

● 文献研究 ●

血府逐瘀汤及其加减方 治疗失眠疗效评价的 Meta 分析

李晓琼¹, 林荣清¹, 杨璧璘¹, 卢健锋¹, 胡跃强²

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁, 530001;

2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁, 530023)

[摘要] 目的: 系统评价血府逐瘀汤加减方治疗失眠的临床疗效。方法: 计算机检索 Pubmed、The Cochrane Library、Embase、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据(WANFANG DATA), 检索时间限定为建库至2018年4月1日, 检索所有血府逐瘀汤加减治疗失眠的随机对照试验(RCTs), 并追索纳入研究的参考文献。纳入以失眠患者为研究对象, 比较血府逐瘀汤与单纯运用西药治疗效果的RCTs, 纳入文献采用Jadad量表评分, 并用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果: 检索到符合纳入标准的文献14篇, 与常规西医治疗相比, 血府逐瘀汤及加减方治疗失眠的总体疗效高于对照组[OR=3.25, 95% CI(2.42, 4.35), $P < 0.00001$]。漏斗图分析结果显示不对称, 可能有潜在发表偏倚存在。在降低匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分方面, 标准化均数差[SMD=-0.44, 95% CI(-0.66, -0.23), $P < 0.00001$], 差异有统计学意义。结论: 血府逐瘀汤加减方治疗失眠临床疗效高于其他药物, 且毒副作用小, 值得临床推广。

[关键词] 失眠; 血府逐瘀汤; Meta分析; RCTs

[中图分类号] R256.23 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.06.058

失眠通常指患者对自身睡眠时间和(或)质量不满足并影响日间生活和社会功能的一种主观体验, 主要表现为入睡困难、反复易醒、睡眠维持障碍、睡眠质量下降和总睡眠时间减少, 是最常见的睡眠障碍性疾病^[1]。2006年中国睡眠研究会在6个城市进行的一项调查结果显示, 57%的成年人存在失眠问题^[2]。长期失眠会严重影响患者的正常生活、工作, 甚至严重影响患者身心健康。西医治疗失眠多用镇静安眠类药物如苯二氮卓类, 其不良反应发生率较高且毒副作用多。

清代王清任在《医林改错》中首创血府逐瘀汤, 是活血化瘀的名方, 其中条文记载有“不寐一证乃气血凝滞”“夜睡梦多, 是血瘀, 此方一两剂愈, 外无良方”“夜不能睡, 用安神养心治之不效者, 此方若神”。该方剂由桃仁、红花活血行滞、化瘀止痛为君; 川芎、赤芍助君活血祛瘀, 牛膝逐瘀通经止痛, 引瘀血下行为臣; 配桔梗载药上行, 两药一降一升, 下达上通, 调理气机; 当归、生地黄活血养血, 使瘀血去而又不伤血; 柴胡、枳壳疏肝解郁, 升达清阳。诸药合用, 行血安神, 使心火下降、肾水升腾, 阴阳平衡, 则失眠可愈^[3]。根据现代医学对血府逐瘀汤药理作用研究, 本方治疗血脉瘀阻之失眠的作用为有效扩张冠状动脉, 改善血液流变学, 增

加脑血流量, 改善微循环和营养状况, 增加脑部能量代谢, 提高机体对氧自由基的清除能力, 提高神经元细胞活力, 从而达到改善睡眠的效果^[4]。本文旨在收集血府逐瘀汤加减方治疗失眠的临床随机对照研究(randomized controlled trials, RCTs)对其有效性、安全性进行系统评价, 为其临床应用提供有利的证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 采用血府逐瘀汤加减方治疗失眠的RCTs, 无论是否实施盲法、分配隐藏及报道失访和退出情况, 文种限定为中英文。

