的神经、精神疾患,如重度精神病或焦虑抑郁症患者;有药瘾或者帕金森病患者。

1.3 一般资料

选择 2009 年 6 月至 2010 年 10 月福建省中医药研究院综合门诊部及福建省第二人民医院神经内科门诊就诊的单纯性失眠患者 60 例。肝郁化火证和阴虚火旺证患者各 30 例。肝郁化火组中男 13 例,女 17 例;年龄 18~65 岁,平均(40.27±2.33)岁;平均病程(72.18±20.78)个月。阴虚火旺组中男 14 例,女 16 例;年龄 18~68 岁,平均(39.82±3.02)岁;平均病程(68.87±23.78)个月。两组患者性别、年龄、病程比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

肝郁化火组及阴虚火旺组均予松郁安神方加减,松郁安神方由甘松 10g、郁金 15g、玫瑰花 10g、龙骨 30g(先煎)、珍珠母 30g(先煎)、夜交藤 30g、丹参 15g、酸枣仁 15g 组成。加减:肝郁化火加龙胆草 10g、牡丹皮 12g;阴虚火旺加黄柏 10g、生地黄 20g。每日 1 剂,分 2 次口服。以上中药由福建省中医药研究院综合门诊部中药房及福建省第二人民医院中药房提供。两组患者均治疗 8 周为 1 个疗程。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 神经递质 5-HT 和 DA 测定 ①标本采集:两组均于治疗前及治疗 8 周后,于上午 6:30~8:00 空腹、卧位抽静脉血 5ml 置于 EDTA 抗凝管中,在 4℃ 条件下、13000r/min 离心 30min,吸取血浆,在 -80℃ 条件下保存待测 5-HT 和 DA。采血前 3 天忌用高脂肪饮食及饮酒。②检测方法:取血浆 40μl 采用高效液相色谱法检测。应用 Waters 2495 高效液相色谱仪、2465 电化学检测器。试剂:5-HT 及 DA 均为 Sigma 公司生产;庚烷磺酸钠、乙二胺四乙酸二钠、柠檬酸、乙酸钠、半胱氨酸、高氯酸均为国产分析纯试剂;甲醇为默克色谱纯。通过与标准曲线对照,计算其含量水平。

2.2.2 症状积分比较 采用 Athens^[3] 进行评分。

2.3 统计学方法

应用 SPSS 16.0 统计软件进行处理,计量数据以均数加减标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析,自身前后对照比较采用配对 t 检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 Athens 评分比较

表 1 示,两组患者治疗后与本组治疗前 Athens 评分比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。表明松郁安神方用于肝郁化火和阴虚火旺的失眠患者均有显著疗效。

表 1 两组患者治疗前后 Athens 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
肝郁化火组	30	13.56±2.50	5.13±1.27*
阴虚火旺组	30	13.60±2.38	5.17±1.18*

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$

3.2 两组患者治疗前后 5-HT 及 DA 水平比较

表 2 示,两组患者治疗后 5-HT 水平均较治疗前明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),DA 较治疗前均明显降低($P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后 5-HT 及 DA 水平比较(nmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	5-HT	DA
肝郁化火组	治疗前	30	1723.13±414.07	522.19±184.10
	治疗后	30	2023.76±371.20**	429.28±163.39*
阴虚火旺组	治疗前	30	1480.33±459.33	462.63±142.18
	治疗后	30	1702.27±362.58*	373.34±195.20*

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

4 讨论

中医称失眠为“不寐”、“不得卧”等。关于失眠的病因,历代先贤论述颇多,主要有四大类病因^[4],一是外感六淫邪气;二是由于思虑劳倦,内伤心脾;三是体虚多病后导致的阴阳失衡;四是饮食不节导致的“胃不和卧不安”。睡眠与觉醒机制为“寐”与“寤”的关系。“寐”与“寤”是人体顺应自然界昼夜变化的一种生理性调节行为,而这种调节行为依靠卫气有规律的出阳入阴、营卫协调运行的自身调节功能。现代医学认为,失眠的主要原因是睡眠与觉醒功能紊乱所致。神经生理学认为,睡眠—觉醒节律是中枢特定结构及相关递质主动活动的结果,主要与 5-HT、去甲肾上腺素(NE)、乙酰胆碱(ACh)、DA 等神经递质的参与相关^[5]。其中,5-HT 是参与睡眠的重要物质,能引起快速眼动睡眠(REM)、非快速眼动睡眠(NREM)睡眠和总睡眠时间增多;DA 主要通过脑内 DA 能神经系统对觉醒状态起着极其重要的作用。

(下转第 2124 页)

