

# 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗永久性心房纤颤合并失眠的临床效果评价

谢冰昕<sup>1</sup> 李勤<sup>1</sup> 褚瑜光<sup>2</sup> 胡元会<sup>2</sup> 李树斌<sup>1</sup> 吴宝<sup>1</sup>

(1 中国中医科学院广安门医院南区,北京,102600; 2 中国中医科学院广安门医院,北京,100053)

**摘要** 目的:评价柴胡加龙骨牡蛎汤治疗永久性心房纤颤合并失眠患者的疗效。方法:选取2017年6月至2018年6月中国中医科学院广安门医院南区收治的永久性心房纤颤合并失眠患者60例作为研究对象,按照简单随机的方法分为观察组和对照组,每组30例。在房颤基本治疗的基础上,观察组给予柴胡加龙骨牡蛎汤颗粒剂,对照组给予谷维素片,治疗周期为4周。采用匹兹堡睡眠指数量表(PSQI)评价治疗失眠的效果以及对中医证候的改善情况。结果:1)2组治疗前后PSQI评分均有所下降,其中观察组较对照组下降更加明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );2)观察组在治疗乏力、头晕、头痛、烦躁、心悸、胸闷气短、多汗、纳差、口干口苦症状方面均有所改善,其中在治疗头晕、头痛方面较对照组更有效( $P < 0.05$ ),在治疗健忘方面无明显疗效。对照组在治疗头晕、头痛、烦躁症状方面有所改善,在治疗乏力、心悸、胸闷气短、健忘、多汗、口干口苦方面无明显疗效。结论:柴胡加龙骨牡蛎汤治疗永久性心房纤颤合并失眠具有良好效果。

**关键词** 柴胡加龙骨牡蛎汤;经典方剂;永久性心房纤颤;失眠;睡眠指数;中医证候;随机对照;疗效评价

## Clinical Effects Evaluation of Chaihu Plus Longgu Muli Decoction on Permanent Atrial Fibrillation Complicated with Insomnia

Xie Bingxin<sup>1</sup>, Li Qin<sup>1</sup>, Chu Yuguang<sup>2</sup>, Hu Yuanhui<sup>2</sup>, Li Shubin<sup>1</sup>, Wu Bao<sup>1</sup>

(1 Southern Branch of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 102600, China;

2 Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

**Abstract Objective:** To evaluate the efficacy of Chaihu Plus Longgu Muli Decoction in the treatment of patients with permanent atrial fibrillation complicated with insomnia. **Methods:** A total of 60 patients with permanent atrial fibrillation complicated with insomnia admitted to the Southern Branch of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences from June 2017 to June 2018 were selected as research objects, and they were randomly divided into a treatment group and a control group, with 30 cases in each group. On the basis of basic treatment of atrial fibrillation, the treatment group was treated with Chaihu Plus Longgu Muli Decoction Granules, while the control group was treated with oryzanol. The treatment cycle was 4 weeks. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used to evaluate the effects of treatment for insomnia and the improvement of TCM syndromes. **Results:** 1) The PSQI scores of the 2 groups were decreased before and after treatment, and the decrease in the treatment group was more obvious than that in the control group, where the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). 2) The TCM symptoms of fatigue, dizziness, headache, irritability, palpitations, chest tightness, shortness of breath, excessive sweating, anorexia, dry mouth and bitter taste in the mouth were improved in the treatment group. It was more effective in treating dizziness and headache in the treatment group than that in the control group ( $P < 0.05$ ) and there was no obvious effect in treating forgetfulness. The TCM symptoms of dizziness, headache and irritability were improved in the control group and there was no obvious effect in treating fatigue, palpitations, chest tightness, shortness of breath, forgetfulness, sweating, dry mouth and bitter taste in the mouth. **Conclusion:** Chaihu Plus Longgu Muli Decoction has a good effect in the treatment of permanent atrial fibrillation complicated with insomnia.

