

中图分类号: R969.4; R741 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)14-0095-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.14.023



加味柴胡舒肝散颗粒联合穴位敷贴治疗失眠的效果及对 TLR / NF - κ B 信号通路的影响*

袁萍萍, 王爱卿, 赵伟东, 高红, 张万辉[△]

(河北省沧州中西医结合医院, 河北 沧州 061000)

摘要:目的 探讨加味柴胡舒肝散颗粒联合穴位敷贴治疗失眠的效果及对 Toll 样受体 (TLR) / 核因子 - κ B (NF - κ B) 信号通路的影响。方法 选取医院 2021 年 1 月至 2023 年 1 月收治的失眠患者 100 例, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 各 50 例。两组患者均睡前口服右佐匹克隆片, 观察组患者给予加味柴胡舒肝散颗粒口服联合宁静贴片贴敷于内关穴、神门穴。两组均持续治疗 2 周。结果 观察组总有效率为 96.00%, 显著高于对照组的 84.00% ($P < 0.05$)。两组患者治疗后的入睡困难、多梦易醒、神疲食少、目赤口苦、舌红少津、脉弦数等中医证候积分, 睡眠状况自评量表和匹兹堡睡眠质量指数量表评分, 汉密尔顿抑郁量表、汉密尔顿焦虑量表评分, 以及 TLR3、TLR4、髓分化因子 (MyD88)、TAK1 结合蛋白 2 (TAB2)、NF - κ B 的 mRNA 表达水平均显著降低; 睡眠总时间、快速眼动睡眠期、睡眠潜伏期、醒觉时间、睡眠效率均显著改善 ($P < 0.05$); 且观察组上述指标改善更显著 ($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当 (20.00% 比 14.00%, $P > 0.05$)。结论 加味柴胡舒肝散颗粒联合穴位敷贴治疗失眠, 不仅能有效改善患者的临床症状、睡眠质量及睡眠结构, 还能改善其焦虑、抑郁情绪, 并能调节 TLR / NF - κ B 信号通路。

关键词: 加味柴胡舒肝散颗粒; 穴位敷贴; 失眠; Toll 样受体; 核因子 - κ B; 信号通路; 临床疗效

Efficacy of Modified Chaihu Shugan Powder Granules Combined with Acupoint Application in the Treatment of Insomnia and Its Effects on TLR / NF - κ B Signaling Pathway

YUAN Pingping, WANG Aiqing, ZHAO Weidong, GAO Hong, ZHANG Wanhui

(Cangzhou Hospital of Integrated TCM - WM, Cangzhou, Hebei, China 061000)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of modified Chaihu Shugan Powder Granules combined with acupoint application in the treatment of insomnia, and its effects on the Toll - like receptor (TLR) / nuclear factor - κ B (NF - κ B) signaling pathway. **Methods** A total of 100 insomnia patients admitted to the hospital from January 2021 to January 2023 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 50 cases in each group. The patients in the two groups were given oral Dexzopiclone Tablets before bedtime, on this basis, the patients in the observation group were given modified Chaihu Shugan Powder Granules combined with Ningjing Patch applied to Neiguan and Shenmen acupoints. Both groups were treated continuously for two weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 96.00%, which was significantly higher than 84.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome (difficulty falling asleep, frequent dreaming and easy awakening, fatigue and lack of appetite, red eyes and bitter mouth, red tongue and lack of saliva, wiry and rapid pulse) scores in the two groups significantly decreased, the Self - Rating Scale of Sleep (SRSS) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scores significantly decreased, the Hamilton Depression Scale (HAMD) and Hamilton Anxiety Scale (HAMA) scores significantly decreased, the expression levels of TLR3, TLR4, myeloid differentiation factor (MyD88), TAK1 - binding protein 2 (TAB2) and NF - κ B mRNA significantly decreased; the total sleep time, rapid eye movement sleep, sleep latency, wake - up time and sleep efficiency all significantly improved ($P < 0.05$). The above indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (20.00% vs. 14.00%, $P > 0.05$). **Conclusion** Modified Chaihu Shugan Powder Granules combined with acupoint application can effectively improve the clinical symptoms, sleep quality and sleep structure of patients with insomnia, it can also improve the patients' anxiety and depression emotions, and regulate the TLR / NF - κ B signaling pathway.

