

枣仁安神胶囊对比苯二氮草类治疗失眠症的Meta-分析

王方石^{1,2}, 王晓男^{1,2}, 贺 薇^{1,2}, 杨立超^{1,2}, 马雪松^{1,2*}

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110032

2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032

摘要: 目的 系统评价枣仁安神胶囊与苯二氮草类药物对失眠症的临床疗效及安全性。方法 检索Pubmed、the Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库中关于枣仁安神胶囊治疗失眠症的研究,检索时间自建库至2019年12月。根据纳入排除标准筛选出符合条件的随机对照试验(RCTs),采用RevMan 5.0及Stata 12.0软件进行Meta-分析。结果 共纳入13篇RCTs,共计1 169例。Meta-分析结果显示枣仁安神胶囊与苯二氮草类药物治疗失眠症的临床总有效率组间差异不具有统计学意义[RR=1.01, 95%CI (0.96, 1.07), P=0.669];枣仁安神胶囊相比于苯二氮草类药物可显著降低失眠症患者不良反应的发生风险,差异具有统计学意义[RR=0.19, 95%CI (0.14, 0.25), P=0.000]。结论 应用枣仁安神胶囊与苯二氮草类药物治疗失眠症的临床疗效相似,而枣仁安神胶囊可明显降低不良反应的发生风险。

关键词: 枣仁安神胶囊;失眠症;临床疗效;不良反应;Meta-分析

中图分类号: R286.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 06-1154-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.06.033

Meta-analysis of Zaorenanshen Capsule compared with benzodiazepines in treatment of insomnia

WANG Fangshi^{1,2}, WANG Xiaonan^{1,2}, HE Wei^{1,2}, YANG Lichao^{1,2}, MAN Xuesong^{1,2}

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China

2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, 110032, China

Abstract: Objective To evaluate the difference of the efficacy and safety between Zaorenanshen Capsule and benzodiazepines in the treatment of insomnia. **Methods** Databases including Cochrane Library, PubMed, CBM, CNKI, VIP and Wanfang Database were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) about Zaorenanshen Capsule treatment of insomnia from the inception to December 2019. Meta-analysis was performed by RevMan 5.0 software and Stata 12.0 software. **Results** A total of 13 RCTs, and 1 169 patients were included. The result of meta-analysis showed that, no significant difference was showed in the total effective rate between Zaorenanshen Capsule and benzodiazepines [RR = 1.01, 95%CI(0.96, 1.07), P = 0.669], while Zaorenanshen Capsule significantly reduced the risk of adverse reactions in patients with insomnia compared with benzodiazepines [RR = 0.19, 95%CI (0.14, 0.25), P = 0.000]. **Conclusion** The efficacy of Zaorenanshen Capsule and benzodiazepine was similar in the treatment of insomnia, while Zaorenanshen Capsule can significantly reduce the risk of adverse reactions.

Key words: Zaorenanshen Capsule; insomnia; efficacy; safety; Meta-analysis

失眠症是临床上一种常见的睡眠障碍型疾病,由于入睡和(或)睡眠维持困难,导致睡眠障碍、睡眠质量差及睡眠时间达不到正常生理需求,从而影响白天正常社会功能的一种主观体验^[1-2]。2016年中国睡眠研究会调查结果显示中国成年人失眠发生率达38.2%,且此数据仍逐年攀升^[3],影响人们的日常

生活、工作和学习,降低生活质量。苯二氮草类镇静催眠药物是目前针对失眠症的常用治疗药物,但短期应用易产生头晕、乏力、嗜睡等症状,严重影响日常工作和生活,长期应用易产生药物依赖性、耐药性、成瘾性及骤停的戒断症状^[4-5]。

中医对于失眠症的治疗历史悠久,并具有一定

收稿日期: 2020-01-12

第一作者: 王方石,女,主任中药师,研究方向为中药调剂。Tel:18524492683 E-mail:731609427@qq.com

*通信作者: 马雪松,女,主任药师,研究方向为中药学。E-mail: 1320857965@qq.com

的优势,其中枣仁安神胶囊是中医药治疗失眠症的常用药,具有养心安神的作用,然而其临床疗效尚缺乏相关循证医学支持。目前有针对枣仁安神胶囊与苯二氮草类药物治疗失眠症比较的临床研究,但各研究结果报道不一。因此,本研究采用系统评价的方法综合分析枣仁安神胶囊对比苯二氮草类药物治疗失眠症的疗效及安全性,旨在为治疗失眠的临床用药选择提供循证医学支持。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究对象 符合中国成人失眠诊断与治疗指南(2017版)诊断标准^[6]的失眠患者。

