

# 滋肾宁心安神汤配合重复经颅磁刺激治疗脑卒中后失眠临床研究

罗静<sup>1,2</sup>, 朱莎莎<sup>2</sup>, 陈林考<sup>2</sup>

1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 台州市中心医院/台州学院附属医院, 浙江 台州 318000

**[摘要]** **目的:** 观察滋肾宁心安神汤配合重复经颅磁刺激治疗脑卒中后失眠心肾不交证的临床疗效。**方法:** 选取90例脑卒中后失眠心肾不交证患者, 按随机数字表法分为对照组和试验组各45例。对照组剔除4例, 纳入41例, 予以重复经颅磁刺激治疗。试验组剔除3例, 纳入42例, 予以滋肾宁心安神汤配合重复经颅磁刺激治疗。2组均治疗4周。比较2组临床疗效、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分、中医证候积分、睡眠柏林问卷(BQ)评分、血清褪黑素水平。**结果:** 治疗4周后, 试验组总有效率95.24%, 高于对照组78.05% ( $P < 0.05$ )。2组PSQI评分、中医证候积分、BQ评分均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 试验组PSQI评分、中医证候积分、BQ评分均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。2组血清褪黑素水平均较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ), 试验组血清褪黑素水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 滋肾宁心安神汤配合重复经颅磁刺激治疗脑卒中后失眠心肾不交证可增强疗效, 改善睡眠质量及睡眠呼吸紊乱, 缓解临床症状, 调节褪黑素水平。

**[关键词]** 脑卒中; 失眠; 心肾不交证; 滋肾宁心安神汤; 重复经颅磁刺激; 褪黑素

**[中图分类号]** R256.23 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 16-0042-05

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2024.16.009

## Clinical Study on Zishen Ningxin Anshen Decoction Combined with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Insomnia After Cerebral Stroke

LUO Jing<sup>1,2</sup>, ZHU Shasha<sup>2</sup>, CHEN Linkao<sup>2</sup>

1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang 310053, China; 2. Taizhou Central Hospital/Taizhou University Hospital, Taizhou Zhejiang 318000, China

**Abstract: Objective:** To observe the clinical effect of Zishen Ningxin Anshen Decoction combined with repetitive transcranial magnetic stimulation on insomnia with non-interaction between the heart and the kidney syndrome after cerebral stroke. **Methods:** A total of 90 cases of patients with insomnia with non-interaction between the heart and the kidney syndrome after cerebral stroke were selected and divided into the control group and the trial group according to the random number table method, with 45 cases in each group. In the control group, four cases were excluded and 41 cases were included, and repetitive transcranial magnetic stimulation was given. In the trial group, three cases were excluded and 42 cases were included, and patients were treated with Zishen Ningxin Anshen Decoction combined with repetitive transcranial magnetic stimulation. Both groups were treated for four weeks. The clinical effects, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scores, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, Berlin Questionnaire (BQ) scores and serum melatonin levels were compared between the two groups. **Results:** After four weeks of treatment, the total effective rate was 95.24% in the trial group, higher than that of 78.05% in the control group ( $P < 0.05$ ). The PSQI scores, TCM syndrome scores and BQ scores in the two

**[收稿日期]** 2024-01-07

**[修回日期]** 2024-04-30

**[作者简介]** 罗静 (1990-), 女, 主治医师, E-mail: luoj8265@tzzxy.com。

groups were decreased when compared with those before treatment, and PSQI score, TCM syndrome score and BQ score in the trial group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The serum melatonin levels in the two groups were increased when compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the serum melatonin level in the trial group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Zishen Ningxin Anshen Decoction combined with repetitive transcranial magnetic stimulation for insomnia with non-interaction between the heart and the kidney syndrome after cerebral stroke can enhance the therapeutic effect, improve sleep quality and sleep-related breathing disorders, relieve clinical symptoms, and regulate melatonin levels.

