

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.12.008

砭石疗法通过调控神经递质改善中青年慢性失眠患者失眠症状的临床研究

焦勇钢 林宋斌 丘婉怡 张胜明

【摘要】 目的 探讨砭石疗法改善中青年慢性失眠患者睡眠质量的机制。方法 将40例中青年慢性失眠患者随机分为西药组与砭石组各20例。西药组口服佐匹克隆片(7.5 mg、睡前口服),砭石组给予安慰剂及砭石疗法治疗(每次40 min,每周1次,共4次)。治疗30 d后,分析2组治疗前后匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)以及血清褪黑素、乙酰胆碱、去甲肾上腺素水平的变化,并比较2组的差异。结果 治疗30 d后,2组PSQI各项因子评分均较治疗前下降(P 均 <0.05);与西药组相比,砭石组的PSQI各项因子评分下降更明显(P 均 <0.05)。治疗30 d后,2组的血清褪黑素、乙酰胆碱水平均高于治疗前,而去甲肾上腺素水平低于治疗前(P 均 <0.05);与西药组相比,砭石组的血清褪黑素、乙酰胆碱水平更高,去甲肾上腺素水平更低(P 均 <0.05)。结论 砭石治疗可改善中青年慢性失眠患者的睡眠质量,且效果优于佐匹克隆片。砭石治疗改善慢性失眠症状的机制可能涉及多种神经递质。

【关键词】 砭石治疗;慢性失眠;睡眠质量;神经递质

Clinical study of Bian-shi therapy to mitigate insomnia symptoms in young and middle-aged patients with chronic insomnia by regulating neurotransmitters Jiao Yonggang[△], Lin Songbin, Qiu Wanyi, Zhang Shengming.[△]Department of Neurology, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510317, China

Corresponding author, Zhang Shengming, E-mail: 13922468988@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the therapeutic mechanism of Bian-shi therapy in improving sleep quality in young and middle-aged patients with chronic insomnia. **Methods** 40 young and middle-aged patients with chronic insomnia were randomly divided into the western medicine group ($n = 20$) and Bian-shi group ($n = 20$). In the western medicine group, patients were orally treated with zopiclone (7.5 mg, oral administration before bedtime), and those in the Bian-shi group were treated with placebo and Bian-shi therapy (once a week, 40 min a time, 4 times in total). The changes of Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and serum melatonin, acetylcholine and norepinephrine before and after 30 d treatment were analyzed and compared between two groups. **Results** After 30 d treatment, PSQI scores were significantly lower compared with those before treatment in two groups (both $P < 0.05$). In the Bian-shi group, PSQI scores were more significantly decreased than those in the western medicine group (all $P < 0.05$). After 30 d treatment, serum levels of melatonin and acetylcholine were significantly higher, whereas norepinephrine levels were significantly lower than those before treatment in two groups (all $P < 0.05$). In the Bian-shi group, serum levels of melatonin and acetylcholine were significantly higher, whereas norepinephrine levels were significantly lower compared with those in the western medicine group (all $P < 0.05$). **Conclusions** Bian-shi therapy can effectively improve the sleep quality of young and middle-aged patients with chronic insomnia, which yields higher clinical efficacy than that of zopiclone tablets. Multiple neurotransmitters may be involved in the mechanism of Bian-shi therapy to mitigate chronic insomnia symptoms.

