

六味地黄丸合黄连阿胶汤加减治疗老年原发性失眠 肝肾阴虚证的临床观察

赵杰荣^{1*}, 赵书豪², 郑伟峰³

(1. 濮阳医学高等专科学校, 河南 濮阳 457000; 2. 濮阳市人民医院, 河南 濮阳 457000;
3. 河南中医药大学第二附属医院, 郑州 450002)

[摘要] **目的:** 观察六味地黄丸合黄连阿胶汤加减治疗老年原发性失眠(肝肾阴虚证)的临床疗效及对神经递质的调节作用。**方法:** 将136例患者随机分为对照组和观察组各68例。对照组睡前口服艾司唑仑片, 1~2 mg/次, 1次/d。观察组内服六味地黄丸合黄连阿胶汤加减, 1剂/d。两组均给予睡眠及认知行为指导, 均连续治疗8周, 观察期间均禁用物理疗法、针灸等措施。进行治疗前后匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)和整夜多导睡眠监测, 记录睡眠潜伏期(SL), 觉醒次数(AT), 睡眠效率(SE), 快速动眼(REM), 潜伏期(RL), 实际睡眠总时间(TST), 睡眠阶段N1, N2, N3和REM占整个睡眠时间的百分比等指标; 进行治疗前后抑郁自评量表(SDS), 焦虑自评量表(SAS)和肝肾阴虚证评分; 检测治疗前后5-羟色胺(5-HT), 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA), γ -氨基丁酸(GABA), 去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)水平; 进行副反应量表(TESS)评分。**结果:** 经秩和检验, 观察组PSQI疗效优于对照组($Z=2.115, P<0.05$); 观察组PSQI各因子评分和PSQI总分均低于对照组($P<0.01$); 观察组SL, RL, N2均少于对照组($P<0.01$), AT次数少于对照组($P<0.01$), TST, N1, N3均长于对照组($P<0.01$), SE, REM比例均高于对照组($P<0.01$); 观察组SDS, SAS和肝肾阴虚证评分均低于对照组($P<0.01$); 观察组5-HT, GABA, 5-HIAA水平均高于对照组($P<0.01$), NE, DA水平均低于对照组($P<0.01$); 观察组不良反应累积发生率为8.2%, 低于对照组的31.03% ($\chi^2=9.945, P<0.01$); 观察组TESS评分低于对照组($P<0.01$)。**结论:** 六味地黄丸合黄连阿胶汤治疗老年慢性失眠(肝肾阴虚证)可提高睡眠质量, 延长睡眠时间, 并可减轻抑郁、焦虑程度、还可调节神经递质, 起到改善睡眠效果, PSQI疗效优于艾司唑仑片, 且安全性更好。

[关键词] 原发性失眠; 老年; 肝肾阴虚证; 六味地黄丸; 黄连阿胶汤; 神经递质

[中图分类号] R289; R25; R256; R256.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)20-0094-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191833

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190528.1039.001.html>

[网络出版时间] 2019-05-30 08:35

Observation of Addition and Subtraction Therapy of Liuwei Dihuangwan Combined with Huanglian Ejiaotang to Primary Insomnia in Elderly Liver and Kidney Yin Deficiency Syndrome

ZHAO Jie-rong^{1*}, ZHAO Shu-hao², ZHENG Wei-feng³

(1. Puyang Medical College, Puyang 457000, China;

2. Puyang People's Hospital, Puyang 457000, China;

3. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of addition and subtraction therapy of Liuwei Dihuangwan combined with Huanglian Ejiaotang to primary insomnia in the elderly (liver and kidney Yin deficiency syndrome), and to investigate its regulation effect on neurotransmitter. **Method:** Randomly 136 patients were

[收稿日期] 20190410(004)

[基金项目] 2017河南省医学教育研究项目(wjlx2017168)

