

## • 临床研究 •

## 加味酸枣仁汤治疗肝血亏虚证失眠患者 60 例临床观察

张压西<sup>1</sup> 向婷婷<sup>2\*</sup> 王 奕<sup>2</sup>

(1. 武汉市中医医院, 湖北省武汉市黎黄陂路 49 号, 430014; 2. 湖北中医药大学)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30973687)

\* 通讯作者: 109078805@qq.com, 15927386511

**[摘要]** 目的 观察加味酸枣仁汤治疗肝血亏虚证失眠的临床疗效及其对单胺类神经递质的影响。方法 将 120 例失眠患者随机分为中医治疗组和西医对照组各 60 例, 同时征集 60 例睡眠正常人群为正常对照组。中医治疗组给予加味酸枣仁汤中药配方颗粒剂, 每日 1 剂; 西医对照组给予艾司唑仑片, 每次 1 mg, 睡前 30 min 口服, 两组均治疗 2 周。正常对照组不作特殊处理。两组分别于治疗前后填写匹兹堡睡眠指数量表(PSQI)、睡眠状态自评量表(SRSS)。两治疗组患者分别于治疗前后、健康对照组于入组时检测 5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)和  $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -EP)水平。观察两治疗组的临床疗效。结果 两组患者治疗后 SRSS、PSQI 量表评分均较治疗前降低( $P < 0.01$ ); 治疗后中医治疗组 SRSS、PSQI 量表评分低于西医对照组( $P < 0.05$ )。治疗前与正常对照组比较, 两组患者 5-HT、 $\beta$ -EP 水平明显降低, 5-HIAA 水平明显升高( $P < 0.01$ ); 治疗后两组患者 5-HT、 $\beta$ -EP 水平较本组治疗前明显升高, 5-HIAA 水平明显降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 中医治疗组治疗后与西医对照组比较, 5-HT、 $\beta$ -EP 水平明显升高, 5-HIAA 水平明显降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。中医治疗组临床综合疗效总有效率(86.67%)明显高于西医对照组(75.00%)( $P < 0.05$ )。结论 肝血亏虚证失眠患者单胺类递质紊乱, 加味酸枣仁汤可以改善失眠患者及调节神经递质。

**[关键词]** 加味酸枣仁汤; 失眠; 肝血亏虚证; 5-羟色胺;  $\beta$ -内啡肽; 5-羟吲哚乙酸

A Clinical Observation on Supplemented Suanzaoren Decoction for 60 Insomnia Patients with Liver-Blood Deficiency Pattern

ZHANG Yaxi<sup>1</sup>, XIANG Tingting<sup>2</sup>, WANG Yi<sup>2</sup>

(1. TCM Hospital of Wuhan City, Hubei Province 430014; 2. Hubei University of Traditional Chinese Medicine)

**ABSTRACT** **Objective** To observe the therapeutic effect of Supplemented Suanzaoren Decoction (Supplemented Spiny Jujube Decoction) for insomnia with liver-blood deficiency pattern and its effect on monoamine neurotransmitters. **Methods** Totally 120 insomnia patients with liver-blood deficiency pattern were randomized into the TCM treatment group and western medicine (WM) control group, with 60 in each. Sixty normal sleepers were chosen as the normal control group. The TCM treatment group was given Supplemented Suanzaoren Decoction granules one dosage daily and once with a half dose in the morning and evening respectively. The WM control group was given 1 mg Estazolam Tablets 30 min before bedtime orally. The treatment lasted for 2 weeks. The normal control group was not given any special treatment. The insomnia patients were asked to fill the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and self-rating scale of sleep (SRSS) on the admission day and after 2-week treatment. The levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), 5-hydroxy indole acetic acid (5-HIAA) and  $\beta$ -endorphin ( $\beta$ -EP) were detected before and after treatment in the TCM treatment group and WM control group and when enrolled in the normal control group. The therapeutic effect was observed as well. **Results** The SRSS and PSQI scores were significantly improved in the TCM treatment group and WM control group after treatment ( $P < 0.01$ ), especially in the TCM treatment group ( $P < 0.05$ ). Comparing with the normal control group, the levels of 5-HT and  $\beta$ -EP were significantly lower ( $P < 0.01$ ) but the 5-HIAA levels were significantly higher ( $P < 0.01$ ) in the insomnia patients with liver-blood deficiency pattern before treatment. After treatment, the levels of 5-HT and  $\beta$ -EP were significantly increased in the TCM treatment group ( $P < 0.01$ ) and WM control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), but the 5-HIAA levels were significantly decreased in the TCM treatment group ( $P < 0.01$ ) and WM control group ( $P < 0.05$ ), especially in the TCM treatment group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Comparing with the normal control group, the difference in 5-HT level was not statistically significant ( $P > 0.05$ ), but the  $\beta$ -EP level was significantly decreased ( $P < 0.05$ ) and 5-HIAA level was significantly increased ( $P < 0.05$ ) in the TCM treatment group after treatment. Comparing with the normal control group, the levels of 5-HT and  $\beta$ -EP were significantly decreased ( $P < 0.01$ ) and 5-HIAA level was significantly increased ( $P < 0.01$ ) in the WM control group after treatment. The total effective rate in the TCM treatment group was 86.67%, which was superior to 75.00% in the WM control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The monoamine neurotrans-

