

女珍颗粒联合佐匹克隆治疗更年期失眠症的临床研究

李志军, 海日汗

内蒙古自治区精神卫生中心 精神科, 内蒙古 呼和浩特 010010

摘要: **目的** 探讨女珍颗粒联合佐匹克隆片治疗更年期失眠症的临床疗效。**方法** 选取2016年3月—2018年10月在内蒙古自治区精神卫生中心进行治疗的82例更年期失眠患者为研究对象, 根据用药的差别分为观察组(41例)和对照组(41例)。对照组给予佐匹克隆片, 7.5 mg/次, 1次/d, 睡前服用; 观察组在对照组基础上口服女珍颗粒, 6 g/次, 3次/d。两组均治疗4周后进行效果对比。**结果** 经治疗, 对照组有效率为82.92%, 显著低于治疗组95.12% ($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分降低; 多导睡眠监测(PSG)中入睡时间、觉醒时间降低, 总睡眠时间增加, 睡眠效率提高; 睡眠结构中I期时间缩短, II、III期及快速动眼期时间延长 ($P < 0.05$), 且观察组睡眠情况显著优于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者血清中神经递质去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)水平显著升高 ($P < 0.05$), 且观察组神经递质水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组焦虑自评量表评分(SAS)、抑郁自评量表评分(SDS)、SCL-90、Hamilton抑郁量表(HAMD)评分均显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组上述评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 女珍颗粒联合佐匹克隆片治疗更年期失眠症效果良好, 可有效减轻失眠症状, 改善患者负面情绪, 提高患者生活质量, 有着良好临床应用价值。

关键词: 女珍颗粒; 佐匹克隆片; 更年期失眠症; 匹兹堡睡眠质量指数量表; 神经递质

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)01-0120-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.01.023

Clinical study of Nüzhen Granules combined with zopiclone in treatment of menopause insomnia

LI Zhijun, HAI Rihan

Department of Psychiatry, Mental Health Center of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010010, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficiency of Nüzhen Granules combined with Zopiclone Tablets in treatment of menopause insomnia. **Methods** Patients (82 cases) with menopause insomnia treated in Mental Health Center of Inner Mongolia Autonomous Region from March 2016 to October 2018 were divided into observation group (41 cases) and control group (41 cases) according to the medication. The control group was given Zopiclone Tablets before bedtime, 7.5 mg/time, once daily. Patients in the observation group was given Nüzhen Granules on the basis of the control group, 6 g/time, three times daily. The two groups were compared after 4 weeks of treatment. **Results** After treatment, the effective rate of the control group was 82.92%, which was significantly lower than 95.12% of the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the PSQI score in two groups were decreased. In PSG, sleep time and wake time were decreased, and the total sleep time was increased, and sleep efficiency was improved. In the sleep structure, stage I duration was shortened, stage II, III and rem duration was prolonged ($P < 0.05$), and the sleep status in the observation group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum NE, 5-HT, DA levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the neurotransmitter levels in the observation group was significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of SAS, SDS, SCL-90, and HAMD in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the scores in the observation group was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Nüzhen Granules combined with Zopiclone Tablets is effective in treating menopausal insomnia. It can effectively alleviate the symptoms of insomnia, improve the negative emotions of patients, improve the quality of life, and it has good clinical application value.

Key words: Nvzhen Particles; Zopiclone Tablets; menopausal insomnia; PSQI; neurotransmitter

