

· 学术交流 ·

基于静息态功能磁共振成像观察加味酸枣仁汤治疗慢性失眠障碍的临床疗效

李洁 吕东升 马睿婷 王峥 郭治国 陈丽霞

010010 呼和浩特, 内蒙古自治区精神卫生中心 内蒙古自治区第三医院 内蒙古自治区脑科医院临床心理治疗中心(李洁), 睡眠医学中心(吕东升、郭治国), 医学检验科(马睿婷), 临床物理诊疗部(王峥), 党委办公室(陈丽霞)

通信作者: 陈丽霞, Email: clx001@sohu.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.05.008

【摘要】 目的 探讨加味酸枣仁汤治疗慢性失眠障碍(CID)患者的临床疗效及静息态功能磁共振(rs-fMRI)的神经影像学机制。方法 选取2020年10月—2022年1月于内蒙古自治区精神卫生中心门诊、社区门诊就诊及微信公众号平台招募的39例CID阴虚火旺证患者为研究对象。给予为期4周的加味酸枣仁汤治疗, 比较治疗前后患者失眠严重程度指数量表(ISI)、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、24项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)、重复性成套神经心理状态测验(RBANS)得分, 多导睡眠监测及rs-fMRI的变化, 采用Pearson相关分析检验时间序列均值与PSQI、ISI、HAMA、HAMD-24减分率的相关性。结果 最终纳入27例CID患者, 经加味酸枣仁汤治疗后, 患者的PSQI总分[(9.85 ± 3.48)比(12.82 ± 2.92)分]、ISI总分[(9.44 ± 5.66)比(17.30 ± 5.45)分]、HAMA总分[(6.67 ± 3.89)比(11.19 ± 4.71)分]、HAMD-24总分[(6.70 ± 4.48)比(11.52 ± 6.44)分]均低于治疗前, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), RBANS总分[(98.72 ± 9.30)分]高于治疗前[(88.92 ± 8.59)分], 差异有统计学意义($P < 0.05$), 多导睡眠监测结果与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 海马、丘脑、后扣带回及眶部额中回的功能连接发生变化, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 且左侧后扣带回-左侧额中回功能连接降低与HAMD-24减分率呈正相关($r=0.422$, $P=0.028$), 左侧眶部额中回-左侧前扣带回和旁扣带回功能连接降低与HAMD-24减分率呈负相关($r=-0.399$, $P=0.039$)。结论 加味酸枣仁汤治疗后, CID患者失眠症状及情绪改善明显, 其机制与调节海马、丘脑、后扣带回及眶部额中回等区域的异常功能活动有关。

【关键词】 失眠症; 加味酸枣仁汤; 慢性失眠障碍; 临床疗效; 静息态功能磁共振; 功能连接

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2019MS08099); 内蒙古自治区精神卫生中心院内项目(2022QNWN0005)

Clinical efficacy of Modified Suanzaoren Decoction for chronic insomnia disorder based on resting-state functional magnetic resonance imaging Li Jie, Lyu Dongsheng, Ma Ruiting, Wang Zheng, Guo Zhiguo, Chen Lixia

Clinical Psychology Center, Inner Mongolia Autonomous Region Mental Health Center & the Third Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region & Inner Mongolia Autonomous Region Brain Hospital, Huhhot 010010, China (Li J); Sleep Medicine Center, Inner Mongolia Autonomous Region Mental Health Center & the Third Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region & Inner Mongolia Autonomous Region Brain Hospital, Huhhot 010010, China (Lyu DS, Guo ZG); Department of Medical Laboratory, Inner Mongolia Autonomous Region Mental Health Center & the Third Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region & Inner Mongolia Autonomous Region Brain Hospital, Huhhot 010010, China (Ma RT); Department of Clinical Physics Diagnosis and Treatment, Inner Mongolia Autonomous Region Mental Health Center & the Third Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region & Inner Mongolia Autonomous Region Brain Hospital, Huhhot 010010, China (Wang Z); Office of the Party Committee, Inner Mongolia Autonomous Region Mental Health Center, Inner Mongolia Autonomous Region Third Hospital & Inner Mongolia Autonomous Region Brain Hospital, Hohhot 010010, China (Chen LX)
Corresponding author: Chen Lixia, Email: clx001@sohu.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical efficacy of Modified Suanzaoren Decoction for chronic

