

## 益肾养心安神片治疗心血亏虚、肾精不足型失眠症的 Ⅲ期临床观察

王伟<sup>1,2</sup>, 任君霞<sup>1</sup>, 王永争<sup>1</sup>, 韩建科<sup>1</sup>, 杨立民<sup>1</sup>, 汪卫东<sup>3</sup>, 连凤梅<sup>3</sup>, 艾长山<sup>4</sup>,  
殷晓莉<sup>5</sup>, 王宝亮<sup>6</sup>, 孟毅<sup>7</sup>, 袁曙光<sup>8</sup>, 周德生<sup>9</sup>, 高学东<sup>1\*</sup>

(1. 石家庄以岭药业股份有限公司, 石家庄 050035; 2. 河北以岭医院, 石家庄 050091;  
3. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 4. 吉林省中医药科学院第一临床医院, 长春 130117;  
5. 辽宁中医药大学附属第二医院, 沈阳 110033; 6. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000;  
7. 河南省中医院, 郑州 450002; 8. 河北省人民医院, 石家庄 050051;  
9. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007)

**【摘要】** 目的: 确证益肾养心安神片治疗失眠症(心血亏虚、肾精不足证)的临床疗效和安全性。方法: 采用区组随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验设计方法, 共有7家临床试验机构(中国中医科学院广安门医院、吉林省中医药科学院第一临床医院、辽宁中医药大学附属第二医院、河南中医药大学第一附属医院、河南省中医院、河北省人民医院、湖南中医药大学第一附属医院)参加, 纳入480例心血亏虚、肾精不足型失眠患者(治疗组-对照组为3:1)。两组受试者分别口服益肾养心安神片或模拟剂, 4片/次, 3次/日, 疗程4周, 停药后随访4周。比较两组治疗前后睡眠障碍评定量表(SDRS)评分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总分、中医证候等疗效指标, 并选择4家中心(中国中医科学院广安门医院、河南省中医院、河北省人民医院、湖南中医药大学第一附属医院)进行多导睡眠图(PSG)各项指标客观比较两组疗效。通过一般体检、实验室检查指标、不良事件等观察用药后的安全性。结果: 治疗组和对照组基线各项指标差异均无统计学意义, 两组具有可比性。与对照组比较, 治疗后治疗组的SDRS总分显著降低( $P<0.01$ ), 可以判断治疗组疗效优于对照组; 与治疗结束时比较, 停药4周后治疗组组内SDRS总分变化无统计学意义, 表明疗效反跳变化不明显。与对照组比较, 治疗后治疗组的PSQI总分显著降低( $P<0.01$ ); 与组内治疗结束时比较, 停药4周后治疗组组内PSQI总分变化有统计学意义( $P<0.05$ ), 但其变化较小, 显示疗效反跳变化均不明显。与对照组比较, 治疗后治疗组中医证候总有效率显著升高( $\chi^2=137.521, P<0.01$ ); 治疗后治疗组入睡困难、睡而易醒、早醒、睡眠时间短、多梦、心悸不安、健忘、头晕、神疲乏力、腰膝酸软等单项指标消失率显著升高( $P<0.01$ ); 治疗后治疗组觉醒次数(AT)降低、总睡眠时间(TST)增加、觉醒比(ATA/TST)降低、睡眠效率提高( $P<0.05$ )。试验期间治疗组与对照组的不良事件发生率分别为5.57%、8.40%, 两组比较差异无统计学意义, 两组均无严重不良事件及导致退出的不良事件发生。结论: 对于失眠症证属心血亏虚、肾精不足型患者, 益肾养心安神片具有良好的临床疗效和安全性。

**【关键词】** 益肾养心安神片; 失眠症; 随机双盲; 安慰剂对照; 多中心临床试验

**【中图分类号】** R22; R242; R2-031; R287 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2023)04-0110-07

**【doi】** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221521

**【网络出版地址】** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220524.2014.006.html>

**【网络出版日期】** 2022-05-25 10:43:06

### A Phase III Clinical Observation of Yishen Yangxin Anshen Tablets in Treatment of Insomnia with Deficiency of Heart Blood and Insufficiency of Kidney Essence

