

酸枣仁汤加减联合声治疗对耳鸣患者认知功能改变的干预研究^{*}

王 艺, 李 明, 张剑宁[△]

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437)

[摘 要] 目的: 探讨耳鸣与认知功能改变的相关性及酸枣仁汤对耳鸣患者认知功能改变的干预作用。方法: 对 58 例耳鸣患者进行详细的耳鸣和认知功能评估后进行中药干预和耳鸣声治疗, 疗程为 3 个月, 分析对比中药联合声治疗组和单纯声治疗组的疗效, 及治疗前后患者的认知功能改变情况以及耳鸣的变化情况。结果: 中药联合声治疗组和单纯声治疗组治疗疗效对比分析, 经治疗后前者有效率要高于后者, $P=0.02<0.05$ 。对两组患者治疗前后的认知功能 P3 波潜伏期改变情况和 CASI 量表评分进行比较, 随着治疗后耳鸣患者的症状缓解, 耳鸣患者的认知功能较治疗前有明显改善 ($P<0.001$)。结论: 耳鸣严重程度与认知功能改变有相关性, 中药联合声治疗疗效优于较单纯的声治疗。

[关键词] 耳鸣; 认知功能; 酸枣仁汤

中图分类号: R276.1 文献标志码: A 文章编号: 1000—2723(2012)05—0037—04

主观性耳鸣是指在周围环境中无相应声刺激和电(磁)刺激源情况下, 患者自觉耳内或颅内有一种声音的一种主观感觉; 常伴或不伴有不良心理反应, 如心烦、恼怒、注意力无法集中以及睡眠障碍、抑郁、焦虑等^[1]。我们通过对大量耳鸣患者的观察, 发现有严重耳鸣伴随症状的耳鸣患者, 在其日常生活中出现了不同程度的认知功能的下降, 具体可表现为记忆力的减退、注意力集中困难、应变能力及学习能力下降等, 而这一状态经治疗后大都能恢复。由此推测耳鸣可能会对认知功能造成一定的影响, 并试图通过认知功能的变化情况来间接了解耳鸣的严重程度。本研究探讨耳鸣与认知功能改变的相关性以及观察中药对耳鸣患者的认知功能改变的干预情况。

1 临床资料

1.1 研究对象、纳入标准和排除标准

(1) 纳入标准: 耳鸣类型为主观性耳鸣。外耳及中耳常规检查无病理改变, 无听力障碍。年龄在 50~70 岁之间。性别不限, 愿意接受详细问诊、问卷回答及耳鸣专项检测并且具备有书写及文字阅读能力。

中医辨证: 符合肝肾阴虚证型标准。参考王士贞主编的全国高等医药院校 6 版教材《中医耳鼻咽喉科学》及国家中医药管理局 1994 年发布的《中医病证诊断疗效标准》中关于耳鸣耳聋的辨证分型。

(2) 排除标准: 客观性及非耳源性耳鸣患者, 有外耳及中耳病变, 不愿意提供病史材料或材料不完善者, 不能合作或中途退出者。

(3) 研究对象: 2011 年 4 月—2012 年 3 月间在上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院耳鸣专科就诊的以耳鸣为第一主诉, 并用中药作为干预方式的部分病例, 共 386 例, 其中符合纳入标准并能配合完成研究的 58 例; 平均年龄 54.83 ± 11.79 岁; 男性 25 例 (占 43.1%), 女性 33 例 (占 56.9%); 病程时间从 0.5~360 月不等, 平均 28.9 ± 49.87 月。正常人对照组 43 例, 平均年龄 57.2 ± 6.13 岁, 其中男性 18 例 (占 33.3%), 女性 25 例 (占 66.7%)。

1.2 酸枣仁汤主方药组成及服用方法

本方适用患者类型: 肝肾阴虚型。主证: 耳内常闻蝉鸣之声, 昼夜不息, 以入夜睡眠时较甚, 伴

^{*} 基金项目: 上海市卫生局中医临床优势病专科(专病)建设项目(NO: 2008YSZB003)

收稿日期: 2012—08—11 修回日期: 2012—09—25

作者简介: 王艺(1980~), 男, 云南盈江人, 主治医师, 主要从事中西医结合耳鼻喉科教学及临床工作。△通讯作者: 张剑宁, E-mail: etemityz@sina.com

虚烦不安,头目眩晕,腰膝酸软,夜尿频多,夜间盗汗,失眠,咽干口燥等症候,舌红,脉弦细或细数。主要方药组成:酸枣仁 30g,赤芍 10g,茯苓 10g,当归 10g,黄芪 30g,大枣 5 枚,川芎 10g,杜仲 10g,枸杞 10g,甘草 10g,药味、剂量随证加减。服用方法:水煎服,每日 1 剂,分两次服。

