

加味酸枣仁汤联合佐匹克隆治疗焦虑性失眠 及对5-羟色胺与多巴胺水平的影响

李梅¹, 胡霖霖², 张永华^{2*}

(1. 安徽医科大学, 合肥 230032; 2. 杭州市第七人民医院, 杭州 310007)

[摘要] **目的:**探讨加味酸枣仁汤联合右佐匹克隆治疗焦虑性失眠疗效及对患者5-羟色胺(5-HT)与多巴胺(DA)水平的影响。**方法:**120例焦虑性失眠患者按随机数字表法随机分为对照组和观察组各60例。对照组给予右佐匹克隆治疗,观察组在对照组的基础上联合应用加味酸枣仁汤治疗。观察比较两组患者失眠临床疗效、焦虑量表评分、血清5-HT、DA水平及不良反应发生情况。**结果:**观察组的失眠治疗总有效率为95.0%,明显高于对照组81.7%的总有效率($P < 0.05$)。与对照组相比,反映焦虑状态的SAS评分和HAMA评分降低幅度显著增加,血清5-HT、DA水平升高幅度显著增加,比较都有统计学差异(均 $P < 0.05$)。不良反应方面,观察组口苦、嗜睡不良反应发生率明显低于对照组,比较都有统计学差异(均 $P < 0.05$),而恶心、便秘、头晕不良反应发生率两组间比较无统计学差异。**结论:**加味酸枣仁汤联合右佐匹克隆治疗焦虑性失眠疗效可靠,能够显著提高失眠治疗疗效,减轻焦虑情绪,调节机体神经递质水平,且不良反应少,临床上值得进一步研究。

[关键词] 加味酸枣仁汤; 右佐匹克隆; 焦虑性失眠; 5-羟色胺; 多巴胺

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)17-0161-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015170161

Jiawei Suanzaoren Decoction Combined With Eszopiclone in Treating Anxiety Insomnia and Its Effect on 5-hydroxytryptamine and Dopamine LI Mei¹, HU Lin-lin², ZHANG Yong-hua^{2*} (1. Medical University of Anhui, Hefei 230032, China; 2. The Seventh People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310007, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the efficacy of Jiawei Suanzaoren decoction combined with eszopiclone in treating anxiety insomnia and its effects on level on 5-hydroxytryptamine (5-HT) and dopamine (DA). **Method:** Totally one hundred and twenty cases of anxiety insomnia were randomly divided into two groups by the random number table, the control group and the observation group, with 60 cases in each group. The control group was treated with eszopiclone, while the observation group was treated with Jiawei Suanzaoren decoction combined with eszopiclone. The curative efficacy of anxiety insomnia, scores of manifest anxiety scale, serum 5-HT, DA and adverse reactions were observed and compared. **Result:** The observation group showed a total therapeutic efficiency ratio of 95.0%, which was significantly higher than that of 81.7% in the control group ($P < 0.05$). In comparison with the control group, score of SAS, HAMA, 5-HT, DA substantially increased, with statistical differences (all $P < 0.05$). As for the adverse reactions, incidence of bitter taste in mouth and sleepiness in the observation group was statistically lower than that in the control group (all $P < 0.05$), with no statistical difference in incidences of nausea, constipation and dizziness between the two groups. **Conclusion:** Jiawei Suanzaoren decoction combined with eszopiclone in treating anxiety insomnia has a reliable efficacy, which can significantly increase the curative efficacy, alleviate anxiety emotion and regulate level of neurotransmitter, with lower incidence of adverse reactions. It is worth further studies in clinic.

[Key words] Jiawei Suanzaoren decoction; eszopiclone; anxiety insomnia; 5-hydroxytryptamine; dopamine

[收稿日期] 20150307(005)

[基金项目] 浙江省大学生科技创新项目(20140733Q49)

[第一作者] 李梅, 硕士, 从事睡眠与中医心理相关疾病的研究, Tel: 15558023018, E-mail: glce0d9755e@163.com

[通讯作者] *张永华, 博士生导师, 主任中医师, 从事中西医结合治疗睡眠相关疾病的研究, Tel: 18805716138, E-mail: zyh16916@163.com

