

酸枣仁治疗失眠伴焦虑抑郁药理机制研究进展

申莉铎¹, 张慧², 李庆², 蒋若琛¹, 舒星星¹

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

摘要: 失眠伴焦虑抑郁是常见的心理障碍疾病之一, 两者关系密切, 通常以共病形式出现。近年来, 该病的发生率日趋增加, 长期失眠会导致一系列的躯体和精神疾病, 甚至危害生命。该病的发病机制目前尚不明确, 多与下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)功能、神经递质调节、炎症反应等相关。中医认为此病归属“不寐”“郁证”“脏躁”等范畴, 涉及五脏六腑, 病机总属“气机失调, 阴阳、脏腑失衡, 心神失于濡养, 营卫不和”。酸枣仁有养心补肝、宁心安神、敛汗、生津的功效, 临床治疗失眠运用广泛。现代药理研究表明, 酸枣仁中含有黄酮类化合物、皂苷及三萜类化合物、酚酸化合物、维生素C、生物碱、多种氨基酸和微量元素等。并发现其可通过镇静催眠、抗焦虑、抗抑郁、调节神经递质、抑制炎症、保护脑神经等多方面同时发挥作用。该文通过查阅酸枣仁相关药理学研究文献, 阐述了其有效成分的药理作用及治疗失眠伴焦虑、抑郁的药理机制, 以说明酸枣仁治疗失眠伴焦虑、抑郁的积极疗效及药用价值。以期为临床使用酸枣仁治疗失眠伴焦虑、抑郁提供理论依据。

关键词: 酸枣仁; 失眠; 焦虑; 抑郁; 药理机制; 黄酮类化合物; 皂苷

中图分类号: R256.23; R246.6

文献标志码: A

文章编号: 1673-842X(2023) 09-0162-05

Research Progress on the Pharmacological Mechanism of Suanzaoren (Ziziphi Spinosae Semen) in the Treatment of Insomnia with Anxiety and Depression

SHEN Liduo¹, ZHANG Hui², LI Qing², JIANG Ruochen¹, SHU Xingxing¹

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China; 2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China)

Abstract: Insomnia with anxiety and depression is one of the common psychological disorders, which are closely related and usually appear in the form of co-morbidity. In recent years, the incidence of this disorder has been increasing, which can lead to a series of physical and mental disorders in the long term and even endanger life. The pathogenesis of this disease is still unclear, but it is mostly related to the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis), neurotransmitter regulation, and inflammatory response. According to Chinese medicine, this disease belongs to the categories of “sleeplessness” “depression” and “dirty restlessness”, involving the five viscera and six internal organs, and the pathogenesis is always imbalance of Qi, imbalance of Yin and Yang, imbalance of internal organs, loss of moistening of the heart and mind, disharmony of Ying and Wei. Suanzaoren (Ziziphi Spinosae Semen) has the effect of nourishing the heart and liver, tranquilizing the heart and mind, astringing sweat and generating body fluid, and is widely used in clinical treatment of insomnia. Modern pharmacological studies have shown that Suanzaoren (Ziziphi Spinosae Semen) contains flavonoids, saponins and triterpenoids, phenolic acid compounds, vitamin C, alkaloids, various amino acids and trace elements. It is also found to act simultaneously through sedative-hypnotic, anti-anxiety, anti-depressant, neurotransmitter regulation, inflammation inhibition, and brain nerve protection. In this paper, the pharmacological effects of the active ingredients and their pharmacological mechanisms in the treatment of insomnia with anxiety and depression were reviewed to illustrate the positive efficacy and medicinal value of Suanzaoren (Ziziphi Spinosae Semen) in the treatment of insomnia with anxiety and depression. It is expected to provide a theoretical basis for the clinical use of Suanzaoren (Ziziphi Spinosae Semen) in the treatment of insomnia with anxiety and depression.