WANG Wei<sup>1,2</sup>, REN Junxia<sup>1</sup>, WANG Yongzheng<sup>1</sup>, HAN Jianke<sup>1</sup>, YANG Limin<sup>1</sup>, WANG Weidong<sup>3</sup>,  
LIAN Fengmei<sup>3</sup>, AI Changshan<sup>4</sup>, YIN Xiaoli<sup>5</sup>, WANG Baoliang<sup>6</sup>, MENG Yi<sup>7</sup>, YUAN Shuguang<sup>8</sup>,  
ZHOU Desheng<sup>9</sup>, GAO Xuedong<sup>1\*</sup>

(1. Yiling Pharmaceutical Co. Ltd., Shijiazhuang 050035, China; 2. Hebei Yiling Hospital,

**【收稿日期】** 2022-03-15

**【第一作者】** 王伟, 硕士, 主治医师, 从事新药临床研究, E-mail: wangwei001@yiling.cn

**【通信作者】** \* 高学东, 硕士, 主任医师, 从事临床研究, E-mail: gaouxuedong@yiling.cn

Shijiazhuang 050091, China; 3. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 4. The First Clinical Hospital of Jilin Province Academy of Traditional Chinese Medicine (TCM), Changchun 130117, China; 5. The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110033, China; 6. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 7. Henan Province Hospital of TCM, Zhengzhou 450002, China; 8. Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 9. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

**[Abstract]** **Objective:** To confirm the clinical efficacy and safety of Yishen Yangxin Anshen tablets in the treatment of insomnia (heart-blood deficiency and kidney-essence insufficiency syndrome). **Method:** A randomized block, double-blind, placebo-controlled, multi-center clinical trial design method was adopted, and a total of 480 patients with insomnia due to deficiency of heart blood and insufficiency of kidney essence (treatment group-control group 3:1) from seven hospitals (Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, The First Clinical Hospital, Jilin Province Academy of Traditional Chinese Medicine(TCM), The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Henan Province Hospital of TCM, Hebei General Hospital, The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine) were enrolled. The treatment group was given Yishen Yangxin Anshen tablets and the control group received placebo tablets (4 tablets/time, 3 times/day, 4 weeks of administration, 4 weeks of follow-up after drug withdrawal). The sleep dysfunction rating scale (SDRS) score, pittsburgh sleep quality index (PSQI) score, TCM, polysomnography (PSG) indicators from four hospital (Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Henan Province Hospital of TCM, Hebei General Hospital, The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine), and other efficacy indicators were compared between the two groups before and after treatment. Through general physical examination, laboratory examination, and observation of adverse events, the safety of the drugs was evaluated. **Result:** The baseline indexes of the two groups showed no significant difference and thus the two groups were comparable. After treatment, the total score of SDRS in the treatment group was lower than that in the control group ( $P<0.01$ ). After drug withdrawal for 4 weeks, the total score of SDRS demonstrated no significant change in the treatment group as compared with that at the end of treatment, indicating that the rebound change of curative effect was not obvious. After treatment, the total score of PSQI in the treatment group decreased as compared with that in the control group ( $P<0.01$ ), and the change of total score of PSQI in the treatment group was statistically significant ( $P<0.05$ ) after drug withdrawal for 4 weeks but small, indicating that the rebound change of curative effect was not obvious. After treatment, the total effective rate about the TCM symptoms in the treatment group was higher than that in the control group ( $\chi^2=137.521, P<0.01$ ). After treatment, the disappearance rates of single indexes in the treatment group, such as difficulty in falling asleep, easily waking up after sleeping, early awakening, short sleep time, dreamfulness, palpitation, forgetfulness, dizziness, mental fatigue, and weakness of waist and knee, increased compared with those in the control group ( $P<0.01$ ). After treatment, the treatment group demonstrated fewer awaking times (AT), longer total sleep time (TST), lower ATA/TST ratio, and higher sleep efficiency (%) than the control group ( $P<0.05$ ). No abnormal value or aggravation related to drugs was observed in either group. The incidence of adverse events in the treatment group and the control group was 5.57% and 8.40% respectively. No serious adverse events or adverse events leading to withdrawal happened in either group. **Conclusion:** Yishen Yangxin Anshen tablets is effective and safe for patients with insomnia of deficiency of heart-blood and insufficiency of kidney-essence.