**Key Words** Chaihu Plus Longgu Muli Decoction; Classic formula; Permanent atrial fibrillation; Insomnia; Sleep index; TCM syndrome; Randomized control; Effect evaluation

中图分类号:R256.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.07.039

近年来,心房纤颤(简称房颤)作为心血管科的常见病种发病率逐年增加,也越来越受到人们的重视。有报道<sup>[1]</sup>显示,西方人房颤的患病率波动在

0.5%~7.9%之间。对于人口基数庞大的中国来讲同样不容乐观,我国的房颤总患病率为每年0.05%<sup>[2]</sup>。这可能与人口老龄化、人均寿命延长等

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(7172188)

作者简介:谢冰昕(1983.02—),男,硕士,主治医师,研究方向:中西医结合心血管病,E-mail:s2001xiebingxin@163.com

通信作者:胡元会(1963.01—),男,博士研究生,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中西医结合心血管病治疗,E-mail:huiyuhui55@sohu.com

因素导致高血压、冠心病等患者数量增加有关。永久性心房纤颤是房颤的类型之一,临床发现该类患者年龄偏大,基础病较多,失眠比例较高。患者长期失眠,容易引起头晕、乏力、心悸等症状,降低患者生命质量,而失眠症状往往又会引起上述症状加重,出现恶性循环。笔者在临床中发现,运用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗邪犯少阳,虚实夹杂型的永久性心房纤颤合并失眠具有良好效果。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年6月至2018年6月中国中医科学院广安门医院南区收治的永久性心房纤颤合并失眠患者60例作为研究对象,按照简单随机的方法分为观察组和对照组,每组30例。观察组中男16例,女14例,平均年龄( $62.80 \pm 7.02$ )岁,永久性心房纤颤平均病程( $7.43 \pm 3.01$ )年;对照组中男18例,女12例,平均年龄( $63.86 \pm 8.05$ )岁,永久性心房纤颤平均病程( $8.13 \pm 3.62$ )年。2组患者在年龄、病程方面的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具有可比性。其中,观察组中未能按时随访1例;对照组中未能按时随访2例,治疗过程中因急性冠脉综合征住院治疗1例予以剔除,故观察组共29例,对照组共27例纳入最终统计分析研究。

## 1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 1)永久性心房纤颤:心房纤颤确诊依据为12导联心电图或24h动态心电图(Holter);心房纤颤的分类标准明确为永久性心房纤颤<sup>[3]</sup>。2)失眠:根据2012年相关指南中失眠的诊断标准<sup>[4]</sup>,存在以下情形:a.患者存在入睡困难,即每次入睡时间在30min以上;b.患者每天夜间睡眠的总时间减少,即每次夜间睡眠总时间6h以下;c.每整夜睡眠时的觉醒总次数 $\geq 2$ 次,即睡眠维持障碍;d.睡眠质量下降,同时伴有第2天日间功能障碍等情况。

1.2.2 中医诊断标准 符合不寐<sup>[5]</sup>的诊断描述,证型为邪犯少阳,虚实夹杂证:以入睡困难,易惊醒,辗转难眠,多梦,心神不宁,神疲乏力,头昏或头痛,心悸,舌红苔黄腻,脉弦滑等为主要临床表现的一类病证。

1.3 纳入标准 1)成年人,年龄18~80岁,性别不限;2)永久性房颤病程大于1年;3)初诊时,血压控制在正常水平( $< 140/90$  mmHg),如病情需要,规律服用西药药物治疗慢性基础性疾病,如抗血小板或抗凝药物;4)失眠症状出现3个月以上;5)如必要,规律服用西药抗心律失常药物;6)匹兹堡睡眠指数

(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)  $> 5$ 分。

1.4 排除标准 1)合并有严重的心脑血管疾病如急性脑梗死、心肌梗死、严重心功能不全( $EF < 50\%$ )、肝肾功能不全、严重的内分泌等代谢系统疾病,其他系统的肿瘤、严重的精神系统疾病;2)初诊时血压水平未达标;3)不能配合进行量表测试等;4)使用中药或中成药控制血压或抗心律失常及治疗其他疾病者。

1.5 脱落与剔除标准 1)因各种因素不能坚持治疗者;2)研究期间出现严重不良反应或严重并发症如高血压危象,急性脑卒中,急性心力衰竭等,不宜继续本研究者;3)治疗期间服用其他中药或中成药。