Key words: modified Chaihu Shugan Powder Granules; acupoint application; insomnia; Toll - like receptor; nuclear factor - κ B; signaling pathway; clinical efficacy

* 基金项目: 河北省中医药管理局中医药类科研计划课题 [2022599]。

第一作者: 袁萍萍, 女, 大学本科, 研究方向为神经内科学, (电子信箱) 18031783287@163.com。

[△] 通信作者: 张万辉, 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为神经内科学, (电子信箱) zhangwanhui.1984@163.com。

失眠症属中医“不寐”范畴,以肝郁气滞型较常见,其由于人体血气运行受阻、肝失疏泄导致,影响睡眠质量,表现为睡眠时间短、睡眠质量差等,如得不到有效改善,则易引发反应力、记忆力等下降,严重者还会诱发抑郁等精神疾病^[1]。目前临床治疗失眠采用右佐匹克隆等精神类药物,但长期应用易产生依赖性,不利于康复与预后^[2]。既往研究表明,失眠发生与人体免疫力下降密切相关,而Toll样受体(TLR)/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路作为介导人体免疫功能的关键通路,主要是通过诱导机体NF- κ B转位及促进白细胞介素1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子表达,发挥其调节非特异性免疫应答作用^[3]。中药复方制剂加味柴胡舒肝散颗粒具有活血止痛、疏肝理气等功效^[4]。穴位敷贴主要通过药物与穴位共同作用来达到治疗效果,在缓解失眠症状、改善睡眠质量等方面有显著优势^[5]。基于此,本研究中探讨了加味柴胡舒肝散颗粒联合穴位敷贴治疗失眠的临床疗效,以及对患者TLR/NF- κ B信号通路的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:西医符合《中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)》^[6]中失眠诊断标准;中医符合《中医病证诊断疗效标准》^[7]中不寐诊断标准。

纳入标准:符合失眠的中西医诊断标准,且症状持续3周;既往未使用过镇静催眠类药物;睡眠状况自评量表^[8](SRSS)评分 ≥ 23 分。本研究经医院医学伦理委员会审批(伦理批准文号:CZX2022-KY-015.1),患者均签署知情同意书。

排除标准:存在精神、意识严重障碍;其他原因(如器质性疾病等)导致的失眠;存在药物依赖或酗酒;对本研究拟用药物过敏;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取医院2021年1月至2023年1月收治的失眠患者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。

1.2 方法

两组患者睡前均口服右佐匹克隆片(江苏天士力

表1 两组患者一般资料比较($n = 50$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 50$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,年)	体质量指数($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)
观察组	26/24	45.26 \pm 12.42	4.16 \pm 0.33	20.98 \pm 1.52
对照组	27/23	45.29 \pm 12.34	4.18 \pm 0.29	21.23 \pm 1.45
χ^2/t 值	0.040	0.012	0.322	0.842
P 值	0.841	0.990	0.748	0.402

帝益药业有限公司,国药准字H20090210,规格为每片1 mg),每次3 mg,每日1次。观察组患者加用加味柴胡舒肝散颗粒(组方出自《景岳全书》,由医院中药颗粒药房配制)联合穴位敷贴。按组方比例取陈皮、柴胡各12 g,川芎、香附、枳实、芍药各9 g,甘草6 g,随证加减:痰热内扰者加竹茹15 g、黄连5 g,清热化痰、泻火解毒;阴虚火旺者加酸枣仁、知母各15 g,补肝宁心、清热泻火;肝郁化火者加栀子15 g、龙胆草5 g,泻火除烦、泻火除湿;气滞血瘀者加丹参、益母草各15 g,清心除烦、利尿消肿。以上药物均打成粉,每日早晚服用,每次10 g。并联合宁静贴片(山东星之诚生物科技有限公司,鲁济械备20140115号),于20:00贴于内关穴与神门穴,24 h后更换贴片。两组均持续治疗2周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)中医证候积分,从入睡困难、多梦易醒、神疲食少、目赤口苦、舌红少津、脉弦数等维度评估,严重程度分为无、轻度、中度、重度,分别计0分、1分、2分、3分。2)睡眠质量,使用SRSS、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)^[9]、多导睡眠脑电记录仪评估患者治疗前后的睡眠质量。SRSS共10个项目,每项评分为0~5分,分数越高表明睡眠问题越严重;PSQI包括入睡时间、睡眠效率、睡眠障碍等6项因子,每项因子评分为0~3分,分数越高表明睡眠障碍越重;记录其睡眠总时间、快速眼动睡眠期、睡眠潜伏期、醒觉时间、睡眠效率等多导睡眠图指标。3)焦虑、抑郁情绪评估,采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)^[10]及汉密尔顿焦虑量表(HAMA)^[11]评估患者治疗前后的情绪变化。HAMD满分为54分,0~7分为正常,8~13分、14~18分、 ≥ 19 分分别为轻度、中度、重度抑郁;HAMA满分为56分,0~7分为正常,8~14分、15~23分、 ≥ 24 分分别为轻度、中度、重度焦虑。4)TLR/NF- κ B信号通路相关蛋白mRNA表达情况,分别于治疗前后采集患者空腹静脉血各5 mL,3 000 r/min离心10 min,取血清,提取RNA,检测纯度及浓度,取1 μ g,按25 μ L反应体系进行反转录(引物由上海生物工程有限公司设计并合成),检测TLR3、TLR4、髓分化因子88(MyD88)、TAK1结合蛋白2(TAB2)、NF- κ B的mRNA水平。

