

交泰丸方剂联合常规治疗对维持性血液透析失眠(心肾不交证)患者疗效及血清 TNF- α 、BDNF 的影响

熊玮¹ 高智¹ 王建华¹ 彭斌¹ 李敏²

(武汉市中医医院 1.肾内科;2.心内科 武汉 430014)

摘要 目的:观察交泰丸方剂联合西药常规治疗对维持性血液透析失眠(心肾不交证)患者的疗效,及对血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、脑源性神经营养因子(BDNF)表达的影响。**方法:**60例维持性血液透析治疗的失眠(心肾不交证)患者随机分为常规组和中药组各30例。常规组患者给予常规血液透析及抗失眠治疗,中药组患者在常规组基础上加用交泰丸方剂治疗。4周后比较两组患者的失眠疗效、药品不良反应,以及治疗前后睡眠质量[匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)]、血清 TNF- α 、BDNF 水平和中医证候积分变化。**结果:**中药组失眠总有效率为90.00%,明显高于常规组的66.67%($P<0.05$)。治疗后,两组 PSQI 评分、血清 TNF- α 水平及中医证候积分均较前明显降低,而血清 BDNF 水平则较前明显升高($P<0.05$);且中药组各项指标均明显优于常规组($P<0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。**结论:**交泰丸方剂联合西药常规治疗维持性血液透析失眠(心肾不交证),可有效改善失眠状态及临床症状,降低血清 TNF- α 水平,提高血清 BDNF 水平,优于单纯西药治疗,且安全有效。

关键词 交泰丸方剂;维持性血液透析;失眠;心肾不交证;艾司西酞普兰

中图分类号:R289 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2022)12-0799-04

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.12.003

Effect of Jiaotai Pill Prescription Combined with Routine Treatment on Maintenance Hemodialysis Insomnia (Heart and Kidney Failure Syndrome) in Patients and its Influence on Serum TNF- α and BDNF

Xiong Wei¹, Gao Zhi¹, Wang Jianhua¹, Peng Bin¹, Li Min²

1.Department of Nephrology; 2.Department of Cardiology, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430014, China

ABSTRACT Objective: To observe the curative effect of Jiaotai pill prescription combined with conventional Western medicine treatment in maintenance hemodialysis insomnia patients (heart and kidney failure), and its influence on the expression of serum tumor necrosis factor (TNF- α) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF). **Methods:** Totally 60 patients with insomnia (heart-kidney disobedience) treated with maintenance hemodialysis were randomly divided into routine group and traditional Chinese medicine group with 30 cases in each. The patients in the routine group were given conventional hemodialysis and anti-insomnia treatment, and those in the traditional Chinese medicine group were treated with Jiaotai pill prescription on the basis of the routine group. After four weeks treatment, the efficacy of insomnia, adverse reactions of the two groups, and the sleep quality [Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)], levels of serum TNF- α and BDNF, and TCM syndrome score before and after treatment were compared. **Results:** The total effective rate of insomnia in the traditional Chinese medicine group was 90.00%, which was obviously higher than that (66.67%) in the routine group ($P<0.05$). After treatment, the scores of PSQI, PHQ-9 and SDS, serum level of TNF- α , and TCM syndrome scores in the two groups were obviously reduced than those before treatment ($P<0.05$), and the serum level of BDNF in the two groups was obviously increased ($P<0.05$); and all the indicators in the traditional Chinese medicine group were significantly better than those in the routine group ($P<0.05$). There were no obvious adverse reactions in the two groups during the treatment. **Conclusion:** Jiaotai pill prescription combined with conventional Western medicine in the treatment of maintenance hemodialysis insomnia (heart and kidney discord) can effectively improve insomnia state and clinical symptoms, significantly reduce serum levels of TNF- α and improve serum levels of BDNF. It is safe and effective in the combination with Western medicine treatment.

KEY WORDS Jiaotai pill prescription; Maintenance hemodialysis; Insomnia; Heart and kidney type; Escitalopram

失眠为持续性血液透析患者的常见并发症,发生率可达65%~80%^[1,2]。失眠可导致患者感知能力下降,白天嗜睡及长期疲劳,降低患者生活能力、打乱生理节律,严重影响患者生存质量。而失眠患者会表现出不同程度的抑郁,国外研究显示,血液透析患者约2/3可能出现抑郁状态,进而影响患者疗效^[3]。目前,西药治疗失眠疗效已得到肯定,但是长期使用可使患者产生依赖性及不良反应。中医辨证论治方法已在治疗失眠方面取得较好疗效,失眠的多个中医证型中以心肾不交证较为常见^[4]。交泰丸源自《韩氏医通》,研究显示,治疗心肾不交证失眠效果显著^[5]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)与睡眠周期关系密切,影响睡眠状态^[6]。此外多项研究显示,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)作为炎症因子可调节失眠^[7,8]。因此,本文观察交泰丸方剂联合常规治疗,对维持性血液透析失眠(心肾不交证)的疗效,并探究其对患者血清TNF- α 、BDNF表达的影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究经医院伦理委员会批准(伦理审批号:201908-25)。选取2019年10月~2021年10月在本院接受维持性血液透析治疗的失眠(心肾不交证)患者60例作为研究对象。

