

## · 临床报道 ·

## 加味小柴胡汤联合米氮平治疗成人慢性失眠 36 例

李超群 李秀玉

**【摘要】 目的** 观察加味小柴胡汤联合米氮平治疗成人慢性失眠的疗效及安全性。**方法** 选取海军总医院中医科门诊慢性失眠患者 68 例,采用随机对照原则分为两组,其中治疗组 36 例予以加味小柴胡汤联合米氮平治疗,对照组 32 例予以加味小柴胡汤治疗,治疗时间为 8 周。治疗前及治疗后第 2、4、6 和 8 周末分别采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表进行疗效评估,并运用不良反应量表进行不良反应评估。**结果** 经 8 周治疗后,治疗组总有效率为 88.89%,对照组为 68.76%,治疗组显著好于对照组( $P<0.05$ );两组 PSQI 评分治疗前无显著差异具有可比性,治疗第 4 周末、6 周末、8 周末治疗组 PSQI 评分均明显低于对照组( $7.81\pm2.77$  vs  $10.53\pm3.09$ )、( $7.39\pm2.73$  vs  $9.38\pm2.80$ )、( $6.58\pm2.50$  vs  $8.72\pm2.52$ ) ( $P<0.05$ );两组经治疗后睡眠因子(睡眠总时间、睡眠效率、入睡时间、夜间觉醒次数等)均有改善,以治疗组改善更为明显,其中治疗组睡眠总时间增加 152 分钟、睡眠效率提高 29%,入睡时间缩短 46 分钟,觉醒次数减为 0~1 次,与对照组相比有统计学差异( $P<0.05$ );对比两组患者伴随症状,经治疗后,治疗组大便不调(95% vs 31.58%)、纳呆(100% vs 43.75%)、急躁易怒(100% vs 74.07%)等症状的改善显著优于对照组( $P<0.01$ );8 周末两组患者 TESS 量表评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 加味小柴胡汤联合米氮平治疗成人慢性失眠疗效可靠,安全性高,值得临床推广。

**【关键词】** 慢性失眠; 加味小柴胡汤; 米氮平

**【中图分类号】** R749 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.04.028

失眠是临床常见的睡眠障碍类疾病,通常指患者对睡眠时间和/或质量不满足并影响白天社会功能的一种主观体验,病程超过 6 个月即可诊断为慢性失眠<sup>[1]</sup>。就目前临床的治疗现状看,尽管近年出现的新型安眠药较之以往的安眠类药物不良反应有所减少,但失眠尤其是慢性失眠的中、西药治疗仍难令患者满意。笔者在多年的临床实践中发现,新型抗抑郁药米氮平对慢性失眠有较好的治疗效果,且安全性高,无成瘾、依赖等不良反应,而疏肝解郁、和解少阳主方“小柴胡汤”针对慢性失眠及长期失眠导致的口苦咽干、头目眩晕、纳呆食少、急躁易怒等伴随症状疗效满意,两者合用治疗慢性失眠可起协同作用,为观察加味小柴胡汤联合米氮平治疗方案的疗效及安全性,笔者进行了相关临床观察研究,现报告如下。

基金项目:军队中医药科研专项(10ZY2121)

作者单位:100700 北京中医药大学东直门医院(李超群);海军总医院中医科(李秀玉)

作者简介:李超群(1989-),女,2013 级在读硕士研究生。研究方向:中西医结合治疗失眠、焦虑、抑郁。E-mail:Lichaoqun2882963@163.com

通讯作者:李秀玉(1961-),女,博士,主任医师,教授,硕士生导师。研究方向:中西医结合治疗失眠、焦虑、抑郁等。E-mail:hzxyee@163.com

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

收集 2014 年 9 月至 2015 年 12 月于海军总医院中医科门诊就诊的慢性失眠患者 68 例,病程 6~120 个月,随机分为 2 组:其中治疗组 36 例,年龄最大 63 岁,最小 19 岁,平均( $41\pm10.7$ )岁,其中男性 16 例,女性 20 例,病程( $18\pm10.04$ )个月;对照组 32 例,年龄最大 58 岁,最小 24 岁,平均( $41.56\pm10.1$ )岁,其中男性 17 例,女性 15 例,病程( $20.44\pm9.47$ )个月,两组一般资料差别无统计学意义( $P>0.05$ ),两组患者 PSQI 基线水平差异无统计学意义,具有可比性。

