

酸枣仁在虚烦型失眠治疗中的用药剂量与疗效关系探析^Δ

文霞*,王和平,周智春,李晓芳[#](川北医学院附属遂宁中医医院心病科,四川 遂宁 629000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)11-1325-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.11.009



摘要 目的:探讨酸枣仁在虚烦型失眠治疗中的用药剂量与临床疗效之间的关系,明确其最佳治疗剂量及安全性范围。方法:采用随机对照试验的方法,纳入2022—2023年该院确诊为虚烦型失眠的患者100例,按照随机数字表法分为常规组(酸枣仁15 g/d)和加量组(酸枣仁30 g/d),每组50例,两组疗程均为14 d。观察两组患者治疗前后匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、中医证候积分、临床疗效及不良反应发生情况。结果:治疗后,两组患者的PSQI评分、中医证候积分均较治疗前显著降低,且加量组患者改善幅度较常规组更大,差异均有统计学意义($P<0.01$)。加量组患者的总有效率为94.0%(47/50),显著高于常规组的80.0%(40/50),差异有统计学意义($P=0.043$)。两组患者均未出现严重不良反应,安全性良好。结论:酸枣仁在虚烦型失眠患者中具有良好疗效,且30 g/d剂量的酸枣仁在提高睡眠质量和缓解中医证候方面较15 g/d剂量更具优势,且安全性可控,临床可根据病情适度加量使用。

关键词 酸枣仁;虚烦型失眠;剂量-效应;随机对照试验;匹兹堡睡眠质量指数;中医证候积分

Dose-Response Analysis of *Ziziphi Spinosae Semen* in the Treatment of Xufan-Type Insomnia^Δ

WEN Xia, WANG Heping, ZHOU Zhichun, LI Xiaofang (Dept. of Cardiology, Suining Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to North Sichuan Medical College, Sichuan Suining 629000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the correlation between the dosage and clinical efficacy of *Ziziphi spinosae semen* in the treatment of Xufan-type insomnia, and to identify the optimal therapeutic dose and safety profile. **METHODS:** A randomized controlled trial method was used, 100 patients diagnosed with Xufan-type insomnia in the hospital from 2022 to 2023 were exacted to be divided into the conventional-dose group (*Ziziphi spinosae semen* for 15 g/d) and high-dose group (*Ziziphi spinosae semen* for 30 g/d) according to the random number table method, with 50 cases in each group. The treatment duration for both groups was 14 d. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), traditional Chinese medicine symptom scores, clinical efficacy, and adverse drug reactions were observed before and after treatment. **RESULTS:** After treatment, the PSQI scores and traditional Chinese medicine symptom syndrome scores of both groups were significantly lower than those before treatment, and the high-dose group was greater than the conventional-dose group, the differences were statistically significant ($P<0.01$). The total effective rate of the high-dose group was 94.0% (47/50), significantly higher than 80.0% (40/50) of the conventional group, the difference was statistically significant ($P=0.043$). No severe adverse drug reactions were reported in either group. **CONCLUSIONS:** *Ziziphi spinosae semen* demonstrates significant efficacy in the treatment of Xufan-type insomnia. Moreover, the 30 g/d *Ziziphi spinosae semen* is more advantageous in improving sleep quality and alleviating traditional Chinese syndrome compared with the 15 g/d. It is also safe and controllable, and clinical use of higher doses is recommended based on patients' condition.

KEYWORDS *Ziziphi spinosae semen*; Xufan-type insomnia; Dose-response; Randomized controlled trial; Pittsburgh Sleep Quality Index; Traditional Chinese medicine

^Δ 基金项目:国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室项目(No. 国中医药人教函[2022]75号);四川省中医药管理局科学技术研究专项课题(No. 2020LC0217)

* 住院医师,硕士。研究方向:中医内科学心血管疾病。E-mail: 879710824@qq.com

[#] 通信作者:主任医师,硕士。研究方向:中西医结合心血管疾病。E-mail: 80830187@qq.com

失眠是临床常见的睡眠障碍性疾病,其发病率逐年升高,已成为影响全球公众健康的重要问题。流行病学研究显示,在来自不同国家的各类成年人样本中,约30%的成年人报告了1种或多种失眠症状:入睡困难、睡眠维持困难、早醒,以及在某些情况下睡眠无法恢复或质量差^[1-2]。中医学,失眠可归于“不寐”范畴,其中虚烦型失眠因情志失调、阴血不足、心神失养所

