

刺五加脑灵液联合扎来普隆治疗失眠症的临床研究

钟晓波, 范洁, 曹水琴

成都市第四人民医院 精神科, 四川 成都 610036

摘要: **目的** 探讨刺五加脑灵液联合扎来普隆片治疗失眠症的临床疗效。**方法** 选择2018年2月—2019年2月在成都市第四人民医院诊治的失眠症患者86例,根据用药的差别分为对照组(43例)和治疗组(43例)。对照组睡前口服扎来普隆片,5 mg/次,1次/d;治疗组在对照组的基础上口服刺五加脑灵液,10 mL/次,2次/d。两组患者均经10 d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、AIS、PHQ-9、WEMWBS和QLQ-C30评分,睡眠质量以及血清血清5-羟色胺(5-HT)、脑源性神经营养因子(BDNF)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、食欲素A(Orexin-A)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和IL-2水平。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为81.40%,显著低于治疗组的97.67%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。经治疗,两组患者PSQI评分、AIS评分和PHQ-9评分均显著降低($P < 0.05$),但WEMWBS评分和QLQ-C30评分均显著升高($P < 0.05$),且治疗组这些评分项目改善更明显($P < 0.05$)。经治疗,两组患者总睡眠时间、REM睡眠时间、睡眠效率均提高($P < 0.05$),而睡眠潜伏期、觉醒时间均显著缩短($P < 0.05$),且以治疗组改善最为明显($P < 0.05$)。经治疗,两组患者血清5-HT、BDNF水平均明显升高($P < 0.05$),但IL-1 β 、Orexin-A、TNF- α 、IL-2水平均明显降低($P < 0.05$),且以治疗组改善最为明显($P < 0.05$)。**结论** 刺五加脑灵液联合扎来普隆片治疗失眠症可显著改善睡眠情况,提高生活质量,有利于焦虑抑郁状态和心理健康状态改善。

关键词: 刺五加脑灵液; 扎来普隆片; 失眠症; 5-羟色胺; 脑源性神经营养因子; 食欲素A

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)02-0263-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.02.014

Clinical study on Ciwujia Naoling Solution combined with zaleplon in treatment of insomnia

ZHONG Xiao-bo, FAN Jie, CAO Shui-qin

Department of Psychiatry, Chengdu Fourth People's Hospital, Chengdu 610036, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Ciwujia Naoling Solution combined with zaleplon in treatment of insomnia. **Methods** Patients (86 cases) with insomnia in Chengdu Fourth People's Hospital from February 2018 to February 2019 were divided into control (43 cases) and treatment (43 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Zaleplon Tablets, 5 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Ciwujia Naoling Solution on the basis of the control group, 10 mL/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the PSQI, AIS, PHQ-9, WEMWBS and QLQ-C30 scores, sleep quality, and serum levels of 5-HT, BDNF, IL-1 β , Orexin-A, TNF- α and IL-2 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 97.67% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the PSQI, AIS, and PHQ-9 scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but WEMWBS and QLQ-C30 scores were significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total sleep time, sleep time of REM, and sleep efficiency in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but sleep latency and wake-up time were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of 5-HT and BDNF in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but the IL-1 β , Orexin-A, TNF- α and IL-2 levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and these serological indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ciwujia Naoling Solution combined with zaleplon in treatment of insomnia can significantly

收稿日期: 2019-07-28

作者简介: 钟晓波, 主要从事精神科工作。E-mail: 24549979@qq.com

improve sleep, improve quality of life, anxiety, depression and mental health.

