

基于“形神并调”评价归脾汤对胃癌心脾两虚型患者合并睡眠障碍的疗效观察

刘海涛^{1,2}, 许雯^{1,2}, 张璐^{1,2}, 许萍^{1,2}, 田建辉^{3,4}

(1. 上海市金山区中西医结合医院, 上海 201501; 2. 上海中医药大学附属龙华医院金山分院, 上海 201501; 3. 上海中医药大学附属市中医医院, 上海 200071; 4. 上海市中医医院肿瘤研究所, 上海 200071)

摘要:目的 观察归脾汤对心脾两虚型胃癌合并睡眠障碍患者疗效及免疫功能的影响。方法 60例心脾两虚型胃癌合并睡眠障碍的患者被随机分为治疗组和对照组, 每组各30例, 对照组口服艾司唑仑片并接受心理指导, 治疗组在此基础上联合归脾汤加减, 为期8周。观察两组患者治疗前后汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)、匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分及白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)变化以评价疗效。结果 与治疗前相比, 两组患者治疗后的HAMA和HAMD量表评分、PSQI评分、中医证候量表积分及IL-1 β 、IL-6、TNF- α 均有显著改变; 治疗后, 两组之间HAMA和HAMD量表评分无统计学意义, 但治疗组PSQI评分及中医证候量表积分明显优于对照组($P < 0.01$), 且IL-6和TNF- α 水平显著下降, 与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 在常规口服艾司唑仑的基础上联合使用归脾汤不仅显著提高心脾两虚型胃癌患者睡眠障碍的疗效, 减轻患者症状的同时, 改善免疫功能, 达到“形神并调”的目的。

关键词: 归脾汤; 胃癌; 心脾两虚型; 睡眠障碍; 形神并调

中图分类号: R273

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.04.015

Evaluation of the Therapeutic Effect of Guipi Decoction (归脾汤) on Sleep Disorders in Patients with Heart-Spleen Deficiency Type of Gastric Cancer Based on the Principle of “Regulating Form and Spirit”

LIU Haitao^{1,2}, XU Wen^{1,2}, ZHANG Lu^{1,2}, XU Ping^{1,2}, TIAN Jianhui^{3,4}

(1. Jinshan District Integrative Medicine Hospital of Shanghai, Shanghai 201501, China; 2. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Jinshan Branch, Shanghai 201501, China; 3. Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China; 4. Institute of Oncology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

基金项目: 上海市金山区医药卫生科技创新资金项目(2023-WS-46); 上海市中医神志病研究所开放课题(SZB2023102); 上海申康医院发展中心第二轮《促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划》研究型医师创新转化能力培训项目(SHD0203CRD010)

作者简介: 刘海涛(1976-), 男, 河南安阳人, 副主任医师, 博士, 研究方向: 肿瘤内科疾病。

通讯作者: 田建辉(1973-), 男, 河南平顶山人, 教授、主任医师, 博士研究生导师, 博士, 研究方向: 肿瘤内科疾病。

- 2012; 80-83.
- [13] 沈健, 张皓然, 王枫, 等. 颈脑一体化超声对颅-内外动脉粥样硬化狭窄性病变患者冠状动脉狭窄的预测价值[J]. 河北医学, 2021, 27(7): 1166-1169.
- [14] 李贺, 吴圣贤, 姬寒蕊, 等. 内消软脉汤2号治疗颈动脉粥样硬化斑块痰瘀互结证的实用性随机对照研究[J]. 中医杂志, 2022, 63(19): 1853-1858.
- [15] 张倩, 吕泽平. 老年缺血性脑血管病患者脑微出血与颈动脉内膜中层厚度的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(2): 4.
- [16] 刘宏, 黄杨, 赵莉, 等. 脂蛋白a与冠状动脉粥样硬化疾病的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(4): 730-738.
- [17] SANTOS H O, EARNEST C P, TINSLEY G M, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol (sdLDL-C): analysis, effects on cardiovascular endpoints and dietary strategies[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2020, 63(4): 503-507.
- [18] 班玉梅, 赵萌, 张之惠, 等. Lp-PLA2与hs-CRP联合检测在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(11): 1884-1887, 1891.
- [19] 郭继强, 丁兴龙, 徐金格. Lp-PLA2、hs-CRP与急性脑梗死及动脉粥样硬化的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(17): 4149-4151.
- [20] 姚慧琴, 丁碧云. 祛痰化痰调脂方治疗痰瘀互结型血脂异常临床观察[J]. 山西中医, 2022, 38(9): 13-15.
- [21] 仝小林, 刘文科. 论膏浊病[J]. 中医杂志, 2011, 52(10): 816-818.
- [22] 于俏, 吴煥林. 邓铁涛调脾养心法治疗冠心病[J]. 四川中医, 2011, 29(10): 12-13.
- [23] 方显明, 潘璠, 陈远平, 等. 200例冠心病中医证候要素的临床初步调查[C]//第十一届活血化瘀研究进展高层论坛论文集. 北京: 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会, 2016: 6.
- [24] 倪媛元, 吉兆奕. 香砂六君子汤在消化系统疾病中的应用进展[J]. 医学综述, 2022, 28(13): 5.
- [25] 赵琳娜, 成映霞, 白敏, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨香砂六君子汤治疗功能性消化不良作用机制[J]. 中国中药信息杂志, 2023, 30(3): 7-13.
- [26] 冷雪, 曹媛, 王莹, 等. 香砂六君子汤通过调控miR-182/FOXO1对脾虚高脂血症大鼠肝脏脂质沉积的影响及可能的机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(7): 2677-2683.
- [27] 叶红梅, 肖柳英, 林妮. 香砂六君丸对高脂模型大鼠抗氧化作用的研究[J]. 中国药房, 2008(24): 1862-1863.

