◆临床证治◆

乌灵胶囊治疗脑卒中后心肾不交证失眠疗效观察及对神经内分泌功能的影响

周梅峰

长兴县人民医院神经内科，浙江 长兴 313000

［摘要］**目的：**观察乌灵胶囊治疗脑卒中后心肾不交证失眠的临床疗效及对神经内分泌功能的影响。**方法：**选择脑卒中后心肾不交证失眠患者120例，依照随机数字表法分为研究组和对照组各60例。对照组给予右佐匹克隆片口服，研究组给予乌灵胶囊口服。比较2组临床疗效及不良反应发生情况，比较2组治疗前后中医证候评分、匹茨堡睡眠质量指数（PSQI）、血清神经递质［5-羟色胺（5-HT）、脑源性神经营养因子（BDNF）和γ-氨基丁酸（GABA）］水平。**结果：**研究组总有效率为91.67%，对照组为73.33%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组心烦不寐、入睡困难、心悸多梦、头晕耳鸣、腰膝酸软、潮热盗汗、五心烦热、咽干少津等中医证候评分均较治疗前降低（$P<0.05$），且研究组上述各项评分均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，研究组PSQI量表中睡眠质量、日间功能障碍、睡眠时间、睡眠障碍、睡眠潜伏期、睡眠效率、催眠药物等评分均较治疗前及对照组降低（$P<0.05$）；对照组睡眠质量、日间功能障碍、睡眠时间、睡眠障碍、睡眠潜伏期等评分均较治疗前降低（$P<0.05$），睡眠效率、催眠药物评分在治疗前后差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组血清5-HT、BDNF、GABA水平均较治疗前升高（$P<0.05$），且研究组上述各项指标均高于对照组（$P<0.05$）。治疗期间，研究组不良反应发生率为8.33%，对照组为21.67%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论：**乌灵胶囊治疗脑卒中后心肾不交证失眠疗效显著，可有效改善患者睡眠质量，调节神经递质分泌，且药物安全性良好。

［关键词］脑卒中；失眠症；心肾不交证；乌灵胶囊；神经递质；匹茨堡睡眠质量指数

［中图分类号］R743.3；R256.23 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）22-0044-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.22.009

Curative Effect of Wuling Capsules on Post-stroke Insomnia with Non-interaction Between Heart and Kidney Syndrome and Its Effect on Neuroendocrine Function

ZHOU Meifeng

Department of Neurology，Changxing County People's Hospital，Changxing Zhejiang 313000，China

Abstract：Objective： To observe the clinical effect of Wuling Capsules on insomnia with non-interaction between heart and kidney syndrome and its effect on neuroendocrine function. **Methods：** A total of 120 patients with insomnia with heart-kidney non-interaction syndrome were selected and divided into the study group and the control group according to the random number table method，with 60 cases in each group. The control group was given the oral administration of Dexzopiclone Tablets for treatment and the study group was treated with Wuling Capsules. The clinical effects，incidence of adverse

［收稿日期］2023-06-21
［修回日期］2023-08-21
［作者简介］周梅峰（1989-），女，主治医师，E-mail：775847232@qq.com。

reactions were compared, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and levels of serum neurotransmitters, including 5-hydroxytryptamine (5-HT), brain derived neurotrophic factor (BDNF) and gamma-aminobutyric acid (GABA) were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The total effective rate was 91.67% in the study group and 73.33% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores of vexation and insomnia, difficulty in falling asleep, palpitation and dreaminess, dizziness and tinnitus, soreness and weakness of the waist and the knees, tidal fever and night sweating, vexing heat in the chest, palms and soles and dry throat and less fluids in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above scores in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the scores of sleep quality, daytime dysfunction, sleep time, sleep disorder, sleep effeciency, sleep medicine and sleep latency in PSQI scale in the study group were significantly decreased when compared with those before treatment and in the control group ($P<0.05$); the scores of sleep quality, daytime dysfunction, sleep time, sleep disorder and sleep latency in PSQI scale in the control group were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the changes of scores of sleep efficiency and sleep medicine before and after treatment were not significant ($P>0.05$). After treatment, the levels of serum 5-HT, BDNF and GABA in both groups were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the levels of above indexes in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). During treatment, the incidence of adverse reactions was 8.33% in the study group and 21.67% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Wuling Capsules has a significant curative effect on insomnia with non-interaction between heart and kidney syndrome, which can effectively improve the sleep quality of patients, and adjust the secretory function of neurotransmitters with good safety.

