

【 临床评价 】

灵芪加口服液治疗失眠症（心脾两虚证）临床研究

王东华¹, 甄会¹, 李锐涛¹, 邹婷¹, 周晔录², 杨志宏^{2*}

1. 中国中药协会药物临床评价研究专业委员会, 北京 100101

2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000

摘要: **目的** 以灵芝口服液为对照评价灵芪加口服液治疗失眠症（心脾两虚证）临床应用的有效性和安全性。**方法** 将188例失眠症（心脾两虚证）患者随机分为两组，治疗组141例、对照组47例；治疗组实施灵芪加口服液治疗，对照组实施灵芝口服液治疗，两组均治疗4周。比较两组匹茨堡睡眠质量指数量表（PSQI）评分改善情况、疾病综合疗效、中医证候疗效及不良反应。**结果** 两组治疗后匹茨堡睡眠质量指数量表（PSQI）评分均低于治疗前，组内比较差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；两组间比较采用秩和检验，差异无统计学意义（ $P = 0.9598$ ）。疾病综合疗效：治疗组愈显率47.52%，总有效率75.18%；对照组愈显率27.66%，总有效率59.57%。两组愈显率治疗组优于对照组（ $\chi^2 = 5.6864$, $P = 0.0171$ ），两组总有效率治疗组优于对照组（ $\chi^2 = 4.1916$, $P = 0.0406$ ）。中医证候疗效：治疗组愈显率48.23%；对照组愈显率27.66%，两组愈显率比较，治疗组优于对照组（ $\chi^2 = 6.0808$, $P = 0.0137$ ）。“失眠”、“倦怠乏力”、“精神不振”、“食欲不振”单项症状，治疗组优于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。**结论** 灵芪加口服液治疗失眠症（心脾两虚证）疗效确切，临床服用安全，具有较好的临床应用前景。

关键词: 灵芪加口服液；失眠症；心脾两虚；临床研究

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)01-0104-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.01.019

Stilbene plus oral liquid treating insomnia (Syndrome of deficiency of both heart and spleen) cases clinical studies

WANG Donghua¹, ZHEN Hui¹, LI Ruitao¹, ZOU Ting¹, ZHOU Yelu², YANG Zhihong²

1. China association of Traditional Chinese Medicine Professional Committee of Drug Clinical Evaluation Research, Beijing 100101, China

2. Shanxi University of traditional Chinese medicine affiliated hospital, Xianyang 712000, China

Abstract: Objective Ganoderma lucidum liquid to control evaluation spirit stilbene plus oral liquid in the treatment of insomnia (Syndrome of deficiency of both heart and spleen) subjects the efficacy and safety of clinical application. **Methods** 188 subjects of insomnia (Syndrome of deficiency of both heart and spleen) subjects patients were randomly divided into two groups, 141 subjects were enrolled in the treatment group, 47 subjects were enrolled in the control group; Treatment group were treated with spirit stilbene plus oral liquid, control group were treated with ganoderma oral liquid. **Results** This study the two groups after treatment of Pittsburgh sleep quality index scale (PSQI) score is lower than before treatment, compare differences in the group had statistical significance ($P < 0.05$), the comparison between the two groups using rank and inspection, there was no statistically significant difference ($P = 0.9598$). Comprehensive disease curative effect: the treatment group 52 subjects were recovered, 15 subjects were markedly effective, 39 subjects were effective, 35 subjects were invalid, markedly effective rate was 47.52%, total effective rate was 75.18%. Control group 8 subjects were recovered, 5 subjects were markedly effective, 15 subjects were effective, 19 subjects were invalid, markedly effective rate was 27.66%, total effective rate was 59.57%. Two group markedly effective rate of treatment group is

