

七叶神安滴丸治疗气虚型失眠症的随机、双盲、安慰剂平行对照多中心临床研究

何春颖¹, 陈文洁¹, 陈芷妍¹, 詹敏¹, 杜毅达¹, 宁侠¹, 刘红梅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, 安红伟³, 杜菊梅⁴, 庄慧魁⁵, 宋颖民⁶, 王小青⁷, 赵元琛⁸, 张捷⁹, 李安洪¹⁰

1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091
2. 云南金七制药有限公司, 云南 楚雄 675000
3. 柳州市中医医院, 广西 柳州 545001
4. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 咸阳 712099
5. 山东中医药大学第二附属医院, 山东 济南 250001
6. 漯河市中医院, 河南 漯河 462099
7. 南阳市中医院, 河南 南阳 473007
8. 温州市中西医结合医院, 浙江 温州 325001
9. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010
10. 绵阳市中医医院, 四川 绵阳 621053

摘要: **目的** 评价七叶神安滴丸治疗气虚型失眠症的有效性和安全性。**方法** 采用区组随机、双盲单模拟、安慰剂平行对照、多中心、优效性试验设计方法。将 288 例失眠患者以 3:1 的比例随机分为试验组 (216 例) 和对照组 (72 例)。试验组口服七叶神安滴丸, 对照组口服安慰剂, 6 丸/次, 3 次/d。完成 4 周治疗后, 通过失眠严重指数量表 (ISI) 治疗前后变化评价其有效性, 通过生命体征、不良事件、实验室检查及体格检查评价药物安全性。**结果** 治疗 4 周后, 治疗后全分析集 (FAS) 中试验组的 ISI 评分显著低于对照组 ($P < 0.0001$)。符合方案集 (PPS) 中试验组的 ISI 评分同样显著低于对照组 ($P < 0.0001$), PPS 与 FAS 结果分析一致。治疗后试验组 FAS 集总有效率是 85.64%, 对照组是 38.24%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。试验组 PPS 集总有效率为 88.11%, 对照组是 38.71%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), PPS 与 FAS 结果分析一致。试验组共发生 17 例次不良事件, 对照组共发生 3 例次不良事件, 经评定与药物无关。**结论** 七叶神安滴丸治疗气虚型失眠症疗效确切, 能够改善失眠患者的失眠严重程度, 且安全性良好。

关键词: 七叶神安滴丸; 失眠; 气虚; 失眠严重指数量表; 随机对照

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)11-2506-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.013

A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical study of Qiye Shen'an Dropping Pills in treatment of insomnia with Qi deficiency

HE Chun-ying¹, CHEN Wen-jie¹, CHEN Zhi-yan¹, ZHAN Min¹, DU Yi-da¹, NING Xia¹, LIU Hong-mei¹, HAN Fu-hua¹, SUN Lin-juan¹, ZHANG Yun-ling¹, ZHANG Yun-sheng², SHI Yun-long², ZHANG Kai², HE Zhao-you², AN Hong-wei³, DU Ju-mei⁴, ZHUANG Hui-kui⁵, SONG Ying-min⁶, WANG Xiao-qin⁷, ZHAO Yuan-cheng⁸, ZHANG Jie⁹, LI An-hong¹⁰

1. Xiyuan Hospital of Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China
2. Yunnan Jinqi Pharmaceutical Co. LTD, Chuxiong 675000, China
3. Liuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liuzhou 545001, China
4. The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712099, China

收稿日期: 2022-08-09

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81873168)

作者简介: 何春颖, 研究方向是中医药防治脑病。E-mail: 942579402@qq.com

*通信作者: 孙林娟, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向是中医药防治脑病。E-mail: sunlinjuan888@163.com

