

# 柴胡加龙骨牡蛎汤择时服药法治疗伴焦虑抑郁状态肝气郁结型失眠的临床疗效观察

陈万博

湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年3月6日; 录用日期: 2023年4月6日; 发布日期: 2023年4月14日

## 摘要

目的: 观察柴胡加龙骨牡蛎汤择时服药法与常规服药法治疗伴焦虑抑郁状态肝气郁结型失眠患者的临床疗效差别。方法: 选取2020年12月~2022年10月符合纳入标准患者80例作为对象, 按临床登记号分为实验组和对照组各40例。两组均予柴胡加龙骨牡蛎汤联用草酸艾司西酞普兰 + 曲唑酮口服治疗, 对照组服药时间(07:00~08:00, 18:00~19:00), 实验组服药时间(酉时17:00~19:00, 亥时21:00~23:00), 疗程4周。观察两组的有效率, 匹兹堡睡眠质量指数评分(Pittsburgh Sleep Quality Index score, PSQI)、汉密尔顿焦虑量表评分(Hamilton Rating Scale for Anxiety, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表评分(Hamilton Rating Scale for Depression, HAMD)的改善情况及是否出现不良反应。结果: 实验组总有效率90%, 对照组总有效率65%, 差异显著( $P < 0.05$ ), 治疗后两组患者治疗后PSQI、HAMA、HAMD评分均降低, 实验组更显著( $P < 0.05$ )。两组均报告不良反应, 但症状轻微, 可自行缓解。结论: 柴胡加龙骨牡蛎汤择时服药在治疗伴焦虑抑郁状态的肝气郁结型失眠较常规服药法更加有效。

## 关键词

柴胡加龙骨牡蛎汤, 失眠, 时间医学

## Clinical Observation of Chaihu plus Longgu Muli Decoction in the Treatment of Insomnia with Anxiety-Depression by Chrono-Medication Administration Method

Wanbo Chen

The First Clinical College, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Mar. 6<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 6<sup>th</sup>, 2023; published: Apr. 14<sup>th</sup>, 2023

文章引用: 陈万博. 柴胡加龙骨牡蛎汤择时服药法治疗伴焦虑抑郁状态肝气郁结型失眠的临床疗效观察[J]. 中医学, 2023, 12(4): 733-738. DOI: 10.12677/tcm.2023.124111

## Abstract

**Objective:** To observe the difference of clinical effects between Chaihu plus Longgu Muli Decoction chrono-medication administration method and conventional medication administration method in the treatment of Insomnia of Liver-Qi Stagnation Pattern with anxiety and depression. **Methods:** 80 patients who met the inclusion criteria from December 2020 to October 2022 were selected. They were divided into experimental group and control group with 40 cases each according to the clinical registration number. Both groups were given Chaihu plus Longgu Muli Decoction combined with escitalopram and trazodone for treatment. The control group took the medicines as usual (07:00~08:00, 18:00~19:00), and the experimental group took the medicines between Youshi (17:00~19:00) and Haishi (21:00~23:00). The period of treatment was 4 weeks. Observe the two group clinical effects, the improvement of Pittsburgh Sleep Quality Index score (PSQI), Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAMA), Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) and side effects. **Results:** The total effective rate of the experimental group was 90%, and that of the control group was 65%. There was statistical significance between the two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the PSQI, HAMA and HAMD scores of patients in two groups decreased, and the experimental group was more significant ( $P < 0.05$ ). Both groups reported adverse reactions, but the symptoms were mild and could be relieved by themselves. **Conclusion:** The chrono-medication administration method is more effective than conventional medication method of Chaihu plus Longgu Muli Decoction in the treatment of liver qi stagnation insomnia with anxiety and depression.