**[Keywords]** Yishen Yangxin Anshen tablets; insomnia; randomized double-blind; placebo-controlled; multi-center clinical trial

失眠症是临床常见、多发的睡眠障碍性疾病,临床症状可以表现为入睡困难、睡而易醒、醒后不能再睡等,此外,可引发醒后不适、疲乏、精神活动效率下降或妨碍社会功能<sup>[1]</sup>。近年来,随着社会生活节奏的加快,失眠症的发病率也逐渐呈上升趋势<sup>[2]</sup>。《2021年中国睡眠指数报告》指出,2020年国民的平均睡眠时长为6.92 h,经常失眠的人群占比增长至36.1%,已有超3亿人存在睡眠障碍<sup>[3]</sup>。失眠治疗一直是中西医治疗关注的热点,现代医学多采用苯二氮卓受体激动剂、褪黑素受体激动剂和具有催眠效果的抗抑郁药物来治疗失眠症,长时间持续服用这些药物极易出现不良反应<sup>[4-5]</sup>。从用药成瘾性、耐药性和戒断反应等方面来讲,中医药治疗失眠症有着不可替代的优势。近年来有许多方剂运用于失眠症的治疗中并被证明有较好的疗效<sup>[6-15]</sup>。

基于近代张锡纯“元神在脑”“识神在心”,中国工程院吴以岭院士以中华通络养生八字经指导,提出失眠症“肾精亏虚、心血不足、神识失养”中医病机特点,制定“益肾健脑、养心安神”治法,确定益肾养心安神片组方。获得临床批件后,申办方组织开展了Ⅱ期临床试验,共入组240例,治疗组及安慰剂组各120例,治疗组与对照组睡眠障碍评定量表(SDRS)评分、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)指数评分、入睡时间、实际睡眠时间、睡眠效率、中医证候疗效等方面两组比较差异均有统计学意义。试验过程中两组均未出现严重不良事件及不良反应。Ⅱ期临床试验初步显示了益肾养心安神片良好的临床疗效和安全性。

为进一步确证其临床疗效和安全性,申办方组织开展了益肾养心安神片治疗失眠的Ⅲ期临床研究。Ⅲ期临床试验以中国中医科学院广安门医院为组长单位,共有7家临床研究机构参与研究,临床试验方案制订了公认的疾病诊断标准、中医辨证标准、受试者的纳入排除剔除标准、疾病疗效判定标准和安全性的观察指标,方案制订符合相关技术规范要求,且对整个试验的过程制定了严格的质量控制与保证措施和实验室的质控措施。

## 1 资料与方法

**1.1 试验设计** 采用区组随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验设计方法,由7家临床研究机构[中国中医科学院广安门医院(01中心)、吉林省中医药科学院第一临床医院(02中心)、辽宁中医药大学附属第二医院(03中心)、河南中医药大学第一附属医院(04中心)、河南省中医院(05中心)、河北

省人民医院(06中心)、湖南中医药大学第一附属医院(07中心)]共同完成。疗程4周,停药后随访4周。根据Ⅱ期临床试验SDRS总分疗效结果,治疗组与对照组SDRS总分下降率分别为51.6%、15.3%,采用PASS 2008统计软件计算样本含量,治疗组与对照组比例为3:1,采用单侧优效性设计,优效性界值取20%,设 $\alpha=0.025$ , $\beta=0.1$ ,计算样本量为108例(治疗组与对照组分别为81例和27例)。参照《药品注册管理办法》<sup>[16]</sup>有关要求,Ⅲ期临床试验治疗组样本量不少于300例,考虑Ⅱ期临床病例脱落率为10.4%,故增加20%的病例数,最终以法规要求来设定样本量,设计本试验的样本量为480例,其中治疗组360例,安慰剂组120例。本研究分别经01中心至07中心的医院伦理委员会批准(01中心至07中心的伦理审批号分别为2013EC005-02、2013LL009、20130601-1、2013HL005-02、2013LL002、[2013]临审第(02)号、HN-LL-2013-001-02),患者及家属知情同意并自愿签订知情同意书。

**1.2 一般资料** 本研究共纳入观察心血亏虚、肾精不足型失眠症患者480例(治疗组与对照组分别为360例和120例),完成试验463例(治疗组与对照组分别为349例和114例),脱落17例,治疗组与对照组分别为11例(3.06%)和6例(5.00%)。治疗组共纳入男性123例(34.17%),年龄19~65岁,平均(44.49±13.25)岁,病程在1~120月,平均(20.22±24.89)月;对照组共纳入男性50例(41.67%),年龄22~65岁,平均(43.90±13.61)岁,病程在1~120月,平均(18.42±23.14)月。两组在人口学资料、生命体征、一般临床资料、基线诊断性指标、基线疗效性指标、用药依从性等方面比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