Keywords: Suanzaoren (Ziziphi Spinosae Semen); insomnia; anxiety; depression; pharmacological mechanism; flavonoids; saponins

失眠作为一种常见的睡眠障碍类疾病, 是一种主观体验, 它既是生理疾病, 也是心理疾病, 长期失眠会对人体健康造成很大伤害, 并易引发情绪障碍, 以焦虑、抑郁为主要的表现^[1]。失眠与焦虑、抑郁为

繁复的双向关系, 它们互相影响, 在抑郁症的确诊标准中, 失眠是不可或缺的一项, 同时, 失眠会使一些神经精神类疾病的患病率大大增加, 如焦虑、抑郁等。据统计, 在罹患抑郁症的患者中, 存在失眠

基金项目: 陕西省创新能力支撑计划项目(2017KCT-26); 陕西中医药大学附属医院科研课题(2020LCJD006)

作者简介: 申莉铎(1992-), 女, 陕西汉中, 主治医师, 硕士, 研究方向: 中西医结合脑血管疾病的基础与临床研究。

通讯作者: 张慧(1978-), 女, 陕西咸阳人, 教授、主任医师, 硕士研究生导师, 硕士, 研究方向: 中西医结合脑血管疾病的基础与临床研究。

症状的约有90%^[2],失眠患者同时伴有不同程度的抑郁与焦虑占总患病人数的5%~30%^[3],且抑郁症状在长期、慢性的失眠患者中出现概率约80%^[4-6],SIVERTSEN等^[7]对24 000名失眠患者的调查研究显示,10年后失眠患者出现焦虑、抑郁的比率较无失眠者高。同时,焦虑、抑郁等不良情绪可使患者失眠的严重程度不断加剧,最终发展为共病状态^[8]。若没有得到及时的诊治,易诱发更严重的躯体、心理疾病,严重影响人们的日常生活品质和身心健康,甚至是心、脑血管疾病发病和死亡的关键性危险因素之一^[9]。

该病发病的生物学机制当前尚不明晰,多与下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)功能、神经递质机制、炎症反应等相关^[10]。活性细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)等也与睡眠节律息息相关^[11-12]。临床医学多用镇静及抗抑郁药联合治疗本病,长期服用不良反应大,效果不佳。中医学认为失眠伴焦虑、抑郁归属于“不寐”“郁证”合病范畴,涉及五脏六腑,主要在心,与肝、脾、肾、脑密切相关。病机总属“气机失调,阴阳、脏腑失衡,心神失于濡养,营卫不和”。《素问·逆调论篇》记载“胃不和则卧不安”;元代朱丹溪《丹溪心法·六郁》提出了气、血、火、食、湿、痰六郁之说^[13]。古代各大医家对本病认识均有不同,但多属虚实夹杂,虚者多属阴虚火旺,心脾两虚,心胆气虚,实者多为肝郁化火、痰热内扰,病理性质初起属实,日久属虚或见虚实夹杂。郁证初起,病变以肝气瘀滞居多,常兼血瘀、化火、痰结、食滞等,多属实证,病久则易由实转虚,产生气血阴阳不通。故失眠与郁证常合而为病。

酸枣仁可养心补肝,宁心安神,敛汗,生津,通过对古今文献中方药治疗失眠及焦虑、抑郁的使用规律研究发现,酸枣仁的使用频率极高。本文探究失眠伴焦虑、抑郁的发病机制与酸枣仁的药理学作用及其成分,对酸枣仁治疗失眠伴焦虑、抑郁的机制做了综述分析,希望可以为临床酸枣仁治疗失眠伴焦虑、抑郁提供理论依据。

1 酸枣仁的研究概况

酸枣仁,又名枣仁、酸枣核,是主产于陕西、河北等地的鼠李科植物酸枣 *Ziziphus jujuba* var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chow 的干燥成熟种子^[14]。《神农本草经》认为酸枣仁“养心、安神、敛汗,为之上品”。《本草纲目》提出酸枣仁“主治虚汗烦渴,烦心不得眠,久服,可安五脏”,并且可以作为治疗慢性失眠的长期用药,是治疗失眠的首选^[15-16]。《名医别录》记载酸枣仁:“主心烦不得眠,虚汗,烦渴,益气,补中,益肝气,坚筋骨,助阴气”^[17]。清代医家陈士铎在《石室秘录》中赞道酸枣仁为“安心上不寐之圣药”。现代国医大师认为酸枣仁在治疗失眠伴焦虑、抑郁中有多方面作用,周仲瑛及张磊等认为炒酸枣仁可清热除烦、养心安神、养血柔肝,治疗阴虚火旺之不寐伴脏躁、郁证效果显著^[18-20]。熊继柏、张志远、刘祖贻等研究表明酸枣仁可入心肝而安魂魄,养心血,敛阳入阴,促使阴阳交合,并使津血互相化生,符合中医学“津血同源”的理论^[21-24]。

