

针刺联合疏肝汤治疗肝郁化火型不寐对患者睡眠及神经递质表达的影响

赵宗刚¹ 王胜男¹ 金 辉² 李 莉³

(1 山东省济南市第五人民医院神经内科, 济南, 250022; 2 山东省济南市中医医院妇科, 济南, 250022;

3 山东中医药大学附属日照市中医医院中医科, 日照, 276800)

摘要 目的:探讨针刺联合疏肝汤治疗肝郁化火型不寐对患者睡眠及神经递质表达的影响。方法:选取 2015 年 12 月至 2018 年 1 月济南市第五人民医院收治的肝郁化火型不寐患者 184 例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 92 例。2 组均给予常规治疗,观察组在此基础上应用针刺联合疏肝汤进行治疗,4 周为 1 个疗程,2 组均连续治疗 2 个疗程。比较 2 组治疗前后睡眠状况及相关中医症状积分;检测并比较治疗前后 2 组神经递质表达水平。结果:与治疗前比较,治疗后 2 组入睡困难、醒后不寐、烦躁易怒、胸闷肋痛、头痛面红等主要中医症状积分及 PSQI 评分均显著下降 ($P < 0.01$),且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与治疗前比较,治疗后 2 组血清中 5-HT 水平及外周血中 PKC mRNA、BDNF mRNA 表达量显著升高,血清 NE、DA 水平显著下降 ($P < 0.01$);且 2 组间各指标差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:针刺联合疏肝汤治疗肝郁化火型不寐可显著改善患者睡眠质量,其作用机制可能与其对 5-HT、NE、DA、PKC mRNA、BDNF mRNA 等神经递质水平的调节有关,临床效果突出。

关键词 针刺;疏肝汤;肝郁化火型不寐;睡眠;神经递质

Effects of Acupuncture Combined with Shugan Decoction on Sleep and Neurotransmitter Expression in Patients with Liver Depression Transforming Fire Syndrome Insomnia

Zhao Zonggang¹, Wang Shengnan¹, Jin Hui², Li Li³

(1 Department of Neurology, Jinan Fifth People's Hospital, Jinan 250022, China; 2 Department of Gynaecology, Jinan Traditional Chinese Medicine Hospital, Jinan 250022, China; 3 Department of Traditional Chinese Medicine, Rizhao Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Rizhao 276800, China)

Abstract Objective: To investigate the effect of acupuncture combined with Shugan Decoction on sleep and neurotransmitter expression in patients with liver depression transforming fire syndrome insomnia. **Methods:** A total of 184 liver depression transforming fire syndrome insomnia patients in Jinan Fifth People's Hospital from December 2015 to January 2018 were selected as the study objects, and they were randomly divided into an observation group and a control group, with 92 cases in each group. The 2 groups were given routine treatment, and the observation group was treated with acupuncture combined with Shugan Decoction on that basis. 4 weeks was a course of treatment. The two groups were treated continuously for 2 courses. The sleep status and traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores before and after treatment between the 2 groups were compared. The neurotransmitter expression in the 2 groups before and after treatment were detected and compared. **Results:** Compared with before treatment, the main TCM symptoms such as insomnia, restlessness, irritability, chest pain, headache and PSQI scores of the 2 groups significantly decreased after treatment ($P < 0.01$), and the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with before treatment, the serum levels of 5-HT increased significantly, while the serum levels of NE and DA decreased significantly ($P < 0.01$); The peripheral blood levels of PKC mRNA and BDNF mRNA expression amount in the 2 groups increased significantly after treatment ($P < 0.01$). There was significant difference between the 2 groups in above indexes ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** Acupuncture combined with Shugan Decoction can significantly improve the sleep quality of patients with liver depression transforming fire syndrome insomnia. Its mechanism may be related to its regulation on the levels of neurotransmitters such as 5-HT, NE, DA, PKCmRNA and BDNFmRNA. The clinical effect is prominent.