## 1.3 诊断标准

**1.3.1 西医诊断标准** 参照《CCMD-3中国精神障碍分类与诊断标准》第三版(中华医学会精神科分会编)制订<sup>[1]</sup>。诊断包括,症状标准:①几乎以失眠为唯一的症状,包括难以入睡、睡眠不深、多梦、早醒,或醒后不易再睡,醒后不适感、疲乏,或白天困倦等。②具有失眠和极度关注失眠结果的优势观念。严重标准:对睡眠数量、质量的不满引起明显的苦恼或社会功能受损。病程标准:至少每周发生3次,并至少已1个月。排除标准:排除躯体疾病或精神障碍症状导致的继发性失眠。

**1.3.2 中医辨证标准** 心血亏虚、肾精不足证中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[17]</sup>制

订。主证为入睡困难;睡而易醒;早醒(醒后不能再睡);睡眠时间短;多梦。次证为心悸不安;健忘;头晕;神疲乏力;腰膝酸软。舌脉:舌淡红,苔薄白,脉沉细或细弱。具备主证、次证各2项及以上,结合舌脉符合心血亏虚、肾精不足证中医辨证标准。

#### 1.4 受试人群

**1.4.1 纳入标准** 年龄在18~65周岁;符合失眠症西医诊断标准者,参照《CCMD-3中国精神障碍分类与诊断标准》<sup>[1]</sup>;符合心血亏虚、肾精不足证中医辨证标准者参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[17]</sup>制定;自愿签署知情同意书。

**1.4.2 排除标准** 属全身性疾病及外界环境干扰因素引起的失眠者;入组时患者汉密尔顿焦虑量表(HAMA)17项评分 $\geq 17$ 分者,或HAMA总分 $\geq 14$ 分者;属某些躯体疾病、脑器质性疾病、脑外伤综合征或药物反应引起的失眠者;睡眠卫生不良、时差变化综合征、倒班工作等不规律作息时下睡眠障碍者;睡眠呼吸暂停综合征,发作性睡病,存在典型的夜惊、梦魇等其他睡眠疾患所致失眠者;睡眠感知不良而无睡眠紊乱客观证据的主观性失眠患者;顽固性失眠患者;服用过治疗失眠、抗抑郁、抗焦虑等作用于中枢神经系统的药物或心理、物理等疗法者。

**1.5 干预方法** 治疗组给予益肾养心安神片(石家庄以岭药业股份有限公司,批号120401),4片/次,3次/d,温开水送服。对照组给予益肾养心安神片模拟剂(石家庄以岭药业股份有限公司,批号120401),4片/次,3次/d,温开水送服。两组在治疗开始前均服用模拟剂1周,4片/次,3次/d,温开水送服。随后进入治疗期,用药疗程为4周,治疗后随访4周。在筛选及试验期间,对受试者进行统一的健康睡眠卫生教育,禁用影响睡眠的药物。并于每次随访,研究者给受试者发放睡眠日记及SDRS、睡眠评分及PSQI进行每日填写。

#### 1.6 观察指标

**1.6.1 疗效指标** 主要疗效指标判定,评价两组治疗前后SDRS评分<sup>[18]</sup>的下降率。次要疗效指标判定,睡眠评分<sup>[17]</sup>、PSQI总分及各成份计分<sup>[19]</sup>、多导睡眠图(PSG)各项指标<sup>[20]</sup>,评价两组治疗前后的变化值。中医证候疗效,根据积分法(主证+次证)判定中医证候疗效,①临床痊愈,减分率 $\geq 95\%$ ;②显效,70% $\leq$ 减分率 $< 95\%$ ;③有效,30% $\leq$ 减分率 $< 70\%$ ;④无效,减分率 $< 30\%$ 。单项症状疗效评定,①消失,治疗后症状消失,计分为0分。

**1.6.2 安全性评价指标** 对实验室检查治疗前正常治疗后异常或治疗前异常治疗后异常加重的指标进行分析,判断与药物的关系,对两组不良事件的严重程度、与药物的关系进行分析。

**1.6.3 疗效判定标准** SDRS评分疗效判定,评价两组治疗前后SDRS评分的下降率,当SDRS总分两组治疗前后下降率差值的95%置信区间下限大于20%时,可下优效性结论。

中医证候疗效判定,根据积分法判定中医证候疗效。减分率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ (尼莫地平法)。临床痊愈,减分率 $\geq 95\%$ ;显效,70% $\leq$ 减分率 $< 95\%$ ;有效,30% $\leq$ 减分率 $< 70\%$ ;无效:减分率 $< 30\%$ 。

