

乌灵胶囊联合米那普仑治疗焦虑症的临床研究

田雪燕¹, 蔡玥², 宋丽华³, 李阳¹

1. 石家庄市第八医院 药剂科, 河北 石家庄 050000

2. 河北省人民医院 药学部, 河北 石家庄 050000

3. 石家庄市第八医院 精神科, 河北 石家庄 050000

摘要: **目的** 探讨乌灵胶囊联合盐酸米那普仑片治疗焦虑症的临床疗效。**方法** 选择2021年4月—2024年3月石家庄市第八医院就诊的111例焦虑症患者,按随机数字表法将患者分为对照组(56例)和治疗组(55例)。对照组口服盐酸米那普仑片,初始剂量1片/次,持续1周后调整为维持剂量2片/次,2次/d;治疗组患者在对照组基础上口服乌灵胶囊,3粒/次,3次/d。两组患者连续治疗2个月。比较两组患者的临床疗效、主观焦虑程度和血清指标水平。**结果** 治疗组的总有效率为94.55%,高于对照组的总有效率82.14%,组间比较差异显著($P < 0.05$)。治疗后,两组的焦虑自评量表(SAS)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分均显著降低($P < 0.05$),且治疗组的SAS、HAMA评分比对照组更低($P < 0.05$)。治疗后,两组的血清神经肽Y(NPY)水平显著升高,血清多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)水平显著降低($P < 0.05$);治疗组的血清NPY水平比对照组高,血清DA、5-HT水平比对照组低($P < 0.05$)。**结论** 乌灵胶囊联合盐酸米那普仑片可提高焦虑症的临床疗效,减轻焦虑程度,可能与调节神经递质分泌有关。

关键词: 乌灵胶囊; 盐酸米那普仑片; 焦虑症; 焦虑自评量表评分; 汉密尔顿焦虑量表评分; 神经肽Y; 多巴胺; 5-羟色胺

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)10-2548-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.013

Clinical study on Wuling Capsules combined with enalapril in treatment of anxiety disorders

TIAN Xueyan¹, CAI Yue², SONG Lihua³, LI Yang¹

1. Department of Pharmacy, Shijiazhuang Eighth Hospital, Shijiazhuang 050000, China

2. Department of Pharmacy, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050000, China

3. Department of Psychiatry, Shijiazhuang Eighth Hospital, Shijiazhuang 050000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of Wuling Capsules combined with Milnacipran Hydrochloride Tablets in treatment of anxiety disorders. **Methods** 111 Patients with anxiety disorder in Shijiazhuang Eighth Hospital from April 2021 to March 2024 were divided into control group (56 cases) and treatment group (55 cases) according to random number table method. Patients of the control group were *po* administered with Milnacipran Hydrochloride Tablets, the initial dose was 1 tablet/time, and was adjusted to the maintenance dose after 1 week, 2 tablets/time, 2 times daily. Patients of the treatment group were given Wuling Capsules on the basis of the control group, 3 capsules/time, 3 times daily. Patients in two groups were treated for 2 months. The clinical efficacy, subjective anxiety degree and serum index level of two groups were compared. **Results** The total effective rate of the treatment group (94.55%) was higher than 82.14% of the control group, and the difference between the groups was significant ($P < 0.05$). After treatment, SAS scores and HAMA scores of both groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and SAS scores and HAMA scores of the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, NPY was significantly increased, but DA and 5-HT were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$). NPY in the treatment group was higher than that in the control group, but DA and 5-HT in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Wuling Capsules combined with Milnacipran Hydrochloride Tablets can improve the therapeutic effect of anxiety disorders, reduce anxiety levels, and may be related to the regulation of neurotransmitter secretion.

