

孔圣枕中丹加味方治疗心肾两虚型失眠的临床观察

陈玉玲¹, 王晨曦¹, 裴清华², 郑琴²

(1. 北京中医药大学第三临床医学院, 北京 100029; 2. 北京中医药大学第三附属医院脑病科, 北京 100029)

摘要:【目的】观察孔圣枕中丹加味方治疗心肾两虚型失眠的临床疗效和安全性。【方法】将70例心肾两虚型失眠患者随机分为治疗组和对照组, 每组各35例。治疗组给予孔圣枕中丹加味方口服治疗, 对照组给予佐匹克隆片口服治疗, 疗程为4周。观察2组患者治疗前、治疗2周后和治疗4周后匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分、中医证候积分的变化情况, 并评价2组患者的临床疗效和安全性。【结果】(1)临床疗效方面: 治疗4周后, 治疗组的总有效率为88.57%(31/35), 对照组为62.86%(22/35), 组间比较, 治疗组的疗效有优于对照组趋势, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。(2)睡眠质量方面: 治疗2周和4周后, 2组患者的PSQI评分均较治疗前降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 但组间比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。(3)中医证候方面: 治疗2周和4周后, 治疗组的中医证候积分均较治疗前明显降低($P<0.05$), 而对照组的中医证候积分较治疗前有降低趋势, 但差异均无统计学意义($P>0.05$); 组间比较, 治疗组在治疗2周和4周后对中医证候积分的降低作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。(4)安全性方面: 治疗过程中, 治疗组无明显不适; 对照组出现2例头晕, 3例口干口苦, 未予停药或特殊处理。【结论】孔圣枕中丹加味方治疗心肾两虚型失眠疗效确切, 可有效改善患者的睡眠质量和中医证候, 且具有较高的安全性。

关键词: 孔圣枕中丹加味方; 失眠; 心肾两虚; 匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分; 中医证候积分

中图分类号: R256.23

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2023)04-0833-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2023.04.008

Clinical Observation of Modified Kongsheng Zhenzhongdan Decoction for the Treatment of Insomnia with Heart-Kidney Deficiency Type

CHEN Yu-Ling¹, WANG Chen-Xi¹, PEI Qing-Hua², ZHENG Qin²

(1. The Third School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Department of Encephalopathy, the Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of modified Kongsheng Zhenzhongdan Decoction in treating patients with heart-kidney deficiency type of insomnia. **Methods** Seventy patients with heart-kidney deficiency type of insomnia were randomly divided into the treatment group and the control group, with 35 cases in each group. The treatment group was given oral administration of modified Kongsheng Zhenzhongdan Decoction, while the control group was given oral administration of Zopiclone Tablets. Both groups were treated for 4 weeks. The changes in the Pittsburgh Sleep Quality Index(PSQI) scores and traditional Chinese medicine(TCM) syndrome scores in the two groups were observed before treatment and after 2 and 4 weeks of treatment. Moreover, the clinical efficacy and safety of the two groups were evaluated. **Results** (1) After 4 weeks of treatment, the overall effective rate of the treatment group was 88.57% (31/35) and that of the control group was 62.86% (22/35). The intergroup comparison showed that the efficacy of the treatment group tended to be superior to that of the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). (2) After 2 and 4 weeks of treatment, the PSQI scores for sleep quality in both groups were decreased compared with those before treatment, and the

收稿日期: 2022-07-11

作者简介: 陈玉玲(1996-), 女, 硕士研究生; E-mail: chyling10@163.com。共同第一作者: 王晨曦(1994-), 女, 硕士研究生; E-mail: 1369886144@qq.com

通信作者: 裴清华(1973-), 女(朝鲜族), 教授, 主任医师, 硕士研究生导师; E-mail: peiqinghua333@126.com

基金项目: 北京市科委首都特色临床应用项目(编号: Z171100001017227); 中央高校基本科研业务费专项基金资助项目(编号: 2015-JYB-JSMS138)

differences were statistically significant ($P < 0.05$). However, there was no statistical significance between the two groups after treatment ($P > 0.05$). (3) After 2 and 4 weeks of treatment, the TCM syndrome scores of the treatment group were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), while the TCM syndrome scores of the control group tended to be lower than those before treatment, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The intergroup comparison showed that the treatment group had stronger effect on decreasing TCM syndrome scores than the control group after 2 and 4 weeks of treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). (4) During treatment, there was no significant discomforts in the treatment group; in the control group, there were 2 cases of dizziness and 3 cases of dry mouth and bitter mouth, which needed no discontinuation or special treatment. **Conclusion** The modified *Kongsheng Zhenzhongdan* Decoction exerts certain effect in treating patients with heart-kidney deficiency type of insomnia. It is effective and safe on improving patients' sleep quality and TCM syndrome.

