

甘草泻心汤治疗失眠的研究进展

孙鹏策, 姜德友*

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年7月10日; 录用日期: 2024年8月8日; 发布日期: 2024年8月15日

摘要

失眠是一种在睡眠条件充足的条件下, 患者仍存在睡眠质量问题的临床疾病, 常表现为夜间入睡困难, 醒后不易再睡, 多梦易醒, 睡后易醒, 醒后乏力困倦等症状。长期的失眠常引发焦虑、恐慌等问题。目前西医在失眠的治疗中有药物治疗, 光照治疗、生物反馈治疗、刺激抑制训练等治疗方法, 其中药物治疗主要以镇静催眠药为主, 如最常用的苯二氮卓类药物, 但长期使用会出现成瘾性和撤药反应。失眠属于“不寐”、“不得眠”、“卧不安”、“不得卧”、“不得眠”, 甘草泻心汤是治疗脾虚痞证所致失眠患者的常用方剂。近年来研究失眠的经方临床应用及基础实验逐渐增加, 对于甘草泻心汤治疗失眠的研究进行综述发现, 甘草泻心汤治疗失眠的作用机制包括肠道菌群传导通路、神经递质、免疫因子介导等方面。

关键词

失眠, 研究进展, 甘草泻心汤, 临床研究

Research Progress on the Treatment of Insomnia with Gancao Xiexin Decoction

Pengce Sun, Deyou Jiang*

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jul. 10th, 2024; accepted: Aug. 8th, 2024; published: Aug. 15th, 2024

Abstract

Insomnia is a clinical disease in which patients still have sleep quality problems even under sufficient sleep conditions. It often manifests as difficulty falling asleep at night, difficulty falling asleep again after waking up, waking up frequently and easily, feeling tired and sleepy after waking up,

*通讯作者。

文章引用: 孙鹏策, 姜德友. 甘草泻心汤治疗失眠的研究进展[J]. 中医学, 2024, 13(8): 1962-1967.
DOI: 10.12677/tcm.2024.138293

and other symptoms. Long-term insomnia often leads to anxiety, panic, and other issues. Currently, Western medicine treats insomnia through various methods such as drug therapy, phototherapy, biofeedback therapy, and stimulus inhibition training. Drug therapy primarily involves the use of sedative hypnotics, with benzodiazepines being the most commonly used. However, long-term use can lead to addiction and withdrawal reactions. Insomnia is categorized as “bu mei,” “bu de ming,” “wo bu an,” “bu de wo,” and “bu de mian” in traditional Chinese medicine. Ganciao Xiexin Decoction is a commonly used prescription for treating insomnia caused by spleen deficiency and pi syndrome. In recent years, there has been a gradual increase in clinical applications and basic experiments studying classical prescriptions for insomnia. A review of research on the treatment of insomnia with Ganciao Xiexin Decoction reveals that its mechanism of action includes intestinal flora transmission pathways, neurotransmitters, and immune factors.

Keywords

Insomnia, Research Progress, Ganciao Xiexin Decoction, Clinical Research

Copyright © 2024 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

失眠是一种以睡眠障碍为主症的单纯性疾病,其临床表现为难以入睡,睡眠时间短,醒后不易复睡,睡眠不深,多梦易醒,醒后乏力困倦等,此类症状每周发生3次并持续1个月以上[1]。失眠现已成为社会中普遍存在的问题。据流行病学资料显示,在我国,失眠的发病率高达35%,并呈逐年增长趋势,且增加了焦虑症、抑郁症等疾病风险[2]。已有研究发现,失眠可有多种诱发因素,主要有精神、心理、疾病、药物、环境等方面[2]。西医治疗常用苯二氮卓类、西洋类镇静催眠药物,但其长期使用可能存在成瘾性、撤药反应、神经功能受损等不良反应[3],因此其治疗方法需进一步讨论。失眠属中医“不寐”、“卧不安”、“目不瞑”、“不得眠”等,在古籍文献记载中,对失眠的病因认识多为外感邪气所致、内伤七情、饮食房劳失宜、久病体虚等方面,病机总属阴阳失和,阳不入阴,以至失眠。甘草泻心汤为泻心汤类方,由甘草、人参、半夏、黄芩、黄连、干姜、大枣七味药组成。是张仲景运用辛开苦降甘调之法治疗痞证的泻心汤类方代表方剂之一。近年来研究泻心汤类方治疗失眠的临床及基础研究逐渐增多,作为其类方之一的甘草泻心汤在临床研究中亦表现出其可显著改善患者失眠的作用。笔者就近年来甘草泻心汤治疗失眠的研究进行综述,以期临床学者提供参考。