现代药理作用研究表明,酸枣仁含有黄酮类化

合物、皂苷及三萜类化合物、生物碱、脂肪油、维生素C、多种氨基酸和微量元素、甾体化合物、酚酸化合物、有机酸类等多种化学成分^[25]。现有研究成果也表明酸枣仁具备镇静催眠、抗焦虑、抗抑郁、轻度扩张血管、保肝、抗氧化、改善记忆等药理作用,可多靶点、多方面共同作用。酸枣仁可通过调节下丘脑-垂体-肾上腺轴、免疫功能及单胺类神经递质如去甲肾上腺素(NE)和5-羟色胺(5-HT)浓度发挥作用,如:酸枣仁内的黄酮类化合物斯皮诺素可使海马中NE及5-HT含量减少,降低 β -内啡肽含量从而达到抗焦虑作用,广泛运用于治疗失眠、焦虑、抑郁等神经系统疾病^[26]。目前,在治疗失眠伴焦虑、抑郁时使用酸枣仁的疗效较为明确,但其有效成分及作用机制等药理研究相对较少,本文阐述了失眠伴焦虑、抑郁的有关机制并对酸枣仁的药理作用与成分做了分析,以期探究酸枣仁在失眠伴焦虑、抑郁治疗方面的药理机制。

2 酸枣仁治疗失眠伴焦虑抑郁的机制

2.1 调节下丘脑-垂体-肾上腺轴功能

现有的神经生物学机制研究证明导致失眠伴焦虑、抑郁发病的主要因素之一是下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能的紊乱。当身体较长时间处于应激状态时,促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)会沿着HPA轴引起激素级联反应,并直接投射到边缘系统来调节应激行为^[27]。这时,HPA轴功能亢进,迫使垂体前叶产生促肾上腺皮质激素(ACTH),肾上腺皮质大量产生后会被过剩的ACTH刺激分泌糖皮质激素(GC),过多的GC会抑制机体免疫功能,使得大量的炎症因子(促炎细胞因子如IL-1、IL-6;抑炎细胞因子如IL-4、IL-10)被激活,分别发挥促进、抑制睡眠作用^[28-29]。同时,GC也会影响到 γ -氨基丁酸(GABA)的合成、代谢等过程^[30]。一方面,GABA是抑制性神经递质,谷氨酸(GLU)是兴奋性神经递质,二者比值失衡会导致神经元变性坏死,形成海马神经元、下丘脑、杏仁核损伤,加重抑郁^[31]。另一方面,血清中,GABA与突触可塑性相关分子脑源性神经营养因子(BDNF)两者水平呈正相关,神经突触可塑性损害可由中枢BDNF水平的下降导致,神经可塑性降低可引起海马、下丘脑、杏仁核损伤,加重抑郁症^[32]。目前临床上使用苯二氮卓类及巴比妥类药物促进中枢系统GABA释放,而镇静催眠的疗效由不断提高GABA对睡眠中枢的抑制作用达到^[33]。中医学认为酸枣仁在失眠伴焦虑、抑郁的治疗上存在显著疗效,是使用频率较高的几味中药之一。酸枣仁中的主要活性成分之一是黄酮类化合物,它大多为黄酮碳苷类物质。研究发现酸枣仁黄酮有明显的镇静催眠作用,并增加巴比妥钠介导的睡眠时间^[34],使小鼠脑内GABA含量增加,并与降低Glu含量和N-甲基-D-天冬氨酸受体1(NMDAR1)的表达有关。斯皮诺素、当药黄素是酸枣仁黄酮类物质中起镇静催眠作用的主要活性成分。其中,经当药黄素处理后的大鼠海马神经元GABA受体亚基表达增强,地西泮处理也可使GABAA α 1等表达改变,显示当药黄素的镇静作用可能与地西泮相似^[35]。酸枣仁中的6-羟基黄酮与苯二氮卓受体/GABA受体有较强的亲和力,通过影响GABA的含

量而影响睡眠^[36]。

临床中酸枣仁配伍较多应用于失眠伴焦虑、抑郁的治疗,组成了多个治疗失眠伴焦虑、抑郁的疗效显著的方药,在中医学对失眠伴焦虑、抑郁的治疗中,酸枣仁汤为核心处方疗效颇佳^[37]。李悦等^[38-39]的研究成果表明,酸枣仁汤可使大鼠睡眠潜伏期缩短,睡眠时间延长,并可提高BDNF蛋白表达,有助于改善睡眠引起的大鼠焦虑样行为。赵倩等^[40]在对天王补心丹的研究中证实酸枣仁总皂苷能改变老年失眠大鼠皮层及海马部位的Glu、GABA神经递质及受体含量,临床治疗中对老年失眠患者意义重大,还发现酸枣仁挥发油内存在油酰胺等内源性睡眠诱导物,使慢波睡眠增多。徐飞飞等^[41]发现枣仁-茯苓-党参水提物也可以调节GABA/Glu比例,延长睡眠时间。综上,酸枣仁可通过调控GABA、Glu及BDNF等细胞因子及神经递质而明显改善失眠伴焦虑、抑郁患者的症状,使患者的生活质量得以提升。