Key Words Acupuncture; Shugan Decoction; Liver depression transforming fire syndrome insomnia; Sleep; Neurotransmitter

中图分类号: R246.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.10.049

失眠是指患者因无法保持睡眠状态而造成睡眠不足,久而久之患者可伴有焦虑、抑郁等不良情绪,

免疫力和记忆力随之下降,心脑血管发生风险升高,日常生活受到严重影响^[1]。数据显示^[2],我国失眠

的发生率约为 10%~20%, 西医主要采用心理疗法、镇静药物进行治疗, 旨在抑制机体中枢神经系统过度兴奋, 促使患者进入生理性睡眠状态, 但临床应用中存在依赖性强、停药后反跳风险、不良反应发生率增加等问题, 因此中医疗法逐渐引发临床关注^[3]。中医将失眠归属于“不寐”范畴, 认为其发生主要在于脏腑失调、肝气瘀滞、气血失和、心神失养, 其中肝郁化火型不寐最为常见, 主张通过针刺、内服中药等进行治疗。研究^[4]表明, 针刺具有活血化瘀、调理气血及宁心安神等功效; 疏肝汤全方疏肝理气、畅通气血、健脾和胃, 有助于患者恢复正常睡眠。神经递质表达异常在失眠发病过程中的重要作用已经得到普遍认可^[5], 本研究旨在探讨针刺联合疏肝汤治疗肝郁化火型不寐对患者睡眠及神经递质表达的影响。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 12 月至 2018 年 1 月济南市第五人民医院收治的肝郁化火型不寐患者 184 例作为研究对象, 按照随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 92 例。观察组中男 44 例, 女 48 例; 年龄 25~70 岁, 平均年龄 (41.03 ± 9.25) 岁; 病程 0.5~6 年, 平均病程 (4.02 ± 1.25) 年。对照组中男 41 例, 女 51 例; 年龄 25~70 岁, 平均年龄 (39.59 ± 9.01) 岁; 病程 0.5~7 年, 平均病程 (4.28 ± 1.34) 年。2 组患者性别、年龄及病程等主要一般资料经比较其差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可进行对比研究。入选患者均签署知情同意书, 且本研究得到我院伦理委员会审批许可。

1.2 纳入标准 符合《中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版》^[6]中失眠的相关诊断标准; 符合《中医病症诊断疗效标准》^[7]中肝郁化火型不寐的相关诊断标准, 主要症状为入睡困难、醒后不寐、烦躁易怒、胸闷肋痛、头痛面红、目赤、便秘等; 年龄 25~80 岁; 近期末擅自使用影响疗效判定的催眠药物; 治疗依从性良好者等。

1.3 排除标准 因严重的躯体功能障碍或心理疾病而诱发失眠者; 心、肝、肾、造血系统存在异常者; 合并恶性肿瘤; 酗酒或滥用药物者; 存在针刺禁忌证者; 妊娠或哺乳期妇女等。

1.4 治疗方法 2 组均在睡前口服镇静催眠药物予曲唑酮 (沈阳福宁药业有限公司, 国药准字 H20060037), 初始剂量 50 mg, 1 次/d, 3 d 后视病情逐渐增加至 100 mg/d; 艾司唑仑片 (上海上药信谊药厂有限公司, 国药准字 H31021533), 1 mg/次, 4 周

为 1 个疗程, 连续治疗 2 个疗程; 治疗期间指导家属帮助排解患者不良情绪, 并帮助保持良好睡眠习惯, 保持健康饮食。观察组在此基础上应用针刺联合疏肝汤进行治疗。针刺: 患者取仰卧位, 选取百会、神门、印堂、合谷, 配穴为阳陵泉、足三里、三阴交、太冲, 局部常规消毒后, 用 0.30 mm × 40 mm 的毫针刺上述穴位, 进针角度与皮肤成 15° 角, 刺入深度约为 15 mm, 得气后行提插捻转平补平泻法, 每次留针 20 min, 出针后按压针孔止血, 1 次/d, 4 周为 1 个疗程。口服疏肝汤: 白芍、茯苓各 15 g, 白术、炙甘草、枳实、柴胡、素馨花各 10 g, 加水煎煮浓缩至 300 mL, 每日 1 剂, 每日早晚分 2 次温服, 4 周为 1 个疗程, 连续治疗 2 个疗程。