基于以上病因病机的分析,我们借鉴中医经典及前辈经验,自拟通阳解毒汤,采用温通为主的法则,辅以清热解毒、活血化瘀,方以麻黄附子细辛汤为基础,药为寒热并用。方中麻黄、附子、细辛温补、通达、发越阳气,共为治疗阳郁寒凝证的主药;吴茱萸开郁化滞、逐冷降气,黄连清热解毒治疗中上二焦之郁热,共为辅药;芍药、甘草缓急止痛,并佐治附子毒性;丹参、白花蛇舌草清热活血,为治疗痤疮的常用药物^[9]。全方共奏温阳解郁、通络解毒之功效。临证时,根据患者寒热证候之轻重适当加减应用更能提高疗效。大黄廑虫丸是少数经临床验证治疗本病有效的中药成药^[10],全方重在活血破瘀、和中缓急。与之相比,通阳解毒汤组方更加侧重温通,对于改善患者之阳郁、阳虚更有针对性。本研究显示,通阳解毒汤不仅能有效地缓解皮损严重程度、减少皮损数量,还能改善患者的整体中医证候表现,减轻或消除阳郁、阳虚症状。多数治疗组患者复诊时主动反映,治疗后有明显的面色改善。我们发现,治疗组有少数患者治疗后出现轻度失眠,考虑与麻黄对中枢神经系统的兴奋作用有关,提示应控制麻黄用量,及时减量或停用。总之,通阳解毒汤治疗结节囊肿型痤疮(阳郁寒凝证)疗效较好,且不良反应较少。

(上接第 2120 页)

本课题组总结多年临床实践认为,失眠主要与心肝两脏关系最为密切。失眠最常见的是肝郁化火和阴虚火旺两个证型,因而拟定了松郁安神方为主方治疗。通过疏肝达到条畅气机的效果,肝疏泄有序,则气的升降出入有常,血的运行输布正常,气血和调,使人心境平和,神魂安定。故松郁安神方重用郁金、甘松、玫瑰花等疏肝解郁为君;肝郁气滞,郁而化火,冲扰心神,心神不能镇摄,故致失眠,故用龙骨和珍珠母重镇安神为臣;若情志不遂,气郁化火后,日久伤阴,阴虚火旺,冲扰肝魂,扰犯心经,表现为心肝血虚则睡卧不宁;故佐以酸枣仁、夜交藤和丹参宁心安神。纵观全方,重在疏肝解郁,平肝潜阳,兼顾宁心安神,共奏治疗失眠之方,再根据临床随证加减以发挥辨证施治之精要。5-HT 通过不同的神经通路在参与睡眠—觉醒节律中发挥双向调节作用。DA 通过脑内 DA 能神经系统发挥作用,主要在觉醒状态中起着极其重要的作用。研究表明,松郁

参考文献

- [1]中国医师协会皮肤科医师分会《中国痤疮治疗指南》专家组.中国痤疮治疗指南(讨论稿)[J].临床皮肤科杂志,2008,37(5):339-342.
- [2]赵辨.临床皮肤病学[M].3版.南京:江苏科学技术出版社,2001:936.
- [3]朱仁康.中医外科学[M].北京:人民卫生出版社,1987:49-54.
- [4]樊新荣,黄贵华,王荣田.病性证素“阳郁”析[J].中华中医药学刊,2007,25(11):2263-2264.
- [5]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:292-295.
- [6]国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:158.
- [7]王文波.痤疮的中医药辨治概述[J].天津中医学院学报,2005,24(3):181-182.
- [8]丁旭,刘瓦利,许锐.从“郁乃痼”探讨痤疮的辨病与辨证[J].北京中医药,2009,28(4):273-275.
- [9]吴小红,刘瓦利,于勇.中药蛇丹方及其构成生药对痤疮丙酸杆菌的抑菌作用[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2003,2(4):222-224.
- [10]牛桂芳.大黄廑虫丸治疗重度痤疮疗效观察[J].中国皮肤性病学杂志,2004,18(6):369-370.

(收稿日期:2011-04-25;修回日期:2011-08-30)

[编辑:叶晨]

安神方用于肝郁化火和阴虚火旺的失眠患者有显著疗效,可通过提高 5-HT 水平及降低 DA 水平而发挥其治疗失眠的作用。

参考文献

- [1]陈彦方.中国精神障碍分类与诊断标准[M].3版.济南:山东科学技术出版社,2006:68.
- [2]中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(第一辑)[M].1993:186-187.
- [3]Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria[J]. J Psychosom Res, 2000, 48(6):555-560.
- [4]周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2003:154.
- [5]赵忠新.临床睡眠障碍学[M].上海:第二军医大学出版社,2003:39-41.

(收稿日期:2011-07-22;修回日期:2011-08-20)

[编辑:叶晨]