

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2021.24.009

临床研究

益神宁心方对原发性失眠心脾两虚型患者唾液褪黑素、皮质醇水平的影响

史佳宁, 柴瑞佳, 黄瑶, 蒋天君, 诸燕英, 张振贤✉

上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海市甘河路 110 号, 200437

[摘要] 目的 评价益神宁心方治疗原发性失眠心脾两虚型患者的临床疗效并探讨可能作用机制。方法 将 130 例原发性失眠心脾两虚型患者随机分为治疗组和对照组各 65 例。治疗组给予益神宁心方治疗, 每晚餐后半小时以温水冲服。对照组予酒石酸唑吡坦片治疗, 每晚 1 次, 每次 10 mg, 睡前顿服。两组疗程均为 4 周。于治疗前及治疗 2、4 周后进行中医证候积分量表评分、匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 评分, 并判定治疗 4 周后临床疗效及中医证候疗效; 分别在治疗前后 3 天内采集同一天中 12: 00、16: 00、20: 00、24: 00 的唾液样本, 检测唾液褪黑素 (MT)、皮质醇 (CORT) 浓度。结果 治疗组脱落 1 例, 完成观察 64 例, 对照组脱落 3 例, 完成观察 62 例。治疗组的失眠临床总有效率与中医证候总有效率分别为 92.19%、85.94%, 高于对照组的 83.87%、64.52% ($P < 0.05$)。治疗组治疗 2 周、4 周后中医证候总积分及各单项评分均显著低于本组治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗 2 周、4 周时心悸、健忘、神疲乏力、纳谷不香、面色少华、舌象、脉象评分及总积分均低于对照组同期 ($P < 0.05$)。治疗组治疗 2 周、4 周后 PSQI 总积分及各成分评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍评分低于同期对照组 ($P < 0.05$)。治疗组治疗 4 周后 PSQI 总积分低于同期对照组 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后患者 24: 00 时唾液中 MT 浓度较治疗前显著升高, 且高于对照组治疗后同时间点 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后 12: 00、16: 00、20: 00、24: 00 时唾液中 CORT 浓度均较治疗前下降 ($P < 0.05$)。结论 益神宁心方能有效改善原发性失眠心脾两虚型患者的临床症状及中医证候, 其作用机制可能与调节患者唾液褪黑素、皮质醇水平及昼夜节律有关。

[关键词] 原发性失眠; 益神宁心方; 心脾两虚; 匹兹堡睡眠质量指数; 唾液; 褪黑素; 皮质醇

失眠是指患者尽管有合适的睡眠机会和睡眠环境, 依然对睡眠时间和 (或) 质量不满意并影响日间社会功能的一种主观体验。临床常见的表现形式为睡眠潜伏期延长、睡眠维持障碍、早醒、睡眠质量下降、总睡眠时间缩短、日间功能障碍^[1]。研究显示, 我国成年人的失眠发生率高达 38.2%^[2]。唑吡坦是临床常用的非苯二氮草类催眠药物, 起效快、疗效确切, 但存在睡行症、精神异常、幻觉等中枢神经系统不良反应及失眠反弹的可能^[3]。张从

正《儒门事亲》言: “思气所至, 为不眠, 为嗜卧”。中医学认为, 思虑甚易耗伤心脾, 营血亏耗, 心神失养, 故而不寐。自拟益神宁心方具有健脾养心、宁心安神之功效, 已广泛应用于临床原发性失眠心脾两虚型患者的治疗^[4], 现对其疗效及可能作用机制进行评价及探讨。本研究通过上海中医药大学岳阳中西医结合医院伦理委员会审批 (审批号: 2016 伦理审查 020 号)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准》^[5] 有关原发性失眠的诊断标准: 1) 几乎以失眠为唯一症状, 包括入睡困难、睡眠不深、多梦、早醒, 或醒后不易再睡、醒后不适感、

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会上海市中医药发展办公室上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划建设项目 [ZY (2018-2020)-FWTX-6011]; 上海市卫生健康委员会上海市中医药管理局上海市中医药事业发展三年行动计划 (2018-2020 年) 医疗机构治未病服务能力提升项目 [ZY (2018-2020)-ZWB-1001]

