

- 脑卒中后抑郁的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(15): 1596-1599.
- [24] 罗爱华, 卢长东, 王任昌, 等. 血清肥胖抑制素, 脑源性神经营养因子水平与缺血性脑卒中并发抑郁的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(1): 135-140.
- [25] 徐伟, 李东芳, 白波, 等. 血清糖脂代谢, 5-羟色胺水平与脑卒中后抑郁的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(23): 4-9.
- [26] 高筱雅, 李玲, 王慧杰. 卒中后抑郁患者血浆P物质水平的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2008, 10(5): 308-309.
- [27] 彭希, 廖宗峰, 尹露, 等. 青年脑卒中抑郁患者神经递质、BDNF及NSE与病情严重程度的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(12): 1981-1984.
- [28] 高媛媛, 郭瑞友, 王莉, 等. 脑卒中后抑郁患者视黄醇结合蛋白4和结合珠蛋白的研究[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(10): 1938-1941.
- [29] 王清, 赵航, 吴凡, 等. HCN通道在焦虑中作用的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(5): 8-10.
- [30] KIM C S, JOHNSTON D. A Possible link between HCN channels and depression[J]. Chronic Stress (Thousand Oaks), 2018, 24(9): 119-121.
- [31] FISHER D W, HAN Y, LYMAN K A, et al. HCN channels in the hippocampus regulate active coping behavior[J]. J Neurochem, 2018, 146(6): 753-766.
- [32] SHAH M M. HCN1 channels: a new therapeutic target for depressive disorders? [J]. Sci Signal, 2012, 5(244): 116-117.
- [33] KIM C S, BRAGER D H, JOHNSTON D. Perisomatic changes in h-channels regulate depressive behaviors following chronic unpredictable stress[J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(4): 892-903.
- [34] 李晶, 陈烽烽, 陈向东, 等. 氯胺酮抑制HCN1离子通道参与抗抑郁作用的研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2014, 45(6): 888-892.

【责任编辑：陈建宏】

疏肝解郁方治疗失眠伴轻中度抑郁的疗效及对睡眠质量、负性情绪、血清炎症因子水平的影响

朱寅捷, 李欧, 徐建, 许良

(上海中医药大学附属上海市中医医院, 上海 200071)

摘要:【目的】探究疏肝解郁方治疗气郁痰阻型失眠伴轻中度抑郁的疗效及其对睡眠质量、负性情绪、血清炎症因子水平的影响。【方法】将96例气郁痰阻型失眠伴轻中度抑郁患者随机分为研究组和对照组, 每组各48例。对照组给予常规西药治疗, 研究组在对照组的基础上联合疏肝解郁方治疗, 均持续治疗2个月。观察2组患者治疗前后中医证候积分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分、失眠严重程度指数(ISI)评分、抑郁自评量表(SDS)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分、脑血流参数以及血清5-羟色胺(5-HT)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、P物质(SP)、白细胞介素6(IL-6)水平的变化情况, 并比较2组患者的临床疗效和不良反应发生率。【结果】(1)疗效方面, 治疗2个月后, 研究组的总有效率为91.67%(44/48), 对照组为72.92%(35/48), 组间比较(χ^2 检验), 研究组的临床疗效明显优于对照组($P < 0.05$)。(2)量表评分方面, 治疗后, 2组患者的中医证候积分及PSQI、ISI、HAMD、SDS评分均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且研究组的降低幅度均明显优于对照组($P < 0.01$)。(3)脑血流参数方面, 治疗后, 2组患者的双侧大脑动脉血流平均流速(V_m)、最大峰值流速(V_s)均较治疗前明显升高($P < 0.05$), 血管阻力指数(RI)均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且研究组对 V_m 、 V_s 的升高幅度及对RI的降低幅度均明显优于对照组($P < 0.01$)。(4)血清炎症因子和神经递质水平方面, 治疗后, 2组患者的血清TNF- α 、IL-6、SP水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 血清5-HT水平均较治疗前明显升高($P < 0.05$), 且研究组对血清TNF- α 、IL-6、SP水平的降低幅度及对血清5-HT水平的升高幅度均明显优于对照组($P < 0.01$)。(5)不良反应方面, 治疗期间, 研究组的不良反应发生率为10.42%(5/48), 对照组为16.67%(8/48), 组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。【结论】疏肝解郁方治疗气郁痰阻型失眠伴轻中

收稿日期: 2024-03-11

作者简介: 朱寅捷(1998-), 女, 2021级硕士研究生; E-mail: 2653689498@qq.com

通信作者: 许良, 男, 主任医师, 硕士研究生导师; E-mail: 18116013392@163.com

基金项目: 上海市科技计划项目(编号: 22Y11920800); 上海市中医医院未来发展计划(2021年)传承人才项目(编号: WLJH2021ZY-MZY022); 上海市静安区科委资助项目(编号: 2023QT04)

