

疏肝解郁胶囊联合西药治疗肝郁气滞型失眠 对患者睡眠及认知的影响

高 超¹ 张军会²

(1 南阳市第四人民医院中西医结合科, 南阳, 473000; 2 南阳医学高等专科学校中医系, 南阳, 473100)

摘要 目的:探讨疏肝解郁胶囊联合西药治疗肝郁气滞型失眠对患者睡眠质量及认知功能的影响。方法:选取 2015 年 3 月至 2017 年 4 月南阳市第四人民医院收治的肝郁气滞型失眠患者 120 例,按随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组 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疏肝解郁胶囊治疗,2 组均连续治疗 4 周。统计并比较 2 组临床疗效、治疗前后睡眠质量及认知功能指标变化。结果:治疗后观察组临床总有效率高达 95.00%,较对照组的 63.33% 显著升高($P < 0.01$);与治疗前比较,治疗后 2 组患者睡眠时间均显著延长,且观察组显著长于对照组($P < 0.01$);2 组夜间觉醒、多梦恶梦、日间困倦及精力不足评分均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且除日间困倦外观察组上述指标评分均显著低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与治疗前比较,治疗后观察组 N2-PL、P3-PL 均显著缩短,P3 Amp 及 MoCA 评分显著增大,且 2 组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论:疏肝解郁胶囊联合右佐匹克隆可有效改善肝郁气滞型失眠患者睡眠质量及认知功能,疗效显著提高且优于右佐匹克隆单用。

关键词 肝郁气滞;失眠;右佐匹克隆;疏肝解郁胶囊;睡眠质量;认知功能;疗效

Effects of Shugan Jieyu Capsule Combined with Western Medicine on Sleep and Cognition in the Treatment of Liver-depression and Qi-stagnation Type Insomnia Patients

Gao Chao¹, Zhang Junhui²

(1 Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Department, Nanyang Fourth People's Hospital, Nanyang 473000, China; 2 Department of Traditional Chinese Medicine Science, Nanyang Medical College, Nanyang 473100, China)

Abstract Objective: To explore effects of Shugan Jieyu Capsule combine with western medicine on the sleep and cognition in the treatment of liver-depression and qi-stagnation type insomnia patients. **Methods:** A total of 120 cases liver-depression and qi-stagnation type insomnia patients in our hospital from March 2015 to April 2017 were selected and divided into control group and study group according to random number table method, with 60 cases in each group. Control group was treated with eszopiclone, and study group was treated with Shugan Jieyu Capsule on the basis of control group. Both groups were treated for 4 weeks continuously. The clinical efficacy, the changes of sleep quality and cognitive function indicators before and after treatment of 2 groups were statistised and compared. **Results:** The total clinical efficacy of study group reached up to 95.00%, which was higher than that 63.33% of control group significantly ($P < 0.01$); Compared with before treatment, the sleep time of 2 groups lengthened significantly, and study group was longer than control group ($P < 0.01$). The scores of waked up at night, dreaminess, daily sickness, lack of energy decreased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and excepted the daily sickness, the others scores of study group were lower than that of control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); Compared with before treatment, the N2-PL, P3-PL of study group shortened after treatment significantly, and P3 Amp and MoCA score increased significantly. The difference between 2 groups was significant ($P < 0.01$). **Conclusion:** Shugan Jieyu Capsule combined with eszopiclone can improve the sleep quality and cognitive function of liver-depression and qi-stagnation type insomnia patients, and the clinical efficacy increase significantly and which is better than that of eszopiclone alone.