**Keywords:** Cerebral stroke; Insomnia; Non-interaction between the heart and the kidney syndrome; Zishen Ningxin Anshen Decoction; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Melatonin

脑卒中后失眠是脑卒中的常见后遗症,受局灶性损伤、神经功能损伤、社会心理因素、环境因素、高血压病、糖尿病及服用药物等多种因素影响,脑卒中后失眠的发病率处于较高水平,症状表现为入睡困难、睡眠维持困难及早醒等,对患者的生活质量及后期康复有较大影响<sup>[1]</sup>。目前西医治疗脑卒中后失眠的方法与普通睡眠障碍并无明显差异,常用镇静催眠类药物易形成依赖,存在一定的治疗风险<sup>[2]</sup>。重复经颅磁刺激是一种无创、无痛的治疗方法,近年来在临床中应用逐渐增多,可直接作用于中枢神经系统,有效调节神经生理、生化反应,改善睡眠质量<sup>[3]</sup>。脑卒中后失眠归属于中医学不寐范畴,不寐的主要病机为阳盛阴衰,阴虚不能纳阳,或阳盛不能入阴,其病位在心,与肝、脾、肾等多个脏腑相关。脑卒中后患者多气血阴津不足,虚阳浮越,加之脑卒中多发生于中老年人群,平素脏腑亏虚,故临床以心肾不交证多见,治疗当以交通心肾为基本原则。滋肾宁心安神汤是笔者临床治疗失眠的常用方,化裁自《辨证录》中的上下两济丹,具有交通心肾功效。本研究观察滋肾宁心安神汤配合重复经颅磁刺激治疗脑卒中后失眠心肾不交证的临床疗效,报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 诊断标准** 参照《卒中相关睡眠障碍评估与管理中国专家共识2023》<sup>[4]</sup>制定。有脑卒中病史,入睡时间 $> 30$  min,夜间觉醒次数 $\geq 2$ 次,睡眠时间 $< 6$  h,同时出现日间功能损害,如注意力难以维持、记忆力减退、情绪波动。

**1.2 辨证标准** 参照《中医内科学》<sup>[5]</sup>中不寐的辨证标准辨为心肾不交证。症见心烦不寐,入睡困难,心悸多梦,头晕耳鸣,腰膝酸软,潮热盗汗,五心烦热,咽干,男子遗精,女子月经不调,舌红、苔少,脉细数。

**1.3 纳入标准** 符合诊断及辨证标准;轻、中度失眠,即匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分6~14分;处于脑卒中恢复期;生命体征稳定,意识清楚,可正常交流;参与研究前2周内未接受失眠相关治疗;患者及家属对研究内容知情,签署知情同意书。

**1.4 排除标准** 存在重复经颅磁刺激禁忌证;合并肝肾功能障碍,影响药物代谢;脑卒中前存在失眠;合并精神类疾病;妊娠期及哺乳期妇女。

**1.5 剔除标准** 患者要求转院;擅自服用其他药物;治疗过程中再次发生脑卒中;失访;治疗过程中罹患肿瘤、骨折、烧烫伤等其他疾病。

**1.6 一般资料** 采用随机数字表法将2023年1—9月在台州市中心医院/台州学院附属医院治疗的90例脑卒中后失眠患者分为试验组和对照组各45例。试验组剔除3例,最终纳入42例;对照组剔除4例,最终纳入41例。试验组男26例,女16例;年龄47~80岁,平均 $(59.28 \pm 7.39)$ 岁;脑出血4例,脑梗死38例;失眠病程1~13周,平均 $(7.53 \pm 2.64)$ 周。对照组男25例,女16例;年龄49~78岁,平均 $(58.36 \pm 7.81)$ 岁;脑出血5例,脑梗死36例;失眠病程2~15周,平均 $(7.91 \pm 2.58)$ 周。2组一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经台州市中心医院/台州学院附属医院医学伦

理委员会审核通过[审批号:(论文)2023-06-15]。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 给予重复经颅磁刺激治疗。采用经颅磁刺激治疗仪(武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司, YRD-CCY II)及配套的8字形线圈(单个线圈内径为7.5 cm), 磁电刺激峰值强度为3 T, 经颅磁刺激部位为颞叶区, 一般采用左高频刺激、右低频刺激。高频频率为10~15 Hz, 冲击次数为1 200~1 600次, 低频频率为1 Hz, 冲击次数为600~800次, 采用80%~120%运动阈值治疗。每天1次, 每次20 min, 治疗5次后休息2 d, 共治疗4周。