5. The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China
6. Luohe Hospital of Traditional Chinese Medicine, Luohe 462099, China
7. Nanyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanyang 473007, China
8. Wenzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Wenzhou 325001, China
9. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China
10. Mianyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Mianyang 621053, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Qiye Shen'an Dropping Pills in treatment of insomnia with Qi deficiency. **Methods** A block randomized, double-blind, single simulation, placebo-controlled, multicenter, superiority trial design method was used. A total of 288 patients with insomnia were randomly divided into experimental group (216 cases) and control group (72 cases) with a ratio of 3 : 1. Patients in the experimental group were *po* administered with Qiye Shenan Dropping Pills, while patients in the control group were *po* administered with placebo, 6 pills/time, 3 times daily. After 4 weeks of treatment, the efficacy was evaluated by insomnia Severity index (ISI) before and after treatment, and the safety was evaluated by vital signs, adverse events, laboratory tests and physical examination. **Results** After 4 weeks of treatment, ISI score in the full analysis set (FAS) of the experimental group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.000 1$). The ISI score of the experimental group was also significantly lower than that of the control group ($P < 0.000 1$). The results of PPS and FAS were consistent. After treatment, the total effective rate of FAS was 85.64% in the experimental group and 38.24% in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The total effective rate of PPS in the experimental group was 88.11%, and that in the control group was 38.71%. The difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The results of PPS and FAS were consistent. A total of 17 adverse events occurred in the experimental group and 3 adverse events occurred in the control group, which were assessed to be unrelated to drugs. **Conclusion** Qiye Shen'an Dropping Pills is effective in treatment of Qi deficiency insomnia, and can improve the severity of insomnia in patients with insomnia, which has good safety.

Key words: Qiye Shen'an Dropping Pills; insomnia; Qi deficiency; Insomnia Severity Index; randomized controlled

失眠症是开始或维持睡眠困难的一种疾病,临床上主要表现为患者对睡眠时间和(或)睡眠质量不满足,一般可以分为入睡困难型、睡眠维持困难型、早醒型、混合型 4 个亚型^[1-2]。近年来,失眠症的患病率逐年增加,据统计失眠症的患病率为 10%~20%,其中约 50%有慢性病程,目前已成为全球神经内科门诊第二大流行的精神疾病^[3-4]。目前镇静催眠类药物是临床上治疗失眠症的首选药物,但有诸多不良反应,如头痛、次日头晕、嗜睡、肝肾功能不全等,而且长期服用患者会对药物产生依赖性^[5]。传统中药治疗失眠症不良反应小,且无依赖性^[6]。七叶神安滴丸具有生物利用度高、见效快等特点,本文就七叶神安滴丸治疗失眠症的有效性及其安全性进行评价。

1 资料和方法

1.1 试验设计与分组

样本量估算:根据既往研究^[7],估算试验组的有效率 75.00%,对照组的有效率为 39.70%,设置 $\alpha = 0.025$ (单侧), $\beta = 0.20$,假定优效性界值 = 15%,根据两独立样本频率的公式,以 3 : 1 的比例随机分为试验组和对照组,估算得出试验组 172 例,对照组 58 例,计划入组 230 例,考虑一定脱落率,估计

样本量为 288 例。

采用区组随机、双盲单模拟、安慰剂平行对照、多中心、优效性试验,在多个分中心同时进行。试验采用按中心分层区组随机方法,将 288 例患者以 3 : 1 的比例随机分为试验组(216 例)和对照组(72 例)。随机分配编码由统计学专业人员采用 SAS 9.2 软件在计算机上模拟产生。

本次试验采用一级设盲,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)。随机编码表由统计单位建立,盲底分别单独密封,各一式二份,分别存放于组长单位及申办者处。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参考《ICD-10 精神与行为障碍分类》^[8]中非器质性失眠症的诊断标准:主诉或是入睡困难,或是难以维持睡眠,或是睡眠质量差;这种睡眠紊乱每周至少发生 3 次并持续 1 个月以上;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影响了社会及职业功能。