致,常表现为难以入寐、多梦易醒、心悸健忘等症状,其病机复杂且易反复发作,对患者的生活质量造成显著影响^[3-4]。

酸枣仁作为传统安神要药,早在《金匱要略》中便以“酸枣仁汤”为主方应用于虚劳虚烦不得眠的治疗,其养肝宁心、敛汗生津之效备受历代医家推崇^[5-6]。现代药理学研究亦证实,酸枣仁中皂苷类、黄酮类及生物碱成分可通过调节 γ -氨基丁酸(GABA)能系统、抑制中枢神经兴奋性等多途径发挥镇静催眠作用^[6]。然而,尽管酸枣仁在失眠治疗中的临床价值已获广泛认可,其用药剂量与疗效间的量化关系仍存在争议。《中华人民共和国药典(一部)》(2020年版)建议酸枣仁日用量为10~15 g,但临床实践中剂量跨度较大(6~30 g),且缺乏针对虚烦证型的精准化用药指导。部分研究提示,低剂量酸枣仁(≤ 10 g)对轻度失眠有效,而中重度患者常需增加至15~20 g方能显效^[7]。但此类结论多基于小样本观察或经验性总结,尚未形成系统性证据链。此外,酸枣仁的剂量-效应曲线是否存在“阈值效应”或“平台效应”,其安全性边界如何界定,仍需通过规范化的临床研究加以验证。因此,本研究通过单中心、随机对照试验探讨酸枣仁不同剂量在虚烦型失眠患者中的疗效差异及安全性,为临床科学、合理使用酸枣仁提供数据支持与实践参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究为单中心、随机对照试验,研究对象为2022—2023年我院心病科门诊及病房诊断为虚烦型失眠的患者100例。本研究由我院伦理委员会审核批准(伦理批号:yjsktb9126),所有患者均符合《中医病证诊断疗效标准》中失眠病证及虚烦证型的诊断标准,治疗过程中单独使用酸枣仁中药煎剂,不联合应用其他镇静或助眠药物。纳入标准:年龄18~70岁;符合虚烦型失眠的中医辨证标准;首次就诊前1周内未使用镇静、安神类中西药物;治疗期间未接受针灸、心理干预等其他治疗;签署知情同意书,临床资料完整,依从性良好。排除标准:合并严重心、肝、肾、脑血管等器质性疾病者;伴有精神类疾病,如精神分裂症、双相障碍等者;妊娠期或哺乳期妇女;对酸枣仁或其他中药成分过敏者;治疗期间中断治疗或资料不完整者。

按照随机数字表法将患者分为常规组50例、加量组50例。两组患者在性别、年龄、病程、合并基础疾病等一般资料方面具有可比性,见表1。

表1 两组患者一般资料比较

项目	常规组(n=50)	加量组(n=50)	统计量(χ^2)	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	46.3 \pm 11.5	45.7 \pm 10.9	0.251	0.802
性别(男性/女性)/例	22/28	20/30	0.163	0.686
病程($\bar{x}\pm s$,月)	6.9 \pm 2.7	7.1 \pm 3.1	0.343	0.732
体重指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.8 \pm 2.6	24.1 \pm 2.9	0.567	0.572
高血压/例(%)	6(12.0)	7(14.0)	0.104	0.747
糖尿病/例(%)	4(8.0)	5(10.0)	0.114	0.736
文化程度/例(%)				
初中及以下	16(32.0)	15(30.0)	0.115	0.944
高中/中专	20(40.0)	21(42.0)		
大专及以上	14(28.0)	14(28.0)		

1.2 方法

常规组患者每日煎服酸枣仁15 g,分早晚2次温服,疗程为14 d。参考既往研究,加量组患者每日煎服酸枣仁30 g,分早晚2次温服,疗程为14 d^[8-9]。中药来源统一,由我院中药房配发,煎煮方式标准化。

1.3 观察指标

(1)主要指标:主观睡眠质量评分,于治疗前后采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)对患者进行评估,总分为21分,分值越高表示睡眠质量越差,差值变化反映干预效果。(2)次要指标:①中医证候积分:依据“烦躁不安”“心悸”“多梦易醒”“健忘”和“盗汗”等7个主要证候,按0(无)至3分(重度)评分,求和得到中医证据积分。②不良反应与安全性评估:观察并记录治疗期间是否出现恶心、腹胀、腹泻、皮疹等不良反应,并于治疗前后检测肝肾功能指标[丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血清肌酐(SCr)]以评估用药安全性。

