

心脾两虚型不寐患者下丘脑-垂体-肾上腺轴相关激素水平的研究

吴新秀¹ 王珩²

¹天津市中医药大学, 天津 301600; ²天津市南开医院, 天津 300110

通信作者: 王珩, Email: wangheng5102@sina.com

【摘要】 目的 观察心脾两虚型不寐患者血清激素水平的变化。**方法** 选择 2018 年 3 月至 2019 年 3 月天津市南开医院收治的失眠患者作为研究对象, 其中中医辨证为单纯心脾两虚型不寐组 20 例, 心脾两虚型不寐伴抑郁组 20 例; 以同期在本院体检的健康志愿者 20 例为健康对照组。比较 3 组研究对象皮质醇 (CORT)、促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)、促肾上腺皮质激素 (ACTH) 水平的差异。**结果** 单纯心脾两虚型不寐组和心脾两虚型不寐伴抑郁组患者的 CORT、CRH、ACTH 水平均明显高于健康对照组 [CORT (nmol/L): 384.30 ± 11.50 、 413.00 ± 15.95 比 284.80 ± 30.25 , CRH (ng/L): 13.90 ± 2.15 、 14.85 ± 1.60 比 11.15 ± 1.57 , ACTH (ng/L): 15.10 ± 1.55 、 17.23 ± 1.45 比 12.38 ± 1.37 , 均 $P < 0.05$]; 且心脾两虚型不寐伴抑郁组患者上述指标水平均明显高于单纯心脾两虚型不寐组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 心脾两虚型不寐患者 CORT、CRH、ACTH 水平升高, 推测心脾两虚型不寐与下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴的过度活跃有关。

【关键词】 不寐; 心脾两虚型; 下丘脑-垂体-肾上腺轴; 激素水平

基金项目: 天津市中医中西医结合科研项目 (2019041)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.06.009

Study on hormone levels of hypothalamus-pituitary-adrenal axis in patients with insomnia caused by heart and spleen deficiency syndrome Wu Xinxiu¹, Wang Heng²

¹Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 301600, China; ²Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300110, China

Corresponding author: Wang Heng, Email: wangheng5102@sina.com

【Abstract】 Objective To observe the changes of serum hormone levels in patients with insomnia accompanied by syndrome of heart and spleen deficiency type. **Methods** The insomnia patients admitted to Tianjin Nankai Hospital during March 2018 to March 2019 were selected as the research objects; according to differentiation of syndromes in traditional Chinese medicine (TCM), there were 20 cases with insomnia in simple heart and spleen deficiency type group and 20 cases with insomnia in depression of heart and spleen deficiency type group; 20 cases of healthy volunteers having taken physical examinations in our hospital during the same period were included in the healthy control group. The levels of cortisol (CORT), corticotropin releasing hormone (CRH) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in the three groups were compared. **Results** The levels of CORT, CRH and ACTH in insomnia of simple heart and spleen deficiency type group and insomnia with depression of heart and spleen deficiency type group were significantly higher than those in healthy control group [CORT (nmol/L): 384.30 ± 11.50 , 413.00 ± 15.95 vs. 284.80 ± 30.25 , CRH (ng/L): 13.90 ± 2.15 , 14.85 ± 1.60 vs. 11.15 ± 1.57 , ACTH (ng/L): 15.10 ± 1.55 , 17.23 ± 1.45 vs. 12.38 ± 1.37 , all $P < 0.05$]; the levels of CORT, CRH and ACTH in insomnia with depression of heart and spleen deficiency type group were significantly higher than those of insomnia of simple heart and spleen deficiency type group (all $P < 0.05$). **Conclusions** The CORT, CRH and ACTH levels are increased in insomnia patients of heart and spleen deficiency type. It is speculated that the insomnia of heart and spleen deficiency type is related to hyperactivity of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis.

【Key words】 Insomnia; Heart and spleen deficiency type; Hypothalamic-pituitary-adrenal axis; Hormone levels

Fund program: Research Project of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Tianjin (2019041)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.06.009

失眠是临床最常见的疾病之一, 长期睡眠不足可导致慢性、系统性炎症, 并与糖尿病、动脉粥样硬化和神经退行性疾病等的发生密切相关^[1-2]。失眠属于中医学中不寐的范畴, 中医药诊治不寐有独特的辨证理论体系和确切的临床疗效^[3-5], 但目前有关不寐治疗效果可定性分析的现代物质基础不甚明确。中医理论将不寐分为多个证型进行辨证论治, 其中心脾两虚型是临床不寐患者的常见证型, 多为

