

女珍颗粒联合唑吡坦治疗围绝经期肝肾阴虚型失眠症的临床研究

袁昭宇¹, 王宝亮^{2*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450000

2. 河南中医药大学第一附属医院 脑病区, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨女珍颗粒联合唑吡坦治疗围绝经期肝肾阴虚型失眠症的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 3 月河南中医药大学第一附属医院脑病科收治的失眠症患者 100 例, 随机分为对照组 (50 例) 和治疗组 (50 例)。对照组患者睡前口服酒石酸唑吡坦片, 10 mg/次, 1 次/d。在对照组的基础上, 治疗组患者口服女珍颗粒, 6 g/次, 3 次/d。两组治疗 7 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状缓解时间, 睡眠质量评定量表 (SPIEGEL) 评分和生活质量评估量表 (QOL) 评分, 及血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、脑胶质性神经营养因子 (GDNF)、激素皮质醇 (COR) 和 5-羟色胺 (5-HT) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组临床总有效率为 98.00%, 明显高于对照组 (84.00%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组症状缓解时间均明显早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 SPIEGEL 评分比治疗前明显降低, 而 QOL 评分明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组评分明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 GDNF 和 5-HT 水平明显升高, 而 COR 和 IL-1 β 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组血清因子水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 女珍颗粒联合唑吡坦治疗围绝经期肝肾阴虚型失眠症能促进深度睡眠, 使炎症反应减弱, 有效提升生活质量。

关键词: 女珍颗粒; 酒石酸唑吡坦片; 围绝经期; 肝肾阴虚型失眠症; 睡眠质量评定量表; 生活质量评估量表; 脑胶质性神经营养因子; 激素皮质醇

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)05-1200-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.016

Clinical study on Nuzhen Granules with zolpidem tartrate in treatment of Yin deficiency of liver and kidney

YUAN Zhaoyu¹, WANG Baoliang²

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

2. Department of Encephalopathy, the First Affiliated Hospital of Henan University Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Nuzhen Granules with zolpidem tartrate in treatment of Yin deficiency of liver and kidney. **Methods** Patients (100 cases) with Yin deficiency of liver and kidney in the First Affiliated Hospital of Henan University Chinese Medicine from January 2021 to March 2023 were randomly divided into control (50 cases) and treatment (50 cases) group. 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 Nuzhen Granules on the basis of the control group, 6 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the symptom relief time, the scores of SPIEGEL and QOL, and the levels of GDNF, 5-HT, COR and IL-1 β in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 98.00%, which was significantly higher than that of the control group (84.00%, $P < 0.05$). After treatment, the time of symptom relief in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the SPIEGEL score in two groups was significantly lower than that before treatment, while the QOL score was significantly increased ($P < 0.05$), and the score of the treatment group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of GDNF and 5-HT were significantly increased, while the levels of COR and IL-1 β were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and the level of serum factors in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Nuzhen Granules with zolpidem tartrate in treatment of Yin deficiency of liver and

收稿日期: 2023-10-23

作者简介: 袁昭宇, 硕士研究生, 研究方向为中医内科学。E-mail: yzy13523016253@sina.com

*通信作者: 王宝亮, 教授, 博士生导师, 主任医师, 本科。

kidney can promote deep sleep, weaken inflammatory reaction and effectively improve the quality of life.

Key words: Nuzhen Granules; Zolpidem Tartrate Tablets; perimenopausal period; insomnia of liver and kidney yin deficiency type; SPIEGEL; QOL; GDNF; COR

