

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.24.008

临床研究

七叶神安滴丸治疗失眠症气虚证的随机、双盲、平行对照、多中心临床研究

陈文洁¹, 何春颖¹, 陈芷妍¹, 詹敏¹, 杜毅达¹, 韩富华¹, 孙林娟^{1✉},
张允岭¹, 张云生², 史云龙², 张凯², 和肇有²

1. 中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场路1号, 100091; 2. 云南金七制药有限公司

[摘要] **目的** 探讨七叶神安滴丸干预失眠症气虚证的有效性及安全性。**方法** 采用多中心、随机、双盲、平行对照试验方法, 收集9家医院失眠症气虚证患者288例, 按照3:1比例随机分为治疗组216例, 对照组72例。两组均给予基础治疗。治疗组再给予七叶神安滴丸, 对照组再给予七叶神安滴丸模拟剂, 两组均每日3次, 每次300 mg, 饭后口服, 疗程4周。治疗前后采用匹兹堡睡眠质量量表(PSQI)评价睡眠质量, 疲劳严重度量表(FSS)评价疲劳程度; 记录实验期间不良事件发生情况评价安全性; 治疗后判定临床疗效。结果有效性评价分析采用全分析(FAS)集及符合方案(PPS)集分析; 安全性指标以安全性(SS)集进行分析。**结果** 288例患者均进入SS集, 284例均进入FAS集(治疗组212例, 对照组72例), 247例进入PPS集(治疗组185例, 对照组62例)。FAS集: 治疗组临床总有效率(76.89%)明显高于对照组(27.78%)($P<0.0001$); PPS集: 治疗组临床总有效率(84.86%)明显高于对照组(30.65%)($P<0.0001$)。PPS集与FAS集结果均显示, 两组患者治疗后PSQI评分及FSS评分均较本组治疗前下降($P<0.0001$), 且治疗后治疗组较对照组明显降低($P<0.0001$); 治疗组PSQI评分及FSS评分治疗前后差值较对照组明显增加($P<0.0001$)。治疗组不良事件发生率为6.94%(15/216), 对照组为4.17%(3/72), 均与试验无相关性。**结论** 七叶神安滴丸治疗失眠症气虚证疗效较好, 安全性较高。

[关键词] 失眠症; 气虚证; 睡眠质量; 疲劳; 随机对照试验; 七叶神安滴丸

失眠症是一种常见的睡眠障碍, 指患者对其睡眠体验不满足, 且影响到日常生活、工作的主观体验^[1]。失眠症除表现为睡眠异常, 如入睡困难、睡眠维持困难、易醒、多梦等, 还常伴有头痛头晕、疲劳、易怒、注意力难以集中、乏力、健忘等, 长期失眠会降低患者生活工作质量, 引起或伴发抑郁、焦虑等精神疾病^[2]。目前临床多使用苯二氮草类镇静催眠药物, 或者联合抗抑郁、抗焦虑等药物综合治疗, 但存在依赖性并易出现停药后的戒断反应等情况^[3]。中医药治疗失眠具有不良反应少、安全性高等优势^[4-5]。七叶神安滴丸提取自中药三七叶, 功能主治立足于益气安神, 活血止痛。既往研究^[6-7]发现, 七叶神安滴丸联合盐酸多塞平片可以改善睡眠, 但无法明确单独应用七叶神安滴

丸的临床疗效, 故本研究采用随机对照试验评价七叶神安滴丸在失眠症治疗过程中的临床疗效, 为中医药治疗失眠提供更多证据。本研究已通过中国中医科学院西苑医院伦理委员会审批(批件号: 2019XL017-2), 并已于中国临床试验注册中心(www.chictr.org.cn)完成注册(注册号: ChiCTR2000041334)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《ICD-10精神与行为障碍分类》^[8]中非器质性失眠症诊断标准: 1) 主诉或是入睡困难, 或是难以维持睡眠, 或是睡眠质量差; 2) 这种睡眠紊乱每周至少发生3次并持续1个月以上; 3) 日夜专注于失眠, 过分担心失眠的后果; 睡眠质和/或量的不满意引起了明显的苦恼或

✉ 通讯作者: sunlinjuan888@163.com

影响了社会及职业功能。

中医诊断及辨证标准参照《不寐（非器质性失眠症）中医诊疗方案（试行）》^[9] 诊断为不寐，结合临床实际辨证为气虚证。主症：失眠（不易入睡/睡而不实/多眠易醒/醒后不能再睡），神疲乏力；次症：四肢倦怠，气短懒言，心悸健忘，心烦多梦；舌淡苔白，脉细。具备所有主证且次证 ≥ 1 项，舌脉符合即可辨证。