1.1.2 干预措施 试验组应用枣仁安神胶囊治疗,对照组应用苯二氮草类药物治疗。

1.1.3 结局指标 临床疗效、不良反应。

1.1.4 研究类型 随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)。

1.2 文献排除标准

(1)非RCT;(2)对照组为非苯二氮草类药物或安慰剂;(3)试验组为枣仁安神胶囊联合其他西药治疗;(4)结局指标不符;(5)会议文摘类。

1.3 文献检索策略

检索中文数据库中国知网中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库,英文数据库Pubmed和the Cochrane Library。以枣仁安神胶囊、失眠为中文检索词,以Zaorenanshen Capsule、insomnia、anhypnia、为英文检索词,并对追溯相关研究的参考文献,检索时间自建库至2019年12月。

1.4 文献筛选及数据提取

两名研究者根据纳入和排除标准分别独立筛选、提取相关信息并交叉核对,若出现分歧则讨论解决或通过第3人评判。提取的信息包括:作者、发表年、样本量、平均年龄、平均病程、干预措施及结局指标。

1.5 文献质量评价

由两名研究者根据Cochrane风险偏倚评估工具^[7]独立评价纳入的文献,并进行交叉核对,若存在分歧则通过讨论解决。评价指标包括:是否进行随机分配、是否分配隐藏、是否为盲法、结果数据的完整性、是否选择性报告研究结果以及其他偏倚。

1.6 统计学方法

采用Review Manager 5.0软件评价纳入各文献的质量,采用Stata 12.0软件对纳入文献的数据进行

处理。由于所有结局指标均为计数资料,均采用相对危险度(RR)及其95%可信区间(95%CI)表示。 Q 检验评估纳入各文献的异质性,若 $P \geq 0.10$ 、 $I^2 \leq 50\%$,提示异质性较小,采用固定效应模式进行分析;若 $P < 0.10$ 、 $I^2 > 50\%$,提示存在统计学异质性,采用随机效应模式进行分析。采用敏感性分析检测结果的稳定性,采用漏斗图及Egger检验评价发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果及基本特征

共检索到248篇文献,剔除重复文献117篇,再根据纳入排除标准,通过阅读题目、摘要共排除文献103篇,通过阅读全文共排除28篇,最终纳入13篇RCT^[8-20],共计1169例患者。涉及的结局指标包括7个:①匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分;②临床疗效;③不良反应;④焦虑量表(HAMA)评分;⑤临床总体印象量表(CGI)评分;⑥睡眠状况问卷(SQ)测评;⑦湖南医大附二精神卫生研究所自行设计睡眠质量量表(SDRS)评分。纳入文献的基本特征见表1。

2.2 纳入文献质量评价

共纳入13篇文献^[8-20],其中2篇文献^[9,14]明确描述采用随机数字表法随机分组,1篇文献^[13]未进行随机分组,其余10篇文献^[8,10-12,15-20]描述了随机而未明确说明具体的随机方式;1篇文献^[8]应用了盲法,其余文献^[8,10-20]未明确描述盲法;所有文献^[8-20]均未明确描述分配隐藏,结果数据报告完整,均无选择性报告偏倚;10篇^[10-12,14-20]文献无其他偏倚,其余3篇^[8-9,13]不清楚是否存在其他偏倚。偏倚风险评估见图1。

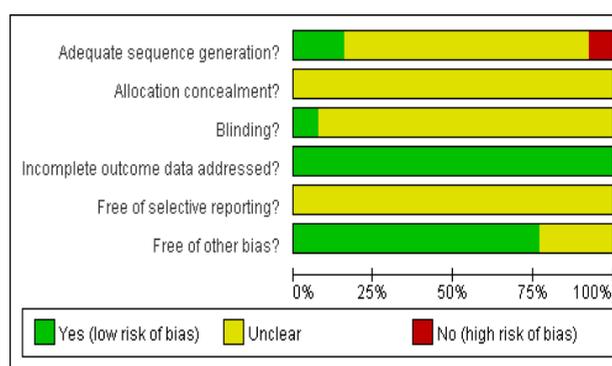


图1 纳入文献偏倚风险图

Fig. 1 Risk of bias graph of included studies

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 临床疗效 共有12篇文献^[8-14,16-20]对临床疗效进行了报道,各文献之间异质性较好($I^2=0.0\%$, $P=0.621$),故选择固定效应模型进行分析,见图2。结果显示枣仁安神胶囊与苯二氮草类药物比较,临床总有