Abstract: Objective To observe the therapeutic effect and immune function of Guipi Decoction (归脾汤) on patients with heart-spleen deficiency type gastric cancer combined with sleep disorders. **Methods** A total of 60 patients with gastric cancer of the heart-spleen deficiency type in combination with sleep disorders were randomly divided into two groups: a treatment group ($n=30$) and a control group ($n=30$). The control group received oral Eszolam tablets, while the treatment group was treated with the addition of Guipi Decoction on this basis for 8 weeks. To observe the HAMA, HAMD, PSQI scale scores, Chinese medicine symptom scale points and changes of IL-1 β , IL-6, TNF- α before and after treatment to evaluate the efficacy of the two groups. **Results** After treatment, there were significant changes in scores for the HAMA, HAMD, PSQI, Chinese medicine symptom scale, and IL-1 β , IL-6, and TNF- α in the two groups; there was no statistically significant difference between the two groups in HAMA and HAMD scale scores, but the treatment group had better PSQI and Chinese medicine scores than the control group ($P<0.01$), and the levels of IL-6 and TNF- α decreased significantly, which were significantly different from the control group ($P<0.01$). **Conclusion** Combining the use of Guipi Decoction with oral Eszolam not only improved the therapeutic effect of sleep disorders in gastric cancer patients with deficiency of heart and spleen, but also alleviated the symptoms of the patients, improved the immune function, and achieved the purpose of “regulating form and spirit” at the same time.

Keywords: Guipi Decoction (归脾汤); gastric cancer; heart-spleen deficiency type; sleep disorder; regulating form and spirit

最新统计学显示,在我国的肿瘤患者中,胃癌以39.7%的比率高居第三位,其病死率也同样居于第三位^[1]。伴随新药物和新技术的应用,肿瘤患者的存活期逐渐延长,身体上的不适已经不再是困扰患者的主要因素,而经济、社会环境、家庭等方面给患者带来的心理问题已经成为主要挑战;睡眠障碍往往是抑郁和焦虑的早期表现,早醒、难以入睡、睡眠节律紊乱等症状,并未使许多肿瘤患者意识到自己可能患有焦虑和抑郁。癌症患者中失眠的患病率在18%~68%^[2]。由于多数免疫细胞(不包括自然杀伤细胞)对免疫挑战的反应在夜间达到高峰,充足的睡眠有助于加强免疫反应,反之则导致免疫反应减弱,主要表现为T细胞对抗原挑战的反应减弱^[3]。本研究通过量表调查及免疫功能检测,探讨中药归脾汤加减对胃癌心脾两虚证合并睡眠障碍患者的免疫功能及生活质量的影响,从“形神并调”的角度探讨中医药防治肿瘤的作用。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准

(1)符合胃癌的诊断标准^[4];(2)符合睡眠障碍的诊断标准^[5];(3)中医辨证为心脾两虚型^[6]。

1.1.2 纳入标准

(1)符合诊断标准;(2)年龄18~75岁;(3)非文盲;(4)能正确表达自我意愿;(5)不合并急危重症;(6)无精神病史;(7)无酒精或其他药物依赖;(8)对本研究能充分理解,且知情同意^[7]。

1.1.3 排除标准

(1)有影响自知力的脑部器质性病变(包括脑肿瘤);(2)因各种原因,正在接受心理治疗或服用相关精神类药物;(3)除肿瘤外,近2周发生了其他重大应激事件^[7]。

1.2 一般资料

研究对象来自我院2023年5月—2024年3月门诊和住院患者共60例,其中男33例,女27例;年龄最大74岁,最小39岁;病理类型:腺癌58例(96%),类癌1例(2%),鳞癌1例(2%)。基线资料具有可比性($P>0.05$),见表1、表2。本研究经由上海市金山区中西医结合医院伦理委员会批准(伦理号:

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 General characteristics of the patients

项目	治疗组	对照组	P值
年龄($\bar{x}\pm s$)	59.47 \pm 8.66	59.97 \pm 8.33	0.647
性别(男/女)	16/14	17/13	0.795

表2 两组患者病理类型及肿瘤分期统计表

Table 2 Statistical tables of pathological types and tumor stages of the two groups

