

黄连解毒汤在精神分裂症伴睡眠障碍治疗中的临床研究进展

葛延智 陈淑婷

珠海市斗门区侨立中医院

DOI:10.12238/ffcr.v3i6.17240

[摘要] 精神分裂症患者常常伴有睡眠障碍，影响其日常生活和治疗效果。研究表明，睡眠障碍与精神分裂症的病理生理机制密切相关，可能通过改变神经内分泌、免疫功能及肠道微生物组等途径加重病情。黄连解毒汤是一种经典的中药方剂，具有清热解毒、调和脏腑的功效，能够改善患者的睡眠质量，缓解精神症状。文章通过系统综述方式，从药物作用方面，总结黄连解毒汤对改善睡眠质量、减轻焦虑和抑郁症状的积极效果，解析黄连解毒汤对于精神分裂症伴睡眠障碍的治疗安全性与有效性，为其在精神分裂症临床应用提供了新的视角，以促进中医药在精神卫生领域的应用。

[关键词] 精神分裂症；睡眠障碍；黄连解毒汤

中图分类号：R277.7 文献标识码：A

Clinical Research Progress of Huanglian Jiedu Decoction in the Treatment of Schizophrenia with Sleep Disorders

Yanzhi Ge, Shuting Chen

Qiaoli Traditional Chinese Medicine Hospital

Abstract: Schizophrenia patients frequently experience sleep disorders that impair daily functioning and treatment efficacy. Research indicates these sleep disturbances are closely linked to the pathophysiological mechanisms of schizophrenia, potentially exacerbated through altered neuroendocrine regulation, immune dysfunction, and gut microbiota imbalances. Huanglian Jiedu Decoction (Berberine Detoxifying Formula), a classical Chinese herbal preparation renowned for its heat-clearing and detoxifying properties along with organ harmonizing effects, has demonstrated potential in improving sleep quality and alleviating psychiatric symptoms. This systematic review synthesizes evidence regarding Huanglian Jiedu Decoction's effectiveness in enhancing sleep quality and reducing anxiety/depression symptoms. It further analyzes the therapeutic safety and efficacy of this formula for schizophrenia patients with sleep disorders, offering new perspectives for its clinical application while advancing the integration of traditional Chinese medicine into mental health care systems.

Keywords: Schizophrenia; sleep disorder; Huanglian Jiedu Decoction

引言

精神分裂症是以认知、意志、行为以及情感活动紊乱为主的慢性病变，疾病终身患病率大约1%^[1]。精神分裂症患者通常病程较长，疾病发病也多集中在中青年群体，且患者也常伴自我认知障碍、思维障碍以及情感障碍等。精神分裂症也容易伴睡眠障碍，睡眠障碍的发生会直接影响到患者生活质量、病情康复，因此对于疾病发病以及合理治疗也成为研究关注的热点内容^[2]。黄连解毒汤首见《肘后备急方》，这是经典的清热解毒方剂，方药以黄连为君，泻中焦之火，清心经之热；黄芩为臣，泻上焦之火，清肺热；黄柏为佐，泻下焦之火，清肾经虚热；栀子为使，通泻三焦之火，导火下

行。以上药物联合祛火邪及清热^[3]。现代药理研究进一步表明，黄连解毒汤可起到显著抗炎、抗氧化以及调节肠道菌群作用，并且显示对于肿瘤、缺血、肝损伤等病变干预显示良好效果。文章整理相关文献，整理黄连解毒汤在精神分裂症伴睡眠障碍治疗的应用，为疾病的科学治疗提供参考借鉴。

1 缓解慢性炎症反应

作为严重精神疾病，关于精神分裂症具体病因虽然并不确切，然而越来越多研究显示炎症反应在疾病发病过程中起到重要作用。精神分裂症患者体内典型的炎症标志物水平发生变化，尤其是C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等，这些炎症因子升高同神经