表1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

第一作者、发表年	组别	n/例	平均年龄/岁	药物用法用量	疗程/d	结局指标
张卫同 ^[8]	对照	16	47	艾司唑仑 2 mg/次,睡前口服	14	②
2007	试验	16	48	枣仁安神胶囊 2.25 g/次,睡前口服		
刘勇 ^[9]	对照	30	37.2±11.36	艾司唑仑 1 mg/次,睡前口服	7、21	①②
2009	试验	30	36.9±11.48	枣仁安神胶囊 2.25 g/次,睡前口服		
张幼文 ^[10]	对照	41	43.5±5.7	艾司唑仑 1~2 mg/次,睡前口服	21	②③
2019	试验	41	43.5±5.7	枣仁安神胶囊 2.25 g/次,睡前口服		
秦国兴 ^[11]	对照	62	35.8	氯硝西泮 1 mg/次,睡前口服	15	②③
2007	试验	63	36.3	枣仁安神胶囊 2.25 g/次,睡前口服		
李光荣 ^[12]	对照	30	37.4	艾司唑仑 1 mg/次,睡前口服	14	①②③
2012	试验	30	37.8	枣仁安神胶囊 2.25 g/次,睡前口服		
刘海燕 ^[13]	对照	60	65±4.8	艾司唑仑 1 mg/次,睡前口服	14	①②
2017	试验	60	63.8±4.5	枣仁安神胶囊 2.25 g/次,睡前口服		
甘建光 ^[14]	对照	60	66.5±9.2	阿普唑仑 0.8 mg/次,睡前口服	7、28	①②③
2013	试验	60	67.2±5.0	枣仁安神胶囊 2.25 g/次,睡前口服		
任雁京 ^[15]	对照	50	68±13.5	艾司唑仑 1 mg/次,睡前口服	4、8、16	③④⑤
2007	试验	50		枣仁安神胶囊 2.25 g/次,睡前口服		
徐春 ^[16]	对照	75	35.8	阿普唑仑 0.4 mg/次,睡前口服	14	②③⑥
2011	试验	75	36.3	枣仁安神胶囊 2.25 g/次,睡前口服		
张娟 ^[17]	对照	34	43.4±5.3	艾司唑仑 1~2 mg/次,睡前口服	21	②③
2016	试验	34	43.5±5.7	枣仁安神胶囊 2.25 g/次,睡前口服		
梁勇 ^[18]	对照	40	68.1±13.6	艾司唑仑 1 mg/次,睡前口服	28	①②③
2016	试验	40		枣仁安神胶囊 2.25 g/次,睡前口服		
黄烨 ^[19]	对照	45	15.4±6.3	艾司唑仑 1 mg/次,睡前口服	7、14	②③⑦
2013	试验	45	18.3±5.4	枣仁安神胶囊 2.25 g/次,睡前口服		
王星 ^[20]	对照	41	55.2±5.3	艾司唑仑 1 mg/次,睡前口服	21	①②③
2017	试验	41	58.5±5.2	枣仁安神胶囊 2.25 g/次,睡前口服		

效率相近,差异不具有统计学意义[RR=1.01, 95%CI(0.96, 1.07), P=0.669]。结果表明应用枣仁安神胶囊与苯二氮䓬类药物对失眠症患者疗效相近。

对不同苯二氮䓬类药物进行亚组分析,见图3。结果显示艾司唑仑组及阿普唑仑组各文献之间异质性均较好($I^2=4.2%$, $P=0.400$; $I^2=0.0$, $P=0.835$),且差异均不具有统计学意义[RR=1.03, 95%CI(0.97, 1.10), $P=0.327$; RR=1.01, 95%CI(0.96, 1.07), $P=0.650$],表明枣仁安神胶囊治疗失眠症的疗效与阿普唑仑、艾司唑仑相似。

2.3.2 不良反应 10篇文章^[10-12, 14-20]对不良反应情况进行了报道,涉及的不良反应包括头痛头晕、疲乏、嗜睡、宿醉、口苦口干、口唇麻木、泛酸等。各文献之间异质性良好($I^2=0.0%$, $P=0.483$),选择固定效应模型进行分析,见图4。结果显示枣仁安神胶囊治疗相比于苯二氮䓬类药物可显著降低失眠症患者不良反

