

柴胡加龙骨牡蛎汤治疗失眠伴焦虑状态验案分析

常光灿¹ 卢梦娇¹ 张斌霞^{2*}

1.南京中医药大学 江苏南京 210000; 2.南京中医药大学附属常州市中医医院 江苏常州 213000

【摘要】失眠作为现代主要公共健康问题,主要表现为难以入睡或入睡后易醒,早醒后无法入睡,或日间感觉疲劳、记忆力减退、烦躁困倦等。全球范围内存在睡眠障碍的人群约为30%,43%的中国人一年中有过失眠,作为失眠常见伴随症状,焦虑同失眠双向促进,失眠焦虑互为因果,流行病学研究表明,睡眠障碍尤其是失眠,影响约50%的焦虑症患者,睡眠不足会引发或进一步加剧焦虑状态。焦虑患者睡眠障碍的一线睡眠干预措施,包括苯二氮卓类药物、抗抑郁类药物、生活方式和睡眠干预以及失眠的认知行为疗法。但超过30%的失眠伴焦虑状态患者可能对一线治疗无反应,且往往出现药物依赖性、成瘾性、等^[1]。中医认为失眠伴焦虑状态病机多为阴虚、火盛、肝郁。《伤寒论》名方柴胡加龙骨牡蛎汤,具有通阳泄热,安神镇惊功效,临证治疗失眠伴焦虑状态,临床治疗效果良好且不良反应较少。

【关键词】失眠;柴胡加龙骨牡蛎汤;焦虑;验案

1 失眠伴焦虑状态概述

失眠症(insomnia)为最常见的睡眠障碍,表现为睡眠时间不足和(或)质量不佳,包括入睡困难、续睡困难及早醒等^[2]。焦虑(anxiety)为内心紧张、过分忧虑担心,预感到将发生一些不利情况而难以应付的不愉快情绪^[3]。失眠伴焦虑状态除失眠症状外,还包括心动过速、心悸、震颤、情绪易激惹等自主神经功能失调的表现及运动性不安。

失眠发病率高,近半数中国人一年中有过失眠,失眠最常见的共病精神疾病是抑郁和焦虑,50%原发性失眠患者存在焦虑症状。失眠严重程度与患者焦虑状态的发病率呈正相关关系。失眠同焦虑状态互为因果,相互作用,病情迁延^[4]。失眠伴焦虑状态发病机制目前尚不明确,脑内多种神经递质如 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, γ -GABA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(DA)等在睡眠中起到参与作用,炎性反应因子如肿瘤坏死因子(TNF)和白介素-1(IL-1)等也参与失眠机制。有研究发现,慢性失眠伴焦虑抑郁可导致炎症反应过度激活,血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、CRP、NF- κ B升高,而神经炎症与大脑功能损伤联系密切,同神经退行性疾病(如帕金森病和阿尔茨海默病)的认知损害相关。慢性炎症可参与多种疾病进展,如慢性阻塞性肺疾病(COPD)、心血管疾病、2型糖尿病等。失眠机制被认为是多种神经调控异常、细胞因子调控紊乱等,由于失眠伴焦虑状态的药物靶向选择性不足及药物副作用多,影响患者的工作和生活质量及依从性,增加人体慢性疾病的患病风险,还会使原有疾病加重,降低长期生存质量。

失眠伴焦虑状态的治疗主要包括非药物治疗和药物治疗两大类,目前用于治疗失眠的药物主要有非苯二氮类受体激动剂、褪黑素受体激动剂、镇静类药物等,其靶点多以5-羟色胺受体、 γ -氨基丁酸受体为主。