疗效判定^[12]:痊愈,症状、体征完全缓解,中医证候积分减少 $\geq 95\%$;显效,症状、体征基本缓解,中医证候积分减少70%~94%;有效,症状、体征部分缓解,中医证候积分减少30%~69%;无效,症状、体征未缓解或持续加重,中医证候积分减少 $< 30\%$ 。总有效=痊愈+显效+有效。

安全性:观察患者治疗期间恶心呕吐、腹泻、头痛、头晕、皮疹等不良反应发生情况。

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,行 t 检验;计数资料以率(%)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7。

3 讨论

中医学认为,失眠与患者肝功能受损有密切联系,

表2 两组患者相关量表评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 50$)

Tab. 2 Comparison of relevant scale scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 50$)

组别	SRSS评分		PSQI评分		HAMD评分		HAMA评分	
	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	28.49 ± 2.46	13.46 ± 1.56*	13.46 ± 1.26	6.89 ± 1.12*	16.14 ± 3.26	6.84 ± 1.12*	21.64 ± 3.21	7.82 ± 2.02*
对照组	29.16 ± 2.15	18.45 ± 3.48*	13.59 ± 1.03	9.46 ± 1.11*	16.64 ± 3.15	8.27 ± 1.06*	20.78 ± 3.16	9.55 ± 2.18*
t 值	1.450	9.252	0.565	11.525	0.780	6.557	1.067	4.116
P 值	0.150	0.000	0.574	0.000	0.437	0.000	0.288	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表3至表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 2 - 5).

表3 两组患者中医证候积分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 50$)

Tab. 3 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 50$)

组别	入睡困难		多梦易醒		神疲食少		目赤口苦		舌红少津		脉弦数	
	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	2.76 ± 0.19	0.75 ± 0.15*	2.39 ± 0.15	1.03 ± 0.45*	2.69 ± 0.23	1.46 ± 0.24*	2.69 ± 0.16	1.03 ± 0.14*	2.58 ± 0.15	0.98 ± 0.16*	2.75 ± 0.16	1.13 ± 0.45*
对照组	2.81 ± 0.11	1.12 ± 0.24*	2.46 ± 0.12	1.56 ± 0.48*	2.71 ± 0.19	1.89 ± 0.25*	2.72 ± 0.15	1.68 ± 0.46*	2.61 ± 0.14	1.39 ± 0.46*	2.76 ± 0.18	1.68 ± 0.12*
t 值	1.610	9.244	1.063	5.696	0.474	8.774	0.967	9.559	1.034	5.953	0.294	8.350
P 值	0.111	0.000	0.291	0.000	0.637	0.000	0.336	0.000	0.304	0.000	0.770	0.000

表4 两组患者多导睡眠图指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

Tab. 4 Comparison of polysomnography indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

