

百乐眠胶囊临床应用专家建议

百乐眠胶囊临床应用建议专家组

doi:10.3969/j.issn.1009-6574.2016.02.006

1 失眠的定义

失眠是指患者对于睡眠时间或睡眠质量不满足,并影响日间社会功能的一种主观体验。临床常见的失眠类型包括:(1)睡眠潜伏期延长:入睡时间超过 30 min;(2)睡眠维持障碍:夜间觉醒次数 ≥ 2 次或凌晨早醒;(3)睡眠质量下降:睡眠浅、多梦;(4)总睡眠时间缩短:通常少于 6 h;(5)日间残留效应:次晨感到头昏、精神不振、思睡、乏力等。国际睡眠障碍分类第 3 版(ICSD-3)提出病程 ≥ 3 个月称为慢性失眠障碍,病程 < 3 个月为急性失眠障碍。DSM-5 还强调在诊断时要特别说明失眠是发作性(症状持续 1~3 个月)、持续性(症状持续 ≥ 3 个月)还是复发性(1 年内 ≥ 2 次发作)。

临床实践中,为了便于进行失眠的治疗,常常要分析产生失眠的原因,所以通常将失眠分为原发性失眠与继发性失眠两大类。导致失眠的原因众多,由特定原因如心理、生理或躯体疾病等因素引起的失眠,称为继发性失眠;未发现明确病因所致的失眠,可以称为原发性失眠。导致继发性失眠的因素主要包括以下几方面:(1)伴有明显精神障碍,如焦虑和抑郁情绪的患者;(2)明确的躯体性疾病,如高血压病、胃食管反流、甲状腺功能亢进以及由疾病引起的身体疼痛、瘙痒等;(3)某些药物或食物,如咖啡、阿托品、异烟肼等。继发性失眠的治疗通常需要首先针对病因进行治疗,同时针对失眠的症状进行治疗。

2 中医对失眠的辨证施治

中医认为此类疾病是因为心神失养、情志不安,而令患者经常不能获得正常睡眠为特征的一类病证,多由于内伤或外感等原因,以致心神失养或情志不安,使心、肝、脾、胃、胆、肾等脏腑的功能失调,阴阳失衡而发病,故有“五脏皆能不寐”之说^[1]。肝郁阴虚型失眠是失眠的重要证型之一,参照《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》(中华中医药学会, ZYYXH/T4~49-2008),其诊断标准为“主症:入睡困难、多梦易醒、醒后不眠;次症:心悸不安、头晕乏力、烦躁易怒、健忘、大便干燥;舌红、脉细。”

3 百乐眠胶囊的临床药理

百乐眠胶囊的主要适应证为肝郁阴虚型不寐。百乐眠胶囊由百合、刺五加、首乌藤、合欢花、珍珠母、石膏、酸枣仁、茯苓、远志、玄参、地黄、麦冬、五味子、灯心草、丹参十五味中药组成。组方中百合、地黄(百合地黄汤)为君药,具有滋阴清热、养心安神的作用;首乌藤、珍珠母、酸枣仁、茯苓、远志为臣药,协助君药安神定志;佐以合欢花疏肝解郁,刺五加、玄参、麦冬、五味子、丹参滋阴养血安神,生石膏清热除烦;灯心草为使药,引导诸药直达心经。诸药协同,共奏滋阴清热、疏肝解郁、宁心安神之功效^[2]。

目前基础研究证实,脑内 5-羟色胺(5-HT)参与睡眠与觉醒周期的调节, γ -氨基丁酸(GABA)及其受体功能的改变参与睡眠觉醒过程及不同时相的转变^[3]。将百乐眠灌服失眠模型小鼠的实验表明,百乐眠可以增强小鼠体内的 5-HT 及 GABA 含量,进而改善失眠症状,减少其自主活动次数、提高 15 min 内入睡比例,缩短睡眠潜伏期,延长总睡眠时间,对失眠有一定的治疗作用^[4]。