insomnia disorder (CID) patients and the neuroimaging mechanism of resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI). **Methods** From October 2020 to January 2022, 39 CID patients with yin-deficiency and fire-hyperactivity were selected from the Clinic of Inner Mongolia Autonomous Region Mental Health Center, Community Clinic and WeChat Official Account as research objects. Patients were given a 4-week treatment with Modified Suanzaoren Decoction. The scores of the Insomnia Severity Index (ISI), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Hamilton Anxiety Scale (HAMA), 24-item Hamilton Depression Scale (HAMD-24), Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), as well as polysomnography and rs-fMRI were compared before and after treatment in patients. Pearson correlation was used to analyze the correlation between testing time series mean and PSQI, ISI, HAMA, and HAMD-24 reduction rates. **Results** Twenty-seven patients with CID were finally included and after treatment with Modified Suanzaoren Decoction, the total PSQI score [(9.85 ± 3.48) vs (12.82 ± 2.92)], ISI score [(9.44 ± 5.66) vs (17.30 ± 5.45)], HAMA score [(6.67 ± 3.89) vs (11.19 ± 4.71)], and HAMD-24 score [(6.70 ± 4.48) vs (11.52 ± 6.44)] of the patients were all lower than before treatment, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The total score of RBANS (98.72 ± 9.30) was higher than before treatment (88.92 ± 8.59), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the results of polysomnography after treatment compared to before treatment ($P > 0.05$). The functional connections of the hippocampus, thalamus, posterior cingulate gyrus, and orbital frontal gyrus changed, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The decrease in functional connection between the left posterior cingulate gyrus and the left frontal gyrus was positively correlated with the reduction rate of HAMD-24 ($r=0.422$, $P=0.028$), while the decrease in functional connection between the left orbital frontal gyrus and the left anterior cingulate gyrus and the paracingulate gyrus was negatively correlated with the reduction rate of HAMD-24 ($r=-0.399$, $P=0.039$), and the differences were statistically significant. **Conclusions** After treatment with Modified Suanzaoren Decoction, the insomnia symptoms and emotions of CID patients improve significantly. The mechanism is related to the regulation of abnormal functional activities in areas such as the hippocampus, thalamus, posterior cingulate gyrus, and orbital frontal gyrus.

【Key words】 Insomnia; Modified Suanzaoren Decoction; Chronic insomnia disorder; Treatment outcome; Resting-state functional magnetic resonance imaging; Functional connection

Fund programs: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2019MS08099); Inner Mongolia Autonomous Region Mental Health Center Project (2022QNWN0005)

慢性失眠障碍(chronic insomnia disorder, CID)是临床常见的睡眠障碍类型,主要表现为入睡困难、睡眠维持困难、比期望的时间早醒以及次日感疲劳、困倦等,并增加焦虑、抑郁、心血管等疾病的发病风险,可能导致认知功能障碍^[1-2],患者可出现注意力下降、记忆力减退,甚至痴呆,对全球公共卫生造成了巨大的负担^[3-4]。在CID的治疗方法中,苯二氮䓬类药物使用最广,可改善患者主观睡眠的多项指标^[5],但这类药物的不良反应较明显,包括认知障碍、耐受性差、停药后反弹性失眠,以及滥用和依赖性等^[6]。中医对失眠的认识历史悠久,经验丰富,且世界范围内对中医药的接受程度也越来越高。在中医治疗失眠症的方剂中,酸枣仁汤是治疗阴虚火旺型失眠症的经典名方,出自《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治》:“虚劳虚烦不得眠,酸枣仁汤主之”。酸枣仁汤具有养血安神、清热祛燥的功效,主治阴虚火旺型的失眠症^[7]。中药中,琥珀具有镇静安神的作用,临床常在酸枣仁汤原方基础上加琥珀以加强安神的功效^[8]。既往研究表明加味酸枣仁汤成瘾和依赖性较低,且对学习记忆功能损害具有改善作用^[9],但目前多是通过症状量表对其治疗效果进行评估,主观性较强,神经生物学等客观评估指标较少,因此

有必要研究客观的评估指标及机制。

静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI),由于其具有无须完成特定任务、易于实施、无暴露辐射、非侵入性、患者容易配合等优点,已被越来越多地应用于CID发病机制和疗效的研究中,其中功能连接是rs-fMRI最常用的后处理方法之一。Jiang等^[10]发现持续性失眠症患者的功能网络改变主要为中间扣带回/副扣带回和右侧海马旁回功能连接增加、小脑和额上回及眶部额上回功能连接减弱。Kim等^[11]发现失眠障碍患者的丘脑与右内侧额上回、双侧颞中回及右侧海马旁回之间的功能连接较健康对照者增加。目前关于CID患者中医治疗后大脑功能变化的纵向研究较少,故本研究用功能连接分析方法探讨加味酸枣仁汤治疗CID患者疗效及其可能的神经影像学机制,并探索这些功能变化与临床疗效之间的相关性,以期找到多样化的治疗措施。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选取2020年10月—2022年1月于内蒙古自治区精神卫生中心门诊、社区门诊就诊及微信公众号平台招募的39例CID阴虚火旺证患者为研究对象。纳入标准:(1)符合ICSD-3中CID的

