

百乐眠胶囊治疗睡眠障碍疗效与安全性的系统评价

赵欢^{1*}, 杨东东^{1#}, 宁金丽², 李娅迪²(1.成都中医药大学附属医院神经内科, 成都 610072; 2.成都中医药大学临床医学院, 成都 610072)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)36-5107-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.36.21

摘要 目的:系统评价百乐眠胶囊治疗睡眠障碍的疗效与安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库和中文科技期刊数据库,收集单独或联合使用百乐眠胶囊(试验组)对比其他药物(对照组)治疗睡眠障碍的随机对照试验(RCT),提取纳入研究的特征信息并按照Cochrane系统评价员手册5.1.0评价质量后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入15项RCT,合计1288例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[OR=3.45,95%CI(2.52,4.71), $P<0.001$]显著高于对照组,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分[MD=-1.92,95%CI(-2.41,-1.44), $P<0.001$]和不良反应发生率[OR=0.16,95%CI(0.08,0.33), $P<0.001$]均显著低于对照组,差异均有统计学意义。结论:百乐眠胶囊治疗睡眠障碍疗效较好,可以显著降低患者PSQI评分,安全性亦较好。

关键词 睡眠障碍;百乐眠胶囊;疗效;安全性;Meta分析

Efficacy and Safety of Bailemian Capsule in the Treatment of Sleep Disorder: A Systematic Review

ZHAO Huan¹, YANG Dongdong¹, NING Jinli², LI Yadi²(1.Dept. of Neurology, Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China; 2.School of Clinical Medicine, Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of Bailemian capsule in the treatment of sleep disorder, and provide evidence-based reference for clinic. METHODS: Retrieved from CBM, CJFD, Wanfang Database and VIP Database, clinical trials about alone or combined with Bailemian capsule (test group) versus other medicines (control group) in the treatment of sleep disorder were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 software after data extraction and quality evaluation using cochrane system evaluation manual 5.1.0. RESULTS: Totally 15 RCTs were included, involving 1288 patients. Results of Meta-analysis showed, the total effective rate [OR=3.45,95%CI(2.52,4.71), $P<0.001$] in test group was significantly higher than control group, pittsburgh sleep quality index (PSQI) score [MD=-1.92,95%CI(-2.41,-1.44), $P<0.001$] and the incidence of adverse reactions[OR=0.16,95%CI(0.08,0.33), $P<0.001$] were significantly lower than control group, with statistical significances. CONCLUSIONS: Bailemian capsule shows good efficacy in the treatment of sleep disorder, it can significantly improve PSQI score with good safety, and does not increase the incidence of adverse reactions.

KEYWORDS Sleep disorder; Bailemian capsule; Efficacy; Safety; Meta-analysis

- 损程度评分标准[J].中国实用内科杂志,1997,17(5):313.
- [6] Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343(2):5928.
- [7] 陶永琛.基于医患评价安宫牛黄丸治疗缺血性中风急性期痰热证临床研究[D].郑州:河南中医学院,2012.
- [8] 张新慧.病证结合评价安宫牛黄丸治疗缺血性中风急性期痰热证临床观察[D].郑州:河南中医学院,2012.
- [9] 王建峰.安宫牛黄丸治疗大面积脑梗死合并高热30例[J].陕西中医,2011,32(3):290.
- [10] 沈宁.安宫牛黄丸治疗缺血性中风病急性期痰热证的疗效分析[J].当代医学,2014,20(19):79.
- [11] 肖雪.安宫牛黄丸治疗缺血性中风病急性期痰热证疗效及安全性观察[D].长春:长春中医药大学,2012.
- [12] 张红新.安宫牛黄丸治疗急性缺血性脑梗塞30例临床观察[J].中医临床研究,2015,7(17):113.
- [13] 柴平,杨隆奎,牛隆平,等.安宫牛黄丸治疗缺血性中风病急性期痰热证74例分析[J].数理医药学杂志,2015,28(3):395.
- [14] 龙燮,吴海波.安宫牛黄丸治疗急性脑梗死伴高热临床观察[J].中国中医急症,2014,23(10):1922.
- [15] 胡家君,王桂月.安宫牛黄丸对急性缺血性脑梗死患者NIHSS评分的影响及疗效观察[J].现代实用医学,2013,25(12):1344.
- [16] 胡华白,马俊杰.安宫牛黄丸治疗急性脑血管病临床及药理机制研究进展[J].中医药现代化,2015,17(7):1510.
- [17] 马丽虹,李冬梅,李可建.安宫牛黄丸治疗出血性中风急性期随机对照试验系统评价研究[J].辽宁中医药大学学报,2013,15(2):60.