应的发生风险,差异具有统计学意义[RR=0.19, 95%CI(0.14, 0.25), $P=0.000$],表明应用枣仁安神胶囊治疗失眠症的不良反应较苯二氮䓬类药物更少。

2.4 发表偏倚评估

以临床疗效指标作漏斗图,见图5。各文献分布较散落,对称性较好,Egger对称性检验结果 $P=0.210$,提示各文献之间不存在发表偏倚。

2.5 敏感性分析

采用逐一剔除的方式对结局指标进行敏感性分析,各效应量合并结果无较大变化,提示敏感性较低,结果较稳健。

3 讨论

随着社会的高速发展,生活节奏的加快,失眠症已成为一种临床常见病^[21]。失眠归属于中医“不寐”“目不瞑”“不得卧”的范畴,多与心、脾、肝、肾脏有关^[21]。枣仁安神胶囊作为一种常见的中药治疗

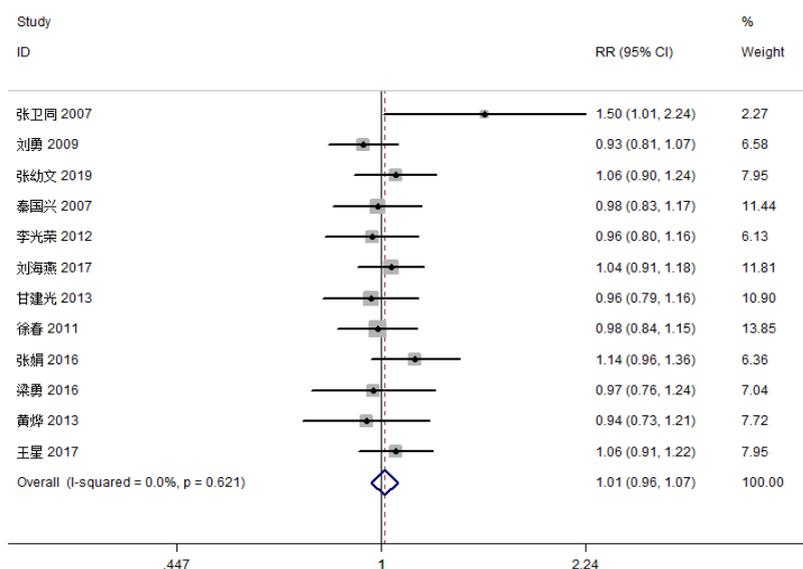


图2 两组临床疗效的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis in clinical efficacy between two group

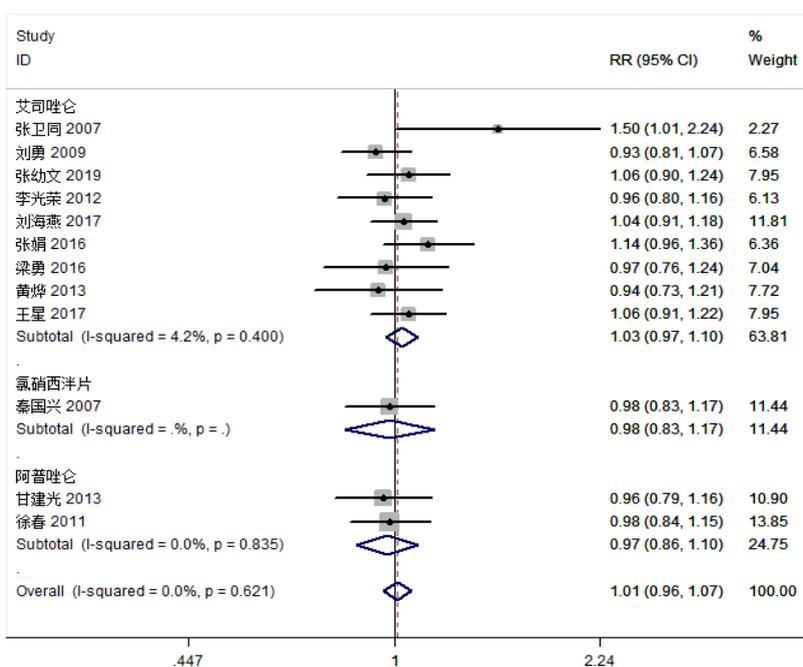


图3 亚组临床疗效的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in subgroup of clinical efficacy