诊断标准^[12]。(2)符合《中医内科学(第九版)》^[13]中不寐阴虚火旺证的诊断标准。(3)年龄18~65岁。(4)有充分的理解能力,受教育年限 ≥ 9 年。排除标准:(1)入组前1周使用过镇静催眠药、抗抑郁药以及抗精神病药者。(2)药物依赖者或因药物导致失眠者。(3)处于哺乳期、妊娠期或准备妊娠的妇女。(4)合并严重的器质性疾病、精神障碍、重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的患者。(5)对药物主成分过敏,或有药物禁忌证者。(6)对核磁扫描有禁忌证者,或核磁扫描中发现有脑器质性疾病者。本研究已通过内蒙古自治区精神卫生中心伦理委员会的批准,伦理审批号:(2020)伦审第(3)号。所有患者均了解治疗及评估方法,并签署知情同意书。

2. 药物治疗:加味酸枣仁汤处方为炒酸枣仁、川芎、知母、茯苓、甘草,加琥珀粉(酸枣仁汤批号:15020207,琥珀粉批号:1504078,酸枣仁汤中药配方颗粒与琥珀粉由四川新绿色药业科技发展有限公司提供)。酸枣仁颗粒用温水冲服,琥珀倒入口中,用中药颗粒剂的药汤送服,每日早餐、晚餐后半小时服用,治疗时间为4周。

3. 研究工具:(1)一般资料调查表。包括性别、年龄、体重指数、受教育年限、睡眠疾病病程。(2)失眠严重程度指数量表(Insomnia Severity Index, ISI)^[14]。ISI用于筛查失眠,包括7个条目,每个条目计0~4分,总分0~28分,得分越高表示失眠严重程度越重。(3)匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh Sleep Index Scale, PSQI)^[15]。该量表用于评定患者最近1个月的睡眠质量,由19个自评条目和5个他评条目构成,其中第19个自评条目和5个他评条目不参与计分,其余18个条目组成7个因子,每个因子计0~3分,累积各因子得分为PSQI总分,总分为0~21分,得分越高表示睡眠质量越差。(4)HAMD-24^[16]。采用HAMD-24评定患者抑郁症状,大部分项目采用0~4分的5级评分法,得分越高表示抑郁症状的严重程度越重。(5)HAMA^[17]。采用HAMA评估患者焦虑症状,所有项目采用0~4分的5级评分法,得分越高表示焦虑症状的严重程度越重。(6)重复性成套神经心理状态测验(Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS)^[18]。RBANS用于评估神经认知功能,包括12个条目,分5个因子,每个因子分由所包含条目的原始分通过查表所得。5个因子包括:即刻回忆、视觉广度、言语功能、注意、延时记忆,量表总分由5个因子分值之和查表而得。(7)多导睡眠监测仪(Grael, 澳大利亚)^[19]。用于记录患者入组前及治疗4周后客观睡眠情况。采用多导

睡眠监测仪监测患者整夜睡眠的睡眠时间、睡眠结构等内容,由本院睡眠监测部专业技师负责报告的分析。ISI、PSQI、HAMD-24、HAMA在入组前、治疗4周后评定1次,共2次。

4. MRI数据采集:采用Siemens Skyra 3.0T MR扫描仪,16通道头颈联合线圈进行核磁数据采集。第1次扫描时间为基线期,第2次为加味酸枣仁汤治疗4周后。MRI采集由本院影像科医生完成。扫描时采用仰卧位,保持放松姿势,用头部垫枕固定器和耳塞来限制患者头部运动和减少扫描噪声以防止其头部移动,并要求患者大脑尽量不进行思考。先进行全脑常规T₁W、T₂W轴位扫描,以排除颅脑器质性疾病。rs-fMRI根据实时功能成像程序的MR仪扫描方式,采用平面回波成像序列。参数设置如下,为连续扫描37层,层厚4 mm,层间隔0 mm,体素规格为3 mm \times 3 mm \times 3 mm,脉冲重复时间2 000 ms,回波时间30 ms,视野大小=240 mm \times 240 mm,矩阵=64 \times 64,翻转角度为90°,共240个时间点,扫描时间约8 min。

5. 数据预处理与质量控制方法:基于MATLAB 2020软件,采用SPM12和DPARSF5.0对rs-fMRI数据进行预处理,将数据转换为NIFTI格式,剔除前10个时间点图像,进行时间校正,头动校正,排除头动参数 > 3 mm,转动 $> 3^\circ$ 的被试,将结构像配准到功能像空间,并把结构像分割为白质、灰质、脑脊液,同时生成一个组水平模板,进一步空间标准化到蒙特利尔神经研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)模板,重采样为3 mm \times 3 mm \times 3 mm的体素大小再进行滤波、去除协变量、去线性漂移、平滑。参与本研究的医师均经过量表一致性评估培训,以保证数据可靠性。