Key Words Liver-depression and qi-stagnation; Insomnia; Eszopiclone; Shugan Jieyu Capsule; Sleep quality; Cognitive function; Efficacy

中图分类号:R256.23 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.05.019

失眠是一种持续时间比较长的睡眠质及量难以令人满意的病理状态,肝郁气滞型失眠是其中比较常见的类型,主要是由于机体气机郁滞、肝失疏泄所

导致,患者常表现为入睡困难、睡眠时间不足、夜间觉醒、睡眠质量差等,肝郁气滞型失眠患者若长期得不到有效治疗,易诱发记忆力降低、注意力及思维能

力障碍等认知障碍,并可能伴发焦虑、抑郁等严重精神疾病^[1-3]。右佐匹克隆是典型的非苯二氮卓类药物,其具有催眠、镇静、抗焦虑等功效,但长期用药或用量过大会使患者出现熟睡,甚至昏迷等症状,因而其应用受限^[4]。近年来,中医药对肝郁气滞型失眠的治疗取得极大进展,中西医结合治疗日渐受到众多学者的推崇^[5],本研究旨在探讨中西医结合治疗方案疏肝解郁胶囊联合右佐匹克隆对肝郁气滞型失眠患者睡眠及认知的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年3月至2017年4月南阳市第四人民医院收治的肝郁气滞型失眠患者120例,按随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组60例。对照组中男29例,女31例;年龄20~72岁,平均年龄 (35.14 ± 8.96) 岁;病程0.7~7.1年,平均病程 (3.1 ± 1.9) 年;失眠程度:轻度18例,中度23例,重度19例。观察组中男30例,女30例;年龄21~70岁,平均年龄 (34.68 ± 9.02) 岁;病程0.7~7.2年,平均病程 (3.1 ± 1.9) 年;失眠程度:轻度17例,中度25例,重度18例。2组患者间基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),组间具有可比性。本研究已取得南阳市第四人民医院医学伦理委员会的审批同意(审批号:2015003)。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照《ICD-10 精神与行为障碍分类》^[6]中有关失眠症的相关诊断标准;中医诊断标准参照《中医内科学》^[7]中有关肝郁气滞型不寐的诊断标准。

1.3 纳入标准 符合上述中西医诊断标准者;年龄18~75岁;匹兹堡睡眠质量指数量表评分(PSQI) > 7 分者;汉密顿抑郁量表(HAMD)总分 ≥ 14 分者;伴有入睡困难、胸闷肋胀、早醒、多梦、情绪低落、头晕头痛、心悸健忘、便秘尿黄等症状者;入院前1周内未服用过抗抑郁、抗精神病等药物者;自愿参与本研究且患者及其家属均对本研究知情同意者。

1.4 排除标准 因严重躯体性疼痛或服用其他药物导致失眠者;伴有严重内分泌紊乱、免疫或风湿性疾病者;伴有严重精神疾病或其他恶性肿瘤性疾病者;对本研究所用药物过敏者;妊娠或哺乳期妇女等。

1.5 脱落与剔除标准 治疗依从性不佳;中途提出退出者;不能严格按照治疗方案完成整个治疗计划者;治疗期间发生重大疾病必须终止治疗者等。

1.6 治疗方法 对照组患者给予右佐匹克隆片(江苏天士力帝益药业有限公司,国药准字H20090210)

治疗,初始剂量3 mg/d,据患者实际病情调整用药剂量,最大剂量为6 mg/d。观察组在对照组的基础上联合疏肝解郁胶囊(成都康弘药业集团股份有限公司,国药准字Z20080580)治疗,0.72 g/次,3次/d,2组均连续治疗4周。

1.7 观察指标 1) 治疗后统计2组临床疗效;2) 分别于治疗前后采用PSQI评分评价2组患者睡眠质量,主要包括睡眠时间、夜间觉醒、多梦恶梦、日间困倦、精力不足等,睡眠时间越长,各项分值越低,患者睡眠质量越好;3) 分别于治疗前后采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评价患者认知功能,总分30分,正常值为26分,校正受教育程度的偏倚,评分越高,患者认知功能越好;另采用诱发电位仪检测并比较治疗前后患者事件相关电位P300,记录N2、P3潜伏期(N2-PL、P3-PL)及P3波幅(P3 Amp)等。

