

## 酸枣仁汤通过影响脑、心、肝脏腑功能治疗失眠的研究进展

李子恒, 刘鑫, 王平, 游秋云, 程莉, 丁莉, 张舜波\*  
(湖北中医药大学, 武汉 430065)

**[摘要]** 睡眠问题一直受到世界医药学界的广泛关注。一方面,睡眠不足会对人体多种器官造成损伤,与多种疾病的发生有关;另一方面,人体不同器官发生病变也是引发或加重失眠的因素之一。中医各家治疗失眠及其并发症时会注意脑心同调,治疗失眠是也多从五脏论治,且与心、肝的关系尤为密切。随着年龄的增长,睡眠时间和睡眠结构都会产生变化。相较于年轻人,老年人更易出现失眠,且更容易合并并发症。血亏阴虚型失眠是中医临床老年失眠的常见证型。酸枣仁汤是养血安神的经典名方,是治疗“虚劳虚烦不得眠”之要剂,有养肝血以宁心安神,清内热以除虚烦的功效,对于老年人气血不足,营卫之气运行失常所致的失眠有较好的疗效,且对失眠与心脑血管疾病共病也有一定的治疗作用。该文从睡眠剥夺对脑、心、肝的损伤;酸枣仁汤对脑、心、肝的影响作用;抑制睡眠剥夺是从脏器的损伤调节能量代谢等方面探讨酸枣仁汤发挥镇静催眠的作用机制,以期为酸枣仁汤治疗睡眠障碍等疾病提供新的思路 and 方向。

**[关键词]** 失眠;睡眠剥夺;酸枣仁汤;肝脏;心脏

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R289;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)16-0059-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20211505

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20210609.1733.005.html>

**[网络出版日期]** 2021-06-11 11:53

## Suanzaoren Tang Treats Insomnia by Affecting Brain, Heart, and Liver Functions: A Review

LI Zi-heng, LIU Xin, WANG Ping, YOU Qiu-yun, CHENG Li, DING Li, ZHANG Shun-bo\*  
(Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China)

**[Abstract]** Sleep has been widely concerned by the medical field all over the world. Sleep deprivation can cause damage to organs of the human body, which is related to the occurrence of a variety of diseases. Besides, the pathological change in different organs of the human body is also a key factor that causes or aggravates insomnia. When treating insomnia and its complications, traditional Chinese medicine (TCM) focuses on the homology of the brain and heart, and insomnia is mainly treated from the five internal organs, especially the heart and liver. Sleep duration and structure change with age. The prevalence of insomnia is higher in older individuals susceptible to complications than in the younger population. In TCM, insomnia of blood deficiency and Yin deficiency is common among the elderly. Suanzaoren Tang is a classic prescription for nourishing blood and calming the mind and it is critical in the treatment of "sleeplessness due to consumptive disease and dysphoria", with the effects of nourishing liver blood to calm the mind and clearing internal heat to relieve dysphoria. It has good efficacy on the insomnia of the elderly caused by deficiency of Qi and blood and abnormal operation of nutrient Qi and defense Qi. Furthermore, it also shows a certain therapeutic effect on insomnia combined with cardiovascular and cerebrovascular diseases. The present study revealed the damage to the brain, heart, and liver caused by sleep deprivation and the effect of Suanzaoren Tang on the brain, heart, and liver, and clarified the facts that Suanzaoren Tang inhibited the damage to organs caused by sleep deprivation

**[收稿日期]** 20210505(005)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81473560)

**[第一作者]** 李子恒,在读硕士,从事治疗失眠相关的中药药理学研究,E-mail:554311656@qq.com

**[通信作者]** \*张舜波,讲师,从事中药学研究和新药开发,E-mail:693757317@qq.com

and regulated energy metabolism, thereby exploring the sedative and hypnotic mechanism of Suanzaoren Tang to provide new ideas for Suanzaoren Tang in the treatment of sleep disorders and other diseases.

[Keywords] insomnia; sleep deprivation; Suanzaoren Tang; liver; heart

## 1 失眠的中医理论

中医将失眠归于“不寐”“目不冥”“少寐”“不得眠”等范畴,《内经》中的论述从“卫气运行失常”的角度解释失眠。针对老年失眠患者,中医认为年老之人,气血不足,营卫之气运行失常,会导致白天瞌睡而入夜不寐。《黄帝内经·灵枢·营卫生会》中提到:“老者之气血衰,其肌肉枯,气道涩,五脏之气相搏,其营气衰少而卫气内伐,故昼不精,夜不瞑”。气血不仅是构成人的物质基础,也是保障睡眠的基础。《景岳全书》中这样写道:“无邪而不寐者,必营气之不足也,营主血,血虚则无以养心,心虚则神不守舍”,心血亏虚,神不守舍会导致不寐。血亏阴虚是中医临床老年失眠的常见证型。肝藏血,血舍魂;心藏神,血养心。肝血不足,则魂不守舍;心失所养,加之阴虚生内热,虚热内扰,故虚烦失眠、心悸不安。因此老年不寐之病多见于阴血亏虚的患者,由肝血不足,阴虚内热,气道失养,卫气艰涩不能入阴而见不寐。

