

# 乌灵胶囊联合右佐匹克隆治疗 心肾不交型失眠临床观察

陈永华,张波,黄为,刘妮,曹仕健,杨文明

(安徽中医药大学第一附属医院,安徽合肥 230031)

**[摘要]**目的 观察乌灵胶囊联合右佐匹克隆治疗心肾不交型失眠的临床疗效。方法 将60例心肾不交型失眠患者随机分成治疗组30例,对照组30例。治疗组给予乌灵胶囊联合右佐匹克隆,对照组给予右佐匹克隆。治疗2个疗程,共4周。比较两组患者治疗前及治疗2周后、治疗4周后中医证候积分量表、匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)总积分。采用PSQI对两组停药4周后总疗效进行评定。结果 治疗前两组中医证候总积分、PSQI总积分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗2周后及治疗4周后,两组患者中医证候总积分、PSQI总积分比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗组的远期疗效明显优于对照组( $P<0.05$ )。结论 乌灵胶囊联合右佐匹克隆治疗心肾不交型失眠临床疗效显著且安全性好。

**[关键词]**乌灵胶囊;失眠;心肾不交型;右佐匹克隆

**[中图分类号]**R256.23 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2021.01.006

失眠的主要临床特点为入睡困难、睡眠持续困难、早醒,且合并白天一系列不适表现,如疲倦、注意力不能集中、情绪不稳定,若症状每周超过3次,并持续3个月以上即为慢性失眠<sup>[1-2]</sup>。慢性失眠是许多内科疾病的伴随症状,严重影响患者的日常生活、工作和身心健康<sup>[3]</sup>。慢性失眠在欧美人群的发病率为6%~10%,并且在女性与老年人中更常见<sup>[4-5]</sup>。中国的失眠患者统计数据显示,老年人发病率较高,可达67.2%<sup>[6]</sup>。西药治疗失眠短期疗效尚可,但存在不良反应大以及难以戒断等弊端,使其临床使用受到限制<sup>[7]</sup>。

中医称失眠为“不寐”“目不眠”等,是指经常不能获得正常睡眠为临床特征的病症,并且常伴有头晕、头痛、心悸、心烦、易怒、健忘、多梦等不适<sup>[8-9]</sup>。不寐虚证以心肾不交、阴虚火旺型为主<sup>[10]</sup>。乌灵胶囊具有健脑补肾、交通心肾、养血安神、滋阴降火作用,用于治疗心肝阴血亏虚引起的失眠、心烦、潮热、多梦、心悸等症<sup>[11]</sup>。中医治病求本,作用相对较缓,但疗效持久;西药起效虽快,但不良反应大,且容易成瘾。本研究采用中成药制剂乌灵胶囊联合右佐匹克隆治疗心肾不交型失眠,临床疗效较为满意,现报道如下。

## 1 临床资料

### 1.1 诊断标准 参照《中国成人失眠诊断与治疗指

南》<sup>[12]</sup>制定失眠的诊断标准。参照《中医内科常见病诊疗指南》<sup>[13]</sup>制定不寐(心肾不交证)的诊断标准。

1.2 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②年龄18~82岁;③失眠4周以上;④患者均签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①不符合失眠诊断标准或中医辨证不符合心肾不交证;②年龄小于18岁或大于82岁;③患者处于妊娠期或哺乳期;④有糖尿病、精神障碍或严重的自杀倾向。

1.4 剔除及脱落标准 剔除标准:①中途因不良反应或非有效性的原因停止治疗;②添加其他治疗失眠的药物;③提供的数据不完整或者无法统计数据;④未完成治疗计划。脱落标准:患者终止药物治疗或添加其他治疗失眠的药物。

