

归脾丸联合唑吡坦治疗心脾两虚型失眠症的临床研究

王红光, 栗彩红, 李 真

河南中医药大学第三附属医院, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨归脾丸与唑吡坦联合治疗心脾两虚型失眠症的临床疗效。**方法** 回顾性选取河南中医药大学第三附属医院 2022 年 4 月—2024 年 5 月收治的 126 例失眠症(心脾两虚型), 按照使用药物治疗方案的不同分为对照组(63 例)和治疗组(63 例)。对照组口服酒石酸唑吡坦片, 10 mg/次, 1 次/d。在对照组基础上, 治疗组口服归脾丸, 8~10 丸/次, 3 次/d; 两组治疗 15 d。观察两组患者的疗效, 比较治疗前后两组患者症状缓解时间, 斯匹格失眠量表(SPIEGEL)评分和匹兹堡睡眠指数(PSQI)评分, 及 5-羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(GABA)、脑源性神经营养因子(BDNF)和多巴胺(DA)水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率(96.83%)明显高于对照组(85.71%, $P < 0.05$)。治疗后, 与对照组对比, 治疗组易醒、乏力、入睡困难、体力下降好转时间均较短($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 SPIEGEL 评分和 PSQI 评分明显下降($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 SPIEGEL 评分和 PSQI 评分均明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 5-HT、GABA 和 BDNF 水平明显升高, 而 DA 水平明显降低($P < 0.05$), 且治疗后, 与对照组比较, 治疗组 5-HT、GABA 和 BDNF 水平高于对照组, 而 DA 水平低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 归脾丸与唑吡坦协同治疗, 能使失眠症患者症状缓解时间加快, 对患者睡眠质量改善明显。

关键词: 归脾丸; 酒石酸唑吡坦片; 失眠症; 心脾两虚型; 斯匹格失眠量表; 匹兹堡睡眠指数; 5-羟色胺; γ -氨基丁酸; 脑源性神经营养因子

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)02-0364-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.02.014

Clinical study on Guipi Pills combined with zolpidem in treatment of heart spleen deficiency type

WANG Hongguang, LI Caihong, LI Zhen

Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Guipi Pills combined with zolpidem in treatment of heart spleen deficiency type. **Methods** The clinical data of patients (126 cases) with heart spleen deficiency type in the Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine from April 2022 to May 2024 were analyzed retrospectively. They were divided into control (63 cases) and treatment (63 cases) group based on different treatments. 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 Guipi Pills on the basis of the control group, 8 — 10 pills/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 15 d. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the symptom relief time, the scores of SPIEGEL and PSQI, the levels of 5-HT, GABA, BDNF and DA in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (96.83%) was significantly higher than that of the control group (85.71%, $P < 0.05$). After treatment, compared with the control group, the treatment group was easy to wake up, fatigue, difficulty falling asleep, and the improvement time of physical decline were shorter ($P < 0.05$). After treatment, SPIEGEL score and PSQI score of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and after treatment, SPIEGEL score and PSQI score of the treatment group were significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of 5-HT, GABA and BDNF in both groups were significantly increased, while the levels of DA were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, compared with the control group, the levels of 5-HT, GABA and BDNF in the treatment group were higher than those in the control group, while the levels of DA were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The synergistic treatment of Guipi Pills combined with zolpidem can accelerate

收稿日期: 2024-08-09

作者简介: 王红光, 主管中药师, 本科, 研究方向为中药学。E-mail: 340005133@qq.com

the recovery of insomnia patients, significantly improve their sleep quality.

