

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.11.019

补肾清心汤治疗围绝经期睡眠障碍临床研究

王雅红, 霍晓燕, 刘桂英, 张春香, 曾小芳

(河北省唐山市丰润区第二人民医院, 河北 唐山 064000)

摘要:目的 探讨自拟补肾清心汤治疗围绝经期睡眠障碍的临床疗效与安全性。方法 将2015年7月至2017年12月收治的129例围绝经期睡眠障碍患者,随机分为观察组65例和对照组64例。观察组患者予自拟补肾清心汤加减治疗,每日1剂,连服4周;对照组予艾司唑仑片治疗,每日1片,连服4周。两组治疗结束后1个月采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表评价睡眠质量,比较两组治疗期间药品不良反应发生情况。结果 治疗4周后,两组PSQI总分及各分维度评分均较治疗前显著下降($P < 0.05$),观察组治疗后PSQI总分为 (6.70 ± 1.24) 分,睡眠质量评分为 (1.03 ± 0.35) 分、睡眠效率评分为 (0.97 ± 0.30) 分、睡眠障碍评分为 (1.42 ± 0.38) 分、催眠药物评分为 (0.32 ± 0.08) 分,日间功能障碍评分为 (0.58 ± 0.21) 分,均显著低于对照组的 (8.78 ± 1.71) 分, (1.37 ± 0.42) 分, (1.24 ± 0.41) 分, (1.70 ± 0.45) 分, (1.05 ± 0.31) 分, (0.83 ± 0.30) 分($P < 0.05$);观察组治疗期间嗜睡、头痛发生率显著低于对照组($P < 0.05$);对照组有3例出现抑郁症状,观察组无抑郁病例。结论 补肾清心汤可显著改善围绝经期睡眠障碍妇女睡眠质量,临床疗效及安全性均优于艾司唑仑片。

关键词:围绝经期睡眠障碍;补肾清心汤;艾司唑仑片;匹兹堡睡眠质量指数;睡眠质量

中图分类号:R285.6;R256.23

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)11-0058-03

Clinical Study on Bushen Qingxin Decoction in Treating Perimenopausal Sleep Disorder

Wang Yahong, Huo Xiaoyan, Liu Guiying, Zhang Chunxiang, Zeng Xiaofang

(The Second People's Hospital in Fengrun District of Tangshan City, Tangshan, Hebei, China 064000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of self-made Bushen Qingxin Decoction in the treatment of perimenopausal sleep disorder. **Methods** Totally 129 patients with perimenopausal sleep disorder from July 2015 to December 2017 were selected and divided into the observation group (65 cases) and the control group (64 cases) according to the random number table method. The observation group was treated with self-made Bushen Qingxin Decoction, 1 dose daily for 4 weeks, while the control group was treated with Estazolam Tablets, 1 tablet daily for 4 weeks. 1 month after treatment, the Pittsburgh sleep quality index (PSQI) was used for the assessment of sleep quality in the two groups, and the incidence of adverse drug reactions during the treatment were recorded and compared between the two groups. **Results** After 4 weeks of treatment, the total scores of PSQI and the scores of each dimension in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the total PSQI score, sleep quality score, sleep efficiency score, sleep disorder score, hypnotic drug score, daytime dysfunction score in the observation group were (6.70 ± 1.24) points, (1.03 ± 0.35) points, (0.97 ± 0.30) points, (1.42 ± 0.38) points, (0.32 ± 0.08) points, (0.58 ± 0.21) points, which were significantly lower than (8.78 ± 1.71) points, (1.37 ± 0.42) points, (1.24 ± 0.41) points, (1.70 ± 0.45) points, (1.05 ± 0.31) points, (0.83 ± 0.30) points in the control group ($P < 0.05$). The incidence rates of lethargy and headache in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There were 3 patients with depressive symptoms in the control group, but no depressive symptoms were observed in the observation group. **Conclusion** Bushen Qingxin Decoction can significantly improve the sleep quality of perimenopausal women with sleep disorders, and the efficacy and safety are better than Estazolam Tablets.