【Key words】 Bian-shi therapy; Chronic insomnia; Sleep quality; Neurotransmitter

失眠是影响公众健康的一种睡眠障碍疾病,失眠主要症状为入睡困难或早醒,睡眠过程中容易惊醒,醒后很难再入睡等,失眠超过3个月即

为慢性失眠^[1]。长期的睡眠节律紊乱会影响患者日常生活工作,降低其工作效率,甚至会增加心脑血管疾病的发病率,慢性失眠已逐渐成为危害人

专利:国家实用新型专利(ZL 2019 2 0592200.9);国家外观设计专利(ZL 2019 3 0197216.5)

基金项目:广东省中医药管理局科研基金(20211019)

作者单位:510317 广州,广东省第二人民医院神经内科(焦勇钢,林宋斌),传统医学与运动伤害康复研究所(丘婉怡),体检科(张胜明)

通信作者,张胜明, E-mail: 13922468988@163.com

类健康的严重问题^[25]。

大量的临床试验及循证医学证据证实了西药治疗失眠的短期疗效，但因长期使用该类药物存在耐药性、成瘾性风险，不恰当的停用易出现戒断综合征等，进而影响药物疗效^[67]。中医治疗失眠的历史悠久，本研究团队前期临床研究结果显示中医砭石疗法（砭法）可降低失眠发生率、改善失眠患者的伴随症状^[8]。在前期研究基础上本研究团队进一步探讨砭法改善睡眠的可能机制，现总结如下。

对象与方法

一、研究对象

1. 一般资料

选取2021年5月至2022年7月广东省第二人民医院神经内科收治的40例慢性失眠患者作为研究对象。纳入标准：①年龄18~40岁。②符合中华医学会神经病学分会发布的《中国成人失眠诊断与治疗指南（2017版）》及国家中医药管理局发布的2017年版《中医病证诊断疗效标准》中失眠与不寐的诊断标准^[4]。③匹兹堡睡眠质量指数（PSQI）评分 ≥ 12 分。排除标准：①未能遵照本研究方案进行规律治疗者。②哺乳期、月经周期不规律、妊娠期以及绝经期妇女。③患有严重心、脑、肝、肺、肾疾病者。④患有心理疾病、精神疾病者。⑤失眠症状是由发热、疼痛、服用其他药物等其他原因导致者。⑥同时参加其他临床研究者。⑦各种原因导致失语不能配合完成量表评估者。⑧研究中途要求退出者或其他原因需要退出者。本研究获广东省第二人民医院医学临床研究伦理委员会批准（伦理审批号：2020-SZYY-KT-04-04）。所有患者签署了知情同意书。

2. 分组方案

按随机数字表法将40例慢性失眠患者随机分为砭石治疗组（砭石组）及药物治疗组（西药组）各20例（选取男性患者20例，从随机数字表中选取一排数据，偶数入砭石组，奇数入西药组；女性患者20例亦同法处理）。砭石组患者年龄（ 31.80 ± 4.76 ）岁，失眠病程（ 9.1 ± 5.6 ）年；西药组患者年龄（ 29.85 ± 4.64 ）岁，失眠病程（ 8.00 ± 6.39 ）年。2组患者年龄（ $t = 0.578$, $P = 0.567$ ）、失眠病程（ $t = 1.312$, $P = 0.197$ ）比较差异均无统计学意义，具可比性。

二、治疗方案

西药组：佐匹克隆片（齐鲁制药，批号：国药准字H10980162）7.5 mg、睡前口服；治疗30 d为一个疗程。

砭石组：口服安慰剂，外观性状及口服方法与佐匹克隆片相同。在此基础上同时给予砭石治疗，采用砭石治疗工具砭木锋（实用型专利号：ZL 2019 2 0592200.9）沿与患者病症对应的经络走向进行刮擦疏通，每周1次，每次40 min，治疗4次为1个疗程。中医将失眠分为实证失眠（肝火扰心型、痰热扰心型）与虚证失眠（心脾两虚型、心肾不交型、心胆气虚型），治疗实证失眠以梳理阳经为主；治疗虚证失眠以梳理阴经为主。用砭木锋沿失眠患者背部肌肉肌纤维走行以及椎骨与筋骨缝方向分刮，对严重堵塞和较大结节位置可分刮至患者腋下。