Keywords: Stroke; Insomnia; Non-interaction between heart and kidney syndrome; Wuling Capsules; Neurotransmitters; Pittsburgh Sleep Quality Index

脑卒中是临床常见脑血管急性病变，多数患者经溶栓或介入治疗后可挽救生命，但易出现神经功能障碍、失眠等后遗症。脑卒中后失眠不仅可加重躯体症状，也可延缓神经功能恢复，从而降低患者的生活质量[1-2]，改善脑卒中后失眠对患者的预后具有重要临床意义。中医学认为，脑卒中后失眠病位于脑，多因脏腑失调，心肾阴阳失衡，气血不畅，髓海不得滋养，神不安舍，而致不寐，辨证多为心肾不交证，治疗宜以补肾健脑、养心安神为原则[3-4]。乌灵胶囊为临床治疗失眠症的有效中成药，具有补肾健脑、养心安神之功效，尤其对心肾不交证失眠疗效显著[5]。本研究观察乌灵胶囊治疗脑卒中后心肾不交证失眠的临床疗效及对神经递质水平的影响，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》[6]中有关缺血性脑卒中诊断标准。发病较急，局部神经功能缺损(一侧的面部麻木、肢体无力或麻木、语言障碍等)，极少数患者为全面性的神经功能缺损，影像学显示责任病灶或者症状/体征连续24 h以上，并排除非脑血管引起的病因及脑出血。符合《中国成人失眠诊断与治疗指南(2017版)》[7]中有关失眠的诊断标准。临床以失眠为主要症状，包括难以入睡，睡眠质量差、深度浅，梦多易醒，早醒或醒后难以再入睡，醒后仍然觉得疲惫不适，易乏力困倦、头晕头痛等，失眠后可引起情绪异常，容易产生烦躁情绪，或对正常生活、工作产生影响，如学习、工作效率下降，过度关注失眠及失眠

结果，并排除由其他精神障碍导致的继发性失眠；以上症状每周至少发生3次，持续时间至少1个月。

1.2 辨证标准 符合《中医内科学》[8]中不寐之心肾不交证辨证标准。症见心烦不寐，入睡困难，心悸多梦，头晕耳鸣，腰膝酸软，潮热盗汗，五心烦热，咽干少津，舌红、少苔，脉细数。

1.3 纳入标准 符合缺血性脑卒中和失眠的诊断标准；符合心肾不交证辨证标准；年龄≥18岁；美国国立卫生研究院神经功能缺损评分(NIHSS)[9]＜15分；匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)[10]≥8分；自愿参与本研究。

1.4 排除标准 合并意识和认知障碍者；卒中前即存在失眠者；合并癫痫发作者；肝肾功能不全者；对本研究药物成分过敏者；近3个月内接受过其他方案治疗者。

1.5 一般资料 纳入2020年1月—2022年12月长兴县人民医院收治的120例心肾不交证脑卒中后失眠患者，按随机数字表法分为研究组和对照组各60例。研究组男35例，女25例；年龄42～65岁，平均(52.96±5.37)岁；病程1～6年，平均(2.74±1.25)年；体质量指数19.37～25.61，平均22.43±1.69。对照组男33例，女27例；年龄41～67岁，平均(53.28±5.46)岁；病程1～5年，平均(2.63±1.19)年；体质量指数19.21～25.76，平均22.39±1.72。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究获长兴县人民医院医学伦理委员会审核通过。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予右佐匹克隆片(上海上药中西制药有限公司，国药准字H20120001)口服，每次3 mg，每天1次，持续治疗4周。

