

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.05.020

# 乌灵胶囊联合右佐匹克隆治疗脑卒中后失眠疗效观察\*

刘立斌<sup>1</sup>, 张雷<sup>1</sup>, 吴妍<sup>2</sup>, 李影<sup>1</sup>, 王培蕊<sup>1</sup>

(1. 北京市大兴区人民医院, 北京 102600; 2. 北京大学首钢医院神经内科, 北京 100144)

**摘要:**目的 探讨乌灵胶囊联合右佐匹克隆治疗脑卒中后失眠的疗效,以及对血清5-羟色胺(5-HT)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平的影响。方法 选取北京市大兴区人民医院2017年1月至2018年12月收治的脑卒中后失眠患者104例,根据乱数表法分为对照组和研究组,各52例。对照组患者给予右佐匹克隆治疗,研究组患者加用乌灵胶囊治疗。两组均治疗2个月。结果 治疗2个月后,研究组的临床总有效率为88.46%,显著高于对照组的71.15%( $P < 0.05$ );两组患者睡眠质量、睡眠障碍、白天功能障碍、催眠药物、睡眠时间、睡眠效率、睡眠潜伏期7个因子评分均显著降低,且研究组更低( $P < 0.05$ );两组患者的血清5-HT和BDNF水平均显著升高,且研究组更高( $P < 0.05$ );研究组与对照组不良反应发生率相当(15.38%比11.54%, $P > 0.05$ )。结论 乌灵胶囊联合右佐匹克隆治疗脑卒中后失眠疗效确切,可有效改善患者的临床症状,升高血清5-HT和BDNF水平,且安全性较好。

**关键词:** 乌灵胶囊;右佐匹克隆;脑卒中;失眠;疗效;5-羟色胺;脑源性神经营养因子

中图分类号:R969.4;R2-031;R971+.3

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)05-0076-03

## Efficacy of Wuling Capsules Combined with Eszopiclone in the Treatment of Post-Stroke Insomnia

LIU Libin<sup>1</sup>, ZHANG Lei<sup>1</sup>, WU Yan<sup>2</sup>, LI Ying<sup>1</sup>, WANG Peirui<sup>1</sup>

(1. Beijing Daxing District People's Hospital, Beijing, China 102600; 2. Department of Neurology, Peking University Shougang Hospital, Beijing, China 100144)

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy of Wuling Capsules combined with eszopiclone in the treatment of post-stroke insomnia and its effect on the levels of serum 5-hydroxytryptamine(5-HT) and brain-derived neurotrophic factor(BDNF). **Methods** Totally 104 patients with post-stroke insomnia admitted to Beijing Daxing District People's Hospital from January 2017 to December 2018 were selected and divided into the control group and the study group according to the random number table method, 52 cases in each group. The patients in the control group were treated with eszopiclone, on this basis, the patients in the study group were treated with Wuling Capsules. Both groups were treated for two months. **Results** After two months of treatment, the total effective rate of the study group was 88.46%, which was significantly higher than 71.15% of the control group ( $P < 0.05$ ), the scores of sleep quality, sleep disturbances, daytime dysfunction, use of sleeping medications, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep latency in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the study group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), the levels of serum 5-HT and BDNF in the two groups were significantly higher than those before treatment, and those in the study group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the study group was similar to that in the control group (15.38% vs. 11.54%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Wuling Capsules combined with eszopiclone is effective and safe in the treatment of patients with post-stroke insomnia, which can effectively improve the clinical symptoms and the levels of serum 5-HT and BDNF of patients.

**Key words:** Wuling Capsules; eszopiclone; stroke; insomnia; efficacy; 5-hydroxytryptamine; brain-derived neurotrophic factor

脑卒中是由于脑部血管突然破裂或血管阻塞致使血液无法流入大脑引起的脑组织损伤<sup>[1]</sup>。大部分脑卒中患者会遗留一部分并发症,影响康复。脑卒中后失眠是指患者脑卒中后发生的睡眠障碍,是脑卒中的常见并发症<sup>[2]</sup>。既往研究显示,脑卒中后失眠会影响患者的神经功能恢复、独立生活能力及认知水平,延长住院时间,增加致残率、自杀率及死亡率<sup>[3]</sup>。右佐匹克隆为非苯二氮䓬类催眠药,可有效改善睡眠障碍,但疗效一般,且长期服用副作用较多,影响治疗依从性<sup>[4]</sup>。中医认为,脑卒中后失眠属“中风”之“不寐”“鼾眠”范畴,基本病机为阴阳失调、气血逆

