

柴胡加龙骨牡蛎汤联合眠三针治疗慢性成人失眠症临床研究^{*}

杜青¹ 顾宝东¹ 徐栋¹ 宁倩¹ 朱孟慧¹ 赵晓慧^{2△}

1. 南京中医药大学连云港附属医院脑病科, 江苏 连云港 222000; 2. 南京中医药大学连云港附属医院检验科, 江苏 连云港 222000

摘要: **目的** 探讨柴胡加龙骨牡蛎汤联合眠三针治疗慢性成人失眠症临床疗效。**方法** 选取 2022 年 10 月—2023 年 10 月南京中医药大学连云港附属医院收治的慢性成人失眠症患者 80 例, 按照随机数字表法分为对照组及观察组, 各 40 例。对照组予常规西药治疗, 观察组在对照组基础上给予柴胡加龙骨牡蛎汤联合眠三针治疗。比较 2 组临床疗效、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、汉密尔顿焦虑量表/抑郁量表(HAMA/HAMD)评分、中医证候积分、血清 5-羟色胺(5-HT)及多巴胺(DA)水平。**结果** 观察组总体疗效优于对照组($P<0.05$)。治疗后, 观察组 PSQI 指数、HAMA 评分、HAMD 评分、中医证候积分、血清 DA 水平低于对照组($P<0.05$), 血清 5-HT 水平高于对照组($P<0.05$)。**结论** 柴胡加龙骨牡蛎汤联合眠三针能有效改善慢性成人失眠症患者睡眠、负性情绪, 并可调节相关神经递质水平。

关键词: 失眠症; 柴胡加龙骨牡蛎汤; 眠三针; 成年人; 神经递质

中图分类号: R256.23

文献标志码: A

文章编号: 1003-8914(2025)-13-2722-05

失眠症作为一种睡眠障碍者的主观感受及体验, 反映其对自身睡眠深度和(或)睡眠时程不满意, 并对日间功能有所影响。而这种异常的睡眠状态及相关日间症状持续超过 3 个月, 便可诊断为慢性失眠症^[1]。当前, 西药治疗慢性成人失眠症多为苯二氮草类, 虽在短时间能一定程度改善患者睡眠, 但同时也存在诸多不良反应, 如头昏、乏力、宿醉感、记忆力下降等, 且疗效难以持久, 故需要联合其他治疗。中医治疗失眠已有近两千年的历史, 尤其中药汤剂和针刺具有诸如疗效稳定、不良反应少、不易反弹等独特优势。柴胡加龙骨牡蛎汤首载于东汉张仲景《伤寒论》中, 为治疗失眠症经典方剂, 具有安神解郁、镇静除烦等功效。“眠三针”疗法是靳瑞教授根据多年临床治疗失眠症经验总结的三针组方^[2], 有养心和血、安神定志、疏肝解郁之功。鉴于此, 本研究旨在探讨柴胡加龙骨牡蛎汤联合眠三针治疗肝郁气结型慢性成人失眠症的临床疗效, 现报道如下。

^{*} 基金项目: 江苏省中医药科技发展计划项目(No.MS2022096); 连云港市卫生科技项目(No.ZD202203); 连云港市中医药管理局科技项目(No.LZYB202403); 连云港市中医药科技发展计划项目(No.YB202205)

△通信作者: E-mail: drduqing@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 10 月—2023 年 10 月南京中医药大学连云港附属医院脑病科诊疗的肝郁气结型慢性成人失眠症患者 80 例为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 各 40 例。对照组: 男性 21 例, 女性 19 例; 年龄 38~80 岁, 平均(65.48±9.86)岁; 病程 7~24 个月, 平均(13.73±4.66)个月; 合并症: 高血压病 26 例, 2 型糖尿病 12 例, 冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)4 例。观察组: 男性 22 例, 女性 18 例; 年龄 36~79 岁, 平均(64.85±8.95)岁; 病程 8~24 个月, 平均(13.80±3.62)个月; 合并症: 高血压病 29 例, 2 型糖尿病 11 例, 冠心病 6 例。2 组患者基线资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经院内伦理委员会审核并同意[伦理号: 2022-伦理审查(KY)-16]。

