

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-06-019

· 临床研究 ·

· CLINICAL RESEARCH ·

## 自拟安神疏肝汤治疗脑卒中后睡眠障碍患者的效果<sup>①</sup>

王燃冰<sup>②</sup>, 刘兰印, 朱 龙

(安阳市中医院脑二科, 河南 安阳 455000)

**摘要** 目的:探讨自拟安神疏肝汤治疗卒中后睡眠障碍患者的效果。方法:选取96例卒中后睡眠障碍患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和研究组,每组各48例。对照组给予艾司唑仑片治疗,研究组加用自拟安神疏肝汤治疗,对比两组匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、多导睡眠监测仪(PSG)参数及神经递质水平。结果:研究组PSQI评分低于对照组,总睡眠时间、睡眠效率优于对照组,睡眠潜伏期及觉醒时间短于对照组, $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺(5-HT)以及去甲肾上腺素(NE)水平高于对照组,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:自拟安神疏肝汤能调节卒中后睡眠障碍患者神经递质水平,延长睡眠时间,改善患者睡眠质量。

**关键词:**自拟安神疏肝汤;睡眠障碍;多导睡眠监测;神经递质

中图分类号:R277.7

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2023)06-0101-05

## Effects of self-prepared Anshen Shugan decoction on patients with sleep disorders after stroke<sup>①</sup>

WANG Ranbing<sup>②</sup>, LIU Lanyin, ZHU Long

(Second Dept. of Brain, Anyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Anyang 455000, China)

**Abstract** Objective: To investigate the effects of self-prepared Anshen Shugan decoction on patients with sleep disorders after stroke. Methods: 96 patients with post-stroke sleep disorders were selected as research objects and divided into two groups by random number table method, with 48 cases in each group. The control group were treated with Esazolam tablets, while the study group were treated with self-prepared Anshen Shugan decoction. The Pittsburgh sleep quality index (PSQI), polysomnography (PSG) parameters, and neurotransmitter levels were compared between the two groups. Results: The PSQI score of the study group was lower than that of the control group, and the total sleep time, sleep efficiency. The sleep latency and awakening time were shorter than those of the control group. The levels of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), 5-hydroxytryptamine (5-HT), and norepinephrine (NE) in the two groups were higher than those in the control group, and the differences between the two groups were statistically significant

① 基金项目:安阳市2022年科技发展计划项目(2022C01SF102)。

② 第一作者简介:王燃冰,研究生学历,主治医师,研究方向为中医脑病学。E-mail:wanrawusb@163.com。

( $P<0.05$ ). Conclusion: Self-prepared Anshen Shugan decoction can significantly regulate the level of neurotransmitter in patients with post-stroke sleep disorders, prolong sleep time and improve the sleep quality of patients.

**Keywords:** self-prepared Anshen Shugan decoction; sleep disorders; polysomnography; neurotransmitters

脑卒中后遗症常导致卒中患者生活不能自理、认知功能下降、卒中反复发作,长期影响患者的生活质量。而卒中后睡眠障碍是众多后遗症中最为常见的一种,其发病率高达70%,长期睡眠障碍不仅影响卒中患者日常生活,且不利于患者康复,影响患者心理健康,引发多种心理疾病,增加卒中复发风险<sup>[1-2]</sup>。当前,对卒中后睡眠障碍的治疗,西医主要以苯二氮卓类和非苯二氮卓类药物为主,然而受制于药物的不良反应和耐药性,加之患者的配合程度和依从性较低,临床效果并不能令人满意。中医作为我国的传统医学,具有良好的群众基础,加之副作用少,越来越受到患者的认可。卒中后睡眠障碍属“中风”“不寐”等范畴,中医认为不寐之病因不外乎阳不入阴、阴阳失交,正如《类证治裁·不寐》中记载“不寐者,病在阳不交阴也”,气机升降失调是导致阳不入阴的首要环节,而气机的升降运行又与肝、脾二脏密切相关。据此,本研究以“肝脾同调”为治法,以条畅气机为切入点,运用自拟安神疏肝汤治疗卒中后睡眠障碍,观察其疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年1月至2022年2月安阳市中医院脑二科收治的96例卒中后睡眠障碍患者作为研究对象,按照随机数字表法分成对照组和研究组,每组各48例。对照组男22例,女26例;年龄45~73岁,平均(60.2±6.6)岁;病程3~10个月,平均(5.91±1.35)个月。既往病史:高血压病33例,糖尿病19例,冠心病22例。卒中部位:左半球27例,右半球21例。研究组男25例,女23例;年龄47~70岁,平均(59.9±6.8)岁;病程4~8个月,平均(6.12±1.17)个月。既往病史:高血压病35例,糖尿病21例,冠心病18例。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经安阳市