Keywords: modified *Kongsheng Zhenzhongdan* Decoction; insomnia; heart-kidney deficiency; Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scores; traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores

失眠通常指患者对于睡眠时间和(或)睡眠质量不满足并影响白天社会功能的一种主观体验^[1]。随着现代生活节奏的加快及生活方式的改变,社会竞争压力激增,各种睡眠障碍性疾患日益增多,严重影响人们的身心健康、生活质量和工作效率。现代医学治疗失眠主要采用苯二氮草类药物、新型非苯二氮草类镇静催眠药、褪黑素等。但传统镇静安眠药的不良反应如成瘾性、依赖性、戒断性反应、晨起宿醉感、对肝肾功能的影响及胃肠道症状等同样已成为严重的医疗、社会问题^[2]。中医从整体出发,辨证施治,在失眠的治疗中具有一定的优势,且中药不良反应较少。孔圣枕中丹由唐代著名医家孙思邈所创,记载于《备急千金要方》,由龟板、龙骨、石菖蒲、远志4味药组成。在临床实践中,我们发现用其治疗心肾两虚型失眠,常可取得令人满意的疗效。基于此,本研究采用随机对照试验,进一步探讨孔圣枕中丹加味方在心肾两虚型失眠治疗中的应用价值。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2020年8月至2021年4月北京中医药大学第三附属医院收治的明确诊断为心肾两虚型失眠的患者,共70例。根据就诊先后顺序,采用随机数字表法将患者随机分为治疗组和对照组,每组各35例。本研究已通过北京中医药大学第三附属医院伦理委员会的伦理学审

查,并且所有受试者均签署了知情同意书。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:参照《中国精神障碍分类与诊断标准·第三版》(CCMD-3)^[3]中失眠的诊断标准。中医诊断标准:参照中华中医药学会发布的《中医内科常见病诊疗指南中医病证部分》^[4]及《中医内科学》^[5]中的“不寐”篇内容制定心肾两虚型失眠的诊断标准。主症:失眠多梦(入睡困难,寐而易醒,少寐多梦),心悸怔忡,头晕耳鸣;次症:腰膝酸软,健忘,疲乏,多惊善恐,五心烦热,自汗盗汗。舌脉:舌红少苔或无苔,脉细弱。失眠与舌脉必备,其他主症与次症具备3~4项,即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合上述中西医诊断标准;②年龄范围18~65岁;③病程标准:至少每周发生3次,并至少已达1个月;④匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评分>7分;⑤生命体征平稳,神志清楚,具备一定的表达能力,能配合完成神经心理学量表测评。同时符合上述条件者,方可入选。

1.4 排除标准 ①对本研究所涉及的某些药物成分过敏的患者;②存在酒精或某些物质(包括药品)依赖的患者;③躯体疾病或精神障碍症状导致的继发性失眠患者;④孕期或哺乳期妇女。符合上述其中一项者,即予以排除。

1.5 脱落与剔除标准 ①未按规定服药,无法判定疗效的患者;②中途退出或死亡的患者;③因各种原因,无法完成随访的患者。

1.6 治疗方法

1.6.1 治疗组 给予孔圣枕中丹加味方治疗。方药组成:生龙骨20 g,龟板20 g,石菖蒲10 g,远志10 g,柏子仁15 g,五味子10 g,炒酸枣仁20 g,合欢花15 g。上述中药均由北京中医药大学第三附属医院中药房提供。每日1剂,常规煎取300 mL,分2次于早晚饭后温服。连续治疗4周。

1.6.2 对照组 给予佐匹克隆片治疗。用法:佐匹克隆片(齐鲁制药有限公司生产,批准文号:国药准字H10980162;规格:3.75 mg×18片),口服,开始治疗期间,每次3.75 mg,每日1次,于睡前15 min服用;如果连续服用5 d无效,剂量加至每次7.5 mg,每日1次。连续治疗4周。

