

• 综述 •

创新中药治疗失眠症临床试验设计关键要素及实施路径分析

周 强, 韩美子, 郑宇红, 吴玲冰, 刘 锐, 周水平*

天士力医药集团股份有限公司, 现代中药创制全国重点实验室, 天津市组分中药重点实验室, 天津 300410

摘要: 失眠症是临床高发的睡眠障碍性疾病, 严重影响患者日间功能与生活质量, 目前临床治疗仍存在未被满足的需求。中医药治疗失眠症具有整体调理、不良反应少、疗效持久等独特优势。2026年2月, 国家药监局审评中心发布了《慢性失眠治疗药物临床试验技术指导原则(试行)》, 但其对创新中药临床试验设计尚缺乏针对性和具体性的规范指引。中药治疗失眠具有多靶点、多途径的特点, 与化学药物临床试验设计存在显著差异, 结合中医药治疗失眠症的临床优势和特点, 以及失眠症的中西医指南、中药临床试验技术要求及相关研究进展, 从试验背景、诊断标准、纳入和排除标准、导入期与疗程设计、背景治疗与合并用药、疗效与安全性指标、对照组选择、统计分析及获益风险评估等核心要素进行系统分析, 明确创新中药治疗失眠症各要素的设计原则、实施要点与注意事项, 为创新中药治疗失眠症提出科学合理的临床试验设计思路, 为创新中药治疗失眠症的临床试验规范化开展提供参考, 助力高质量中医药循证证据的构建与创新中药的研发推广。

关键词: 创新中药; 失眠症; 临床试验; 试验设计; 疗效指标; 安全性评价

中图分类号: R285.64 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)09-3579-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.09.026

Analysis of key elements in clinical trial design for innovative traditional Chinese medicine in treatment of insomnia and implementation paths

ZHOU Qiang, HAN Meizi, ZHENG Yuhong, WU Lingbing, LIU Rui, ZHOU Shuiping

State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine Creation, Tianjin Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Insomnia is a highly prevalent sleep disorder in clinical practice that severely impairs patients' daytime function and quality of life, and there are still unmet medical needs in its clinical treatment. Traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages in the treatment of insomnia, such as holistic regulation, mild adverse reactions, and long-lasting efficacy. In February 2026, the Center for Drug Evaluation of the National Medical Products Administration issued the Guiding Principles for Clinical Trials of Therapeutic Drugs for Chronic Insomnia (for Trial Implementation). However, it lacks targeted and specific regulatory guidance for the clinical trial design of innovative traditional Chinese medicines. Traditional Chinese medicines exert therapeutic effects on insomnia through multiple targets and pathways, which is significantly different from the clinical trial design of chemical drugs. Based on the clinical advantages and characteristics of TCM in the treatment of insomnia, combined with Chinese and Western medicine guidelines for insomnia, technical requirements for TCM clinical trials, and relevant research progress, this paper systematically analyzes key elements including trial background, diagnostic criteria, inclusion and exclusion criteria, run-in period and treatment course design, background therapy and concomitant medication, efficacy and safety indicators, control group selection, statistical analysis, and benefit-risk, and clarifies the design principles, implementation points, and precautions for each key element in the clinical trials of innovative TCM for insomnia, proposes scientific and rational clinical trial design strategies for innovative TCM in the treatment of

收稿日期: 2026-02-21

基金项目: 现代中药新质生产力科技创新工程专项项目(24ZXZKSY00030-08)

作者简介: 周 强, 男, 博士, 副研究员, 副主任医师, 中医内科学专业, 研究方向为创新中药临床试验设计与实施。

E-mail: zhouqiang160@taslypharma.com

*通信作者: 周水平, 男, 博士, 研究员, 国务院特殊津贴专家, 研究方向为创新药物研发管理与实施。

E-mail: zhoushuiping5@taslypharma.com

insomnia, provides a reference for the standardized conduct of such clinical trials, and supports the establishment of high-quality TCM evidence-based evidence and the research, development and promotion of innovative traditional Chinese medicines.

Key words: innovative traditional Chinese medicine; insomnia; clinical trial; trial design; efficacy indicators; safety evaluation

失眠症是一种以入睡困难、睡眠维持障碍、早醒及睡眠质量下降为核心表现,伴日间困倦、注意力不集中、情绪异常等不适的常见睡眠障碍,其发病与心理因素、环境因素、生理机能紊乱及遗传因素等多方面相关。流行病学调查显示,全球成人失眠症患病率为10%~30%,我国成人失眠症患病率已达15%以上,且呈逐年上升趋势,其中慢性失眠症患者占比超过50%,部分患者病程迁延数年,严重影响身心健康与社会劳动效率。目前临床治疗失眠症以化学药物(如苯二氮草类、非苯二氮草类)为主,虽能快速改善睡眠症状,但长期使用易出现嗜睡、耐药性、依赖性及停药反跳等不良反应,难以满足患者长期治疗需求,临床存在明确的未被满足的诊疗缺口^[1]。