Key words: perimenopause sleep disorder; Bushen Qingxin Decoction; Estazolam Tablets; Pittsburgh sleep quality index; sleep quality

睡眠障碍是指患者入睡困难及睡眠时间和(或)质量不足,并影响日间社会功能的一种主观体验^[1]。围绝经期睡眠障碍由于卵巢功能退行性改变导致体内激素水平变化、5-羟色胺(5-HT)摄取改变而引发睡眠障碍^[2],患病率约为60%^[3]。严重睡眠障碍极可能是抑郁患者自杀的诱发因素^[4]。中医补肾清心疗法有助于上调围绝经期黄体生成素、促卵泡激素,下调雌二醇(E_2)水平,改善围绝经期综合征^[5]。针对围绝经期妇女普遍存在肾虚精亏、肝气郁结、心肾不交等证候特点^[6],本研究采用补肾清心汤治疗围绝经期睡眠障碍,疗效显

著。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《失眠定义、诊断及药物治疗专家共识(草案)》中睡眠障碍诊断标准^[7];45岁≤年龄<55岁;有失眠或入睡困难的典型症状,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分大于7分;符合中医肾虚精亏、肝气郁结等证候特点^[8];本研究经医院医学伦理委员会审核批准,患者均签署知情同意书。

排除标准:合并甲状腺、肾上腺疾病、糖尿病等内分泌

泌疾病;精神障碍症状导致的继发性失眠;原发性心、肝、肾功能异常;入组前持续服用地西泮、艾司唑仑、阿普唑仑等助眠药物;青光眼。

剔除标准:服药依从性差;失访。

病例选择与分组:选择我院中医科 2015 年 7 月至 2017 年 12 月门诊收治的睡眠障碍患者 138 例,随机分为观察组 71 例和对照组 67 例,观察组和对照组分

别有 6 例、3 例失访,两组实际纳入分析 65 例、64 例。观察组中,患者平均年龄(49.3 ± 3.2)岁;病程(12.3 ± 3.3)个月;体质量指数[BMI, (23.9 ± 3.5) kg/m^2]。对照组中,患者平均年龄(48.5 ± 2.9)岁;病程(11.5 ± 3.8)个月,BMI(24.5 ± 3.2) kg/m^2 。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较(例)

组别	年龄		睡眠障碍			月经状况			BMI			文化程度		
	45~49岁	50~54岁	6~11个月	12~17个月	>18个月	正常	紊乱	绝经	<20 kg/m ²	20~24kg/m ²	≥25kg/m ²	初中	高中及中专	大学
观察组(<i>n</i> = 65)	38	27	11	37	17	13	41	11	6	45	14	19	38	8
对照组(<i>n</i> = 64)	42	22	6	45	13	15	35	14	4	49	11	15	36	13
χ ² 值	0.702		2.777			0.969			0.923			1.707		
<i>P</i> 值	0.402		0.249			0.616			0.630			0.426		

1.2 方法

观察组患者服用我院药剂室自拟补肾清心汤。组方:菟丝子、熟地黄、山药各 15 g,白芍、枸杞子、淫羊藿各 12 g,酸枣仁、合欢皮、栀子各 9 g,黄连 6 g。辨证加味:腰膝酸软者加桑寄生、川续断各 12 g;烦躁易怒者加龙胆草 12 g;头晕目眩者加丹参、钩藤各 12 g;情志不舒者加柴胡、郁金各 9 g;多梦盗汗者加远志、浮小麦各 9 g。每日 1 剂,水煎至 200 mL,早晚分服,2 周为 1 个疗程,连续服用 2 个疗程。期间,忌食辛辣、生冷,忌饮咖啡、浓茶。对照组患者予艾司唑仑片(上海信谊药厂有限公司,国药准字 H31021533,规格为每片 2 mg),睡前口服,每日 1 次,每次 1 片。

1.3 观察指标

睡眠质量评价:治疗前与治疗结束后 1 个月,采用 PSQI 评定患者最近 1 个月的睡眠质量,该量表由 19 个自评和 5 个他评条目构成。其中,参与评分的 18 个自评条目分别由睡眠质量、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 7 个维度评价睡眠状况。每个维度评分计 0~3 分,总分满分 21 分,得分越高,表示睡眠质量越差。该量表对 18~65 岁失眠及非失眠人群的重测信度为 0.994,折半信度为 0.824,总体一致性信度为 0.845^[9]。

药品不良反应:记录患者服药期间药品不良反应。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析。PSQI 总分及各分维度评分均符合正态分布,组间 PSQI 评分的比较采用 t 检验;组间药品不良反应发生率比较采用 χ^2 检验或四格表数据比较的 fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 和表 3。