✉ 通讯作者: zhenxianzhang@hotmail.com, (021) 65161782

疲乏、日间困倦等；2) 具有失眠和极度关注失眠结果的优势观念；3) 睡眠障碍每周至少发生 3 次，持续 1 个月以上；4) 引起明显苦恼或社会功能受损；5) 排除继发性失眠。

中医诊断及辨证标准参照《失眠症中医临床实践指南（WHO/WPO）》^[6] 中不寐心脾两虚证诊断及辨证标准。主症：头蒙欲睡，睡而不实，多眠易醒，醒后难以复寐；次症：心悸，健忘，神疲乏力，纳谷不香，面色少华，口淡无味，食后作胀；舌脉：舌淡苔白，脉细弱。符合以上主症，伴有至少 2 项次症，且舌苔、脉象符合，即可诊断为不寐心脾两虚证。

1.2 纳入标准

1) 符合上述原发性失眠西医诊断标准；2) 符合不寐心脾两虚型的中医辨证标准；3) 失眠病程 > 4 周；4) 匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI)^[7] ≥ 7 分；5) 年龄 18 ~ 65 周岁；6) 自愿加入本研究，签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并心、脑、肾等系统严重原发病；2) 妊娠或哺乳期妇女；3) 对酒石酸唑吡坦片任一成分过敏；4) 合并半乳糖或葡萄糖吸收不良综合征、先天性半乳糖血症或乳糖酶缺乏症；5) 精神活性物质或安眠药物滥用者。

1.4 脱落标准

1) 随访期间因各种原因导致失访或退出临床试验者；2) 纳入后未遵医嘱服药、违反临床试验方案，或未完成试验设定全部时间点唾液样本采集，致影响疗效判定者。

1.5 一般资料

临床病例源自 2019 年 3 月至 2020 年 10 月上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院全科医学科门诊及住院诊治的原发性失眠患者，共 130 例。样本量估算：根据课题组前期临床研究结果，益神宁心方治疗心脾两虚型失眠总有效率为 93.85%^[4]；酒石酸唑吡坦片治疗失眠临床总有效率为 74.00%^[8]。采用差异性设计样本量估算公式^[9]：

$$n = \frac{p_1 \times (1 - p_1) + p_2 \times (1 - p_2)}{(p_2 - p_1)^2} \times (z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2$$

p_1 为 93.85%， p_2 为 74%，设 $\alpha=0.05$ （双侧）， $\beta=0.20$ （单侧），估算样本量得每组 52 例，考虑 25% 脱落率，共需样本量 130 例。治疗组和对照组

按 1 : 1 比例分配，两组各纳入 65 例。采用 SPSS 21.0 软件进行随机分组。首先于统计软件中录入受试者编号 1 ~ 130 号，运用随机数字生成器完成随机 Seed 建立，再由指定函数生成一组 0 ~ 1 的随机数字（保留四位小数），并为该列随机数编定秩次。依由小到大升序序列编排秩次，1 ~ 65 秩次设为治疗组，66 ~ 130 秩次设为对照组。

治疗组中男 23 例，女 42 例；年龄 23 ~ 64 岁，平均 (45.63 ± 13.19) 岁；病程 2 ~ 144 个月，病程 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 36 (18, 78) 个月。对照组中男 20 例，女 45 例；年龄 25 ~ 65 岁，平均 (46.05 ± 12.11) 岁；病程 3 ~ 138 个月，病程 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 36 (21, 84) 个月。两组患者基线资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方案

治疗组：给予益神宁心方口服，组成：黄芪 15 g，黄精 9 g，麦冬 9 g，灵芝 15 g，牡蛎 30 g，黄连 6 g，肉桂 3 g，地龙 10 g 等（选用江阴天江药业中药配方颗粒剂）。每晚餐后半小时以 150 ml 温水冲服。

对照组：参照《成人慢性失眠症药物治疗的临床实践指南》^[10] 给予酒石酸唑吡坦片 [每片 10 mg，赛诺菲（杭州）制药有限公司，国药准字 J20130015] 治疗。每晚 1 次，每次 10 mg，睡前顿服。