Key words: Ciwujia Naoling Solution; Zaleplon Tablets; insomnia; 5-HT; BDNF; Orexin-A

失眠症是临床上常见的一种以难以入睡, 或醒后难以再次入睡的睡眠障碍性疾病, 严重影响患者的工作及生活^[1]。随着人们的生活工作压力不断增大, 该病的发生率也逐渐提高, 已受到社会各界的关注。扎来普隆片可通过作用在 GABA-BZ 受体复合物而发挥其药理作用, 促进患者入睡^[2]。刺五加脑灵液具有健脾补肾、宁心安神的功效^[3]。因此, 本研究对失眠症患者采用刺五加脑灵液联合扎来普隆片进行治疗, 获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2018 年 2 月—2019 年 2 月在成都市第四人民医院诊治的 86 例失眠症患者为研究对象, 均符合失眠症诊断标准^[4]。其中男 40 例, 女 46 例; 年龄 30~62 岁, 平均年龄 (45.83±1.72) 岁; 病程 2 个月~7 年, 平均病程 (2.47±0.36) 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) 伴有睡眠呼吸暂停综合征者; (4) 服用精神活性药物、滥用精神类药物者; (5) 患有外感发热者; (6) 伴有严重肝肾功能不全者; (7) 伴有精神疾病者; (8) 中途退出治疗者; (9) 伴重症肌无力者; (10) 继发性失眠、环境因素引发的睡眠障碍者; (11) 伴有严重的呼吸困难或胸部疾病者; (12) 妊娠及哺乳期妇女; (13) 未取得知情同意者。

1.2 药物

扎来普隆片由天津太平洋制药有限公司生产, 规格 5 mg/片, 产品批号 20170801、20181104; 刺五加脑灵液由山东仙河药业有限公司生产, 规格为 10 mL/支, 产品批号 80750C9。

1.3 分组及治疗组方法

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 21 例, 女 22 例; 年龄 30~61 岁, 平均年龄 (45.72±1.63) 岁; 病程 2 个月~7 年, 平均病程 (2.35±0.23) 年。治疗组男 19 例, 女 24 例; 年龄 30~62 岁, 平均年龄 (45.95±1.84) 岁; 病程 2 个月~7 年, 平均病程 (2.53±0.47) 年。两组患者基本资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组睡前口服扎来普隆片, 5 mg/次, 1 次/d;

治疗组在对照组基础上口服刺五加脑灵液, 10 mL/次, 2 次/d。两组患者均经 10 d 治疗后进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[5]

治愈: 经治疗, 患者睡眠质量恢复正常, 夜间睡眠时间增加≥6 h, 日间精力充沛; 显效: 经治疗, 患者睡眠质量明显好转, 夜间睡眠时间增加≥3 h; 有效: 经治疗, 患者睡眠质量好转, 夜间睡眠时间增加<3 h; 无效: 上述标准均未达到。

有效率 = (治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 PSQI 评分^[6] 总分 21 分, 得分越低睡眠质量越好; **AIS 评分^[7]**: 包括 8 个项目, 总分 24 分, 得分越高失眠越重; **PHQ-9 评分^[8]**: 共 9 项, 总分 27 分, 得分越低患者焦虑抑郁状态越轻; **WEMWBS 评分^[9]**: 总分 14~70 分, 得分越低心里水平越差; **QLQ-C30 评分^[10]**: 共 30 个条目, 得分越高生活质量越好。

1.5.2 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。

1.5.3 血清学指标 采用 ELISA 法测定 5-羟色胺 (5-HT)、脑源性神经营养因子 (BDNF)、白细胞介素-1β (IL-1β)、食欲素-A (Orexin-A)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素-2 (IL-62) 水平, 试剂盒均购于上海雅吉生物科技有限公司, 均严格按照说明术进行。

1.6 不良反应观察

对治疗过程中可能发生的夜间烦躁、复视、头晕、头痛、消化道不适等不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件分析数据, 两组计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 *t* 检验, 有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效评价

治疗后, 对照组治愈 19 例, 显效 12 例, 有效 4 例, 无效 7 例, 总有效率为 81.40%; 治疗组治愈 24 例, 显效 15 例, 有效 3 例, 无效 1 例, 总有效率为 97.67%, 两组总有效率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

