

枣仁安神胶囊联合唑吡坦治疗失眠症的临床研究

康英梅

沈阳市安宁医院 辽宁 沈阳 110000

摘要: **目的** 探讨枣仁安神胶囊联合唑吡坦治疗失眠症的临床疗效。**方法** 选取2017年6月—2018年6月在沈阳市安宁医院诊治的失眠症患者86例,根据用药差别分为对照组(43例)和治疗组(43例)。对照组患者睡前口服酒石酸唑吡坦片,10 mg/次,1次/d;治疗组在对照组基础上睡前口服枣仁安神胶囊,5粒/次,1次/d。两组患者均经4周治疗。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者PSQI、HADS、PHQ-9、中医症状总积分、QLQ-C30和WEMWBS评分、睡眠质量和血清学指标。**结果** 治疗后,对照组临床总有效率为81.40%,显著低于治疗组的95.35%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。经治疗,两组PSQI、HADS、PHQ-9、中医症状总积分均显著降低($P < 0.05$),QLQ-C30、WEMWBS评分显著升高($P < 0.05$),且治疗组患者这些项目评分明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者总睡眠时间、REM睡眠时间、睡眠效率明显提高($P < 0.05$),睡眠潜伏期和觉醒时间明显缩短($P < 0.05$),且治疗组睡眠质量明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清5-羟色胺(5-HT)水平显著升高($P < 0.05$),皮质醇(COR)、白细胞介素-2(IL-2)、食欲素A(Orexin-A)、白细胞介素-6(IL-6)水平显著降低($P < 0.05$),且治疗组患者血清5-HT、Orexin-A、COR、IL-2、IL-6水平明显好于对照组($P < 0.05$)。**结论** 枣仁安神胶囊联合唑吡坦治疗失眠症可有效改善患者相关症状,提高睡眠质量和生活质量,有利于患者焦虑抑郁状态和心理健康状态改善。

关键词: 枣仁安神胶囊;酒石酸唑吡坦片;失眠症;中医症状积分;睡眠质量;5-羟色胺;皮质醇

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)10-2961-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.016

Clinical study on Zaoren Anshen Capsules combined with zolpidem in treatment of insomnia

KANG Ying-mei

Shenyang Anning Hospital, Shenyang 110000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Zaoren Anshen Capsules combined with zolpidem in treatment of insomnia. **Methods** Patients (86 cases) with insomnia in Shenyang Anning Hospital from June 2017 to June 2018 were divided into control (44 cases) and treatment (44 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Zolpidem Tartrate Tablets, 10 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Zaoren Anshen Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the PSQI, HADS, PHQ-9, total score of TCM symptoms, QLQ-C30 and WEMWBS scores, sleep quality, and serological indicators in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 81.40%, which was significantly lower than 95.35% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the PSQI, HADS, PHQ-9, and total score of TCM symptoms in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but QLQ-C30 and WEMWBS scores were significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Total sleep time, REM sleep time, and sleep efficiency in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but sleep latency and awakening time was significantly shorten ($P < 0.05$), and the sleep quality in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of 5-HT in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but Orexin-A, COR, were significantly decreased ($P < 0.05$), and these serological indicators in the treatment group were significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Zaoren Anshen Capsules combined with zolpidem in treatment of insomnia can effectively improve the related symptoms, sleep quality and

收稿日期: 2019-03-20

作者简介: 康英梅, 研究方向为中西医结合治疗精神心理疾病。E-mail: 3142175694@qq.com

quality of life.

Key words: Zaoren Anshen Capsules; Zolpidem Tartrate Tablets; insomnia; score of TCM symptoms; sleep quality; 5-HT; COR

失眠症是最为常见的一种睡眠障碍性疾病,主要表现为难以入睡,或醒后难以再次入睡,对患者日常工作、学习及生活有着严重影响^[1]。有研究报道约有25%成人存在睡眠问题,在这当中有6%~10%患者属于慢性失眠症,并且随着人们生活节奏的加快及压力的不断加大,该病的发生率也逐年增高^[2]。唑吡坦能够选择性的同中枢神经系统 $\omega 1$ -受体亚型结合发挥作用^[3]。枣仁安神胶囊具有养血安神的功效^[4]。因此,本研究对在沈阳市安宁医院进行诊治的86例失眠症患者给予枣仁安神胶囊联合唑吡坦进行治疗,获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2017年6月—2018年6月在沈阳市安宁医院进行诊治的86例失眠症患者为研究对象,入组者均符合失眠症诊断标准^[5]。其中男46例,女40例;年龄29~58岁,平均年龄 (43.72 ± 1.64) 岁;病程2个月~6年,平均病程 (1.85 ± 0.63) 年。