忧思伤脾、脾失健运、气血生化无源、心神失养引起不寐。现代神经生理学研究证明与睡眠相关的机制很多, 下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴过度活跃导致的过度觉醒是失眠的重要生理机制之一^[6]。同时, 压力增加导致 HPA 轴过度活跃也可引起失眠^[7]。中医学认为, 忧思伤脾是不寐的常见原因, 而心脾两虚型是青年不寐人群中最常见的证型之一^[8]。有研究显示, 老年人主观性失眠与 HPA 轴无相关性^[9];

另有研究证明,在健康中年人群中,皮质醇(CORT)水平与睡眠时长和质量无关^[10]。HPA 轴过度活跃多导致成年性抑郁^[11]。为验证青年(20~45 岁)患者中心脾两虚型不寐与 HPA 轴的相关性,本研究选取中医诊断符合心脾两虚型不寐、西医符合美国《精神障碍诊断统计手册第四版》(DSM-IV)^[12]诊断标准且年龄在 20~45 岁的原发性失眠患者 20 例;另选择同期本院健康体检者 20 例作为健康对照组,检测研究对象 09:00 的血清 CORT、促肾上腺皮质激素(ACTH)、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)水平,观察其变化规律,分析其变化规律是否与心脾两虚型不寐存在相对应关系,从而为不寐的治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2018 年 3 月至 2019 年 3 月本院门诊收治的西医符合 DSM-IV 诊断标准的原发性失眠、中医诊断符合心脾两虚型不寐患者 20 例;心脾两虚型伴抑郁患者 20 例;另选择本院同期健康体检者 20 例作为健康对照。

1.1.1 诊断标准

1.1.1.1 西医诊断标准:① 有典型失眠症状,除睡眠障碍外,其他症状均继发于失眠,如入睡困难、易醒、多梦、晨醒过早、醒后再不能入睡,伴疲乏或困倦;② 每周睡眠障碍发作至少 3 次,且持续 1 个月以上;③ 精神活动效率下降。

1.1.1.2 中医诊断标准:参照 1994 年国家中医药管理局修订的《中医病证诊断疗效标准》^[13],以辨证论治为基础,符合心脾两虚型不寐诊断标准。

1.1.2 纳入标准

1.1.2.1 心脾两虚型不寐组:① 符合中医心脾两虚证型不寐的诊断标准;② 年龄 20~45 岁;③ 匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表评分>7 分;④ 汉密尔顿抑郁量表 17 项(HAMD-17)评分≤7 分排除抑郁;⑤ 服用安眠类药物者停药 1 周以上。

1.1.2.2 心脾两虚型不寐伴轻度抑郁组:① 符合中医心脾两虚证型不寐的诊断标准;② 年龄 20~45 岁;③ PSQI 量表评分>7 分;④ HAMD-17 评分≤24 分,有轻中度抑郁;⑤ 服用安眠类药物者停药 1 周以上。

1.1.2.3 健康对照组:① 无睡眠障碍;② 年龄 20~45 岁;③ 无明显疾病的健康人。

1.1.3 排除标准:① 其他证型的不寐;② 伴有重度精神障碍(如重度抑郁、广泛性焦虑);③ 滥用药物、治疗药物引起的失眠;④ 内外科疾病引起的生理反应而造成的失眠;⑤ 有严重心、肝、肾疾病和内分泌

相关疾病;⑥ 恶性肿瘤;⑦ 其他睡眠障碍类型,包括呼吸相关性睡眠障碍、不宁腿综合征、周期性肢体运动障碍、环境性睡眠困难、睡眠不足综合征、短睡眠者等;⑧ 口服避孕药、雌激素者和妊娠、哺乳期、更年期女性。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会批准(审批号: NKYY-YXKT-IRB.2019.085.01),对患者采取的检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 研究分组:选择中医诊断符合心脾两虚型不寐,西医符合 DSM-IV 诊断标准,且年龄在 20~45 岁的原发性失眠患者 20 例为单纯心脾两虚型不寐组;选择年龄 20~45 岁心脾两虚型不寐伴轻度抑郁患者 20 例为心脾两虚型不寐伴抑郁组;另选择本院健康体检志愿者 20 例为健康对照组。

1.3 观察指标:研究对象均于入组当日清晨空腹取血,分离血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 3 组 HPA 轴相关激素 CORT、ACTH 和 CRH 的水平。

1.4 统计学处理:使用 SPSS 23.0 统计软件处理数据,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较经正态性检验,采用 t 检验;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验或秩和检验,3 组间比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料(表 1):3 组性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

表 1 3 组研究对象的一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	$\bar{x} \pm s$
健康对照组	20	10	10	23~42	33.85 ± 4.21
单纯心脾两虚型不寐组	20	10	10	23~42	34.35 ± 4.20
心脾两虚型不寐伴抑郁组	20	10	10	23~44	33.90 ± 4.61