项目	治疗组秩平均值/分布	对照组秩平均值/分布	Z值	P值
肿瘤分期	30.48	30.52	-0.024	0.181
	I/6	I/8		
	II/13	II/12		
	III/7	III/6		
病理类型	33.33	26.67	-1.338	0.981
	腺癌/29	腺癌/29		
	鳞癌/1	鳞癌/0		
	类癌/0	类癌/1		

2020LCSY012)。

1.3 干预方法

对照组口服艾司唑仑片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31021534)起始剂量1 mg/次,每天1次,于晚上睡前30 min服用,2周为1个疗程,共治疗4个疗程,心理指导每2周1次,共治疗4次(采取教育性干预方法,由有资质的第三方人员实施)。治疗组在对照组的基础上加入归脾汤及个性化调配药物,方药组成:党参9 g,白术9 g,黄芪15 g,当归9 g,朱茯神15 g,朱远志9 g,酸枣仁15 g,木香6 g,龙眼肉15 g,大枣9 g,生姜两片;多梦者加牛角腮15 g,口苦者加夏枯草15 g、半夏9 g,早醒者加丹参15 g,大便质稀不成形者改生白术为炒白术;水煎分2次服用,每日1剂,每次150 mL。

1.4 观测指标

入组前,所有患者接受汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)^[8]、抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)^[9]调查、匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index,

PSQI) 评估及免疫指标(白细胞介素 1β/IL-1β、白细胞介素 6/IL-6、肿瘤坏死因子α/TNF-α) 检测, 治疗 2 个月后, 再次进行上述量表和免疫指标的检测。中医证候量表调查, 中医证候积分表由睡眠情况、心悸、神疲乏力、多梦、纳食减少、腹胀便溏、面色、舌脉等 11 个子项构成, 根据具体症状、体征等级分别按照 0、2、4、6 分赋分或 0~3 分计分, 满分 45 分。统计综合后按照分值范围划分证候等级, 其中 ≤15 分为轻度; 16~30 分为中度; ≥31 分为重度^[10]。

两名接受过专业培训的评定员对患者联合展开交谈和观察并独立进行评分。在入组时和治疗 8 周后, 评定员填写上述量表。

1.5 统计学方法

使用 IBM SPSS 25.0 统计软件行数据分析。将所得原始数据按照标准转换为相应的等级数据后, 进行秩和检验。此项研究的检验标准以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P > 0.05$ 则没有统计学意义。

2 结果

2.1 焦虑、抑郁量表调查

入组前后两组患者抑郁及焦虑量表调查均无统计学意义(表 3), 而每组干预前后比较均有显著统计学意义(表 4)

表 3 两组患者入组前后抑郁及焦虑量表调查统计

组别	入组时抑郁量表秩平均值	入组时焦虑量表秩平均值	结束时抑郁量表秩平均值	结束时焦虑量表秩平均值
治疗组	29.00	30.00	31.00	32.00
对照组	32.00	31.00	30.00	29.00
Z 值	-0.772	-1.000	-0.311	-0.887
P 值	0.44	0.32	0.76	0.38

表 4 两组患者干预前后组内比较

Table 4 Results of within-group comparison before and after intervention in the two groups

组别	抑郁量表秩平均值	焦虑量表秩平均值
治疗组	16.38	14.82
对照组	14.04	15.00
Z 值	-4.161	-2.821
P 值	0.00	0.01

2.2 匹兹堡睡眠质量指数量表调查

根据表 5 数据显示, 通过对患者 PSQI 量表调查显示, 组前两组患者之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。在治疗干预后, 治疗组在入睡时间得到明显改善方面, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而在其他方面, 治疗组的表现更为显著 ($P < 0.01$)。两组患者干预前后匹兹堡睡眠质量指数组内比较差异均有统计学意义(表 6)。

2.3 免疫指标统计结果

外周血中的 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平与睡眠之间存在显著相关性, 治疗前各项指标具有可比性 ($P > 0.05$)。干预后, 治疗组外周血中 IL-6 及 TNF-α 水平明显下降 ($P < 0.01$)。见表 7、图 2。两组患者干预前后各项免疫指标组内比较均有显著统计学意义(表 8)。

2.4 中医证候量表评分结果

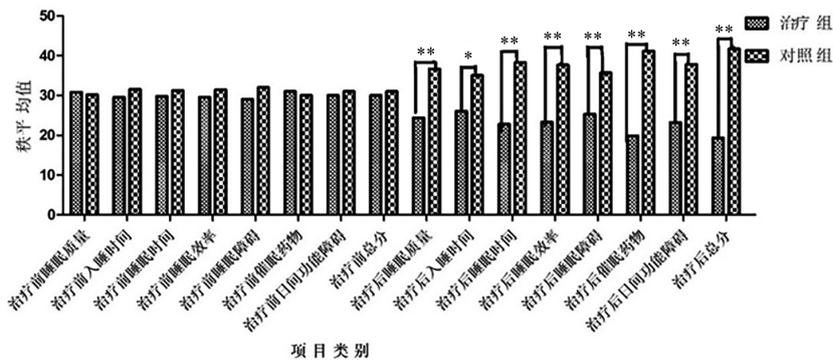
两组患者干预前量表得分具有可比性 ($P > 0.05$); 干预后, 治疗组得分显著优于对照组; 两组组内比较均有显著统计学意义 ($P < 0.01$) 见表 9。从干预前后

