

中图分类号: R932; R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)17-0093-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.17.023



自拟安神定志膏治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病伴 心胆气虚型失眠临床研究*

裴瑞霞, 张彩云, 闫旭阁, 王永利

(河北省张家口市中医院, 河北 张家口 075000)

摘要:目的 探讨自拟安神定志膏治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)伴心胆气虚型失眠的临床疗效,以及对患者血清神经递质水平的影响。方法 选取医院2021年6月至2022年6月收治的冠心病伴心胆气虚型失眠患者63例,按随机数字表法分为对照组(28例)和观察组(35例)。两组患者均予冠心病二级预防药物联合艾司唑仑治疗,观察组加用自拟安神定志膏,均治疗8周。结果 观察组总有效率为94.29%,显著优于对照组的71.43%($P < 0.05$);两组治疗后的匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总分及各维度评分、中医证候评分及多巴胺(DA)、谷氨酸(Glu)、肌钙蛋白I(cTnI)、脑钠肽(BNP)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);两组治疗后的 γ -氨基丁酸(GABA)均显著高于治疗前($P < 0.05$),且观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。结论 自拟安神定志膏治疗冠心病中心胆气虚型失眠疗效确切,可调节患者的神经递质代谢,提高睡眠质量。

关键词:安神定志膏;冠状动脉粥样硬化性心脏病;失眠症;心胆气虚型;神经递质

Clinical Study of Self-Made Anshen Dingzhi Ointment in the Treatment of Coronary Heart Disease with Insomnia of Heart - Qi and Gallbladder - Qi Deficiency Type

PEI Ruixia, ZHANG Caiyun, YAN Xuge, WANG Yongli

(Zhangjiakou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiakou, Hebei, China 075000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of self-made Anshen Dingzhi Ointment in the treatment of coronary heart disease (CHD) with insomnia of heart - Qi and gallbladder - Qi deficiency type, and its effect on the serum level of neurotransmitters. **Methods** A total of 63 patients with CHD and insomnia of heart - Qi and gallbladder - Qi deficiency type admitted to the hospital from June 2021 to June 2022 were selected and divided into the control group (28 cases) and the observation group (35 cases) by the random number table method. The patients in the control group were treated with secondary preventive drugs for CHD combined with estazolam, while the patients in the observation group were treated with self-made Anshen Dingzhi Ointment. Both groups were treated for eight weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 94.29%, which was significantly higher than 71.43% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total score and each dimension score of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), the score of traditional Chinese medicine syndrome, and the levels of dopamine (DA), glutamate (Glu), troponin I (cTnI), brain natriuretic peptide (BNP), C-reactive protein (CRP), and interleukin - 6 (IL - 6) in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of gamma - aminobutyric acid (GABA) in the two groups was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$), and that in the observation group was

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目[2022284]。

第一作者:裴瑞霞,女,大学本科,主管中药师,研究方向为中药药剂学,(电子信箱)prx810@126.com。

- 35(1):156-160.
- [15] KUCUKER MU, OZERDEM A, CEYLAN D, et al. The role of base excision repair in major depressive disorder and bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2022, 306:288-300.
- [16] 付思莹,陈观茂,陈盼,等. 双相障碍II型患者静息态脑功能活动与外周血促炎症细胞因子相关性研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2020, 46(12):730-735.
- [17] 曾剑飞,张英,廖春平. 喹硫平联合丙戊酸镁治疗双相情感障碍的临床效果及对患者炎症因子、认知功能的影响[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(1):97-100.
- [18] 任姣娜. 丙戊酸镁联合喹硫平对双相情感障碍躁狂发作患者TBIL、Alb及炎症因子水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(15):40-42.
- [19] 左方舟,莫小恩,徐沙沙. 喹硫平和奥氮平治疗痴呆器质性精神障碍的效果比较及对机体内环境指标的影响[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2021, 15(8):631-636.
- [20] 邓巧恩,赵俊霞,刘光伟,等. 喹硫平与丙戊酸钠联合重复经颅磁刺激治疗缓解期双相障碍临床评价[J]. 中国药业, 2020, 29(8):138-141.