纳入标准:(1)所有患者均确诊为慢性肾脏疾病且在本院行血液透析治疗。(2)患者病情稳定且至少规律透析3个月。(3)符合《中国精神疾病分类方案与诊断标准》^[9]中失眠症诊断标准:①入睡时间>30 min,入睡困难;整夜觉醒次数 ≥ 2 次,睡眠维持障碍;早醒;睡眠质量下降;日常睡眠晨醒后无恢复感;总睡眠时间通常不足6 h;②在有条件睡眠且适宜睡眠的情况下仍出现上述情况;③患者主诉至少存在下述情况之一:对睡眠过度关注;头晕、头痛、紧张或与睡眠缺失有关的其他躯体症状;驾驶或工作过程中错误倾向增加;日间思睡;精力、兴趣减退;易激惹或情绪波动;社交和(或)工作、学习能力下降、记忆力或注意维持能力减退。(4)符合《中医内科学》^[10]及《中药新药临床研究指导原则》^[11]中心肾不交证诊断标准:心悸多梦、入睡困难、心烦不寐、伴头晕耳鸣、潮热盗汗、腰膝酸软、心悸健忘、五心烦热、男子遗精、咽干少津、女子月经不调、脉细数、舌红少苔。

排除标准:(1)明确由器质性疾病引起的失眠患者;(2)合并恶性肿瘤、严重心血管疾病患者;(3)既往存在听力障碍、语言表达障碍及精神病史患者;(4)存在严重炎症性疾病、凝血功能障碍患者。

采用随机数字表法将入选患者随机分为常规组(30例)和中药组(30例)。常规组患者男16例,女14例;年龄28~60岁,平均(42.77 \pm 5.31)岁;病程7个月~10年,平均(6.41 \pm 2.14)年;透析时间1~5年,平均(1.64 \pm 0.46)年;每周透析时间8~11 h,平均(9.74 \pm 2.21)h。中药组患者男17例,女13例;年龄25~58岁,平均(42.11 \pm 5.16)岁;病程6个月~8年,平均(6.25 \pm 2.02)年;透析时间1~4年,平均(1.57 \pm 0.42)年;每周透析时间6~10 h,平均(9.26 \pm 2.04)h。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

常规组患者继续给予血液透析治疗:使用一次性费森尤斯中空纤维透析器FX80、费森尤斯4008S透析机,透析液流量500 ml,血流速度250~300 ml \cdot min⁻¹,每次4 h,每周1次。同时给予草酸艾司西酞普兰片(四川科伦药业股份有限公司,规格:5 mg/片,批号:20180929)10 mg, po, qd。中药组患者在常规组治疗基础上加用交泰丸方剂,处方:黄连10 g、肉桂1 g,上述药材均购自同仁堂药店,产地为安徽,在本院药剂室统一煎煮,制备成150 ml汤剂,每天分两次服用。两组均治疗4周。

1.3 观察指标

1.3.1 睡眠质量 分别于治疗前后,采用匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评估患者睡眠质量,包括日间功能、催眠药物、睡眠障碍、睡眠效率、睡眠时间、入睡时间及睡眠质量,每项0~3分,共21分,7分以下为睡眠正常,分值越高表示患者睡眠质量越差。

1.3.2 中医证候积分 分别于治疗前后,参考《中药新药临床研究指导原则》^[11]评估患者中医证候积分,心悸多梦、入睡困难、心烦不寐、伴头晕耳鸣、潮热盗汗、腰膝酸软、心悸健忘、五心烦热、男子遗精、咽干少津、女子月经不调、脉细数、舌红少苔等证候按照严重程度分别记0, 2, 4, 6分,分值越高表示症状越严重。

1.3.3 失眠疗效 根据《中医病症诊断疗效标准》^[12]评估失眠疗效。显效:患者睡眠时间超过6 h或正常;有效:患者睡眠时间不足6 h但超过3 h,睡眠明显好转;无效:失眠状态加重或无明显变化。总

有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.3.4 血清 TNF-α、BDNF 水平 分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血 3 ml,分离血清,采用酶联免疫法检测患者血清 TNF-α、BDNF 水平,试剂盒购自上海博古生物科技有限公司,批号:20190623,20190810。

