

精乌胶囊联合艾司唑仑治疗心肾不交型失眠症的临床研究

胡亚丹¹, 周芳¹, 张德德¹, 马湘玉², 陈博¹, 蒋进枝³, 刘玲¹

1. 武汉市中医医院 急诊科, 湖北 武汉 430014

2. 武汉市中医医院 护理部, 湖北 武汉 430014

3. 武汉市中医医院 内科, 湖北 武汉 430014

摘要: **目的** 探讨精乌胶囊联合艾司唑仑治疗心肾不交型失眠症的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 9 月—2023 年 9 月在武汉市中医医院诊治的 128 例心肾不交型失眠患者, 按随机数字法分为对照组 (64 例) 和治疗组 (64 例)。对照组患者睡前口服艾司唑仑片, 1 mg/次, 1 次/d。在对照组的基础上, 治疗组口服精乌胶囊, 6 粒/次, 3 次/d。两组连服药 30 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状好转时间, 匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 评分, 血清因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、前列腺素 D₂ (PGD₂)、5-羟色胺 (5-HT) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平, 及不良反应。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 98.43%, 明显高于对照组 (84.38%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组入睡困难、睡眠较浅、容易惊醒、醒后难以入睡好转时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 PSQI 评分明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 PSQI 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清因子 IL-1 β 和 TNF- α 明显降低, 而 PGD₂ 和 5-HT 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组这些血清因子水平均明显好于对照组 ($P < 0.05$)。药物期间, 对照组不良反应发生率为 12.57%, 明显高于治疗组 (4.69%, $P < 0.05$)。**结论** 艾司唑仑与精乌胶囊协同治疗, 可有效改善临床失眠症状, 有效减弱失眠相关因子水平, 明显提升睡眠质量。

关键词: 精乌胶囊; 艾司唑仑片; 心肾不交型失眠; 匹兹堡睡眠质量指数; 前列腺素 D₂; 5-羟色胺

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)02-0367-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.02.015

Clinical study on Jingwu Capsules combined with eszolam in treatment of insomnia of incompatibility between heart and kidney

HU Yadan¹, ZHOU Fang¹, ZHANG Dede¹, MA Xiangyu², CHEN Bo¹, JIANG Jinzhi³, LIU Ling¹

1. Department of Emergency, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430014, China

2. Department of Nursing, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430014, China

3. Department of Internal Medicine, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430014, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of Jingwu Capsules combined with eszolam in treatment of insomnia of incompatibility between heart and kidney. **Methods** Patients (128 cases) with incompatibility between heart and kidney in Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine from September 2021 to September 2023 were divided into control (64 cases) and treatment (64 cases) group by random numbers. Patients in the control group were *po* administered with Estazolam Tablets, 1 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Jingwu Capsules on the basis of the control group, 6 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 30 d. After treatment, the clinical evaluations was evaluated, the symptom relief time, PSQI scores, the levels of serological IL-1 β , TNF- α , PGD₂ and 5-HT, and adverse reaction in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 98.43%, which was significantly higher than that of the control group (84.38%, $P < 0.05$). After treatment, the improvement time of difficulty falling asleep, shallow sleep, easy to wake up and difficulty falling asleep after waking in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the PSQI score in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and the PSQI score of the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-1 β and TNF- α were significantly decreased, while the levels of PGD₂ and 5-HT were significantly increased in two groups ($P <$

收稿日期: 2023-10-28

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1705602); 武汉市卫生计生科研基金资助项目 (WZ21C55)

作者简介: 胡亚丹, 女, 研究方向为中医临床。E-mail: huyadan1978@163.com

0.05), and the levels of these serum factors in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the control group was 12.57%, which was significantly higher than that in the treatment group (4.69%, $P < 0.05$). **Conclusion** The synergistic treatment of eszolam and Jingwu Capsules is effective in improving clinical insomnia symptoms, and which effectively reduce the level of insomnia-related factors and significantly improve sleep quality.

