

# 心神安胶囊联合佐匹克隆治疗阴虚火旺型失眠症的疗效 及对患者多导睡眠图和 5-HT、SIL-2R 水平的影响

张玉梅 喻娟 余倩

(深圳市龙华中心医院 广东深圳 518110)

**摘要 目的:**观察心神安胶囊联合佐匹克隆治疗阴虚火旺型失眠症疗效及对患者多导睡眠图和血清 5-羟色胺(5-HT)、可溶性白细胞介素 2 受体(SIL-2R)水平的影响。**方法:**阴虚火旺型失眠症患者 86 例随机分为观察组( $n=43$ )与对照组( $n=43$ )。对照组给予佐匹克隆片,观察组在对照组基础上加用心神安胶囊。治疗 4 周后评估两组临床疗效和药品不良反应;比较治疗前后两组患者中医症状积分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、多导睡眠图,以及血清 5-HT、SIL-2R 水平变化。**结果:**观察组总有效率 95.35%,显著高于对照组的 76.74%( $P<0.05$ )。治疗后,两组中医证候积分及 PSQI 评分均较治疗前明显下降( $P<0.05$ );总睡眠时间、深睡眠时间以及快速动眼期(REM)均较治疗前明显增加,入睡潜伏期时间、觉醒次数以及浅睡眠时间则较前明显缩短( $P<0.05$ );血清 5-HT 水平较前明显上升,SIL-2R 水平则较前明显下降( $P<0.05$ );且观察组上述指标均优于对照组( $P<0.05$ )。观察组药品不良反应发生率明显低于对照组( $P<0.05$ )。**结论:**心神安胶囊联合佐匹克隆治疗阴虚火旺型失眠症疗效确切,能明显改善患者睡眠质量,缓解临床症状,降低不良反应发生率。

**关键词** 心神安胶囊;佐匹克隆;失眠症;阴虚火旺型;多导睡眠图;5-羟色胺;血清可溶性白细胞介素 2 受体  
中图分类号:R749.4 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)06-0373-05

## Effect of Xinshen' an Capsule Combined with Zopiclone on Yin Deficiency and Fire Flourishing Type Insomnia and Its Influences on Polysomnography and 5-HT and SIL-2R Levels

Zhang Yumei, Yu Juan, Yu Qian

Longhua Central Hospital, Shenzhen 518110, Guangdong, China

**ABSTRACT Objective:** To observe the effect of Xinshen' an Capsule combined with Zopiclone on Yin deficiency and fire flourishing type insomnia and its influences on polysomnography and 5-HT and SIL-2R levels. **Methods:** 86 patients with Yin deficiency and fire flourishing type insomnia were randomly divided into observation group ( $n=43$ ) and control group ( $n=43$ ). The control group was treated with Zopiclone, and the observation group was treated with Xinshen' an Capsule on the basis of the control group. 4 weeks after treatment, the clinical efficacy and adverse drug reactions of the two groups were evaluated; the scores of TCM symptoms, Pittsburgh sleep quality index (PSQI), polysomnography, 5-hydroxytryptamine (5-HT) and serum soluble interleukin-2 receptor (SIL-2R) were compared before and after treatment. **Results:** The total effective rate of the observation group was 95.35%, which was higher than 76.74% of the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the scores of TCM syndromes and PSQI score in the 2 groups were decreased significantly compared with those before treatment ( $P<0.05$ ); the total sleep time, deep sleep time and rapid eye movement (REM) were increased significantly compared with those before treatment; sleep latency time, arousal times and shallow sleep time were shortened ( $P<0.05$ ); the serum 5-HT level was significantly higher than before, while the SIL-2R level was significantly lower than before ( $P<0.05$ ); and the above indexes of the observation group were better than those of the control group ( $P<0.05$ ). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Xinshen' an Capsule combined with Zopiclone is effective in the treatment of Yin deficiency and fire flourishing type insomnia, it can significantly improve the quality of sleep in patients, relieve clinical symptoms and reduce the incidence of adverse reactions.