2.2 调节神经递质

目前认为与失眠伴焦虑、抑郁的发生有着密切关系的还有单胺类神经递质5-HT及去甲肾上腺素(NE)的分泌。下丘脑、海马等部位分泌神经递质,因而,这些部位对人们情感与睡眠的调控等方面存在重要作用^[42]。5-HT能通过增进下丘脑分泌、累积具有催眠效应的肽类物质,并且与NE、多巴胺(DA)等神经递质协同作用,诱导大脑进入睡眠状态^[43]。临床上多用去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)以及5-羟色胺选择性重摄取抑制剂(SSRIs)帕罗西汀等药物来治疗抑郁症,着重调节5-HT及NE两种神经递质的含量^[44]。

酸枣仁中影响睡眠的主要活性成分是黄酮类物质和皂苷类及生物碱,酸枣仁抗焦虑作用的物质基础是黄酮,斯皮诺素是黄酮类物质之一,能缩短睡眠潜伏期,增加总睡眠时间,并通过5-HT发挥其镇静催眠方面的作用。另外,斯皮诺素可增强戊巴比妥诱导的大鼠翻正反射丧失^[45]。LIU等^[46]使用GABAA受体拮抗剂氟马西尼和5-HT_{1A}受体拮抗剂WAY-100635对小鼠进行预处理,研究证实了酸枣仁黄酮产生抗焦虑作用是GABAA受体与5-HT_{1A}受体共同调节的结果。酸枣仁皂苷成分可以缩短小鼠的睡眠潜伏期,其中,小鼠的自发活动可因为酸枣仁皂苷A和酸枣仁皂苷B显著减少,而且,皂苷可协同戊巴比妥钠对中枢神经产生抑制作用^[47]。SHOU等^[48]、ZHANG等^[49]研究发现酸枣仁皂苷A可能是通过谷氨酸介导的兴奋性信号通路抑制大鼠海马的兴奋状态。SUNG等^[50]研究表明口服酸枣仁皂苷A能缓解并保护由红藻氨酸(KA)诱导的海马神经元的损伤及凋亡。同时,使用酸枣仁皂苷A对长期失眠患者的治疗没有明显的药物依赖性,因此,临床上可使用酸枣仁皂苷A作为长期失眠患者的首选。此外,酸枣仁生物碱对镇静催眠也有一定的功效,孙燕^[51]将酸枣仁生物碱与皂苷配伍使用,发现合用后安神效果明显增强,并猜测其解郁安神的机制与5-HT、NE含量的增加有一定的关系。杨奕^[52]观察使用酸枣仁生物碱的慢性应激抑郁小鼠体质量、自主活动次数及糖水摄入量较未使用的

小鼠明显增加,脑内MAO-A、MAO-B活性减少,单胺类神经递质含量升高,证明酸枣仁生物碱能通过影响5-HT的含量从而影响睡眠,达到镇静催眠的作用。

2.3 抑制炎症

目前已有一些证据表明,参与免疫功能的细胞因子(CK)与失眠伴焦虑、抑郁有一定关联,出现免疫功能受损^[53],炎症因子水平上升的同时伴有抗炎因子水平下降,使得神经元功能受损,神经递质的传递受到阻碍。目前主要有白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(IFN)等细胞因子与调控睡眠-觉醒节律相关。同时,由于失眠而产生过多的促炎症因子会使5-HT的合成下降^[54]。机体在神经系统炎症病变的状况下,会产生应激反应,促炎细胞因子、胶质细胞等的激活能对患者的情绪产生较大的影响,从而加快抑郁症的发生。