收稿日期: 2019-06-18

基金项目: 内蒙古自治区科技计划项目

第一作者: 李志军(1982—),男,本科,副主任医师,研究方向抑郁障碍及神经症性障碍。E-mail:83055141@qq.com

失眠是女性更年期常见的一种症状,其定义是尽管有合适的睡眠机会和睡眠环境,依然对睡眠时间和(或)质量感到不满足,并且影响日间社会功能的一种主观体验。主要症状表现为入睡困难(入睡潜伏期超过30 min)、睡眠维持障碍(整夜觉醒次数大于2次)、早醒、睡眠质量下降和总睡眠时间减少(通常少于6.5 h),同时伴有日间功能障碍^[1]。针对失眠症状,临床上主要使用苯二氮草类药物和非苯二氮草类药物进行治疗。服用苯二氮草类药物容易产生依赖性、耐受性、成瘾性,常有戒断反应。佐匹克隆为临床上的常用治疗失眠的药物,该种药物作为非苯二氮草类药物是一种速效催眠药,能延长睡眠时间,提高睡眠质量,减少夜间觉醒和早醒次数,不对患者睡眠结构造成影响,且半衰期较短,次晨残余作用低,不会产生倦怠感,提高患者的工作质量^[2]。女珍颗粒是一种中成药,具有滋肾、宁心的功效,适用于更年期综合征属肝肾阴虚、心肝火旺证者,可改善更年期妇女烘热汗出、心悸失眠等症状^[3]。本研究选取内蒙古自治区精神卫生中心进行治疗的82例更年期失眠患者为研究对象,采用女珍颗粒联合佐匹克隆片进行治疗,取得了满意的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年3月—2018年10月在内蒙古自治区精神卫生中心进行治疗的82例更年期失眠患者为研究对象,其中年龄45~56岁,平均年龄(51.42±1.31)岁;病程1~3年,平均病程(1.38±0.41)年。根据用药的差别将患者分为治疗组(41例)和对照组(41例)。观察组年龄45~55岁,平均年龄(51.37±1.35)岁;病程1~3年,平均病程(1.35±0.42)年。对照组年龄45~56岁,平均年龄(51.45±1.28)岁;病程1~3年,平均病程(1.41±0.38)年。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。所有患者均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)更年期女性,年龄在40~60岁,符合更年期综合征(围绝经期综合征)诊断标准参照《实用中西医结合诊断治疗学》^[4];(2)符合《中国成人失眠诊断与治疗指南》^[1]的诊断标准。

排除标准:(1)患有严重肝、肾、肺疾病者;(2)伴有严重心脑血管疾病者;(3)肿瘤患者;(4)过敏体质者;(5)精神异常者;(6)正在接受其他方案治疗者;(7)中途退出治疗者;(8)未取得知情同意者。

1.3 方法

对照组给予佐匹克隆片(广东华润顺峰药业有限公司,规格7.5 mg/片,批准文号:H10980247,产品批号:20160108),7.5 mg/次,1次/d,临睡前服;观察组在对照组基础上口服女珍颗粒(山东凤凰制药股份有限公司,规格6 g/袋,批准文号:Z20050205,产品批号:20160204),6 g/次,3次/d。两组均治疗4周后进行效果对比。

1.4 疗效评价

根据《中药新药临床研究指导原则》^[5]进行疗效评定,痊愈:睡眠时间恢复或夜间睡眠时间在6 h以上,睡眠深沉,醒后精力充沛;显效:睡眠明显好转,睡眠时间增加3 h以上,睡眠深度增加;有效:症状减轻,睡眠时间较以前增加不足3 h;无效:治疗后失眠无明显改善或加重。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 睡眠质量 两组分别采用多导睡眠监测^[6](PSG)、匹兹堡睡眠质量指数量表^[7-8](PSQI)、睡眠结构3方面进行评估。PSG量表包括入睡时间、觉醒时间、睡眠总时间、睡眠效率4个指标。PSQI量表包含7项,每项0~3分,总分21分,分数越高表示患者睡眠质量越差;睡眠结构包括I期、II期、III期、快速动眼期4个指标。

1.5.2 神经递质水平 空腹下抽取外周静脉血5 mL,采取高效液相荧光法检测并对比两组患者治疗前后血清去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)水平。

1.5.3 焦虑自评量表评分^[9](SAS)和抑郁自评量表评分^[10](SDS) 两个量表均包括20个条目,每个条目评分范围为1~4分,评分越高,患者焦虑、抑郁症状越严重。

1.5.4 SCL-90评分和Hamilton抑郁量表(HAMD)评分 SCL-90评分^[11-12]包含90项,每项1~5分,得分越高提示患者心理健康方面症状越严重;HAMD评分^[13]含17项,每项0~4分,超过24分为严重抑郁。

1.6 不良反应

比较两组可能发生的思睡、口干、乏力(往往继发于较轻的症状)等与药物有关的反应。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件,PSQI、PSG、睡眠结构,神经递质NE、5-HT、DA水平,SAS评分、SDS评分、SCL-90、HAMD评分的比较采用 t 检验,有效率、不良反应的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效评价对比

经治疗,对照组有效率为82.92%,显著低于观察组的95.12%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组睡眠情况对比

经治疗,两组的患者PSQI评分显著降低;PSG中入睡时间、觉醒时间降低,总睡眠时间增加,睡眠效率提高;睡眠结构中I期时间缩短,II、III期及快速

动眼期时间延长($P < 0.05$),且观察组睡眠情况显著优于对照组($P < 0.05$),见表2、3、4。

2.3 两组神经递质水平对比

经治疗,两组血清中的神经递质NE、5-HT、DA水平显著升高($P < 0.05$),且观察组上述神经递质水平显著高于对照组($P < 0.05$),见表5。

2.4 两组相关评分对比

经治疗,两组患者的SAS评分、SDS评分、SCL-90、HAMD评分均显著降低($P < 0.05$),且观察组上

表1 两组临床效果比较
Table 1 Comparison of clinical effects between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	41	15	12	7	7	82.92
观察	41	19	15	5	2	95.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组PSQI评分比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison on PSQI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PSQI评分	
		治疗前	治疗后
对照	41	17.64±2.27	8.48±2.36*
观察	41	18.23±1.23	6.54±1.35**