## 2 脑与睡眠障碍

### 2.1 脑与失眠的中医理论

古代五行学说重视五脏在人体生命活动中的重要作用,而且五脏精气又为精神活动的物质基础,因此将人体精神情志活动分别归属于五脏,形成了独特的脏腑精神活动系统。中医将“脑”归属于奇恒之腑,认为脑“藏精髓而不泻”又“宣散神气而不藏”,同时具有脏“满而不泻”和腑“泻而不藏”的特点。李时珍在《本草纲目·辛夷·发明》中称:“脑为元神之府。”是阴阳气血精明流注的通道,贮藏精髓,是神聚之所。脑控制着人体的一切生命活动和精神意识思维所以被视作人体最高级的器官。关于脑与睡眠的相关论断,历来有心与脑共主神明,心神为体,脑神为用的说法。脑有赖于心血的充养,心血也仰仗于脑与髓对全身的调控。心与脑互为体、用,共同主领神志,神安则睡眠正常,心神、脑神受扰,则失眠难安。所以各家调神时会注意脑心同调,治疗失眠是也多从五脏论治而不局限于脑,因为脑的生理、病理总统于脑而分属于五脏,其中与心、肝、肾的关系尤为密切。然,清代的王清任在《医林改错》中明确指出:“灵机记性不在心而在脑。”《黄帝内经·灵枢·海论》提到:“脑为髓之海”,阐释了脑髓与脊髓的关系,更加符

合现代医学对神经系统的理解。精髓充盛,脑海充盈,则精神饱满、情志调和、寐寤正常。若精髓亏虚,脑海不足,可见精神萎靡、思维迟钝、健忘呆滞、情志异常、失眠多梦等病证。脑对全身的主宰作用,使脏腑组织得其所主,各司其职,协调配合,使生命力旺盛,健康无恙;若脑的功能下调或受损,影响其他脏腑的正常运作,生命活动障碍而诸病蜂起,从多途径引发失眠。

### 2.2 睡眠剥夺对脑的影响

睡眠-觉醒是一项极其复杂,并涉及多系统、多中枢的生理过程。睡眠不仅受到人情绪的影响,也受到神经和体液的双重调控。其中参与睡眠机制的大脑神经结构一般包括:视交叉上核(SCN),下丘脑腹外侧视前区(VLPO),下丘脑后部结节乳头核(TMN),脑中缝核(RN),孤束核(SN),网状结构、丘脑、大脑皮层等参与调节睡眠的物质及其作用受体也广泛分布于脑内<sup>[1-2]</sup>。

睡眠剥夺常对海马区的神经元产生负面作用从而导致学习记忆功能障碍。一项研究发现,长时间的睡眠剥夺会引起海马区谷氨酸水平增高,谷氨酸和N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体结合后会使得细胞膜去极化,导致钙内流增加,引起细胞内Ca<sup>2+</sup>超载而启动细胞凋亡程序,导致海马突触可塑性损伤和神经元丢失<sup>[2]</sup>。王嫻等<sup>[3]</sup>发现睡眠剥夺对海马的损伤从病理学角度看表现为细胞数量减少,细胞排列松散,出现大量空泡,通过透射电镜检查海马椎体细胞超微结构发现海马CA1区,神经元轴突水肿明显,内质网扩张,线粒体肿胀,嵴结构清晰度下降,线粒体数目减少,有的甚至呈空泡样病变。

睡眠剥夺还通过降低机体抗氧化能力,引起神经炎症而损伤大脑。正常生理条件下,机体产生的自由基会被自由基防御系统清除代谢。近年来的研究发现,睡眠剥夺会下调机体抗氧化能力,干扰氧化和抗氧化的动态平衡,导致机体产生和积累大量的活性氧(ROS),通过激活p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路使效应细胞分泌白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等多种细胞因子。大脑神经元突触损伤程度与这些细胞因子的表达量有明显的相关性<sup>[4-6]</sup>。而且高水平的ROS不仅会损伤神经元还会导致突触受损。

睡眠剥夺对脑部的损害还体现在失眠与阿尔

茨海默病(AD)之间存在交互作用。一方面,睡眠障碍是AD患者的主要精神症状之一;另一方面,睡眠障碍可能是导致或加重AD的危险因素。在AD的发病历程中 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )的积聚可以抑制神经系统的正常功能活动。在早期研究中发现,A $\beta$ 遵循昼夜模式,即在觉醒期间浓度升高,睡眠期间浓度下降<sup>[7]</sup>,觉醒时间的延长会显著提高脑内A $\beta$ 的水平,加重AD,影响大脑其他功能<sup>[8]</sup>。

睡眠剥夺也会对脑部能量代谢产生影响从而损伤大脑。研究发现睡眠剥夺会影响到线粒体呼吸功能。线粒体功能的正常与否往往与神经功能状态密切相关<sup>[9-10]</sup>。睡眠剥夺会影响线粒体能量的生成,然后直接或通过继发氧自由基产生增多,钙稳态破坏等途径导致线粒体内、外膜之间的通透性转换孔(PTP)过度开放。当线粒体PTP不可逆地过度开放时会激活下游的半胱氨酸天冬氨酸水解酶(Caspase),引起细胞凋亡最终引起机体功能障碍<sup>[11-12]</sup>。

