

百乐眠胶囊治疗失眠症肝郁阴虚证的临床研究

邹建东¹ 贾云² 李如英¹ 姜亚军¹ 顾锡镇¹

(1 南京中医药大学附属医院, 南京, 210029; 2 扬子江药业集团有限公司, 泰州, 225321)

摘要 目的: 评价百乐眠胶囊对失眠症肝郁阴虚证的改善作用。方法: 采用随机、双盲双模拟、平行对照、多中心临床研究方法纳入 10 家医院 454 例失眠症肝郁阴虚证患者。治疗组 342 例服用试验药百乐眠胶囊和天王补心丸模拟剂, 对照组 112 例服用对照药天王补心丸和百乐眠胶囊模拟剂。连续 4 周为 1 个疗程, 观察时间为 5 周。结果: 匹兹堡睡眠质量指数积分的变化及中医证候疗效治疗组均优于对照组, 组间差异具有统计学意义。结论: 百乐眠胶囊治疗失眠症肝郁阴虚证具有较好的疗效及安全性。

关键词 百乐眠胶囊; 失眠症; 肝郁阴虚证

Clinical Study on Bailemian Capsule in Treating Insomnia with Liver Qi Stagnation and Yin Deficiency Syndrome

Zou Jiandong¹, Jia Yun², Li Ruying¹, Jiang Yajun¹, Gu Xizhen¹

(1 Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

2 Yangtze River Pharmaceutical Group Co., Ltd., Taizhou 225321, China)

Abstract Objective: To evaluate effect of Bailemian capsule in improving insomnia with liver qi stagnation and yin deficiency syndrome. **Methods:** A randomized, double-blind, parallel-group, multi-center clinical research was conducted involving 10 hospitals and 454 cases of insomnia patients with liver qi stagnation and yin deficiency. The 342 patients in experimental group received Bailemian capsule and Tianwangbuxin pills simulant. The 112 cases in control group were given Tianwangbuxin pills and Bailemian capsules simulation agent. 4 weeks were one course of treatment, and 5 weeks were observation duration. **Results:** The Pittsburgh Sleep Quality Index score and the efficacy of TCM symptoms in the experimental group were better than that of the control group, and there was a statistically significant difference between two groups. **Conclusion:** Bailemian has good clinical efficacy and safety in treating insomnia with liver qi stagnation and yin deficiency.

Key Words Bailemian Capsules; Insomnia; Liver qi stagnation and yin deficiency

中图分类号: R256.23 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.04.020

失眠症是一种常见的生理心理疾患。据世界卫生组织对 14 个国家 15 个地区的 25 916 名在基层医疗就诊患者进行调查发现, 27% 的人有睡眠问题。据中国睡眠研究会公布的最新睡眠调查结果, 中国成年人失眠发生率为 38.2%, 高于国外发达国家的失眠发生率。长期失眠会严重威胁人们的健康, 对生活和 work 产生不利影响, 甚至会造成严重的事故。本研究为百乐眠胶囊治疗失眠症(肝郁阴虚证)的有效性和安全性的随机、双盲双模拟、平行对照、多中心临床试验研究, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准 1) 西医诊断标准: 参照 1997 年美国睡眠医学研究学会《睡眠障碍国际分类》ICSD 制定^[1]; 2) 中医诊断标准: 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) 制定^[2]; 3) 自愿参加本试验, 并签署知情同

意^[3]; 4) 符合 ICSD 关于失眠症(心理生理性失眠) 的最低诊断标准; 5) 符合中医不寐肝郁阴虚证候的辨证标准^[4]; 6) 匹兹堡睡眠质量指数^[5]; 7) 7 个因子成分的累计分 > 7 分; 7) 病程在 1~12 个月之间; 8) 年龄在 18~70 岁之间, 性别不限; 9) 汉密顿抑郁量表积分 ≥ 8 分, 汉密顿焦虑量表积分 ≥ 7 分不得入组。

1.2 临床资料 本研究由南京中医药大学附属医院伦理委员会的审查批准, 于 2012 年 5 月至 2013 年 5 月由江苏省中医院、长春市中医院、长春中医药大学附属医院、常州市中医院、河北省中医院、济南市中医院、南京市第一医院、南京市中医院、山东中医药大学第二附属医院、扬州市中医院等 10 家单位参加, 参加本试验志愿受试患者共计 454 名分为治疗组 342 例, 其中男 112 例, 女 228 例, 平均年龄 (45.44 ± 13.71) 岁, 平均病程 (5.19 ± 3.04) 个月, 首诊匹兹堡睡眠指数总分 (11.95 ± 2.35); 对照组 112 例, 其中男 38 例, 女 74