1.3 声治疗方法

(1) 声治疗声源选择:从耳鸣综合诊断治疗仪中选择 4 种不同的自然界声音。

(2) 声治疗设备:选择便携式播放机(如 MP3、CD、手机等),必须戴耳塞治疗。

(3) 声治疗时音量大小:以能同时听到所选择的自然声和耳鸣声一样大或比耳鸣声略小些为宜,以病人舒适为度。

(4) 治疗时间:每天上、中、下午坚持听声音 30~60min(总疗程:3~6 个月)。

(5) 注意事项:听声音同时保持全身放松,注意避免吵闹环境,坚持乐观态度,适当参加社会及娱乐活动。

2 仪器和设备

临床听力计 AC40 (Clinical Audiometer 丹麦),声阻抗听力计 AZ26 (Impedance Audiometer 丹麦),听觉诱发电位仪 (Smart EP 美国),测试仪器及环境:声电屏蔽室 [本底噪声小于 25dB (A)],耳鸣综合诊断治疗仪 (TinniTestTM 中国)。

3 方法

3.1 分组

收集证属肝肾阴虚证型患者 58 例分为以下 3 组:治疗组 1 为接受中药联合声治疗 3 个月的耳鸣患者 (30 例);治疗组 2 为单纯接受声治疗 3 个月的耳鸣患者 (28 例);对照组为正常人 (43 例),即年龄在 50~70 岁之间,无耳科及其他系统疾病的健康人。

3.2 耳鸣严重程度分级及疗效评定标准

参照耳鸣问诊及严重程度评估及疗效评估表^[2]。根据患者自觉耳鸣响度、持续时间及对其影响程度进行评分,根据评分将其严重程度分为 5 级^[3]:1 级:≤6 分;2 级:7~10 分;3 级:11~14 分;4 级:15~18 分;5 级:19~21 分。痊愈:耳鸣消失,且伴随症状消失,随访一个月无复发;显效:耳鸣程度降低 2 个级别以上 (含 2 个级别);有效:耳鸣程度降低 1 个级别;无效:耳鸣

程度无改变。

3.3 认知能力筛查测验评估

(1) 听觉诱发电位 P300 测试 P300 是事件相关电位 (ERP) 中的一个重要成分,是对与感觉刺激有关的注意、认知、解题和随意运动所致的反映认知过程的客观生物学指标^[4]。设备使用听觉诱发电位仪 Smart EP。电极安放法按照国际 10/20 法安放电极,采用经典 oddball 序列刺激模式,由于听觉诱发电位 P300 中的 P3 波潜伏期能较灵敏反映认知功能改变的情况,因此选择作为测量指标^[5]。

(2) 认知能力筛查测验 (Cognitive Abilities Screening Instrument, CASI) 由美国李眉 (E. L. Teng) 教授等编制的一套筛查认知功能的神经心理测量表^[6],该表对认知功能的评估较 MMSE (简易精神状态量表) 敏感。版本为 CASI-1.1,共 25 个题目,总分 100 分。能在 15~20min 内对长期记忆、短期记忆、注意能力、数字计算、定向能力、抽象思维及判断、语言能力、构图能力、思维流畅度作出定量评价^[7]。

4 统计分析

采用 SPSS 17.0 软件进行数据的统计分析。检验水平为 $\alpha=0.05$ 。统计描述中计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料采用率表示。治疗一般情况比较的计数数据的比较采用 χ^2 检验,有效率的比较采用非参数检验中的采用等级资料两样本比较的秩和检验,组间差异性采用方差分析。

5 结果

收集证属肝肾阴虚证型患者 58 例,其中中药联合声治疗组患者 30 例,经 3 个月的疗程后,痊愈 3 例,显效 14 例,有效 10 例,无效 3 例,总有效率 90%;单纯声治疗组 28 例,经 3 个月的疗程后,痊愈 0 例,显效 9 例,有效 11 例,无效 8 例,总有效率 71.4%,见表 1。

对所有耳鸣患者治疗前与正常对照组进行认知功能对比:用 CASI 量表和听觉诱发电位 P3 波潜伏期分别进行评估,正常人 CASI 量表评分: 87.15 ± 8.24 ;正常人 P3 波潜伏期 (293.10 ± 35.35) ms,耳鸣患者得分详见表 2。耳鸣患者组与正常人群组之间, $P < 0.05$,有显著差异性。

