

肉蔻五味丸联合曲唑酮治疗失眠伴焦虑临床研究

李 静

(湖北省中医院, 湖北 武汉 430061)

摘要:目的 探讨肉蔻五味丸联合曲唑酮治疗失眠伴焦虑的临床疗效。方法 选择医院 2016 年 1 月至 2017 年 2 月收治的失眠伴焦虑患者 100 例,随机分为对照组和观察组,各 50 例。两组患者均给予曲唑酮治疗,观察组患者加服肉蔻五味丸,两组疗程均为 4 周。结果 观察组总有效率为 94.00%,显著高于对照组的 78.00% ($P < 0.05$);与治疗前相比,匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分中两组睡眠质量、入眠时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、日间功能,以及抑郁自评量表(SDS)和焦虑自评量表(SAS)评分均显著降低($P < 0.05$),且观察组指标均低于对照组($P < 0.05$)。结论 肉蔻五味丸联合曲唑酮治疗失眠伴焦虑疗效确切,能改善患者睡眠障碍,缓解患者焦虑抑郁等情绪。

关键词:失眠伴焦虑;肉蔻五味丸;曲唑酮;睡眠质量;临床疗效

中图分类号:R969.4;R971+.3

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)23-0056-03

Clinical Study on Roukou Wuwei Pills Combined with Trazodone in the Treatment of Insomnia Complicated with Anxiety

Li Jing

(Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei, China 430061)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Roukou Wuwei Pills combined with trazodone in the treatment of insomnia complicated with anxiety. **Methods** Totally 100 patients with insomnia complicated with anxiety admitted to our hospital from January 2016 to February 2017 were selected and randomly divided into the control group and the observation group, 50 cases in each group. The two groups were treated with trazodone, on this basis, the observation group was given Roukou Wuwei Pills. The two groups were treated for 4 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 94.00%, which was significantly higher than 78.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the PSQI scores (sleep quality, sleep time, sleep time, sleep efficiency, sleep disorders), daytime function, SDS score and SAS score in the two groups were significantly decreased than those before treatment, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Roukou Wuwei Pills combined with trazodone is effective in the treatment of insomnia complicated with anxiety, which can improve sleep disorders and relieve anxiety and depression of patients.

Key words: insomnia complicated with anxiety; Roukou Wuwei Pills; trazodone; sleep quality; clinical effect

失眠是指睡眠质量和睡眠时间无法满足日间社会功能需求的生理障碍性疾病,轻则表现为入睡困难,睡而不酣,时睡时醒,重则彻夜不睡^[1],环境、躯体疾病、生活习惯等均为诱发因素。现代社会中,人们的精神压力倍增,由焦虑、抑郁等情绪障碍导致的失眠患者也日益增多。长期失眠的患者中超过 50% 伴有焦虑症状^[2],可见失眠和焦虑相互影响,互为因果,形成恶性循环,严重影响患者的身心健康和生活质量。目前,西医针对失眠伴焦虑病症主要以镇静催眠和抗焦虑类药物为主,长期服用患者易产生药物依赖性,且停药后易出现戒断反应和病情反弹,对患者造成二次打击^[3]。中医对失眠的病因病机和辨证分型有深入研究,并在长期的临床实践中积累了深厚的理论基础和疗效显著的治疗方法。与西药相比,中药治疗失眠安全可靠,疗效确切,长期服用

无耐药性、成瘾性及戒断反应等问题^[4]。肉蔻五味丸源于《蒙医成方集》,是治疗神经衰弱、心悸、失眠等(蒙医称赫依)的良方,且近年来被逐渐用于焦虑、抑郁等精神障碍疾病的治疗,取得显著疗效^[5-6]。本研究中采用肉蔻五味丸联合曲唑酮治疗失眠伴焦虑患者,疗效满意。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:参照《中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》(CCMD-3)^[7]失眠的西医诊断标准,以及汉密尔顿焦虑量表(HAMA)焦虑状态主要因子。中医辨证分型标准符合《中医病症诊断疗效标准》对肝郁化火型^[8],主症见心烦不寐、烦躁易怒,次症见胸闷、头痛、目赤面红、口苦、大便秘结、小便黄,舌红苔黄、脉弦数。