Key words: Jingwu Capsules; Estazolam Tablets; incompatibility between heart and kidney; PSQI; PGD₂; 5-HT

失眠症是指由于思虑过度、精神紧张、环境改变,或神经损害等引起的反复性及持续性的睡眠障碍,是心理、精神常见疾病^[1]。近年来随着生活节奏的加快,物质水平的不断提高以及人们生活压力的日益增大,其发病率呈逐年上升趋势^[2]。长期失眠者常伴有不同程度的临床症状及体征,经久不治或久治不愈者可导致焦虑、抑郁等精神疾病发生,并已经成为影响部分人群生活质量的常见问题^[3]。中医学认为该病归“不寐”“不得眠”等范畴,其病机属阳盛阴衰、阴阳失交,病位主要与心,并与肝、脾、肾等脏器相关,阴虚不能纳阳,阳盛不得入于阴^[4]。又因邪气是外邪客于入之后,使得卫气和营气不能正常运行于全身,而导致阴气相对不足,从而引起失眠的发生^[5]。精乌胶囊具有补肝肾、壮筋骨、益精血、抗氧化、调节免疫、改善睡眠功能的作用,且促进失眠症状恢复加快^[6]。艾司唑仑是常用于治疗失眠的药物,能加速患者睡眠,可使患者总睡眠时间得到延长,改善异常睡眠状态^[7]。为此,本研究采用精乌胶囊与艾司唑仑治疗心肾不交型失眠症,观察其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2021 年 9 月—2023 年 9 月在武汉市中医医院中医内科诊治的 128 例心肾不交型失眠患者为研究对象,其中男性 53 例,女性 75 例;年龄 20~65 岁,平均年龄(42.58 ± 13.07)岁;病程 1.5~6.8 个月,平均病程(3.67 ± 0.78)个月。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)》^[8]诊断标准;(2)病程持续>1个月;(3)患者签订知情同意书。

排除标准:(1)罹患脏器功能障碍病变者;(2)药物过敏史;(3)孕期、哺乳期女性;(4)患有免疫性疾病者;(5)临床依从性较差的患者。

1.3 药物

艾司唑仑片由天津海光药业股份有限公司生产,规格 1 mg/片,产品批号 202107030、202308021。

精乌胶囊由贵州盛世龙方制药股份有限公司生产,规格 0.45 g/粒,产品批号 202106017、202307021。

1.4 分组及治疗方法

按随机数字法将患者分对照组(64例)和治疗组(64例),其中对照组男 27 例,女 37 例;年龄 20~62 岁,平均年龄(42.73 ± 12.49)岁;病程 1.5~6.1 个月,平均病程(3.45 ± 0.84)个月。治疗组男 26 例,女 38 例;年龄 22~65 岁,平均年龄(42.91 ± 11.74)岁;病程 1.8~6.8 个月,平均病程(3.77 ± 0.69)个月。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组睡前口服艾司唑仑片,1 mg/次,1 次/d。在对照组的基础上,治疗组口服精乌胶囊,6 粒/次,3 次/d。两组连服药 30 d 观察治疗情况。

1.5 疗效评价标准^[9]

显效:患者入睡后时间大于 6 h,睡眠深度恢复症状。有效:睡眠总时间有所增加,不足 4 h。无效:失眠相关症状未见变化,有病患逐渐加重。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 症状好转情况 药物干预后,对比分析患者出现的症状(入睡困难、睡眠较浅、容易惊醒、醒后难以入睡等)好转情况。

1.6.2 睡眠质量测定 治疗前后,对患者的睡眠质量情况进行评估,采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分^[10]评价,共 7 个项目,其包括内容入睡时间、催眠药物、日间功能及睡眠(时间、效率、障碍、质量)等,评分值数 0~21 分,评分值数越高表示睡眠质量极差。

1.6.3 血清学水平测定 入院前后的两组患者,采集空腹肘静脉血 5 mL,离心 10 min 后。对血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、前列腺素 D₂(PGD₂)、5-羟色胺(5-HT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平采用酶联免疫吸附法检测。

1.7 不良反应观察

药物治疗过程中,所有患者出现的口干、乏力、头晕、嗜睡等不良情况分析比较。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理, 计数资料用 χ^2 检验, 以百分比表示; 计量资料用 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率为 98.43%, 明显高于

对照组总有效率 (84.38%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状好转时间比较

治疗后, 治疗组患者入睡困难、睡眠较浅、容易惊醒、醒后难以入睡好转时间均显著短于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	64	38	16	10	84.38
治疗	64	54	9	1	98.43*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组症状好转时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom relief time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	入睡困难好转时间/d	睡眠较浅好转时间/d	容易惊醒好转时间/d	醒后难以入睡好转时间/d
对照	64	26.05 $\pm$ 4.12	24.31 $\pm$ 6.16	24.87 $\pm$ 7.85	26.59 $\pm$ 5.68
治疗	64	23.42 $\pm$ 2.74*	21.52 $\pm$ 4.79*	21.77 $\pm$ 4.67*	24.06 $\pm$ 3.47*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