[通信作者] *赵杰荣, 教授级高级讲师, 从事中医教学、临床与科研工作, E-mail: pywssx2659@163.com

divided into control group (68 cases) and observation group (68 cases) by number table. Patients in control group got Estazolam tablets by oral administration before going to bed, 1-2 mg/time, 1 time/day. Patients in observation group got addition and subtraction therapy of Liuwei Dihuangwan combined with Huanglian Ejiao tang, 1 dose/day. Both groups of patients received sleep guidance and cognitive behavior guidance, with treatment course of 8 weeks. During the observation period, physical therapy and acupuncture could not been used. Before and after treatment, pittsburgh sleep quality index (PSQI), whole night polysomnography, sleep latency (SL), awakening times (AT), sleep efficiency (SE), rapid eye movement (REM), latency (RL), total actual sleep time (TST) and proportion of N1, N2, N3 and REM in the whole sleep stage were recorded. Scores of self-rating depression scale (SDS), self-rating anxiety scale (SAS), kidney Yin deficiency syndrome score and treatment emergent symptom scale (TESS) were graded, and levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA), gamma-aminobutyric acid (GABA), norepinephrine (NE) and dopamine (DA) were detected. **Result:** In rank sum test, clinical efficacy in observation group was better than that in control group ($Z = 2.115, P < 0.05$). Scores of various PSQI factors and total scores of PSQI in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.01$). SL, RL, N2, AT were less than those in control group ($P < 0.01$). TST, N1 and N3 were longer than those in control group ($P < 0.01$). SE and REM proportions were higher than those in control group ($P < 0.01$). Scores of SDS, SAS, liver and kidney Yin deficiency syndrome and TESS were lower than those in control group ($P < 0.01$). Levels of 5-HT, GABA and 5-HIAA in observation group were higher than those in control group ($P < 0.01$), while levels of NE and DA were lower than those in control group ($P < 0.01$). Cumulative incidence of adverse reactions in observation group was 8.2%, lower than 31.03% in control group ($\chi^2 = 9.945, P < 0.01$). **Conclusion:** Addition and subtraction therapy of Liuwei Dihuangwan combined with Huanglian Ejiaotang can improve sleep quality, prolong sleep time, alleviate depression, anxiety, and can also regulate neurotransmitters to improve sleep effect. The efficacy of PSQI is better than that of Estazolam tablets.

[**Key words**] primary insomnia; the elderly; liver and kidney Yin deficiency syndrome; Liuwei Dihuangwan; Huanglian Ejiaotang; neurotransmitter

随着我国人口的老齡化,失眠成为影响老年人重要疾病,调查显示高达 40% ~ 70% 的老年人存在睡眠障碍^[1]。慢性失眠导致老年人社会孤立、降低自身健康的评价、增加抑郁症风险、跌倒风险、认知功能受损等,严重影响了老年人的生活质量,加重和诱发老年人的躯体疾病,使发病率、死亡率和医疗成本增加^[2-3]。现代医学采用行为疗法、物理疗法、心理疗法,但疗效不够满意,药物疗法是最主要措施,苯二氮类药物为失眠的一线治疗药物,但仅可作为短期治疗老年慢性失眠的选择,长期应用风险可能大于获益,其遗忘特性、成瘾性、耐药性及撤药后的戒断症状等不足仍然困扰临床^[2-3]。

失眠中医又称为“不寐”,脏腑虚损、气血不足、阴阳不交是导致老年失眠病理基础^[4]。国医大师阮士怡教授认为失眠病位在心,病理基础为肝肾不足,老年患者肾精亏耗,气血不足,肝肾不足,心神失养,或阴亏于内,阴不敛阳,虚阳浮外,内扰心神,阴阳不交,均可造成失眠^[4-5]。因此多以滋阴潜阳,交通心肾之法。六味地黄丸合黄连阿胶汤正投老年失