Key words: Wuling Capsules; Milnacipran Hydrochloride Tablets; anxiety disorder; SAS; HAMA; NPY; DA; 5-HT

收稿日期: 2024-07-27

基金项目: 河北省医学科学研究项目 (20230411)

作者简介: 田雪燕 (1977—), 女, 主管药师, 本科, 研究方向为药理学、临床药学。E-mail: 1812075775@qq.com

焦虑症是以焦虑情绪为主要表现的精神病变, 症状呈波动性, 迁延难愈, 可合并头晕、心悸、尿频、尿急、口干、呼吸困难等症状^[1]。临床对焦虑症治疗以药物控制为主, 常用药物包括苯二氮草类、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药、 β 受体阻断剂、中药制剂等^[2]。米那普仑是治疗焦虑症的常用药物, 能通过抑制神经元摄取去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)提高神经突触间隙神经递质浓度, 增强突触神经功能传递, 发挥抗焦虑作用, 还能缓解患者紧张不安、心悸、无辜担心等症状^[3]。乌灵胶囊是由乌灵菌种提取的活性成分, 能健脑补肾、养心安神, 适用于心肾不交引起的腰膝酸软、心悸气短、健忘神疲等症, 可调节神经递质分泌, 增强中枢镇静作用, 临床用于焦虑症的治疗^[4]。本研究选择石家庄市第八医院就诊的焦虑症患者, 使用乌灵胶囊联合盐酸米那普仑片治疗, 取得了良好效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2021年4月—2024年3月石家庄市第八医院就诊的111例焦虑症患者。其中男63例, 女48例; 年龄27~59岁, 平均 (34.51 ± 8.23) 岁; 病程1~4年, 平均 (2.39 ± 0.66) 年; 文化水平初中及以下43例, 高中及以上68例。本研究通过了石家庄市第八医院伦理委员会批准实施(编号SL-20210113-3)。

纳入标准: (1)符合焦虑症的临床诊断标准^[5]; (2)肝肾功能、心电图基本正常; (3)患者签订知情同意书; (4)排除其他明确因素引起的继发性焦虑; (5)语言、意识、认知基本正常。

排除标准: (1)对乌灵胶囊、盐酸米那普仑片药物过敏; (2)合并药物禁忌证; (3)重要部位严重病变; (4)严重抑郁或有自杀倾向; (5)药物、酒精依赖; (6)近1个月内服用抗抑郁、抗失眠相关药物; (7)自身免疫系统、内分泌系统、神经系统疾患; (8)精神分裂症、躁狂症、分裂情感障碍等其他精神疾病。

1.2 药物

乌灵胶囊由浙江佐力药业股份有限公司生产, 规格0.33 g/粒, 产品批号20210301、20220213、20230116、20240107。盐酸米那普仑片由上海现代制药股份有限公司生产, 规格25 mg/片, 产品批号20210306、20220108、20221117、20231014。

1.3 分组与治疗方法

按随机数字表法将患者分为对照组(56例)和治疗组(55例)。对照组中男31例, 女25例; 年龄28~59岁, 平均 (34.72 ± 8.31) 岁; 病程1~4年, 平均 (2.57 ± 0.63) 年; 文化水平初中及以下20例, 高中及以上36例。治疗组中男32例, 女23例; 年龄27~57岁, 平均 (34.30 ± 8.15) 岁; 病程1~4年, 平均 (2.21 ± 0.69) 年; 文化水平初中及以下23例, 高中及以上32例。两组资料无明显差异, 存在可比性。

对照组口服盐酸米那普仑片, 初始剂量1片/次, 持续1周后调整为维持剂量2片/次, 2次/d; 治疗组在对照组基础上口服乌灵胶囊, 3粒/次, 3次/d。两组患者连续治疗2个月。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

使用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)对患者的焦虑程度进行评估, 由主治医师观察患者症状进行评估, 包括紧张、害怕、失眠、认知功能等14个项目, 每个项目按5级法记为0~4分, HAMA评分分值越小则焦虑越轻。

根据患者治疗后HAMA评分较治疗前降低的百分比进行评估。痊愈: 降低 $\geq 75\%$; 显著进步: 降低50%~74%; 进步: 降低25%~49%; 无效: 降低低于25%。

