

## 养心达瓦依米西克蜜膏治疗气滞血瘀证失眠的临床观察

薛珂<sup>1</sup>, 袁书章<sup>2</sup>, 安兰花<sup>2</sup>, 惠小珊<sup>3</sup>, 张金生<sup>4\*</sup>

(1. 新乡市第一人民医院, 河南 新乡 453000; 2. 河南中医药大学, 郑州 450046;  
3. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 4. 河南中医药大学第三附属医院, 郑州 450008)

**[摘要]** 目的:评价养心达瓦依米西克蜜膏治疗气滞血瘀证失眠的临床疗效及安全性。方法:选择2019年11月至2020年10月就诊于河南中医药大学第三附属医院脑病科门诊符合纳入标准的80例失眠患者,按治疗方法随机分为观察组48例、对照组32例。观察组给予养心达瓦依米西克蜜膏+血府逐瘀胶囊模拟剂,对照组给予血府逐瘀胶囊+养心达瓦依米西克蜜膏模拟剂,两组疗程均为8周。对比两组匹兹堡睡眠质量评分(PSQI),中医证候积分,失眠严重程度指数评分(ISI),神经递质指标[ $\gamma$ -氨基丁酸(GABA),谷氨酸(Glu)和5-羟色胺(5-HT)],血清炎症指标[白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-10(IL-10)]及安全性指标的变化情况。结果:观察组总有效率为97.83%(45/46),明显高于对照组的68.75%(22/32),差异有统计学意义( $Z=-4.292, P<0.01$ );治疗后,与对照组比较,观察组PSQI评分,ISI评分,中医证候积分,睡眠时长方面均优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),在缩短入睡时间及不良反应发生率上两组疗效相当;观察组能提升患者血清中GABA,5-HT,IL-10含量,抑制Glu,IL-6含量。结论:养心达瓦依米西克蜜膏治疗失眠(气滞血瘀证)疗效确切,安全可靠。

**[关键词]** 养心达瓦依米西克蜜膏;失眠;气滞血瘀证;临床研究

**[中图分类号]** R242;R285.5;R2-031;R259;R256.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)04-0124-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20220493

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211217.1408.001.html>

**[网络出版日期]** 2021-12-17 17:13

### Clinical Treatment of Insomnia with Syndrome of Qi Stagnation and Blood Stasis by Uyghur Medicine Yangxin Dawayimicol Honey Ointment

XUE Ke<sup>1</sup>, YUAN Shu-zhang<sup>2</sup>, AN Lan-hua<sup>2</sup>, HUI Xiao-shan<sup>3</sup>, ZHANG Jin-sheng<sup>4\*</sup>

(1. Xinxiang First People's Hospital, Xinxiang 453000, China;

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

3. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

4. Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the clinical efficacy and safety of Yangxin Dawayimicol honey ointment (YDHO) in the treatment of insomnia with the syndrome of Qi stagnation and blood stasis. **Method:** Eighty insomnia patients who met the inclusion criteria in the Department of Encephalopathy of the Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine from November 2019 to October 2020 were randomly divided into an experimental group (48 cases) and a control group (32 cases). The experimental group was treated with YDHO + Xuefu Zhuyu capsule simulators, and the control group was treated with Xuefu Zhuyu capsules + YDHO simulators for eight weeks. The changes in Pittsburgh sleep quality index (PSQI) score, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, insomnia severity index (ISI), neurotransmitter indexes

**[收稿日期]** 20210602(006)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09303-021)

**[第一作者]** 薛珂, 硕士, 医师, 从事中医药预防治疗脑血管疾病的研究, E-mail: xk930218qq.com

**[通信作者]** \*张金生, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药预防治疗脑血管疾病的研究, E-mail: Zjssir2004@sina.com.cn

[ $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), glutamic acid (Glu), and 5-hydroxy tryptamine (5-HT)], serum inflammatory indexes [interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10)], and safety index of the two groups were compared. **Result:** The total effective rate was 97.83% (45/46) in the experimental group, higher than 68.75% (22/32) in the control group ( $Z=-4.292, P<0.01$ ). The experimental group was superior to the control group in PSQI score, ISI score, TCM syndrome score, and sleep duration ( $P<0.05$ ). The curative effects were equivalent between the two groups in shortening the time to fall asleep. The experimental group showed increased serum content of GABA, 5-HT, and IL-10 and reduced content of Glu and IL-6, with few adverse reactions ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** YDHO is effective, safe, and reliable in the treatment of insomnia with Qi stagnation and blood stasis syndrome.