mitters in insomnia patients with liver-blood deficiency pattern are disorder. Supplemented Suanzaoren Decoction can improve insomnia and balance neurotransmitters.

**Keywords** Supplemented Suanzaoren Decoction; insomnia with liver-blood deficiency pattern; 5-hydroxytryptamine;  $\beta$ -endorphin; 5-hydroxy indole acetic acid

由于生理或心理因素导致睡眠—觉醒机制的平衡失调,使神经生理功能的抑制作用减弱或易化作用增强,并使参与睡眠—觉醒机制的神经结构发生病理性改变,从而导致失眠症的发生<sup>[1]</sup>。中医称失眠为“不寐”、“不得卧”、“不得眠”、“目不瞑”等。其病机有肝血亏虚、肝郁血瘀、肝郁气滞和肝胃不和等。肝血亏虚型失眠是临床常见证型之一,其发生是单胺类神经递质的化学传递紊乱所致<sup>[2]</sup>。加味酸枣仁汤是在酸枣仁汤基础上加夜交藤、龙骨、牡蛎组成,具有养血安神、镇静催眠的功效。我们观察了加味酸枣仁汤对肝血亏虚型失眠患者的临床疗效,探讨肝血亏虚型失眠患者的 5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)和  $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -EP)的变化,并与健康人群进行比较,报告如下。

## 1 临床资料

### 1.1 诊断标准

**西医诊断标准:**参照《中国精神障碍分类与诊断标准》<sup>[3]</sup>制定。①睡眠潜伏期延长:入睡时间超过 30 min;②睡眠维持障碍:夜间觉醒次数 $\geq 2$ 次或凌晨早醒;③睡眠质量下降:睡眠浅、多梦;④总睡眠时间缩短:通常 $< 6$  h;⑤日间残留效应:次晨感到头昏、精神不振、嗜睡、乏力等。上述睡眠障碍每周至少 3 次并维持 1 个月以上。

**中医诊断标准:**参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[4]</sup>制定。①有失眠的典型症状:入睡困难,时常觉醒,多梦、睡而不稳或醒后不能再睡;晨醒过早;夜不能入睡,白天昏沉欲睡,全天睡眠 $< 5$  h。②有反复发作史。

### 1.2 中医辨证标准

**中医辨证标准:**肝血亏虚证辨证参照《中医诊断学》<sup>[5]</sup>制定。眩晕耳鸣,面白无华,视物模糊或夜盲,爪甲不荣;或肢体麻木,关节拘急不利,手足震颤,肌肉瞤动,舌淡,脉细。

### 1.3 纳入标准

符合以上诊断和辨证标准;年龄 18~65 岁;治疗前 10 天停用任何精神类药物;签署知情同意书。

### 1.4 排除标准

妊娠期或哺乳期妇女;失眠由全身性疾病如疼痛、发热、咳嗽、手术等及外界环境干扰引起者;合并

心血管、肺、肾和造血系统等严重原发疾病者;肝功能严重不良者;抑郁或焦虑、精神病患者。

### 1.5 一般资料

120 例肝血亏虚证失眠患者来自 2010 年 6 月至 2012 年 2 月武汉市中医医院肝胆脾胃科和湖北省中医院肝病科门诊及病房患者,采用随机数字表法分为中医治疗组和西医对照组各 60 例。同时征集同时期在武汉市中医医院体检和实习的 60 例睡眠正常、无器质性病变的人群为正常对照组。