1.2 纳入标准

1) 符合中西医诊断及辨证标准；2) 年龄 45~75 岁；3) 匹兹堡睡眠质量量表评分（Pittsburgh sleep quality index, PSQI 评分）^[10] > 5 分；4) 受试者自愿受试并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 由于工作原因睡眠昼夜节律颠倒；2) 继发性失眠（与其他各种疾病相关或引发的失眠）及环境性睡眠障碍等；3) 汉密顿抑郁量表（17 项）^[11] 总积分 ≥ 17 分，汉密顿焦虑量表^[12] 总积分 ≥ 14 分。4) 1 周内使用其他治疗失眠症的中药及中成药或非短效镇静催眠药以及抗抑郁、抗焦虑药物者；5) 有出血倾向且正在进行抗血小板治疗者；6) 妊娠期、哺乳期妇女；7) 具有严重的原发性心、肝、肺、肾、血液系统病或影响生存的严重疾病；8) 怀疑或确有酒精、药物滥用病史者；9) 过敏体质，如对两种或以上药物或食物过敏史者，或已知对本药成分过敏者；10) 近 3 个月内参加过其他药物临床试验者。

1.4 脱落标准

1) 患者自行退出；2) 失访。

1.5 剔除标准

1) 纳入后发现不符合纳入标准，或符合排除标准的误纳入者；2) 随机化后未服用过一次试验药物者；3) 随机化后无任何试验记录者；4) 专业医师判定患者的夹杂证影响试验结果者。

1.6 一般资料

纳入 2020 年 4 月 28 日至 2021 年 6 月 18 日就诊

于中国中医科学院西苑医院（12 例）、柳州市中医医院（柳州市壮医医院，24 例）、漯河市中医院（72 例）、陕西中医药大学第二附属医院（24 例）、山东中医药大学第二附属医院（56 例）、南阳市中医院（40 例）、温州市中西医结合医院（12 例）、绵阳市中医医院（32 例）、首都医科大学附属北京中医医院（16 例）9 家医院的确诊为气虚证的失眠症患者，共 288 例。治疗组 216 例中男 75 例，女 141 例；年龄 35.00~76.80 岁，平均（59.12 $\pm$ 7.93）岁；职业属脑力劳动者 69 例，体力劳动者 70 例，其他 77 例。对照组 72 例中男 19 例，女 53 例；年龄 44.50~74.00 岁，平均（59.09 $\pm$ 7.58）岁；职业属脑力劳动者 22 例，体力劳动者 28 例，其他 22 例。

本研究共入组 288 例，治疗组 216 例，对照组 72 例，均接受了至少 1 次治疗，故全部进入安全性分析集（safety-analysis-set, SS）。治疗组 4 例因年龄不符合入组标准剔除，故治疗组 212 例，对照组 72 例符合意向性治疗原则进入全分析集（full-analysis-set, FAS）。治疗组另有 15 例自行退出或失访，4 例违背合并用药方案，8 例未在规定访视期内完成随访；对照组另有 5 例自行退出或失访，2 例违背合并用药方案，3 例未在规定访视期内完成随访，最终治疗组 185 例，对照组 62 例进入符合方案集（per-protocol-set, PPS）。表 1 示，FAS 集及 PPS 集中，治疗组及对照组患者的一般资料比较差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性。

2 方法

2.1 样本量估算

将治疗组与对照组比例设定为 3:1，取 $\alpha = 0.025$ （单侧）， $\beta = 0.20$ ，优效性界值取 15%，治疗组的有效率 75.00%，对照组的有效率为 39.70%^[13]。优效性试验：两独立样本频率的样本量估算公式^[14]：

$$N = \frac{Z_{\alpha} \sqrt{\pi c(1-\pi c) \left(\frac{1}{Q_1} + \frac{1}{Q_2} \right)} + Z_{\beta} \sqrt{\frac{\pi 1(1-\pi 1)}{Q_1} + \frac{\pi 2(1-\pi 2)}{Q_2}}}{\delta - \Delta}]^2,$$

