

天王补心汤结合睡眠卫生宣教对阴虚火旺型亚健康失眠的干预作用

叶 人¹ 袁拯忠¹ 戴春秀¹ 李 伟² 宋秀华² 程志清³ 胡万华⁴ 林 燕⁵ 王小云⁶ 孙书臣⁷ 何金彩²

摘要 **目的** 评价天王补心汤结合睡眠卫生宣教以及天王补心汤单独干预阴虚火旺型亚健康失眠的临床疗效、安全性、依从性。**方法** 采用多中心、单盲、随机对照研究设计,研究对象为 101 例阴虚火旺型亚健康失眠受试者,随机分为天王补心汤结合睡眠卫生宣教组(治疗组)50 例和单纯天王补心汤治疗组(对照组)51 例,比较两组有效率、匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分、临床医生总体印象(clinical global impression-improvement, CGI)评分、WHO 生活质量测定量表(quality of life made by WHO, WHOQOL-BREF)评分以及安全性。**结果** 治疗组有效率(68.08%)低于对照组(75.00%),但差异无统计学意义;治疗组治疗前后 PSQI 评分分别为(12.00±2.25)、(7.55±2.91)分,对照组治疗前后 PSQI 评分分别为(11.68±2.21)、(7.16±3.13)分,两组治疗后均有明显改善($P<0.01$);两组治疗后 CGI 评分、WHOQOL-BREF 评分也有改善($P<0.01$),治疗后各指标两组间比较差异无统计学意义。两组停药 2 周后与疗程结束时 CGI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 天王补心汤联合睡眠卫生宣教与单纯天王补心汤对阴虚火旺型亚健康失眠的干预均有显著效果,疗效相当,且依从性及安全性高。

关键词 亚健康失眠;睡眠卫生宣教;天王补心汤;随机对照试验

Intervention of Tianwang Buxin Decoction Combined with Dormancy Hygiene Education for Treatment of Sub-healthy Insomnia Patients of Yin Deficiency Fire Excess Syndrome YE Ren, YUAN Zheng-zhong, DAI Chun-xiu, et al *Department of Traditional Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou (325000)*

ABSTRACT **Objective** To assess the clinical efficacy, safety and compliance of Tianwang Buxin Decoction (TWBXD) combined with dormancy hygiene education (DHE) and TWBXD alone in treatment of sub-healthy insomnia patients of yin deficiency fire excess syndrome. **Methods** The multi-centered, single blinded randomized clinical trial design was adopted. One hundred and one sub-healthy insomnia subjects of yin deficiency fire excess syndrome were randomly assigned to two groups. The 50 in the treatment group were treated by combined treatment with TWBXD and DHE, while the 51 in the control group were treated with TWBXD alone. The therapeutic efficacy, Pittsburgh sleep quality index (PSQI) score, clinical global impression-improvement (CGI) score, quality of life made by WHO (WHOQOL-BREF) score, and safety in the two groups were compared. **Results** The effective rate in the treatment group was 68.08%, lower than that in the control group (75.00%), but the difference between them was statistically insignificant. The PSQI score in the treatment group were reduced from 12.00±2.25 to 7.55±2.91 ($P<0.01$). It was reduced from 11.68±2.21 to 7.16±3.13 in the control group ($P<0.01$). The improvement of CGI score and WHOQOL-BREF score was also shown in the two groups after treatment ($P<0.01$). No significant difference was shown in each index between the two groups. There was no significant difference in CGI between two weeks after drug withdrawal and by the end of the therapeutic course in the same group ($P>0.05$). There was no statistical significance in inter-group comparison

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划资助项目(No. 2006BA113B06)

作者单位:1. 温州医学院附属第一医院中医科(浙江温州 325000);2. 温州医学院附属第一医院睡眠中心(浙江温州 325000);3. 浙江中医药大学(杭州 310053);4. 浙江省温州市中医院(浙江温州 325000);5. 温州医学院附属第二医院(浙江温州 325027);6. 广州中医药大学(广州 510006);7. 中国中医科学院广安门医院(北京 100053)

通讯作者:何金彩, Tel:0577-88069798, E-mail: hejccn@yahoo.com.cn

($P>0.05$). **Conclusion** Significant effect was achieved by TWBXD combined with DHE and by TWBXD alone. Their efficacies were equivalent, with high compliance and safety.