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3 两组PSG量表比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison on PSG between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PSG量表			
			入睡时间/min	觉醒时间/min	总睡眠时间/min	睡眠效率/%
对照	41	治疗前	56.59±6.55	163.28±29.78	288.46±48.69	63.86±11.69
		治疗后	33.75±4.57*	122.69±28.53*	334.28±32.79*	73.24±6.59*
观察	41	治疗前	55.36±6.38	160.44±30.25	289.66±49.37	64.22±12.35
		治疗后	30.68±4.59**	83.57±28.49**	395.49±35.66**	82.63±6.38**

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 两组睡眠结构比较($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison on sleep structure between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	睡眠结构			
			I期/min	II期/min	III期/min	快速动眼/min
对照	41	治疗前	67.79±6.43	182.36±50.13	32.49±7.18	39.46±12.03
		治疗后	28.34±3.49*	300.47±80.43*	37.38±6.08*	41.35±12.58*
观察	41	治疗前	68.29±6.58	186.22±49.89	34.78±5.12	41.16±10.24
		治疗后	24.46±3.98**	248.14±58.63**	80.26±10.89**	77.49±21.63**

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

述评分显著低于对照组($P < 0.05$),见表6。

2.5 两组不良反对比

治疗期间,对照组患者的不良反应发生率为

26.8%,而观察组患者的不良反应发生率为24.3%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义,见表7。

表5 两组神经递质水平对比($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

Table 5 Comparison of neurotransmitter levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	NE/(ng·L ⁻¹)	5-HT/(ng·L ⁻¹)	DA/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	120.63±18.27	102.88±17.89	44.48±6.26
	治疗后	158.57±30.91*	161.67±32.38*	58.23±8.77*
观察	治疗前	118.27±17.35	105.36±18.72	42.68±6.16
	治疗后	180.64±31.28 [#]	195.32±33.35 [#]	75.29±8.59 [#]

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6 两组相关评分对比($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

Table 6 Comparisons of related scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	SAS 评分	SDS 评分	SCL-90 评分	HAMD 评分
对照	治疗前	62.31±8.75	62.66±8.18	363.52±47.42	25.89±2.47
	治疗后	47.46±5.34*	49.87±6.68*	152.85±8.27*	12.28±2.39*
观察	治疗前	60.36±8.63	61.53±8.32	361.46±46.37	25.23±2.36
	治疗后	35.62±4.28 [#]	34.74±4.83 [#]	112.47±7.34 [#]	9.14±2.14 [#]

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7 两组常见不良反应发生率对比

Table 7 Comparisons of incidence rate of adverse reactions between two groups

组别	n/例	思睡/例	口干/例	乏力/例	头痛/例	恶心呕吐/例	痉挛/例	神志模糊/例
对照	41	4	4	1	2	0	0	0
观察	41	4	3	2	1	0	0	0

3 讨论

失眠是更年期女性常见的一种症状。对更年期女性来说,由于雌激素水平下降、神经递质失衡、血管舒缩失调等原因容易引起失眠症状,再加上一系列更年期综合征的困扰使得生活质量受到很大影响,而长期失眠还会增加更年期妇女罹患动脉粥样硬化等心脏病的风险^[14]。长期失眠极度影响患者的正常生活及工作,不仅会增加罹患各种内科疾病的风险,而且可能诱发阿尔茨海默症、甚至诱发自杀等过激行为^[15]。

目前临床上治疗失眠主要有苯二氮草类药物和非苯二氮草类两类。由于苯二氮草类药物常具有依赖性,易产生戒断反应,非苯二氮草类药物此类副作用较小而被广泛使用。另外,更年期失眠也是中医领域长期关注的病症之一,中医学认为此病是由于肾阴亏虚、痰瘀互结、营血不足、气郁所伤导

致的。单纯治疗失眠的西药一方面副作用较多,另一方面如果不能从根本上缓解更年期症状,恐怕失眠症状的治疗会浮于表面,治标不治本。因此,中西医结合治疗对于更年期失眠显得尤为重要。

