

·数字中医药·

本文引用:郭 格,顾锡镇.黄连温胆汤加减治疗失眠的 Meta 分析[J].湖南中医药大学学报,2017,37(1):83-86.

黄连温胆汤加减治疗失眠的 Meta 分析

郭 格¹,顾锡镇^{2*}

(1.南京中医药大学,江苏 南京 210029;2.江苏省中医院,江苏 南京 210029)

〔摘要〕 **目的** 评价黄连温胆汤加减治疗失眠的临床疗效及安全性。**方法** 采用文献系统评价定性研究与定量 Meta 分析相结合的方法与技术,检索国内有关黄连温胆汤加减治疗失眠的临床随机对照试验,包括中国知网数据库、维普期刊全文数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库,依据所定纳入标准及排除标准对所检索的文献进行筛选,提取有效数据,运用 RenMan 5.3 软件对文献进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 16 篇随机对照试验,合计 1511 例患者。Meta 分析显示,黄连温胆汤加减治疗失眠的临床总有效率高于西药治疗组($OR=3.61, 95\%CI[2.68, 4.85], P<0.00001$)。**结论** 本次系统评价显示黄连温胆汤加减治疗失眠总有效率高于西药治疗组,安全性较高。但是所纳入的研究质量普遍偏低,需要高质量的随机对照试验进行验证。

〔关键词〕 失眠;黄连温胆汤加减;疗效及安全性;Meta 分析

〔中图分类号〕 R256.23

〔文献标识码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.01.021

Meta Analysis of Modified Huanglian Wendan Decoction in Treating Insomnia

Guo Ge¹, GU Xizhen^{2*}

(1.Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China;

2. Jiangsu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

〔Abstract〕 **Objective** To evaluate the efficacy and safty of modified Huanglian Wendan Decoction in treating insomnia. **Methods** According to the systematic review principles and meta-analysis, we have researched randomized controlled clinical trials of Huanglian Wendan decoction in treatment of insomnia, including China National Knowledge Internet, VIP CNKI, Wanfang database, Chinese Biomedical Literature Database. The papers were screened based on predetermined inclusion criteria and exclusion criteria, and conducted meta-analysis by using RevMan 5.3 software. **Results** Finally 16 randomized controlled clinical trials, 1511 patients were included. Meta-analysis shows that the total effective rate of modified Huanglian Wendan decoction on treatment of insomnia was higher than that in Western medicine group ($OR=3.61, 95\%CI [2.68, 4.85], P<0.00001$). **Conclusion** The systematic review shows that the total effective rate of Huanglian Wendan decoction on treatment of insomnia is higher than that in Western medicine group, with higher safty. However, the included studies were with poor quality, the results need high quality randomized controlled trials to verify.

〔Keywords〕 insomnia; modified Huanglian Wendan decoction; efficacy and safty; Meta-analysis

失眠是最常见的一种睡眠障碍性疾病,是多种躯体、精神和行为疾病所具有的常见临床表现。随着生活工作压力增大,社会竞争激烈,失眠的发病率呈逐年上升的趋势。国外流行病学资料^[1]表明,一般人群中因失眠为主诉来就诊的流行率为 10%~60%,近 10%的患者具有明显的失眠综合征。国内一项大规

模问卷调查显示我国成人失眠的总患病率高达 58%。据专家估计,到 2020 年全球大约有 7 亿多失眠者^[2]。失眠作为一个世界性的公共卫生问题,对个体躯体和精神、正常生活和工作均带来严重负面影响,加剧了家庭和社会的经济负担。现代医学针对失眠发病机制的治疗虽起效快,但副作用大,甚至超出

〔收稿日期〕 2016-09-01

〔基金项目〕 2016 江苏省名老中医药专家传承工作室建设项目;苏中医科教[2016]6 号。

〔作者简介〕 郭 格,女,硕士研究生,研究方向:神经系统疾病。

〔通讯作者〕 *顾锡镇,男,主任医师,博士,研究生导师, E-mail: 13951808555@163.com。

了治疗作用而使患者难以耐受。中医药治疗失眠具有副作用小、临床疗效好及远期获益大的优势,近年来随着中医对失眠研究的深入,黄连温胆汤作为治疗痰热内扰型失眠的代表,关于其治疗失眠疗效的临床研究越来越多,本文旨在收集国内已发表的关于黄连温胆汤加减治疗失眠的随机对照研究,对纳入的资料进行异质性分析,采用 Meta 分析方法评价黄连温胆汤加减治疗失眠的临床疗效及安全性,为黄连温胆汤的临床合理应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以国内发表的有关黄连温胆汤加减治疗失眠的临床研究随机对照试验(RCT)文献为研究对象。