1.7 观察指标及疗效判定标准

1.7.1 PSQI评分 PSQI量表是美国精神科医生Buysse D J等^[6]于1989年编制的睡眠质量自评量表,可评估主观睡眠质量,用于评定被试者最近1个月的睡眠质量。该量表由睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、睡眠药物、日间功能障碍等7个成分组成,每个成分按程度分为无、轻度、中度、重度4级,分别计为0、1、2、3分,将7个独立成分的累加所得分作为PSQI总分。睡眠程度划分如下:PSQI总分≤3分,表示睡眠质量好;3分<PSQI总分≤7分,表示睡眠质量一般;PSQI总分>7分,表示睡眠障碍。观察2组患者治疗前、治疗2周后和治疗4周后PSQI评分的变化情况。

1.7.2 中医证候评分 根据心肾两虚型失眠中医病证诊断标准制定《中医证候分级量化评分表》,观察主症与次症的变化情况。按照严重程度,分为无、轻度、中度、重度4级,主症分别计为0、2、4、6分,次症分别计为0、1、2、3分,舌脉象计为0~1分,各项评分相加为中医证候总分,总分≥12分,即可诊断为心肾两虚型^[4-5]。观察2组患者治疗前、治疗2周后和治疗4周后中医证候积分的变化情况。

1.7.3 安全性评价 记录2组患者治疗期间发生的不良事件,评估2组治疗方案的安全性。

1.7.4 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7],根据治疗前后PSQI减分率判定疗效。PSQI减分率=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分×100%。疗效判定标准:①痊愈:

睡眠正常,睡眠时间达6 h以上,或睡眠恢复到正常水平,睡眠质量良好,醒后无疲劳感,不影响正常工作学习,PSQI减分率≥75%;②显效:睡眠明显好转,睡眠时间增加3 h以上,50%≤PSQI减分率<75%;③有效:临床症状减轻,睡眠时间较前增加不足3 h,25%≤PSQI减分率<50%;④无效:治疗后失眠无明显改善,或反加重者,PSQI减分率<25%。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总病例数×100%。

1.8 统计方法 应用SPSS 25.0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)用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料用率或构成比表示,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组患者脱落情况及基线资料比较 研究过程中,2组患者均无脱落剔除病例,均能完成全部疗程的治疗。治疗组35例患者中,男23例,女12例;平均年龄为(56.40±7.87)岁;平均病程为(5.97±3.24)个月。对照组35例患者中,男21例,女14例;平均年龄为(57.67±9.51)岁;平均病程为(7.00±3.40)个月。2组患者的性别、年龄、病程等基线资料比较,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1结果显示:治疗4周后,治疗组的总有效率为88.57%(31/35),对照组为62.86%(22/35),组间比较,治疗组的疗效有优于对照组趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 2组患者治疗前后中医证候积分比较 表2结果显示:治疗前,2组患者的中医证候积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗2周和4周后,治疗组的中医证候积分均较治疗前明显降低($P<0.05$),而对照组的中医证候积分较治疗前有降低趋势,但差异均无统计学意义($P>0.05$);组间比较,治疗组在治疗2周和4周后对中医证候积分的降低作用均明显优于对照组,差异

表1 2组心肾两虚型失眠患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups of patients with insomnia of heart-kidney deficiency type

组别	例数/例	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	35	0(0.00)	4(11.43)	27(77.14)	4(11.43)	31(88.57)
对照组	35	0(0.00)	2(5.71)	20(57.14)	13(37.14)	22(62.86)

表2 2组心肾两虚型失眠患者治疗前后中医证候积分比较

Table 2 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups of patients with insomnia of heart-kidney deficiency type before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数/例	治疗前	治疗2周后	治疗4周后
治疗组	35	22.41 ± 5.58	16.57 ± 3.59 ^{①②}	13.53 ± 2.81 ^{①③}
对照组	35	20.49 ± 6.40	18.65 ± 2.95	18.55 ± 3.75
<i>t</i> 值		1.337	-2.650	-6.333
<i>P</i> 值		0.186	0.010	0.000

注：① $P < 0.05$ ，与治疗前比较；② $P < 0.05$ ，③ $P < 0.01$ ，与对照组同期比较

均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.4 2组患者治疗前后PSQI评分比较 表3结果显示：治疗前，2组患者的PSQI评分比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。治疗2周和4周后，2组患者的PSQI评分均较治疗前降低，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，说明2组治疗方案均有效；但治疗2周和4周后组间比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)，说明在改善PSQI评分方面2组疗效相当。