佐匹克隆片是一种非苯二氮草类药物性质的速效催眠药,是一种抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)的受体激动剂。该药物能够有效延长患者睡眠时间,提高睡眠质量,减少夜间觉醒和早醒次数,不对患者睡眠结构造成影响,且半衰期较短,次晨残余作用低,不会产生倦怠感,提高患者的工作质量^[2]。女珍颗粒是由女贞子、墨旱莲、地黄、紫草、酸枣仁、柏子仁、钩藤、珍珠粉、茯苓、莲子心等制成的中成药,具有滋肾、宁心的功效,适用于更年期综合征属肝肾阴虚、心肝火旺证者,可改善更年期妇女烘热汗出、心悸失眠等症状^[3]。因此,本文对更年期失眠的患者采用女珍颗粒联合佐匹克隆片

治疗,获得了满意的效果。

更年期失眠的发病机制与雌激素分泌失调、神经递质失衡等因素有关,大脑睡眠觉醒相关核团处分布有雌激素受体,该位置的雌激素能够对多巴胺进行调节,而多巴胺可以调节睡眠神经递质。另外,5-HT在睡眠与觉醒转换中发挥重要作用,有研究^[16]指出5-HT与雌激素存在正相关关系,更年期患者容易出现急躁易怒、心神不宁、失眠多梦等症状与血清中5-HT含量有关。血清中DA、5-HT、NE的含量过少也会加重患者的抑郁、焦虑的情绪^[17]。

本研究结果显示,经过联合治疗两组患者失眠症状均有所改善,治疗组有效率为95.12%,显著高于对照组82.92%。PSQI、PSG、以及睡眠结构的结果表明两组患者的睡眠质量均有明显改善,且治疗组效果更为理想。更年期患者血清中NE、5-HT、DA含量通常偏低,容易使患者抑郁导致失眠症状加重。经治疗,两组患者血清中NE、5-HT、DA含量水平均有明显上升,且以治疗组为著($P<0.05$)。说明女珍颗粒联合佐匹克隆片可有效改善更年期患者体内性激素、神经递质水平。更年期失眠患者由于更年期综合征及失眠的困扰常有心情郁结的症状,经治疗,两组患者的抑郁相关评分SAS、SDS、SCL-90、HAMD均有显著降低($P<0.05$),且以治疗组为著($P<0.05$),说明女珍颗粒联合佐匹克隆片可有效改善更年期失眠患者抑郁焦虑的症状。两组患者不良反应方面差异无统计学意义。

综上所述,女珍颗粒联合佐匹克隆片治疗更年期失眠效果良好,可有效改善患者的睡眠质量和者相关神经递质水平,减轻患者的焦虑情绪,使患者能够更好地改善病情,促进康复,恢复正常工作生活,有着良好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 邓 鸣. 佐匹克隆的药理与临床应用 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2002, 2(5): 301-302.
- [3] 商桂春, 袁大鹏, 刘海滨. HPLC测定女珍颗粒中特女贞苷的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 153-155.
- [4] 山东省卫生厅. 实用中西医结合诊断治疗学 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2002, 290-293.
- [5] 中华人民共和国卫生部药政局. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993, 186-187.
- [6] 颜文静, 罗 隽, 杨带兰, 等. 多导睡眠检测仪的临床应用及护理干预方法探究 [J]. 实用临床护理学电子杂志, 2018, 3(2): 136, 140.
- [7] 汪向东, 王希林, 马 弘. 心理卫生评定量表手册 [J]. 中国心理卫生杂志社, 1999(12): 375-378.
- [8] 刘贤臣, 唐茂芹, 胡 蕾, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究 [J]. 中华精神科杂志, 1996, 29(2): 103-107.
- [9] 陶 明, 高静芳. 修订焦虑自评量表(SAS-CR)的信度及效度 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 1994, 20(5): 301-303.
- [10] 王春芳, 蔡则环, 徐 清. 抑郁自评量表—SDS对1, 340例正常人评定分析 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 1986, 12(5): 267-268.
- [11] 王姿欢, 俞文兰, 沈 壮, 等. 症状自评量表(SCL-90)应用于中国职业女性心理测评的信效度评价 [J]. 中国工业医学杂志, 2017, 30(4): 247-250.
- [12] 金 华, 吴文源, 张明园. 中国正常人SCL-90评定结果的初步分析 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 1986, 12(5): 260-263.
- [13] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-386.
- [14] 廖慧慧, 范德兰. 情志护理结合中医疗法治疗失眠的研究进展 [J]. 全科护理, 2017, 15(13): 1562-1564.
- [15] 陈思翰, 许 红. 失眠伴焦虑的中医药研究现状 [J]. 中医文献杂志, 2017, 35(2): 63-66.
- [16] 喻东山. 睡眠的神经递质与精神药理 [J]. 中国全科医学, 2010, 13(8): 915-916.
- [17] 贺建华, 李舜伟, 张以文, 等. 更年期情感障碍妇女血浆去甲肾上腺素含量和血清促性腺激素、雌二醇水平的观察 [J]. 中华精神科杂志, 1996, 29(1): 39-42.