6. 功能连接分析:使用基于MATLAB2020的DPARSF和SPM12软件包进行计算。选取右侧海马、右侧丘脑、左侧后扣带回、左侧眶部额中回为感兴趣区,将这些脑区的MNI坐标输入并设定半径为6 mm的小球作为感兴趣区,采用基于体素的全脑功能连接分析方法,通过提取时间序列进行Pearson相关分析,生成一个相关系数(r 值)。采用Fisher将 r 值转换为 Z 值,将治疗前后 Z 值进行配对样本 t 检验,利用高斯随机场理论(Gaussian Random Field, GRF)校正,voxel $P < 0.01$, cluster $P < 0.05$, Cluster size ≥ 30 ,找出与感兴趣区有功能连接改变的脑区,即结果中 $P < 0.05$ 且Cluster size ≥ 30 为差异有统计学意义。

7. 统计学方法:采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。采用Shapiro-Wilk检验计量资料的正态性,

符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对样本 t 检验;不符合正态分布用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组内比较采用 Wilcoxon 秩和检验。为探讨 CID 患者治疗前后功能连接改变与失眠程度及焦虑、抑郁情绪的关系,提取与感兴趣区有功能连接改变的脑区的平均时间序列,采用 Pearson 相关分析检验时间序列均值与 PSQI、ISI、HAMA、HAMD-24 减分率的相关性。减分率(%)=[(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分] \times 100%。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 一般人口学资料分析:本研究共纳入 39 例 CID 患者,其中因患者个人原因未进行第 2 次检查共 6 例,因多导睡眠监测结果显示中、重度睡眠呼吸暂停综合征共 5 例,因不能接受 MRI 扫描检查 1 例,最终纳入 27 例 CID 患者。其中 21 名女性,6 名男性,年龄(44.70 ± 12.39)岁,受教育年限(14.41 ± 2.47)年,睡眠疾病病程(7.94 ± 5.40)年,体重指数(22.35 ± 2.32) kg/m^2 。

2. 临床疗效评估:治疗后,患者 PSQI 总分、主观睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率得分低于治疗前,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); ISI 总分、失眠情况、睡眠状况、对日常生活影响、睡眠问题是否更为显著、对睡眠问题焦虑/担心得分低于治疗前,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); HAMD-24 及 HAMA 总分低于治疗前,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); RBANS 总分和即刻回忆、注意、延时记忆因子得分高于治疗前,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。患者治疗前后多导睡眠监测结果比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。

3. 基于感兴趣区的全脑功能连接分析:与治疗前相比,治疗后患者的右侧海马与左侧楔前叶功能连接降低,右侧丘脑与右侧颞上回、左侧楔前叶功能连接降低,左侧后扣带回与左侧额中回功能连接降低,左侧眶部额中回与左侧前扣带回和旁扣带脑回、左内侧和旁扣带脑回功能连接降低,见表 3、图 1。HAMD-24 减分率与左侧后扣带回-左侧额中回功能连接降低呈正相关($r=0.422, P=0.028$),与左侧眶部额中回-左侧前扣带回和旁扣带脑回功能连接降低呈负相关($r=-0.399, P=0.039$)。

讨论 本研究结果显示, CID 患者经加味酸枣仁汤治疗后失眠症状及情绪改善明显, ISI、PSQI、HAMA、HAMD-24 总分低于治疗前, RBANS 测评分数高于治疗前,表明加味酸枣仁汤可以改善患者失眠症状,减轻焦虑、抑郁情绪,同时可提高其认知功

能。研究表明,酸枣仁汤通过介导血清素受体通路和多巴胺受体通路,调节机体神经系统和内分泌系统的信号转导,进而调节脑内神经递质,起到镇静、抗抑郁的作用^[20]。既往研究表明,酸枣仁汤也可以增强血清素及其受体的亲和力,进而增加睡眠活动,通过激活血清素可达到催眠效果^[21]。加味酸枣仁汤联合艾司西酞普兰片治疗失眠症的研究表明,加味酸枣仁汤可有效减轻患者焦虑、抑郁情绪,改善失眠症状,且安全性较高^[22]。本研究结果显示,治疗前后多导睡眠监测各项指标比较,差异无统计学意义,可能与 CID 患者对睡眠环境要求较高有关,且有研究发现原发性失眠患者的失眠主观体验与多导睡眠监测结果不一致,存在显著差异^[23],这也是多导睡眠监测没有成为失眠障碍诊断标准的原因之一。

