

· 数据挖掘 ·

中医药辅助治疗围绝经期失眠研究的 Meta 分析

曾令烽^{1,2}, 蒙昌荣^{2,3*}, 李滋平^{2,3*}, 梁兆晖², 张田³, 吴旭明³, 杨程³, 尹力为³, 王克柱⁴

(1. 广州中医药大学 临床药理研究所, 广州 510405; 2. 广东省中医院, 广州 510120;

3. 广州中医药大学 第二附属医院, 广州 510120; 4. 中国医学科学院 药用植物研究所, 北京 100094)

【摘要】 目的:系统评价中医药辅助治疗围绝经期失眠的疗效及安全性。方法:计算机检索 PubMed, The Cochrane Library, OVID, Embase, CBM, CNKI, Wan Fang Data 及 VIP 数据库,检索时限均从 2010 年至 2014 年 12 月,纳入有关中西医结合(中西医结合)对照单纯西药治疗围绝经期失眠的 RCT 研究。设计文献资料提取表,由 2 名研究者按纳排标准独立对文献进行筛选、提取资料、评价文献偏倚风险,并结合 RevMan5.2.6 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 21 个 RCTs,包括 1 608 例患者。Meta 分析结果显示:中医药辅助治疗其临床有效率高于对照组[OR = 3.26, 95% CI(2.50, 4.26), $P < 0.000 01$];治疗后其复发率较对照组低[OR = 4.21, 95% CI(2.46, 7.22), $P < 0.000 01$];在 PSQI 总分测评方面比较,中医药辅助治疗组优于对照组[MD = -2.28, 95% CI(-2.78, -1.78)];在患者睡眠状况改善方面,中医药辅助治疗组在睡眠质量[MD = -0.40, 95% CI(-0.73, -0.06)],入睡时间[MD = -0.54, 95% CI(-0.91, -0.16)],睡眠时间[MD = -0.41, 95% CI(-0.60, -0.22)],睡眠效率[MD = -0.38, 95% CI(-0.56, -0.20)],睡眠障碍[MD = -0.37, 95% CI(-0.55, -0.19)],催眠药物[MD = -0.32, 95% CI(-0.47, -0.18)],日间功能障碍[MD = -0.29, 95% CI(-0.47, -0.10)],Kupperman 评分[MD = -5.48, 95% CI(-9.87, -1.09), $P = 0.01$]方面测评均优于对照组;在证候评价方面,中医药辅助治疗组在改善患者潮热汗多[MD = -1.65, 95% CI(-1.84, -1.45)],烦躁易怒[MD = -0.99, 95% CI(-1.13, -0.85)],头晕心悸[MD = -2.18, 95% CI(-2.92, -1.43)],精神倦怠[MD = -1.89, 95% CI(-2.07, -1.72)]等症其效果均优于常规治疗组;在内分泌激素水平测评层面,中医药辅助组较常规治疗组可促进患者血清中雌二醇(E_2)水平[MD = 17.70, 95% CI(1.89, 33.52)],降低卵泡刺激素(FSH)水平[MD = -11.51, 95% CI(-20.49, -2.53)],但在黄体生成素(LH)水平比较其差异无统计学意义[MD = -5.85, 95% CI(-13.01, 1.30)];纳入研究均未报告由中医药辅助治疗所引起的频繁或严重不良反应。结论:本研究 Meta 分析表明,中医药辅助干预可改善患者睡眠障碍,提高睡眠质量,且不良反应少;但现有研究方法学及报道质量偏低,以上结果仍需进行设计严谨的大样本研究予以证实。

【关键词】 围绝经期失眠; 系统评价; Meta 分析; 随机对照试验

【中图分类号】 R287.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2015)18-0195-07

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.2015180195

Meta-analysis on Randomized Controlled Trials of Adjuvant Therapy with Traditional Chinese Medicines

for Perimenopausal Insomnia ZENG Ling-feng^{1,2}, MENG Chang-rong^{2,3*}, LI Zi-ping^{2,3*}, LIANG Zhao-hui², ZHANG Tian³, WU Xu-ming³, YANG Cheng³, YIN Li-wei³, WANG Ke-zhu⁴ (1. Institute of Clinical Pharmacology, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 3. The 2nd Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 4. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100094, China)

【Abstract】 **Objective:** To systematically evaluate the efficacy and safety of the adjuvant therapy with traditional Chinese medicines (TCM) in treating perimenopausal insomnia. **Method:** The PubMed, Cochrane Library, OVID, Embase, CNKI, WanFang Data and VIP databases between 2010 and December 2014 were

【收稿日期】 20141211(003)

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81373883);岭南针药相须流派项目;2014 年省级优博培育项目(广中医研[2014]55 号)

【第一作者】 曾令烽, 博士, 从事循证医学与中药新药临床评价研究, Tel:15913145367, E-mail: lingfengzeng0202@163.com

【通讯作者】 * 蒙昌荣, 副主任医师, 从事脑病的中西医诊治研究, Tel:020-81887233, E-mail:1347301175@qq.com;

