

## 枣仁安神颗粒联合右佐匹克隆治疗老年原发性失眠症的临床研究

徐金梅, 周晓香

武汉市第一医院 神经内科, 湖北 武汉 430022

**摘要:** **目的** 探讨枣仁安神颗粒联合右佐匹克隆片治疗老年原发性失眠的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 4 月—2021 年 4 月在武汉市第一医院神经内科睡眠与心理门诊就诊的 96 例老年原发性失眠症患者, 根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组 48 例。对照组睡前口服右佐匹克隆片, 2 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上睡前口服枣仁安神颗粒, 1 袋/次, 1 次/d。两组患者连续治疗 4 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的睡眠质量、睡眠指标以及血清中脑源性神经生长因子 (BDNF)、神经肽 Y (NPY)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者的总有效率为 89.58%, 对照组的总有效率为 72.92%, 两组比较有明显差异 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组的匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 量表评分均低于治疗前 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组的 PSQI 评分低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组的慢波睡眠 (SWS)、睡眠效率 (SE) 高于治疗前, 觉醒时间 (AT) 低于治疗前 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组患者的 SWS、SE 高于对照组, AT 低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组的血清 BDNF、NPY 水平高于治疗前, 血清 TNF- $\alpha$  水平低于治疗前 ( $P < 0.05$ ); 治疗后治疗组的 BDNF、NPY 水平高于对照组, TNF- $\alpha$  低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 枣仁安神颗粒联合右佐匹克隆片治疗老年失眠症疗效确切, 能改善睡眠质量, 调节 SWS、SE、AT, 升高 BDNF、NPY 水平, 降低 TNF- $\alpha$  水平, 安全性较好。

**关键词:** 枣仁安神颗粒; 右佐匹克隆片; 老年原发性失眠; 匹兹堡睡眠质量指数量表; 慢波睡眠; 脑源性神经生长因子; 神经肽 Y; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)09-2012-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.018

## Clinical study on Zaoren Anshen Granules combined with dexzopiclone in treatment of senile primary insomnia

XU Jin-mei, ZHOU Xiao-xiang

Department of Neurology, Wuhan First Hospital, Wuhan 430022, China

**Abstract: Objective** To investigate the curative effect of Zaoren Anshen Granules combined with Dexzopiclone Tablets in treatment of senile primary insomnia **Methods** Patients (96 cases) with senile primary insomnia in Wuhan First Hospital from April 2020 to April 2021 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 48 cases. Patients in the control group were *po* administered with Dexzopiclone Tablets, 2 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Zaoren Anshen Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the sleep quality, sleep index, and the levels of BDNF, NPY, and TNF- $\alpha$  in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate was 89.58% in the treatment group and 72.92% in the control group, and there was significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the PSQI scores of two groups were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, the PSQI score of the treatment group was lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the SWS and SE of two groups were higher than before treatment, but AT of two groups was lower than before treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, the SWS and SE in the treatment group were higher than those in the control group, but AT in the treatment group was lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum levels of BDNF and NPY in two groups were higher than those before treatment, but the serum level of TNF- $\alpha$  in two groups was lower than that before treatment ( $P < 0.05$ ); After treatment, the BDNF and NPY in the treatment group were higher than those in the control group, but the serum level of TNF- $\alpha$  in the treatment group was lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Zaoren Anshen Granules combined

收稿日期: 2022-04-15

基金项目: 武汉市医学科研项目 (WX20 B23)

作者简介: 徐金梅 (1987—), 女, 山东德州人, 中级医师, 硕士, 主要从事睡眠障碍与神经心理研究。E-mail: 1119825842@qq.com

with Dexzopiclone Tablets is effective in treatment of senility primary insomnia, which can improve sleep quality, regulate SWS, SE, and AT, increase the levels of BDNF and NPY, and reduce the level of TNF- $\alpha$ , with good safety.

**Key words:** Zaoren Anshen Granules; Dexzopiclone Tablets; senile primary insomnia; PSQI score; SWS; BDNF; NPY; TNF- $\alpha$