中医诊断标准参照《不寐(非器质性失眠症)中医诊疗方案(试行)》^[9],并结合气虚证辨证要点制定。主症:失眠(入睡困难/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 舌脉: 舌淡苔白, 脉细。

1.3 纳入标准

符合西医失眠症诊断标准; 符合中医不寐(气虚证)诊断标准; 年龄 45~75 岁; 失眠严重指数(ISI) 7 个成分的累计分 > 7 分; 患者自愿受试并签订知情同意书。

1.4 排除标准

倒班工作者; 继发性失眠(与其他精神障碍相关的失眠、由于内科疾病所致睡眠障碍—失眠型、物质所致睡眠障碍—失眠型)、环境性睡眠障碍等; 其他睡眠障碍: 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS); 不宁腿综合征; 汉密顿抑郁量表 17 项积分 ≥ 17 分, 汉密顿焦虑量表积分 ≥ 14 分; 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; 或正在接受双联抗血小板治疗, 或单抗血小板治疗有出血倾向者; 妊娠期、哺乳期妇女; 具有严重的原发性心、肝、肺、肾、血液或影响其生存的严重疾病, 如肿瘤或艾滋病; 肝肾功能异常, 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT) \geq 正常值上限 1.5 倍, 肌酐(Cr) > 正常值上限; 怀疑或确有酒精、药物滥用病史; 依从性差无法配合完成临床试验; 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; 近 3 个月内参加过其它药物临床试验者。

1.5 脱落标准

患者自行退出; 失访; 依从性差; 夹杂症由医师令其退出。

1.6 剔除标准

纳入后发现不符合纳入标准者, 或符合排除标准者; 随机化后未服用过 1 次试验药物者; 应急用药佐匹克隆片服用 > 2 次/周; 随机化后无任何试验记录者。

1.7 治疗方法

试验组饭后口服七叶神安滴丸(七叶神安滴丸由云南金七制药有限公司生产, 规格 50 mg/丸, 产品批号 20190302、20190524), 6 丸/次, 3 次/d。对照组饭后口服七叶神安滴丸模拟剂(七叶神安滴丸模拟剂由云南金七制药有限公司生产), 6 丸/次, 3 次/d。两组疗程均为 4 周。在治疗期间对患者进行睡眠卫生教育, 并强调注意饮食调节, 避免咖啡因、尼古丁、酒等。

1.8 观察指标

1.8.1 失眠严重程度指数量表(ISI)评分 一共由 7 个条目构成, 总分 0~28 分, 得分越高表明失眠程度越重, 是目前临床上最为广泛使用的失眠评估量表之一, 以 7、14、21、28 分为界线分为无临床意义的失眠、亚临床失眠、临床失眠(中度)及临床失眠(重度)^[10]。越来越多研究发现, 失眠不仅会影响患者的日常生活和人际交往还会导致肥胖、糖尿病、焦虑症、抑郁症、焦虑等疾病^[11]。与匹兹堡睡眠质量量表(PSQI)相比, ISI 与日间嗜睡、焦虑和抑郁的更为相关, 更适用于评估特殊的失眠症以及青少年的失眠症。许多研究已证实, ISI 量表具有良好的信 ISI 量表具有良好的信效度, 可作为失眠筛查及作为检验失眠干预研究效果的有效临床评估工具^[12]。

1.8.2 疗效指标及疗效标准 治愈: 治疗后 ISI 总评分 ≤ 7 分; 显效: 治疗后 ISI 总评分 > 7 分, 但评分减少百分率 $\geq 50\%$; 有效: 治疗后 ISI 总评分 > 7 分, 但评分减少百分率 $\geq 30\%$; 无效/加重: 治疗后 ISI 总评分 > 7 分, 但评分减少百分率 < 30% 或评分增加^[13-14]。

总有效率 = (治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

评分减少百分率 = (治疗前 ISI 总评分 - 治疗后 ISI 总评分) / 治疗前 ISI 总评分

1.8.3 安全性指标 治疗前后评估所有患者血常规、尿常规 + 尿沉渣镜检、肝功能、肾功能、心电图以及不良事件。凡在试验过程中有关安全性指标的检查结果出现异常且有临床意义者, 应随访至正常或用药前水平。