## Keywords

Chaihu Plus Longgu Muli Decoction, Insomnia, Chrono-Medication

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

在关于睡眠的疾病中，失眠是最常见的疾病之一，失眠特点是对睡眠质量、睡眠的持续时间或睡眠连续性的不满，并且日间觉醒期有轻重不一的功能损害症状。失眠不仅会导致心脑血管疾病，造成内分泌[1]及免疫功能障碍[2]，增加心理健康及认知功能[3] [4]的损害风险，故失眠会增加罹患多种疾病的风险。

常用于治疗失眠的方法包括：1) 心理治疗；2) 物理治疗；3) 西药治疗；4) 中医药治疗。虽然心理治疗[5]治疗适用于任何年龄、任何病程的患者，且远期疗效尚可，相对安全，复发率较低，但起效较慢，患者依从性不高；物理治疗[6]则是需要进一步更为严谨的实验数据来论证其有效性。西药治疗起效迅速，疗效可靠，但是有宿醉样反应、意识模糊甚至谵妄、肢体共济失调、记忆障碍、复杂睡眠行为、反弹性失眠、药物耐受和依赖、戒断反应[7]的副作用，以及增加轻微感染的风险[8]。中医药治疗相对于常规药物治疗患者更容易接受[9]，因此中医药在治疗失眠方面相对有优势。

子午流注理论源自于《黄帝内经》中天人相应、经脉气血流注、针灸宜忌相关理论，认为人体正常生理活动会受到外在自然的影响而呈现一定规律性，在治疗时需注意时间因素的影响，如《素问·八正神明论》[10]中“凡刺之法，必候日月星辰，四时八正之气，气定乃刺之。”子午流注理论的正式记载最早见于《子午流注针经》[11]，在归纳总结《黄帝内经》中的气血流注、针灸宜忌的相关理论上，讲究根

据气血运行规律,因时制宜地进行治疗。其后子午流注理论在各路医家的发挥下逐渐成为一个较为完备的理论与实践体系。子午流注理论是从时间角度来认识人体的生理病理现象的一个理论体系[12]。

失眠的中医病机可以被概括为阳不入阴、营卫失和所致。柴胡加龙骨牡蛎汤在治疗失眠、神志病及其伴随症状方面临床疗效确切[13],副作用较少、服药耐受性好[14]。目前柴胡龙骨牡蛎汤的服用方法为常规服药法,即早晚各一次。但根据子午流注理论,认为选择脏腑所在经络气血旺盛时治疗,可以取得最佳疗效。因为失眠有明显的昼夜节律性[15],故本研究观察择时服药是否能较常规服药更有效地改善失眠的临床症状。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

选取2020年12月~2022年10月武汉市第一医院收治的伴焦虑抑郁状态肝气郁结型失眠患者80例作为对象,按临床登记号分为实验组和对照组各40例。实验组男性19例,女性21例,年龄在33~72岁之间,平均年龄( $51.21 \pm 1.85$ )岁,病程在1.7~8月之间,平均( $3.44 \pm 0.68$ )月。对照组男性18例,女性22例,年龄在36~68岁之间,平均年龄( $50.64 \pm 1.91$ )岁,病程在2~8.3月之间,平均( $3.41 \pm 0.7$ )月。两组患者在性别构成、年龄及病程方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.2. 诊断标准

参照《中国成人失眠诊断与治疗指南》[5]与《国际睡眠障碍分类》[16]。

### 2.3. 纳入标准

- (1) 符合上述诊断标准的中医不寐病与西医失眠症;
- (2) 年龄18~80岁之间者,自知力完好,能配合实验者。

### 2.4. 排除标准

- (1) 因他病致失眠者;
- (2) 年龄 $<18$ 岁或 $>80$ 岁者,怀孕或拟近期怀孕者;
- (3) 有严重躯体疾病需长期服用药物或特殊治疗者;
- (4) 有严重精神障碍者;
- (5) 对实验涉及药物过敏者;
- (6) 同期参加其他临床实验者。

