

加味酸枣仁汤治疗阴虚火旺型焦虑性失眠障碍的临床研究*

任丹丹¹, 胡霖霖², 张永华^{2△}

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 杭州市第七人民医院, 浙江 杭州 310013)

摘要: **目的** 观察加味酸枣仁汤治疗阴虚火旺型焦虑性失眠障碍的临床疗效及对 IL-1 家族的影响。 **方法** 将阴虚火旺型焦虑性失眠障碍患者 80 例, 随机分为中药组、西药组, 每组 40 例; 中药组给予加味酸枣仁汤煎剂治疗, 西药组给予劳拉西泮片(罗拉)治疗, 疗程均为 4 周; 分别于治疗前、2 周、4 周后进行 HAMA、PSQI 表评定, 治疗后进行临床综合疗效评估, 在治疗前后采用 ELISA 法测定 IL-1 β 、IL-1 α 、IL-1 Ra 含量。 **结果** 中药组与西药组在治疗 2 周、4 周后 HAMA、PSQI 评分与治疗前比较均有所降低($P<0.01$), 但 2 组同期比较无统计学差异($P>0.05$), 2 组治疗后的临床疗效无明显差异($P>0.05$); 治疗后中药组 IL-1 β 、IL-1 α 含量较治疗前明显升高($P<0.01$), IL-1 Ra 含量较治疗前明显降低($P<0.01$), 治疗后西药组 IL-1 β 、IL-1 α 、IL-1 Ra 含量与治疗前比较差异无统计学意义, 治疗前同期 2 组间的比较无统计学差异($P>0.05$), 治疗后中药组 IL-1 β 、IL-1 α 含量较西药组明显升高($P<0.01$), IL-1 Ra 含量较西药组明显降低($P<0.01$)。 **结论** 加味酸枣仁汤是治疗阴虚火旺证型焦虑性失眠障碍的有效方剂, 与西药疗效相当; 加味酸枣仁汤调节睡眠的机制与增加具有促眠作用的细胞因子含量、减少具有阻断睡眠作用的细胞因子含量有关。

关键词: 加味酸枣仁汤; 阴虚火旺证型; 焦虑性失眠障碍

中图分类号: R256.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2016)01-0095-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.01.023

失眠障碍是以持续相当长时间的睡眠数量或质量达不到正常生理需求, 从而影响白天社会功能的一种主观体验。相关报道显示, 中国人群中的 38.4% 存在睡眠问题, 其它一些国内外区域性的流行病学调查也显示了较高的患病率^[1-3], 并且, 约有 50% 失眠症患者伴有焦虑症状^[4-5]。研究发现, 原发性睡眠障碍患者焦虑水平明显高于正常睡眠者^[6-7], 与国外的一项研究^[8]基本相似。失眠障碍患者中如果伴有焦虑症状(即 HAMA ≥ 7), 我们则称之为焦虑性失眠障碍。本研究采用加味酸枣仁汤治疗阴虚火旺型焦虑性失眠障碍, 疗效满意, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

80 例焦虑性失眠障碍患者均来源于 2015 年 1 月—2015 年 6 月杭州市第七人民医院中医科门诊及心身科住院部, 并且辨证为阴虚火旺证型, 随机分为 2 组: 中药组 40 例, 其中女 22 例, 男 18 例, 平均年龄为(41.26 $\pm$ 9.87)岁, 病程为(16.53 $\pm$ 8.21)月;

西药组 40 例, 其中女 21 例, 男 19 例, 平均年龄为(39.96 $\pm$ 10.15)岁, 病程为(15.98 $\pm$ 8.63)月。2 组患者的一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

参照《精神障碍诊断与统计手册》第 5 版(DSM-5)中“失眠障碍”(307.42)的诊断标准。

1.2.2 中医诊断标准

根据国家中医药管理局医政司 1994 年颁布的《中医病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94)中“不寐”的证候分类标准。

1.3 纳入标准

①同时符合上述两项诊断标准; ②HAMA ≥ 7 分; ③病程 ≥ 6 个月者; ④年龄在 18~65 周岁者; ⑤自愿并签署知情同意书者。

1.4 排除标准

①合并有心脑血管、呼吸、消化、免疫和造血系

* 基金项目: 杭州市科技发展计划项目(20140733Q49)

收稿日期: 2015-10-13

作者简介: 任丹丹(1989-), 女, 安徽临泉人, 在读硕士研究生, 主要从事失眠障碍方面的研究。

△通信作者: 张永华, E-mail: zyh16916@163.com

统等严重原发性疾病者;②近 1 个月服用过 SSRI 类抗焦虑、抗抑郁药物者以及服用苯二氮卓类镇静催眠类药物者;③未按规定用药,无法判定疗效或资料不全影响疗效评价者。