**[Keywords]** Yangxin Dawayimicol Honey Ointment; insomnia; Qi stagnation and blood stasis syndrome; clinical study

随着社会生活节奏加快,睡眠障碍也越来越受关注。失眠不仅与心脑血管疾病、肥胖、糖尿病等多种疾病发生有关,也是造成心、脑、肾等器官损伤的主要原因之一<sup>[1]</sup>。失眠属于中医“不寐”范畴,阴阳失衡、气血营卫失和是其基本病机,历代医家多采用镇静安神、五脏论治、补脑强心等方法,已有研究证实失眠发病机制可能与中枢神经递质代谢障碍有关,中医药可通过抗炎、纠正神经递质失衡等多种效应使中枢神经递质恢复平衡,有效的改善患者的失眠症状<sup>[2-3]</sup>。随着老龄社会的到来,以气滞血瘀、阴阳失调为特点的睡眠障碍已成为中医临床常见失眠的证型,中医药疗法以其高效安全受到患者的认可。养心达瓦依米西克蜜膏源于维吾尔古典医籍《卡日巴丁·卡德尔》,其由麝香、檀香、紫檀香、珍珠、熏鲁香、肉桂、牛舌草花、蚕茧、沉香、西红花、盒果藤、天竺黄、小檗果、大叶补血草、金箔、银箔、琥珀、松罗、欧失车菊根、香青兰、苹果、芫荽子、玫瑰花、豆蔻、马齿苋子、余甘子组成。具有健胃爽神的功效,多用于心胸作痛、心悸、胃虚、视弱及神经衰弱等疾病,养心达瓦依米西克蜜膏作为传统维药,具有疗效确切、基源清楚和充满民族色彩的特点,不仅能速效救心缓解心绞痛<sup>[4]</sup>,而且初步临床观察其对失眠有一定疗效,本课题从气血失调角度,采用养心达瓦依米西克蜜膏对气滞血瘀证失眠的临床疗效及安全性,为临床推广奠定基础。

## 1 资料与方法

**1.1 试验设计** 本研究采用平行对照、区组随机、双盲双模拟的临床试验设计方案。受试者来源于2019年11月至2020年10月就诊于河南中医药大学第三附属医院脑病科门诊的患者,按应诊顺序和药物编号逐例发药,药物及药物编号统一由中国中医科学院广安门医院编盲,以3:2比例分为观察

组和对照组。除严重不良事件外,研究期间不得随意拆阅盲底,应急盲底泄露率不得超过总样本量的20%。本研究通过中国中医科学院广安门医院伦理委员会审查(批件号2019-150-YW)。

**1.2 一般资料** 按设计方案要求,样本量估计按照3:2匹配的病例,采用完全随机设计两样本率比较的样本含量估计法,样本量 $n=(Z_{\alpha}+Z_{\beta})^2 \times 2p(1-p)/(p_1-p_2)^2$ ,通过对失眠相关研究有效率分析,治疗组总有效率 $p_1$ 为88%,对照组总有效率 $p_2$ 为54%;带入公式计算得出预计样本量 $n \approx 65$ ,考虑本研究试验者均为失眠患者,研究时间节点多,研究难度大,脱落率高,并参考同类研究文献报道,样本量设为观察组48例和对照组32例。观察组48例,其中男性12例,女性36例;年龄23~65岁,平均(47.72±8.96)岁;病程2~120个月,平均(45.73±41.39)个月。对照组32例,其中男性10例,女性22例;年龄26~64岁,平均(43.13±13.54)岁;病程2~120个月,平均48.63±38.23个月。两组患者年龄、性别、病程差异无统计学意义,资料具有可比性。

**1.3 诊断标准** 西医诊断标准参考《美国精神疾病诊断标准DSM-5(2013年)关于睡眠障碍的标准》符合西医失眠诊断者<sup>[5]</sup>。失眠气滞血瘀证的中医证候量表参考《中医内科学》<sup>[6]</sup>和《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[7]</sup>制订。主证为不寐、心烦;次证为胸闷不舒、心悸不安、神疲乏力、急躁易怒、口唇紫暗、舌底脉络暗紫怒张,边有瘀点。具备主证1项兼具次证2项或2项以上即可诊断。