(收稿日期:2022-07-13;修回日期:2023-03-05)

significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Self-made Anshen Dingzhi Ointment in the treatment of patients with CHD with insomnia insomnia of heart - Qi and gallbladder - Qi deficiency type has a definite therapeutic effect, which can regulate neurotransmitter metabolism and improve patients' sleep quality.

Key words: Anshen Dingzhi Ointment; coronary heart disease; insomnia; heart - Qi and gallbladder - Qi deficiency type; neurotransmitters

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)伴失眠症被称作双心疾病,是指心血管疾病患者同时合并失眠精神心理疾病^[1]。心绞痛、神经亢进及炎性因子加重都有可能引起冠心病患者失眠,加重焦虑情绪,大脑神经长时间处于亢进,脑血流量增加,冠脉血流量减少,导致心肌缺血缺氧,引起心悸、疼痛,冠心病与失眠互相作用、加重。改善冠心病伴失眠患者的睡眠状态对防治冠心病及其预后具有重要意义^[2-3]。研究报道,西药治疗失眠症的催眠效果佳,可有效避免病情反复,但长期服用的耐药性、药物成瘾性及肝、肾毒副作用风险大^[4]。中药治疗具有毒副作用少、安全性高、无依赖性、疗效确切等优势,本研究中探讨了自拟安神定志膏治疗冠心病伴心胆气虚型失眠的临床疗效,以及对患者血清神经递质水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《稳定性冠心病诊断与治疗指南》中冠心病诊断标准^[5];符合《中国失眠症诊断和治疗指南》中自述失眠诊断标准^[6];辨证为心胆气虚型;年龄45~73岁;5-羟色胺再摄取抑制剂使用时间、冠心病病程均超1年。本研究方案已获医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

排除标准:重度心律失常;恶性肿瘤;肝、肾、肺等重要器官严重疾病;精神疾病;内分泌系统严重原发性疾病;由药物、疼痛、酒精等其他因素所致失眠;甲状腺功能异常;对本研究中所用药物过敏;长期服用安定类药物。

病例选择与分组:选取我院2021年6月至2022年6月收治的冠心病伴心胆气虚型失眠患者63例,按随机数字表法分为对照组(28例)和观察组(35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

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	男 [例(%)]	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	5-羟色胺再摄取抑制剂 使用时间($\bar{X} \pm s$, 年)	冠心病病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	体质指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)
观察组(n=35)	16(45.71)	66.41 ± 4.68	1.26 ± 1.47	2.53 ± 1.75	23.48 ± 4.25
对照组(n=28)	13(46.43)	65.51 ± 4.23	1.34 ± 1.17	2.48 ± 1.68	24.36 ± 4.58
χ^2/t 值	0.003	0.791	0.235	0.115	0.789
P值	0.955	0.432	0.815	0.909	0.433

1.2 方法

所有患者入组前2周停用抗组胺药及助眠药物,给予常规冠心病二级预防药物治疗,包括他汀类药物、硝酸酯类药物、抗血小板聚集药物等。对照组患者给予艾司唑仑片(广东南国药业有限公司,国药准字H44022484,规格为每片1 mg)1 mg,每日1次,睡前30 min口服。观察组在对照组患者治疗基础上加用自拟安神定志膏,温开水服用,每次15 mL,早晚各1次。两组患者均治疗8周。安神定志膏组方为,党参200 g,白术150 g,茯神150 g,制远志150 g,白芍100 g,竹茹100 g,黄连60 g,川芎200 g,龙齿200 g,珍珠母200 g,石菖蒲150 g,炒酸枣仁200 g,柏子仁150 g,生地黄150 g,天麻150 g,醋香附60 g,炙甘草100 g,浸药、提取,再用适量阿胶、龟甲胶、蜂蜜浓缩成膏。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)神经递质。取患者治疗前后清晨肘静脉血各3 mL,离心,取血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定多巴胺(DA)、谷氨酸(Glu)、 γ -氨基丁酸(GABA)的水平。2)炎性因子。采用ELISA法测定血清白细胞介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)的水平,采用荧光免疫法测定肌钙蛋白I(cTnI)、脑钠肽(BNP)的水平。3)睡眠评分。采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评估,包括睡眠质量、入睡时间、睡眠持续时间、睡眠效率、入睡障碍、日间功能,每项0~3分,总分18分。分值越高,病症越严重。4)中医证候评分。包括心烦不寐、梦多纷纭、胆怯心悸、触事易惊、自汗气短、倦怠乏力、舌淡苔白、脉弦细滑,每项按无、轻、中、重分别计0,1,2,3分,总分24分。