左侧眶部额中回位于额叶,额叶具有多种高级认知功能,负责思维活动,参与决策、思考和计算,且与人的需要以及情感变化相关,能够评估积极、消极情绪的变化^[24]。既往研究表明,与健康对照组相比,原发性失眠患者左侧眶部额叶皮层和右侧额下回之间的功能连接减弱,右侧额下回与左侧眶部额叶皮层之间功能连接降低,左侧眶部额叶皮层和右侧额下回之间的功能连接减弱与 ISI、焦虑自评量表、抑郁自评量表评分呈负相关^[25]。本研究结果显示,加味酸枣仁汤治疗后患者左侧眶部额中回与左侧前扣带回和旁扣带脑回、左内侧和旁扣带脑回功能连接降低,表明 CID 患者左侧眶部额皮质中神经元同步活动发生变化,提示 CID 的发生可能与左侧眶部额皮质区有关,且左侧眶部额中回-左侧前扣带回和旁扣带脑回功能连接降低与 HAMD-24 减分率呈负相关,表明功能连接降低程度越小,抑郁情绪缓解越明显,提示加味酸枣仁汤对抑郁的改善作用可能是通过升高左侧眶部额中回功能连接来实现的。

丘脑是感觉传入非特异投射系统的主要组成部分,对维持大脑皮层的觉醒状态起决定性作用。原发性失眠患者的前扣带回、眶部皮质、海马、尾状核和壳核与丘脑的功能连接减少,右侧丘脑与右侧前扣带回的功能连接强度与抑郁自评量表评分呈负相关^[26]。有研究表明,患者嗜睡严重程度与丘脑皮层功能连接减低程度有关^[27]。本研究结果显示,加味酸枣仁汤治疗后患者右侧丘脑与右侧颞上回、左侧楔前叶功能连接降低,表明治疗后丘脑皮层较治疗前兴奋程度下降,患者睡眠较前改善。

海马是人类大脑的记忆宫殿。在记忆、学习、编码信息以及情绪调控中起关键作用^[28]。Leerssen 等^[29]

表1 CID患者治疗前后PSQI、ISI、HAMA、HAMD-24、RBANS评分比较(分)

组别	例数	PSQI							总分($\bar{x} \pm s$)
		主观睡眠质量 [$M(P_{25}, P_{75})$]	入睡时间 [$M(P_{25}, P_{75})$]	睡眠时间 [$M(P_{25}, P_{75})$]	睡眠效率 [$M(P_{25}, P_{75})$]	睡眠障碍 [$M(P_{25}, P_{75})$]	催眠药物 [$M(P_{25}, P_{75})$]	日间功能障碍 [$M(P_{25}, P_{75})$]	
治疗前	27	2(2, 2)	3(2, 3)	2(1, 3)	2(2, 3)	1(1, 2)	0(0, 1)	1(0, 1)	12.82 ± 2.92
治疗后	27	1(1, 1)	1(1, 2)	1(1, 1)	1(0, 1)	1(1, 2)	2(0, 3)	0(0, 1)	9.85 ± 3.48
Z/t值		-4.420	-4.261	-3.624	-3.586	-1.667	2.939	-1.143	5.057
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.096	0.003	0.143	<0.001

组别	例数	ISI					总分 ($\bar{x} \pm s$)	HAMA总分 ($\bar{x} \pm s$)	HAMD-24总分 ($\bar{x} \pm s$)
		失眠情况 [$M(P_{25}, P_{75})$]	睡眠状况 [$M(P_{25}, P_{75})$]	对日常生活影响 [$M(P_{25}, P_{75})$]	睡眠问题是否 更为显著 [$M(P_{25}, P_{75})$]	对睡眠问题 焦虑/担心 [$M(P_{25}, P_{75})$]			
治疗前	27	6(5, 8)	3(2, 4)	2(2, 3)	3(1, 4)	3(2, 4)	17.30 ± 5.45	11.19 ± 4.71	11.52 ± 6.44
治疗后	27	2(2, 5)	1(1, 3)	1(1, 3)	1(1, 3)	1(1, 3)	9.44 ± 5.66	6.67 ± 3.89	6.70 ± 4.48
Z/t值		-4.473	-3.769	-2.837	-3.673	-3.095	7.993	6.218	6.040
P值		<0.001	<0.001	0.005	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	RBANS($\bar{x} \pm s$)					
		即刻回忆	视觉广度	言语功能	注意	延时记忆	总分
治疗前	27	84.00 ± 12.30	83.68 ± 11.21	97.96 ± 9.38	93.16 ± 30.42	95.44 ± 8.24	88.92 ± 8.59
治疗后	27	102.00 ± 13.92	83.20 ± 12.84	100.24 ± 11.62	106.32 ± 12.31	104.04 ± 11.84	98.72 ± 9.30
t值		-6.647	0.205	-0.800	-2.267	-4.047	-6.257
P值		<0.001	0.840	0.431	0.033	<0.001	<0.001