两组患者疗程均为 4 周。

临床试验期间禁用其他治疗失眠的中成药、西药及针灸、推拿等治疗方法。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医证候积分 参照《失眠症中医临床实践指南（WHO/WPO）》^[6] 及《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[11] 制定原发性失眠心脾两虚型中医证候积分量表。中医证候包括：1) 睡眠不安，2) 心悸，3) 健忘，4) 神疲乏力，5) 纳谷不香，6) 面色少华，7) 舌淡苔薄或薄白，8) 脉细或细弱。除舌脉外，各项按轻重程度分为“无”“轻”“中”“重”四级。根据主症、次症在证候诊断中的贡献大小确定积分权重，标准如下：1) ~ 6) 项，“无”均计 0 分；1) ~ 4) 项，“轻”“中”“重”分别计 2 分、4 分、6 分；5) ~ 6) 项，“轻”“中”“重”分别计 1 分、2 分、3 分；7) ~ 8) 项，“无”计 0 分，“有”计 1 分。于治疗前、治疗 2 周、治疗 4 周各评价 1 次。

2.2.2 睡眠情况 治疗前及治疗2周、4周后采用PSQI评分判定睡眠情况,PSQI^[7]由睡眠质量、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7个因子组成,每个因子按0~3分统计,PSQI总分为0~21分。总分越高,则睡眠质量越差。

2.2.3 唾液褪黑素(MT)、唾液皮质醇(CORT)浓度 分别在治疗开始日及其前两日和治疗结束日及其后两日各选择一天,采集同一天中12:00、16:00、20:00、24:00的唾液样本。每次从规定的检测时间开始的5 min内,通过自然流出的方式收集患者唾液样本不少于500 μl。嘱患者采样当日禁烟酒、咖啡,采样前10 min以清水漱口且勿再进食。所采集唾液样本以3000 r/min离心20 min,离心半径10 cm,取上清液后迅速转置于-40℃低温冰箱保存待检。采用人褪黑素(MT)ELISA检测试剂盒(上海酶联生物科技有限公司,批号:20200320-11399A)、人皮质醇(Cortisol)ELISA检测试剂盒(上海酶联生物科技有限公司,批号:20200320-11149A),ELISA检测严格按说明书步骤操作。

2.2.4 安全性指标 所有患者分别在治疗前后进行血常规、肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)]、肾功能[尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)]、心电图检查,记录治疗过程中不良事件的发生情况。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 临床疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(第一辑)》^[12]中有关标准:1)临床痊愈:睡眠时间恢复正常或夜间总睡眠时间>6 h,睡眠深沉,醒后精神充沛;2)显效:睡眠明显好转,总睡眠时间增加3 h以上,睡眠深度增加;3)有效:症状减轻,睡眠时间较前增加<3 h;4)无效:治疗后失眠无改善或反加重者。

2.3.2 中医证候疗效标准 参照《失眠症中医临床实践指南(WHO/WPO)》^[6]和《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[11],采用尼莫地平法:疗效指数=[(治疗前积分-治疗后积分)÷治疗前积分]×100%。1)痊愈:疗效指数≥95%;2)显效:疗效指数≥70%但<95%;3)有效:疗效指数≥

30%但<70%;4)无效:疗效指数<30%。

2.4 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行统计分析。计量资料符合正态分布和方差齐者以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验;不符合正态性和方差齐性以中位数和四分位数间距M(P₂₅, P₇₅)表示,采用Mann-Whitney U检验。计数资料以频数(构成比)表示,采用χ²检验。等级资料采用Mann-Whitney U检验。采用双侧检验,P<0.05为差异有统计学意义。

3 结果

研究过程中因依从性差(不能按时随访、未按规定用药或未完成全部时间点唾液样本采集)治疗组脱落1例、对照组脱落3例,治疗组完成观察64例,对照组完成观察62例。

3.1 两组患者临床疗效比较

表1示,治疗组总有效率92.19%,对照组为83.87%。治疗组临床疗效优于对照组(P<0.05)。

3.2 两组患者治疗前后不同时间中医证候积分比较

表2示,两组患者治疗前中医证候积分比较差异无统计学意义(P>0.05)。治疗2周、4周时,治疗组中医证候总积分及各单项评分均较本组治疗前降低(P<0.05);与本组治疗2周时比较,治疗组治疗4周时中医证候总积分及各单项评分明显下降(P<0.05)。对照组治疗2周、4周时中医证候总积分及睡眠不安单项评分较本组治疗前降低(P<0.05);与本组治疗2周时比较,对照组治疗4周时中医证候总积分及各单项评分差异无统计学意义(P>0.05)。治疗2周时,对照组睡眠不安评分低于治疗组(P<0.05),治疗4周时两组间比较差异无统计学意义(P>0.05)。治疗2周、4周时,治疗组中医证候总积分及心悸、健忘、神疲乏力、纳谷不香、面色少华、舌象、脉象单项评分均优于对照组同期(P<0.05)。