元损伤、突触可塑性及神经递质失衡等的病理改变存在很大关联。孙祝平等^[4]的研究显示，对于精神分裂症患者，相较于健康体检者，精神分裂症患者 IL-6、IL-12、TNF- α 水平明显升高，非稳定期的精神分裂症患者血清 IL-6、IL-12、TNF- α 水平都高于稳定期患者。显示精神分裂症患者存在不同程度慢性炎症反应，炎症因子参与精神分裂症病情发展。对于精神分裂症伴睡眠障碍，炎症在合并疾病发生过程也起到关键作用，主要是炎症因子可以影响神经递质的合成和释放，尤其是多巴胺、谷氨酸和 γ -氨基丁酸 (GABA)，这些神经递质在调节情绪、认知功能和睡眠周期中扮演重要角色，炎症导致的神经递质失衡可能引发或加重睡眠障碍。李亮等^[5]的研究显示，失眠大鼠模型检测多巴胺、谷氨酸明显降低，GABA 水平明显升高，显示此类神经递质在失眠发生过程中的作用，而通过作用相关靶点则对改善睡眠障碍有重要意义。

黄连解毒汤具有苦寒之性，作为清热解毒经典方，可缓解内毒蕴积及热伤脑络症。一直以来黄连解毒汤都显示对于急慢性传染疾病有良好效果，其抗菌消炎作用为炎症干预提供可靠依据。顾欣如等^[6]的研究构建阿尔兹海默病模型大鼠，对大鼠分成正常组、假手术组、模型组，其中对于模型组大鼠进一步分成单次给药与连续给药 1 周组。采集大鼠脑脊液测定炎症因子，显示经黄连解毒汤给药后，阿尔兹海默病的大鼠脑脊液炎症因子表现为回调趋势，显示药物可通过调节炎症因子水平改善大鼠中枢炎症状态。动物试验结果显示^[7]，黄连解毒汤对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的主动脉斑块形成具有干预作用，其机制可能包括降低血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平，升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平，从而实现降血脂效果。此外，黄连解毒汤还可能通过上调 SIRT1 蛋白、降低 NF- κ B 及炎症因子 TNF- α 、IL-6 等，保护血管免受炎症损伤，并提高 AMPK 与 PPAR α 水平，参与自噬与凋亡反应。针对精神分裂症合并睡眠障碍患者，黄连解毒汤抗炎作用对改善患者症状具有良好作用，提高患者生活质量。

2 改善糖脂代谢紊乱

精神分裂症患者常伴有内分泌系统的紊乱，主要表现为 HPA 轴的亢进和神经递质的变化。研究表明，精神分裂症患者普遍存在 HPA 轴过度活跃，导致皮质激素分泌异常增加。这种慢性应激状态与睡眠不足的共病情况密切相关，使得皮质醇水平持续升高，进而引起高胰岛素血症和高皮质醇血症，促进肝脏糖原生，抑制外周葡萄糖利用。同时，皮质醇的升高还会诱导胰岛素抵抗，影响糖脂代谢^[8]。此外，神经递质的变化在精神分裂症患者中也显著，睡眠中断和昼夜节律紊乱导致多巴胺通路的过度激活，增加精神分裂症发作的风险。多巴胺水平的升高又会导致睡眠障碍，形成恶性

循环。健康人群中，褪黑素和 GABA 能通过抑制兴奋性神经元的活动来调节睡眠，但精神分裂症患者常表现出这两种物质的浓度降低，导致兴奋性递质水平失衡，加重睡眠问题。此外，谷氨酸能和 5-HT 系统的紊乱被认为是精神分裂症病理生理的基本组成部分，病理结果显示，这些患者的谷氨酸神经元树突密度和突触表达降低，影响了睡眠调节和情绪稳定^[9]。食欲调节肽的失衡也是精神分裂症患者的重要特征，食欲素-A 在调节能量消耗和食欲中起着关键作用，而精神分裂症患者通常表现出瘦素抵抗和食欲素-A 水平升高，导致摄入热量增加，进一步引发糖脂代谢异常。研究发现，失眠患者体内胃饥饿素和食欲素-A 增加，而神经肽 Y 和瘦素水平降低，这些变化与精神分裂症患者的体重、腰围及胰岛素抵抗呈正相关。与此同时，精神分裂症及睡眠障碍患者的交感神经功能也存在紊乱，主要表现为交感神经活动功能亢进，调节脂肪组织功能，导致游离脂肪酸和胆固醇水平升高，同时抑制胰岛素分泌，增加胰岛素抵抗。这些因素共同作用，导致精神分裂症患者出现显著的糖脂代谢紊乱，提示与多种生理机制和神经内分泌失调密切相关。

