

# 调营养心汤治疗亚健康失眠及对血清核转录因子- $\kappa$ B, 炎症因子的作用研究

刘振华<sup>1,2</sup>, 王世军<sup>2\*</sup>

(1. 山东大学附属省立医院, 济南 250021; 2. 山东中医药大学中西医结合基础学院, 济南 250355)

**[摘要]** **目的:**观察调营养心汤对阴虚火旺型亚健康失眠患者的治疗效果并探讨其对血清核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B), 白细胞介素(IL)-2 和 IL-6 水平的影响。**方法:**本研究共纳入 100 例亚健康失眠患者,按数字表法随机分为对照组和观察组各 50 例;对照组口服艾司唑仑片,1 mg/次,1 次/d,临睡前 1 h 服用;口服谷维素片,2 片/次,3 次/d。观察组给予调营养心汤治疗,1 剂/d,常规水煎煮,分早晚 2 次内服。两组患者均给予 4 周观察。比较两组中医症状评分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分;分析两组治疗后 4 周的临床效果;检测两组患者血清 NF- $\kappa$ B,IL-2 和 IL-6 水平。**结果:**观察组治疗后中医临床症状评分均明显低于对照组( $P < 0.01$ );观察组临床显效率为 82%,对照组显效率为 58%,观察组高于对照组( $P < 0.05$ );观察组治疗后 PSQI 指标评分均明显低于对照组( $P < 0.01$ );观察组治疗后血清 NF- $\kappa$ B,IL-2 和 IL-6 水平均明显低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。**结论:**调营养心汤治疗亚健康失眠阴虚火旺证可明显降低临床症状和 PSQI 指标评分,提高临床疗效,抑制患者血清 NF- $\kappa$ B,IL-2 和 IL-6 表达水平。

**[关键词]** 调营养心汤; 亚健康失眠; 阴虚火旺证; 核转录因子- $\kappa$ B; 白细胞介素-2; 白细胞介素-6

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)06-0177-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2016060177

## Effect of Tiaoying Yangxin Decoction in Treatment of Sub-health Insomnia and on Serum Nuclear Transcription Factor Kappa B and Inflammatory Factors

LIU Zhen-hua<sup>1,2</sup>, WANG Shi-jun<sup>2\*</sup>

(1. Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, China;

2. School of Integrated Chinese and Western Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy of Tiaoying Yangxin decoction in treating sub-healthy insomnia (Yin-deficiency and fire-hyperactivity syndrome) and its effect on serum nuclear transcription factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), interleukin (IL) -2 and IL-6. **Method:** One hundred patients with sub-healthy insomnia were randomly divided into control group and observation group by numeric table method (50 cases). Patients of control group were treated with estazolam tablets 1 h before sleeping (1 mg/time, *qd*) and oryzanol tablets (2 tablets/time, *tid*) by orally taking. Patients in observation group were treated with Tiaoying Yangxin decoction, one dose/day, *bid*. Both groups were observed for 4 weeks. After treatment, the traditional Chinese medicine symptom scores and Pittsburgh sleep quality index (PSQI) scores were compared between two groups. Clinical therapeutic effects were analyzed after treatment in both groups. Serum NF- $\kappa$ B, IL-2 and IL-6 levels were detected in both groups. **Result:** After treatment, the traditional Chinese medicine symptom scores in observation group were

**[收稿日期]** 20150917(219)

**[基金项目]** 山东省中医药科技发展计划课题(2007-123)

**[第一作者]** 刘振华,在读博士,主任医师,从事睡眠障碍,脑血管病,痴呆等神经内科的研究,Tel:15562572721,E-mail:hao20150101@yeah.net

**[通讯作者]** \*王世军,博士生导师,教授,从事脑微循环的研究,Tel:13969124803,E-mail:yycs6610@126.com

significantly lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). The total effective rate was 82% in observation group, significantly higher than 58% in control group ( $P < 0.05$ ). Both before and after treatment, the detected scores of PSQI scale in observation group were lower than those of control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, levels of serum NF- $\kappa$ B, IL-2 and IL-6 in observation group were significantly lower than those of control group, with statistically significant differences ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Tiaoying Yangxin decoction for sub-healthy insomnia of Yin-deficiency and fire-hyperactivity syndrome could obviously decrease scores of the clinical symptoms, PSQI, improve the clinical curative effect, and inhibit serum NF- $\kappa$ B, IL-2 and IL-6 levels.