注: CID 慢性失眠障碍; PSQI 匹兹堡睡眠质量指数量表; ISI 失眠严重程度指数量表; HAMA 汉密尔顿焦虑量表; HAMD 汉密尔顿抑郁量表; RBANS 重复性成套神经心理状态测验

表2 CID患者治疗前后多导睡眠监测数据比较

组别	例数	总睡眠时间	睡眠效率	睡眠潜伏期	N1期持续时间	N1期持续时间/总睡眠时间
		(min, $\bar{x} \pm s$)	(%, $\bar{x} \pm s$)	[min, $M(P_{25}, P_{75})$]	[min, $M(P_{25}, P_{75})$]	(%, $\bar{x} \pm s$)
治疗前	27	361.46 ± 67.79	79.91 ± 12.89	21.50(10.00, 40.50)	53.00(43.50, 87.00)	17.78 ± 9.02
治疗后	27	378.44 ± 46.45	84.59 ± 8.57	24.00(7.00, 35.00)	48.00(37.00, 62.00)	15.13 ± 6.50
t/Z值		-1.084	-1.577	-0.553	-1.651	1.960
P值		0.288	0.127	0.581	0.099	0.061

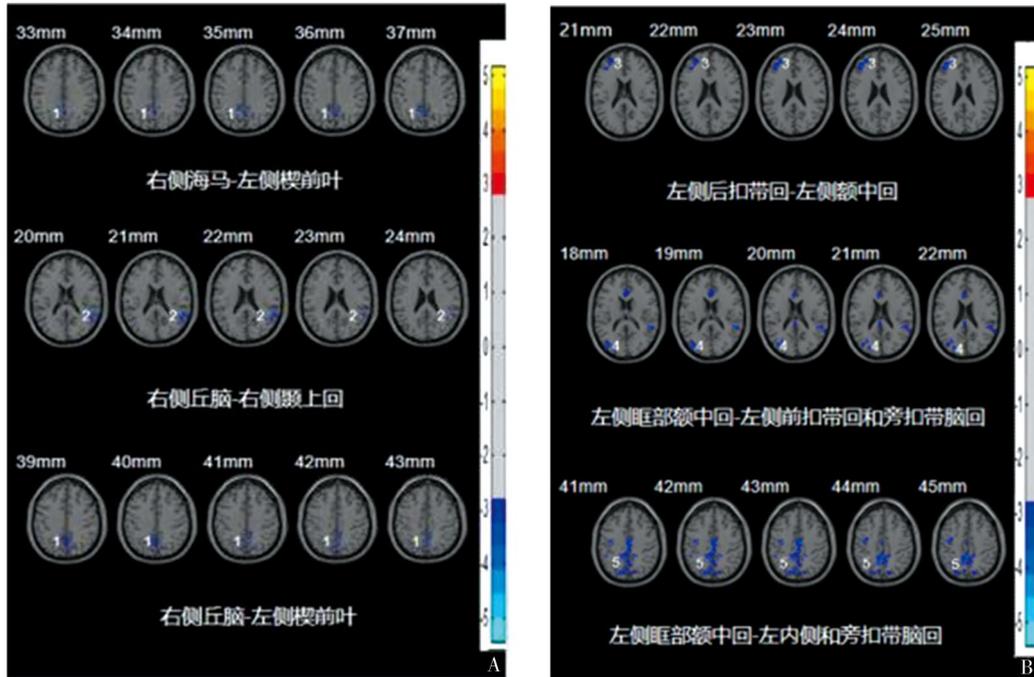
组别	例数	N2期持续时间	N2期持续时间/总睡眠时间	N3期持续时间	N3期持续时间/总睡眠时间
		(min, $\bar{x} \pm s$)	(%, $\bar{x} \pm s$)	[min, $M(P_{25}, P_{75})$]	[%, $M(P_{25}, P_{75})$]
治疗前	27	206.67 ± 54.57	57.29 ± 10.53	6.50(33.50, 0.50)	1.90(0, 0.20)
治疗后	27	212.19 ± 35.03	55.90 ± 6.43	19.50(45.00, 7.50)	5.50(10.10, 2.00)
t/Z值		-0.505	0.854	1.943	1.905
P值		0.618	0.401	0.052	0.057

注: CID 慢性失眠障碍

表3 CID患者治疗前后功能连接改变的脑区

感兴趣区	大脑区域	功能连接	MNI坐标			Cluster Size	t值
			X	Y	Z		
右侧海马	左侧楔前叶	降低	-3	-54	33	32	-4.608
右侧丘脑	右侧颞上回	降低	51	-42	18	32	-5.724
	左侧楔前叶	降低	0	-72	39	34	-3.945
左侧后扣带回	左侧额中回	降低	-30	51	24	40	-3.951
左侧眶额中回	左侧前扣带回和旁扣带脑回	降低	0	30	18	30	-4.127
	左内侧和旁扣带脑回	降低	-3	-24	42	75	-6.212