排除标准:(1)正在接受其他方案进行治疗者;(2)对研究药物过敏者;(3)酗酒、服用精神活性药物、滥用精神类药物者;(4)伴有严重肝肾功能不全者;(5)伴有精神疾病者;(6)中途退出治疗者;(7)伴有恶性肿瘤者;(8)继发性失眠、环境因素引发的睡眠障碍者;(9)妊娠及哺乳期妇女;(10)未取得知情同意者。

1.2 药物

酒石酸唑吡坦片由赛诺菲(杭州)制药有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号170309、180403;枣仁安神胶囊由国药集团同济堂(贵州)制药有限公司生产,规格0.45 g/粒,产品批号170407、180305。

1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别分为对照组(43例)和治疗组(43例),其中对照组男24例,女19例;年龄29~56岁,平均年龄 (43.58 ± 1.47) 岁;病程2个月~6年,平均病程 (1.72 ± 0.54) 年。治疗组男22例,女21例;年龄29~58岁,平均年龄 (43.86 ± 1.75) 岁;病程2个月~6年,平均病程 (1.93 ± 0.69) 年。两组患者一般资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组患者睡前口服酒石酸唑吡坦片,10 mg/次,1次/d;治疗组在对照组的基础上睡前口服枣仁安神胶囊,5粒/次,1次/d。两组均治疗4周。

1.4 疗效评价标准^[6]

治愈:经治疗,患者睡眠恢复正常,中医症候积分较前减少95%以上;显效:经治疗,患者睡眠显著改善,中医症候积分较前减少70%~89%;有效:经治疗,患者睡眠有所改善,中医症候积分较前减少30%~69%;无效:经治疗,患者睡眠没有改善,中医症候积分较前减少不足30%。

有效率=(治愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 PSQI 评分^[7] 共7个项目19个条目,按照无、轻、中、重4个等级,分别记为0、1、2、3分,累计各项目总分为0~21分,分值越大表明睡眠质量越差。

1.5.2 HADS 评分^[8] 量表包含14个问题,其中7个问题评定抑郁,7个问题评定焦虑,每个问题按照0~3分法对4个等级程度进行评价,评分与焦虑抑郁程度呈正相关。

1.5.3 PHQ-9 评分^[9] 量表总分为0~27分,分数越高,抑郁情绪越严重。

1.5.4 中医症状总积分^[6] 各主、次症均按严重程度采用4级评分,即无及轻、中、重度,次症分别记为0~3分,主症依次记为0、2、4、6分,舌象与脉象不计分,中医症状总积分最高分为42分,分数越高说明症状越严重。

1.5.5 QLQ-C30 评分^[10] 该量表包括生理、心理、社会功能等多个方面的内容,各内容评分之和即为生活质量总评分,评分越高表示生活质量越好。

1.5.6 WEMWBS 评分^[11] 量表总分为14~70分,分数越高,积极心理水平越高。

1.5.7 睡眠质量 应用飞利浦 lice PDx PSG 监测仪进行 PSG 检查,记录总睡眠时间、REM 睡眠时间、睡眠效率、睡眠潜伏期和觉醒时间。

1.5.8 血清学指标 于治疗前后清晨,对每位患者各采集1次空腹静脉血3 mL,离心分离血清,采用 ELISA 法测定皮质醇(COR)、5-羟色胺(5-HT)、白细胞介素-2(IL-2)、食欲素 A (Orexin-A)、白细胞介素-6(IL-6)水平。

1.6 不良反应

比较治疗过程中可能发生的夜间烦躁、头晕、头痛、复视、恶心、腹泻和眩晕等药物有关不良反应。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件分析数据,两组 PSQI 评分、HADS 评分、PHQ-9 评分、中医症状总积分、QLQ-C30 评分、WEMWBS 评分,两组总睡眠时间、REM 睡眠时间、睡眠效率、睡眠潜伏期、觉醒时间,血清 5-HT、Orexin-A、COR、IL-2、IL-6 水平的比较采用 t 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者治愈 17 例,显效 13 例,有效 5 例,无效 8 例,临床有效率为 81.40%;治疗组患者治愈 22 例,显效 13 例,有效 6 例,无效 2 例,临床有效率为 95.35%,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组相关评分比较

治疗后,两组 PSQI、HADS、PHQ-9、中医症状总积分均显著降低,QLQ-C30、WEMWBS 评分显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组上述评分明显好于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组睡眠质量比较