1.5 一般资料 60例均为安徽中医药大学第一附属医院脑病科2017年1月至2020年1月门诊失眠患者,男19例,女41例,年龄24~82岁,病程最短1个月,最长10年。采用随机数字表法将患者分为治疗组与对照组。治疗组30例,其中男9例,女21例,平均年龄(45.06±12.41)岁,平均病程(4.51±4.60)年,中医证候总积分为(20.13±1.98)分,匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)总积分为(12.97±3.76)分。对照组30例,其中男10例,女20例,平均年龄(45.12±12.87)岁,平均病程(4.45±5.53)年,中医证候总积分为(19.28±2.86)分,PSQI总积分为(12.86±2.12)分。其中对照组有1例女性患者因入组后自行服用

**基金项目:**国家自然科学基金项目(81973825);安徽省高校自然科学基金重点项目(KJ2018A0286)

**作者简介:**陈永华(1977-),男,博士,副主任医师,硕士研究生导师

其他镇静安眠药被归为脱落病例,共计 59 例患者被纳入统计分析。两组患者的性别、年龄、病程、中医证候总积分、PSQI 总积分比较,差异均无统计学意义(性别: $\chi^2=0.136, P=0.713$ ;年龄: $t=0.019, P=0.985$ ;病程: $t=0.045, P=0.964$ ;中医证候积分: $t=1.644, P=0.106$ ;PSQI 总积分: $t=0.135, P=0.893$ ),具有可比性。本研究通过安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会的批准(批准文号:2018AH-XJS09)。

## 2 方法

2.1 治疗方法 治疗组口服乌灵胶囊(浙江佐力药业股份有限公司,每粒 0.33 g)0.99 g,每日 3 次,同时合用右佐匹克隆(江苏天士力帝益药业有限公司生产,每片 3 mg)3 mg,每晚睡前 1 次;对照组仅服用右佐匹克隆 3 mg,每晚睡前 1 次。两组均以 2 周为 1 个疗程,治疗期间不合并应用其他治疗失眠的方法,1 个疗程结束后对两组临床疗效进行评估,共观察 2 个疗程。在 2 个疗程结束后停药 4 周时门诊随访,用 PSQI 评定停药 4 周时两组患者的总积分,统计两组患者的疗效,观察两组治疗方案的远期疗效。

2.2 疗效评价 临床疗效评价:分别在治疗前及治疗 2 周后、4 周后记录中医证候总积分、PSQI 总积分。按照《中医内科常见病诊疗指南》<sup>[13]</sup>制定不寐(心肾不交型)的症状积分标准,各症状按“无”“轻度”“中度”“重度”分别计 0、1、2、3 分,证候积分越高提示失眠伴随症状越明显。PSQI 为国际通用的失眠评定量表,每个条目按 0~3 等级进行计分,计算 PSQI 总分,得分越高表示睡眠质量越差。停药 4 周后计算 PSQI 总分缓解率,制定疗效判定标准。痊愈:缓解率 $\geq 75\%$ ;显效:缓解率为 50%~74%;有效:缓解率为 25%~49%;无效:缓解率 $< 25\%$ 。缓解率=(治疗前 PSQI 总积分-治疗后 PSQI 总积分)/治疗前 PSQI 总积分 $\times 100\%$ 。

2.3 安全性评价 在治疗前及治疗 4 周后,两组患者均进行血常规、尿常规、肝肾功能、心电图检查,观察并记录治疗过程中发生的不良反应。

2.4 统计学方法 数据选用 SPSS 20.0 统计软件进行处理,连续型变量以“均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )”表示。组内均数比较采用配对  $t$  检验,组间均数比较采用两个独立样本  $t$  检验,两组治疗前后差值分布比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验,名义分类变量采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

3.1 两组治疗前后中医证候总积分比较 治疗前两组中医证候总积分比较,差异无统计学意义( $P>$

0.05)。治疗 2 周后,两组中医证候总积分比较,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );治疗 4 周后,两组中医证候总积分比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结果提示治疗组在改善中医证候积分方面明显优于对照组。见表 1。