2. 失眠的发生机制

2.1. 失眠的现代医学发生机制

通过现代医学研究发现,失眠的主要发病机制为睡眠-觉醒障碍,涉及到肠道菌群传导通路、内分泌、神经递质等多条通路。在觉醒状态下的由脑干、中脑被核、丘脑底部、下丘脑、腹内侧丘脑组成的上行网状激活系统是实现清醒的重要系统;其中,兴奋性神经递质多巴胺、组胺、乙酰胆碱在睡眠-觉醒通路中可发挥促清醒作用; γ -氨基丁酸可广泛抑制觉醒系统[4]。其次,长时间清醒会使得睡眠物质堆积在中枢神经系统中,随着神经元的活动增加,基底前脑内的腺苷会随着清醒时间的增加而逐步增加,且随着睡眠的增加而减少[5]。5-羟色胺具有睡眠-觉醒双向调节作用,有研究表明通过药物抑制5-羟色胺

合成的限速酶可减少睡眠,提示 5-羟色胺具有促睡眠作用,相反也有部分研究显示大多数 5-HT 中缝核神经元在非快速眼动睡眠时相反不太活跃,提示 5-HT 具有促觉醒作用,故其对睡眠的作用需进一步研究[4]。肠道菌群作为人体的“第二大脑”利用神经、免疫、内分泌 3 个通路与中枢、外周神经系统进行双向交流,从而影响睡眠模式。肠脑轴通过产生各种神经递质参与神经调节与免疫调节机制参与睡眠调控。肠道菌群产生的短链脂肪酸可以刺激包括内分泌细胞的不同细胞的信号传导从而导致肽酪氨酸-酪氨酸、胰岛素等激素的释放,其中肽酪氨酸-酪氨酸可以抑制进餐后的食物摄取,进而调节睡眠[4]。

2.2. 失眠的中医发生机制

失眠通常以睡眠质量或睡眠时间不满足并导致白天生活受影响的一种主观感受,且与抑郁、焦虑等相关。失眠首见于《难经·第六十四难》,在中医又常称为“不寐”、“不得眠”、“不得瞑”、“不得卧”、“卧不安”。《素问·逆调论》言“阳明者胃脉也,胃者六腑之海其气亦下行,阳明逆不得从其道,故不得卧也”,明确指出胃为水谷之海,五脏六腑之大源,阳明气机不畅则会导致“不得卧”。《灵枢·口问》云“卫气昼日行于阳,夜半则行于阴。阴者主夜,夜者主卧。阳气尽,阴气盛则目瞑;阴气尽而阳气盛则寤矣”,指出失眠与营卫、气血、阴阳有关。《素问·刺热篇》指出,“肝热病者,小便先黄,腹痛多卧身热,热争则狂言及惊,胁满通,手足躁,不得安卧……。”指出失眠与五脏亦息息相关。《金匱要略》认为其病机为“虚劳虚烦不得眠”,由于阴虚内热扰神,以至阳不入阴,而发为失眠。

2.3. 甘草泻心汤治疗失眠的理论探讨

甘草泻心汤出自《伤寒杂病论》:“伤寒中风……干呕心烦不得安……此非结热,但以胃中虚,客气上逆,故使硬也。甘草泻心汤主之。”其组方运用辛开苦降甘调之法。张仲景运用此法创立了泻心汤类方,有半夏泻心汤、生姜泻心汤、甘草泻心汤等方,用于治疗寒热错杂之痞证。由于表邪误下损伤脾胃,进而影响脾胃运化功能,脾失健运,胃失通降,脾损胃虚,以至水谷不化;损伤中阳,邪气乘虚而入,气机升降失调,上下不通而成痞证。故其人胃气冲上,干呕心烦不得眠。《医宗金鉴》载“方以甘草命名者,取和缓之意”方中甘温之甘草、大枣,可泻心除烦、补虚安中、缓急止痛,对治痞之益甚;辛之半夏,降客逆之气;苦寒之芩连泻痞热,辛温之干姜散痞寒。诸药配合泻痞寒热和阴阳,攻补兼施调虚实。对比三者泻心汤,甘草泻心汤证侧重于脾阳受损最重之脾胃虚寒,痞利俱盛者。而在现代临床应用中发现甘草泻心汤的范围较大,黄艳霞通过数据分析指出甘草泻心汤常被用于治疗狐惑病、口疮、泄泻、痞证、失眠诸证。