组别	睡眠总时间(min)		快速眼动睡眠期(min)		睡眠潜伏期(min)		觉醒时间(min)		睡眠效率(%)	
	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	284.56 ± 40.73	391.46 ± 25.94*	61.28 ± 11.31	75.41 ± 12.51*	51.23 ± 11.47	23.21 ± 4.41*	38.21 ± 12.34	22.94 ± 4.56*	84.76 ± 8.46	97.86 ± 8.12*
对照组	282.46 ± 43.46	341.12 ± 28.61*	61.61 ± 11.18	65.13 ± 11.84*	52.12 ± 10.79	27.31 ± 5.61*	38.36 ± 12.46	29.16 ± 4.51*	84.42 ± 8.57	90.04 ± 8.03*
t 值	0.249	9.217	0.147	4.220	0.400	4.063	0.060	6.858	0.200	4.842
P 值	0.804	0.000	0.884	0.000	0.690	0.000	0.952	0.000	0.842	0.000

表5 两组患者TLR / NF - κ B信号通路相关蛋白mRNA相对水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

Tab. 5 Comparison of mRNA levels of TLR / NF - κ B signaling pathway - related proteins between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

组别	TLR3		TLR4		MyD88		TAB2		NF - κ B	
	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	2.05 ± 0.64	0.95 ± 0.15*	2.26 ± 0.49	0.85 ± 0.25*	1.46 ± 0.25	1.05 ± 0.21*	2.21 ± 0.32	0.81 ± 0.21*	2.89 ± 0.59	1.18 ± 0.27*
对照组	1.98 ± 0.34	1.29 ± 0.26*	2.24 ± 0.56	1.18 ± 0.15*	1.44 ± 0.56	1.25 ± 0.22*	2.23 ± 0.16	1.05 ± 0.26*	2.79 ± 0.69	1.64 ± 0.35*
t 值	0.683	8.009	0.190	8.004	0.231	4.650	0.395	5.078	14.331	7.358
P 值	0.496	0.000	0.850	0.000	0.818	0.000	0.694	0.000	0.000	0.000

表6 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 50$]

Tab. 6 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 50$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	20(40.00)	18(36.00)	10(20.00)	2(4.00)	48(96.00)
对照组	18(36.00)	16(32.00)	8(16.00)	8(16.00)	42(84.00)
χ^2 值					4.000
P 值					0.046

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 50$]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 50$]

组别	恶心呕吐	腹泻	头痛	头晕	皮疹	合计
观察组	3(6.00)	1(2.00)	3(6.00)	1(2.00)	2(4.00)	10(20.00)
对照组	2(4.00)	1(2.00)	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	7(14.00)
χ^2 值						0.638
P 值						0.424

基本病机为痰瘀阻滞、肝失疏泄,病变生于心,外扰于表,内扰肝、脾等组织,临床治疗应以疏肝解郁、健脾除痹、补血益气为主^[13]。穴位敷贴将针灸与药物疗法相结合,既有穴位刺激作用,又通过人体皮肤组织有效吸收药物,从而发挥药理效应,因而具有双重治疗作用^[14]。右佐匹克隆片为苯二氮䓬类催眠药物,可显著缩短睡眠潜伏期,并延长睡眠时间,改善睡眠质量,但会引起恶心呕吐、头痛、头晕等不良反应,且长期使用还会导致药物依赖与耐受现象^[15]。柴胡舒肝散颗粒由陈皮、柴胡、川芎、香附、枳实、芍药、甘草组方,具有调节肝气、舒筋解郁、清热利湿功效^[16]。其中柴胡和解表里、疏肝升阳,为君药;香附行气解郁、调经止痛,芍药清热解毒、凉血止血,陈皮理气健脾、燥湿化痰,枳实破气消积、化痰散痞,共为臣药;川芎活血行气、祛风止痛,为佐药;甘草调和脾胃、清热解毒,调和诸药,为使药。上述药物共奏疏肝解郁、补血益气、健脾除痹之功效。其中,内关穴是手厥阴心包经的络穴,具有宁心安神、和胃降逆、理气镇痛之功效。神门穴属手少阴心经,具有宁心安神、通经活络之功效^[17-18]。多导睡眠图不仅是临床研究新型精神药物的重要工具,也是研究睡眠结构的“金标准”^[19]。通常失眠患者多导睡眠图的各项睡眠指数会发生特征性改变,应用此工具定量分析,可辨别失眠的主观性与客观性。

本研究结果显示,与对照组比较,观察组总有效率更高,且患者治疗后的入睡困难、多梦易醒、神疲食少、目赤口苦、舌红少津、脉弦数等中医证候积分更低,SRSS和PSQI评分更低,睡眠总时间、快速眼动睡眠期、睡眠效率、睡眠潜伏期、醒觉时间均更优,提示联合疗法治疗失眠可有效改善临床症状、睡眠质量及睡眠结构。