表3 2组心肾两虚型失眠患者治疗前后匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分比较

Table 3 Comparison of PSQI scores between the two groups of patients with insomnia of heart-kidney deficiency type before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数/例	治疗前	治疗2周后	治疗4周后
治疗组	35	15.35 ± 1.20	13.46 ± 1.47 ^①	11.18 ± 1.48 ^①
对照组	35	15.94 ± 2.20	13.51 ± 1.56 ^①	10.93 ± 2.09 ^①
<i>t</i> 值		-1.390	-0.158	0.594
<i>P</i> 值		0.170	0.875	0.555

注：① $P < 0.05$ ，与治疗前比较

2.5 安全性评价 治疗过程中，治疗组无明显不适；对照组出现2例头晕，3例口干口苦，未予停药或特殊处理。2组患者的不良事件发生率比较，

差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

失眠，中医称之为“不寐”，为临床常见病症。在我国，成年人失眠的患病率约为38.2%，高于欧美等发达国家^[8]。睡眠对于维持人体正常生理功能至关重要。睡眠障碍的长期存在，会影响患者的正常生理功能，使其产生不良情绪，造成生活质量的下降，进而诱发焦虑、抑郁等精神疾病及其他躯体疾病^[9-11]。

心为五脏六腑之大主，肾为一身阴阳之根本。心、肾正常生理功能的实现，有赖于心肾之间阴阳水火的升降协调。心属火，位居上，在上者宜降；肾属水，位居下，在下者宜升。《审视瑶函》曰：“肾属水，水能克火，……水上升，火下降，是为水火既济”^[12]。心火下降于肾，使肾水不寒，肾水上济于心，使心火不亢，从而维持二者之间生理功能的协调平衡。心藏神，肾藏精，精化气生神，神控精驭气。一旦心肾之间的生克制化被打破，就会表现出一派神明受损、神机失用之象^[13]。劳心、用脑过度，损耗精血，致心肾、肝胆间气血失常，阴阳不和，扰动神明，使神机逆乱，故而产生失眠。心血虚，心神失其濡养，则失眠心悸；肾精不足，不能充养脑髓，则头晕健忘；故心血虚则多惊，肾气虚则善恐^[14]。

孔圣枕中丹由唐代著名医家孙思邈所创，记载于《备急千金要方》卷十四，由龟板、龙骨、石菖蒲、远志4味药组成。龟板性甘咸寒，养血补心，安神定志，滋养肝肾，补肾填精以充脑海，为君药；龙骨平肝潜阳，又可填精益髓，镇心安神，敛心气以安神，为臣药，二药同归肝、心、肾经，共奏安神助眠之功。汪昂《医方集解》^[15]曰：“龟者，介虫之长，……借二物之阴阳，以补吾身之阴阳；假二物之灵气，以助吾心之灵气也。”石菖蒲辛香走窜，入心经，“辛散肝而香舒

脾,能开心孔而利九窍”;远志性辛苦,归心肾,“苦泄热而辛散郁,能通肾气上达于心,强志益智”,二药合力,以安神养心;柏子仁、五味子、炒酸枣仁、合欢花养心补肝,敛心气以增睡眠,上六味共为佐使药。诸药合用,共奏养心益肾、填精益髓、安神益智之功效^[16-17]。

现代药理研究^[18-21]表明,孔圣枕中丹对于中枢神经系统存在广泛的调节作用。龟板通过调控多巴胺能神经元、调节多巴胺及其代谢产物的水平,进而干预睡眠觉醒过程^[18];龙骨对于中枢神经的作用主要集中在镇静、催眠和抗惊厥方面,可明显缩短入睡时间,延长睡眠时间^[19];石菖蒲具有镇静、抗惊厥、改善学习记忆功能、抗老年痴呆等多方面的药理作用^[20];远志主要有效部位为皂苷类化合物,具有抗氧化和促进学习记忆的作用,可通过影响5-羟色胺和 γ -氨基丁酸水平提高个体睡眠质量^[21]。