随着生活节奏的加快、生活压力的增加,焦虑障碍已经成为一种常见的精神障碍,其发病率呈现出逐渐上升的趋势。相关数据显示^[1],焦虑障碍在普通人群中的发生率达到7%~14%。发生焦虑障碍时,以精神焦虑为主要临床表现的患者不到25%,多数患者表现为躯体不适,其中失眠最常见,表现为入睡困难、多梦易醒、醒后伴随头晕、烦躁、不安等,严重影响患者的生活质量^[2]。目前,临床常采用催眠药物对焦虑性失眠进行对症治疗。右佐匹克隆是一种非苯二氮卓类催眠药,能够在一定程度上改善患者的失眠症状,且作用相对持久^[3]。但是,单纯应用催眠药物效果往往不佳,且容易出现头晕、嗜睡等不良反应^[4]。而中医药在该疾病治疗中具有明显优势。加味酸枣仁汤是主要含有酸枣仁、川芎、茯苓、知母等成分的中药汤剂,具有宁心安神的功效,在焦虑及失眠治疗中均具有良好疗效^[5-6]。另外,在失眠人群脑内神经递质水平分析过程中发现,与健康人群相比,失眠患者血清5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和多巴胺(dopamine, DA)水平显著降低,表明该两种神经递质可能在失眠的发病机制中发挥重要作用^[7]。然而,临床上关于加味酸枣仁汤联合右佐匹克隆治疗焦虑性失眠疗效及对患者5-HT、DA水平影响的研究较少,本研究旨在探讨该联合方案治疗焦虑性失眠的疗效及对患者相关神经递质5-HT、DA水平的影响,以期为该疾病的临床选药提供更多参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年5月—2014年12月于杭州市第七人民医院门诊和心身科病房的120例焦虑性失眠患者作为研究对象,按随机数字表法随机分为对照组和观察组各60例。其中观察组男19例,女41例,年龄30~60岁,平均(46.1±7.3)岁,病程1~16月,平均(10.8±7.2)月。对照组男22例,女38例,年龄32~62岁,平均(45.0±8.2)岁,病程2~15月,平均(11.4±7.5)月。两组患者在性别、年龄、病程等一般资料方面比较大体一致,具有可比性。

1.2 入选标准 符合中国精神障碍分类与诊断标准第三版中的西医相关诊断标准^[8]:①患者存在入睡困难、多梦易醒、睡眠质量差、白天容易疲劳、思想不集中等临床表现;②患者正常生活和工作受到失眠的影响;③匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)>7分;④汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分>14分;⑤症状持续时间>1个月;并符合中医

“不寐”的相关诊断标准^[9]:①患者存在难以入睡、睡后易醒、醒后难以再入睡、早醒等临床表现;②长期不能获得正常睡眠,并伴有头晕健忘症状;③与精神情志因素相关。

1.3 排除标准 排除短暂环境变化、药物引起的失眠、入组前应用精神药物、妊娠哺乳、严重心肺、肝肾功能不全等患者。

1.4 治疗 对照组给予右佐匹克隆(天津天士力集团有限公司,国药准字H20070212)3 mg·d⁻¹,睡前口服。观察组在对照组的基础上联合应用加味酸枣仁汤(酸枣仁15 g,知母12 g,茯苓15 g,川芎10 g,栀子10 g,淡豆豉6 g,蝉衣6 g,炙甘草6 g)治疗,每剂水煎2次,共取汁约500 mL,分别于午休及晚上临睡前各服1次。两组疗程均为4周。治疗期间,不合并使用其他镇静催眠药物,禁用烟、酒、浓茶、咖啡等致兴奋物。

1.5 疗效评价及观察指标 4周后,参照《精神疾病治疗效果修正草案》^[10]中失眠的疗效标准进行疗效评价。临床痊愈:治疗后睡眠时间恢复正常或睡眠时间≥6 h,睡眠深,醒后精力充沛;显效:睡眠明显好转,睡眠时间增加>3 h,睡眠深度增加;有效:睡眠时间较前有所增加,但<3 h;无效:治疗后失眠无明显改善或反加重。临床痊愈、显效和有效均为治疗有效。治疗前后,应用焦虑症状自评量表(SAS)评分及HAMA评分评估焦虑程度,分值越高,焦虑程度越严重。并抽取患者静脉血,采用ELISA法检测比较血清5-HT和DA水平,试剂盒均购于深圳市科润达生物科技工程有限公司。

1.6 统计学分析 采用统计学软件SPSS 16.0对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验比较分析,等级资料采用非参数Ridit分析,计数资料采用 χ^2 检验比较分析,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组失眠临床疗效比较 观察组的失眠治疗总有效率为95.0%,对照组的为81.7%,与对照组相比,观察组的治疗总有效率显著提高,比较有统计学差异($P < 0.05$),经非参数Ridit分析,两组疗效具有显著统计学差异($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组SAS评分和HAMA评分比较 治疗前,两组患者SAS评分和HAMA评分比较无统计学差异。治疗后,两组患者上述积分均有不同程度降低(P 均<0.05)。与对照组比,观察组治疗后SAS评分和HAMA评分显著降低(均 $P < 0.05$)。见表2。