同时,与对照组比较,观察组患者治疗后的HAMD和HAMA评分均更低,提示联合疗法可有效改善失眠患者的焦虑、抑郁情绪。有研究表明,5-羟色胺不仅参与调节机体大脑抑郁、焦虑情绪,还是其睡眠-觉醒周期调节中重要的神经递质^[20]。而失眠患者睡眠参数改变,可能与失眠后其脑内神经递质5-羟色胺的改变密切相关。

既往研究显示,失眠可激活机体TLR/NF- κ B信号通路,引起炎症因子分泌增加,并激活免疫系统,抵抗病原体,引起其发热,进而影响睡眠,而睡眠则会影响机体细胞因子及免疫细胞的活性,两者互相影响,联系密切^[21]。另外,TLR/NF- κ B信号通路激活不仅可诱导机体出现较强免疫应答,有利于其抵抗病原感染微生物,还能通过刺激机体过度表达炎症因子,导致其心肌损伤及自身免疫性疾病发生。本研究结果显示,观察组患者治疗后的TLR3,TLR4,MYD88,TAB2,NF- κ B的mRNA表达水平均低于对照组,提示联合疗法可调节失眠患者

的TLR/NF- κ B信号通路。且两组患者不良反应发生率无显著差异,这与文献^[22-23]的结论相符。

综上所述,加味柴胡舒肝散颗粒联合穴位敷贴治疗失眠,不仅能有效改善患者的临床症状、睡眠质量及睡眠结构,还能改善其焦虑、抑郁情绪,并调节TLR/NF- κ B信号通路。

参考文献

- [1] 啜阿丹,王丽彦,林禹舜. 逍遥散加减联合耳穴压豆治疗肝郁脾虚型失眠临床观察[J]. 中国药业,2022,31(2):383-385.
- [2] 杨晓乐,刘 鲲,李 想,等. 针刺联合丁螺环酮、右佐匹克隆治疗广泛性焦虑障碍伴失眠的临床疗效观察[J]. 国际精神病学杂志,2021,48(6):1028-1030.
- [3] SIMPSON M, FRISBEE A, KUMAR P, et al. Clostridioides difficile Binary Toxin Is Recognized by the Toll - Like Receptor 2 / 6 Heterodimer to Induce a Nuclear Factor - κ B Response[J]. J Infect Dis, 2022, 225(7): 1296 - 1300.
- [4] 林存兰,李云辉. 柴胡疏肝散加减方治疗轻度颅脑外伤后失眠的临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报,2021,38(5): 890 - 894.
- [5] 董燕萍,李 欣. 穴位敷贴疗法治疗老年失眠的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(9):1609 - 1610.
- [6] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志,2001,34(3): 184 - 188.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社,1994:6 - 8.
- [8] 李建明. 睡眠状况自评量表(SRSS)简介[J]. 中国健康心理学杂志,2012,20(12):1851.
- [9] KOH HW, LIM RB, CHIA KS, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index in a multi - ethnic Asian population contains a three - factor structure[J]. Sleep Breath,2015,19(4):1147 - 1154.
- [10] ZIMMERMAN M, MARTINEZ JH, YOUNG D, et al. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale[J]. J Affect Disord, 2013, 150(2): 384 - 388.
- [11] THOMPSON E. Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM - A)[J]. Occup Med (Lond), 2015, 65(7): 601.
- [12] 郑筱萸. 中医新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社,2002:186 - 188.
- [13] 于 臻,边新娜,韩文文,等. 失眠的中医证治研究进展[J]. 西部中医药,2020,33(1):151 - 154.
- [14] 王拓然,韩 颖,刘 兵,等. 穴位凝胶贴膏贴敷疗法治疗失眠临床观察[J]. 中国针灸,2021,41(5):505 - 509.
- [15] 黎柱培,苗国栋,蔡玉珍,等. 右佐匹克隆联合米氮平对慢性失眠障碍的疗效分析[J]. 国际精神病学杂志,2020,47(2): 325 - 328.
- [16] 于 眉,王颖超,李 玲,等. 腹针配合柴胡疏肝散治疗气郁型围绝经期失眠的临床效果[J]. 中国医药导报,2020, 17(20):160 - 163.
- [17] 唐秀松,陈 静,方 刚,等. 基于网络药理学的柴胡疏肝