1.5 观察指标 1) 采用匹兹堡睡眠质量指数评定量表 (PSQI)^[8] 评估 2 组治疗前后睡眠状况, 该量表主要包括入睡时间、睡眠时间、睡眠药物、睡眠质量、睡眠效率、睡眠障碍以及日间功能 7 个项目, 总分 0~21 分, 分值与睡眠质量呈反比。2) 依据《中药新药临床研究指导原则》^[9] 评估 2 组治疗前后入睡困难、醒后不寐、烦躁易怒、胸闷肋痛、头痛面红等主要中医症状积分, 按其严重程度分 4 个级别, 分别计为 0、2、4、6 分, 分值越高表示临床症状越严重。3) 分别于治疗前后采集 2 组空腹静脉血 3 mL, 3000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 采用 ELISA 法检测血清 5-羟色胺 (5-HT)、多巴胺 (DA)、去甲肾上腺素 (NE) 水平。4) 分别于治疗前后采集 2 组空腹静脉血 3 mL, 采用反转录-聚合酶链式反应 (RT-PCR) 法检测外周血中蛋白激酶 (PKC mRNA)、脑源性神经营养因子 (BDNF mRNA) 表达量, 其中 BDNF 上游引物 F: 5'-CTCACACAACACTGCCATGAT-3', 下游引物 R: 5'-CAGGATGCCCACT-CAGAAATTC-3', PKC 上游引物 F: 5'-TGGAGTC-CTGCTGTAT GAGATGTTG-3', 下游引物 R: 5'-ACAGTTTGTTCATGATGGCTTG-3'。经凝胶电泳, 在凝胶成像系统下观察电泳条带, 统计 PKC mRNA、BDNF mRNA 表达量。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析, 计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内治疗前后比较采用配对 t 检验, 2 组间比较采用独立 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后主要中医症状积分及 PSQI 评分比较 与治疗前比较, 治疗后 2 组入睡困难、醒后不寐、烦躁易怒、胸闷肋痛、头痛面红等主要中医

表 1 2 组患者治疗前后主要中医症状积分及 PSQI 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	入睡困难	醒后不寐	烦躁易怒	胸闷肋痛	头痛面红	PSQI 评分
观察组($n=92$)						
治疗前	1.69 ± 0.20	2.04 ± 0.28	2.12 ± 0.25	1.83 ± 0.30	1.96 ± 0.24	15.86 ± 2.44
治疗后	1.14 ± 0.35 ** $\Delta\Delta$	1.62 ± 0.24 ** Δ	1.43 ± 0.26 ** $\Delta\Delta$	1.51 ± 0.26 ** $\Delta\Delta$	1.47 ± 0.23 ** Δ	9.59 ± 1.03 ** $\Delta\Delta$
对照组($n=92$)						
治疗前	1.73 ± 0.15	2.10 ± 0.31	2.16 ± 0.27	1.89 ± 0.27	1.93 ± 0.25	15.92 ± 2.50
治疗后	1.40 ± 0.45 **	1.73 ± 0.42 **	1.65 ± 0.35 **	1.79 ± 0.28 **	1.65 ± 0.67 **	11.09 ± 1.94 **

注:与治疗前比较,** $P<0.01$,与对照组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

表 2 2 组患者治疗前后神经递质比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血清		外周血		
	5-HT(nmol/L)	DA(nmol/L)	NE(ng/mL)	PKCmRNA(pg/mL)	BDNFmRNA(pg/mL)
观察组($n=92$)					
治疗前	1 512.45 ± 98.47	517.95 ± 60.02	32.08 ± 11.29	155.83 ± 16.30	4.26 ± 1.15
治疗后	1 658.90 ± 100.45 ** $\Delta\Delta$	406.41 ± 35.64 ** $\Delta\Delta$	18.29 ± 6.32 ** $\Delta\Delta$	179.51 ± 18.26 ** $\Delta\Delta$	5.90 ± 1.57 ** Δ
对照组($n=92$)					
治疗前	1 497.63 ± 98.91	520.31 ± 59.87	32.14 ± 11.34	155.89 ± 17.27	4.32 ± 1.03
治疗后	1 530.42 ± 104.45 **	463.31 ± 59.67 **	22.79 ± 6.40 **	163.79 ± 19.28 **	5.29 ± 1.64 **

注:与治疗前比较,** $P<0.01$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

症状积分及 PSQI 评分均显著下降($P<0.01$),且观察组均显著低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表 1。

2.2 2 组患者治疗前后神经递质水平比较 与治疗前比较,治疗后 2 组血清中 5-HT 水平显著升高,血清 NE、DA 水平显著下降($P<0.01$);与治疗前比较,治疗后 2 组外周血中 PKC mRNA、BDNF mRNA 表达量显著升高($P<0.01$),且 2 组间各指标差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表 2。