1.1.2 研究对象 患者临床诊断符合失眠的中医或者西医诊断标准, 诊断标准级别不限, 其年龄、性别、病例来源及疾病严重程度不限。组间均衡性较好, 具可比性。

1.1.3 干预措施 治疗组干预措施为血府逐瘀汤加减, 对照组给予西药苯二氮卓类常规治疗, 如艾司唑仑、舒乐安定、地西洋、安定等, 其用药剂量、疗程不限。

1.1.4 结局指标 主要结局指标: 符合公认的疗效标准。痊愈: 睡眠时间恢复正常, 夜间睡眠时间达6h或以上, 自觉症状消失, 醒后精神充沛; 显效: 睡眠时间增加3h以上, 且睡

基金项目: 广西壮族自治区科技计划重点研发项目(编号: 桂科 AB16380324-02)

第一作者: 李晓琼, 女, 2017级硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗脑血管疾病

通讯作者: 胡跃强, 男, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗脑血管疾病, E-mail: 514017134@qq.com

眠深度增加;有效:临床表现缓解,睡眠时间虽增加但小于 3h;无效:失眠症状无改善,甚至加重。次要结局指标:以匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)等作为疗效判定标准。

1.2 排除标准 1)未明确分组方法;2)临床综述、个案、验案体会、研究进展、不良反应报道、动物实验、药理学、药代动力学等研究;3)未设对照组或采用自身对照;4)治疗组采用血府逐瘀汤加减联合其他药物治疗;5)原始资料失眠诊断不明确或继发性失眠如糖尿病、冠心病、肝炎等所致的失眠;6)疗效评价指标不符合要求;7)重复发表、资料无法提取或存在其他较混乱标志的文献。

1.3 检索策略 计算机检索 Pubmed、The Cochrane Library、Embase、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文科技期刊数据库(VIP)和中国学术期刊数据库(CSPD),检索时间限定为建库至 2018 年 4 月 1 日,并追索纳入研究的参考文献。中文检索词为:“血府逐瘀汤”“失眠”“不寐”“睡眠障碍”;英文检索词:“Xuefuzhuyu Decoction”“warming gallbladder”“ahypnosis”“depression Syndrome”。采用主题词和自由词检索的方式进行,中文检索式为:“血府逐瘀汤”AND“失眠”OR“不寐”OR“睡眠障碍”;英文检索:“Xuefuzhuyu Decoction”AND“warming gallbladder”OR“ahypnosis”OR“depression Syndrome”。

1.4 文献质量评价与资料提取 由 2 名评价员独立根据纳入与排除标准筛选文献,并交叉核对结果,出现分歧时,则由第 3 方协助裁定。根据 Jadad 质量计分法,总分为 7 分,1~3 分为低质量,4~7 分为高质量。纳入研究的方法学质量按 Cochrane 协作网的风险偏倚评估工具进行评价,评价内容包括 6 个条目:1)是否采用随机分配方法;2)是否对研究对象、治疗方案实施者实施盲法;3)分配隐藏的实施;4)结果数据的完整性,如有失访或退出、是否采用意向治疗分析(ITT 分析);5)是否选择性报告结果;6)其他偏倚。提取资料项目包括患者各种信息、随机分配的病例数、研究方法学质量信息、干预和对照措施的方法、疗程、疗效测量指标的变化、治疗有效率与毒副作用发生情况等。

1.5 统计学方法 采用国际循证医学 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行分析。采用 χ^2 检验对试验结果进行检验,若异质性检验结果 $P>0.05$, $I^2<50\%$ 则证明纳入研究同质性较好,Meta 分析选用固定效应模型。 $P\leq 0.05$, $I^2>50\%$ 则证明纳入研究存在异质性,Meta 分析选用随机效应模型。对二分类变量采用比值比(OR)为效应分析统计量,连续性变量数据(PSQI 睡眠质量指数)采用标准化的均数差(SMD)为效应分析统计量,并且均用 95% 可信区间(CI)表示。此外绘制倒漏斗图,观察其分布形态,判断上是否有潜在发表偏倚存在。