[**Key words**] Tiaoying Yangxin decoction; sub-healthy insomnia; Yin-deficiency and fire-hyperactivity syndrome; nuclear transcription factor- $\kappa$ B; Interleukin-2; Interleukin-6

亚健康为人体处于疾病与健康之间的健康低质量状态,WHO将亚健康归为21世纪人类健康最大的敌人之一。调查显示,在我国范围内处于亚健康状态者约占60%<sup>[1]</sup>;失眠是亚健康状态最为突出或常见的一种表现,其临床以入睡困难、睡眠浅易醒或早醒、醒后入睡困难等为主要表现,给人们的生活、学习、工作等带来严重影响。而长期失眠能降低人体免疫力和机体的适应力,可能成为抑郁症、脑血管病以及糖尿病等疾病事件发生的独立危险因素<sup>[2]</sup>。目前,西医临床常用安眠、镇静以及抗抑郁类药物给予调理干预,但长期应用这些药物可产生毒副作用,且使患者形成药物依赖,不利于身心健康<sup>[3]</sup>。

近年,对亚健康失眠采用中医药干预取得较大进展,疗效肯定<sup>[4]</sup>。在本研究中,笔者依据亚健康失眠阴虚火旺证的病机特点,给予调营养心汤干预,收效明显。调营养心汤为《校注妇人良方》卷六古方天王补心丹和《伤寒论》桂枝汤减味而成,具有滋阴养血、调和营卫、补心安神之功效;本研究旨在观察调营养心汤治疗阴虚火旺型亚健康失眠的疗效,探讨该治疗作用对患者机体炎症因子的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究共纳入102例亚健康失眠患者,均为山东大学附属省立医院2013年1月—2015年1月间收治病例,按数字表法随机分为对照组50例和观察组52例,观察组患者在疗程期间退出治疗2例,最后完成50例;其中对照组男24例,女26例;年龄33~51岁,平均(42.51±5.75)岁;病程1.5~4年,平均(2.82±0.35)年;匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分(12.01±1.43)。观察组男23例,女27例;年龄32~50岁,平均(41.95±5.68)岁;病程1.1~4.3年,平均(2.80±0.33)年;PSQI评分(11.86±1.51)。两组患者在性别、年龄、病程以及PSQI评分基本资料比较,差异均无统计学意义,两组间具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 根据《亚健康中医临床指南》<sup>[5]</sup>制定。①身体呈现出疲劳,活力、反应能力和适应力减退,创造能力较弱,自我有种种不适症状;失眠为主要症状,包括入睡难、保持睡眠难、早醒、醒后感不适和白天困倦等,每周至少发生3次并持续3个月以上,其他症状均继发于失眠。②经系统检查排除可能导致上述表现的疾病者。

**1.2.2 阴虚火旺证诊断标准** 参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[6]</sup>。证候:心烦不寐或多梦易醒,头晕耳鸣,五心烦热,口干咽燥,心悸,健忘或有腰膝酸软,遗精或月经不调,舌红,脉细数。