中医治疗组男 29 例,女 31 例;平均年龄 $(39.11 \pm 5.29)$ 岁;平均病程 $(3.00 \pm 1.75)$ 年;丙型病毒性肝炎 2 例,乙型病毒性肝炎 39 例,非酒精性脂肪肝 19 例。西医对照组男 32 例,女 28 例;平均年龄 $(40.94 \pm 4.38)$ 岁;平均病程 $(3.00 \pm 1.82)$ 年;丙型病毒性肝炎 2 例,乙型病毒性肝炎 41 例,非酒精性脂肪肝 17 例。正常对照组男 33 例,女 27 例,平均年龄 $(35.06 \pm 3.95)$ 岁。各组基线资料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

**中医治疗组:**给予加味酸枣仁汤,药物组成:酸枣仁 30 g,川芎 10 g,茯苓 10 g,知母 10 g,炙甘草 6 g,夜交藤 30 g,煅龙骨 30 g,煅牡蛎 30 g,中药配方颗粒为江阴天江药业有限公司提供,批号:1005007、1107170。每日 1 剂,早晚各 1 次,开水冲服,每次 150 ml。

**西医对照组:**给予艾司唑仑片(华中药业股份有限公司,国药准字 H42021522),每次 1 mg,每日睡前 30 min 口服。

两周为 1 个疗程,观察 1 个疗程。正常对照组不作特殊处理。

### 2.2 观察指标和方法

**量表调查:**治疗前后以面谈方式,向患者发放匹兹堡睡眠指数量表(PSQI)<sup>[6]</sup>、睡眠状态自评量表(SRSS)<sup>[7]</sup>,由患者自己填写,并当场收回。

两治疗组患者分别于治疗前后,正常对照组于入组时上午 9 点前采静脉血约 5 ml 于抗凝采血管,4℃,2500 r/min 离心 5 min 后,分离血清,置-80℃保存,待测 5-HT、5-HIAA、 $\beta$ -EP。全部标本均由武

汉康圣达医学检验中心检测。

### 2.3 疗效判定标准

参照文献[4]制定:显效:睡眠质量明显提高,30 min 内可入睡,晚间连续睡眠时间 $\geq 6$  h,醒后精力充沛,SRSS、PSQI 量表积分较治疗前改善有统计学意义( $P<0.05$ );有效:睡眠质量较前有所改善,1 h 内可入睡,但晚间连续睡眠时间 $<6$  h,SRSS、PSQI 量表积分较治疗前有所改善,但无统计学意义( $P>0.05$ );无效:睡眠质量无改善,难入睡,晚间觉醒 2 次以上,醒后难再入睡,SRSS、PSQI 量表积分无改善。

### 2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件处理数据。计数资料采用卡方检验,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,率的比较采用卡方检验;组间计量资料用独立样本  $t$  检验,组内计量资料用配对样本  $t$  检验。

## 3 结果

### 3.1 两组患者治疗前后 SRSS、PSQI 量表评分比较

表 1 示,两组患者治疗后 SRSS、PSQI 量表评分均较治疗前下降( $P<0.01$ );治疗后中医治疗组 SRSS、PSQI 量表评分均低于西医对照组( $P<0.05$ )。

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

| 组别    | 时间  | 例数 | SRSS 量表                    | PSQI 量表                   |
|-------|-----|----|----------------------------|---------------------------|
| 中医治疗组 | 治疗前 | 60 | 20.59 $\pm$ 1.82           | 17.85 $\pm$ 2.96          |
|       | 治疗后 | 60 | 12.84 $\pm$ 2.91* $\Delta$ | 9.59 $\pm$ 3.58* $\Delta$ |
| 西医对照组 | 治疗前 | 60 | 19.63 $\pm$ 2.08           | 18.49 $\pm$ 2.61          |
|       | 治疗后 | 60 | 14.66 $\pm$ 2.24*          | 12.09 $\pm$ 2.32*         |

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.01$ ;与西医对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

