

失眠与抑郁的相关性研究进展

刘剑锋¹ 孟凡萍² 周一心³

1.上海中医药大学附属第七人民医院,上海 200137;2.上海中医药大学附属第七人民医院特需诊疗科,上海 200137;3.上海中医药大学附属第七人民医院院长办公室,上海 200137

[摘要] 随着现代社会节奏的加快,工作和生活压力的增大,失眠与抑郁的发病率逐年升高,给社会带来了沉重的负担。失眠和抑郁是最常见的精神障碍疾病,两者常以共病的形式表现出来。失眠不仅是抑郁的一个症状,也是引起抑郁的重要因素。长期失眠会加重抑郁,影响抑郁的康复与愈后;抑郁患者就诊主诉也常以失眠为主。两者之间关系较为密切。明确失眠与抑郁之间的关系对临床诊断和治疗均有重要意义。

[关键词] 失眠;抑郁;相关性;精神障碍

[中图分类号] R740;R749.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2019)01(a)-0045-04

Research progress on the correlation between insomnia and depression

LIU Jianfeng¹ MENG Fanping² ZHOU Yixin³

1.Shanghai Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China; 2.Shanghai Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine VIP Clinic, Shanghai 200137, China; 3.Shanghai Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine President's Office, Shanghai 200137, China

[Abstract] With the acceleration of the pace of modern society and the increase of work and life pressures, the incidence of insomnia and depression has increased year by year, which has brought a heavy burden to society. Insomnia and depression are the most common mental disorders, and they are often manifested in the form of comorbidities. Insomnia is not only a symptom of depression, but also an important cause of depression. Long-term insomnia will aggravate depression, affecting the rehabilitation and recovery of depression; the complaints of patients depression are often dominated by insomnia. The relationship between the two is relatively close. Defining the relationship between insomnia and depression is important for clinical diagnosis and treatment.

[Key words] Insomnia; Depression; Correlation; Psychogeny

失眠属于生理心理疾病,是指尽管有充足的睡眠机会和合适的睡眠环境,但对于睡眠时间和/或质量不满足,并且影响到日间社会功能的一种主观体验^[1]。其主要表现是入睡困难、睡眠维持困难和易醒。长期的失眠不仅损害人们的身体健康,还会引发情绪障碍,其中最主要的表现是抑郁^[2]。抑郁症属于常见的精神疾病,失眠是抑郁症诊断标准中的重要一项。约90%的抑郁症患者存在失眠的症状^[3],有5%~30%的失眠患者同时会伴有不同程度的精神障碍,如抑郁与焦虑^[4]。失眠与抑郁呈复杂的双向关系,目前没有明确的生物学机制可以解释失眠与抑郁之间的相关性。

[基金项目] 上海市中医优势病种培育项目(zymbz-2017022)。

[作者简介] 刘剑锋(1991.7-),男,上海中医药大学附属第七人民医院2016级中医内科学专业在读硕士研究生;研究方向:中医脑病。

[通讯作者] 周一心(1969.7-),女,硕士,主任医师,副院长,上海中医药大学硕士生导师;研究方向:中西医结合神经康复。

1 中医对失眠与抑郁的认识

1.1 中医对失眠的认识

1.1.1 中医关于失眠的记载 古代,中医对睡眠的研究从先秦到清代均有记载。失眠在中医上称“不寐”,《内经》中又称为“不得卧”“目不瞑”,其认为是邪气客于脏腑,卫气行于阳,不能入阴所得。《素问·逆调论》记载“胃不和则卧不安”,认为是脏腑功能失衡可导致夜寐不安。汉代张仲景的《伤寒论》及《金匮要略》将不寐病因分为“外感”和“内伤”两大类,并提出了“虚劳虚烦不得眠”的观点。由此可见,张仲景认为精神与情志因素对睡眠有重要影响,这对现今的临床应用仍具有一定的指导作用。明代张景岳在《景岳全书·不寐》中将不寐病机分为有邪、无邪两种类型,载曰“不寐症虽病有不一,然惟知邪正二字则尽之矣。盖寐本乎阴,神其主也,神安则寐,神不安则不寐。”