1.2 纳入标准

(1)符合临床常用失眠诊断标准,如《中国精神障碍分类与诊断标准(CCMD-2-R 或 CCMD-3)》《中药新药治疗失眠的临床研究指导原则》《中医病证诊断疗效标准》等,并排除继发性失眠;(2)所提取的研究均为已公开发表的原始资料,均为随机对照试验,包括盲法或非盲法;(3)干预措施中药必须是黄连温胆汤加减,对照组为具有临床疗效的西药;(4)研究有具体的数据资料和正确的统计分析方法,具有明确的结局评定指标并得出相关结论;(5)组间均衡性较好,具有基线可比性;(6)疗效评价指标一致,均以“痊愈”“显效”“有效”“无效”等分类变量资料表示。

1.3 排除标准

(1)多种治疗方法混杂作为治疗组的研究,如黄连温胆汤联合西药、针灸、穴位贴敷、其他方药、情志及心理干预等;(2)没有明确的诊断标准及疗效观察指标;(3)个案报道及无任何统计分析的叙述性研究;(4)虽为随机对照试验但采取自身对照者;(5)组间均衡性较差,不具有基线可比性的研究;(6)以安慰剂作为对照组的研究;(7)文献综述、动物试验等非临床研究文献;(8)重复发表的文章。

1.4 文献检索

以“黄连温胆汤”、“失眠”、“不寐”、“睡眠障碍”等作为检索关键词或主题词进行文献检索,主要采用计算机检索法对中国知网数据库、维普期刊全文数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库进行检索,时间定为 2000 年 01 月至 2016 年 06 月。

1.5 资料提取与评价

由两位评价员独立阅读标题、摘要及全文,按照上述纳入标准及排除标准筛选研究并提取资料,如意见不一致,由第三位研究者协助解决。评价员按

照 Cochrane 协作网偏倚评价风险标准对纳入文献进行方法学评价,主要评价标准有随机分配方法、分配方案隐藏、盲法、结局数据完整性、选择性报告研究结果等。最后收集各临床研究的结局指标,包括疗效指标和安全性指标。

1.6 统计分析

按照 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行分析,计数资料合并效应量使用比值比(OR)表示,并表示出 95%可信区间(CI),同时对所纳入的研究进行异质性研究,当 $P>0.1$ 、 $I^2<50\%$ 时,说明各研究之间的异质性小,采用固定效应合并模型,当 $P<0.1$ 、 $I^2>50\%$ 时,说明各研究之间的异质性大,采用随机效应合并模型,对不能进行合并分析的单项研究进行单独分析,根据研究中的描述报告临床结局。Meta 分析结果采用森林图、漏斗图表示。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到 67 篇相关的文献,排除重复性文献 21 篇,非随机对照试验 3 篇,未设立对照组 7 篇,黄连温胆汤联合其他中药方剂加减 4 篇,黄连温胆汤联合西药治疗者 2 篇,混杂其他中医疗法 5 篇,个案报道 4 篇,经验论述 2 篇,Meta 分析 1 篇,结局指标与纳入研究不一致者 1 篇,以安慰剂作为对照的 1 篇,共纳入 16 篇 RCT 研究,共包括患者 1 511 名,其中男性 684 名,女性 827 名,病人年龄及病程不等,所有文献均为中文且已发表,16 篇文章均提及研究者年龄、性别等基线资料之间具有可比性。所采用诊断标准如下:5 篇^[5,7,13-15]为 CCMD-2-R,2 篇^[4,18]为《中医内科学》、CCMD-3,3 篇^[10-12]为 CCMD-3,2 篇^[8,16]为 CCMD-2-R、《中医病证诊断疗效标准》,1 篇^[3]为 CCMD-2-R、《中医内科学》痰热内扰型不寐,1 篇^[6]为失眠相关诊断标准,1 篇^[9]为《中药新药治疗失眠的临床研究指导原则》、CCMD-3,1 篇^[17]为《中药新药治疗失眠的临床研究指导原则》、CCMD-2-R,具体研究对象的基本特征见表 1。