中医药在失眠症的治疗中具有悠久历史,形成了“辨证论治”“整体调理”的独特诊疗体系,其治疗思路强调调整机体气血、阴阳、脏腑功能失衡,从病因根源改善睡眠状态,具有疗效稳定、不良反应少、不易产生依赖等优势。近年来,随着中医药现代化进程的加快,一批创新中药逐步进入临床试验阶段,但由于失眠症中医分型复杂、中药作用机制多元,且临床试验设计缺乏针对性规范,部分研究存在诊断标准不统一、纳入排除标准不严谨、疗效指标选择不合理、统计方法不规范等问题,导致研究结果的科学性、可靠性与重复性不足,难以获得国际公认的循证医学证据,制约了创新中药的临床应用与国际化发展^[2]。

临床试验是创新药研发的核心环节,其设计的科学性与规范性直接决定了研究结果的真实性与可靠性,也是药品获得上市许可的关键依据。针对创新中药治疗失眠症的临床试验特点,结合《药品注册管理办法》《中药注册分类及申报资料要求》《药物临床试验质量管理规范》(good clinical practice, GCP)及《失眠症诊断和治疗指南(2025版)》《中成药治疗失眠临床应用指南(2023年)》《失眠障碍中西医结合诊疗指南》,并参照2026年2月国家药监局发布的《慢性失眠治疗药物临床试验技术指导原则(试行)》^[3],本文系统梳理临床试验设计中的关键要素,明确各要素的设计要点与实施

规范,为创新中药治疗失眠症临床试验的规范化开展提供理论支撑与实践指引,推动中医药在失眠症治疗领域的高质量发展。

1 试验背景与研究基础

1.1 失眠症的临床现状与未被满足的需求

失眠症的核心困扰不仅在于夜间睡眠质量下降(如入睡困难、睡眠维持差、早醒),更在于由此引发的日间功能损害,包括日间困倦、注意力不集中、记忆力减退、情绪焦虑或抑郁、工作效率下降等,严重失眠可诱发高血压、糖尿病、心血管疾病及精神障碍等并发症,增加社会医疗负担。目前临床对失眠症的治疗仍以对症治疗为主,化学药物虽起效迅速,但长期使用的安全性隐患及停药后反跳性失眠,使得多数患者难以长期坚持治疗;而非药物治疗(如认知行为治疗)虽安全性高,但存在疗程长、起效慢、受医疗资源限制等问题,临床普及率较低。因此,研发疗效确切、安全性高、适合长期使用的治疗药物,成为解决失眠症临床诊疗困境的关键需求^[4]。

1.2 中医药治疗失眠症的优势与研究现状

中医药治疗失眠症源于《黄帝内经》:“阳气尽而阴气盛则目瞑,阴气尽而阳气盛则寐”的理论,将失眠症归属于“不寐”范畴,认为其发病核心是气血阴阳失衡、脏腑功能失调(如心、肝、脾、肾等脏腑功能紊乱),治疗以“调和气血、平衡阴阳、安神定志”为核心原则,采用中药复方、单体成分、针灸等多种治疗方式^[5]。目前已上市的中药失眠治疗药物多基于经典方剂加减研发,如酸枣仁合剂、安神补脑液等,临床应用广泛,但其循证医学证据多局限于小样本、短期临床试验,缺乏大样本、长期、高质量的确证性临床试验支持,且中医分型与西医诊断标准的结合不够紧密,导致疗效评价缺乏统一性^[6]。

近年来,随着中医药现代化研究的深入,创新中药(包括中药复方、提取物、单体化合物)的研发成为热点,其临床试验设计逐步向国际化、规范化靠拢。但由于失眠症中医辨证分型复杂(如心肝血虚型、肝火扰心型、肾精亏虚型等),中药作用机制具有多靶点、多途径的特点,与化学药物临床试

验设计存在显著差异,如何结合中医药自身特点与失眠症的临床特征,设计科学合理的临床试验,构建高质量的循证医学证据,成为创新中药治疗失眠症研发过程中的核心难题。

2 创新中药治疗失眠症临床试验设计关键要素

2.1 诊断标准的确定

临床试验参与者的诊断标准是确保试验人群同质性的基础,也是疗效评价的前提,需同时兼顾西医诊断与中医辨证分型要求,实现中西医结合诊断。西医诊断方面,试验参与者应符合慢性失眠症的临床诊断标准,目前国际上常用的诊断标准包括《精神障碍诊断与统计手册》(DSM,目前最新版为DSM-5)、《睡眠障碍国际分类》第3版(ICSD-3)及《失眠症诊断和治疗指南(2025版)》中的相关标准^[7]。结合临床试验的科学性与可操作性,建议优先采用ICSD-3或DSM-5标准,核心诊断要点包括以下4项中的所有内容:①病程 ≥ 3 个月,发作频率 ≥ 3 d/周;②常规卧床时间(睡眠或尝试入睡的时间)在6~9h;③主观体验到明显的睡眠困扰,表现为入睡困难(主观入睡潜伏期 ≥ 30 min),或难以保持睡眠状态(主观入睡后清醒时间 ≥ 30 min),或早晨觉醒时间早于预期;④睡眠困扰导致明确的日间功能损害,且排除其他原因引起的睡眠异常^[8]。

中医辨证分型方面,需结合创新中药的功效主治特点,明确试验人群的中医证型,建议参考《中医内科学》《中药新药临床研究指导原则》中的相关分型标准,常用证型包括心肝血虚型、肝火扰心型、痰热扰心型等。辨证时需由经验丰富的中医师结合患者的症状、体征、舌脉等进行综合判断,确保试验人群的证型与试验药物的功效主治高度匹配,以提高临床试验的针对性与疗效评价的科学性^[9-10]。