眠肝肾不足,虚火扰神的病机特点。六味地黄丸载于《小儿药证直诀》能滋阴补肾,明显改善睡眠,且无副作用^[6]。黄连阿胶汤源于《伤寒论》,滋阴降火安神,用于“心中烦不得卧”,临床用于各种失眠均有较好的效果,药理学实验也显示黄连阿胶汤具有良好的改善睡眠作用^[7]。本研究观察了六味地黄丸合黄连阿胶汤加减治疗老年原发性失眠肝肾阴虚证的疗效,及对神经递质的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 136 例患者均来源于 2017 年 5 月至 2018 年 10 月,河南中医药大学第二附属医院心理睡眠科 80 例,濮阳市人民医院中医科 56 例。采用区组随机数字表法分为对照组和观察组各 68 例。对照组男性 30 例,女性 38 例;年龄 60 ~ 75 岁,平均 (66.25 ± 8.73) 岁;病程 6 ~ 28 个月,平均 (14.51 ± 6.33) 个月。观察组男性 28 例,女性 40 例;年龄 60 ~ 74 岁,平均 (65.80 ± 8.41) 岁;病程 6 ~ 23 个月,平均 (13.25 ± 5.69) 个月。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。研究

期间观察组脱落、失访 7 例,完成 61 例,对照组脱落、失访 10 例,完成 58 例。本研究获得河南中医药大学第二附属医院伦理委员审查批准(批号 201701KY019)。

1.2 诊断标准

1.2.1 原发性失眠诊断标准 参照《中国精神疾病分类方案与诊断标准(CCMD-3)》制定^[8]。入睡困难(入睡时间超过 30 min),睡眠维持障碍(整夜觉醒次数 ≥ 2 次),早醒、睡眠质量下降和总睡眠时间减少(通常少于 6 h),同时伴有日间功能障碍;排除躯体或精神疾病导致的继发性失眠。

1.2.2 肝肾阴虚证 参照《中医内科常见病诊疗指南-中医病证部分》^[9]制定。主证见寐差,迟寐早醒;次证见多梦,头晕健忘,耳鸣,腰膝酸软,心慌,五心烦热,潮热盗汗,舌红少苔,脉细数。主证具备+次证 2 项,结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合原发性失眠的诊断标准,病程 ≥ 6 个月(慢性失眠);②匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)《中国成人失眠诊断与治疗指南》^[8] > 7 分;③符合肝肾阴虚证诊断标准;④年龄 60~75 岁,性别不限;⑤两周内未服用过苯二氮类药物;⑥取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①各种继发性失眠,如环境因素、躯体或精神疾病所致者;②酗酒,滥用药物和药物依赖者;③合并心肺功能、肝肾功能严重异常者,合并消化、呼吸、神经、分泌、血液等系统严重疾病的患者;④合并精神病、认识功能障碍者;⑤患有严重过敏体质者;⑥同期采用其他中医药治疗措施,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 对照组睡前口服艾司唑仑片(北京中新制药厂,国药准字 H1020338),1~2 mg/次,1 次/d。观察组内服六味地黄丸合黄连阿胶汤加减,药物组成有熟地黄 30 g,山萸肉 10 g,山药 15 g,黄连片 6 g,黄芩片 10 g,白芍 20 g,阿胶 10 g^(烊化),酸枣仁 10 g,肉桂 3 g,夜交藤 30 g,茯神 20 g,甘草片 10 g;腰膝酸软者加桑寄生、牛膝各 20 g;五心烦热、潮热盗汗者加知母、牡丹皮各 10 g;耳鸣、健忘者加煅磁石 30 g^(先煎),杜仲 10 g;面色无华、少气懒言者加当归 10 g,黄芪 30 g。1 剂/d,常规水煎煮 2 次,混合药液至早晚 2 次温服。两组患者均给予睡眠指导、认知行为指导,均连续治疗 8 周,观察期间均禁采用物理疗法、针灸等措施。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①PSQI 量表见文献^[8],包

括睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍等 7 个因子,每个因子 0~3 分,共 0~21 分,得分越高,睡眠质量越差。治疗前后各评价 1 次。②整夜多导睡眠监测,采用 P&D-9600 型多导睡眠监测仪器(北京泰达新兴医学工程技术有限公司),条件见安静舒适、隔音单人房间,室温 20~25℃。患者先于房间适应性睡眠 2 晚。于治疗前后各监测 1 次,时点为 22 时至次日 6 时,记录受试时间(TRT),睡眠时间、睡眠潜伏期(SL),觉醒次数(AT),睡眠效率(SE),快速动眼(REM),潜伏期(RL),实际睡眠总时间(TST),睡眠阶段 N1,N2,N3,REM 占整个睡眠时间的百分比。

1.6.2 次要疗效指标 ①情绪影响情况评价,采用抑郁自评量表(SDS)和焦虑自评量表(SAS)^[8]。于治疗前后各评价 1 次。②肝肾阴虚证评分,参照《中药新药临床研究指导原则》制定,对寐差,多梦,头晕健忘,耳鸣,腰膝酸软,心慌,五心烦热,潮热盗汗等症状,按无、轻、中、重依次记 0~3 分。于治疗前后各评价 1 次。③神经递质检查,检测治疗前后 5-羟色胺(5-HT),5-羟吲哚乙酸(5-HIAA), γ -氨基丁酸(GABA),去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)水平,采用酶联免疫吸附法检测,5-HT 和 GABA 试剂盒(上海通蔚生物工程有限公司,批号分别为 201809A01,201810694),NE,DA,5-HIAA 试剂盒(南京建成生物工程研究所有限公司,批号分别为 20181245,2018B9011 和 201711054)。

1.6.3 不良反应情况 采用副反应量表(TESS)评分标准^[10],共 36 个项目,分无症状(0 分),偶有(1 分),轻度(2 分),中度(3 分)和重度(4 分)。

1.7 疗效标准 PSQI 疗效指数标准,痊愈见疗效指数 $\geq 75\%$,显著见疗效指数 $\geq 50\%$, $< 75\%$;有效见疗效指数 $\geq 25\%$, $< 50\%$;无效见疗效指数 $< 25\%$ 。

1.8 统计学处理 数据采用 SPSS 22.0 统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验分析,等级资料采用秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

1.9 质量控制 试验前对 2 个中心的研究者进行治疗方案和相关标准操作规程的统一培训,研究期间课题指定监查定期对受试者和病例填写情况进行质量控制。制定受试者服药日志卡,记录每日药物次数与量,研究结束时对未达到依从性要求(服药依从性 $\geq 80\%$)的患者剔除处理。

2 结果

2.1 两组患者 PSQI 疗效比较 经秩和检验, 观察组 PSQI 疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($Z = 2.115, P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者 PSQI 疗效指数比较

Table 1 Comparison of PSQI clinical efficacy between two groups

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
对照	58	14	27	12	5
观察	61	23	30	7	1

表 2 两组治疗前后 PSQI 各因子评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of PSQI factor scores between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	睡眠质量	入睡时间	睡眠时间	睡眠效率
对照	58	治疗前	2.31 ± 0.45	2.11 ± 0.36	2.44 ± 0.47	1.97 ± 0.38
		治疗后	0.99 ± 0.28 ¹⁾	0.83 ± 0.28 ¹⁾	1.08 ± 0.24 ¹⁾	0.83 ± 0.24 ¹⁾
观察	61	治疗前	2.44 ± 0.47	2.25 ± 0.34	2.37 ± 0.38	2.01 ± 0.39
		治疗后	0.65 ± 0.22 ^{1,2)}	0.58 ± 0.18 ¹⁾	0.71 ± 0.24 ^{1,2)}	0.60 ± 0.18 ^{1,2)}