* 医师。研究方向:中西医结合治疗内分泌系统疾病。电话:028-87783362。E-mail:710122950@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:中西医结合治疗神经内科疾病。电话:028-87781325。E-mail:12416681869@qq.com

(收稿日期:2016-07-01 修回日期:2016-10-19)
(编辑:申琳琳)

睡眠障碍(Sleep disorder)系指睡眠-觉醒过程中表现出来的各种功能障碍,睡眠质量下降是患者常见的主诉^[1]。长期睡眠障碍会严重威胁人体健康,对生活和工作产生不利影响,甚至会造成严重的事端^[2]。目前,西药治疗睡眠障碍易使患者产生一定的依赖性,停药后存在戒断反应。中药治疗睡眠障碍不会产生成瘾性和依赖性,因此对睡眠障碍患者选择中药辨证施治是一种较好的方法^[1]。百乐眠胶囊是由百合、刺五加、首乌藤、合欢皮、珍珠母、石膏、酸枣仁等15味药材组成的中药制剂,功效为滋阴清热、养心安神,适用于入睡困难、多梦易醒、睡后不眠等。本研究收集了单独或联合使用百乐眠胶囊对比其他药物治疗睡眠障碍的相关临床试验,采用Meta分析的方法系统评价了百乐眠胶囊治疗睡眠障碍的临床疗效与安全性,以期为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)或有“随机”字样而未说明具体随机方法的临床对照试验,无论是否使用盲法。语种限定为中文。

1.1.2 研究对象 所有患者中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则》中对失眠的诊断标准,西医诊断符合《睡眠障碍国际分类(ICSD-3)》中对睡眠障碍的诊断标准^[3-4]。患者年龄、性别、种族、来源及疾病严重程度不限。

1.1.3 干预措施 参考《中国成人失眠诊断与治疗指南》^[5],试验组患者给予百乐眠胶囊单用或联合苯二氮草类受体激动药、褪黑素受体激动药和具有催眠效果的抗抑郁药物治疗,对照组患者给予其他药物治疗。

1.1.4 结局指标及疗效判定标准 结局指标:①总有效率;②匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分;③不良反应发生率。参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]中治疗失眠症的疗效判定标准评价疗效。临床痊愈:睡眠时间恢复正常或增至6小时以上,睡眠深沉,醒后精力充沛;显效:睡眠时间增加3小时以上,睡眠深度增加;有效:睡眠时间增加不足3小时,症状减轻;无效:失眠无明显改善或加重。总有效率=临床痊愈率+显效率+有效率。

1.1.5 排除标准 试验设计有明显错误或缺陷的研究;缺乏资料且经查询后仍不能获取完整资料的研究;未进行组间均衡性比较的研究;无明确排除标准或排除标准不全面的研究;动物实验。

1.2 检索策略

以“百乐眠胶囊”“失眠”“睡眠障碍”“临床研究”为中文检索词,计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库和中文科技期刊数据库(VIP),同时手工检索纳入研究文献采用的参考文献以及《中国中西医结合杂志》《中医杂志》等10余种中医药杂志。文献检索时限为各数据库建库起至2016年3月。

1.3 资料提取与质量评价

由两位研究员独立阅读文献,根据纳入与排除标准筛选文献、提取数据,通过交叉核对、讨论或与第三位研究员协商解决可能的分歧。根据Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的评价标准进行质量评价:(1)具体随机分配方法;(2)分配方案是否隐藏;(3)是否采用盲法;(4)结果数据的完整性;(5)是否选择性报告研究结果;(6)其他偏倚来源。在所有条目中,回答“是”表明存在低偏倚风险,回答“否”表明存在高偏倚风险,回答“不清楚”表明不确定偏倚风险。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。首先进行各研究结果间的异质性检验(检验水准 $\alpha=0.05$)。若各研究结果间无统计学异质性($P>0.1, I^2<50\%$),采用固定效应模型分析;反之,采用随机效应模型分析。同时,根据异质性产生原因进行亚组分析。对潜在发表偏倚采用倒漏斗图分析。连续变量以标准差(MD)作为测量指标,分类变量以比值比(OR)作为测量指标,两者均以95%置信区间(CI)表示。若异质性过大,则仅进行描述性分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检出文献676篇,剔除重复文献169篇,通过阅读题目、摘要去除46篇,再根据纳入与排除标准去除18篇,最终纳入15篇(项)研究^[1-15],合计1288例患者。纳入的15项研究均对两组患者的年龄、性别、体质量指数等信息进行了统计学处理,结果差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入研究基本信息见表1。

