

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.22.011

临床研究

心仁神安胶囊治疗失眠阴虚火旺挟痰证的多中心随机双盲安慰剂平行对照临床研究

刘芳, 姜亚军, 常诚, 邹建东, 熊宁宁*

(江苏省中医院, 江苏省南京市汉中路 155 号, 210029)

摘要 目的 评价心仁神安胶囊治疗失眠阴虚火旺挟痰证的有效性与安全性。方法 采用多中心随机、双盲、安慰剂平行对照方法, 115 例患者分为治疗组 57 例, 对照组 58 例, 两组均在进行睡眠卫生教育的基础上, 治疗组加服心仁神安胶囊, 对照组加服安慰剂, 均每次 3 粒, 每日 3 次, 连续 28 天。治疗前后观察两组患者匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 总分及 7 因子积分、中医症状积分, 并于治疗后评价两组患者疾病疗效、中医证候疗效及安全性。结果 治疗组疾病疗效总有效率、中医证候疗效总有效率分别为 70.18%、49.12%, 均显著高于对照组的 20.69%、5.17% ($P < 0.01$)。两组治疗后 PSQI 总分均较治疗前显著下降 ($P < 0.01$), 且治疗组改善优于对照组 ($P < 0.01$); 除因子 VI 催眠药物外, 两组患者治疗后 PSQI 其他各因子得分分布与治疗前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 且治疗组治疗后因子 I 主观睡眠质量、因子 II 入睡时间、因子 III 睡眠时间、因子 IV 睡眠效率、因子 VII 日间功能障碍改善均优于对照组 ($P < 0.01$)。除对照组的胸脘痞闷症状外, 对照组与治疗组各中医症状治疗前后比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且治疗组除口苦、耳鸣、盗汗、腰膝酸软外各中医症状积分改善均优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。两组治疗期间均未发生明显不良反应。结论 心仁神安胶囊治疗失眠阴虚火旺挟痰证疗效确切, 能显著改善患者症状。

关键词 失眠; 心仁神安胶囊; 阴虚火旺挟痰证; 匹兹堡睡眠质量指数

失眠一般指患者对睡眠时间和/或睡眠质量不满并影响日间功能的一种主观感觉, 中医学称之为“不寐”或“目不瞑”。一项涉及全球 10 个国家的流行病学研究结果显示, 24% 的被调查者有睡眠问题^[1]。长期失眠影响患者的生活和工作, 并造成巨大的心理负担。中医治疗能针对不同证候进行辨治, 具有疗效好、副作用少的优势^[2-4]。本研究观察心仁神安胶囊治疗失眠阴虚火旺挟痰证的临床疗效, 报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集 2009 年 3 月至 6 月在江苏省中医院、江苏省中西医结合医院、苏州市中医院门诊就诊的失眠阴虚火旺挟痰证患者 115 例。治疗组 57 例, 其中男 16 例, 女 41 例, 年龄 22 ~ 65 岁, 平均 (43.32 ±

12.44) 岁, 身高 (163.89 ± 7.11) cm, 体重 (60.53 ± 10.19) kg, 病程 (19.16 ± 22.17) 个月, 汉密尔顿抑郁量表 (HAMD)^[5 122-127] 评分 (5.53 ± 1.15) 分, 汉密尔顿焦虑量表 (HAMA)^[5 134-137] 评分 (3.79 ± 1.32) 分。对照组 58 例, 其中男 20 例, 女 38 例, 年龄 22 ~ 65 岁, 平均 (41.60 ± 11.77) 岁, 身高 (163.76 ± 7.36) cm, 体重 (60.37 ± 8.89) kg, 病程 (17.21 ± 16.42) 个月, HAMD 评分 (5.19 ± 1.44) 分, HAMA 评分 (3.86 ± 1.08) 分。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。

1.2 诊断标准及中医辨证标准

失眠西医诊断标准参照《中国精神障碍分类与诊断标准》^[6]: 1) 睡眠障碍包括难以入睡、睡眠不深、易醒、多梦、早醒、醒后不易再睡, 醒后感不适、疲乏或白天困倦; 2) 持续 1 个月以上; 3) 失眠引起患者痛苦, 活动效率下降, 或妨碍社

