

安神补脑液联合地西洋治疗气血两虚型失眠症的临床研究

孙青¹, 刘丽娟^{2*}, 王迎迎²

1. 聊城市第二人民医院 中医内科, 山东 聊城 252600

2. 聊城市第二人民医院 重症医学科, 山东 聊城 252600

摘要: **目的** 探究安神补脑液联合地西洋治疗气血两虚型失眠症患者的临床效果。**方法** 选取 2022 年 6 月—2023 年 6 月在聊城市第二人民医院治疗的气血两虚型失眠症患者 112 例, 根据治疗方案分成对照组和治疗组, 每组各 56 例。对照组患者口服地西洋片, 5 mg/次, 2 次/d; 治疗组在对照组基础上口服安神补脑液, 10 mL/次, 2 次/d。两组患者均治疗 4 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者失眠程度、疲劳程度和生活质量, 血清 5-羟色胺 (5-HT)、脑源性神经营养因子 (BDNF) 和 γ -氨基丁酸 (GABA) 水平, 以及血清促炎和抗炎细胞因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为 78.57% 和 94.64%, 组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 ISI 和 MFI-20 评分明显降低, 而 WHOQOL-BREF 评分明显提升 ($P < 0.05$), 且治疗组 ISI 评分、MFI-20 评分和 WHOQOL-BREF 评分改善的更为明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 5-HT、BDNF、GABA、肿瘤坏死因子- α (THF- α) 和白细胞介素-1 β (IL-1 β) 水平明显升高 ($P < 0.05$), 而白细胞介素-4 (IL-4) 和白细胞介素-10 (IL-10) 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组血清学水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 安神补脑液联合地西洋治疗气血两虚型失眠症疗效显著, 不仅能够显著改善患者疲劳程度和生活质量, 同时还能够促进血清学指标的恢复并有效改善体内炎症因子的平衡。

关键词: 安神补脑液; 地西洋; 气血两虚; 失眠症; 5-羟色胺; 脑源性神经营养因子; γ -氨基丁酸

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2024)06 - 1479 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.015

Clinical study on Anshen Bunao Liquid combined with diazepam in treatment of insomnia with qi and blood deficiency type

SUN Qing¹, LIU Lijuan², WANG Yingying²

1. Department of TCM Internal Medicine, Liaocheng Second People's Hospital, Liaocheng 252600, China

2. Department of Critical Care Medicine, Liaocheng Second People's Hospital, Liaocheng 252600, China

Abstract: Objective To explore the therapeutic effect of Anshen Bunao Liquid combined with diazepam in treatment of insomnia with qi and blood deficiency type. **Methods** Patients (112 cases) with insomnia with qi and blood deficiency type in Liaocheng Second People's Hospital from June 2022 to June 2023 were divided into control and treatment group based on different treatments, and each group had 56 cases. Patients in the control group were *po* administered with Diazepam Tablets, 5 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Anshen Bunao Liquid on the basis of the control group, 10 mL/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the insomnia, fatigue, and quality of life, the levels of serum 5-HT, BDNF and GABA, and the serum pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective rate of the control group and the treatment group was 78.57% and 94.64% respectively, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the ISI and MFI-20 scores in two groups were significantly decreased, while the WHOQOL-BREF scores were significantly increased, and these scores in the treatment group were improved more significantly ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum 5-HT, BDNF, GABA, THF- α and IL-1 β in two groups were significantly increased, while the levels of IL-4 and IL-10 were significantly decreased, and the level of serology in the treatment group was significantly better than that in the control

收稿日期: 2023-12-20

基金项目: 山东省中医药科技项目 (2021M030)

作者简介: 孙青, 女, 本科, 主治医师, 研究方向为针灸推拿学。E-mail: 601020462@qq.com

*通信作者: 刘丽娟, 女, 副主任医师。E-mail: 305103126@qq.com

group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Anshen Bunao Liquid and diazepam has a significant therapeutic effect on insomnia of *qi* and blood deficiency type, which can not only significantly improve the degree of fatigue and quality of life, but also promote the recovery of serological indexes and effectively improve the balance of inflammatory factors.