疗效判定^[7]:痊愈,PSQI评分减少不低于95%,失眠症状基本消失;显效,PSQI评分减少70%~<95%,失眠症状明显缓解;有效,PSQI评分减少30%~<70%,失眠症状有所缓解;无效,PSQI评分减少低于30%,失眠症状无缓解。总有效=痊愈+显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行独立样本t检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

入睡时间超过30 min,夜间觉醒次数大于2次,睡

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=35)	13(37.14)	15(42.86)	5(14.29)	2(5.71)	33(94.29)
对照组(n=28)	7(25.00)	11(39.29)	2(7.14)	8(28.57)	20(71.43)
χ^2 值					4.495
P值					0.034

表3 两组患者中医证候评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 3 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point)

组别	治疗前	治疗后	t值	P值
观察组(n=35)	18.11 ± 2.13	6.46 ± 1.69	23.221	0.000
对照组(n=28)	17.61 ± 1.85	8.82 ± 1.39	21.129	0.000
t值	0.996	5.971		
P值	0.323	0.000		

表4 两组患者PSQI评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 4 Comparison of PSQI scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point)

组别	睡眠质量		t值	P值	入睡时间		t值	P值	睡眠持续时间		t值	P值	睡眠效率		t值	P值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组(n=35)	1.86 ± 0.43	0.49 ± 0.51	12.150	0.000	2.03 ± 0.62	0.51 ± 0.51	11.201	0.000	2.51 ± 0.51	0.46 ± 0.56	16.012	0.000	2.31 ± 0.47	0.69 ± 0.47	14.419	0.000
对照组(n=28)	1.82 ± 0.39	0.79 ± 0.57	7.892	0.000	2.14 ± 0.36	0.82 ± 0.39	13.160	0.000	2.46 ± 0.51	0.75 ± 0.52	12.423	0.000	2.11 ± 0.32	0.93 ± 0.38	12.569	0.000
t值	0.341	2.212			0.869	2.639			0.389	2.13			1.996	2.216		
P值	0.734	0.031			0.388	0.011			0.699	0.037			0.050	0.030		

组别	入睡障碍		t值	P值	日间功能		t值	P值	PSQI总分		t值	P值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组(n=35)	2.40 ± 0.50	0.77 ± 0.55	12.974	0.000	2.37 ± 0.49	0.82 ± 0.57	12.200	0.000	13.49 ± 0.95	3.74 ± 1.14	38.871	0.000
对照组(n=28)	2.50 ± 0.51	1.00 ± 0.38	12.480	0.000	2.43 ± 0.50	1.14 ± 0.52	9.462	0.000	13.46 ± 0.88	5.43 ± 1.26	27.647	0.000
t值	0.785	2.093			0.455	2.257			0.092	5.55		
P值	0.436	0.041			0.651	0.028			0.927	0.00		

表5 两组患者血清神经递质水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of serum neurotransmitters levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	DA(ng/L)		t值	P值	Glu(mg/L)		t值	P值	GABA(mg/L)		t值	P值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组(n=35)	637.15 ± 63.85	381.58 ± 54.38	18.028	0.000	309.54 ± 36.16	224.65 ± 28.51	10.907	0.000	236.26 ± 32.14	298.44 ± 32.61	8.034	0.000
对照组(n=28)	617.42 ± 76.54	462.71 ± 57.34	8.560	0.000	316.45 ± 40.39	254.63 ± 31.56	6.382	0.000	249.62 ± 30.89	274.84 ± 29.47	3.126	0.003
t值	1.116	5.744			0.716	3.954			1.669	2.979		
P值	0.269	0.000			0.477	0.000			0.100	0.004		