基金项目: 国家科技部重大新药创制项目中药新药临床评价研究技术平台(南京)建设(编号: 2012ZX09303009-002); 江苏省人力资源和社会保障厅 333 高层次人才培养工程及六大人才高峰行动计划

通信作者: 邹建东(1970—), 男, 江苏南京人, 副研究员, 博士, 研究方向: 临床研究评价技术, E-mail: 13505158381@163.com

例,平均年龄(43.73 ± 14.78)岁,平均病程(6.00 ± 3.07)个月,首诊匹兹堡睡眠指数总分(11.73 ± 2.42)。两组在性别、年龄、病程、首诊匹兹堡睡眠指数总分等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组具有可比性。

1.3 治疗方法 导入期服用方法:第 $-7 \sim -1$ d(为避免前期服用药物对疗效判断的影响,所以在正式服用试验药品之前的1周,服用安慰剂,相当于一个体内药物成分的清洗)服用导入期安慰剂,4粒/次,2次/d。双盲治疗期服用方法:治疗组服用百乐眠胶囊(扬子江药业集团有限公司生产),4粒/次,2次/d;天王补心丸模拟剂,1丸/次,2次/d,连续4周。对照组服用天王补心丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂生产),1丸/次,2次/d;百乐眠胶囊模拟剂^[6],4粒/次,2次/d,连续4周为1个疗程,第7 d、第14 d、第28 d、第35 d(治疗后随访,可电话进行)各随访1次。观察时间为5周。

1.4 观察指标 1)主要疗效指标:治疗前后匹兹堡睡眠质量指数的变化。2)次要疗效指标:睡眠潜入期(SL)、入睡后觉醒次数(WASO)、嗜睡量表(Epiworth, ESS)、中医证候疗效。3)安全性观察指标:血常规(红细胞总数、血红蛋白、白细胞总数、血小板计数)、尿常规(尿红细胞、尿蛋白)、大便常规+隐血(OB)、心电图,肝功能(AST、ALT、ALP、 γ -GGT、TBIL)、肾功能(BUN、Cr)、不良事件。

1.5 统计学处理 本研究数据报告采用南京中医药大学附属医院和南京海泰医疗信息系统有限公司研发的临床研究数据采集与管理系统(E-Clinical Study)^[7-8],采用SAS 9.2统计分析软件进行数据处理。分类指标的统计描述用例数和百分比表示,计量指标采用均数、标准差、中位数、四分位数、最小值、最大值进行描述。假设检验:主要疗效指标的假设检验用优效性检验。其余指标用双侧显著性检验,取显著性水平 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组病例完成情况 10家中心共计入组454例,治疗组342例、对照组112例,治疗组完成试验病例占97.66%;脱落占2.34%;对照组完成试验病例占97.32%,脱落占2.68%。其中:全分析集452例(治疗组340例、对照组112例)占入组病例的99.56%。安全性分析集453例(治疗组341例、对照组112例)占入组病例的99.78%。

2.2 两组匹兹堡睡眠质量指数总分评分 治疗后的组间比较和改善情况的组间比较差异均有统计学意

义。两组试验前后的组内比较差异均有统计学意义。证明治疗组与对照组均可改善失眠症患者的匹兹堡睡眠质量指数总分,且治疗组优于对照组,见表1。

表1 匹兹堡睡眠质量指数总分变化分析(FAS)

组别	例数	治疗前	治疗后	治疗后-治疗前
治疗组	340	12.29 ± 4.08	5.40 ± 3.82	-6.89 ± 3.71
对照组	112	12.21 ± 4.61	$6.48 \pm 3.95^*$	$-5.63 \pm 3.22^{**}$

注:组间比较,* $P = 0.0116$,** $P = 0.0006$ 。

2.3 睡眠潜入期 治疗前和治疗后各观察时点的睡眠潜入期,以及治疗后各时点治疗前后睡眠潜入期的差值的组间比较差异均无统计学意义,但是各时点的组内前后配对比较差异有统计学意义。说明治疗组与对照组均可改善失眠症患者的睡眠潜入期,见表2。