组别	例数	时间	睡眠障碍	催眠药物	日间功能	PSQI 总分
对照	58	治疗前	2.33 ± 0.36	-	2.09 ± 0.37	13.78 ± 3.55
		治疗后	0.95 ± 0.26 ¹⁾	2.49 ± 0.55 ¹⁾	1.02 ± 0.27 ¹⁾	8.12 ± 1.85 ¹⁾
观察	61	治疗前	2.37 ± 0.38	-	2.13 ± 0.43	14.11 ± 3.63
		治疗后	0.68 ± 0.21 ¹⁾	0.82 ± 0.15 ^{1,2)}	0.69 ± 0.18 ^{1,2)}	5.42 ± 0.96 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 ~ 5 同)。

($P < 0.01$), AT 次数减少 ($P < 0.01$), SE, REM 比例均增高 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组 SL, RL, N2 均少于对照组 ($P < 0.01$), AT 次数少于对照组 ($P < 0.01$), TST, N1, N3 均长于对照组 ($P < 0.01$), SE, REM 比例均高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后多导睡眠监测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of polysomnography monitoring results between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TRT/min	SL/min	AT/次	SE/%	RL/min
对照	58	治疗前	411.28 ± 37.64	32.27 ± 5.56	6.17 ± 1.36	65.47 ± 8.86	121.48 ± 17.85
		治疗后	422.75 ± 45.13	25.47 ± 4.37 ¹⁾	4.95 ± 1.24 ¹⁾	73.42 ± 10.15 ¹⁾	97.53 ± 14.72 ¹⁾
观察	61	治疗前	406.14 ± 35.16	31.85 ± 5.43	6.25 ± 1.42	64.75 ± 9.27	125.64 ± 19.36
		治疗后	441.49 ± 47.21	18.26 ± 3.82 ^{1,2)}	4.01 ± 0.98 ^{1,2)}	84.16 ± 13.80 ^{1,2)}	83.22 ± 13.01 ^{1,2)}

组别	例数	时间	TST/min	N1/min	N2/min	N3/min	REM%
对照	58	治疗前	282.74 ± 26.03	80.56 ± 14.18	195.77 ± 23.96	42.83 ± 7.95	18.93 ± 3.14
		治疗后	348.69 ± 32.75 ¹⁾	90.12 ± 15.27 ¹⁾	173.68 ± 19.33 ¹⁾	49.50 ± 9.26 ¹⁾	22.43 ± 4.88 ¹⁾
观察	61	治疗前	277.91 ± 25.52	81.97 ± 13.52	198.25 ± 24.53	44.08 ± 7.75	18.67 ± 3.43
		治疗后	387.21 ± 42.16 ^{1,2)}	102.48 ± 16.13 ^{1,2)}	157.56 ± 17.07 ^{1,2)}	57.16 ± 10.82 ^{1,2)}	25.58 ± 5.55 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后 5-HT, GABA, NE, DA 和 5-HIAA 水平变化情况比较 与治疗前相比较, 两组患者 5-HT, GABA, 5-HIAA 水平均有升高, NE, DA 水平均下降 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组 5-HT,

2.2 两组患者治疗前后 PSQI 各因子评分比较 与治疗前相比较, 两组患者 PSQI 量表除催眠药物外其他各因子评分及 PSQI 总分均明显降低 ($P < 0.01$), 两组催眠药物评分均显著上升 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组 PSQI 各因子评分和 PSQI 总分均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 两组患者治疗前后多导睡眠监测结果比较 两组患者治疗前后 TRT 变化无统计学意义, 组间比较也无统计学差异; 与治疗前相比较, 两组患者 SL, RL, N2 均减少 ($P < 0.01$), TST, N1, N3 均增加

2.4 两组患者治疗前后 SDS, SAS 和肝肾阴虚证评分比较 与治疗前相比较, 两组患者 SDS, SAS 和肝肾阴虚证评分均明显下降 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组患者 SDS, SAS 和肝肾阴虚证评分均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 4。

GABA, 5-HIAA 水平均高于对照组 ($P < 0.01$), NE, DA 水平均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 5。

