

·临床研究·

本文引用:王岳青,李 侠,谢颖桢,孙 娜,张婷婷.清热化痰法治疗急性脑梗死后睡眠障碍的临床研究[J].湖南中医药大学学报,2019,39(11):1382-1385.

清热化痰法治疗急性脑梗死后睡眠障碍的临床研究

王岳青¹,李 侠²,谢颖桢^{1*},孙 娜¹,张婷婷²

(1.北京中医药大学第一临床医学院,北京 100029;2.北京中医药大学第三临床医学院,北京 100029)

〔摘要〕目的 探讨清热化痰法治疗痰热上扰型急性脑梗死后睡眠障碍患者的临床疗效及其多导睡眠图的特点。方法 将144例痰热上扰型急性脑梗死后睡眠障碍患者随机分为中药组和西药组,每组72例。中药组服用黄连温胆汤,西药组服用佐匹克隆,采用《急性脑梗死后睡眠障碍中医证候评定表》和《匹兹堡睡眠质量指数量表》对观察指标评定,并对因子进行分析,同时进行多导睡眠监测,在治疗前、治疗结束后各进行1次测评。结果 两组患者治疗后睡眠质量指数积分、中医证候积分、多导睡眠参数均较治疗前改善,差异有统计学意义($P<0.05$),且中药组中医证候积分改善明显($P<0.01$),提示中药组治疗效果优于西药组。结论 黄连温胆汤可显著改善痰热内扰型急性脑梗死后睡眠障碍患者睡眠质量,疗效确切,不良反应发生率低。

〔关键词〕 清热化痰法;急性脑梗死后睡眠障碍;多导睡眠图

〔中图分类号〕R256.23

〔文献标志码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.11.020

Clinical Study on Clearing Heat and Resolving Phlegm Method in the Treatment of Sleep Disorders after Acute Cerebral Infarction

WANG Yueqing¹, LI Xia², XIE Yingzhen^{1*}, SUN Na¹, ZHANG Tingting²

(1. First Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

〔Abstract〕 Objective To explore the characteristics of polysomnography in patients with sleep disorder after acute cerebral infarction with phlegm heat disturbance treated by clearing heat and resolving phlegm method. **Methods** A total of 144 cases with sleep disorder after acute cerebral infarction with phlegm heat disturbance were randomly divided into a Chinese herbal medicine group and western medicine group, with 72 cases in each group. The Chinese herbal medicine group was assigned to the Huanglian Wendan Decoction, and the western medicine group was assigned to zopiclone. The observation index were evaluated by *Assessment scale for traditional Chinese medicine (TCM) syndrome of sleep disorder after acute cerebral infarction* and *Pittsburgh sleep quality index (PSQI)*, and the factors were analyzed. Meanwhile, polysomnography (PSG) was performed for one time before and after treatment. **Results** The PSQI, TCM syndrome score and PSG of the 2 groups after treatment were improved than before treatment, with significant differences ($P<0.05$), and the TCM syndrome score in the Chinese herbal medicine group was improved significantly ($P<0.01$), suggesting that the treatment efficacy of the Chinese herbal medicine group was better than the western medicine group. **Conclusion** Huanglian Wendan Decoction can significantly improve the sleep quality of patients with sleep disorder after acute cerebral infarction with phlegm heat disturbance, with good therapeutic effect and few side-effects.

〔Keywords〕 clearing heat and resolving phlegm method; sleep disorder after acute cerebral infarction; polysomnography