失眠症是危害老年人身心健康的重要疾病之一, 临床表现为早醒、入睡困难、觉醒增多等不同程度的睡眠问题, 可造成老年患者认知功能减退、抑郁、焦虑等<sup>[1]</sup>。目前临床治疗老年失眠症以镇静催眠药物为主, 常见药物包括艾司唑仑、劳拉西泮、右佐匹克隆、唑吡坦、扎来普隆等<sup>[2]</sup>。右佐匹克隆属于非苯二氮革类镇静催眠药物, 能调节睡眠觉醒周期, 显著减轻患者失眠症状<sup>[3]</sup>。枣仁安神颗粒是中药复方制剂, 能养心安神, 用于失眠症的治疗<sup>[4]</sup>。本研究对老年原发性失眠症患者使用枣仁安神颗粒联合右佐匹克隆片治疗, 探讨临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2020 年 4 月—2021 年 4 月在武汉市第一医院神经内科睡眠与心理门诊就诊的 96 例老年原发性失眠症患者。其中男性 65 例, 女性 31 例; 年龄 60~82 岁, 平均 (71.24 $\pm$ 6.83) 岁; 病程 1~6 个月, 平均 (3.61 $\pm$ 0.41) 个月。

纳入标准: (1) 符合老年原发性失眠症的诊断标准<sup>[5]</sup>; (2) 年龄 60 岁以上; (3) 获得患者签订的知情同意书。

排除标准: (1) 其他因素引起的失眠; (2) 重度抑郁症; (3) 有自杀倾向; (4) 对枣仁安神颗粒、右佐匹克隆过敏者; (5) 近 7 d 内未进行催眠、抗抑郁、镇静等治疗; (6) 合并机体主要器官功能不全; (7) 伴有其他类型的精神障碍; (8) 药物滥用、酒精依赖史; (9) 乙肝或丙肝病毒携带者或患者肝功能损害或转氨酶升高超过正常上限者。

### 1.2 药物

枣仁安神颗粒由黑龙江省济仁药业有限公司生产, 规格 5 g/袋, 产品批号 20200211、20201007、20210108。右佐匹克隆片由成都康弘药业集团股份有限公司生产, 规格 3 mg/片, 产品批号 20200207、20200916、202100207。

### 1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组 48 例。对照组男性 31 例, 女性 17 例; 年龄 61~82 岁, 平均 (71.36 $\pm$ 6.98) 岁; 病程 1~6 个月, 平均 (3.72 $\pm$ 0.40) 个月。治疗组男性 34 例,

女性 14 例; 年龄 60~81 岁, 平均 (71.01 $\pm$ 6.73) 岁; 病程 1~6 个月, 平均 (3.50 $\pm$ 0.43) 个月。两组的一般资料无明显差异, 具有可比性。

对照组患者睡前口服右佐匹克隆片, 2 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上睡前口服枣仁安神颗粒, 1 袋/次, 1 次/d。两组患者连续治疗 4 周。

### 1.4 临床疗效评价标准<sup>[6]</sup>

临床痊愈: 睡眠恢复正常, 睡眠深沉, 夜间睡眠不低于 6 h, 醒后精力充沛。显效: 睡眠显著好转, 睡眠时间增加不低于 3 h, 睡眠深度提高。有效: 失眠症状好转, 睡眠时间增加不足 3 h。无效: 失眠症状无改变甚至加重。

总有效率 = (临床痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 睡眠质量** 使用匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 评估患者的睡眠质量。PSQI 评分共 19 个自我评估、5 个他人评估项目, 共 7 类因素, 每类因素 0~3 分, 总分值 0~21 分, 睡眠越好分值越低<sup>[7]</sup>。

**1.5.2 睡眠指标** 使用澳大利亚康迪 greal 系列多导睡眠仪测定患者的睡眠质量, 主要指标包括慢波睡眠 (SWS)、睡眠效率 (SE)、觉醒时间 (AT)。

**1.5.3 血清指标** 采集患者在治疗前后晨起时外周静脉血 5 mL, 在云唐 YT-MB96 A 型自动酶标仪上采用酶联免疫法检测血清中脑源性神经营养因子 (BDNF)、神经肽 Y (NPY)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平, 试剂盒均由合肥莱尔生物公司生产。

### 1.6 不良反应观察

记录患者出现头痛、恶心、乏力、头晕等不良反应的情况。

### 1.7 统计学处理

采用 SPSS 24.0 软件处理数据, 使用  $\chi^2$  检验进行组间计数资料比较, 计量资料使用  $\bar{x} \pm s$  表示, 使用独立  $t$  检验进行组间比较, 使用配对  $t$  检验进行组内比较。

## 2 结果

### 2.1 两组的临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率为 89.58%, 对照组的总有效率为 72.92%, 两组比较有明显差异 ( $P <$

0.05), 见表 1。

### 2.2 两组的睡眠质量比较

治疗后, 两组的 PSQI 评分均低于治疗前 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组患者的 PSQI 评分低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组的睡眠指标比较