2.2 纳入研究质量评价结果

15项研究均为RCT,所有研究两组基线资料均具有可比性^[1-15];13项研究只提及“随机”等字样,具体分组方法不清楚^[1-3,5,7-15];15项研究均未描述分配方案隐藏和盲法,1项研究报道了失访,但未描述失访原因^[1]。纳入研究质量评价结果见图1、图2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 13项研究报道了总有效率^[2,12,14-15],各研究间无统计学异质性($P=0.12, I^2=32\%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=3.45, 95%CI(2.52, 4.71), $P<0.001$]。

2.3.2 PSQI评分 5项研究报道了PSQI评分^[2,5,7,9,13],各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=87\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者PSQI评分显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-1.92, 95%CI(-2.41, -1.44), $P<0.001$]。按照试验组患者单独使用百乐眠胶囊或联合其他药物分为2个亚组进行分析。结果显示,百乐眠胶囊单独使用或联合其他药物治疗均可显著降低患者的PSQI评分,差异均有统计学意义[单独使用百乐眠胶囊:MD=-1.03, 95%CI(-1.64, -0.42), $P=0.001$;联合其他药物:MD=-3.41, 95%CI(-4.20, -2.62), $P<0.001$]。

2.3.3 不良反应发生率 7项研究报道了不良反应的发生率^[1,5,7-9,13-14],各研究间无统计学异质性($P=0.69, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.16, 95%CI(0.08, 0.33), $P<0.001$]。

2.4 发表偏倚分析

选取总有效率为指标绘制倒漏斗图,详见图6。由图6可知,各研究散点呈不对称分布,表明可能存在发表偏倚。

2.5 敏感性分析

PSQI评分的Meta分析结果显示,各研究间异质性过大,故去除2篇^[2,13]存在明显异质性的研究,再次行Meta分析。各研究间无统计学异质性($P=0.46, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患者PSQI评分显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-1.84, 95%CI(-2.53, -1.15), $P<0.001$]。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	例数 试验组/对照组	平均年龄,岁		平均病程,年		干预措施		疗程,d	结局指标
		试验组/对照组	试验组/对照组	试验组/对照组	试验组/对照组	试验组	对照组		
邹建东(2014) ^[1]	342/112	45.44 ± 13.71/43.73 ± 14.78	5.19 ± 3.04/6.00 ± 3.07	百乐眠胶囊4片,每天2次,口服	天王补心丸1丸,每天2次,口服	28/28	③		
何展旺(2010) ^[2]	60/60	39.6 ± 3.3/39.4 ± 3.1		百乐眠胶囊4片,每天3次,口服	柏子养心丸1丸,每天2次,口服	14/14	①②		
王德军(2014) ^[3]	40/40			百乐眠胶囊4片,每天2次,口服	地西洋5 mg,每天1次,口服	56/56	①		
赵剑锋(2014) ^[4]	45/45	50.6 ± 2.8/51.6 ± 3.1		百乐眠胶囊4片,每天2次,口服+氟哌噻吨美利曲辛片1片,每天2次,口服	氟哌噻吨美利曲辛片1片,每天2次,口服	28/28	①		
吴 楠(2013) ^[5]	40/40			百乐眠胶囊4片,每天2次,口服+佐匹克隆片7.5 mg,每晚睡前口服	佐匹克隆片7.5 mg,每晚睡前口服	21/21	①②③		
唐晓军(2008) ^[6]	30/30	45.02 ± 12.51/47.66 ± 13.97	18.44 ± 8.32/16.74 ± 7.78	百乐眠胶囊4片,每天2次,口服	天王补心丸9 g,每天3次,口服	14/14	①		
陈克知(2010) ^[7]	42/40	58.79 ± 7.83/59.65 ± 6.41		百乐眠胶囊4片,每天2次,口服	舒乐安定片1 mg,每晚睡前口服	21	①②③		
司静文(2014) ^[8]	44/44			百乐眠胶囊4片,每天2次,口服	地西洋5 mg,每晚睡前口服	15	①③		
麦 觉(2009) ^[9]	30/30	38.20 ± 3.12/38.60 ± 3.31		百乐眠胶囊4片,每天2次,口服	三唑仑片0.25 mg,每晚睡前口服	21	①②③		
周晓虹(1997) ^[10]	30/30			百乐眠胶囊3片,每天3次,口服	眠安宁口服液20 ml,每天2次,口服	30	①		
陈瑞发(2006) ^[11]	46/38			百乐眠胶囊4片,每天2次,口服	天王补心汤1剂,每天1次,口服	28	①		
周 斌(2015) ^[12]	30/30			百乐眠胶囊4片,每天2次,口服	艾司唑仑1 mg,每晚睡前口服	14	①		
许勇明(2016) ^[13]	44/43	45.34 ± 11.23/45.12 ± 11.02	12.99 ± 0.45/12.57 ± 0.34	百乐眠胶囊4片,每天2次,口服+舒乐安定片2 mg,每晚睡前口服	舒乐安定片2 mg,每晚睡前口服	28	②③		
张裕林(2015) ^[14]	132/47			百乐眠胶囊4片,每天2次,口服	舒乐安定片2 mg,每晚睡前口服	14	①③		
徐 杰(2016) ^[15]	80/81	65.6 ± 9.7/65.8 ± 9.2		百乐眠胶囊4片,每天2次,口服	地西洋5 mg,每晚睡前口服	28	①		