经治疗, 两组患者 PSQI 评分、AIS 评分和 PHQ-9 评分均显著降低 ($P < 0.05$), 但 WEMWBS 评分和 QLQ-C30 评分均显著升高 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 治疗后治疗组这些评分项目改善更明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组睡眠质量对比

经治疗, 两组患者总睡眠时间、REM 睡眠时间、

睡眠效率均提高 ($P < 0.05$), 而睡眠潜伏期、觉醒时间均显著缩短 ($P < 0.05$), 且以治疗组改善最为明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学指标对比

经治疗, 两组患者血清 5-HT、BDNF 水平均明显升高 ($P < 0.05$), 但 IL-1 β 、Orexin-A、TNF- α 、IL-2 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且以治疗组改善最为明显 ($P < 0.05$), 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	19	12	4	7	81.40
治疗	43	24	15	3	1	97.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 PSQI、AIS、PHQ-9、WEMWBS 和 QLQ-C30 评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparisons on PSQI, AIS, PHQ-9, WEMWBS, and QLQ-C30 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PSQI 评分	AIS 评分	PHQ-9 评分	WEMWBS 评分	QLQ-C30 评分
对照	43	治疗前	12.94 \pm 1.38	11.48 \pm 1.62	15.69 \pm 3.47	44.58 \pm 6.27	65.76 \pm 9.27
		治疗后	7.15 \pm 0.51*	9.53 \pm 0.36*	6.83 \pm 0.55*	52.76 \pm 8.23*	84.25 \pm 10.35*
治疗	43	治疗前	12.92 \pm 1.35	11.45 \pm 1.67	15.67 \pm 3.43	44.56 \pm 6.25	65.72 \pm 9.25
		治疗后	3.43 \pm 0.42* Δ	7.32 \pm 0.27* Δ	4.02 \pm 0.37* Δ	58.94 \pm 8.37* Δ	97.68 \pm 10.83* Δ

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

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

表 3 两组睡眠质量对比 ($\bar{x} \pm s$)

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/%
对照	43	治疗前	5.18 \pm 1.19	60.27 \pm 5.49	35.86 \pm 8.59	39.86 \pm 9.32	82.42 \pm 7.36
		治疗后	6.28 \pm 1.32*	70.35 \pm 9.54*	29.75 \pm 3.27*	28.63 \pm 7.25*	92.15 \pm 8.34*
治疗	43	治疗前	5.15 \pm 1.16	60.34 \pm 5.47	35.83 \pm 8.57	39.82 \pm 9.36	82.46 \pm 7.38
		治疗后	7.63 \pm 1.37* Δ	78.52 \pm 9.63* Δ	20.12 \pm 3.14* Δ	20.05 \pm 7.14* Δ	97.52 \pm 8.47* Δ

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

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

表 4 两组血清学指标对比 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 4 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	5-HT/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-1 β /($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	Orexin-A/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	BDNF/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-2/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	75.88 \pm 22.43	6.68 \pm 0.46	513.62 \pm 94.41	8.77 \pm 0.58	23.78 \pm 6.25	86.49 \pm 9.38
	治疗后	117.64 \pm 35.29*	4.35 \pm 0.19*	364.85 \pm 72.75*	5.26 \pm 0.27*	35.96 \pm 7.27*	15.37 \pm 1.26*
治疗	治疗前	75.85 \pm 22.46	6.65 \pm 0.42	513.57 \pm 94.36	8.73 \pm 0.56	23.76 \pm 6.28	86.46 \pm 9.36
	治疗后	146.93 \pm 35.37* Δ	2.13 \pm 0.15* Δ	314.46 \pm 72.53* Δ	3.12 \pm 0.22* Δ	43.57 \pm 7.34* Δ	7.25 \pm 1.14* Δ

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ 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