表 5 入组前后两组患者匹兹堡睡眠质量指数量表调查统计结果

Table 5 Statistical results of sleep Quality Index scale of the two groups before and after enrollment

项目	治疗组秩平均值	对照组秩平均值	Z 值	P 值
治疗前睡眠质量	30.80	30.20	-0.149	0.882
治疗前入睡时间	29.50	31.50	-0.687	0.492
治疗前睡眠时间	29.77	31.23	-0.373	0.709
治疗前睡眠效率	29.57	31.43	-0.479	0.632
治疗前睡眠障碍	29.00	32.00	-0.772	0.440
治疗前催眠药物	31.00	30.00	-0.284	0.776
治疗前日间功能障碍	30.00	31.00	-0.311	0.756
治疗前总分	30.00	31.00	-0.311	0.756
治疗后睡眠质量	24.35	36.65	-3.802	0.003
治疗后入睡时间	26.00	35.00	-2.163	0.031
治疗后睡眠时间	22.75	38.25	-3.748	0.000
治疗后睡眠效率	23.30	37.70	-3.418	0.001
治疗后睡眠障碍	25.30	35.70	-3.136	0.008
治疗后催眠药物	19.87	41.13	-5.650	0.000
治疗后日间功能障碍	23.17	37.83	-4.458	0.000
治疗后总分	19.33	41.67	-5.291	0.000

匹兹堡睡眠质量量表指标调查统计结果



注: * 与对照组比较, $P < 0.05$; ** 与对照组比较, $P < 0.01$ 。

图 1 匹兹堡睡眠质量量表指标调查统计结果

Fig. 1 Statistical results of the Pittsburgh Sleep Quality Scale index survey

表6 两组患者干预前后匹兹堡睡眠指数量表组内统计结果

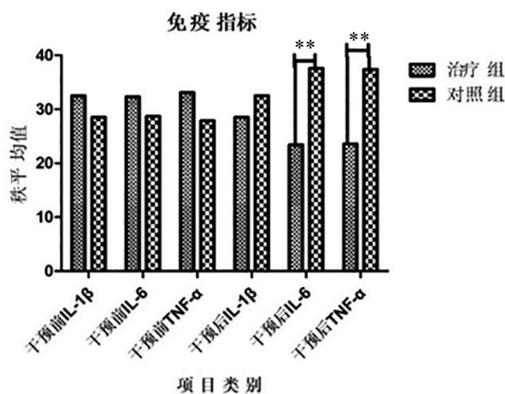
Table 6 Intra-group statistical results of sleep Index scale before and after intervention in the two groups

组别	秩平均值	T值	P值
对照组	15.50	-4.920	0.00
治疗组	10.50	-4.234	0.00

表7 两组患者入组前后免疫指标变化

Table 7 Changes in immune indexes before and after enrollment in the two groups

项目	治疗组秩平均值	对照组秩平均值	Z值	P值
干预前IL-1 β	32.50	28.50	-0.973	0.331
干预前IL-6	32.33	28.67	-0.893	0.402
干预前TNF- α	33.13	27.87	-1.208	0.227
干预后IL-1 β	28.50	32.50	-1.211	0.226
干预后IL-6	23.43	37.57	-3.281	0.001
干预后TNF- α	23.57	37.43	-3.362	0.001



注: **与对照组比较, $P < 0.01$ 。

图2 干预前后两组患者免疫指标统计结果

Fig. 2 Statistical results of immune indicators of the two groups before and after intervention

表8 两组患者干预前后免疫指标组内比较结果

Table 8 Results of intra-group comparison of immune indicators before and after intervention in the two groups

组别	IL-1 β 秩平均值		IL-6秩平均值		TNF- α 秩平均值	
对照组	15.97	-	15.50	-	15.50	-
治疗组	-	16.39	-	15.50	-	15.50
T值	-4.741	-4.659	-4.782	-4.783	-4.783	-4.782
P值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

表9 两组患者干预前后组间及组内结果比较

Table 9 Comparison of intergroup and intra-group results before and after intervention in the two groups of patients

组别	干预前秩平均值	干预后秩平均值	组内比较秩平均值	
对照组	33.00	23.15	14.5	-
治疗组	28.00	37.85	-	6
T值	-1.287	-4.224	-5.013	-3.317
P值	0.19	0.00	0.00	0.00

两组患者的中医证候量表单项得分情况看, 比较前无统计学意义, 具有可比性; 干预后, 对于神疲乏力及纳少症状的改善, 治疗组优于对照组 ($P > 0.05$), 见表10。