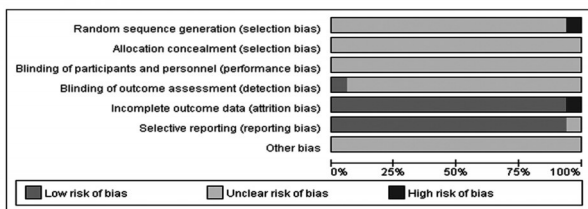


图1 偏倚风险条形图

Fig 1 Bar graph of bias risk

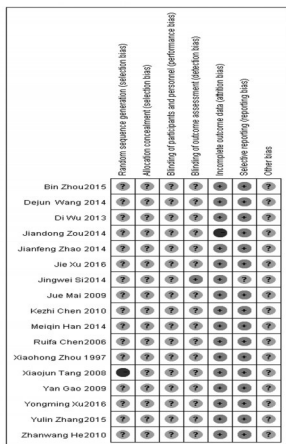


图2 偏倚风险总图

Fig 2 Summary of bias risk

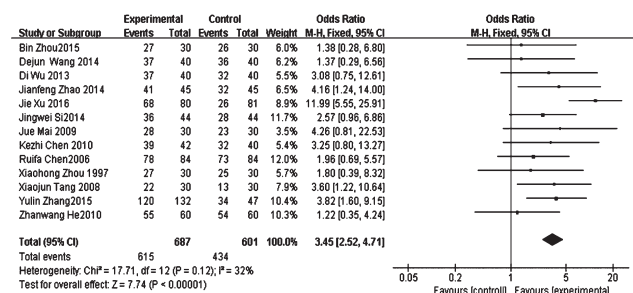


图3 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate in 2 groups

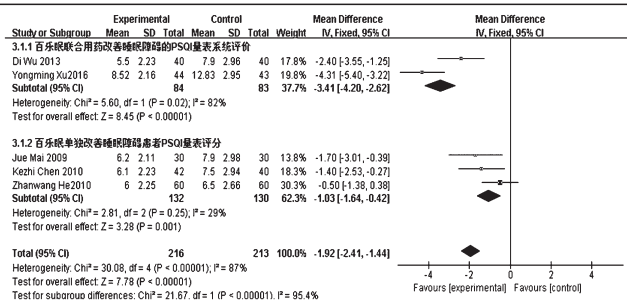


图4 两组患者PSQI评分的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of PSQI score in 2 groups