本研究经伦理委员会通过,研究对象均签署知情同意书。

### 2.5. 治疗方法

两组患者治疗失眠时均使用柴胡加龙骨牡蛎汤联用草酸艾司西酞普兰片+盐酸曲唑酮片口服治疗。柴胡加龙骨牡蛎汤处方:柴胡24g,酒黄芩10g,党参30g,法半夏15g,大枣10g,干姜6g,桂枝15g,茯苓15g,大黄6g(后下),生龙骨15g(先煎),生牡蛎15g(先煎),煅磁石15g(先煎)。日1付,水煎,分2次服。实验组服药时间(酉时与亥时17:00~19:00,21:00~23:00),对照组服药时间(早晚饭后,07:00~08:00,18:00~19:00)。

西药选用山东京卫制药有限公司生产的草酸艾司西酞普兰片(商品名百适可)与沈阳福宁药业有限公司生产的盐酸曲唑酮(商品名安适)治疗,百适可前4天每早5mg口服,第5天开始每早10mg至疗程结束,安适每晚睡前1小时25mg口服。两组同时给予生活方式干预。

实验组与对照组除服用对应药物及生活方式干预之外,不再使用其他镇静安神药物与心理治疗、物理治疗手段,疗程均为4周,4周结束后统计结果。

## 2.6. 观察指标

### 2.6.1. 临床疗效

参照《中药新药临床研究指导原则》疗效评价标准。痊愈:睡眠时间恢复正常,伴随症状基本消失;显效:睡眠时间增加,伴随症状明显缓解,睡眠明显改善;有效:睡眠时间增加,伴随症状及睡眠质量有改善;无效:无改善。

### 2.6.2. 临床指标

匹兹堡睡眠质量指数评分(PSQI) [17]评价睡眠质量,  $\geq 7$ 分为异常,得分越高,表示睡眠质量越差。

汉密尔顿焦虑量表评分(HAMA) [18]评价焦虑状态,汉密尔顿抑郁量表评分(HAMD) [19]评价抑郁症状,二者  $\geq 7$ 分为异常,得分越高则表明患者焦虑、抑郁状态越严重。

不良反应,包括头晕、头昏、嗜睡、口干、恶心、乏力等。

## 2.7. 统计学处理方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理与分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用两独立样本  $t$  检验,计数资料选用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 有效率比较

治疗后,实验组疗效优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**Table 1.** Compare the total effective rate of the experimental group and the control group before and after treatment [n (%)]  
**表 1.** 治疗前后实验组与对照组总有效率比较[n (%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总例数	总有效率
实验组	10	12	14	4	40	90.00%*
对照组	7	10	9	14	40	65.00%

注: \* $P < 0.05$ 。

### 3.2. PSQI 评分比较

治疗后,实验组与对照组 PSQI 评分均较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ),实验组 PSQI 评分降低较对照组更显著( $P < 0.05$ )。见表 2。

**Table 2.** Compare the changes of PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) scores between the experimental group and the control group before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , scores)  
**表 2.** 治疗前后 PSQI 评分比较(均数  $\pm$  标准差)

组别	治疗前*	治疗后**	例数
实验组	13.58 $\pm$ 2.58	6.23 $\pm$ 2.42	40
对照组	13.72 $\pm$ 2.97	9.86 $\pm$ 2.63	40

注: \*治疗前两组  $t = -0.225$ ,  $P > 0.05$ , \*\*治疗后  $t = -6.424$ ,  $P < 0.001$ 。

### 3.3. 治疗前后 HAMA 与 HAMD 评分比较

治疗前两组患者 HAMA、HAMD 评分比较无明显差异( $P > 0.05$ ), 治疗后实验组患者 HAMA 与 HAMD 评分均较对照组降低更显著, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

**Table 3.** Compare the changes of HAMA (Hamilton Rating Scale for Anxiety) scores and HAMD (Hamilton Rating Scale for Depression) scores between the experimental group and the control group before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , scores)