〔收稿日期〕2019-08-09

〔基金项目〕国家自然科学基金(81804024);北京中医药大学校级自主课题(2019-JYB-JS-185)。

〔作者简介〕王岳青,女,在读博士研究生,研究方向:中医药防治脑病的研究。

〔通讯作者〕* 谢颖桢,女,教授,博士研究生导师,E-mail:2543832451@qq.com。

脑卒中后睡眠障碍属于中医学的“不寐”范畴,与中医古籍中论述的“目不瞑”“不得眠”“嗜卧”“多卧”等病症相一致。国外有研究显示^[1],高达 78% 的急性脑梗死患者伴发睡眠障碍,国内报道卒中后睡眠障碍的发生率普遍在 20%~78%^[2],最高达 95%^[3]。睡眠障碍不仅增加高血压和心脑血管病的风险,还可影响着脑卒中的复发,甚至造成患者的心理社会功能的缺失^[4]。急性脑梗死后睡眠障碍是全球过早死亡的主要危险因素之一,如何提高急性脑梗后睡眠障碍的预防和治疗水平已经成为迫切需要解决的重大医学和社会问题。因此,我们根据入选标准选取合适的痰热上扰型的急性脑梗死后睡眠障碍患者进行中西医对照治疗,在治疗开始和结束时分别给予多导睡眠图监测,对两组患者睡眠进程及睡眠结构进行分析对比,以明确中医药治疗急性脑梗死后睡眠障碍的疗效和安全性及清热化痰法改善痰热扰心型急性脑梗死后睡眠障碍患者多导睡眠图的特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2016 年 9 月~2019 年 4 月在北京中医药大学第一临床医学院、第三临床医学院门诊及病房收治的 144 例脑梗死后睡眠障碍患者作为研究对象。依据随机数字表法,随机分为中药组和西药组,每组 72 例。中药组:男性 41 例,女性 31 例;年龄 45~73 (60.67±8.63)岁;病程 1~14(10.32±1.64)d。西药组:男性 38 例,女性 34 例;年龄 42~74(60.97±8.67)岁;病程 1~14(11.08±1.76)d,两组患者性别、年龄、病程比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 病例选择

1.2.1 西医学诊断标准 新发的急性脑梗死,经头颅 CT 或颅脑磁共振扫描确诊;同时符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第 3 版(CCMD-3)睡眠障碍诊断标准。

1.2.2 中医学证候标准 参照国家中医药管理局发布,1995 年 1 月 1 日实施的《中医病证诊断疗效标准》痰热上扰型:不寐,睡眠不安,或早醒,心烦易怒,多梦,痰多胸闷,噎腐吞酸,头重目眩,口苦,舌红,苔腻而黄,脉滑或滑数。

1.2.3 纳入标准 年龄 40~75 岁;符合急性脑梗死睡眠障碍诊断标准;发病时间 6 h~14 d 的患者,意识清楚,能耐受多导睡眠图检查;签署知情同意书。

1.2.4 排除标准 发病超过 2 周;脑出血或蛛网膜

下腔出血;由脑肿瘤、脑外伤、血管夹层等引起卒中者;患有其他严重威胁生命的疾病,预计生存期 ≤ 3 个月;符合上述其中一项者,即予排除。

1.3 治疗方法

两组患者均可联用急性脑梗死常规治疗:如抗血小板、脑保护等药物,两组疗程均为 4 周^[5]。中药组服用黄连温胆汤颗粒(由北京中医药大学第三附属医中药颗粒药房制作):黄连 6 g,半夏 9 g,竹茹 6 g,茯苓 30 g,枳实 9 g,陈皮 9 g,生姜 6 g,大枣 9 g,甘草 6 g,每日 1 剂,早晚服。西药组服用佐匹克隆片(齐鲁制药有限公司,国药准字:H10980163),每天 1 次,每次 1 片,每片 7.5 mg。

1.4 观察指标

(1)中医证候疗效评定:采用临床研究标准中的中医证候减分率和自拟的中医证候积分量表对患者治疗前和治疗 4 周后的中医症状进行评定;(2)主观睡眠改善程度:对于痰热上扰型急性脑梗死后睡眠障碍患者,治疗前、治疗后第 4 周分别运用睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index,PSQI)从 7 个部分进行评分,得分越高,表明睡眠质量越差;(3)客观睡眠改善程度:治疗前 1 日、治疗 4 周后分别进行晚 10~早 6 点共 8 h 的多导睡眠监测。(4)使用不良反应记录表和副反应量表(TESS)进行不良反应评价。

1.5 疗效判定标准

(1)中医疗效指数评定:使用自拟的《痰热上扰型急性脑梗死后睡眠障碍中医证候评定表》。临床控制:疗效指数 $\geq 80\%$;显著进步: $50\% \leq$ 疗效指数 $< 80\%$;进步: $30\% \leq$ 疗效指数 $< 50\%$;无效:疗效指数 $< 30\%$ 。

(2)PSQI 减分率评定:使用匹兹堡睡眠质量指数量表。临床控制:减分率 $\geq 80\%$;显著进步: $50\% \leq$ 减分率 $< 80\%$;进步: $30\% \leq$ 减分率 $< 50\%$;无效:减分率 $< 30\%$ 。

1.6 统计分析

采用 SPSS 22.0 软件对所有数据进行统计分析。计量资料的分析比较用 t 检验;计数资料用 χ^2 检验。所有的统计学检验均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PSQI 评分比较

治疗后,中药组和西药组 PSQI 评分显著低于治疗前($P<0.05$);两组组间比较 PSQI 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表1 治疗前后 PSQI 总分比较(分, $\bar{x}\pm s, n=72$)

组别	治疗前	治疗后	组内比较		治疗后组间比较	
			t 值	P 值	t 值	P 值
中药组	12.27±2.92	7.83±2.41*	15.27	0.000	-0.48	0.63
西药组	12.67±2.06	8.10±1.83*	18.79	0.000		