2.2 3 组研究对象血清 CORT、CRH、ACTH 水平的比较(表 2):与健康对照组比较,单纯心脾两虚型不寐组和心脾两虚型不寐伴抑郁组 CORT、CRH、ACTH 水平均明显升高(均 $P < 0.05$);心脾两虚型不寐伴抑郁组 CORT、CRH、ACTH 水平均明显高于单纯心脾两虚型不寐组(均 $P < 0.05$)。说明 20~45 岁人群心脾两虚型不寐与 HPA 轴过度活跃有关。

3 讨论

现代神经生理学研究证明,与睡眠相关的物质很多,如谷氨酸、单胺类神经递质去甲肾上腺素、五羟色胺、多巴胺、组胺^[14]、 γ -氨基丁酸^[15]、食欲素等,而压力相关 HPA 轴过度活跃导致的过度觉醒是

表 2 3 组研究对象的血清 CORT、CRH、ACTH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	CORT (nmol/L)	CRH (ng/L)	ACTH (ng/L)
健康对照组	20	284.80 ± 30.25	11.15 ± 1.57	12.38 ± 1.37
单纯心脾两虚型 不寐组	20	384.30 ± 11.50 ^a	13.90 ± 2.15 ^a	15.10 ± 1.55 ^a
心脾两虚型 不寐伴抑郁组	20	413.00 ± 15.95 ^{ab}	14.85 ± 1.60 ^{ab}	17.23 ± 1.45 ^{ab}

注: CORT 为皮质醇, CRH 为促肾上腺皮质激素释放激素, ACTH 为促肾上腺皮质激素; 与健康对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与单纯心脾两虚型不寐组比较, ^b $P < 0.05$

失眠的重要生理机制之一^[16]。忧思伤脾导致的心脾两虚型不寐是临床常见证型。中医治疗不寐虽多数不是单一靶点^[17], 但各证型与睡眠物质指向性的相关性研究不足, 中医治疗不同证型不寐临床疗效的评价指标没有区分^[18-19], 或只是基于临床症状及 PSQI 量表或多导睡眠图的评价^[20-21], 这可能会导致疗效评价不够客观。本研究结果证明, 20~45 岁人群心脾两虚型不寐与 HPA 轴过度活跃有关, 这为该证型不寐的诊断提供了客观物质依据和线索。本研究显示, 心脾两虚型不寐伴抑郁组患者 CORT 水平高于单纯心脾两虚型不寐组, HPA 轴对不寐和抑郁的共同调节可能是疾病伴发转归相互影响的基础, 这是否可以作为中医对心脾两虚型不寐和抑郁同病异治的基础, 需要进一步研究。失眠和抑郁常常伴发, 但有规律的睡眠剥夺又可以治疗抑郁^[22], 是否与不寐证型有相关性需进一步研究。有研究证明, 中年及老年不寐患者与 HPA 轴过度活跃无关^[9-10], 中年及老年心脾两虚型不寐患者发病的分子机制需要进一步研究, 心脾两虚型不寐在不同年龄段是否存在差异尚待证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Devine JK, Bertisch SM, Yang H, et al. Glucocorticoid and inflammatory reactivity to a repeated physiological stressor in insomnia disorder [J]. Neurobiol Sleep Circadian Rhythms, 2019, 6: 77-84. DOI: 10.1016/j.nbscr.2018.06.001.
- Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease [J]. Physiol Rev, 2019, 99 (3): 1325-1380. DOI: 10.1152/physrev.00010.2018.
- 刘婷婷, 于兰, 任吉祥, 等. 基于明清时期中医古籍文献对不寐中医治疗经验的整理研究 [J]. 医学食疗与健康, 2020, 18 (8): 51, 53.
Liu TT, Yu L, Ren JX, et al. Research on the treatment experience of Chinese medicine for insomnia based on ancient Chinese medicine documents in Ming and Qing Dynasties [J]. Med Diet Health, 2020, 18 (8): 51, 53.
- 李玲, 金丹, 张爽, 等. 不寐的中、朝医治疗研究进展 [J]. 饮食保健, 2020, 7 (1): 295-296.
Li L, Jin D, Zhang S, et al. Research progress of Chinese and Korean medicine treatment of insomnia [J]. Diet Health, 2020, 7 (1): 295-296.
- 李静, 罗小红, 陈梦婷, 等. 心脾两虚型失眠患者的中医治疗研究进展 [J]. 健康大视野, 2020, (8): 295.
Li J, Luo XH, Chen MT, et al. Research progress of TCM treatment of insomnia patients with deficiency of heart and spleen [J]. Chin