**2.2 试验组** 在对照组基础上加用滋肾宁心安神汤治疗。处方: 熟地黄、山萸肉、人参、当归、炒酸枣仁各15 g, 麦冬、合欢皮各12 g, 远志10 g, 肉桂、黄连各5 g。每天1剂, 由台州市中心医院/台州学院附属医院中药房统一代煎, 浓煎至每袋100 mL, 每次1袋, 早晚各温服1次。治疗2周后复诊, 效不更方, 如有需要则随症加减药物。共治疗4周。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** ①临床疗效。②睡眠质量。治疗前、治疗4周后采用PSQI评价, 该指数由主观睡眠质量、睡眠时间、睡眠障碍、日间功能障碍等7个维度构成, 每个维度采用4级评分法计分, 总分0~21分, <6分为睡眠正常, 6~7分为轻度失眠, 8~14分为中度失眠, >14分为重度失眠<sup>[6]</sup>。③中医证候积分。治疗前、治疗4周后将心烦不寐、入睡困难、心悸多梦、头晕耳鸣、腰膝酸软、潮热盗汗、五心烦热、咽干症状按无、轻度、中度、重度分别计0、1、2、3分, 总分0~24分。④睡眠呼吸紊乱程度。治疗前、治疗4周后参照睡眠柏林问卷(BQ)评价, 问卷共11项, 结合脑卒中病情, 剔除“开车时打盹或睡觉”评分项, 其余10项中, 6项计1~5分、1项计1~3分、3项计1~2分, 总分0~39分, 分值越高表示睡眠呼吸紊乱情况越严重<sup>[7]</sup>。⑤血清褪黑素水平。治疗前、治疗4周后抽取患者静脉血5 mL离心, 取上清液放置于-80℃冰箱备检, 采用酶联免疫吸附试验法检测。

**3.2 统计学方法** 采用SPSS22.0统计学软件分析数据。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较采用独立样本 $t$ 检验, 组内治疗前、治疗4周后比较采用配对样本 $t$ 检验; 计数资料以百分比(%)表示,

采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 4 疗效标准与治疗结果

**4.1 疗效标准** 治疗4周后, 参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[8]</sup>制定。临床治愈: 睡眠复常或夜间睡眠时间 $\geq 6$  h, 睡眠深沉, 醒后精力充沛, 中医证候积分减少 $\geq 90\%$ ; 显效: 睡眠总时间较治疗前增加至少3 h, 中医证候积分减少70%~89%; 有效: 睡眠总时间较治疗前有所增加, 但增加不足3 h, 中医证候积分减少50%~69%; 无效: 睡眠总时间与治疗前相比无明显变化, 中医证候积分减少 $< 50\%$ 。总有效率=(临床治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

**4.2 2组临床疗效比较** 见表1。治疗4周后, 试验组总有效率95.24%, 高于对照组78.05%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
试验组	42	11(26.19)	16(30.10)	13(30.95)	2(4.76)	40(95.24)
对照组	41	8(19.51)	14(34.15)	10(24.39)	9(21.95)	32(78.05)
$\chi^2$ 值						5.332
$P$ 值						0.021

**4.3 2组治疗前后PSQI评分比较** 见表2。治疗前, 2组PSQI评分比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗4周后, 2组PSQI评分均较治疗前降低, 试验组PSQI评分低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

组别	例数	治疗前	治疗4周后
试验组	42	11.28 ± 3.15	6.51 ± 1.73 <sup>①</sup>
对照组	41	10.95 ± 3.24	8.34 ± 1.96 <sup>①</sup>
$t$ 值		0.470	4.513
$P$ 值		0.639	< 0.001

注: ①与本组治疗前比较,  $P < 0.05$

**4.4 2组治疗前后中医证候积分比较** 见表3。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4周后, 2组中医证候积分均较治疗前降低, 试验组中医证候积分低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**4.5 2组治疗前后BQ评分比较** 见表4。治疗前, 2组BQ评分比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗4周后, 2组BQ评分均较治疗前降低, 试验组BQ

评分低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表3 2组治疗前后中医证候积分比较( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	例数	治疗前	治疗4周后
试验组	42	13.58 ± 2.63	8.20 ± 1.59 <sup>①</sup>
对照组	41	13.04 ± 3.37	10.93 ± 2.45 <sup>①</sup>
<i>t</i> 值		0.819	6.058
<i>P</i> 值		0.415	< 0.001

注: ①与本组治疗前比较,  $P < 0.05$

表4 2组治疗前后BQ评分比较( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	例数	治疗前	治疗4周后
试验组	42	18.60 ± 3.72	10.07 ± 3.52 <sup>①</sup>
对照组	41	17.97 ± 3.80	13.24 ± 4.09 <sup>①</sup>
<i>t</i> 值		0.763	3.807
<i>P</i> 值		0.224	< 0.001