有研究发现,谷氨酸能系统可由于白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的减少而受到妨碍,甚至会压制HPA轴的负反馈作用^[55]。有研究认为,血清中C反应蛋白(CRP)、IL-6、TNF- α 等炎性指标显著增加可见于抑郁症患者^[56]。周建松等^[57]研究认为失眠会产生一种慢性机体应激,使肌体内稳态失去平衡,同时,研究发现焦虑伴睡眠障碍患者免疫功能较无睡眠障碍人群显著下降。王守勇等^[58]发现酸枣仁中抗焦虑作用物质的基础是黄酮类物质。秦美影等^[59]研究发现酸枣仁汤可以降低IL-1 β 、CRP、TNF- α 水平,提高BDNF、GDNF水平,显著抑制炎症因子,增加神经营养因子水平,恢复神经系统功能,改善患者睡眠质量。XIE等^[60]研究表明腹腔注射酸枣仁提取物后的小鼠血清中IL-6、TNF- α 、IL-10的含量均有改变,并阐明酸枣仁镇静催眠及免疫调节功能可能与其对细胞因子具有一定的调节作用密切相关。赵翠等^[61]发现酸枣仁提取物可以调节T淋巴细胞亚群平衡,抑制TNF- α 、IL-6等炎症因子表达。田旭升等^[62]研究表明,酸枣仁汤可能通过调节免疫系统功能,抑制海马神经元细胞凋亡,降低慢性应激抑郁模型大鼠海马TNF- α 、IL-1 β 、c-fos的表达,从而达到抗抑郁作用。杜晨晖等^[63]研究表明酸枣仁皂苷类中的四环三萜类皂苷是具有很多药理作用如免疫调节、抗炎、抗衰老等的化合物,并且,它广泛存在于自然界中,这说明酸枣仁抑制炎症的作用与皂苷类物质密切相关。

3 小结与展望

综上所述,酸枣仁治疗失眠及焦虑、抑郁的疗效是非常肯定的,并且是临床常用药物之一,其参与配伍的酸枣仁汤也是治疗失眠伴焦虑、抑郁的核心处方^[37]。本文分析后得出酸枣仁主要通过调节下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能,调节神经递质,抑制炎症,抗焦虑,抗抑郁,保护脑神经,轻度扩张血管,抑制c-fos基因表达和神经细胞凋亡等几个方面的作用达到多靶点、多途径治疗失眠伴焦虑、抑郁,并且,长期用药有较少的药物成瘾性,可考虑作为慢性失眠的首选药物。

尽管目前酸枣仁治疗失眠伴焦虑、抑郁在临床上的应用非常广泛,其含有的一些有效成分的药理

作用机制也有少量的研究。但一方面,对于酸枣仁治疗失眠伴焦虑、抑郁的研究多在动物实验及作用通路方面,相关的临床试验相对缺少;另一方面,酸枣仁含有黄酮类化合物、皂苷及生物碱、甾体化合物、三萜类化合物、酚酸化合物、多种氨基酸和微量元素、有机酸类等多种化学成分^[25],目前对于酸枣仁有效成分的研究多在黄酮类化合物和皂苷,其余成分如生物碱、酚酸化合物、氨基酸等研究甚少。另外,有关酸枣仁发挥作用的有效成分与其配伍及炮制方法、药物使用含量方面的相关性也尚不明确。因此,以后应进一步探索酸枣仁其他有效成分及其药理机制;并多做临床研究,探究是否可以减少地西洋等易成瘾西药的用量,以减少药物对患者带来的不良反应。并为酸枣仁治疗失眠伴焦虑、抑郁的临床应用提供理论依据,使其更广泛地应用于临床治疗,成为具有显著临床疗效,可多靶点、多途径、长期使用的镇静催眠、抗焦虑、抗抑郁药物。◆