基于“胃不和则卧不安”理论,甘草泻心汤又被用于治疗失眠。《下经》曰:“胃不和则卧不安”,《诸病源候论·食伤饱侯》中言饮食不节易妨碍脾胃运化,导致失眠,其言:“夫食过于饱,则脾不能磨消,令气急烦闷,睡卧不安”。张景岳在《类经·不得卧》中言:“阳明为水谷之海,气逆不降,则奔迫而上,所以不得卧”。亦明言胃气逆乱导致心神不宁亦会引起不寐。清代程钟龄认为热邪犯胃,胃热亦会导致失眠。其《医学心悟·不得眠篇》中言:“不得眠,阴阳皆有之,其狂乱不得眠者,阳明胃热故也。经云:胃不和则卧不安。胃受热邪,故不和,不和故不眠也”。故胃气通降为顺,胃气逆乱则导致心神不安、气机不畅、阳不入阴,而发为失眠。

3. 甘草泻心汤治疗脾虚痞证所致失眠

3.1. 甘草泻心汤加减治疗失眠

现代临床根据《中医病症诊断疗效标准》将失眠分为阴虚火旺型、肝郁化火型、心脾两虚型、痰湿

内扰型、心虚胆怯型, 朱弋黔通过对照实验以甘草泻心汤为基础方治疗中年失眠患者, 针对不同证型进行加减, 肝郁化火加龙胆草、柴胡、泽泻; 痰湿内扰证者去人参、大枣加竹茹、枳实、茯苓; 阴虚火旺者去人参、干姜加酸枣仁、泽泻、丹皮、熟地; 心脾两虚型加白术、当归、酸枣仁、心虚胆怯者去干姜加酸枣仁、茯苓、知母、川芎。发现甘草泻心汤组与阿普唑仑组 2 组治疗后, PSQI、SDS、SAS 评分与治疗前均有显著差异($P < 0.01$), 且甘草泻心汤组总有效率高于对照组, 证明了以甘草泻心汤为基础方治疗失眠的确切疗效[6]。

3.2. 其他中医特色治疗方法治疗失眠

中医外治法方法众多, 针灸、耳穴压丸、五音疗法、穴位贴敷、推拿、穴位埋线、艾灸、刮痧疗法、火罐、刺血疗法等[7]。但甘草泻心汤与其他疗法配合治疗失眠的记载尚无, 《理渝骈文》言“外治之学……所以与内治并行, 而能补内治之不及。”故运用甘草泻心汤与其他疗法合用的潜在空间尚需挖掘。

4. 甘草泻心汤治疗失眠机制

甘草泻心汤出自《伤寒论》, 虽名“泻心汤”, 但以治疗胃气虚弱, 腹中雷鸣, 水谷不化, 心中痞块而满, 干呕心烦不得安等症为主。此方以半夏泻心汤化裁而成, 方中重用甘草, 突出“甘调”作用, 虚痞证重用甘草甘温补中、缓和逆气、健脾和胃, 人参、大枣助其补中; 黄芩、黄连苦寒清热; 干姜、半夏辛温散寒; 脾气健中州复, 升降相调, 则虚痞自除[8]。黄煌教授[9]指出甘草泻心汤患者常有舌红、烦躁、心悸、失眠等症, 故可用其治疗失眠。矢数道明[10]认为本方治疗寒热错杂痞证见心烦不安, 情志失常者。甘草味甘和缓, 可缓解情绪之躁急。应用于胃肠、口腔炎症、下利、失眠、神经官能症、神经衰弱、梦游症等。赵明锐[11]《经方发挥》中言本方尚能治疗如癫痫、脏躁、梦魇、小儿夜啼不止、失惊等神经失常病症。