2.2 疗效评定指标

2.2.1 疗效判断标准 在所纳入研究中 2 篇^[6,8]未提及具体采用的判效标准,其他判效标准如下:7 篇^[4,9,12,15-18]《中药新药临床研究指导原则》,4 篇^[5,7,13-14]《中医病证诊断疗效标准》,2 篇^[10-11]SPIEGEL,1 篇^[3]《实用中医精神病学》。

2.2.2 疗效判断指标 所纳入的研究文献均根据各自的判效标准把疗效判定转化为分类变量资料,即“痊愈、显效、有效、无效”或“显效、有效、无效”或“治

表 1 研究对象的基本特征

研究	例数	病程	年龄(岁)	干预措施	疗程
	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
王皖洁 ^[3] 2013	31/34	36.2 月 39.6 月	42.6 38.52	黄连温胆汤加减/舒乐安定 2 mg	45 d/45 d
王 伟 ^[4] 2015	26/23	(3.23±1.61)月 (2.96±1.88)月	44.2±9.9 46.3±9.7	黄连温胆汤加减/艾司唑仑 1 mg	30 d/30 d
韩艳辉 ^[5] 2012	58/55	(17.9±11.7)月 (17.2±12.1)月	37.09±11.23 37.64±12.15	黄连温胆汤加减/安定片 5 mg	2 周/2 周
林 斌 ^[6] 2014	60/60	13 个月~10 年 8 个月~11 年	22~65 21~67	黄连温胆汤加减/安定片 5 mg	2 周/2 周
赵艳红 ^[7] 2014	20/20	(15.2±10.5)月 (15.7±11.2)月	35.28±11.2 35.79±11.8	黄连温胆汤加减/安定片 5 mg	2 周/2 周
张雅云 ^[8] 2011	60/60	/	25~57 26~54	黄连温胆汤加减/艾司唑仑 2 mg	2 周/2 周
刘慧霄 ^[9] 2011	48/48	4 个月~3 年 3 个月~3 年	52 50	黄连温胆汤加减/舒乐安定 2 mg	4 周/4 周
苏莉娟 ^[10] 2008	65/40	(5.48±0.6)年 (5.50±0.81)年	42.08±5.26 42.88±6.17	黄连温胆汤加减/佳乐定 0.4 mg	28 d/28 d
张伟华 ^[11] 2012	60/30	(5.3±1.5)年 (5.1±1.8)年	19~65 18~63	黄连温胆汤加减/安定片 2.5 mg	28 d/28 d
陈 治 ^[12] 2010	32/28	(1.9±0.8)年 (2.1±0.8)年	46.2 45.9	黄连温胆汤加减/舒乐安定 2 mg	28 d/28 d
晁 壮 ^[13] 2013	35/15	/	33.09±9.23 35.64±8.15	黄连温胆汤加减/佳乐定 0.4 mg	2 周/2 周
张志明 ^[14] 2008	80/40	/	48.6±5.4 47.9±5.6	黄连温胆汤加减/舒乐安定 5 mg	3 周/3 周
阮益亨 ^[15] 2014	112/96	(4.83±2.32)年 (4.61±2.02)年	37.89±8.93 38.29±9.18	黄连温胆汤加减/舒乐安定 1 mg	30 d/30 d
苏红梅 ^[16] 2013	70/70	6 个月~5 年 6 个月~6 年	45.9±4.6 46.12±6.32	黄连温胆汤加减/艾司唑仑片 2 mg	4 周/4 周
田玉青 ^[17] 2014	36/36	(8.11±1.4)月 (10.3±0.9)月	41.1±2.2 46.5±3.9	黄连温胆汤加减/艾司唑仑片 1 mg	1 个月/1 个月
叶守姣 ^[18] 2015	60/60	(3.32±2.88)年 (4.03±2.01)年	4.067±10.903 41.52±9.786	黄连温胆汤加减/舒乐安定 2 mg/d	20 d/20 d