注: CID 慢性失眠障碍; MNI 蒙特利尔神经研究所; Cluster Size 脑区体素大小; 高斯随机场理论校正, voxel $P < 0.01$, cluster $P < 0.05$ 且 Cluster size ≥ 30



注: 1 为左侧楔前叶; 2 为右侧颞上回; 3 为左侧额中回; 4 为左侧前扣带回和旁扣带回, 5 为左内侧和旁扣带回; 蓝色等冷色系代表功能连接降低

图1 慢性失眠障碍患者功能连接改变的脑区

研究发现,与健康对照组相比,海马与默认模式网络(default mode network, DMN)节点之间连接较强的个体睡眠效率较低、快速眼动睡眠较少、睡眠潜伏期较长,且连通性强度与失眠严重程度、主观睡眠效率相关。本研究结果显示,在加味酸枣仁汤治疗后患者右侧海马与左侧楔前叶(楔前叶为DMN节点之一)功能连接降低,提示可能抑制了过度活跃状态,从而改善患者睡眠质量。

后扣带回参与意识、自我评估和情感变化等活动,是DMN的主要节点。Yan等^[30]研究发现,原发性失眠患者左侧额下回的度中心度降低和左侧后扣带回功能连接降低与PSQI、ISI得分呈正相关。本研究结果显示,在加味酸枣仁汤治疗后,患者左侧后扣带回与左侧额中回功能连接降低,表明DMN活跃状态下降,且左侧后扣带回与左侧额中回功能连接降低与HAMD-24减分率呈正相关,表明功能连接降低程度越大,患者抑郁情绪缓解越明显,提示加味酸枣仁汤对抑郁的改善作用可能是通过减低后扣带回功能连接来实现的。

本研究存在一定的局限性:(1)本研究未设置空白对照组,未来研究应进行大样本随机双盲对照,并设置空白对照组,使加味酸枣仁汤改善CID患者失眠症状的研究结果更具有说服力;(2)本研究只记录了

加味酸枣仁汤治疗1次后的临床疗效及rs-fMRI结果,未来研究对不同治疗时间段CID患者的治疗效果进行分析,以探究各时间段疗效是否为连续性变化。

综上所述,本研究结果表明,加味酸枣仁汤可提高CID患者的主观睡眠质量,改善患者的焦虑、抑郁情绪及认知功能,且可改变患者局部脑区的功能连接,其治疗CID机制可能与调节海马、丘脑、后扣带回及眶部额中回等区域的异常功能活动有关。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 数据采集为李洁、郭志国;数据整理、论文撰写为李洁;数据统计分析李洁、吕东升;试验设计为吕东升、郭志国;论文修改为马睿婷、王峥;研究指导、论文修改为陈丽霞

参 考 文 献

- [1] Lim AS, Kowgier M, Yu L, et al. Sleep fragmentation and the risk of incident Alzheimer's disease and cognitive decline in older persons[J]. Sleep, 2013, 36(7): 1027-1032. DOI: 10.5665/sleep.2802.
- [2] Kalmbach DA, Anderson JR, Drake CL. The impact of stress on sleep: pathogenic sleep reactivity as a vulnerability to insomnia and circadian disorders[J]. J Sleep Res, 2018, 27(6): e12710. DOI: 10.1111/jsr.12710.
- [3] Riemann D, Spiegelhalter K, Feige B, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence[J]. Sleep Med Rev, 2010, 14(1): 19-31. DOI: 10.1016/j.smrv.2009.04.002.