表 1 两组临床疗效比较 例(%)

Table 1 Comparison of clinical efficacy between both groups

cases(%)

组别	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照	19(31.7)	15(25.0)	15(25.0)	11(18.3)	49(81.7)
观察	28(46.7)	19(31.7)	10(16.7)	3(5.0)	57(95.0)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。表 4 同。

表 2 两组治疗前后 SAS 评分和 HAMA 评分比较($\bar{x} \pm s, n = 60$) 分
Table 2 Comparison of SAS and HAMA scores between both groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 60$) score

组别	时间	SAS	HAMA
对照	治疗前	51.3 ± 9.1	24.1 ± 6.2
	治疗后	47.4 ± 7.2 ¹⁾	15.4 ± 5.6 ¹⁾
观察	治疗前	51.8 ± 9.4	24.3 ± 6.1
	治疗后	41.9 ± 6.8 ^{1,2)}	7.8 ± 2.0 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。表 3 同。

2.3 两组治疗前后 5-HT 和 DA 水平比较 治疗前,两组患者 5-HT 和 DA 水平比较无统计学差异。治疗后,两组患者上述指标有不同程度升高($P < 0.05$)。与对照组相比,观察组治疗后 5-HT 和 DA 水平显著升高,比较均有统计学差异($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 5-HT 和 DA 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 60$)
Table 3 Comparison of 5-HT and DA levels of between both groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	时间	5-HT	DA
对照	治疗前	204.2 ± 20.7	64.6 ± 10.2
	治疗后	256.7 ± 19.6 ¹⁾	94.2 ± 12.6 ¹⁾
观察	治疗前	204.6 ± 19.4	64.9 ± 11.4
	治疗后	301.2 ± 23.2 ^{1,2)}	101.3 ± 13.8 ^{1,2)}

2.4 两组不良反应比较 治疗过程中,观察组口苦、嗜睡不良反应发生率明显低于对照组,比较都有统计学差异(P 均 < 0.05),而恶心、便秘、头晕不良反应发生率两组间比较无统计学差异。见表 4。

表 4 两组不良反应比较 例(%)
Table 4 Comparison of adverse reactions between both groups cases(%)

组别	恶心	便秘	口苦	头晕	嗜睡
对照	9(15.0)	6(10.0)	9(15.0)	5(8.3)	8(13.3)
观察	4(6.7)	3(5.0)	2(3.3) ¹⁾	3(5.0)	2(3.3) ¹⁾

3 讨论

焦虑障碍是临床上常见的精神障碍疾病,多数患者伴有明显的失眠症状,出现入睡困难、多梦易醒、睡眠质量差、醒后头晕乏力等表现,明显影响正常工作和生活,显著降低生活质量。而且,失眠会加重焦虑障碍,形成恶性循环,不利于疾病治疗^[11]。因此,探讨提高焦虑性失眠临床疗效、减轻焦虑状态的治疗方法一直是临床上值得探讨的课题。

催眠药是临床上常用的焦虑性失眠治疗药物,具有确切的疗效。其中右佐匹克隆是一种新型的非苯二氮卓类药物,主要通过激动 γ -氨基丁酸受体发挥作用^[12]。Pollack 等^[13] 研究显示,右佐匹克隆能够显著改善焦虑性失眠患者的失眠、焦虑症状,疗效明显优于安慰剂组。但是,该药物容易出现头晕、嗜睡的不良反应,而且其长期有效性还有待改善^[14]。而中医治疗在焦虑性失眠中具有明显的优势。中医认为,焦虑性失眠是由情志失常所致,心烦易怒、潮热口干等症状常见,关键病机为邪实扰乱心神,阴虚心失所养,使阴阳不交,治疗的关键在于益心安神^[15]。加味酸枣仁汤是主要含有酸枣仁、川芎、知母、茯苓、淡豆豉等药理成分的中药汤剂,方中酸枣仁可以养肝血,安心神,川芎能够调养肝血,知母、淡豆豉具有清热除烦功效,而茯苓可以宁心安神,诸药合用,能够发挥养血安神、清热除烦功效^[16]。另外,现代药理学证实^[17],加味酸枣仁汤具有镇静催眠、抗焦虑的作用。然而,目前关于加味酸枣仁汤联合右佐匹克隆治疗焦虑性失眠的研究较少。本研究中,与单用右佐匹克隆组相比,联合加味酸枣仁汤组患者的失眠治疗有效率显著提高,治疗后反映焦虑状态的 SAS 评分和 HAMA 评分下降程度更明显,且口苦、嗜睡等不良反应明显减少,结果表明该中西医结合治疗方案能够显著改善焦虑性失眠患者的失眠、焦虑症状,这主要与加味酸枣仁汤能够从中医辨证角度施治,从整体角度进行调养,达到益心养神的目的,从而更有效改善失眠、焦虑症状,减少不良反应。