乱上冲犯脑,治则为“谨察阴阳所在而调之,以平为期”<sup>[5]</sup>。乌灵胶囊是临床常用于辅助治疗失眠的药物,具有补肾健脑、养心安神功效<sup>[6]</sup>。本研究中探讨了乌灵胶囊联合右佐匹克隆治疗脑卒中后失眠的临床疗效。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:脑卒中诊断标准参考第四届全国脑血管病学术会议中相关标准,且经颅脑MRI和CT等影像学证实;失眠诊断标准参考《中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》<sup>[7]</sup>,临床表现为失眠,且每周出现3次以

\*基金项目:北京市科技计划项目[Z171100004015221]。

第一作者:刘立斌,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为脑血管病和睡眠障碍,(电子信箱)sanpanmiao@163.com。

上,持续1个月;无研究用药禁忌证;美国国立卫生研究院神经功能缺损评分(NIHSS)<sup>[8]</sup> < 15分;匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)<sup>[9]</sup> ≥ 7分。所有患者签署知情同意书,研究方案通过医院医学伦理委员会批准。

排除标准:脑卒中后伴有严重意识障碍、认知障碍;脑卒中前已有失眠症状;病情不稳定或伴有脏器严重损害;无法配合本研究治疗;因其他疾病或用药导致的睡眠障碍;合并癫痫发作。

病例选择与分组:选取北京市大兴区人民医院2017年1月至2018年12月收治的脑卒中后失眠患者104例,根据乱数表法将患者分为研究组和对照组,各52例。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。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较( $n = 52$ )

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups( $n = 52$ )

组别	性别	年龄	病程	卒中类型(例)	
	(男/女,例)	( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	( $\bar{X} \pm s$ ,月)	缺血性	出血性
对照组	32/20	56.23 ± 3.47	6.13 ± 0.82	31	21
研究组	35/17	55.94 ± 3.26	6.08 ± 0.76	29	23
$\chi^2/t$ 值	0.378	0.439	0.322	0.158	
$P$ 值	0.539	0.661	0.748	0.691	

## 1.2 方法

两组患者均予常规治疗,包括常规扩血管、降颅压、改善脑细胞代谢、纠正水电解质等,在此基础上口服右佐匹克隆片(上海上药中西制药有限公司,国药准字H20120001,规格为每片3mg),每次3mg,每日1次。研究组患者加用乌灵胶囊(浙江佐力药业股份有限公司,国药准字Z19990048,规格为每粒0.33g),每次3粒,每日3次。两组患者均连续治疗2个月,治疗期间遵医嘱用药,未自行加用其他安眠药物。

## 1.3 观察指标与疗效判定标准<sup>[10]</sup>

观察指标:记录治疗2个月后的临床疗效。分别于

表3 两组患者脑卒中后失眠改善情况评分比较( $\bar{X} \pm s$ ,分, $n = 52$ )

Tab.3 Comparison of improvement of insomnia after stroke between the two groups( $\bar{X} \pm s$ ,point, $n = 52$ )

组别	时间	睡眠质量	白天功能障碍	睡眠时间	睡眠效率	催眠药物	睡眠障碍	睡眠潜伏期
对照组	治疗前	2.43 ± 0.12	2.01 ± 0.23	2.13 ± 0.23	2.04 ± 0.18	2.29 ± 0.12	1.98 ± 0.23	1.93 ± 0.26
	治疗2个月后	1.52 ± 0.14	1.69 ± 0.15	1.64 ± 0.17	1.53 ± 0.15	1.74 ± 0.13	1.59 ± 0.22	1.46 ± 0.12
	$t$ 值	35.588	8.404	12.354	15.696	22.418	8.836	11.836
	$P$ 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
研究组	治疗前	2.39 ± 0.15	2.06 ± 0.12	2.17 ± 0.15	2.08 ± 0.19	2.23 ± 0.15	1.93 ± 0.25	1.89 ± 0.17
	治疗2个月后	1.08 ± 0.17*	1.18 ± 0.17*	1.13 ± 0.16*	1.09 ± 0.26*	1.24 ± 0.19*	1.17 ± 0.25*	0.97 ± 0.18*
	$t$ 值	41.667	30.496	34.195	22.169	29.491	15.501	26.795
	$P$ 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ 。

Note:Compared with those in the control group,\* $P < 0.05$ .