表10 两组患者干预前后中医证候各项得分比较($\bar{x} \pm s$)Table 10 Comparison of TCM symptom scores between the two groups before and after intervention ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	治疗组	T值	P值
入睡情况(GYQ)	4.53 \pm 1.16	4.13 \pm 1.38	1.211	0.93
心悸(GYQ)	3.93 \pm 1.34	3.87 \pm 1.38	0.190	0.71
神疲乏力(GYQ)	4.00 \pm 1.05	4.33 \pm 1.18	-1.153	0.10
多梦(GYQ)	4.47 \pm 1.25	4.13 \pm 1.28	1.020	0.48
纳少(GYQ)	2.07 \pm 0.69	2.07 \pm 0.74	0.000	0.61
健忘(GYQ)	2.20 \pm 0.66	2.10 \pm 0.66	0.584	0.62
腹胀(GYQ)	1.90 \pm 0.66	2.10 \pm 0.76	-1.088	0.30
便溏(GYQ)	2.00 \pm 0.59	1.93 \pm 0.69	0.403	0.18
面色(GYQ)	2.37 \pm 0.62	2.13 \pm 0.63	1.453	0.34
舌象(GYQ)	2.50 \pm 0.50	2.63 \pm 0.49	-1.034	0.14
脉象(GYQ)	2.53 \pm 0.51	2.53 \pm 0.51	0.000	1.00
入睡情况(GYH)	2.67 \pm 0.96	2.47 \pm 0.86	0.850	0.09
心悸(GYH)	1.33 \pm 1.42	1.40 \pm 1.30	-0.189	0.46
神疲乏力(GYH)	2.20 \pm 0.61	2.80 \pm 1.24	-2.373	0.00
多梦(GYH)	2.60 \pm 0.93	3.33 \pm 1.09	-2.796	0.20
纳少(GYH)	0.57 \pm 0.68	1.63 \pm 0.56	-6.658	0.04
健忘(GYH)	1.50 \pm 0.63	2.03 \pm 0.62	-3.319	0.07
腹胀(GYH)	0.40 \pm 0.50	1.70 \pm 0.65	-8.683	0.19
便溏(GYH)	0.43 \pm 0.57	1.70 \pm 0.65	-8.022	0.56
面色(GYH)	1.43 \pm 0.50	1.67 \pm 0.61	-1.621	0.41
舌象(GYH)	1.57 \pm 0.50	2.33 \pm 0.55	-5.647	0.95
脉象(GYH)	1.53 \pm 0.51	2.27 \pm 0.64	-4.919	0.51

3 讨论

肿瘤相关性失眠是肿瘤患者的常见并发症之一, 发病率在35%~70%^[11]。在恶性肿瘤新诊患者中, 超过50%者睡眠质量明显下降, 这一情况与负面情绪(如抑郁)密切相关, 且对机体免疫功能有影响^[7]。在癌症常见伴随症状中, 癌因性失眠发病率仅低于癌性疲乏而位居第二^[12]。研究表明: 肿瘤患者抑郁发病率为53.6%, 失眠发病率54.7%, 焦虑发病率则高达61.6%, 三者之间呈正相关性, 生活质量随量表评分增高而降低; 性别及肿瘤分期影响作用最大, 女性较男性更容易出现上述情况, 而处于晚期支持治疗的患者睡眠障碍发生率较高; 从睡眠障碍的表现形式来看, 睡眠维持困难、入睡困难与肿瘤患者焦虑程度正相关; 早醒与肿瘤患者抑郁及焦虑程度均呈正相关^[13]。中重度抑郁和焦虑分别在诊断后5年和10年的队列之间差异无统计学意义 ($P=0.232$), 不会随着时间的延长而降低; 从年龄上看, 老年患者的抑郁和焦虑程度较低 ($P < 0.01$)^[14]。

本研究发现: 治疗前后两组患者在抑郁量表和焦虑量表上的结果均未呈现统计学上的差异, 但是组内比较结果显示, 每组干预前后具有统计学意义; 证实无论单纯口服艾司唑仑还是联合服用中药归脾汤均可以显著改善患者的抑郁及焦虑情绪。从匹兹堡睡眠质量指数量表调查的统计结果显示, 在干预后, 治疗组在各方面表现明显优于对照组, 包括睡眠质量、睡眠时间和睡眠效率等方面均有显著改善; 治疗组在催眠药物的使用上减少明显, 远低于对照组; 对干预前后匹兹堡睡眠质量指数量表得分进行组内比较后发现, 与治疗前相比无论治疗组还是对照组睡眠质量均有明显改善。从实验室检测结果来看, 治疗前后两组在IL-1 β 水平上无显著差异, 而在

IL-6和TNF- α 水平上,则干预后治疗组表现明显优于对照组;组内比较结果显示:两组经干预后,免疫指标较干预前均有明显改善。中医证候量表结果证实,联合使用归脾汤在总体改善患者症状方面显著优于单纯口服艾司唑仑组,在改善神疲乏力及纳少症状方面尤其突出。