- [4] Liu Y, Xu X, Dong M, et al. Treatment of insomnia with tricyclic antidepressants: a meta-analysis of polysomnographic randomized controlled trials[J]. *Sleep Med*, 2017, 34: 126-133. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.03.007.
- [5] Mendonça F, de Mendonça G, Souza LC, et al. Benzodiazepines and sleep architecture: a systematic review[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2023, 22(2): 172-179. DOI: 10.2174/1871527320666210618103344.
- [6] Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery[J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(2): 197-245. DOI: 10.1124/pr.117.014381.
- [7] 朱益幡, 蒋建明, 周洁. 酸枣仁汤联合右佐匹克隆治疗原发性失眠临床研究[J]. *新中医*, 2022, 54(1): 35-38. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2022.01.006.
Zhu YF, Jiang JM, Zhou J. Clinical study on suanzaoren tang combined with eszopiclone for primary insomnia[J]. *New Chinese Medicine*, 2022, 54(1): 35-38.
- [8] 邵世才. 失眠的中医辨证临床观察[D]. 北京: 中国中医科学院, 2009.
- [9] 吴王芳, 张永华. 加味酸枣仁汤对阴虚火旺型慢性失眠患者认知功能的影响[J]. *新中医*, 2020, 52(19): 31-35. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2020.19.008.
Wu WF, Zhang YH. Effect of modified suanzaoren tang on cognitive function in patients with chronic insomnia of yin deficiency with effulgent fire type[J]. *New Chinese Medicine*, 2020, 52(19): 31-35.
- [10] Jiang B, He D, Guo Z, et al. Effect-size seed-based d mapping of resting-state fMRI for persistent insomnia disorder[J]. *Sleep Breath*, 2020, 24(2): 653-659. DOI: 10.1007/s11325-019-02001-3.
- [11] Kim N, Won E, Cho SE, et al. Thalamocortical functional connectivity in patients with insomnia using resting-state fMRI[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2021, 46(6): E639-E646. DOI: 10.1503/jpn.210066.
- [12] American Academy of sleep Medicion. International classification of sleep disorders-third edition[M]. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014: 21-39.
- [13] 吴勉华, 王新月. 中医内科学(第九版)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018.
- [14] Morin CM, Belleville G, Bélanger L, et al. The insomnia severity index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response[J]. *Sleep*, 2011, 34(5): 601-608. DOI: 10.1093/sleep/34.5.601.
- [15] Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoffl S, et al. Validation of the brazilian portuguese version of the pittsburgh sleep quality index[J]. *Sleep Med*, 2011, 12(1): 70-75. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.04.020.
- [16] 汤毓华, 张明园. 汉密顿抑郁量表(HAMD)[J]. *上海精神医学*, 1984(2): 61-64.
- [17] 汤毓华, 张明园. 汉密顿焦虑量表(HAMA)[J]. *上海精神医学*, 1984(2): 64-65.
- [18] 张保华, 谭云龙, 张五芳, 等. 重复性成套神经心理状态测验的信度、效度分析[J]. *中国心理卫生志*, 2008, 22(12): 865-869. DOI: 10.3321/j.issn: 1000-6729.2008.12.001.
Zhang BH, Tan YL, Zhang WF, et al. Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in Chinese: reliability and validity[J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2008, 22(12): 865-869.
- [19] Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine[J]. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8(5): 597-619. DOI: 10.5664/jesm.2172.
- [20] 叶雪珂, 姚妮. 酸枣仁汤异病同治失眠和抑郁症整合药理学机制[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(8): 69-73. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2021.08.014.
Ye XK, Yao W. Mechanism of treating different diseases with same method of suanzaoren decoction in insomnia and depression based on integrated pharmacology[J]. *Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 23(8): 69-73.
- [21] Yang B, Zhang A, Sun H, et al. Metabolomic study of insomnia and intervention effects of Suanzaoren decoction using ultra-performanceliquid-chromatography/electrospray-ionization synapt high-definition mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 58: 113-124. DOI: 10.1016/j.jpba.2011.09.033.
- [22] 邹可庭, 余苑香. 加味酸枣仁汤联合艾司西酞普兰片治疗失眠症的临床疗效及其安全性[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(15): 134-136. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.15.048.
- [23] Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005 [J]. *Sleep*, 2005, 28(4): 499-521. DOI: 10.1093/sleep/28.4.499.
- [24] Michl P, Meindl T, Meister F, et al. Neurobiological underpinnings of shame and guilt: a pilot fMRI study[J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2014, 9(2): 150-157. DOI: 10.1093/scan/nss114.
- [25] Xie D, Qin H, Dong F, et al. Functional connectivity abnormalities of brain regions with structural deficits in primary insomnia patients[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 566. DOI: 10.3389/fnins.2020.00566.
- [26] Li M, Wang R, Zhao M, et al. Abnormalities of thalamus volume and resting state functional connectivity in primary insomnia patients[J]. *Brain Imaging Behav*, 2019, 13(5): 1193-1201. DOI: 10.1007/s11682-018-9932-y.
- [27] Killgore W, Vanuk JR, Knight SA, et al. Daytime sleepiness is associated with altered resting thalamocortical connectivity[J]. *Neuroreport*, 2015, 26(13): 779-784. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000418.
- [28] Phelps EA. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2004, 14(2): 198-202. DOI: 10.1016/j.conb.2004.03.015.
- [29] Leerssen J, Wassing R, Ramautar JR, et al. Increased hippocampal-prefrontal functional connectivity in insomnia[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2019, 160: 144-150. DOI: 10.1016/j.nlm.2018.02.006.
- [30] Yan CQ, Wang X, Huo JW, et al. Abnormal global brain functional connectivity in primary insomnia patients: a resting-state functional MRI study[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 856. DOI: 10.3389/fneur.2018.00856.

(收稿日期: 2024-02-08)

(本文编辑: 郑圣洁)