表 1 两组治疗前后中医证候总积分比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	中医证候总积分		
		治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后
对照	29	20.24 $\pm$ 3.65	18.76 $\pm$ 3.30	16.72 $\pm$ 3.01
治疗	30	20.00 $\pm$ 3.54	16.72 $\pm$ 3.01*	11.90 $\pm$ 3.07*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

3.2 两组治疗前后 PSQI 总积分比较 治疗前两组 PSQI 总积分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 2 周后,治疗组 PSQI 总积分改善情况与对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗 4 周后,两组 PSQI 总积分改善情况比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结果提示治疗组在改善 PSQI 总积分方面明显优于对照组。见表 2。

表 2 两组治疗前后 PSQI 总积分比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	PSQI 总积分		
		治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后
对照	29	15.14 $\pm$ 1.66	11.45 $\pm$ 1.55	10.69 $\pm$ 1.44
治疗	30	14.73 $\pm$ 1.66	10.57 $\pm$ 1.43*	7.70 $\pm$ 1.21*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

3.3 停药 4 周后两组疗效比较 两组治疗 4 周后,均停用药物治疗,建议其遵照健康睡眠卫生习惯,并且在停药 4 周后对两组患者进行门诊随访,用 PSQI 对疗效进行评定。对照组 29 例患者有 16 例停药 4 周后无需药物治疗可以正常入睡;治疗组 30 例患者中有 25 例停药 4 周后无需药物治疗可以正常入睡。治疗组的远期疗效明显优于对照组( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 停药 4 周后两组疗效比较

组别	n	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	平均秩次	Z 值	P 值
对照	29	2	6	8	13	35.22	-2.389	0.017
治疗	30	6	9	10	5	24.96		

3.4 安全性评价 两组患者治疗前、治疗后血常规、尿常规、肝肾功能、心电图检查均未见明显异常。

## 4 讨论

失眠,《黄帝内经》中称之为“不得眠”“目不瞑”。中医认为,心肾不交,阴阳失调,心火不能向下温煦于肾,肾水不能向上滋润于心,或阳盛不得入阴,或阴盛不能纳阳,阴阳失调则失眠<sup>[14]</sup>。治疗法则主要是滋阴降火、交通心肾、调整阴阳。乌灵胶囊<sup>[15]</sup>主要用于治疗心肾不交型失眠症,现代中药药理学研

究显示,其主要成分乌灵菌粉,具有镇静催眠、调节中枢神经递质、稳定情绪等作用,可用来治疗失眠或用于联合治疗焦虑、抑郁等。右佐匹克隆<sup>[16]</sup>是一种新型短效的非苯二氮卓类镇静安眠药,早在2004年美国食品药品监督管理局就批准其用于治疗失眠症患者,其主要药理作用是通过与中枢 $\gamma$ -氨基丁酸受体复合物结合,抑制脑干网状激活系统,降低中枢神经的兴奋性,改善入睡困难。

目前临床上西药治疗失眠主要使用镇静安眠药,但诸多不良反应使其应用受限。中药治疗失眠虽然起效较慢,但效果更稳定,且不良反应较少。研究<sup>[17-18]</sup>表明,乌灵胶囊中多种氨基酸成分在提高机体免疫力及改善睡眠方面有重要作用,对焦虑性失眠的治疗更具有优越性,对单纯性失眠患者及伴有焦虑抑郁失眠的患者均有一定的疗效。

本研究选择中药联合新型镇静安眠药治疗失眠,在改善中医证候积分方面具有更大的优势,近期及远期疗效均明显优于单用右佐匹克隆,与张泽栋<sup>[19]</sup>研究结果基本一致。本研究也存在一些不足:样本量不够大,仅为单个中心的研究,没有安慰剂对照研究。今后应进行多中心、大样本、随机、双盲、安慰剂对照研究,进一步观察乌灵胶囊联合右佐匹克隆治疗心肾不交型失眠的临床有效性和安全性。

#### 参考文献:

- [1] RIEMANN D, NISSEN C, PALAGINI L, et al. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(5): 547-558.
- [2] REYNOLDS CF 3RD, O' HARA R. DSM-5 sleep-wake disorders classification: overview for use in clinical practice[J]. *Am J Psychiatry*, 2013, 170(10): 1099-1101.
- [3] BUYSSE D J. Insomnia[J]. *JAMA*, 2013, 309(7): 706-716.
- [4] YEUNG T, MARTIN J L, FUNG C H, et al. Sleep outcomes with cognitive behavioral therapy for insomnia are similar between older adults with low vs. high self-reported physical activity[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10(1): 274.