* 通讯作者: xiongenn98@163.com, (025) 86555033

会功能; 4) 非器质性躯体疾病或精神疾病。

失眠阴虚火旺挟痰证中医诊断及辨证标准参照《中医内科学》^[7-9] 制定: 睡眠质量差或入睡困难或易醒, 心悸, 烦躁易怒, 胸脘痞闷, 多梦, 口干少津或口苦, 盗汗, 头晕耳鸣, 健忘, 腰膝酸软, 舌质红、少苔或苔薄腻, 脉细数或滑数。

1.3 纳入标准

符合上述疾病诊断及中医辨证标准; 匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) > 7 分^[10], 年龄 18 ~ 65 岁, 签署知情同意书。

1.4 排除标准

继发性失眠 (与其他精神障碍、内科疾病、物质所致失眠); 睡眠卫生不良; 环境性睡眠障碍; 时差变化综合征、倒班工作睡眠障碍等; 合并睡眠呼吸暂停综合征; HAMD 评分 ≥ 8 分且 HAMA 评分 ≥ 7 分者。

2 方法

2.1 研究设计方法

2.1.1 随机 采用中心分层、区组随机化方法。借助 SAS 9.13 统计分析系统产生受试者所接受处理 (试验药和对照药) 的试验药物随机编码; 同时, 3 家中心按拼音首字母排序, 进行中心随机编码, 每一中心分配相互衔接的连续编码药物。根据试验中心随机编码和试验药物随机编码的序列以及分配的病例数, 分配试验用药。

2.1.2 盲法 采用双盲法设计, 二级设盲, 第一级为各药物编码所对应的组别 (A、B 组), 第二级为两组所对应的处理 (试验组、对照组)。两级盲底各一式两份, 分别单独密封, 由组长单位和申办者保存。试验药物随机编码为受试者唯一识别码。各中心指定一名试验用药管理员。研究者筛选合格受试者后, 由试验用药管理员根据受试者入组先后顺序和药物编号从小到大顺序逐例发药。每一编码药物均有对应的应急信件, 用于紧急破盲, 试验结束后统一收回。

2.1.3 对照 采用安慰剂平行对照。由南京同仁堂药业有限责任公司按照盲法要求制作安慰剂, 其剂型、外观、气味、重量等与心仁神安胶囊一致。并与试验药物外包装和标签一致, 仅药物编码不同。

2.2 治疗方法

治疗组口服心仁神安胶囊 (由生地黄、酸枣仁、莲子心、远志、陈皮、甘草组成, 南京同仁堂药业有限责任公司生产, 国家药品监督管理局药物

临床研究批件号: 2003L01917, 批号 090301, 0.45 g/粒), 对照组口服安慰剂 (南京同仁堂药业有限责任公司), 均每次 3 粒, 每日 3 次。两组均进行睡眠卫生教育^[11], 包括要求患者睡眠环境安全、隐密性好, 使患者安心入睡; 维持固定的起床时间, 避免昼夜节奏紊乱; 避免午睡或白天小睡, 睡前冲温水澡, 增强晚间的睡眠欲望; 注意饮食调节, 避免摄入咖啡因、酒、尼古丁等。

两组患者疗程均为 4 周。

2.3 观察指标及方法

治疗前后分别记录两组患者 PSQI 总分及 7 因子分^[10]并进行中医症状评分, 方法参考文献^[7-9]制定: 睡眠质量按很好、好、较差、很差分别计 0、2、4、6 分, 入睡困难频度、入睡困难程度、易醒频度、易醒程度、多梦、心悸、心烦易怒、胸脘痞闷按无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分, 口干少津、头晕、口苦、盗汗、耳鸣、健忘、腰膝酸软按无、有分别计 0、1 分。

治疗前后监测患者血常规、尿常规、大便常规 + 潜血, 肝、肾功能及心电图。

2.4 疗效判定标准

疾病疗效标准^[12]: PSQI 总分减分率 = (治疗前 PSQI 总分 - 治疗后 PSQI 总分) / 治疗前 PSQI 总分 × 100%。痊愈: PSQI 总分减分率 ≥ 75%; 显效: 50% ≤ PSQI 总分减分率 < 75%; 进步: 25% ≤ PSQI 总分减分率 < 50%; 无效: PSQI 总分减分率 < 25%。总有效 = 痊愈 + 显效。

中医证候疗效判定标准^[12]: 中医症状总积分减分率 = (治疗前中医症状总积分 - 治疗后中医症状总积分) / 治疗前中医症状总积分 × 100%。痊愈: 中医症状总积分减分率 ≥ 95%; 显效: 70% ≤ 中医症状总积分减分率 < 95%; 进步: 30% ≤ 中医症状总积分减分率 < 70%; 无效: 中医症状总积分减分率 < 30%。总有效 = 痊愈 + 显效。

