

枣仁安神胶囊与乌灵胶囊治疗老年失眠伴焦虑抑郁患者的有效性对比研究[△]

潘力^{1*}, 刘代华^{2#}(1. 柳州市红十字会医院药剂科, 广西柳州 545000; 2. 柳州市人民医院药剂科, 广西柳州 545000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)12-1464-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.12.010

摘要 目的:对比分析枣仁安神胶囊与乌灵胶囊治疗老年焦虑伴失眠患者的有效性。方法:研究对象为2018年7月至2020年7月柳州市红十字会医院诊断为失眠伴焦虑抑郁的老年患者,共218例,采用随机数字表法分为枣仁安神组和乌灵组,每组109例。枣仁安神组患者采用枣仁安神胶囊联合阿普唑仑片治疗,乌灵组患者采用乌灵胶囊联合阿普唑仑片治疗,疗程均为28d。比较两组患者的临床疗效、睡眠时间和入睡时间,匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)和健康调查简表(the medical outcomes study item short from health survey, SF-36)评分,血清P物质(SP)和神经肽Y(NPY)水平,以及不良反应发生情况。结果:枣仁安神组患者的总有效率为88.99%(97/109),明显高于乌灵组的77.98%(85/109),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,枣仁安神组患者PSQI、SAS和SDS评分以及SP水平的降低幅度,入睡时间的缩短幅度明显大于乌灵组;睡眠时间的延长幅度,SF-36评分和NPY水平的升高幅度明显大于乌灵组,上述差异均有统计学意义($P < 0.05$)。枣仁安神组患者的不良反应发生率为6.42%(7/109),较乌灵组的14.68%(16/109)明显更低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:与乌灵胶囊相比,枣仁安神胶囊治疗老年失眠伴焦虑抑郁患者的疗效更佳,安全性更高。

关键词 枣仁安神胶囊; 乌灵胶囊; 阿普唑仑片; 失眠; 老年

Comparative Study on Effectiveness of Zaoren Anshen Capsules and Wuling Capsules in the Treatment of Elderly Patients with Insomnia, Anxiety and Depression[△]

PAN Li¹, LIU Daihua²(1. Dept. of Pharmacy, Liuzhou Red Cross Hospital, Guangxi Liuzhou 545000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Liuzhou People's Hospital, Guangxi Liuzhou 545000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the comparative analysis on effectiveness of Zaoren Anshen capsules and Wuling capsules in the treatment of elderly patients with insomnia, anxiety and depression. **METHODS:** Totally 218 patients with insomnia, anxiety and depression admitted into Liuzhou Red Cross Hospital from Jul. 2018 to Jul. 2020 were extracted to be divided into the Zaoren Anshen group and Wuling group via the random number table, with 109 cases in each group. The Zaoren Anshen group was treated with Zaoren Anshen capsules combined with Alprazolam tablets, while the Wuling group received Wuling capsules combined with Alprazolam tablets, both groups were treated for 28 d. Clinical efficacy, sleep duration and time to fall asleep, Pittsburgh sleep quality index (PSQI), self-rating anxiety scale (SAS), self-rating depression scale (SDS) and the Medical Outcomes Study item short from health survey (SF-36) score, serum substance P (SP) and neuropeptide Y (NPY) levels and the occurrence of adverse drug reactions of two groups were compared. **RESULTS:** The total effective rate of Zaoren Anshen group was 88.99% (97/109), significantly higher than that of Wuling group 77.98% (85/109), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the decrease of PSQI, SAS, SDS scores, SP levels and time to fall asleep was significantly greater than that in Wuling group; the increase of sleep duration, SF-36 scores and NPY levels was significantly greater than that in Wuling group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the Zaoren Anshen group was 6.42% (7/109), significantly lower than 14.68% (16/109) in the Wuling group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS:** Compared with Wuling capsules, Zaoren Anshen capsules is more effective and safer in the treatment of elderly patients with insomnia, anxiety

[△] 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(No. Z20190978)

* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:hhyyjyk@163.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:38353828@qq.com

and depression.