1.9 统计学方法

采用 SAS 9.2 进行统计分析, 对疗效指标采用 FAS、PPS 分析, 对安全性指标采用安全数据集(SS)分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 进行正态分布及方差齐性检验, 组间比较采用 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验; 组内比较采用配对 *t* 检验或符号秩检验。计数资料以频数和百分比描述, 采用 Pearson χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。等级资料采用秩和检验。

2 结果

选取 2020 年 4 月 28 日—2021 年 6 月 18 日 9 个临床试验单位(中国中医科学院西苑医院、柳州市中医医院、漯河市中医院、陕西中医药大学第二附属医院、山东中医药大学第二附属医院、南阳市中医院、温州市中西医结合医院、绵阳市中医医院、

首都医科大学附属北京中医医院)的 288 例失眠患者。实际完成例数共 268 例 (93.06%), 对照组完成 67 例, 试验组完成 201 例。其中对照组 5 例因去往外地失访, 试验组 13 例因去往外地失访, 1 例因不良事件退出, 1 例认为无效退出。288 例均进入 SS, 共 247 例进入 PPS, 对照组 10 例未进入 PPS, 试验组 31 例未进入 PPS。

2.1 两组基线资料比较

对照组中男 19 例, 女 53 例, 平均年龄为 (59.09±7.58) 岁, 平均身高 (162.59±7.74) cm, 平均体质量 (63.15±9.76) kg, 有既往史的病例 32 例; 试验组中男 75 例, 女 141 例, 平均年龄为 (59.12±7.93) 岁, 平均身高 (162.59±7.74) cm, 平均体质量为 (63.15±9.76) kg, 有既往史的病例 102 例。两组患者基线资料比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

2.2 两组治疗前后疗效指标比较

治疗前, 两组 ISI 评分差异无统计学意义。治疗 4 周后, 试验组 FAS 集 ISI 评分 (5.83±5.15) 显著低于对照组 (10.79±4.74) 分 ($P<0.001$)。试验组 PPS 集 ISI 评分 (5.47±4.76) 分也同样显著低于对照组 (10.74±4.83) 分 ($P<0.001$), PPS 与 FAS 结果分析一致, 见表 1。

2.3 两组临床疗效比较

治疗后, 试验组 FAS 集总有效率为 85.64%, 对照组总有效率为 38.24%, 试验组总有效率高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。试验组 PPS 集总有效率为 88.11%, 对照组总有效率为 38.71%, 试验组总有效率高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.4 两组安全性比较

在本次临床试验中, 试验组共发生 17 例次不良事件, 对照组共发生 3 例次不良事件, 经评定无与药物相关的不良事件。两组不良事件发生率比较差异无统计学意义。

血常规检查中: 试验组血红蛋白 2 例, 已报告不良事件, 经研究者判定, 与研究药物可能无关, 试验结束后受试者拒绝复查, 转归不详; 对照组未出现。尿常规检查中: 试验组尿糖 2 例, 经判定与受试者糖尿病有关; 尿白细胞 3 例, 尿红细胞镜检 2 例, 尿白细胞镜检 1 例; 对照组尿白细胞 1 例, 尿白细胞镜检 1 例, 经判定均与试验药物无相关性。血生化检查中: 试验组 ALT 1 例、AST 1 例, 对照组 ALT 1 例, 经判定均与研究药物无关。本研究中治疗前后两组间生命体征、心电图及体格检查等未见异常, 见表 3。