1.6 观察指标 1)使用匹兹堡睡眠指数量表对治疗效果进行评价。治疗前,使用量表对观察组及对照组进行评分,根据评分结果,按照病情分级标准将患者病情水平分为轻度( $\leq 5$ 分)、中度(6~15分)、重度( $\geq 16$ 分)3种等级;分别对观察组及对照组进行4周的治疗后,再次进行评分评价。将疗后评分与疗前的评分比较。2)中医证候评分:a.项目范围:观察组和对照组分别在乏力、头晕、头痛、烦躁、心悸、胸闷气短、健忘、多汗、纳差、口干口苦等10方面进行效果评定;b.评价时间:分别对观察组和对照组在治疗前以及治疗4周后各评定1次,将评定结果分别记录。

1.7 疗效判定标准 1)PSQI积分:下降幅度 $> 80\%$ ,则视为完全缓解;如积分下降幅度 $> 50\% \sim 79\%$ ,则视为显效;如积分下降幅度 $20\% \sim 49\%$ ,则视为有效,如积分下降幅度 $< 20\%$ 或未下降或上升,则视为无效。完全缓解加显效加有效比例 $\geq 80\%$ 视为该组治疗有明显疗效。c.评价方法:如治疗前后其积分下降幅度 $\geq 70\%$ ,则视为显效;2)中医证候积分: $30\% \leq$ 积分下降幅度 $< 70\%$ ,则视为有效;如积分下降幅度 $< 30\%$ 者,则视为无效。显效加有效比例 $\geq 70\%$ 视为该项治疗具有明显疗效。

1.8 治疗方法 所有患者规律服用西药抗血小板,抗凝,抗心律失常等药物,如阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20171021),华法林钠片(芬兰奥利安公司,国药准字H20171095),盐酸胺碘酮片(赛诺菲安万特制药有限公司,国药准字H19993254)等,规律服用治疗高血压、糖尿病等慢性疾病药物,如苯磺酸氨氯地平片(辉瑞制药有限公司,国药准字H10950224),缬沙坦胶囊(北京诺华制药有限公司,国药准字H20040217),盐酸二甲双胍

片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20023370),阿卡波糖片(拜耳医药保健有限公司,国药准字H19990205)。对照组在房颤基本治疗的基础上给予谷维素片(天津亚宝药业科技有限公司,国药准字H12020591)口服,20 mg/次,3次/d。观察组在房颤基本治疗的基础上加用柴胡加龙骨牡蛎汤:北柴胡12 g、生姜10 g、人参5 g、桂枝12 g、姜半夏9 g、大黄5 g、茯苓12 g、黄芩10 g、生龙骨30 g、生牡蛎30 g、生磁石30 g、大枣10 g,使用中药配方颗粒制剂,早晚餐0.5 h后冲服。2组疗程均为4周。

1.9 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件对相关结果进行数据分析。针对数据结果中的计量资料,采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用频率、频数进行描述;将观察组和对照组分别进行组内治疗前后PSQI评分均数 $t$ 检验,对不符合正态分布的使用秩和检验;对观察组和对照组治疗后的PSQI评分均数组间分别采用 $t$ 检验,对不符合正态分布的使用秩和检验;将2组中医证候改善情况列表统计,将2组治疗后均有效的项目采用 $\chi^2$ 检验进行比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组患者疗效评价 治疗前根据2组的PSQI评分情况,进行病情分级。观察组的总有效率为86.2%,对照组的总有效率为22.2%。见表1。

表1 观察组与对照组PSQI病情分级及效果评价

组别	中度(例)	重度(例)	完全缓解(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	有效率(%)
观察组( $n=29$ )	14	15	0	2	23	4	86.20
对照组( $n=27$ )	15	12	0	0	6	23	22.20

2.2 2组患者治疗前后PSQI评分比较 对观察组进行正态性检验,治疗前后Shapiro-Wilk统计量分别为0.952,0.914, $P$ 值分别为 $P=0.21 > 0.05$ , $P=0.021 < 0.05$ ,提示治疗后不服从正态分布。进行秩和检验, $Z = -5.225$ ,双侧 $P=0.000 < 0.05$ ,说明观察组治疗前后结果差异有统计学意义。对对照组进行正态性检验,治疗前后Shapiro-Wilk统计量分别为0.942,0.952, $P$ 值分别为 $P=0.136 > 0.05$ , $P=0.244 > 0.05$ ,提示治疗后服从正态分布。进行 $t$ 检验,Levene's统计量=0.319, $P=0.575 > 0.05$ ,方差齐, $t=2.366$ ,双侧 $P=0.022 < 0.05$ ,说明对照组治疗前后结果差异有统计学意义。组间比较进行秩和检验,差异有统计学意义( $Z = -4.729$ , $P=0.000 < 0.05$ )。观察组患者PSQI评分下降程度较对照组更加明显,提示使用柴胡加龙骨牡蛎汤干预后在改善

