

救肝开郁汤方联合佐匹克隆治疗老年慢性不寐 临床研究*

陈海燕¹, 刘曦昀², 李军³

(1. 乐山市中医医院老年病科, 四川 乐山 614000; 2. 乐山职业技术学院, 四川 乐山 614000; 3. 乐山市中医医院检验科, 四川 乐山 614000)

摘要: 目的: 探讨救肝开郁汤方联合佐匹克隆治疗老年慢性不寐患者的临床疗效。方法: 回顾性纳入2022年1月~2023年1月在我院就诊的165例老年慢性不寐患者进行研究。按照治疗方法的不同将上述患者中使用佐匹克隆的85例患者设为对照组, 使用救肝开郁汤方联合佐匹克隆治疗的80例患者设为联合组。比较两组患者的临床疗效, 治疗前后的中医症状积分、睡眠质量[匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)]、睡眠结构(睡眠总时间、睡眠潜伏期、觉醒时间)、血清指标(MT、DA)以及治疗过程中的不良反应发生情况。结果: 联合组患者的治疗有效率为91.25%, 高于对照组患者的治疗有效率76.47% ($P<0.05$); 治疗前, 两组患者的各中医症状积分、PSQI评分、睡眠总时间、睡眠潜伏期、觉醒时间、MT、DA比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 联合组患者中医症状积分、PSQI评分、睡眠潜伏期、觉醒时间均低于对照组患者 ($P<0.05$); 治疗后, 联合组患者睡眠总时间、DA高于对照组患者 ($P<0.05$); 联合组患者的不良反应率为7.50%低于对照组患者的不良反应率20.93% ($P<0.05$)。结论: 救肝开郁汤方联合佐匹克隆治疗老年慢性不寐患者疗效确切, 可有效改善患者睡眠质量, 调节神经中枢神经递质。

关键词: 救肝开郁汤方; 佐匹克隆; 老年慢性不寐; 睡眠质量; 褪黑素

中图分类号: R 256.23 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2024) 08-0151-04

Clinical curative effect of Jiugan Kaiyu Decoction combined with zopiclone in elderly patients with chronic insomnia / CHEN Haiyan¹, LIU Xiyun², LI Jun³ // (1. Department of Geriatrics, Leshan Traditional Chinese Medicine Hospital, Leshan Sichuan 614000, China; 2. Leshan vocational and technical college, Leshan Sichuan 614000, China; 3. Laboratory Department of Leshan Traditional Chinese Medicine Hospital, Leshan Sichuan 614000, China)

Abstract: Objective: To explore the clinical curative effect of Jiugan Kaiyu Decoction combined with zopiclone in elderly patients with chronic insomnia. Methods: A total of 165 elderly patients with chronic insomnia in the hospital were retrospectively enrolled between January 2022 and January 2023. According to different treatment methods, they were divided into control group (85 cases, zopiclone) and combination group (80 cases, Jiugan Kaiyu Decoction combined with zopiclone). The clinical curative effect, scores of TCM symptoms, sleep quality [Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)], sleep structure (total sleep time, sleep latency, awakening time) and serum indexes [melatonin (MT), dopamine (DA)] before and after treatment, and the occurrence of adverse reactions during treatment were compared between the two groups. Results: The response rate of treatment in combination group was higher than that in control group (91.25% vs 76.47%, $P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in scores of TCM symptoms and PSQI, total sleep time, sleep latency, awakening time, MT or DA between the two groups ($P>0.05$). After treatment, scores of TCM symptoms and PSQI, sleep latency and awakening time in combination group were lower than those in control group ($P<0.05$), while total sleep time and DA were higher than those in control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in combination group was lower than that in control group (7.50% vs 20.93%, $P<0.05$). Conclusion: The curative effect of Jiugan Kaiyu Decoction combined with zopiclone is significant in elderly patients with chronic insomnia, which can effectively improve sleep quality and regulate neurotransmitters in nervous center.