失眠症的药物,由炒酸枣仁、醋五味子及丹参组成,以酸枣仁为君药,取其入心、脾、肝、胆经,具有收敛肝阴、滋补肾水、宁心神、调节肝肾功效,从而达到养心安神,阴阳平衡的目的^[22-23],用于心血不足所致的失眠、头晕、健忘、心烦以及神经衰弱症见上述证候者。苯二氮草类药物作为目前针对失眠症的常用药物,其不良反应也较为常见,且可影响患者的日常工作及生活^[4-5]。

本研究通过系统评价的方法综合分析枣仁安神胶囊与苯二氮草类药物治疗失眠症的临床疗效及安全性的差异,结果提示应用枣仁安神胶囊与苯二氮草类药物对失眠症患者的临床疗效两者间差异不具有统计学意义,同时枣仁安神胶囊与艾司唑仑、阿普唑仑对于失眠症治疗的临床疗效的差异同样不具有统计学意义,但枣仁安神胶囊发生头痛头晕、疲乏、嗜睡、宿醉、口苦口干、口唇麻木、反酸等不良反应的风

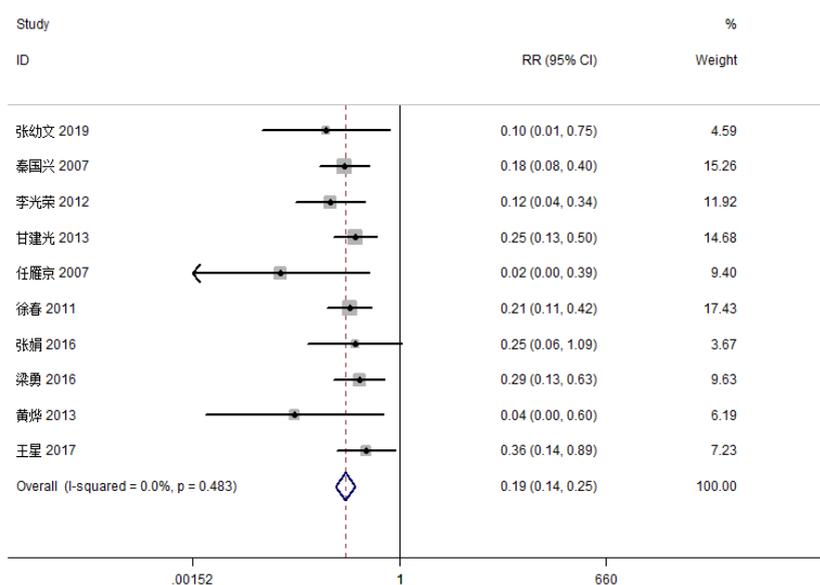


图4 2组不良反应的Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in adverse reactions between two group

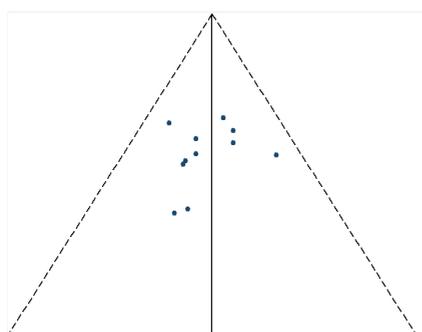


图5 临床疗效倒漏斗图

Fig. 5 Funnel plot of clinical efficacy

险显著低于苯二氮草类药物,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

目前有两篇^[24-25]针对枣仁安神胶囊治疗失眠症的Meta-分析,对枣仁安神胶囊与各类镇静催眠药进行对比分析,而本研究扩充检索各中英文数据库,进一步延长数据库检索时间,补充新的随机对照试验,同时选择枣仁安神胶囊与临床常用的治疗失眠的苯二氮草类药物进行比较,研究结果更具有针对性。

但是,本研究仍存在一定的不足,首先纳入文献数量相对不足,部分文献对于随机及分配隐藏的方法以及是否采用盲法未进行明确的描述,纳入各文献总体质量不高,对研究结果的证据强度造成一定的限制。其次,由于纳入各文献的结局指标评价方式不同,无法进行合并分析,本研究仅针对临床疗效中的总有效率及不良反应发生情况进行合并