### 3 心脏与睡眠障碍

**3.1 心脏与失眠的中医理论** 自古以来中医认为心脏在保障睡眠中起至关重要的作用。《黄帝内经·灵枢·邪客》五脏六腑正常运行源自于心的强健:“心者,五脏六腑之大主也,精神之所舍也”。心的脏腑功能正常,阴阳气血便调和稳定,五脏六腑各自安定,相互作用,保持人整体康健,以保障睡眠。《黄帝内经·胀论》:“夫心胀者烦心短气,卧不安”;《不知医必要》:“血虚则无以养心,心虚则神不守舍……终夜不寐”,清晰地阐释了心的脏腑功能失调引起心血不足是引起失眠的原因之一。如若心失所养,脏腑功能失调,甚者某些器官发生病变,人整体收到外邪侵扰,心主神志的功能必定受到影响,机体很容易因此出现失眠等病证。反之,失眠会引起脏腑功能紊乱,导致五脏藏神功能失常,损害学习记忆功能。失眠患者阴阳失调,睡眠节律紊乱,心神不能归舍,心不能发挥主神的功能,重新影响其他脏腑功能,加重失眠症状。

**3.2 睡眠剥夺对心脏的影响** 有研究表明,睡眠不足与心血管疾病有显著的关联性<sup>[13]</sup>。张如意等<sup>[14]</sup>观察睡眠剥夺后大鼠心肌细胞凋亡情况以及B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2),Bcl-2相关X蛋白(Bax)基因表达的变化。发现老年失眠模型大鼠心肌细胞凋亡数量明显增多,Bcl-2,Bax活性增高显著,提示细胞凋亡相关因子Bcl-2和Bax可能参与睡眠剥夺导致的心肌病变过程,睡眠剥夺可引起心肌细胞凋亡。刘

孟琦等<sup>[15]</sup>团队的一项关于长期慢波睡眠剥夺对大鼠心功能相关的研究发现长期睡眠剥夺会导致大鼠心肌细胞损伤,出现形态学和功能的异常,主要体现在①心肌细胞出现嗜酸性变,这是心肌缺血的早期表现。②动脉血清中乳酸脱氢酶和乳酸含量增高,说明心肌细胞有氧代谢减弱,代谢异常。③肌酸激酶(CK)及其同工酶在动脉血清中的含量异常升高,说明部分心肌细胞细胞膜系统受损。

袁蓉等<sup>[16]</sup>的研究证实,失眠可加快心率,延长QT间期,升高内皮素和白细胞介素-6(IL-6),TNF- $\alpha$ 等炎症因子,减少褪黑素等多途径增加心血管病致病因子。柴慧娟等<sup>[17]</sup>完全剥夺大鼠睡眠后发现大鼠不仅心率加快明显,心电图出现特征性缺血性改变及心脏传导异常。随着睡眠剥夺的时间延长,以上病理性改变也越发严重。通过电镜观察大鼠心肌细胞线粒体,发现心肌线粒体破坏明显,主要体现在线粒体膜结构不清晰且可见钙盐颗粒堆积。线粒体的损伤会导致能量代谢受阻,三磷酸腺苷(ATP)合成不足,进而会诱发心肌损伤。睡眠剥夺可明显加重心肌缺血后的再灌注损伤,进一步损害心脏的正常运作<sup>[18]</sup>。形成了“睡眠剥夺导致心肌缺血引发心肌受损,而心脏功能受损,心不藏神,又会对人体产生睡眠剥夺”,如此往复的恶性循环。

### 4 肝脏与睡眠障碍

**4.1 肝脏与失眠的中医理论** 中医学著作中对于肝脏功能失调引起失眠的情况早有记载。《黄帝内经·素问·刺热论》中提到:“肝热病者……多卧身热……手足躁,不得安卧”,指出热邪是引起肝脏功能失常的一大病因,并且会影响睡眠;《黄帝内经·素问·大奇论》:“肝雍……卧则惊”,指出肝脏功能失常而出现睡眠异常。

肝与睡眠密切相关,肝藏血是认识肝脏与失眠之间关系的重要理论:肝有贮藏血液、调节血量的功能。如《黄帝内经·灵枢·本神》中记载:“肝藏血,血舍魂”,《黄帝内经·素问·五脏生成篇》记载:“故人卧血于肝”。肝藏血疏泄正常,魂有所舍,人才能正常睡眠。如果人时常被外邪干扰,肝脏功能失常,肝不藏血、疏泄失常,进而魂不守舍,夜不能寐便会频繁发生。失眠会影响到肝疏泄功能进而加重失眠。失眠患者容易出现焦躁的情绪,严重者会引发肝气郁结,肝难以疏泄,影响神志,加重失眠乃至引起其他共病。

**4.2 睡眠剥夺对肝脏的影响** 肝脏是人体新陈代谢的中枢,对维持身体生理有很大的贡献<sup>[19]</sup>。研究

表明,肝脏内的各种生理活动都受到生物钟的调控,维持其内环境稳态的相关生化反应表现出一定的节律性<sup>[20]</sup>。而睡眠剥夺作为一种典型的破坏生物正常节律的手段,必然引起肝脏新陈代谢及其相应功能的紊乱,甚至引发肝脏疾病。总胆汁酸(TBA)是胆固醇经过肝组织代谢后的最终产物,可以作为肝损伤的标志物<sup>[21]</sup>。研究表明,连续剥夺大鼠睡眠36 h会显著上调其尿液中TBA的含量,这说明睡眠剥夺会引起肝脏对胆固醇的代谢异常<sup>[22]</sup>。对大鼠进行睡眠剥夺后,电镜下观察肝脏发现出现了一系列的异常,如肝脏细胞周围被多数炎性细胞浸润,并且组织水肿清晰可见,Kupffer细胞大量增殖,说明肝脏发生炎症反应;肝小叶的结构被破坏,多数红细胞填充至肝血窦内,说明肝脏内的血流量减少。炎症反应的发生和肝血流量的减少,不仅会对肝脏造成直接损害如引起肝硬化、肝细胞坏死等,同时还会代偿性地引发充血性心力衰竭、肝静脉压升高,继而引发肝小叶中央细胞萎缩、肝窦周围水肿,加重肝损伤。