参考文献

- [1] CHIARA B, DIETER R. Is chronic insomnia a precursor to major depression? Epidemiological and biological findings [J]. Psychiatry Rep, 2012, 14 (5): 511-515.
- [2] HEIN M, LANQUART JP, LOAS G, et al. Similar polysomnographic pattern in primary insomnia and major depression with objective insomnia: a sign of common pathophysiology? [J]. BMC Psychiatry, 2017, 17 (1): 273.
- [3] OKAJIMA I, CHEN J. The effect of insomnia on changes in anxiety, depression, and social function after a transdiagnostic treatment targeting excessive worry [J]. Sleep Biol Rhythms, 2017, 15 (3): 243-249.
- [4] MELLINGER GD, BALTER MB, UNLENHUTH EH. Insomnia and its treatment: Prevalence and correlates [J]. Arch Gen Psychiatry, 1995, 42 (3): 225-232.
- [5] 吴恩来,张雨青,王健,等.失眠伴抑郁与单纯失眠患者失眠认知行为治疗的疗效分析[J].中华精神科杂志,2020,53 (2): 140-141.
- [6] OHAYON MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn [J]. Sleep Med Rev, 2002, 6 (2): 97-111.
- [7] SIVERTSEN B, SALO P, MYKLETUN A, et al. The bidirectional association between depression and insomnia [J]. Psychosom Med, 2012, 74 (7): 758-765.
- [8] ALVARO P K, ROBERTS R M, HARRIS J K, et al. A systematic review assessing bidirectional association between sleep disturbances, anxiety, and depression [J]. Sleep, 2013, 36 (7): 1059-1068.
- [9] 谢东东,程永欣,田时雨,等.原发性失眠患者大脑结构磁共振成像研究[J].中国医学物理学杂志,2020,37 (11): 1380-1383.
- [10] 李姿蓉,韩远山,王宇红,等.从抑郁共病失眠机制探寻抑郁症新药研发的方向[J].湖南中医药大学学报,2019,39 (10): 1279-1284.
- [11] KRUEGE JM. The role of cytokines in sleep regulation [J]. Curr Pharm Des, 2008, 14 (32): 3408-3416.
- [12] INGROSIO AM, OPP MR, KRUEGER JM. Sleep and immune function: neural contributions and consequences of aging [J]. Curr Opin Neurobiol, 2013, 23 (5): 806-811.
- [13] 刘剑锋,孟凡萍,周一心.失眠与抑郁的相关性研究进展[J].中国医药导报,2019,16 (1): 45-48.
- [14] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:382.
- [15] 刘莹,管彤,梁昊都,等.酸枣仁改善睡眠药理作用及其机制研究[J].中医药信息,2021,38 (3): 82-86.
- [16] 李时珍.本草纲目[M].太原:山西科学技术出版社,2014:950,1066.
- [17] 李旭,和建政,陈彻,等.酸枣仁镇静催眠活性成分及药理作用研究进展[J].中华中医药学刊,2022,40 (2): 23-31.
- [18] 夏娟,赵智强.基于国医大师周仲瑛临证医案的交泰丸集内关联解析[J].山东中医药大学学报,2021,45 (5): 646-652.
- [19] 杨蒙蒙,李丹,张怀亮.张怀亮教授治疗郁证用药经验[J].亚太传统医药,2021,17 (11): 120-122.
- [20] 桑海艳.国医大师张磊运用眠安汤治疗神志病症经验介绍[J].新中医,2021,53 (4): 217-219.
- [21] 韩慧莹,刘桂荣.国医大师张志远治疗不寐经验[J].中华中医药杂志,2021,36 (5): 2727-2730.
- [22] 谭超.国医大师熊继柏辨治失眠及其特殊兼症的经验[J].湖南中医药大学学报,2021,41 (5): 661-663.
- [23] 储成志,张宏,李艳,等.国医大师李济仁运用酸枣仁汤治疗不寐的经验[J].广西中医药大学学报,2021,24 (3): 20-21, 41.
- [24] 马珂,刘芳,寿雅琨,等.国医大师刘祖贻治疗不寐的学术特色及用药规律分析[J].中国中药杂志,2019,44 (12): 2607-2615.
- [25] 韩鹏,李冀,胡晓阳,等.酸枣仁的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J].中医药学报,2021,49 (2): 110-114.
- [26] 方霜霜,瞿先侯,苏晓兰,等.酸枣仁作用于神经精神疾病的网络药理学研究[J].辽宁中医杂志,2020,47 (7): 128-131, 222.
- [27] YUAN Y, WU W, CHEN M, et al. Reward Inhibits Paraventricular CRH Neurons to Relieve Stress [J]. Current Biology, 2019, 29 (7): 1243-1256.
- [28] ZHAO J, SHI W, LU Y, et al. Alterations of monoamine neurotransmitters, HPA-axis hormones, and inflammation cytokines in reserpine-induced hyperalgesia and depression comorbidity rat model [J]. BMC Psychiatry, 2022, 22 (1): 419.
- [29] RITTER P, BRANDT M, SCHREMPF W, et al. Role of the IL-6-Receptor expression in CD14⁺ monocytes in modulating sleep in patients with bipolar disorder [J]. Journal of Affective Disorders, 2018, 239: 152-160.
- [30] KIM S, JO K, HONG K B, et al. GABA and l-theanine mixture decreases sleep latency and improves NREM sleep [J]. Pharmaceutical Biology, 2019, 57 (1): 65-73.
- [31] ELFIORE M, CARIATI I, MATTEUCCI A, et al. Calcitonin native prefibrillar oligomers but not monomers induce membrane damage that triggers NMDA-mediated Ca²⁺-influx, LTP impairment and neurotoxicity [J]. Scientific Reports, 2019, 9 (1): 5144-5158.
- [32] KUMAR A, DOGRA S, SONA C, et al. Chronic histamine 3 receptor antagonism alleviates depression like conditions in mice via modulation of brain-derived neurotrophic factor and hypothalamus-pituitary-adrenal axis [J]. Psychoneuroendocrinology, 2018, 101: 128-137.
- [33] 于小刚,辛二旦,杨文媛,等.原发性失眠的机制研究进展及临床用药[J].中华中医药学刊,2022,40 (5): 138-141.
- [34] IANG J G, HUANG X J, CHEN J, et al. Comparison of the sedative and hypnotic effects of flavonoids, saponins, and polysaccharides extracted from Semen Ziziphus jujube [J]. Nat Prod Res, 2007, 21 (4): 310-320.
- [35] LI Y, ZHAO X, ZHANG Y, et al. Pharmacokinetic Study of Swertisin by HPLC-MS/MS After Intravenous Administration in Rats [J]. J Chromatogr Sci, 2017, 55 (1): 40-46.
- [36] 胡金额,代立霞,张丹参,等.酸枣仁中黄酮类物质药理作用研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2021,35 (10): 785-786.
- [37] 王伟斌,李敬华,于琦,等.基于现代医案的郁证用药规律研究[J].国际中医中药杂志,2020,42 (10): 1008-1013.
- [38] 李悦,王慧,姚欣雨,等.酸枣仁汤对PCPA失眠大鼠焦虑样行为的影响[J].中成药,2023,45 (6): 1816-1822.
- [39] YAN T X, SUN Y Y, XIAO F, et al. Schisandrae chinensis Fructus inhibits behavioral deficits induced by sleep deprivation and chronic unpredictable mild stress via increased signaling of brain-derived neurotrophic factor [J]. Phytother Res, 2019, 33 (12): 3177-3190.
- [40] 赵倩,李劲草,王萧,等.实验动物在评价天王补心丹防治失眠中的作用[J].中国比较医学杂志,2022,32 (1): 120-126.
- [41] 徐飞飞,田雅娟,李钦青,等.酸枣仁-茯苓-党参水提物对小鼠睡眠的改善作用及机制研究[J].食品工业科技,2021,42 (11): 300-308.
- [42] 李鹏,王长明,李峰,等.早发抑郁患者功能磁共振成像对下脑区静息态自发活动与疾病严重程度的相关性研究[J].中国医学装备,2018,15 (6): 61-66.
- [43] OKATY BW, COMMONS KG, DYMECKI SM. Embracing diversity in the 5-HT neuronal system [J]. Nat Rev Neurosci, 2019, 20 (7): 397-424.

