

七叶神安分散片联合地西洋治疗焦虑性失眠的临床研究

林菁红¹, 林冠¹, 卓振权²

1. 中国人民解放军第一八〇医院 药学科, 福建 泉州 362000

2. 中国人民解放军第一八〇医院 急诊医学部, 福建 泉州 362000

摘要: **目的** 观察七叶神安分散片联合地西洋治疗焦虑性失眠的安全性和有效性。**方法** 选取中国人民解放军第一八〇医院 2014 年 6 月—2017 年 6 月收治的焦虑性失眠患者 78 例, 随机分成对照组 (39 例) 和治疗组 (39 例)。对照组患者口服地西洋片, 5 mg/次, 2 次/d; 治疗组患者在对照组基础上口服七叶神安分散片, 1 片/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 4 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者匹茨堡睡眠质量指数量表 (PSQI)、焦虑自评量表 (SAS) 和汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评分, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、5-羟色胺 (5-HT) 和多巴胺 (DA) 水平及不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 76.92%, 显著低于治疗组的 94.87%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 PSQI、SAS 和 HAMA 评分均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 PSQI、SAS 和 HAMA 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 TNF- α 显著降低 ($P < 0.05$), 5-HT 和 DA 水平显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 TNF- α 、5-HT 和 DA 治疗后水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组不良反应发生率为 5.13%, 显著低于对照患者的 25.64%, 两组患者比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 七叶神安分散片联合地西洋治疗焦虑性失眠疗效好, 不良反应发生率低, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 七叶神安分散片; 地西洋片; 焦虑性失眠; 匹茨堡睡眠质量指数量表; 焦虑自评量表; 5-羟色胺; 多巴胺

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)09-2241-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.018

Clinical study on Qiye Shenan Dispersible Tablets combined with diazepam in treatment of anxiety insomnia

LIN Jing-hong¹, LIN Guan¹, ZHUO Zhen-quan²

1. Department of Pharmacy, the 180th Hospital of PLA, Quanzhou 362000, China

2. Department of Emergency, the 180th Hospital of PLA, Quanzhou 362000, China

Abstract: Objective To investigate the safety and efficacy of Qiye Shenan Dispersible Tablets combined with diazepam in treatment of anxiety insomnia. **Methods** Patients (78 cases) with anxiety insomnia in the 180th Hospital of PLA from June 2014 to June 2017 were randomly divided into control (39 cases) and treatment (39 cases) groups. 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 Qiye Shenan Dispersible Tablets on the basis of the control group, 1 tablet/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the PSQI scores, SAS scores, HAMA scores, TNF- α levels, 5-HT levels, DA levels and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 76.92%, which was significantly lower than 94.87% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the PSQI, SAS and HAMA scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TNF- α levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), 5-HT and DA levels were significantly increased ($P < 0.05$), and the TNF- α , 5-HT and DA levels in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions rate in the treatment group was 5.13%, which was significantly lower than 25.64% in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Qiye Shenan Dispersible Tablets combined with diazepam in treatment of anxiety insomnia have good effect with lower adverse reactions incidence, which has a certain clinical application value.

收稿日期: 2018-01-17

作者简介: 林菁红 (1973—), 主治医师, 大专, 主要从事静脉药物配置工作。E-mail: 181952532@qq.com

Key words: Qiye Shenan Dispersible Tablets; Diazepam Tablets; anxiety insomnia; PSQI; SAS; 5-HT; DA

随着社会的快速发展,以及生活和工作压力的加大,失眠症已成为困扰成年人的大病症^[1]。失眠症是指人体对睡眠质量或睡眠时间不满足导致一系列社会功能受到影响的主观体验,常伴随有焦虑、抑郁等症状,不仅损害患者的身心健康,还对患者的生活质量造成了较大影响^[2]。地西洋是临床上常用的苯二氮䓬类抗焦虑药物,随着其用量的增加可用于治疗焦虑、失眠、惊厥、癫痫等神经异常性疾病,尤其是对焦虑性失眠具有很好的疗效^[3]。七叶神安分散片的主要组分是由三七叶子中提取的总皂苷,临床上具有益气安神、活血止痛的功效,常用于心气不足、失眠、心悸等临床病症的治疗^[4-5]。本研究发现,七叶神安分散片联合地西洋应用于焦虑性失眠症患者具有较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取中国人民解放军第一八〇医院2014年6月—2017年6月门诊收治的焦虑性失眠患者78例为研究对象,所有患者均符合中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组制定的《中国成人失眠诊断与治疗指南》中对焦虑性失眠的诊断^[6],并通过了中国人民解放军第180医院伦理委员会的审查。其中男46例,女32例;年龄29~63岁,平均年龄(45.67±7.98)岁;病程3个月~16,平均病程(9.47±3.65)个月。

1.2 药物

地西洋片由上海上药信谊药厂有限公司生产,规格2.5 mg/片,产品批号20131104、20151206;七叶神安分散片由浙江维康药业股份有限公司生产,规格0.28 g/片,产品批号13120402、15091103。