**1.3 纳入标准** ①符合上述西医诊断标准;②符合阴虚火旺证诊断标准;③年龄30~55岁;④PSQI评分为8~15分;⑤近一个月未服用中药治疗者;⑥所有患者均知情,且签署同意书。

**1.4 排除标准** ①妊娠或哺乳期妇女;②合并肝、肾、肺、脑等重要脏器功能不全者;③精神病患者;④伴有药物或乙醇滥用患者;⑤其他疾病所致的继发性失眠者。

**1.5 治疗方法** 对照组口服艾司唑仑片(广东台城制药股份有限公司,国药准字H44021098),1mg/次,1次/d,临睡前1h服用;口服谷维素片(蚌埠丰原涂山制药有限公司,国药准字H20055941),2片/次,3次/d。观察组给予调营养心汤治疗,药物组成:人参15g,茯苓12g,玄参10g,丹参10g,桔梗9g,远志10g,当归10g,五味子12g,麦冬12g,柏子仁10g,酸枣仁10g,地黄10g,桂枝12g,白芍12g;1剂/d,常规水煎煮,分早晚2次内服。两组患者均给予4周观察。

**1.6 观察指标** ①两组患者中医临床症状评分,参照《中药新药临床研究指导原则》,评价指标包括,头晕、耳鸣、多梦易醒、五心烦热、口干咽燥;按临床症状分级记分为0分(无),1分(轻),2分(中),4

分(重)。②两组睡眠质量评价,参照 PSQI 评分<sup>[7]</sup>制定标准,评价指标包括入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍以及日间功能 5 个方面,每个方面按 4 等级记分,0 分(很好),1 分(较好),2 分(较差),3 分(很差)计分,得分越高,提示睡眠治疗越差。③两组患者血清核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B),白细胞介素(IL-2)-2 和 IL-6 测定,常规抽取所有患者外周血,分离得到血清,采用酶联免疫吸附(ELISA)法于治疗前后进行检测,NF- $\kappa$ B 试剂盒(武汉华美生物工程有限公司,批号 CSB-E12107h),IL-2 试剂盒(上海北诺生物科技有限公司,批号 EH2IL2)和 IL-6 试剂盒(上海麦约尔生物技术有限公司,批号 ELH-IL6-1)。

**1.7 疗效评判标准** 参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[6]</sup>制定。临床治愈:中医临床症状基本缓解,证候积分减少 $\geq 95\%$ ;显效:中医临床症状明显改善,

证候积分减少 $\geq 70\%$ ;有效:中医临床症状均有所改善,证候积分减少 $\geq 30\%$ ;无效:中医临床症状无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30%;

$$\text{中医证候疗效判定标准} = (\text{治疗前总积分} - \text{治疗后总积分}) / \text{治疗前总积分} \times 100\%$$

$$\text{显效率} = (\text{临床治愈} + \text{显效}) / \text{总例数} \times 100\%$$

**1.8 统计学处理** 数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,采用  $\bar{x} \pm s$  表示计量资料,组间比较用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验比较,以  $P < 0.05$  表示比较差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后主要中医临床症状评分比较** 治疗后两组患者中医临床症状评分比治疗前均有明显降低( $P < 0.01$ );观察组治疗后中医临床症状评分均明显低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后主要中医临床症状评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

组别	时间	头晕	耳鸣	多梦易醒	五心烦热	口干咽燥
对照	治疗前	2.69 ± 0.35	2.57 ± 0.40	2.87 ± 0.39	2.55 ± 0.33	2.67 ± 0.38
	治疗后	1.31 ± 0.19 <sup>1)</sup>	1.28 ± 0.16 <sup>1)</sup>	1.30 ± 0.18 <sup>1)</sup>	1.24 ± 0.18 <sup>1)</sup>	1.27 ± 0.19 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	2.65 ± 0.31	2.60 ± 0.37	2.91 ± 0.37	2.51 ± 0.31	2.72 ± 0.36
	治疗后	0.62 ± 0.12 <sup>1,2)</sup>	0.58 ± 0.09 <sup>1,2)</sup>	0.65 ± 0.11 <sup>1,2)</sup>	0.57 ± 0.10 <sup>1,2)</sup>	0.60 ± 0.09 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 3,4 同)。