2 结 果

2.1 检索结果及纳入文献基本特征 共检出 757 篇文献,根据制定的纳入和排除标准逐篇筛选,最终 14 篇^[5-18]被纳入本系统评价方案,共 1368 例患者,其中治疗组 703 例,对照组 665 例。Jadad 评分 2 篇 2 分,12 篇 1 分。14 篇文献均提到了随机分组,均未提到盲法,1 篇报道了失访情况。均采用阳性标准对照方法,所有纳入试验均疗程明确,最短 14d,最长 56d。纳入文献的基本特征见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	例数 T/C	干预措施		疗程 (d)	结局 指标	Jadad 质量 评分(分)
		T	C			
司瑞超 2015 ^[5]	31/31	血府逐瘀汤加减	艾司唑仑	30	①	1
李盛初 2013 ^[6]	20/19	血府逐瘀汤加减	艾司唑仑	14	①	1
石玉梅 2014 ^[7]	40/40	血府逐瘀汤加减	艾司唑仑	14	①	1
李夏林 2012 ^[8]	96/90	血府逐瘀汤加减	舒乐安定	56	①②	1
梅世明 2011 ^[9]	40/30	血府逐瘀汤加减	舒乐安定	20	①	2
李显雄 2005 ^[10]	44/45	血府逐瘀汤加减	舒乐安定	56	①②	2
陈献红 2011 ^[11]	50/50	血府逐瘀汤加减	安定	30	①	1
刘爱玲 2004 ^[12]	68/50	血府逐瘀汤加减	安定	30	①	1
郑剑雄 2009 ^[13]	60/60	血府逐瘀汤加减	安定	30	①	1
卢在和 2013 ^[14]	54/54	血府逐瘀汤加减	安定	30	①	1
师卿杰 2010 ^[15]	60/60	血府逐瘀汤加减	地西洋	14	①	1
陈文芳 2013 ^[16]	48/48	血府逐瘀汤加减	地西洋	30	①	1
黄 东 2010 ^[17]	42/38	血府逐瘀汤加减	阿普唑仑	28	①②	1
张红新 2015 ^[18]	50/50	血府逐瘀汤加减	阿普唑仑	28	①	1

注:T—试验组;C—对照组;①—临床综合疗效;②—PSQI。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 总有效率 14 个研究均报道了血府逐瘀汤加减方治疗失眠的临床疗效总有效率(痊愈+有效+显效视为总有效),各研究间具有统计学同质性($I^2=33\%$, $P=0.11$),因此可采用固定效应模型合并分析。Meta 分析结果显示,与单纯常规西药组相比较,差异具有统计学意义[OR = 3.25,95% CI = (2.42,4.35), $P<0.00001$]。(见图 1)

2.2.2 PSQI 血府逐瘀汤加减可明显降低 PSQI,标准化均数差(SMD) = -0.44,95% CI = [-0.66,-0.23], $P<0.00001$,差异有统计学意义,表明治疗后治疗组睡眠质量优于对照组。(见图 2)

2.2.3 发表偏倚 由图 3 漏斗图形状可知,图形左右呈不对称分布,呈倒漏斗,提示本研究所纳入文献存在一定的发表性偏倚。

2.2.4 不良反应 纳入的 14 篇文献中有 3 篇提及了不良反应^[9-10,15],治疗组用药后出现不良反应 9 例,主要有胃部不适、大便次数增多,对照组出现毒副作用 18 例,主要有头晕头痛、嗜睡、口干、出汗、倦怠、步态不稳等。但均症状轻微,停药后皆自行恢复,未见明显或严重不良反应。