**表 3.** 治疗前后 HAMA 与 HAMD 评分比较(均数  $\pm$  标准差)

组别	HAMA 治疗前	HAMA 治疗后	HAMD 治疗前	HAMD 治疗后	例数
实验组	16.56 $\pm$ 3.44	7.04 $\pm$ 2.79	14.2 $\pm$ 3.66	8.43 $\pm$ 2.78	40
对照组	17.09 $\pm$ 3.61	9.49 $\pm$ 3.21	13.64 $\pm$ 4.32	10.62 $\pm$ 3.53	40

注: 治疗后两组 HAMA  $t = -2.450$ ,  $P < 0.001$ , HAMD  $t = -2.190$ ,  $P < 0.001$ 。

### 3.4. 不良反应

实验期间实验组乏力 2 例, 对照组出现头晕 1 例、口干 2 例, 乏力 2 例, 均可自行恢复。

## 4. 讨论

研究结果显示, 治疗后实验组总有效率高于对照组( $P < 0.05$ ), 差异具有显著性; 治疗后两组患者的 PSQI 评分、HAMA 评分、HAMD 评分均得到改善, 但实验组改善优于对照组( $P < 0.05$ ), 差异具有显著性。以上研究表明在使用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗伴焦虑抑郁状态肝气郁结型失眠时, 择时服药法疗效优于常规服药法。

柴胡加龙骨牡蛎汤出自《伤寒论》, 原文“伤寒八九日, 下之, 胸满烦惊, 小便不利, 谵语, 一身尽重, 不可转侧者”, 原方为伤寒误治, 外感太阳病误用下法, 正气受损, 导致邪陷少阳, 形成表里同病, 虚实并见之证[20]。其主要通过和解少阳, 让体内恢复正常的阴阳平衡来发挥治疗作用。柴胡加龙骨牡蛎汤在治疗失眠、神志病及其伴随症状方面临床疗效确切[13], 现代临床上该方运用广泛[21], 其临床疗效得到肯定。

20 世纪初, 人们经过长期观察总结, 发现了人体具有生物节律, 1960 年, 美国召开了生物节律的国际会议, 标志着人们对生理节律的研究[22]开始进一步深化。Halberg 总结了时间节律对生理指标影响的相关研究[23], 认识到时间节律会影响到生理指标的数值变化。Hastings 等的研究[24]则显示了时间节律在各种代谢和神经系统疾病中有着相当重要的影响。人们将时间节律与现代医学结合起来形成了时间医学。

王磊等[25]认为, 子午流注理论将时间因素与人体节律相结合并运用到针灸的治疗上, 是中医学中关于时间医学的具体成果。《素问·宝命全形论》中记载“人以天地之气生, 四时之法成”, 表明人体与天地自然变化一样, 有着属于人体自己的时间节律。《灵枢·顺气一日分为四时》中的“旦慧”、“昼安”、“夕加”、“夜甚”则描述了疾病随着一日时间变化而变化的规律。

李艳等[26]认为服药时间会影响治疗的效果。有研究显示[27] [28]不同时间治疗失眠, 疗效不尽相同。因此在失眠的治疗中, 除了传统的辨证论治, 方剂量效的关系, 还需要进一步考虑时间因素的影响。时间因素不仅仅表现为一天的昼夜节律, 还需要考虑年龄、性别、工作等因素[29]影响的长期节律, 如数月或持续数年, 因此对不同患者, 需要详细检查, 进行精细化诊疗。虽然本次研究的结论支持柴胡龙骨牡蛎汤的择时服药法优于常规服药法, 但符合条件的样本量不足, 因此仍需要更多设计严谨、高质量、多中心、大样本的临床实验, 更进一步的研究。