三、评价指标

1. PSQI评分

PSQI共有7项因子，每项按0~3等级计分，总分范围为0~21分，得分越高表示睡眠质量越差。

2. 生化指标

治疗前及治疗结束时抽取患者清晨空腹静脉血3 mL于EDTA抗凝管内以3000 r/min离心10 min获得血浆，分离出血浆置于2 mL EP管，于 -80°C 冷冻保存备检。购买武汉艾迪生物科技有限公司ELISA试剂盒，按照说明书进行操作，测定治疗前后患者血清褪黑素、乙酰胆碱、去甲肾上腺素水平。

四、统计学处理

采用SPSS 18.0处理数据，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。同组内治疗前后比较采用配对 t 检验；治疗后2组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、砭石组与西药组患者PSQI评分比较

治疗前2组患者PSQI各项因子评分比较差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ）。治疗30 d后，2组患者的PSQI各项因子评分均较治疗前减少，2组间比较差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ）。见表1。

二、砒石组与西药组患者血清褪黑素水平比较

治疗前2组患者血清褪黑素水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后2组患者血清褪黑素水平均下降 (P 均 < 0.05)。治疗后砒石组患者血清褪黑素水平高于西药组 ($P < 0.05$)。见表2。

三、砒石组与西药组患者血清乙酰胆碱水平比较

治疗前2组患者血清乙酰胆碱水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后2组患者血清乙酰胆碱水平均升高 (P 均 < 0.05)。治疗后砒石组患者血清乙酰胆碱水平高于西药组 ($P < 0.05$)。见表3。

四、砒石组与西药组患者血清去甲肾上腺素水平比较

治疗前2组患者血清去甲肾上腺素水平比较

差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后2组患者血清去甲肾上腺素水平均下降 (P 均 < 0.05)。治疗后砒石组患者血清去甲肾上腺素水平低于西药组 ($P < 0.05$)。见表4。

讨 论

睡眠是维持机体中枢神经系统正常功能及机体健康必不可少的生理过程,但随着工作节奏加快、社会生活压力增加,睡眠障碍性疾病——失眠的发病率逐年上升,已经成为人类第二大心理障碍性疾病,长期失眠会损害患者高级智能活动功能,严重影响其日常生活工作和健康^[9,11]。目前治疗失眠临床主要采用苯二氮草类药物,但长期单纯采用西药治疗会使药物疗效下降,且该类药物本身会产生诸多不良反应^[12,13]。而中医中药治疗不良反应较小,没有成瘾性,大量研究证实中医中药治疗慢性失眠有效^[14,15]。本研究团队的前期研

表1 砒石组与西药组患者PSQI评分比较

单位:分

PSQI 项目	西药组		干预组		t值 ^a	P值 ^a	t值 ^b	P值 ^b	t值 ^c	P值 ^c	t值 ^d	P值 ^d
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后								
睡眠治疗	2.65 ± 0.49	2.00 ± 0.32	2.60 ± 0.50	1.20 ± 0.52	0.319	0.752	5.940	<0.001	12.457	<0.001	5.812	<0.001
入睡时间	2.55 ± 0.51	1.75 ± 0.55	2.60 ± 0.50	0.90 ± 0.55	-0.312	0.757	6.839	<0.001	11.573	<0.001	4.876	<0.001
睡眠时间	2.30 ± 0.47	1.25 ± 0.44	2.40 ± 0.50	0.90 ± 0.45	-0.650	0.520	11.917	<0.001	13.077	<0.001	2.483	0.018
睡眠效率	1.75 ± 0.55	0.95 ± 0.51	1.65 ± 0.59	0.60 ± 0.50	-0.556	0.582	8.718	<0.001	7.764	<0.001	2.185	0.035
睡眠障碍	2.75 ± 0.44	1.50 ± 0.51	2.70 ± 0.47	1.05 ± 0.69	-0.346	0.731	10.162	<0.001	9.903	<0.001	2.349	0.024
日间功能	2.55 ± 0.51	1.55 ± 0.51	2.75 ± 0.44	1.15 ± 0.59	-1.322	0.194	9.747	<0.001	11.961	<0.001	2.299	0.027
总分	1.75 ± 0.55	9.55 ± 1.00	14.65 ± 1.18	6.00 ± 1.08	-0.443	0.660	22.366	<0.001	25.059	<0.001	10.621	<0.001