Keywords: Jiugan Kaiyu Decoction; Zopiclone; Chronic insomnia in the elderly; Sleep quality; Melatonin

随着我国人口老龄化进程发展加快, 老年人的身心健康问题愈来愈受到临床医学重视^[1]。老年人随着身体机能的逐渐退化, 夜间睡眠质量会严重下降, 主要表现为入睡时间较长、夜间起夜次数增多、易醒早醒、日间睡意增多等^[2]。在长期影响下, 老年人精神状态以及心理都会受到严重影响, 造成记忆力

衰退、注意力不足、认知能力下降并严重影响老年人的生活质量^[3]。对于失眠患者临床治疗多为药物治疗, 但老年人身体机能下降, 药物代谢能力不足, 易出现不良反应^[4]。佐匹克隆是一种速效催眠药, 大量临床研究已证实其能够有效延长睡眠时间、提高睡眠质量并减少起夜次数, 可有效改善患者失眠症

* 基金项目: 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题 (编号: 2022CP6880)。第一作者: 陈海燕, 本科, 副主任中医师, 研究方向: 中医内科、老年医学, E-mail: 15520926282@163.com。

状，但佐匹克隆长期使用药效也逐渐趋于平坦^[5-6]。失眠在我国传统医学中属于“不寐”范畴，是我国传统医学优势病种，《景岳全书》中记载“盖寐本乎阴，神其主也，神安则寐，神不安则不寐”，结合我国现代医学可理解为夜间不寐多由心肝之血耗尽、气血失调引起^[7]。本研究所用药物为四川省十大名中医刘方柏主任中医师自拟救肝开郁汤方，主治肝郁脾虚、气机不畅、虚烦失眠，可使不寐症患者安然入睡^[8]。基于此，我院 2022 年 1 月~2023 年 1 月对 80 例不寐症患者使用了救肝开郁汤方联合佐匹克隆治疗，并与 85 例单用佐匹克隆治疗患者进行比较，探讨了其在治疗老年慢性不寐患者中的疗效，以期为临床提供更多参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性纳入 2022 年 1 月~2023 年 1 月在我院就诊的 165 例老年慢性不寐患者进行研究。纳入标准：①依据中华医学会发布的《中国成人失眠诊断与治疗指南》^[9]中慢性失眠诊断标准（入睡时间>30min，夜间觉醒次数超过 2 次，夜间睡眠总时长不足 6h，每周出现 3 次以上且持续 6 个月以上）临床确诊为慢性失眠患者。②依据中医诊断标准《中医病证诊断疗效标准》^[10]以及《中医诊断学》^[11]符合肝郁脾虚、气机不畅、虚烦失眠诊断为慢性不寐症；③患者年龄≥65 岁；④患者近期末接受过其他相关药物治疗。排除标准：①合并肝、肾等脏器类疾病或其他重大疾病患者；②对本次研究涉及药物过敏患者；③有精神类疾病或认知障碍患者；④有心脑血管疾病患者；⑤近期受到重大事件打击患者；⑥有长期饮用浓茶、咖啡或酗酒等生活习惯患者。本研究经由我院医学伦理会审核通过。按照治疗方法的不同将上述患者中使用佐匹克隆的 85 例患者设为对照组，使用救肝开郁汤方联合佐匹克隆治疗的 80 例患者设为联合组。对照组男 52 例，女 33 例；年龄 65~83 岁，平均（75.32±3.71）岁；病程 2~12 年，平均（7.16±2.31）年。联合组男 50 例，女 30 例；年龄 65~85 岁，平均（74.92±3.88）岁；病程 1~15 年，平均（7.34±2.52）年。经比较，两组患者一般资料无统计学意义，具有可比性（ $P>0.05$ ）。本研究经乐山市中医医院医学伦理委员会审核通过（伦理批号：DW2021.01.0003）。

1.2 治疗方法 （1）对照组：给予右佐匹克隆片（成都康弘药业集团股份有限公司，国药准字 H20100074，规格：3mg）口服，每日 1 次，每次 3mg，晚间睡前服用，共治疗 30d。（2）联合组：在对照组基础上给予救肝开郁汤方治疗，救肝开郁汤方：柴胡 12g，酒白芍 60g，炒白术 12g，白芥子 10g，当归 12g，茯苓 15g，炙甘草 12g，牡丹皮 10g，凌霄花 15g，玫瑰花 15g，蜡梅花 15g，香附 12g，苍术 10g，建曲 30g，栀子 10g，川芎 10g。30 剂，每日