总有效率=(痊愈例数+显著进步例数+进步例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 主观焦虑程度 使用焦虑自评量表(SAS)对患者主观焦虑程度进行评估。SAS量表包括焦虑、害怕、不幸预感、头昏、心悸、乏力等20个项目, 正向计分为1~4分, 反向计分为4~1分, SAS评分分值越大则焦虑越严重^[7]。

1.5.2 血清指标 患者于治疗前后进行外周血标本采集, 经离心处理保留上层血清, 在博科BKI1100型化学发光分析仪上采用放射免疫法检测血清中神经肽Y(NPY)、多巴胺(DA)、5-HT水平, 选择上海梵态生物公司生产的试剂盒。

1.6 不良反应观察

记录患者发生恶心呕吐、腹泻腹痛、皮疹、眩晕、乏力的情况。

1.7 统计学处理

数据采用SPSS 27.0软件处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以独立 t 检验比较组间计量资料, 以配

对 t 检验比较组内计量资料；以 χ^2 检验比较组间计数资料。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组的总有效率为 94.55%，高于对照组的总有效率 82.14%，组间比较差异显著 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组主观焦虑程度比较

治疗后，两组的 SAS、HAMA 评分均显著降低 ($P < 0.05$)，且治疗组的 SAS、HAMA 评分比对照

组更低 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组血清指标比较

治疗后，两组的血清 NPY 水平显著升高，血清 DA、5-HT 水平显著降低 ($P < 0.05$)；治疗组的血清 NPY 水平比对照组高，血清 DA、5-HT 水平比对照组低 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗组的不良反应发生率为 14.55%，对照组的不良反应发生率为 12.50%，两组间差异无明显差异，见表 4。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	56	11	18	17	10	82.14
治疗	55	13	21	18	3	94.55*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组 SAS、HAMA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on SAS score and HAMA score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SAS 评分	HAMA 评分
对照	56	治疗前	54.04 ± 9.85	30.70 ± 7.56
		治疗后	35.31 ± 7.62*	19.53 ± 5.37*
治疗	55	治疗前	54.72 ± 9.46	30.84 ± 7.23
		治疗后	28.45 ± 6.31*▲	15.06 ± 4.24*▲

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 3 两组血清 NPY、DA、5-HT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	NPY/(pg·mL ⁻¹)	DA/(ng·mL ⁻¹)	5-HT/(ng·L ⁻¹)
对照	56	治疗前	20.88 ± 4.16	190.16 ± 14.51	199.34 ± 25.09
		治疗后	24.25 ± 5.58*	143.05 ± 7.74*	163.16 ± 23.87*
治疗	55	治疗前	20.47 ± 4.09	189.53 ± 13.28	197.97 ± 24.56
		治疗后	29.13 ± 6.75*▲	122.49 ± 8.13*▲	129.25 ± 20.35*▲

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 两组不良反应情况比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	腹泻腹痛/例	皮疹/例	眩晕/例	乏力/例	发生率/%
对照	56	2	1	1	1	2	12.50
治疗	55	2	2	1	2	1	14.55

3 讨论

随着生活节奏加快和压力增多,焦虑症的发病人群不断增多,且呈年轻化趋势^[8]。焦虑症患者常表现出运动性不安、自主神经功能失调、肌肉紧张,严重影响患者的身心健康,甚至增加自杀观念^[9]。焦虑症患者病情易复发,可因不同应激源而复发或加重,患者注意力难以集中,记忆力下降,严重影响生活和工作^[10]。焦虑症还可引起交感神经异常兴奋,促进机体儿茶酚胺的释放,提高血小板活性,易诱发多种躯体疾病^[11]。