### 1.2 诊断标准

入组患者均符合《中国成人失眠诊断与治疗指南》<sup>[2]</sup>(以下简称《指南》)中慢性失眠的诊断标准。

### 1.3 纳入标准

符合《中国成人失眠诊断与治疗指南》中慢性失眠的诊断标准;病程大于 6 个月;年龄 19~65 岁;性别不限;匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表 $>7$ 分;如入组前服用安眠类药物(中药或西药)需停药 1 周以上;同意入组并签署知情同意书。

### 1.4 排除标准

因焦虑症、抑郁症、双相障碍、精神分裂症、不安腿综合

征、周期性腿动、颅内占位等因素导致的慢性失眠患者;酒精依赖或物质成瘾者;备孕者、孕妇及哺乳期妇女;高血压、糖尿病、甲状腺机能亢进症等内科慢性疾病控制不稳定者;肝肾功能异常者。

1.5 脱落及剔除标准

不符合入组标准者;不接受分组或入组后不接受药物治疗者;因不良反应退出且疗程不足 1/2 的者(不计入最终疗效,但计入不良反应);治疗期间服用其他安眠类药物者。

1.6 治疗方法

米氮平(荷兰欧加农公司生产,商品名:瑞美隆,30 mg×10 片,生产批号:H20140031)第 1~4 晚,15 mg/次,第 5 晚开始,30 mg/次,均在晚睡前 1 小时口服;加味小柴胡汤(柴胡 15 g、清半夏 15 g、党参 15 g、炙甘草 6 g、生姜 10 g、黄芩 15 g、大枣 10 g、百合 30 g、生地黄 15 g、合欢花 30 g):每天 1 剂,水煎服,早晚两次,每次 150 mL。

1.7 疗效及安全性评价标准

1.7.1 临床疗效评价标准 临床疗效根据《中药新药临床研究指导原则》按 4 级标准划分(临床痊愈、显效、好转及无效);采用 PSQI 评分进行评定,得分区间为 0~21 分,以 7 分为界值作为判断是否存在失眠的标准,分值越高表示失眠越严重。分别于给药第 2 周末、4 周末、6 周末、8 周末对患者的 PSQI 进行评估。临床痊愈:主诉、伴随症状基本消失,PSQI 减分率≥90%或 PSQI<7 分;显效:主诉、伴随症状大部分消失,PSQI 减分率≥60%且<90%;好转:主诉、伴随症状部分消失,PSQI 减分率≥30%且<60%;无效:主诉、伴随症状无明显改变,PSQI 减分率<30%。总有效率=临床治愈+显效+好转;愈显率=临床痊愈+显效。

1.7.2 安全性评价标准 于治疗前后对血常规、尿常规、肝功能及肾功能等项目进行检查,并于治疗后进行副反应量表

(TESS)评估。

1.8 统计学处理

采用统计学软件 SPSS 20.0 进行处理分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,其中患者一般资料、PSQI 因子分采用 *t* 检验或秩和检验,治疗前后 PSQI 得分比较采用方差分析,计数资料以百分比(%)表示,采用卡方检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

两组患者经 8 周治疗后,均收到了较好的效果,其中治疗组疗效明显优于对照组。经卡方检验,治疗组在临床总有效率( $P<0.05$ )、痊愈率( $P<0.01$ )等方面均优于对照组。见表 1。