**KEY WORDS** Xinshen' an capsule; Zopiclone; Insomnia; Yin deficiency and fire flourishing type; Polysomnography; 5-hydroxytryptamine; Serum soluble interleukin-2 receptor

失眠为临床常见疾病,随生活节奏加快以及压力加剧,发病率呈逐年增长趋势,临床症状多表现为夜间入睡困难、白日困倦等,对患者日常生活与工作造成严重影响。目前,一般应用苯二氮革类、褪黑素受体激动药等药物治疗以及刺激控制疗法、睡眠限制疗法等非药物治疗<sup>[1,2]</sup>。佐匹克隆为吡咯环酮类短效催眠药,可镇定催眠,短期疗效显著,但长期服用易产生药物依赖性,使病情反复,增加患者经济与心理压力<sup>[3]</sup>。近年来,中西医结合治疗措施逐渐受研究人员所关注,心神安胶囊具有安魂定魄、滋阴清心的功效,治疗失眠效果明显<sup>[4]</sup>。但目前尚无心神安胶囊与佐匹克隆联用治疗阴虚火旺型失眠症的相关临床报道。本研究观察心神安胶囊联合佐匹克隆治疗阴虚火旺型失眠症的疗效,及对患者血清5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)与血清可溶性白细胞介素2受体(soluble interleukin-2 receptor,SIL-2R)的影响,为临床治疗提供可靠依据,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2015年10月~2016年10月龙华中心医院收治的86例阴虚火旺型失眠症的门诊患者作为研究对象,男49例,女37例,年龄22~64岁,平均年龄(35.78±6.92)岁。

纳入标准:(1)患者均符合《中国精神障碍分类与诊断标准(Chinese classification and diagnostic criteria of mental disorders,CCMD-3)》中失眠症的诊断标准<sup>[5]</sup>,且符合《中医病症诊断疗效标准》<sup>[6]</sup>中阴虚火旺的标准:主症:心烦不寐或时寐时醒;次症:①手足心热,②头晕耳鸣,③颧红潮热,④心悸健忘,⑤口干少津;舌脉:舌红苔少,脉细数;具备以上主症兼2项次症;(2)年龄≥22岁;(3)患者无言语沟通障碍;(4)符合医学伦理学要求,患者签署知情同意书。排除标准:(1)严重脏器功能损害者;(2)有药物过敏史者;(3)妊娠期或哺乳期者;(4)出血倾向者;(5)严重精神障碍以及认知功能障碍者;(6)中途放弃治疗。本研究方案经本院伦理委员会批准。

采用随机数字表法将纳入患者随机分为观察组和对照组,每组各43例。观察组男26例,女17例;年龄23~60岁,平均年龄(36.03±6.71)岁;病程1~25个月,平均病程(10.38±2.41)个月。对照组男23例,女20例;年龄22~64岁,平均年龄(36.95±6.83)岁;病程2~24个月,平均病程(10.54±2.26)个月。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>$

0.05),具有可比性。

### 1.2 治疗方法

对照组给予佐匹克隆片(吉林金恒制药股份有限公司,规格:3.75 mg/片,批号:20150723)3.75 mg,*po*,*qn*,连续治疗4周。观察组在对照组基础上加用心神安胶囊[百善唐威(沧州)药业有限公司,规格:0.5 g/粒,批号:20150818]1.5 g,*po*,*tid*,连续治疗4周。

### 1.3 观察指标及判定标准

1.3.1 中医证候积分 治疗前后分别评定两组患者中医证候积分。中医证候积分根据《中药新药治疗失眠的临床研究指导原则》第一辑<sup>[7]</sup>及依据病情轻重程度评定,观察睡眠不安、手足心热、多梦、便秘等症状,分为无、轻、中、重,其中主症计为0~9分,次症分别计为0~6分,各项得分累计。

1.3.2 匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index,PSQI) 采用PSQI<sup>[8]</sup>比较两组患者治疗前后睡眠质量,该量表由19个自评条目与5个他评条目组成,各条目均为7个维度,按0~3分评分,总分0~21分,分值越高,表示患者的睡眠质量越差。采用以下公式计算两组患者的PSQI减分率:PSQI减分率=[(治疗前PSQI总分-治疗后PSQI总分)/治疗前PSQI总分]×100%。

1.3.3 多导睡眠图 应用多导脑电生理仪(美国MindWare公司)检测两组患者治疗前后多导睡眠图,包括总睡眠时间、入睡潜伏期时间、觉醒次数、浅睡眠时间、深睡眠时间、快速动眼期(rapid eye movement,REM)等指标。