加减归肾丸联合宫腔内夫精人工授精对不孕症 (肾阳虚证)患者妊娠率影响的临床观察

廖书漪¹, 姜雨², 凌娜²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

摘要: **目的** 探讨加减归肾丸联合宫腔内夫精人工授精(AIH)对不孕症(肾阳虚证)患者临床妊娠情况的影响。**方法** 回顾性分析辽宁中医药大学附属医院在2019年1月—2022年11月期间行AIH的86例患者的病历资料,共152个周期。根据AIH术后不同用药方案,分为对照组(黄体酮软胶囊组)95个周期,治疗组(中药联合黄体酮软胶囊组)57个周期。比较两组患者临床疗效、妊娠率情况以及妊娠者AIH平均治疗周期数。**结果** 治疗组肾阳虚证候总有效率显著高于对照组(92.11% VS 56.25%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组临床妊娠周期率显著高于对照组(28.07% VS 14.73%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组妊娠患者AIH平均治疗周期数少于对照组(1.50 ± 0.83) VS (1.98 ± 1.06),差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 在AIH治疗过程中,使用加减归肾丸可以改善患者肾阳虚症状,减少AIH治疗周期数,提高不孕症(肾阳虚证)患者临床妊娠率。

关键词: 归肾丸; 夫精人工授精; 不孕症; 肾阳虚证; 临床妊娠率

中图分类号: R271.14 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-842X(2023)09-0166-06

Clinical Observation on the Pregnancy Rate of Patients with Infertility (Kidney Yang Deficiency Type) by Combining Intrauterine Insemination with Modified Guishen Pill (归肾丸)