* 李滋平, 主任医师, 博士生导师, 从事脑病的中西医诊治研究, Tel:020-81887233, E-mail:lzip0080163.com

searched through computer to collect all RCTs on the comparison of the combined therapy of TCM and western medicines and the simple therapy of western medicines in treating perimenopausal insomnia. The data extraction form was designed. Two researchers independently screened the literature, extracted data and evaluated the literature bias risk according to the inclusion standards. The Meta-analysis was operated by using RevMan 5.2.6 software. **Result:** A total of 21 RCTs involving 1 608 patients were included. The result of Meta-analysis indicated that the TCM adjuvant therapy group was superior to the control group in terms of clinical effectiveness [OR = 3.26, 95% CI (2.50, 4.26), $P < 0.000\ 01$], recurrence rate [OR = 4.21, 95% CI (2.46, 7.22), $P < 0.000\ 01$] and total scale of PSQI [MD = -2.28, 95% CI (-2.78, -1.78)]. With respect to the sleep improvement, the TCM adjuvant therapy group was also better than the control group in quality of sleep [MD = -0.40, 95% CI (-0.73, -0.06)], time of sleeping [MD = -0.54, 95% CI (-0.91, -0.16)], hour of sleep [MD = -0.41, 95% CI (-0.60, -0.22)], efficiency of sleep [MD = -0.38, 95% CI (-0.56, -0.20)], disorders of sleep [MD = -0.37, 95% CI (-0.55, -0.19)], application of hypnotic drugs [MD = -0.32, 95% CI (-0.47, -0.18)], daytime dysfunction [MD = -0.29, 95% CI (-0.47, -0.10)] and scale of Kupperman [MD = -5.48, 95% CI (-9.87, -1.09), $P = 0.01$]. With respect to the syndrome evaluation, the TCM adjuvant therapy group showed a better effect than the conventional treatment group in relieving patients' hot flash and sweating [MD = -1.65, 95% CI (-1.84, -1.45)], irritability [MD = -0.99, 95% CI (-1.13, -0.85)], dizziness and palpitation [MD = -2.18, 95% CI (-2.92, -1.43)] and mental burnout [MD = -1.89, 95% CI (-2.07, -1.72)]. At the level of endocrine hormone, the TCM adjuvant therapy group can better improve the estradiol (E_2) level [MD = 17.70, 95% CI (1.89, 33.52)] and reduce the level of follicle-stimulating hormone (FSH) [MD = -11.51, 95% CI (-20.49, -2.53)], but with no statistical significance in difference in luteinizing hormone (LH) [MD = -5.85, 95% CI (-13.01, 1.30)]. No serious or frequent adverse effect was reported for the two groups. **Conclusion:** The Meta-analysis suggests that the adjuvant intervention with TCM can improve patients' sleep disorders, enhance the quality of sleep, with less adverse effect. However, there are only a few research methodologies and reports in a low quality. The above results shall be further proved by well-designed large-sample-size studies.

[Key words] perimenopausal insomnia; systematic evaluation; Meta analysis; randomized controlled trial

围绝经期失眠,也称更年期失眠、围绝经期睡眠障碍,指女性在绝经期前后出现的涉及睡眠障碍系列身心症状的疾患,其常以不寐、头晕、心悸、健忘、易激动、烦躁不安等为特征^[1-2]。目前西医药物治疗形成了以巴比妥类或苯二氮卓类镇静助眠药物为基础的干预措施;非药物治疗包括音乐疗法、睡眠约束、认知疗法等也取得了相关研究,但仍有不少患者难以获得满意的效果。当前大量研究显示在围绝经期失眠的治疗方面,中医药辅助治疗发挥着积极有效的效果,可大部分研究受限于其样本量偏小、文献质量良莠不齐。余欣慧等^[3]、堵吉等^[4]在近年对中医药治疗女性围绝经期综合征随机对照试验文献进行 Meta 分析,其文献质量评价均仅采用 Jadad 评分标准,且只对中医药与单纯西药组比较,除有效率比较外,欠缺 PSQI 评分等相关量化指标评价;本研究主要针对中医药结合西药(中西医结合)对照单纯西药治疗围绝经期失眠的 RCT 研究,采用 Cochrane 系统评价手册 5.1 对纳入的 RCT 其偏倚风险进行标化测评,评价包括临床有效率、复发率,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分各维度变化,雌二醇(E_2),卵泡刺激素(FSH)及黄体生成素(LH)内分泌激素水平测评,证候评分等重要指标进行 Meta 分析,旨在

对中医药辅助治疗围绝经期失眠的研究进行系统评价,以期中西医结合在围绝经期失眠治疗中的应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCTs),盲法不限,语种为中文或英文。

1.1.2 研究对象 受试者其病例来源、性别及年龄均不限。有明确诊断标准:第一诊断为围绝经期,睡眠障碍则参照《中国精神疾病分类及诊断标准(第3版)》(CCMD-3),或参照《疾病及有关健康问题的国际分类》第5章精神障碍分类及诊断标准(ICD-10),或《美国精神障碍分类系统(第4版)》(DSM-4),或《中药新药临床研究指导原则》,或其他国内外公认的围绝经期失眠的诊断标准,并排除心血管疾病、肝肾功能不全、2型糖尿病及精神病患者。