1 剂，水煎日 3 服，共治疗 30d。

1.3 观察指标 ①临床疗效：依据《中药新药指导原则》^[12]在治疗结束时评估两组患者的临床疗效。显效：患者睡眠时间≥6h，夜间无觉醒，中医症状积分下降幅度 70%~100%，睡眠质量恢复正常，早间醒来精神状况较好；有效：患者睡眠时间≥6h，夜间有觉醒但≤2 次且觉醒后再次入睡，中医症状积分下降幅度 30%~70%，睡眠深度加深，早间醒来精神状况明显改善。无效：未达上述标准患者。治疗有效率=（显效+有效）/总人数×100%。②中医症状积分：参考《中医病证诊断疗效标准》^[10]以及《中医诊断学》^[11]观察患者入睡困难、夜寐多梦、心烦焦虑、头晕耳鸣症状，采用 4 级评分法评估，分值 0~3 分表示无症状~症状非常严重。③睡眠质量：在治疗前后使用匹兹堡睡眠质量指数量表（PSQI）^[13]评估患者的睡眠质量，该量表从入睡时间等 6 个维度评估，每个维度采取 4 级评分法，分值 0~3 分，分值与患者睡眠质量呈负相关，该量表为评估失眠症状的公认量表，Cronbach's α 为 0.87，KMO 为 0.896。信效度良好。④睡眠结构：使用 YH-2000A 型多导睡眠监测仪（北京怡和嘉业医疗科技股份有限公司生产，京械注准 20142210138）监测两组患者治疗前后睡眠总时间、睡眠潜伏期、觉醒时间的变化。⑤血清指标：在治疗前及治疗后采集患者清晨空腹静脉血液样本适量，静置 30min，2000r/min 离心 15min，如上层浑浊继续离心 10min，取上层清液保存于-25℃冰箱中。采用 ELISA 法检测患者褪黑素（MT）、多巴胺（DA）水平，操作过程均严格遵照试剂盒说明书进行，以上试剂盒均采购自上海酶联生物科技公司。⑥不良反应发生情况：观察并记录两组患者治疗过程中头晕恶心、发热、腹泻便秘、四肢乏力等不良反应情况并计算不良反应率。不良反应率=（不良反应总人数/总人数）×100%。

1.4 统计学方法 采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据分析，计数资料用率表示，采用 χ^2 检验，计量资料采用（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，采用 t 检验。 $P<0.05$ 提示有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 联合组治疗有效率为 91.25%，高于对照组有效率 76.47%（ $P<0.05$ ），见表 1。

表 1 两组治疗有效率比较[例(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
联合组	80	45(56.25)	28(35.00)	7(8.75)	73(91.25)*
对照组	85	33(38.82)	32(37.65)	20(23.53)	65(76.47)

注：与对照组相比，* $P<0.05$

2.2 两组患者入睡困难、夜寐多梦、心烦焦虑、头晕耳鸣中医症状积分比较 治疗前，两组患者的入

睡困难、夜寐多梦、心烦焦虑、头晕耳鸣中医症状积分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后,联合组患者入睡困难、夜寐多梦、心烦焦虑、头晕耳

鸣中医症状积分均低于对照组患者 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者入睡困难、夜寐多梦、心烦焦虑、头晕耳鸣中医症状积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	入睡困难		夜寐多梦		心烦焦虑		头晕耳鸣	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	80	2.24±0.31	1.41±0.18 ^{*△}	2.31±0.37	1.15±0.33 ^{*△}	1.96±0.47	0.94±0.35 ^{*△}	1.68±0.41	0.72±0.21 ^{*△}
对照组	85	2.18±0.29	1.55±0.22 [*]	2.28±0.36	1.42±0.34 [*]	1.92±0.45	1.21±0.39 [*]	1.73±0.45	0.86±0.19 [*]

注: 与同组治疗前相比, $^*P<0.05$; 与对照组治疗后相比, $^{\Delta}P<0.05$

2.3 两组患者 PSQI 评分比较 治疗前, 两组患者的 PSQI 评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 治

疗后联合组患者低于对照组患者 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者 PSQI 各维度评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	入睡时间		睡眠时长		睡眠效率	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	80	2.17±0.28	1.39±0.21 ^{*△}	2.28±0.47	1.03±0.45 ^{*△}	2.58±0.13	1.23±0.41 ^{*△}
对照组	85	2.09±0.27	1.54±0.23 [*]	2.18±0.56	1.47±0.44 [*]	2.60±0.16	1.57±0.45 [*]

组别	n	睡眠质量		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
联合组	80	2.23±0.24 [*]	0.79±0.27 [△]	1.88±0.37	0.85±0.24 ^{*△}	1.53±0.52	0.63±0.11 ^{*△}
对照组	85	2.17±0.28 [*]	0.98±0.29	1.82±0.34	1.09±0.31 [*]	1.68±0.50	0.77±0.16 [*]

注: 与同组治疗前相比, $^*P<0.05$; 与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P<0.05$

2.4 两组患者睡眠结构比较 治疗前, 两组患者的失眠结构比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗后, 联合组患者睡眠潜伏期、觉醒时间均低于对照