2.5 统计学方法

采用 SAS 9.13 统计软件进行数据分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 符合正态分布且方差齐者采用 t 检验; 不符合正态分布者用秩和检验; 计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 PSQI 总分及因子分分布情况比较

表 1、表 2 示, 治疗后两组患者 PSQI 总分均

较治疗前显著下降 ($P < 0.01$), 且治疗组较对照组下降更明显 ($P < 0.01$)。除因子Ⅵ催眠药物外, 两组患者治疗后其他各因子得分分布与治疗前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗组治疗后因子Ⅰ主观睡眠质量、因子Ⅱ入睡时间、因子Ⅲ睡眠时间、因子Ⅳ睡眠效率、因子Ⅶ日间功能障碍改善均优于对照组 ($P < 0.01$)。

表 1 两组失眠阴虚火旺挟痰证患者治疗前后 PSQI 总分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	57	13.67 ± 1.90	5.74 ± 2.59* [△]
对照组	58	13.90 ± 1.63	9.74 ± 3.22*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

表 2 两组失眠阴虚火旺挟痰证患者治疗前后 PSQI 因子分分布情况比较 (例)

因子	组别	例数	治疗前				治疗后			
			0分	1分	2分	3分	0分	1分	2分	3分
Ⅰ 主观睡眠质量	治疗组	57	0	1	47	9	19	31	7	0
	对照组	58	0	0	46	12	2	23	29	4
Ⅱ 入睡时间	治疗组	57	1	1	8	47	4	31	15	7
	对照组	58	0	0	6	52	2	5	24	27
Ⅲ 睡眠时间	治疗组	57	0	1	16	40	25	18	11	3
	对照组	58	0	2	16	40	5	18	24	11
Ⅳ 睡眠效率	治疗组	57	2	7	12	36	26	21	8	2
	对照组	58	0	6	10	42	9	15	20	14
Ⅴ 睡眠障碍	治疗组	57	0	40	17	0	3	53	1	0
	对照组	58	0	40	17	1	0	55	3	0
Ⅵ 催眠药物	治疗组	57	50	1	4	2	57	0	0	0
	对照组	58	55	0	4	2	58	0	0	0
Ⅶ 日间功能障碍	治疗组	57	1	9	32	15	8	44	4	1
	对照组	58	3	4	37	14	7	24	24	3

3.2 两组患者疾病疗效比较

表 3 示, 治疗组疾病疗效痊愈率与总有效率均优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 3 两组失眠阴虚火旺挟痰证患者疾病疗效比较 例 (%)

组别	例数	痊愈	显效	进步	无效	总有效
治疗组	57	8(14.04)	32(56.14)	11(19.30)	6(10.52)	40(70.18)
对照组	58	1(1.72)	11(18.97)	21(36.21)	25(43.10)	12(20.69)

3.3 两组患者中医证候疗效比较

表 4 示, 两组患者中医证候疗效总有效率比较, 治疗组优于对照组 ($P < 0.01$)。

表 4 两组失眠阴虚火旺挟痰证患者中医证候疗效比较 例 (%)

组别	例数	痊愈	显效	进步	无效	总有效
治疗组	57	1(1.75)	27(47.37)	23(40.35)	6(10.53)	28(49.12)
对照组	58	0	3(5.17)	24(41.38)	31(53.45)	3(5.17)

3.4 两组患者治疗前后中医症状积分分布比较

表 5 示, 治疗前后比较, 除对照组的胸脘痞闷症状差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 外, 对照组其他中医症状与治疗组各中医症状均显著改善 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后, 除口苦、盗汗、耳鸣、腰膝酸软外, 治疗组各中医症状积分改善均优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.5 安全性

两组治疗期间均未发生明显不良反应。血、尿、大便常规 + 潜血, 肝、肾功能, 心电图均未见有临床意义的异常改变。

表 5 两组失眠阴虚火旺挟痰证患者中医症状积分分布治疗前后比较 (例)