纳入标准:匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分 ≥ 7 分,HAMA评分 > 7 分;本研究经医院医学伦理委员会同意,所有患者均签署知情同意书。

排除标准:合并全身重要系统严重病变;合并肿瘤、脏器衰竭等严重器质性病变;因全身性疾病、外界环境及精神病引起的失眠;妊娠期及哺乳期。

病例选择与分组:选取我院2016年1月至2017年2月收治的失眠伴焦虑患者100例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。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($n = 50$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,年)
观察组	28/22	43.53 $\pm$ 4.90	3.22 $\pm$ 1.05
对照组	26/24	43.11 $\pm$ 4.85	3.28 $\pm$ 1.09
χ^2/t 值	0.579	0.779	0.472
P 值	0.411	0.569	0.443

1.2 方法

对照组患者予盐酸曲唑酮片(常州华生制药有限公司,国药准字H20020355,规格为每片50mg)治疗,每次50mg,每日2次。观察组患者在对照组治疗基础上,予肉蔻五味丸(内蒙古库伦蒙药厂,国药准字Z15020881,规格为每10粒重2g)治疗,每次9粒,每日3次。两组患者疗程均为4周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采用PSQI量表对患者睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、日间功能进行评分,由轻至重分别计0~3分,分值越高代表睡眠质量越差。治疗前后采用抑郁自评量表(SDS)和焦虑自评量表(SAS)评估。其中,SDS包括精神性、躯体性障碍、精神运

动性障碍和抑郁的心理障碍,共20项,分值越高,抑郁程度越严重;SAS评分包括躯体性焦虑和精神性焦虑,共20项,分值越高,焦虑程度越严重。

疗效判定标准^[9]:痊愈为临床症状完全消失,疗效指数95%以上;显效为临床症状显著改善,疗效指数70%~94%;有效为临床症状有所改善,疗效指数30%~69%;无效为临床症状未得到任何改善,疗效指数不足30%。疗效指数=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分 $\times 100\%$ 。总有效=痊愈+显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验,组内比较方差分析;计数资料以百分比表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 50$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	27(54.00)	14(28.00)	6(12.00)	3(6.00)	47(94.00)*
对照组	16(32.00)	13(26.00)	10(20.00)	11(22.00)	39(78.00)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

表3 两组患者抑郁焦虑评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 50$)

组别	SDS评分		SAS评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53.87 $\pm$ 6.41	30.35 $\pm$ 4.15*	55.13 $\pm$ 6.72	28.92 $\pm$ 3.93*
对照组	54.13 $\pm$ 6.45	43.67 $\pm$ 5.42*	55.16 $\pm$ 6.68	39.11 $\pm$ 5.02*
t 值	0.082	6.541	0.153	5.852
P 值	0.731	0.000	0.467	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。下表同。

表4 两组患者PSQI量表评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 50$)

组别	睡眠质量		入睡时间		睡眠时间		睡眠效率		睡眠障碍		日间功能	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.47 $\pm$ 0.35	1.08 $\pm$ 0.13*	2.64 $\pm$ 0.34	1.57 $\pm$ 0.18*	2.45 $\pm$ 0.30	1.64 $\pm$ 0.19*	2.13 $\pm$ 0.32	1.23 $\pm$ 0.22*	1.78 $\pm$ 0.23	1.03 $\pm$ 0.17*	2.44 $\pm$ 0.28	1.57 $\pm$ 0.17*
对照组	2.51 $\pm$ 0.33	1.92 $\pm$ 0.25*	2.66 $\pm$ 0.35	2.19 $\pm$ 0.29*	2.42 $\pm$ 0.28	2.02 $\pm$ 0.26*	2.10 $\pm$ 0.35	1.87 $\pm$ 0.26*	1.81 $\pm$ 0.25	1.57 $\pm$ 0.26*	2.42 $\pm$ 0.31	2.11 $\pm$ 0.26*
t 值	0.356	6.733	0.302	7.541	0.236	6.339	0.387	5.964	0.406	6.141	0.281	7.445
P 值	0.184	0.000	0.253	0.000	0.370	0.000	0.159	0.000	0.135	0.000	0.293	0.000