愈、好转、未愈”或“临床治愈、显效、有效、无效”,统计总有效人数,计算总有效率。

2.2.3 不良反应 纳入研究中 9 篇^[3,5-7,9,12-13,15,18]提到了不良反应,共 872 名患者,其中治疗组 1 篇^[15]有 2 例出现乏力,2 例出现口干,1 例出现恶心,总发生率为 4.46%,但未提及对不良反应的处理及是否影响用药等后续治疗情况;1 篇^[18]有 2 例出现口干口苦症状,1 例出现多汗,后症状均自行缓解,未影响用药。其余不良反应均为对照组,主要不良反应及发生例数如下:其中王皖洁^[3]13 例;韩艳辉^[5]13 例;林斌^[6]19 例;赵艳红^[7]6 例;刘慧霄^[9]22 例;陈治林^[12]10 例;晁壮^[13]14 例;阮益亨^[15]16 例,总发生率为 16.67%;叶守姣^[18]10 例。主要不良反应为困倦乏力,

嗜睡,头昏头痛,记忆力下降等。其中刘慧霄^[9]、陈治林^[12]、叶守姣^[18]提到对照组不良反应在停药后自动消失,其余均未提到对不良反应的处理,关于不良反应是否影响药物疗效进而影响研究开展及是否因不良反应导致患者失访等情况均未作出明确说明。由此看来,黄连温胆汤治疗失眠的安全性较好,但是关于不良反应事件的记载只是局限于简单的文字描述,并未作出系统规范的统计分析,尚有一些文献未提及不良反应,所以关于安全性的解释应当慎重对待。

2.3 研究方法学质量评估

纳入的 16 篇文章的方法学质量普遍偏低,虽均提到采用随机分类法,但只有 2 篇^[11,15]提到随机数字表法,纳入的 16 篇研究均未提及关于随机分配方

案的隐藏情况,这可能会使药物的治疗效果被扩大,从而使研究的说服力打折扣;此外关于盲法实施情况、退出或失访情况、意向性分析、结果数据是否完整以及是否选择性报告数据结果等均未作出描述,这可能会使药物的治疗效果被扩大。

2.4 Meta 分析结局

2.4.1 总有效率 有 16 篇文章($n=1\ 511$)报道了黄连温胆汤与单纯西药对比的临床总有效率。异质性检验: $P=0.02$, $I^2=45\%$,提示组间有异质性,但 $P<50\%$ 异质性可以接受,采用固定效应模型进行分析,OR=3.61,95%CI [2.68,4.85],整体效果检验 $Z=8.49$ ($P<0.000\ 01$),Meta 分析结果表明黄连温胆汤加减治疗失眠的总有效率高于对照组。见图 1。

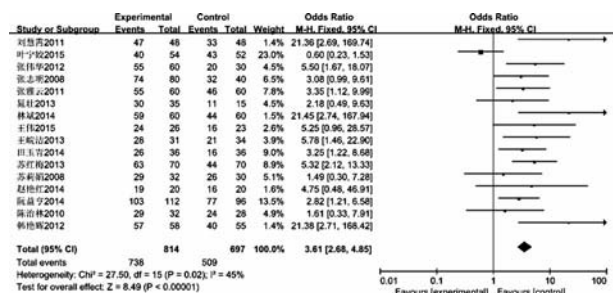


图1 黄连温胆汤加减与西药相比临床总有效率的森林图

2.4.2 漏斗图 对纳入的 16 篇文献以 OR 为横坐标,以标准误 logOR 为纵坐标,绘制漏斗图,结果显示,倒漏斗图图形存在明显不对称性,说明纳入的文献存在发表偏倚可能。见图 2。