氧化应激(OS)是活性氧(ROS)/活性氮等物质形成和消除之间的失衡,并与多种不良后果有关,如神经疾病和心血管疾病。近期有研究表明快动

眼睡眠剥夺不仅可以增加肝细胞内ROS水平,一氧化氮合酶(NOS)和一氧化氮(NO)水平较对照组升高了约4倍<sup>[23-24]</sup>。早期研究表明,ROS可通过脂质过氧化作用破坏邻近肝门周围肝细胞的细胞膜从而释放破裂肝细胞的胞浆内容物,如丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST),由于快速眼动睡眠剥夺而释放AST和ALT是严重肝病的标志,表明肝脏受到严重影响<sup>[25]</sup>。

## 5 酸枣仁汤对心、肝、脑的作用探讨

### 5.1 酸枣仁汤概述

酸枣仁汤由酸枣仁、茯苓、知母、川芎、甘草组成。具有养血安神、清热除烦的功效。是治疗“虚劳虚烦不得眠”之要剂,虚烦不眠证的症状与西医学的失眠症、焦虑症等精神系统临床表现相似。在临床上酸枣仁汤的运用范围广泛,涉及神经系统、心脑血管系统等部位,常施用于失眠症、焦虑症、神经衰弱、抑郁症等患者。现代医学对酸枣仁的化学成分、药理作用以及不良反应等也进行了大量的研究发现酸枣仁汤能有效发挥镇静催眠、保护心肌细胞、抗动脉粥样硬化、降血压、降血脂、改善血液流变学以及加强学习记忆能力等作用,因此具有广阔的应用前景<sup>[26]</sup>。

酸枣仁汤对脑、心、肝的影响作用见表1。

表1 酸枣仁汤对脑、心、肝的影响作用

Table 1 Effect of Suanzaoren Tang on brain, heart and liver

作用部位	作用情况	评价模型	参考文献
脑	下调大鼠下丘脑和海马区GABA及其受体表达,调节昼夜节律	慢性睡眠剥夺老年失眠模型大鼠	[27-28]
	上调大鼠中枢神经系统中5-HT的表达	慢性睡眠剥夺老年失眠模型大鼠	[29-30]
	下调大鼠海马区IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 表达水平,抑制神经炎症	睡眠剥夺大鼠	[31]
	抑制了海马Tau蛋白磷酸化	APP/PS1双转基因AD模型小鼠	[32-33]
	促进微血管内皮细胞合成并释放NO,使血管扩张,血液流量增加,血管通透性加强,而增加血脑屏障通透性。	大鼠	[35]
脏	上调下丘脑细胞线粒体内Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATP酶,Ca <sup>2+</sup> -Mg <sup>2+</sup> -ATP酶的活性,影响能量代谢	D-半乳糖注射联合多平台水环境慢性睡眠剥夺大鼠	[36]
	治疗高血压病合并睡眠障碍	临床数据	[37]
	辅助治疗卒中后认知障碍伴失眠	临床数据	[38]
	抗心肌缺血,提高依姆多对冠心病稳定型心绞痛患者疗效	临床数据	[39]
	治疗冠心病共病失眠	临床数据	[40]
	调控Bcl-2和Bax基因保护心肌细胞	睡眠剥夺大鼠	[14]
	上调心肌细胞中SOD活性,下调MDA含量,上调SIRT3蛋白表达,减轻心肌细胞氧化应激保护心肌细胞	D-半乳糖注射联合多平台水环境慢性睡眠剥夺大鼠	[42]
肝	减少血清中TNF- $\alpha$ ,IL-1 $\beta$ 的产生,减轻肝脏的氧化应激保护心脏	D-半乳糖及脂多糖诱导的极性肝衰竭小鼠	[45]
	延长血虚型慢性肝病失眠症患者睡眠时间,提高睡眠质量	临床数据	[46]
	协同艾司唑仑片下调5-HT,上调5-IAA水平	临床数据	[48]

**5.2 酸枣仁汤对脑的影响** 酸枣仁汤可以影响由睡眠剥夺引起的多种神经递质及其受体表达紊乱。 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)是中枢神经系统中的重要抑制性神经递质,张如意等<sup>[27]</sup>用酸枣仁汤干预慢性睡眠剥夺老年失眠大鼠发现慢性睡眠剥夺后大鼠脑内GABA表达增加;而利用酸枣仁汤干预后发现大鼠下丘脑GABA表达减少,可有效调节老年睡眠剥夺大鼠的昼夜节律。张舜波等<sup>[28]</sup>发现,酸枣仁总皂苷治疗阴血亏虚证老年失眠的机制可能与减少脑内氨基酸毒性作用,下调大脑皮质及海马部位的GABA受体表达有关。另一些的研究发现酸枣仁汤对与GABA同为中枢神经系统中的抑制性递质5-羟色胺(5-HT)的表达有明显的促进作用<sup>[29-30]</sup>。

酸枣仁汤可以改善海马区神经炎症、神经元损伤和突触损伤及神经元凋亡。研究人员给予酸枣仁汤干预后,睡眠剥夺组大鼠海马区IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 表达水平降低,细胞周围间隙增宽,胞质内尼氏小体较多,大鼠海马神经元排列规则度与酸枣仁汤的剂量成正比,提示酸枣仁汤能有效抑制神经炎症,减轻睡眠剥夺引起的神经损伤<sup>[31]</sup>。另一项研究使用了APP/PS1双转基因小鼠作为研究对象,发现酸枣仁汤对于AD模型小鼠也有较好的疗效<sup>[32]</sup>,不仅对海马神经炎症发挥了神经保护作用,还抑制了海马Tau蛋白磷酸化<sup>[33]</sup>。