2.2 纳入与排除标准的设计

纳入与排除标准的设计需遵循“同质性、科学性、可操作性”原则,既要确保试验人群符合研究目的,又要排除可能影响试验结果的干扰因素,保障试验的安全性与有效性评价的准确性。

2.2.1 纳入标准 纳入标准需结合诊断标准明确试验人群的核心条件,主要包括:①符合上述慢性失眠症中、西医结合诊断标准(包括中医证候的诊断标准)^[11],年龄通常设定为18~65岁(可根据试验药物的适用人群适当调整,如老年专用药物可扩展至75岁),性别不限;②以基线前7d(导入期)作为疗效基线,连续7d睡眠日记中至少有3d满

足以下任一条件:主观入睡潜伏期(subjective sleep onset latency, sSOL) ≥ 30 min或主观入睡后清醒时间(subjective wake after sleep onset, sWASO) ≥ 30 min或主观总睡眠时间(subjective total sleep time, sTST) < 6.5 h;③采用失眠严重程度指数量表(insomnia severity index, ISI)或匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)界定失眠严重程度,定位于轻中度以上失眠患者,即ISI > 7 分和/或PSQI ≥ 7 分,定位于中重度以上失眠患者ISI ≥ 15 分和/或PSQI ≥ 10 分;④自愿参加临床试验,签署知情同意书,能够配合完成试验期间的访视、量表评估、睡眠日记记录及相关检查,依从性良好;⑤试验期间能够严格遵守试验方案的相关要求,包括禁止使用影响睡眠的合并用药与治疗措施等。

2.2.2 排除标准 排除标准需重点关注可能影响试验结果的疾病、药物、生活习惯及特殊人群,确保试验人群的“纯度”,主要包括以下几类:①患有其他类型睡眠障碍疾病,如睡眠相关呼吸障碍(慢性阻塞性肺疾病、睡眠呼吸暂停综合征)、阿尔茨海默症、周期性肢体运动障碍、不宁腿综合征、发作性睡病、嗜睡症、昼夜节律睡眠障碍、梦游症等,此类疾病可能干扰失眠症状的评估,或与试验药物存在相互作用^[12];②患有伴发失眠症状的其他疾病,如严重精神障碍(精神分裂症、双相情感障碍等)、慢性疼痛、恶性肿瘤、严重心血管疾病、肺疾病、肝肾功能不全、内分泌疾病或中枢神经系统疾病等,此类疾病可能影响试验药物的代谢,或导致失眠症状难以区分是疾病本身还是试验药物的作用^[13];③存在药物或酒精依赖/滥用史,或过量使用咖啡因(经判定为失眠的主要影响因素),此类因素可能干扰睡眠状态,影响疗效评价;④存在自杀意念或行为,或近1年内有严重精神疾病、情感障碍病史(如重度焦虑症、重度抑郁症),或长期使用中枢神经系统抑制/兴奋药物,此类人群参与试验存在安全风险,且可能影响疗效评估;⑤筛选时汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评分 ≥ 14 分(中度及以上焦虑),或汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale, HAMD)评分 ≥ 17 分(中度及以上抑郁),中重度焦虑抑郁可能独立影响睡眠,难以区分是试验药物还是情绪障碍的改善作用;⑥近1个月内有倒班、跨越3个及以上时区等影响昼夜节律的工作生活行为,或存在其他引起失眠的暂时性原因(如疼痛、发热、咳嗽、手

术、外界环境干扰、应激性生活事件等); ⑦肝肾功能异常, 如肝功能丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 超过正常参考值上限 1.5 倍, 或血肌酐 (serum creatinine, Scr) 超过正常参考值上限; 高血压患者经降压药物治疗后, 收缩压 > 160 mmHg 和/或舒张压 > 100 mmHg (1 mmHg = 133.3 Pa), 此类人群使用试验药物可能增加安全风险; ⑧已知对试验药物或其成分过敏, 或妊娠、哺乳期妇女, 或试验期间不能采取有效避孕措施者; ⑨近 1 个月内参加过其他药物临床试验, 或正在使用其他可能影响睡眠的药物、保健品、非药物治疗 (如认知行为治疗、针灸、物理治疗等), 且无法在导入期内洗脱; ⑩研究者认为不适宜参加本临床试验的其他情况, 如依从性差、无法配合完成试验流程、存在严重并发症等。

排除标准的筛查需结合病史询问、体格检查、实验室检查及量表评估等多种方式, 确保筛查结果的准确性, 如通过多导睡眠监测 (polysomnography, PSG) 排除睡眠呼吸暂停综合征、不宁腿综合征等疾病, 通过 HAMA、HAMD 量表排除中重度焦虑抑郁, 通过肝肾功能检查排除肾功能不全等。

2.3 导入期设计

导入期是临床试验的重要组成部分, 其核心目的是洗脱既往使用的影响睡眠的药物或治疗措施的残留效应, 稳定受试者的睡眠状态与基线水平, 筛选出依从性良好的受试者, 为后续疗效评价奠定基础。对于创新中药治疗失眠症的临床试验, 建议采用安慰剂单盲导入设计, 导入期时长应设定为合理可操作, 结合中药的代谢特点与失眠症的病程特征, 建议设定为 7 d, 当受试者既往长期使用助眠药物, 需更长时间洗脱时可延长至 14 d。