注: ^a 治疗前组间比较; ^b 西药组治疗前后比较; ^c 砒石组治疗前后比较; ^d 治疗后组间比较。

表2 砒石组与西药组患者血清褪黑素水平比较

单位: pg/L

组别	治疗前	治疗后	t值 ^a	P值 ^a	t值 ^b	P值 ^b	t值 ^c	P值 ^c
西药组	33.12 ± 3.50	40.24 ± 2.38	-13.331	<0.001	-0.345	0.732	-4.570	<0.001
砒石组	33.50 ± 3.52	44.53 ± 3.45	-21.010	<0.001				

注: ^a 组内治疗前后比较; ^b 治疗前组间比较; ^c 治疗后组间比较。

表3 砒石组与西药组患者血清乙酰胆碱水平比较

单位: μg/L

组别	治疗前	治疗后	t值 ^a	P值 ^a	t值 ^b	P值 ^b	t值 ^c	P值 ^c
西药组	30.30 ± 3.08	37.64 ± 2.60	-15.330	<0.001	-1.326	0.193	-7.491	<0.001
砒石组	31.68 ± 3.52	46.53 ± 4.62	-19.190	<0.001				

注: ^a 组内治疗前后比较; ^b 治疗前组间比较; ^c 治疗后组间比较。

表4 砒石组与西药组患者血清去甲肾上腺素水平比较

单位: μg/L

组别	治疗前	治疗后	t值 ^a	P值 ^a	t值 ^b	P值 ^b	t值 ^c	P值 ^c
西药组	62.24 ± 3.15	52.81 ± 3.26	16.030	<0.001	-1.397	0.171	4.887	<0.001
砒石组	63.76 ± 3.77	43.53 ± 7.85	12.642	<0.001				

注: ^a 组内治疗前后比较; ^b 治疗前组间比较; ^c 治疗后组间比较。

究结果也证实了这一点^[8]。

本研究结果显示,佐匹克隆片及砭法治疗慢性失眠患者均有效,可以改善失眠症状、提升睡眠质量,而砭法改善患者失眠症状效果更优。中医治疗如针灸等可疏通经络、增强机体免疫功能,影响炎症因子、神经递质水平,调控机体功能,考虑砭法改善患者失眠症状与此机制有关^[16-17]。

神经递质褪黑素、乙酰胆碱、去甲肾上腺素等与失眠症状有关。褪黑素可抑制下丘脑-垂体-性腺轴,可改善失眠症状^[18]。乙酰胆碱调整睡眠-觉醒周期,负责维持快速眼动睡眠期^[19-20]。去甲肾上腺素对人体睡眠起调节作用,可维持机体的觉醒状态^[19-20]。

本研究结果提示西药及砭法均可影响上述3种失眠相关神经递质水平,恢复机体相关神经递质,这与其他研究结果相似^[18-21]。而砭石组较西药组的改善效果更好,这可能与砭法刮擦梳理经络后可调理机体免疫功能,调节与睡眠觉醒相关的上行网状激活系统,改变大脑相关神经核团兴奋性,进而调控与睡眠相关的神经递质等原因有关。