3.3 两组患者中医证候疗效比较

表3示,治疗组中医证候疗效总有效率为85.94%,对照组为64.52%。治疗组优于对照组(P<0.05)。

表1 两组原发性失眠心脾两虚型患者失眠临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	64	9 (14.06)	32 (50.00)	18 (28.13)	5 (7.81)	59 (92.19)
对照组	62	3 (4.84)	20 (32.26)	29 (46.77)	10 (16.13)	52 (83.87)

表2 两组原发性失眠心脾两虚型患者治疗前后不同时间中医证候评分比较 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	治疗组 (64例)			对照组 (62例)		
	治疗前	治疗2周	治疗4周	治疗前	治疗2周	治疗4周
睡眠不安	4 (4, 6)	4 (2, 4) ^{a) c)}	0 (0, 2) ^{a) b)}	4 (4, 6)	0 (0, 2) ^{a)}	0 (0, 2) ^{a)}
心悸	2 (2, 4)	2 (0, 2) ^{a) c)}	0 (0, 0) ^{a) b) c)}	2 (2, 4)	2 (2, 4)	2 (2, 4)
健忘	4 (2, 4)	2 (2, 4) ^{a) c)}	2 (0, 2) ^{a) b) c)}	4 (2, 4)	4 (2, 4)	4 (2, 4)
神疲乏力	4 (4, 4)	2 (2, 4) ^{a) c)}	2 (0, 2) ^{a) b) c)}	4 (4, 4)	4 (4, 4)	4 (4, 4)
纳谷不香	1 (1, 2)	1 (0, 1) ^{a) c)}	0 (0, 0) ^{a) b) c)}	1 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (1, 2)
面色少华	1 (1, 2)	1 (0, 1) ^{a) c)}	0 (0, 1) ^{a) b) c)}	1 (1, 2)	2 (1, 2)	2 (1, 2)
舌象	1 (1, 1)	1 (0, 1) ^{a) c)}	0 (0, 1) ^{a) b) c)}	1 (1, 1)	1 (1, 1)	1 (1, 1)
脉象	1 (1, 1)	1 (0, 1) ^{a) c)}	0 (0, 0) ^{a) b) c)}	1 (1, 1)	1 (1, 1)	1 (1, 1)
总积分	19 (18, 21)	12 (11, 15) ^{a) c)}	6 (5, 8) ^{a) b) c)}	20 (19, 21)	14 (13, 15) ^{a)}	14 (13, 18) ^{a)}

注: a) 与本组治疗前比较, $P < 0.05$; b) 与本组治疗2周时比较, $P < 0.05$; c) 与对照组同期比较, $P < 0.05$ 。

表3 两组原发性失眠心脾两虚型患者中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	64	0	32(50.00)	23(35.94)	9(14.06)	55(85.94)
对照组	62	0	0	40(64.52)	22(35.48)	40(64.52)

3.4 两组患者治疗前后不同时间PSQI评分比较

表4示, 两组患者治疗前PSQI总积分及各成分评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗2周、治疗4周时PSQI总积分及各成分评分均较本组治疗前下降 ($P < 0.05$); 对照组治疗2周、治疗4周时PSQI总积分及睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率评分较本组治疗前下降 ($P < 0.05$)。治疗组治疗4周时PSQI总积分较治疗2周时更低 ($P < 0.05$); 而对照组治疗4周时PSQI总积分较治疗2周时升高 ($P < 0.05$)。组间比较, 对照组治疗2周时, 在降低入睡时间评分方面疗效优于同期治疗组 ($P < 0.05$)。治疗组治疗2周、4周时, 在降低睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物及日间功能障碍评分方面均优于同期对照组 ($P < 0.05$)。