现代药理研究表明甘草中三萜类、黄酮类、生物碱等成分, 具有抗心律失常、抗溃疡、抑制胃酸分泌、缓解胃肠平滑肌痉挛及镇痛作用[12]。黄芩中黄芩苷和黄芩素具有解热抗炎、抗氧化、调节免疫、保护神经元及清除自由基的作用[13]。黄连中黄连素及多张生物碱成分具有抗腹泻、抗急性炎症、抑制胃酸分泌的作用[14]。半夏中生物碱、脂肪酸等多种成分可镇静催眠、止呕、抗溃疡及抑酸护胃[15]。大枣中生物碱、皂苷等成分具有提高免疫力、改善胃肠道功能的作用[16]。干姜中姜辣素、姜酚和姜黄素等可以刺激胃黏膜和胰腺来促进消化液的分泌, 提高消化能力[17]。姜辣素、姜酚具有镇痛抗炎作用, 可以缓解胃肠道痉挛, 缓解胃肠不适[18]。通过调补脾胃进而和胃以安眠。

4.1. 神经递质传导通路

网络药理学发现黄芩、甘草和大枣中均含有槲皮素成分, 在实验中发现槲皮素能够与巴比妥钠产生协同作用, 从而延长小鼠睡眠时间同时缩短小鼠睡眠潜伏期[19]。 γ -氨基丁酸是中枢神经系统最重要的抑制性神经递质, 是临床镇静催眠与麻醉药物的主要调控对象, 而甘草、人参中总黄酮、黄芩中总黄酮素、半夏和黄芩中黄芩素成分能够通过抑制 γ -氨基丁酸转氨酶从而增加 γ -氨基丁酸的浓度, 发挥镇静催眠作用[20]-[22]。

4.2. 肠道菌群传导通路

肠道菌群能够影响神经递质的浓度。甘草泻心汤中甘草、人参、黄芩、半夏中总黄酮、总黄酮素、黄芩素等成分不仅能够增加 γ -氨基丁酸浓度, 而且半夏、干姜对双歧杆菌生长具有增殖作用, 黄芩、黄连、干姜对幽门螺旋杆菌具有抑制作用[23]。而乳酸菌、双歧杆菌等多种肠道菌群能够合成 γ -氨基丁酸,

通过抑制神经传导,降低神经元的兴奋性以发挥镇静催眠作用[24]。肠道菌群能够影响免疫因子水平。方中黄连所含小檗碱可以提高白介素因子 IL-10 水平,并降低 IL-1 β , IL-6 水平。白介素因子(IL-1、IL-4、IL-6 和 IL-1 β)、肿瘤坏死因子(IL-1 β)与睡眠机制息息相关[25]。肠道菌群能够影响迷走神经传导。肠道菌群通过迷走神经调节脑肠轴功能。Bravo 等实验发现小鼠经益生菌治疗后,其 γ -氨基丁酸水平降低,焦虑、抑郁行为减轻,但切断小鼠膈下迷走神经后,此种作用消失,提示益生菌可通过迷走神经调节 γ -氨基丁酸的表达而改善失眠[26]。

5. 小结

通过综述近年来甘草泻心汤治疗失眠的文献发现,甘草泻心汤通过辛开苦降甘调之法调补脾胃,调和阴阳以治疗失眠。通过分析甘草泻心汤中药物网络药理学研究发现,甘草泻心汤治疗失眠的机制主要为神经内分泌通路、肠道菌群通路,并包含神经递质、免疫因子、神经传导等多种途径。