KEYWORDS Zaoren Anshen capsules; Wuling capsules; Alprazolam tablets; Insomnia; Elderly

失眠是老年患者常见的疾病,以难以入睡、睡眠浅和易醒等为主要临床症状。随着社会生活方式的改变,老年人群失眠的发生率逐年升高,研究发现,老年人群睡眠障碍的发生率高达40%~70%^[1]。失眠严重影响了老年人群的生活质量。老年人群多数患有高血压、糖尿病等慢性疾病,长期睡眠障碍会影响原有疾病的治疗效果,给患者带来严重的心理负担,容易并发焦虑和抑郁等^[2]。目前我国老龄化日益严重,改善老年患者的失眠、焦虑和抑郁问题,对健康中国战略具有重要意义。目前,老年失眠患者以药物治疗为主,传统的药物如巴比妥等由于易成瘾等不良反应,临床应用受限。苯二氮革类药物是临床治疗成人失眠的常用药物,如阿普唑仑具有吸收好、半衰期长的特点,并且可以有效减少反跳性失眠症的发生。研究表明,苯二氮革类药物联合中成药治疗可以提高疗效,改善焦虑和抑郁症状,并减少苯二氮革类药物的不良反应^[3-5]。其中较常用的中成药包括枣仁安神胶囊和乌灵胶囊。枣仁安神胶囊可安神养血,在临床上被广泛用于失眠、健忘等的治疗,对焦虑伴失眠患者也具有良好疗效。乌灵胶囊具有补肾养心安神的作用,同样被用于老年慢性失眠症的治疗。但是,关于上述两种药物治疗老年失眠伴焦虑抑郁患者的疗效和安全性的比较尚未见相关报道。因此,本研究对比分析了枣仁安神胶囊与乌灵胶囊分别联合阿普唑仑治疗老年焦虑伴失眠患者的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究对象为2018年7月至2020年7月柳州市红十字会医院诊断为失眠伴焦虑抑郁的老年患者,共218例。纳入标准:(1)年龄>60岁;(2)主诊断为失眠,符合《CCMD-3中国精神障碍分类与诊断标准》^[6]中的相关诊断标准;(3)伴有焦虑和抑郁,焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分 ≥ 50 分,抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分 ≥ 50 分。排除标准:(1)存在心理障碍既往史者;(2)心、肝、肾等重要器官存在严重损伤者;(3)合用的其他药物与本研究所用药物存在相互作用者;(4)对所用药物过敏者。医院伦理委员会已批准本研究,所有患者或家属签署知情同意书。采用随机数字表法将患者分为枣仁安神组和乌灵组,每组109例。枣仁安神组患者中,男性67例,女性42例;年龄60~78岁,平均(65.28 \pm 4.19)岁;病程8~27个月,平均(11.24 \pm 2.79)个月。乌灵组患者中,男性69例,女性40例;年龄61~79岁,平均(64.92 \pm 4.22)岁;病程9~29个月,平均(11.39 \pm 2.67)个月。两组患者的基础资料具有可比性。

1.2 方法

所有患者均采用阿普唑仑片治疗(规格0.4 mg),1次0.4 mg,1日1次,睡前服用。在此基础上,枣仁安神组患者口服枣仁安神胶囊(规格:每粒装0.45 g),1次5粒,1日1次,

睡前服用;乌灵组患者口服乌灵胶囊(规格:每粒装0.33 g),1次3粒,1日3次。所有患者治疗4个疗程,每个疗程为7 d。

1.3 观察指标

患者在治疗前由护师进行SAS、SDS、健康调查简表(the medical outcomes study item short from health survey, SF-36)评分和匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评估,患者结束疗程后3 d内再回到医院门诊随访,由护师进行上述量表评估。所有患者从治疗开始前到治疗结束后1 d均佩戴Actiwatch(美国Phillips Respironics公司),通过Actiwatch记录患者治疗前和治疗后的睡眠时间和入睡时间。患者在治疗方案开始前1 d和结束疗程后3 d内回院门诊随访,采集血样测量相关血清指标。观察指标包括:(1)治疗前后的睡眠质量、睡眠时间和入睡时间。睡眠质量采用PSQI评估,共21分,分数越高代表睡眠质量越差。(2)治疗前后SAS、SDS和SF-36评分:其中SAS用于评估患者的焦虑情况,共100分,分数越高代表焦虑越严重;SDS用于评估患者的抑郁情况,共100分,分数越高代表抑郁越严重;SF-36用于评估患者的生活质量,共100分,分数越高代表生活质量越严重。(3)治疗前后血清P物质(SP)和神经肽Y(NPY)水平:NPY与睡眠质量呈正相关,SP与抑郁程度呈负相关^[7]。(4)不良反应发生情况。