1.5 治疗方法

中药组给予加味酸枣仁汤,主要药物为酸枣仁 15g,茯苓 15g,川芎 10g,知母 12g,生栀子 10g,淡豆豉 10g,生甘草 5g,购于本院,按上述药物配比煎煮,早晚 2 次温服;西药组给予劳拉西泮(商品名:罗拉,海南大西药制药有限公司生产)购于本院,每日 1 次,晚口服。治疗过程中不联合使用其他的抗焦虑药物以及镇静催眠药物,疗程为 4 周。

1.6 观测指标

①IL-1 家族的指标检测:采用 ELISA 法测定 IL-1 α 、IL-1 α 、IL-1 β ,血液样本采集时间为入组次日和疗程结束次日;②量表评定:由心理测量专业人员指导评定,分别于治疗前及治疗 2 周、4 周后评进行 HAMA、PSQI 量表评定。

1.7 疗效评定标准

参照中华医学会神经精神科学会拟定的 4 级标准^[4](临床治愈、显效、有效及无效)来进行疗效判定。

1.8 统计学方法

所有数据均使用 SPSS17.0 统计学软件进行分析,计数资料采用卡方检验,计量资料采用 t 检验,等级资料用秩和检验,所有统计结果以双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中药组与西药组治疗前后 HAMA 评分比较

在治疗前,中药组与西药组的 HAMA 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 2 周以后中药组及西药组 HAMA 评分均较治疗前下降($P<0.01$),但同期 2 组间的比较无统计学差异($P>0.05$)。治疗 4 周以后中药组及西药组 HAMA 评分均较治疗前明显下降($P<0.01$),但同期 2 组间的比较无统计学差异($P<0.01$),详见表 1。

表 1 2 组治疗前后 HAMA 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后
中药组	40	23.67 $\pm$ 4.53	17.43 $\pm$ 4.29*	8.72 $\pm$ 3.41*
西药组	39	22.59 $\pm$ 4.81	16.18 $\pm$ 4.13*	8.56 $\pm$ 3.79*

注:与治疗前比较,* $P<0.01$

2.2 中药组与西药组治疗前后 PSQI 评分比较

在治疗前,中药组与西药组的 PSQI 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 2 周及 4 周以后中药组及西药组 PSQI 评分均较治疗前明显下降($P<0.01$),但同期 2 组间的比较无统计学差异($P<0.01$),详见表 2。

表 2 2 组治疗前后 PSQI 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后
中药组	40	18.61 $\pm$ 4.14	12.51 $\pm$ 3.22*	9.16 $\pm$ 2.36*
西药组	39	17.32 $\pm$ 3.50	13.16 $\pm$ 3.18*	8.56 $\pm$ 1.98*

注:与治疗前比较,* $P<0.01$

2.3 中药组与西药组的临床疗效比较

中药组共 40 例,无效 5 例,有效 8 例,显效 11 例,临床痊愈 16 例,总有效率 87.50%;西药组共 39 例,无效 4 例,有效 9 例,显效 9 例,临床痊愈 17 例,总有效率 89.74%。经 Mann-Whitney 秩和检验,治疗 4 周后中药组与西药组临床疗效无统计学差异($P=0.181$),详见表 3。

表 3 3 组的临床疗效比较(%)

组别	临床痊愈	显效	有效	无效	秩均值
中药组	16(%)	11(%)	8(%)	5(%)	36.65
西药组	17(%)	9(%)	9(%)	4(%)	43.44
合计	33	20	17	9	

2.4 中药组与西药组治疗前后 IL-1 β 含量比较

治疗后中药组 IL-1 β 含量较治疗前明显升高($P<0.01$),治疗后西药组 IL-1 β 含量与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗前同期 2 组间的比较无统计学差异($P>0.05$);治疗后中药组 IL-1 β 含量较西药组明显升高($P<0.01$),详见表 4。

表 4 2 组治疗前后 IL-1 β 含量比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	n	治疗前	治疗后
中药组	40	8.85 $\pm$ 1.24	16.49 $\pm$ 2.55**
西药组	39	9.61 $\pm$ 1.36	10.18 $\pm$ 1.64

注:与治疗前比较,* $P<0.01$;同期比较,** $P<0.01$

2.5 中药组与西药组治疗前后 IL-1 α 含量比较

治疗后中药组 IL-1 α 含量较治疗前明显升高($P<0.01$),治疗后西药组 IL-1 α 含量与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗前同期 2 组间的比较无统计学差异($P>0.05$);治疗后中药组 IL-1 α