治疗 8 周,经重复测量数据方差分析,两组疗效均随疗程的延长而提高,PSQI 量表评分差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且以治疗组起效更快、疗效更好( $P<0.05$ ),见表 2。经 8 周治疗后,两组患者睡眠总时间、睡眠效率均有所增加,入睡时间、觉醒次数均有所减少,但上述指标以治疗组改善更为满意,两组相比差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其中治疗组睡眠总时间增加 152 分钟,睡眠效率提高 29%,入睡时间缩短 46 分钟,觉醒次数减为 0~1 次。见表 3。

2.2 伴随症状改善情况

两组患者除主诉失眠外,常伴有头晕目眩、口干口苦、急躁易怒、食欲不振、大便不调等症状。经 8 周治疗后,治疗组口干口苦、头晕、纳呆、大便不调、急躁易怒等症状改善明显,经卡方检验,与对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。提示治疗组对于慢性失眠患者的伴随症状也有良好的治疗作用。见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	例数	临床痊愈	显效	好转	无效	总有效率(%)
治疗组	36	19	3	10	4	88.89% <sup>a</sup>
对照组	32	6	1	15	10	68.76%

注:与对照组相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后 PSQI 评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	治疗前	第 2 周末	第 4 周末	第 6 周末	第 8 周末
治疗组	13.61±3.08 <sup>a</sup>	10.94±3.73 <sup>a</sup>	7.81±2.77 <sup>bc</sup>	7.39±2.73 <sup>b</sup>	6.58±2.50 <sup>bc</sup>
对照组	13.50±3.08	11.91±3.37	10.53±3.09 <sup>c</sup>	9.38±2.80	8.72±2.52 <sup>c</sup>

注:治疗前及第 2 周末,与对照组相比,<sup>a</sup> $P>0.05$ ;治疗第 4~8 周末,与对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与治疗前相比,<sup>c</sup> $P<0.01$ 。

表 3 两组患者 PSQI 因子比较

组别	睡眠总时间(min)		入睡时间(min)		觉醒次数(次)		睡眠效率(%)	
	前	后	前	后	前	后	前	后
治疗组	255.43±72.90	407.14±44.43 <sup>a</sup>	67.11±31.53	21.53±11.64 <sup>a</sup>	2.89±0.83	0.57±0.73 <sup>a</sup>	56.74±19.91	85.08±10.44 <sup>a</sup>
对照组	240.00±52.79	288.75±64.45	68.44±30.70	30.94±18.42	2.84±0.85	1.00±0.76	51.33±12.09	62.96±14.16

注:与对照组相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表 4 伴随症状改善情况

症状	治疗组(例)		对照组(例)	
	(前/后)	改善率	(前/后)	改善率
口干(苦)	26/4	84.61%	28/6	78.57%
耳鸣	19/10	47.38%	23/11	52.17%
头晕	17/2	88.24% <sup>a</sup>	15/8	46.67%
纳呆	23/0	100% <sup>b</sup>	16/9	43.75%
大便不调	20/1	95% <sup>b</sup>	19/13	31.58%
急躁易怒	30/0	100% <sup>b</sup>	27/7	74.07%

注：与对照组相比，<sup>a</sup> $P<0.05$ ，<sup>b</sup> $P<0.01$ 。

2.3 不良反应

两组患者治疗前后血常规、尿常规、肝功能、肾功能结果均正常，治疗组 TESS 量表得 (4.07±1.14) 分，对照组 (3.55±0.87) 分，经  $t$  检验，两组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。评估结果显示，治疗组 8 周内共 11 例患者 (30.5%) 服药后出现体重小幅增加，增幅为 2~4 kg，一般 2~4 周后体重趋于稳定，并有部分患者逐步恢复正常，8 周末时仅余 3 例体重增加 (8.33%)。关于体重增加，对失眠伴体重减轻者 (慢性失眠患者常伴有体重减轻)，该作用可起到治疗作用；对体重增加明显者，可指导患者适当控制热量摄入、增加体育锻炼以控制体重；治疗组共 21 例患者 (58.3%) 在服药 1 周内出现头晕、嗜睡，但该不良反应短暂、可逆，一般 3~7 天后消失，无需特殊处置，服药前对患者充分告知可提高依从性。8 周末时治疗组仅 1 例患者存在嗜睡、1 例头晕。经卡方检验，两组患者不良反应发生率 (13.89% vs 12.5%) 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