1.8 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]评估2组临床疗效:各临床症状、体征基本完全消失,睡眠时间恢复正常或夜间睡眠时间长于6 h,睡眠深沉,精力充沛为治愈;各临床症状、体征有明显好转,睡眠时间延长约3 h,睡眠深度增加,但总睡眠时间仍不足6 h为显效;各临床症状、体征有所减轻,睡眠时间延长不足3 h为有效;各临床症状、体征未见明显改善,睡眠也未见明显改善为无效。总有效率=治愈率+显效率+有效率。

1.9 统计学方法 采用SPSS 19.0软件做统计学分析,中医证候积分、睡眠治疗及认知功能指标均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;临床疗效以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较 治疗后观察组临床总有效率高达95.00%,较对照组的63.33%显著升高($P < 0.05$)。见表1。

2.2 治疗前后2组睡眠质量比较 与治疗前比较,治疗后2组患者睡眠时间均显著延长,且观察组显著长于对照组($P < 0.01$);2组夜间觉醒、多梦恶梦、日间困倦及精力不足评分均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且除日间困倦外观察组上述指标评分均显著低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表2。

2.3 治疗前后2组认知功能指标比较 与治疗前比较,治疗后观察组N2-PL、P3-PL均显著缩短,P3 Amp及MoCA评分显著增大,且2组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表3。

表 1 2 组临床疗效比较[例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组(<i>n</i> = 60)	17(28. 33)	10(16. 67)	11(18. 33)	22(36. 67)	38(63. 33)
观察组(<i>n</i> = 60)	35(58. 33)	13(21. 67)	9(15. 00)	3(5. 00)	57(95. 00) *

注:与对照组比较, * *P* < 0. 05

表 2 治疗前后 2 组睡眠质量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	睡眠时间(h)	夜间觉醒(分)	多梦恶梦(分)	日间困倦(分)	精力不足(分)
对照组(<i>n</i> = 60)					
治疗前	5. 28 ± 2. 43	2. 47 ± 1. 26	2. 39 ± 1. 19	2. 31 ± 1. 23	2. 34 ± 0. 65
治疗后	6. 49 ± 2. 26 **	1. 69 ± 1. 04 **	1. 94 ± 1. 09 *	1. 67 ± 0. 98 **	0. 96 ± 0. 55 **
观察组(<i>n</i> = 60)					
治疗前	5. 31 ± 2. 36	2. 39 ± 1. 33	2. 40 ± 1. 20	2. 35 ± 1. 25	2. 29 ± 0. 63
治疗后	7. 79 ± 2. 01 **△△	1. 28 ± 1. 01 **△	1. 51 ± 1. 07 **△	1. 42 ± 0. 87 **	0. 57 ± 0. 46 **△△

注:与治疗前比较, * *P* < 0. 05, ** *P* < 0. 01; 与对照组比较, △ *P* < 0. 05, △△ *P* < 0. 01

表 3 治疗前后 2 组 P300 认知电位及 MoCA 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	P300 认知电位			MoCA 评分(分)
	N2-PL(ms)	P3-PL(ms)	P3 Amp(μ V)	
对照组(<i>n</i> = 60)				
治疗前	232. 87 ± 22. 01	345. 07 ± 22. 96	4. 33 ± 1. 08	23. 87 ± 2. 98
治疗后	230. 04 ± 23. 06	338. 97 ± 23. 07	4. 37 ± 1. 11	24. 18 ± 3. 03
观察组(<i>n</i> = 60)				
治疗前	234. 76 ± 21. 35	343. 29 ± 23. 64	4. 38 ± 1. 09	23. 46 ± 3. 01
治疗后	212. 08 ± 19. 65 **△△	319. 63 ± 25. 12 **△△	5. 97 ± 1. 10 **△△	26. 03 ± 2. 86 **△△