1.1.3 干预措施 试验组采用中医药的干预措施(包括汤剂、胶囊、丸剂、中成药制剂等,不受剂型限制),且配合西药(试验组与对照组的西药在同一研究中必须相同);对照组采取单纯西药治疗(药物种类不限)。

1.1.4 结局指标 至少包括 PSQI 评分(以具体评分或以痊愈、显效、有效、无效表示)、有效率、治疗过程中的不良反应发生率中的 1 项,采用的主要结局指标为有效率,次要结局指标为成功撤药率(复发率),Kupperman 评分, E_2 , FSH, LH 等血清内分泌激素水平含量测定、临床症状改善评分等。其中 PSQI 总评分和相关测评维度评分越高,提示其睡眠情况越差。基于 PSQI 总分减分率,结合尼莫地平法,其疗效指数 = [(治疗前 PSQI 总分 - 治疗后 PSQI 总分)/治疗后 PSQI 总分] × 100%; 临床痊愈:量表积分减少 ≥ 80%, 显效:量表积分减少 ≥ 60%, 好转:量表积分减少 ≥ 30%, 无效:量表积分减少 < 30%。总有效率为痊愈、显效、有效的总和。安全性:副作用量表 TESS 评分、临床不良反应事件 AE 发生率。

1.2 排除标准 ①综述、专家经验、机制阐述等非 RCT 研究;②动物试验、药理学或药代动力学研究等非临床试验研究;③重复发表的文献;④无随机对照或中医药不同剂量之间对照的试验。

1.3 资料检索 计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM),维普中文期刊数据库(VIP),中国期刊全文数据库(CNKI),万方期刊数据库(Wan Fang Data)和 The Cochrane Library, PubMed, OVID, Embase 数据库。文献检索语种限制为中、英文,检索时限均为 2010 年—2014 年 11 月。数据库均采用字段检索,将字段设定为:标题或摘要。中文检索词:围绝经期失眠、围绝经期失眠、更年期失眠、中西医结合、中医药。英文数据库采用检索词: perimenopausal sleep disorders, perimenopausal insomnia, menopausal insomnia, integrative medicine, Chinese herbal medicine。文献筛选流程与结果见图 1。

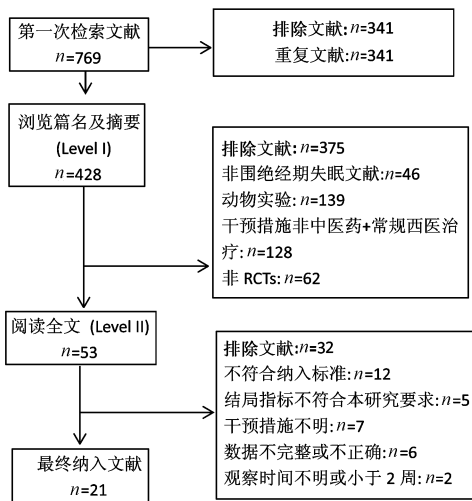


图 1 文献筛选流程与结果

Fig.1 Flow chart of search and study selection process

1.4 纳入研究的方法学质量评价 采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1 对随机对照试验的“偏倚风险评估”工具对纳入研究的方法学质量进行评价,评价的内容包括:①随机序列的产生;②分配隐藏(隐藏分组);③对受试者及临床研究者

施行盲法;④对结局评价者实施盲法;⑤结局资料的完整性;⑥对研究结果是否存在选择性报告;⑦是否存在其他偏倚来源,如研究有无利益关系、研究有无欺骗行为、纳入数据基线是否平衡等。以上 7 项均有低风险、不清楚、及高风险 3 种风险评估结果。

1.5 资料提取及分析 制定统一资料提取表,并由 2 名系统评价员独立提取试验中患者的一般资料、干预措施、观察时限、结局指标、研究结果等资料。当出现分歧时,则由第三方参与协商解决。资料提取后的统计分析则采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.2.6 软件操作。计数资料用风险比(odds risk, OR),连续变量采用均数差(mean difference, MD)表示效应值,两者均以效应值及 95% 可信区间(confidence intervals, CI)表示。应用 χ^2 检验分析各研究的异质性,当 $P > 0.1$, 或 $I^2 < 50%$, 则采用固定效应模型进行;当 $P < 0.1$, 或 $I^2 > 50%$ 时,则采用随机效应模型进行 Meta 分析。若数据不足以合并,则用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 最初检索鉴定出 769 篇文献,其中 193 篇来自中国医学文献数据库(CBM),191 篇来自中国期刊全文数据库(CNKI),190 篇来自维普中文期刊数据库,194 篇来自万方数据库,1 篇来自 OVID 数据库。经逐层筛选后,最终纳入 21^[5-25] 个研究,共 1 608 例患者。文章筛选流程及结果见图 1。其中西医常规治疗具体包括治疗原发病,去除诱发因素,并给予舒乐安定、米氮平、地西洋、阿普唑仑、或谷维素片等常规对症治疗。