中医院医学伦理委员会审核。

### 1.2 诊断标准

脑卒中诊断标准参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》<sup>[3]</sup>,睡眠障碍诊断标准参照《中国成人失眠诊断与治疗指南2017》<sup>[4]</sup>,中医诊断参照《慢性失眠的证候研究》<sup>[5]</sup>。不寐之肝郁脾虚证:胁肋胀痛,痛及胃脘,食少纳呆,腹胀腹泻,情绪抑郁,善太息,舌苔白腻,脉弦。

### 1.3 入选标准

纳入标准:①符合卒中及睡眠障碍诊断标准。②无意识障碍,无语言、智力明显障碍。③自我表达能力健全,能够配合研究。④患者及家属签署知情同意书。

排除标准:①卒中前睡眠障碍合并其他精神障碍性疾病。②严重心、肝、肾功能不全。③对本研究所用中药、西药存在禁忌。

### 1.4 方法

患者入院后均给予降压、降糖、抗血小板聚集、营养神经、改善脑代谢等基础治疗。对照组接受西药艾司唑仑片治疗(山西亨瑞达制药有限公司,国药准字:H14021616),睡前服用,每天1次,每次1mg。研究组在对照组用药基础上给予自拟安神疏肝汤治疗,药方组成:柴胡15g、香附12g、郁金10g、炒白术15g、党参15g、陈皮10g、枳壳10g、白芍12g、当归15g、茯神15g、酸枣仁10g、甘草10g,上药加水煎煮,每次煎取药汁约200mL,温服,每日早晚各1次。两组均持续治疗8周。

### 1.5 观察指标

①采用匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表评价患者治疗前后睡眠状况。包括主观睡眠质量、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、日间功能障碍及入睡时间等6个项目,每个项目评分范围为0~3分,得分越高提示睡眠障碍越严重。②采用多导睡眠监测仪(polysomnography, PSG)

监测患者全夜睡眠情况。评价睡眠参数指标包括总睡眠时间、睡眠潜伏期时间、睡眠效率以及觉醒时间。总睡眠时间是指 PSG 监测的总记录时间,睡眠潜伏期时间是指从关灯到入睡之间。睡眠效率计算公式:睡眠时间/PSG 总记录时间 $\times 100\%$ 。③采集患者空腹静脉血,离心后取血清,采用酶联免疫吸附法检测  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)。采用荧光分光光度法检测血清去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)水平。

## 1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据,计数资料以  $n$ 、%表示,采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,采用  $t$  检验。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PSQI 评分

治疗后,两组 PSQI 评分均降低,且研究组较对照组降低更为明显,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组 PSQI 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	n	主观睡眠质量		睡眠时间		睡眠效率	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	2.71 $\pm$ 0.19	2.18 $\pm$ 0.16*	2.51 $\pm$ 0.23	2.21 $\pm$ 0.20*	2.44 $\pm$ 0.26	2.07 $\pm$ 0.18*
研究组	48	2.64 $\pm$ 0.22	1.92 $\pm$ 0.13*	2.55 $\pm$ 0.20	1.96 $\pm$ 0.18*	2.50 $\pm$ 0.21	1.89 $\pm$ 0.15*
t		1.668	8.738	0.909	6.437	1.244	5.322
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

  

组别	n	日间功能障碍		睡眠障碍		入睡时间	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	2.29 $\pm$ 0.30	2.05 $\pm$ 0.25*	2.32 $\pm$ 0.27	1.98 $\pm$ 0.22*	2.20 $\pm$ 0.25	1.91 $\pm$ 0.20*
研究组	48	2.36 $\pm$ 0.25	1.79 $\pm$ 0.19*	2.27 $\pm$ 0.29	1.70 $\pm$ 0.18*	2.14 $\pm$ 0.29	1.72 $\pm$ 0.16*
t		1.242	5.737	0.874	6.825	1.086	5.140
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

### 2.2 PSG 参数

治疗后,两组总睡眠时间 & 睡眠效率提高,睡眠潜伏期时间及觉醒时间降低,且研究组总睡眠时间

及睡眠效率较对照组升高更为显著,睡眠潜伏期时间及觉醒时间较对照组降低更为明显,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组 PSG 参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	总睡眠时间/min		睡眠潜伏期时间/min		睡眠效率/%		觉醒时间/min	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	308.76 $\pm$ 45.63	356.80 $\pm$ 51.77*	57.16 $\pm$ 8.33	40.89 $\pm$ 6.10*	65.83 $\pm$ 7.52	73.40 $\pm$ 8.59*	70.15 $\pm$ 7.38	43.66 $\pm$ 5.19*
研究组	48	315.09 $\pm$ 39.15	408.13 $\pm$ 55.92*	56.95 $\pm$ 8.58	35.97 $\pm$ 4.77*	66.12 $\pm$ 7.14	80.12 $\pm$ 9.72*	69.88 $\pm$ 7.71	35.28 $\pm$ 3.80*
t		0.729	4.667	0.122	4.402	0.194	3.589	0.175	9.026
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