两组患者治疗前进行耳鸣严重程度的差异性对比, $P = 0.209 > 0.05$ 。两个治疗组的耳鸣严重程度无差异性,可以进行进一步比较。

表 1 两组耳鸣患者疗效对比

类别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组 1	3	14	10	3	90
治疗组 2	0	9	11	8	71.4

治疗组 1 即为酸枣仁汤 + 声治疗组; 治疗组 2 即为单纯声治疗组

表 2 治疗前后耳鸣及认知功能改变情况

组别	n	治疗前 CASI 评分	治疗后 CASI 评分	治疗前 P3 波潜伏期	治疗后 P3 波潜伏期	治疗前 严重程度评分	治疗后严重 程度评分
治疗组 1	30	80.71 ± 9.14	83.41 ± 8.47	350.27 ± 36.09	292.63 ± 36.36	11.87 ± 3.66	8.67 ± 3.34
治疗组 2	28	74.59 ± 10.19	88.71 ± 7.41	336.43 ± 41.81	285.09 ± 38.76	13.07 ± 3.54	6 ± 3.50
总数	58	77.76 ± 10.06	85.97 ± 8.35 *	344.02 ± 39.44	288.73 ± 37.68 *	12.45 ± 3.62	7.38 ± 3.64 *

(* P < 0.05)

对两组患者治疗前后的认知功能 P3 波潜伏期、CASI 评分改变情况 (表 2) 进行比较, 用配对 T 检验, $P < 0.001$, 按 $\alpha = 0.05$ 水平, 随着治疗后耳鸣患者的症状缓解, 治疗后 P3 波潜伏期较治疗前缩短, 治疗后 CASI 评分较治疗前提高, 耳鸣患者的认知功能较治疗前有明显改善 (见图 1)。

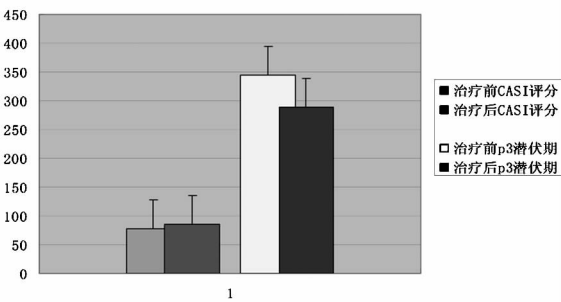


图 1 治疗前后认知功能改变

6 讨论

认知功能是人类关注信息处理的过程及涉及到脑机能结构, 包括注意、记忆、学习、抽象思维和判断, 以及执行等心理功能^[8]。简单的说, 认知功能就是机体对外界信息加工并作反应的能力, 是大脑正常工作的前提。这一前提实现的条件就是大脑在进行高强度运作之后得到充分的恢复和休息。耳鸣患者对耳鸣主观感受被错误的认知, 可引起抑郁和焦虑, 以及相关的情绪问题。这些现象提示耳鸣信号激活了大脑的边缘系统和自主神经系统, 此时, 耳鸣就成为了一种应激源, 患者处于一种持续

对两组耳鸣患者疗效对比分析, 采用等级资料两样本比较的秩和检验: Mann - Whitney Test , Wilcoxon W 检验, $Z = -2.318$, $P = 0.02 < 0.05$, 中药联合声治疗组有效率高于单纯的声治疗组。

性应激的状态, 大脑在这种长期高强度应激运作状态中得不到充分的恢复和休息, 直接导致认知功能的改变, 具体表现为记忆力的减退、注意力集中困难、应变能力及学习能力下降等, 而这一状态经治疗后大都能恢复如前。

本研究所使用的“酸枣仁汤”, 从中医和现代药理角度来分析: 酸枣仁性味甘平, 入心肝经, 养血补肝, 宁心安神, 有镇静、催眠等作用, 对中枢神经系统也有着良好的双向调节作用。酸枣仁乙醇提取物具有抗焦虑、催眠作用, 其中斯皮诺素和酸枣仁皂苷 A 是镇静催眠作用的主要成分^[9]。斯皮诺素对突触后 5 - HT_{1A} 受体起拮抗作用, 因而酸枣仁在镇静催眠的同时对神经细胞也有保护作用^[10]。其活性成分与其他的化学合成类的镇静催眠药相比, 除了具有多靶点、多效应器官的优势外, 其作用温和是一大特点并且还能抑制脑组织谷氨酸免疫组化阳性细胞的表达、减少神经元细胞的凋亡, 能在脑内缺血缺氧损伤时起到保护作用^[11]。对中枢过度亢进和表达异常活性的神经细胞及递质有协同抑制作用, 能使长期处于紧张或紊乱状态下的皮质细胞获得充分休息和调节, 从而使兴奋和抑制过程恢复平衡^[12]。因此, 本方不仅仅可以通过镇静安神作用缓解耳鸣伴随的失眠、焦虑、心烦等不适症状, 还使长期处于紧张或紊乱状态下的皮质细胞获得充分休息和调节, 从而使兴奋和抑制过程恢复平衡, 从而改变大脑的认知功能损伤持续状态, 促进耳鸣患者的认知功能改善。我们