度抑郁患者疗效确切,可有效调控神经递质及炎症因子水平,改善脑血流参数,缓解失眠、抑郁等临床症状,且具有较高的安全性。

关键词: 疏肝解郁方;失眠;抑郁;气郁痰阻型;睡眠质量;负性情绪;神经递质;5-羟色胺;炎症因子;脑血流参数

中图分类号: R277.7

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2024)12-3132-09

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2024.12.007

Efficacy of *Shugan Jieyu* Prescription in the Treatment of Insomnia with Mild-to-Moderate Depression and Its Effects on Sleep Quality, Negative Emotion, and Serum Inflammatory Factor Levels

ZHU Yin-Jie, LI Ou, XU Jian, XU Liang

(Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of

Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of *Shugan Jieyu* Prescription in the treatment of insomnia with mild-to-moderate depression differentiated as *qi* stagnation and phlegm obstruction type, and to observe its effects on sleep quality, negative emotion, and serum inflammatory factor levels. **Methods** Ninety-six insomnia patients with mild-to-moderate depression of *qi* stagnation and phlegm obstruction type were divided into the study group and the control group, with 48 patients in each group. The control group was treated with conventional western medicine, and the study group was treated with *Shugan Jieyu* Prescription on the basis of treatment for the control group, and both groups were treated for two continuous months. The changes of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score, Insomnia Severity Index (ISI) score, Self-Depression Scale (SDS) score, Hamilton Depression Scale (HAMD) score, cerebral blood flow parameters, and serum levels of neurotransmitters and inflammatory factors such as 5-hydroxytryptamine, tumor necrosis factor α (TNF- α), substance P (SP), and interleukin 6 (IL-6) in the patients of the two groups before and after treatment were observed. After treatment, the clinical efficacy and incidence of adverse reactions of the two groups were compared. **Results** (1) After two months of treatment, the total effective rate of the study group was 91.67% (44/48), while that of the control group was 72.92% (35/48), and the intergroup comparison (by chi-square test) showed that the clinical efficacy of the study group was significantly superior to that of the control group ($P < 0.05$). (2) After treatment, the scores of TCM syndrome, PSQI, ISI, HAMD, and SDS of patients in the two groups were significantly decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the decrease in the study group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.01$). (3) After treatment, the mean flow velocity (V_m) and maximum peak flow velocity (V_s) of bilateral cerebral arterial blood flow in the two groups of patients were significantly increased ($P < 0.05$) and the resistance index (RI) of cerebral arteries was significantly decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$). The increase of V_m and V_s and the decrease of RI in the study group were significantly superior to those in the control group ($P < 0.01$). (4) After treatment, the levels of TNF- α , IL-6, and SP in the two groups of patients were significantly decreased ($P < 0.05$) and the serum 5-HT level was significantly increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the decrease of serum TNF- α , IL-6, and SP levels and the increase of serum 5-HT level in the study group were significantly superior to those in the control group ($P < 0.05$). (5) During the treatment, the incidence of adverse reactions in the study group was 10.42% (5/48) and that in the control group was 16.67% (8/48). The intergroup comparison showed that the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** *Shugan Jieyu* Prescription exerts certain efficacy in treating insomnia patients with mild-to-moderate depression of *qi* stagnation and phlegm obstruction type, which can effectively regulate the levels of neurotransmitters and inflammatory factors, improve the parameters of cerebral blood flow, and alleviate the clinical symptoms of insomnia and depression, with high safety.

Keywords: *Shugan Jieyu* Prescription; insomnia; depression; *qi* stagnation and phlegm obstruction type; sleep quality; negative emotion; neurotransmitters; 5-hydroxytryptamine; inflammatory factors; cerebral blood flow parameters

睡眠是机体正常生理活动,充足的睡眠是组织修复、缓解疲劳、恢复体力的重要基础,随着居民生活节奏加快、工作压力增大,失眠发生率呈逐年上升趋势^[1]。国内一项调查^[2]显示,中青年人群失眠发生率达21%,与情绪、生活习惯、工作情况等多种因素相关。长期睡眠障碍会导致日间精力下降,进一步进展还会引发情绪、行为及认知障碍等并发症,其中以情绪抑郁、焦虑最为常见^[3]。既往研究^[4]发现,有50%失眠患者存在焦虑、抑郁情绪。药物疗法是现代医学治疗失眠合并抑郁患者的常见方式,其中,艾司西酞普兰主要通过促进中枢神经系统对5-羟色胺(5-HT)的再提取,发挥改善抑郁症状的作用;右佐匹克隆具有镇痛催眠的作用,常作为焦虑、抑郁症辅助治疗药物^[5-6]。但长期的西药治疗会增加副作用,还会导致药物依赖,降低治疗效果。近年来,中西医结合治疗方案在失眠、抑郁症治疗方面发挥着重要的作用。疏肝解郁方为本院验方,具有解郁、疏肝、养心、安神之功效,用于治疗气郁痰阻型失眠伴轻中度抑郁患者,可取得令人满意的疗效^[7]。鉴于此,本研究开展前瞻性随机对照研究,进一步观察疏肝解郁方治疗气郁痰阻型失眠伴轻中度抑郁患者的疗效及其对睡眠质量、负性情绪、血清炎症因子水平的影响。现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 选取2022年12月~2023年7月在上海中医药大学附属上海市中医医院神志病科就诊的气郁痰阻型失眠伴轻中度抑郁患者,共96例。根据就诊先后顺序,采用随机数字表法将患者随机分为对照组和研究组,每组各48例。本研究符合医学伦理学要求并通过上海中医药大学附属上海市中医医院医学伦理委员会的审核批准,伦理批件号:20220015。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:参照中华医学会精神医学分会颁布的《中国精神障碍分类与诊断标准》^[8]中有关失眠和抑郁症的诊断标准。中医辨