1.3 分组及治疗方法

随机分成对照组(39例)和治疗组(39例),其中对照组男22例,女17例;年龄29~63岁,平均年龄(45.79±7.84)岁;病程3~15个月,平均病程(9.38±3.72)个月。治疗组男24例,女15例;年龄29~63岁,平均年龄(45.49±8.06)岁,病程5~16个月,平均病程(9.64±3.55)月。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者入组后均给予心理安慰等常规治疗,对照组患者口服地西洋片,5 mg/次,2次/d;治疗组患者在对照组基础上口服七叶神安分散片,1片/次,3次/d。两组患者均连续治疗4周。

1.4 疗效评价标准^[7]

治愈:治疗后患者睡眠正常,且其伴随的临床症状均消失;好转:治疗后患者睡眠明显改善,且其伴随的临床症状均显著改善;未愈:治疗后患者睡眠和临床症状均无改善或恶化。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 PSQI 评分^[8] 采用匹茨堡睡眠质量指数量表评定被试者最近一个月的主观睡眠质量,总分0~21分,分数越高表明睡眠质量越差。

1.5.2 SAS 评分^[9] 采用焦虑自评量表评价患者的焦虑状态,总分50分以上表明患者有焦虑症状,其中50~59分为轻度焦虑,60~69分为中度焦虑,70分以上为重度焦虑。

1.5.3 HAMA 评分^[10] 采用汉密尔顿焦虑量表诊断并划分患者的焦虑症状,总分≥29分,可能为严重焦虑;≥21分,肯定有明显焦虑;≥14分,肯定有焦虑;超过7分,可能有焦虑;小于7分,没有焦虑症状。

1.5.4 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、5-羟色胺(5-HT)及多巴胺(DA)血清水平 分别采用TNF- α 检测试剂盒(上海康朗生物科技有限公司)、5-HT检测试剂盒(上海信裕生物科技有限公司)、DA检测试剂盒(上海信裕生物科技有限公司)对患者治疗前后的TNF- α 、5-HT以及DA血清水平进行检测,具体方法为酶联免疫吸附实验。

1.6 不良反应

对两组患者治疗期间的不良反应进行统计分析。

1.7 统计学分析

所有数据均采用SPSS 19.0统计学软件进行分析,计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床有效率比较

治疗后,对照组治愈10例,好转20例,未愈9例,临床总有效率为76.92%;治疗组治愈13例,好转24例,未愈2例,临床总有效率为94.87%,两组临床疗效比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组PSQI、SAS和HAMA评分比较

治疗后,两组患者PSQI、SAS和HAMA评分

均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗后治疗组患者 PSQI、SAS 和 HAMA 评分明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者 TNF- α 、5-HT 和 DA 水平比较

治疗后,两组患者 TNF- α 显著降低,5-HT 和 DA 水平显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗组患者 TNF- α 、5-HT

和 DA 治疗后水平明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间,两组患者出现了少数药物不良反应,但均较轻微,停药或减少药量后不良反应可消失,且治疗组治疗期间不良反应发生率为 5.13%,显著低于对照组患者的 25.64%,两组患者不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 4。

表 1 两组临床效果比较

Table 1 Comparison on clinical effects between the two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	未愈/例	总有效率/%
对照	39	10	20	9	76.92
治疗	39	13	24	2	94.87*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

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

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

组别	n/例	PSQI 评分		SAS 评分		HAMA 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	9.96 $\pm$ 1.25	6.59 $\pm$ 0.95*	61.33 $\pm$ 9.54	46.47 $\pm$ 6.16*	24.55 $\pm$ 6.24	14.68 $\pm$ 4.25*
治疗	39	9.78 $\pm$ 1.31	3.46 $\pm$ 0.51* [▲]	60.89 $\pm$ 9.76	40.68 $\pm$ 5.34* [▲]	24.67 $\pm$ 6.18	7.69 $\pm$ 2.06* [▲]

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 TNF- α 、5-HT 和 DA 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

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

组别	n/例	TNF- α /(ng·L ⁻¹)		5-HT/(μ g·L ⁻¹)		DA/(μ g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	142.54 $\pm$ 18.27	69.54 $\pm$ 9.23*	199.87 $\pm$ 20.75	254.69 $\pm$ 23.54*	63.13 $\pm$ 9.78	91.69 $\pm$ 11.69*
治疗	39	141.56 $\pm$ 17.86	94.67 $\pm$ 12.40* [▲]	198.67 $\pm$ 21.36	299.67 $\pm$ 25.78* [▲]	62.99 $\pm$ 9.87	102.69 $\pm$ 14.63* [▲]

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 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	嗜睡/例	头晕、头痛/例	视力模糊/例	低血压/例	发生率/%
对照	39	4	3	2	1	25.64
治疗	39	1	1	0	0	5.13*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