表 1 两组治疗前后 ISI 评分比较

Table 1 Comparison on ISI score between two groups before and after treatment

数据集	组别	n/例	ISI 评分		
			治疗前	治疗后	治疗前后差值
FAS	对照	68	14.40±3.90	10.79±4.74*	3.54±4.18
	治疗	202	14.75±3.86	5.83±5.15* [▲]	8.95±4.31 [#]
PPS	对照	62	14.44±4.05	10.74±4.83*	3.69±4.29
	治疗	185	14.64±3.80	5.47±4.76* [▲]	9.17±4.14 [#]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.001$; 与对照组比较: [#] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.001$ vs control group after treatment; [#] $P<0.05$ vs control group

表 2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

数据集	组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效或加重/例	总有效率/%
FAS	对照	68	20	1	5	42	38.24
	治疗	202	146	7	20	29	85.64*
PPS	对照	62	19	1	4	38	38.71
	治疗	185	139	7	17	22	88.11*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 3 两组安全性比较

Table 3 Comparison on safety between two groups

组别	n/例	观察时间	血红蛋白/例 (占比/%)				白细胞/例 (占比/%)			
			正常	异常一	异常+	未查	正常	异常一	异常+	未查
对照组	72	治疗前	70 (97.2)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	69 (95.8)	3 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		治疗后	62 (86.1)	4 (5.6)	6 (8.3)	0 (0.0)	62 (86.1)	4 (5.6)	0 (0.0)	6 (8.3)
治疗组	216	治疗前	194 (89.8)	19 (8.8)	2 (0.9)	1 (0.5)	204 (94.4)	9 (4.1)	2 (0.9)	1 (0.5)
		治疗后	189 (87.5)	10 (4.6)	2 (0.9)	15 (6.9)	195 (90.3)	6 (2.8)	0 (0.0)	15 (6.9)

组别	n/例	观察时间	尿白细胞/例 (占比/%)				ALT/例 (占比/%)			
			正常	异常一	异常+	未查	正常	异常一	异常+	未查
对照组	72	治疗前	61 (84.7)	5 (6.9)	2 (2.8)	4 (5.6)	70 (97.2)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
		治疗后	58 (80.6)	5 (6.9)	1 (1.4)	8 (11.1)	61 (84.7)	4 (5.6)	1 (1.4)	6 (8.3)
治疗组	216	治疗前	178 (82.4)	21 (9.7)	6 (2.7)	11 (5.2)	204 (94.4)	11 (5.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
		治疗后	170 (78.7)	18 (8.3)	3 (1.4)	25 (11.6)	185 (85.6)	15 (6.9)	1 (0.5)	15 (6.9)

组别	n/例	观察时间	AST/例 (占比/%)			
			正常	异常一	异常+	未查
对照组	72	治疗前	70 (97.2)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
		治疗后	64 (88.9)	2 (2.8)	0 (0.0)	6 (8.3)
治疗组	216	治疗前	206 (95.3)	9 (4.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
		治疗后	191 (88.4)	9 (4.2)	1 (0.5)	15 (6.9)

3 讨论

失眠症在中医学中被称为“不寐”，经过历代医家的不断发展与完善，中医学对该病的诊疗已形成了完备的理论知识体系并积累了丰富的临床经验^[15-16]。其总体分为虚实两端，其证型包括痰热扰心、肝火扰心、胃气不和、心肾不交、肝郁气滞、阴虚火旺等，历代医家多从清热化痰、疏肝解郁、调和阴阳、养心安神论治，而鲜少有从气虚论治^[17-19]。而在临床实际中，许多失眠患者具有气虚的表现，如疲惫感、无法集中注意力、气短懒言等气虚症状。这可能是由于夜间睡眠未得到满足，而影响日间功能。历史上，明代李中梓就有提出从气虚论治的观点：“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。”而《灵枢·营卫生会》也指出：“卫气行于阴二十五度，行于阳二十五度，分为昼夜，故气至阳而起，至阴而止”又《景岳全书》云：“人于寐时，则卫气入于阴分”^[20]。卫气和营气充足则睡眠有周期性与节律性。《太平圣惠方》中则记载心胆气虚亦会导致不寐：“胆虚不得睡者，是五脏虚邪之气，干淫于心，心有忧患，伏气在胆，所以睡卧不安”。若心胆气虚则易惊善恐，心神不安，则难以入睡。气虚除营卫气虚、