1.2 诊断标准

中医辨证符合《实用中医临床脑病学》^[3]中肝气郁结型不寐的标准, 主症: 不寐、心烦、胆小善惊; 次症: 胸满、乏力、尿频; 舌脉: 舌质偏红, 苔偏腻, 脉弦或弦细。西医诊断符合《中国成人失眠诊断与治疗指南(2017 版)》^[1]中的慢性成人失眠症诊断标准。

1.3 纳入标准

①符合以上中西医诊断标准；②治疗期间自愿停用其他治疗失眠的药物；③匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)≥7分；④生活能自理；⑤自愿参与该项研究，并签署知情同意书。

1.4 排除标准

①妊娠及哺乳期女性；②确诊为严重类精神疾病；③伴有严重肝肾功能不全、凝血功能障碍等疾病且处于不稳定期；④既往针刺时有晕针情况；⑤对相关药物过敏。

1.5 治疗方法

对照组给予艾司唑仑片(华中药业股份有限公司,国药准字H42021522,规格:1 mg)口服,每天1片,每晚睡前30分钟温开水送服。

观察组在对照组基础上采用柴胡加龙骨牡蛎汤联合眠三针治疗。①柴胡加龙骨牡蛎汤,具体方药:柴胡15 g,黄芩12 g,人参9 g,法半夏12 g,茯苓15 g,桂枝10 g,生龙骨(先煎)15 g,煅牡蛎(先煎)15 g,生大黄(后下)3 g,生姜10 g,大枣15 g,珍珠母(先煎)30 g。上述药材加水600 mL,水煎至200 mL,1剂/日,分早晚2次饭后30分钟左右温服。②眠三针:分别选取四神针(位于百会前、后、左、右各旁开1.5寸、双侧内关、双侧三阴交),针刺方法:患者非空腹状态,呈放松状态并取仰卧位,四神针方向均向百会平刺0.5~1寸,内关、三阴交均予直刺方式进针0.8~1寸,采用平补平泻法,不行针,每次留针30分钟,每日针刺1次。以上操作采用0.25 mm×40 mm一次性针灸针(江苏奥珂普医疗器械有限公司)进行针刺。2组均治疗4周。

1.6 观察指标及疗效判定标准

1.6.1 临床疗效

痊愈:睡眠时间恢复正常或晚间睡眠时间超过6小时,醒后精神状态佳;显效:睡眠时间较前增加超过3小时,睡眠质量改善明显;有效:睡眠时间增加短于3小时,睡眠障碍有所减轻;无效:睡眠情况无任何改善,甚至较前严重^[4]。总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

1.6.2 睡眠情况

采用PSQI量表评估2组患者治疗前和治疗后4周时的睡眠情况,总分为21分,分值越高则睡眠情况越差^[5]。

1.6.3 情感状况

采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评估2组患者治疗前和治疗4周时的情感状况,量表≥7分可能存在焦虑、抑郁情况,得分越高说明患者的焦虑抑郁状态越严重。

1.6.4 相关血清神经递质

分别于治疗前和治疗4周时,采集2组患者晨起空腹静脉血5 mL,因神经递质水平受时间、温度、湿度、患者情绪、体位等多方面影响,所以尽可能让患者处于平卧、放松状态,且在固定的室内环境进行抽血,离心后,采用酶联免疫吸附法,获得5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)指标。

1.6.5 中医证候积分

制定中医证候积分表^[6]对2组治疗前和治疗4周时中医证候积分进行评估,主症及兼症共6项,包括不寐、心烦、易惊、胸胁满闷、乏力,尿频,症状的无、轻、中、重程度依次计0、2、4、6分,分值越高则失眠症状越重。

1.7 统计学方法

采用IBM SPSS 24.0软件处理研究数据。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较则通过独立样本 t 检验;等级数据采用非参数检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。所有的统计检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效