KEYWORDS sub-healthy insomnia; dormancy hygiene education; Tianwang Buxin Decoction; randomized control trial

亚健康状态是机体处于健康与疾病之间一种生理功能低下的特殊状态,是机体尚无器质性病变、仅有某些功能性改变的“灰色状态”,或称“病前状态”。据 WHO 估计大约有 60% 以上的人群处在这种状态,而失眠是亚健康的突出表现之一且发生率高。失眠可引起人体免疫力下降,适应能力减退,是多种疾病事件发生的独立危险因素。临床上常用安眠、镇静、抗焦虑、抗抑郁类药物进行干预。但由于这些药物的毒副反应、戒断反应或依赖成瘾等,限制了其临床运用。中医药治疗亚健康失眠疗效显著,但目前尚无关于中医药结合睡眠卫生宣教治疗亚健康失眠的随机对照试验(randomized control trial, RCT)研究。本研究旨在通过多中心、单盲、RCT,用多维评价系统研究中医药治疗联合睡眠卫生宣教与单纯中医药治疗亚健康失眠的疗效、依从性、安全性,客观评价中医药以及非药物疗法在亚健康失眠干预中的积极作用。

资料与方法

1 诊断标准 鉴于亚健康状态的定义和范围目前临床仍在研究中,本课题组根据《亚健康中医临床指南》^[1]及 ICD-10 和 DSM-IV 等国际标准中有关非器质性失眠症的诊断标准,拟定亚健康失眠的操作性定义。在本研究范畴内,亚健康失眠指:身体检查无明显疾病,但呈现出疲劳、活力、反应能力和适应力减退,创造能力较弱,自我有种种不适症状。失眠为主要症状,包括入睡难、保持睡眠难、早醒、醒后感不适和白天困倦等,每周至少发生 3 次并持续 >1 个月,其他症状均继发于失眠。介于健康与疾病之间的一种亚(医学)临床状态。

2 中医辨证分型标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]属阴虚火旺型。

3 纳入及排除标准 纳入标准:年龄 18~60 岁,初中及以上文化水平;符合 ICD-10 非器质性失眠症标准;匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分 8~15 分;符合中医失眠辨证阴虚火旺型;签署知情同意书。排除标准:严重慢性失眠;继发性失眠者;有酒精、药物滥用病史;近两周内有重大生活事件;服用过催眠药物、抗抑郁药、抗焦虑药;过敏体质者以及妊娠或哺乳期妇女。

4 一般资料 101 例均为温州医学院附属第一医院睡眠中心、温州医学院附属第二医院、温州市中医院、浙江中医药大学、广州中医药大学、中国中医科学院广安门医院 2008 年 6 月—2009 年 2 月的门诊及住院阴虚火旺型亚健康失眠患者。按照随机数字表法分为天王补心汤结合睡眠宣教组(治疗组)和单纯天王补心汤治疗组(对照组)。治疗组 50 例,男 12 例,女 38 例,平均年龄(35.00 ± 11.84)岁,PSQI 评分(12.08 ± 2.10)分;对照组 51 例,男 13 例,女 38 例,平均年龄(36.00 ± 12.44)岁,PSQI 评分(11.75 ± 2.15)分,两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 治疗方法 两组均予天王补心汤加减(组成:生地 15 g 黄连 3 g 石菖蒲 10 g 太子参 15 g 麦冬 12 g 百合 20 g 五味子 8 g 丹参 15 g 茯苓 15 g 远志 10 g 酸枣仁 15 g 珍珠母 30 g)治疗,由参与研究的 6 所医院制剂室用陶瓷无压煎药机(I型)按要求煎汁、浓缩后,无菌分包,每袋 150 mL,口服每天 2 次(早晚),每次 1 袋,1 周为 1 个疗程,共治疗 4 个疗程,每周复诊 1 次。