2.2 纳入研究的基本特征 基线可比性均为“可比”;结局指标:①有效率,②复发率,③PSQI 评分,④Kupperman 评分,⑤血清内分泌激素含量测定,⑥中医证候,⑦不良反应。其他基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的方法学质量评价 分配隐匿均为“不清楚”;是否存在其他偏倚均为“不清楚”。其他质量评价指标见表 2。

2.4 本研究各结局指标的 Meta 分析

2.4.1 临床有效率比较 20 个研究报道了中医药辅助治疗围绝经期失眠的临床有效率^[5-13, 15-25]。各研究结果间无统计学异质性($I^2 = 0%$, $P = 0.56$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示中医药辅助组的临床有效率高于对照组,其差异有统计学意义[OR = 3.26, 95% CI (2.50, 4.26), $P < 0.000 01$]。见图 2。

2.4.2 撤药成功率比较 4 个研究报道了中医药辅助治疗围绝经期失眠的撤药成功率^[5, 11, 20, 23]。各研究结果间无统计学异质性($I^2 = 0%$, $P = 0.55$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示中医药辅助组相比对照组可降低其复发率,其差异有统计学意义[OR = 4.21, 95% CI (2.46, 7.22), $P < 0.000 01$]。见图 3。

2.4.3 PSQI 总评分比较 7 个研究报道了中医药辅助治疗围绝经期失眠的 PSQI 总评分^[6, 16-17, 19-20, 24-25]。各研究结果间无统计学异质性($I^2 = 0%$, $P = 0.66$),故采用固定效应模型

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics for inclusion

纳入研究	受试者/例		干预措施	疗程 /周	结局 指标
	治疗 组	对照 组			
宗岩 2013 ^[5]	30	28	滋肾钩藤饮 + 西医常规治疗	2	①②
刘绪娟 2013 ^[6]	30	30	舒肝清胃散 + 西医常规治疗	4	①③④
袁杰 2011 ^[7]	30	30	交通心肾方 + 西医常规治疗	3	①
陈豪英 2012 ^[8]	42	42	左归丸 + 西医常规治疗	8	①
刘忠文 2010 ^[9]	40	36	加味逍遥散 + 西医常规治疗	4	①
余立军 2013 ^[10]	18	20	疏肝解郁方 + 西医常规治疗	3	①
汪立峰 2011 ^[11]	45	42	逍遥丸 + 西医常规治疗	3	①②
贾艳 2014 ^[12]	40	40	中药自拟方 + 西医常规治疗	4	①
张蓉 2012 ^[13]	35	38	柴胡加龙骨牡蛎汤 + 西医 常规治疗	4	①⑦
白桦 2014 ^[14]	45	45	补肾乐眠汤 + 西医常规治疗	4	④⑤⑥
闫凤乐 2013 ^[15]	48	32	青蒿鳖甲汤合四逆散 + 西 医常规治疗	4	①
韩丽娟 2014 ^[16]	67	66	宁心安神汤 + 西医常规治疗	4	①③
丛慧芳 2010 ^[17]	28	26	补肾调枢汤 + 西医常规治疗	4	①③
胡艳梅 2014 ^[18]	60	60	解郁疏肝汤 + 西医常规治疗	6	①⑥
陈艳萍 2012 ^[19]	50	48	女贞安神方 + 西医常规治疗	4	①③⑤
詹群 2010 ^[20]	30	30	益坤饮 + 西医常规治疗	12	①②③⑤
司静文 2014 ^[21]	44	44	百乐眠胶囊 + 西医常规治疗	4	①
李伟珍 2013 ^[22]	30	30	养阴镇静片 + 西医常规治疗	12	①
张文学 2013 ^[23]	32	25	小柴胡汤 + 西医常规治疗	2	①②⑥
张颖慧 2011 ^[24]	33	33	参松养心胶囊 + 西医常规 治疗	4	①③
李清媛 2013 ^[25]	43	43	酸枣仁汤 + 西医常规治疗	6	①③

注:对照组干预措施均为“西医常规治疗”。

进行 Meta 分析,结果显示中医药辅助组相对对照组可降低其 PSQI 总评分,其差异有统计学意义 [MD = - 2. 28, 95% CI(- 2. 78, - 1. 78), P < 0. 000 01]。见图 4。

2. 4. 4 PSQI 各维度测评比较

2. 4. 4. 1 睡眠质量比较 3 个研究报道了中医药辅助治疗围绝经期失眠的睡眠质量方面评分^[14,19-20]。各研究结果间有统计学异质性 ($I^2 = 86\%$, $P = 0. 000 8$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示中医药辅助组相对对照组可改善睡眠质量,其差异有统计学意义 [MD = - 0. 40, 95% CI(- 0. 73, - 0. 06)]。