然而,许多失眠患者被药物的不良反应所困扰,包括药物依赖性、成瘾性、健忘症、认知障碍等。慢性失眠通常具有慢性、复发性、停药后反跳等特点,病程迁延,患者依从性不良。

2 失眠伴焦虑状态的中医认识

失眠中医一般称为“不寐”、“不得眠”等,不寐病名最早见于《内经》。《内经》中详细阐述了正常睡眠寤寐的过程。《灵枢》:“阳气尽阴气盛,则目瞑;阴气尽而阳气盛,则寤矣。”失眠伴焦虑状态,根据临床症状表现,可对应中医之“脏躁”、“不寐”、“郁病”等。后世医家多认为不寐伴焦虑的实质是阴阳失交,阳亢阴衰。阴阳之气运行周期同自然界昼夜节律相一致是正常睡眠的前提。阴阳二气正常运行又同心、肝等脏关系密切。五神理论是现代中医学对于睡眠与五脏密切相关理论的重要基础,心藏神,主神志。心神内守则睡眠寤寐、神志情绪正常,若邪扰于心,心神不安,则可发为失眠,惊悸、焦虑;肝藏血。血舍魂,人卧则血归于肝,若肝郁化火,阴虚阳亢,内伤肝血,阳气浮于外扰动心神,魂不入肝,则发为失眠。肝主疏泄情志,郁热内扰,肝气不舒,肝阳亢盛,上扰于心则焦虑易怒、心悸烦躁。总之,肝胆火郁,扰动心神;阳亢阴虚、心神不安;饮食不节,痰火扰心为失眠伴焦虑状态常见病因。

3 典型病例分析

例一

患者,女,58岁,患者2月前出现失眠伴入睡困难。发病以来情绪易激惹、自觉胸闷兼呼吸不畅。近几日心烦失眠及烦躁加重,有紧张焦虑情绪,早饭后易头晕,夜间手足麻木,口干喜饮,汗出量多,胸骨后灼热感,大便秘结。舌淡苔薄干,脉弦。查心脏彩超:左室壁运动正常,肺CT:多发结节,支扩伴感染。患者病机为少阳枢机不利,胆火内扰,

心神不宁。神不安则不寐，阳亢则心神不宁；寐（睡眠）本乎阴，火盛则阴亏，故可见失眠烦躁；胆主少阳生发之气机，胆火内盛，当见胸闷、呼吸不畅；口干欲饮、大便干结均为里热内盛表现。治以安神镇惊，通阳泄火，拟柴胡加龙骨牡蛎汤加减，处方如下：人参 10g 茯苓 10g 龙骨 30g 桂枝 10g 酒黄芩 10g 法半夏 10g 北柴胡 20g 制大黄 5g 生姜 10g 大枣 10g 煅灵磁石 30g 煅牡蛎 30g 茯神 10g 大黄 5g。

7 付，日一剂，水煎服，将中药以 1800ml 水煎至 900ml，去药渣后，将药液再煎至 400ml，分两次饭后温服。

二诊：失眠心烦焦虑明显好转，初诊前每晚入睡时须服艾司唑仑 1 片，服中药后未服西药亦可入睡，大便秘结好转，紧张易汗出改善。仍晨起易头晕，口鼻干燥，胸骨后灼热，夜间手指麻木，咽中少量痰，血压 100/65mmHg，心率：65 次/分，舌稍暗苔薄白干，脉弦。提示治疗有效，当擂鼓并进。继予上方以清热除烦、安神宁心。原方加麦冬 30g 以增强泻热益阴功效。

例二

患者，女，40 岁，患者立夏暴晒后出现失眠，心悸胸闷，情绪紧张。现入睡困难，胸闷深呼吸后减轻，神情紧张，对事物过分担心，时有眩晕，视物模糊，口干口苦，手足不温，大便干结 2-3 天一次，舌淡苔薄白有瘀点，脉细。心率：83 次/分，患者别院查心电图、心肌酶谱等未见异常。病机为肝胆火盛，心神内扰，枢机不利。予柴胡加龙骨牡蛎汤合四逆散加减。处方如下：人参 10g 茯苓 10g 龙骨 30g 桂枝 10g 酒黄芩 10g 法半夏 10g 北柴胡 20g 赤芍 10g 枳实 10g 生姜 10g 大枣 10g 煅灵磁石 30g 煅牡蛎 30g 茯神 10g 大黄 5g，10 付，煎服方法同上。