Key words: Anshen Bunao Liquid; Diazepam Tablets; *qi* and blood deficiency; insomnia; 5-HT; BDNF; GABA

失眠是指个体出现入睡困难、容易惊醒、多梦易醒和醒后疲劳等一系列睡眠不足的主观感受。据世界卫生组织统计,全球 1/3 成年人患有此病,美洲、欧洲发达地区比例尤甚^[1]。伴随着我国公民工作压力和生活节奏的加快,失眠症的发病率逐渐增长,数据揭示,失眠不仅可能增加心脑血管疾病、高血压和糖尿病等慢性疾病的潜在风险,而且对患者心理健康和生活品质均可造成负面影响,因此重视并预防失眠对维护身体健康以及生活品质至关重要^[2]。轻度失眠症患者可通过生活调整、营造优质睡眠环境、放松练习和认知行为疗法等手段进行干预,对于情况严重者则需通过药物或中医针灸等手段进行治疗^[3]。地西洋(俗称安定)为苯二氮草类药物,兼具镇静、安眠的双重效应,主要是通过对中枢神经抑制来实现镇静、催眠的功效,常用于治疗失眠症、焦虑症和惊厥等诸多疾病^[4]。安神补脑液是一种中成药口服液,其主要组分包括鹿茸、制何首乌和淫羊藿等中药材,具有滋阴补髓、增强免疫力、抗疲劳、养气血和安神定志等功效,有助于缓解由气血亏虚或肾精匮乏引发的失眠症^[5]。本研究通过将安神补脑液和地西洋合用以治疗气血两虚型失眠症,期望能探究此疗法在临床上的有效性以及使用安全性。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2022 年 6 月—2023 年 6 月在聊城市第二人民医院进行治疗的 112 例气血两虚型失眠症患者为研究对象,其中男性 66 例,女性 46 例;年龄 39~77 岁,平均年龄(52.47 ± 8.18)岁;病程 7~21 个月,平均病程(10.14 ± 2.71)个月。本研究经过聊城市第二人民医院医学伦理委员会审查许可(2022 医伦审第 L-12 号)。

纳入标准:(1)参照 2012 年中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组所制定的《中国成人失眠诊断与治疗指南》^[6]、《中医病证诊断疗效标准》^[7]及《中药新药临床研究指导原则》^[8]相关内容,患者均符合气血两虚型失眠症的诊断标准;(2)已有至少 6 个月以上的发病史;(3)对所用药物地西洋或安神

补脑液不耐受者;(4)患者需自愿并知悉本次研究。

排除标准:(1)近期有感染情况,使用过助眠相关药物者;(2)存在重大器质性病症及心理疾病者;(3)患有高血压、高血糖、甲状腺亢奋等无法完全掌控其病情的内分泌疾病患者;(4)无能力配合研究工作的病患。

1.2 药物

安神补脑液由吉林敖东延边药业股份有限公司生产,规格 10 mL/支,产品批号 2110002;地西洋片由国药集团容生制药有限公司生产,规格 2.5 mg/片,产品批号 20210314。

1.3 分组和治疗方法

根据患者治疗方案之间的差异将其分成对照组和治疗组,每组各 56 例。对照组男性 35 例,女性 21 例,年龄 39~76 岁,平均年龄(51.94 ± 8.03)岁,病程 7~21 个月,平均病程(10.33 ± 2.82)个月。治疗组男性 31 例,女性 25 例,年龄 39~77 岁,平均年龄(52.77 ± 8.25)岁,病程 7~20 个月,平均病程(10.02 ± 2.66)个月。两组气血两虚型失眠症患者基础资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服地西洋片,5 mg/次,2 次/d;治疗组在此基础上口服安神补脑液,10 mL/次,2 次/d。两组患者均进行为期 4 周治疗。

1.4 疗效评价标准^[9]