收稿日期: 2017-08-22

第一作者: 王东华, 女, 主治医师, 研究方向为临床医学。E-mail: 24224616@qq.com

*通信作者: 杨志宏, 男, 主任医师, 研究方向为中医脑病、血管性痴呆的诊断与治疗、脑血管病的早期康复治疗及后遗症期的康复恢复治疗。
E-mail: 729056079@qq.com

better than that of control group (chi-square = 5.6864, $P = 0.0171$), two group total effective rate of treatment group is better than the control group (chi-square = 4.1916, $P = 0.0460$). Syndromes curative effect: the treatment group clinical 12 subjects were recovered, 56 subjects were markedly effective, 51 subjects were effectively, 22 is invalid, the markedly effective rate was 48.23%. Control group clinical recovery 0, 13 subjects were markedly effective, 24 subjects were effectively, 10 subjects were invalid, the markedly effective rate was 27.66%. Markedly effective rate in both groups, the treatment group is better than that control group (chi-square = 6.0808, $P = 0.0137$). "Insomnia", "languid", "depressed", "poor appetite" individual symptoms, the treatment group is better than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Stilbene plus oral liquid shows defined efficacy and safety treatment of patients with insomnia (Syndrome of deficiency of both heart and spleen). Therefore, in the clinical treatment of insomnia, which makes its clinical application promising good clinical application prospects.

Key words: spirit stilbene plus oral liquid; insomnia; syndrome of deficiency of both heart and spleen; clinical research

失眠即睡眠失常, 通常指患者对睡眠时间和(或)质量不满足并影响白天社会功能的一种主观体验, 并伴有日间症状, 如疲倦、困倦、感觉不清楚及注意力下降等。失眠症则是指一种持续相当长时间的睡眠质和(或)量不满意的状况^[1]。包括睡眠的始发和睡眠维持发生障碍, 致使睡眠不能满足个体生理需要而明显影响患者白天活动的一种睡眠障碍综合症。近代研究表明, 失眠发病原因复杂, 多发病在心, 涉及多个脏器, 与肝脾肾相关, 其病机仍是人体脏腑阴阳失调, 阴阳不交, 尤以心脾两虚最为常见。灵芪加口服液于1996年获准上市, 本次研究为上市后再评价, 在获得主要研究单位伦理委员会审核批准的前提下, 重点评价灵芪加口服液与灵芝口服液对照治疗失眠症(心脾两虚证)的临床有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 基本资料

本次纳入研究的188例失眠症(心脾两虚证)患者于2012年7月—2013年3月在陕西中医学院附属医院、长春市中医院等收治入院, 均符合中华医学会精神科分会发布的《中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》^[2]、国家中医药管理局发布的《中医病证诊断疗效标准》^[3]中有关失眠症(心脾两虚证)的诊断标准。在所有患者均签署知情同意书的前提下, 按SAS 9.2软件进行分层区组随机分为两组, 治疗组141例中, 男43例, 女98例; 年龄为17.75~65.36, 平均(44.90±12.22)岁; 病程为1个月~2年, 平均(9.23±5.76)月; 既往有10例进行过药物治疗, 占比7.09%。对照组47例中, 男11例, 女36例; 年龄为20.06~64.16, 平均(48.92±11.14)岁; 病程为1个月~2年, 平均(9.68±6.01)月; 既往有3例进行过药物治疗, 占比6.38%。在基本资料上, 两组比较无统计学意义, 具有可

比性。

1.2 试验总体设计

采用区组随机、双盲单模拟、阳性药对照、多中心临床研究。

1.3 药品

灵芪加口服液, 黑龙江珍宝岛药业股份有限公司生产, 规格为10 mL/支, 国药准字Z20026975, 生产批号20120301。

灵芝口服液, 湖南正清制药集团股份有限公司生产, 规格为10 mL/支, 国药准字Z20000010, 生产批号1202304。

模拟剂: 灵芪加口服液模拟剂, 黑龙江珍宝岛药业股份有限公司提供, 规格为10 mL/支, 生产批号20120401。

1.4 方法

对照组口服灵芝口服液, 每次1支, 3次/d, 同时给予灵芪加口服液模拟剂, 口服, 每次1支, 3次/d; 治疗组口服灵芪加口服液, 一次2支, 3次/d; 疗程均为4周。