- [5] FUNG C H, MARTIN J L, JOSEPHSON K, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy for insomnia in older adults with occult sleep-disordered breathing[J]. *Psychosom Med*, 2016, 78(5): 629-639.
- [6] 陈勇, 赖海标, 何希俊, 等. 失眠最新研究概况[J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(S1): 171-173.
- [7] MEDALIE L, CIFU A S. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians[J]. *JAMA*, 2017, 317(7): 762-763.
- [8] 李海军, 赵世华. 不寐病因病机的中医文献考证[J]. *按摩与康复医学*, 2011(6): 187.
- [9] 闫永钊. 论症状“不寐”与病证“不寐”之间的区别和联系[J]. *国医论坛*, 2016, 31(6): 23-26.
- [10] 陈铁光, 李红岩, 郭婵娟, 等. 失眠的证候学特征与焦虑、抑郁的相关性研究[J]. *世界睡眠医学杂志*, 2016, 3(4): 231-233.
- [11] 曾健, 周东卫. 乌灵胶囊治疗心肾不交失眠症[J]. *中国卫生标准管理*, 2017, 8(27): 109-111.
- [12] 张鹏, 赵忠新. 《中国成人失眠诊断与治疗指南》解读[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13(5): 363-367.
- [13] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南: 中医病证部分[M]. 北京: 北京中医药出版社, 2008: 50-51.
- [14] 王淞, 朱俊楠, 宋修道, 等. 国医大师张志远运用黄连阿胶汤加减治疗心肾不交型失眠的经验[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(7): 3424-3426.
- [15] 张丽, 杨耀芳, 朱建萍, 等. 乌灵菌制剂药理作用、临床应用的研究进展[J]. *中成药*, 2020, 42(12): 3241-3245.
- [16] 王忠, 陈文浩, 范腾腾, 等. 右佐匹克隆治疗失眠障碍研究进展[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2017, 26(4): 286-292.
- [17] 何新荣, 刘萍. 高效液相-荧光检测法测定乌灵胶囊中14种氨基酸的含量[J]. *中成药*, 2010, 32(8): 1358-1361.
- [18] 陆伟珍. 乌灵胶囊治疗焦虑性失眠临床观察[J]. *中成药*, 2008, 30(12): 1734-1735.
- [19] 张泽栋. 乌灵胶囊联合不同剂量右佐匹克隆片治疗老年非器质性失眠的临床观察[J]. *中国民间疗法*, 2020, 28(5): 69-72.

(收稿日期: 2020-04-27)

## Clinical Efficacy of Wuling Capsule Combined with Eszopiclone in Treatment of Insomnia with Disharmony Between Heart and Kidney

CHEN Yong-hua, ZHANG Bo, HUANG Wei, LIU Ni, CAO Shi-jian, YANG Wen-ming  
(The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230031, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy of Wuling Capsule combined with eszopiclone in the treatment of insomnia with disharmony between heart and kidney. **Methods** A total of 60 patients with insomnia with disharmony between heart and kidney were randomly divided into treatment group and control group, with 30 patients in each group. The patients in the treatment group were given Wuling

# 八味芪丹胶囊联合依帕司他治疗 2 型糖尿病周围神经病变临床观察

张进军<sup>1</sup>, 陈晓雯<sup>1</sup>, 金虹<sup>2</sup>, 张景景<sup>2</sup>, 王静<sup>2</sup>