失眠症是一种睡眠障碍性疾病,随着社会节奏的加快以及竞争力的不断加剧,其发病率逐渐升高。若治疗不当极易诱发多种神经-精神类疾病,还会造成大脑功能发生障碍,并且长期失眠还会加快衰老和降低机体免疫能力,对患者身心及工作有着严重影响^[11]。

催眠药扎来普隆片通过作用在 GABA-BZ 受体复合物而发挥其药理作用,促进患者入睡^[2]。刺五加脑灵液的主要组分为刺五加浸膏、五味子流浸膏等,具有健脾补肾、宁心安神的功效,多用于心神不宁、失眠多梦、健忘等疾病的治疗^[3]。因此,本研究对失眠症者采用刺五加脑灵液联合扎来普隆片进行治疗,获得了满意效果。

5-HT 是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,改善睡眠^[12]。BDNF 为神经营养因子,在维持神经元生长、分化等方面有着重要作用,其能够抑制神经元坏死,减少神经功能损伤^[13]。IL-1 β 是一种促炎因子,可加重炎症因子对脑组织的损害^[14]。Orexin-A 是一种神经肽类物质,对觉醒有着促进作用^[15]。TNF- α 为炎症因子的一种,可促进机体炎症反应,加重对组织损害^[14]。IL-2 为炎症因子,有研究指出其有调控睡眠的作用,睡眠出现紊乱时,该因子在机体内水平会增加^[14]。本研究,经治疗,治疗组血清 5-HT、BDNF、IL-1 β 、Orexin-A、TNF- α 、IL-2 水平改善程度明显好于对照组,说明失眠症者采用刺五加脑灵液联合扎来普隆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 97.67%,显著高于对照组的 81.40%。经治疗,治疗组 PSQI 评分、AIS 评分、PHQ-9 评分、WEMWBS 评分、QLQ-C30 评分、睡眠质量比对照组均明显改善,说明刺五加脑灵液联合扎来普隆片治疗失眠症效果显著。

综上所述,刺五加脑灵液联合扎来普隆片治疗失眠症可显著改善睡眠情况,提高生活质量,有利于焦虑抑郁状态和心理健康状态改善,改善血清细胞因子水平,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] 邹旭明, 田博, 隋辉, 等. 扎来普隆、佐匹克隆和艾司唑仑治疗失眠症的对照研究 [J]. *国际精神病学杂志*, 2016, 43(5): 836-838.
- [3] 袁明, 初宝成. 刺五加脑灵液结合中医舌诊治疗神经症 90 例临床研究 [J]. *中医杂志*, 2004, 45(7): 525-526.
- [4] 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.
- [5] 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册(增订版)[M]. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 375-378.
- [6] 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.
- [7] Soldatos C R, Dikeos D G, Paparrigopoulos T J. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria [J]. *J Psychosom Res*, 2000, 48(6): 555-560.
- [8] 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.
- [9] 刘永闯, 郭丽娜, 刘堃. 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.
- [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] Snyder E, Ma J, Svetnik V, et al. Effects of suvorexant on sleep architecture and power spectral profile in patients with insomnia: analysis of pooled phase 3 data [J]. *Sleep Med*, 2016, 19: 93-100.
- [12] 姚秋菊, 韩旭. 5-羟色胺与失眠的相关性及中医辨证治疗的研究进展 [J]. *中医药导报*, 2013, 19(2): 108-109, 110.
- [13] 王丽, 王彩娟, 芮绵, 等. 清心镇肝汤治疗肝郁化火型失眠症疗效及对血清 NF- κ B、BDNF、5-HT 的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(32): 3535-3538, 3542.
- [14] 赵娜, 胡万华, 吴志敏, 等. 血清细胞因子与脑卒中后失眠的相关性研究 [J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(4): 438-440.
- [15] 王焱平, 张钦昌, 王振焕. 针刺配合药物对脑梗死后失眠症患者血清 5-HT、BDNF 及 Orexin-A 水平的影响 [J]. *上海针灸杂志*, 2018, 37(11): 1254-1258.