

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2022.05.007

解郁清心汤治疗肝郁血虚型失眠合并抑郁临床观察^{*}

陈燕¹ 王业群² 方无杰^{2△}

¹安徽中医药大学研究生院,合肥 230012

²安徽中医药大学附属六安市中医院脑病科,安徽六安 237000

摘要 **目的** 探讨解郁清心汤治疗肝郁血虚型失眠合并抑郁患者的临床疗效与安全性。**方法** 将 84 例失眠合并抑郁患者随机分为对照组和观察组,每组 42 例。对照组给予右佐匹克隆片治疗,观察组在对照组基础上给予解郁清心汤治疗,2 组均治疗 28 天。应用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index,PSQI)评估患者睡眠质量、疲劳严重程度(fatigue severity scale,FSS)评估患者疲劳程度、汉密顿抑郁量表 17 项(Hamilton depression scale,HAMD-17)评估患者抑郁程度、治疗副反应量表(treatment emergent symptom scale,TESS)评估治疗安全性,同时记录 2 组治疗期间发生的不良事件,比较 2 组不良反应总发生率。**结果** 治疗后,观察组 PSQI 评分、FSS 评分、HAMD-17 评分、TESS 评分均明显低于对照组($P < 0.05$)。观察组不良反应总发生率为 9.52%,显著低于对照组的 14.29%($P < 0.05$)。**结论** 解郁清心汤联合右佐匹克隆片可以明显改善肝郁血虚型失眠合并抑郁患者的睡眠质量、疲劳程度及抑郁情绪,减少药物的不良反应,提高生活质量。

关键词 解郁清心汤;失眠;抑郁;肝郁血虚

中图分类号 R256.23;R277.7 **文献标志码** A

失眠是临床上最常见的睡眠障碍性疾病,是指频繁而持续出现入睡困难或者睡眠难以维持,并且影响日间社会功能的主观体验^[1];难以入睡、夜间醒来后无法入睡、清晨觉醒是失眠的主要表现。抑郁症是以显著而持久的情绪低落、兴趣下降为主要临床表现的精神障碍类疾病,临床上失眠患者由于长期处于失眠状态,可同时出现心理障碍,其中最常见的是抑郁。而患者的抑郁情绪又会导致失眠症状的加重,因此在治疗失眠的同时,必须考虑患者抑郁的心理因素。

失眠合并抑郁在中医学中属于“不寐”“郁证”范畴,中医药在治疗失眠合并抑郁方面积累了丰富的经验。有关研究显示,酸枣仁汤^[2]和归脾汤^[3]可有效改善失眠患者睡眠质量,减少夜间觉醒次数。另外,常规针刺^[4]、耳穴^[5]、眼针^[6]等疗法也被报道在临床上能明显改善患者的睡眠质量,减轻抑郁情绪,提高生活质量。解郁清心汤目前在临床中主要用于治疗失眠、抑郁状态、焦虑状态及失眠合并抑郁焦虑状态。本研究采用随机对照的试验设计,探讨解郁清心汤治疗失眠合并抑郁患者的临床疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2020 年 1 月—2021 年 12 月六安市中医院收治的慢性失眠合并抑郁患者共 84 名,应用 SPSS 软件产生随机序列,将患者分为观察组与对照组,每组 42 例。观察组男 23 例,女 19 例;平均年龄(48.29 ± 6.63)岁,平均病程(9.47 ± 3.27)个月,平均身体质量指数(24.43 ± 3.15)kg/m²。对照组男 22 例,女 20 例;平均年龄(48.63 ± 7.44)岁,平均病程(9.39 ± 3.39)个月,平均身体质量指数(24.34 ± 3.36)kg/m²。2 组患者一般资料经统计学比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