表 1 两组气虚证失眠患者一般资料比较

项目	FAS 集			PPS 集		
	治疗组 (212 例)	对照组 (72 例)	P 值	治疗组 (185 例)	对照组 (62 例)	P 值
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	59.33 $\pm$ 7.50	59.09 $\pm$ 7.57	0.88	59.31 $\pm$ 7.56	59.00 $\pm$ 7.28	0.79
性别/例 (%)	男	75 (35.38)	0.16	66 (35.68)	16 (25.80)	0.15
	女	137 (64.62)		119 (64.32)	46 (74.19)	
合并疾病/例 (%)	有	99 (46.70)	0.74	89 (48.10)	27 (43.54)	0.53
	无	113 (53.30)		96 (51.89)	35 (56.45)	

式中 $Z\alpha$ 、 $Z\beta$ 为标准正态分布的单侧临界值, π_1 、 π_2 分别为试验组和对照组的阳性概率, π_c 为两总体合计概率, $\pi_c = Q_1\pi_1 + Q_2\pi_2$, Q_1 和 Q_2 为样本比例, $Q_1 = n_1/N$, $Q_2 = n_2/N$, $\delta = \pi_1 - \pi_2$ 。Δ 为优效性界值。按公式估算得出 $n_1 = 172$, $n_2 = 58$, 计划共入组 230 例, 考虑 20% 脱落率, 估计样本量为 288 例。最终拟定估计样本量治疗组 216 例, 对照组 72 例。

2.2 分组及随机化方法

本研究采用分层区组随机方法, 随机分配编码由统计单位(北京鸿业恒兴科技有限公司)的专业统计人员借助 SAS 9.2 提前模拟生成, 区组长度设定为 4, 组别为两组, 随机编码生成后按数字 1~9 分为 9 段, 生成随机化列表, 每个随机号都各自对应相应的区组长度数字、组别信息、中心编号, 并配备相应随机编码的治疗药盒。将不含盲底信息的随机化列表分段发往各试验中心, 由各中心研究者按受试者就诊先后顺序, 按随机化列表给予随机号。

2.3 盲法的实施

2.3.1 设盲方法 本研究采用双盲设计, 一级设盲, 盲底直接指定各受试者所对应的具体处理组别(试验组、对照组)。随机化列表建立后, 盲底分别单独密封。随机编号及相应的治疗药盒分段发至各试验中心后, 由研究医师以外的药物管理员管理, 整个过程确保研究人员、评估人员及受试者无法知道具体分配组别。

2.3.2 应急信件与紧急揭盲 应急信件: 每一编码的试验用药均有相对应的密封好的应急信件, 内装有该编码药物属何种类的纸条, 其随相应编号的试验用药物发往各临床试验中心, 由该中心负责保存应急信件, 非必要时不得拆阅。在发生紧急情况(如严重不良事件), 由研究人员拆阅。一旦被拆阅, 该编号受试者将退出试验, 按脱落病例处理, 研究者应将退出原因记录在病例报告表中。所有应急信件在试验结束后随病例报告表一同收回, 以便试验结束后盲态审核。

2.3.3 揭盲规定 采用一次揭盲的方法, 当病例报告表全部录入数据库, 并经质疑、核查、盲态审核后, 数据被锁定, 由保存盲底的工作人员进行揭盲, 交由统计单位(北京鸿业恒兴科技有限公司)的生物统计学专业人员输入计算机, 与数据文件联接后, 进行统计分析。

2.4 治疗方法

两组患者均给予健康宣教: 1) 睡眠卫生教育:

睡眠环境安全、隐密性好, 使患者安心入睡。昼夜节奏的维持: 维持固定的起床时间, 避免昼夜节律紊乱。增强晚间的睡眠欲望: 避免午睡或白天小睡、尽量减少卧床时间、睡前冲温水澡。2) 饮食调节指导, 嘱患者避免吸烟, 避免饮用咖啡、酒等具有兴奋作用的饮料。

治疗组给予七叶神安滴丸(每丸重 50 mg。组成: 三七叶总皂苷 17 mg, 辅料为聚乙二醇 6000 33 mg。云南金七制药有限公司生产, 批准文号: 国药准字 Z20050712)。

对照组给予七叶神安滴丸模拟剂(每丸重 50 mg。组成: 三七叶总皂苷 1.22 mg、黄藤素 0.12 mg、聚乙二醇 6000 48.66 mg。云南金七制药有限公司生产, 其外包装与治疗组药物相同, 形态与气味与七叶神安滴丸相似, 但不具备药效)。