2.2 研究组 给予乌灵胶囊(浙江佐力药业股份有限公司，国药准字Z19990048)口服，每次0.99 g，每天3次，持续治疗4周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候评分。参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[11]中相关标准，分别于治疗前后对心烦不寐、入睡困难、心悸多梦、头晕耳鸣、腰膝酸软、潮热盗汗、五心烦热、咽干少津等中医证候进行评分，由轻到重分别赋予0、1、2、3分，总分0～30分，分值越高表示证候越严重。②睡眠障碍。分别于治疗前后采用PSQI量表[10]对失眠程度进行评估，内容包括睡眠质量、日间功能障碍、睡眠时间、睡眠效率、催眠药物、睡眠障碍和睡眠潜伏期等7个维度，每个维度由轻到重分别计0、1、2、3分，分值越高表示睡眠障碍越严重。③血清神经递质。分别于治疗前后清晨抽取患者空腹静脉血5 mL，以3 200 r/min，半径12.5 cm，离心15 min，取上层血清待检。采用美国伯乐BIO-RAD iMark全自动酶标仪检测5-羟色胺(5-HT)、脑源性神经营养因子(BDNF)和γ-氨基丁酸(GABA)水平。④临床疗效及不良反应发生率。

3.2 统计学方法 采用IBM SPSS24.0进行数据统计分析。计量资料符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，采用两独立样本t检验或配对样本t检验进行比较；不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，比较采用Mann-Whitney U非参数检验；计数资料以百分比(%)表示，比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 根据治疗前后中医证候积分变化情况评判临床疗效。痊愈：治疗后中医证候积分较治疗前减少≥95%；显效：治疗后中医证候积分较治疗前减少75%～94%；有效：治疗后中医证候积分较治疗前减少30%～74%；无效：治疗后中医证候积分较治疗前减少＜30%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。研究组总有效率为91.67%，对照组为73.33%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组 别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
研究组	60	17(28.33)	28(46.67)	10(16.67)	5(8.33)	55(91.67)
对照组	60	12(20.00)	19(31.67)	13(21.67)	16(26.67)	44(73.33)
χ^2值						6.984
P值						0.008

4.3 2组治疗前后中医证候评分比较 见表2。治疗前，2组心烦不寐、入睡困难、心悸多梦、头晕耳鸣、腰膝酸软、潮热盗汗、五心烦热、咽干少津等中医证候评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组上述各项中医证候评分均较治疗前降低($P<0.05$)，且研究组各项评分均低于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后中医证候评分比较[$M(P_{25}, P_{75})$] 分

证候	研究组(例数=60)		对照组(例数=60)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
心烦不寐	3.0(2.0, 3.0)	1.0(1.0, 2.0)①②	3.0(2.0, 3.0)	2.0(2.0, 2.0)①
入睡困难	3.0(2.0, 3.0)	1.0(0, 1.0)①②	3.0(2.0, 3.0)	2.0(1.0, 2.0)①
心悸多梦	3.0(2.0, 3.0)	1.0(1.0, 1.0)①②	3.0(2.0, 3.0)	2.0(1.0, 2.0)①
头晕耳鸣	3.0(2.0, 3.0)	1.0(1, 2.0)①②	3.0(2.0, 3.0)	2.0(2.0, 2.0)①
腰膝酸软	3.0(2.0, 3.0)	1.0(0, 1.0)①②	3.0(2.0, 3.0)	2.0(1.0, 2.0)①
潮热盗汗	3.0(2.0, 3.0)	1.0(1.0, 1.0)①②	3.0(2.0, 3.0)	2.0(2.0, 2.0)①
五心烦热	3.0(2.0, 3.0)	1.0(1.0, 2.0)①②	3.0(2.0, 3.0)	2.0(2.0, 2.0)①
咽干少津	3.0(2.0, 3.0)	1.0(1.0, 1.0)①②	3.0(2.0, 3.0)	2.0(1.0, 2.0)①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4 2组治疗前后PSQI量表评分比较 见表3。治疗前，2组睡眠质量、日间功能障碍、睡眠时间、睡眠效率、催眠药物、睡眠障碍、睡眠潜伏期等PSQI量表各项评分比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，研究组PSQI量表中睡眠质量、日间功能障碍、睡眠时间、睡眠效率、催眠药物、睡眠障碍、睡眠潜伏期等评分均较治疗前及对照组降低($P<0.05$)；对照组睡眠质量、日间功能障碍、睡眠时间、睡眠障碍、睡眠潜伏期等评分均较治疗前降低($P<0.05$)，睡眠效率、催眠药物评分在治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。