导入期内需要求受试者每日记录睡眠日记, 详细记录主观入睡潜伏期、入睡后清醒时间、觉醒次数、总睡眠时间、睡眠效率等睡眠相关指标, 同时完成基线量表评估 (如 HAMD 等) 及相关实验室检查, 以明确受试者的基线睡眠状态 (如 PSQI、ISI) 与身体状况。导入期结束后, 需对受试者的依从性 (如睡眠日记记录完整性、随访配合度) 进行评估, 对不符合要求的受试者予以排除, 确保进入治疗期的受试者基线状态一致、依从性良好。此外, 导入期内还需加强受试者的健康教育, 告知其试验流程、注意事项及睡眠卫生知识, 提高受试者的依从

性。需要注意的是睡眠日记和睡眠教育对患者睡眠质量的影响。

2.4 疗程与随访期设计

2.4.1 疗程设计 疗程设计需结合创新中药的起效特点、失眠症的病程特征及试验目的 (短期疗效或长期疗效评估), 遵循“科学合理、兼顾有效性与安全性”的原则。III 期临床试验作为确证性临床试验, 是药品上市的关键依据, 通常采用随机、双盲、安慰剂对照设计, 结合失眠症的临床治疗规律与中药起效较慢 (通常需 1~2 周起效) 的特点, 治疗期至少设定为 4 周, 4 周也是评估短期用药过程中药物疗效的首要评估时点, 可初步判断试验药物的短期有效性与安全性。

为进一步观察药物的起效速度及进入稳定起效的时间, 可在治疗期内设计多个短期评估时点, 如给药后 1、2 周, 重点监测睡眠日记指标与量表评分的变化, 分析药物的起效规律。对于定位为长期治疗失眠症、无滥用潜力的创新中药, 为评估其长期用药的疗效与安全性, 可设计长治疗期临床试验, 如 8、12 周的持续给药时间, 重点观察药物的长期疗效稳定性、不良反应发生率及耐药性、依赖性等情况, 为临床长期用药提供依据, 但即使是评估药物长期使用的疗效, 也需要重点评估 4 周的疗效, 并可采用上市后研究评估更长周期的疗效。此外, 疗程设计还需结合中医辨证分型和失眠严重程度特点, 对于不同证型、不同严重程度失眠的受试者可适当调整疗程^[14]。

2.4.2 随访期设计 随访期设计的核心目的是观察停药后的反跳性失眠及药物的长期安全性, 结合中药疗效稳定、停药后反跳现象较少的特点, 可设定停药后 2 周的随访期。

对于采用安慰剂对照设计的临床试验, 可根据试验目的选择是否设定安慰剂导出期, 安慰剂导出期可进一步排除安慰剂效应的干扰, 明确试验药物的真实疗效, 但考虑到中药的特点 (疗效稳定、停药后反跳少), 也可不设定安慰剂导出期, 直接采用停药后随访的方式。

2.5 背景治疗与合并用药规范

背景治疗与合并用药的规范管理是确保疗效与安全性评价准确性的关键, 需明确禁止使用可能影响试验结果的药物与治疗措施, 合理规范允许使用的合并用药, 避免药物相互作用与疗效干扰。

2.5.1 禁止使用的合并治疗 试验期间, 需严格禁

止使用可能影响睡眠状态、干扰疗效评价或与试验药物存在相互作用的合并治疗,主要包括:①具有镇静、催眠作用的化药、生物药及各种中药制剂、保健食品,如苯二氮草类、非苯二氮草类助眠药、安神类中成药、褪黑素类保健品等;②出于治疗失眠目的的各种系统心理治疗、针灸、物理治疗、认知行为治疗等非药物治疗方式;③抗抑郁药物、抗焦虑药物等精神类药物,及其他可能影响情绪的药物(如多巴胺、异烟肼类等),此类药物可能间接影响睡眠状态;④具有相同成分或功能主治的中成药、中药汤剂、配方颗粒等,避免药物叠加导致不良反应增加或疗效评价干扰。

2.5.2 允许使用的合并治疗 对于受试者在试验前患有除失眠症外的其他慢性疾病(如高血压、糖尿病等),需要继续服用的药物或其他治疗方法,可允许继续使用,但需确保用药剂量、用法保持稳定,不得随意调整,避免因基础疾病病情波动影响试验结果。受试者在试验期间出现不良事件时,允许并优先选择不影响疗效与安全性评价的治疗措施,如轻度头痛可选用不影响睡眠的止痛药物,避免使用镇静类药物。

所有合并使用的药物及疗法,均需在源文件和电子病例报告中详细记录和说明,包括病名、服用方式、药物名称、剂量、用法、使用时长等,便于后续统计分析时排除干扰因素,确保疗效与安全性评价的准确性。

2.6 疗效指标与评估方法

疗效指标的选择需遵循“科学性、客观性、可操作性、针对性”原则,中医药治疗失眠症是从调节整体出发,具有多靶点多通路的特点,且失眠症的诊断已患者主观感受为诊断标准,因此中医药治疗失眠症的疗效评价,应当构建以主观指标为主,使用受试者日记卡与回顾性评价量表相结合的疗效评价体系,探索使用 PSG 客观指标,同时明确各指标的评估方法与判定标准^[15]。