2.3 两组 PSQI 评分比较

治疗后, 两组患者 PSQI 评分明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 PSQI 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组失眠相关因子比较

治疗后, 两组患者血清因子 IL-1 β 和 TNF- α 明显降低, 而 PGD₂ 和 5-HT 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 IL-1 β 和 TNF- α 水平均低于对照组, PGD₂ 和 5-HT 水平均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 两组的 PSQI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 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	64	13.63 $\pm$ 4.19	10.38 $\pm$ 3.27*
治疗	64	13.58 $\pm$ 4.25	8.29 $\pm$ 2.45* $\blacktriangle$

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 两组血清学水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)	5-HT/(μ g·L ⁻¹)	PGD ₂ /(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	64	治疗前	46.52 $\pm$ 12.18	168.29 $\pm$ 20.35	82.63 $\pm$ 11.45	43.67 $\pm$ 11.16
		治疗后	35.42 $\pm$ 10.61*	187.42 $\pm$ 44.38*	126.74 $\pm$ 17.53*	35.69 $\pm$ 9.85*
治疗	64	治疗前	46.43 $\pm$ 11.75	168.36 $\pm$ 19.47	82.71 $\pm$ 11.37	43.59 $\pm$ 10.23
		治疗后	26.70 $\pm$ 8.19* $\blacktriangle$	225.56 $\pm$ 54.84* $\blacktriangle$	154.60 $\pm$ 21.76* $\blacktriangle$	23.58 $\pm$ 7.48* $\blacktriangle$

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.

2.5 两组不良反应比较

治疗后, 对照组口干 3 例, 乏力 2 例, 头晕 2 例, 嗜睡 1 例, 不良反应发生率 12.57%; 治疗组口干 1 例, 乏力 1 例, 头晕 0 例, 嗜睡 1 例, 不良反应发生

率 4.69%, 明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

3 讨论

睡眠对机体的健康很重要, 当获得足够的睡眠时, 机体会正常运转, 消除日间的疲劳感和减缓心

表 5 两组不良反应比较
Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	口干/例	乏力/例	头晕/例	嗜睡/例	发生率/%
对照	64	3	2	2	1	12.57
治疗	64	1	1	0	1	4.69*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

理上的坏情绪,维持良好的记忆力和精力,提高免疫力^[11]。失眠会表现为过度兴奋状态,白天过度警觉,而夜间则难以入睡和维持睡眠^[12]。长期失眠的患者体温、心率偏高,心血管疾病的发病情况比正常人更为普遍^[13]。失眠的症状是多种多样的,同时失眠的患者患焦虑、抑郁相关性疾病的风险较高,并且对生活质量具有普遍的影响^[14]。中医学认为该病属“不得卧”“目不瞑”等范畴,《景岳全书·不寐》中记载:“真阴精血不足,阴阳不交,而神有不安其室耳”^[15]。该病是由于机体脏腑功能紊乱,阳盛阴亏,阴阳失交,不能相互维系而导致经常不能获得正常睡眠的病证^[16]。心、肾是机体重要的器官,心主血,肾藏精,彼此能够滋生转化,若心肾之间出现功能紊乱、功能失调时,机体产生病理变化出现心肾不交而阴阳失衡^[5]。由于心肾与睡眠关系密切相关,心主血,血液依赖于心气推动,以营养百骸,若血脉运行不畅,无法上输于全身,从而无法入睡;肾主骨生髓,若肾精亏虚致髓海空虚,或无法制约心阳,使元神失守,心肾不得养而致失眠^[17]。另有研究证实,失眠是因为机体内部肾阴亏损,不能上济以养心阴,水不济火,心火偏亢,扰动心神而发^[18]。

精乌胶囊由何首乌、黄精、女贞子、墨旱莲共计 4 味中药材组成,诸药合并具有降低夜间交感神经兴奋性,调节植物神经功能,有效改善睡眠质量,调节免疫功能的作用^[19]。艾司唑仑属苯二氮草类镇静催眠剂,可抑制睡眠中枢,通过增加 γ -氨基丁酸介导的氯离子通道开放频率,并减少夜间觉醒次数,促使睡眠总时长增加,从而达到镇静催眠的作用^[20]。本研究结果显示,与对照组比较,治疗后治疗组失眠症状好转时间均较好。治疗组治疗后 PSQI 评分低于对照组。说明精乌胶囊与艾司唑仑一同治疗,对失眠患者的症状体征显著改善,能较好的提升患者的睡眠质量,患者整体机能达到较快恢复。