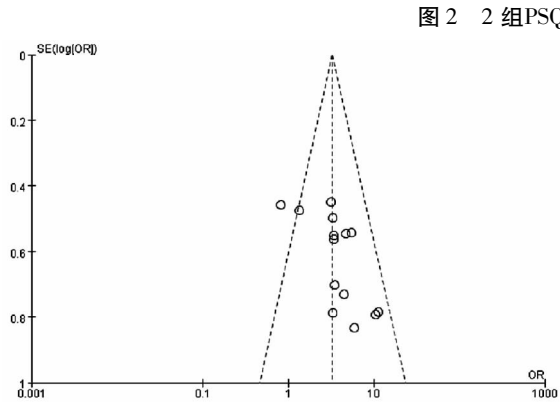
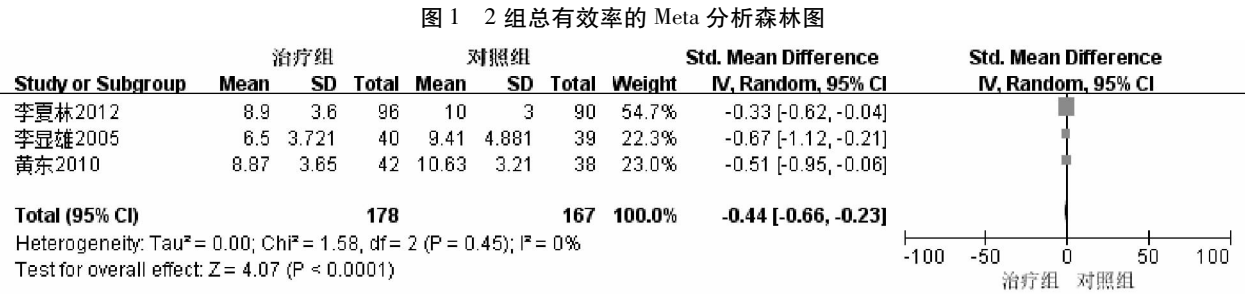
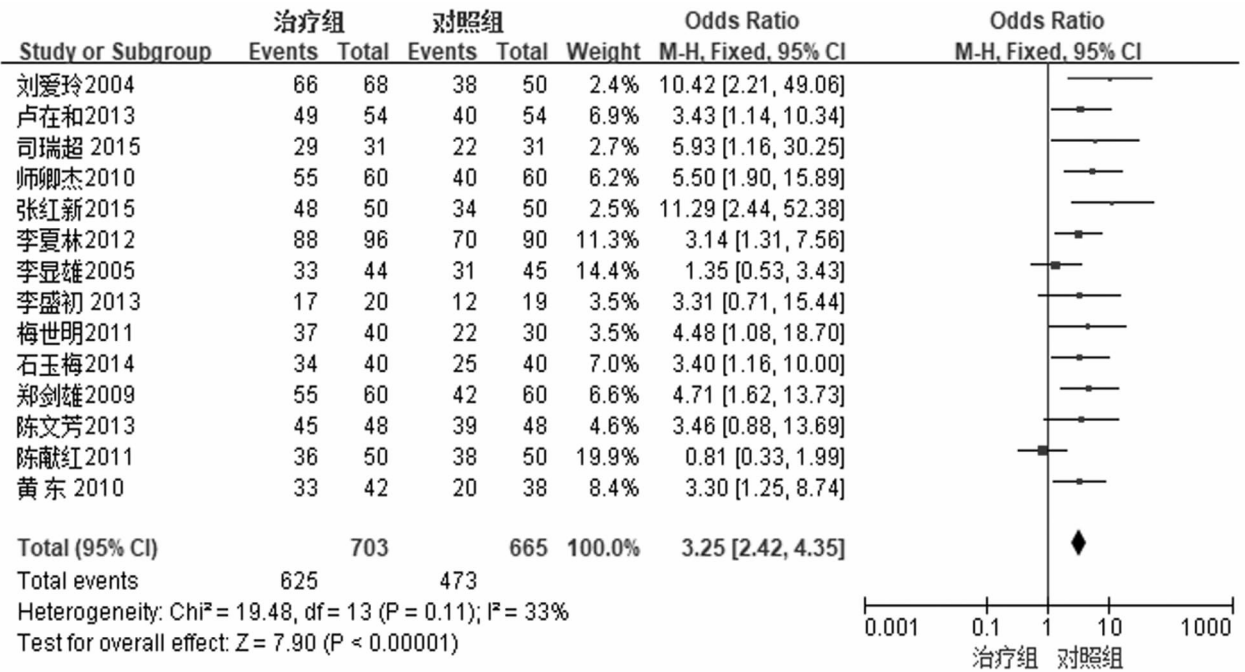