2. 4. 4. 2 入睡时间比较 3 个研究报道了中医药辅助治疗围绝经期失眠的入睡时间方面评分^[14,19-20]。各研究结果间有统计学异质性 ($I^2 = 77\%$, $P = 0. 01$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示中医药辅助组相对对照组可缩短入睡时间,其差异有统计学意义 [MD = - 0. 54, 95%

表 2 纳入研究的方法学质量评价

Table 2 Methodological quality evaluation for in inclusion

纳入研究	随机方法	盲法	结果数据 是否完整	是否报告 全部结果
宗岩 2013 ^[5]	不清楚	不清楚	完整	是
刘绪娟 2013 ^[6]	随机数字表	单盲	完整	是
袁杰 2011 ^[7]	不清楚	不清楚	完整	是
陈豪英 2012 ^[8]	计算机产生随机序列	不清楚	完整	是
刘忠文 2010 ^[9]	不清楚	不清楚	完整	不清楚
余立军 2013 ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	是
汪立峰 2011 ^[11]	不清楚	不清楚	完整	是
贾艳 2014 ^[12]	随机数字表	不清楚	完整	是
张蓉 2012 ^[13]	不清楚	单盲	不清楚	是
白桦 2014 ^[14]	随机数字表	不清楚	完整	是
闫凤乐 2013 ^[15]	不清楚	不清楚	完整	是
韩丽娟 2014 ^[16]	不清楚	不清楚	完整	是
丛慧芳 2010 ^[17]	不清楚	不清楚	完整	是
胡艳梅 2014 ^[18]	随机数字表	不清楚	完整	否
陈艳萍 2012 ^[19]	不清楚	不清楚	完整	是
詹群 2010 ^[20]	不清楚	不清楚	完整	是
司静文 2014 ^[21]	不清楚	不清楚	完整	是
李伟珍 2013 ^[22]	不清楚	不清楚	完整	是
张文学 2013 ^[23]	不清楚	不清楚	完整	不清楚
张颖慧 2011 ^[24]	不清楚	不清楚	完整	是
李清媛 2013 ^[25]	不清楚	不清楚	完整	是

CI(- 0. 91, - 0. 16)]。

2. 4. 4. 3 睡眠时间比较 3 个研究报道了中医药辅助治疗围绝经期失眠的睡眠时间方面评分^[14,19-20]。各研究结果间无统计学异质性 ($I^2 = 8\%$, $P = 0. 34$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示中医药辅助组相对对照组可延长睡眠时间,其差异有统计学意义 [MD = - 0. 41, 95% CI(- 0. 60, - 0. 22)]。

2. 4. 4. 4 睡眠效率比较 3 个研究报道了中医药辅助治疗围绝经期失眠的睡眠效率方面评分^[14,19-20]。各研究结果间无统计学异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 0. 38$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示中医药辅助组相对对照组可提高睡眠效率,其差异有统计学意义 [MD = - 0. 38, 95% CI(- 0. 56, - 0. 20)]。

2. 4. 4. 5 睡眠障碍比较 3 个研究报道了中医药辅助治疗围绝经期失眠的睡眠障碍方面评分^[14,19-20]。各研究结果间无统计学异质性 ($I^2 = 8\%$, $P = 0. 34$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示中医药辅助组相对对照组可改善睡眠障碍,其差异有统计学意义 [MD = - 0. 37, 95% CI(- 0. 55, - 0. 19)]。

2. 4. 4. 6 催眠药物比较 3 个研究报道了中医药辅助治疗围绝经期失眠的催眠药物方面评分^[14,19-20]。各研究结果间

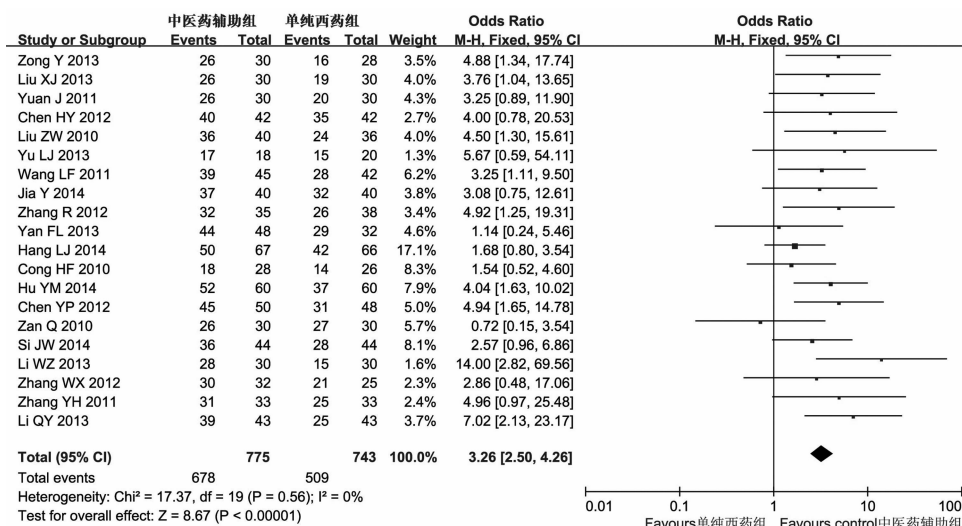


图 2 治疗后中医药辅助组与对照组临床有效率比较的 Meta 分析

Fig. 2 Meta-analysis on comparison in clinical effective rate between TCM adjuvant therapy group and control group after treatment