对两组患者治疗前后的 P3 波潜伏期改变情况进行了比较,随着患者耳鸣伴随症状的缓解,治疗后 P3 波潜伏期较治疗前缩短,证实了耳鸣患者的认知功能在治疗后有着明显的改善。在治疗过程中,我们在声治疗这一种得到公认的、成熟的耳鸣治疗方法的基础上联合使用中药,这对耳鸣的伴随不适症状的治疗尤为重要:伴随症状的减轻有利于增强患者战胜耳鸣的信心,也有利于对声治疗的坚持,可以帮助患者尽快缩短适应耳鸣的时间。

本课题想从耳鸣患者认知功能改变这一角度寻找一种全新的客观的耳鸣评估方式,探讨耳鸣与认知功能改变的相关性以及研究中药对耳鸣患者认知功能改变的干预作用,并尝试利用听觉诱发电位 P300 来作为一种临床上方便实用的客观的耳鸣评估方法。然而由于这种用评估认知功能来反映耳鸣严重程度的方式还只是一种新的研究思路,其有效性以及特异性还有待扩大样本量,以得到更多的数据支持才能应用于临床,并且还需要从认知的角度来进一步深入研究耳鸣发病的生理、病理特点。

[参考文献]

- [1] 李明,黄娟. 耳鸣诊治的再认识 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 44 (8): 701-704.
- [2] 刘蓬,李明. 对耳鸣疗效评价的思考 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 43 (9): 710-713.
- [3] 王洪田,黄治物,李明,等. 耳鸣诊治基本原则与耳鸣习服疗法 [J]. 听力学及言语疾病杂志, 2007, 15

(5): 346-347.

- [4] 大熊辉雄. 临床脑电图学 [M]. 5 版. 北京:清华大学出版社, 2005: 442-463.
- [5] 魏景汉,罗跃嘉. 认知事件相关脑电位教程 [M]. 北京:经济日报出版社, 2002: 11.
- [6] Teng EL, Hasegawa K et al. The Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI), A Practical test for cross-cultural epidemiological studies of dementia [J]. International Psychogeriatrics, 1994, 6: 45-46.
- [7] 李眉. 知能筛查测验和三种文版的初测结果 [J]. 中国临床心理学杂志, 1994, (2): 69-73.
- [8] 崔永华,郑毅,张世吉. Tourette 综合征认知功能的研究进展 [J]. 中国心理卫生杂志, 2006, 20 (11): 746.
- [9] Chen CY, Chen YF, Tsai HY. What is the effective component in suanzaoren decoction for curing insomnia? Discovery by virtual screening and molecular dynamic simulation. J Biomol Struct Dyn, 2008, 26 (1): 57-64.
- [10] 马进杰,刘萍,马百平. 酸枣仁化学成分及其镇静催眠作用研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2011. 38 (3): 206-208.
- [11] 陆晖,陆艳玲,吴云虎. 酸枣仁皂甙 A 对脑缺血再灌注损伤大鼠神经保护作用的研究 [J]. 陕西中医, 2009, 30 (5): 623.
- [12] 段瑞,黄鹤,张宏. 酸枣仁汤对记忆能力影响的实验研究 [J]. 福建中医药, 2003, 34 (1): 38.

(编辑:李平)

(原文见第 32 页)

To Discuss Pathogenesis of Insomnia Due to Yang Deficiency

LI Qi-wei, LIU Li, ZHAO Ning

(Beijing University of TCM, Beijing 100029)

[ABSTRACT] Objective: To investigate the pathogenesis of Yang and insomnia. Methods: This paper analyzes the Yangqi influence the physiological mechanisms of sleep. The sleep is impacted from lack of heart Yang, spleen Yang, kidney Yang and systemic Yang. We explore the mechanism of Yangxu insomnia, and give an treatment example. Conclusion: When we treat patients with insomnia, we should analysis of the patient's symptoms in detail, and follow the principles of diagnosis and treatment to choose a best way to cure the insomnia. While encountering a Yangxu insomnia patients in clinical practice, we should decisively apply yang drug to the patient. We can't stick to conventional thinking, however, the little possibility may bring surprise to treatment of insomnia, and we must try our best to relieve the suffering of insomnia patients.

[KEY WORDS] Yangxu; insomnia; pathogenesis