2.6 两组患者不良反应情况比较 观察组不良反应累积发生率为 8.2%, 低于对照组的 31.03%

表 4 两组患者治疗前后 SDS,SAS 和肝肾阴虚证评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of SDS, SAS and liver and kidney Yin deficiency syndrome scores between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SDS	SAS	肝肾阴虚证
对照	58	治疗前	58.75 ± 7.57	61.58 ± 7.46	16.19 ± 3.55
		治疗后	52.52 ± 5.77 ¹⁾	53.37 ± 5.82 ¹⁾	9.81 ± 2.25 ¹⁾
观察	61	治疗前	59.94 ± 7.38	61.82 ± 7.41	16.25 ± 3.47
		治疗后	48.15 ± 5.51 ^{1,2)}	46.95 ± 5.38 ^{1,2)}	5.99 ± 1.41 ^{1,2)}

表 5 两组患者治疗前后 5-HT,GABA,NE,DA 和 5-HIAA 水平变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of changes in 5-HT, GABA, NE, DA and 5-HIAA levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	5-HT/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	GABA/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	NE/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	5-HIAA/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	DA/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	58	治疗前	10.22 ± 2.64	216.91 ± 32.85	5.12 ± 0.74	17.48 ± 2.53	566.53 ± 80.17
		治疗后	15.53 ± 3.78 ¹⁾	275.03 ± 37.28 ¹⁾	4.27 ± 0.49 ¹⁾	20.06 ± 2.69 ¹⁾	458.63 ± 71.83 ¹⁾
观察	61	治疗前	10.07 ± 2.39	212.47 ± 31.74	5.05 ± 0.69	17.32 ± 2.27	572.90 ± 83.24
		治疗后	19.72 ± 4.51 ^{1,2)}	319.42 ± 43.61 ^{1,2)}	3.41 ± 0.37 ^{1,2)}	22.51 ± 3.03 ^{1,2)}	337.05 ± 51.72 ^{1,2)}

表 6 两组患者不良反应情况比较

Table 6 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	例数	头晕 /例	嗜睡 /例	乏力 /例	恶心、 口苦/例	肝功 异常/例	肾功能 异常/例	累积发 生率/%	TESS /($\bar{x} \pm s$)分
对照	58	3	4	4	2	2	3	31.03	25.6 ± 4.77
观察	61	1	0	1	1	1	1	8.20 ¹⁾	5.03 ± 1.38 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

等范畴。老年人因年龄渐长,脏腑虚损,气血亏虚,肾精不足,形成了老年慢性失眠的病理基础^[11]。《黄帝内经·灵枢·营卫生会》:“老者之气血衰……五脏之气相搏,其营气衰少而卫气内伐,故昼不精夜不瞑。”《景岳全书·不寐》曰:“真阴精血不足,阴阳不交,而神有不安其室耳”“……营主血,血虚则无以养心,心虚则神不守舍”。肝肾阴血不足,一则水不涵木,亢阳内扰,上冲清窍,扰动心神,难以安睡;二则肝木生心火,若肝阴虚,肝之虚阳使心火旺盛,心的神明“神”则不得清静,魂不守舍,因此睡眠时神魂飞扬^[12];三则肾中精血不足,不能上奉于心,心火上浮,心神不能安,而心烦、多梦^[5]。李文超等^[13]对 258 例中老年失眠患者的调查显示肝肾阴虚、心肾不交证、心胆气虚是最主要的证型,肝、心、肾是最主要的病位,证候血虚、气虚、阴虚为主。因此临床治以补肝益肾、滋阴降火、安神助眠之法。

六味地黄丸合黄连阿胶汤中熟地黄滋阴补肾、填精益髓,山萸肉补养肝肾、收涩固精,山药健脾生津、补肾固精,此“三补”滋养肝脾肾,阿胶补血滋阴,白芍柔肝滋阴,黄连片、黄芩片清泻心火,肉桂引