观察组总体疗效优于对照组($P < 0.05$),但2组总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 睡眠质量和不良情绪

治疗前,2组PSQI指数、HAMA、HAMD评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2组PSQI、HAMA、HAMD评分均较治疗前下降($P < 0.05$),且观

表 1 2 组患者临床疗效比较 (例,%)

组别	例数	无效	有效	显效	痊愈	总有效
对照组	40	11(27.50)	19(47.50)	7(17.50)	3(7.50)	29(72.50)
观察组	40	6(15.00)	5(12.50)	15(37.50)	14(35.00)	34(85.00)
Z值/ χ^2 值			3.352			1.867
P值			<0.001			0.172

察组较对照组低($P<0.05$)。见表 2。

2.3 中医证候积分

治疗前, 2 组中医证候积分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 2 组中医证候积分均较治疗前低($P<0.05$), 且观察组中医证候积分较对照组低($P<0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者睡眠质量和不良情绪比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PSQI		HAMA		HAMD	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	17.10±1.68	9.83±3.26 ¹⁾	18.00±2.12	10.38±3.32 ¹⁾	16.23±2.29	8.93±4.74 ¹⁾
观察组	40	16.70±1.49	6.50±3.44 ¹⁾	17.15±1.92	7.95±4.37 ¹⁾	15.83±2.65	6.80±3.28 ¹⁾
<i>t</i> 值		1.128	4.438	1.879	2.791	0.722	2.334
<i>P</i> 值		0.263	<0.001	0.064	0.007	0.472	0.023

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

表 3 2 组患者中医证候积分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	40	21.90±4.08	11.50±3.81 ¹⁾
观察组	40	21.35±3.37	7.90±5.20 ¹⁾
<i>t</i> 值		0.658	3.531
<i>P</i> 值		0.513	<0.001

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

3 讨 论

慢性成人失眠症是抑郁障碍的独立危险因素, 同时与焦虑易“共病”。长期失眠会导致患者日间倦怠、记忆力减退、行为能力下降, 影响其正常工作、学习, 并促发其情绪波动, 导致焦虑、抑郁等疾病发生^[7]。慢性成人失眠症归属于中医学“不寐”“目不瞑”“不得眠”“不得卧”等范畴, 发病常与心、肝、脾、肾关系密切, 而核心在肝。肝主藏血, 若肝气郁结, 情志不畅, 会影响肝的功能, 继而影响脾胃运化功能, 从而导致气血不调、痰湿内生、阴阳不和, 引发失眠^[8]。故在治疗上应重视疏肝解郁、和解少阳、化痰除烦, 使神得安。柴胡加龙骨牡蛎汤为治疗失

2.4 血清神经递质水平

治疗前, 2 组血清 5-HT、DA 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 2 组血清 5-HT 水平较治疗前高, 同时血清 DA 水平较治疗前低($P<0.05$), 且观察组血清 5-HT 水平较对照组高($P<0.05$), 观察组血清 DA 水平较对照组低($P<0.05$)。见表 4。

眠症的经典方剂, 临床运用已有近两千年的历史, 安全性得以保障, 具有疏肝解郁、化痰除烦、镇静安神的功效^[9]。方中小柴胡汤运转枢机而疏利肝胆、调和阴阳; 加桂枝温经通阳; 久病易生痰, 而半夏、茯苓、生姜则有化痰安神之效; 适量生大黄除了具有通腑作用外, 还有泄热和胃之功效; 龙骨、牡蛎敛心以镇静, 宁肝胆之怯, 《神农本草经》指出, 龙骨、牡蛎为上品, 味甘咸, 性平和, 久服轻身、杀邪鬼、通神明、延年, 其重镇之功能将体内毒邪自上而下排出体外, 故久服而不伤正气, 非常契合中老年患者体质; 茯苓合人参之甘淡走心以补其虚, 化痰健脾、宁心安神; 去甘草者, 防其甘缓之性阻碍祛邪。全方寒温共用, 攻补兼施。另去除毒性较大的铅丹, 加用珍珠母取代以配合龙骨、牡蛎安神定惊。眠三针由岭南针灸学派代表人物靳瑞所创, 是靳三针疗法中治疗失眠的主穴, 疗效显著, 由四神针、内关(双侧)、三阴交(双侧)组成。四神针在百会前后左右旁开 1.5 寸处, 且针刺方向均向百会, 使调和阴阳、安神助眠作用更强。内关为手厥阴心包经之络穴, 通阴维脉, 属八脉交会穴之一, 可以宁心安神助眠。三阴交是足