治疗组加用中医特色睡眠卫生宣教法,通过晤谈了解患者的生活方式和睡眠认知观念,由专人(经过培训)进行融合中医养生保健理念的睡眠卫生知识宣教;发放睡眠卫生指导宣传小手册,要求对照宣讲和宣传手册纠正不良的睡眠习惯、建立良好的睡眠卫生模式;发放睡眠日记记录纸,每天记录睡眠日记,共进行 4 周。

6 观察指标 包括主要疗效指标、次要疗效指标、安全性评价、依从性评价及停药反应观察。

6.1 主要疗效指标 PSQI: PSQI 中参与记分的 18 个项目可以整合为 7 个因子,分别表达睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物和日间功能,每个因子记分为 0~3 分,总分 0~21 分,以 7 分为正常界值判断睡眠障碍的敏感性和特异性分别为 98.3% 和 90.2%。治疗前后各作 1 次评估。依据两组治疗前后 PSQI 总分、有效率,分析治疗前后的变化以及两组间的差异。有效等级分为:痊愈:PSQI <7 分,失眠症状消失;有效:减分率 $\geq 25\%$,失眠症状明显好转;无效:减分率 $<25\%$,失眠症状无明显改善。减分率(%) = (基线总分 - 治疗后总分)/基线总分

×100%。

6.2 次要疗效指标 包括临床医生总体印象 (clinical global impression-improvement, CGI) 和 WHO 生活质量测定量表简明版 (quality of life made by WHO, WHOQOL-BREF)。CGI: 由医生和患者根据该患者的病情与最初情况的比较对疾病变化的总体情况进行评定 (改善或恶化), 采用 8 级记分法 (0~7 分): 0 分, 未评; 1 分, 显著进步; 2 分, 进步; 3 分, 稍进步; 4 分, 无变化; 5 分, 稍恶化; 6 分, 恶化; 7 分, 严重恶化。治疗开始后每周作 1 次评估, 治疗结束 2 周 (第 6 周) 后再作 1 次评估。最后评价各组治疗后 CGI 得分及变化。WHOQOL-BREF: 该量表评价生理、心理、社会关系和环境领域。领域得分按正向记, 记分越高, 生活质量越好, 主观生活质量感受记分是入组观察者综合生理、心理、社会关系和周围环境等方面对自己的生活质量评分 (满分为 100 分)。治疗前后各作 1 次评估。最后统计 4 个领域得分在治疗前后的变化。

6.3 安全性评价 实验室检查项目: 血常规、肝肾功能、甲状腺功能、心电图检测; 一般躯体检查项目: 血压、心率、体重等测量; 其他不良反应记录。

6.4 依从性评价 比较纳入例数和完成试验的例数, 计算脱落例数。

6.5 停药反应观察 完成临床试验后观测 2 周, 了解有无戒断反应和复发情况。

7 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件。定性资料采用百分率、构成比等进行描述, 定量资料采用频数、中位数 (四分位数间距)、 $\bar{x} \pm s$ 等进行描述。采用 t 检验、秩和检验、 χ^2 检验、校正 χ^2 检验、方差分析等方法对资料进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后 PSQI 评分及有效率比较 治疗组治疗前后 PSQI 评分分别为 (12.00 ± 2.25) 分、(7.55 ± 2.91) 分, 对照组治疗前后 PSQI 评分分别为 (11.68 ± 2.21) 分、(7.16 ± 3.13) 分, 两组治疗前后 PSQI 评分有差别 ($P = 0.000$), 但组间比较差异无统计学意义 ($P = 0.441$)。时间点与处理因素之间不存在交互作用 ($P > 0.05$)。

两组治疗 1 个月后, 治疗组 47 例, 有效 32 例 (其中痊愈 26 例), 无效 15 例, 有效率 68.08%; 对照组 44 例, 有效 33 例 (其中痊愈 30 例), 无效 11 例, 有效率 75.00%。组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 两组各时间点 CGI 评分比较 (表 1) 两组治

疗后 CGI 评分比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。时间点与处理因素之间不存在交互作用 ($P > 0.05$)。