**1.7 统计方法** 统计分析采用SAS 9.13软件,所有的统计学检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,不符合正态分布计量资料以M(Q1, Q3)表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以频数或率表示,组间比较采用CMH-卡方检验或Wilcoxon秩和检验。

## 2 结果

**2.1 两组患者SDRS总分比较** 治疗前两组的SDRS总分差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后治疗组与对照组SDRS总分均显著降低( $P < 0.01$ )。治疗后与对照组比较,治疗组SDRS总分显著降低( $P < 0.01$ );治疗组疗效优于对照组。与治疗结束时比较,停药4周治疗组与对照组SDRS总分组内变化均差异无统计学意义,显示治疗组与对照组疗效反跳变化均不明显。见表1。

表1 两组患者治疗后及停药4周后SDRS总分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of total score of SDRs after treatment and 4 weeks after drug withdrawal between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	SDRS/分
治疗组	360	治疗前	21.56 $\pm$ 4.71
		治疗后	9.49 $\pm$ 6.33 <sup>1,2)</sup>
		停药4周后	9.16 $\pm$ 6.40
对照组	120	治疗前	21.64 $\pm$ 4.89
		治疗后	17.44 $\pm$ 6.05 <sup>1)</sup>
		停药4周后	17.47 $\pm$ 6.46

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$

**2.2 两组患者PSQI总分比较** 治疗前两组的PSQI总分差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后两组PSQI总分均显著降低( $P < 0.01$ )。与对

照组治疗后比较,治疗组 PSQI 总分显著降低( $P<0.01$ )。与组内治疗结束时比较,停药4周治疗组 PSQI 总分明显降低( $P<0.05$ ),但其变化较小,显示治疗组与对照组疗效反跳变化均不明显。见表2。

表2 两组患者治疗后及停药4周后 PSQI 总分比较 ( $\bar{x}\pm s$ )  
Table 2 Comparison of total score of PSQI after treatment and 4 weeks after drug withdrawal between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	PSQI总分/分
治疗组	360	治疗前	13.01±2.48
		治疗后	6.48±3.38 <sup>1,2)</sup>
		停药4周后	6.34±3.75 <sup>3)</sup>
对照组	120	治疗前	13.08±2.41
		治疗后	10.72±3.22 <sup>1)</sup>
		停药4周后	10.79±3.69

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P<0.01$ ;与本组治疗后比较<sup>3)</sup> $P<0.05$

表4 两组患者治疗后单项中医症状比较

Table 4 Comparison of curative effect of single TCM symptom score after treatment between two groups 例(%)

组别	指标	入睡困难	睡而易醒	早醒	睡眠时间短	多梦	心悸不安	头晕	神疲乏力
治疗组	例数	332	323	265	331	327	224	263	297
	消失	218(65.66) <sup>1)</sup>	160(49.54) <sup>1)</sup>	179(67.55) <sup>1)</sup>	210(63.44) <sup>1)</sup>	159(48.62) <sup>1)</sup>	125(55.80) <sup>1)</sup>	144(54.75) <sup>1)</sup>	179(60.27) <sup>1)</sup>
对照组	例数	111	112	91	104	107	74	89	105
	消失	17(15.32)	14(12.50)	22(24.18)	17(16.35)	16(14.95)	15(20.27)	17(19.10)	18(17.14)

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P<0.01$ ;单项中医症状消失统计仅纳入治疗前单项症状>0分的受试者

2.5 两组患者 PSG 检测指标比较 治疗前两组组间总记录时间之间均无差异,具有可比性。治疗后与对照组比较,治疗组觉醒次数(AT)显著降低( $P<0.01$ )、总睡眠时间(TST)显著增加( $P<0.01$ )、觉醒

2.3 两组患者中医证候比较 治疗后与对照组比较,治疗组中医证候总有效率显著升高( $\chi^2=137.521, P<0.01$ )。见表3。

表3 两组治疗后中医症状比较

Table 3 Comparison of curative effect of TCM symptoms after treatment between two groups 例(%)