表4 两组原发性失眠心脾两虚型患者治疗前后不同时间PSQI评分及各成分评分比较 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	治疗组 (64例)			对照组 (62例)		
	治疗前	治疗2周	治疗4周	治疗前	治疗2周	治疗4周
睡眠质量	3 (3, 3)	2 (2, 2) ^{a)}	2 (1, 2) ^{a)}	3 (3, 3)	2 (1, 2) ^{a)}	2 (1, 2) ^{a)}
入睡时间	3 (3, 3)	2 (2, 2) ^{a) c)}	1 (0, 1) ^{a)}	3 (3, 3)	0 (0, 1) ^{a)}	1 (0, 1) ^{a)}
睡眠时间	3 (3, 3)	1 (1, 2) ^{a)}	1 (0, 2) ^{a)}	3 (3, 3)	1 (1, 2) ^{a)}	1 (1, 2) ^{a)}
睡眠效率	3 (3, 3)	1 (1, 1) ^{a) c)}	1 (0, 1) ^{a) c)}	3 (3, 3)	1 (1, 2) ^{a)}	2 (1, 2) ^{a)}
睡眠障碍	1 (1, 1)	1 (0, 1) ^{a) c)}	0 (0, 1) ^{a) c)}	1 (1, 1)	1 (1, 1)	1 (1, 1)
催眠药物	2 (0, 2)	0 (0, 0) ^{a) c)}	0 (0, 0) ^{a) c)}	2 (0, 3)	3 (3, 3)	3 (3, 3)
日间功能障碍	3 (3, 3)	2 (2, 2) ^{a) c)}	0 (0, 1) ^{a) c)}	3 (3, 3)	3 (3, 3)	3 (3, 3)
PSQI总积分	17 (16, 18)	10 (9, 11) ^{a)}	5 (4, 6) ^{a) b) c)}	17 (16, 18)	11 (9, 11) ^{a)}	13 (11, 14) ^{a) b)}

注: PSQI, 匹兹堡睡眠质量指数。

a) 与本组治疗前比较, $P < 0.05$; b) 与本组治疗2周时比较, $P < 0.05$; c) 与对照组同期比较, $P < 0.05$ 。

3.5 两组患者治疗前后不同时间点唾液MT、CORT浓度比较

表5、表6示, 两组患者治疗前各时间点唾液MT、CORT浓度比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前同时间点比较, 治疗后两组患者24:00唾液MT浓度升高 ($P < 0.05$), 其余时间点差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 且治疗组患者治疗后24:00唾液MT浓度高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后12:00、16:00、20:00、24:00各时间点唾液CORT浓度均较本组治疗前下降 ($P < 0.05$), 但两组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.6 安全性评价

试验期间, 所有入组患者均未发生不良事件。治疗前后两组患者血常规、肝功能、肾功能及心电图组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

中医学认为, 不寐多由情志、久病、劳倦、饮食等引起气血阴阳失和而致病。当今社会, 生活压

表 5 两组原发性失眠心脾两虚型患者治疗前后不同时间点唾液 MT 浓度比较 (pg/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	12: 00	16: 00	20: 00	24: 00
治疗组	治疗前	64	10. 41±0. 60	11. 41±0. 69	10. 36±0. 66	9. 79±0. 75
	治疗后	64	10. 42±0. 61	11. 43±0. 73	10. 38±0. 73	11. 33±0. 78 ^{a) b)}
对照组	治疗前	62	10. 40±0. 63	11. 40±0. 64	10. 32±0. 65	9. 77±0. 74
	治疗后	62	10. 41±0. 62	11. 41±0. 67	10. 30±0. 66	10. 32±0. 69 ^{a)}

注: MT, 褪黑素。
a) 与本组治疗前同时时间点比较, $P<0. 05$; b) 与对照组治疗后同时时间点比较, $P<0. 05$ 。

表 6 两组原发性失眠心脾两虚型患者治疗前后不同时间点唾液 CORT 浓度比较 (nmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	12: 00	16: 00	20: 00	24: 00
治疗组	治疗前	64	11. 68±1. 72	11. 28±1. 68	10. 59±1. 72	9. 75±1. 76
	治疗后	64	10. 49±1. 67 ^{a)}	10. 18±1. 76 ^{a)}	9. 67±1. 69 ^{a)}	8. 92±1. 79 ^{a)}
对照组	治疗前	62	11. 56±1. 09	11. 26±1. 75	10. 53±1. 80	9. 91±1. 70
	治疗后	62	10. 55±1. 84 ^{a)}	10. 25±1. 78 ^{a)}	9. 62±1. 79 ^{a)}	9. 08±1. 62 ^{a)}