## 1.4 受试人群

**1.4.1 纳入标准** ①符合中西医诊断标准要求者;②年龄18~65岁者(包含18,65岁);③性别不限;④受试者采取自愿原则并签署知情同意书。

**1.4.2 排除标准** ①因不良嗜好或药物及身体严

重的原发疾病引起的失眠;②因焦虑抑郁继发的失眠[汉密尔顿抑郁量表(HAMD)17项评分 $\geq 17$ 分或汉密尔顿焦虑量表(HAMA)总分 $\geq 14$ 分];③合并血糖控制不良,肝肾功能异常[天门冬氨酸氨基转移酶(AST),丙氨酸氨基转移酶(ALT),肌酐(Cr)高于正常上限的1.5倍以上];④尿妊娠试验阳性;⑤2周内使用过精神类药物或心理、物理等疗法治疗中枢神经系统疾病;⑥近3个月内参加其他临床试验;⑦对本研究所使用的药物过敏者。

**1.4.3 脱落标准** ①无故退出或失访患者;②继发其他疾病合并用药且影响疗效评判;③严重不良事件或受试者死亡;④受试者撤回知情同意书或试验期间任何原因的揭盲;⑤违背试验服药要求。针对脱落病例研究者必须询问理由,完成评估项目。因不良事件而脱落的受试者,根据情况采取相应措施,并如实记录在研究病历和病例报告中。

**1.4.4 剔除标准** ①未用药者;②误诊、误纳者;③同一病例重复入组者。

**1.5 干预方法** 观察组给予养心达瓦依米西克蜜膏(批号0190949,3 g/袋)+血府逐瘀胶囊模拟剂(批号9191110,0.4 g/粒)。对照组给予血府逐瘀胶囊(天津宏仁堂药业有限公司,批号I03055,0.4 g/粒)+养心达瓦依米西克蜜膏模拟剂(批号90191101,3 g/袋)。养心达瓦依米西克蜜膏3 g/次,血府逐瘀胶囊6粒/次,每日2次,连服8周。养心达瓦依米西克蜜膏、养心达瓦依米西克蜜膏模拟剂、血府逐瘀胶囊模拟剂均由新疆维吾尔药业有限责任公司提供并负责质检。研究期间禁止使用方案外与试验药物功效相似的药物。

## 1.6 观察指标

**1.6.1 疗效性指标** 主要有匹兹堡睡眠质量量表(PSQI),中医证候积分,失眠严重程度指数量表(ISI),神经递质指标神经递质指标[ $\gamma$ -氨基丁酸(GABA),谷氨酸(Glu)和5-羟色胺(5-HT)],血清炎症指标[白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-10(IL-10)]及随访结果。并将匹兹堡睡眠质量量表(PSQI)中实际睡眠时长作为停药后远期疗效评价指标。

**1.6.2 安全性指标** 治疗前后血常规、尿常规、血生化[ALT,AST,碱性磷酸酶(ALP), $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT),总胆红素(TBIL),血尿素氮(BUN),Cr,Glu],十二导联心电图及一般体检项目。

**1.6.3 疗效评定标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>及国家中医药管理局《关于印发脑病科精

神科8个病种中医诊疗方案的通知》中“不寐(失眠)拟订。PSQI积分减分率评定:①临床痊愈为PSQI评分 $\leq 7$ 分;②有效为PSQI评分 $> 7$ 分,30% $\leq$ 减分率 $< 50$ %;③无效文PSQI评分 $> 7$ 分,减分率 $< 30$ %;

**1.6.4 实验室指标评价** 运用酶联免疫吸附试验法评估患者治疗前后血清中Glu,GABA,5-HT及IL-10,IL-6含量的变化。IL-6(批号2GGSDDZ5VG),IL-10(批号D4WPP6TEFG),Glu(批号P2TWY7E1S7),5-HT(批号QLRNFA2P9S)试剂盒购买于武汉伊莱瑞特公司;GABA(批号L201026937)试剂盒购买于武汉优尔生公司。

**1.7 统计学方法** 使用SPSS 20.0软件进行分析,符合正态分布或近似正态分布的计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验、重复测量方差分析,不符合正态分布的数据用非参数检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验;有效率采用等级资料的秩和检验;所有统计检验均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