## 2.3 神经递质水平

治疗后,两组 GABA、5-HT 及 NE 水平均显著升

高,而研究组较对照组升高更为明显,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

表3 两组神经递质水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	GABA/(ng/L)		5-HT/(pg/mL)		NE/(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	0.30±0.09	0.49±0.12*	72.94±8.53	83.19±8.90*	8.09±1.53	10.75±1.79*
研究组	48	0.32±0.08	0.63±0.16*	73.08±8.37	90.86±10.13*	8.30±1.24	12.04±2.03*
t		1.151	4.850	0.81	3.941	0.739	3.302
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

## 2.4 不良反应

治疗后,对照组口干4例,乏力2例,不良反应发生率12.5%;研究组口干2例,乏力1例,不良反应发生率4.17%,两组比较,差异无统计学意义( $\chi^2=1.103, P>0.05$ )。

## 3 讨论

近年来,随着医学技术的不断发展,脑卒中诊治水平有了明显的提高,脑卒中患者病死率得到有效的控制,但是脑卒中后遗症逐渐增多,如卒中后抑郁、卒中后认知障碍、卒中后睡眠障碍等,其中卒中后睡眠障碍由于发病的隐匿性、不典型性极易被忽视,给患者的身心造成严重的不良影响<sup>[6]</sup>。而有研究表明,卒中睡眠障碍的发生原因可能与毒性物质释放、神经递质水平紊乱等密切相关,卒中后由于缺血缺氧大脑液化性坏死,中枢神经系统损伤,导致氨基酸等毒性物质的释放,从而影响睡眠稳定。同时,卒中后由于中枢神经系统损伤,导致5-HT、NE、GABA等参与人体睡眠调节的神经递质水平分泌异常,从而导致睡眠调节功能下降,引起睡眠障碍的发生<sup>[7-8]</sup>。

中医认为睡眠障碍虽病属“不寐”“不得卧”等范畴,但与卒中的发生密切相关,故又可归属于“因病致不寐”范畴。论不寐之病因,无外乎阳不入阴、阴阳失交,而气机运行失常是导致阳不入阴的首要环节,气机的运行依赖肝之疏泄功能、脾之升清功能以及胃之和降功能。肝主疏泄,肝为气机生发之地,其气升发调达,在人体气机升降中占据主导地位,是

人体气机条畅、阴阳调和的先决条件。脾胃居于中焦,脾升胃降,相反相成,为人体气机升降之枢纽,脾胃调和则气机升降相宜,睡眠乃安。而脑卒中患者由于病程迁延日久,脾胃失于调养,致使患者脾胃亏损,加之病后患者感觉异常,身体恢复缓慢,难以及时回归社会,导致患者思想负担过重,从而出现急躁、烦闷等情绪波动,日久必将阻碍肝气疏泄,致使肝气郁结。肝郁则气机郁滞,阳不入阴,脾虚则气机升降失常,使阴不能纳阳,肝郁脾虚致使阴阳不交,故而不寐。此外,肝藏血,脾统血,血舍魂,血液的生化、贮藏离不开肝脾的参与,若肝郁气滞则藏血不足,血不涵魂,魂不附体,而致不寐。故对于不寐的治疗,当从肝脾入手,肝喜条达而恶抑郁,治当顺其条达之性,故自拟安神疏肝汤以柴胡为君药,其性善条达肝气,疏肝解郁;香附入肝脾二经,其性芳香辛行,善解肝气之郁结,郁金入肝经,能行能散,善行气解郁,二药相合,共助君药疏肝解郁之力;炒白术入脾、胃经,善健脾益气,党参入脾经,善调补五脏,养血生津,二药相合可补益脾胃,调补五脏,上药共为臣药;佐以陈皮、枳壳理气行滞,白芍、当归养血柔肝,茯神、酸枣仁养心安神;甘草为使,调和药性,诸药相合,共奏疏肝解郁、健脾理气、养心安神之功效。

本研究结果显示,治疗后的研究组PSQI评分、睡眠潜伏期及觉醒时间低于对照组,睡眠时间、睡眠效率高于对照组,证实自拟安神疏肝汤能有效延长患者睡眠时间,提高患者睡眠效率,显著改善患者睡眠状况,效果优于对照组。现代药理学研究结果表明,自拟安神疏肝汤中茯神能显著缩短实验小鼠入睡潜伏期,具有显著的镇静催眠作用<sup>[9]</sup>。白芍具有

抑制大脑皮层的作用,它能够通过减慢呼吸、松弛肌肉帮助患者进入睡眠状态<sup>[10]</sup>。郁金能明显延长家猫的各期睡眠,包括慢波睡眠Ⅰ期,慢波睡眠Ⅱ期和快动眼睡眠,具有良好的中枢神经抑制作用<sup>[11]</sup>。