1.5 合并用药规定

治疗期间不能同时使用其他治疗本病的抗精神病药、抗抑郁药、镇静药、镇痛药等辅助药物, 以及治疗本病相关的其他治疗方法, 如心理疗法、理疗等。

1.6 疗效观察及判定

1.6.1 主要疗效指标及评价标准 (1) 匹茨堡睡眠质量指数量表(PSQI)^[4-5]评价标准 采用相应的统计学方法对两组治疗的PSQI评分进行组间、组内差异比较。(2) 疾病综合疗效评价标准 参照国家中医药管理局发布的《中医病证诊断疗效标准》^[3]。痊愈: 睡眠时间恢复正常或夜间睡眠时间在6 h以上, 睡眠深沉, 醒后精神充沛; 显效: 睡眠明显好转, 睡眠时间增加3 h以上(有时睡眠时

间不足 6 h, 但自觉症状减轻), 睡眠深度增加; 有效: 症状减轻, 睡眠时间较前增加不足 3 h; 无效: 治疗后失眠无明显改善或反加重者。

1.6.2 次要疗效指标及评价标准 参照《中药新药临床研究指导原则》(2002 年)^[6]。按积分法分为临床痊愈、显效、有效、无效。心脾两虚症状记分方法: 中医记分症状为失眠、倦怠乏力、精神不振、心悸、健忘、食欲不振、大便溏。(1) 中医证候疗效评定 临床痊愈: 中医临床症状、体征消失或基本消失, 症候积分减少 $\geq 95\%$; 显效: 中医临床症状、体征明显改善, 症候积分减少 $\geq 70\%$, $< 95\%$; 有效: 中医临床症状、体征均有好转, 症候积分减少 $\geq 30\%$, $< 70\%$; 无效: 中医临床症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 症候积分减少不足 30%。疗效=(疗前总积分-疗后总积分)/疗前总积分。(2) 单项症状疗效评定标准 临床痊愈: 症状消失, 积分降至 0 分; 显效: 症状明显改善, 积分降低 2 个等级; 有效: 症状有所改善, 积分降低 1 个等级; 无效: 症状无改善或加重, 积分未减少或有所增加。总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数

1.7 不良反应

两组患者治疗开始前检查血常规、尿常规、便常规、心电图和肝功能(ALT、AST)、肾功能(BUN、Cr), 治疗 4 周结束时复查。

2 统计学方法

采用 SAS 9.2 统计软件进行数据分析, 定量指标的描述将计算例数(N)、均数(Mean)、标准差(SD)、中位数(Median)、最小值(Min)和最大值(Max); 分类指标的描述使用各类的例数(n)和百分率; 所有统计检验均采用双侧检验。

3 结果

3.1 受试者入组及脱落情况

本次临床试验入组 188 例受试者中, 治疗组 141 例, 对照组 47 例。共有脱落病例 3 例, 3 例受试者脱落原因均为失访。治疗组脱落 2 例, 占该组病例的 1.42%; 对照组 1 例, 占该组病例的 2.13%。治疗组与对照组比较, 差异无统计学意义, 见表 1。

3.2 PSQI 评价

治疗前 PSQI 评分治疗组为(8.85 \pm 1.94)分, 对照组为(8.98 \pm 1.88)分, 两组间比较采用秩和检验, 差异无统计学意义($P=0.8109$); 用药 4 周后 PSQI 评分治疗组为(6.24 \pm 2.01)分, 对照组为(6.30 \pm 2.13)分, 两组间比较采用秩和检验,

差异无统计学意义($P=0.9887$); 治疗前与用药 4 周后 PSQI 评分差值治疗组为(2.61 \pm 1.75)分, 对照组为(2.68 \pm 1.68)分, 两组间比较采用秩和检验, 差异无统计学意义($P=0.9598$)。两组治疗后 PSQI 评分均低于治疗前, 组内比较差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 2。