二诊：入睡困难改善，胸闷缓解，紧张情绪较前减轻，头晕少发，稍腹痛，大便日一次，舌淡苔薄黄，脉细弦。继予上方 10 剂以巩固疗效。

柴胡加龙骨牡蛎汤作为神经精神镇静剂，临床常用于睡眠障碍、焦虑状态等疾病。本方为柴胡类方，配伍精密，具有通阳泄热，安神镇惊功效。柴胡为君药，柴胡量大，性善条达，可疏发郁结胆火；桂枝具辛散升发之性，柴胡桂枝同用，可疏解在外表邪，通利少阳枢机；黄芩中空气轻，主清上焦火热；大黄味苦而气寒，苦能入心，气寒清热。既可推陈出新，又能荡涤邪热；龙骨、牡蛎、铅丹质重性降，功专镇惊除烦，潜阳安神；半夏开结降逆，生姜大枣顾护脾胃，茯苓安神养心，人参补五脏，安精神，止惊悸，可令魂神相安。

本方煎服独具特色，要求去滓再煎。“去滓再煎”作为《伤寒杂论》中重要煎药方法，常用于柴胡类方剂中，为将药物煎煮一定的时间后，除去药渣，再次熬煮浓缩药液。传统医学认为其目的在于浓缩药液、令药性和合、和解枢机，近代研究发现，去滓再煎法明显提高了中药柴胡

在水煎液中有有效成分的析出，一定程度上提升了柴胡类方的临床功效^[1]。

现代药理研究发现，柴胡加龙骨牡蛎汤中柴胡主要活性成分三萜皂苷类，有镇静、退热、抗惊厥作用，柴胡粗皂苷可通过抑制大脑海马区 Ach 转移酶蛋白的活性起到中枢抑制作用。龙骨为古生物化石，其中钙盐成分可抑制骨骼肌兴奋、镇痛、降低血管通透。原方铅丹即四氧化三铅，稍过量可导致卟啉代谢异常，今多以灵磁石替代。磁石主要活性成分为 Fe₃O₄，具有镇静、抗惊厥、抗炎等作用，煅淬过后入中药汤剂镇静效果更为明显。黄酮类作为黄芩中主要有效成分，具有明显的镇静和神经保护作用。有学者推测黄酮类成分可能是本方改善睡眠的有效组分之一。半夏主要活性成分生物碱类，有止咳、抑制腺体分泌、镇静、镇吐作用，可协同显著增加戊巴比妥钠催眠率和睡眠时间。桂枝主要活性成分现代药理研究发为桂皮醛，对小鼠注射桂皮醛，能减少自主活动，体现镇静、抗惊厥等作用。

临证处方时多加用茯神，茯神安神作用强于茯苓，且茯神水煎液还具有抗惊厥作用，茯苓总三萜可降低海马区 Asp 和 Glu 含量，而海马区 Asp 和 Glu 含量降低可以起到镇静兴奋性神经元和抗惊厥等作用。

近代研究发现，柴胡加龙骨牡蛎汤能明显减轻氧自由基的损伤，改善脑组织 ATP 酶的活性，改善颞叶癫痫患者症状，调节下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA 轴）功能，增加 5-羟色胺（5-HT）及多巴胺（DA）含量，以改善患者整体睡眠质量，缓解焦虑状态情绪。

参考文献：

- [1]Riemann D. Sleep, insomnia and anxiety—Bidirectional mechanisms and chances for intervention. *Sleep Med Rev.* 2022 Feb; 61: 101584.
 - [2]中华医学会神经病学分会，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）[J].*中华神经科杂志*，2018，51（5）：324-335.
 - [3]朴松花，李春玉.焦虑的概念分析[J].*吉林医学*，2007，（2）：181-182.
 - [4]李雪丽，张斌.睡眠障碍与焦虑抑郁障碍的联系[J].*中国临床医生杂志*，2018，46（02）：131-133.
 - [5]姜侠，闫方杰，姜璐等. HPLC 测定不同煎煮方法小柴胡汤中 9 种成分的含量[J].*中国实验方剂学杂志*，2017，23（13）：98-103.
- 作者简介：常光灿，硕士在读，现就读于南京中医药大学，研究方向：中医老年病的临床研究。卢梦娇，硕士在读，现就读于南京中医药大学，研究方向：中医脑病的临床研究。
- 通讯作者：张斌霞，医学博士，硕士研究生导师，主任中医师，研究方向：中医老年病及心血管疾病的临床研究。