3 讨论

女性围绝经期睡眠障碍与体内雌激素变化有关,5-HT 是调节睡眠和体温等生理功能重要神经递质,雌激素水平的变化对 5-HT 的受体数量和敏感性有直接影响,围绝经期 E_2 分泌逐渐减少,5-HT_{2A} 受体(5-HT_{2A} R)表达水平下降,昼夜节律改变和应激反应增强,可能出现失眠和睡眠障碍^[10-11]。西医主要采用镇静催眠类药物药物治疗睡眠障碍,短期效果明显,但易产生药物依赖性,且不良反应较大,主要表现为次日药物残留造成的持续镇静作用、戒断性失眠及与药物矛盾的兴奋性反应等。

睡眠障碍属传统医学“不寐”范畴。中医认为,正常的睡眠依赖于人体的阴阳平衡,不寐多因肾精亏虚、心阴耗伤、肝失条达、阴阳失调而发病。肾藏精,为五脏六腑之本,天癸之源;肝藏血,主疏泄,调节情志。肾内藏元阴元阳,心为君火,肾阴亏虚,阴血不能涵养心肝,则致心肾不交、心火偏亢,故出现阴虚火旺、烦躁易怒、头晕失眠等症,故睡眠障碍病位在心、肝、肾三脏。围绝经期女性生理特征恰为肾气渐衰、天癸将绝、精血不足,故容易出现顽固性失眠等症。因此,对围绝经期睡眠障碍应以滋阴补肾、疏肝调经、清心安神为基本治则^[12]。大鼠试验证实,补肾调肝清心疗法可上调围绝经期抑郁症睡眠障碍大鼠血清 E_2 水平,并提高 5-HT_{2A} R mRNA 的表达,通过调节 5-HT 再摄取,发挥改善睡眠障碍的作用^[13-14]。

本研究中采用自拟补肾清心汤治疗围绝经期睡眠障碍,方中菟丝子、山药、枸杞子、熟地滋阴养血,益肾填精;佐以淫羊藿阴阳双补,意在“阳中求阴”;白芍、栀子、黄连清热凉血,敛阴柔肝,平肝潜阳,冲和气血;酸枣仁、合欢皮益心养肝,解郁安神。诸药合用滋阴补肾。纵览全方,以滋阴填精为主,兼补肾阳,平肝潜阳,宁心安神,切

表2 两组患者治疗前后PSQI评分变化比较($\bar{X} \pm s$,分)

指标	组别	治疗前	治疗后	t值	P
睡眠质量	观察组(n=65)	2.25 ± 0.52	1.03 ± 0.35	15.692	<0.01
	对照组(n=64)	2.31 ± 0.55	1.37 ± 0.42	10.867	<0.01
	t值	0.636	4.991		
	P值	0.526	<0.001		
入睡时间	观察组(n=65)	2.13 ± 0.47	1.12 ± 0.35	13.896	<0.01
	对照组(n=64)	2.05 ± 0.40	1.19 ± 0.39	12.315	<0.01
	t值	1.042	1.072		
	P值	0.299	0.286		
睡眠时间	观察组(n=65)	1.79 ± 0.49	1.23 ± 0.31	7.787	<0.01
	对照组(n=64)	1.71 ± 0.44	1.32 ± 0.36	5.488	<0.01
	t值	0.976	1.521		
	P值	0.331	0.131		
睡眠效率	观察组(n=65)	1.94 ± 0.43	0.97 ± 0.30	14.916	<0.01
	对照组(n=64)	1.86 ± 0.40	1.24 ± 0.41	8.659	<0.01
	t值	1.106	4.263		
	P值	0.271	<0.001		
睡眠障碍	观察组(n=65)	2.07 ± 0.62	1.42 ± 0.38	7.206	<0.01
	对照组(n=64)	2.02 ± 0.53	1.70 ± 0.45	3.682	<0.01
	t值	0.493	4.360		
	P值	0.623	<0.001		
催眠药物	观察组(n=65)		0.32 ± 0.08		
	对照组(n=64)		1.05 ± 0.31		
	t值		18.249		
	P值		<0.001		
日间功能	观察组(n=65)	1.85 ± 0.51	0.58 ± 0.21	18.564	<0.01
	对照组(n=64)	1.78 ± 0.57	0.83 ± 0.30	11.799	<0.01
	t值	0.734	5.475		
	P值	0.464	<0.001		
总分	观察组(n=65)	12.01 ± 2.27	6.70 ± 1.24	16.551	<0.01
	对照组(n=64)	11.71 ± 2.05	8.78 ± 1.71	8.780	<0.01
	t值	0.788	7.899		
	P值	0.432	<0.001		