1.4 疗效评定标准

参照《中药新药临床研究指导原则:试行》^[8]和相关文献^[3]评定临床疗效:治愈,睡眠时间>6 h或较之前延长>2 h,焦虑和抑郁症状消失;有效,睡眠时间>3 h或较之前延长>1 h,焦虑和抑郁症状明显缓解;无效,睡眠时间、焦虑和抑郁症状并无改善,甚至恶化。总有效率=(治愈病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

本研究所有的数据分析采用SPSS 20.00统计学软件,PSQI评分、睡眠时间和入睡时间等计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)描述,采用 t 检验;总有效率、不良反应发生率等计数资料采用率(%)描述,进行 χ^2 检验; $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 枣仁安神组与乌灵组患者临床疗效比较

枣仁安神组患者的总有效率为88.99%(97/109),明显高于乌灵组的77.98%(85/109),差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 枣仁安神组与乌灵组患者治疗前后PSQI评分、睡眠时间和入睡时间比较

治疗前,PSQI评分、睡眠时间和入睡时间在两组患者之间的差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的PSQI评分明显降低,入睡时间明显缩短,睡眠时间

表1 枣仁安神组与乌灵组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between Zaoren Anshen group and Wuling Group[cases(%)]

组别	治愈	有效	无效	总有效
枣仁安神组(n=109)	42 (38.53)	55 (50.46)	12 (11.01)	97 (88.99)
乌灵组(n=109)	37 (33.94)	48 (44.04)	24 (22.02)	85 (77.98)
χ^2	0.496	0.902	4.791	4.791
P	0.481	0.342	0.029	0.029

明显延长;且枣仁安神组患者治疗后的改善幅度更大,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 枣仁安神组与乌灵组患者治疗前后 SAS、SDS 和 SF-36 评分比较

治疗前,枣仁安神组与乌灵组患者 SAS、SDS 和 SF-36 评分的差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患

表2 枣仁安神组与乌灵组患者治疗前后 PSQI 评分、睡眠时间和入睡时间比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of PSQI score, sleep duration and time to fall asleep between Zaoren Anshen group and Wuling Group($\bar{x}\pm s$)

组别	PSQI 评分/分				睡眠时间/h				入睡时间/min			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
枣仁安神组(n=109)	14.38±2.35	4.12±0.86*	42.806	<0.01	3.28±0.85	6.84±1.46*	22.00	<0.01	89.26±13.52	34.28±8.62*	35.799	<0.01
乌灵组(n=109)	14.42±2.41	6.72±1.25*	29.611	<0.01	3.31±0.89	5.23±1.37*	12.27	<0.01	88.96±13.25	51.29±11.26*	22.618	<0.01
t	0.124	17.891			0.254	8.396			0.165	13.26		
P	0.901	<0.01			0.80	<0.01			0.869	<0.01		

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

表3 枣仁安神组与乌灵组患者治疗前后 SAS、SDS 和 SF-36 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 3 Comparison of SAS, SDS and SF-36 scores between Zaoren Anshen group and Wuling Group before and after treatment($\bar{x}\pm s$, scores)

组别	SAS 评分				SDS 评分				SF-36 评分			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
枣仁安神组(n=109)	61.09±5.21	41.87±3.25*	32.678	<0.01	60.84±5.39	42.17±3.14*	31.248	<0.01	45.27±4.31	78.25±6.12*	45.999	<0.01
乌灵组(n=109)	60.97±5.19	48.72±3.52*	20.394	<0.01	61.28±5.42	48.21±2.98*	22.061	<0.01	45.62±4.25	73.35±5.72*	40.627	<0.01
t	0.17	14.927			0.601	14.567			0.604	6.107		
P	0.865	<0.01			0.548	<0.01			0.546	<0.01		

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

表4 枣仁安神组与乌灵组患者治疗前后血清 SP、NPY 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of serum SP and NPY levels between Zaoren Anshen group and Wuling Group before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	SP/(ng/ml)				NPY/(μg/ml)			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
枣仁安神组(n=109)	109.36±15.62	65.26±10.23*	24.658	<0.01	107.54±13.27	144.18±14.63*	19.367	<0.01
乌灵组(n=109)	108.95±15.58	87.48±11.73*	11.494	<0.01	108.12±13.64	121.27±12.36*	7.459	<0.01
t	0.194	14.905			0.318	12.489		
P	0.846	<0.01			0.751	<0.01		