Key words: Guipi Pills; Zolpidem Tartrate Tablets; insomnia; heart and spleen deficiency type; SPIEGEL; PSQI; 5-HT; GABA; BDNF

失眠症是一种常见的睡眠障碍，其影响因素复杂，心脾两虚型失眠症作为其中一种亚型，主要表现为睡眠质量差、易醒、乏力等症状^[1]。随着现代社会的快速发展，失眠症已成为一种普遍的健康问题，尤其是在心脾两虚型失眠症患者中，症状常常表现为入睡困难、易醒、梦多、记忆及其他功能低下的机能状态^[2]。由于工作压力和生活节奏方式的增快，失眠率呈逐年上升趋势，大大增加患其他疾病的危险^[3]。有研究表明，心脾两虚与脾胃功能的失调密切相关，脾胃的功能直接影响心血的生成，进而影响睡眠质量^[4]。祖国传统医学认为该病属“不寐”“不得眠”等范畴，五脏中心藏神，心血充盈则神安于内，心血足，则神失所养则不寐^[5]；故不寐与心脾关系密切，应围绕心脾论治，心脾两虚会导致气血、营卫失衡，心脾两虚则导致水谷精微化生受阻，气血生化不足，心血不足，神不得安则不寐^[6]。归脾丸具有益气健脾、养血安神之功效，可防治疲乏嗜睡之弊，又能改善失眠烦躁症状^[7]。酒石酸唑吡坦属于镇静催眠药物，能起到抑制大脑皮层功能活动、镇静和安眠的作用^[8]。为此，本研究探讨治疗心脾两虚型失眠症，采用归脾丸与酒石酸唑吡坦的临床疗效。通过随机对照试验，比较治疗组与对照组的疗效差异，以期为该病症的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

回顾性选取2022年4月—2024年5月河南中医药大学第三附属医院收治的126例失眠症（心脾两虚型），其中男性67例，女性59例；年龄26~64岁，平均年龄（41.52±12.36）岁；病程2~14个月，平均病程（9.35±2.76）个月。本研究遵守《赫尔辛基宣言》，经河南中医药大学第三附属医院医学伦理委员会批准。

1.2 病例标准

纳入标准：（1）符合成人失眠症的诊断标准^[9]；（2）符合心脾两虚型失眠症诊断标准；（3）愿意且能配合治疗观察者。

排除标准：（1）不能接受中药治疗者，对中药过敏者；（2）有严重心脑血管、免疫系统、血液系统疾病者；（3）有不良生活史及滥用药物者；（4）处于特殊生理期妇女（妊娠期、哺乳期或备孕期）；

（5）失眠伴有精神障碍或因它病导致继发性失眠。

1.3 药物

酒石酸唑吡坦片由湖南千金湘江药业股份有限公司生产，规格10 mg/片，产品批号202202015、202402019。归脾丸由九芝堂股份有限公司生产，规格9 g/丸，产品批号202203016、202401028。

1.4 分组和治疗方法

按照随机数字法分为对照组和治疗组，每组63例。其中对照组男34例，女29例；年龄26~64岁，平均（41.37±11.79）岁；病程2~14个月，平均（9.28±2.57）个月。治疗组男33例，女30例；年龄29~62岁，平均（41.83±12.39）岁；病程4~12个月，平均（9.42±2.83）个月。两组资料对比无差异。

对照组患者口服酒石酸唑吡坦片，10 mg/次，1次/d。治疗组患者在对照组基础上口服归脾丸，8~10丸/次，3次/d。两组用药15 d观察治疗结果。

1.5 疗效评价标准^[10]

显效：治疗后，睡眠时间恢复正常或夜间睡眠时间在6 h以上，睡眠深沉，醒后精神充沛。有效：症状减轻，睡眠时间较前增加不足3 h。无效：症状无改善反而加重。

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 治疗期间，嘱患者记录自身的易醒、困倦乏力、体力下降等临床症状缓解情况。

1.6.2 斯匹格失眠量表（SPIEGEL）评分 评价失眠患者在治疗前后监测失眠严重程度，采用SPIEGEL评分评估，共6个项目，具体包括夜醒次数、睡眠深度、做梦情况、入睡时间、醒后感觉和总睡眠时间，每项0~7分，总评分0~42分，评分越高表示失眠症状越严重^[11]。