1.3.4 血清学指标 治疗前后分别抽取两组患者空腹外周静脉血5 ml,离心取血清,置于-80℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附测定法测定5-HT与SIL-2R水平。试剂盒由厦门慧嘉生物科技有限公司提供,并按说明书要求严格操作。

1.3.5 药品不良反应 观察并记录两组患者治疗期间发生的口干、口苦、恶心、呕吐,以及其他药品不良反应发生情况,比较两组药品不良反应发生率。

### 1.4 疗效评价标准

参照《中医病症诊断疗效标准》<sup>[6]</sup>和PSQI减分率制定疗效评价标准。治愈:患者睡眠质量恢复正常,睡眠时间较前增加3 h,PSQI减分率≥80%,伴有症状消失,且醒后精力充沛;好转:患者睡眠时间延长但较前增加不足3 h,PSQI减分率25%~79%,伴有症状改善;未愈:PSQI减分率<25%,患者头痛、头昏、心悸等临床症状无改变。总有效率=(治愈+

好转)/总病例数×100%。

### 1.5 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件对研究数据进行分析处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用 *t* 检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组总有效率为 95.35%,显著高于对照组的 76.74%,两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [ *n*(%) ]

组别	例	治愈	好转	未愈	总有效
观察组	43	30(69.77)	11(25.58)	2(4.65)	41(95.35 <sup>a</sup> )
对照组	43	18(41.86)	15(34.88)	10(23.26)	33(76.74)

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组患者治疗前后中医证候积分及 PSQI 评分变化比较

治疗前,两组患者的中医证候积分及 PSQI 评分比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者的中医证候积分及 PSQI 评分均较治疗前明显下降 ( $P < 0.05$ ),且观察组两项评分均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医证候积分及 PSQI 评分变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	例	中医证候积分		PSQI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	25.83±3.74	10.21±1.08 <sup>ab</sup>	13.75±1.89	5.93±0.72 <sup>ab</sup>
对照组	43	26.15±3.62	12.63±1.51 <sup>a</sup>	13.94±1.62	9.26±1.31 <sup>a</sup>

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组患者治疗前后多导睡眠图变化比较

治疗前,两组患者多导睡眠图各水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后,两组总睡眠时间、深睡眠时间以及 REM 均较治疗前明显增加,入

表 3 两组患者治疗前后多导睡眠图比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=43$ )

组别	时间点	总睡眠时间 (min)	入睡潜伏期时间 (min)	觉醒次数 (次)	浅睡眠时间 (min)	深睡眠时间 (min)	REM (min)
观察组	治疗前	338.92±38.17	28.64±5.81	8.36±1.15	243.85±5.72	54.47±7.84	56.82±7.39
	治疗后	464.38±43.59 <sup>ab</sup>	11.57±3.32 <sup>ab</sup>	3.16±0.83 <sup>ab</sup>	284.52±5.63 <sup>ab</sup>	89.57±11.93 <sup>ab</sup>	112.37±6.15 <sup>ab</sup>
对照组	治疗前	342.21±39.05	29.87±5.73	8.42±1.07	245.79±5.36	56.83±8.79	55.16±8.05
	治疗后	437.72±41.16 <sup>a</sup>	23.34±4.18 <sup>a</sup>	6.41±0.92 <sup>a</sup>	332.49±5.71 <sup>a</sup>	76.48±8.67 <sup>a</sup>	76.91±6.34 <sup>a</sup>

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后 5-HT、SIL-2R 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	例	5-HT (ng · L <sup>-1</sup> )		SIL-2R (kU · L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	75.38±8.96	121.37±14.85 <sup>ab</sup>	395.42±43.16	294.87±31.53 <sup>ab</sup>
对照组	43	76.27±8.39	91.62±10.47 <sup>a</sup>	402.37±41.94	347.53±41.72 <sup>a</sup>

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

睡潜伏期时间、觉醒次数以及浅睡眠时间则较前明显缩短 ( $P < 0.05$ );且观察组上述指标均显著优于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 两组患者治疗前后血清 5-HT、SIL-2R 水平变化比较

治疗前,两组患者的血清 5-HT、SIL-2R 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者的血清 5-HT 水平较治疗前明显上升, SIL-2R 水平则较前明显下降 ( $P < 0.05$ );且观察组治疗后两项指标均优于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 两组药品不良反应发生率比较

观察组总药品不良反应率为 6.98%,显著低于对照组的 25.58% ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患者药品不良反应比较 [ *n*(%) ]