1.4 疗效评定标准

依据《中药新药临床研究指导原则》评定疗效。痊愈:睡眠时间增加 ≥ 3 h,PSQI评分降低 $\geq 75\%$,中医证候积分降低 $\geq 70\%$;显效:睡眠时间增加1.5~<3 h,PSQI评分降低50%~<75%,中医证候积分降低50%~<70%;有效:睡眠时间增加<1.5 h,PSQI评分降低30%~<50%,中医证候积分降低30%~<50%;无效:睡眠改善不明显或加重,PSQI评分降低<30%,中医证候积分变化<30%。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

1.5 统计学方法

所有数据采用SPSS26.0统计软件进行分析,计量资料如PSQI评分、中医证候积分等以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料如临床疗效等以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PSQI评分比较

治疗前,两组患者PSQI评分的差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的PSQI评分均较治疗前显著降低,其中加量组改善更明显,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表2。

表2 两组患者治疗前后PSQI评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	治疗前	治疗后	差值	t	P
加量组(n=50)	15.5 \pm 2.4	8.1 \pm 1.9	7.4 \pm 1.5	23.61 ^b	<0.001 ^b
常规组(n=50)	15.2 \pm 2.1	10.4 \pm 2.3	4.8 \pm 1.2	17.13 ^a	<0.001 ^a
t	0.65	-5.45	8.42		
P	0.57	<0.001	<0.001		

注:“a”表示常规组治疗前后的差异;“b”表示加量组治疗前后的差异。

2.2 中医证候积分改善情况比较

治疗后,两组患者的中医证候积分均显著降低,加量组患者中医证候积分降低幅度较常规组更大,差异有统计学意义($P<0.01$),见表3。

2.3 临床疗效比较

加量组患者的总有效率明显高于常规组,差异有统计学

表 3 两组患者治疗前后中医证候积分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)					
组别	治疗前	治疗后	差值	<i>t</i>	<i>P</i>
加量组 (<i>n</i> =50)	18.5±3.1	8.6±2.8	9.9±2.1	18.32 ^b	<0.001 ^b
常规组 (<i>n</i> =50)	18.7±3.4	11.3±3.2	7.4±1.6	14.67 ^a	<0.001 ^a
<i>t</i>	-0.31	-4.49	6.02		
<i>P</i>	0.76	<0.001	<0.001		

注:a表示常规组治疗前后的差异;b表示加量组治疗前后的差异。

意义(*P*<0.05),见表4。

表 4 两组患者临床疗效比较[例(%)]					
组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
加量组 (<i>n</i> =50)	16 (32.0)	20 (40.0)	11 (22.0)	3 (6.0)	47 (94.0)
常规组 (<i>n</i> =50)	8 (16.0)	14 (28.0)	18 (36.0)	10 (20.0)	40 (80.0)
χ^2	3.51	1.60	2.38	4.33	6.29
<i>P</i>	0.06	0.21	0.12	0.03	0.043

2.4 不良反应比较

治疗过程中,两组患者均无严重不良反应。常规组患者出现轻度腹胀2例,恶心1例;加量组患者出现轻度腹泻2例(其中1例伴轻度皮疹);经肝肾功能复查,ALT、AST和SCr指标均在正常范围内。常规组和加量组患者的不良反应发生率分别为6.0%(3/50)、4.0%(2/50),差异无统计学意义(*P*>0.05),表明酸枣仁在2种剂量下均具有良好的安全性。

3 讨论

本研究采用随机对照设计,对100例虚烦型失眠患者进行疗效观察,结果表明,酸枣仁在治疗虚烦型失眠方面具有明确的临床疗效,且其疗效与剂量密切相关。加量组(30 g/d)方案在改善患者睡眠质量(PSQI评分)、缓解中医证候及提高临床总有效率方面均优于常规组(15 g/d),且未观察到明显的不良反应,提示在可控范围内适当增加剂量具有较好的获益-风险比,与既往的多项研究结果一致^[10-12]。Meta分析结果显示,对于失眠或睡眠障碍患者,酸枣仁与患者报告的短期睡眠质量改善相关^[13]。