表 1 两组各时间点 CGI 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CGI 评分				
		治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 3 周	治疗 4 周	第 6 周
治疗	47	2.79 ± 0.72	2.55 ± 0.65	2.28 ± 0.85	2.13 ± 0.90	2.17 ± 0.96
对照	44	2.55 ± 0.95	2.59 ± 0.76	2.36 ± 0.81	2.23 ± 0.83	2.25 ± 0.84

3 两组治疗前后 WHOQOL-BREF 评分比较 (表 2) 两组治疗前后生理、心理、环境、社会关系 4 个领域评分比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。两组之间 4 个领域评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组治疗前后 WHOQOL-BREF 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	WHOQOL-BREF 评分			
			生理	心理	环境	社会关系
治疗	47	治疗前	12.92 ± 1.84	12.75 ± 1.99	12.51 ± 1.80	13.61 ± 1.80
		治疗后	14.28 ± 1.90*	13.59 ± 1.73*	13.05 ± 1.18*	14.33 ± 1.68*
对照	44	治疗前	12.85 ± 2.09	12.41 ± 1.80	13.59 ± 1.96	12.08 ± 1.73
		治疗后	14.18 ± 1.82*	13.85 ± 1.64*	13.49 ± 1.76*	13.49 ± 1.76*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

4 安全性分析 两组治疗前后体重、血压、心率、红细胞总数、血红蛋白、白细胞计数、血小板计数、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、尿素氮、肌酐变化差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗期间两组共有 5 例受试者诉有短暂不适感, 其中治疗组 2 例, 对照组 3 例, 分别涉及头晕、胃痛、月经不调、痤疮、大便干结等方面。因不适感较轻, 未予特殊处理。

5 依从性分析 纳入 101 例, 实际完成整个试验 (共 6 周) 91 例, 脱落 10 例。总脱落率为 9.91%。其中治疗组脱落 3 例, 对照组脱落 7 例, 两组脱落率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。脱落原因主要有: 未完成方案周期、不愿继续参加临床试验、违背研究方案。

6 停药反应观察 两组在干预结束后与干预结束后两周随访 CGI 评分比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.105$)。两组之间比较差异亦无统计学意义 ($P = 0.308$)。时间点与处理因素之间不存在交互作用 ($P = 0.447$)。

讨 论

亚健康失眠属中医“不寐”范畴, 通常由于七情内伤、劳逸失度、饮食不节、起居不常等, 日久导致人体阳胜阴衰, 阴阳失交, 阳不入阴而致患者入睡困难或睡眠维持困难。《黄帝内经·灵枢》认为睡眠根本在于

阴阳,“阳气尽,阴气盛则目瞑;阴气尽而阳气盛则寤矣”,若阳不能入于阴,阴阳不相交通就会导致失眠证,所以心肾不交是不寐的主要病机。随着现代生活节奏的加快和生活方式的改变,辛辣厚味饮食和过度的夜生活使阴虚火旺体质者增多。我们在本研究开始前通过对 913 例亚健康失眠受试者中医证型的流行病学调查发现:中医证型从多到少依次是阴虚火旺、心脾两虚、肝郁化火、痰热内扰、心胆气虚和其他证型,阴虚火旺型的构成比为 34.28%,明显高于其他证型。

针对阴虚火旺型失眠,本研究采用滋阴降火,宁心安神法。天王补心丹方出自《校注妇人良方》,有宁心保神,益血固精,壮力强志,令人不忘;清三焦,化痰涎,祛烦热,除惊悸,疗咽干,育养心神之功效。故取天王补心丹方之滋阴养血,补心安神之效,加黄连清心泻火,加珍珠母重镇安神。本临床研究表明该法治疗阴虚火旺型亚健康失眠疗效显著。

非药物治疗最主要的方法是认知行为治疗(cognitive and behavioral therapy, CBT),主要包括睡眠卫生宣教、生物反馈治疗等。非药物治疗既可单独治疗失眠,也可作为补充治疗手段,在药物控制失眠后发挥非药物治疗的作用,并长期维持,从认知上调整睡眠卫生习惯^[3-7]。非药物治疗起效较慢,但效果较持久,且几乎没有副反应。国内有文献报道中药与心理治疗联合运用的经验^[8,9]。但采用中医药结合认知行为治疗干预亚健康失眠的研究不多,研究方案缺乏严谨性和科学性。