治愈:夜晚入睡时间适应性强,且睡眠质量佳,总体睡眠时长达 7~8 h,翌日疲惫感消失,相关症状消散,精神状态优良;好转:入睡时间得以缩短,睡眠质量较前明显提升,伴随症状有减轻迹象;无效:入睡时间和相关症状较治疗前没有任何改善。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 ISI 评分、MFI-20 评分和 WHOQOL-BREF 评分 ISI 评分^[10]:此量表包含 7 项指标,每项得分 0~4 分,总计 0~28 分,主要考量患者近 1 周内的主观失眠状况,分值越高代表失眠问题越严重。MFI-20 评分^[11]:此量表主要评估个体的整体疲劳状况,涵盖总体、躯体、精神、行为以及动机 5 个方

面 20 个条目, 其中每个条目从完全不符至完全相符计 1~5 分, 总分 20~100 分, 得分越高则代表疲劳程度越重。WHOQOL-BREF 评分^[12]: 此量表主要评估个体生存质量, 涵盖生理、心理、社交以及环境 4 大方面, 共计 26 个条目, 总分 0~100 分, 分数越高意味着生存质量越好。

1.5.2 血清指标水平 所有患者治疗前后均采集晨起手臂静脉血 5 mL, 经低温高速离心处理后采用 5-羟色胺(5-HT)、脑源性神经营养因子(BDNF)、 γ -氨基丁酸(GABA)、肿瘤坏死因子- α (THF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-4(IL-4)以及白细胞介素-10(IL-10)检测试剂盒(均由上海碧云天生物技术有限公司提供)对患者血清 5-HT、BDNF、GABA、THF- α 、IL-1 β 、IL-4 和 IL-10 水平进行检测, 均严格按照说明书采用酶联免疫吸附法进行。

1.6 不良反应

在治疗过程中, 着重关注两组患者的谵妄、胃肠

道反应、头晕、嗜睡等与用药相关联的不良反应情况。

1.7 统计学处理

本研究数据均由 SPSS 21.0 软件进行处理, ISI 评分、MFI-20 评分和 WHOQOL-BREF 评分, 血清 5-HT、BDNF、GABA、THF- α 、IL-1 β 、IL-4 以及 IL-10 水平等计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 进行表示, 采用 *t* 检验, 临床总有效率和不良反应发生率则采用百分比描述, 比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为 78.57% 和 94.64%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者失眠程度、疲劳程度和生活质量比较

治疗后, 两组患者 ISI 和 MFI-20 评分均明显降低, 而 WHOQOL-BREF 评分明显提升 ($P < 0.05$), 且治疗组 ISI 评分、MFI-20 评分和 WHOQOL-BREF 评分改善的更为明显 ($P < 0.05$), 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	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	56	16	28	12	78.57
治疗	56	20	33	3	94.64*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

2.3 两组血清 5-HT、BDNF 和 GABA 水平比较

治疗后, 两组患者血清 5-HT、BDNF 及 GABA 水平均明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组各指标升高的更为明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者血清促炎和抗炎细胞因子水平比较

治疗后, 两组患者血清促炎细胞因子 THF- α 和 IL-1 β 均明显升高, 而抗炎细胞因子 IL-4 和 IL-10 均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组改善的更为明显

($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者不良反应比较

在整个治疗过程中, 对照组不良反应发生率 (10.71%) 与治疗组 (7.14%) 比较差异无统计学意义, 见表 5。

3 讨论

正常情况下, 人类大约有 1/3 的时间处于睡眠状态下, 当人们面临着繁重的生活压力和高压的职

表 2 两组失眠程度、疲劳程度和生活质量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on insomnia, fatigue, and quality of life between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ISI 评分	MFI-20 评分	WHOQOL-BREF 评分
对照	56	治疗前	23.87 \pm 3.76	58.79 \pm 8.48	45.74 \pm 8.76
		治疗后	17.54 \pm 3.04*	49.93 \pm 7.95*	58.73 \pm 9.25*
治疗	56	治疗前	23.59 \pm 3.68	59.01 \pm 8.54	46.07 \pm 8.82
		治疗后	12.05 \pm 2.65* [▲]	41.73 \pm 7.22* [▲]	66.49 \pm 9.77* [▲]