证标准:参照周仲瑛主编、中国中医药出版社出版的《中医内科学》^[9]中气郁痰阻型的辨证标准。主症:易怒急躁,多梦失眠,情绪低落,神情寡淡;次症:神疲乏力,胸闷,气短,多梦,易醒,入睡困难;舌脉象:舌淡红,苔白且腻,脉弦滑。具备1项及以上主症、2项及以上次症,结合舌脉,可明确诊断。

1.3 纳入标准 ①符合上述中西医诊断标准;②就诊时主诉存在失眠症状,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)^[10]评分 ≥ 7 分;③汉密尔顿抑郁量表(HAMD)^[11]评分为8~23分;④均为首诊治疗患者;⑤意识清楚,可正常交流,能配合治疗和相关指标观察;⑥已明确本研究重要性及实施过程,自愿参加本研究并签署知情同意书的患者。

1.4 排除标准 ①入组前1个月内接受过镇静催眠或抗精神病等药物治疗的患者;②伴有脑组织器质性精神障碍的患者;③因器质性病变导致抑郁或失眠的患者;④存在其他精神类疾病的患者;⑤存在视听功能障碍或精神发育迟滞的患者;⑥存在酒精、药物依赖史或滥用史的患者;⑦合并自身免疫性疾病的患者;⑧存在严重感染性疾病的患者;⑨对本研究所用药物存在禁忌证的患者;⑩妊娠期或哺乳期女性;⑪失访者;⑫不明原因转院者;⑬因主观或客观原因导致治疗方案中断者。

1.5 治疗方法 2组患者均由同一组医生给予睡眠卫生教育、心理健康指导。

1.5.1 对照组 给予常规西药治疗。①右佐匹克隆(江苏天士力帝益药业有限公司生产,批准文号:国药准字H20090210;规格:每片1 mg),口服,初始剂量每次2 mg,每天1次,一周内无不适症状,可将剂量增加至每次3 mg,每天1次。②艾司西酞普兰(浙江花园药业有限公司生产,批准文号:国药准字H20213473;规格:每片5 mg),口服,初始剂量每次5 mg,每天1次,若1周内未出现不适症状,可在2周内逐步增加剂量至每次10~20 mg,每天1次。连续用药2个月。

1.5.2 研究组 在对照组的基础上联合疏肝解郁方治疗。方药组成:淮小麦30 g,柴胡9 g,白芍

12 g, 郁金 9 g, 合欢皮 9 g, 百合 9 g。上述中药均由上海中医药大学附属上海市中医医院中药房统一研磨为颗粒剂(每剂中药制为1包)。每天1包,分早晚2次冲服。连续用药2个月。

1.6 观察指标及疗效评价标准

1.6.1 疗效评价标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12],以治疗后睡眠改善情况及抑郁程度改善情况为依据拟定评估标准。治愈:治疗后患者夜间睡眠时间 ≥ 7 h, HAMD评分降低幅度 $\geq 75\%$;显效:治疗后患者夜间睡眠时间增加3 h及以上, $50\% \leq$ HAMD评分降低幅度 $< 75\%$;有效:治疗后患者夜间睡眠时间增加量不足3 h, $25\% \leq$ HAMD评分降低幅度 $< 50\%$;无效:治疗后夜间睡眠质量未改善甚至加重, HAMD评分降低幅度 $< 25\%$ 。总有效率($\%$) = (治愈例数 + 显效例数 + 有效例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.6.2 睡眠质量评估 采用失眠严重程度指数(ISI)^[13]和PSQI评分评估2组患者治疗前后的睡眠改善情况。其中,PSQI量表涉及睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、使用睡眠药物情况以及日间功能障碍等7个维度,总分为18分,分值与患者睡眠质量呈负相关关系。ISI量表包括7个条目,采用0~4分的5等级评分法,总分为28分;分值越高,表示其失眠症状越严重。分别于治疗前后各评估1次。