4 临床应用建议

4.1 失眠障碍 失眠障碍在中医学归属于情志病范畴,多以“不寐”“郁证”论治。邹建东等^[5]将百乐眠胶囊用于治疗 342 例肝郁阴虚型失眠患者,4 粒/次,2 次/d,疗程 4 周,发现其匹兹堡睡眠质量指数分值的变化及中医证候疗效均优于服用天王补心丹组。有研究者对比观察百乐眠胶囊与复方酸枣仁胶囊治疗失眠的临床疗效,将 166 例失眠患者随机分为百乐眠组和复方酸枣仁组,连续治疗 2 周。结果表明,百乐眠胶囊较复方酸枣仁胶囊对于睡眠障碍评定量表(SDRS)的多个条目改善效果更好($P < 0.05$)^[6]。重度失眠患者在用百乐眠胶囊(4 粒/次,2 次/d)和阿普唑仑(0.8 mg,睡前 30 min)联合治疗 2 周后,总有效率达 94.2%,效果优于单一用药^[7]。顽固性失眠患者在单独服用百乐眠胶囊(4 粒/次,2 次/d),治疗 3 周后,能有效改善患者的失眠状况,缓解焦虑症状,无耐药性与药物成瘾性^[8]。

4.2 焦虑障碍相关性失眠 焦虑障碍相关性失眠

临床常见,是指原发或者继发于焦虑的失眠症状,临床特征是入睡困难、频繁觉醒、多梦、梦魇和早醒等。焦虑障碍可分为广泛性焦虑障碍和惊恐障碍,临床又以广泛性焦虑障碍更为常见。广泛性焦虑障碍是指广泛持续而不局限于某一特殊环境场合的焦虑障碍,其主要症状为持续的焦虑、紧张不安、过度警觉、失眠,以及出汗、头晕、心悸、震颤等自主神经症状,而失眠又能加重焦虑障碍的程度。焦虑和失眠之间的关系是互为因果,相互促进并彼此共存^[9]。有学者指出,失眠患者的睡眠质量与焦虑程度有相关性,失眠程度越重,焦虑症状也越重,暗示失眠症状与焦虑症状的严重程度呈正相关^[10]。在中医理论中,失眠和焦虑两者之间存在共同的病因和机制。焦虑,即郁症,多以情志不舒、气机郁滞为主,而情志不遂,肝气不疏则是不寐的重要的病机。

百乐眠胶囊中的中药成分具有滋阴清热、疏肝解郁、宁心安神的作用,对镇静催眠有较好疗效。穆良静等^[11]对 74 例焦虑性失眠患者予以百乐眠胶囊(4 粒/次,2 次/d)和氟哌噻吨美利曲辛(1 片/次,2 次/d)联合治疗 4 周,总有效率达到 86.49%。朱宇欢^[12]采用百乐眠胶囊(4 粒/次,2 次/d)和丁螺环酮(10 mg/次,3 次/d)联合治疗广泛性焦虑障碍患者 6 周,发现其焦虑症状改善优于单用丁螺环酮,且不良反应发生率也明显降低。

4.3 躯体疾病相关性失眠 躯体多种器质性疾病会导致失眠的发生,例如循环系统、呼吸系统、消化系统、神经系统等器质性疾病患者常伴发失眠症状。

4.3.1 心脑血管系统疾病相关性失眠 原发性高血压病患者常合并失眠,失眠可通过多种机制影响降压效果及血压形态。通常认为,失眠患者具有较高的夜间血压,其血压形态更多地表现为非杓型血压。非杓型高血压病患者更容易发生靶器官损伤,包括微量白蛋白尿、左心室肥厚、颈动脉中层厚度增加以及脑血管意外^[13]。同时,失眠和冠心病也相互关联,相互影响^[14]。临床在治疗心血管疾病的基础上,仍需改善患者的失眠、焦虑症状。邓东明等^[15]对 35 例高血压病伴失眠患者,采用百乐眠胶囊治疗失眠、焦虑症状,疗程 14 d,能明显改善患者的失眠症状,缓解焦虑状态,辅助降压效果优于单用降压药物。

脑卒中与睡眠障碍互为因果,脑卒中后会出现不同程度、不同类型的睡眠障碍,而睡眠障碍的出现还会加重高血压、冠心病、糖尿病等脑血管病危险因素,导致卒中的再发。王乃梅^[16]采用百乐眠胶囊