表6 两组患者cTnI, BNP, CRP, IL-6水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of cTnI, BNP, CRP and IL-6 levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	cTnI(ng/mL)		t值	P值	BNP(pg/mL)		t值	P值	CRP(mg/L)		t值	P值	IL-6(μ g/L)		t值	P值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组(n=35)	0.42 ± 0.23	0.22 ± 0.14	4.364	0.000	4.36 ± 1.25	2.49 ± 1.02	6.857	0.000	0.42 ± 0.24	0.22 ± 0.14	4.259	0.000	10.78 ± 1.03	6.26 ± 0.52	23.176	0.000
对照组(n=28)	0.43 ± 0.19	0.34 ± 0.13	2.0686	0.043	4.33 ± 1.32	3.10 ± 1.12	3.760	0.000	0.43 ± 0.22	0.32 ± 0.14	2.232	0.030	10.43 ± 1.12	8.36 ± 0.38	9.261	0.000
t值	0.087	3.803			0.093	2.268			0.154	3.357			1.260	17.930		
P值	0.931	0.000			0.926	0.027			0.879	0.001			0.213	0.000		

眠持续时间小于6.5 h等睡眠困难与障碍问题都属失眠。失眠可导致患者情绪异常、疲劳乏力、认知障碍^[8],可加重冠心病患者的病情,影响疗效及预后。艾司唑仑是苯二氮草类镇静安眠药,能降低中枢神经兴奋性,具有抗焦虑、镇静催眠作用,起效快,临床治疗失眠症疗效明显^[9-10],但可出现疲软无力、嗜睡、呼吸抑制等不

良反应。研究表明,长期服用苯二氮草类药物可使患者产生药物依赖性^[11]。

失眠在中医学理论范畴属“不寐”,多为五脏阳盛阴虚、阴阳失交及气血失调所致,冠心病由心阳不振、血瘀气滞两者相互作用影响。心胆气虚为气虚倦怠,水津滞留,痰浊内扰心窍,少阳不升^[12]。心胆不足,故心神

不安、不寐多梦、心悸气短。安神定志汤治疗心胆气虚病症,安神定志汤可益气镇惊、安神定志,药膏可服用方便,可提高患者服药的依从性。方中,龙齿镇静安神;白术补气健脾、利水燥湿;白芍养血敛阴、平抑肝阳;炒酸枣仁养心补肝、宁心安神;党参养血生津、补脾益肺;竹茹清热豁痰、定惊利窍;黄连清热燥湿、泻火解毒;川芎活血行气、祛风止痛;珍珠母安神定惊、平肝潜阳;茯神宁心安神、益气健脾;制远志安神益智、祛痰消肿;石菖蒲醒神益智、活血理气;柏子仁养心安神、润肠通便;生地黄清热凉血、养阴生津;天麻息风止痉、平抑肝阳;醋香附疏肝解郁、理气宽中;炙甘草补脾益气、祛痰镇咳;阿胶滋阴润燥、补血止血;龟甲胶滋阴潜阳、养血补心。众药配伍,有安神宁心、益气镇惊之效^[13-14]。

DA和Glu是兴奋性神经递质,发挥兴奋、促觉醒作用,联合用药降低其水平,达到促进睡眠减少觉醒的作用。GABA是抑制性神经递质,阻断兴奋神经的传导,提升GABA水平可调节睡眠质量。同时,联合用药能有效降低炎症因子CRP,IL-6及心肌指标cTnI,BNP的水平。相关研究显示,炎症因子协同参与冠心病的发生与发展,指标高低可反映冠心病病情状态。cTnI是心肌损伤的标志物,其水平升高提示患者可能存在心肌梗死;BNP是心室细胞舒张分泌合成的激素,是反映心衰的标志物^[15-17]。本研究结果显示,观察组临床总有效率显著高于对照组($P < 0.05$);治疗后两组的PSQI总分及各维度评分、中医证候评分和神经递质(DA,Glu)、心肌功能指标(cTnI,BNP)、炎症因子(CRP,IL-6)水平均比治疗前显著降低,神经递质GABA水平治疗后显著高于治疗前,且观察组均显著优于对照组。提示自拟安神定志膏联合艾司唑仑对治疗冠心病伴失眠症效果更佳,在降低炎症因子水平、改善睡眠质量和冠心病疗效方面均有作用。