2.6.1 主观疗效指标 主观疗效指标主要基于受试者的自我评估,反映其睡眠状态与日间功能的主观改善情况,是失眠症临床试验中最常用的疗效指标,主要包括以下几类。

(1) PSQI^[16]: 该量表是目前全球应用最广泛的睡眠质量评估工具,包含 18 个条目,分为睡眠质量、入睡潜伏期、睡眠持续时间、睡眠效率、睡眠紊乱、催眠药物使用、日间功能紊乱 7 个因子,总

分范围为 0~21 分,得分越高表示睡眠质量越差,PSQI<7 分为正常睡眠。临床试验中,主要评估 PSQI 总分较基线的变化、PSQI 各子项下降 1 个等级的受试者比例、PSQI 下降一定分值的受试者比例(如轻中度失眠可以计算下降 3 分、4 分、5 分受试者比例,中重度失眠患者可以计算下降 5 分、6 分、7 分受试者比例)、PSQI<7 分的受试者比例^[17],以及应答率(PSQI 评分相对于基线的改善 $\geq 30\%$ 和 $\geq 50\%$ 的受试者比例,其中改善 $\geq 30\%$ 为有效, $\geq 50\%$ 为显效),其中 PSQI 总分较基线的变化并不是评估疗效的唯一指标,目前也缺少临床意义的界值,需从多个维度综合评价 PSQI 的改善情况。

(2) ISI^[18]: 该量表专门用于评估失眠症的严重程度及改善情况,包含 7 个条目,主要评估入睡困难、睡眠维持障碍、早醒、日间功能损害等方面,总分范围为 0~28 分,得分越高表示失眠越严重,ISI ≤ 7 分为正常,7~14 分为轻度失眠,15~21 分为中度失眠,22~28 分为重度失眠。临床试验中,主要评估 ISI 总分较基线的变化、ISI 各子项下降 1 个等级的受试者比例、ISI ≤ 7 分的受试者比例,以及 ISI 等级变化的应答率(ISI 总分至少下降 1 个等级的受试者视作应答)和总分下降值的应答率(ISI 评分相对于基线的改善 $\geq 30\%$ 和 $\geq 50\%$ 的受试者比例,其中改善 $\geq 30\%$ 为有效, $\geq 50\%$ 为显效);同时可将 ISI 前 3 项合并计算评估失眠核心症状(入睡、睡眠维持、早醒)的改善,后 4 项合并计算评估失眠相关的生活质量改善,分别评估失眠核心症状和失眠相关生活质量评分的下降值。

(3) 睡眠日记^[19]: 由受试者每日自行记录是评估主观睡眠状态的重要辅助工具,主要记录指标包括 sSOL、sWASO、主观觉醒次数、sTST、主观睡眠效率(subjective sleep efficiency, sSE, sTST/卧床时间 $\times 100\%$)等,需连续记录,每周汇总 1 次,评估试验药物对每日睡眠状态的改善情况,其优势是能够实时反映受试者的睡眠变化,避免回忆偏差。

(4) 日间功能评估: 失眠症的危害不仅在于夜间睡眠质量下降,更在于日间功能损害,因此需将日间功能评估纳入疗效指标体系,可采用疲劳量表[如疲劳严重度量表(fatigue severity scale, FSS)]评估日间疲劳程度,或采用 PSQI 中的日间功能紊乱因子、ISI 的日间功能障碍子项进行评估,反映试验药物对日间功能的改善作用。

(5) 其他主观量表: 根据试验目的,还可选择

临床总体印象量表 [临床总体印象-严重程度 (clinical global impression severity, CGI-S) 和临床总体印象改善度 (clinical global impression improvement, CGI-I)] 评估研究者对受试者病情严重程度及改善的总体判断, 选择生活质量问卷、WHO-5 幸福指数量表评估受试者的生活质量改善情况, 全面反映试验药物的临床获益。

(6) 中医证候量表设计与证候疗效积分评价: 结合创新中药“辨证论治”的核心特点, 需设计针对性的中医证候量表, 用于评估受试者中医证候的改善情况, 弥补单纯西医疗效指标无法体现中药整体调理优势的不足, 该量表应作为中医特色疗效指标纳入评价体系。量表设计需以失眠症常见中医证型为核心, 参考《中药新药临床研究指导原则》《中医病证诊断疗效标准》中的证候诊断要点, 筛选各证型对应的典型症状、体征及舌脉指标, 明确各条目评分标准。

量表条目设置需遵循“简洁、可操作、针对性强”的原则, 每个证型对应 4~6 项核心证候指标, 如心肝血虚型可纳入心悸、健忘、神疲乏力、面白无华、头晕头昏、多梦、舌淡苔薄白、脉细弱等条目; 肝火扰心型可纳入急躁易怒、头晕胀痛、口苦、舌红苔黄、脉弦数等条目。评分采用 1~4 级分级评分法, 其中 1 分 (无)、2 分 (轻度)、3 分 (中度)、4 分 (重度), 又可根据主症和次症的差别, 增加主症的权重, 分别对应证候无表现、轻微表现不影响生活、明显表现影响生活、严重表现严重影响生活; 舌脉指标结合中医师辨证结果进行分级评分, 量表总分等于各条目评分之和, 总分越高表示中医证候越严重。