注: CORT, 皮质醇。
a) 与本组治疗前比较, $P<0. 05$ 。

力、劳逸失度总致人脾气渐虚, 气血生化乏源, 且脾伤食少, 营血亏虚, 进而心神失养、阳不入阴; 又或思虑过度, 心脾暗伤、气结肝郁, 则神不守舍、易惊焦虑, 皆可发为不寐。如《景岳全书·不寐》所云:“劳倦思虑太过者, 必致血液耗亡, 神魂无主, 所以不眠”。因而, 不寐主要关乎心、脾、肝三脏功能, 临床所见不寐者心脾两虚型为多^[13], 常常夹郁、久则兼瘀。益神宁心方中黄芪甘温益气, 养元神、滋五脏; 黄精甘平质润, 补脾气、益精血, 为君。麦冬“补心气之劳伤, ……益精强阴”^[14]; 灵芝补虚安神、保神益精, 专治心脾两虚、心神失养之不寐, 为臣。佐以地龙定惊通络, 缓烦懊、安心神; 牡蛎镇心安神、滋阴潜阳; 黄连除烦, 可治阴血不足致心火虚亢之候; 肉桂助阳暖水脏、鼓动气血生长。益神宁心方荣养气血、平调阴阳, 日间固卫气以充阳位、夜间实营阴以敛阳, 使患者达到“昼精夜瞑”的正常生理状态。视昼精与夜瞑并重, 亦是中医辨治整体观的体现。

本研究表明, 益神宁心方治疗原发性失眠心脾两虚型的临床总有效率(92. 19%)及中医证候疗效总有效率(85. 94%)均优于对照组。在改善患者睡眠不安、心悸不安、健忘、神疲乏力、纳谷不香、面色少华、舌象与脉象等方面, 治疗组2周时即起效, 且随治疗时间延长, 疗效更佳; 而对照组仅在治疗2周时的睡眠不安评分优于治疗组, 且随治疗时间延长, 疗效不再具有优势。同时, 益神宁心方能使患者PSQI总积分以及各成分评分下降, 并在改善睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍评分方面优于对照组; 对照组治疗2周时改

善入睡时间优于治疗组, 但治疗4周时的PSQI总积分反较治疗2周时有所反弹。由于唑吡坦的血浆消除半衰期约为2. 4 h^[15], 故而对维持睡眠时长优势不明显。我们临床也发现, 随用药时间的增加, 部分受试患者可能对唑吡坦出现一定程度耐受, 导致入睡潜伏期时长回升、早醒状态复现, 或夜间醒后难再入睡, 对睡眠效率的改善作用不及用药初期。唑吡坦潜在不安全使用模式评估相关研究表明, 尽管连续用药14天后存在疗效下降, 但大多数失眠患者报告其仍在持续使用该药, 从而使药物依赖风险增加^[16]。

本研究通过对患者不同时间点唾液MT、CORT浓度的检测与分析, 对益神宁心方治疗原发性失眠的作用机制做出初步探索。MT主要由脑松果体合成, 受视交叉上核产生的神经输出信号影响, 呈昼少夜多节律性分泌^[17]。作为一种重要的生理睡眠调节物质, MT的昼夜节律与睡眠节律密切相关^[18], 可通过体温调节机制发挥催眠作用^[19]。一项Mata分析^[20]显示, 外源性MT在缩短入睡潜伏期、改善睡眠时相延迟综合征和调节睡眠-觉醒周期方面具有令人信服的临床证据。本研究从调节内源性MT昼夜节律的角度出发, 选择了采集过程无创、便捷的唾液样本以检测受试者一日内各不同时间相的MT浓度, 结果表明, 益神宁心方能有效提升患者24: 00唾液MT浓度, 从而使患者唾液MT浓度谷值由24: 00前移至20: 00, 且效果优于对照组。夜间暗光褪黑素初始释放与睡眠开始之间存在一定的相位关系, 人体多在褪黑素开始分泌后约2 h进入睡眠^[21]。益神宁心方有助患者睡前褪黑素