睡眠剥夺和酸枣仁汤干预都会使血脑屏障通透性增加,但两者作用机制有所不同。睡眠剥夺损伤大脑、破坏脑稳态使脑内细胞凋亡数目增多,皮质神经元和内皮细胞数目减少从而增大血脑屏障通透性<sup>[34]</sup>。研究发现酸枣仁汤增加血脑屏障通透性是通过促进微血管内皮细胞(EC)合成并释放NO,使血管扩张,血液流量增加,血管通透性加强而发挥作用。同时内皮层和平滑肌中线粒体结构和功能正常,治疗了戊巴比妥钠对血脑屏障的伤害,维持血脑屏障的正常结构和形态<sup>[35]</sup>。

酸枣仁汤可以通过调整脑部能量代谢抑制睡眠剥夺对脑部造成的损伤。近期的一项研究发现,酸枣仁汤可以改善D-半乳糖以及多平台水环境慢性睡眠剥夺联合诱导的大鼠中枢下丘脑神经细胞线粒体功能,其机制可能是酸枣仁汤上调了Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶,Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>-ATP酶的活性,使细胞内的Na<sup>+</sup>和Ca<sup>2+</sup>在睡眠剥夺的干预下维持在正常水平,避免损伤线粒体功能,维持对下丘脑神经元细胞能量供给<sup>[36]</sup>。

**5.3 酸枣仁汤对心脏的影响** 酸枣仁汤临床辨证

运用于更年期失眠、冠心病合并失眠、高血压合并失眠等各类疾病伴失眠取得了良好的疗效。李俊兰<sup>[37]</sup>运用酸枣仁汤治疗高血压病合并睡眠障碍,总有效率高达95.45%。提示酸枣仁汤能有效改善高血压病伴睡眠障碍患者的睡眠状况。眭淑彦等<sup>[38]</sup>使用加味酸枣仁汤辅助治疗卒中后认知障碍伴失眠,发现不仅效果显著,还可显著提高患者下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)功能,有效改善其睡眠质量。毕榕等<sup>[39]</sup>通过比较口服单硝酸异山梨酯缓释片(依姆多)和服用依姆多联合加味酸枣仁汤对冠心病稳定型心绞痛患者疗效时发现,联合加味酸枣仁汤可显著提高疗效,中医症状改善显著,说明加味酸枣仁汤有明显的抗心肌缺血的药理作用。王传舫<sup>[40]</sup>通过分析106例冠心病合并失眠症状患者发现,酸枣仁汤可以显著降低由冠心病引起的失眠症状。王球球等<sup>[41]</sup>的研究指出,冠心病不稳定心绞痛和抑郁状态的病因、发病机制均与炎症反应密切相关,且加味酸枣仁汤对不稳定型心绞痛伴抑郁状态的炎症反应具有抑制作用。

酸枣仁汤可以保护心肌细胞。张如意等<sup>[14]</sup>用酸枣仁汤和舒乐安定同时干预睡眠剥夺大鼠,发现各治疗组大鼠心肌Bax/Bcl-2值均有显著下降,但酸枣仁汤组效果明显好于其他各组。结合其他文献推测,酸枣仁汤对心肌细胞凋亡的抑制作用,可能是通过调控Bcl-2和Bax基因相关通路来实现的<sup>[36]</sup>。刘鑫等<sup>[42]</sup>通过皮下注射D-半乳糖和给药后进行多平台水环境睡眠剥夺制作老年慢性快动眼睡眠剥夺模型。经酸枣仁汤治疗后,大鼠心肌组织的病理改变明显逆转,线粒体损伤显著减轻,心肌细胞中超氧化物歧化酶(SOD)活性升高,丙二醛(MDA)含量降低,去乙酰化酶沉默信息调节因子3(SIRT3)蛋白表达增多。综上所述说明酸枣仁汤可以减轻心肌细胞氧化应激,影响线粒体能量代谢途径保护心肌细胞。

**5.4 酸枣仁汤对肝脏的影响** 酸枣仁汤的镇静安神作用可能部分来源于其对肝脏的治疗效应。部分急慢性肝病患者存在不同程度睡眠障碍的现象,有的甚至出现长期失眠,在重症、重型肝炎患者中表现得尤为明显<sup>[43]</sup>。越来越多的医师从肝的角度论治失眠并且取得了较好的成效<sup>[44]</sup>,说明肝脏的正常运作在维持人类正常睡眠中发挥着举足轻重的作用。朱海鹏等<sup>[45]</sup>应用酸枣仁汤干预由D-氨基半乳糖(D-gal-N)及脂多糖(LPS)诱导的极性肝衰竭小鼠。结果发现酸枣仁汤治疗后小鼠肝脏大面积

坏死、失去正常肝小叶结构明显改善,仅观察到细胞肿胀和变性,且坏死面积显著减少,提示酸枣仁汤对肝脏有一定的治疗作用。同时,预先应用酸枣仁汤后再给予 *D*-gal-N 和 LPS 诱导小鼠急性肝衰竭,可以减少血清中 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  的产生。IL-1 $\beta$  本身对肝脏有一定损伤作用,且与 TNF- $\alpha$  共同作用时,可以大大增强 TNF- $\alpha$  的肝损伤和致死作用<sup>[45]</sup>。机体可以通过睡眠来减少 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ , 这提示到酸枣仁汤可以通过促进睡眠和减轻肝脏的氧化应激作用等多途径保护肝脏。