3 讨论

失眠的发病机制较复杂。现代医学研究认为,脑干的中缝核和孤束核是诱导睡眠发生的重要部位,而脑桥背内侧被盖额蓝斑头部对维持觉醒具有重要作用^[10-11]。此外,视交叉上核是人体的生物钟,能促使内源性的昼夜节律与外界环境的明暗周期相吻合;丘脑是参与诱导睡眠和引导觉醒的重要结构;大脑皮质是人体的高级中枢结构,参与人体的睡眠和觉醒,如上述神经生理功能

或参与其中的神经结构出现病理性改变,则均可诱导失眠发生。焦虑症是临床常见的精神障碍疾病,以焦虑、恐惧、紧张等情绪、运动性不安及伴有植物神经功能紊乱症状为主要特征。党同梅等^[12]调查发现,长期存在睡眠障碍的患者可引起焦虑症,而焦虑症患者又多伴有失眠障碍问题,二者存在强烈的因果关系。曾富荣等^[13]研究认为,失眠伴焦虑是一种恶性循环关系,其发生机制非常复杂,可能与大脑皮质异常觉醒、睡眠周期紊乱、精神

紧张、人格特征、不良作息习惯等有关。

根据临床对失眠伴焦虑的多种治疗指南建议,目前,西医多采用氯硝西泮、地西泮等药物治疗,但长期服用上述药物易产生较严重的药物依赖性,且停药后疾病复发率较高。曲唑酮是5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂,属于四环三唑嘧啶类抗抑郁药,能有效缓解焦虑、抑郁症状,尤其对失眠伴焦虑患者疗效非常明显。临床研究表明,曲唑酮能通过对抗5-HT中HT₂受体和阻断H₁受体而发挥改善睡眠障碍的作用^[14]。此外,与苯丙胺类药物比较,曲唑酮对中枢神经系统无显著的兴奋作用,且药物依赖性和不良反应均较轻微。

祖国医学将失眠归属为“不寐”“不得眠”等范畴。中医认为,睡眠是在气血充足、脏腑调和、心神安定、卫阳入阴的情况下进行。引发失眠的原因众多,如心脾两虚、阴虚火旺、痰火扰心、心胆气虚、肝火扰神等均能导致阴阳失调,营卫不和,心神不安。《医宗必读·不得卧》中将失眠病因概括为气虚、阴虚、痰滞、水停、胃不和。失眠的病因虽繁多,但主要病机不外乎脏腑功能失调,气血失和,致使心肾不交、心神不安或失养。中医古籍中并无焦虑症记载,但根据临床表现,可归属“郁证”“脏躁”等范畴^[15]。中医研究发现,长期失眠患者常伴有焦虑抑郁、心烦易躁等情绪,轻则导致周身不适,重则进一步加重失眠病情。失眠伴焦虑的主要病机主要表现为肝气郁滞,郁而化火,热扰心神,临床治疗多以疏肝解郁、调节情志、清热安神为主要原则。肉蔻五味丸由肉豆蔻、广枣、木香、土木香和荜茇5味药材配伍而成,其中肉豆蔻健胃和中、温中涩肠、行气消食;广枣行气活血、养心安神;木香温中和胃、行气止痛;土木香健脾和胃、行气解郁;荜茇温中散寒、行气止痛。诸药相互配伍,共奏健脾和胃、行气解郁、养心安神之功。现代药理学研究表明,肉豆蔻挥发油对小鼠行为绝望模型具有显著的抗抑郁作用,作用机制可能与提高小鼠脑内5-HT水平有关^[16];广枣中的黄酮类化合物均具有不同程度的抗焦虑作用^[17];荜茇中的胡椒碱具有抗抑郁作用,作用机制可能与调节脑源性神经营养因子水平有关^[18]。