米那普仑是一种双通道阻滞剂,能减轻焦虑症状,与脑组织中NA、5-HT受体具有较高亲和力,提高脑细胞外NA、5-HT的水平,增强突触传递功能,抑制神经元再摄取5-HT、NE,发挥抗焦虑作用^[12]。乌灵胶囊中活性成分包括多种氨基酸、多糖、腺苷、维生素、微量元素等,能促进中枢神经摄取 γ -氨基丁酸、谷氨酸,提高谷氨酸脱羧酶活性,通过提高抑制性神经递质的分泌,调节中枢神经功能,改善睡眠质量,提高免疫功能^[13]。本研究结果显示,治疗组的总有效率比对照组高,SAS、HAMA评分较对照组更低,结果提示乌灵胶囊联合米那普仑可显著提高焦虑症的临床疗效,减轻焦虑症状。

NPY是一种内源性抗抑郁、抗焦虑物质,机体长期处于应激状况可造成NPY水平下降,导致神经功能紊乱,出现情感疾病^[14]。焦虑症患者DA的水平明显高于正常人群,调低DA水平对减轻焦虑症状具有积极意义^[15]。5-HT参与焦虑症的发生、发展,与焦虑相关脑区密切相关,5-HT的释放增加可产生明显焦虑症状^[16]。本研究结果显示,治疗组血清NPY水平比对照组高,血清DA、5-HT水平比对照组低,结果提示乌灵胶囊联合米那普仑能调节焦虑症患者的神经递质的分泌,发挥抗焦虑作用。

综上所述,乌灵胶囊联合盐酸米那普仑片可提高焦虑症的临床疗效,减轻焦虑程度,可能与调节神经递质分泌有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 魏丽洁. 焦虑症常见证候及其精神症状表现特点的初

步研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(26): 3181-3182.

[2] 李麦嘉, 叶田园, 齐冬梅, 等. 焦虑症治疗药物和干预手段临床试验研究现状[J]. 中国全科医学, 2021, 24(11): 1418-1425.

[3] 石广念, 韦覃脉, 易云洁, 等. 米那普仑治疗首发老年期广泛性焦虑障碍患者疗效观察[J]. 内科, 2021, 16(2): 193-195.

[4] 李中, 雷清锋, 刘红英, 等. 乌灵胶囊在焦虑症治疗中的临床应用评价—附60例分析[J]. 新医学, 2010, 41(1): 10-13.

[5] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类方案与诊断标准[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 87-88.

[6] 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: 1464-1465.

[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: 213-215.

[8] 卢冬艳, 郑洪波, 肖珪南, 等. 云浮市15岁以上人群焦虑障碍流行病学调查[J]. 临床精神医学杂志, 2015, 25(2): 107-108.

[9] 中国神经科学学会精神病学基础与临床分会抑郁障碍研究联盟, 王丹, 翟金国. 伴焦虑痛苦特征抑郁症的临床诊治专家共识[J]. 精神医学杂志, 2021, 34(1): 74-78.

[10] 李文慧, 朱陵群, 罗玮伯, 等. 广泛性焦虑症的中医研究进展[J]. 环球中医药, 2024, 17(8): 1685-1690.

[11] 张俊英, 牛威, 孔令明, 等. 广泛性焦虑症预后与lncRNA表达水平、社会心理因素的关系[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(4): 469-473.

[12] 秦阳, 陈思媛, 刘炳伦. 米那普仑与帕罗西汀治疗广泛性焦虑障碍对患者焦虑状态和头痛程度的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2022, 45(6): 510-513.

[13] 邢效如, 赵新春, 王魁恩, 等. 乌灵胶囊联合帕罗西汀对广泛性焦虑症伴失眠患者的疗效及安全性[J]. 精神医学杂志, 2016, 29(4): 290-292.

[14] 曹林, 沈丽华. 焦虑症患者生活质量评分与血清神经肽Y表达的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(9): 2175-2176.

[15] 郑祖艳, 朱崇霞. 焦虑症患者5-羟色胺及去甲肾上腺素水平的动态研究[J]. 福建中医药, 2004, 35(2): 5.

[16] 孙志国, 杨巍, 冯萍萍, 等. 广泛性焦虑症患者血清神经递质及凝血相关指标的变化分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(16): 36-37.

[责任编辑 解学星]