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$

2.2 中医证候积分变化比较

治疗后,中药组和西药组中医证候评分明显低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);组间比较,治疗后中药组和西药组中医证候积分差异有统计学意义($P<0.01$),且中药组的中医症状改善更为明显。见表2。

表2 治疗前后中医证候总分比较(分, $\bar{x}\pm s, n=72$)

组别	治疗前	治疗后	组内比较		治疗后组间比较	
			t 值	P 值	t 值	P 值
中药组	21.37±4.34 [#]	7.1±3.22* ^{△△}	23.75	0.000	-9.16	0.000
西药组	22.1±4.05	15.9±4.16*	15.30	0.000		

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$;与西药组相比, $\Delta\Delta P<0.01$

2.3 多导睡眠各参数比较

治疗后,中药组和西药组患者多导睡眠各参数较治疗前改善,差异有统计学意义($P<0.05$);组间比较,治疗前、治疗后两组患者多导睡眠各参数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.4 临床疗效比较

中药组与西药组在治疗痰热上扰型急性脑梗死

后睡眠障碍差异无统计学意义($P>0.05$),中药组和西药组在改善睡眠质量方面疗效确切。见表4。

中药组和西药组在改善中医症状方面差异具有统计学意义($P<0.05$)。中药组可明显改善痰热内扰型急性脑梗死后睡眠障碍患者的中医症状。见表5。

2.5 不良反应观察

临床研究结果显示,治疗期间西药组出现头晕4例,乏力2例,不良反应发生率为8%;中药组出现腹泻1例,不良反应发生率为1%。中药组总不良反应发生率明显低于西药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

脑卒中后睡眠障碍属于中医学的“不寐”范畴,中医药治疗急性脑梗死后睡眠障碍有一定优势,但关于卒中后睡眠障碍的中医病机和治疗方药目前尚缺乏统一的认识。我们在对睡眠障碍病因病机的中医文献及病例回顾研究的基础上,通过临证观察,采用因子分析的方法,发现目前各医家大多从五脏、气血津液及经络3个方面进行辨证论治,本病病位在脑,涉及心、肝、脾、肾,病理因素以郁、痰、瘀为主。中风病人,在脏腑功能失调、气血虚弱致瘀血内阻、顽痰胶着、痰瘀互阻、痰热内蕴、经络不畅的基础上,又兼有情志不舒、气机阻滞,郁而化热化火,火热上扰心神,阻滞脑络,影响脑神,发为不寐。中医证候调

表3 两组治疗前后多导睡眠参数比较($\bar{x}\pm s, n=72$)

指标	组别	治疗前 $\bar{x}\pm s$	治疗后 $\bar{x}\pm s$	组内比较		治疗后组间比较	
				t 值	P 值	t 值	P 值
总睡眠时间	中药组	307.48±26.62	463.05±22.73*	-22.27	0.000	-0.42	0.67
	西药组	307.68±41.07	465.72±25.92*	-16.92	0.000		
睡眠效率(%)	中药组	69.09±6.78	88.76±1.95*	-17.14	0.000	0.67	0.51
	西药组	69.03±5.25	88.45±1.67*	-21.87	0.000		
睡眠潜伏期	中药组	68.88±27.99	14.22±2.91*	10.20	0.000	-1.39	0.17
	西药组	68.80±32.73	15.25±2.86*	8.72	0.000		
觉醒时间	中药组	60.92±34.74	44.60±11.18*	3.22	0.003	-0.39	0.70
	西药组	70.16±26.97	45.68±10.22*	5.34	0.000		
N1 期 百分比(%)	中药组	7.62±1.74	2.53±0.36*	16.02	0.000	-0.69	0.49
	西药组	7.52±1.55	2.59±0.38*	16.22	0.000		
N2 期 百分比(%)	中药组	59.41±3.58	50.88±2.53*	10.64	0.000	0.001	1.00
	西药组	59.02±6.02	50.88±2.38*	6.67	0.000		
N3 期 百分比(%)	中药组	19.82±2.71	27.37±1.55*	-6.00	0.000	0.65	0.52
	西药组	20.13±3.50	23.11±1.57*	-4.26	0.000		
REM 期 百分比(%)	中药组	13.17±1.87	23.23±1.23*	-24.53	0.000	-0.62	0.55
	西药组	13.86±2.13	23.43±1.25*	-20.51	0.000		

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$

表 4 治疗 4 周后睡眠质量临床疗效判定[例(%)]

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效
中药组	72	11(15)	25(35)	27(38)	9(12)	63(88)
西药组	72	7(10)	26(36)	29(40)	10(14)	62(86)

表 5 治疗 4 周后中医症状疗效判定[例(%)]