### 3.2 两组患者治疗前后及正常对照组单胺类递质水平比较

表 2 示,治疗前与正常对照组比较,两组患者 5-

表 2 两组患者治疗前后及正常对照组单胺类递质水平比较(ng/ml, $\bar{x}\pm s$ )

| 组别    | 时间  | 例数 | 5-HT                                             | 5-HIAA                                            | $\beta$ -EP                                       |
|-------|-----|----|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 中医治疗组 | 治疗前 | 60 | 0.49 $\pm$ 0.56 $\blacktriangle\blacktriangle$   | 22.68 $\pm$ 2.41 $\blacktriangle\blacktriangle$   | 10.81 $\pm$ 4.32 $\blacktriangle\blacktriangle$   |
|       | 治疗后 | 60 | 0.52 $\pm$ 0.38** $\Delta\Delta$                 | 19.69 $\pm$ 2.72** $\Delta\Delta$                 | 12.45 $\pm$ 4.02** $\Delta\Delta$                 |
| 西医对照组 | 治疗前 | 60 | 0.47 $\pm$ 0.36 $\blacktriangle\blacktriangle$   | 23.06 $\pm$ 4.51 $\blacktriangle\blacktriangle$   | 11.03 $\pm$ 2.86 $\blacktriangle\blacktriangle$   |
|       | 治疗后 | 60 | 0.49 $\pm$ 0.42** $\blacktriangle\blacktriangle$ | 22.13 $\pm$ 6.50** $\blacktriangle\blacktriangle$ | 11.50 $\pm$ 5.37** $\blacktriangle\blacktriangle$ |
| 正常对照组 |     | 60 | 0.57 $\pm$ 0.12                                  | 18.50 $\pm$ 2.36                                  | 13.36 $\pm$ 2.59                                  |

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与西医对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$ , $\Delta\Delta P<0.01$ ;与正常对照组比较, $\blacktriangle P<0.05$ , $\blacktriangle\blacktriangle P<0.01$

HT、 $\beta$ -EP 明显降低,5-HIAA 明显升高( $P<0.01$ );治疗后两组患者 5-HT、 $\beta$ -EP 较本组治疗前明显升高,5-HIAA 明显降低( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );中医治疗组治疗后与西医对照组比较,5-HT、 $\beta$ -EP 明显升高,5-HIAA 明显降低( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );中医治疗组治疗后与正常对照组比较,5-HT 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), $\beta$ -EP 明显降低,5-HIAA 明显升高( $P<0.05$ );西医对照组治疗后与正常对照组比较,5-HT、 $\beta$ -EP 明显降低,5-HIAA 明显升高( $P<0.01$ )。

### 3.3 两组患者临床疗效比较

表 3 两组患者临床疗效比较[例(%)]

| 组别    | 例数 | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效       |
|-------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 中医治疗组 | 60 | 20(33.33) | 32(53.33) | 8(13.33)  | 52(86.67) |
| 西医对照组 | 60 | 15(25.00) | 30(50.00) | 15(25.00) | 45(75.00) |

表 3 示,中医治疗组总有效率明显高于西医对照组( $P<0.05$ )。

## 4 讨论

血液是神志活动的物质基础,由肝所藏,如《灵枢·本神》曰:“肝藏血,血舍魂”,因此肝藏血功能与正常睡眠有密切关系。慢性肝病患者除消化道症状外,主述最多的是失眠伴多梦,而肝血亏虚型失眠是临床常见证型之一。肝血亏虚,血不舍魂,则神魂不安,出现失眠多梦,如巢元方所述:“虚劳之人,血气衰损,脏腑虚弱,易伤于邪。邪从外集内,未有定舍,反淫于脏,不得定处,与荣卫俱行,而与魂魄飞扬,使人卧不得安,喜梦”[8]。

酸枣仁汤是治疗肝血不足、阴虚内热而引起的虚烦不得眠的经典方剂。本研究加味酸枣仁汤为临床经验方,是在酸枣仁汤基础上加夜交藤、龙骨、牡蛎组成。其中酸枣仁用量 30g,配合川芎、茯苓、知母、炙甘草达到养血安神、镇静催眠、延长睡眠时间的作用;加用夜交藤、龙骨、牡蛎起到安神、改善睡眠质量作用。本研究结果显示,加味酸枣仁汤临床