($\chi^2 = 9.945, P < 0.01$);观察组 TESS 评分低于对照组($P < 0.01$),见表 6。

3 讨论

长期的失眠增加罹患各种健康问题的风险,必须及时采取治疗,其治疗目的是改善睡眠质量、增加有效的睡眠时间,消除影响睡眠的危险因素,避免药物治疗带来的负面效应,提高生活质量^[8]。

中医将本病归为“不寐”“不得卧”“目不瞑”

火归元,酸枣仁生津养心补肝,宁心安神,茯神健脾,夜交藤养心、安神,甘草片补气益脾,调和诸药。全方共奏滋补肝肾、清泻心火、宁心安神之功。六味地黄丸用于肾阴不足、虚火上炎所致头晕、耳鸣、腰膝酸软、盗汗、健忘、失眠多梦等病证,具有增强人体免疫力、抗衰老、抗疲劳、调节内分泌、保肝、改善肾功等多种药理作用,用于心肾不交之不寐有较好的临床效果^[14]。黄连阿胶汤可调节 Th1/Th2 的失衡状态、改善脑内相关神经递质的含量,调节 5-HT, GABA, γ -氨基丁酸从而起到改善失眠的作用^[15]。酸枣仁中黄酮类成分具有镇静安神、抗焦虑、抗抑郁、增强记忆力、脑神经保护、抗氧化、提高免疫力等多种药理作用^[16]。夜交藤中主要含有蒽醌类、二苯乙烯苷成分均具有改善睡眠的作用^[17]。茯苓含有茯苓酸、茯苓多糖、微量元素,茯苓、茯神水煎液具有一定的镇静催眠作用,且茯神的效果更优^[18]。

PSQI 是评价失眠程度的公认量表,整夜多导睡眠图用于失眠监测和疗效评估的客观指标^[8]。结果显示观察组 PSQI 各因子评分和 PSQI 总分均低于对照组,观察组 SL, RL, N2 均少于对照组,AT 次数

少于对照组, TST, N1, N3 均长于对照组, SE, REM 比例均高于对照组, 观察组 PSQI 疗效优于对照组, 提示了六味地黄丸合黄连阿胶汤方能调节患者的睡眠进程、睡眠结构, 提高了睡眠质量, 延长了睡眠时间, 疗效优于艾司唑仑片。研究结果还显示, 治疗后观察组 SDS, SAS 和肝肾阴虚证评分均低于对照组, 可见六味地黄丸合黄连阿胶汤还能减轻患者的抑郁、焦虑程度, 减轻失眠肝肾阴虚的中医症状。

研究认为失眠的发生与神经递质代谢密切相关, 多个神经介质在睡眠-觉醒过程中起着重要的作用。5-HT 为抑制性神经递质, 能通过促进慢波睡眠产生、减弱皮层活动等途径, 起到镇静催眠的作用^[19]。5-HIAA 是 5-HT 代谢产物, 其水平直接表达了 5-HT 的合成和代谢的加强^[20]。GABA 能过阻断中枢神经兴奋传导和过度放电, 调节睡眠, 其水平下降, 可使醒核团功能增强, 诱发觉醒^[19]。DA 是单胺类神经递质, 是兴奋性神经递质, 具有促觉醒、维持兴奋的作用, 其含量降低能够减少觉醒次数, 有助于促进睡眠^[21]。NE 可引起交感神经系统活性增强, DA 为合成 NE 的前体物, NE 是脑电觉醒的维持介质^[22]。本研究结果显示 5-HT, GABA, 5-HIAA 水平均高于对照组, NE, DA 水平均低于对照组, 提示了六味地黄丸合黄连阿胶汤能调节老年慢性失眠患者的神经递质水平, 从而起到改善睡眠的作用。

治疗后观察组不良反应累积发生率为 8.2%, 低于对照组的 31.03%, 观察组 TESS 评分低于对照组, 可见六味地黄丸合黄连阿胶汤不良发生率低, 程度轻, 安全性好。