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效
中药组	22(30)	32(45)	11(15)	7(10)	65(90) [△]
西药组	0(0)	9(13)	10(14)	53(73)	19(27)

注:与西药组比较,△P<0.05

查研究发现,痰热上扰是急性脑梗死后睡眠障碍核心的中医证型之一^[6-10]。快节奏的现代环境所造成的工作、生活压力决定了痰热上扰证是急性脑梗死后睡眠障碍的重要的发病机制,因此,痰热上扰证型将成为急性脑梗死后睡眠障碍的主流证型,对其研究具有重要意义。

温胆汤首见于唐·孙思邈的《备急千金要方》,原书指出该方主治“大病后虚烦不得眠”,痰热较甚者应加芩、连之属,其中单加清心泻火之黄连者名黄连温胆汤,虽然该方药味不多,但配伍精妙,经过数百年的临床运用,疗效确切,患者睡眠障碍可得到明显的改善,可维持较长时间的睡眠,甚至可停药,并能调节患者整体的状态,防止急性脑梗死后睡眠障碍的并发症。此外,在以往文献的研究和梳理中我们发现,黄连温胆汤对痰热内扰证有特异性,有相关研究表明^[11-12],黄连温胆汤治疗痰热内扰型急性脑梗死后睡眠障碍,不仅患者睡眠质量得到明显改善,痰热内扰证的表现也得到较大的改善,而非痰热内扰证则不然,从现代医学的角度上探讨或许是与调节单胺类神经递质^[13-14]及其受体功能、神经元细胞因子表达相关。

本研究初步观察证实黄连温胆汤能明显改善痰热内扰型急性脑梗死后睡眠障碍患者的中医症状积分、PSQI 指数积分,使多导睡眠监测指标降低,治疗痰热内扰型急性脑梗死后睡眠障碍安全性高、疗效确切,且临床疗效优于佐匹克隆片的治疗;中药组中医症状改善程度与 PSQI 积分降低、多导睡眠监

测指标降低程度呈正相关,说明黄连温胆汤在治疗痰热内扰型失眠症的同时客观上改善了患者的睡眠质量。突出黄连温胆汤治疗痰热内扰型急性脑梗死后睡眠障碍的优势:可缓解痰热内扰型急性脑梗死后睡眠障碍患者的中医症状、改善舌脉,减少靶器官损害,预防复发。

参考文献

- [1] KAZUO E, SATOSHI H, SHIZUKIYO I, et al. Short sleep duration is an independent predictor of stroke events in elderly hypertensive patients[J]. Journal of the American Society of Hypertension, 2010,4(5):255-262.
- [2] 高 斌,顾 慧,游 咏.卒中后睡眠障碍研究进展[J].海南医学, 2019,30(18):2418-2421.
- [3] 游国雄.脑血管病与失眠和睡眠呼吸障碍[J].中华老年心脑血管病杂志,2003,5(4):221-223.
- [4] BAKKEN LINDA N, KIM HESOOK S, FINSET A, et al. Stroke patients' functions in personal activities of daily living in relation to sleep and socio-demographic and clinical variables in the acute phase after first-time stroke and at six months of follow-up[J]. Journal of Clinical Nursing, 2012,21(13/14):1886-1895.
- [5] 王岳青.从清热化痰法论治急性脑梗死后睡眠障碍的临床研究[D].北京:北京中医药大学,2019.
- [6] 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.
- [7] 吴丽媚.缺血性脑卒中后睡眠障碍患者的睡眠结构及中医证候特点研究[D].广州:广州中医药大学,2018.
- [8] 刘晓菲.缺血性脑卒中后失眠患者的中医证素分布特点及相关分析[D].北京:北京中医药大学,2018.
- [9] 杜琳琳,过伟峰,张兰坤,等.清热化痰法治疗痰热型失眠[J].中医杂志,2018,59(22):80-82.
- [10] 王天龙,金 曦.中医药治疗肝郁化火型失眠研究概况[J].实用中医内科杂志,2019,33(2):63-65.
- [11] 李红星,马艳萍,付春红.黄连温胆汤治疗痰热内扰型失眠的效果观察[J].中医临床研究,2019,11(16):117-118.
- [12] 贾 慧.黄连温胆汤治疗痰热内扰型失眠症的临床观察[J].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(13):157-159.
- [13] 张 业,赵欣纪,杨新年.眠安汤对失眠大鼠行为学及下丘脑单胺类神经递质的影响[J].现代中医药,2015,35(5):169-171.
- [14] 刘国军,黄河清,陈康宁,等.缺血性脑卒中脑中单胺类神经递质的变化与卒中后睡眠障碍的研究[J].重庆医学,2008,37(20):2308-2309,2312.

(本文编辑 苏 维)