多项动物研究模型证实了睡眠和免疫系统之间紧密的关联。睡眠调节物质中IL-1、IL-6和TNF- α 在调节睡眠和免疫功能中发挥关键作用^[15]。在一项半乳糖诱导的老化失眠动物模型中,发现血清中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平以及大脑中谷氨酸水平升高^[16]。研究显示,睡眠剥夺不仅导致促炎标志物(如IL-6、TNF- α 和C-反应蛋白)的循环水平上升^[17-18],还可导致自然杀伤细胞数量减少^[19]。失眠患者的IL-6水平显著增加,与慢波睡眠总时长的百分比呈负相关,同时,在白天IL-6和TNF- α 水平的变化高于夜间^[20]。此外,IL-1 β 与TNF- α 对睡眠调节具有相似作用并相互协同,因此睡眠质量较差可能会增强机体分泌这两种促睡眠因子的能力^[21]。在慢性睡眠障碍(Chronic insomnia disease CID)患者血清中IL-1 β 浓度增加与失眠严重程度显著相关,同时,血液中活性氧含量与血清中IL-1 α 和TNF- α 浓度呈负相关^[22]。既往的临床研究发现CID患者血液中IL1 β 、IL-2、IL-6、IL-10和TNF- α 水平较高,其中,IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的浓度与匹兹堡睡眠质量指数得分呈正相关^[23],这点在本研究中也得到证实。

中医理论认为阴阳失调与失眠密切相关,《黄帝内经》载:“阳气尽,阴气盛,则目瞑;阴气尽而阳气盛则寤矣。”^[24]从生理的角度阐明了睡眠与阴阳的动态关系。睡眠与阴阳活动变化密切相关,阳盛而不入阴,或阴虚难以涵阳,阴阳无法相合,便会引起失眠^[25]。而肿瘤的成因也同样不离阴阳,《黄帝内经》曰:“阴成形,阳化气。”^[24]《诸病源候论·聚候》:“积聚者,由阴阳不和,脏腑虚弱,受之风邪,搏于脏腑之气所为也。”^[26]从上述条文可知,肿瘤与失眠并不是孤立的两种疾病,阴阳失调的共同病机使两者在病程发展中相互促进、相互影响,阴阳调和,心神安定则肿瘤向愈;反之,阴阳失调,心神不安则肿瘤难治。因此,肿瘤相关性失眠的治疗离不开调和阴阳大法^[11],而形神并调是治疗肿瘤相关性失眠关键所在^[27]。

胃癌患者出现失眠的原因不仅来自精神方面的因素,如对疾病预后的困扰、治疗带来的经济压力、家庭及社会环境对其个人的看法等。同时,胃癌引发的症状也会导致失眠,《类经·不得卧》云:“凡五脏受伤,皆能使卧不安”^[28]、《症因脉治·不得卧论》曰:“胃强多食,脾弱不能运化,停滞胃家,成饮成痰,中脘之气窒塞不舒,阳明之脉逆而不下,而不得卧之症作矣”^[29]。脾胃乃气机升降之枢,阴阳出入之道路,不畅终致阴阳失交而不寐^[30]。精神情志的安宁需要脾胃运化产生充足的气血来维系,若脾胃受损,气血生化乏源则精神失养,情志不宁^[31]。

石或等^[32]将肿瘤化疗患者失眠分为脾虚湿困型、肝胃不和型、心胆气虚型、心阴亏虚型、心脾两虚型,并认为心脾两虚型临床最为多见。唐英^[33]则将

肿瘤患者失眠分为肝郁化火、痰热内扰、阴虚火旺、心脾两虚、心虚胆怯、阳虚阴盛6个方面。纵观上述分型,皆以虚证为主,或本虚标实,而肿瘤病机的特点正是本虚标实,结合胃癌的病机特点,心脾两虚型失眠较为常见,这也是选用此证型进行本研究的出发点。

针对肿瘤相关性睡眠障碍的用药规律分析发现:补虚药使用率占1/3而居首位,与该病本虚标实的病机特点相关,而正气亏虚又是关键因素。从药物归经上看,归心经类药物及归脾经药物用药频次最高,概因癌症患者多病程较长,或素体气血亏虚,或癌毒久耗伤正,终致脾气不健,气血生化乏源,心神失于气血之濡养;抑或正气不足,痰饮瘀血等有形病理产物扰乱心神,影响睡眠^[34]。

归脾汤始见于宋代《济生方》,为治“劳伤心脾,健忘怔忡”而设,明代薛己在原方基础上加入了当归、远志两味中药,增强了其养血宁神之效,扩大了归脾汤的主治范围^[35];清·《续名医类案》载:“归脾汤兼补心脾,而意专治脾……五脏受气以其所生也,故曰归脾。”^[36]对归脾汤的命名及方义进行了详细的阐释。

现代药理学研究表明,归脾汤中的人参、酸枣仁、龙眼肉、木香、白术、茯苓、黄芪、甘草都含有抗肿瘤的有效成分,同时,黄芪、龙眼肉、人参、白术、当归、茯苓、甘草对免疫功能还有一定的调节作用,当归、酸枣仁、远志、茯苓的有效成分具有镇静作用;特别是酸枣仁中所含酸枣仁皂苷、酸枣仁黄酮、酸枣仁油具有镇静、抗焦虑、抗抑郁的作用;归脾汤不仅具有调节神经系统和消化系统的作用,还可以通过降低TNF- α 水平等多条途径来增强机体的免疫力^[37],这与本研究中观察到结果一致。