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 两组血清 5-HT、BDNF 和 GABA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on levels of serum 5-HT, BDNF and GABA between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	5-HT/(ng·mL ⁻¹)	BDNF/(ng·mL ⁻¹)	GABA/(μmol·L ⁻¹)
对照	56	治疗前	213.87±24.29	16.98±1.73	283.97±22.65
		治疗后	287.39±30.13*	24.35±2.31*	353.19±30.67*
治疗	56	治疗前	209.97±23.86	17.08±1.81	279.91±22.54
		治疗后	334.19±35.96*▲	30.59±3.11*▲	419.37±36.24*▲

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 两组血清促炎和抗炎细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on levels of serum pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	THF-α/(pg·mL ⁻¹)	IL-1β/(pg·mL ⁻¹)	IL-4/(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)
对照	56	治疗前	18.37±2.16	9.85±2.13	0.92±0.18	24.85±3.41
		治疗后	19.94±2.38*	11.53±2.57*	0.70±0.14*	20.17±2.69*
治疗	56	治疗前	18.19±2.07	9.78±2.09	0.90±0.17	25.02±3.47
		治疗后	21.75±2.53*▲	14.83±3.07*▲	0.52±0.09*▲	16.37±2.28*▲

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 between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	谵妄/例	头晕/例	嗜睡/例	发生率/%
对照	56	1	2	1	2	10.71
治疗	56	1	1	1	1	7.14

场环境, 失眠已逐渐成为生活中的常态化疾病, 严重影响着患者的正常工作、生活以及身心健康。目前造成失眠的确切机制并无定论也无特效疗法, 西医学认为失眠与生理、心理、环境、药物、生活习性以及疾病等多种因素有关, 因此治疗方式上除了改善生活方式与环境外, 多以安眠药、镇静剂、抗抑郁药和抗精神病药进行治疗^[13]。地西洋作为一种苯二氮草类药物, 其治疗失眠的机制主要是通过改变神经传导物质 GABA 的产生与转运, 进而抑制神经元的兴奋度, 从而产生镇定、催眠以及抗焦虑等疗效^[14]。中医学中失眠被归类为“不寐”, 它的主要病因在于心脑机能失调, 表现为阳盛阴衰, 邪气入侵导致阴阳失衡。情绪波动引起肝脏疏泄功能失调、饮食无节制导致脾胃不和、长期虚弱致使气血两虚均是导致失眠的常见因素。安神补脑液是一种中成药口服液, 其主要组分包括维生素 B1 以及鹿茸、制何首乌、淫羊藿等多种中药材, 具有滋肾强骨、提高免疫力、缓解疲劳、保养气血以及镇静安

神等功效, 对于“不寐”症的治疗具有很好的临床效果^[15]。根据这 2 种药物不同的药理作用机制, 本研究尝试将其进行联用并观察对气血两虚型失眠症的治疗效果, 获得了相当令人满意的治疗成果, 安神补脑液联合地西洋的治疗组总有效率高达 94.64%, 较之单用地西洋的对照组 78.57% 显著升高, 疲劳程度和生活质量也显著改善, 且不良反应未见明显增加, 提示安神补脑液与地西洋的联用起到了协同增效的作用, 是一种高效的治疗方案。

5-HT 代谢可促进褪黑素生成, 而褪黑素又可调控人体生物钟, 使得机体更自如地进入休眠期, 减轻睡前压力, 增强睡眠效果; 另外 5-HT 还可抑制引发紧张与焦虑的神经传导素组胺的释放, 有助于舒缓压力及焦虑等负面情绪, 进而实现更深度的睡眠^[16]。BDNF 对于调节睡眠起着不可忽视的作用, 其不但能够催生、修复神经元, 扩张神经元间联系与信息交换, 进而对睡眠产生积极影响^[17]。GABA 可通过削弱中枢神经系统的兴奋度并刺激人体释放具