**2.2 两组患者临床疗效比较** 观察组临床显效率为 82%,对照组显效率为 58%,观察组明显高于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组患者治疗前后 PSQI 指标评分比较** 治疗后两组患者 PSQI 指标(入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、日间功能)评分比治疗前均明显降低( $P < 0.01$ );观察组治疗后上述指标评分均低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 2 两组患者临床疗效比较

组别	临床治愈 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	显效率 /%
对照	16	13	10	11	58
观察	25	16	3	6	82 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后 PSQI 评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

组别	时间	入睡时间	睡眠时间	睡眠效率	睡眠障碍	日间功能
对照	治疗前	2.61 ± 0.43	2.55 ± 0.31	2.47 ± 0.33	2.37 ± 0.41	2.25 ± 0.30
	治疗后	1.62 ± 0.22 <sup>1)</sup>	1.58 ± 0.25 <sup>1)</sup>	1.51 ± 0.19 <sup>1)</sup>	1.39 ± 0.25 <sup>1)</sup>	1.31 ± 0.21 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	2.58 ± 0.49	2.59 ± 0.34	2.44 ± 0.40	3.41 ± 0.43	2.22 ± 0.32
	治疗后	0.59 ± 0.09 <sup>1,2)</sup>	0.62 ± 0.10 <sup>1,2)</sup>	0.56 ± 0.08 <sup>1,2)</sup>	0.46 ± 0.07 <sup>1,2)</sup>	0.42 ± 0.09 <sup>1,2)</sup>

**2.4 两组患者治疗前后血清 NF- $\kappa$ B, IL-2 和 IL-6 水平比较** 治疗后两组患者血清 NF- $\kappa$ B, IL-2 和 IL-6 水平均比治疗前明显下降( $P < 0.01$ );观察组治疗后血清 NF- $\kappa$ B, IL-2 和 IL-6 水平均明显低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 4。

## 3 讨论

亚健康失眠在中医学辨证为“不寐”范畴,《灵枢》记载:“阳气尽阴气盛则目瞑,阴气尽而阳气盛则寤矣。”亚健康状态下气血阴阳常易失调,引起阳不能入于阴则营卫失和,阴阳不相交通而神明被扰,

表 4 两组患者治疗前后血清 NF-κB, IL-2 和 IL-6 水平比较  
( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

Table 4 Comparison of serum NF-κB, IL-2 and IL-6 levels between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

组别	时间	NF-κB	IL-2	IL-6
对照	治疗前	9.62 ± 1.17	107.05 ± 11.12	6.92 ± 0.76
	治疗后	7.44 ± 0.89 <sup>1)</sup>	90.31 ± 9.46 <sup>1)</sup>	5.51 ± 0.59 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	9.85 ± 1.29	108.82 ± 10.71	6.99 ± 0.73
	治疗后	5.02 ± 0.56 <sup>1,2)</sup>	78.25 ± 7.96 <sup>1,2)</sup>	4.23 ± 0.44 <sup>1,2)</sup>

导致失眠发生;因此,阴虚火旺、心肾不交是该病常见病证<sup>[8]</sup>。《景岳全书·不寐》认为:“不寐证虽病不一,然惟知邪正二字则尽矣,盖寐本乎阴,神其主也,神安则寐,神不安则不寐,其所以不安者,一由邪气之扰,一由营气之不足耳。”故临床治疗该病当以滋阴、调营、安神为主。

本研究采用的调营养心汤为天王补心丹和桂枝汤结合减味而成,二方结合具有滋阴养血、调和营卫、补心安神之效;方中白芍益阴敛营、敛固外泄之营阴,桂枝助卫阳,二药合用调和营卫;地黄入心能养血,入肾能滋阴,故滋阴养血、壮水以制虚火;麦冬滋阴清热;酸枣仁、柏子仁养心安神;当归补血润燥,共助地黄滋阴补血,并养心安神;玄参滋阴降火;茯苓、远志养心安神;人参补气益气,并能安神益智;五味子之酸以敛心气,安心神;丹参清心活血,合补血药使补而不滞,则心血易生;桔梗为舟楫,载药上行以使药力缓留于上部心经。诸药合用,使阴平阳秘、营卫和畅,则神有所主,故神安则寐。