两组均每日 3 次, 每次 6 丸, 饭后口服。两组疗程均为 4 周。每 7 天为 1 个访视周期, 对患者进行评估, 判断受试者是否继续进行试验, 若继续试验, 则回收未服用完药物, 分发下个访视周期药物; 若终止试验, 需在病例报告表中记载原因。

合并用药: 1) 观察期间除规定的试验用药外, 禁止使用其他治疗失眠症的相关治疗手段; 禁止使用有嗜睡副作用的其他药物; 2) 如果失眠严重, 患者无法忍受, 允许加用佐匹克隆片, 并在病例报告表上记录, 服用方法: 夜间临睡前服用, ≥ 45 岁且 < 65 岁者每次 7.5 mg, ≥ 65 岁者每次 3.75 mg; 对佐匹克隆过敏者禁服; 3) 对其他合并疾病在不影响试验药物疗效及安全性判定的前提下, 可以对症用药, 但必须在病例报告表中记录药物通用名或其他疗法名、用量、使用原因、使用次数和时间等, 以便总结时加以分析和报告。

2.5 观察指标与方法

本研究涉及专业精神量表评估, 要求所有量表评估均由副主任医师及以上级别且具有相关资质的神经内科医师(非研究者)独立完成。试验所有数据由研究者填写, 经培训数据管理员录入。

2.5.1 睡眠质量 采用匹兹堡睡眠质量量表(PSQI)^[10] 评价, 其内容包含主观睡眠质量、睡眠潜伏期、睡眠时间、习惯睡眠效率、睡眠紊乱因素、睡眠应用药物情况、日间功能受影响情况, 具体由 19 个自评问题与 5 个他评问题组成, 其中第 19 项自评问题及 5 项他评问题不计分, 余 18 个计分条目构成 7 个因子, 医师根据患者答案按评分细则计分, 每个因子 0~3 分, 总分表示 0~21 分, 其

分值越高表示睡眠问题越严重。量表评估在治疗前后各进行 1 次。

2.5.2 疲劳程度 采用疲劳严重度量表 (Fatigue severity scale, FSS)^[15] 评价, 通过自我评分评估疲劳对日常生活的影响, 由 9 个问题组成, 每项 1~7 分, 总分 9~63 分, 分值越高疲劳问题越严重。量表评估在治疗前后各进行 1 次。

2.5.3 安全性指标 通过不良事件发生情况评价安全性, 不良反应包括不适症状、异常生命体征及血常规、肝功能、肾功能、尿常规、心电图等检查检验指标异常。生命体征及血常规、肝功能、肾功能、尿常规、心电图等信息在治疗前后各收集 1 次, 整个研究过程中患者出现的不适症状均如实记录。所有不良事件都必须判定其性质、严重程度和与药物的相关性, 并严格记录在病例报告中, 经由专业临床医师及药师按卫生部药品不良反应监察中心推荐的评分法 (1994 年版)^[16] 判定不良事件相关性。

2.6 疗效判定标准

参照《不寐 (非器质性失眠症) 中医诊疗方案 (试行)》^[9] 并结合 PSQI 量表评分拟定, 临床治愈: 治疗后 PSQI 量表总评分 ≤ 5 分; 显效: 治疗后 PSQI 量表总评分 > 5 分, 且减分率 $\geq 50\%$; 有效: 治疗后 PSQI 量表总评分 > 5 分, 且减分率 $\geq 30\%$ 但 $< 50\%$; 无效/加重: 治疗后 PSQI 量表总评分 > 5 分, 且减分率 $< 30\%$ 甚至 PSQI 评分增加。总有效率 = (临床治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。减分率 = 治疗前后总积分差值的绝对值 / 治疗前总积分 $\times 100\%$ 。

2.7 统计学方法

有效性评价分析采用 FAS 集及 PPS 集分析; 安全性指标以 SS 集进行分析; 合并药物可能对有效性及安全性产生影响, 故对整体合并用药采用 SS 集分析, 对合并使用助眠药物采用 FAS 集及 PPS 集进行分析; 一般资料以 FAS 集及 PPS 集进行分析。若受试者未完成试验, 将其最后的疗效指标结果视为最终结果进行统计分析。脱落的病例如有基线药效数据, 可将其最后一次的观察指标结果转接为最终结果进行统计分析。剔除的病例不作疗效统计分析, 若至少接受 1 次治疗, 且有至少一次安全记录者, 参加不良反应分析。

采用 SPSS (v20.0) 统计软件进行统计分析, 检验水准为 0.05。计量资料符合正态分布采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 不符合正态