表3 两组患者药品不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	嗜睡	便秘	抑郁	头痛	恶心	腹胀
观察组(n=65)	2(3.07)	1(1.54)	0(0)	1(1.54)	1(1.54)	3(4.62)
对照组(n=64)	9(14.06)	4(6.25)	3(4.69)	7(10.94)	5(7.81)	0(0)
χ^2 值	4.989	fisher	fisher	fisher	fisher	fisher
P值	0.026	0.208	0.244	0.033	0.115	0.244

合病机。同时,据主要证候辨证加味,桑寄生、川续断归肝、肾经,强筋壮骨、除风通络;龙胆草归肝、胆经,清热燥湿,泻肝定惊;丹参、钩藤归心、肝经,平肝潜阳、清心除烦;柴胡、郁金归肝、胆、肺经;行气解郁,清心凉血;远志归心、肾、肺经,浮小麦归心经,二者联合养心安神、除虚止汗。诸药合用,共奏滋阴补肾、清心除烦之功,使睡眠障碍诸症自消。本研究结果表明,观察组PSQI总分及

分维度中睡眠质量、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍评分均优于对照组,且服药次日日间嗜睡、头痛发生率显著低于对照组,且未出现抑郁病例,表明补肾清心汤改善围绝经期睡眠障碍妇女睡眠质量的疗效及安全性优于艾司唑仑片,这与相关报道结果相似^[12,15]。

综上所述,自拟补肾清心汤治疗围绝经期睡眠障碍疗效显著,安全性良好,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 刘妍,陈文强,王宁群,等. 补肾活血化痰法对颈动脉粥样硬化伴失眠患者睡眠质量的影响[J]. 中国脑血管病杂志, 2016,13(6): 287-290.
- [2] 张斌,郝雪利,李雪丽,等. 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂对抑郁症患者睡眠结构的影响及与临床疗效的关系研究[J]. 中国全科医学,2013,16(1): 55-58.
- [3] 王善凤. 围绝经期女性患者匹兹堡睡眠质量指数评分[J]. 中国老年学杂志,2012,32(22): 4978-4979.
- [4] 秦碧勇,戴立磊,汪键. 抑郁症患者自杀风险与共病数量、抑郁程度的相关性研究[J]. 重庆医学,2016,45(13): 1810-1812.
- [5] 王雅红,赵青山,梁娜,等. 自拟补肾清心汤联合雌激素治疗围绝经期综合征76例[J]. 中国药业,2015,24(14): 123-124.
- [6] 王秋梅,关秋云,马丽爽. 益肾清心汤治疗肾阴虚型围绝经期综合征35例疗效观察及对生殖激素的影响[J]. 河北中医, 2010,32(11): 1618-1619.
- [7] 失眠定义、诊断及药物治疗共识专家组. 失眠定义、诊断及药物治疗专家共识(草案)[J]. 中华神经科杂志,2006,39(2): 141-143.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002: 99-104.
- [9] 路桃影,李艳,夏萍,等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析[J]. 重庆医学,2014,43(3): 260-263.
- [10] Monti JM, Jantos H. Effects of the 5-HT receptor antagonists SB-399885 and RO-4368554 and of the 5-HT(2A) receptor antagonist EMD 281014 on sleep and wakefulness in the rat during both phases of the light-dark cycle[J]. Behav Brain Res,2011,216(1): 381-388.
- [11] 何军琴. 补肾调肝清心方对围绝经期抑郁症患者睡眠障碍的治疗机理探讨[J]. 中国中医药信息杂志,2008,25(6): 16-18.
- [12] 白桦,王静,刘法. 补肾乐眠汤治疗围绝经期妇女顽固性失眠临床观察[J]. 陕西中医,2014,35(6): 666-668.
- [13] 何军琴,尹晓丹,辛明蔚. 补肾调肝清心方对围绝经期抑郁症睡眠障碍大鼠模型海马5-羟色胺1A受体、5-羟色胺2A受体的影响[J]. 环球中医药,2014,7(6): 411-414.
- [14] 何军琴,尹晓丹,辛明蔚. 补肾调肝清心方对围绝经期抑郁症睡眠障碍模型大鼠血清性激素以及IL-1 β 、IL-2、IL-6水平的影响[J]. 标记免疫分析与临床,2014,21(3): 251-253.
- [15] 史娇,刘巍. 补肾宁心安神汤治疗阴虚火旺型围绝经期失眠53例临床观察[J]. 河北中医,2014,36(2): 214.

(收稿日期:2017-12-09;修回日期:2018-01-15)