治疗后,两组患者总睡眠时间、REM 睡眠时间、睡眠效率明显提高,睡眠潜伏期和觉醒时间明显缩短,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组睡眠质量明显好于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后,两组患者血清 5-HT 水平显著升高,Orexin-A、COR、IL-2、IL-6 水平显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组血清学指标明显好于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	17	13	5	8	81.40
治疗	43	22	13	6	2	95.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组相关评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 2 Comparison on relevant score between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	PSQI 评分	HADS 评分	PHQ-9 评分	中医症状总积分	QLQ-C30 评分	WEMWBS 评分
对照	治疗前	12.89 $\pm$ 1.26	14.52 $\pm$ 3.35	16.55 $\pm$ 5.21	32.56 $\pm$ 6.47	65.89 $\pm$ 9.38	43.76 $\pm$ 6.39
	治疗后	7.26 $\pm$ 0.53*	7.38 $\pm$ 0.34*	8.24 $\pm$ 0.75*	12.27 $\pm$ 2.26*	82.37 $\pm$ 12.15*	52.34 $\pm$ 8.27*
治疗	治疗前	12.87 $\pm$ 1.23	14.57 $\pm$ 3.38	16.57 $\pm$ 5.23	32.58 $\pm$ 6.45	65.87 $\pm$ 9.36	43.74 $\pm$ 6.37
	治疗后	3.52 $\pm$ 0.47* [▲]	4.26 $\pm$ 0.23* [▲]	4.13 $\pm$ 0.67* [▲]	5.37 $\pm$ 1.53* [▲]	97.76 $\pm$ 12.42* [▲]	58.83 $\pm$ 8.42* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组睡眠质量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on sleep quality between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	总睡眠时间/h	REM 睡眠时间/min	睡眠潜伏期/min	觉醒时间/min	睡眠效率/min
对照	43	治疗前	5.76 $\pm$ 1.27	60.79 $\pm$ 7.28	35.73 $\pm$ 8.61	39.67 $\pm$ 9.46	81.78 $\pm$ 7.49
		治疗后	6.53 $\pm$ 1.34*	69.47 $\pm$ 9.24*	29.86 $\pm$ 3.32*	28.58 $\pm$ 7.34*	91.49 $\pm$ 8.13*
治疗	43	治疗前	5.73 $\pm$ 1.24	60.76 $\pm$ 7.24	35.76 $\pm$ 8.63	39.64 $\pm$ 9.43	81.75 $\pm$ 7.47
		治疗后	7.52 $\pm$ 1.45* [▲]	77.24 $\pm$ 9.35* [▲]	20.14 $\pm$ 3.27* [▲]	20.12 $\pm$ 7.27* [▲]	97.34 $\pm$ 8.26* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	5-HT/(ng·mL ⁻¹)	Orexin-A/(mmol·L ⁻¹)	COR/(mmol·L ⁻¹)	IL-2/(μg·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)
对照	43	治疗前	74.95 ± 23.69	524.94 ± 145.39	845.94 ± 64.45	88.65 ± 9.54	35.78 ± 5.25
		治疗后	104.72 ± 32.18*	376.76 ± 85.23*	563.76 ± 54.62*	16.48 ± 1.34*	19.96 ± 3.17*
治疗	43	治疗前	74.93 ± 23.65	524.97 ± 145.35	845.92 ± 64.42	88.67 ± 9.51	35.76 ± 5.28
		治疗后	148.14 ± 32.27*▲	325.87 ± 84.14*▲	412.12 ± 53.13*▲	7.32 ± 1.25*▲	11.02 ± 2.34*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

失眠症为非器质性睡眠与觉醒障碍,患者主要以睡眠时间、睡眠程度不能够满足自我需求,进而对其日常生活产生影响。其发病的机制尚不完全明确,现代医学认为,本病的发生是因维持睡眠和觉醒的神经遭受外教刺激,致使机体内异常分泌 NE、DA、5-HT 等对睡眠有影响的神经递质,从而对正常睡眠产生影响^[12]。当前,以苯二氮草类药物和抗抑郁药物为主治疗催眠,虽有较好效果,但长期用药不仅毒副反应大,也可造成依赖性。

唑吡坦属于催眠剂,其能够选择性的同中枢神经系统 $\omega 1$ -受体亚型结合,发挥药物作用,其不仅能够缩短入睡时间,还能延长睡眠时间^[3]。失眠症在中医上属于“不寐”范畴,发病机制为气血阴阳失和所致心神失养或心神被扰,在治疗上以补虚泻实,以调整脏腑阴阳气血失衡为主要治疗原则^[13]。枣仁安神胶囊是由炒酸枣仁、醋五味子及丹参等制成的中药制剂,具有养血安神的功效^[4]。因此,对失眠症患者给予枣仁安神胶囊联合唑吡坦治疗,获得了满意效果。