分布采用中位数 (四分位间距) [$M (Q_1, Q_3)$] 表示, 采用非参数秩和检验; 计数资料采用频数 (构成比) 表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

FAS 集: 治疗组 212 例中临床治愈 84 例 (39.62%), 显效 32 例 (15.10%), 有效 47 例 (22.17%), 无效/加重 49 例 (23.11%), 总有效 163 例 (76.89%)。对照组 72 例分别为 8 例 (11.11%)、3 例 (4.17%)、9 例 (12.50%)、52 例 (72.22%) 及 20 例 (27.78%)。治疗组总有效率高 于对照组 ($\chi^2=56.56, P<0.0001$)。

PPS 集: 治疗组 185 例中临床治愈 82 例 (44.32%), 显效 31 例 (16.76%), 有效 44 例 (23.78%), 无效/加重 28 例 (15.14%), 总有效 157 例 (84.86%); 对照组 62 例分别为 7 例 (11.29%)、3 例 (4.84%)、9 例 (14.52%)、43 例 (69.35%) 及 19 例 (30.65%)。治疗组总有效率明显高于对照组 ($\chi^2=66.65, P<0.0001$)。

3.2 两组患者治疗前后 PSQI 量表评分比较

表 2 示, 在 FAS 集中, 两组患者治疗前 PSQI 量表评分差异无统计学意义 ($t=1.34, P=0.18$), 两组患者治疗后 PSQI 评分均较治疗前下降 (治疗组: $t=24.71, P<0.0001$; 对照组: $t=7.72, P<0.0001$); 且治疗后治疗组较对照组明显降低 ($t=-6.86, P<0.0001$); 治疗组治疗前后差值较对照组变化明显 ($t=-8.56, P<0.0001$)。在 PPS 集中, 两组患者治疗前 PSQI 量表评分差异无统计学意义 ($t=1.11, P=0.27$), 两组患者治疗后 PSQI 评分均较治疗前下降 (治疗组: $t=28.80, P<0.0001$; 对照组: $t=7.81, P<0.0001$); 且治疗后治疗组较对照组明显降低 ($t=-8.63, P<0.0001$); 治疗组治疗前后差值较对照组变化明显 ($t=8.56, P<0.0001$)。

3.3 两组患者治疗前后 FSS 量表评分比较

表 2 示, 在 FAS 集中, 两组患者治疗前 FSS 量表评分差异无统计学意义 ($t=1.27, P=0.21$)。两组患者在治疗后 FSS 量表评分较治疗前均下降 (治疗组: $t=24.94, P<0.0001$; 对照组: $t=7.70, P<0.0001$); 且治疗后治疗组较对照组明显降低 ($t=-3.56, P<0.0001$); 治疗组治疗前后差值较对照组变化显著 ($t=5.59, P<0.0001$)。在 PPS 集中, 两组患者治疗前 FSS 量表评分差异无统计学意

表2 两组失眠气虚证患者治疗前后PSQI与FSS量表评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	FAS集		PPS集	
		PSQI评分	FSS评分	PSQI评分	FSS评分
治疗组	治疗前	13.47±2.42 (212)	32.33±10.86 (212)	13.38±2.35 (185)	32.00±11.20 (185)
	治疗后	7.08±3.60 ^{a) b)} (212)	19.97±10.07 ^{a) b)} (212)	6.33±2.86 ^{a) b)} (185)	19.04±9.96 ^{a) b)} (185)
	治疗前后差值	6.39±3.77 ^{c)} (212)	12.14±7.09 ^{c)} (212)	7.05±3.33 ^{c)} (185)	12.96±6.31 ^{c)} (185)
对照组	治疗前	13.03±2.36 (72)	31.29±10.34 (72)	13.00±2.40 (62)	31.23±10.59 (62)
	治疗后	10.35±3.16 ^{a)} (72)	24.53±10.09 ^{a)} (72)	10.03±2.98 ^{a)} (62)	24.77±10.17 ^{a)} (62)
	治疗前后差值	2.68±2.94 (72)	6.59±7.08 (72)	2.97±2.98 (62)	6.45±7.11 (62)

注: FAS: 全分析集, PPS: 符合方案集; PSQI: 匹兹堡睡眠质量量表, FSS: 疲劳严重程度量表; () 内为例数。
a) 与本组治疗前比较, $P<0.0001$; b) 与对照组治疗后比较, $P<0.0001$; c) 与对照组治疗前后差值比较, $P<0.0001$ 。