注:与治疗前比较, ** *P* < 0. 01; 与对照组比较, △△ *P* < 0. 01

3 讨论

肝郁气滞型失眠是临床常见病证的一种, 严重干扰患者正常生活、工作及身心健康^[9-10]。右佐匹克隆是新型的非苯二氮卓类镇静催眠药, 对失眠患者具有一定的效果, 但会诱发意识模糊、共济失调、幻觉、呼吸抑制、反常运动及肌肉无力等不良症状, 且患者具有依赖性, 出现戒断症状, 同时其对认知功能也具有一定的影响, 故限制了其临床应用, 因此寻求更为有效、安全的综合治疗方案成为亟待解决的难题^[11-12]。

近年来中医对失眠的治疗方面取得了一定的进展,《黄帝内经》中记载失眠又称“不寐”, 归属于“不得卧”“夜不瞑”“目不瞑”“不得眠”等范畴, 认为失眠主要与心、肝、脾脏关系最为密切。《本草纲目》中记载:“人卧则血归于肝, 令血不静, 卧不归肝, 故惊悸而不得卧”, 肝主疏泄而恶抑郁, 长期情志不遂, 情郁其中, 导致肝失条达, 疏泄不利, 肝气郁结, 日久上心, 则上扰心神, 致心神不宁, 最终易形成不寐; 失眠主要与情志内伤和肝气虚弱有关, 故肝郁气滞型失眠最为常见, 故患者多表现为胸肋胀满, 善太息, 头昏头痛等肝郁气滞证等表现。肝郁气滞型失眠的基本病机是气机紊乱、肝失条达、痰瘀阻滞, 故

应以疏肝、解郁、益气为治则^[13-14]。本研究所用疏肝解郁胶囊主要由贯叶金丝桃、刺五加组成, 其中贯叶金丝桃具有清热解毒、疏肝解郁等功效, 主治气滞郁闷、情志不畅; 刺五加则具有健脾益气、补肾安神、活血止痛、疏肝理气等作用, 主治脾肾阳虚、失眠、多梦及体虚乏力等, 两者合用, 共奏疏肝和胃、养心安神之功效, 肝调血量功能恢复, 血归于肝脏, 则可入睡^[15]。现代临床研究^[16]证实, 疏肝解郁胶囊具有良好的镇静、催眠、抗疲劳作用, 可有效缩短失眠患者睡眠潜伏期, 延长睡眠时间, 还可提高患者免疫功能, 疗效显著。本研究中治疗后观察组临床总有效率达 95. 00%, 较对照组的 63. 33% 显著升高; 治疗后 2 组患者睡眠时间均显著延长, 且观察组长于对照组; 2 组夜间觉醒、多梦恶梦、日间困倦及精力不足评分均显著降低, 观察组改善幅度均优于对照组。提示在右佐匹克隆的基础上联合疏肝解郁胶囊可大大提高肝郁气滞型失眠患者的临床疗效, 更有效地改善患者睡眠质量。

良好的睡眠质量对机体记忆力、脑力的保持及脑细胞能量储存均具有重要意义, 长期失眠可导致机体功能失调, 思维、精神异常等认知障碍, 严重影响患者正常生活及身心健康^[17]。事件相关电位

P300 是指当机体对某客体进行认知加工时,从头颅表面记录的大脑电位,可有效反映认知过程中大脑的神经电生理变化,其中 P300 波幅反映大脑信息加工时有效资源的启动程度;P300 潜伏期则是反映刺激分类的速度,也是刺激处理的标志,均是反映受试者认知功能的有效电生理指标^[18];MoCA 量表也是评价机体认知功能的有效工具之一,具有较高的敏感性和特异度^[19]。中医学认为肝气郁结型认知障碍常散见于善忘、健忘等,主要病理因素为痰浊血瘀,肝气郁结,疏泄失职,则全身气机不畅,使脾胃运化乏源,气血亏虚,导致脑之功能下降,本研究所用疏肝解郁胶囊可益气活血,通畅全身气机,气血运行无阻、使精微物质布达于脑。本研究中治疗后观察组 N2-PL、P3-PL 均显著缩短,P3 Amp 及 MoCA 评分显著增大,且观察组变化幅度更为显著,与石伟纲等^[20] 研究结果相似,提示右佐匹克隆的基础上联合疏肝解郁胶囊还可有效改善肝郁气滞型失眠患者的认知功能,可能是由于疏肝解郁胶囊可有效改善脑膜微循环,有效增强患者脑细胞氧供,进而改善患者认知功能。