图 3 有效率的漏斗图

3 讨 论

失眠即睡眠障碍,中医学又名“不寐”“不得卧”“目不瞑”等。该病病位在心,总病机为阴阳失调,阳不入阴,临床表现以经常不易入睡为特征,轻者常难以入睡,睡后易醒,醒后又入睡困难,严重者可彻夜不眠。中医学以整体观念、辨证论治为理论基础,以调和阴阳、疏通经络、宁心安神为治则。《素问·阴阳应象大论》载:“阴在内,阳之守也;阳在外,阴之使也”,阴平阳秘,精神乃治,脏腑气血调和,心神安

定,阳能入阴则得寐。目前西医治以抗焦虑和镇催眠药物为主,并辅以心理治疗或其他疗法,疗效显著,但药物治疗常引起耐受、依赖性、宿醉等毒副作用。本研究通过分析总有效率和 PSQI 评分,采用 Meta 分析方法系统评价血府逐瘀汤治疗失眠的疗效,结果表明,血府逐瘀汤治疗失眠的疗效优于西医常规治疗,长期服用可以显著改善睡眠质量,且毒副作用少。提示血府逐瘀汤治疗失眠是一种安全有效的治疗方案。但分析结果的客观性取决于所纳入文献的质量,目前关于血府逐瘀汤临床研究报道资料少,未检索到英文文献,纳入文献数量有限,论文质量不高,可能会造成文献的选择性偏倚。此外,本研究纳入的文献均为 RCTs 但未提及随机分配方案,是否使用盲法(单盲或双盲),无法判定实施情况,对结果的测量可能产生偏倚。最后,纳入试验的患者病情程度多不相同,并且治疗结束后没有给出明确的随访时间,可能会不同程度地影响 Meta 分析结果。但本研究所得结论对临床仍具有一定的参考价值。今后在临床试验研究中应多开展正确的多中心、大样本的 RCTs 进行分配隐藏、双盲的实施,采取具有中医特色的疗效评价标准,进一步提高文献质量。

中药熏蒸治疗干眼症疗效的系统评价

覃艳莉¹, 王芳², 范润平¹, 王婧¹, 林巧¹, 王瑶¹, 肖月¹

(1. 成都中医药大学, 四川 成都, 610075;

2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都, 610072)

[摘要] 目的: 系统评价中药熏蒸治疗干眼症的疗效及安全性。方法: 计算机检索 The Cochrane Library、Pubmed、Embase、维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方数据(WANFANG DATA), 搜集中药熏蒸治疗干眼症的随机对照试验(RCTs)。由2名研究者按照纳入和排除标准独立进行文献的筛选、资料提取和质量评价, 并采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 24 个 RCTs, 共 1903 例患者, 其中试验组 953 例, 对照组 950 例。Meta 分析结果显示: 1) 中药熏蒸与人工泪液治疗比较, 在增加基础泪液治疗分泌量 [WMD = 1.88, 95% CI (1.00, 2.77), $P < 0.0001$] 和泪膜破裂时间 [WMD = 2.13, 95% CI = (0.80, 3.46), $P = 0.002$] 方面差异有统计学意义, 中药熏蒸疗效更佳。2) 中药熏蒸联合西药治疗与单用西药治疗比较, 在基础泪液分泌量 [WMD = 2.20, 95% CI = (1.67, 2.73), $P < 0.00001$]、泪膜破裂时间 [WMD = 1.78, 95% CI (1.47, 2.10), $P < 0.00001$] 和角膜荧光素染色 [SMD = -1.77, 95% CI (-2.54, -1.00), $P < 0.00001$] 方面疗效差异有统计学意义, 中药熏蒸联合西药优于单用西药治疗。定性分析结果显示: 中药熏蒸或中药熏蒸联合西药治疗与单用西药治疗相比更能改善患者的临床症状。结论: 相对于人工泪液等西药, 中药熏蒸或中药熏蒸联合西药治疗干眼症在增加泪液分泌量及泪膜稳定性, 延长泪膜破裂时间和改善临床症状方面有一定优势; 但仍需高质量的 RCTs 来进一步确定中药熏蒸治疗干眼的疗效和安全性。