中医症状	组别	例数	治疗前				治疗后				P 值
			0分	1分	2分	3分	0分	1分	2分	3分	
睡眠质量*	治疗组	57	0	1	48	8	20	30	7	0	<0.0001
	对照组	58	0	0	47	11	2	23	29	4	
入睡困难 频度	治疗组	57	1	5	19	32	19	31	6	1	<0.0001
	对照组	58	0	4	19	35	4	21	28	5	
入睡困难 程度	治疗组	57	1	4	46	6	11	37	9	0	<0.0001
	对照组	58	0	3	48	7	6	17	32	3	
易醒频度	治疗组	57	0	2	13	42	3	34	18	2	<0.0001
	对照组	58	0	0	12	46	2	8	26	22	
易醒程度	治疗组	57	0	7	47	3	9	41	7	0	<0.0001
	对照组	58	0	8	47	3	2	26	29	1	
多梦	治疗组	57	8	20	24	5	32	23	1	1	0.0001
	对照组	58	3	27	23	5	11	44	3	0	
心悸	治疗组	57	30	24	2	1	52	4	1	0	0.0303
	对照组	58	52	4	1	0	44	13	1	0	

注: * 睡眠质量计分分别为 0、2、4、6 分

续表 5 两组失眠阴虚火旺挟痰证患者中医症状积分分布治疗前后比较 (例)

中医症状	组别	例数	治疗前				治疗后				P 值
			0 分	1 分	2 分	3 分	0 分	1 分	2 分	3 分	
心烦易怒	治疗组	57	25	18	14	0	45	12	0	0	0.0117
	对照组	58	24	22	12	0	33	25	0	0	
胸脘痞闷	治疗组	57	37	19	0	1	53	3	0	1	0.0083
	对照组	58	35	22	1	0	43	15	0	0	
口干少津	治疗组	57	13	44			49	8			<0.0001
	对照组	58	13	45			22	36			
头晕	治疗组	57	31	26			52	5			0.0441
	对照组	58	34	24			45	13			
健忘	治疗组	57	24	33			50	7			0.0028
	对照组	58	24	34			37	21			
口苦	治疗组	57	43	14	0	0	54	3	0	0	0.7331
	对照组	58	45	13	0	0	53	5	0	0	
盗汗	治疗组	57	40	17	0	0	54	3	0	0	0.9841
	对照组	58	46	12	0	0	56	2	0	0	
耳鸣	治疗组	57	44	13	0	0	53	4	0	0	0.6590
	对照组	58	52	6	0	0	56	2	0	0	
腰膝酸软	治疗组	57	21	36	0	0	50	7	0	0	0.0641
	对照组	58	29	29	0	0	43	15	0	0	

注: * 睡眠质量计分分别为 0、2、4、6 分

4 讨论

失眠通常表现为入睡困难、睡眠维持障碍、早醒、睡眠质量下降和总睡眠时间减少,可伴有日间功能障碍。《中国成人失眠诊断与治疗指南》^[3]提出治疗失眠的总体目标为:1)改善睡眠质量和/或增加有效睡眠时间;2)恢复社会功能,提高患者的生活质量;3)减少或消除与失眠相关的躯体疾病或与躯体疾病共病的风险;4)避免药物干预带来的负面效应。尽管具有催眠作用的药物种类繁多,但其中大多数药物的主要用途并不是治疗失眠。目前常用苯二氮䓬类和非苯二氮䓬类催眠药物,有心理障碍时可加用有镇静作用的三环类抗抑郁药物,虽然其改善睡眠的疗效较为确切,但其不良反应较多,如日间困倦、头昏、肌张力减退、跌倒、认知功能减退等,易产生耐受性和依赖性,还可出现失眠反弹和戒断综合征,且苯二氮䓬类禁用于妊娠或哺乳期的妇女、肝肾功能损害者、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者以及重度通气功能缺损者,老年患者也应慎重使用^[4]。中医药治疗失眠越来越受到人们的关注,其疗效可靠,不良反应少,且不易产生依赖性^[5]。

中医学认为,情志所伤,饮食失节,劳逸失调,久病体虚,可致脏腑机能紊乱,气血失和,阴阳失调,阴虚不能纳阳,或阳虚不得入于阴,心神不安而致不寐。心仁神安胶囊是南京同仁堂药业有限责任公司研制的中药新药。方中生地黄养阴生

津,酸枣仁、远志宁心安神,莲子心养心安神,陈皮、甘草健脾化痰,共奏养阴清心、化痰安神的作用,生地黄甘苦微寒,莲子心苦寒,配以远志、陈皮之辛苦温药,不致因苦寒而损脾胃,亦可防生地黄滋阴而有碍气机。本研究结果显示,心仁神安胶囊能改善失眠阴虚火旺挟痰证患者的睡眠质量及日间功能障碍、缩短入睡时间、延长睡眠时间,还能改善易醒、多梦、心悸、心烦易怒、胸脘痞闷、口干少津、头晕、健忘等症状,且无明显不良反应,说明心仁神安胶囊治疗失眠阴虚火旺挟痰证安全有效。

参考文献

[1] SOLDATOS CR, ALLAERT FA, OHTA T, et al. How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries [J]. Sleep Med, 2005, 6(1): 5-13.