IL-1 β 属炎症因子介质,水平的升高可刺激大脑

皮质的 NF- κ B 的激活,并扰乱正常睡眠的进程,加重失眠病症。PGD₂ 是重要的神经递质,水平降低可诱导睡眠、镇静的调节,能提升腺激素释放而加重病情^[21]。TNF- α 是促炎因子,在失眠患者中水平表达呈异常升高,进而促进神经功能损伤,加重失眠。5-HT 属中枢神经递质,其水平降低可使大脑皮层产生兴奋,觉醒状态异常以致失眠严重^[22]。本研究结果显示,与对照组比较,治疗组治疗后 IL-1 β 、TNF- α 水平均降低,而 PGD₂、5-HT 水平均高于对照组。说明中西医药物精乌胶囊与艾司唑仑联合治疗,可减少患者入睡时间和伴随症状,并能达到通经络、调气血、平阴阳的目的,从而降低潜在风险的发生。

综上所述,艾司唑仑与精乌胶囊协同治疗可有效改善临床失眠症状,有效减弱失眠相关因子水平,提升睡眠质量,且安全有效,值得借鉴应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐志鹏,陈文军,黎红华,等.失眠症的研究与治疗[J].中国临床康复,2006,10(22):151-153.
- [2] 潘集阳,赵耕原,张晋碚,等.原发性失眠症患者的焦虑抑郁状态研究[J].中国行为医学科学,2000(3):407-410.
- [3] 张丽萍,夏猛.失眠症的治疗现状分析及思考[J].环球中医药,2011,4(1):66-69.
- [4] 李桂侠,王处渊,周璇梓.中医对失眠症病因病机的认识[J].世界睡眠医学杂志,2014,1(3):183-188.
- [5] 何艳华.中医治疗失眠症的疗效及安全性的研究[J].中国社区医师,2014,30(17):83.
- [6] 温苹.精乌胶囊治疗慢性失眠症 25 例[J].世界最新医学信息文摘:电子版,2013,13(13):219-219.
- [7] 王晓彤,林海雄,金远林.艾司唑仑治疗失眠症临床疗效及安全性的网状 Meta 分析[J].中国现代应用药学,2018,35(5):735-740.
- [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] 郝伟,陆林.精神病学[M].北京:人民卫生出版社,

- 2018.
- [10] 路桃影, 李艳, 夏萍, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析 [J]. 重庆医学, 2014, 43(3): 260-263.
- [11] 施建安, 王焕林. 失眠症的临床研究进展 [J]. 中华神经精神科杂志, 1994, 27(1): 52-54.
- [12] 毛洪祥, 王国强, 杨碧秀. 失眠症的临床研究进展 [J]. 国际精神病学杂志, 2006, 33(1): 1-4.
- [13] Morin C M, Belleville G, Bédanger L, *et al.* The Insomnia Severity Index: Psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response [J]. *Sleep*, 2011, 34(5): 601-608.
- [14] Kripke D F, Garfinkel L, Wingard D L, *et al.* Mortality associated with sleep duration and insomnia [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, 59(2): 131.
- [15] 王志丹, 陈少玫. 失眠症中西医治疗的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(3): 355-356.
- [16] 施毅. 失眠症中医辨证施治探析 [J]. 陕西中医, 2005, 26(11): 1194-1195.
- [17] 冯帆, 王处渊, 汪卫东. 失眠症中医心理认知过程探微 [J]. 中医杂志, 2016, 57(21): 1828-1830.
- [18] 焦富英, 朱婷婷, 金迎. 中医治疗失眠症研究进展 [J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25(9): 3-6.
- [19] 吕婷婷, 胡晓辉, 张岩. 精乌胶囊治疗系统性硬化失眠患者的临床效果 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(24): 141-143.
- [20] 穆杭. 艾司唑仑治疗失眠症的临床效果观察 [J]. 中国保健营养, 2020, 30(18): 252.
- [21] 徐炜新, 陈青, 杜文永, 等. 睡眠障碍患者血浆 PGD₂、IL-1 β 因子代谢标志物研究 [J]. 检验医学, 2023, 37(3): 641-647.
- [22] 雷蕾, 李直, 王文哲, 等. 右佐匹克隆与佐匹克隆对失眠症患者血清 5-HT、BDNF 及 SAS 评分的影响分析 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(24): 3694-3696.

【责任编辑 金玉洁】