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	349	82(23.50)	119(34.10)	107(30.66)	41(11.75)	308(88.25) <sup>1)</sup>
对照组	114	1(0.88)	9(7.89)	28(24.56)	76(66.67)	38(33.33)

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P<0.01$

2.4 两组患者单项中医症状比较 治疗后与对照组比较,治疗组入睡困难、睡而易醒、早醒、睡眠时间短、多梦、心悸不安、头晕、神疲乏力等各单项指标均显著升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见表4。

表5 两组患者治疗后 PSG 检测指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 5 Comparison of PSG detection indicators between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	例数	SL/分	AT/次	ATA/分	TST/分	ATA/TST	睡眠效率/%
治疗组	治疗前	174	46.54±40.22	4.51±2.94	56.30±52.55	355.15±68.62	0.19±0.26	75.02±13.41
	治疗后	165	33.08±40.07 <sup>2,4)</sup>	2.72±2.22 <sup>2,4)</sup>	34.69±44.00 <sup>2,3)</sup>	396.35±66.85 <sup>2,4)</sup>	0.11±0.17 <sup>2,4)</sup>	82.69±12.49 <sup>2,4)</sup>
对照组	治疗前	59	45.79±40.31	4.42±3.12	52.98±43.87	358.28±62.98	0.17±0.17	75.74±12.90
	治疗后	56	43.25±35.98	3.77±2.61 <sup>1)</sup>	44.92±42.27	357.90±77.05	0.15±0.25	76.31±13.40

注:多导睡眠图检查指标仅由01中心、05中心、06中心、07中心检测;与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup> $P<0.05$ ,<sup>4)</sup> $P<0.01$

2.6 两组患者安全性检查指标比较 治疗后,治疗组和对照组血常规异常情况发生率分别为11例(3.06%)和7例(5.88%),肝肾功能异常情况发生率分别为13例(3.62%)和6例(5.04%)、尿便常规异常情况发生率分别为9例(2.51%)和5例(4.20%)及心电图异常情况发生率分别为9例(2.51%)和5例

比(ATA/TST)显著降低( $P<0.01$ )、睡眠效率显著提高( $P<0.01$ ),治疗组疗效优于对照组。与对照组比较,治疗后治疗组睡眠潜伏期(SL)、觉醒时间无统计学意义,但有一定改善趋势。见表5。

(4.20%),治疗后各指标出现异常变化的比例两组相当或治疗组低于对照组,两组均无与药物有关的异常值发生或加重,研究者均判断与试验药物无关。

2.7 两组患者不良事件比较 治疗组与对照组按照系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)编码后的

两组不良事件发生率分别为5.57%(20例,21例次)和8.40%(10例,10例次),两组比较差异无统计学意义。两组均无严重不良事件及导致退出的不良事件发生。两组均未发生与试验药物有关的不良事件。

### 3 讨论

近年来失眠症患者越来越多,且患者对有效防治本病的要求也越来越迫切。单用镇静药物疗效欠佳,特别是化学合成药品对人体的不良反应日趋明显,人体依赖性、戒断症状和停药反跳也日益受到广大医务工作者和患者的关注<sup>[21-23]</sup>,人们寻求在传统中医药理论的指导下防治本病,运用采用天然中药材研制的中成药治疗本病证的需求也更为强烈<sup>[24-30]</sup>。目前已上市中成药多用于治疗神经衰弱、抑郁焦虑、更年期综合征及中风后遗症等兼见失眠多梦或伴有睡眠障碍症状者,而专用于治疗失眠症的上市品种较少,仅有百乐眠胶囊、舒眠胶囊、六味安神胶囊和神安胶囊等几种。其中百乐眠胶囊主要针对肝郁阴虚型,舒眠胶囊重在疏肝解郁,六味安神胶囊用于阴虚火旺夹痰证者,神安胶囊用于痰热扰心之失眠症,与益肾养心安神片所针对的肾精亏虚、心血不足、神识失养证型明显不同,益肾养心安神片组方用药特点优势显著。

益肾养心安神片以东汉张仲景治疗血虚失眠之酸枣仁汤和百合知母汤加减化裁而成。组方以制何首乌补肾填精,酸枣仁补血养心共为君药,共奏精化血、血养神之功;合桑椹固精养血,百合养阴清心,丹参活血通络,伍以灵芝补益精气,又有精化气、气生神之效,茯苓健脾益精、养后天助先天,知母滋阴润燥、清心安神;同时以合欢花解郁安神引药入心,菊花引诸药上行至巅顶,发挥引阳入阴,清利头目的作用。诸药合用,使夜寐不安、入睡困难、睡而易醒、早醒、睡眠时间短、多梦,神疲、乏力、健忘、头晕、心悸、腰膝酸软者等诸症得消。