LIAO Shuyi¹, JIANG Yu², LING Na²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China; 2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect of combining artificial insemination of husband (AIH) with Modified Guishen Pill (归肾丸加减) on clinical pregnancy in patients with infertility (kidney

基金项目: 辽宁省自然科学基金项目(L201905)

作者简介: 廖书漪(1998-),女,辽宁营口人,硕士在读,研究方向:妇科生殖内分泌学。

通讯作者: 凌娜(1977-),女,辽宁沈阳人,主任医师,硕士研究生导师,博士,研究方向:妇科生殖内分泌学。

- [44] CORALLO F, SCARFI C, ARCADI F A, et al. Role of functional pharmacological therapy in post-stroke depression: A narrative review[J]. J Int Med Res, 2020, 48 (10): 306-314.
- [45] WANG L E, ZHANG X Q, YIN Y Q, et al. Augmentative effect of spinosin on pentobarbital-induced loss of righting reflex in mice associated with presynaptic 5-HT1A receptor[J]. J Pharm Pharmacol, 2012, 64 (2): 277-282.
- [46] LIU J, ZHAI W M, YANG Y X, et al. GABA and 5-HT systems are implicated in the anxiolytic-like effect of spinosin in mice[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2015, 128: 41-49.
- [47] 王浩博, 梁华, 李廷利, 等. 酸枣仁汤神经精神药理作用及临床应用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21 (12): 198-201.
- [48] SHOU C H, WANG J, ZHENG X X, et al. Inhibitory effect of jujuboside A on penicillin sodium induced hyperactivity in rat hippocampus CA1 area in vitro[J]. Acta pharmacologica Sinica, 2001, 22 (11): 986-990.
- [49] ZHANG G M, NING C H, SHOU Y J, et al. Inhibitory effect of jujuboside A on glutamate-mediated excitatory signal pathway in hippocampus[J]. Planta Medica, 2003, 69 (8): 692-695.
- [50] SUNG R, YOUNG J, JO S L, et al. Sanjoinine A isolated from Semen Zizyphi Spinosi protects against kainic acid-induced convulsions[J]. Archives of Pharmacol Research, 2009, 32 (11): 1.
- [51] 孙燕. 酸枣仁生物碱和皂苷部位配伍指纹图谱及解郁安神作用机制的研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2014: 3-10.
- [52] 杨奕. 酸枣仁生物碱部位质量控制方法及其抗抑郁作用机制的研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2013: 3-10.
- [53] RWIN MR, OPP MR. Sleep-health: reciprocal regulation of sleep and innate immunity[J]. Neuropsychopharmacology, 2016, 42 (1): 129-155.
- [54] WICHES MC, MAES M. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon- α -induced depression[J]. J Psychiatry Neurosci, 2004, 29 (1): 11-17.
- [55] BEUREL E, TOUPS M, NEMEROFF C B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble[J]. Neuron, 2020, 107 (2): 234-256.
- [56] KÖHLER-FORSBERG O, N LYDOLM C, HJORTHØJ C, et al. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials[J]. Acta Psychiatr Scand, 2019, 139 (5): 404-419.
- [57] 周建松, 曹霞, 李凌江, 等. 重复应激对5-羟色胺耗竭大鼠海马皮质类固醇受体表达的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2010, 36 (3): 173-175.
- [58] 王守勇, 谢鸣, 王欣. 酸枣仁汤组分与抗焦虑效用的相关性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16 (3): 104-108.
- [59] 秦美影, 冯亮, 苏晶, 等. 酸枣仁汤联合子午流注针刺法对颈源性失眠患者椎动脉血流动力学、炎症因子、神经营养因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28 (19): 115-120.
- [60] XIE J B, GUO L, PANG G C, et al. Modulation effect of Semen Zizyphi Spinosae extracts on IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α and IFN- γ in mouse serum[J]. Natural Product Research, 2011, 25 (4): 464-467.
- [61] 赵翠, 张颖, 王璐, 等. 酸枣仁提取物对睡眠剥夺大鼠免疫功能的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36 (16): 1941-1945.
- [62] 田旭升, 胡妮娜, 宋琳, 等. 酸枣仁汤对抑郁症模型大鼠海马TNF- α 、IL-1 β 及c-fos表达的影响实验研究[J]. 中医药学报, 2013, 41 (2): 44-46.
- [63] 杜晨晖, 崔小芳, 裴香萍, 等. 酸枣仁皂苷类成分及其对神经系统作用研究进展[J]. 中草药, 2019, 50 (5): 1258-1268.