3 讨论

失眠在全球范围内的发病人数逐年增多,长期睡眠障碍不仅使得患者神经-内分泌-免疫系统紊乱,也会导致抑郁、焦虑等心理疾病的发生,因此失眠作为大众健康问题引发临床关注^[10]。

失眠在中医范畴内率属于“不寐”“卧则惊”等范畴,不寐的发病机制相对复杂,情志、饮食、脏腑、体虚等均与其有关。中医理论中,心主神明,脾在志为思,肝主疏泄,情志不遂、思虑过重则会导致肝失疏泄、肝气郁结、郁久化火,进而引发肝魂不安、心神失守、失眠多梦、难以入寐^[11]。《灵枢·营卫生会》指出,卫气不得入于阴、营卫之气衰竭等是失眠的症结所在;《景岳全书》则有“真阴精血不足,阴阳不交,而神有不安”的记载,总结较多中医文献后可知,肝郁化火型不寐与机体脏腑失调、肝气郁结导致的心神失守密切相关,因此较多学者主张遵循疏肝解郁、调和脏腑、清热化火的治疗法则,从肝入手治疗肝郁化火型不寐^[12]。针刺是在中医经络学说的

指导下刺激病灶或疾病相关穴位,同时施以灵活多变的针法,发挥调和气血、舒筋通络、平衡阴阳的作用;其中百会得刺可宣通阳气、健脑安神;神门得刺可显著补益心气、宁心安神;印堂得刺后可安神定惊、醒脑开窍;合谷得刺后通经活络、清热解表;太冲、足三里、阳陵泉、三阴交等配穴得刺后共同发挥升发胃气、燥化脾湿、通经活络、疏肝解郁之功,针灸上述主、配穴可有效调理肝郁化火型不寐患者脏腑功能,疏肝解郁、化火清热的同时促进阴阳平衡,从而有助于恢复正常睡眠^[13]。疏肝汤作为治疗不寐的经典方剂,方中白芍养血柔肝、敛阴收汗;茯苓健脾补中、养心安神;白术健脾益气、燥湿利水;枳实理气散痞;柴胡疏肝解郁、升举阳气;素馨花清热散结、行气止痛;炙甘草调和诸药,全方可疏肝解郁、醒脑健脾、宁心安神^[14]。本研究结果显示,与治疗前比较,治疗后 2 组入睡困难、醒后不寐、烦躁易怒、胸闷肋痛、头痛面红等主要中医症状积分及 PSQI 评分均显著下降,且观察组均显著低于对照组,提示针刺联合疏肝汤治疗肝郁化火型不寐可有效缓解相关症状,改善患者睡眠质量。

目前医学界普遍认为脑内神经递质的动态平衡直接影响机体睡眠质量。5-HT、NE、DA 是参与机体睡眠-觉醒过程的重要中枢神经递质,其中 5-HT 延长非快速眼动睡眠、抑制觉醒,DA 在维持觉醒状态中发挥重要作用,其含量异常升高后可影响睡眠的完整度;NE 在一定程度上拮抗 5-HT 维持睡眠状态的功能,二者共同调节“觉醒-睡眠”周期;BDNF 分

布于中枢神经系统内,促进神经细胞的存活与代谢;PKC 可影响细胞内信号的传导,改变神经细胞神经突触的可塑性^[15-16]。针刺具有促进睡眠,强健患者精神并提高记忆的作用,且中医认为脏腑和经络之气血均汇聚于头,直接刺激头部穴位,调精气、养心神、补肾健脑、协调阴阳,气血上荣脑髓,最终神安则寐。蒋洁等^[17]观察不同波形电针对对氯苯丙氨酸致失眠大鼠脑内神经递质的影响后发现,电针改善失眠的主要机制为加速 5-HT 的合成和转化,降低 NE 和 DA 含量,调节睡眠-觉醒周期,且低频电针对失眠的疗效更好;疏肝汤具有较好的镇静、抗焦虑、镇痛、保肝作用外,此外还可调节机体免疫功能与神经系统,抑制大脑过度兴奋,改善大脑功能,促进睡眠恢复正常^[18]。本研究结果中,与治疗前比较,治疗后 2 组血清中 5-HT 水平显著升高,血清 NE、DA 水平显著下降;与治疗前比较,治疗后 2 组外周血中 PKC mRNA、BDNF mRNA 表达量显著升高,且 2 组间各指标存在显著差异,提示针刺联合疏肝汤治疗肝郁化火型不寐可显著调节相关神经递质的表达,从而有助于恢复机体正常睡眠机制,改善患者睡眠。