1.1.2 中医对失眠病因病机的分析 中医认为不寐的病因主要有饮食不节、情志所伤、劳逸失调、久病体虚。现代社会失眠的主要病因多为情志所伤与饮食不

节。其次,随着生活节奏的加快,生活工作压力的增大,人们的生活作息变得十分紊乱,易造成劳逸失调,这也是失眠的一大病因。

不寐的病机主要有神明失养、阴阳失调、营卫失和、脏腑失衡等^[5]。病位主要在心,与肝、脾、肾、脑密切相关。心主神明,神安则寐,神不安则不寐。

1.2 中医对抑郁症的认识

1.2.1 中医关于抑郁症的记载 中医经典中并无抑郁症的病名,但对于“郁”的记载却有很多。如《素问·六元正纪大论》中记载“郁之甚者,治之奈何,木郁达之,火郁发之,土郁夺之,金郁泄之,水郁折之。”《素问·举痛论》载“思则心有所存,神有所归,正气留而不行,故气结矣。”元代朱丹溪《丹溪心法·六郁》提出了气、血、火、食、湿、痰六郁之说。明代《医学正传》中首次采用了郁证这一病症名称。此外,中医上脏躁、不寐、梅核气、奔豚气等症状的描述与抑郁症的症状多有相似之处。因此,中医上的“郁病”与现代医学的抑郁症的范围不同,不能把现代抑郁症简单地归为中医的郁证。

1.2.2 中医对抑郁病因病机的分析 中医上有很多疾病与抑郁症的症状相似。根据中医古籍对相关疾病的记载,并结合古往今来的中医临床的经验,可知抑郁症的病因主要有情志失调、体质因素、外邪侵扰、病后体虚等。其主要病因总属情志所伤。抑郁症的病机是由脏气受损引起的气机失调、神明失养。主要表现为心神失养、肝失疏泄、脾失健运、肺气郁闭、肾精亏虚^[6]。病位主要在心,与肝、肺、脾、肾、脑有关。

1.3 中医对抑郁与失眠的相关性的认识

从中医对失眠和抑郁的认识以及病因病机来看,中医古籍对不寐的描述中有类似于现代抑郁症的症状,且失眠是现代抑郁症诊断标准中的重要一项。两者主要的病因均是由情志失调引起,病机均与神明失养、情志不舒有关。病位均涉及心、肝、脾、肾、脑。可见在中医层面上两者存在一定的相关性。

2 现代医学对失眠与抑郁相关性的研究

2.1 失眠与抑郁的病因学

失眠与抑郁的发生与神经肽和神经递质有着一定的联系。下丘脑、海马等部位分泌神经递质与神经肽,这些部位在调控人们的情感与睡眠等方面起着重要作用^[7]。神经递质与神经肽分泌节律的异常会导致人们情感与睡眠的出现变化。杨媛等^[8]发现抑郁伴有失眠患者的神经肽 Y(NPY)水平低于健康人;其 P 物质(SP)水平高于正常组或只有其中一项症状者,同时抑郁伴失眠患者 NPY 水平与其睡眠质量有一定的关系。神经递质 5-羟色胺(5-HT)分泌量的减少与抑郁的发生有着密切的联系^[9]。抑郁症患者睡眠结构的变化主要表现在快速眼动睡眠(REM)增多和慢波睡眠

的减少,而 5-HT 在 REM 和慢波睡眠发挥着重要作用,其主要抑制 REM 睡眠;5-HT 分泌减少会导致 REM 增多,慢波睡眠减少^[10]。由此可知,5-HT 的减少可能是导致失眠与抑郁发生的相关因素之一。正常生理状态下,褪黑激素具有促进和改善睡眠的作用。抑郁症患者的褪黑激素分泌的节律和幅度会受到干扰,从而导致其睡眠节律发生紊乱^[11]。虽然目前没有直接的证据表明褪黑激素与抑郁的发生有直接的联系,但褪黑激素水平的降低有可能是导致抑郁症患者失眠的原因之一。

2.2 失眠与抑郁的心理量表诊断

量表测评是根据患者的主观情况对患者的症状进行评估与诊断。心理量表评估在临床上的应用较为普遍,对失眠与抑郁的诊断有着重要的作用。抑郁量表的测评项目包含对患者失眠情况的评估,说明两者存在一定的相关性。李倩等^[12]通过匹兹堡睡眠质量量表(PSQI)与抑郁自评量表(SDS)评分对失眠患者伴抑郁的情况进行分析,发现抑郁可以伴失眠出现,失眠也可以引起抑郁的发生,抑郁症状又可加重失眠。失眠的发生与情绪也有着一定的关系。孟庆立等^[13]的临床研究表明,超过 60%的失眠患者会伴有不同程度的抑郁和焦虑,说明失眠患者容易伴发抑郁和焦虑。毛琳玲等^[14]用睡眠量表与心理量表对失眠患者伴焦虑抑郁状态的情况进行评价,分析其相关性,结果显示抑郁、焦虑量表评分与睡眠量表评分间均有相关性,认为患者失眠与焦虑、抑郁状态之间存在明显的关系。心理量表测评操作较为简便,结果易分析。临床观察中应注意的是,测评结果多为一段时间内患者的感受,容易出现回忆性偏差。