1.6.3 负性情绪评估 采用抑郁自评量表(SDS)^[14]和HAMD评分评估2组患者治疗前后的抑郁症状改善情况。其中,HAMD量表涉及体质量、阻滞、躯体化/焦虑、睡眠障碍、认知功能障碍5个方面,评分范围为0~54分,分值与患者抑郁症状呈正相关关系。8~16分为轻度抑郁,17~23分为中度抑郁,>23分为重度抑郁。SDS量表涉及精神运动性障碍、躯体性障碍、抑郁性心理障碍及精神性-情感症状4组特异性症状,共20个项目。依据症状发生频率将偶尔、有时、经常、持续计为1~4分,计算总分后线性转化为百分制评分,53分及以上提示受试者有抑郁情绪;分值越高,表示其抑郁症状越严重。分别于治疗前后各评估1次。

1.6.4 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12]制定中医证候积分量表,依据中医证候的严重程度,将多梦失眠、易怒急躁、

神情寡淡、情绪低落等分为无、轻度、中度、重度4级,分别计为0、1、2、3分;分值越高,表示其中医证候越严重。分别于治疗前后各评估1次。

1.6.5 脑血流参数测定 分别于治疗前后以东芝6000型多普勒超声测定2组患者的脑血流参数,包括血管阻力指数(RI)、双侧大脑动脉血流平均流速(V_m)、最大峰值流速(V_s)。

1.6.6 生化指标检测 分别于治疗前后指导患者空腹于早上8:00~9:00入院,采集4 mL静脉血,以3 000 r/min离心12 min(离心半径为10 cm),取上层血清冷藏于 -80°C 冰柜中待检。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测白细胞介素6(IL-6)、P物质(SP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、5-羟色胺(5-HT)含量,试剂盒由上海抚生实业有限公司、博古生物科技有限公司提供。

1.6.7 不良反应发生率比较 观察和记录2组患者治疗过程中是否出现口干、便秘、恶心/呕吐、头晕等情况,比较2组患者的不良反应发生率。

1.7 统计方法 应用SPSS 22.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料(均符合正态分布和方差齐性要求)以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验。计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料组间比较采用秩和检验。均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者基线资料比较 表1结果显示:2组患者的性别、年龄、病程、体质量指数、抑郁程度、受教育水平等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 2组患者临床疗效比较 表2结果显示:治疗2个月后,研究组的总有效率为91.67%(44/48),对照组为72.92%(35/48),组间比较(χ^2 检验),研究组的临床疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 2组患者治疗前后睡眠质量、负性情绪相关量表评分比较 表3结果显示:治疗前,2组患者的PSQI、ISI、HAMD、SDS评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性;治疗后,2组患者的PSQI、ISI、HAMD、SDS评分均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且研究组的降低幅度均明显

表1 2组失眠伴轻度抑郁患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups of insomnia patients with mild-to-moderate depression ($\bar{x} \pm s$)

基线资料	对照组(48例)	研究组(48例)	$t/\chi^2/U$ 值	P 值
性别[例(%)]			0.396	0.529
男性	28(58.33)	31(64.58)		
女性	20(41.67)	17(35.42)		
年龄/岁	48.47 $\pm$ 5.47	47.89 $\pm$ 6.01	0.480	0.619
病程/个月	11.06 $\pm$ 3.49	11.17 $\pm$ 4.53	0.193	0.830
体质量指数/(kg·m ⁻²)	23.37 $\pm$ 0.79	22.98 $\pm$ 0.81	0.363	0.513
抑郁程度[例(%)]			0.707	0.480
轻度	26(54.17)	30(62.50)		
中度	22(45.83)	18(37.50)		
受教育水平[例(%)]			0.652	0.515
初中及以下	10(20.83)	9(18.75)		
高中及中专	15(31.25)	12(25.00)		
大学及以上	23(47.92)	27(56.25)		

优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.4 2组患者治疗前后中医证候积分比较 表4结果显示:治疗前,2组患者的情绪低落、多梦失眠、神情寡淡、易怒急躁等中医证候积分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性;治

疗后,2组患者的情绪低落、多梦失眠、神情寡淡、易怒急躁等中医证候积分均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且研究组的降低幅度均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.5 2组患者治疗前后脑血流参数比较 表5结果显示:治疗前,2组患者的脑血流参数 V_m 、 V_s 、 RI 值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性;治疗后,2组患者的 V_m 、 V_s 值均较治疗前明显升高($P < 0.05$), RI 值均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且研究组对 V_m 、 V_s 值的升高幅度及对 RI 值的降低幅度均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.6 2组患者治疗前后血清炎症因子和神经递质水平比较 表6结果显示:治疗前,2组患者的血清 $IL-6$ 、 $TNF-\alpha$ 、 $5-HT$ 、 SP 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性;治疗后,2组患者的血清 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ 、 SP 水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),血清 $5-HT$ 水平均较治疗前明显升高($P < 0.05$),且研究组对血清 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ 、 SP 水平的降低幅度及对血清 $5-HT$ 水平的升高幅度均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.7 2组患者不良反应发生率比较 表7结果显示:

表2 2组失眠伴轻度抑郁患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups of insomnia patients with mild-to-moderate depression [例(%)]

组别	例数/例	治愈	显效	有效	无效	总有效
研究组	48	18(37.50)	15(31.25)	11(22.92)	4(8.33)	44(91.67) ^①
对照组	48	15(31.25)	12(25.00)	8(16.67)	13(27.08)	35(72.92)
χ^2 值						5.790
P 值						0.016

注:① $P < 0.05$,与对照组比较

表3 2组失眠伴轻度抑郁患者治疗前后睡眠质量、负性情绪相关量表评分比较

Table 3 Comparison of sleep quality and the scores of scales related to negative emotion between the two groups of insomnia patients with mild-to-moderate depression before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数/例	PSQI评分		ISI评分		HAMD评分		SDS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	48	17.43 $\pm$ 1.67	7.65 $\pm$ 1.74 ^②	24.35 $\pm$ 1.78	8.87 $\pm$ 1.65 ^②	21.43 $\pm$ 3.26	8.72 $\pm$ 2.15 ^②	62.15 $\pm$ 4.87	52.79 $\pm$ 3.26 ^②
对照组	48	17.15 $\pm$ 1.52	9.28 $\pm$ 1.96 ^①	23.86 $\pm$ 1.85	10.43 $\pm$ 1.79 ^①	20.87 $\pm$ 3.19	11.43 $\pm$ 2.76 ^①	61.63 $\pm$ 4.59	56.43 $\pm$ 3.81 ^①
t 值		0.859	4.309	1.322	4.440	0.851	5.367	0.538	5.029
P 值		0.393	< 0.001	0.189	< 0.001	0.397	< 0.001	0.592	< 0.001

注:PSQI:匹兹堡睡眠质量指数;ISI:失眠严重程度指数;HAMD:汉密尔顿抑郁量表;SDS:抑郁自评量表。① $P < 0.05$,与治疗前比较;② $P < 0.01$,与对照组治疗后比较

表4 2组失眠伴轻中度抑郁患者治疗前后中医证候积分比较

Table 4 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores between the two groups of insomnia patients with mild-to-moderate depression before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数/例	多梦失眠		情绪低落		神情寡淡		易怒急躁	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	48	2.31 ± 0.34	0.89 ± 0.21 ^{①②}	2.06 ± 0.37	0.98 ± 0.25 ^{①②}	2.11 ± 0.35	0.88 ± 0.23 ^{①②}	2.23 ± 0.36	1.01 ± 0.27 ^{①②}
对照组	48	2.25 ± 0.32	1.07 ± 0.24 ^①	1.97 ± 0.35	1.29 ± 0.28 ^①	2.04 ± 0.33	1.10 ± 0.27 ^①	2.19 ± 0.34	1.32 ± 0.30 ^①
<i>t</i> 值		0.890	3.911	1.224	5.722	1.008	4.297	0.560	5.321
<i>P</i> 值		0.376	<0.001	0.224	<0.001	0.316	<0.001	0.577	<0.001

注: ① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较

表5 2组失眠伴轻中度抑郁患者治疗前后脑血流参数比较

Table 5 Comparison of cerebral blood flow parameters between the two groups of insomnia patients with mild-to-moderate depression before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	Vm/(cm·s ⁻¹)		Vs/(cm·s ⁻¹)		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	48	28.01 ± 3.35	35.13 ± 3.94 ^{①②}	36.67 ± 4.28	46.23 ± 5.14 ^{①②}	0.83 ± 0.17	0.59 ± 0.11 ^{①②}
对照组	48	28.69 ± 3.42	32.05 ± 3.81 ^①	37.15 ± 4.46	41.17 ± 5.02 ^①	0.80 ± 0.16	0.67 ± 0.12 ^①
<i>t</i> 值		0.984	3.893	0.538	4.879	0.890	3.405
<i>P</i> 值		0.328	<0.001	0.592	<0.001	0.376	0.001

注: Vm: 双侧大脑动脉血流平均流速; Vs: 最大峰值流速; RI: 血管阻力指数。① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较