综上所述,砭法可改善中青年慢性失眠患者的睡眠质量,其作用机制可能涉及失眠相关神经递质水平变化。这也提示下一步的研究可从睡眠觉醒系统相关神经核团神经元角度深入探讨治疗机制,以期为失眠患者提供一种可供选择的、安全、有效的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017版). 中华神经科杂志, 2018, 51(5): 324-335.
- [2] 田秋萍, 张立红, 李震中. 脑梗死前睡眠质量与脑梗死后失眠的相关性分析. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(6): 336-339.
- [3] 符晓艳, 李甬佑, 陈月, 等. 脑梗死患者失眠与人文因素、血管危险因素和脑梗死特点的相关性. 中国医师杂志, 2020, 22(10): 1493-1496.
- [4] McDermott M, Brown D L, Chervin R D. Sleep disorders and the risk of stroke. Expert Rev Neurother, 2018, 18(7): 523-531.
- [5] Korostovtseva L. Ischemic stroke and sleep: the linking genetic factors. Cardiol Ther, 2021, 10(2): 349-375.
- [6] Fan X, Su Z, Nie S, et al. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine Long Dan Xie Gan Tang in insomnia: a systematic review and meta-analysis. Medicine, 2020, 99(11): e19410.
- [7] Madari S, Golebiowski R, Mansukhani M P, et al. Pharmacological management of insomnia. Neurotherapeutics, 2021, 18(1): 44-52.
- [8] 丘婉怡, 廖国辉, 陈亚辉, 等. 砭石疗法对中青年慢性失眠患者睡眠质量及伴随症状辅助治疗作用的研究. 新医学, 2022, 53(5): 319-323.
- [9] van Someren E J W. Brain mechanisms of insomnia: new perspectives on causes and consequences. Physiol Rev, 2021, 101(3): 995-1046.
- [10] Beydoun H A, Beydoun M A, Weiss J, et al. Insomnia as a predictor of diagnosed memory problems: 2006-2016 Health and Retirement Study. Sleep Med, 2021, 80: 158-166.
- [11] 王振, 宁连才, 刘宝珠, 等. 快速眼动睡眠行为障碍对帕金森病患者认知功能的影响. 新医学, 2021, 52(12): 929-933.
- [12] Edinoff A N, Wu N, Ghaffar Y T, et al. Zolpidem: efficacy and side effects for insomnia. Health Psychol Res, 2021, 9(1): 24927.
- [13] Kim H G. Effects and mechanisms of a mindfulness-based intervention on insomnia. Yeungnam Univ J Med, 2021, 38(4): 282-288.
- [14] Li W, Liu C, Wang R, et al. Efficacy of integrated traditional Chinese medicine and western medicine in the treatment of poststroke insomnia. Medicine, 2021, 100(40): e27396.
- [15] Tang Y, Gong M, Qin X, et al. The therapeutic effect of aromatherapy on insomnia: a meta-analysis. J Affect Disord, 2021, 288: 1-9.
- [16] Huang K Y, Chang C H, Hsu C H. The efficacy of acupuncture for improving the side effects of COVID-19 western medicine treatments: a protocol for a systematic review and meta-analysis. Medicine, 2020, 99(28): e21185.
- [17] Jin L, Han C. Effects of acupuncture on clinical outcome and helper T cell distribution and abundance in patients with convalescent ischemic stroke. Am J Transl Res, 2021, 13(7): 8118-8125.
- [18] Stoianovici R, Brunetti L, Adams C D. Comparison of melatonin and zolpidem for sleep in an academic community hospital: an analysis of patient perception and inpatient outcomes. J Pharm Pract, 2021, 34(1): 44-50.
- [19] Pancotti L, Topolnik L. Cholinergic modulation of dendritic signaling in hippocampal GABAergic inhibitory interneurons. Neuroscience, 2022, 489: 44-56.
- [20] Méndez-Díaz M, Ruiz-Contreras A E, Cortés-Morelos J, et al. Cannabinoids and sleep/wake control. Adv Exp Med Biol, 2021, 1297: 83-95.
- [21] 王继辉, 韩自力, 李冠英, 等. 增加体育运动对原发性失眠患者过度觉醒的影响. 中山大学学报(医学科学版), 2015, 36(5): 791-796.

(收稿日期: 2022-08-13)

(本文编辑: 洪悦民)