陈建军等^[19]研究发现,肉蔻五味丸治疗失眠与阿普唑仑等安眠药疗效相当,且无认知损害、戒断反应、失眠反跳等严重不良反应。王婷婷等^[20]研究表明,肉蔻五味丸低剂量具有显著的抗抑郁作用,其作用机制可能与提高抑郁小鼠海马5-HT水平,上调神经生长因子、 γ -氨基丁酸B受体及胶质细胞源性神经营养因子基因的表达,降低促肾上腺皮质激素含量有关。本研究结果显示,观察组治疗后总有效率显著高于对照组,且患者PSQI评分显著低于对照组,提示联合治疗能有效改

善患者睡眠质量,提高临床疗效。此外,观察组患者治疗后SDS评分及SAS评分均显著低于对照组。提示联合治疗能显著改善患者的焦虑、抑郁症状。

综上所述,肉蔻五味丸联合曲唑酮治疗失眠伴焦虑疗效确切,可改善睡眠障碍,缓解焦虑抑郁等情绪。

参考文献:

- [1] 张伟杰,贺卫超. 酸枣仁汤合桂枝加龙骨牡蛎汤加减联合艾司唑仑治疗失眠伴焦虑状态80例临床疗效观察[J]. 黑龙江中医药,2016,45(4): 35-36.
- [2] 王筱君,阎红,李俊. 失眠与焦虑、抑郁相关性的临床研究[J]. 中国误诊学杂志,2009,9(22): 5325-5326.
- [3] 孙爱华,金小英. 舒眠胶囊与艾司唑仑治疗失眠症疗效及安全性比较[J]. 中国药业,2015,24(22): 186-187.
- [4] 李胜前,王洋,刘福,等. 舒眠胶囊治疗肝郁伤神型失眠症的临床研究[J]. 中国药业,2014,23(3): 6-7.
- [5] 包龙棠,周丽华,黄志民. 蒙药匝迪的研究进展[J]. 中国医药科学,2012,2(9): 57-59.
- [6] 方惠玉. 我院2007-2009年安神类中成药使用情况分析[J]. 中国药业,2011,20(10): 61-62.
- [7] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)[M]. 济南: 山东科学技术出版社,2001: 83-84.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社,1994: 56-59.
- [9] 国家中医药管理局. 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: 126-128.
- [10] 杨晓艳. 小剂量多塞平片联合七叶神安滴丸治疗失眠伴焦虑疗效观察[J]. 中医临床研究,2015,7(7): 12-13.
- [11] 王维治. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社,2004: 259.
- [12] 党同梅,董玉军,吴琼,等. 铁路职工睡眠质量与焦虑、抑郁相关研究[J]. 中国健康心理学杂志,2008,16(9): 1015-1017.
- [13] 曾富荣,程英. 右佐匹克隆治疗脑卒中后焦虑抑郁伴失眠的临床疗效[J]. 中国现代医生,2012,50(36): 159-160.
- [14] 毛洪京,刘义,徐莲莲. 曲唑酮与佐匹克隆治疗慢性睡眠障碍患者的临床疗效和安全性研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2016,21(11): 1288-1291.
- [15] 曾泽生. 古方活用治疗疑难杂症举隅[J]. 中国现代药物应用,2015,9(8): 238-239.
- [16] 马存,冼少华,相雨,等. 肉豆蔻药理作用研究进展[J]. 中国现代中药,2017,19(8): 1200-1206.
- [17] 周剑,高宋平,梅新路. 蒙药广枣的研究进展[J]. 海峡药学,2017,29(6): 1-5.
- [18] 李丹,杨异卉,赖睿智,等. 荜茇化学成分和药理活性研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(6): 565-569.
- [19] 陈建军,郭至平,王苑华. 肉蔻五味丸治疗老年失眠症临床观察[J]. 中国药师,2010,13(11): 1634-1635.
- [20] 王婷婷,石海莲,吴辉,等. 肉蔻五味丸抗抑郁作用及机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2016,21(5): 514-519.

(收稿日期:2018-06-12)