虚烦是中医失眠证型中常见的心神失养表现,病因多与情志内伤、阴血亏虚、心肝不交等相关^[14]。《金匱要略》中记载“虚劳虚烦不得眠”,明确指出酸枣仁汤可“养肝宁心、安神止烦”,酸枣仁汤的药理效应在现代研究中亦得到证实^[15]。研究表明,酸枣仁中的主要活性成分包括总皂苷(如酸枣仁皂苷A、B)、黄酮类(如槲皮素)及生物碱,其作用机制主要体现在以下几个方面。(1)调节GABA能系统:增强GABA的合成、释放或受体敏感性,发挥中枢神经抑制作用,延长非快速眼动睡眠周期^[16]。在戊巴比妥钠诱导的小鼠睡眠模型中,酸枣仁与GABA的混合物可通过减少睡眠潜伏期和延长睡眠时间显著改善睡眠质量^[17]。(2)调控单胺神经递质:对5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺等神经递质的调节,有助于情绪稳定与入睡^[18]。(3)调节下丘脑-垂体-肾上腺轴功能:降低皮质醇水平,缓解慢性应激状态所致的神经兴奋。(4)抗氧化与神经保护作用:抑制氧化应激,保护海马神经元,提高认知功能和睡眠质量^[19]。从中医角度看,酸枣仁味甘、性平,入心、肝、胆经,擅长养血安神、敛阴止汗。虚烦之证多源于心肝阴虚,阴不敛阳,心神不安,酸枣仁补肝阴、清虚热、安神志,尤适用于心肝阴虚、虚热内扰型的失眠患者,符合“虚则补其母”的治疗原则。另有研究发现,酸枣仁与远志药对可有效缓解失眠小鼠的异常活动,减轻脑病理改变,并恢复神经递质、内分泌

激素和细胞因子的正常水平,其潜在机制与肠道菌群和内源性代谢途径的调节密切相关^[20]。

虽然《中华人民共和国药典(一部)》(2020年版)推荐酸枣仁用量为10~15 g,但本研究结果提示在虚烦型失眠中,加量使用(30 g/d)不仅更有效,且未显著增加不良反应,在安全范围内具有更佳的临床获益。提示酸枣仁可能存在“剂量依赖性效应”,尤其在中重度失眠患者中,常规剂量可能不足以达成满意疗效。这种剂量-效应关系反映出中药治疗的“量重者沉而安,剂缓者散而不收”特点,提示在辨证基础上适当加大剂量,可发挥药物“潜阳安神”之沉降之性,增强临床镇静催眠效果。这一发现为打破传统“经验式小剂量”使用提供了依据,也提示在现代中医药干预研究中,应更加重视剂量-效应曲线的探索与建模。

本研究中,两组患者均未出现严重不良反应,肝肾功能监测指标无显著波动,提示在14 d的短期使用背景下,酸枣仁即使在30 g/d剂量下也具备良好的耐受性与安全边界。已有药理学研究表明,酸枣仁的毒性极低,其主要活性成分的半数致死量远高于常规剂量下的人体暴露量。然而,对于肝功能异常、长期服药人群,仍需更长周期与多指标监测,以确保药物安全性。

本研究存在一定的局限性:(1)样本量相对有限,随访周期较短,长期服用酸枣仁的疗效持续性及安全性仍需前瞻性大样本研究进一步验证;(2)未纳入多中心数据,可能存在地域性、人群差异偏倚;(3)未细分不同年龄段或伴焦虑抑郁等共病人群的响应差异,后续研究可进一步探讨不同亚型人群的个体化用药策略;(4)未结合血清学或神经递质水平等客观指标,限制了机制层面的进一步解析。

综上所述,酸枣仁对虚烦型失眠具有明确的剂量依赖性疗效,30 g/d可作为临床治疗该证型失眠的推荐剂量之一,兼顾疗效与安全性。建议临床中应根据患者体质、病情严重程度及耐受情况,科学调整用药剂量,以实现中医辨证论治与现代循证医学的有机融合。

参考文献

- [1] ROTH T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences[J]. J Clin Sleep Med, 2007, 3(5 Suppl): S7-10.
- [2] DOPHEIDE J A. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy[J]. Am J Manag Care, 2020, 26(4 Suppl): S76-S84.
- [3] 张则润,杨继国,刘源香.失眠症与中医体质关系的研究进展[J].世界中医药,2025,20(3):525-529.
- [4] 骆文慧,李艳娟,黄雪燕,等.失眠症中医辨证施治临床决策支持系统的设计[J].护理与康复,2025,24(2):65-68.
- [5] 陈曦.虚烦睡不好?酸枣仁来相助[J].中医健康养生,2021,7(10):79-80.
- [6] 柳璐,雷夏凌,郭健敏,等.酸枣仁汤提取物镇静催眠和抗惊厥作用的研究[J].中国药物滥用防治杂志,2024,30(12):2200-2201.

(下转第1331页)