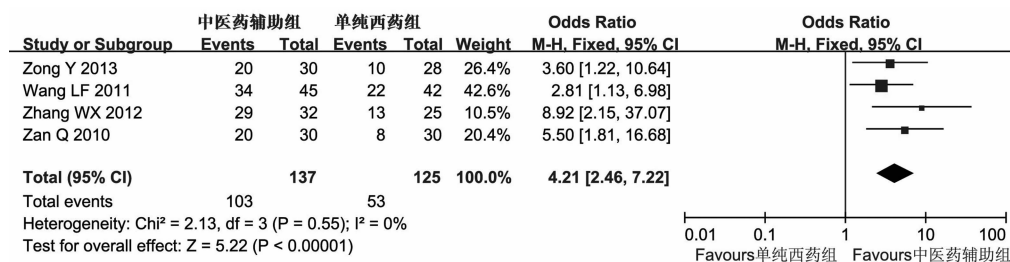


图 3 治疗后中医药辅助组与对照组撤药成功率比较的 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis on comparison in drug withdrawal success rate between TCM adjuvant therapy group and control group after treatment

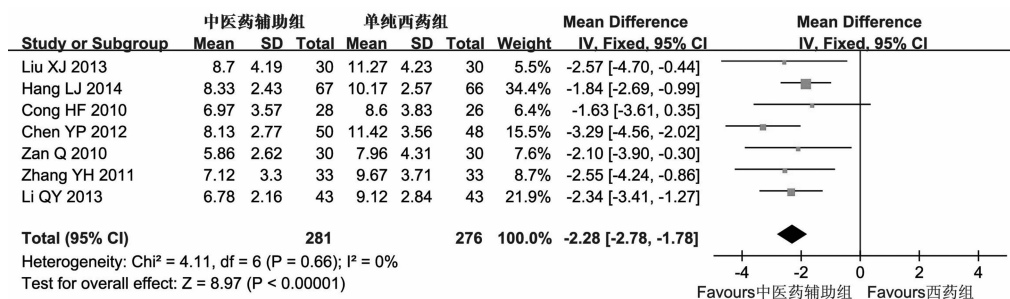


图 4 治疗后中医药辅助组与对照组 PSQI 总评分比较的 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis on comparison in PSQI total scores between TCM adjuvant therapy group and control group after treatment

无统计学异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.82$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示中医药辅助组相比对照组可减少催眠药物使用, 其差异有统计学意义 [MD = -0.32, 95% CI (-0.47, -0.18)]。

2.4.4.7 日间功能障碍比较 3 个研究报道了中医药辅助治疗围绝经期失眠的日间功能障碍方面评分^[14, 19-20]。各研究结果间无统计学异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.54$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示中医药辅助组相比对照组可提高患者日间功能, 其差异有统计学意义 [MD = -0.29, 95% CI (-0.47, -0.10)]。

2.4.5 Kupperman 评分比较 2 个研究报道了中医药辅助治疗围绝经期失眠的 Kupperman 评分^[6, 14]。各研究结果间有统计学异质性 ($I^2 = 80\%$, $P = 0.03$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示中医药辅助组相比对照组可降低其 Kupperman 评分, 其差异有统计学意义 [MD = -5.48, 95% CI (-9.87, -1.09), $P = 0.01$]。见图 5。

2.4.6 内分泌激素水平比较

2.4.6.1 E₂ 比较 3 个研究报道了中医药辅助治疗围绝经期失眠治疗前后患者血清 E₂ 水平的变化^[14, 19-20]。各研究结果间有统计学异质性 ($I^2 = 95\%$, $P < 0.0001$), 采用随机效

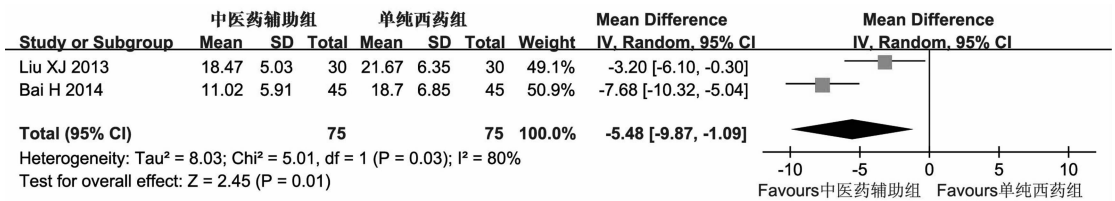


图 5 治疗后中医药辅助组与对照组 Kupperman 评分比较的 Meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis of treatment effect of integrative medicine group VS control group on on Kupperman scores changes