表 4 2 组患者神经递质水平比较 (例, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	5-HT/(ng/mL)		DA/(pmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	128.58±15.53	154.43±22.21 ¹⁾	90.53±15.52	80.24±13.78 ¹⁾
观察组	40	127.09±11.94	181.23±36.41 ¹⁾	88.79±14.95	63.54±13.79 ¹⁾
<i>t</i> 值		0.483	3.974	0.511	5.419
<i>P</i> 值		0.630	<0.001	0.610	<0.001

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

三阴之交会穴,具有疏肝、健脾、益肾和调气血的作用。3组穴位合用,可以起到调和阴阳、安神定志的功效^[10]。本研究结果显示,治疗4周后,观察组睡眠及情感量表评分及中医证候积分均较对照组低,说明观察组可较好地改善肝郁气结型慢性成人失眠症患者的不寐、心烦、胆小善惊、胸胁满闷、乏力、尿频等诸多症状,提高睡眠质量,改善焦虑抑郁不良情绪。

现代药理研究表明^[11],柴胡加龙骨牡蛎汤中柴胡主要包含柴胡皂苷类、挥发油类、黄酮以及多糖苷等,有抗抑郁、免疫调节、保肝护肝等作用,有较好的解郁除烦功效;半夏能抑制中枢神经系统,具有一定程度的镇静、镇痛、催眠作用;茯苓的主要化学成分为多糖类、三萜类化合物,有清除自由基、延缓衰老等作用,同时对中枢神经系统有较好地镇静作用;龙骨、牡蛎主要化学成分为碳酸钙、磷酸钙等,能延长动物的睡眠时间,抑制惊厥反应;桂枝可改善血管内皮功能、调节体温、缓解焦虑;全方合用可安神解郁、镇静除烦,助阳入阴,阴阳交合,使“目得瞑”^[12]。眠三针能促进头部经脉气血运行,调整阴阳平衡,改善患者失眠症状,从而提高患者生活质量^[13]。同时针刺还有助于对患者焦虑情绪的控制及改善血运循环^[14]。

单胺神经递质,尤其是5-HT与DA的代谢通路在觉醒中起了重要作用。5-HT能改善睡眠、控制情绪等,其广泛分布在中枢神经系统及周围神经系统中^[15]。5-HT水平升高能够使脑皮质内促眠因素含量增加,促进睡眠欲望,从而让睡眠时间延长,睡眠深度提高^[16]。DA属于兴奋性神经递质,其受体可直接兴奋大脑皮层,可影响睡眠-觉醒周期,导致失眠发生^[17]。有研究者检测出失眠患者皮层、脑干和海马区中的5-HT含量降低,而皮层中DA的含量却升高,当5-HT在动物脑内的含量降低时,实验动物便会出现失眠情况^[18]。现代药理学显示柴胡加龙骨牡蛎汤改善失眠,是因为具有调节中缝核中的5-羟色胺能神经元的效能^[19]。同时柴胡加龙骨牡蛎汤中的有效成分CHJLMD70E能够通过介导ER β /BDNF/TrkB/5-HT $_{2A}$ 信号通路^[20],对下丘脑-垂体-卵巢轴平衡进行调节,从而发挥治疗失眠的作用。本研究结果显示,治疗4周时,2组血清5-HT水平较前升高,但血清DA水平较前下降,且观察组血清5-HT水平高于对照组,观察组血清DA水平低于对照组,提示柴胡加龙骨牡蛎汤联合眠三针可能具备调节肝