综上所述,中西医结合治疗方案疏肝解郁胶囊联合右佐匹克隆可有效改善肝郁气滞型失眠患者睡眠质量,提高临床治疗效果,且可显著改善患者认知功能,疗效显著优于右佐匹克隆单用,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 王志丹,陈少玫. 失眠症中西医治疗的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(3):355-356.
- [2] 王媛媛,秦霞,杨丽丽. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗肝郁气滞型失眠[J]. 山西中医,2010,26(6):40-40.
- [3] Jiang X L,Zhang Y,Lei Y,et al. Case-control study on the association between qi-stagnation and insomnia[J]. Journal of Chinese Integrative Medicine,2012,10(6):655-662.
- [4] 董俊兴,张永昌,张金苹. 右佐匹克隆治疗失眠症疗效观察[J].

中国实用神经疾病杂志,2013,16(18):100.

- [5] 冯瑶婷. 加减柴胡龙骨牡蛎汤合调周法治疗生育期女性肝郁气滞证失眠的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学,2012.
- [6] 刘平. ICD-10 精神与行为障碍分类[M]. 北京:人民卫生出版社,1995:5-7.
- [7] 王永炎. 临床中医内科学[M]. 北京:北京出版社,1994:574-574.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [9] Ji X,Wang Q,Zhu W. Expressions of neurotransmitters in patients of insomnia differentiated as liver stagnation transforming into fire treated with acupuncture[J]. Chinese acupuncture & moxibustion,2015,35(6):549-52.
- [10] 茅盈盈. 额顶带、额旁1带头皮针治疗肝郁气滞型失眠症的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学,2012.
- [11] 张焕芝,朱向东,张静霞,等. 柴胡疏肝散联合右佐匹克隆片对肝郁气滞型失眠症的疗效观察[J]. 中医研究,2016,29(6):5-7.
- [12] 赵云肖. 参松养心胶囊和佐匹克隆联用治疗老年慢性失眠的效果[J]. 中国社区医师,2016,32(27):106-107.
- [13] 屈亚哲. “龙虎交战”针法为主治疗肝郁气滞型失眠症患者抑郁状态的临床研究[D]. 成都:成都中医药大学,2011.
- [14] 宋翠玲. 安神汤加减辨证治疗肝郁气滞型失眠的临床效果[J]. 中国保健营养,2016,26(14):270-271.
- [15] 吕晓静,李振宇. 疏肝解郁胶囊对老年失眠症患者生命质量的影响[J]. 中国民间疗法,2016,24(10):58-59.
- [16] 陈允恩,高志俊,程淑英,等. 金龙解郁胶囊治疗失眠症的临床疗效观察[J]. 中国医药,2013,8(1):45-46.
- [17] Haimov I,Shatil E. Cognitive training improves sleep quality and cognitive function among older adults with insomnia[J]. PLoS One,2013,8(4):e61390.
- [18] 章潇迪. 平肝活血方对失眠症伴记忆力减退患者事件相关电位 P300 和睡眠脑电图的影响[D]. 上海:上海中医药大学,2013.
- [19] 李海涛. 应用 MoCA 蒙特利尔认知评估量表调查高血压对认知功能影响[D]. 济南:山东大学,2013.
- [20] 石伟纲,申小龙,李时光. 养血清脑颗粒联合尼麦角林对慢性脑供血不足患者认知功能改善作用的临床评价[J]. 临床医学,2013,33(1):112-113.

(2017-03-16 收稿 责任编辑:王明)