观察组受试者8周随访完成率为95.83%,2例因违背方案剔除;对照组受试者8周随访完成率为100%。试验脱落率为2.5%( $< 10$ %)。符合试验方案要求,试验有效。

**2.1 两组患者总有效率比较** 观察组痊愈28例,有效17例,无效1例;对照组痊愈6例,有效16例,无效10例;观察组总有效率为97.83%(45/46),对照组总有效率为68.75%(22/32),观察组明显高于对照组( $Z = -4.292, P < 0.01$ ),表明养心达瓦依米西克蜜膏总有效率优于血府逐瘀胶囊。见表1。

表1 两组连着总有效率比较

Table 1 Comparison of total effective rate between two groups  
例(%)

组别	痊愈	有效	无效	总有效
对照	6(18.75)	16(50.00)	10(31.25)	22(68.75)
观察	28(60.87)	17(36.96)	1(2.17)	45(97.83) <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ 。

**2.2 两组患者中医证候积分比较** 与治疗前比较,两组患者治疗4周和8周后,中医证候积分均明显降低( $P < 0.05$ ),表明养心达瓦依米西克蜜膏和血府逐瘀胶囊均可显著改善患者失眠症状;与对照组治疗后相同时间点比较,治疗4周和8周后两组中医证候积分差异无统计学意义,表明养心达瓦依米西克蜜膏改善患者失眠症状与血府逐瘀汤疗效相当。见表2。

表2 两组患者中医证候积分比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score between two groups ( $\bar{x}\pm s$ ) 分

组别	例数	治疗前	治疗4周	治疗8周
对照	32	10.00±2.84	6.16±1.95 <sup>1)</sup>	4.81±2.16 <sup>1)</sup>
观察	46	10.89±3.25	6.70±2.95 <sup>1)</sup>	4.02±2.32 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

### 2.3 两组患者中医单一证候积分比较 治疗前,

表3 两组患者治疗前后中医单一证候积分比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of TCM single syndrome score between two groups ( $\bar{x}\pm s$ ) 分

组别	例数	时间	不寐	心烦	胸闷不舒	心悸不安	神疲乏力	急躁易怒
对照	32	治疗前	2.38±0.81	2.38±1.31	0.88±0.81	0.75±0.78	1.25±0.58	0.88±0.34
		治疗后	1.63±0.81 <sup>1)</sup>	1.38±1.20 <sup>1)</sup>	0.05±0.12 <sup>1)</sup>	0.19±0.40 <sup>1)</sup>	0.81±0.40 <sup>1)</sup>	0.56±0.51
观察	46	治疗前	2.87±1.00	2.70±1.41	0.91±0.84	0.98±0.83	1.20±0.81	0.85±0.36
		治疗后	0.62±0.28 <sup>1,2)</sup>	0.22±0.63 <sup>1,2)</sup>	0.07±0.25 <sup>1)</sup>	0.20±0.40 <sup>1)</sup>	0.13±0.34 <sup>2)1)</sup>	0.04±0.21 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P<0.05$ (表7,8同)。

2.4 两组患者 ISI 评分比较 与治疗前比较,两组患者治疗4周和8周后,ISI评分均明显降低( $P<0.05$ ),提示养心达瓦依米西克蜜膏和血府逐瘀胶囊均可改善患者失眠情况。与对照组治疗后相同时间点比较,观察组治疗4周和8周后ISI评分均明显降低( $P<0.05$ ),养心达瓦依米西克蜜膏在改善失眠严重程度方面优于血府逐瘀胶囊。见表4。

表4 两组患者 ISI 评分比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of ISI score between two groups ( $\bar{x}\pm s$ ) 分

组别	例数	治疗前	治疗4周	治疗8周
对照	32	14.69±3.24	11.56±1.96 <sup>1)</sup>	8.69±3.06 <sup>1)</sup>
观察	46	15.50±2.84	9.54±3.25 <sup>1,2)</sup>	3.52±3.32 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后相同时间点比较<sup>2)</sup> $P<0.05$ (表5,6同)。

2.5 两组患者睡眠时长比较 与治疗前比较,两组患者治疗4周和8周后,睡眠时间均明显增多( $P<0.05$ )。与对照组比较,观察组治疗4周后睡眠时长差异无统计学意义,治疗8周后,观察组睡眠时长明显优于对照组( $P<0.05$ ),提示养心达瓦依米西克蜜膏在延长睡眠时长方面优于血府逐瘀胶囊。见表5。