治疗后, 两组的 SWS、SE 高于治疗前, AT 低于治疗前 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组的 SWS、SE 高于对照组, AT 低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组的血清指标比较

治疗后, 两组的血清 BDNF、NPY 水平高于治疗前, 血清 TNF- $\alpha$  水平低于治疗前 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组的 BDNF、NPY 高于对照组, TNF- $\alpha$  低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组的不良反应比较

治疗组患者不良反应发生率为 12.50%, 对照组的不良反应发生率为 10.42%, 组间比较无明显差异, 见表 5。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rate between two groups

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	17	11	7	13	72.92
治疗	48	20	15	8	5	89.58*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 PSQI 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on PSQI scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	PSQI 评分	
		治疗前	治疗后
对照	48	14.07 $\pm$ 3.34	11.30 $\pm$ 2.89*
治疗	48	14.89 $\pm$ 3.15	9.10 $\pm$ 2.26* $\blacktriangle$

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

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

表 3 两组 SWS、SE、AT 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on SWS, SE, and AT between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	SWS/min	SE/%	AT/min
对照	48	治疗前	24.03 $\pm$ 2.25	65.79 $\pm$ 3.62	127.62 $\pm$ 19.02
		治疗后	27.25 $\pm$ 2.40*	71.40 $\pm$ 4.09*	109.13 $\pm$ 15.18*
治疗	48	治疗前	24.79 $\pm$ 2.10	65.10 $\pm$ 3.48	128.10 $\pm$ 18.74
		治疗后	29.16 $\pm$ 2.68* $\blacktriangle$	75.32 $\pm$ 4.41* $\blacktriangle$	89.65 $\pm$ 13.93* $\blacktriangle$

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

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

表 4 两组血清 BDNF、NPY、TNF- $\alpha$  水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on serum levels of BDNF, NPY, and TNF- $\alpha$  between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	BDNF/(ng·L <sup>-1</sup> )	NPY/( $\mu$ g·mL <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )
对照	48	治疗前	24.03 $\pm$ 4.27	6.15 $\pm$ 1.64	94.03 $\pm$ 16.12
		治疗后	29.12 $\pm$ 5.13*	7.40 $\pm$ 1.73*	75.84 $\pm$ 14.45*
治疗	48	治疗前	23.48 $\pm$ 4.11	6.10 $\pm$ 1.58	94.27 $\pm$ 15.83
		治疗后	33.76 $\pm$ 5.90* $\blacktriangle$	8.79 $\pm$ 1.80* $\blacktriangle$	63.19 $\pm$ 12.06* $\blacktriangle$

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

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

表 5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	恶心/例	头痛/例	乏力/例	头晕/例	发生率/%
对照	48	1	1	2	1	10.42
治疗	48	2	1	1	2	12.50

### 3 讨论

失眠症是以持续和反复发作的入睡困难、睡眠维持困难、日间功能受损为主要特征的睡眠疾病<sup>[8]</sup>。近年来,失眠症的发病率逐年增加,尤其老年人好发<sup>[9]</sup>。现代医学对失眠症的发病机制尚未完全明了,可能与慢性疾病、精神压力、心理、社会等多个因素有关<sup>[10]</sup>。

右佐匹克隆属于非苯二氮䓬类镇静催眠药物,通过与 $\gamma$ -氨基丁酸受体结合后,发挥镇静、催眠作用,可提高失眠症患者的睡眠质量,改善失眠症的症状<sup>[11]</sup>。中医将老年失眠症归为“不寐”的范畴,其主要病机为老年患者脏腑逐渐衰退,精气匮乏,且情志不定,易伤七情,伤及心神,发为不寐<sup>[12]</sup>。枣仁安神颗粒是由五味子、丹参、酸枣仁组成的复方制剂,能安神养心,符合不寐的病机<sup>[13-15]</sup>。本研究结果显示,治疗组的总有效率高于对照组,PSQI评分低于对照组,提示枣仁安神颗粒联合右佐匹克隆治疗老年失眠症的疗效确切,能进一步减轻失眠症症状。

PSG 是检测睡眠质量的重要手段,可收集心电图、心电图、脑电图等多种生理信号;SWS 是与深度睡眠有关指标,当 SWS 减少时,表明睡眠质量明显降低<sup>[16]</sup>。SE 是评估睡眠质量的重要指标,与年龄密切相关,随着年龄增长,SE 水平呈下降趋势,尤其是失眠症的患者,SE 水平显著低于健康高龄人群,AT 与睡眠质量呈负相关,AT 值越大则睡眠质量越差<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,治疗后治疗组的 SWS、SE 高于对照组,AT 低于对照组,提示枣仁安神颗粒联合右佐匹克隆可有效提高老年失眠症患者的睡眠质量,有助于改善睡眠症状。