2.3 失眠与抑郁的睡眠监测神经电生理

多导睡眠监测(PSG)是观察失眠患者睡眠质量最常用的监测技术,也是观察抑郁症患者的失眠情况的最直接、客观的方法。抑郁性失眠患者的 PSG 主要表现为 REM 睡眠潜伏期的提前。此外,其还表现为睡眠维持率降低,REM 密度、活动度、强度的增强。袁丁等^[15]通过 PSG 观察,认为抑郁症伴失眠患者与健康人相比,其总睡眠时间、深睡眠(N3 比例)及 REM 睡眠减少,入睡潜伏期、醒觉时间、浅睡眠(N1、N2 比例)增加,睡眠效率及睡眠维持率下降。许辉等^[16]的研究结果与之相似,提示抑郁症与失眠之间的发生可能具有一定的相关性。赵世苗^[17]发现抑郁伴失眠的患者与普通原发性的失眠患者相比睡眠潜伏期和 REM 潜伏期以显著延长,通过观察 PSG 的结果可以来鉴别两种失眠。PSG 检查作为一种客观的评估手段,可以为临床提供抑郁症患者客观、详细的睡眠数据,其检查结果对观察抑郁症失眠患者的失眠情况与特征有重要意义,亦对研究失眠与抑郁之间的相关性有重要作用。

3 失眠与抑郁治疗

3.1 中医治疗

中医治疗抑郁与失眠有着丰富的临床经验,治疗多从整体出发、辨证论治,治疗以中药方剂为主。中药的副作用及药物的依赖性相对较小,且患者的依从性较好。失眠与抑郁的病机主要以情志不舒、心脾两虚、肝郁气滞等为主,治疗当以调畅情志、疏肝健脾、宁心安神等为主^[18-20]。现代关于运用中医治疗抑郁伴失眠的临床研究报道较多。病机为心脾两虚的患者,其治则多以益气补血、养心安神为主,方选归脾汤加减^[21]。李学新^[22]采用自拟健脾舒肝汤治疗肝郁脾虚型抑郁障碍相关性失眠,方中以疏肝健脾类中药为主,同时辅以养心安神类中药,其临床治愈率高。郝万山^[23]教授认为抑郁性失眠与阳郁痰阻、心胆不宁有关,可采用和解少阳、振奋肝胆、安神定志法治此类患者,方选柴桂温胆定志汤(柴胡桂枝汤与温胆汤、定志丸合方加减),临床疗效显著。

3.2 西药治疗

大多数抑郁症患者都会伴有失眠的症状,西药治疗抑郁相关性失眠通常会选择抗抑郁类药物来改善抑郁症状,抑郁患者的失眠症状会随着抑郁症状的好转而得到改善^[24]。临床上常用的抗抑郁类药物有①三环类抗抑郁药(TCAs),代表药物:阿米替林、多塞平;②5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs),代表药物:帕罗西汀、舍曲林、艾司西酞普兰等;③5-HT 受体拮抗剂与特异性 5-HT 再摄取抑制剂(SARIs),代表药物:曲唑酮;④NE 和特异性 5-HT 再摄取抑制剂(NaSSA),代表药物:米氮平。国内外关于抗抑郁药物治疗抑郁相关性失眠均有文献报道。Goerke 等^[25]临床观察发现三环类抗抑郁药物阿米替林可以增加抑郁伴失眠患者的睡眠时间,提高睡眠效率;此外,服用阿米替林可能会出现慢波睡眠减少、心率加快、睡眠中出现周期性腿动等不良反应。张翼等^[26]认为临床上治疗抑郁伴失眠可以采用抗抑郁药物联合镇静催眠类药物,一般不单用镇静催眠类的药物,因为镇静催眠类药物通常只会减轻患者的失眠症状,不会改善患者的抑郁症状。SSRIs 药物帕罗西汀联合奥氮平可以有效改善抑郁伴失眠患者的症状。帕罗西汀可以通过兴奋 5-HT₂ 受体改善患者睡眠结构,提高睡眠质量;奥氮平通过阻滞 5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 受体使慢波睡眠增加;使用小剂量奥氮平可促使帕罗西汀的显效时间提前,对患者的睡眠产生持续影响,提高患者的睡眠质量,同时可以减少药物的不良反应^[27]。