围绝经期是妇女月经过渡中较为重要的时期, 约从 40 岁左右生育功能开始衰退, 机体的内分泌系统紊乱开始产生, 直至出现临床表现^[1]。绝经妇女在停经 12 个月内失眠症状较为多见, 临床多出现入睡困难、夜间觉醒、睡眠质量下降等情况, 对生理和心理影响较大^[2]。女性卵巢功能日渐衰退, 机体自主神经系统功能发生紊乱, 与失眠症相互影响, 对患者造成诸多不良影响^[3]。祖国传统中医学认为该病属“绝经前后诸证”“不寐”等范畴, 在围绝经期肾精逐渐减少, 天癸衰减, 冲任胞宫失养而功能渐衰, 致使肾之阴精不足^[4]。又因中年女性围绝经期肾阴匮乏, 不能充盛滋养肝阴, 最易导致肝阴匮乏, 肝肾之阴皆虚, 阴虚阳亢扰动心神或血虚心神失养, 阴阳失交, 故发为不寐^[5]。女珍颗粒具有宁心、滋肾的功效, 可有效改善围绝经期妇女肝肾阴虚所引发的症状, 进而调节患者情绪, 降低失眠症状发生^[6]。酒石酸唑吡坦为作用于神经系统的苯并二氮革相关药物, 可特异性激活中枢 γ -氨基丁酸受体, 从而具有显著的镇静催眠作用^[7]。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2021 年 1 月—2023 年 3 月河南中医药大学第一附属医院脑病科收治的 100 例失眠症患者为研究对象, 年龄 45~56 岁, 平均年龄 (50.51 ± 18.43) 岁; 病程 5~26 个月, 平均病程 (15.53 ± 3.21) 个月。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: (1) 符合《中国失眠症诊断和治疗指南》^[8]诊断标准; (2) 符合中医不寐肝肾阴虚证诊断标准^[9]; (3) 患者签订知情同意书。

排除标准: (1) 有不良生活习惯及起居异常者; (2) 药物过敏史; (3) 肝肾功能障碍者; (4) 免疫性疾病者; (5) 恶性肿瘤病。

1.3 药物

酒石酸唑吡坦片由 SANOFI WINTHROP INDUSTRIE 生产, 规格 10 mg/片, 产品批号 202012023、202301017。女珍颗粒由山东凤凰制药股份有限公司生产, 规格 6 g/袋, 产品批号 202011025、202302011。

1.4 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组(50 例)和治疗组(50 例),

其中对照组年龄 45~55 岁, 平均年龄 (50.39 ± 16.46) 岁; 病程 5~24 年, 平均病程 (15.30 ± 4.26) 年。治疗组年龄 47~56 岁, 平均年龄 (50.17 ± 14.48) 岁; 病程 8~26 年, 平均病程 (15.64 ± 3.69) 年。两组一般比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组睡前口服酒石酸唑吡坦片, 10 mg/次, 1 次/d。在对照组的基础上, 治疗组患者口服女珍颗粒, 6 g/次, 3 次/d。两组治疗 7 d 观察效果。

1.5 疗效评价标准^[9]

显效: 失眠患者睡觉难等症状基本改善。有效: 患者失眠情况易醒状态有所好转。无效: 症状无改变, 有患者睡觉难加重。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 症状缓解时间比较 记录分析入睡困难、多梦易醒、身体乏力等症状改善时间。

1.6.2 睡眠质量测定 采用睡眠质量评定量表 (SPIEGEL)^[10] 评分测定患者失眠状态质量, 包括内容 6 项, 评分值数 0~7 分, 评分指数越高表示失眠症状越明显。

1.6.3 生活质量测定 采用生活质量评估量表 (QOL)^[11] 评分评估失眠患者生活质量状态, 包括内容情感、附加关注、生理、社会、功能等, 评分值数 0~100 分, 评分值数越高表示生活质量越优。

1.6.4 血清学因子测定 所有受试者均于早晨抽取空腹外周静脉血 5 mL, 保持 30 min 后静置, 离心 10 min, 血清在 -50 °C 冰箱保存待用。采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-1 β (IL-1 β)、脑胶质性神经营养因子 (GDNF)、激素皮质醇 (COR) 水平, 同时应用美国安捷伦 393 型高效液相色谱仪测定 5-羟色胺 (5-HT), 执行试剂盒标准操作。

1.7 不良反应观察

药物治疗过程中, 记录分析比较所有受试者因药物所发生的不良反应情况。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件处理数据, 计数资料用 χ^2 或 Fishers 精确检验法进行差异性检验, 以频数及百分比表示; 服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组临床总有效率为 98.00%, 明显高于对照组 (84.00%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组身体乏力、易醒多梦、入睡困难等症状缓解时间均明显早于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组睡眠质量与生活质量比较

治疗后, 两组患者 SPIEGEL 评分比治疗前明显降低, 而 QOL 评分比治疗前明显升高 ($P < 0.05$),

且治疗组患者 SPIEGEL 和 QOL 评分明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学水平比较

治疗后, 两组患者血清 GDNF 和 5-HT 水平比治疗前明显升高, 而 COR 和 IL-1 β 水平比治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 GDNF、5-HT、COR 和 IL-1 β 水平明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗后, 治疗组不良反应发生率为 12.00%, 对照组不良反应发生率为 8.00%, 两组比较差异无统计学意义, 见表 5。