证候疗效积分评价以中医证候量表总分为核心依据, 结合积分变化率判定疗效等级, 具体判定标准如下。痊愈: 证候积分减少 $\geq 90\%$, 中医临床症状、体征完全消失, 舌脉恢复正常; 显效: 证候积分减少 $\geq 70\%$ 且 $< 90\%$, 中医临床症状、体征明显改善, 舌脉基本恢复正常; 有效: 证候积分减少 $\geq 30\%$ 且 $< 70\%$, 中医临床症状、体征有所改善, 舌脉较前好转; 无效: 证候积分减少 $< 30\%$, 中医临床症状、体征无改善甚至加重, 舌脉无变化。其中证候积分变化率=(治疗前证候积分-治疗后证候积分)/治疗前证候积分。同时评估各症状的有效率和消失率, 有效率可以用评分下降值、等级变化等方法进行评估。

临床试验中, 中医证候量表需在导入期结束时 (基线)、治疗期各评估时点 (如 2、4 周) 及随访期结束时进行评估, 由有经验丰富的中医师辨证评分, 同一个中心建议由同一个研究者进行评价, 确保评分结果的客观性与一致性。同时, 需在设计时考虑中医证候积分与 PSQI、ISI 等西医疗效指标的相关性, 分析试验药物对失眠症患者中西医指标的协同改善作用, 进一步体现创新中药的整体调理优势, 为中医药治疗失眠症的疗效评价提供更全面的循证依据。

2.6.2 客观疗效指标 客观疗效指标主要通过仪器监测获得, 能够避免主观评估的偏差, 客观反映受试者的睡眠结构, 核心指标为 PSG。PSG 是通过脑电图、眼电图、肌电图等生理信号量化睡眠结构的一种客观监测方法, 可准确记录睡眠的各个阶段 (非快速眼动睡眠 N1、N2、N3 期及快速眼动睡眠期), 主要监测指标包括持续睡眠潜伏期、入睡潜伏期、入睡后清醒时间、睡眠效率、总睡眠时间等^[20]。

其中, 持续睡眠潜伏期常用作反映睡眠启动能力的主要疗效指标, 入睡后清醒时间、睡眠效率、总睡眠时间常用作反映睡眠维持能力的主要疗效指标。临床试验中, 通常要求受试者在睡眠实验室进行连续 2 晚 PSG 监测, 记录每晚数据并取 2 晚平均值作为疗效指标结果, 以减少个体差异的影响。需要注意的是, PSG 主要反映睡眠的电生理表现, 不能完全真实反映患者的主观睡眠体验, 受试者入组采用主观睡眠日记的数值进行筛选, 可能存在主客观不一致的情况。且存在“首夜效应” (第一晚监测时因环境陌生导致睡眠质量下降), 因此建议将 PSG 仅作为疗效参考数据, 可在部分受试者中进行评估, 或采用第 2 晚的 PSG 数据进行分析, 以提高数据的稳健性^[21]。采用第 2 晚的 PSG 数据进行分析时, 可以采用所有受试者的数据进行统计分析, 同时可以根据受试者基线情况进行进一步的亚组分析 (如 LPS ≥ 15 min 和/或 WASO ≥ 20 min 和/或 TST < 420 min 的人群), 从对 PSG 的不同维度的人群进行分析, 体现中医药的疗效特点。

2.6.3 随访期疗效指标 随访期的疗效指标主要用于评估停药后的反跳性失眠, 可采用 ISI 量表或苯二氮草类药物戒断症状问卷^[22]或睡眠日记进行评估, 重点观察受试者停药后失眠症状是否加重 (如 ISI 总分较治疗结束时升高、睡眠日记指标恶化), 判断试验药物是否存在停药反跳现象。

2.6.4 安全性评价指标 安全性评价是临床试验的核心内容之一,需贯穿临床试验的全过程(导入期、治疗期、随访期),结合中药的安全性特点与失眠症治疗药物的常见不良反应,构建全面的安全性评价体系,主要包括以下几类。①不良事件:详细记录不良事件的发生时间、表现、严重程度、持续时间、处理措施及转归,重点关注化学药助眠剂常见的不良反应(如肌肉痛、嗜睡、健忘、头晕等),作为特别关注的不良事件;②生命体征:定期监测体温、心率、血压等生命体征,观察其变化情况;③体格检查:在导入期、治疗结束时、随访结束时进行全面的体格检查,包括一般状况、神经系统、心血管系统、呼吸系统等检查;④实验室检查:包括血常规、尿常规、血生化检查(肝功能 ALT、AST,肾功能 Scr、尿素氮,空腹血糖等);⑤十二导联心电图:监测试验药物对心脏电活动的影响,排除心脏安全风险^[23]。