分泌起始时间提前,提示其治疗原发性失眠心脾两虚型的作用机制可能与恢复 MT 分泌的昼夜节律有关。

皮质醇则属糖皮质激素的一种,呈昼高夜低分泌,维持压力状态下人体的正常生理机能^[22]。CORT 的分泌程度可体现参与控制应激反应、调节情绪等身体活动的下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)的活性,CORT 的分泌异常、HPA 轴功能紊乱与失眠有关^[23]。有学者对 72 h 睡眠剥夺者不同日相同时间点唾液 CORT 含量进行比较发现,随睡眠剥夺时间的延长,唾液 CORT 含量出现升高^[24]。相关机制研究表明,重复 CORT 给药可降低大鼠蓝斑中糖皮质激素受体的水平,并诱导去甲肾上腺素能神经元的激活,从而抑制外侧视前区中的 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能神经元并导致睡眠障碍^[25]。有临床研究^[26]表明,唑名坦能降低失眠患者睡前唾液 CORT 水平,但唑名坦对失眠患者 CORT 分泌昼夜节律的影响尚缺乏可靠的临床研究佐证。本研究结果表明,益神宁心方具备有效降低患者 12:00、16:00、20:00、24:00 各时间点唾液 CORT 浓度的作用,且疗效与对照组相当。

综上,益神宁心方能有效改善原发性失眠心脾两虚型患者的临床症状,其作用机制可能与其调节患者唾液 MT、CORT 水平,恢复唾液 MT 分泌的昼夜节律有关。本研究尚存局限性,今后可对患者一日内更多时间点的唾液 MT、CORT 进行监测,以获取更可靠的昼夜节律变化信息。还应在目前研究基础上进一步开展多中心、随机、双盲临床试验,以寻求更高级别循证医学证据。

参考文献

- [1] 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.
- [2] SOLDATOS CR, ALLAERT FA, OHTA T, et al. How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries[J]. Sleep Med, 2005, 6(1): 5-13.
- [3] 时萌萌,刘春芳,郭岳瀚,等. 唑名坦不良反应文献分析[J]. 现代药物与临床,2019,34(4):1252-1256.
- [4] 金巧俏. 益神宁心方对原发性失眠的临床疗效及机制研究[D]. 上海:上海中医药大学,2019.
- [5] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 3 版. 山东:山东科学技术出版社,2001: 112-113.
- [6] 中国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.
- [7] BUYSSE DJ, REYNOLDS CF, MONK TH, et al. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research[J]. Psychiat Res, 1989, 28(2): 193-213.
- [8] 许琦. 酒石酸唑名坦与阿普唑仑治疗失眠症的成本-效果比较[J]. 中国药业,2018,27(5):90-92.
- [9] 邓伟,贺佳. 临床试验设计与统计分析[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:127-128.
- [10] 李清伟,陆峥. 成人慢性失眠症药物治疗的临床实践指南解读[J]. 世界临床药物,2018,39(5):289-292.
- [11] 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,2002:30.
- [12] 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]. 北京:中华人民共和国卫生部,1993: 186-187.
- [13] 李安洪,赵琴. 1063 例失眠患者证型分布及诊治规律探讨[J]. 陕西中医,2014,35(2):158-159.
- [14] 陈士铎. 本草新编[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:56.
- [15] MONTI JM, SPENCE DW, BUTTOO K, et al. Zolpidem's use for insomnia[J]. Asian J Psychiatr, 2017, 25: 79-90. doi:10.1016/j.ajp.2016.10.006.
- [16] MOORE TJ, MATTISON DR. Assessment of patterns of potentially unsafe use of zolpidem[J]. JAMA Intern Med, 2018, 178(9):1275-1277.
- [17] ZISAPEL N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation[J]. Brit J Pharmacol, 2018, 175(16):3190-3199.
- [18] ZISAPEL N. Circadian rhythm sleep disorders: pathophysiology and potential approaches to management[J]. CNS Drugs, 2001, 15(4):311-328.
- [19] DAWSON D, ENCEL N. Melatonin and sleep in humans[J]. J Pineal Res, 1993, 15(1):1-12.
- [20] AULD F, MASCHAUER EL, MORRISON I, et al. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders[J]. Sleep Med Rev, 2017, 34: 10-22. doi:10.1016/j.smrv.2016.06.005.
- [21] SLETTEN TL, VINCENZI S, REDMAN JR, et al. Timing of sleep and its relationship with the endogenous melatonin rhythm[J]. Front Neurol, 2010, 1: 137. doi:10.3389/fneur.2010.00137.
- [22] DICKERSON SS, KEMENY ME. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research[J]. Psychol Bull, 2004, 130(3): 355-391.