综上所述,针刺联合疏肝汤治疗肝郁化火型不寐可有效缓解患者相关临床症状,可通过调节 5-HT、PKC mRNA、BDNF mRNA、NE 及 DA 等神经递质水平,最终改善患者睡眠质量,因此值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 马燕,曹晓玲.微创穴位埋线治疗痰热内扰型不寐临床观察[J].世界中医药,2016,11(9):1863-1867.
- [2] 宋艳梅,袁芳.艾司西酞普兰联合右佐匹克隆治疗卒中后失眠的疗效观察[J].山西医药杂志,2014,7(12):1439-1440.
- [3] 张喜林.柴胡龙牡汤治疗肝郁不寐 1 例[J].环球中医药,2015,10(1):101-102.
- [4] 王声强,张伟玲,赵甫刚,等.老年失眠症的基本病机与辨证要点

- 及其针刺治疗对策研究[J].河北中医药学报,2016,31(1):8-11.
- [5] 蔡以生,胡春平,苏红梅,等.疏肝安神汤治疗肝郁脾虚型不寐 150 例[J].上海中医药杂志,2014,5(10):51-53.
- [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[S].南京:南京大学出版社,1994:107-110.
- [8] Farrahi J M, Nakhaee N, Sheibani V, et al. Reliability and validity of the Persian version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-P) [J]. Sleep & Breathing, 2012, 16(1):79-82.
- [9] 国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:125-131.
- [10] 彭成国,王高华,张新风,等.帕罗西汀合并小剂量奥氮平治疗抑郁症伴失眠患者的对照研究[J].海南医学院学报,2014,20(9):1289-1290.
- [11] 梁政亨,朱奇,张星平,等.失眠症中医不寐五神分型肝不藏魂型与肾不藏志型 PSG 特征研究[J].中华中医药杂志,2014,17(12):3695-3698.
- [12] 赵旭颖,唐启盛,罗斌,等.论明清医家“不寐证”文献溯源[J].吉林中医药,2017,37(1):96-98.
- [13] 季向东,王群松,朱文娴.针刺对肝郁化火型不寐患者不同神经递质表达的影响[J].中国针灸,2015,35(6):549-552.
- [14] 曲艺,孙磊.养血疏肝汤治疗肝郁化火型失眠临床研究[J].河南中医,2017,37(9):1618-1620.
- [15] Jeon S J, Park H J, Gao Q, et al. Positive effects of β -amylin on pentobarbital-induced sleep in mice via GABAergic neurotransmitter system[J]. Behavioural Brain Research, 2015, 291(7):232-236.
- [16] 刘晓辰.原发性失眠症中医辨证分型与神经递质相关性研究[D].武汉:湖北中医药大学,2014.
- [17] 蒋洁,赵百孝,赵华.不同波形电针对 PCPA 致失眠大鼠脑内单胺类神经递质含量的影响[J].中医药导报,2015,21(21):34-36.
- [18] 王燕,张岗强,张楠,等.肝胆两益汤对失眠模型大鼠不同脑区中单胺类神经递质的影响[J].中国药物应用与监测,2015,12(4):215-219.

(2019-04-11 收稿 责任编辑:苍宁)

(上接第 2774 页)

- [16] 廖吕钊,江荣林.丹参酮改善脓毒症肠屏障功能的研究进展[J].浙江中医药大学学报,2017,41(2):171-174.
- [17] 代晓光,苏长兰.丹参化学成分及药理研究进展[J].中医药信息,2018,35(4):126-128,封 3.

- [18] 王惠洁.穴位贴敷治疗粘连性肠梗阻 41 例[J].中国中西医结合外科杂志,2016,23(1):66-67.
- [19] 董海成,阳丹才让.中西医结合治疗术后早期炎性肠梗阻的临床疗效观察[J].中医药信息,2017,34(5):108-110.

(2018-08-17 收稿 责任编辑:王明)