注: ①与本组治疗前比较,  $P < 0.05$

4.6 2组治疗前后血清褪黑素水平比较 见表5。治疗前, 2组血清褪黑素水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗4周后, 2组血清褪黑素水平均较治疗前升高, 试验组血清褪黑素水平高于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表5 2组治疗前后血清褪黑素水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) pg/mL

组别	例数	治疗前	治疗4周后
试验组	42	21.64 ± 2.26	30.50 ± 2.80 <sup>①</sup>
对照组	41	20.83 ± 2.05	25.54 ± 2.37 <sup>①</sup>
<i>t</i> 值		1.709	8.701
<i>P</i> 值		0.091	< 0.001

注: ①与本组治疗前比较,  $P < 0.05$

## 5 讨论

脑卒中后失眠影响患者的预后和康复, 良好的睡眠可以改善神经的可塑性, 促进神经功能恢复。脑卒中后失眠甚至可增加再次脑卒中的发生风险<sup>[9]</sup>。重复经颅磁刺激能促进褪黑素等神经递质的合成、分泌, 改善睡眠质量。高频刺激可激活局部神经元活动, 增强大脑皮质兴奋性; 低频刺激可抑制局部神经元活动, 降低大脑皮质兴奋性, 有效缩短睡眠潜伏期, 减少觉醒次数<sup>[10]</sup>。重复经颅磁刺激可在一定程度上缓解失眠, 但由于脑卒中后失眠发病机制复杂, 病情易于波动, 总体疗效仍有提升空间。

脑卒中归属于中医学中风范畴, 失眠归属于中医学不寐范畴。中医学认为, 中风后, 患者体内邪气尚存, 正气未复, 机体处于邪盛正衰的状态。本

病患者多为中老年人, 年老体衰, 发病后正气亏虚, 阴血耗伤, 加之情志不畅, 致阴阳失和, 阳盛阴虚, 阴虚不能纳阳, 阳盛不得入阴, 肾阴虚则心火旺, 水火不济, 心肾不交, 而致不寐。滋肾宁心安神汤中熟地黄有滋补肾阴、益精填髓功效, 重在滋肾阴。山萸肉能补益肝肾、涩精固脱, 与熟地黄配伍可滋肾阴。肉桂温阳补肾, 可补下焦之真火, 引浮越之虚火潜藏于肾, 引火归原。黄连苦寒, 可以清热, 制约心火, 与肉桂合用, 可使阴从阳化, 水火相济。远志入心、肾经, 善开心气而宁心安神, 通肾气而水火既济, 故可交通心肾、安定神志。炒酸枣仁与远志合用, 可增强安神益智、交通心肾之功效。麦冬养阴、清心、除烦。合欢皮宁心、安神、解郁。人参补中益气, 当归补血行血, 两者合用可补中风后气血亏虚。诸药合用, 使肾中之阴上升至心, 涵养心阴, 水火既济, 自能入寐。药理学研究表明, 酸枣仁中所含的黄酮类、皂苷类化合物可影响神经中枢, 调节神经递质, 发挥抗失眠作用, 其总生物碱成分能改善焦虑、抑郁症状, 减少睡眠障碍诱因<sup>[11]</sup>。远志中含有皂苷类、生物碱类、寡糖类化学成分, 具有改善睡眠、镇静、抗抑郁及神经保护等药理活性<sup>[12]</sup>。肉桂中含有的桂皮醛具有镇静催眠作用, 反式肉桂醛、肉桂油等成分能改善大脑血流状况, 抑制神经炎症, 达到神经保护目的<sup>[13]</sup>。黄连中含有小檗碱成分具有抗抑郁、抗焦虑活性, 同时能调控大脑中枢单胺类神经递质表达, 有利于改善睡眠<sup>[14]</sup>。合欢皮主要成分合欢皮皂苷可以通过调整多种信号通路及5-羟色胺(5-HT)水平等, 发挥抗焦虑作用<sup>[15]</sup>。