患者失眠症状上具有明显疗效。见表2。

表2 观察组与对照组治疗前后PSQI评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	PSQI评分
观察组( $n=29$ )	
治疗前	15.414 ± 2.557
治疗后	10.793 ± 2.366* <sup>△</sup>
对照组( $n=27$ )	
治疗前	15.482 ± 2.172
治疗后	14.111 ± 2.081*

注:治疗前组内比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组组间比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

2.3 2组患者中医证候改善情况比较 治疗后,2组治疗效果提示观察组在治疗乏力、头晕、头痛、烦躁、心悸、胸闷气短、多汗、纳差、口干口苦症状方面均有所改善,在治疗健忘方面无明显疗效。对照组在治疗头晕、头痛、烦躁症状方面有所改善,在治疗乏力、心悸、胸闷气短、健忘、多汗、口干口苦方面无明显疗效。在治疗头晕、头痛、烦躁症状方面,观察组与对照组均有效,观察组效果优于对照组( $P < 0.05$ )。在改善患者烦躁症状方面,2组均有效,但2组的治疗效果差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表3。

表3 观察组与对照组患者中医症状比较(例)

组别	乏力	头晕	头痛	烦躁	心悸	胸闷气短	健忘	多汗	纳差	口干口苦
观察组( $n=29$ )										
例数	28	28	25	28	28	24	18	24	29	26
显效	6	7	4	11	12	6	0	4	11	7
有效	16	16	17	13	14	12	3	10	15	15
无效	6	5	4	4	2	6	15	10	3	4
对照组( $n=27$ )										
例数	27	25	24	26	26	25	20	24	26	24
显效	2	4	2	10	2	1	0	0	6	0
有效	5	9	10	12	4	4	1	6	10	2
无效	20	12	12	4	20	20	19	18	10	22

## 3 讨论

柴胡加龙骨牡蛎汤《伤寒论》中的经典方剂,是治疗邪犯少阳,弥漫三焦,表里俱病,虚实互见的常用方剂,在临床上经常用于治疗高血压<sup>[6-7]</sup>、冠心病<sup>[8-9]</sup>、中风<sup>[10-11]</sup>等疾病引起的失眠、焦虑抑郁症状等,但针对心房纤颤合并失眠的研究较少。此类患者往往因为心悸、胸闷、烦躁、头晕等不适继发失眠症状,而失眠症状往往又会引起上述症状加重,出现恶性循环。因此,改善房颤患者失眠症状变得尤为重要。

心房纤颤是心血管系统中的慢性疾病,病程往往较长缠绵难愈。很多患者在不同程度上都患有一定程度的焦虑抑郁,而焦虑抑郁患者往往伴随失眠

症状存在<sup>[12]</sup>。有研究表明<sup>[13-14]</sup>,柴胡加龙骨牡蛎汤治疗失眠主要是通过影响免疫系统和下丘脑-垂体-卵巢轴来实现。

柴胡加龙骨牡蛎汤《伤寒论》原方中加入了铅丹配合龙骨牡蛎以重镇安神,但因其有毒临床上较少应用,通常以生铁落、磁石等品代用。现代研究由于医学伦理等相关问题很难进行人体试验,动物实验有学者证实<sup>[15]</sup>,在柴胡加龙骨牡蛎汤中加入铅丹,对癫痫大鼠具有良好的抗癫痫作用。《伤寒论》(新世纪第2版,熊曼琪主编)有医案报道<sup>[16]</sup>,柴胡加龙骨牡蛎汤治精神失常使用铅丹3g布包煎,亦仅服1剂,因此,本研究进行实验设计时充分考虑其药物毒性作用,用生磁石30g代替铅丹,以期配合龙骨牡蛎等发挥其安神之效。