义 ($t=0.48, P=0.63$)。两组患者治疗后 FSS 量表评分较治疗前均明显下降 (治疗组: $t=28.83, P<0.0001$; 对照组: $t=7.15, P<0.0001$); 且治疗后治疗组较对照组明显降低 ($t=-3.90, P<0.0001$); 治疗组治疗前后差值较对照组变化明显 ($t=6.80, P<0.0001$)。

3.4 两组患者治疗期间合并用药情况

SS集中, 治疗组合并用药共81例 (37.50%), 其中70例为合并使用了治疗其他疾病的药物, 7例为仅使用助眠药物, 4例既使用了其他疾病治疗用药也使用了助眠药物。对照组为26例 (36.11%), 其中19例为合并使用了治疗其他疾病的药物, 6例为仅使用助眠药物, 1例既使用了其他疾病治疗用药也使用了助眠药物, 两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.04, P=0.83$)。

FAS集中, 治疗组使用助眠药物11例, 其中佐匹克隆片10例, 褪黑素1例; 违背方案超量使用佐匹克隆4例。对照组使用助眠药物7例, 佐匹克隆6例, 酒石酸唑吡坦1例, 违背方案超量使用佐匹克隆2例, 采用Fisher确切概率法比较两组差异无统计学意义 ($P=0.17$)。

PPS集中, 治疗组使用佐匹克隆5例; 对照组使用佐匹克隆4例。采用Fisher确切概率法比较两组差异无统计学意义 ($P=0.16$)。

3.5 安全性评价

安全性评价针对SS集。治疗组15例患者共发生17例次不良事件, 轻度不良事件15例次 (泌尿系感染、丙氨酸氨基转移酶增高各2例次, 湿疹、便秘、腹泻、结膜炎、腰腿痛、上呼吸道感染、缺铁性贫血、门冬氨酸氨基转移酶增高、尿潜血阳性、尿红细胞镜检异常、心电图变化异常各1例次), 中度不良事件2例次 (贫血、头晕各1例次), 经由专业临床医师及药师按卫生部药品不良反应监

察中心推荐的评分法 (1994年版)^[16]与研究药物可能无关。试验结束时, 8例次不良事件 (泌尿系感染2例次、缺铁性贫血1例次、丙氨酸氨基转移酶增高2例次、贫血1例次、门冬氨酸氨基转移酶增高1例次、尿红细胞镜检异常1例次) 转归不详, 2例次 (尿潜血阳性、头晕) 不良事件缓解; 心电图变化异常1例次稳定; 6例次 (湿疹、便秘、腹泻、结膜炎、腰腿痛、上呼吸道感染) 痊愈。对照组3例受试者发生3例次不良事件, 分别为谷氨酰转氨酶增高、泌尿系感染、丙氨酸氨基转移酶增高各1例次, 均为轻度不良事件, 经由专业临床医师及药师按卫生部药品不良反应监察中心推荐的评分法 (1994年版)^[16]判定均与安慰剂可能无关。试验结束时泌尿系感染痊愈, 其余转归不详。

综上, 治疗组不良事件发生率为6.94% (15例/216例), 对照组为4.17% (3例/72例), 经专业内科医师判定, 均与试验无明确相关性, 即两组均未出现与试验药物相关的不良事件。

4 讨论

我们临床观察发现, 大部分受失眠困扰的患者不仅会提出自身受睡眠问题困扰, 还会要求改善影响日常活动的疲劳乏力、少气懒言等气虚症状。有研究^[17]发现, 疲劳症状与睡眠质量存在相辅相成的关系, 在治疗失眠时, 需要同时重视改善疲劳状况。中医学中失眠名为“不寐”, 《灵枢·营卫生会》云:“老者之气血衰……其营气衰少而卫气内伐, 故昼不精, 夜不瞑”提示失眠的发生与气血亏虚密切相关; 明代李中梓在《医宗必读》中提出“不寐之故, 大约有五: 一曰气虚, 一曰阴虚, 一曰痰滞, 一曰水停, 一曰胃不和”, 提示气虚是失眠的重要病机; 现代有学者^[18]提出气虚可引起卫气不利, 久之卫气营血失和, 气血运行不畅, 瘀血内生, 阻滞血脉, 无法濡养心神导致失眠, 其治疗需重视益

气兼安神。七叶神安滴丸由中药三七叶提取而成。《本草纲目》^[19]记载三七叶功效同三七根类似,具有较强的止血活血功效。古云“气为血之帅,血为气之母”,三七叶可活血化瘀,血不瘀滞,则气可化生,气血运行有道,心神可得濡养。机体状态调整后,睡眠问题及伴随的乏力疲倦则均可得到改善。