表6 2组失眠伴轻中度抑郁患者治疗前后血清炎症因子和神经递质水平比较

Table 6 Comparison of serum levels of inflammatory factors and neurotransmitters between the two groups of insomnia patients with mild-to-moderate depression before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	IL-6/(ng·L ⁻¹)		TNF-α/(ng·mL ⁻¹)		5-HT/(μg·L ⁻¹)		SP/(μg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	48	20.52 ± 3.18	9.45 ± 1.81 ^{①②}	3.28 ± 0.71	1.42 ± 0.35 ^{①②}	98.17 ± 12.83	192.31 ± 20.58 ^{①②}	6.51 ± 1.16	2.97 ± 0.64 ^{①②}
对照组	48	19.96 ± 3.11	12.38 ± 2.07 ^①	3.09 ± 0.68	2.08 ± 0.47 ^①	99.45 ± 13.19	170.45 ± 19.26 ^①	6.34 ± 1.09	4.20 ± 0.78 ^①
<i>t</i> 值		0.872	7.382	1.339	7.803	0.482	5.373	0.740	8.446
<i>P</i> 值		0.385	<0.001	0.184	<0.001	0.631	<0.001	0.461	<0.001

注: IL-6: 白细胞介素6; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; 5-HT: 5-羟色胺; SP: P物质。① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较

表7 2组失眠伴轻中度抑郁患者不良反应发生率比较

Table 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups of insomnia patients with mild-to-moderate depression [例(%)]

组别	例数/例	恶心/呕吐	口干	头晕	便秘	不良反应发生率
研究组	48	1(2.08)	2(4.17)	1(2.08)	1(2.08)	5(10.42)
对照组	48	3(6.25)	2(4.17)	1(2.08)	2(4.17)	8(16.67)
χ^2 值						0.801
<i>P</i> 值						0.371

治疗期间,研究组的不良反应发生率为10.42%(5/48),对照组为16.67%(8/48),组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

长期失眠患者因睡眠时间短、睡眠质量差,日间易出现乏力、精神不振、情绪不高等问题,不但其工作及生活受到极大影响,还易引发抑郁、焦虑等不良情绪^[15]。西医药物治疗为常见方式,但长期用药会增加内分泌失调、记忆损伤等风险。中医治疗强调辨证分型、整体施治,中医治疗失眠疗效较显著^[16-18]。依据患者临床症状,可将失眠症归属于“卧不安”“不寐”“目难瞑”等范畴,而抑郁症则与古籍记载的“郁证”相吻合。《辨证录·不寐门》有云:“心气不足,心血匮乏,致使神无所依,故见不寐”,可见,失眠病位在心。中医学认为,该病多因患者失眠日久,情志不舒,导致肝失疏泄、气机瘀滞而引起郁证,即失眠伴中轻度抑郁与脏腑失调、阴阳失交相关,故治疗上应以解郁、疏肝、安神、养心为主要治则。疏肝解郁方为本院验方,具有解郁、疏肝、养心、安神之功效,笔者在临床实践中发现,使用疏肝解郁方治疗气郁痰阻型失眠伴轻中度抑郁患者,可取得令人满意的疗效。

本研究结果也显示,治疗2个月后,研究组的总有效率为91.67%(44/48),对照组为72.92%(35/48),组间比较(χ^2 检验),研究组的临床疗效明显优于对照组;且观察组对中医证候积分的改善作用也明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。说明联合疏肝解郁方治疗可改善患者临床症状,提升患者临床疗效。

患者长期精神状态萎靡,易催生抑郁情绪,同时抑郁又会增加患者心理负担,加重睡眠障碍,两者相互作用,形成恶性循环^[19]。失眠严重程度指数(ISI)、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)可从主观感受及实际情况等多方面评估患者睡眠状态,汉密尔顿抑郁量表(HAMD)和抑郁自评量表(SDS)为评估患者抑郁程度的常用量表。本研究结果显示,治疗后,2组患者的PSQI、ISI、HAMD、SDS评分均较治疗前明显降低($P<0.05$),且研究组的降低幅度均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。提示联合疏肝解郁方治疗在改善患者

失眠及抑郁症状方面的效果更优。分析其原因:疏肝解郁方中淮小麦性凉,味甘,可除热、益气、养心;柴胡有解郁疏肝、升举阳气之效;合欢皮可活血、安神、解郁,适用于肝气郁滞引起的抑郁、失眠;郁金可活血、止痛、清心、行气、解郁;百合有清心安神、养阴润肺之效;白芍可养心调经、平抑肝阳;全方诸药配伍,共奏养血、安神、解郁、疏肝之功效,契合气郁痰阻型失眠伴中轻度抑郁患者的病机特点^[20]。