动物研究结果显示:归脾汤能提高小鼠的体质量、胸腺指数和脾指数,降低TNF- α 的分泌水平^[38]。此外,归脾汤加味可显著减轻化疗期间所致胃肠道反应,同时可通过增加CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺水平来改善免疫功能^[39]。归脾汤具有益气补血、健脾养心之功效,《灵枢·本藏》有“脾坚,则脏安难伤”^[24]之说,归脾汤在养心安神、交通心神之时兼有补气补脾的作用。归脾汤不仅适用于神经衰弱、心脏病、血小板减少性紫癜、贫血等慢性病,在消化道肿瘤如胃癌、肠癌、肝癌、食管癌等也得到广泛使用,在治疗肿瘤的同时,对于肿瘤相关性自汗、抑郁、慢性消耗、白细胞减少也具有一定疗效^[40]。

采用归脾汤治疗合并睡眠障碍的心脾两虚型胃癌患者,从形的方面,通过补气健脾以增强脾胃运化之功能,使脾胃健运、中焦畅通,气机顺畅,从而使气血生化充足;从神的方面,则发挥补血养心之效,使神有所养,心有所主,如《素问·八正神明论篇》所言:“血气者,人之神,不可不谨养。”^[24]相较于单纯应用镇静类安眠药只注重睡眠的改善,归脾汤可谓是“形神并调”的最佳体现,既从神的方面改善了患者的睡眠质量,又从形的方面通过增强机体免疫力,强化了脾胃功能,改善了患者的生活质量;从调查结果可以看出,联合中药归脾汤在改善患者神疲乏力及纳少症状明显优于单纯使用安定类药物。同时,使用归脾汤减少了常规镇静类安眠药物的用量,及

患者对药物的精神及躯体双重依赖性。既往研究证实:情志应激可通过神经内分泌系统、肿瘤微环境、肿瘤细胞多药耐药、肠道菌群等多种途径促进肿瘤转移^[41],重点关注肿瘤患者的情志异常(睡眠障碍),从形神并调的角度出发,对于预防肿瘤转移及复发有积极的意义。

总而言之,睡眠的改善有助于免疫功能的提高,单纯口服艾司唑仑与联合使用归脾汤均可以改善患者焦虑及抑郁状态,改善患者睡眠质量,提高机体免疫功能;但联合使用归脾汤在改善睡眠方面,尤其是睡眠质量、睡眠时间和睡眠效率,以及降低IL-6和TNF- α 水平,改善中医证候方面均优于单纯口服艾司唑仑组。

本研究应用现代医学手段对归脾汤治疗心脾两虚型胃癌合并睡眠障碍患者进行了评估,旨在为归脾汤在肿瘤患者中的应用提供更多临床证据,并进一步拓展肿瘤形神并调的内涵。《灵枢·小针解》载:“神者,正气也。”^[24]神气足,则正气盛,正盛则邪退,通过归脾汤的使用可能对患者的预后及生存期会产生一定的影响,在后续的研究中,将引入更多的现代医学技术及方法,为“形神并调”的中医治疗法提供更充足的临床证据,充分发挥中医药在肿瘤防治领域的优势。◆