所有安全性指标的异常情况,均需及时记录并分析其与试验药物的相关性,明确是否为试验药物引起的不良反应,同时采取相应的处理措施确保受试者的安全。

2.7 对照组的選擇

对照组的選擇需遵循“随机、对照、双盲”的原则,结合临床试验的目的(确证疗效、非劣效性评价等)、试验药物的特点及临床实际情况,选择合适的对照组,以准确评估试验药物的疗效与安全性^[24]。创新中药治疗失眠症的临床试验中,首选安慰剂作为对照。建议失眠症的 III 期确证性临床试验,试验组与安慰剂组的比例为 1:1 或 2:1,以保证试验结果的统计效力。在创新中药治疗失眠症的临床试验中不建议设计阳性药物对照,更不建议选用选择苯二氮草类药物(如艾司唑仑、阿普唑仑)或非苯二氮草类药物(如唑吡坦、佐匹克隆等非苯二氮草类药物),因为这类药物机制所导致的药物残留效应,以及其服用疗程与中药的不一致性等。应当选用作用机制与中药类似的产品,而目前化学药作用机制单一,服用方法多为睡前 1 次给药,很难选择一个合适的阳性药物作为对照。随着近年食欲素受体拮抗剂药物的研发,可以尝试作为阳性药物对照,如莱伯雷生、苏沃雷生等。

2.8 统计分析设计

统计分析设计需遵循“科学合理、预先设定、规范严谨”的原则,结合临床试验的设计类型、疗效

指标特点,制定详细的统计分析计划,确保试验结果的统计有效性与可靠性,主要包括以下几个方面。

2.8.1 统计分析原则与伴发事件处理 估计目标的统计分析和处理策略需严格遵循《临床试验的统计学指导原则》[E9 (R1)],明确试验的估计目标,制定合理的统计分析方法。失眠的临床试验中,伴发事件的处理采用疗法策略,可最大地遵循意向性治疗原则,即使发生了伴发事件,仍应尽量保持受试者在试验中并参加访视,完成相关评估,以减少缺失数据的产生。缺失数据的处理:由随访原因导致的缺失数据(如受试者偶然遗漏访视),采用末次观察结转法进行填补;由非随访原因导致的缺失数据(即与研究药物相关的缺失,如因安全性原因退出试验、因疗效不佳退出试验),采用基于安慰剂组的 Copy Reference 方法进行填补。

2.8.2 样本量计算 结合中药临床试验的特点,建议创新中药治疗失眠症的确证性临床试验样本量不少于 300 例,以保证试验结果的代表性与可靠性。

2.9 产品的获益风险评估

目前,失眠症各量表评分与疗效的临床意义判定尚无国际共识的统一标准,结合现有研究进展与中药的治疗特点,可从以下几个方面进行综合判定。

(1) 疾病严重程度缓解:采用 PSQI 单因子、ISI 子项下降一个等级作为有临床意义的改善,尤其以 ISI 总分下降一个等级作为失眠严重程度缓解的核心判定标准,如中度失眠 (ISI 15~21 分) 下降至轻度失眠 (ISI 7~14 分),或轻度失眠下降至正常 (ISI ≤ 7 分),视为有临床意义的改善。

(2) 睡眠整体改善:以 ISI 或 PSQI 评分相对于基线的改善 ≥ 30% 和 ≥ 50% 的受试者比例作为判断睡眠整体改善的参考标准,其中改善 ≥ 30% 视为改善,改善 ≥ 50% 视为显著改善;同时以 ISI ≤ 7 分的受试者比例、PSQI < 7 分的受试者比例作为睡眠质量恢复正常的判定标准,评估试验药物的临床获益范围。

(3) 日间功能改善:以日间功能评估指标(如 FSS 量表评分、PSQI 日间功能紊乱因子评分、ISI 日间功能子项)较基线的显著下降(评分下降和等级下降)作为日间功能改善的判定标准,反映试验药物对患者日间生活质量的改善作用,这也是失眠症治疗的重要临床目标。

(4) 停药后安全性:无明显的反跳性失眠,即随访期内 ISI 总分、睡眠日记指标无明显恶化,或

恶化程度在临床可接受范围内,或苯二氮草类药物戒断症状问卷中与对照组比较没有明显新增的症状出现,表明试验药物停药后安全性良好,不存在反跳现象。

(5) 不良反应评估:无化学药助眠剂常见的严重不良反应(如严重嗜睡、记忆力障碍、依赖性等),常见不良反应的发生率低、严重程度轻,且可通过对症处理缓解,无严重不良事件导致的受试者退出,表明试验药物的安全性良好。

此外,还需结合试验药物的适用人群、中医证型特点,综合分析不同人群的获益风险差异,如老年患者、合并基础疾病患者的安全性与有效性,为临床合理用药提供针对性建议。

3 讨论

创新中药治疗失眠症的临床试验设计需充分结合中医药的独特优势与失眠症的临床特征,兼顾科学性、规范性与针对性,才能构建高质量的循证医学证据,推动创新中药的研发与临床转化。目前,我国创新中药治疗失眠症的临床试验设计已逐步向国际化、规范化靠拢,但仍存在一些亟待解决的问题:一是未能根据中医药优势和特点,设计符合中医药产品的适宜人群和评价指标,例如中医药产品在缓解轻中度、中重度失眠人群的优势;中医药在改善睡眠深度、睡眠维持困难以及日间的优势明显,但缺少针对性的改善日间功能和睡眠深度等的评价量表;二是疗效指标的选择与临床意义判定标准不统一,部分研究仅关注客观PSG的指标,忽视了受试者主观睡眠的指标与日间功能、生活质量的评估,且疗效改善的临床意义判定缺乏统一规范,导致不同研究结果难以对比;三是未能充分衔接产品的获益评估与疗效指标的解读,采用多个维度阐述疾病的缓解和改善,需要进一步把疗效评价的量表评分转化为临床意义的语言。本文针对以上问题均做出了详细分析,从受试者人群的选择、入排标准、疗程、疗效评价指标的选择与分析、风险获益评估与分析等。