3 讨论

据全球失眠调查显示，曾有 43.4% 的中国人在过去 1 年中经历过不同程度的失眠<sup>[3]</sup>。这类疾病会对患者的身心健康及工作生活等产生多方面的不良影响，甚至导致严重意外事故的发生<sup>[4-5]</sup>。应用传统中药治疗失眠存在一定优势，但慢性失眠患者长期服药的依从性有待评估；安眠类药物的治疗同样存在服药安全性、耐受性及不良反应等问题。那么，恰当的中西药物配合模式对于疾病的治疗有十分重要的意义。

具有安眠作用的抗抑郁药作为《中国成人失眠诊断与治疗指南》中的推荐治疗药物，对于慢性失眠有良好的治疗效果<sup>[6]</sup>。有研究报道<sup>[7]</sup>，新型抗抑郁药米氮平因其独特的作用机制，不仅可发挥抗抑郁作用，同时可显著缩短入睡潜伏期，增加慢波睡眠及睡眠总时间，提高睡眠效率，改善睡眠结构，且无成瘾、依赖及耐药等问题，同时避免了其他抗抑郁

药对于睡眠、性功能方面的影响。根据既往临床经验，在服药初期出现的头晕、嗜睡、体重增加，也可在服药过程中逐渐耐受 (约 2 周)；另有文献研究提示以“肝”论治失眠的有效性<sup>[8]</sup>，故将疏肝解郁代表方剂小柴胡汤作为基础方，即柴胡、黄芩相配以畅达情志、解郁泻热；半夏辛温，可燥湿健脾，交通阴阳，起安神之效；再入党参、甘草及姜枣共起益气、扶正祛邪、调和营卫之功；另佐以百合、生地清心安神、滋阴清热 (即百合地黄汤)、合欢花解郁安神，共奏解郁泻热、交通心肾、益气宁神之效。两药配合，既可缩短中药服用周期，也可充分发挥米氮平调节情绪与睡眠的作用且保证长期服药的安全性。

研究结果表明加味小柴胡汤联合米氮平治疗成人慢性失眠无论在疗效及安全性方面均明显优于单独应用传统中药，同时还可以解决因长期睡眠不足导致的情绪异常、胃肠功能紊乱、体重下降等问题。研究所选用的匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 量表为国际认可的睡眠质量评估方法，具备较高的信度和效度，如能在治疗前后配合多导睡眠图检查，通过客观数据的变化评价药物治疗效果，则能进一步增强实验结果可信度。笔者也将继续跟踪回访并针对预后进行后续观察。

参 考 文 献

[1] 张鹏,赵忠新.《中国成人失眠诊断与治疗指南》解读[J].中国现代神经疾病杂志,2013,13(5):363-367.

[2] 中华人民共和国国家食品药品监督管理局.中药新药的临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002.

[3] 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,2006,45(2):141-143.

[4] 唐勇,范俭雄,蒋晓军.主观睡眠质量与抑郁症患者自杀的关系[J].中国心理卫生杂志,2003,(10):720.

[5] 谢永标,刘破资.原发性失眠的生活质量研究[J].中国心理卫生杂志,2004,18(5):343-344.

[6] 顾平.国内外失眠诊断和治疗指南解读——抗抑郁药物与失眠[C]//中国睡眠研究会睡眠障碍专业委员会,首都医科大学宣武医院.第六届中国睡眠医学论坛暨中国睡眠研究会睡眠障碍专业委员会成立十周年论文汇编,2015:6.

[7] 司天梅,方贻儒,李涛,等.米氮平治疗抑郁障碍的临床使用[J].中国心理卫生杂志,2014,28(8):634-640.

[8] 刘晓萌.从肝论治失眠的文献与实验研究[D].北京:北京中医药大学,2014.

(收稿日期: 2016-01-29)

(本文编辑: 董历华)