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

表5 枣仁安神组与乌灵组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of adverse drugs reaction between two groups[cases(%)]

组别	恶心	多汗	头晕	口干	便秘	合计
枣仁安神组(n=109)	2 (1.83)	1 (0.92)	1 (0.92)	2 (1.83)	1 (0.92)	7 (6.42)
乌灵组(n=109)	4 (3.67)	5 (4.59)	3 (2.75)	1 (0.92)	3 (2.75)	16 (14.68)
χ^2	0.686	2.742	1.019	0.338	1.019	3.937
P	0.408	0.098	0.313	0.561	0.313	0.047

者治疗后的 SAS、SDS 评分明显降低,SF-36 评分明显升高,且枣仁安神组患者治疗后上述评分改善幅度更大,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 枣仁安神组与乌灵组患者治疗前后血清 SP、NPY 水平比较

治疗前,枣仁安神组和乌灵组患者血清 SP 和 NPY 水平之间的差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后 SP 水平明显降低,NPY 明显升高;且枣仁安神组患者的改善幅度更大,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 枣仁安神组与乌灵组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,枣仁安神组患者的不良反应发生率为 6.42% (7/109),较乌灵组的 14.68% (16/109)明显更低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表5。

3 讨论

失眠是老年患者常见的临床病症之一,一般难以彻底治愈,病程长,一旦发生,常进展为慢性失眠^[9]。长期失眠导致的休息不足,加上老年患者原有的慢性疾病,容易使患者情绪不稳定,发展为焦虑和抑郁,对认知功能、记忆力等造成长期慢性损害,严重影响患者的生活质量和原有疾病的治疗^[10]。苯二氮草类药物是临床广泛用于治疗失眠的药物,通过与苯二氮草受体发生作用,强化 γ -氨基丁酸与该受体的结合,使氯离子通道开放增加,导致突触被抑制,从而发挥抑制神经元兴奋性的作用^[11]。阿普唑仑片除了具有催眠作用外,还可以改善焦虑、抑郁症状,但长期使用容易发生不良反应,最常见的为失眠反跳,其他还包括恶心、多汗、头晕、口干和便秘等^[12-13]。研究结果发现,部分中成药与苯二氮草类药物联合应用可以提高疗效,降低不良反应发生率。枣仁安神胶囊和乌灵胶囊是常用于治疗失眠的中成药,但二者的有效性和安全性尚无相关研究进行比较,因此,临床难以选择最佳的治疗方案。

中医学认为,失眠属于“不寐”范畴,老年患者由于五脏随着年龄增长逐渐虚弱,体质渐衰,血气亏损,而心神不宁,不眠不寐^[14]。枣仁安神胶囊中的君药为炒酸枣仁,主补气血,补心安神,治体虚不寐;辅以丹参活血新生,五味子益脾补肺,多药配伍发挥催眠作用。沈志强等^[3]采用枣仁安神胶囊联合阿普唑仑治疗老年失眠伴焦虑抑郁患者,可提高疗效,改善患者血流状况。乌灵胶囊是以真菌乌灵参中的乌灵菌粉为核心成分,研究表明,乌灵菌粉富含 γ -氨基丁酸、谷氨酸等多种氨基酸,可以增加大脑对 γ -氨基丁酸的摄取,增加与苯二氮草受体的结合,从而发挥催眠作用^[15]。刘云英等^[16]采用乌灵胶囊与艾司唑仑联合治疗广泛性焦虑症失眠,取得了良好疗效,与单用艾司唑仑相比,可提高患者的睡眠质量和生活质量,且安全性高。吕永丰等^[17]将乌灵胶囊与氟哌噻吨美利曲辛片联合应用,显著提高了氟哌噻吨美利曲辛片治疗焦虑性失眠的疗效。

本研究结果发现,与乌灵胶囊联合阿普唑仑相比,枣仁安神胶囊联合阿普唑仑治疗老年失眠伴焦虑抑郁患者的总有效率更高,在改善睡眠总时间、入睡时间和睡眠质量方面都有明显优势,并且从SAS、SDS和SF-36评分来看,其在改善生活质量、焦虑和抑郁情况方面也有明显优势,不良反应发生率也更低。