1.6.3 匹兹堡睡眠指数（PSQI）评分 治疗前后评价失眠患者的睡眠状态，采用PSQI评分进行评估，其内容共7个项目，每个项目0~3分，评分值数0~21分，评分指数越高表示睡眠质量越差^[12]。

1.6.4 血清炎症因子 治疗前后，清晨空腹的失眠患者采集静脉血5 mL，采用山东博科离心机（离心半径10 cm，转速3 000 r/min）分离出血清，静置10 min后提取上清液冷藏保存备用。应用酶联免疫

吸附法 (ELISA) 检测 5-羟色胺 (5-HT)、 γ -氨基丁酸 (GABA)、脑源性神经营养因子 (BDNF) 和多巴胺 (DA) 水平, 严格按照试剂盒 (圣湘生物科技股份有限公司) 标准执行。

1.7 不良反应观察

治疗期间, 记录对比由药物引发的恶心、头痛、头晕、眩晕等不良状况。

1.8 统计学分析

数据分析采用 SPSS 22.0 软件, 计数资料用 χ^2 检验, 计数资料选择百分数描述; 计量资料用 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

治疗后, 治疗组总有效率 96.83%, 高于对照组的 85.71% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状缓解对比

治疗后, 与对照组对比, 治疗组易醒、乏力、入睡困难、体力下降好转时间均较短 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 SPIEGEL 评分和 PSQI 评分对比

治疗后, 两组患者 SPIEGEL 评分、PSQI 评分较

同组治疗前明显下降 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 SPIEGEL 评分、PSQI 评分均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组炎症因子水平对比

治疗后, 两组 5-HT、GABA 和 BDNF 水平明显升高, 而 DA 水平降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 与对照组比较, 治疗组 5-HT、GABA 和 BDNF 水平高于对照组, DA 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

药物治疗后, 两组药物不良反应发生率对比无统计学差异, 见表 5。

3 讨论

失眠症是一种普遍的睡眠障碍, 其表现为入睡困难、睡眠维持困难或早醒等, 严重影响患者的生活质量与心理健康^[13]。针对心脾两虚型失眠症的发生和发展机制, 目前仍需要进一步的研究来揭示^[14]。心脾两虚型失眠症的病因复杂, 可能与遗传、环境、心理和生理等多种因素相关^[15]。尽管已有研究提出一些可能的机制, 例如脾气虚弱导致气血不足, 从而影响心脏功能^[16]。当今社会人们越来越重视生活品质, 睡眠是保持精力充沛的基础, 没有好的睡眠,

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	63	26	28	9	85.71
治疗	63	48	13	2	96.83*

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 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	易醒缓解时间/d	困倦乏力缓解时间/d	入睡困难缓解时间/d	体力下降缓解时间/d
对照	63	13.53 \pm 4.87	12.60 \pm 5.23	13.92 \pm 4.77	14.03 \pm 4.23
治疗	63	11.28 \pm 3.73*	10.59 \pm 3.08*	11.48 \pm 3.59*	12.46 \pm 3.68*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组 SPIEGEL 评分和 PSQI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	SPIEGEL 评分		PSQI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	28.52 \pm 5.13	19.33 \pm 4.62*	16.29 \pm 4.81	13.25 \pm 3.61*
治疗	63	27.49 \pm 5.24	11.06 \pm 2.75* [▲]	15.38 \pm 4.67	9.48 \pm 2.27* [▲]

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 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	5-HT/(ng·mL ⁻¹)	GABA/(mg·mL ⁻¹)	BDNF/(ng·mL ⁻¹)	DA/(mg·mL ⁻¹)
对照	63	治疗前	68.42±9.74	6.41±2.12	22.56±6.27	43.67±11.58
		治疗后	88.59±11.37*	8.05±2.76*	31.09±8.71*	25.80±7.04*
治疗	63	治疗前	67.53±9.82	6.38±1.99	21.67±6.15	42.74±10.63
		治疗后	106.82±12.50*▲	10.45±3.38*▲	35.18±10.22*▲	22.19±5.68*▲