分析。同时,由于多数纳入文献的研究对象未针对失眠的证型进行限制,本研究对此未进行辩证分析。以后的临床研究应满足更大的样本量、更高的文献质量,以多中心随机对照试验为主,并具体到相应的证型,从而为之后再行系统评价提供更多的数据支持,避免相关的弊端。

总之,本研究采用系统评价的方法,分析了枣仁安神胶囊与苯二氮草类药物治疗失眠症的疗效及安全性,结果表明应用枣仁安神胶囊与苯二氮草类药物治疗失眠症的临床疗效相似,但枣仁安神胶囊可明显降低头痛头晕、疲乏、嗜睡、宿醉、口苦口干、口唇麻木、泛酸等不良反应的发生风险,且不具有成瘾性,更加适用于失眠症患者的治疗。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 刘彦, 许志刚. 镇静安神药联合复方枣仁胶囊治疗失眠症的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(6): 77.
- [3] 刘帅, 张斌. «中国失眠障碍诊断和治疗指南»解读 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17(9): 633-638.
- [4] 沙中玮, 徐建. 失眠症的中西医治疗进展 [J]. 东南国防医药, 2016, 18(2): 182-184.
- [5] 孙焯琨, 师乐, 陈斯婧, 等. 镇静催眠药物治疗对失眠患者认知功能的影响 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(11): 701-704.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 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(2017版) [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(5): 324.
- [7] Higgins J P, Altman D G, Gøtzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343(7829): 889-893.
- [8] 张卫同, 施振国, 孙 艳. 枣仁安神胶囊治疗心脾两虚型失眠症32例 [J]. 中国药业, 2007, 16(19): 58.
- [9] 刘 勇, 南达元. 枣仁安神胶囊治疗心理生理性失眠的临床观察 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(13): 1730-1731.
- [10] 张幼文. 枣仁安神胶囊治疗失眠症的效果观察 [J]. 当代医药论丛, 2019, 17(16): 167-168.
- [11] 秦国兴, 金海龙, 鲁国芬. 枣仁安神胶囊治疗失眠症的对照研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2007, 17(12): 746-747.
- [12] 李光荣, 龚细礼. 枣仁安神胶囊治疗失眠症30例疗效观察 [J]. 中医药导报, 2012, 18(7): 53-54.
- [13] 刘海燕, 陈福忠. 枣仁安神胶囊治疗老年性失眠症的疗效研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(2): 71.
- [14] 甘建光, 田国强, 秦国兴. 枣仁安神胶囊治疗老年性失眠症的疗效及血液流变学研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 273-275.
- [15] 任雁京, 倪 凤. 枣仁安神胶囊治疗老年人失眠症的疗效分析 [J]. 贵阳中医学院学报, 2007, 28(5): 23-24.
- [16] 徐 春. 枣仁安神胶囊与阿普唑仑治疗失眠症的对照研究 [J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(23): 3.
- [17] 张 娟. 枣仁安神胶囊和艾司唑仑治疗失眠症患者的临床效果 [J]. 医疗装备, 2016, 29(13): 113.
- [18] 梁 勇. 枣仁安神胶囊治疗老年人失眠症的临床观察 [J]. 医学信息, 2016, 29(26): 80-81.
- [19] 黄 焯. 枣仁安神胶囊治疗失眠症的疗效观察 [J]. 中国保健营养旬刊, 2013(4): 387-388.
- [20] 王 星, 郭彩红, 马继英. 枣仁安神胶囊和艾司唑仑对睡眠障碍的疗效及不良反应分析 [J]. 世界临床医学, 2017, 11(20): 102.
- [21] 张 杰, 范小冬, 骆 洪, 等. 舒眠胶囊联合化学药治疗失眠症的系统评价 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 898-903.
- [22] 陈春芳. 中医药治疗失眠临床研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(9): 1776-1780.
- [23] 徐 春. 枣仁安神胶囊与佐匹克隆胶囊治疗失眠症的对照研究 [J]. 中外健康文摘, 2012, 9(6): 46-47.
- [24] 陈延军, 李世忠, 杨立波. 枣仁安神颗粒治疗失眠症60例临床研究 [J]. 河北中医, 2014, 36(8): 1145-1147.
- [25] 袁瑞丽. 枣仁安神胶囊治疗失眠疗效与安全性的Meta-分析 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(32): 83-85.
- [26] 吉金山, 王 莉, 李宝莉, 等. 枣仁安神胶囊治疗失眠症临床效果的Meta-分析 [J]. 中国医药导报, 2019(34): 117-121.