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	50	29	13	8	84.00
治疗	50	35	14	1	98.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	入睡困难缓解时间/d	身体乏力缓解时间/d	多梦易醒缓解时间/d
对照	50	5.61 $\pm$ 0.53	5.11 $\pm$ 0.37	3.21 $\pm$ 0.65
治疗	50	5.25 $\pm$ 0.69*	4.89 $\pm$ 0.41*	2.86 $\pm$ 0.72*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组睡眠与生活质量评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on SPIEGEL and QOL scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SPIEGEL 评分		QOL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	6.50 $\pm$ 1.47	4.49 $\pm$ 1.28*	45.17 $\pm$ 13.08	73.58 $\pm$ 21.64*
治疗	50	6.41 $\pm$ 1.65	2.57 $\pm$ 0.46*▲	45.26 $\pm$ 14.53	87.61 $\pm$ 19.84*▲

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 两组血清学水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	5-HT/(ng·L ⁻¹)	GDNF/(pg·mL ⁻¹)	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)	COR/(μ g·L ⁻¹)
对照	50	治疗前	9.37 $\pm$ 0.46	18.79 $\pm$ 5.61	16.24 $\pm$ 2.78	215.24 $\pm$ 15.31
		治疗后	14.06 $\pm$ 1.51*	26.02 $\pm$ 8.13*	8.39 $\pm$ 1.62*	179.65 $\pm$ 10.62*
治疗	50	治疗前	9.45 $\pm$ 0.38	18.84 $\pm$ 5.52	16.33 $\pm$ 2.67	215.16 $\pm$ 15.23
		治疗后	14.84 $\pm$ 1.67*▲	49.10 $\pm$ 13.01*▲	6.86 $\pm$ 1.27*▲	163.83 $\pm$ 9.19*▲

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

组别	n/例	口干/例	头昏/例	乏力/例	皮疹/例	发生率/%
对照	50	2	1	2	1	12.00
治疗	50	1	1	1	1	8.00

3 讨论

围绝经期是指女性卵巢功能出现衰退，直至绝经后 1 年内的这段时期^[11]。临床多由躯体功能异常、心理健康障碍改变、植物神经功能紊乱等引起，称为围绝经期综合征^[12]。尤以肝肾阴虚不足导致的心烦易怒、心悸失眠、焦虑抑郁、头晕耳鸣、潮热汗出、腰膝酸软、皮肤感觉障碍以及性功能障碍等均在围绝经期常出现^[13]。其中失眠是该病妇女最为困扰的问题，睡眠障碍导致的白天精力不足，注意力、记忆力下降，情绪不佳，不仅影响日常工作和人际关系，也增加了精神疾患的风险^[14-15]。中医学认为该病归“目不瞑”“不得卧”等范畴，发病本源在肾，尤累及肝，与冲任、心、脾、密切相关^[16]。《医宗金鉴》中记载：“心静则神藏。若为七情所伤，则心不得静，而神躁扰不宁也”^[17]。女子以肝、肾为先天，肝血及肾精充足，能充养血海之冲脉，肝肾二者同源故可相互资生，维持全身血液循环和津液的输布，若肾精不足、肝阴匮乏，阴虚阳亢扰动心神或血虚心神失养，阴阳失交发为不寐^[18]。女珍颗粒由女贞子、墨旱莲、地黄、紫草、酸枣仁、柏子仁、钩藤、珍珠粉、茯苓、莲子心 10 味中药材组成，诸药合用具有引诸药归心以安神明、改善睡眠质量作用^[19]。酒石酸唑吡坦是非苯二氮草类镇静安眠药，可通过调节机体睡眠-觉醒节律，能发挥选择性抑制神经元活动，使内源性生物节律与环境周期同步达到睡眠作用^[20]。

本研究结果显示，治疗组的失眠症状缓解时间均较快。说明同时服用上述 2 种药物，能有效改善围绝经期入睡困难、多梦易醒的情况，使绝经期症状得以恢复。本研究结果显示，治疗组 SPIEGEL 评分、COR、IL-1 β 水平均降低，而 QOL 评分、5-HT、GDNF 水平升高。提示中西医药物治疗围绝经期失眠，可更能使患者症状缓解有效，改善机体微环境，调节下丘脑-垂体-肾上腺轴（LHPA 轴）功能，促进整体睡眠状况提高。其中 5-HT 水平含量降低可引起中枢神经系统异常兴奋，睡眠易醒次数增加，导致失眠和情绪的改变。GDNF 其水平降低可参与