组别	例	口干	口苦	恶心	呕吐	总发生率 (%)
治疗组	43	1(2.33)	0(0)	2(4.65)	0(0)	6.98 <sup>a</sup>
对照组	43	3(6.98)	4(9.30)	1(2.33)	3(6.98)	25.58

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

近年来,失眠作为重要健康问题受到人们广泛关注,一般多发生于女性以及老年群体,主要诱发因素有心理压力过大、打鼾或受咳嗽、呕吐等病症影响,致使患者夜间难以入睡,症状较轻者时睡时醒或醒后不能入睡,症状较重者则彻夜不眠,患者日常生活受到严重影响<sup>[9]</sup>。若未得到有效治疗,还可导致顽固性失眠,因此,应及时采取科学合理的治疗措施改善患者睡眠质量,提高生活质量,并避免病情反复发作。

在睡眠与觉醒的过程当中,主要由免疫机制、神经递质机制以及激素调节等多种机制共同参与,对此,临床可应用调节神经递质或激素等药物治疗失眠症状。佐匹克隆作为一种催眠药物,可缩短入睡时

间,延长睡眠时间,镇定催眠作用明显,且起效快,在临床中得到广泛应用<sup>[10-12]</sup>。但长期单一服用,不仅可引起多种不良反应,还可对记忆造成严重损害,甚至导致急性胰腺炎、急性间质性肾炎等严重性疾病<sup>[13]</sup>。中医学认为,失眠可归为“不寐”、“不得卧”等范畴,《灵枢·邪客》云:“夫邪气之客入也,或令人目不瞑,不卧者,何其使然?”<sup>[14,15]</sup>。其病因病机可分为外感、内伤,多因外邪侵袭、七情内伤、瘀血内阻等所致,阴盛阳衰,阴阳失交<sup>[16]</sup>。其中阴虚火旺型主要因气血失调、阴阳失和、脏腑损伤等因所致,治疗以清心安神、滋阴去火为主<sup>[17,18]</sup>。心神安胶囊由绞股蓝、白术、当归、远志、黄芪、甘草、酸枣仁以及陈皮等多种药材制成,其中绞股蓝滋阴清心,远志祛痰开窍,黄芪养血凉血,甘草清热解毒,酸枣仁安神养血,陈皮燥湿化痰,以上药物合用,具有祛邪扶正、宁心安神、滋养心肝的作用。同时,现代药理学表明,酸枣仁中的黄酮类和皂苷类化合物对中枢神经系统具有重要作用,可降低机体中多巴胺含量,生地黄、陈皮等其他药物还可提高机体免疫力,最终起中枢镇静作用,有效改善患者睡眠质量,且安全性较高<sup>[19]</sup>。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组,表明心神安胶囊联合佐匹克隆可提高临床治疗效果,促使患者睡眠质量逐步恢复。治疗后观察组中医证候积分及 PSQI 评分均低于对照组,与张金洪等<sup>[4]</sup>研究结果一致,进一步证明在西医治疗基础上采用中医辨证治疗措施改善失眠效果明显,还能改善心悸、口干、头晕、耳鸣等临床症状。

当前临床一般应用多导睡眠图观察患者睡眠质量改善情况,主要有眼动图、脑动图以及肌电图等检测内容,以判断患者失眠轻重程度、失眠类型<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,观察组治疗后总睡眠时间、深睡眠时间以及 REM 较对照组高,而入睡潜伏期时间、觉醒次数以及浅睡眠时间较对照组低,表明心神安胶囊联合佐匹克隆可增加患者深度睡眠时间,改善患者睡眠质量,调整睡眠结构。

5-HT 作为调节睡眠与觉醒周期的重要神经递质,多集中于中脑、脑桥等组织的中缝核,且 5-HT 受体较多,不同程度影响睡眠结构<sup>[21]</sup>。SIL-2R 在机体中起免疫调节作用,正常人血清含量较低<sup>[22]</sup>。本研究结果显示,治疗后观察组 5-HT 水平高于对照组,而 SIL-2R 水平低于对照组,推测因联合治疗方案通过增加 5-HT 合成与代谢,以恢复患者正常睡眠觉醒规律,进而有效治疗失眠,但针对药物通过何种途径增加 5-HT 水平,降低 SIL-2R 水平有待后期