表3 2组治疗前后PSQI量表评分比较[$M(P_{25}, P_{75})$] 分

指标	研究组(例数=60)		对照组(例数=60)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
睡眠质量	3.0(2.0, 3.0)	2.0(1.0, 2.0)①②	3.0(2.0, 3.0)	2.0(2.0, 2.0)①
日间功能障碍	3.0(2.0, 3.0)	2.0(1.0, 2.0)①②	3.0(2.0, 3.0)	2.0(2.0, 2.0)①
睡眠时间	3.0(2.0, 3.0)	1.5(1.0, 2.0)①②	3.0(2.0, 3.0)	2.0(2.0, 2.0)①
睡眠效率	3.0(2.0, 3.0)	2.0(1.0, 2.0)①②	3.0(2.0, 3.0)	3.0(2.0, 3.0)
催眠药物	3.0(2.0, 3.0)	2.0(2.0, 2.0)①②	3.0(2.0, 3.0)	3.0(3.0, 3.0)
睡眠障碍	3.0(2.0, 3.0)	1.0(1.0, 2.0)①②	3.0(2.0, 3.0)	2.0(2.0, 2.0)①
睡眠潜伏期	2.0(2.0, 3.0)	1.5(1.0, 2.0)①②	2.0(2.0, 3.0)	2.0(2.0, 2.0)①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5 2组治疗前后神经递质水平比较 见表4。治疗前，2组血清5-HT、BDNF、GABA水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组上述各项指标水平均较治疗前升高($P<0.05$)，且研究组各项指标水平均高于对照组($P<0.05$)。

表4 2组治疗前后神经递质水平比较($\bar{x}\pm s$) ng/mL

组别	时间	例数	5-HT	BNDF	GABA
研究组	治疗前	60	20.59±1.94	79.57±2.82	4.19±0.68
	治疗后	60	39.42±1.51①②	120.57±5.06①②	8.18±0.67①②
对照组	治疗前	60	20.31±1.79	78.94±2.43	4.26±0.59
	治疗后	60	37.48±1.74①	104.07±9.65①	6.28±0.74①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.6 2组不良反应发生率比较 见表5。治疗期间，研究组不良反应发生率为8.33%，对照组为21.67%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表5 2组不良反应发生率比较 例(%)

组别	例数	嗜睡	恶心	腹泻	口干	合计
研究组	60	2(3.33)	2(3.33)	1(1.67)	0	5(8.33)
对照组	60	4(6.67)	5(8.33)	2(3.33)	2(3.33)	13(21.67)
χ^2值						4.183
P值						0.041

5 讨论

失眠是脑卒中常见后遗症之一，近40%的脑卒中后患者可出现程度不一的失眠症状[12]。失眠可降低患者生活质量，不利于卒中后患者病情康复。但目前脑卒中后失眠的发病机制尚不明确，多数学者认为该病的发生与负责控制睡眠功能脑区组织结构损伤、5-HT、GABA及褪黑素等神经递质分泌异常有关[13]。临床通常采用调节神经递质分泌及活性水平的药物治疗脑卒中后失眠症，如苯二氮䓬类药物(如艾司唑仑、阿普唑仑)及非苯二氮䓬类药物(如右佐匹克隆、唑吡坦)。上述药物均可与GABA α受体特异性结合并产生激动效应，从而提高GABA的分泌和活性水平，改善神经元调节功能，提高睡眠质量，且具有起效快、生物利用度高等优点；然而长期服药易使相应药物靶点产生脱敏性，对于神经递质的激活作用逐渐下降，导致疗效难以持久，且长期应用副作用较多[14-15]。

中医学认为，脑卒中后失眠归属于中风后不寐范畴。脑为元神之府，若脑络损伤，元神被扰，易发不寐。卒中后患者常素体虚弱，无以化生肾阴、肾水，肾水不足而难以上制心火，心肾不交，心火过旺，耗伤心神，神失所养，而致不寐，患者表现出心悸多梦、头晕耳鸣、腰膝酸软、潮热盗汗、五

心烦热等心肾不交之症，故治疗应以补肾健脑、养心安神为原则[16]。乌灵胶囊主要成分为乌灵菌粉，其为乌灵菌丝体经精制而得，具有补肾健脑、养心安神之功效，常用于治疗失眠、健忘及神经衰弱等疾病，对心肾不交证患者尤为对证。现代药理学研究显示，乌灵胶囊富含多种氨基酸及微量元素，一方面可以大幅改善脑神经元对于谷氨酸的摄取能力，进而增强谷氨酸脱羧酶的生物活性，有助于上调抑制性神经递质GABA的合成分泌水平，提高大脑皮层GABA受体的结合能力；另一方面能够明显增加大脑能量的储备，减少脑神经元能量消耗，改善神经元营养环境状况，对脑细胞起到营养保护作用，增强神经细胞修复功能，具有神经中枢镇静作用[17-18]。杨滢等[19]研究显示，乌灵胶囊治疗卒中后失眠可有效改善睡眠质量，兼具较好的疗效和用药安全性。