- Health Vision, 2020, (8): 295.
- Raftopoulou S, Nicolaides NC, Papageorgiou L, et al. Structural study of the DNA: Clock/Bmal1 complex provides insights for the role of cortisol, hGR, and HPA axis in stress management and sleep disorders [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1195: 59-71. DOI: 10.1007/978-3-030-32633-3_10.
- Lo MV, Caruso D, Palagini L, et al. Stress & sleep: a relationship lasting a lifetime [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2019. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.08.024.
- 邓爱军. 不寐的证素特征及证型分布规律研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015. DOI: 10.7666/d.D689028.
- Deng AJ. Study on the syndrome element characteristics and syndrome pattern distribution of insomnia [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2015. DOI: 10.7666/d.D689028.
- van Neijenhof RJGP, van Duijn E, Van Den Berg JF, et al. Subjective insomnia symptoms and sleep duration are not related to hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in older adults [J]. J Sleep Res, 2018, 27 (1): 40-46. DOI: 10.1111/jsr.12570.
- Juruna MF. Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression [J]. Epilepsy Behav, 2014, 38: 148-159. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.10.020.
- Zhang J, Ma RC, Kong AP, et al. Relationship of sleep quantity and quality with 24-hour urinary catecholamines and salivary awakening cortisol in healthy middle-aged adults [J]. Sleep, 2011, 34 (2): 225-233. DOI: 10.1093/sleep/34.2.225.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994: 78-85.
- 国家中医药管理局. ZY/T001.1-001.9-94. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
National Administration of Traditional Chinese Medicine. ZY/T001.1-001.9-94. Criteria for the diagnosis and treatment of diseases and syndromes in traditional Chinese medicine [S]. Nanjing: Nanjing University Press, 1994.
- Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural circuitry of wakefulness and sleep [J]. Neuron, 2017, 93 (4): 747-765. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.01.014.
- Yu X, Ye Z, Houston CM, et al. Wakefulness is governed by GABA and histamine cotransmission [J]. Neuron, 2015, 87 (1): 164-178. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.06.003.
- 吕鑫, 浩合, 李晓霞, 等. HPA 轴与失眠障碍的相关性研究进展 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2019, 6 (7): 1009-1012. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7130.2019.07.067.
Lyu X, He H, Li XX, et al. Progress on the correlation between HPA axis and insomnia disorders [J]. World J Sleep Med, 2019, 6 (7): 1009-1012. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7130.2019.07.067.
- 易世宏. 安眠方治疗失眠症的临床与实验研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2008. DOI: 10.7666/d.y1395643.
- Yi SH. Clinical and experimental study of anmian Prescription in treating insomnia [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2008. DOI: 10.7666/d.y1395643.
- 徐立, 宋文婷, 韩冰, 等. 灵芪加口服液对心脾两虚小鼠益气宁心安神功效研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17 (7): 1361-1366. DOI: 10.11842/wst.2015.07.006.
Xu L, Song WT, Han B, et al. Study on qi-supplementing and mind-tranquilizing efficacy of ling-qi-jiaoral solution on heart-spleen deficiency mouse [J]. World Sci Technol-Mod Trad Chin Med, 2015, 17 (7): 1361-1366. DOI: 10.11842/wst.2015.07.006.
- 郑竹宏. 百合地黄汤治疗失眠的作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- Zheng ZH. Study on the mechanism of Baihe Dihuang Decoction in treating insomnia [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2019.
- 余高成. 归脾汤加减治疗心脾两虚型失眠 30 例的疗效观察实践思考 [J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7 (34): 163-164. DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2020.34.131.
- Yu GC. Effect observation and practical consideration on 30 cases of insomnia caused by deficiency of heart and spleen [J/CD]. Electron J Clin Med Lit, 2020, 7 (34): 163-164. DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2020.34.131.
- 王伯东. 归脾汤加减治疗心脾两虚型失眠的临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2020, 39 (3): 62-63. DOI: 10.16040/j.cnki.cn15-1101.2020.03.038.
- Wang BD. Clinical observation on modified Guipi decoction in treating insomnia of heart and spleen deficiency [J]. Inner Mongolia Tradit Chin Med, 2020, 39 (3): 62-63. DOI: 10.16040/j.cnki.cn15-1101.2020.03.038.
- Voderholzer U, Hohagen F, Klein T, et al. Impact of sleep deprivation and subsequent recovery sleep on cortisol in unmedicated depressed patients [J]. Am J Psychiatry, 2004, 161 (8): 1404-1410. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.8.1404.

(收稿日期: 2020-03-31)