酸枣仁汤通过影响肝血发挥保肝作用。肝血亏虚证是失眠的常见证型,张福庆<sup>[46]</sup>发现酸枣仁汤能够有效地治疗血虚型慢性肝病失眠症,明显延长患者睡眠时间,提高睡眠质量,总体有效率与西医镇静催眠常用药物舒乐安定相当。同时发现患者血清肝功能和凝血功能指标都得到较好的恢复,说明酸枣仁汤具有一定的保肝作用,可以有效地改善肝功能。武燕峰<sup>[47]</sup>选取 46 名中医辨证为肝血不足的失眠症患者,随机分为两组后分别给予艾司唑仑片和加味酸枣仁汤。经过 2 周的治疗后发现加味酸枣仁汤的治疗效果好于西药艾司唑仑片。刘思琦<sup>[48]</sup>对肝血亏虚证失眠患者应用不同的服药方式的治疗效果作出临床观察发现给予艾司唑仑片加服加味酸枣仁汤治疗后 5-HT 水平明显降低,5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)升高,效果明显好于仅服用艾司唑仑片的患者。说明加味酸枣仁汤对艾司唑仑片治疗肝血亏虚证失眠有协同作用。

## 6 结语

脑、心、肝的正常工作均与血液在全身的流动有关,血液流动为脑、心、肝的细胞带来氧气和营养,促进线粒体呼吸作用持续产生能量供给细胞。脑部缺血和缺氧常常伴随着脑部细胞线粒体功能障碍<sup>[49-50]</sup>。因此,气血流动失常会引起脑、心、肝的代谢异常,进而引发睡眠障碍<sup>[51-52]</sup>。而睡眠障碍会使脑、心脏、肝脏功能受损会进一步影响脑统神、心藏神、肝藏血的功能加重睡眠障碍<sup>[53-54]</sup>。酸枣仁汤可以有效治疗由老年气血亏虚引发的失眠<sup>[55]</sup>,离不开酸枣仁汤通过对脑、心脏和肝脏的治疗和保护作用,但具体物质基础和生理机制有待更多研究和验证。

### [参考文献]

[1] PALMA J, URRESTARAZU E, IRIARTE J. Sleep loss as risk factor for neurologic disorders: a review [J].

Sleep Med, 2013, 14(3):229-236.

- [2] 荣霏. 前额皮质多巴胺 D<sub>1</sub>受体对慢性睡眠剥夺大鼠学习记忆影响的机制研究[D]. 上海:第二军医大学, 2012.
- [3] 王娜,陈景元,骆文静,等. 睡眠剥夺对大鼠海马锥体细胞超微结构影响[J]. 中国公共卫生, 2007, 23(11):1360-1362.
- [4] SPANO G M, BANNINGH S W, MARSHALL W, et al. Sleep deprivation by exposure to novel objects increases synapse density and axon-spine interface in the hippocampal CA1 region of adolescent mice[J]. J Neurosci, 2019, 39(34):6613-6625.
- [5] ELBAZ I, ZADA D, TOVIN A, et al. Sleep-dependent structural synaptic plasticity of inhibitory synapses in the dendrites of hypocretin/orexin neurons [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(8):6581-6597.
- [6] KUHN M, WOLF E, MAIER J G, et al. Sleep recalibrates homeostatic and associative synaptic plasticity in the human cortex[J]. Nat Commun, 2016, 7(1):12455.
- [7] 陆晖,陆艳玲. 中药酸枣仁在心脑血管病中的应用研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(11):1105-1106.
- [8] KANG J E, LIM M M, BATEMAN R J, et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle [J]. Science, 2009, 326(5955):1005-1007.
- [9] 窦伟. 睡眠剥夺对大鼠认知和脑线粒体呼吸功能的影响[D]. 上海:第二军医大学, 2005.
- [10] 张菁,马靖,王广发. 长期睡眠剥夺对小鼠蓝斑核线粒体氧化应激及皮层投射的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2014, 30(2):153-156.
- [11] 樊廷俊. 线粒体与细胞凋亡[J]. 生物化学与生物物理学报, 2001, 33(1):7-12.
- [12] ANDREYEV A, FISKUM G. Calcium induced release of mitochondrial cytochrome c by different mechanisms selective for brain versus liver [J]. Cell Death Differ, 1999, 6(9):825-832.
- [13] OKAJIMA I, CHEN J. The effect of insomnia on changes in anxiety, depression, and social function after a transdiagnostic treatment targeting excessive worry[J]. Sleep Biol Rhythms, 2017, 15(3):243-249.
- [14] 张如意,游秋云,王平,等. 酸枣仁汤对慢性睡眠剥夺老年失眠大鼠心肌细胞凋亡及相关蛋白 Bcl-2、Bax 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4):1691-1693.
- [15] 刘孟琦,张秋萍,贾森,等. 长期慢波睡眠剥夺对大鼠心功能血清学指标和心肌形态的影响[J]. 中国慢性