有研究^[21]表明,失眠伴抑郁可引起丘脑、脑干等脑组织功能紊乱,激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,上调去甲肾上腺素、乙酰胆碱等神经递质水平,进而影响脑血管结构及功能,导致局部脑血流供给量减少;且患者长期交感神经张力过度活化,致使副交感神经反应性降低,也会影响脑组织局部血液循环^[22]。本研究结果显示,治疗后,2组患者的双侧大脑动脉血流平均流速(V_m)、最大峰值流速(V_s)均较治疗前明显升高($P<0.05$),血管阻力指数(RI)均较治疗前明显降低($P<0.05$),且研究组对 V_m 、 V_s 的升高幅度及对RI的降低幅度均明显优于对照组($P<0.01$)。说明联合疏肝解郁方治疗可有效改善患者的脑血流动力学。现代药理研究^[23-24]表明,水煎白芍可激活巨噬细胞,调节机体免疫,同时还具有镇痛解痉的作用;柴胡有镇静、消炎的作用;郁金中有效成分包括多糖、姜黄素类、挥发油类等多种物质,具有镇痛、调节胃肠功能及中枢神经抑制等功效;合欢皮催眠、镇静作用显著。由此可见,疏肝解郁方中的多味中药配伍应用,可整体改善患者机体状态,恢复大脑血流供给,从而减轻患者临床症状。

临床证据^[25]证实,失眠与睡眠觉醒功能失衡相关,5-羟色胺(5-HT)、P物质(SP)等神经递质在睡眠启动和维持中具有重要调节作用。5-HT不仅可通过兴奋脑桥外去甲肾上腺素神经元介导睡眠节律,促进患者入眠,还与抑郁症的发生息息相关^[26-27]。SP主要存在于神经纤维中,其作为神经肽类物质,在神经系统遭受损伤时被大量释放入血,上调血清SP浓度^[28]。另有研究^[29]指出,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)等炎症因子可穿过血脑屏障,参与核因子- κ B通路,还能激活吲哚胺2-3双加氧酶、调节糖皮质激素信号传导,进而促进神经再生、调节5-HT表达水平。

既往研究^[30-31]证实,血清IL-6、TNF- α 水平与抑郁症严重程度、睡眠障碍均存在相关性。本研究结果显示,治疗后,2组患者的血清TNF- α 、IL-6、SP水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),血清5-HT水平均较治疗前明显升高($P < 0.05$),且研究组对血清TNF- α 、IL-6、SP水平的降低幅度及对血清5-HT水平的升高幅度均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。说明联合疏肝解郁方治疗对神经递质及炎症因子的调控作用更佳。梁雨璐等^[32]研究表明,合欢皮含有木脂素、黄酮类化合物等抗焦虑成分,可能通过调控5-HT、丘脑-垂体-甲状腺轴等发挥抗抑郁作用。张景霞等^[33]基于网络药理学和分子对接技术,指出白芍具有显著抗抑郁效果,其作用机制可能与磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B、TNF信号通路等相关。汪燕等^[34]的研究表明,郁金中的姜黄素具有良好抗炎、抗氧化、抗抑郁等作用。由此可见,联合疏肝解郁方治疗,可发挥多途径、多靶点作用的优势,从而有效提高临床治疗效果。

在安全性方面,本研究对比了2组的不良反应发生率,研究结果发现,差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组虽增加了治疗药物,但由于疏肝解郁方为纯中药制剂,无明显毒副作用,同时可整体调节机体气机,增强身体耐受力,故并未增加药物的不良反应发生率。

综上所述,针对气郁痰阻型失眠伴轻中度抑郁患者,联合应用疏肝解郁方治疗,能有效调节脑血流指标,抑制炎症因子表达,调节神经递质水平,从而有效改善患者临床症状,提高患者临床治疗效果,且具有较高的安全性。但由于本研究观察时间较短,收集的病例未涉及合并重度抑郁的失眠患者,提示临床还需继续深入研究,进一步分析疏肝解郁方的远期疗效及对失眠伴重症抑郁患者的影响。

参考文献:

- [1] MORIN C M, JARRIN D C. Epidemiology of insomnia: prevalence, course, risk factors, and public health burden [J]. *Sleep Med Clin*, 2022, 17(2): 173-191.
- [2] 王欣琦,李雪梅,蔡梦怡,等. 中青年人群失眠发生率及影响因素的系统评价[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(3): 222-228.
- [3] HERTENSTEIN E, BENZ F, SCHNEIDER C L, et al. Insomnia--a risk factor for mental disorders [J]. *J Sleep Res*, 2023, 32(6): e13930.
- [4] WANG C, YANG W J, YU X T, et al. Acupuncture for insomnia with short sleep duration: protocol for a randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(3): e033731.
- [5] CARHART-HARRIS R, GIRIBALDI B, WATTS R, et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(15): 1402-1411.
- [6] HARBOUR K, NEVO O N, ZHANG R, et al. Association of eszopiclone, zaleplon, or zolpidem with complex sleep behaviors resulting in serious injuries, including death [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 29(6): 684-691.
- [7] MA T C, SUN Y, JIANG C, et al. A combined network pharmacology and molecular docking approach to investigate candidate active components and multitarget mechanisms of *Hemerocallis* flowers on antidepressant effect [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 7127129.
- [8] 中华医学会精神医学分会. 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: 87-90.
- [9] 周仲瑛. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 457-458.
- [10] ZITSER J, ALLEN I E, FALGÀS N, et al. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) responses are modulated by total sleep time and wake after sleep onset in healthy older adults [J]. *PLoS One*, 2022, 17(6): e0270095.
- [11] PARKER G, HADZI-PAVLOVIC D. Do Hamilton depression scale items have the capacity to differentiate melancholic and non-melancholic depressive sub-types [J]. *J Affect Disord*, 2020, 274: 1022-1027.
- [12] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 90-92.
- [13] CERRI L Q, JUSTO M C, CLEMENTE V, et al. Insomnia Severity Index: a reliability generalisation meta-analysis [J]. *J Sleep Res*, 2023, 32(4): e13835.
- [14] JOKELAINEN J, TIMONEN M, KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI S, et al. Validation of the Zung self-rating depression scale (SDS) in older adults [J]. *Scand J Prim Health Care*, 2019, 37(3): 353-357.
- [15] RIEMANN D, KRONE L B, WULFF K, et al. Sleep, insomnia, and depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(1): 74-89.
- [16] YIN X, LI W, LIANG T T, et al. Effect of Electroacupuncture on insomnia in patients with depression: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(7): e2220563.
- [17] HU J, TENG J, WANG W, et al. Clinical efficacy and safety of traditional Chinese medicine Xiao Yao San in insomnia combined with anxiety [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(43): e27608.
- [18] WANG J X, CHEN Y F, ZHAI X, et al. Visualizing research trends and identifying hotspots of traditional Chinese medicine (TCM) nursing technology for insomnia: a 18-years bibliometric

- analysis of web of science core collection [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 816031.
- [19] FANG H, TU S, SHENG J, et al. Depression in sleep disturbance: a review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2324-2332.
- [20] MATRASZEK-GAWRON R, CHWIL M, TERLECKA P, et al. Recent studies on anti-depressant bioactive substances in selected species from the Genera *Hemerocallis* and *Gladiolus*: a systematic review[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, 12(4): 172.
- [21] XU M, WANG Q, LI B, et al. Cerebellum and hippocampus abnormalities in patients with insomnia comorbid depression: a study on cerebral blood perfusion and functional connectivity[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1202514.
- [22] SUZUKI A, KOBAYASHI R, SHIRATA T, et al. Case report: changes in regional cerebral blood flow in chronic akathisia of a depressed patient before and after electroconvulsive therapy treatment[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 728265.
- [23] 陈曦, 李良松, 彭静. 疏肝解郁胶囊联合盐酸帕罗西汀对围绝经期抑郁症患者性激素、神经营养因子及炎症因子的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(24): 2644-2648.
- [24] 赵芸芸, 韦宇, 卫若楠, 等. 郁金的临床应用及其量效探究[J]. *吉林中医药*, 2021, 41(6): 801-804.
- [25] VAN DALFSEN J H, MARKUS C R. The serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and the risk for insomnia: a non-replication[J]. *Sleep Med*, 2019, 53: 195-196.
- [26] WICHNIAK A, WIERZBICKA A E, JAREMA M. Treatment of insomnia-effect of trazodone and hypnotics on sleep[J]. *Psychiatr Pol*, 2021, 55(4): 743-755.
- [27] 阮莎, 师维. 血清 5-HT、NPY 以及 Hypocretin 水平与卒中后抑郁症失眠患者失眠程度的相关性研究[J]. *中国实验诊断学*, 2023, 27(1): 4-6.
- [28] PERNER C, FLAYER C H, ZHU X, et al. Substance P release by sensory neurons triggers dendritic cell migration and initiates the type-2 immune response to allergens[J]. *Immunity*, 2020, 53(5): 1063-1077.
- [29] KOFOD J, ELFVING B, NIELSEN E H, et al. Depression and inflammation: correlation between changes in inflammatory markers with antidepressant response and long-term prognosis[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2022, 54: 116-125.
- [30] 武文娟, 邵艳敏, 尹小君. 血清 TNF- α 、IL-6、CRP 水平对老年急性脑梗死患者介入治疗后睡眠障碍的预测价值[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2021, 40(6): 760-765.
- [31] 孟云, 李博. 尿酸水平 IL-2IL-6 和 TNF- α 水平与抑郁症患者抑郁症状及躯体化症状评分的相关性分析[J]. *河北医学*, 2021, 27(10): 1647-1652.
- [32] 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.
- [33] 张景霞, 赵重博, 李凡, 等. 基于网络药理学和分子对接技术的白芍治疗抑郁症作用机制探讨[J]. *中国现代中药*, 2021, 23(9): 1582-1589.
- [34] 汪燕, 王金梦, 马浩, 等. 姜黄素抗抑郁作用的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(13): 1461-1465.

【责任编辑：陈建宏】