表5 两组患者睡眠时间比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 5 Comparison of sleep time between two groups ( $\bar{x}\pm s$ ) h

组别	例数	治疗后	治疗4周	治疗8周
对照	32	4.56±0.72	5.69±0.48 <sup>1)</sup>	6.06±0.44 <sup>1)</sup>
观察	46	4.43±0.50	5.91±0.94 <sup>1)</sup>	7.61±0.61 <sup>1,2)</sup>

两组患者中医单一证候比较差异无统计学意义。治疗后,与本组治疗前比较,对照组和观察组患者不寐、心烦、胸闷不舒、心悸不安、神疲乏力积分均明显降低( $P<0.05$ ),观察组患者急躁易怒积分明显降低( $P<0.05$ )。与对照组治疗后比较,观察组患者不寐、心烦、神疲乏力、急躁易怒积分明显降低( $P<0.05$ ),胸闷不舒、心悸不安积分差异无统计学意义。见表3。

2.6 两组患者入睡时间比较 与治疗前比较,两组患者治疗4周和8周后,入睡时间均明显缩短( $P<0.05$ )。与对照组比较,观察组治疗4周和8周入睡时间有缩短趋势,但差异无统计学意义,表明养心达瓦依米西克蜜膏缩短失眠患者入睡时间与血府逐瘀胶囊疗效相当。见表6。

表6 两组患者入睡时间比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 6 Comparison of falling asleep time between two groups ( $\bar{x}\pm s$ ) min

组别	例数	治疗后	治疗4周	治疗8周
对照	32	60.31±23.84	41.25±14.20 <sup>1)</sup>	34.69±14.89 <sup>1)</sup>
观察	46	62.61±20.05	37.83±12.68 <sup>1)</sup>	21.43±8.66 <sup>1)</sup>

### 2.7 两组患者血清血指标比较

2.7.1 两组患者 IL-6, IL-10 水平比较 治疗前,两组患者 IL-6, IL-10 水平差异无统计学意义。治疗后,与本组治疗前比较,两组患者 IL-6 水平明显降低,IL-10 水平明显升高( $P<0.05$ )。与对照组治疗后比较,观察组 IL-6 水平明显降低,IL-10 水平明显升高( $P<0.05$ ),表明养心达瓦依米西克蜜膏在治疗后观察组改善炎症指标方面要优于血府逐瘀胶囊。见表7。

2.7.2 两组患者 Glu, GABA, 5-HT 水平比较 治疗前,两组患者 Glu, GABA, 5-HT 水平差异无统计学意义。治疗后,与本组治疗前比较,两组患者 Glu 水平明显降低,GABA, 5-HT 水平明显升高( $P<0.05$ ),提示养心达瓦依米西克蜜膏和血府逐瘀胶囊均可

表7 两组治疗前后血清中IL-6, IL-10含量水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 7 Comparison of serum IL-6 and IL-10 levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	IL-6	IL-10
对照	32	治疗前	21.82±1.34	3.51±0.78
		治疗后	20.63±1.22 <sup>1)</sup>	4.08±0.92 <sup>1)</sup>
观察	46	治疗前	20.99±1.67	3.60±1.04
		治疗后	19.16±1.58 <sup>1,2)</sup>	4.92±0.19 <sup>1,2)</sup>

表8 两组患者Glu, GABA, 5-HT水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 8 Comparison of serum Glu, GABA and 5-HT levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	Glu/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	GABA/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	5-HT/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	32	治疗前	290.56±146.07	76.32±34.60	379.22±179.08
		治疗后	183.88±95.61 <sup>1)</sup>	83.92±35.48 <sup>1)</sup>	413.71±178.22 <sup>1)</sup>
观察	46	治疗前	316.33±184.61	62.53±21.42	471.03±182.07
		治疗后	219.77±108.16 <sup>1)</sup>	82.31±25.02 <sup>1)</sup>	529.35±188.52 <sup>1,2)</sup>

表9 两组患者不良反应比较

Table 9 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	例数	经量过多/例	小便潜血/例	便秘/例	口干/例	皮疹/例	总发生/例(%)
对照	32	2	1	2	1	0	6(18.75)
观察	46	0	0	0	1	1	2(4.35)