中医诊断标准:符合《中医病证诊断疗效标准》中“不寐”的诊断标准。①难以入睡,睡眠浅,多梦,早醒或醒后难以再睡,醒后不适感,疲乏,或白天困倦等;②对睡眠数量、质量不满导致明显的苦恼或社会功能受损;③发生上述症状 ≥ 3 次/周,并至少已 1 个月;④辨证为肝郁血虚型,主证:失眠、抑郁、烦躁易怒、心悸、头晕眼花、面色少华,次证:神疲乏力、嘴唇暗红、胸胁胀满或胀痛、食少纳呆、大便结,舌红或暗红或紫

^{*} 2020 年度安徽省中医药传承创新科研项目(No.2020ccyb14);安徽省方无杰名医工作室建设项目(No.皖卫中医药发[2019]8 号)

[△]通信作者,Corresponding author, E-mail:13605641821@163.com

黯、苔薄白或微黄,脉弦细。主证必备,兼有 ≥ 1 项次证,并具相应舌脉表现者即可诊断。

西医诊断标准:成人失眠的诊断目前遵循《睡眠障碍国际分类(第3版)》(ICSD-3)的诊断标准。(1)睡眠困难症状标准:符合1项或以上下述症状:①入睡困难;②睡眠维持困难;③比期望的起床时间早醒;④在适当的时间点不肯上床睡觉;(2)存在以下1种或者多种与失眠相关的日间症状:①疲劳或全身不适感;②注意力难以集中或记忆障碍;③社交、家庭、职业或学业等功能受损;④情绪易烦躁或激动;⑤日间嗜睡;⑥行为问题(如多动、冲动或有攻击性);⑦精力和体力下降;⑧易发生错误与事故;⑨对睡眠过度关注或对睡眠质量不满意。(3)睡眠困难及相关的日间症状持续每周 ≥ 3 次,慢性失眠病程 ≥ 3 个月,短期失眠病程 < 3 个月,且没有频率的要求。

1.3 纳入标准

符合上述中、西医诊断标准;符合肝郁血虚型不寐辨证标准;符合轻中度抑郁诊断标准(7分 $<$ HAMD-17 ≤ 24 分);年龄18~70周岁;可以配合医生问答及量表测评;依从性良好,自愿参与临床试验。

1.4 排除标准

受试人员伴有其他器质性病变或患有艾滋病、肿瘤等严重疾病;对所用药物过敏;正在参加其他临床试验;妊娠、哺乳或计划妊娠的女性;有精神疾患,认知障碍无法配合完成研究者。

1.5 中止标准

患者主动中止研究;依从性差不能配合治疗者;随访脱落者;有严重不良反应者。

1.6 治疗方法

对照组给予右佐匹克隆片(上海上药中西制药有限公司,国药准字 H20120001)口服治疗,1片/次,1次/d,睡前服用。观察组在对照组治疗基础上给予解郁清心汤口服,组方如下:柴胡 10 g,香附 10 g,白芍

10 g,当归 10 g,白术 10 g,茯苓 10 g,郁金 10 g,合欢皮 10 g,炙甘草 6 g;水煎2次,药汁混匀、均分,约200 mL/次,早晚2次服用,1剂/d。2组均治疗28 d后评价疗效。

1.7 观察指标与评价方法

比较2组患者治疗前后匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分、疲劳严重程度量表(fatigue severity scale, FSS)评分、汉密顿抑郁量表17项(Hamilton depression scale, HAMD-17)评分、治疗副反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS)评分。

PSQI评分从主观睡眠质量、入睡时间、睡眠时长、睡眠效率、催眠药物使用、日间功能障碍等方面进行评价,每个部分分值0~3分,累计各部分分值得出PSQI评分;总分21分,分数越高代表睡眠质量越差。FSS评分包括9项,每项分1~7个评价分值,1分代表非常不同意,7分代表非常同意,中间逐渐过渡;总分63分,分数越高代表疲劳状态越高。HAMD-17评分包括17个条目,主要评估抑郁症患者的疾病严重程度,总分越高代表抑郁情绪越严重。TESS评分主要用于评定药物不良反应,评分越高代表不良反应越多。比较2组患者受试期间不良事件总发生率。