治疗前、治疗2个月后采用PSQI评价睡眠障碍程度,包括睡眠效率、白天功能障碍、睡眠质量、催眠药物、睡眠时间、睡眠障碍、睡眠潜伏期7个评估因子。每个因子按0~3分评分,总分21分,分数越高表明睡眠质量越差。记录治疗期间不良反应发生情况。抽取患者治疗前、治疗2个月后清晨空腹静脉血各5mL。离心半径为13cm,500r/min离心10min,取上清液,待测。采用酶联免疫吸附试验检测脑源性神经营养因子(BDNF)水平,采用高效液相-电化学检测器检测血清5-羟色胺(5-HT)水平,严格按试剂盒(深圳晶美生物科技有限公司)说明书操作。

疗效判定:痊愈,睡眠程度较深,睡眠时间恢复正常,睡醒后精力充沛;显效,睡眠程度、睡眠质量均明显改善;有效,失眠现象有所缓解;无效,失眠现象未见改善甚至加重。总有效为前三项之和。

## 1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表4。治疗期间,对照组出现口干、嗜睡各1例,腹泻、恶心各2例,不良反应发生率为11.54%(6/52);研究组出现口干、腹泻各2例,嗜睡1例,恶心3例,不良反应发生率为15.38%(8/52)。两组比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.330, P = 0.566$ )。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 52$ ]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 52$ ]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	9(17.31)	15(28.85)	13(25.00)	15(28.85)	37(71.15)
研究组	12(23.08)	19(36.54)	15(28.85)	6(11.54)	46(88.46)
$\chi^2$ 值					4.833
$P$ 值					0.028

表4 两组患者血清学指标比较( $\bar{X} \pm s, \text{ng/mL}, n = 52$ )

Tab. 4 Comparison of related serological markers between the two groups( $\bar{X} \pm s, \text{ng/mL}, n = 52$ )

组别	5-HT		BDNF	
	治疗前	治疗2个月后	治疗前	治疗2个月后
对照组	81.27 ± 9.32	102.99 ± 10.26*	22.21 ± 4.35	31.85 ± 4.32*
研究组	83.31 ± 10.36	123.86 ± 11.24*	23.28 ± 5.42	43.59 ± 5.34*
t值	1.056	9.889	1.110	12.325
P值	0.294	0.000	0.270	0.000

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

Note:Compared with those before treatment,\* $P < 0.05$ .

### 3 讨论

患者失眠的程度与脑卒中的病性、病变部位、程度等密切相关,若未能及时治疗,不仅影响患者身心健康及生活质量,还影响后续神经功能恢复<sup>[11]</sup>。中医学认为,夜寐不安主要是由阴阳不和、脏腑损伤所致,病因在于气血亏虚、肝肾不足,最终导致大脑失养,出现失眠健忘、精神恍惚的症状,临床治疗主张以活血化瘀、补气通络、调和阴阳为主<sup>[12]</sup>。乌灵胶囊由从乌灵菌中分离获得的菌丝体精制加工所得,具有养心安神、补肾健脑之功效<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示,研究组治疗的临床总有效率、PSQI评分均优于对照组。可见,乌灵胶囊联合右佐匹克隆治疗脑卒中后失眠可进一步提高疗效。右佐匹克隆是佐匹克隆的右旋异构体,主要通过作用于苯二氮草类- $\gamma$ -氨基丁酸受体复合物特异的结合位点而发挥改善睡眠的作用。乌灵胶囊的主要成分为腺苷、鸟苷等,可通过增加 $\gamma$ -氨基丁酸的合成量来增强相关受体的活性,起到安眠作用,同时还可通过改善脑组织对兴奋神经递质 $\gamma$ -氨基丁酸的通透性,维持大脑正常的生理活动<sup>[14]</sup>。失眠的发生与脑内睡眠觉醒系统紊乱关系密切,而5-HT和BDNF等神经递质则可有效调节机体睡眠节律<sup>[15]</sup>。当机体存在脑卒中时,5-HT和BDNF的分泌及其作用均受到严重影响,引起失眠,只有当血清中相关递质数量充足时才可正常入睡。提示血清5-HT和BDNF水平也可间接反映用药治疗后的有效性。本研究中,两组患者治疗2个月后的血清5-HT和BDNF水平均升高,提示乌灵胶囊联合右佐匹克隆治疗脑卒中后失眠效果更佳。现代药理学研究表明,乌灵胶囊具有调节免疫功能 and 内分泌、抗焦虑和抗抑郁等药理作用<sup>[16]</sup>。动物试验研究结果证实,乌灵胶囊可通过升高小鼠脑组织乙酰化组蛋白含量,改善相关神经递质表达<sup>[17]</sup>。两组不良反应发生率比较无显著差异,可见乌灵胶囊联合右佐匹克隆治疗安全性较好。