表 1 两组患者脱落比较

Table 1 Comparison on patients falling off of two groups

组别	n/例	脱落	
		例数/例	占比/%
对照	47	1	2.13
治疗	141	2	1.42

表 2 治疗组和对照组“匹茨堡睡眠质量”比较(FAS)

Table 2 Comparison on PSQI between two groups of patients

组别	n/例	PSQI/分		
		治疗前	治疗 4 周	基线-治疗 4 周
对照	47	8.98 \pm 1.88	6.30 \pm 2.13*	2.68 \pm 1.68
治疗	141	8.85 \pm 1.94	6.24 \pm 2.01*	2.61 \pm 1.75

与同组治疗前比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment

3.3 疾病综合疗效

治疗后两组患者疾病综合疗效和中医证候疗效均有不同程度的改善, 将痊愈、显效计入愈显率, 将痊愈、显效、有效计入总有效率, 两组患者的临床疗效、愈显率与总有效率比较如表 3 所示, 治疗组与对照组的疾病综合疗效治疗组痊愈 52 人, 显效 15 人, 有效 39 人, 无效 35 人, 愈显率 47.52%, 总有效率 75.18%; 对照组痊愈 8 人, 显效 5 人, 有效 15 人, 无效 19 人, 愈显率 27.66%, 总有效率 59.57%。两组愈显率治疗组优于对照组($\chi^2=5.686 4$, $P=0.017 1$), 两组总有效率治疗组优于对照组($\chi^2=4.191 6$, $P=0.040 6$)。

3.4 中医证候疗效

治疗后两组患者中医证候疗效均有不同程度的改善, 将痊愈、显效计入愈显率, 将痊愈、显效、有效计入总有效率, 两组患者的临床疗效、愈显率与总有效率比较如表 4 所示, 治疗组临床痊愈 12 人, 显效 56 人, 有效 51 人, 无效 22 人, 愈显率 48.23%; 对照组临床痊愈 0 人, 显效 13 人, 有效 24 人, 无效 10 人, 愈显率 27.66%, 两组愈显率治疗组优于对照组($\chi^2=6.080 8$, $P=0.013 7$)。

表3 两组患者的疾病综合疗效比较

Table 3 Comparison on comprehensive curative effect between two groups of patients

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	愈显率/%	总有效率/%
对照	47	8	5	15	19	27.66	59.57
治疗	141	52	15	39	35	47.52*	75.18*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表4 两组患者的中医证候疗效比较

Table 4 Comparison on TCM Syndromes between two groups of patients

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	愈显率/%	总有效率/%
对照	47	0	13	24	10	27.66	78.72
治疗	141	12	56	51	22	48.23*	84.40

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

3.5 中医单项症状疗效分析

将痊愈、显效、有效计入总有效率,治疗后“失眠”、“倦怠乏力”、“精神不振”、“食欲不振”单项症状总有效率治疗组优于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。其他单项症状在两组间比较差异均无统计学差异,见表5。

4 不良反应

治疗过程中,观察组1例患者出现腹泻,严重

程度为轻度,未采取对应处理措施自行消失,经研究者判定不良事件的发生与研究的药物无关,受试者未退出临床试验,继续随访完成试验观察。两组患者治疗前后静息心率、体温、收缩压、舒张压和呼吸等生命体征指标,均在人体正常范围内,无论治疗组还是对照组,治疗前和治疗后差异均无统计学意义。治疗前后进行的血、尿、便常规及心、肝、肾功能检测未发现明显异常。

表5 两组患者中医单项症状疗效比较

Table 5 Comparison on curative effect between two groups of patients in TCM single symptom