1.8 统计学方法

应用SPSS 22.0统计软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组PSQI评分、FSS评分、HAMD-17评分比较

治疗后,2组患者PSQI评分、FSS评分及HAMD-17评分均较前下降($P < 0.05$),且观察组上述评分均显著低于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组患者PSQI评分、FSS评分、HAMD-17评分比较($n=42$,分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PSQI评分	FSS评分	HAMD-17评分
对照组	治疗前	17.43 \pm 2.66	55.72 \pm 8.39	15.45 \pm 4.73
	治疗后	9.26 \pm 1.54*	38.42 \pm 7.63*	11.04 \pm 3.88*
观察组	治疗前	17.62 \pm 2.74	56.53 \pm 8.54	15.01 \pm 5.61
	治疗后	6.32 \pm 1.51* Δ	32.43 \pm 6.65* Δ	7.32 \pm 3.53* Δ

与治疗前比较* $P < 0.05$;与对照组比较* $\Delta P < 0.05$

2.2 2组TESS评分及不良反应总发生率比较

治疗后,观察组TESS评分为(4.24 \pm 1.33)分,对照组为(9.64 \pm 2.97)分,组间比较,差异有统计学意

义($P < 0.05$)。治疗期间,观察组出现便秘1例、头晕2例、恶心1例,不良反应发生率为9.52%(4/42);对照组出现便秘2例、头晕1例、恶心1例、口干2例,不

不良反应总发生率为 14.29%(6/42);观察组不良反应总发生率显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者不良反应总发生率比较($n=42$,例,%)

组别	肌肉酸痛	便秘	头晕	恶心	口干	总发生率
对照组	0	2	1	1	2	6(14.29)
观察组	0	1	2	1	0	4(9.52) [△]

与对照组比较[△] $P < 0.05$

3 讨论

失眠在中医中属于“不寐”的范畴,《黄帝内经》中称为“不得卧”“目不瞑”“卧不安”。《素问·逆调论》云:“阳明者,胃脉也,胃者,六腑之海,其气亦下行,阳明逆不得从其道,故不得卧也。”《下经》云:“胃不和则卧不安。”《难经》中最早使用“不寐”病名,沿用至今。《难经·四十六难》云:“老人卧而不寐,少壮寐而不寤者,何也?……老人血气衰,肌肉不滑,荣卫之道涩,故昼日不能精,夜不得寐也。”《灵枢·大惑论》云:“卫气不得入于阴,常留于阳。留于阳则阳气满,阳气满则阳跷盛;不得入于阴则阴气虚,故目不瞑矣。”指出阴阳失调,阳不入阴,从而“不寐”。当代学者公认失眠的病机为阴阳失调、心失所养、气血失和,阴不敛阳,与心、肝密切相关。肝藏血,性喜调达主疏泄,肝郁血虚失眠患者因肝失疏泄,肝气横逆,脾气虚弱无力统血,常有两胁胀痛、抑郁、多梦健忘等症状,治疗以疏肝解郁、养血柔肝。抑郁症属中医情志病范畴,因其以情绪低落、缺乏兴趣及愉悦感为主要表现,常伴纳差、心悸、悲观、善惊、善恐等不同症状,可归属于“郁证”范畴。肝郁血虚型失眠合并抑郁主要由肝气郁结,气机升降失常,致心失所养、脾失健运,气血生化无源,因此,中医治疗以疏肝解郁、安神为主,辅以健脾补血养心。