SP与失眠、抑郁的发生密切相关,其广泛分布于中枢神经,在情绪不稳定和应激情况下产生会增多^[18]。NPY是人体昼夜调节的重要物质,通过影响5-羟色胺(5-HT)水平,参与失眠的发生,5-HT水平的变化和与5-HT相关通路物质水平的变化是失眠的重要病理性变化^[7,19]。本研究中,治疗后,枣仁安神组患者SP水平降低和NPY水平升高的幅度均较乌灵组更大,说明枣仁安神组患者睡眠质量和焦虑抑郁的改善情况更佳。对于联合应用枣仁安神胶囊疗效更佳的机制尚不清楚,可能是枣仁安神胶囊、乌灵胶囊产生催眠作用的机制并不相同,其催眠的程度也存在差异。本研究中,枣仁安神组患者的不良反应发生率更低,可能原因是枣仁安神组患者的睡眠质量和生

活质量更好,对药物的耐受性可能更佳。

综上所述,与乌灵胶囊联合阿普唑仑相比,枣仁安神胶囊联合阿普唑仑治疗老年失眠伴焦虑抑郁的疗效更佳,安全性更高。

参考文献

- [1] Jaussent I, Dauvilliers Y, Ancelin ML, et al. Insomnia symptoms in older adults: associated factors and gender differences [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011, 19(1): 88-97.
- [2] 张广东, 印文娜, 李庆丽. 老年抑郁伴失眠和焦虑患者的治疗 [J]. *中国实用医药*, 2016, 11(17): 50-51.
- [3] 沈志强, 郭道骝, 奚广军. 枣仁安神胶囊联合阿普唑仑对老年性失眠伴焦虑抑郁的效果及血液流变学的影响 [J]. *西北药学杂志*, 2020, 35(2): 283-287.
- [4] 彭文根, 涂环. 百乐眠胶囊联合阿普唑仑片对老年慢性失眠症患者睡眠情况的影响 [J]. *基层医学论坛*, 2021, 25(16): 2290-2291.
- [5] 占芬芬, 丁陈权. 乌灵胶囊联合阿普唑仑片治疗 2 型糖尿病失眠症临床研究 [J]. *新中医*, 2020, 52(3): 63-65.
- [6] 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]. 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 18-19.
- [7] 杨媛, 胡明, 葛红敏, 等. 伴有失眠症状的抑郁症患者神经肽 Y 和 P 物质水平的变化研究 [J]. *国际精神病学杂志*, 2016, 43(5): 781-783.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 124-155.
- [9] 张沅, 梁冰. 老年慢性失眠的治疗进展 [J]. *中华全科医学*, 2016, 14(3): 471-473.
- [10] 陈敏, 宋清扬, 李敏, 等. 老年慢性失眠患者睡眠质量与认知功能的相关性 [J]. *国际精神病学杂志*, 2021, 48(2): 251-254.
- [11] 勾英. 苯二氮草类药理机制的研究 [J]. *四川生理科学杂志*, 1995(21): 85-86.
- [12] 王彬. 西酞普兰与阿普唑仑治疗广泛性焦虑症的疗效与不良反应 [J]. *名医*, 2019(1): 279.
- [13] 赵海花, 负晓青, 李建成. 阿普唑仑不良反应文献概述 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2016, 22(4): 240-241.
- [14] 楼莉峰, 蔡艳, 刘智敏. 中医对于失眠的临床治疗进展 [J]. *海峡药学*, 2020, 32(11): 138-140.
- [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] 刘云英, 苏林龙, 胡薇. 乌灵胶囊联合艾司唑仑治疗广泛性焦虑症失眠的疗效观察 [J]. *中医临床研究*, 2020, 12(1): 108-111.
- [17] 吕永丰, 陈清霞, 廖日房. 乌灵胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗焦虑性失眠的疗效观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2012, 5(29): 108.
- [18] 汪莲籽, 候正华, 吴明飞, 等. 单相抑郁症与双相障碍抑郁相患者神经肽 Y、P 物质水平差异及其与抑郁严重程度的相关性分析 [J]. *国际精神病学杂志*, 2017, 44(4): 582-584, 601.
- [19] 李倩, 张媛媛, 刘欢, 等. 抑郁症的胃肠道症状与 5-HT 系统关系研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(12): 157-159.

(收稿日期: 2021-08-15)