非临床阶段开展益肾养心安神片的小鼠自主活动实验、戊巴比妥钠小鼠睡眠时间实验、东莨菪碱致小鼠记忆再现障碍模型实验、小鼠负重游泳实验等一系列实验,结果显示益肾养心安神片可以减少小鼠自主活动、延长戊巴比妥钠致小鼠睡眠时间,增加戊巴比妥钠阈下催眠剂量小鼠睡眠百分率,具有较好镇静、催眠、增进记忆及抗疲劳作用。

本次开展的Ⅲ期试验选用SDRS作为主要疗效评价指标评价益肾养心安神片的疗效。SDRS是根据《CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准》(第三

版)<sup>[1]</sup>,并参考国外相关量表而制订的失眠严重程度量化评估工具,是较好的失眠严重程度量化评定工具,涵盖了失眠症的症状内容,能快速对符合CCMD-3的失眠症进行量化评估。具有较好的信度和效度,已在临床研究中得到了广泛的应用<sup>[31]</sup>。除了SDRS之外,结合PSQI评分量表及中医证候来综合评价益肾养心安神片的疗效。另外选择具备PSG检测条件的4家临床中心观察受试者治疗前后的PSG指标的变化,客观的评价益肾养心安神片的疗效。

结果显示,对失眠症患者SDRS总分、PSQI总分、中医证候等各疗效指标,益肾养心安神片组较安慰剂组均有显著的改善,提示益肾养心安神片可减轻对本试验纳入失眠患者的入睡困难、睡而易醒、早醒、睡眠时间短等症状,能显著增加睡眠时间,改善睡眠质量,提高睡眠效率。在停药后4周进行疗效随访,较治疗结束的疗效比较可见,各项指标较为稳定,未出现反跳现象。客观评价指标PSG中益肾养心安神片组的觉醒次数、总睡眠时间、觉醒比、睡眠效率等指标方面具有显著改善,与上述SDRS、PSQI的评价一致。益肾养心安神片虽然对PSG中睡眠潜伏期、觉醒时间具有一定改善趋势,但两组差值没有统计学差异,不排除和受试者来到医院,受睡眠环境的改变引起入睡困难情况出现,PSG在睡眠结构的改善上没有看到疗效的治疗差异,考虑治疗前后仅各做一次,不能完全反应疗效。综合以上各失眠量表、中医症状评定及多导睡眠仪的结果,表明益肾养心安神片可以改善心血亏虚、肾精不足证的失眠症状,且在停药后4周随访疗效基本稳定。另外临床试验过程中观察中医症状情况,发现益肾养心安神片在改善失眠相关症状的同时,还能够改善神疲、乏力、健忘、头晕、心悸、腰膝酸软等症状。显示出该品种治疗该类患者中的明显优势。通过不良事件分析和实验室检查的安全性分析表明,益肾养心安神片在治疗过程中无严重不良事件及导致退出的不良事件发生,研究者结合临床分析治疗过程中发生的不良事件均判断与其治疗无关,未发生药物不良反应。试验过程中两组各项安全性指标出现治疗后异常变化的比例接近。以上表明益肾养心安神片临床应用安全。

综上所述,益肾养心安神片以中华通络养生八字经创新理论为指导,围绕“以固元神之本”和“以助识神之用”研制成方,具有不同于西医镇静催眠药的改善记忆力、抗疲劳的作用特点,对于失眠症

中医辨证属心血亏虚、肾精不足证的疗效明显,应用安全。该品种开辟了不同于既往研究有效新途径,具有理论与组方创新性。于2021年9月1日获批上市(国药准字Z20210001)。本品种的上市应用,必将为失眠症患者的健康做出重要贡献。因考虑到新药临床试验风险不确定性,Ⅲ期临床试验仅纳入了65周岁以下的失眠患者,对65周岁以上的患者人群应用有待上市后的进一步观察。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 3版. 济南:山东科学技术出版社,2011:118-122.

[2] 熊桂华,张展. 中医治疗失眠症的研究进展[J]. 中国医药科学,2016,6(3):46-48.