两组 PSQI 治疗前后减分值分别达 4.45 和 4.52。两组治疗后 CGI 评分有差别,说明两组干预前后失眠的总体情况有改善。两组治疗前后生理、心理、环境、社会关系 4 个领域评分有差别,说明两组干预后生活质量有改善。两组在干预结束后与干预结束后两周随访 CGI 评分差异无统计学意义,说明两组停止干预后均无明显复发及恶化。但组间比较,有睡眠宣教组较无睡眠卫生宣教组在疗效以及疗效维持方面没有显示出更好的效果。阴虚火旺型亚健康失眠是一种慢性虚证失眠,天王补心汤体现了治病求本。告知患者要起居有时、饮食有节、不妄劳作,纠正常见的睡眠错误观念这些有中医特色的睡眠卫生宣教,从摄生角度调整人体的阴阳平衡,可能短期内对失眠的治疗效果是无影响的;但从长远看,对疗效的维持与防止反复出现失眠是有益的。本研究可能由于干预的时间较短(干预 4 周,停药观察 2 周),而致睡眠卫生宣教的积极作用

没有显示。国外研究也显示结合睡眠卫生宣教似乎在短期的研究观察中没有使受试者受益^[10,11]。

参 考 文 献

- [1] 中华中医药学会. 亚健康中医临床指南[M]. 北京:中国中医药出版社, 2006:1.
China Association of Chinese Medicine. Clinical guidelines for Chinese medicine subhealth[M]. Beijing: China Perss of Traditional Chinese Medicine, 2006:1.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:186.
Zheng XY. Guiding principle of clinical research on new drugs of traditional Chinese medicine[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002:186.
- [3] Zavesicka L, Brunovsky M, Matousek M, et al. Discontinuation of hypnotics during cognitive behavioral therapy for insomnia[J]. BMC Psychiatry, 2008, 8:80.
- [4] Zavesicka L, Brunovsky M, Horacek J, et al. Trazodone improves the results of cognitive behavior therapy of primary insomnia in non-depressed patients[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2008, 29(6):895-901.
- [5] Riemann D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies [J]. Sleep Med Rev, 2009, 13(3):205-214.
- [6] O'Connor K, Marchand A, Brousseau L, et al. Cognitive-behavioral, pharmacological and psychosocial predictors of outcome during tapered discontinuation of benzodiazepine [J]. Clin Psychol Psychother, 2008, 15(1):1-14.
- [7] Morin CM, Vallières A, Guay B, et al. Cognitive behavioral therapy, single and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2009, 301(19):2005-2015.
- [8] 黄美珍, 潘学武, 柯辉林, 等. 参芪五味子配合心理疗法对失眠症的治疗研究[J]. 中国民康医学, 2009, 21(10):1121-1122.
- [9] Huang MZ, Pang XW, Leng HY, et al. Effect research of Shenqi Wuweizi combined psychotherapy for insomnia[J]. Med J Chin People's Health, 2009, 21(10):1121-1122.
- [9] 孔德坤, 张晓斌, 杨在波. 越鞠丸加减配合心理疏导治疗失眠症 25 例[J]. 新中医, 2008, 40(9):84.
Kong DK, Zhang XB, Yang ZB. Treatment of Yueju Pill in combination of psychological counseling on 25 insomnia patients[J]. J New Chin Med, 2008, 40(9):84.
- [10] Stepanski EJ, Wyatt JK. Use of sleep hygiene in the treatment of insomnia[J]. Sleep Med Rev, 2003, 7(3):215-225.
- [11] Yang CM, Lin SC, Hsu SC, et al. Maladaptive sleep hygiene practices in good sleepers and patients with insomnia [J]. J Health Psychol, 2010, 15(1):147-155.

(收稿:2010-06-28 修回:2010-10-15)