[关键词] 干眼症; 中药熏蒸; 系统评价; 随机对照试验

[中图分类号] R276.773.4 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.06.059

干眼症是指任何原因造成的泪液的质、量或动力学异常, 导致泪膜稳定性下降, 并伴有眼部不适或眼表组织病变特征的多种疾病的总称, 又称为角结膜干燥症^[1]。干眼症流行范围很广, 在世界人口中的发病率为 6% ~ 34%, 50 岁以上人群更为常见^[2], 我国的干眼症发病率为 21% ~ 30%, 较欧美国高^[3]。西医对于本病主要采用人工泪液治疗,

但只能暂时缓解症状, 并且多含有防腐剂。中药熏蒸作为一种中医常用的外治法在眼科应用广泛, 具有热能、压力、药能等多种作用^[4], 且操作简便, 近年来在干眼症的应用中也取得了一定的疗效^[5]。本文拟对中药熏蒸或中药熏蒸联合药物治疗干眼症的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs) 进行系统评价, 以探讨其有效性和安全性。

第一作者: 覃艳莉, 女, 2017 级硕士研究生, 研究方向: 中西医结合护理

通讯作者: 王芳, 女, 主任护师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合护理, E-mail: 1697070757@qq.com

参考文献

- [1] Sateia MJ. International classification of sleep disorders - third edition [J]. Contemporary Reviews in Sleep Medicine, 2014, 146 (5): 1387-1394.
- [2] 汪卫东, 刘艳娇, 慈书平. 睡眠障碍的中西医结合诊疗基础与临床 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 182.
- [3] 任德全, 高云艳, 许青峰, 等. 临床实用中成药 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 478.
- [4] 苏丹, 姚丽. 血府逐瘀汤的现代药理学研究 [J]. 中医药学报, 2013, 41(3): 172-175.
- [5] 司瑞超. 血府逐瘀汤加减治疗顽固性失眠探讨 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(6): 51-52.
- [6] 李盛初. 血府逐瘀汤加减治疗失眠 20 例 [J]. 中国保健营养 (下旬刊), 2013, 23(8): 4782-4783.
- [7] 石玉梅. 血府逐瘀汤辨证加减治疗顽固性失眠效果的临床观察 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(30): 278-279.
- [8] 李夏林. 血府逐瘀汤治疗失眠 96 例临床观察 [J]. 中医药导报, 2012, 18(10): 49-50.
- [9] 梅世明. 血府逐瘀汤治疗顽固性失眠临床观察 [J]. 中医学报, 2011, 26(10): 1244-1245.
- [10] 李显雄. 血府逐瘀汤加减治疗气滞血瘀型失眠的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2005.
- [11] 陈献红. 加味血府逐瘀汤治疗失眠症临床观察 [J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3(18): 163.
- [12] 刘爱玲. 血府逐瘀汤加减治疗失眠 68 例疗效观察 [J]. 国医论坛, 2004, 19(3): 24.
- [13] 郑剑雄, 许少华. 血府逐瘀汤加味治疗失眠 60 例疗效观察 [J]. 河北中医, 2009, 31(9): 1330-1331.
- [14] 卢在和. 血府逐瘀汤治疗失眠的临床治疗效果分析 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(23): 265-266.
- [15] 师卿杰. 血府逐瘀汤加减治疗老年人顽固性失眠 60 例 [J]. 山东中医杂志, 2010, 29(7): 446-448.
- [16] 陈文芳. 血府逐瘀汤加味治疗顽固性失眠 48 例疗效观察 [J]. 亚太传统医药, 2013, 9(9): 175-176.
- [17] 黄东, 何晓艳, 黄运坤. 血府逐瘀汤加减治疗慢性失眠瘀血内阻证 42 例 [J]. 福建中医药, 2010, 41(2): 10-11.
- [18] 张红新. 血府逐瘀汤加减治疗顽固性失眠 50 例临床观察 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(19): 90-91.

(收稿日期: 2018-11-21)