组患者, 联合组患者的睡眠总时间高于对照组患者 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者睡眠结构比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	睡眠总时间(h)		睡眠潜伏期(min)		觉醒时间(min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	80	4.32±1.05	7.54±1.31 ^{*△}	71.35±6.89	32.68±3.75 ^{*△}	127.71±14.37	48.09±10.34 ^{*△}
对照组	85	4.21±1.17	6.39±1.35 [*]	69.87±6.74	40.39±4.52 [*]	131.82±16.74	61.27±12.53 [*]

注: 与同组治疗前相比, $^*P<0.05$; 与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P<0.05$

2.5 两组患者血清指标比较 治疗前, 两组患者的 MT、DA 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 联合组患者 MT 低于对照组患者, 联合组 DA 高于对照组 ($P<0.05$), 见表 5。

表 5 两组患者血清指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MT(ng/L)		DA(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	80	16.17±2.28	30.39±3.71 ^{*△}	75.28±5.47	47.23±4.35 ^{*△}
对照组	85	16.78±2.37	25.24±2.93 [*]	76.18±5.56	55.17±4.54 [*]

注: 与同组治疗前相比, $^*P<0.05$; 与对照组治疗后相比, $^{\Delta}P<0.05$

2.6 两组患者不良反应率比较 联合组不良反应率为 7.50%, 低于对照组不良反应率 20.93% ($P<0.05$), 见表 6。

表 6 两组患者不良反应率比较[例(%)]

组别	n	头晕恶心	发热	腹泻便秘	四肢乏力	总不良反应
联合组	80	2(2.50)	0(0.00)	3(3.75)	1(1.25)	6(7.50) [*]
对照组	85	6(7.06)	3(3.53)	3(3.53)	6(7.06)	18(20.93)

注: 与对照组相比, $^*P<0.05$

3 讨 论

老年人群体的失眠问题是在身体机能以及心理状态等多重因素的影响下造成, 随着症状持续时间的变长, 会给老年人带来极大的生活困扰, 造成老年人生活质量下降^[14-15]。在祖国医学中, 治疗不寐症历史悠久, 相关理论支持较丰富, 对于老年人不寐症《黄帝内经》中指出老者气衰导致夜间不寐, 《景岳全书》中亦提到不寐虽病有不同, 但皆因虚起^[16-17]。气衰、虚症病因均在肝脏, 是为肝郁脾虚、气机不畅。本文所选药物佐匹克隆为非苯二氮 8 类 3 3 A 6 3

药物, 是英国精神药理学协会发布的最新诊治指南中的推荐药物, 在临床上对于老年人失眠疗效较好^[18]。救肝开郁汤方为我国四川省十大名中医刘方柏主任中医师自拟汤剂, 且已证实其治疗老年不寐症患者疗效确切^[8]。因此, 本研究探讨了救肝开郁汤方联合佐匹克隆治疗老年慢性不寐患者的临床疗效。

本研究结果显示, 使用救肝开郁汤方联合佐匹克隆治疗的联合组患者在临床疗效、中医症状积分、睡眠质量、睡眠结构、血清指标以及不良反应等指标均显著优于单用佐匹克隆治疗的对照组患者, 这一结果表明了救肝开郁汤方联合佐匹克隆治疗老年不寐症患者疗效确切。推测造成该结果的主要原因有以下几点: ①佐匹克隆作为治疗失眠药物优势在于起效快, 能帮助患者快速入睡并延长夜间睡眠时间, 但长期服用易出现耐药性与头晕等不良反应。这与本研究结果中对照组患者的治疗有效率为 77.50%、对照组患者的不良反应率为 20.93% 等指标相符, 也与既往大量研究成果一致^[19-20]。②祖国医学中认为不寐症的主要发病机制为血气淤积, 五脏运行不畅, 身体各个器官无法正常运作导致, 而救肝开郁汤重在疏肝解郁, 通调气机。方中白芍为君药, 此药可升可降, 能泻能散, 能补能攻, 有利于肝气生成, 可平肝木, 因此可充实肝血, 拥有调理肝脏的作用, 若肝气余则泻之, 若肝气亏则补之, 使肝脏重归平衡并解肝郁、畅气机, 但必须重用。本研究中将白芍替换为酒白芍, 用量为 60g, 可预防患者出现大便稀溏现象。方中柴胡性苦微寒, 归于肝胆, 现代药理学研究已证实其含有有机酸、植物甾醇、皂苷类等成分, 可退热、疏肝, 能够助白芍疏肝解郁。方中当归、茯苓、白术等药能够培土养血。同方中川芎共用可养血生血并辅助气血冲和。方中凌霄花、玫瑰花、蜡梅花等药均可疏肝调气。其中凌霄花含有多种挥发油类、苯乙醇苷类、甾醇类成分, 可活血通经直入肝内, 疏通气机, 为血中之气药, 主治血瘀血热。方中建曲、白芥子等药可健脾化痰。方中香附等药可行气燥湿, 梔子解肝郁, 牡丹皮凉血, 甘草和中, 诸药合用共奏疏肝解郁, 理气安神之功。另一方面本次研究也存在不足之处: ①本次研究涉及的样本量太少, 研究结果可能具有偶然性; ②救肝开郁汤方临床运用依赖于医师诊断, 具有极大主观性; ③本研究仅涉及治疗前后的考察, 未涉及患者预后长期效果考察。