本组结果表明,调营养心汤可明显改善患者临床症状,降低 PSQI 评分;治疗后 4 周效果分析显示,调营养心汤组患者的临床显效率为 82%,对照组的显效率为 58%,调营养心汤组明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义;因此,给予调营养心汤对亚健康失眠阴虚火旺证具有良好疗效,值得临床借鉴使用。

NF-κB 为一个转录因子蛋白家族成员,参与细胞对各种刺激的反应,尤其对免疫反应早期和炎症反应各阶段的大量分子的调节起到重要作用。研究发现,NF-κB 在睡眠缺失情况下其机体的水平明显升高<sup>[9]</sup>。因此,体内 NF-κB 水平变化可能参与亚健康失眠的发生发展过程。本研究结果显示,两组患者治疗后血清 NF-κB 水平比较治疗前明显下降;服用调营养心汤患者血清 NF-κB 水平可进一步降低,且明显低于对照组,比较差异有统计学意义;提示

了调营养心汤可能通过降低患者血清 NF-κB 水平从而发挥治疗效果。

众所周知,人体的炎症通路受 NF-κB 调控,患者血清 NF-κB 的升高可激活下游炎症因子,IL-2 和 IL-6 是其中的两种被激活的炎症因子<sup>[10]</sup>。研究发现,IL-2 和 IL-6 作为细胞因子参与人体的睡眠和免疫功能的调节过程,慢性失眠常引起机体的慢性炎症反应以及免疫功能变化,而改变机体 IL-2 和 IL-6 的分泌水平对失眠产生重要调控作用<sup>[11]</sup>。本组结果显示,调营养心汤治疗亚健康失眠阴虚火旺证可明显改善患者临床症状,降低 PSQI 评分,提高临床疗效,下调患者血清 NF-κB, IL-2, IL-6 水平。

[参考文献]

[1] 叶人,袁拯忠,戴春秀,等.天王补心汤结合睡眠卫生宣教对阴虚火旺型亚健康失眠的干预作用[J].中国中西医结合杂志,2011,31(5):618-621.

[2] 赵娜,胡万华,袁拯忠,等.亚健康失眠阴虚火旺证与心脾两虚证症状构成分析[J].中国中西医结合杂志,2011,31(4):500-503.

[3] 周荣,胡万华,何金彩.中医药治疗亚健康失眠的研究进展[J].江西中医药,2012,43(351):74-77.

[4] 李伟,李长瑾,叶人,等.中药和认知行为干预对亚健康失眠转归的影响[J].实用医学杂志,2010,26(9):1648-1651.

[5] 中华中医药学会.亚健康中医临床指南[M].北京:中国中医药出版社,2006:1-2.

[6] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1995:22-23.

[7] 刘贤臣,唐茂芹,胡蕾.匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J].中华精神科杂志,1996,29(2):103-107.

[8] 胡万华,陈克龙,赵娜,等.亚健康失眠患者中医证型的判别分析[J].中医杂志,2012,53(2):142-144.

[9] 王志伟,汪青松.原发性失眠患者血清炎症因子水平,PBMC 中 NF-κB 表达、外周血免疫细胞计数变化及意义[J].山东医药,2015,55(23):8-11.

[10] Kim H S, Kim A R, Lee J M, et al. A mixture of trachelospermi caulis and moutan cortex radiceis extracts suppresses collagen-induced arthritis in mice by inhibiting NF-κB and AP-1 [J]. J Pharm Pharmacol, 2012,64(3):420-429.

[11] Prather A A, Vogelzangs N, Penninx B W. Sleep duration, insomnia and markers of systemic inflammation: results from the netherlands study of depression and anxiety (NESDA) [J]. J Psychiatr Res, 2015,60:95-102.

[责任编辑 何希荣]