郁气结型慢性成人失眠症患者的相关血清神经递质水平的能力,从而纠正睡眠-觉醒周期,最终改善患者的睡眠障碍。

综上所述,柴胡加龙骨牡蛎汤联合眠三针能较好地改善肝郁气结型慢性成人失眠症患者的临床症状,提高睡眠质量,改善负性情绪,并可较好地调节血清5-HT、DA水平,值得临床推广。但因所收集案例数量仍偏少,且缺乏治疗全程安全性的观测,所以下一步研究应继续扩大样本量及纳入相关安全指标的评判。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会,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(2017版)[J].中华神经科杂志,2018,51(5):324-335.
- [2] 刘伟华,赵嫦莹,伦新,等.“眠三针”治疗抑郁障碍相关性失眠30例[J].针灸临床杂志,2009,25(4):5-6.
- [3] 黄燕,李军,丰广魁.实用中医临床脑病学[M].上海:上海科学技术出版社,2020:114-120.
- [4] 中华医学会精神科分会.CCMD-3中国精神障碍分类与诊断标准[M].3版.济南:山东科学技术出版社,2001:118-119.
- [5] WOLL J,SPRENGER A,HELMCHEN C.Postural control during galvanic vestibular stimulation in patients with persistent perceptual-postural dizziness[J].J Neurol,2019,266(5):1236-1249.
- [6] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].北京:中国医药科技出版社,2012:31-32.
- [7] 李慧侠,郭艳春,吕志超.氟哌噻吨美利曲辛联合右佐匹克隆片治疗慢阻肺患者长期焦虑伴失眠症状疗效[J].中国煤炭工业医学杂志,2022,25(4):416-419.
- [8] 尹霞,高淑英,田静彬.益肾温胆汤联合舍曲林治疗肝郁痰阻型老年女性抑郁障碍的临床观察[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(8):1119-1122.
- [9] 张金朋,潘祥宾,潘立民,等.古代经典名方柴胡加龙骨牡蛎汤的历史沿革及临床应用[J].中医药学报,2023,51(8):84-90.
- [10] 刘辉.靳氏“眠三针”治疗顽固性失眠临床疗效观察[D].长沙:湖南中医药大学,2023.
- [11] 尚立芝,毛梦迪,许二平,等.柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠海马NLRP3通路的免疫调节作用[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(24):33-39.
- [12] 丁艳怡.柴胡加龙骨牡蛎汤治疗缺血性脑卒中后失眠肝郁化火型的临床疗效观察[D].郑州:河南中医药大学,2023.
- [13] 郑文慧.温针灸眠三针穴治疗心脾两虚型失眠疗效观察[D].广州:广州中医药大学,2022.
- [14] 刘媛,李宸芮,吴毅明.针灸联合常规西医治疗对卒中后焦虑患者睡眠质量及微循环的影响[J].临床医学,2024,44(3):111-113.
- [15] 李雪,徐雅,杜庆红,等.自拟安神方对心肾不交证失眠大鼠皮质区和海马区5-HT和DA信号通路影响[J].辽宁中医药大学学报,2023,25(10):20-25,221.

- [16] 王慧芳. 自拟养心安神汤治疗体外受精-胚胎移植后失眠的效果[J]. 临床医学, 2021, 41(12): 114-116.
- [17] 冯泽慧, 肖纯. 通巅疏肝针法联合乌梅汤治疗厥阴失眠的临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(9): 1880-1886.
- [18] 郅晓宇, 刘鹏, 丛德毓, 等. 振腹环揉法对PCPA失眠模型大鼠脑电活动及下丘脑 5-HT、 β -EP 含量的影响[J]. 吉林中医药, 2022, 42(5): 570-573.
- [19] 赵忠新. 临床睡眠障碍学[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2003: 1-471.
- [20] 闫金铭. 柴胡加龙骨牡蛎汤改善围绝经期睡眠剥夺小鼠焦虑样和抑郁样行为的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.

(本文编辑: 臧倩男 收稿日期: 2025-01-22)