应模型进行 Meta 分析,结果显示中医药辅助组相比对照组可提高血清 E₂ 水平,其差异有统计学意义 [MD = 17.70, 95% CI(1.89, 33.52)]。

2.4.6.2 FSH 比较 3 个研究报道了中医药辅助治疗围绝经期失眠治疗前后患者血清 FSH 水平的变化^[14,19-20]。各研究结果间有统计学异质性 (I² = 79%, P = 0.009),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示中医药辅助组相比对照组可降低患者血清 FSH 水平,其差异有统计学意义 [MD = -11.51, 95% CI(-20.49, -2.53)]。

2.4.6.3 LH 比较 2 个研究报道了中医药辅助治疗围绝经期失眠治疗前后患者血清 LH 水平的变化^[14,19]。各研究结果间无统计学异质性 (I² = 0%, P = 0.96),采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示中医药辅助组与对照组在降低患者血清 LH 水平方面比较,其差异无统计学意义 [MD = -5.85, 95% CI(-13.01, 1.30)]。

2.4.7 临床症状改善评分比较

2.4.7.1 潮热汗多方面比较 3 个研究报道了中医药辅助治疗围绝经期失眠其潮热汗多症状方面比较^[14,18,23]。各研究结果间有统计学异质性 (I² = 85%, P = 0.001),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示中医药辅助组在潮热汗多方面测评优于对照组,其差异有统计学意义 [MD = -1.65, 95% CI(-1.84, -1.45)]。

2.4.7.2 烦躁易怒方面比较 3 个研究报道了中医药辅助治疗围绝经期失眠其烦躁易怒症状方面比较^[14,18,23]。各研究结果间有统计学异质性 (I² = 81%, P = 0.005),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示中医药辅助组在烦躁易怒方面测评优于对照组,其差异有统计学意义 [MD = -0.99, 95% CI(-1.13, -0.85)]。

2.4.7.3 头晕心悸方面比较 3 个研究报道了中医药辅助治疗围绝经期失眠其头晕心悸症状方面比较^[14,18,23]。各研究结果间有统计学异质性 (I² = 99%, P < 0.000 01),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示中医药辅助组在头晕心悸方面测评优于对照组,其差异有统计学意义 [MD = -2.18, 95% CI(-2.92, -1.43)]。

2.4.7.4 精神倦怠方面比较 3 个研究报道了中医药辅助治疗围绝经期失眠其精神倦怠症状方面比较^[14,18,23]。各研究结果间有统计学异质性 (I² = 84%, P = 0.002),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示中医药辅助组在精神倦怠方面测评优于对照组,其差异有统计学意义 [MD = -1.89, 95% CI(-2.07, -1.72)]。

2.4.8 不良反应 1 个研究^[13] 报告了治疗期间出现了不良反应,其中,中医药辅助治疗组患者出现口干 2 例,头晕 2 例,头痛 1 例;西医常规治疗对照组有口干 10 例,视物模糊 3 例,头晕 12 例,头痛 2 例;其余研究均未报道不良反应。

3 讨论

本研究对中医药辅助治疗围绝经期失眠其有效性及安全性方面进行系统评价,并结合 Rev-Man 5.2.6 软件进行 Meta 分析。纳入相关文献均为近 5 年来中西医结合对照单纯西药治疗围绝经期失眠的试验,这保证了所纳入研究的时限性与先进性。本研究共纳入 21 项试验^[5-25],1 608 例患者,疗程 2 ~ 12 周不等,结果显示传统中医药可在单纯西药治疗的基础上进一步提高临床有效率,降低患者 PSQI 评分;在患者睡眠症状改善方面,中医药辅助治疗组在睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍及 Kupperman 评分方面测评均优于对照组;在证候评价方面,中医药辅助治疗组在改善患者潮热汗多、烦躁易怒、头晕心悸、精神倦怠等症状其效果均优于常规治疗组;在内分泌激素水平测评层面,中医药辅助组较常规治疗组可增加患者血清中 E₂ 水平,降低 FSH 水平,但在 LH 水平比较其差异无统计学意义。上述结果提示中医药辅助治疗可改善围绝经期失眠患者的睡眠障碍,提高睡眠质量。纳入研究中多数对服药期间频发及严重不良反应未予以报道,故从整体上可认为传统中医药是安全有效的。4 篇^[5,11,20,23] 报道了撤药成功率,结果显示中医药辅助治疗组复发率低于对照组。

本研究设置了严格的纳排标准,且相关操作由两位评价员独立进行,然而统计学异质性仍存在于某些结局指标,其原因主要在于纳入试验其样本量偏小、疗程长短不一等。从表 1 及表 2 相关数据可见:①纳入研究样本量均偏小,高质量及大样本研究相对缺乏;②纳入文献其质量偏低,随机序列产生和(或)隐匿方法等相关信息欠缺,未使用盲法或盲法实施未作描述;③疗程长短欠规整,干预措施中中医药的施用剂量也有区别或不作细叙;④纳入研究中仅有 3 篇^[14,18,23] 报道了中医证候疗效,且大部分研究缺乏长期随访,复发率评价有待改善;⑤大多数研究对其不良反应情况未作报道,故本研究采用描述性分析。鉴于上述影响因素的存在,本研究其纳入试验的选择性偏倚、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚等均存有较高的潜在风险,可影响到相关 Meta 分析结果的可靠性,尤其是不良反应及撤药后复发率相关信息报道缺失,需要今后更多高质量临床 RCT 试验刊发后,作进一步定量分析。