- 病预防与控制,2020,28(10):789-792.
- [16] 袁蓉,王阶,郭丽丽,等. 失眠增加心血管病致病因子的研究[J]. 中国比较医学杂志,2015,25(7):7-10.
- [17] 柴慧娟,徐淑梅,杨海贤. 睡眠剥夺对大鼠心肌超微结构损伤效应的研究[J]. 武警医学,2008,19(1):24-27.
- [18] 袁蓉,王阶,郭丽丽,等. 睡眠剥夺应激对心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(22):16-20.
- [19] RUI L. Energy metabolism in the liver [J]. *Compr Physiol*,2014,4(1):177-197.
- [20] 高文康,舒艳芸,叶进,等. 生物节律与肝脏能量代谢[J]. 世界华人消化杂志,2020,28(20):1025-1035.
- [21] 顾晔,邢陈,宋伦,等. 连续睡眠剥夺对大鼠肝生物钟基因及肝损伤标志物表达水平的影响[J]. 军事医学,2017,41(3):174-177.
- [22] 褚晨晨,谭丽,乔潇,等. 睡眠剥夺对大鼠肝功能的影响[J]. 环境与健康杂志,2014,31(12):1060-1062.
- [23] PANDEY A, KAR S K. Rapid eye movement sleep deprivation of rat generates ROS in the hepatocytes and makes them more susceptible to oxidative stress [J]. *Sleep Sci*,2018,11(4):245-253.
- [24] CHANG H M, MAI F D, CHEN B J, et al. Sleep deprivation predisposes liver to oxidative stress and phospholipid damage: a quantitative molecular imaging study[J]. *J Anat*,2008,212(3):295-305.
- [25] LENA O, STEFAN W, ERIK W. Lipid peroxidation and activities of tyrosine aminotransferase and glutamine synthetase in hepatoma and glioma cells grown in bovine colostrum-supplemented medium[J]. *In Vitro Cell Dev Biol*,1986,22(5):259-262.
- [26] MILLER M A. The role of sleep and sleep disorders in the development, diagnosis, and management of neurocognitive disorders [J]. *Front Neurol*, 2015, 6:224.
- [27] 张如意,郭晓玲,李家豪,等. 酸枣仁汤对慢性睡眠剥夺老年失眠大鼠下丘脑GABA及其受体表达的影响[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(4):845-847.
- [28] 张舜波,王平,田代志,等. 酸枣仁总皂苷对失眠老年大鼠脑氨基酸类神经递质及受体表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(4):124-127.
- [29] 李家豪,郭晓玲,张如意,等. 酸枣仁汤对慢性睡眠剥夺老年失眠大鼠下丘脑5-HT及其受体表达的影响[J]. 时珍国医国药,2017,28(3):530-532.
- [30] 田旭升,宋琳,马伯艳,等. 酸枣仁汤对慢性应激所致抑郁症模型大鼠脑保护作用的研究[J]. 中医药信息,2014,31(3):47-49.
- [31] 吴东南,刘玲,郭丽珍,等. 酸枣仁汤抑制神经炎症减轻睡眠剥夺大鼠海马神经损伤的研究[J]. 湖北中医药大学学报,2021,23(1):10-14.
- [32] 龙清华,丁莉,赵宾宾,等. 酸枣仁汤通过抑制APP/PS1双转基因小鼠海马神经炎症发挥神经保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(20):1-6.
- [33] 龙清华,赵宾宾,丁莉,等. 基于PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$ 信号通路探讨酸枣仁汤对APP/PS1双转基因痴呆小鼠海马神经元突触损伤的改善作用[J]. 中华中医药杂志,2020,35(5):2546-2551.
- [34] 李丹丹,马芮,黄敏莹,等. 睡眠剥夺对大鼠血脑屏障的影响[J]. 中国康复理论与实践,2019,25(9):1020-1025.
- [35] 王育虎. 酸枣仁汤镇静催眠作用机理研究[D]. 济南:山东中医药大学,2007.
- [36] 杨恣旻,刘鑫,游秋云,等. 酸枣仁汤对老年慢性快动眼睡眠剥夺模型大鼠中枢下丘脑线粒体损伤以及细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(16):47-52.
- [37] 李俊兰. 酸枣仁汤方辨证加减治疗高血压合并睡眠障碍的效果观察[J]. 世界睡眠医学杂志,2019,6(8):1060-1061.
- [38] 睦淑彦,朱明锦,张震中. 加味酸枣仁汤治疗卒中后认知障碍伴失眠对患者HPA轴功能、睡眠质量及认知功能的影响[J]. 中国现代医生,2020,58(30):14-17.
- [39] 毕榕,张泉,姚平,等. 养心安神药改善冠心病稳定型心绞痛心肌缺血的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(10):1135-1137.
- [40] 王传舫. 酸枣仁汤治疗冠心病合并失眠患者疗效及对生存质量影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2018,20(9):117-120.
- [41] 王依依,钱奇,徐璐,等. 加味酸枣仁汤对不稳定型心绞痛伴抑郁状态白细胞介素-17的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(1):31-32.
- [42] 刘鑫,王平,丁莉,等. 酸枣仁汤对老年慢性快动眼睡眠剥夺模型大鼠心肌线粒体能量代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(16):40-46.
- [43] 刘春梓,张黎明. 慢性肝病病人的睡眠状况研究[J]. 护理研究,2007,21(7):597-599.
- [44] 于立恒. 从肝论治85例失眠症临床研究[C]//中国睡眠研究会第十一届全国学术年会,济南:出版社不详,2019.
- [45] 朱海鹏,高志良,谭德明,等. 酸枣仁汤对小鼠试验性急性肝衰竭的影响[J]. 中国中药杂志,2007,32(8):718-721.
- [46] 张福庆. 酸枣仁汤治疗慢性肝病失眠症(血虚型)的临床研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2011.
- [47] 武燕峰. 酸枣仁汤加减治疗肝血不足型失眠症的疗