- [23] VARGAS I, VGONTZAS AN, ABELSON JL, et al. Altered ultradian cortisol rhythmicity as a potential neurobiologic substrate for chronic insomnia [J]. Sleep Med Rev, 2018, 41: 234-243. doi: 10.1016/j.smrv.2018.03.003.
- [24] 秦海波, 吴斌, 胡文东, 等. 72h 睡眠剥夺对志愿者 Stroop 色词测验、唾液皮质醇及褪黑素的影响 [J]. 航天医学与医学工程, 2018, 31(4): 420-424.
- [25] WANG ZJ, ZHANG XQ, CUI XY, et al. Glucocorticoid receptors in the locus coeruleus mediate sleep disorders caused by repeated corticosterone treatment [J]. Sci Rep, 2015, 5: 9442. doi: 10.1038/srep09442.
- [26] ROEHRS T, ROTH T. Hyperarousal in insomnia: pre-sleep and diurnal cortisol levels in response to chronic zolpidem treatment [J]. Sleep Med, 2019, 61: 52-56. doi: 10.1016/j.sleep.2019.04.010.

Effect of *Yishen Ningxin Formula* (益神宁心方) on Melatonin and Cortisol Levels in Saliva of Primary Insomnia Patients with Heart-spleen Deficiency Pattern

SHI Jianing, CHAI Ruijia, HUANG Yao, JIANG Tianjun, ZHU Yanying, ZHANG Zhenxian

Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200437

ABSTRACT **Objective** To evaluate the clinical effect of *Yishen Ningxin Formula* (益神宁心方) in the treatment of primary insomnia due to heart and spleen deficiency, and to explore the possible mechanism. **Methods** Totally 130 primary insomnia patients with heart-spleen deficiency pattern were randomly divided into treatment group and control group with 65 patients in each group. The treatment group was given *Yishen Ningxin Formula*, taken with warm water half an hour after dinner, while the control group was treated with zolpidem tartrate tablets, once daily in the evening, 10 mg each time before sleep; the treatment course of both groups lasted for four weeks. The traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score were assessed before treatment and two as well as four weeks after treatment; the clinical effect and TCM syndrome efficacy were evaluated after 4 weeks of treatment. Saliva samples at 12:00, 16:00, 20:00, and 24:00 in the same day within 3 days before and after treatment were tested for the concentration of melatonin (MT) and cortisol (CORT). **Results** There were 64 complete cases and one drop-out in the treatment group, and 62 complete cases and three drop-outs in the control group. The total effective rate of insomnia and that of TCM syndromes in the treatment group were 92.19% and 85.94%, respectively, while those in the control group were 83.87% and 64.52% ($P < 0.05$). After two weeks and four weeks of treatment, the score of overall TCM symptoms and of single symptom in the treatment group were decreased ($P < 0.05$), and the scores of palpitations, poor memory, mental fatigue, poor appetite, pale complexion, tongue manifestation, pulse manifestation, and the overall score in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After two weeks and 4 weeks of treatment, the PSQI overall score and the domain scores in the treatment group significantly decreased ($P < 0.05$), and the scores of sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleeping medication, and daytime dysfunction in the treatment group were lower than those in the control group measured at the same timepoint ($P < 0.05$). The total score of PSQI in the treatment group was lower than that in the control group after 4 weeks of treatment ($P < 0.05$). The salivary MT at 24:00 significantly increased after treatment, and more increase was seen in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). The levels of salivary CORT at 12:00, 16:00, 20:00 and 24:00 were significantly reduced after treatment in both groups ($P < 0.05$). **Conclusion** *Yishen Ningxin Formula* can effectively improve the clinical symptoms and TCM syndromes of patients with primary insomnia due to heart-spleen deficiency, and the mechanism may be related to its regulating effect on the levels of salivary MT and CORT and circadian rhythms.

Keywords primary insomnia; *Yishen Ningxin Formula* (益神宁心方); heart-spleen deficiency; Pittsburgh Sleep Quality Index; saliva; melatonin; cortisol

(收稿日期: 2021-07-18; 修回日期: 2021-09-20)

[编辑: 叶晨]