[3] 中国新闻网. 中国超3亿人有睡眠障碍成年人失眠发生率近4成[EB/OL]. (2019-03-21)[2021-08-10]. <https://www.chinanews.com.cn/sh/2019/03-21/8785773.shtml>.

[4] BOLAND E, GOLDSCHMIED J, KAYSER M S, et al. Precision medicine for insomnia[J]. Sleep Med Clin, 2019, 14(3): 291-299.

[5] 王奎玲,陈澳,张辰. 中西医治疗失眠症的研究进展[J]. 科技风,2020(23):188,194.

[6] 吕改兰. 龙胆泻肝汤治疗对肝火扰心型失眠患者临床效果及睡眠质量的影响[J]. 中国医学创新,2021, 18(10):34-37.

[7] 姜焱. 交泰丸加减治疗心肾不交型失眠症的疗效观察[J]. 航空航天医学杂志,2021,32(2):211-212.

[8] 郭建军,寇玮蔚,张明飞,等. 归脾汤加减治疗心脾两虚型血液透析患者睡眠障碍的临床观察[J]. 中医临床研究,2020,12(29):76-77.

[9] 张鹏. 黄连温胆汤联合心理疗法治疗痰热扰神型失眠症的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(3):259-263.

[10] 林琳. 探讨黄连温胆汤加减治疗糖尿病合并痰热扰心型不寐病的临床疗效[J]. 中国现代药物应用,2019,13(24):213-215.

[11] 董宏利. 安神定志丸加减治疗心胆气虚型失眠临床观察[J]. 山西中医,2020,36(5):48,57.

[12] 吕洋洋,冯斌. 保和丸加味治疗胃气失和型不寐的临床对照研究[J]. 浙江中西医结合杂志,2012,22(9):699-700.

[13] 马驰远,刘向哲. 失眠症的中医治疗研究进展[J]. 中医研究,2020,33(4):71-74.

[14] 陈丹,龚发萍,郑鸣. 清心镇肝汤对肝郁化火型失眠

症患者睡眠质量的影响研究[J]. 世界睡眠医学杂志,2020,7(10):1739-1740.

[15] 颜玲玲,张雄燕. 心肾调和安眠汤治疗失眠症的临床观察[J]. 中国中医药科技,2020,27(2):269-270.

[16] 国家食品药品监督管理局令第28号.《药品注册管理办法》[J]. 中国新药与临床杂志,2008,27(4):303-312.

[17] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第一辑)[M]. 北京:中华人民共和国卫生部制定发布,1993:186.

[18] 李华芳. 精神药物临床研究常用量表[M]. 上海:上海科技教育出版社出版,2011:84.

[19] 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.

[20] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志,2012, 45(7):534-540.

[21] 赵文军,郭平. 失眠的病因分析及诊断与治疗[J]. 中国社区医师,2019,35(2):107,109.

[22] SMINK B E, EGBERTS A C, LUSTHOF K J, et al. The relationship between benzodiazepine use and traffic accidents: A systematic literature review [J]. CNS Drugs, 2010,24(8):639-653.

[23] WOOLCOTT J C, RICHARDSON K J, WIENS M O, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons [J]. Arch Intern Med, 2009,169(21):1952-1960.

[24] 李海宏. 从心论治失眠—刘继祖辨治“不寐”特点[J]. 新疆中医药,2014,32(5):52-54.

[25] 曹仕健. 胡国俊郁而失眠从肺论治浅谈[J]. 成都中医药大学学报,2015,12(38):69-71.

[26] 胡磊,马敬,王立强,等. 王耀献从肝论治失眠经验撷英[J]. 北京中医药,2014,33(2):111-113.

[27] 高奎亮. 从肾论治不寐[J]. 中国中医药现代远程教育,2017,15(16):69-70.

[28] 舒怀,李月,于恒. 从心论治失眠症[J]. 中国老年保健医学,2012,10(4):69-70.

[29] 张倩莹,温伟波. 加味黄连温胆龙牡汤治疗老年痰热扰心失眠的体会[J]. 世界睡眠医学杂志,2016,3(6):368-371.

[30] 项载营. 酸枣仁龙牡煎方治疗失眠阴虚气滞、内热扰心证的临床研究[J]. 现代医学与健康研究,2018, 2(13):169-170.

[31] 肖卫东,刘平,马弘,等. 睡眠障碍评定量表的信度和效度分析. 中国心理卫生杂志,2007,21(1):41-51.

[责任编辑 张丰丰]