5-HT 为机体内非常重要的一种神经递质,其同失眠关系密切,增加 5-HT 水平,能够使得血脑色氨酸的转运加快,进而使得脑内 5-HT 的合成增加,使得睡眠得以改善^[14]。Orexin-A 为下丘脑腹外侧区特异性神经元所表达的一种神经肽类物质,有着促进觉醒的作用^[15]。IL-2、IL-6 均为炎症因子,有研究指出,他们有调控睡眠的作用,睡眠出现紊乱时,机体内这两种因子水平会增加^[16]。COR 为体内的一种应激激素,发生失眠时会引起 HPA 轴过度激活,促使其调节功能受损,导致 COR 增加^[17]。本研究中,治疗后两组血清 5-HT 水平均增高, Orexin-A、

COR、IL-2、IL-6 水平均降低,但治疗组改善最为显著。说明失眠症采用枣仁安神胶囊联合酒石酸唑吡坦片治疗可有效改善机体细胞因子水平。此外,治疗组的有效率为 95.35%,显著高于对照组的 81.40%。经治疗,两组 PSQI、HADS、PHQ-9、中医症状总积分均降低,而 QLQ-C30、WEMWBS 评分均增高。经治疗,两组总睡眠时间、REM 睡眠时间及睡眠效率均提高,而睡眠潜伏期和觉醒时间均缩短,但联合治疗和效果更明显。说明枣仁安神胶囊联合酒石酸唑吡坦片治疗失眠症效果显著。

综上所述,枣仁安神胶囊联合唑吡坦治疗失眠症可有效改善患者相关症状,提高睡眠质量和生活质量,有利于患者焦虑抑郁状态和心理健康状态改善,并能够提高血清 5-HT 水平,降低 Orexin-A、COR、IL-2、IL-6 水平,有着良好临床应用价值。

参考文献

- [1] Morin C M, Benca R. Chronic insomnia [J]. *Lancet*, 2012, 379(9821): 1129-1141.
- [2] Roth T, Coulouvrat C, Hajak G, et al. Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-TV-TR; International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision; and Research diagnostic criteria/international classification of sleep disorders, second edition criteria: results from the America in somnia survey [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(6): 592-600.
- [3] 皇甫留杰. 酒石酸唑吡坦辅助治疗抑郁症睡眠障碍的疗效观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(7B): 116-117.
- [4] 严文琼, 刘 治, 李永珍, 等. 枣仁安神胶囊联合艾司唑仑治疗失眠症的效果 [J]. *中国当代医药*, 2018, 25(36): 79-82.
- [5] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南 [J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(7): 534-540.

- [6] 武田昌幸, 李石良. 失眠症 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 127-131.
- [7] Nishiyama T, Mizuno T, Kojima M, et al. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index and Epworth Sleepiness Scale for the diagnosis of sleep disorders [J]. *Sleep Med*, 2014, 15(4): 422-429.
- [8] Zigmond A S, Snaith R P. The hospital anxiety and depression scale [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1983, 67(6): 361-370.
- [9] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类) [J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3): 184-188.
- [10] 王建平, 陈仲庚, 林文娟, 等. 中国癌症病人生活质量的测定EORTC QLQ-C30在中国的试用 [J]. 心理学报, 2000, 32(4): 438-442.
- [11] 刘永闯, 郭丽娜, 刘 莹. 沃里克-爱丁堡积极心理健康量表在老年人中应用的效度和信度 [J]. 中国心理卫生杂志, 2016, 30(3): 174-178.
- [12] 祝 玲, 刘诗翔. 失眠症的神经递质研究 [J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2011, 11(4): 421-423.
- [13] 中医科学院失眠症中医临床实践指南课题组. 失眠症中医临床实践指南(WHO / WPO) [J]. 世界睡眠医学杂志, 2016, 3(1): 8-25.
- [14] 孔繁一, 刘诗翔, 张 皓, 等. 脑内谷氨酸和 5-羟色胺增高是高原睡眠障碍的独立预测因素 [J]. 疑难病杂志, 2013, 12(11): 843-847.
- [15] 黎越丹, 崔冬晓, 孙 彦, 等. 食欲素受体拮抗剂治疗失眠症研究进展 [J]. 药学学报, 2018, 53(7): 1068-1079.
- [16] 王春燕, 赵忠新. 细胞因子与睡眠/剥夺的研究进展 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2004, 12(2): 154-156, 122.
- [17] 甘利仁. 加味疏肝汤对失眠症的效果及对生活质量相关激素水平的影响 [J]. 系统医学, 2017, 2(16): 113-115.