(4 粒/次,2 次/d)联合帕罗西汀(20 mg)治疗 118 例脑卒中后失眠患者,疗程为 14 d,失眠得到明显改善,总有效率达到 87.09%。

4.3.2 消化系统疾病相关性失眠 功能性消化不良(FD)是指存在腹痛、腹胀等消化道症状,且无器质性病变。FD 患者多伴有睡眠障碍,睡眠障碍是其最常见的胃肠外表现,而且此类患者的症状恶化常与睡眠异常有关。胃食管反流病是一种具有慢性复发倾向的消化道动力障碍性疾病。反流常导致患者从短暂的睡眠中觉醒,觉醒可能对食道有一定的保护作用,但睡眠的反复中断,会导致患者白天的思睡和对睡眠质量的抱怨^[17]。周琮凯等^[18]用莫沙比利分散片联合百乐眠胶囊(1.08 g/次,2 次/d)治疗 36 例震后功能性消化不良患者,治疗 2 周后,总有效率为 97.06%,高于单独服用莫沙比利分散片。杨健等^[19]采用质子泵抑制剂(PPI)、促动力药联合百乐眠胶囊(4 粒/次,2 次/d)治疗 56 例难治性胃食管反流病患者,总有效率为 91.1%,效果优于未使用百乐眠组。

4.3.3 呼吸系统疾病相关性失眠 慢性阻塞性肺疾病患者因体力下降、气喘和反复住院常出现失眠,主要表现为入睡困难,睡眠时间短,易醒,睡眠质量差,白天情绪差,易出现焦虑情绪,严重影响患者的生活质量。苯二氮䓬类镇静催眠药物有抑制呼吸可能,故在无机械辅助通气时该类药物为禁用药物^[20],在绝大多数情况下会放弃治疗失眠或焦虑,或仅给予安慰的心理疗法及谷维素等。百乐眠胶囊为中药制剂,对呼吸无抑制作用。周晓宏等^[21]对于慢性阻塞性肺疾病伴发失眠患者,在常规改善呼吸通道、抗生素、氨茶碱基础上加入中药百乐眠胶囊(1.08 g/次,2 次/d)改善患者的失眠症状,治疗 7 d 后,总有效率为 92.3%。

4.3.4 内分泌系统疾病相关性失眠 糖尿病合并躯体疾病和并发症众多,临床中 2 型糖尿病合并失眠非常多见。糖尿病合并失眠后,失眠导致体内激素分泌发生变化,拮抗胰岛素的激素分泌增多,造成血糖明显升高,血糖波动明显加大,而使血糖不易控制,势必会给治疗带来困难。所以改善睡眠状态、保证睡眠质量,提高生活质量对于糖尿病患者至关重要。周斌和张磊^[22]在治疗 60 例 2 型糖尿病伴失眠症患者中,在常规治疗(医学营养治疗、运动治疗、阿司匹林肠溶片抗血小板、口服降糖药或胰岛素控制血糖)基础上,加服百乐眠胶囊(4 粒,2 次/d,治疗 28 d),发现患者失眠症的治疗总有效率达 90%。

4.3.5 女性更年期相关性失眠 更年期相关性失

眠是更年期女性患者卵巢雌激素分泌减少及垂体促性腺激素增多,造成神经内分泌失调,下丘脑—垂体—卵巢轴反馈系统失调和自主神经系统功能紊乱,导致抑郁、焦虑及失眠的发生,严重影响患者的生活质量。西医以苯二氮革类、非苯二氮革类镇静催眠药治疗为主。司静文等^[23]在治疗 88 例女性更年期失眠症患者中,采用百乐眠胶囊(3 粒/次,3 次/d)改善患者的失眠、焦虑症状,治疗 2 周后,总有效率为 81.81%,不良反应发生率低于地西洋组。