心胆气虚外还可指肾气虚^[21]。《内经》中明确指出：“百病生于气”这里的“气”其实指的是元气。而元气根于肾，肾主封藏精气。肾气亏虚无以制亢阳或无以滋养心神可致失眠^[22]。

七叶神安滴丸是以三七茎叶为原料开发的滴丸剂，《本草纲目》是最早记载三七的古籍，三七自古以来便是作用多样的、应用广泛的名贵中草药^[23]。药理学研究发现三七叶总皂苷是七叶神安滴丸的主要有效成分，而人参皂苷 Rb₃ 也是其中重要的活性物质^[24]，具有镇静、改善睡眠、镇痛、调血脂、抗炎等药理作用^[25-28]。现代医学认为失眠是由于睡眠中枢的兴奋和抑制功能动态失衡而引起的，其中 5-羟色胺 (5-HT) 水平升高与产生睡意相关，能够帮助睡眠；γ-氨基丁酸能 (GABA) 是中枢神经系统中起镇静、催眠作用的神经递质^[29-30]。有研究认为，人参皂苷 Rb₃ 能抑制大鼠 GABA 的耗竭，促进 GABA 的镇静、催眠作用^[31]。也有研究认为三七叶总皂苷能提高 5-HT 水平从而发挥对大鼠的镇静、镇痛作用^[32-33]。这可能也是七叶神安滴丸治疗失眠的机制。

本研究结果显示，治疗 4 周后，试验组患者失眠严重程度得到改善、睡眠满意程度有所提高、失

眠对日间生活的影响下降、能够改善因失眠带来的沮丧,且试验组总有效率明显高于对照组。这说明七叶神安滴丸治疗气虚型失眠能够明显改善患者的失眠严重程度,并提高患者主观满意度。林菁红等运用七叶神安分散片联合地西洋治疗78例焦虑性失眠,结果显示七叶神安分散片联合地西洋进行治疗总有效率显著高于采用地西洋单独治疗的对照组。姜华^[34]运用小剂量多塞平片结合七叶神安滴丸治疗50例失眠伴焦虑患者疗效显著优于单用右佐匹克隆片的对照组,说明七叶神安滴丸类制剂能够有效改善失眠且有助于缓解患者焦虑情绪,与本文结果一致。