本研究使用匹兹堡睡眠指数对房颤合并失眠患者进行疗效评价。目前在临床上,PSQI量表更加适用于评价近1个月的睡眠质量<sup>[17]</sup>,其在针对患者睡眠质量应用比较广泛,故本研究采用了PSQI量表进行效果评价。该量表中所提出的问题简单易懂,老年人较易接受,整个量表的完成时间在5~10min左右,临床可操作性较高,其最大的特点是将睡眠的质与量有机的结合了起来,相比于其他量表,更加适合本研究的目的,同时也为本研究的疗效评价提供了强有力的支撑。

在治疗失眠的同时,本研究也关注患者如乏力、头晕、头痛、烦躁、心悸、胸闷气短等中医证候改善情况。心房纤颤伴失眠患者老年人较多,基础病较多,房颤本身所具有的心悸气短胸闷乏力等症状对失眠症状的改善也有不利影响。因此,积极治疗相关中医证候,评价其效果具有积极作用。经2组治疗后,观察组在治疗乏力、头晕、头痛、烦躁、心悸、胸闷气短、多汗、纳差、口干口苦症状方面均有所改善,但在治疗健忘方面无明显疗效。分析其原因,柴胡加龙骨牡蛎汤证属少阳病兼变证,其本身属治疗少阳病的柴胡汤类之一。因少阳主枢机而又胆主决断,因此如烦躁等神志症状正属其治疗范围。神志症状为主症,正是因为邪入少阳血分所致,又心主血脉而藏神明,如果出现血分有热,便易扰动心神,上乘于头,因此头晕、头痛、心悸、胸闷、气短等证便为兼证。又加口苦、咽干、目眩、胸胁苦满等为少阳主证,因此本

方直中其害。而健忘一证,多见年老体虚、肾精不足、心阴亏虚,本方组成方面针对性不强,疗程亦短,因此难以获得满意效果。

#### 参考文献

- [1] 郭豫涛. 中国老年心房颤动临床流行病学和抗栓管理现状及变化[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(9): 988-990.
- [2] Guo Y, Tian Y, Wang H, et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation[J]. Chest, 2015, 147(1): 109-119.
- [3] 中国医师协会心律学专业委员会心房颤动防治专家工作委, 中华医学会心电生理和起搏分会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议-2015[J]. 中华心律失常学杂志, 2015, 19(5): 321-384.
- [4] 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.
- [5] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 155.
- [6] 吴欣芳, 谢相智, 许国磊, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压病伴焦虑的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(11): 1497-1499.
- [7] 宋先贤, 颜昌浩, 张旭涛, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减辅助治疗肝阳上亢型单纯夜间高血压的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2016, 38(5): 7-8.
- [8] 黄起志, 黄前积, 潘庆秋. 柴胡龙骨牡蛎汤加减治疗冠心病并发抑郁焦虑患者的临床效果[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(11): 1710-1711.
- [9] 王超, 杜泓森, 张秀静, 等. 柴胡龙骨牡蛎汤对心肌梗死大鼠骨髓c-kit+干细胞动员的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(3): 203-209.
- [10] 汤瑞珠. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗中风后失眠随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(4): 17-20.
- [11] 李桂玲, 王红胜, 刘红, 赵小敏, 伍超. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗肝阳上亢兼阳虚型中风30例[J]. 陕西中医药大学学报, 2017, 40(2): 43-44.
- [12] 敖明强, 潘扬, 马文琦, 等. 心脏科住院心房颤动患者焦虑抑郁情绪调查及其对生活质量的调查[J]. 东南大学学报: 医学版, 2017, 36(4): 637-640.
- [13] 杜纳纳. 柴胡加龙骨牡蛎汤改善围绝经期睡眠障碍的有效部位及作用机制研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2016: 58.
- [14] 陈敏捷, 陈建. 柴胡加龙骨牡蛎汤对失眠大鼠Th1/Th2平衡的影响[J]. 福建中医药, 2014, 45(5): 55-56.
- [15] 卫向龙, 陈璐, 李娴. 柴胡加龙骨牡蛎汤方中有无铅丹的对比实验研究[J]. 中医学报, 2014, 29(12): 1774-1775.
- [16] 熊曼琪. 伤寒学[M]. 2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 221.
- [17] 段莹, 孙书臣. 睡眠障碍的常用评估量表[J]. 世界睡眠医学杂志, 2016, 3(4): 201-203.

(2019-02-20 收稿 责任编辑: 芮莉莉)