NPY 主要在脑区下丘脑、海马、杏仁核、蓝斑、大脑皮层等区域表达,与神经递质发挥协调作用,可调节机体昼夜生物节律,失眠症患者存在 NPY 表达受到抑制,进而影响睡眠质量<sup>[18]</sup>。慢性失眠症患者血清 TNF- $\alpha$  水平升高, TNF- $\alpha$  可通过血脑屏障促进核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 凋亡,激活糖皮质激素信号传导,继而影响神经再生和 5-羟色胺代谢,导致失

眠症症状加重<sup>[19]</sup>。BDNF 能促进神经细胞生长发育,增强神经突触可塑性,促进 5-羟色胺的分泌,影响患者的睡眠质量<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,治疗后,治疗组的血清 BDNF、NPY 水平高于对照组,血清 TNF- $\alpha$  水平低于对照组,提示枣仁安神颗粒联合右佐匹克隆有助于调节老年失眠症患者 BDNF、NPY、TNF- $\alpha$  的分泌,此可能是其发挥疗效的机制。本研究结果还显示,两组的药物不良反应发生率无明显差异,提示枣仁安神颗粒联合右佐匹克隆治疗老年失眠症的安全性良好。

综上所述,枣仁安神颗粒联合右佐匹克隆片治疗老年原发性失眠症疗效确切,能改善睡眠质量,调节 SWS、SE、AT,升高 BDNF、NPY 水平,降低 TNF- $\alpha$  水平,安全性较好。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 姚文强, 张擎, 韩旭. 老年失眠特点与证治 [J]. 中医学报, 2021, 36(10): 2055-2058.
- [2] 刘晓盈, 陈丽, 张东炜, 等. 老年人失眠的药物治疗 [J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(9): 1094-1098.
- [3] 陈志斌, 叶庆红, 唐锴, 等. 右佐匹克隆治疗老年失眠症患者疗效分析 [J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(2): 137.
- [4] 康英梅. 枣仁安神胶囊联合唑吡坦治疗失眠症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(10): 2961-2965.
- [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] 卫生部 中药新药临床研究指导原则 (第一辑) [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 186-187.
- [7] 张作记. 行为医学量表手册 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 292-294.
- [8] 王玥, 朱国行. 慢性原发性失眠的临床特点 [J]. 中国临床神经科学, 2011, 19(6): 601-605.
- [9] 刘珏, 刘民. 失眠的流行病学研究进展 [J]. 中华健康管理学杂志, 2013, 7(1): 60-62.
- [10] 朱姝, 高荣林, 隋殿军. 老年患者失眠相关因素分析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(1): 43-44.

- [11] 刘娅萍, 柴春艳, 王甜, 等. 舒眠胶囊联合右佐匹克隆治疗失眠症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(11): 2108-2111.
- [12] 卢亮球. 失眠辨证分型施治旨要 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(31): 175-176.
- [13] 刘晓明, 崔晓燕, 庞文哲, 等. HPLC 法同时测定枣仁安神胶囊中 6 种成分 [J]. 中草药, 2020, 51(9): 2467-2471.
- [14] 胡坚, 盛海涛. 枣仁安神颗粒联合西药对失眠症患者的临床疗效 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(5): 1048-1050.
- [15] 王方石, 王晓男, 贺薇, 等. 枣仁安神胶囊对比苯二氮草类治疗失眠症的 Meta-分析 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(6): 1154-1159.
- [16] 宋立公, 田敬芹. 177 例中老年失眠患者 PSG 的特点分析 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2021, 8(4): 635-637.
- [17] 罗现科, 田文杨, 周璐, 等. 可用作失眠症诊断的多导睡眠图指标探讨 [J]. 山东医药, 2020, 60(9): 14-17.
- [18] 廖继武, 黄俏庭, 潘集阳, 等. 原发性失眠患者与有失眠症状抑郁症患者的血清神经肽 Y 和 P 物质水平 [J]. 中国心理卫生杂志, 2012, 26(7): 490-494.
- [19] 罗爱国. 原发性失眠患者肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平变化的研究 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(19): 147.
- [20] 范清雨, 杨新利, 张桂莲, 等. 慢性失眠患者认知功能与睡眠质量、血清鸢尾素和脑源性神经营养因子水平的相关性研究 [J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(4): 399-405.

【责任编辑 解学星】