综上所述, 救肝开郁汤方联合佐匹克隆治疗老年慢性不寐患者疗效确切, 可有效改善患者临床症状、神经睡眠质量、中枢神经递质并降低不良反应发生率。

参考文献

[1] Feng Z, Li Q, Zhou L, *et al.* The relationship between depressive symptoms and activity of daily living disability among the elderly: results from the China Health and Retirement Longitudinal Study

(CHARLS) [J]. *Public health*, 2021, 198: 75-81.

[2] Moreno Reyes P, Mu? oz Guti? rrez C, Pizarro Mena R, *et al.* [Effects of physical exercise on sleep quality, insomnia, and daytime sleepiness in the elderly. A literature review]. [J]. *Revista española de geriatría y gerontología*, 2020, 55 (1): 42-49.

[3] 李玲, 成立, 游晓艳, 等. 平肝活血化痰法治疗老年失眠症的临床疗效及对血清 5-羟色胺、多巴胺、褪黑素水平的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39 (7): 1498-1505.

[4] Samara MT, Huhn M, Chiochia V, *et al.* Efficacy, acceptability, and tolerability of all available treatments for insomnia in the elderly: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 2020, 142 (1): 6-17.

[5] 王耀振, 卢泽原, 杨新玲, 等. 右佐匹克隆的药理学及药动学研究进展 [J]. *长春中医药大学学报*, 2022, 38 (11): 1285-1288.

[6] 徐莲莲, 薛闯, 毛洪京, 等. 团体认知行为治疗及佐匹克隆对原发性失眠患者睡眠质量影响的比较 [J]. *临床精神医学杂志*, 2021, 31 (1): 64-67.

[7] 李伶俐, 吴禹池, 邹川, 等. 黄春林教授治疗慢性肾衰竭患者不寐的经验 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20 (3): 254-256.

[8] 黄文智, 刘刚, 张永忠. 名老中医刘方柏教授治疗不寐自拟方 [J]. *中医临床研究*, 2021, 13 (21): 7-8, 11.

[9] 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 [J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45 (7): 534-540.

[10] 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: 1-50.

[11] 邓铁涛. 中医诊断学 (2 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 157-215.

[12] 郑筱萸. 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: 186-187.

[13] 刘贤臣, 唐茂芹, 胡蕾, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究 [J]. *中华精神科杂志*, 1996, 29 (2): 103-107.

[14] 王晓秋, 秦珊, 吴文忠, 等. 电针治疗老年失眠症及对血清褪黑素和多巴胺的影响 [J]. *中国针灸*, 2021, 41 (5): 501-504.

[15] İleri İ, Borazan FY, Cavusoglu C, *et al.* The relationship between the severity of insomnia and falls in the elderly [J]. *Psychogeriatrics*, 2021, 22 (1): 22-28.

[16] Wilson S, Anderson K, Baldwin D, *et al.* British association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update [J]. *J Psychopharmacol*, 2019, 33 (8): 923-947.

[17] 袁源, 罗斌. 基于《黄帝内经》营卫理论从“瘀血”论治不寐 [J]. *环球中医药*, 2021, 14 (5): 927-930.

[18] 徐福平, 杨洋, 王凯, 等. 《景岳全书》不寐学术思想及其方药特色探讨 [J]. *西部中医药*, 2017, 30 (5): 41-43.

[19] 孙慧娟, 李曦丹, 林永忠. 重复经颅磁刺激联合右佐匹克隆治疗慢性失眠障碍的临床疗效及脑电变化 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2021, 30 (12): 1082-1088.

[20] 王超, 耿彩虹. 脑电生物反馈联合右佐匹克隆治疗老年失眠症患者的疗效分析 [J]. *山西医药杂志*, 2022, 51 (11): 1287-1289.

(收稿日期 2024-01-30)