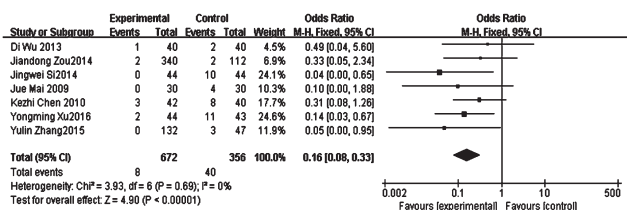


图5 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of adverse reactions in 2 groups

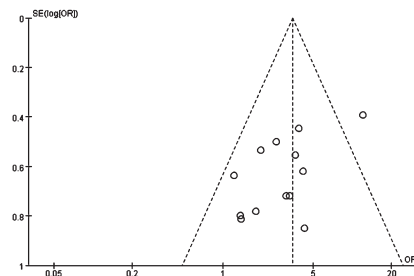


图6 总有效率的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of total effective rate

3 讨论

百乐眠胶囊具有滋阴清热、养心安神的作用,可以改善患者的失眠,其中百合、刺五加为君药,具有滋阴清热、养心安神、益气健脾、补益肝肾的作用;首乌藤、合欢皮、珍珠母、生石膏、酸枣仁、茯苓、远志为臣药,协助君药,可增强宁心安神之

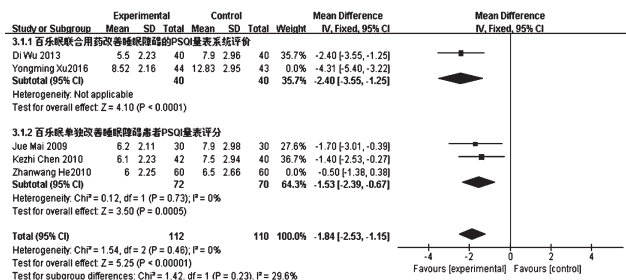


图7 去除异质性后两组患者PSQI评分的Meta分析森林图
Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of PSQI score in 2 groups after removal of heterogeneity

力。药理学研究表明,百乐眠胶囊具有一定的镇定作用,能协助戊巴比妥钠的中枢抑制作用,延长睡眠时间,并且具有协同催眠作用和较弱的抗惊厥作用^[9]。

本次系统评价共纳入15项RCT,合计1288例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组,PSQI评分显著低于对照组,差异均有统计学意义。这说明单独或联合使用百乐眠胶囊治疗睡眠障碍的疗效均较好,可以显著降低患者PSQI评分。安全性方面,试验组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义,说明百乐眠胶囊治疗睡眠障碍的安全性较好,不增加不良反应的发生。另外,剔除2项^[12,13]存在明显异质性研究后的敏感性分析结果显示,单独或联合使用百乐眠胶囊仍能明显改善患者的睡眠障碍。

本次Meta分析的局限性包括:纳入文献对随机化的描述不够清晰,随机分配方案是否隐藏未描述,部分文献未采用盲法。此外,纳入研究质量不高,结果有夸大试验组疗效的嫌疑,可靠性降低,且纳入研究对照组用药不尽相同,样本量偏小。因此,所得结论尚需通过设计合理、执行严格、随访时间充分的随机、对照、双盲试验进一步验证。