2.9 随访情况 试验结束后分别在行3个月和6个月对所有受试者进行随访,与治疗前比较,观察组患者随访3个月和6个月评分均明显升高( $P < 0.05$ )。与对照组同一时间点比较,观察组患者随访3个月和6个月评分均明显升高( $P < 0.05$ )。见表10。

表10 两组治疗后远期疗效比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 10 Comparison of long-term effects between two groups after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	3个月	6个月
对照	32	4.56±0.72	6.06±0.44	5.81±0.66
观察	46	4.43±0.50	7.13±0.54 <sup>1,2)</sup>	6.80±0.62 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组随访相同时间点比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

随着社会发展,生活压力、竞争力、不和谐等因素增多,情志因素导致的不寐越来越多。情志不畅,气机受阻,血瘀留滞,进而阳不入阴,缠绵反复最终使失眠形成难治之证。正如沈金鳌云:“气运于血,血本随气以周流,气凝血亦凝矣,气凝在何处血亦凝在何处。”故治疗气滞血瘀证失眠多气血同调,气血调和,阴阳自和。维吾尔族药“养心达瓦

有效改善患者血清神经递质水平。与对照组治疗后比较,观察组患者5-HT水平明显升高( $P < 0.05$ ),Glu, GABA水平差异无统计学意义,提示两组呈等效关系。见表8。

2.8 两组患者不良反应比较 观察组出现皮疹1例,口干1例,不良反应发生率4.35%(2/46);对照组出现经量,过多2例,小便潜血阳性1例,便秘2例,口干1例,不良反应发生率18.75%(6/32)。两组不良反应发生率差异无统计学意义。见表9。

依米西克蜜膏”具有一药多效的功能,在心绞痛、神经衰弱、胃虚、心胸作痛、心悸等多种急症病治疗中获效桴鼓<sup>[8]</sup>。膏中金箔、银箔镇心安神、琥珀和珍珠安神定惊,四药协同安脑神、调情志共为君药;檀香、紫檀香、豆蔻皆有行气和胃功效;熏鲁香则补脑养心,疏肝理气;麝香、西红花、沉香则行气化痰,活血通络,七药使气通血和、阴阳调和协同君药而安脑神,承担臣药之功,松罗、玫瑰花、肉桂、牛舌草花、蚕茧、盒果藤、天竺黄、小檗果、大叶补血草欧失车菊根、香青兰、苹果、芫荽子马齿苋子、余甘子既能活血化瘀,又能行气除烦解郁、安神健胃共为佐药。因此,“养心达瓦依米西克蜜膏”不仅对冠心病胸痛、胸闷的症状有较好治疗作用,也能改善心悸不安、失眠多梦。本研究结果发现,养心达瓦依米西克蜜膏在改善失眠、焦虑抑郁、长期疗效方面优于血府逐瘀胶囊,其中观察组不良反应发生率为4.35%;对照组不良反应发生率为18.75%。项目组认为养心达瓦依米西克蜜膏是膏方,含有蜂蜜,可以缓药物燥烈之性,对胃肠道不良反应低,同时其作用较缓和<sup>[9-12]</sup>。血府逐瘀汤出自王清任《医林改错》“夜不能睡,用安神养血药治之不效者,此方若神”,是治疗失眠气滞血瘀证的主要方剂。现代研