本研究结果显示，研究组总有效率高于对照组，中医证候评分及PSQI量表评分均低于对照组，表明乌灵胶囊可有效改善患者的中医证候及睡眠质量，提高临床治疗效果。治疗后，研究组血清5-HT、BDNF、GABA水平均高于对照组，表明乌灵胶囊可有效调节患者神经递质分泌，从而改善睡眠质量。治疗期间，研究组不良反应发生率明显低于对照组，差异有统计学意义，提示其用药安全性良好。

综上所述，乌灵胶囊治疗脑卒中后心肾不交证失眠患者疗效肯定，可有效调节神经递质分泌，显著改善中医证候及睡眠质量，且用药安全性较高，值得临床推广应用。

[参考文献]

[1] 于立恒，李龙骧，李诚诚. 加味逍遥散对脑卒中后失眠症血清SP、NPY水平及生活质量的影响[J]. 中华中医药学刊，2022，40(8)：133-136.

[2] 张美玲，王祯芝，熊康，等. 脑卒中失眠病人中医外治疗法的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2023，21(3)：461-465.

[3] 李小杰，汪瀚. 从气血论治卒中后失眠[J]. 中医药临床杂志，2021，33(12)：2276-2278.

[4] 王漫. 卒中后失眠的中医外治法研究进展[J]. 湖南中医杂志，2021，37(12)：178-180.

[5] 马素亚，李婷，魏明清，等. 乌灵胶囊治疗睡眠障碍有效性及安全性Meta分析[J]. 世界中医药，2022，17(5)：715-722.

[6] 彭斌，吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志，2018，51(9)：666-682.

[7] 张鹏，李雁鹏，吴惠涓，等. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017版)[J]. 中华神经科杂志，2018，51(5)：324-335.

[8] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 2版. 北京：中国中医药出版社，2007：149-153.

[9] 徐威，赵玉萤，朱俊颖，等. 现行NIHSS评分中文译版的勘误及建议正确译文[J]. 神经损伤与功能重建，2023，18(3)：125-130.

[10] 范月娟，李艳，景晓慧，等. 引火归元贴加耳部刮痧联合艾司唑仑治疗中老年心肾不交型失眠的疗效及对PSQI评分的影响[J]. 中医研究，2022，35(8)：35-38.

[11] 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，2002：186.

[12] 王莹，刘金民，李施新，等. 急性缺血性卒中患者失眠的危险因素分析[J]. 长春中医药大学学报，2023，39(8)：925-929.

[13] 郑云华，詹根龙，刘烨. 血府逐瘀胶囊联合右佐匹克隆片治疗脑卒中后失眠瘀血内阻证临床研究[J]. 新中医，2022，54(10)：55-57.

[14] 陈超. 右佐匹克隆治疗脑卒中后失眠的临床效果观察[J]. 世界睡眠医学杂志，2019，6(12)：1665-1666.

[15] 黎玉环，曾芳. 右佐匹克隆治疗脑卒中后失眠症的临床价值研究[J]. 中国处方药，2018，16(11)：108-109.

[16] 张向宇，高旸，武连仲，等. 针刺五心穴治疗卒中后心肾不交型失眠临床观察[J]. 中华中医药杂志，2020，35(9)：4517-4520.

[17] 徐薇薇，吴爽，周冬蕊，等. 交泰丸加减联合乌灵胶囊治疗失眠伴焦虑状态的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2020，18(6)：890-893.

[18] 何文迪，卢金，尤伟静. 乌灵菌治疗失眠症的药理作用及临床应用研究进展[J]. 食药用菌，2022，30(2)：109-113.

[19] 杨滢，丁燕，胡爽杨，等. 养心安神枕联合乌灵胶囊治疗心肾不交型不寐效果研究[J]. 中国初级卫生保健，2022，36(8)：121-123.

(责任编辑：冯天保，邓乔丹)