在此临床试验中,试验组共发生17例次不良事件,对照组共发生3例次不良事件,经评定无与药物相关的不良事件,说明七叶神安滴丸治疗气虚型失眠症的安全性良好。有研究发现七叶神安分散片联合地西洋比单独应用地西洋不良反应发生率要显著更低,说明中西药联用可降低单独使用西药的不良反应发生率。同时有研究发现与艾司唑仑对照组相比,七叶神安片治疗组的不良反应发生率更低,说明比起西药,七叶神安片的安全性更好,更易耐受。本研究结果显示七叶神安滴丸治疗气虚型失眠症疗效确切,治疗组患者在改善失眠严重程度上优于对照组,且安全性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 邓方仪,唐瑞,张丽清,等.成人失眠障碍的临床亚型及其临床意义[J].中国全科医学,2022,25(14):1667-1673,1693.
- [2] Sateia M J. International classification of sleep disorders-third edition: Highlights and modifications [J]. *Chest*, 2014, 146(5): 1387-1394.
- [3] Bjorøy I, Jørgensen V A, Pallesen S, et al. The prevalence of insomnia subtypes in relation to demographic characteristics, anxiety, depression, alcohol consumption and use of hypnotics [J]. *Frontiers Psychol*, 2020, 11: 527.
- [4] Buysse D J. Insomnia [Z]. 2013: 309, 706-716.
- [5] 刘梦姣,付伟,胡永恒,等.中西医治疗失眠的研究进展[J].医药导报,2022,41(5):684-686.
- [6] 李思墨.基于文献的中医睡眠生理及失眠病因病机研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2021.
- [7] 陈秀娟,王淑雅,吴桓宇,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(03):313-317.
- [8] 范肖东.ICD-10精神与行为障碍分类[M].北京:人民卫生出版社,1993.
- [9] 汪卫东,洪兰,刘艳骄,等.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] 李恩泽.失眠严重指数量表的效度和信度研究[D].广州:南方医科大学,2018.
- [11] Dopheide J A. Insomnia overview: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy [J]. *Amer J Managed Care*, 2020, 26(4 Suppl): S76-S84.
- [12] 白春杰,纪代红,陈丽霞,等.失眠严重程度指数量表在临床失眠患者评估中的信效度研究[J].中国实用护理杂志,2018,34(28):2182-2186.
- [13] 中国睡眠研究会.中国失眠症诊断和治疗指南[J].中华医学杂志,2017,97(24):1844-1856.
- [14] 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):324-335.
- [15] 凌燕,冼绍祥,刘树林.古代医家对失眠病因病机的认识[J].长春中医药大学学报,2014,30(1):169-172.
- [16] 中国睡眠研究会.中国失眠症诊断和治疗指南[J].中华医学杂志,2017,97(24):1844-1856.
- [17] 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):324-335.
- [18] 李思墨.基于文献的中医睡眠生理及失眠病因病机研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2021.
- [19] 张兰坤,过伟峰,盛蕾,等.基于肝藏血舍魂理论探讨从肝论治失眠[J].中华中医药杂志,2017,32(10):4519-4521.
- [20] 老膺荣,杨志敏,李艳,等.卫气不利成失眠扶阳助卫治不寐—从《黄帝内经》论不寐的基本病机及治则[J].辽宁中医药大学学报,2008(5):23-25.
- [21] 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.
- [22] 王平.中医元气论[M].北京:中医古籍出版社,2010.
- [23] 吴孟华,张英,马志国,等.三七炮制的历史沿革考证[J].中国中药杂志,2018,43(24):4923-4928.
- [24] 戴德雄,廖彩霞,朱莹,等.HPLC法测定七叶神安分散片中人参皂苷Rb₃[J].中草药,2009,40(10):1678-1680.
- [25] 吴德海,杨仕林.七叶神安片中人参皂苷Rb₃含量的反相高效液相色谱度洗脱法测定[J].时珍国医国药,2012,23(7):1818.
- [26] 罗干明,吴子超.七叶神安片中三七叶总皂苷含量测定方法比较[J].中国药业,2001,10(8):16.
- [27] 郑梦梦,张锋,赵启韬.人参皂苷Rb₃的生物学活性研究进展[J].中南药学,2017,15(9):1249-1252.

- [28] 牟宁. 稀有人参皂苷的镇静催眠作用及机制探究 [D]. 西安: 西北大学, 2019.
- [29] 刘启鸿, 胡剑云, 王宁馨, 等. 5-羟色胺信号系统的研究概况 [J]. 医学综述, 2021, 27(11): 2099-2103.
- [30] 林亲录, 王婧, 陈海军. γ -氨基丁酸的研究进展 [J]. 现代食品科技, 2008, 24(5): 496-500.
- [31] 崔秀明, 周家明, 柯金虎, 等. 七叶神安滴丸对中枢神经系统的药效学研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2003, 17(z1): 58-59.
- [32] 熊涛. 人参皂苷 Rb1 对大鼠睡眠脑电和觉醒初期记忆能力的影响 [D]. 成都: 电子科技大学, 2008.
- [33] 王炳艳, 王朝梁, 张云生, 等. 七叶神安滴丸的药理学研究及临床应用 [J]. 中国保健营养, 2017, 27(35): 95.
- [34] 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.

[责任编辑 金玉洁]