相关研究显示^[18],失眠是一种常见的睡眠-觉醒紊乱,多种中枢神经递质参与了该过程的发生。其中 5-HT 和 DA 是两种重要的神经递质,其分布水平在失眠患者中显著降低,而随着治疗后临床症状改善而有不同程度的升高。因此,提高机体 5-HT, DA 神经递质水平对焦虑性失眠的治疗具有重要意义。封倩等^[19] 研究显示,加味酸枣仁汤可以提高抑郁模型大鼠脑内 5-HT, DA 等神经递质水平。然而,

临床上关于加味酸枣仁汤联合右佐匹克隆对焦虑性失眠患者5-HT, DA水平影响的研究甚少。本研究中, 两组治疗后5-HT, DA水平均有不同程度升高, 而联合加味酸枣仁汤组升高程度更显著, 结果表明加味酸枣仁汤可以更有效地调节机体神经递质, 这可能是其提高焦虑性失眠疗效的一个作用机制。

综上所述, 加味酸枣仁汤联合右佐匹克隆治疗焦虑性失眠疗效可靠, 能够显著提高失眠治疗疗效, 减轻焦虑情绪, 调节机体神经递质, 且不良反应少, 临床上值得进一步研究。

[参考文献]

- [1] Anseau M, Fischler B, Dierick M, et al. Socioeconomic correlates of generalized anxiety disorder and major depression in primary care: the GADIS II study[J]. *Depress Anxiety*, 2008, 25(6): 506-513.
- [2] 穆良静, 王智多, 周中和, 等. 黛力新联合百乐眠治疗焦虑性失眠的临床观察[J]. *华南国防医学杂志*, 2012, 26(4): 323-325.
- [3] 汪琳. 右佐匹克隆结合认知行为治疗对术前焦虑性失眠的疗效观察[J]. *亚太传统医药*, 2011, 7(11): 111-112.
- [4] 陆峥, 陈发展. 焦虑性失眠的药物治疗[J]. *世界临床药物*, 2011, 32(4): 205-209.
- [5] 李萍, 唐远山. 加味酸枣仁汤治疗肝血亏虚证失眠50例[J]. *陕西中医*, 2014(12): 1616-1617.
- [6] 邓仁贵. 耳穴压豆联合加味酸枣仁汤治疗失眠临床疗效观察[J]. *健康之路*, 2013(7): 376.
- [7] 胡明军, 王钢, 宋锦宁, 等. 颅脑损伤后神经递质水平变化与失眠的研究[J]. *山西医科大学学报*, 2014, 45(10): 976-978.
- [8] 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[S]. 3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2002: 105-106.
- [9] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南中医病证部分[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 56-62.
- [10] 王彦恒. 实用中医精神病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 89-98.
- [11] 胡冬梅. 焦虑性失眠采用黛力新联合百乐眠治疗的临床效果分析[J]. *中外健康文摘*, 2013, 10(39): 167-168.
- [12] 任怀山, 孙忠. 百乐眠与右佐匹克隆合用治疗失眠疗效观察[J]. *山东医药*, 2010, 50(43): 76.
- [13] Pollack M, Kinrys G, Krystal A. Eszopiclone coadministered with escitalopram in patients with insomnia and comorbid generalized anxiety disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65(5): 551-562.
- [14] 王声萍, 王声勇. 参松养心胶囊和佐匹克隆联用治疗老年慢性失眠的临床疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 27(18): 5036-5038.
- [15] 张压西, 向婷婷, 王奕, 等. 加味酸枣仁汤治疗肝血亏虚证失眠患者60例临床观察[J]. *中医杂志*, 2013, 54(9): 750-753.
- [16] 刘硕年. 加味酸枣仁汤治疗失眠症50例[J]. *中医临床研究*, 2012, 4(4): 94-95.
- [17] 张景玉. 加味酸枣仁汤治疗广泛焦虑障碍临床疗效观察[J]. *光明中医*, 2012, 27(11): 2256-2257.
- [18] 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.
- [19] 封倩, 冯来会, 杨新年, 等. 加味酸枣仁汤对慢性应激抑郁模型大鼠脑组织单胺类神经递质NE、DA及5-HT影响的实验研究[J]. *中医学报*, 2012, 27(5): 581-582.

[责任编辑 邹晓翠]