[2] 耿嘉玮,于青. 当归六黄汤加减治疗女性更年期失眠 32 例疗效观察 [J]. 中医杂志, 2014, 55(18): 1581-1583.

[3] 贾玉,贾跃进,郑晓琳. 中医对失眠认识的探讨及展望 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(1): 163-166.

[4] 韩旭,李七一,郭宏敏,等. 珍枣胶囊治疗阴虚火旺型老年失眠患者 33 例临床研究 [J]. 中医杂志, 2014, 55(2): 125-128.

[5] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1993.

[6] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准 [M]. 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2011: 103-412.

[7] 周仲瑛. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社,

- 2004; 379.
- 〔1〕王永炎,鲁兆麟. 中医内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 314.
- 〔2〕张伯臾. 中医内科学 [M]. 5 版. 上海: 上海科技出版社, 1984: 114.
- 〔3〕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.
- 〔4〕王维治. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 259.
- 〔5〕国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 19-20.
- 〔6〕中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南 [J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 534-540.
- 〔7〕赵晓东,时晶,杨益昌,等. 失眠的诊断与中医治疗 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(1): 2641-2643.
- 〔8〕杨艳红. 中医药治疗失眠的研究概况 [J]. 湖南中医杂志, 2014, 36(6): 156-158.

Multicenter, Randomized, Double Blind and Placebo Parallel Controlled Trial for Xinren Shen'an Capsule (心仁神安胶囊) in Treating Insomnia of Fire Excess due to Yin-deficiency with Phlegm Syndrome

LIU Fang, JIANG Yajun, CHANG Cheng, ZOU Jiandong, XIONG Ningning

(Chinese Medicine Hospital of Jiangsu Province, Nanjing, 210029)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of Xinren Shen'an Capsule (心仁神安胶囊) in treating insomnia of fire excess due to Yin-deficiency with phlegm syndrome. **Methods** Using multi-center, randomized, double-blind, placebo parallel controlled method, the researchers divided 115 patients into the treatment group (57 cases) and the control group (58 cases). Sleep health education was conducted in both groups. In addition, the treatment group was given Xinren Shen'an Capsule, and the control group was given placebo, with 3 capsules each time, 3 times per day, for 28 days. The researchers observed the total score of Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and the score of 7 factors, Chinese medicine symptom score in the two groups before and after treatment, and evaluated the curative effect, Chinese medicine syndrome efficacy and safety after treatment. **Results** In the treatment group, the total effective rate and the Chinese medicine syndrome curative effect were 70.18% and 49.12% respectively, which were significantly higher than 20.69% and 5.17% in the control group ($P < 0.01$). After treatment, the total score of PSQI in the two groups were significantly lower than that before treatment ($P < 0.01$), and the improvement of the treatment group was superior to that of the control group ($P < 0.01$). Except factor hypnotic drugs, PSQI factors score distribution after treatment in the two groups had significant difference with those before treatment ($P < 0.01$). The improvement of subjective sleep quality, time of falling asleep, sleep time, sleep efficiency, daytime dysfunction after treatment in the treatment group was all better than that in the control group ($P < 0.01$). Except chest and epigastric fullness and distress in the control group, the Chinese medicine symptoms in the two groups were significantly improved after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Except mouth bitterness, tinnitus, night sweat, soreness and weakness of waist and knees, the score improvement of other Chinese medicine symptoms was better than that of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no significant adverse reaction in both groups during the treatment. **Conclusion** Xinren Shen'an Capsule in treating insomnia with fire excess due to Yin-deficiency with phlegm syndrome seems to have definite curative effect, and can significantly improve the symptoms. **Keywords** insomnia; Xinren Shen'an Capsule; fire excess due to Yin-deficiency with phlegm syndrome; Pittsburgh sleep quality index (PSQI)

(收稿日期: 2015-07-04; 修回日期: 2016-08-10)

编辑: 焦爽