专家组成员(按照姓氏汉语拼音排序):陈贵海(安徽医科大学附属巢湖医院);邓丽影(南昌大学附二院);韩芳(北京大学人民医院);高鹏翔(吉林大学第二医院);顾平(河北医科大学第一医院);顾锡镇(江苏省中医院);郭兮恒(首都医科大学朝阳医院);李艳(广东省中医院);刘泰(广西中医药大学第一附属医院);刘哲宁(湘雅二医院);陆林(北京大学第六医院);贾福军(广东省人民医院);唐向东(四川大学华西医院);汪卫东(中医科学院广安门医院);詹淑琴(首都医科大学宣武医院);赵忠新(第二军医大学长征医院)

参 考 文 献

- [1] 许良,王翘楚.“五脏皆能不寐”治验初探[J].上海中医药杂志,1998(10):14—16.
- [2] 王筠默,姜名瑛.中药药理学[M].上海:上海科学技术出版社,1985:92.
- [3] Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms [J]. Nature, 2005, 437 (7 063): 1 257—1 263.
- [4] 卞勇,唐向东.百乐眠胶囊对失眠症小鼠的治疗机制[J].中华医学杂志,2014,94(46):3 671—3 674.
- [5] 邹建东,贾云,李如英,等.百乐眠胶囊治疗失眠症肝郁阴虚证的临床研究[J].世界中医药,2014,9(4):460—462.
- [6] 赵忠新,窦林平.百乐眠胶囊与复方酸枣仁胶囊治疗失眠临床疗效比较[J].现代中西医结合杂志,2006,15(21):2 911—2 912.
- [7] 田发发,郭婷辉,马云峰,等.百乐眠胶囊联合阿普唑仑治疗重度失眠 85 例总结[J].湖南中医杂志,2005,21(4):48—49.
- [8] 麦觉.百乐眠胶囊治疗顽固性失眠 30 例疗效观察[J].中国医药导报,2009,6(28):74—75.
- [9] 徐韬园.现代精神医学[M].上海:上海医科大学出版社,2000:339—341.
- [10] Neubauer DN. Current and new thinking in the management of comorbid insomnia [J]. Am J Manag Care, 2009, 15 Suppl: S24—S32.
- [11] 穆良静,王智多,周中和.黛力新联合百乐眠治疗焦虑性失眠的临床观察[J].华南国防医学杂志,2012,26(4):323—325.
- [12] 朱宇欢.百乐眠联合丁螺环酮治疗广泛性焦虑障碍 77 例疗效观察[J].中成药,2010,32(7):1 102—1 104.
- [13] Birkenhäger AM, van den Meiracker AH. Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile [J]. Neth J Med, 2007, 65(4):127—131.
- [14] 王丽娜,赵岳.冠心病住院失眠患者心理行为干预的效果分析及模型构建[J].护士进修杂志,2011,26(17):1 542—1 545.
- [15] 邓东明,董正蓉,曾广民.百乐眠胶囊治疗高血压病伴睡眠障碍的疗效观察[J].中国中医药科技,2015,22(4):429—430.
- [16] 王乃梅.帕罗西汀联合百乐眠治疗脑卒中睡眠障碍的临床观察[J].中国医药导刊,2013(6):992;994.
- [17] 王晓青,戈之铮.胃食管反流病与睡眠障碍[J].国际消化病杂志,2008,28(2):127—130.
- [18] 周琮凯,彭廷勇,何熙国.百乐眠胶囊治疗震后功能性消化不良的临床观察[J].内蒙古中医药,2012,31(8):83.
- [19] 杨健,陈高红,殷红霞,等.质子泵抑制剂加铝碳酸镁、百乐眠治疗难治性胃食管反流病的疗效观察[J].实用临床医药杂志,2014,18(21):133—134.
- [20] 吴永丽.酮替芬治疗Ⅱ型呼吸衰竭伴睡眠障碍的临床观察[J].哈尔滨医药,2014,34(5):278—279.
- [21] 周晓宏,陈正祥,谈勇.中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作期合并不寐临床观察[J].实用临床医药杂志,2008,12(3):89—90.
- [22] 周斌,张磊.百乐眠胶囊治疗 2 型糖尿病伴失眠症 60 例观察[J].实用中医药杂志,2015,31(10):953—954.
- [23] 司静文,石子璇,赵娇,等.百乐眠胶囊治疗女性更年期失眠症的疗效观察[J].陕西中医,2014,35(1):46—47.

(收稿日期:2016-03-11)