佐匹克隆作为一种新型的镇静催眠药,其半衰期短,起效快,能够有效抑制神经递质 γ -氨基丁酸的活动,其对失眠的治疗作用在于延长了Ⅱ期睡眠,然而其对快速眼动、Ⅲ期睡眠无明显改善,且可能缩短Ⅲ期睡眠的比例,从而导致患者主观上感受其改善失眠的效果不明显,精神心理没有得到恢复^[22-24]。

本研究结果显示,使用孔圣枕中丹加味方的治疗组在治疗2周和4周后能够明显改善患者的PSQI总分,与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示孔圣枕中丹加味方与佐匹克隆治疗失眠的临床疗效相当;但治疗组在治疗2周和4周后对患者的中医证候积分的改善作用显著优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且治疗期间未发生明显的不良事件。表明孔圣枕中丹加味方治疗心肾两虚型失眠疗效确切,可有效改善患者的睡眠质量和中医证候,且具有较高的安全性,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 失眠定义、诊断及药物治疗共识专家组.失眠定义、诊断及药物治疗专家共识(草案)[J].中华神经科杂志,2006,39(2):141.
- [2] 赵忠新,张红菊,黄流清.失眠的治疗药物及其使用方法研究进展[J].中国新药与临床杂志,2007,26(11):851-856.
- [3] 中华医学会精神科学分会.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,2001:118-119.

- [4] 中华中医药学会.中医内科常见病诊疗指南中医病证部分[M].北京:中国中医药出版社,2008:144-147.
- [5] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2007.
- [6] BUYSSE DJ, REYNOLDS III, MONK TH, et al. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research [J]. Psychiatry Res, 1989, 28: 193-213.
- [7] 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.
- [8] 赵忠新,张照环.应给予睡眠更多的关注[J].中华神经科杂志,2011,44(8):513-515.
- [9] 王椿野,邢佳.失眠与认知障碍的关系[J].天津中医药,2016,33(6):382.
- [10] MORIN C M, DRAKE C L, HARVEY A G, et al. Insomnia disorder[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015(1): 15026.
- [11] 张敏,黄俊山,张娅,等.1447例失眠患者中医证候分布规律研究[J].中华中医药杂志,2017,32(4):1778-1781.
- [12] 潘璠,朱虹.朱虹运用孔圣枕中丹治疗健忘的经验浅析[J].中国民间疗法,2021,29(23):37-39.
- [13] 陈政光.浅论心肾不交[J].现代中医药,2001,21(2):8-9.
- [14] 印会河.中医内科新论[M].北京:化学工业出版社,2010:290-293.
- [15] 汪昂.医方集解[M].北京:中国中医药出版社,1997.
- [16] 胥展志,侯德健,李映雪,等.孔圣枕中丹加味联合右佐匹克隆治疗慢乙肝患者失眠症的临床效果[J].临床医学研究与实践,2020,1(3):145.
- [17] 王珺,田劭丹,陈信义,等.孔圣枕中丹配方颗粒治疗心肾阴虚证肿瘤相关失眠疗效观察[J].北京中医药大学学报,2016,39(8):699.
- [18] 邓汝东,李伊为,陈东风,等.龟板抗 Parkinson 病大鼠多巴胺能神经元凋亡的作用[J].神经解剖学杂志,2008,24(3):301-306.
- [19] 游秋云,王平,章程鹏,等.龙骨酸枣仁对小鼠镇静催眠作用的对比研究[J].辽宁中医药大学学报,2007,9(5):28-29.
- [20] 胡锐,尚俊平,负熙章,等.孔圣枕中丹对小鼠镇静催眠作用的拆方研究[J].中药药理与临床,2011,27(6):10-12.
- [21] REN X, WANG G, ZHANG X, et al. Sedative and hypnotic effects and transcriptome analysis of polygala tenuifolia in aged insomnia rats[J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(6): 434-441.
- [22] PINTO L R JR, BITTENCOURT L R, TREPTOW E C, et al. Eszopiclone versus zopiclone in the treatment of insomnia [J]. Clnics(Sao Paulo), 2016, 71(1): 5-9.
- [23] 黎柱培,苗国栋,蔡玉珍,等.右佐匹克隆联合米氮平对慢性失眠障碍的疗效分析[J].国际精神病学杂志,2020,47(2):325-328,332.
- [24] 朱茜,龚郁杏,张虹桥.认知行为疗法与佐匹克隆治疗失眠的效果对比[J].中国医药科学,2021,9(11):190.

【责任编辑:陈建宏】