将重复经颅磁刺激与中药内服相结合, 磁刺激可直接作用于脑部受损神经元, 改善神经功能, 降低大脑皮质兴奋性, 但刺激作用时间短, 效果不持久, 结合中药内服, 可从根本上改善失眠病机, 使治疗效果持久而稳定<sup>[16]</sup>。本研究结果显示, 治疗4周后, 试验组临床疗效优于对照组( $P < 0.05$ ), PSQI评分、中医证候积分均低于对照组( $P < 0.05$ )。说明滋肾宁心安神汤配合重复经颅磁刺激治疗脑卒中后失眠心肾不交证可提高临床疗效及睡眠质量, 缓解临床症状。睡眠呼吸紊乱是患者在睡眠中反复发生的上呼吸道塌陷, 可能导致血氧饱和度下降, 影响睡眠质量, 其发生率在脑卒中患者中远高于健康人群, 睡眠呼吸紊乱是影响脑卒中患者预后的主要问题。

BQ评分是临床筛查和评估睡眠呼吸紊乱的可靠参考指标<sup>[17]</sup>。褪黑素由松果体分泌,具有镇静催眠、调节睡眠觉醒周期作用,随年龄增长,其分泌水平逐渐降低,进而引起睡眠节律紊乱。褪黑素水平与心脑血管疾病的发病率具有明显的负相关性,其水平降低可间接增加脑卒中的发生风险<sup>[18]</sup>。治疗4周后,试验组BQ评分低于对照组( $P < 0.05$ ),血清褪黑素水平高于对照组( $P < 0.05$ )。说明滋肾宁心安神汤配合重复经颅磁刺激可以改善脑卒中后失眠心肾不交证患者睡眠呼吸紊乱,提高睡眠质量。

综上所述,滋肾宁心安神汤配合重复经颅磁刺激治疗脑卒中后失眠心肾不交证,可提高睡眠质量,缓解睡眠呼吸紊乱,改善临床症状,提高褪黑素水平,临床疗效较好。

#### [参考文献]

- [1] 赵力慧,吕雨梅,张思宇. 脑卒中后睡眠障碍影响因素的Meta分析[J]. 护理学杂志, 2021, 36(14): 16-18.
- [2] 吕良岩,冯巧巧,田月洁,等. 某三甲医院镇静催眠类药物应用现状及依赖性分析[J]. 滨州医学院学报, 2023, 46(2): 144-148.
- [3] 杨丽艳,赖靖慧,蔡扬帆,等. 重复经颅磁刺激对脑卒中后睡眠障碍患者睡眠质量的系统评价与Meta分析[J]. 中国基层医药, 2021, 28(12): 1803-1808.
- [4] 北京神经内科学会睡眠障碍专业委员会,北京神经内科学会神经精神医学与临床心理专业委员会,中国老年学和老年医学学会睡眠科学分会,等. 卒中相关睡眠障碍评估与管理中国专家共识2023[J]. 中国卒中杂志, 2023, 18(2): 221-239.
- [5] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2004: 157-158.
- [6] 路桃影,李艳,夏萍,等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(3): 260-263.
- [7] 吕向裴,张成,马靖,等. 柏林问卷在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征筛查中的应用价值[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(7): 515-519.
- [8] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 19-20.
- [9] HERMANN D M, BASSETTI C L. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery[J]. Neurology, 2016, 87(13): 1407-1416.
- [10] 徐亮,郑艳,江磊磊,等. 重复经颅磁刺激联合阿普唑仑治疗失眠症伴焦虑患者的效果分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(8): 1533-1536, 1483.
- [11] 韩鹏,李冀,胡晓阳,等. 酸枣仁的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中医药学报, 2021, 49(2): 110-114.
- [12] 姚辛敏,周晓洁,周妍妍,等. 远志化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(2): 103-107.
- [13] 邓淑蓉,潘宇政. 肉桂主要化学成分及药理作用研究概况[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(4): 448-451.
- [14] 周瑞,项昌培,张晶晶,等. 黄连化学成分及小檗碱药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(19): 4561-4573.
- [15] 梁雨璐,张洁,李忆红,等. 整合网络毒理学和网络药理学的合欢皮抗焦虑毒效机制探究[J]. 药物评价研究, 2021, 44(7): 1411-1424.
- [16] 路宽,吕国臣,何宴,等. 中医联合经颅磁刺激治疗失眠症对匹兹堡睡眠质量指数的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(5): 81-84.
- [17] 陈梦娇,赵洁,范凯婷,等. 卒中相关睡眠障碍评估工具的研究进展[J]. 中华现代护理杂志, 2021, 27(22): 3071-3076.
- [18] 史梅,谷有全. 缺血性脑卒中: 褪黑素保护作用的新进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(1): 83-86.

(责任编辑: 刘迪成)