有睡眠调节作用的血清素与褪黑素来调节睡眠,促进血压和心率的降低,缓解人体焦虑和压力状态,从而协助个体更顺利地进入及保持良好的睡眠状态^[18]。本研究中,气血两虚型失眠症患者经用药治疗后血清5-HT、BDNF以及GABA水平均明显升高,且均以治疗组各指标升高的更为明显,说明安神补脑液联合地西洋可从分子水平改善气血两虚型失眠症,改善患者睡眠质量。

长期失眠问题会催生炎症反应活动的持续进行,进而导致慢性系统性炎症,在这个过程中,抗炎细胞因子水平上升,而促炎细胞因子水平则持续下降,进而削弱由促炎细胞因子诱发的深度睡眠和缓慢波睡眠^[19-20]。本研究结果显示,两组患者血清促炎细胞因子THF- α 和IL-1 β 均明显升高,而抗炎细胞因子IL-4和IL-10均明显降低,且均以治疗组改善的更为明显,说明安神补脑液与地西洋的联用能有效提高促进睡眠因子的浓度,并下调拮抗睡眠因子的浓度,从而改善睡眠效果。

综上所述,安神补脑液联合地西洋治疗气血两虚型失眠症疗效显著,不仅能够显著改善患者疲劳程度和睡眠质量,同时还能够促进血清学指标的恢复并有效改善体内炎症因子的平衡,具有临床推广价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dopheide J A. Insomnia overview: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy [J]. *Am J Manag Care*, 2020, 26(4 Suppl): S76-S84.
- [2] Palagini L, Hertenstein E, Riemann D, et al. Sleep, insomnia and mental health [J]. *J Sleep Res*, 2022, 31(4): e13628.
- [3] Morin C M, Inoue Y, Kushida C, et al. Endorsement of European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia by the World Sleep Society [J]. *Sleep Med*, 2021, 81: 124-126.
- [4] 汤金菊. 地西洋的药理作用及在妇产科的应用 [J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 5(5): 591.

- [5] 于玲玲, 王安翠. 安神补脑液的药理研究 [J]. 黑龙江科技信息, 2012(7): 50.
- [6] 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.
- [7] 中华人民共和国国家中医药管理局. 中医病证疗效诊断标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 19-20.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 北京人民卫生出版社, 1993: 186-187.
- [9] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 1470.
- [10] 李恩泽. 失眠严重指数量表的效度和信度研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [11] 李洋, 贾守梅, 施忠英, 等. 多维疲劳量表在我国大陆地区抑郁症病人中的信效度检验 [J]. *循证护理*, 2020, 6(12): 1296-1302.
- [12] 洗君定, 谭健烽, 万崇华, 等. WHOQOL-BREF量表用于精神分裂症和抑郁症的信效度研究 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2015, 19(5): 500-503.
- [13] 张鑫, 夏仲, 俞彤. 失眠的物理治疗及研究进展 [J]. *国际精神病学杂志*, 2021, 48(1): 17-19.
- [14] 李斌, 文亮. 外周型苯二氮草受体与地西洋药理毒理作用研究进展 [J]. *解放军药学报*, 2004, 20(5): 367-369.
- [15] 魏海峰, 叶翠飞, 吴燕川, 等. 安神补脑液对睡眠剥夺模型大鼠学习记忆能力的作用及其机制研究 [J]. *中国药理通讯*, 2006, 23(4): 52-54.
- [16] 范杰, 谢宇平, 惠培林, 等. 五羟色胺转运体及神经肽S受体基因多态性与原发性失眠的致病机制研究 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(11): 1321-1330.
- [17] Rahmani M, Rahmani F, Rezaei N. The brain-derived neurotrophic factor: Missing link between sleep deprivation, insomnia, and depression [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(2): 221-231.
- [18] Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep [J]. *Neuroscience*, 2002, 111(2): 231-239.
- [19] Zielinski M R, Gibbons A J. Neuroinflammation, sleep, and circadian rhythms [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 853096.
- [20] Irwin M R. Sleep and inflammation: Partners in sickness and in health [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(11): 702-715.

[责任编辑 金玉洁]