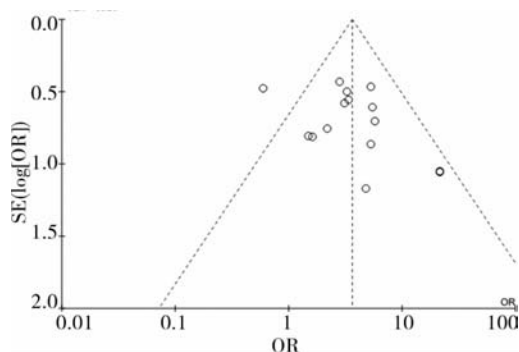


图2 黄连温胆汤加减与西药相比临床总有效率漏斗图

3 讨论

本研究对黄连温胆汤加减治疗失眠的临床有效性及安全性进行了系统评价,各研究治疗组在总有效率方面与对照组数据合并后经 meta 分析均表明黄连温胆汤加减治疗失眠的临床总有效率高于对照组,结果具有统计学意义。且对其不良反应记载进行分析表明黄连温胆汤加减治疗失眠的不良反应小于西药,其临床安全性高于西药组。但是由于存在潜在的发表偏

倚及纳入的文献研究质量偏低,可能存在扩大或缩小干预措施的疗效,且个别研究观察周期较短,试验组与对照组人数分配不均衡,这均会影响最终结果,因此对该系统评价的最终结果解释应慎重,倒漏斗图的不对称性反应了偏倚的存在。本系统评价及 Meta 分析证明了黄连温胆汤加减是临床治疗失眠的有效方法,与西药相比其安全性较高,但是由于在随机、双盲、随访及发表偏倚等方面存在缺陷,使得黄连温胆汤加减治疗失眠的临床有效性及安全性的证据不充分。为此,在以后的临床研究中,研究者应采用随机、双盲、多中心的大样本临床对照研究,为黄连温胆汤加减治疗失眠的疗效及安全性提供更有力的证据。

参考文献:

- [1] Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn [J]. Sleep Med Rev, 2002, 6(2): 97-111.
- [2] 刘世熠.睡眠研究和展望[A].中国第二届睡眠学术会议论文摘要汇编[C].北京:中国睡眠研究会,1996:3-6.
- [3] 王皖洁.黄连温胆汤加减治疗失眠[J].吉林中医药,2013,33(11): 1125-1126.
- [4] 王 伟.黄连温胆汤加减治疗失眠痰热内扰型 26 例临床观察[J].中西医结合与祖国医学,2015,19(33):4698-4699.
- [5] 韩艳辉.黄连温胆汤加减治疗失眠症 58 例临床观察[J].中医临床研究,2012,4(22):39-40.
- [6] 林 斌.黄连温胆汤加减治疗失眠症 60 例临床观察[J].工企医刊,2014,12(5):1054-1055.
- [7] 赵艳红.黄连温胆汤加减治疗失眠症临床观察[J].中国实用医药,2014,9(16):164-165.
- [8] 张雅云.黄连温胆汤加减治疗痰热内扰型失眠疗效观察[J].社区医学杂志,2011,9(9):43.
- [9] 刘慧霄,姬军凤,周学鹏.黄连温胆汤加味治疗痰火扰神型失眠 48 例[J].陕西中医学院学报,2011,34(6):46-47.
- [10] 苏莉娟,刘现锋.黄连温胆汤治疗失眠的临床观察[J].社区医学杂志,2008,6(16):58-59.
- [11] 张伟华.黄连温胆汤治疗痰热内扰型失眠 60 例 [J]. 中医杂志,2012,53(2):158-159.
- [12] 陈治林.加味黄连温胆汤治疗失眠症 32 例[J].云南中医中药杂志,2010,31(10):34-36.
- [13] 晁 壮.加味黄连温胆汤治疗失眠症 50 例观察[J].实用中医药杂志,2013,29(11):895.
- [14] 张志明.加味黄连温胆汤治疗痰热内扰型失眠 80 例疗效观察[J].中医药学报,2008,36(6):64-65.
- [15] 阮益宁,周岳君.加味黄连温胆汤治疗痰热内扰证失眠患者 112 例临床观察[J].浙江中医药大学学报,2014,38(2):170-172.
- [16] 苏红梅,金伟国,汤 洁.加味黄连温胆汤治疗痰瘀交阻型慢性失眠疗效观察[J].上海中医药杂志,2013,47(4):40-42.
- [17] 田玉青.加味黄连温胆汤治疗顽固性失眠 36 例临床观察[J].内蒙古中医药,2014,15(30):18-19.
- [18] 叶守姣.黄连温胆汤加减与舒乐安定治疗失眠的临床观察[J].天津中医药大学学报,2015,34(4):211-214.