围绝经期失眠的起病过程，从而加重影响患者睡眠状态^[21]。COR 在失眠的状态下其水平含量升高，还可导致患者的睡眠效率得到降低，从而加重病情。IL-1 β 水平升高减弱睡眠相关神经元的放电频率，能增加觉醒相关神经元放电频率，致使失眠症加重^[22]。

综上所述，女珍颗粒联合唑吡坦治疗围绝经期肝肾阴虚型失眠症，可对深度睡眠质量较大提升，并减少炎症反应状态，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] 王亚凡, 封纪珍, 王文立, 等. 围绝经期综合征的治疗进展 [J]. 河北医药, 2010, 32(2): 223-225.

[2] 闫琳丽. 围绝经期卵巢功能及老化机制的研究 [J]. 国外医学 妇产科学分册, 1996, 23(5): 262-265.

[3] 张鹏, 鼓建伟. 失眠症的研究进展 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2001, 9(2): 128-130.

[4] 邢政. 中医治疗围绝经期失眠症的近况 [J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(2): 72-74.

[5] 房晶, 陈敏. 中医对围绝经期失眠症的认识 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(23): 108-109.

[6] 李志军, 海日汗. 女珍颗粒联合佐匹克隆治疗更年期失眠症的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(1): 120-124.

[7] 史益男. 酒石酸唑吡坦治疗失眠症的效果分析 [J]. 中国医药指南, 2019, 17(20): 139-140.

[8] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(24): 1844-1856.

[9] 不寐的诊断依据、证候分类、疗效评定: 中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94) [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(8): 247.

[10] 石晓丽, 周敏华, 孙艳, 等. 清肝安神方在社区肝郁化火型不寐患者中的应用效果及对 SPIEGEL 自评量表的影响研究 [J]. 山西医药杂志, 2021, 50(21): 2985-2988.

[11] 秦海军, 张倩, 陈艺钦, 等. 中西医结合治疗对失眠患者睡眠质量及生活质量 (QOL) 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 14(9): 453-456.

[12] 徐苓. 围绝经期的流行病学调查 [J]. 生殖医学杂志,

- 1993, 2(1): 5.
- [13] 李融, 蔡志强, 侯钢, 等. 失眠症患者的焦虑、抑郁症状的调查 [J]. 中国行为医学科学, 2002(5): 631-635.
- [14] 陈霞, 杜新芬. 滋肾宁心法治疗围绝经期失眠症临床效果观察 [J]. 实用医院临床杂志, 2007(6): 60-61.
- [15] 刘毅, 王瑞敏, 彭雪峰, 等. 基于数据挖掘、网络药理学及临床观察探究贾跃进治疗女性失眠症用药规律及机制 [J]. 中草药, 2021, 52(15): 4626-4640.
- [16] 陆俊, 汪小冬, 张雅丽. 引阳入阴推拿配合气息导引法干预围绝经期失眠症的效果观察 [J]. 护理学报, 2013, 20(1): 65-68.
- [17] 冯利, 赵玉玲, 陶春晖, 等. 中医药治疗围绝经期失眠症的临床研究进展 [J]. 湖北中医杂志, 2019, 41(4): 64-66.
- [18] 罗彩凤, 魏清琳, 王正婷, 等. 中医综合疗法治疗围绝经期失眠症 [J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(10): 1986-1990.
- [19] 钱永杰. 女珍颗粒联合佐匹克隆治疗更年期失眠症的临床研究 [J]. 医药卫生, 2021(3): 1.
- [20] 周立吾. 酒石酸唑吡坦片治疗睡眠障碍的疗效分析 [J]. 湖南医学, 2001(3): 218.
- [21] 颜玲玲, 郭永彬. 中药联合耳穴针刺治疗肝肾阴虚型更年期失眠症 45 例疗效观察 [J]. 浙江中医杂志, 2020, 55(5): 351-352.
- [22] 林如意, 吴林, 赵瑾. 引气归元针法联合涌泉穴艾灸治疗围绝经期失眠症疗效及对患者血清白细胞介素-1 β 、5-HT、FSH 的影响 [J]. 陕西中医, 2020, 41(6): 811-814.

[责任编辑 金玉洁]