表2 睡眠潜入期(min)(FAS)

组别	例数	第1次	第2次	第3次	第4次
治疗组	340	53.83 ± 34.43	42.62 ± 32.28	32.57 ± 24.07	36.57 ± 27.65
对照组	112	56.96 ± 37.83	45.07 ± 32.27	23.06 ± 16.00	27.16 ± 20.22

2.4 入睡后觉醒次数 治疗前和治疗后各观察时点的入睡后觉醒次数,以及治疗后各时点治疗前后入睡后觉醒次数的差值的组间比较差异均无统计学意义,但是各时点的组内前后配对比较差异有统计学意义。说明治疗组与对照组均可改善失眠症患者的入睡后觉醒次数,见表3。

表3 入睡后觉醒次数(次数)(FAS)

组别	例数	第1次	第2次	第3次	第4次
治疗组	340	2.21 ± 1.25	1.74 ± 1.16	1.33 ± 0.94	0.94 ± 0.89
对照组	112	2.13 ± 1.15	1.79 ± 0.94	1.41 ± 0.93	1.03 ± 0.79

2.5 嗜睡量表(Epiworth, ESS) 治疗前和治疗后各观察时点的计分,以及治疗后各时点治疗前后计分的差值的组间比较差异均无统计学意义,但是各时点的组内前后配对比较差异有统计学意义。说明治疗组与对照组均可改善失眠症患者的Epiworth嗜睡量表总分,见表4。

表4 嗜睡量表总积分记分(FAS)

组别	例数	第1次	第2次	第3次	第4次
治疗组	340	5.01 ± 3.49	3.86 ± 2.97	3.25 ± 2.88	2.61 ± 2.55
对照组	112	4.81 ± 3.36	3.91 ± 2.95	3.15 ± 2.55	2.58 ± 2.53

表5 中医证候疗效(FAS)

组别	例数	临床痊愈	显效	进步	无效
治疗组	340	47(13.82)	155(45.59)	96(28.24)	42(12.35)**
对照组	112	9(8.04)	34(30.35)	49(43.75)	20(17.86)

注:CMH检验,** $P = 0.0007 < 0.01$ 。

2.6 中医证候疗效 两组中医证候疗效的组间比较差异有统计学意义,治疗组优于对照组,见表5。

2.7 安全性评价 本次临床研究未发现研究药物对受试者的造血系统及肾功能等有不良影响。本次临床研究共发生4例6例次不良事件,其中治疗组2例3例次不良事件,例数发生率为0.59%,对照组2例3例次不良事件,例数发生率为1.79%。治疗组不良事件表现为1例轻度肝功能异常,为一过性的,未停药,不影响继续治疗,判定跟药物可能无关;1例结膜炎、混合痔伴血栓,判定跟药物可能无关。对照组1例轻度肝功能异常,为一过性的,未停药,不影响继续治疗,判定跟药物可能无关;1例头昏、胃不适,判定跟药物可能无关。

3 讨论

百乐眠胶囊为胶囊剂,内容物为棕褐色至黑色的粉末,味苦,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、丹参组成,辅料为淀粉。功效为滋阴清热,养心安神,用于肝郁阴虚型失眠症,症见入睡困难、多梦易醒、醒后不眠、头晕乏力、烦躁易怒、心悸不安等。方中百合、刺五加为君药,具有滋阴清热、养心安神、益气健脾、补益肝肾的作用;首乌藤、合欢花、珍珠母、生石膏、酸枣仁、茯苓、远志为臣药,协助君药,可增强宁心安神之力;玄参、地黄、麦冬、五味子、丹参为佐药,具有滋阴

养血除烦,补肾养心的功效;灯心草为使药,可助群药之力,走而不守,诸药协同,共奏滋阴清热、宁心安神之功效。临床前药理显示该药物有一定的镇静作用,能协同戊巴比妥钠的中枢抑制作用,延长睡眠时间,并且具有协同催眠的作用及较弱的抗惊厥作用。本次试验以天王补心丸为对照药,治疗失眠症肝郁阴虚证,结果显示百乐眠胶囊治疗失眠症(肝郁阴虚型)具有较好的临床疗效和安全性。