解郁清心汤由柴胡、香附、郁金、合欢皮、当归、白芍、白术、茯苓、甘草等 9 味药组成。其中柴胡为君药,疏肝解郁;柴胡、香附、郁金三药合用,调和肝经气血,和缓气郁。合欢皮能安五脏,调心志,舒缓情志。白芍、当归可养肝柔肝,缓和香附等辛散舒肝太过。白术、茯苓健脾益气,健运中焦脾胃气机。解郁清心汤功在安心补神,调畅气机,改善情志,缓解失眠。君药柴胡主要化学成分柴胡皂苷具有解热、镇静、镇痛、抗炎、抗病毒、抗肿瘤等作用。孙兵等^[7]研究发现,柴胡皂苷的致眠作用可能有 2 种方式:一是通过抑制色氨酸羟化酶,使脑内的 5-HT 浓度升高从而延长慢波睡眠;二是影响与睡眠相关的神经递质的浓度,从而

延长睡眠时间。白芍皂苷是白芍的主要化学成分,动物实验表明,白芍皂苷可抑制大鼠的行为活动,产生镇静作用^[8]。梁卫青等^[9]研究发现柴胡总皂苷和白芍总皂苷联合应用可以调节大鼠海马组织中的神经递质,从而缓解失眠。同时也有研究者发现香附挥发油能够增强人体对苯二氮类药物吸收^[10]。中药郁金可明显缩短大鼠的睡眠潜伏期,延长睡眠持续时间^[11]。合欢皮为豆科植物合欢的干燥树皮,有关动物实验研究显示,合欢皮提取物具有抗抑郁的作用^[12]。刘亚敏等^[13]研究显示,当归水提物可以使小鼠海马组织中神经递质含量增高,从而达到抗抑郁作用。本研 究结果显示,解郁清心汤联合右佐匹克隆片治疗失眠合并抑郁可有效改善患者睡眠质量、疲劳程度及抑郁情绪,且药物不良反应明显降低。

综上,解郁清心汤联合右佐匹克隆可有效改善肝郁血虚型失眠合并抑郁患者的睡眠质量及抑郁情绪,降低疲劳程度,并且减轻药物的不良反应,值得临床推广应用。但本研究仍存在一定的不足,如盲法水平低、纳入患者较少等,今后有待进一步开展高质量的临床研究加以验证。

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] 景松,周小莉. 酸枣仁汤加味联合右佐匹克隆治疗慢性失眠临床观察[J]. 湖北中医杂志,2021,43(7):25-27.
- [3] 庄秀梅,王全周. 归脾汤加减联合右佐匹克隆对失眠患者 PSQI 评分及夜间觉醒次数的影响[J]. 中国医学创新,2021,18(8):92-95.
- [4] 任爽,张杰,韩旭. 健脾养心针刺法治疗心脾两虚型失眠症的临床观察[J]. 中华中医药杂志,2017,32(9):4303-4306.
- [5] 彭闻雁. 耳穴联合右佐匹克隆治疗原发性失眠临床随机对照研究[D]. 成都:成都中医药大学,2016.
- [6] 王东旭. 眼针疗法联合天王补心丹治疗阴虚火旺型不寐疗效观察[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2018.
- [7] 孙兵,郝洪谦,郑开俊,等. 柴胡皂苷调节猫睡眠节律电活动机理的初探[J]. 天津医科大学学报,2000,6(3):274-276.
- [8] 陈四平,张浩,李相坤,等. 中药白芍的研究进展[J]. 承德医学院学报,2008,25(3):293-296.
- [9] 梁卫青,浦锦宝,陈宇,等. 柴胡白芍总皂苷对慢性应激大鼠行为学和海马组织单胺类神经递质的影响[J]. 中华中医药学刊,2015,33(8):1888-1890.