黄连解毒汤主要作用是清热解毒，传统中医认为热邪是影响身体正常代谢的重要因素，通过清热解毒，可以改善脏腑功能，促进气血的运行，从而有助于调节糖脂代谢。黄连解毒汤成分中的黄连和黄芩等药材含有多种生物活性成分，如小檗碱、黄酮类化合物，这些成分被认为能够通过调节胰岛素敏感性、减轻胰岛素抵抗，从而改善糖代谢。兰建萍等^[10]的研究构建奥氮平诱导的胰岛素抵抗大鼠，研究结果表明相较于单纯 OLA 组，OLA 联合小檗碱的大鼠经连续 8 周的给药，血清、肝脏、eWAT 组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平以及 TLR4 蛋白表达和 p-NF- κ B p65/NF- κ B p65、p-I κ B α /I κ B α 蛋白表达比值明显降低，显示出小檗碱能够改善大鼠胰岛素抵抗，而其作用机制多与抑制 TLR-4/NF- κ B 炎症信号通路激活有关。李国力等^[11]的研究显示，高脂饮食可导致 apoE^{-/-}小鼠血脂水平升高，小而密低密度脂蛋白 (sdLDL) 特别是低密度脂蛋白 (LDL) 7 水平升高，黄连解毒汤干预可降低 LDL7 水平。何文娇等^[12]的研究应用 16S rDNA 技术检测各组小鼠粪便肠道菌群变化，显示黄连解毒汤大鼠肠道菌群从门到属水平均发生了变化，有益菌的丰度增加，有害菌的丰度降低，其中 *Parabacteroides goldsteinii*，多形拟杆菌，纤维杆菌目，革兰菌属和鼠乳杆菌显著增多，这一结果说明黄连解毒汤具有改善 db/db 糖尿病小鼠肠道菌群失调的作用。

3 改善氧化应激状态

精神分裂症患者体内常表现出较高水平的氧化应激指标，如脂质过氧化物、蛋白质羰基和 DNA 损伤等。这些氧

化应激的变化对患者的神经系统产生了显著影响,主要体现在神经元损伤和神经递质失衡。氧化应激导致神经元的损伤和死亡,影响大脑的结构与功能,进而加重精神分裂症的症状。同时,氧化应激可能干扰多巴胺、谷氨酸和 5-羟色胺(5-HT)等神经递质的平衡,影响情绪、认知与行为,进一步加剧患者的病情^[13]。此外,氧化应激还可能对快速眼动(REM)睡眠的结构和功能产生不良影响,导致梦境频繁干扰,进一步加重患者的症状,这种现象表明氧化应激与睡眠障碍之间存在复杂的相互作用。

黄连解毒汤中的成分具有显著的抗氧化特性。例如,黄连中的小檗碱已被证实能够减少氧化应激相关的指标,降低脂质过氧化物、蛋白质羰基和 DNA 损伤等水平。这种减轻氧化应激的作用有助于保护神经元,防止神经元损伤和死亡,从而改善精神分裂症患者的神经功能和认知能力^[14]。黄连解毒汤还可能通过调节神经递质的平衡,间接缓解氧化应激对情绪和行为的负面影响。研究发现^[15],黄连解毒汤能够影响多巴胺、谷氨酸和 5-HT 等神经递质的代谢,改善患者的情绪状态和认知功能。这对于精神分裂症患者来说尤其重要,因为这些神经递质在心理健康中发挥着关键作用。