参考文献

- [1] 张鹏,赵忠新.《中国成人失眠诊断与治疗指南》解读[J].中国现代神经疾病杂志,2013,13(5):363-367.
- [2] 何南辉.中医名家对失眠的分类和论治特点的分析与研究[D]:[硕士学位论文].北京:北京中医药大学,2005.
- [3] 赵运浩,罗娟.失眠的流行病学及发病机制研究进展[J].中国临床医生杂志,2023,51(12):1397-1401.
- [4] 姜海洲,韦珊珊,胡金,等.睡眠-觉醒相关神经递质的研究进展[J].中国病理生理杂志,2023,39(7):1310-1317.
- [5] Lazarus, M., Chen, J., Huang, Z., Urade, Y. and Fredholm, B.B. (2017) Adenosine and Sleep. In: Landolt, H.P. and Dijk, D.J., Eds., *Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer, 359-381. https://doi.org/10.1007/164_2017_36
- [6] 朱弋黔,唐荣芬.甘草泻心汤加味治疗中年失眠症的疗效观察[J].内蒙古中医药,2012,31(4):16-17.
- [7] 徐媛媛,唐娜娜,陈抒鹏,等.基于 CiteSpace 和 VOSviewer 的中医外治法治疗失眠的可视化分析[J].中国民间疗法,2024,32(3):53-57.
- [8] 王程燕,陈赐慧,邢凤玲,楼金杰,谢长生.甘草泻心汤方证浅析[J].浙江中医药大学学报,2015,39(11):801-804.
- [9] 黄煌.经方使用手册[M].北京:中国中医药出版社,2011:128-129.
- [10] 矢数道明.临床应用汉方处方解说[M].北京:学苑出版社,2015.
- [11] 赵明锐.经方发挥[M].北京:人卫出版社,2011.
- [12] 张玉龙,王梦月,杨静玉,等.炙甘草化学成分及药理作用研究进展[J].上海中医药大学学报,2015,29(3):99-100.
- [13] 郑勇凤,王佳婧,傅超美,等.黄芩的化学成分及药理作用研究进展[J].中成药,2016,38(1):141-144.
- [14] 高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2007.
- [15] 金武燮.《伤寒杂病论》中半夏的量效关系及运用特点研究[D]:[硕士学位论文].北京:北京中医药大学,2015.
- [16] 陈熹,李玉浩,杨庆,等.大枣现代研究开发进展与展望[J].世界科学技术-中医药现代,2015,17(3):687-690.
- [17] 陈琛,耿剑亮,匡海学,等.UHPLC-Oribtrap/HRMS 技术分析干姜中非挥发性化学成分在炮制前后的变化[J].南京中医药大学学报,2020,36(3):387-395.
- [18] 蒋红霞,陈婉君,许炜炜,等.基于网络药理学研究厚朴温中汤治疗脾胃虚寒型胃病的潜在靶点和机制[J].中国药理学通报,2023,39(9):1764-1773.
- [19] Ye, M., Liu, Z., Lou, S., Chen, Z., Yu, A., LIU, C., et al. (2015) Flos Albiziae Aqueous Extract and Its Active Constituent Quercetin Potentiate the Hypnotic Effect of Pentobarbital via the Serotonergic System. *Biomedical Reports*, 3, 835-838. <https://doi.org/10.3892/br.2015.518>
- [20] 种楠,李勤,冯艳红,等.汉黄芩素的抗肿瘤研究进展[J].临床误诊误治,2019,32(11):112-116.
- [21] 万勇,郭秀颖,余养生.黄芩素对胃癌细胞增殖、凋亡的影响 及与 c-Jun 氨基末端激酶信号通路的关系[J].中华实验外科杂志,2019,36(6):1042-1044.
- [22] 宋海彬.山奈酚在体内和体外抑制胃癌生长的实验研究[D]:[硕士学位论文].哈尔滨:哈尔滨医科大学,2016.

-
- [23] 梁琨, 范燕豪, 徐艳文, 等. 半夏泻心汤及不同配伍与胃肠道菌的相互作用[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(10): 5887-5893.
- [24] 李佳佳, 杨彪, 陈明星, 等. 源于肠道菌群的 γ -氨基丁酸对机体的调节机制[J]. 中国兽医学报, 2021, 41(2): 388-392, 400.
- [25] 闫冰, 蒋海琳, 马天姝, 等. 针刺治疗失眠的神经-内分泌-免疫网络机制[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(7): 1696-1698.
- [26] Bravo, J.A., Forsythe, P., Chew, M.V., Escaravage, E., Savignac, H.M., Dinan, T.G., *et al.* (2011) Ingestion of *Lactobacillus* Strain Regulates Emotional Behavior and Central GABA Receptor Expression in a Mouse via the Vagus Nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 16050-16055.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>