综上所述,百乐眠胶囊治疗睡眠障碍疗效较好,可以显著降低患者PSQI评分,安全性亦较好。

参考文献

- [1] 邹建东,贾云,李如英,等.百乐眠胶囊治疗失眠症肝郁阴虚证的临床研究[J].世界中医药,2014,9(4):461.
- [2] 何展旺,雷夏燕.百乐眠胶囊治疗失眠疗效观察[J].临床合理用药杂志,2010,3(13):33.
- [3] 王德军.百乐眠胶囊配合地西洋片治疗失眠40例[J].陕西中医,2013,34(11):1479.
- [4] 赵剑锋,赵昌利.百乐眠胶囊联合黛力新治疗焦虑性失眠的临床效果[J].实用临床医药杂志,2014,24(18):98.
- [5] 吴镛,吴波.百乐眠与佐匹克隆合用治疗失眠的疗效观察[J].中国医药指南,2013,11(4):269.
- [6] 唐晓军,刘波.百乐眠胶囊治疗阴虚火旺型失眠[J].光明中医,2008,23(8):1155.
- [7] 陈克知.百乐眠胶囊治疗卒中后失眠42例[J].湖南中医杂志,2010,26(1):45.
- [8] 司静文,石子璇.百乐眠胶囊治疗女性更年期失眠的疗效观察[J].陕西中医,2014,35(1):46.
- [9] 麦觉.百乐眠胶囊治疗顽固性失眠30例疗效观察[J].中国医药导报,2009,6(28):74.
- [10] 周晓虹,单兆伟,等.百乐眠胶囊治疗失眠30例[J].湖南中医药导报,1997,6(3):16.
- [11] 陈瑞发,余白桦.百乐眠胶囊治疗失眠(阴虚火旺型)46例临床疗效观察[J].新中医,2006,38(5):44.
- [12] 周斌,张磊.百乐眠胶囊治疗2型糖尿病伴失眠症60例观察[J].实用中医药杂志,2015,31(10):953.
- [13] 许勇明.百乐眠胶囊与舒乐安定联合治疗重度失眠的临床疗效分析[J].海峡药学,2016,28(1):140.
- [14] 张裕林.百乐眠胶囊治疗失眠症132例临床观察[J].青海医药杂志,2015,45(3):23.
- [15] 徐杰,杨春辉.百乐眠胶囊联合自然疗养因子治疗失眠症疗效观察[J].人民军医,2016,59(1):56.

(收稿日期:2016-05-08 修回日期:2016-10-21)

(编辑:申琳琳)

眼内注射抗血管内皮生长因子(VEGF)类药物——治疗湿性年龄相关性黄斑变性(wAMD)的创新突破

2016年10月19日,在北京召开的老年性黄斑变性媒体圆桌会上,多位临床、药学及药物经济学领域权威专家介绍了我国湿性年龄相关性黄斑变性(wAMD)的治疗现状和治疗规范。

年龄相关性黄斑变性(AMD)是50岁以上人群主要的致盲眼病之一,其中wAMD对患者的视力危害极大。2006年首个抗血管内皮生长因子(VEGF)类药物的问世为全球wAMD患者带来了曙光,与传统疗法相比,抗VEGF类药物可逆转wAMD患者的视力损伤,减缓疾病进程并提升视力。

抗血管内皮生长因子(VEGF)类药物是一类与血管增殖密切相关的多肽类生长因子,VEGF-A与血管形成的关系最为密切。抗VEGF类药物中有一类为单克隆抗体片段(Fab),容易穿透视网膜全层,到达靶组织与VEGF-A紧密结合,阻止血管渗漏和新生血管的形成,从而抑制脉络膜新生血管的生成。Fab是较小的抗原结合片段,不含Fc片段,在对靶点发挥有效作用的同时,不会触发补体介导的免疫反应,系统半衰期短,全身不良反应小。

中国药理学学会药源性疾病专业委员会副主委、北京大学人民医院主任药师李玉珍教授提到,蛋白质非常不稳定,其

结构中非共价键的稳定性很容易被生产过程中任何细微的变化破坏。非常小的工艺差异都会造成蛋白质三维结构的改变,引起生物制剂失活,最终影响临床特性。温度是影响生物制剂质量重要的因素,需要全程确保冷链运输。

抗VEGF类药物作为全新的眼部注射用生物制剂,需要严格控制不溶性颗粒和内毒素含量,内毒素和不溶性颗粒是引起眼内注射后无菌性眼内炎不良事件的主要原因。《美国药典》第789章对眼用溶液中不溶性颗粒的数量有明确规定。《中国药典》对于眼部制剂目前还没有专门的不溶性颗粒要求,中国专家正积极推动,完善我国眼用注射制剂的质量评价标准。

北京市医院管理局总药师、北京同仁医院药学部主任王家伟教授指出,目前为止没有一套成熟、完整、权威的评价体系。正在尝试的《中国药品综合评价指南参考大纲》可能会为医保、药品遴选和目录进出提供参考,大纲主要从药品安全性、有效性、药物特性、药品质量、药品顺应性、药物经济学、临床价值、药品服务等八个维度评价一组作用机制或一类药物。中国研究型医院协会药物评价专业委员会也会以此为基础,发起治疗wAMD药物的综合性评价。

(安 阳)