1.3.5 药品不良反应 观察记录两组患者治疗期间药品不良反应发生情况。

1.4 统计分析

使用 SPSS 25.0 软件分析本研究数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内及组间比较采用 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后睡眠质量比较

治疗前,两组 PSQI 评分比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,两组 PSQI 评分均较治疗前明显降低(*P*<0.05),且中药组评分明显低于常规组(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组治疗后睡眠质量 PSQI 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例	治疗前	治疗后
中药组	30	15.37±3.14	7.42±1.57 ^{ab}
常规组	30	15.85±3.23	11.23±2.01 ^a

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05;与常规组治疗后比较,^b*P*<0.05。

2.2 两组治疗前后中医证候积分比较

治疗前,两组中医证候积分比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,两组中医证候积分均较治疗前明显降低(*P*<0.05),且中药组积分明显低于常规组(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例	治疗前	治疗后
中药组	30	25.46±2.61	12.37±1.54 ^{ab}
常规组	30	25.68±2.72	16.78±1.89 ^a

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05;与常规组治疗后比较,^b*P*<0.05。

2.3 两组失眠疗效比较

中药组失眠总有效率为 90.00%,明显高于常规组的 66.67%(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 两组失眠疗效比较[*n*(%),*n*=30]

组别	显效	有效	无效	总有效率
中药组	14(46.67)	13(43.33)	3(10.00)	27(90.00) ^a
常规组	9(30.00)	11(36.67)	10(33.33)	20(66.67)

注:与常规组比较,^a*P*<0.05。

2.4 两组治疗前后血清 TNF-α、BDNF 水平比较

治疗前,两组血清 TNF-α、BDNF 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,两组血清

TNF-α 水平均较治疗前明显降低,血清 BDNF 水平则较前明显升高(*P*<0.05);且中药组各项指标均明显优于常规组(*P*<0.05)。见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 TNF-α、BDNF 水平比较($\bar{x} \pm s$,*n*=30)

组别	时间	TNF-α(pg·ml ⁻¹)	BDNF(ng·ml ⁻¹)
中药组	治疗前	8.42±2.16	23.46±6.03
	治疗后	4.37±1.23 ^{ab}	45.94±11.58 ^{ab}
常规组	治疗前	8.31±2.05	22.97±5.86
	治疗后	5.31±1.52 ^a	36.81±9.27 ^a

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05;与常规组治疗后比较,^b*P*<0.05。

2.5 两组药品不良反应比较

治疗过程中两组患者均未见明显不良反应发生。

3 讨论

维持性血液透析为目前治疗终末期肾脏病最为广泛的治疗方法,但是长期使用易引起患者失眠^[13,14]。据统计,血液透析患者失眠发生率可达 49%~80%,不仅可影响病情治疗,还能增加患者发生心血管疾病的概率,严重影响患者生活质量^[15]。因此,积极干预血液透析失眠至关重要。失眠在传统医学中属“不得卧”“不寐”“目不瞑”,认为多与心肾失养、心脾内伤、长老久病、情志失常及饮食不节或心神不宁、痰热上扰、阳盛阴衰导致^[16,17]。心肾不交为失眠常见的一种证型,主要病机为肾水亏虚,不能上济于心,心火炽盛,不能下交于肾。交泰丸方剂组成简单,效果专一,目前为临床治疗心肾不交型失眠的代表方剂^[18-20]。

本文结果显示,交泰丸方剂联合常规治疗可有效改善失眠状态及临床症状,效果显著,优于草酸艾司西酞普兰片及血液透析治疗。交泰丸方剂源自《韩氏医通》,处方为肉桂及黄连。肉桂可温补下元、补肾阳,暖水脏;黄连能够清心泻火以制偏亢心阳,两者联合使用可交通心肾,能够水火既济,君相归位,进而起到镇静安眠作用^[17]。下丘脑-垂体-肾上腺轴过度活跃也是被认为引起失眠的生理学基础,赵俊云等^[21]研究显示,交泰丸可降低失眠大鼠下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis,HPA)轴活跃度,其机制可能是通过组蛋白乙酰化及 DNA 去甲基化等表观遗传修饰使机体的内稳态得以恢复,进而调节 HPA 轴激素水平,达到治疗失眠的目的。