3.3 中西医结合治疗

中西医结合治疗抑郁伴失眠主要以中医的“辨证论治”思想为指导,多采用中药方剂联合西药抗抑郁

药物或镇静安神类药物进行治疗。中药方剂多以镇静安神、疏肝健脾解郁等功效为主,辅具有镇静安神功效的西药。中西医结合治疗具有显效快、副作用小、疗效较稳定等优点,且中药联合西药可以相对减少患者因长期服用西药所产生的药物依赖性,安全性较高。例如,镇静安神汤联合米氮平^[28]、舒肝解郁胶囊联合米氮平^[29]、丹栀逍遥散联合艾司唑仑^[30]。

4 总结与展望

目前,失眠与抑郁相关性的研究已经越来越被人们所重视。国内研究多围绕诊断与治疗方面开展,且取得了一定的成果,对两者病因学间的相关性研究还有待进一步深入。国内外的研究成果只是证实了两者之间可能具有相关性,而其具体机制还有待进一步探究。明确引起两者相关性的机制有助于深入认识和了解抑郁与失眠,对两者诊断和联合治疗也会有很大的帮助。我们可以从以下几个方面展开以后的研究:①明确失眠、抑郁间具体的相关性,寻找引起两者发病的新靶点。②明确抑郁伴失眠机制的研究;③联合治疗抑郁伴失眠的研究。特别是如何结合非药物疗法,如心理治疗,以期对抑郁伴失眠的治疗提供新思路。

[参考文献]

- [1] 赵忠新.睡眠医学[M].北京:人民卫生出版社,2016:83-87.
- [2] Chiara Baglioni, Dieter Riemann. Is chronic insomnia a precursor to major depression? Epidemiological and biological findings [J]. Psychiatry Rep, 2012, 14(5): 511-518.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 马捷, 李峰, 宋月晗, 等.失眠中医病因病机研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(5): 106-108.
- [6] 黄庆嘉, 吴林, 陈炜, 等.抑郁症中医病因病机研究概述[J]. 四川中医, 2017, 35(11): 212-214.
- [7] 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.
- [8] 杨媛, 胡明, 葛红敏, 等.伴有失眠症状的抑郁患者神经肽 Y 和 P 物质水平的变化研究[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43(5): 781-783.
- [9] Marc Fakhoury. Revisiting the Serotonin Hypothesis: Implications for Major Depressive Disorders [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(5): 2778-2786.
- [10] Kang SG, Lee HJ, Kim L, et al. Sleep and Sleep Disor-