(1. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031; 2. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012)

**[摘要]**目的 观察八味芪丹胶囊联合依帕司他治疗 2 型糖尿病周围神经病变的临床疗效及对患者血清铁蛋白及氧化应激指标的影响, 探讨其可能的作用机制。方法 将 62 例糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)患者随机分成观察组和对照组, 每组 31 例。两组均以个体化降糖为基础治疗, 对照组另口服依帕司他, 观察组在对照组疗法的基础上加用八味芪丹胶囊, 疗程均为 4 周。分别采用中医证候评分、多伦多临床评分系统(Toronto clinical scoring system, TCSS)评定临床疗效, 采用神经电检诊仪检测神经传导速度, 采用化学比色法检测血清铁蛋白(serum ferritin, SF), 硫代巴比妥酸法检测丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平, 化学发光法检测超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平。结果 治疗后两组患者中医证候评分、TCSS 评分均较治疗前明显减少( $P < 0.05$ ), 且观察组减少程度大于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后两组患者神经传导速度均较治疗前明显提高( $P < 0.05$ ), 且观察组较对照组提高更为明显( $P < 0.05$ )。治疗后两组患者血清 SF、MDA 水平均较治疗前明显降低( $P < 0.05$ ), SOD 水平明显升高( $P < 0.05$ ); 且观察组 SF、MDA 水平的降低程度以及 SOD 水平的升高程度均大于对照组( $P < 0.05$ )。结论 八味芪丹胶囊联合依帕司他治疗 2 型糖尿病周围神经病变的疗效优于单用依帕司他, 且能有效提高神经传导速度, 其机制可能与调节铁代谢途径、改善氧化应激反应有关。

**[关键词]**八味芪丹胶囊; 2 型糖尿病周围神经病变; 依帕司他; 氧化应激; 神经传导速度

**[中图分类号]**R587.2 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2021.01.007

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是指患者被诊断为糖尿病时或之后出现的周围神经功能障碍, 主要表现为肢体疼痛、麻

木、感觉异常等, 是糖尿病常见的慢性并发症之一。目前, 西医对 DPN 的治疗主要通过降低血糖、改善微循环、抗氧化应激、营养神经、改善代谢紊乱及疼痛管理来控制病情发展<sup>[1]</sup>。临床常用依帕司他、硫辛酸、甲钴胺联合治疗, 虽有一定疗效, 但仍有部分患者症状改善不明显。因用药种类繁多, 患者本身服用降血糖、降血压、调血脂药物已较多, 再多药联用会导致不良反应增加、患者依从性差、医疗费用增多等弊端<sup>[2]</sup>。近年来, 中医药在治疗 DPN 的基础和

**基金项目:**安徽省名中医及基层名中医工作室建设项目(中医药发展秘[2018]11号)

**作者简介:**张进军(1978-), 男, 硕士, 副主任医师, 硕士研究生导师

**通信作者:**陈晓雯(1958-), 女, 主任医师, 硕士研究生导师, [chxw001@yeah.net](mailto:chxw001@yeah.net)

Capsule combined with eszopiclone, and those in the control group were given eszopiclone alone; each course of treatment was 2 weeks, and both groups were treated for two courses. The two groups were compared in terms of total traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score and the total score of Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) before treatment and after 2 and 4 weeks of treatment. PSQI was used to evaluate overall response after 4 weeks of drug withdrawal. **Results** Before treatment, there were no significant differences in total TCM syndrome score and the total score of PSQI between the two groups ( $P > 0.05$ ). After 2 and 4 weeks of treatment, there were significant differences in total TCM syndrome score and the total score of PSQI between the two groups ( $P < 0.05$ ). The treatment group had a significantly better long-term clinical outcome than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Wuling Capsule combined with eszopiclone has marked clinical efficacy and good safety in the treatment of insomnia with disharmony between heart and kidney.

**[Key words]** Wuling Capsule; Insomnia; Disharmony between heart and kidney; Eszopiclone