究表明,血府逐瘀汤治疗顽固性失眠疗效显著<sup>[13]</sup>,本研究选为阳性药物可以更好的验证维药“养心达瓦依米西克蜜膏”的临床疗效。

现代医学认为原发性失眠可能与中枢及外周神经递质失衡相关,炎症因子是神经-内分泌-免疫中的重要网络递质。5-HT, GABA是主要的抑制性神经递质, Glu是兴奋性神经递质。Glu与GABA及其受体参与睡眠-觉醒的全过程<sup>[14]</sup>,在睡眠调节中发挥重要作用,这两种神经递质因Glu/GABA-谷氨酰胺(Gln)代谢环路而存在偶联机制<sup>[15]</sup>,从而对神经兴奋、抑制的传导平衡起着关键作用。在失眠患者脑内GABA和5-HT明显降低, Glu明显升高,导致兴奋与抑制性神经递质失衡<sup>[16]</sup>。5-HT可促进觉醒和调节快速动眼睡眠,并可通过作用不同受体来减弱皮层活动并促进慢波睡眠的产生,同时可结合GABA受体增强GABA突触后作用参与神经递质平衡的调节。IL-6和IL-10是影响睡眠的关键细胞因子。其中,IL-6对人类的睡眠和行为具有调节作用,主要与患者白天嗜睡和疲劳相关<sup>[17]</sup>。无论在急性期还是长期失眠的患者血清中均发现IL-6水平均升高<sup>[18]</sup>。IL-10作为一类抗炎性因子,具有拮抗炎性介质,抑制炎症反应的作用。本研究发现失眠患者血清中Glu, IL-6水平升高, GABA, 5-HT, IL-10水平降低,经治疗后观察组可显著降低患者血清Glu, IL-6水平,升高IL-10, GABA, 5-HT水平,说明养心达瓦依米西克蜜膏可以纠正外周血神经-内分泌-免疫中的重要网络递质水平失衡,改善失眠症状。因此,养心达瓦依米西克蜜膏治疗失眠气滞血瘀证临床疗效确切,安全可靠,其能显著改善失眠患者中医证候、提高睡眠质量及各项血清神经递质、炎症因子水平,并初步阐明了其可能的疗效机制,为维药的推广和应用提供了客观依据。

综上所述,维药养心达瓦依米西克蜜膏治疗失眠气滞血瘀证患者,提高了睡眠质量,降低了失眠严重程度,减轻了中医证候,并能双向调节血清神经递质及炎症因子,临床疗效优于血府逐瘀胶囊,值得临床使用。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

[1] VARGAS I, NGUYEN A M, MUENCH A, et al. Acute and chronic insomnia: what has time and/or hyperarousal got to do with it? [J]. Brain Sci, 2020, 10(2), 71.

[2] 王丽敏,关云琦. 睡眠状况与主要慢性病患病的关系[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(8): 1237-1241.

[3] 李越峰,吴红伟,李东辉,等. 信号通路与失眠相关性研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(14): 1928-1931, 1946.

[4] 胡尔西代姆·热合麦提. 维药宝心艾维西木口服液联合养心达瓦依米西克蜜膏治疗慢性稳定型心绞痛的临床疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2019, 19(65): 242-243.

[5] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5) [M]. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.

[6] 张伯礼,吴勉华. 中医内科学[M]. 10版. 北京:中国中医药出版社, 2017: 146-153.

[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 4.

[8] 麦麦提艾力·依甘拜尔迪,穆丹丹,宋菲. 维吾尔药养心达瓦依米西克蜜膏临床应用研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(27): 195-196.

[9] 安素红,魏玉群. 血府逐瘀胶囊联合地西洋片治疗顽固性失眠40例[J]. 河北中医, 2007, 29(3): 253.

[10] 梅世明. 血府逐瘀汤治疗顽固性失眠临床观察[J]. 中医学报, 2011, 26(10): 1244-1245.

[11] 师卿杰. 血府逐瘀汤加减治疗老年人顽固性失眠60例[J]. 山东中医杂志, 2010, 29(7): 446-448.

[12] 杜中平,石可松. 血府逐瘀汤配合针灸治疗冠心病心绞痛的疗效研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(S1): 158-160.

[13] 姚高磊,郑晓燕,陆丽明,等. 血府逐瘀汤加味治疗顽固性失眠的Meta分析[J]. 按摩与康复医学, 2021, 12(9): 67-72.

[14] 沈子涵,王仁和,张栏译,等. 先秦两汉时期对不寐病因病机的认识[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(9): 1197-1199.

[15] 蒋晓江,许志强,刘娟. 内因性失眠症患者中枢抑制源GABA震荡的脑电涨落变化[J]. 中国临床神经科学, 2005, 13(3): 236-238.

[16] 付乙. 中药对运动性失眠单胺类神经递质和免疫功能的影响[J]. 四川中医, 2004, 22(4): 13-15.

[17] 楚仁. 与失眠及疲倦有关的白细胞介素-6[J]. 国外医学情报, 1999(9): 45-46.

[18] IRWIN M R, OLMSTEAD R, CARROLL J E. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and Meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation[J]. Biol Psychiatry, 2016, 80(1): 40-52.

[责任编辑 王鑫]