## 参考文献

- [1] 段卉妍, 黄文雅, 黄晓飞. 失眠与 2 型糖尿病相关性的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(1): 70-72.
- [2] Besedovsky, L., Lange, T. and Haack, M. (2019) The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiological Reviews*, **99**, 1325-1380. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2018>
- [3] 陈岩, 陶志敏, 李博, 等. 失眠与老年性痴呆相关性的 Meta 分析[J]. 现代预防医学, 2021, 48(16): 3055-3058, 3069.
- [4] 练璇, 马微波, 刘悦文, 等. 失眠与认知障碍相关性的研究进展[J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(22): 3439-3442.
- [5] 张鹏, 李雁鹏, 吴惠涓, 等. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017 版) [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(5): 324-335.
- [6] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(24): 1844-1856.
- [7] Morin, C.M. and Benca, R. (2012) Chronic Insomnia. *Lancet*, **379**, 1129-1141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60750-2)
- [8] Joya, F.L., Kripke, D.F., Loving, R.T., Dawson, A. and Kline, L.E. (2009) Meta-Analyses of Hypnotics and Infections: Eszopiclone, Ramelteon, Zaleplon, and Zolpidem. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **5**, 377-383. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27552>
- [9] 张梓宸, 李双, 陈艳, 等. 中医治疗失眠的研究进展[J]. 光明中医, 2022, 37(15): 2740-2743.
- [10] 王冰. 黄帝内经素问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1963.
- [11] 阎明广, 何若愚. 子午流注针经[M]. 上海: 上海中医学院出版社, 1986.
- [12] 张雅萍. 浅谈子午流注与时间医学[J]. 山西中医学院学报, 2005, 6(2): 6-7.
- [13] 欧碧阳, 李艳, 杨志敏, 徐碧云. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗失眠的机理[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(8): 1887-1888.
- [14] 张可兴, 张博, 朱姗姗, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗失眠的研究进展[J]. 中国药物依赖性杂志, 2021, 30(3): 161-166.
- [15] 谢晨, 郑詠耀, 李金金, 等. 基于中医时间医学治疗失眠探讨[J]. 西部中医药, 2020, 33(7): 55-58.
- [16] 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(5): 555-557.
- [17] 刘贤臣, 唐茂芹, 胡蕾, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J]. 中华精神科杂志, 1996, 29(2): 103-107.
- [18] 汤毓华, 张明园. 汉密顿焦虑量表(HAMA) [J]. 上海精神医学, 1984(2): 64-65.
- [19] Knesevich, J.W., Biggs, J.T., Clayton, P.J. and Ziegler, V.E. (1977) Validity of the Hamilton Rating Scale for Depression. *The British Journal of Psychiatry*, **131**, 49-52. <https://doi.org/10.1192/bjp.131.1.49>
- [20] 刘愚. 失眠常见原因分析及柴胡加龙骨牡蛎汤干预机制研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2022, 41(4): 147-150.
- [21] 杨杉杉, 周亚滨. 柴胡加龙骨牡蛎汤的研究进展与临床应用概况[J]. 国医论坛, 2018, 33(1): 68-70.
- [22] 洛勇平. 人体生物节律浅谈[J]. 东疆学刊, 1991(2): 12.
- [23] Halberg, F. (1969) Chronobiology. *Annual Review of Physiology*, **31**, 675-725. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.31.030169.003331>
- [24] Hastings, M.H., Maywood, E.S. and Reddy, A.B. (2008) Two Decades of Circadian Time. *Journal of Neuroendocrinology*, **20**, 812-819. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01715.x>
- [25] 王磊, 陈进法, 王硕硕, 等. 子午流注与生物节律的相关性[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(11): 2485-2487.
- [26] 李艳, 郭晖, 宋亚刚, 苗明三. 子午流注与生物钟[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4770-4773.
- [27] 侯斌, 寇君, 潘早波. 子午流注纳支法治疗失眠的思路和方法探讨[J]. 当代临床医刊, 2016, 29(4): 2424.
- [28] 唐海玲, 王笑, 王灵姣, 等. PSQI 评分戌时与常规时辰针刺治疗亚健康态失眠的临床观察[J]. 江西中医药大学学报, 2017, 29(4): 54-56, 97.
- [29] Luca, G., Haba, R.J., Andries, D., et al. (2015) Age and Gender Variations of Sleep in Subjects without Sleep Disorders. *Annals of Medicine*, **47**, 482-491. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1074271>