- 效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(27):178-185.
- [48] 刘思琦. 加味酸枣仁汤治疗肝血亏虚证失眠的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(12):59-60.
- [49] PUKA-SUNDEVALL M, WALLIN C, GILLAND E, et al. Impairment of mitochondrial respiration after cerebral hypoxia-ischemia in immature rats: relationship to activation of Caspase-3 and neuronal injury[J]. Brain Res Dev Brain Res, 2000, 125(1/2): 43-50.
- [50] ANDERSON M F, SIMS N R. Mitochondrial respiratory function and cell death in focal cerebral ischemia[J]. J Neurochem, 1999, 73(3): 1189-1199.
- [51] 孙德琴, 范鹰. 脑小血管病与睡眠障碍关系的研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(3):359-361.
- [52] 曾繁杰, 杨宝霞, 黎萍. 睡眠和心血管代谢性疾病相关的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(6): 929-931.
- [53] 张庆龙, 蒋雪龙, 王勤, 等. 睡眠障碍与卒中相关性研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(1):74-77.
- [54] 胡裕洁, 杨国帅, 王淑玲, 等. 睡眠障碍相关认知障碍机制研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(24): 4793-4798.
- [55] 谢光璟, 徐波, 王超, 等. 养血滋阴安神法治疗老年阴虚血少型失眠的临床研究[J]. 世界睡眠医学杂志, 2017, 4(2):80-83.

[责任编辑 周冰冰]

·书讯·

## 循证医学模式在结核病治疗中的应用 ——评《临床结核病学》

近年来,循证医学模式在国内外临床结核病研究中越来越受到关注,并且迅速发展。《临床结核病学》基于循证医学理论,提出了规范结核病的临床诊断及治疗,对不同的症状提出了多样化的诊断及检查方法。

《临床结核病学》名誉主编李亮,许绍发,主编唐神结,高文,人民卫生出版社2019年出版,全面、系统地介绍了结核病的临床诊断和治疗方法,该版在第一版的基础上,对原有内容进行了扩充与创新,既介绍了国外最新研究进展,又融入了结核病临床诊疗的经验和特色。

全书共三十七章,分上、中、下三篇,内容涉及结核病临床诊断学、结核病临床治疗学和临床结核病各论三大部分。上篇“结核病临床诊断学”共八章,详细介绍了影像学诊断、细菌学诊断、免疫学诊断、分子生物学诊断等内容。中篇“结核病临床治疗学”共十章,分别为化学治疗、免疫治疗、介入治疗、萎陷治疗、外科治疗、中医药治疗、糖皮质激素治疗、营养支持治疗、纳米靶向治疗和宿主导向治疗等。下篇“临床结核病各论”共十九章,系统阐述了肺结核病、结核性胸膜疾病、胸壁及乳腺结核等各类结核病的相关理论及治疗要点。

《临床结核病学》立足于现代循证医学相关理论,对临床肺结核的治疗进行多角度、深层次的内容探究,具有较强的实效性及专业性。例如,在第九章结核病的化学治疗章节中,提出治疗中首先要遵循结核病的化学治疗原则,并明确治疗对象的实际情况,有针对性地制订治疗的总体方案,并使用恰当的治疗药物。同时,在治疗过程中要针对病情的发展情况,及时调整及优化治疗策略,提高治疗效果。第三章结核病的细菌学诊断中提出,针对不同的病情,有针对性地采用涂片检查法、分离培养法、分枝杆菌快速液体培养法、噬菌体生物扩增法等检查方法,进而提高诊断的准确性,为后续治疗提供重要的基础。循证医学不同于传统的经验医学,主要区别在于两者的证据来源和研究方法。传统医学主要依靠纯粹的临床经验及指导病理、生理基础、实践的理论。循证医学指出,上述推理不能用作指导临床实践的最佳证据,但应从合理设计的临床研究和严格的文献综述中得出,临床治疗最重要目的是要注意治疗对长期疗效和预后指标的影响,例如治愈率、疗效率、复发率及与健康相关的生活质量指标。如今,循证医学已从纯粹的临床护理扩展到保健、诊断、护理及其他医学领域。同样,单纯的临床治疗也无法实现结核病管理,需要科学地采用循证医学。发现结核病120年来,已经通过循证医学思想实施了结核病的预防及治疗策略。研究人员不断发现结核病的问题,并寻求解决结核病诊断以及治疗的最佳方法。链霉素治疗结核病是世界上最早应用的临床随机对照研究的成功实例。《临床结核病学》认为,在总结迄今为止的经验基础上,更加关注结核病学术领域循证医学思想的进一步发展,避免了福克曼现象的发生,科学地保障结核病控制的可行性。

全书梳理了我国临床结核病的研究进程和治疗实效,探究了新时期背景下结核病的临床诊断、治疗及各论,剖析了老人、儿童等不同群体的肺结核成功治疗的典型案例,内容全面、系统、深入,注重专业领域深度挖掘和解读。编写过程中,借鉴了近现代我国结核病临床治疗及控制的成功经验,结合了国内的发展现状,为现代医学的结核病研究学者提供了更为科学、系统、全面的参考资料,可以作为在职从业人员的工作应用参考资料使用。

(作者童晓维,何洋,杨子丹,宜昌市第三人民医院,湖北 宜昌 443413)