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	恶心/例	头痛/例	头晕/例	眩晕/例	发生率/%
对照	63	3	1	2	1	11.11
治疗	63	2	1	1	0	6.35

伴随而来的是免疫力下降、记忆力衰退、情绪不稳定、焦虑恐慌和机体各器官受损,甚则猝死^[17]。社会飞速的发展带来的不仅是科技的发展和人类的进步,伴随而来的也是越来越多的人感受到压力的困扰,失眠也越来越年轻态^[18]。大量多效性因子对睡眠的调节依赖起到调节径路,脑神经细胞传递因子通过复杂的调控网络不同路径影响睡眠进程。白会强等^[19]研究证实,睡眠是生命生长发育重要的一环,失眠的发生打破这一平衡,轻则影响日间学习、工作状态,重则给躯体、精神造成不可逆的影响。失眠主要是患者睡眠质量以及睡眠时间不足并影响其日间社会功能的主观感受。中医认为不寐是因为阳不入阴,所引起的经常不易入寐的病证,不寐与心、肝、脾、肾关系密切,病位在心^[20]。每因情志所伤、劳逸过度、久病体虚、饮食不节、五志过极等使心神不安,心血不静,阴阳失调,营卫失和,阳不入阴而发病^[21]。古书《温病条辨》提出“阳入于阴则寐,阳出于阴则寤”,认为失眠病因复杂,因邪气侵犯脏腑,情志中伤等,多种因素共同致病,造成脏腑功能失常,营卫难以调和,阴阳失衡,阳不入阴,神志不安常导致不寐病^[22]。

归脾丸由党参、白术、黄芪、甘草、茯苓、远志、酸枣仁、龙眼肉、当归、木香、大枣共计 11 味中药组成,诸药合用具有对中枢神经系统有一定的调节作用,能够缓解紧张焦虑情绪,改善入睡困难情况^[23]。酒石酸唑吡坦是短效安眠药,可产生较强的镇静、催眠效果,具有轻微的抗焦虑、抗惊厥、肌肉松弛作用,能够减少入睡时间的作用^[24]。失眠

除治疗外,提前预防也是非常重要的。平时在日常生活工作中,应保持情绪舒畅,尽量消除紧张情绪,从而取得最大的疗效。

本研究结果显示,治疗后,与对照组比较,治疗组 SPIEGEL 评分和 PSQI 评分均较低,5-HT、GABA 和 BDNF 水平均升高,DA 水平降低。提示了 5-HT 和 DA 等单胺类神经递质参与了心脾两虚型失眠的发病发展,归脾丸通过下调 DA、上调 5-HT 和 GABA 的表达,从而发挥改善失眠的作用。说明中西医 2 种药物归脾丸与酒石酸唑吡坦联合治疗,能有效改善失眠患者的严重状态,并且能发挥中药在调节机体气血和脏腑功能,借助化学药快速改善失眠症状,促进脑部致失眠因子的缓解,以达到机体功能恢复状态。BDNF 是参与脑区神经元可塑性神经营养蛋白家族的成员,并使神经元活性得到调节,促使细胞突触迁移再生。5-HT 属单胺类神经递质,其水平降低导致神经兴奋相关症状发生^[25]。GABA 属于大脑皮质神经递质因子,其水平含量降低可兴奋额皮质细胞活跃,能促进患者清醒,从而抑制睡眠状态。DA 是脑内神经元因子,其水平增加可直接使大脑皮层产生兴奋,并激活网状上行系统发生觉醒状态,促使失眠状态加重^[26]。