综上, 六味地黄丸合黄连阿胶汤治疗老年慢性失眠(肝肾阴虚证)可提高睡眠质量, 延长睡眠时间, 并可减轻抑郁、焦虑程度, 还可调节神经递质, 起到改善睡眠效果, 疾病疗效均优于艾司唑仑片, 并且安全性好, 但老年慢性失眠反复发作的情况, 限于时间的不足, 本研究未观察复发情况, 将在今后的研究中进行完善。

[参考文献]

[1] Jaussent I, Dauvilliers Y, Ancelin M L, et al. Insomnia symptoms in older adults; associated factors and gender differences[J]. Am Geriatr Psychiatry, 2011, 19(1): 88-97.
[2] 张峻弓, 冯威, 陆峥. 老年失眠症的病因和治疗研究进展[J]. 世界临床药物, 2018, 39(4): 229-234.
[3] 张沅, 梁冰. 老年慢性失眠的治疗进展[J]. 中华全科医学, 2016, 14(3): 471-473.

[4] 王声强, 张伟玲, 赵甫刚, 等. 老年失眠症的基本病机与辨证要点及其针刺治疗对策研究[J]. 河北中医药学报, 2016, 31(1): 8-11.
[5] 宋美莹, 张军平, 王晓景, 等. 阮士怡辨治失眠三法[J]. 中医杂志, 2018, 59(13): 1095-1098.
[6] 华玉凡, 谭子虎. 六味地黄丸合交泰丸加味治疗不寐疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(10): 38-39.
[7] 庄红艳, 刘杰, 尹冬青, 等. 黄连阿胶汤治疗不寐症的研究进展[J]. 中国药师, 2018, 21(12): 2223-2226.
[8] 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[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 534-540.
[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: 中国中医药科技出版社, 2008: 50-54.
[10] 张明园. 副反应量表(TESS)[J]. 上海精神医学, 1984, 6(2): 77-80.
[11] 梁肖媚. 耳穴揸针治疗老年原发性失眠临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2017, 36(6): 719-722.
[12] 胡晓洁, 王兴臣. 肝肾亏虚失眠探讨[J]. 云南中医中药杂志, 2013, 34(8): 82-83.
[13] 李文超, 张琳碧, 刘艳莉. 中老年失眠症中医证候及证候要素分布特点的文献研究[J]. 吉林中医药, 2018, 38(8): 918-920.
[14] 吴梅艳, 李平. 六味地黄丸的药理作用及临床运用综述[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(9): 1023-1025.
[15] 贾利利, 周宁, 李凯, 等. 黄连阿胶汤对氯苯丙氨酸致失眠模型小鼠神经递质的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 240-242.
[16] 张婷, 张岩, 王文彤, 等. 酸枣仁中黄酮成分及其药理作用研究进展[J]. 天津药学, 2018, 30(1): 69-74.
[17] 汲广全, 杨娟, 杨小生. 夜交藤改善睡眠活性成分研究[J]. 中成药, 2011, 33(3): 514-516.
[18] 游秋云, 王平. 茯苓、茯神水煎液对小鼠镇静催眠作用的比较研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2013, 15(2): 15-17.
[19] 蔡艳, 叶玉妹, 张涛, 等. 桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗阴虚火旺型更年期失眠疗效及对患者睡眠质量、神经递质的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 15-17.
[20] 宋春侠, 暴宏伶, 时菁静, 等. 泻土化痰汤治疗顽固性失眠痰瘀内阻证的临床研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(1): 185-189.
[21] 李勇, 李恒飞. 调任通督针法联合疏肝安神汤治疗失眠的疗效及对 5-羟色胺和多巴胺水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(32): 3561-3563, 3594.
[22] 郭鑫, 岳增辉, 谢菊英, 等. 针刺对失眠大鼠血清去甲肾上腺素、多巴胺及 5-羟色胺含量的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(4): 46-50.

[责任编辑 何希荣]