本研究的 Meta 分析结果表明了中西医结合在围绝经期失眠治疗中的有效性与安全性,然而其受限于研究方法学、文献报告质量等因素,仍需临床中采用大样本、多中心、设计严谨的双盲随机对照试验予以进一步验证。

[参考文献]

- [1] Sassoon S A, De Zambotti M, Colrain I M, et al. Association between personality traits and DSM-IV diagnosis of insomnia in peri-and postmenopausal women [J]. Menopause, 2014, 21(6):602-611.
- [2] Toffol E, Kalleinen N, Haukka J, et al. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women; associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life[J]. Menopause, 2014, 21(5):493-500.
- [3] 余欣慧,黎烈荣,蒋平. 中医药治疗女性围绝经期综合征随机对照试验文献 Meta 分析[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(6),124-125.
- [4] 堵吉,谈勇. 中医药治疗围绝经期综合征的 Meta 分析[J]. 中国中医基础医学杂志,2012,18(5),564-565.
- [5] 宗岩,刘枚. 中西医结合治疗妇女围绝经期睡眠障碍 30 例临床观察[J]. 江苏中医药,2013(4):41-42.
- [6] 刘绪娟,刘永梅,董艳华. 舒肝清胃安神法治疗围绝经期失眠的临床效果分析[J]. 中国医药指南,2013,11(26):230-232.
- [7] 袁杰,林丽娜,朱建军. 中西医结合治疗围绝经期失眠症 30 例临床观察[J]. 江苏中医药,2011,43(9):46-47.
- [8] 陈豪英,杨玉珍. 中西医结合治疗围绝经期失眠症 42 例[J]. 福建中医药,2012,43(1):33-34.
- [9] 刘忠文,刘迎辉. 中西医结合治疗女性更年期失眠疗效观察[J]. 中国实用医药,2010,5(28):168-169.
- [10] 余立军. 疏肝解郁法治疗 38 例女性更年期失眠疗效观察[J]. 医学信息,2013,26(10):475.
- [11] 汪立峰. 中西医结合治疗更年期妇女失眠症疗效分析[J]. 医学信息,2011,24(21):326-327.
- [12] 贾艳. 中药自拟方合并阿普唑仑治疗女性更年期失眠 40 例疗效观察[J]. 中国民康医学,2014,26(17):71-72.
- [13] 张蓉,宋李冬. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗围绝经期患者失眠的疗效[J]. 中国临床医学,2012,19(2):175-176.
- [14] 白桦,王静,刘法. 补肾乐眠汤治疗围绝经期妇女顽固性失眠临床观察[J]. 陕西中医,2014,35(6):666-668.
- [15] 闫凤乐,周岳君. 滋肾疏肝法治疗围绝经期妇女不寐 48 例的临床观察[J]. 浙江中医药大学学报,2013,37(5):546-548.
- [16] 韩丽娟,王思明,李胜前. 宁心安神汤治疗女性更年期失眠 67 例临床观察[J]. 海峡药理学,2014,26(9):84-86.
- [17] 丛慧芳,席艳香. 补肾调枢汤治疗更年期失眠 60 例观察[J]. 实用中医药杂志,2010,26(5):302-303.
- [18] 胡艳梅. 疏肝解郁法治疗女性更年期失眠临床疗效分析[J]. 亚太传统医药,2014,10(14):48-49.
- [19] 陈艳萍,刘敬霞,杜小利,等. 女贞安神方治疗更年期失眠症的作用及对 FSH 和 E₂ 水平的影响[J]. 时珍国医国药,2012,23(9):2180-2181.
- [20] 詹群,陈霞. 益坤饮治疗更年期失眠症 30 例临床观察[J]. 江苏中医药,2010,42(5):44-45.
- [21] 司静文,石子璇,赵娇,等. 百乐眠胶囊治疗女性更年期失眠症的疗效观察[J]. 陕西中医,2014,35(1):46-47.
- [22] 李伟珍,杨琪林,玉燕养. 阴镇静片治疗更年期失眠症疗效观察[J]. 中国药物经济学,2013,27(2):94-95.
- [23] 张文学. 小柴胡汤加减治疗更年期失眠症研究[J]. 中国医学创新,2013,7(25):94-95.
- [24] 张颖慧. 参松养心胶囊改善更年期妇女失眠疗效观察[J]. 北京中医药,2011,30(6):416-417.
- [25] 李清媛,冀德才,乔宇. 酸枣仁汤加减治疗更年期失眠症疗效观察[J]. 中国实用医药,2013,8(7):154-155.

[责任编辑 邹晓翠]