- ders in Depression [J]. *Understanding Depression*, 2018, 2(1):113-121.
- [11] Hickie IB, Naismith SL, Rébecca Robillard, *et al.* Manipulating the sleep-wake cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression [J]. *BMC Medicine*, 2013, 11(1):79.
- [12] 李倩, 傅小燕, 曲丽芳. 63 例失眠患者与抑郁的相关性研究[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(1):141-143.
- [13] 孟庆立, 张福英, 陈成雨, 等. 失眠症患者的心理健康分析[J]. *临床精神医学杂志*, 2015, 25(4):257.
- [14] 毛琳玲, 彭丽君, 毕崇凤, 等. 门诊主诉失眠军人睡眠质量与睡眠节律及焦虑、抑郁的相关性研究[J]. *转化医学杂志*, 2016, 5(1):42-44, 61.
- [15] 袁丁, 黎柱培, 欧秀香, 等. 抑郁症相关性失眠的临床特征与多导睡眠图研究[J]. *国际精神病学杂志*, 2014, 41(2):78-82.
- [16] 许辉, 吴磊, 金玉华, 等. 重性抑郁障碍患者的睡眠神经生理研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2018, 28(1):32-35.
- [17] 赵世苗. 抑郁性失眠多导睡眠图研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [18] 王晓霞, 赵颖丹, 王明利. 电项针结合逍遥散对脑卒中后抑郁的临床疗效及部分机制探讨[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(2):155-159.
- [19] 曹敏, 李彦章. 青少年抑郁、生活事件与情绪调节的关系[J]. *成都医学院学报*, 2016, 11(6):742-746.
- [20] 龚小春, 刘艳. 坤泰胶囊治疗女性更年期失眠伴焦虑及抑郁的疗效观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(3):327-328, 331.
- [21] 冯而标, 黄瑞聪. 归脾汤加减治疗抑郁相关性失眠的临床观察[J]. *中医临床研究*, 2014, 6(21):18-20.
- [22] 李学新. 健脾舒肝汤治疗肝郁脾虚型抑郁障碍相关性失眠疗效观察[J]. *陕西中医*, 2017, 38(4):413-415.
- [23] 周培培, 郝巨辉. 郝万山教授论治抑郁性失眠[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(16):1748-1750.
- [24] 任芹. 丁螺环酮对女性抑郁症患者抑郁症状及性功能的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(24):2482-2484.
- [25] Goerke M, Rodenbeck A, Cohrs S, *et al.* The influence of the tricyclic antidepressant amitriptyline on periodic limb movements during sleep [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2013, 46(3):108-113.
- [26] 张翼, 廖远高, 何燕. 米氮平联合右佐匹克隆治疗慢性失眠伴发抑郁患者的疗效观察[J]. *当代医学*, 2017, 23(33):56-58.
- [27] 吴磊. 帕罗西汀联合小剂量奥氮平治疗抑郁症伴失眠患者临床疗效分析[J]. *黑龙江医药*, 2015, 28(6):1246-1248.
- [28] 蒋国卿, 孙晓峰, 张文静, 等. 镇静安神汤联合米氮平片治疗焦虑抑郁状态伴顽固性失眠的临床研究[J]. *河北中医*, 2016, 38(2):181-184.
- [29] 王静, 胡艳丽. 中西医结合治疗抑郁障碍失眠的疗效观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(6):1275-1277.
- [30] 李峰. 丹栀逍遥散联合艾司唑仑片治疗失眠伴焦虑抑郁患者疗效观察[J]. *内科*, 2016, 11(1):63-65.

(收稿日期:2018-07-03 本文编辑:王 蕾)

(上接第 40 页)

- [33] Reis CR, Chen PH, Bendris N, *et al.* TRAIL-death receptor endocytosis and apoptosis are selectively regulated by dynamin-1 activation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(3):504-509.
- [34] Ma YS, Yao CN, Liu HC, *et al.* Quercetin induced apoptosis of human oral cancer SAS cells through mitochondria and endoplasmic reticulum mediated signaling pathways [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6):9663-9672.
- [35] Hu Q, Wu D, Chen W, *et al.* Molecular determinants of caspase-9 activation by the Apaf-1 apoptosome [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(46):16254-16261.
- [36] Peng X, Yu Z, Liang N, *et al.* The mitochondrial and death receptor pathways involved in the thymocytes apoptosis induced by aflatoxin B1 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11):12222-12234.
- [37] So EC, Chen YC, Wang SC, *et al.* Midazolam regulated caspase pathway, endoplasmic reticulum stress, autophagy, and cell cycle to induce apoptosis in MA-10 mouse Leydig tumor cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:2519-2533.
- [38] Lei J, Zhao L, Zhang Y, *et al.* High Glucose-Induced Podocyte Injury Involves Activation of Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Induced Endoplasmic Reticulum (ER) Stress [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(6):2431-2443.
- [39] Lhomond S, Avril T, Dejeans N, *et al.* Dual IRE1 RNase functions dictate glioblastoma development [J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(3):e7929.
- [40] 康攀攀, 姚树桐, 郭甜甜, 等. 活化转录因子 6-C/EBP 同源蛋白途径介导晚期糖基化白蛋白诱导的巨噬细胞凋亡[J]. *生理学报*, 2017, 69(6):767-774.
- [41] Liu W, Xu C, Ran D, *et al.* CaMK mediates cadmium induced apoptosis in rat primary osteoblasts through MAPK activation and endoplasmic reticulum stress [J]. *Toxicology*, 2018, 406-407:70-80.
- [42] Moreno Y, Banuls L, Urban E, Gelbecke M, *et al.* Structure-Activity Relationship Analysis of Bufadienolide-Induced *in Vitro* Growth Inhibitory Effects on Mouse and Human Cancer Cells [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(6):1078-1084.

(收稿日期:2018-07-15 本文编辑:罗乔荔)