综上所述,安神定志膏治疗冠心病伴心胆气虚型失眠症效果良好,能调节患者的神经递质代谢,提升睡眠质量。但本研究为单中心回顾性研究,样本量少,无法避免抽样误差,有待多中心、大样本量的前瞻性研究做进一步考证。

参考文献

[1] 赵红亮,张明轩,张向宇,等. 参松养心胶囊对不稳定型心绞痛伴慢性失眠患者临床疗效的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2020,22(2):511-515.
[2] 全洁慧,孙晓昕,贺文韬,等. 基于数据挖掘分析中医药治疗冠心病合并失眠的用药规律[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2021,23(6):1887-1894.

[3] LI Y, FENG X, REN H, et al. Low - Dose Ozone Therapy Improves Sleep Quality in Patients with Insomnia and Coronary Heart Disease by Elevating Serum BDNF and GABA [J]. Bull Exp Biol Med, 2021, 170(4): 493 - 498.
[4] 张修红,陈金雄,郑关毅,等. 甘麦苡仙磁石汤联合艾司唑仑片治疗老年慢性失眠心脾两虚证临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2020,40(6):666-671.
[5] 中华医学会心血管病分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会,血栓防治专业委员会和中华心血管病杂志编辑委员会. 稳定性冠心病诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(9):680-694.
[6] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志,2017,97(24):1844-1856.
[7] 蔡艳,叶玉妹,张涛,等. 桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗阴虚火旺型更年期失眠疗效及对患者睡眠质量、神经递质的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(9):38-42.
[8] FRØJD LA, MUNKHAUGEN J, MOUM T, et al. Insomnia in patients with coronary heart disease: prevalence and correlates [J]. J Clin Sleep Med, 2021, 17(5): 931 - 938.
[9] 黄露艳,方瑜,顾玲艳. 加味桂枝甘草龙骨牡蛎汤治疗心胆气虚型失眠疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志,2020,15(3):549-551.
[10] JAVAHERI S, REID M, DRERUP M, et al. Reducing Coronary Heart Disease Risk Through Treatment of Insomnia Using Web - Based Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia: A Methodological Approach [J]. Behav Sleep Med, 2020, 18(3): 334 - 344.
[11] 黄运芳,毕欣宁,郑伟,等. 交泰丸对心肾不交型失眠大鼠中枢及外周神经递质的调控作用[J]. 中国中药杂志,2020,45(9):2172-2179.
[12] 赵红亮,张晓婵,张娣,等. 唑吡坦对变异型心绞痛伴自述失眠临床疗效的改善作用及其机制[J]. 中国老年学杂志,2022,42(5):1032-1035.
[13] 赵红亮,张慧杰,高改玲,等. 唑吡坦对老年不稳定性心绞痛伴自述失眠患者的临床疗效评价[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(6):612-615.
[14] 刘立斌,张雷,吴妍,等. 乌灵胶囊联合右佐匹克隆治疗脑卒中后失眠疗效观察[J]. 中国药业,2021,30(5):76-78.
[15] 王会军,刘慧敏,池伟伟,等. 西洋参茎叶总皂苷联合西药对青中年稳定性心绞痛伴自述失眠患者的临床疗效[J]. 中成药,2021,43(5):1386-1389.
[16] 郑亚威,吴力菲,张星星,等. 中医药疗法对冠心病并发失眠疗效的网状Meta分析[J]. 中国全科医学,2020,23(2):227-233.
[17] 周玉庆,李永红,蒋智升,等. 脂蛋白磷脂酶A2在冠心病诊治中的作用研究进展[J]. 湘南学院学报(医学版),2019,21(1):74-78.

(收稿日期:2022-09-02;修回日期:2023-03-06)