症状	组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
失眠	对照	47	10	1	17	19	59.57
	治疗	141	56	3	39	43	69.50*
倦怠乏力	对照	47	16	0	11	20	57.45
	治疗	141	72	0	31	38	73.05*
精神不振	对照	46	15	1	12	18	60.82
	治疗	138	77	2	27	32	76.81*
食欲不振	对照	41	21	0	5	15	63.41
	治疗	122	85	1	12	24	80.33*
心悸	对照	43	24	2	6	11	74.47
	治疗	123	77	0	19	27	78.05
健忘	对照	45	10	0	17	18	60.00
	治疗	135	46	3	39	47	65.19
便溏	对照	27	18	0	2	7	74.07
	治疗	91	63	1	8	19	79.12

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

5 讨论

失眠属于中医“不寐”范畴。与心脾肝肾和阴血不足,脑海失养关系最为密切,其病理变化,以

阳盛阴衰,阴阳失交为主。因为血之生成来源于脾之水谷精微之所化,血上奉于心,则心得其养,受藏于肝,则肝体柔和而魂得安藏,统摄于脾则生化

不息,调节有度,血化为精,下藏于肾,上承于心,滋养脑海,则心肾相交,神志安宁,所以因怒、思、忧、劳、邪热、痰火等伤及诸脏,精血内耗^[7]。《灵枢·大惑论》中提到:“夫卫气者,昼日常行于阳,夜行于阴,故阳气尽则卧,阴气尽则寐。”卫属阳,营属阴,阴阳相互为用,阳不入阴,阴不济阳,营卫失调,阴阳失衡,故而不寐。近代研究表明,失眠发病原因复杂,多发病在心,涉及多个脏器,与肝脾肾相关,其病机仍是人体脏腑阴阳失调,阴阳不交,尤以心脾两虚最为常见。灵芪加口服液是由黑龙江珍宝岛药业股份有限公司生产的中药制剂,处方由灵芝、黄芪、刺五加组成,功能主治为扶正固本,滋补强壮,安神镇静。用于心脾两虚所致的心悸失眠,倦怠乏力,食少便溏。黄芪性味甘、温,具有补气固表、利水退肿等功效,用于气虚乏力,食少便溏,中气下陷,表虚自汗,气虚水肿等症;灵芝,入五脏,补全身之气,具有养心安神、补气养血功能;与刺五加合用,补益气血,健脾补肾、安神之功,三药合用,能达扶正固本、益气健脾、益智安神之功效^[8]。本研究两组治疗后 PSQI 评分均低于治疗前,组内比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),两组间比较采用秩和检验,差异无统计学意义。疾病综合疗效表明治疗组愈显 47.52%,总有效率 75.18%;对照组愈显率 27.66%,总有效率 59.57%;中医证候疗效治疗组愈显率 48.23%,对照组愈显率 27.66%;上述指标治疗组均优于对照组 ($P < 0.05$)。说明无论从西医症状还是中医症状指标的评价,两种药物均能有效的缓解失眠症症状,且灵芪加口服液治疗失眠症的疗效优于灵芝口服液。“失眠”、“倦怠乏力”、“精神不振”、“食欲不振”等单项症状是

失眠症的主要症状,在对上述症状的缓解方面,灵芪加口服液优于对照药,这可能与两种中药制剂的组方不同有关。本次临床试验期间,均无不良反应发生,证明试验药物具有较好的安全性。

灵芪加口服液治疗失眠症(心脾两虚证)疗效确切,临床服用安全。因此,在失眠症的临床治疗中,灵芪加口服液具有较好的临床应用前景。

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] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版 [J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3): 184-188.
- [3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
- [4] Buysse D J, Reynolds III, Monk T H, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for Psychiatric Practice and Research [J]. Psychiatry Res, 1989(28): 193-213.
- [5] Nierenberg A A, Adler L A, Peselow E, et al. Trazolone for antidepressant associated insomnia [J]. Am J Psychiatry, 1994(151): 1069.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [7] 赵晓东, 时晶, 杨益昌, 等. 失眠的诊断与中西医治疗 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26 (11): 2641-2643.
- [8] 徐立, 宋文婷, 韩冰, 等. 灵芪加口服液对心脾两虚小鼠益气宁心安神功效研究 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2015, 17(7): 1361-1366.