综上所述,乌灵胶囊联合右佐匹克隆治疗脑卒中后失眠,疗效确切,可有效改善临床症状,升高患者的血清5-HT和BDNF水平,且安全性较好。

### 参考文献

- [1] 李春红. 撤针结合经络氧疗对脑卒中恢复期患者平衡功能的影响[J]. 国际中医中药杂志,2019,41(6):573-575.
- [2] VISVANATHAN A, MEAD G, DENNIS M, et al. Maintaining hope after a disabling stroke: a longitudinal qualitative study of patients' experiences, views, information needs and approaches towards making treatment decisions[J]. PLoS One,2019,14(9):e0222500.
- [3] 李秀泉. 右佐匹克隆与艾司唑仑对脑卒中后失眠患者神经递质、神经细胞因子及应激状态的影响[J]. 海南医学院学报,2018,24(11):1131-1134.
- [4] 任卫国,张德伦,宋娟,等. 右佐匹克隆与奥沙西洋治疗失眠症有效性及安全性比较[J]. 中国药业,2018,27(16):70-71.
- [5] 倪斐琳,桑丽清,单霄雁,等. 脑卒中后失眠中医护理临床路径初探[J]. 浙江临床医学,2017,19(12):2339-2340.
- [6] 张宸豪,李文贵,顾芳,等. 乌灵胶囊治疗脑卒中后抑郁的疗效观察[J]. 临床神经病学杂志,2014,27(1):61-63.
- [7] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志,2001,34(3):184-188.
- [8] 周静茹,孟翠丽. 脑卒中患者神经功能缺损评分与载脂蛋白相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(19):1589-1592.
- [9] 路桃影,李艳,夏萍,等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析[J]. 重庆医学,2014,43(3):260-263.
- [10] 杨雪捷,于海波,黄杏贤,等. 低频电穴位刺激治疗脑卒中后失眠的临床疗效及作用机制[J]. 中国老年学杂志,2016,36(22):5560-5562.
- [11] 周小炫,方云华,陈善佳,等. 健康调查简表和脑卒中影响量表在脑卒中康复临床中应用情况的调查分析[J]. 中国康复医学杂志,2014,29(5):455-459.
- [12] 田姗姗,郭海飞. 治疗乌灵胶囊联合抗抑郁药物治疗脑卒中后抑郁的综合评价[J]. 中风与神经疾病杂志,2017,34(5):443-445.
- [13] 刘凤丽,李焰,焦丽艳,等. 乌灵胶囊抗脑卒中后疲劳患者炎症反应的作用[J]. 中国老年学杂志,2017,37(7):1725-1727.
- [14] 陈剑,阮淑琼. 乌灵胶囊治疗脑卒中后抑郁患者的有效性和安全性[J]. 中国生化药物杂志,2015,35(10):29-31.
- [15] 黄伟伟. 失眠障碍患者睡眠脑电图与海马体积及空间记忆关系的研究[D]. 济南:山东大学,2016.
- [16] 谢燕,高智玉,王雪花,等. 乌灵胶囊治疗帕金森病伴抑郁的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(11):980-982.
- [17] 邹小冬,张震中,程有根,等. 乌灵胶囊对小鼠认知功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(20):2421-2423.

(收稿日期:2019-10-17;修回日期:2020-05-15)