含量较西药组明显升高($P<0.01$),详见表5。

表5 2组治疗前后 IL-1 α 含量比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	n	治疗前	治疗后
中药组	40	1.76 $\pm$ 0.16	6.52 $\pm$ 1.54***
西药组	39	1.94 $\pm$ 0.25	2.39 $\pm$ 1.15

注:与治疗前比较,* $P<0.01$;同期比较,** $P<0.01$

2.6 中药组与西药组治疗前后 IL-1 Ra 含量比较

治疗后中药组 IL-1 Ra 含量较治疗前明显降低($P<0.01$),治疗后西药组 IL-1 Ra 含量与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗前同期2组间的比较无统计学差异($P>0.05$);治疗后中药组 IL-1 Ra 含量较西药组明显降低($P<0.01$),详见表6。

表6 2组治疗前后 IL-1 Ra 含量比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	n	治疗前	治疗后
中药组	40	8.54 $\pm$ 3.19	3.79 $\pm$ 1.32***
西药组	39	8.73 $\pm$ 3.66	7.75 $\pm$ 2.94

注:与治疗前比较,* $P<0.01$;同期比较,** $P<0.01$

3 讨论

酸枣仁汤和栀子豉汤均出自汉代张仲景的《伤寒杂病论》,酸枣仁汤主要用于治疗阴血不足,虚热内扰证,仅用酸枣仁汤恐清热力不足,故在酸枣仁汤的基础上又辅以栀子豉汤,两方合用具有养阴血,除烦热的功效。酸枣仁养心安神,生地黄滋阴养血清热,栀子、知母、淡豆豉清热除烦,川芎调肝血而疏肝气。本方配伍清中有养,标本兼治,使心火得清,阴血得充,心神得安。此外,笔者在临床观察中发现,焦虑性失眠障碍患者主诉为失眠的同时,常伴有心烦急躁、潮热盗汗、头晕头胀、口干、心悸、舌红、脉数、苔薄少等症状,即多数患者属阴虚火旺证。

IL-1 由活化的单核-巨噬细胞产生,是最早被发现具有促眠作用的细胞因子^[9],IL-1 家族包括 IL-1 β 、IL-1 α 和 IL-1Ra(IL-1 受体拮抗剂)。刘晓岩^[10]等观察熊果酸与槲皮苷镇静催眠作用对 IL-1 β 水平的影响,结果表明熊果酸与槲皮苷能使血清中 IL-1 β 的含量增加,改善睡眠;王红丹^[11]等观察交泰丸对失眠大鼠血清细胞因子的影响,结果表明交泰丸能提高大鼠血清 IL-1 的水平,使失眠症状明显减轻;研究表明,IL-1 含量与睡眠相关^[12],给动物注射 IL-1 后可以增加动物的非快眼动睡眠时间^[13];

IL-1Ra 为一种内源抑制剂,能够与 IL-1 结合,竞争性地阻断 IL-1 的活性,使用 IL-1Ra 将减少自发性睡眠或睡眠剥夺后的反弹^[14-15]。综上所述,睡眠质量与体内 IL-1 水平密切相关,又因 IL-1 在体内的水平相对较稳定,因此将 IL-1 作为指标研究与睡眠质量的关系较有临床意义。

本研究表明,中药组与西药组的治疗效果相当,在治疗2周、4周后 HAMA 及 PSQI 评分均较治疗前显著下降,但同期比较无统计学差异,加味酸枣仁汤是治疗阴虚火旺证型焦虑性失眠障碍的有效方剂,与西药疗效相当。焦虑性失眠障碍患者服用加味酸枣仁汤4周后,患者血液内的 IL-1 β 及 IL-1 α 含量明显增加,但 IL-1 Ra 含量明显降低,说明加味酸枣仁汤调节睡眠的机制与增加具有促眠作用的细胞因子含量、减少具有阻断睡眠作用的细胞因子含量有关。

参考文献:

- [1] 陆晓峰,孙林,张慧珍,等. 睡眠障碍流行病学调查分析[J]. 甘肃中医. 2011,24(2):67-69.
- [2] Luo J,Zhu G,Zhao Q,et al. Prevalence and risk factors of poor sleep quality among Chinese elderly in an urban community:results from the Shanghai aging study [J]. Plos One. 2013,8(11):e81261.
- [3] Beck F,Richard JB,Leger D. Insomnia and total sleep time in France:prevalence and associated socio-demographic factors in a general population survey [J]. Revue Neurologique. 2013,169(12):956-964.
- [4] 侯俊霞,林秀孟. 门诊失眠患者伴发焦虑或/和抑郁状况及影响因素分析[J]. 中外医疗,2015,04:80-84.
- [5] 李融,蔡志强,侯钢,等. 失眠症患者的焦虑-抑郁症状的调查[J]. 临床心身疾病杂志. 2002,11(5):530-531.
- [6] 潘集阳,赵耕原,张晋碚,等. 原发性失眠症患者的焦虑抑郁状态研究[J]. 中国行为医学科学,2000,9(3):178-179.
- [7] 赵彦玲. 睡眠障碍患者焦虑抑郁症状调查分析[J]. 临床心身疾病杂志,2005,11(4):305-306.
- [8] Viens M, De Koninck J,Mercier P, et al. Trait anxiety and sleep-onset insomnia:evaluation of treatment using anxiety management training[J] J Psychosom Res, 2003,54(1):31-37.
- [9] 周静,刘诗翔. 睡眠及相关细胞因子研究进展[J]. 中国医疗前沿. 2009,4(13):12-14.
- [10] 刘晓岩,王莹,李廷利. 熊果酸与槲皮苷镇静催眠作用对 NO,IL-1 β 和 TNF- α 水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志. 2010,16(9):162-165.
- [11] 王红丹,全世建,盛亚男. 交泰丸对对氯苯丙胺致失眠

- 大鼠血清细胞因子的影响 [J]. 广州中医药大学学报. 2008, 25(6): 525–527.
- [12] 李树新. 白细胞介素 1 对睡眠的调节 [J]. 中国药理学通报. 1995(3): 179–181.
- [13] Opp MR, Krueger JM. Interleukin 1–receptor antagonist blocks interleukin1–induced sleep and fever [J]. Am J Physiol, 1991, 260(2 Pt 2): R453–457.
- [14] Opp MR, Krueger JM. Anti–Interleukin 1 β reduces sleep and sleep rebound after sleep deprivation in rats [J]. Am J physiol. 1994, 266(3 Pt 2): R688–695.
- [15] Borbely AA, Tobler L. Endogenous sleep promoting substances and sleep regulation[J]. Physiol Rev, 1989, 69(2): 605–670.
- (编辑: 徐建平)

Clinical Research of Jiawei Suanzaoren Decoction in the Treatment of the Syndrome of Fire Excess from Yin Deficiency of Insomnia Disorder with Anxiety

REN Dandan¹, HU Linlin², ZHANG Yonghua²

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2. The Seventh People's Hospital in Hangzhou, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the clinical effect of Jiawei Suanzaoren decoction in the treatment of the syndrome of fire excess from yin deficiency of Insomnia disorder with anxiety, and the effect of IL–1 family. **Methods** 80 patients with the syndrome of fire excess from yin deficiency of Insomnia disorder with anxiety were randomly divided into two groups: traditional Chinese medicine group treated with Jiawei Suanzaoren decoction, western medicine group treated with Lorazepam tablets(Rolla). The course of treatment was 4 weeks, and evaluation the scores of two groups with HAMA and PSQI before and after treatment and the clinical effects after treatment. IL–1 β , IL–1 α , IL–1Ra was measured with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The scores of two groups with HAMA and PSQI after treatment were lower than before treatment ($P < 0.01$), but the contrast of scores of two groups with HAMA during the same period and clinical effects after treatment, there were not significant difference ($P > 0.05$). IL–1 β , IL–1 α content of traditional Chinese medicine group after treatment were higher than before treatment ($P < 0.01$), IL–1 Ra content after treatment were lower than before treatment ($P < 0.01$). Compared after treatment and before treatment with IL–1 β , IL–1 α , IL–1 Ra content of Western medicine group was not significant difference ($P > 0.05$). IL–1 β , IL–1 α , IL–1 Ra content of two groups during the same period before treatment, there were not significant difference ($P > 0.05$). IL–1 β , IL–1 α , IL–1 Ra content of two groups during the same period after treatment, there were significant difference ($P < 0.01$). IL–1 β , IL–1 α content of traditional Chinese medicine group were higher than Western medicine group after treatment ($P < 0.01$), IL–1 Ra content was lower than Western medicine group after treatment ($P < 0.01$). **Conclusion** Jiawei Suanzaoren decoction was effective for the treatment of Insomnia disorder with anxiety. Efficacy of two groups was similar. Jiawei Suanzaoren decoction can regulate sleep. The mechanisms is associated with Jiawei Suanzaoren decoction can increase cytokine levels that can promote the role of sleep and can decrease cytokine levels that can Block the role of sleep.

KEY WORDS: Jiawei Suanzaoren decoction; the syndrome of fire excess from yin deficiency; insomnia disorder with anxiety