疗效明显优于艾司唑仑片( $P < 0.05$ )。

5-HT、5-HIAA 和  $\beta$ -EP 均为脑内与行为和情绪相关的单胺类神经递质,参与了睡眠觉醒周期的调节,其水平变化可判断人体神经系统的功能情况,反映睡眠状态好坏。研究证明<sup>[9]</sup>,中缝核头部的 5-HT 能神经元与非快速动眼期(NREM)睡眠的产生和维持相关,其尾部的 5-HT 能神经元则可触发快速动眼期(REM)睡眠;对于 5-HIAA 和 5-HT,前者 and 神经元兴奋性成正相关而后者则为负相关<sup>[10]</sup>。 $\beta$ -EP 则大量存在于垂体中,能够与阿片受体结合激活处于脑细胞,是人体内分泌系统中的一种兴奋剂。提高  $\beta$ -EP 的表达水平,可以提高睡眠质量<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,两组患者 5-HT 与  $\beta$ -EP 水平低于正常对照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),而 5-HIAA 的水平高于正常对照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),提示肝血亏虚证失眠患者脑细胞处于兴奋状态,睡眠质量下降。中医治疗组治疗后 5-HT 与  $\beta$ -EP 较治疗前释放明显增加,5-HIAA 明显降低( $P < 0.01$ ),使脑神经兴奋性降低,达到改善睡眠质量的目的。治疗后中医治疗组与正常对照组比较,5-HT 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), $\beta$ -EP、5-HIAA 差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),提示加味酸枣仁汤对失眠患者临床虽有改善,但在单胺类神经递质的调节方面仍未达到正常人水平。

## 参考文献

- [1] Stenberg D. Neuroanatomy and neurochemistry of sleep [J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64(10): 1187 - 1204.
- [2] 徐莉萍, 谢永标, 刘破资, 等. 原发性失眠患者血浆 5-羟色胺和去甲肾上腺素与心理状况的相关分析[J]. 中国行为医学科学, 2006, 15(3): 240 - 241.
- [3] 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.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 186 - 187.
- [5] 季绍良, 成肇智. 中医诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 135 - 136.
- [6] Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research [J]. Psychiatry Res, 1989, 28(2): 193 - 213.
- [7] 李建明, 尹素凤, 殷建勋. 睡眠状况自评量表[J]. 健康心理学杂志, 2000, 8(3): 353.
- [8] 陈士元. 丛书集成初编[M]. 北京: 商务印书馆, 1939: 354.
- [9] Mansari M, Sakai K, Jouvet M. Unitary characteristics of presumptive cholinergic tegmental neurons during the sleep-waking cycle of freely moving cats[J]. Exp Brain Res, 1989, 76(3): 519 - 529.
- [10] McCarley RW, Greene RW, Rainnie D, et al. Brainstem neuromodulation and REM sleep [J]. Semin Neuros, 1995, 7(5): 341 - 354.

(收稿日期: 2012-10-25; 修回日期: 2012-12-03)

[编辑: 王利芬]

## 欢迎邮购《一选方治验实录》

在浩瀚的中医典籍中,有方名的古方数以十万计。为了汰芜存菁,借鉴古今医家的经验,为现代临床服务,作者在长期从事中医方药文献研究和临床诊疗工作的基础上,在完成“中医古方筛选方案和利用研究”课题研究的基础上,经过深入发掘,编纂完成《一选方治验实录》(上下册)。本书以有验案资证作为筛选古方的重要条件,结合古方其他价值特征,从近 10 万首方剂中,筛选出 583 首古方及其相关验案 5500 余则。这些优选出的古方,既不乏传世名方,也有相当一部分以往未被方剂学教材或方剂选本收录过的“新面孔”。从 10 万首方中最终优选出 500 余首方,其比例约为 200 选 1;又鉴于治验记录是本书的主要内容,故名为《一选方治验实录》。

全书分上、下两册,上册收录汉唐方(张仲景方、晋唐方),下册收录宋元明清方(宋元方、明清方),编次以方为纲,医案为目,每一方剂又分方源记载和治验实录(分为中医病证医案、西医病症医案)两部分。书末附有方名索引、中医病证索引、西医病症索引和引用书目,方便读者检索。

本书汇集古今文献,资料丰富,拥有本书,就如同跟随古今名医侍诊,通过品读古方所附的具体病例,领悟出该方的适应证和用法秘诀,可大大提高中医治病的疗效。本书是中医各科临床医生提高临床疗效必备的案头书,又可为各中药生产厂家研发新药提供借鉴。

《一选方治验实录》(上下册),为 16 开精装本,1584 页,已由人民卫生出版社于 2011 年 1 月出版。上册定价 99 元,下册定价 108 元,全套 207 元。邮购汇款地址:北京市东直门南小街 16 号中医杂志社医海林音像书店;邮政编码:100700;联系电话:(010)64013162;(010)64014411 转 3055。请在汇款附言中注明所购书名、上下册或全套及数量,邮购单册需加邮费 10 元,全套及 2 册以上免邮费。欢迎邮购。