研究结果具有一致性,这为早期筛查提供了更多侧重点和方向。对于血栓部位,60.5%的患者为多个部位血栓形成,其中,血栓频发部位主要集中在下肢及髂静脉,肺动脉,上肢、颈静脉及锁骨下静脉。有研究^[5]显示,男性、双下肢静脉血栓患者应高度警惕并发消化道肿瘤的可能性。另有研究发现,以肺栓塞^[6]、四肢深静脉血栓^[7]为首发症状的患者,如无明显诱因,应积极寻找病因,对抗凝治疗效果不佳者,更应警惕恶性肿瘤的可能。结合本研究对瘤种及血栓发生部位等的分析,以血栓为首发症状的患者建议结合更多其他因素,重点且有针对性的筛查呼吸、消化、泌尿生殖系统肿瘤。

实验室检查结果方面,大部分患者白细胞、红细胞、血红蛋白、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数均处于正常值范围;对于血栓患者,我们通常关注的指标是血小板、平均血小板体积、凝血功能等。在本研究中,大部分患者血小板、平均血小板体积处于正常值偏高水平。大部分患者凝血功能异常,几乎所有的患者 D-二聚体均大于正常值,不到三分之一的患者活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间及纤维蛋白原超出正常值范围,51.2%的患者凝血酶时间高于正常值水平。据报道^[8-9],D-二聚体被认为是预测早期肿瘤发生转移的生物标志物,与肿瘤的临床分期、淋巴血管相关侵犯及腋窝淋巴结累及以及患者的总生存率和死亡风险密切相关。可以肯定的是,凝血功能的异常需要警惕恶性肿瘤高凝状态的可能。并且本研究的数据对比分析显示,血栓发生早于肿瘤患者的红细胞、血小板、D-二聚体明显高于非血栓发生早于肿瘤患者,提示这几项数据可以在早期筛查中起到一定的指导作用。

参 考 文 献

[1] 张丽君,康开彪,王安萍. 中医文献中“瘀”“淤”与“瘀血”“淤血”词义辨析[J]. 西部中医药,2020,33(5):50-52.

[2] 崔永安,左小东,毛承飞. 活血化瘀法在肿瘤“辨法论治”中的应用[J]. 中医杂志,2007,48(8):749-750.

[3] Mulder FI,Carrier M,van Doormaal F,et al. Risk scores for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism:results from an individual patient data meta-analysis[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(10): 2622-2628.

[4] 顾秀瑛,郑荣寿,张思维,等. 2000—2014 年中国肿瘤登记地区前列腺癌发病趋势及年龄变化分析[J]. 中华预防医学杂志,2018,52(6):586-592.

[5] 雷亚飞. 以静脉血栓形成为早期临床表现的消化道恶性肿瘤的临床特点研究[J]. 疾病监测与控制,2019,13(6): 436-437,440.

[6] 张雅萱,魏培翰,张艳霞. 以急性肺栓塞为首发症状的 8 例肺癌患者病例分析[J]. 医药论坛杂志,2010,31(14): 187-188.

[7] 蒲晓雯,尹成红,黄蓉. 以静脉血栓栓塞为首表现的肺癌[J]. 华西医学,2014,29(12):2286-2287.

[8] Cook N,Thomas DM. Retrospective survey of unselected hospital patients with and without cancer comparing outcomes following venous thromboembolism[J]. Intern Med J,2002,32(9-10):437-444.

[9] Kraaijpoel N,van Es N,Raskob GE,et al. Risk scores for occult cancer in patients with venous thromboembolism;a post hoc analysis of the Hokusai-VTE study[J]. Thromb Haemost,2018,118(7):1270-1278.

(收稿日期:2022-05-31)

(上接第 319 页)

[10] 周晓伟. 香附挥发油对苯二氮革类药物促透皮作用研究[D]. 西安:第四军医大学,2012.

[11] 李峰杰,何萍,赵乐,等. 酸枣仁、石菖蒲、夜交藤、百合、郁金 5 味中药对对氯苯丙氨酸致失眠模型大鼠睡眠作用的影响[J]. 中国药业,2017,26(6):1-4.

[12] 廖颖,王琼,黎霞,等. 合欢皮抗抑郁作用研究[J]. 安徽农业科学,2014,42(1):57-58.

[13] 刘亚敏,李寒冰,吴宿慧,等. 当归水提物对小鼠的抗抑郁作用研究[J]. 中药药理与临床,2017,33(2):106-109.

(收稿日期:2022-06-05)