BDNF 广泛存在于脑内,以大脑及海马皮层含量最高^[22]。BDNF 能够促进神经元发育,提高其生

物活性,促进突触的可塑性。周圆缘等^[6]研究显示,BDNF在觉醒及睡眠周期发挥重要作用,特别是慢波睡眠中意义重大。而抑郁及失眠与炎症反应关系密切,TNF- α 为临床评估炎症反应的常用指标,其水平升高提示炎症反应的发生,在失眠患者中呈异常表达,可与神经功能损伤形成相互作用的网络,进而促进神经功能损伤,加重失眠^[23]。本文结果显示,交泰丸方剂联合常规治疗,可有效降低患者血清TNF- α 水平,提高血清BDNF水平。可能是因为交泰丸方剂通过镇静安眠,调节患者血清TNF- α 、BDNF水平,同时炎症反应的降低也可进一步促进机体调节睡眠,发挥安神、镇静的作用,与周圆缘等^[6]研究结果基本一致。此外,治疗过程中两组均未见明显不良反应发生,提示交泰丸方剂联合常规治疗对血液透析失眠患者较为安全。

综上所述,交泰丸方剂联合常规治疗,对维持性血液透析失眠(心肾不交证)患者疗效显著,可有效改善失眠状态及临床症状,降低血清TNF- α 水平,提升血清BDNF水平,且安全有效。但是本研究未对患者进行长期随访,尚不清楚其长期疗效,还需在以后的研究中进一步明确。

参 考 文 献

- 1 陈利佳,王少清. 音乐生物反馈疗法对维持性血液透析患者失眠及血压变异性的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(1):58-60
- 2 刘泽萍,宋慧锋,徐锐,等. 维持性血液透析失眠患者中医证型分布调查研究[J]. 中西医结合护理(中英文), 2020, 6(5):70-73
- 3 Rosenthal Asher D, Ver Halen N, Cukor D. Depression and nonadherence predict mortality in hemodialysis treated end-stage renal disease patients[J]. Hemodial Int, 2012, 16(3):387-393
- 4 王春玲. 六味地黄丸合交泰丸加味治疗心肾不交型不寐观察[J]. 医药论坛杂志, 2016, 37(5):151-152
- 5 黄运芳,毕欣宁,郑伟,等. 交泰丸对心肾不交型失眠大鼠中枢及外周神经递质的调控作用[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(9):2172-2179
- 6 周圆缘,冯亚淑. 交泰丸加减对2型糖尿病伴失眠患者血清脑源性神经营养因子及5-羟色胺水平的影响[J]. 中医学报, 2016, 31(12):1900-1903
- 7 黄露艳,方瑜,顾玲艳. 加味桂枝甘草龙骨牡蛎汤治疗心胆气虚型失眠疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志,

- 2020, 15(3):549-552
- 8 刘永芹,李尔合. 针刺配伍膻穴治疗原发性失眠的效果及对神经递质水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(2):359-362
- 9 中华医学会精神科学会. 中国精神疾病分类方案与诊断标准[M]. 南京:东南大学出版社, 1995:110-114
- 10 张伯臾. 中国内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1985:149
- 11 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, 2002:163-164
- 12 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994:42
- 13 Axelsson L, Benzein E, Lindberg J, et al. End-of-life and palliative care of patients on maintenance hemodialysis treatment: a focus group study[J]. BMC Palliat Care, 2019, 18(1):89-99
- 14 赵亚辉. 舒肝解郁胶囊对改善维持性血液透析患者失眠的影响观察[J]. 医学信息, 2020, 33(S02):202-203
- 15 刘建勇,郭洪彬. 柏子养心丸加血液透析滤过对维持性血液透析失眠患者的影响分析[J]. 医药界, 2021, 2(1):101-102
- 16 李伶俐,吴禹池,邹川,等. 黄春林教授治疗慢性肾衰竭患者不寐的经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(3):254-256
- 17 钱拉拉,张红,翁金月,等. 交泰丸结合针刺治疗心肾不交型失眠的疗效及对血清TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(3):525-527
- 18 廖小英,周慧,全世建. 交泰丸对PCPA大鼠失眠模型镇静催眠的效果研究[J]. 现代医院, 2015, 15(7):35-36
- 19 董兴旺. 交泰丸加减治疗失眠40例临床观察[J]. 基层医学论坛, 2015, 19(26):3680-3681
- 20 房彩平,陈琰,牛凝. 交泰丸穴位贴敷治疗更年期失眠症的临床观察[J]. 黑龙江中医药, 2016, 1(2):61-62
- 21 赵俊云,杨晓敏,胡秀华,等. 失眠动物模型HPA轴和表观遗传修饰的变化及交泰丸的干预作用[J]. 中医药学报, 2018, 46(4):19-21
- 22 顾力华,魏丹霞,陈斌. 中药对脑源性神经生长因子调节作用的动物实验研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(12):87-88
- 23 邹慧莉,杨伟毅,刘燕. 动脉粥样硬化性缺血性脑血管病患者外周血TNF- α 、IL-6、IL-8和WBC水平与慢性失眠症PSQI的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6):68-72

(2022-01-12 收稿 2022-09-08 修回)