在大脑内主要有两个系统调节人体的正常睡眠和觉醒,即网状上行激活系统和抑制系统,其中激活系统主要由单胺类神经递质系统组成,如 NE、5-HT 等,抑制系统主要由 GABA 神经递质系统组成,而失眠正是由于中枢神经系统中的兴奋性和抑制性神经递质平衡失调所致<sup>[12-13]</sup>。本研究结果显示,治疗后的两组 GABA、5-HT 以及 NE 水平明显升高,表明两组治疗方案均能显著调节患者神经递质水平,这与两组均以艾司唑仑为基础用药相关。艾司唑仑作为苯二氮卓类的代表药,一直是临床治疗睡眠障碍的首选,它能够调节机体神经递质水平,改善患者睡眠状况,然而该药不良反应相对较多,且具有一定依赖性,长期应用后停药可能发生撤药症状,治疗效果并不能令人满意。而研究组 GABA、5-HT 以及 NE 水平高于对照组,表明自拟安神疏肝汤更能有效调节人体神经递质系统,提升神经递质水平,进而改善患者睡眠状态。现代药理学研究结果表明,柴胡中皂苷成分具有显著的镇静催眠作用,其催眠机制可能是通过提高中枢神经系统中 5-HT 水平完成,从而延长慢波睡眠时间,改善睡眠状态<sup>[14]</sup>。香附中单萜类成分、倍半萜类成分能够调节中枢神经递质水平,减少睡眠潜伏期,延长睡眠时间<sup>[15]</sup>。酸枣仁中总皂苷成分能够调节失眠大鼠脑皮质内 GABA 水平,降低大脑内氨基酸等物质的毒性作用,从而起到治疗失眠的作用<sup>[16]</sup>。

本研究结果显示,两组用药安全性差异无统计学意义,表明在西医治疗基础上加以中医药治疗并未增加不良反应,安全性相对较好。

综上所述,根据“肝脾同调”原理运用自拟安神疏肝汤治疗卒中后睡眠障碍效果优于单纯西药治疗,且安全性良好。

#### 参考文献:

- [1] 原向军.脑卒中后睡眠障碍对预后影响相关研究[J].中国药物与临床,2021,21(22):3747-3749.
- [2] EL-SOLH A A, LAWSON Y, ATTAI P. Cardiovascular events in insomnia patients with post-traumatic stress disorder [J].

Sleep Med,2022,100:24-30.

- [3] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [4] 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.
- [5] 党娇娇,于艺,雷洪涛,等.慢性失眠的证候研究[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(9):1547-1550.
- [6] 樊建妮,赵秀荣.脑卒中后睡眠障碍患者抑郁状态调查及其影响因素分析[J].山西医药杂志,2022,51(4):394-397.
- [7] 祝善尧,葛伟,张欢,等.老年急性缺血性脑卒中后抑郁患者睡眠障碍现状及与血清 IL-1、IL-2、5-HT 和 Hypocretin 的相关性[J].中国老年学杂志,2020,40(3):475-480.
- [8] SPRINGER M V, LISABETH L D, GIBBS R, et al. Racial and ethnic differences in sleep-disordered breathing and sleep duration among stroke patients[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2022,31(12):106822.
- [9] 戴慧,覃欣怡,端木彦涛,等.茯神的化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J].江西中医药,2022,53(10):68-72.
- [10] 李素亮,李刚,梁宇星,等.白芍炮制的历史沿革及化学成分、药理作用研究进展[J].医学食疗与健康,2020,18(7):193-194.
- [11] 刘梅,郭小红,孙全,等.温郁金的化学成分和药理作用研究进展[J].现代药物与临床,2021,36(1):204-208.
- [12] 林炳歧,李峰,马捷,等.基于 GABA 能系统通路探讨失眠的机制[J].现代生物医学进展,2018,18(3):565-568.
- [13] 邓介华,温艳,林文.脑卒中并发睡眠障碍患者血清细胞因子及神经递质表达的变化研究[J].世界睡眠医学杂志,2019,6(3):269-271.
- [14] 李力恒,陈丽萍,胡晓阳,等.柴胡的化学成分及药理作用研究进展[J].中医药学报,2023,51(2):109-112.
- [15] 潘少斌,孔娜,李静,等.香附化学成分及药理作用研究进展[J].中国现代中药,2019,21(10):1429-1434.
- [16] 卞振华,张文明,唐静月,等.基于血清代谢组学和网络药理学研究酸枣仁提取物治疗失眠的效应物质及作用机制[J].中国中药杂志,2022,47(1):188-202.

[收稿日期:2023-03-28]

[责任编辑:桂根浩 英文编辑:李佳睿]