综上所述,归脾丸与唑吡坦协同治疗,能使失眠症患者恢复加快,对患者睡眠质量改善明显,能调节脑内神经递质因子含量,且药物安全,值得借鉴推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吕洞宾, 张毓, 苑成梅, 等. 失眠障碍患者睡眠脑电分型与治疗研究进展 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2024, 33(1): 83-88.
- [2] 张宇, 高燕鲁. 失眠障碍的认知行为疗法研究进展 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2024, 24(4): 277-281.
- [3] Hawkins M. A 9-year-old female with iron deficiency has severe periodic limb movements while taking mirtazapine for insomnia [J]. *J Clin Sleep Med*, 2023, 19(7): 1369-1373.
- [4] Jansson-Fröjmark M, Sandlund C, Norell-Clarke A. Paradoxical intention as an adjunct treatment to cognitive behavioral therapy for insomnia [J]. *Sleep Med Clin*, 2023, 18(1): 9-19.
- [5] 王豪. 失眠不寐的辨证论治 [J]. 家庭医学: 上半月, 2023, 28(6): 52-53.
- [6] 陈旭, 张星平, 梁瑞宁, 等. 不寐患者 1 560 例临床症状表现特征的分布 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(9): 4420-4423.
- [7] 许月球. 归脾丸联合神阙贴敷治疗心脾两虚型失眠 [J]. 光明中医, 2022, 37(12): 2177-2179.
- [8] 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.
- [9] 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(2023 版) [J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(6): 560-584.
- [10] 中国睡眠研究会. 基层医疗机构失眠症诊断和治疗中国专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2024, 104(25): 2296-2307.
- [11] 皮燕, 杨英, 唐源, 等. Spiegel 量表评定优化原发性失眠针刺常用选穴处方 [J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(4): 436-439.
- [12] 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.
- [13] 齐颖慧. 告别失眠从今天开始 [J]. 食品与健康, 2022, 34(7): 56-57.
- [14] 范佩, 杨潇, 郭菁菁, 等. 就诊老年人失眠及相关因素分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2023, 10(14): 101-103.
- [15] Werner-Seidler A, Li S H, Spanos S, et al. The effects of a sleep-focused smartphone application on insomnia and depressive symptoms: A randomised controlled trial and mediation analysis [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2023, 64(9): 1324-1335.
- [16] 江小建, 余英, 高盈. 中青年人群失眠现状及其相关社会心理影响因素分析 [J]. 实用预防医学, 2022, 29(2): 242-245.
- [17] Chung S, Cho I K, Kim J, et al. Efficacy and safety of digital therapeutic application of Sleep Index-Based Treatment for Insomnia (dSIBT-I): A pilot study [J]. *J Sleep Res*, 2024, 33(1): e14039.
- [18] Wulterkens B M, Hermans L W A, Fonseca P, et al. Sleep structure in patients with COMISA compared to OSA and insomnia [J]. *J Clin Sleep Med*, 2023, 19(6): 1051-1059.
- [19] 白会强, 吴建涛, 王勇, 等. 睡眠障碍的中西医诊疗进展 [J]. 中国社区医师, 2020, 36(26): 7-8.
- [20] 邹雅. 中医治疗失眠的研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(8): 168-171.
- [21] 刘子仪, 陈民. 中医药治疗老年失眠的可视化分析 [J]. 光明中医, 2024, 39(5): 833-837.
- [22] 郭雅雯, 芮琛, 王丽, 等. 中医治疗失眠研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(5): 98-102.
- [23] 周蓉, 陈政, 刘卢平. 《金匱要略》酸枣仁汤合归脾丸治疗亚健康失眠 69 例 [J]. 西部中医药, 2022, 35(10): 90-93.
- [24] 卢眺眺, 朱翔贞, 邹莹, 等. 枣仁安神胶囊联合酒石酸唑吡坦治疗失眠的疗效观察 [J]. 浙江临床医学, 2023, 25(3): 360-362.
- [25] 阮莎, 师维. 血清 5-HT、NPY 以及 Hypocretin 水平与卒中后抑郁症失眠患者失眠程度的相关性研究 [J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(1): 4-6.
- [26] 江志峰, 张红升, 郭昕. 原发性失眠症患者中医分型及与血清 MT、5-HT、TH、DA 的相关性 [J]. 四川中医, 2024, 42(2): 118-120.

【责任编辑 金玉洁】