临床深入探究。

观察组的药品不良反应发生率明显低于对照组,与张金洪等<sup>[4]</sup>研究结果一致。心神安胶囊采用多种中药材制成,有生津作用,与佐匹克隆共同治疗可减少口干、口苦等不良反应,并降低机体对佐匹克隆的药物依赖性,安全性较高。但因样本量较少,结果可能存在偏倚,对此其不良反应有待后续扩大样本量进行深入探究。

综上所述,阴虚火旺型失眠症患者应用心神安胶囊与佐匹克隆联合治疗,能显著改善睡眠质量,缓解临床症状,且降低药品不良反应发生率,具有显著的临床治疗效果。但本研究未对患者进行长期随访调查,应在后期研究中延长研究时间,观察该治疗措施治疗彻底性,进而提高研究准确性。

参 考 文 献

- 1 张小健,刘晶晶,王迎昌,等. 黄连阿胶汤辨证加减对阴虚火旺型老年卒中后失眠患者总体睡眠状态及失眠药物剂量的影响[J]. 空军医学杂志,2017,33(2):110-112
- 2 姚杰,张林军,孙学东.“滋阴安神汤”治疗阴虚火旺型失眠 60 例临床观察[J]. 江苏中医药,2016,48(5):35-37
- 3 邹旭明,田博,隋辉,等. 扎来普隆、佐匹克隆和艾司唑仑治疗失眠症的对照研究[J]. 国际精神病学杂志,2016,43(5):836-838
- 4 张金洪,田炬. 心神安胶囊联合盐酸氟西汀治疗抑郁伴失眠患者的临床疗效[J]. 医学理论与实践,2019,32(5):671-673
- 5 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 济南:山东科学技术出版社,2001:180
- 6 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,2012:31-32
- 7 原国家卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 第一辑. 1993:186
- 8 Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research[J]. Psychiatry Res, 1989,28(2):193-213
- 9 陶颖. 自拟清肝解郁汤治疗神经性失眠症 48 例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(13):1563-1564
- 10 王莉,薛亚南,徐锐,等. 右佐匹克隆对比佐匹克隆治疗失眠症的疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 解放军药学学报,2016,32(6):558-560
- 11 Pinto LR Jr, Bittencourt LR, Treptow EC, et al. Eszopiclone versus zopiclone in the treatment of insomnia[J]. Clinics (Sao Paulo), 2016,71(1):5-9
- 12 白蓉蓉. 甜梦口服液联合佐匹克隆治疗老年肺心病失眠的疗效观察[J]. 现代药物与临床,2016,31(9):1468-1472

- 13 孙振晓,孙宇新,于相芬. 佐匹克隆的不良反应认识进展[J]. 中国执业药师,2016,13(1):33-37
- 14 韦玲利,池少明,池绍龙,等. 宁心安神五脏配穴针法治疗失眠症疗效观察[J]. 四川中医,2016,34(5):171-173
- 15 朱尧,夏伟,刘激激,等. 中医论治失眠研究进展[J]. 吉林中医药,2016,36(3):320-324
- 16 王忠,谢雯,阙建宇,等. 枣仁安神胶囊治疗失眠障碍研究进展[J]. 中国药物依赖性杂志,2017,26(6):407-410
- 17 尚方明,翟海鹏. 酸枣仁汤配合穴位贴敷治疗阴虚火旺型失眠的临床疗效观察[J]. 针灸临床杂志,2016,32(8):33-35
- 18 潘君萍,李放,张辉. 杞菊地黄丸加减治疗阴虚火旺证不寐的疗效观察[J]. 实用药物与临床,2017,20(9):1061-1063
- 19 吴巧敏,赵艺初,韩艺凡,等. 基于古今医家论著对酸枣仁汤中“酸枣仁”实质的思考[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(2):262-264
- 20 沈文婧,高威,岳静,等. 小剂量氨磺必利配合奥氮平对难治性精神分裂患者睡眠及认知功能影响研究[J]. 中国药师,2019,22(1):106-109
- 21 柳冬梅. 三黄搽剂对慢性湿疹的临床效果及其对血清免疫因子水平的影响[J]. 临床输血与检验,2019,21(3):239-244
- 22 茅利玉,徐新亚. 乌梅丸联合针刺疗法对失眠症患者血清5-HT、BDNF及SAS积分影响研究[J]. 中华中医药学刊,2017,35(12):3187-3189

(2019-11-01 收稿 2020-04-03 修回)