4 结论

失眠不是单一性疾病,是多种疾病的上游开关,未来失眠的药物治疗需要从“助眠药物”转向“系统医学”的治疗^[25],而如何通过系统疗效评价,体现药物治疗的优势和特点,需要建立针对失眠的系统评价体系。中医药治疗失眠的优势在于从系统和整体治疗中获益,创新中药治疗失眠症的临床试

验各要素的设计需充分结合中医药的独特优势、失眠症的临床特征及临床试验的规范化要求,遵循“科学合理、兼顾有效性与安全性、中西医结合”的原则,明确各要素的设计要点与实施规范,才能确保临床试验的科学性、规范性与可靠性,构建高质量的循证医学证据。

本文系统分析了各关键要素的设计原则与实施要点,提出了科学合理的临床试验设计思路,能够为创新中药治疗失眠症临床试验的规范化开展提供参考,助力解决当前临床试验设计中存在的问题,推动创新中药的研发与临床转化。未来,还需进一步完善创新中药临床试验的技术规范,加强中西医结合疗效评价体系的构建,开展更多高质量、长期、大样本的临床试验,为中医药治疗失眠症提供更有力的循证医学支持,推动中医药事业的现代化与国际化发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 何倩柠, 王雪丁, 黄民, 等. 慢性失眠的药物治疗研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(15): 1932-1936.
- [3] 慢性失眠治疗药物临床试验技术指导原则(试行) [S]. 2026: 1-13.
- [4] 中国睡眠研究会. 中国失眠障碍诊断和治疗指南 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2025.
- [5] 吴艳, 刘炳林. 失眠症中药新药临床试验设计的考虑 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(3): 285-288.
- [6] 庞稳泰, 杨丰文, 黄宇虹. 虚劳失眠证治方药分析 [J]. 天津中医药, 2025, 42(12): 1538-1540.
- [7] 赵忠新, 叶京英. 睡眠医学 [M]. 北京: 科学出版社, 2025.
- [8] 《中国成人失眠诊断与治疗指南(2017版)》发布 [J]. 中华医学信息导报, 2018, 33(10): 9.
- [9] 《中成药治疗失眠临床应用指南》标准化项目组, 田金洲. 中成药治疗失眠临床应用指南(2023年) [J]. 中国中西医结合杂志, 2025, 45(6): 649-656.
- [10] 李艳梅, 刘震洋, 齐仁杰. 中医药治疗失眠症临床应用进展 [J]. 光明中医, 2025, 40(18): 4118-4121.
- [11] 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.
- [12] 溥弋棋, 吴艾柯, 赵昱翰, 等. 中文版福特应激性失眠反应测验在短期失眠障碍患者中的心理测量学特征 [J]. 中国临床新医学, 2024, 17(1): 6-11.

- [13] 吴旭, 刘子龙, 宋元林, 等. 中国成人失眠共病阻塞性睡眠呼吸暂停诊治指南 (2024 版) 要点解读 [J]. 疑难病杂志, 2025, 24(11): 1281-1285.
- [14] 周强, 杨丰文, 庞稳泰, 等. 创新中药复方临床试验设计关键要素的思考与实践: 基于 1.1 类中药复方制剂的启示 [J]. 天津中医药, 2026, 43(1): 67-72.
- [15] 陆林, 王雪芹, 唐向东. 睡眠与睡眠障碍相关量表 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 336.
- [16] Buysse D J, Reynolds C F III, Monk T H, 等. 匹兹堡睡眠质量指数: 精神病学临床实践与研究的新工具 [J]. 精神病学研究杂志, 1989, 12(3): 193-213.
- [17] 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.
- [18] Morin C M, Vallières A, Ivers H. 失眠严重程度指数的临床验证: 一种失眠的简要筛查与治疗结果测量工具 [J]. 睡眠医学, 2001, 2(5): 297-307.
- [19] Carney C E, Buysse D J, Ancoli-Israel S, *et al.* The consensus sleep diary: Standardizing prospective sleep self-monitoring [J]. *Sleep*, 2012, 35(2): 287-302.
- [20] 于周龙, 郭洋, 弋罗爱嘉, 时杰. 矛盾性失眠的睡眠结构特征—基于多导睡眠图的系统分析研究 [A] // 第十七届中国睡眠研究会学术年会论文摘要汇编 [C]. 北京: 中国睡眠研究会, 2025: 86.
- [21] 葛旭峰, 马长林, 张莉, 等. 失眠症患者多导睡眠图的临床研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2023, 33(1): 59-61.
- [22] Tyrer P, Murphy S, Riley P. 苯二氮草类戒断症状问卷 [J]. 精神病学研究杂志, 1990, 27(4): 331-337.
- [23] 徐文华, 徐心然, 仲瑾, 等. 基于前瞻性队列研究分析中医药治疗慢性失眠的临床安全性 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(12): 6139-6143.
- [24] 庄铭. 中医药治疗失眠症临床试验方案的问题分析与设计 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2024.
- [25] Spiegelhalter K, Baglioni C, Morin C M, *et al.* Insomnia disorder [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2026, 12: 69.

[责任编辑 潘明佳]