参考文献

- [1] RONGSHOUZHENG, SIWEIZHANG, HONGMEIZENG, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. Journal of the National Cancer Center, 2022, 2(2): 1-9.
- [2] ERIC S, ZHOU, ANN H, et al. Evaluation and treatment of insomnia in adult cancer survivorship programs [J]. Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice, 2017, 11(1): 74-79.
- [3] GAMALDO C E, SHAIKH A K, MCARTHUR J C. The sleep-immunity relationship [J]. Neurologic Clinics, 2012, 30(4): 1313-1343.
- [4] 国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018年版) [J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2019, 9(3): 118-144.
- [5] 高和.《国际睡眠障碍分类》(第三版)慢性失眠障碍的诊断标准 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2018(5): 555-557.
- [6] 张伯礼, 吴勉华. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 66.
- [7] 林表君. 恶性肿瘤患者焦虑、抑郁、睡眠质量状况及其影响因素分析 [D]. 广州: 广州医科大学, 2020.
- [8] 姚琳菲, 沈美蓉, 褚阳阳. 心理治疗对老年女性患者焦虑、抑郁、睡眠质量及生活质量的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(6): 1029-1033.
- [9] 张光彩, 潘佳慧, 张海英, 等. 海南沉香灸治疗轻度抑郁性失眠患者的疗效观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(1): 150-155.
- [10] 黄康婷. 壮医脐环针联合壮药调气汤治疗心脾两虚型失眠的临床研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2021.
- [11] NIEDZWIEDZ C L, KNIFTON L, ROBB K A, et al. Depression and anxiety among people living with and beyond cancer: a growing clinical and research priority [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 943-951.
- [12] 郭艳, 贾文魁, 韩宪春. 浅析肿瘤相关性失眠与阴阳的关系 [J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(10): 39-40.
- [13] 李思洋. 恶性肿瘤患者焦虑、抑郁、失眠状况及对生活质量的影响和相关因素的分析 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [14] HEIDE, GÖTZE, MICHAEL, et al. Depression and anxiety in long-term survivors 5 and 10 years after cancer diagnosis. [J]. Supportive Care Cancer, 2020, 28(1): 211-220.
- [15] CHARLENE E GAMALDO, FAASMA, ANNUM K SHAIKH, et al. The Sleep-Immunity Relationship [J]. Neurol Clin, 2012, 30(2012): 1313-1343.
- [16] YAN. Establishment of a rat model with ageing insomnia induced by Dgalactosef and parachlorophenylalanine [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2020, 20(4): 3228-3236.
- [17] VGONTZAS AN, ZOUMAKIS E, BIXLER EO, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines [J]. Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(5): 2119-2126, 2154.
- [18] MEIER-EWERT HK, RIDKER PM, RIFAI N, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk [J]. Am Coll Cardiol, 2004, 43(4): 678-683.
- [19] OZTURK L, PELIN Z, KARADENIZ D. Effects of 48 hour sleep deprivation on human immune profile [J]. Sleep research online: SRO, 1999, 2(4): 107-111.
- [20] VGONTZAS A N, ZOUMAKIS M, PAPANICOLAOU D A, et al. Chronic insomnia is associated with a shift of interleukin-6 and tumor necrosis factor secretion from nighttime to daytime [J]. Metabolism Clinical & Experimental, 2002, 51(7): 887-892.
- [21] 任重阳. 失眠患者外周血腺苷水平及相关免疫功能的研究 [D]. 合肥: 安徽理工大学, 2018.
- [22] ZAHRA AGHELAN, SAEED KARIMA, HABIBOLAH KHAZAIE, et al. Interleukin-1 α and tumor necrosis factor α as an inducer for reactive-oxygen-species-mediated NOD-like receptor protein 1/NOD-like receptor protein 3 inflammasome activation in mononuclear blood cells from individuals with chronic insomnia disorder [J]. Eur J Neurol, 2022, 29(12): 3647-3657.
- [23] REN C Y, RAO J X, ZHANG X X, et al. Changed signals of blood adenosine and cytokines are associated with parameters of sleep and/or cognition in the patients with chronic insomnia disorder [J]. Sleep Medicine, 2021, 5(81): 42-51.
- [24] 张大生. 黄帝内经 [J]. 天津: 天津古籍出版社, 2015.
- [25] 韩燕, 周扬. 燮理阴阳治疗失眠的思路与方法探析 [J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(11): 26-28.
- [26] 巢元方. 诸病源候论 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 96.
- [27] 姚嘉良, 田建辉. 论形神并调治疗肿瘤相关性失眠 [J]. 陕西中医, 2020, 41(2): 213-216.
- [28] 张介宾. 类经 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1977: 274.
- [29] 秦景明. 症因脉治 [M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2008: 378.
- [30] 张心梅, 章文春. 基于形气神三位一体生命观探讨不寐机制 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 181-184.
- [31] 滕晶, 张玺震. 基于《脾胃论》思想探析抑郁症 [J]. 山东中医杂志, 2023, 42(6): 541-544.
- [32] 石彧, 王志祥, 冯献斌, 等. 肿瘤化疗患者失眠的辩证论治 [J]. 陕西中医, 2013, 34(2): 257.
- [33] 唐英. 肿瘤患者失眠的辩证探讨及用药规律 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [34] 顾佳麟, 霍介格. 中医药治疗肿瘤相关性睡眠障碍用药规律研究 [J]. 河南中医, 2019, 39(7): 1068-1072.
- [35] 康丽杰, 许二平, 丁娜娜, 等. 归脾汤治疗失眠的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(12): 64-69.
- [36] 江瑾, 魏之琇. 名医类案正续编 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2013: 586.
- [37] 张楚洁, 刘慧萍, 杨璐瑜, 等. 归脾汤有效成分与现代药理学的关联性 [J]. 中成药, 2020, 42(6): 1553-1558.
- [38] 齐晓晔, 雷萍, 齐兆东, 等. 归脾汤对化疗相关性疲劳模型TNF- α 分泌的调节效应 [J]. 亚太传统医药, 2019, 15(1): 13-15.
- [39] 李艳荣, 吕辰子, 樊慧杰, 等. 归脾汤及其加减的临床应用及现代研究进展 [J]. 山西中医药大学学报, 2022, (1): 65-67, 72.
- [40] 李鸿雁, 曾柏荣, 郭忠聪. 归脾汤在肿瘤内科的临床研究进展 [J]. 中医药导报, 2010, 16(3): 100-102.
- [41] 张兆洲, 王炎. 聚焦中医情志致病理论: 中医药调节情志应激防治恶性肿瘤复发转移的优势与展望 [J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(6): 1-5.