本研究FAS及PPS治疗组总有效率均显著高于对照组,表明七叶神安滴丸治疗失眠症气虚证具有显著疗效。七叶神安滴丸的主要成分为三七叶总皂苷(total saponins of Panaxnotoginseng leaves, tSPNL),有研究^[20]显示, tSPNL可以提高小鼠脑部神经的“致眠因子”5-羟色胺(5-HT)含量,从而促进睡眠。本实验研究结果显示,治疗组与对照组两组PSQI量表及FSS量表评分均较治疗前下降,以治疗组下降更明显,且FAS及PPS结果相同,表明七叶神安滴丸可以改善失眠患者的睡眠质量,也可改善患者疲劳症状。既往研究^[21]认为疲劳与主观睡眠感知关系更密切,主观睡眠质量改善可以降低疲劳症状敏感性,疲劳症状改善也可以改善睡眠质量评估情况,因此PSQI量表及FSS量表评分均明显下降。此外,本研究结果显示对照组患者治疗前后的PSQI量表及FSS量表评分均有所下降,其可能与安慰剂效应有关,本研究两种药物外观、气味均高度相似,会对患者造成一定的心理影响,而心理治疗会对失眠产生一定的影响,这也与既往研究结果^[22]相符。本研究中治疗组及对照组均无明显不良反应发生,提示七叶神安滴丸安全性较好。

本研究尚存在一定不足之处,后续会进一步扩大样本量,扩大受试者年龄范围,收集患者病程信息以明确本药物疗效是否受病程因素影响,增加治疗疗程和延长随访时间以明确本药物是否存在戒断反应及依赖性,增测多导睡眠图等客观性指标,增测血清5-HT等睡眠相关因子,从而进一步明确七叶神安滴丸治疗失眠的作用机制。

利益冲突声明

本研究中云南金七制药有限公司为研究提供了所需的药品,云南金七制药有限公司工作人员参与了论文的修改与完善。所有作者声明在受试者招募、试验实施、数据收集和结果发表等环节不存在影响临床试验结果、结论真实可靠性的利益冲突因素。

参考文献

[1]失眠定义、诊断及药物治疗共识专家组. 失眠定义、诊

断及药物治疗专家共识(草案)[J]. 中华神经科杂志, 2006,39(2):141-143.

[2]MORIN CM, BENCA R. Chronic insomnia[J]. Lancet, 2012,379(9821):1129-1141.

[3]中国中医科学院失眠症中医临床实践指南课题组. 失眠症中医临床实践指南(WHO/WPO)[J]. 世界睡眠医学杂志,2016,3(1):8-25.

[4]朱雪琦,付清楠,张捷,等. 柴胡桂枝干姜汤合酸枣仁汤加减方治疗原发性失眠的随机对照临床研究[J]. 北京中医药,2022,41(7):781-785.

[5]陈晓燕,蔡治国,王康锋. 黄连温胆汤加减治疗痰热内扰型失眠临床观察[J]. 世界睡眠医学杂志,2020,7(12):2064-2065.

[6]姜华. 小剂量多塞平片结合七叶神安滴丸治疗失眠伴焦虑的疗效探究[J]. 中国医药指南,2018,16(7):100-101.

[7]杨晓艳. 小剂量多塞平片联合七叶神安滴丸治疗失眠伴焦虑疗效观察[J]. 中医临床研究,2015,7(7):12-13.

[8]世界卫生组织. ICD-10精神与行为障碍分类[M]. 范肖冬,汪卫东,于欣,等译. 北京:人民卫生出版社,1993:144-145.

[9]国家中医药管理局不寐协作组. 不寐(非器质性失眠症)中医诊疗方案(试行)[J]. 世界睡眠医学杂志,2015,2(1):14-18.

[10]BUYSSE DJ, REYNOLDS CF 3RD, MONK TH, et al. The pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research [J]. Psychiatry Res, 1989,28(2):193-213.

[11]汤毓华,张明园. 汉密顿抑郁量表(HAMD)[J]. 上海精神医学,1984(2):61-64.

[12]汤毓华,张明园. 汉密顿焦虑量表(HAMA)[J]. 上海精神医学,1984(2):64-65.

[13]陈秀娟,王淑雅,吴恒宇,等. 中药治疗失眠安慰剂效应的Meta分析[J]. 世界中西医结合杂志,2017,12(3):313-317.