4 结语与展望

综上所述,黄连解毒汤在精神分裂症伴睡眠障碍的治疗中展现出良好的应用前景。通过其清热解暑的特性,黄连解毒汤不仅能够缓解慢性炎症反应,改善糖脂代谢紊乱,还能够有效减轻氧化应激状态,这些机制对于精神分裂症患者的康复具有重要意义。此外,黄连解毒汤在改善睡眠质量、减轻焦虑和抑郁症状方面的研究结果为其临床应用提供了有力支持。

[参考文献]

[1]蔡艳,张曼琪,潘韵致,等.早发未服药精神分裂症青少年丘脑皮质环路的异常静息态功能连接[J].中国临床心理学杂志,2024,32(2):247-251.

[2]魏巍,邓伟,周燚,等.首次发病未治疗精神分裂症患者大脑皮质复杂度改变[J].中华精神科杂志,2020,53(1):11-15.

[3]刘心伟,胡玥,刘玉春,等.黄连解毒汤含药血清对脂多糖诱导的肺泡上皮 A549 细胞炎症反应的作用研究[J].中国医药,2023,18(11):1703-1707.

[4]孙祝平,陈思路,陈红英.稳定期精神分裂症患者血清

炎症因子与临床精神症状的相关性研究[J].山西医药杂志,2019,48(23):2858-2860.

[5]李亮,王珠强,胡莹,等.基于神经递质和 5-HT_{1A}/Gα_{i/o}/cAMP 信号通路研究黄连温胆汤对失眠大鼠的治疗作用及机制[J].中药新药与临床药理,2023,34(5):591-598.

[6]顾欣如,方思月,任维,等.黄连解毒汤在阿尔茨海默病模型大鼠体内药代动力学及对脑内炎症微环境改善的研究[J].中国中药杂志,2018,43(14):3006-3011.

[7]王卓溪,班纪芳,李柔乐,等.黄连解毒汤对 ApoE^(-/-)小鼠动脉粥样硬化的干预作用及其机制[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(21):23-31.

[8]赵磊,李会林,闻公灵,等.丙戊酸钠联合利培酮对癫痫性精神障碍患者血清 25(OH)D₃、糖脂代谢及睡眠质量的影响[J].国际精神病学杂志,2020,47(5):964-967.

[9]杨欣,全睿,王慧,等.微透析法研究 NG2 细胞功能变化对大鼠中缝核兴奋性和抑制性递质含量的影响[J].安徽医科大学学报,2021,56(6):894-898.

[10]兰建萍,刘守青,谢欣娥,等.小檗碱对奥氮平诱导胰岛素抵抗大鼠炎症因子及 TLR4/NF-κB 炎症信号通路的影响[J].实用药物与临床,2021,24(10):887-891.

[11]李国力,孙慧娟,陶旭光,等.黄连解毒汤调控 apoE^(-/-)小鼠血脂及低密度脂蛋白亚组分水平的研究[J].中国中西医结合杂志,2022,42(6):706-710.

[12]何文娇,胡甜,石晶晶,等.基于 16SrDNA 技术研究黄连解毒汤对 db/db 糖尿病小鼠肠道菌群的影响[J].中华中医药杂志,2021,36(8):5024-5028.

[13]苟芳,张红军,王洁,等.黄连解毒汤通过抑制 TGF-β 信号通路减轻 2 型糖尿病大鼠肝脂肪变性和纤维化研究[J].陕西中医,2022,43(2):170-176.

[14]张运辉,杨梦琳,伍大华,等.基于网络药理学和实验验证探讨黄连解毒汤治疗血管性痴呆的作用机制[J].天然产物研究与开发,2023,35(3):509-518.

[15]吉米丽汗·司马依,买买提明·努尔买买提,艾尼瓦尔·吾买尔,等.黄连解毒汤抗新型冠状病毒肺炎的"中药-成分-靶点"调控网络研究[J].西北药学杂志,2021,36(5):763-769.

作者简介:

葛延智(1992.03-),男,汉族,广东省珠海市人,本科,主治医师,研究方向为心理睡眠。