参考文献

- [1] 美国睡眠医学研究学会.《睡眠障碍国际分类》ICSD[J]. 中国中医基础医学杂志,1999,7(5):62-63.
- [2] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分[S]. 北京:中国中医药出版社,2008:7.
- [3] 汪秀琴,熊宁宁,刘沈林. 临床试验的伦理审查:风险与受益分析[J]. 中国临床药理学与治疗学,2003,8(6):718-720.
- [4] 中国精神科学会. 失眠症、嗜睡症诊断标准[S]. 中国中医基础医学杂志,1998,4(3):62.
- [5] 刘贤臣,唐茂芹,胡蕾,等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J]. 中华精神科杂志,1996,29(2):103-107.
- [6] 卜肇燕,熊宁宁,吴静. 临床试验中对照选择的国际伦理要求[J]. 中国临床药理学与治疗学,2003,8(2):215-218.
- [7] 刘芳,熊宁宁,蒋萌. 临床试验源文件与源数据的管理[J]. 南京中医药大学学报,2004,20(1):49-50,53.
- [8] 邹建东,熊宁宁,卜肇燕. 审核临床试验数据的操作规程与SAS程序[J]. 中国临床药理学与治疗学,2003,8(5):596-600.

(2013-08-09 收稿 责任编辑:王明)

(上接第431页)

参考文献

- [1] 苗裕,杨进. “肺与大肠相表里”理论论述及临床应用浅析[J]. 中医药导报,2009,15(12):7-9.
- [2] 张丽亚. 从过敏性皮肤病窥视“肺主皮毛”的理论依据[D]. 北京:北京中医药大学,2008.
- [3] 戴志琴. 荨麻疹的病因与治疗方法分析[J]. 临床合理用药,2011,4(4B):65.
- [4] 倪容之. 现代皮肤病治疗学[M]. 北京:北京人民军医出版社,2009:39.
- [5] 李曰庆. 中医外科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:177-179.
- [6] 赵大奎. 朱祝生教授应用“治肺疗皮”之法辨治皮肤病经验举隅[J]. 贵阳医学院学报,2007,29(3):11-12.
- [7] 邢良. 浅谈“肺主皮毛”理论辨证论治瘾疹[J]. 中医药学报,2012,40(3):130-131.
- [8] 张艳丽. “肺主皮毛”理论在哮喘、荨麻疹患者发病过程中的体现及与黏膜免疫相关性研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2011.
- [9] 张金波. 肺、大肠、皮毛相关理论对银屑病防治的意义[D]. 济南:山东中医药大学,2010.
- [10] 何逾祥. 普鲁卡因治疗腹型荨麻疹疗效分析[J]. 大家健康,2013,7(7):23-24.
- [11] 孙怡. 连朴饮加减治疗肠胃湿热型荨麻疹的临床观察[D]. 哈尔滨:

黑龙江中医药大学,2012.

- [12] 张茂林,邱幸凡,马卓飞. 肺与皮肤老化相关的理论探讨[J]. 中医药学刊,2006,24(1):125-126.
- [13] 宫振甲,宋顺鹏. 皮毛与大肠关系的探讨与研究[J]. 四川中医,2008,26(2):9-10.
- [14] 刘声. 从上皮组织细胞变化分析肺与大肠相表里的内涵[D]. 北京:北京中医药大学,2011.
- [15] 李曰庆. 中医外科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:177-179.
- [16] 段富津. 方剂学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2006:221,65.
- [17] 高树中,杨骏. 针灸治疗学[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:128.
- [18] 李冬梅,赵吉平. 浅析曲池在过敏性皮肤病中的作用[J]. 针灸临床杂志,2006,22(6):41-42.
- [19] 李领娥,赵建群,白艳秋. 中药保留灌肠疗法在皮肤科中的应用[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊,2006,5(4):232.
- [20] 李领娥,胡素叶,张金芳,等. 马齿苋保留灌肠治疗食物引起急性荨麻疹30例临床观察[J]. 新中医,2013,45(1):65-66.
- [21] 潘虹霞,肖江,陈志明. 中药灌肠疗法在临床上的运用[J]. 中医外治杂志,2009,18(6):56-57.
- [22] 李鸿涛,王柳青,莫芳芳,等. 肺肠相关理论在外感热病中的应用[J]. 中医杂志,2013,54(11):978-982.

(2014-03-11 收稿 责任编辑:洪志强)