[14]方积乾. 卫生统计学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2012:325-326.

[15]KRUPP LB, LAROCCA NG, MUIR-NASH J, et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. [J] Arch Neurol,1989,46(10):1121-1123.

[16]杜文民,王永铭,程能能. 药品不良反应的判定与其研究方法(续完)[J]. 中国药物警戒,2005,2(1):11-13,28.

[17]王继辉,魏钦令,梁文靖. 原发性失眠症患者日间疲劳症状和过度觉醒的关系[J]. 中华医学杂志,2015,95(29):2355-2358.

- [18]张晶文,刘玲.从气虚论治失眠症[J].湖北民族学院学报(医学版),2018,35(2),79-80,83.
- [19]李时珍.本草纲目(校点本第二册)[M].北京:人民卫生出版社,1977:110-112.
- [20]XIANG H, LIU Y, ZHANG B, et al. The antidepressant effects and mechanism of action of total saponins from the caudexes and leaves of *Panax notoginseng* in animal models of depression[J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(8-9): 731-738.
- [21]刘红,杨劲,唐向东.原发性失眠主客观睡眠质量与日间功能损害的关系[J].华西医学,2013,28(2):209-213.
- [22]潘胜珂,李惠,魏燕燕,等.安慰剂治疗原发性失眠症患者的meta分析[J].上海交通大学学报(医学版),2020,40(4):505-513.

Insomnia with *Qi* Deficiency Syndrome group Treated with *Qiye Shen'an Drop Pill* (七叶神安滴丸): A Randomized, Double-blind, Parallel-Controlled, Multicenter Clinical Trial

CHEN Wenjie¹, HE Chunying¹, CHEN Zhiyan¹, ZHAN Min¹, DU Yida¹, HAN Fuhua¹, SUN Linjuan¹, ZHANG Yunling¹, ZHANG Yunsheng², SHI Yunlong², ZHANG Kai², HE Zhaoyou²

1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091; 2. Yunnan Jinqi Pharmaceutical Co., Ltd

ABSTRACT Objective To investigate the efficacy and safety of *Qiye Shen'an Drop Pill* (七叶神安滴丸) in the treatment of insomnia with *qi* deficiency syndrome. **Methods** A multicenter randomized double-blind parallel trial was designed to include 288 insomnia subjects with *qi* deficiency syndrome from 9 hospitals. The subjects were randomly allocated into intervention group (216 cases) and control group (72 cases) at a ratio of 3 : 1. Routine treatment was given to all the subjects. Besides, the intervention group was orally administered with *Qiye Shen'an Drop Pill*, while the control group was given the corresponding placebo, both for 300mg each time, taken after meals, three times a day, four weeks totally. Pittsburgh Sleep Quality Inventory (PSQI) and Fatigue Severity Scale (FSS) were used to evaluate the sleep quality and fatigue severity before and after treatment, respectively. The occurrence of adverse events were recorded to evaluate the safety. The clinical effect was judged after treatment. Full analysis set (FAS) and per protocol set (PPS) were used for effectiveness analysis, while safety set (SS) was used for safety analysis. **Results** All 288 subjects were included in the SS, and there were 284 subjects in the FAS (212 in the intervention group and 72 in the control group), and 247 subjects in the PPS (185 in the intervention group and 62 in the control group). FAS analysis: the total clinical effective rate in the intervention group was 76.89%, significantly higher than 27.78% in the control group ($P<0.0001$). PPS analysis: the total effective rate in the intervention group (84.86%) was significantly higher than that in the control group (30.65%) ($P<0.0001$). PPS and FAS analyses both showed that PSQI and FSS scores significantly decreased after treatment ($P<0.0001$), and more decreases were found in the intervention group than in the control group ($P<0.0001$); and the differences of PSQI scores and FSS scores were significantly higher in the intervention group than those in the control group ($P<0.0001$). The incidence of adverse events was 6.94% in the intervention group (15/216) and 4.17% in the control group (3/72). All adverse events were judged to be not relevant to the trial. **Conclusion** *Qiye Shen'an Drop Pill* has high efficacy and safety in treating insomnia with *qi* deficiency syndrome.

Keywords insomnia; *qi* deficiency; sleep quality; fatigue; randomized controlled trial; *Qiye Shen'an Drop Pill* (七叶神安滴丸)

(收稿日期: 2022-06-16; 修回日期: 2022-09-20)

[编辑: 叶晨]