失眠患者常常伴随有一定程度的焦虑、抑郁等症状,临床调查显示,约有 50%失眠症患者显示出焦虑状态。焦虑性失眠患者时常处于紧张不安、惊

恐、烦躁等负面情绪中,轻则影响患者自身生活质量,重则导致暴力攻击或自杀等恶性事件的发生^[11]。临床上对于失眠症的治疗主要包括药物治疗和心理治疗,但我国心理医师资源较为匮乏,因此大多数

患者依旧倾向于药物治疗。地西洋是一种苯二氮草类镇静催眠药,具有选择性很强的抗焦虑作用,其机制主要与促进 γ -氨基丁酸(GABA)与受体的结合,使氯离子通过细胞膜的通透性增加,进而引起细胞内超极化反应,降低神经元的兴奋性,起到抗焦虑作用,大剂量时可显著促进患者入眠^[12]。七叶神安分散片主要组分为三七叶总皂苷,具有止血、降低心肌耗氧量、改善血液循环、降血压、抑制神经中枢等药理作用,临床上常用于止血、失眠以及心悸、心律失常等疾病的治疗^[13]。

本研究中,七叶神安分散片联合地西洋进行治疗的治疗组患者临床总有效率显著高于采用地西洋单独治疗的对照组患者($P<0.05$),显示出七叶神安分散片可以在地西洋单独治疗焦虑性失眠症患者的基础上显著提升其临床疗效水平。本研究采用了3种不同评价方式对患者的睡眠质量和焦虑状态进行了评价,结果发现两组患者治疗后睡眠质量和焦虑状态均比治疗前有了显著改善,且治疗组患者在睡眠质量和焦虑状态改善方面均要优于对照组患者,表明七叶神安分散片与地西洋联合应用可显著改善患者的睡眠质量和焦虑状态,为彻底治愈患者的失眠症提供了良好的基础。近年来,研究发现伴随焦虑的慢性失眠症患者血清TNF- α 水平与疾病状态具有明显的相关性,慢性焦虑性失眠症患者血清TNF- α 水平较健康人群显著升高,且TNF- α 水平可以随着病情好转而下降^[14]。另外研究人员发现,多种神经递质参与了睡眠-觉醒过程的平衡,其中5-HT和DA是人体内重要的神经递质,在失眠患者机体内其水平均显著降低,且通过提升机体内5-HT和DA水平可显著改善焦虑性失眠症,因此可用于焦虑性失眠症患者治疗效果的评价^[15]。本研究发现,治疗后两组患者的TNF- α 、5-HT以及DA水平均显著改善,且采用七叶神安分散片联合地西洋进行治疗的治疗组患者各指标改善的较对照组更为明显($P<0.05$),说明七叶神安分散片与地西洋联用可从分子水平改善焦虑性失眠症。最后通过对两组患者治疗期间的不良反应评价,发现采用七叶神安分散片联合地西洋进行治疗的治疗组患者治疗期间不良反应发生率要显著低于采用地西洋单独治疗的

对照组患者($P<0.05$),显示七叶神安分散片可显著降低单独使用地西洋的副作用,安全性较高。

综上所述,七叶神安分散片联合地西洋治疗焦虑性失眠疗效好、不良反应发生率低,值得临床上进一步推广。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 徐志鹏, 陈文军, 黎红华, 等. 失眠症的研究与治疗 [J]. 中国组织工程研究, 2006, 10(22): 151-153.
- [3] 杨文玉. 地西洋临床应用现状 [J]. 临床医药实践, 2009, 18(1): 6.
- [4] 康和利, 赵民生, 曹秀虹. 七叶神安片的药理学研究及临床应用 [J]. 北方药学, 2006, 3(4): 29-30.
- [5] 杨 利. 七叶神安分散片治疗紧张性头痛 86 例临床观察 [J]. 中草药, 2009, 40(10): 1682-1683.
- [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] ZY/T001.1-94. 中华人民共和国中医药行业标准 - 中医病证诊断疗效标准 [M]. 北京: 国家中医药管理局, 1994.
- [8] Buysse D. The Pittsburgh sleep quality index (PSQI). An instrument for psychiatric practice and research [J]. *Psychiatry Res*, 1988, 28: 193-213.
- [9] 王征宇, 迟玉芬. 焦虑自评量表(SAS) [J]. 上海精神医学, 1984, 12(2): 73-74.
- [10] Hamilton M. A rating scale for depression [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23(1): 56-62.
- [11] 潘集阳, 赵耕原, 张晋碛. 原发性失眠症患者的焦虑抑郁状态研究 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2000, 9(3): 178-179.
- [12] 李 斌, 文 亮. 外周型苯二氮卓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.
- [13] 崔秀明, 王朝梁, 周家明, 等. 七叶神安滴丸对中枢神经系统的药效学研究 [J]. 人参研究, 2004, 16(1): 58-59.
- [14] 吴 伟, 林传行, 陈书丽. 慢性失眠伴焦虑抑郁患者血清炎症相关标志物研究进展 [J]. 医学与哲学, 2017, 38(10): 18-21.
- [15] 李绍旦, 杨明会, 王振福, 等. 亚健康失眠人群脑内神经递质水平分析 [J]. 中国全科医学, 2008, 11(1): 24-26.