

· 临床论著 ·

交泰丸治疗失眠网络 Meta 分析

王 群^{1,2,3} 孙世光^{1,2}

摘要 目的 系统评价交泰丸(JTW)及其加减方(JTW⁺)联合苯二氮卓类药物(BDZ)治疗失眠临床疗效,并探讨 JTW_{m:n}(m:n 代表黄连与肉桂配伍比例)治疗失眠的药味配伍比例。**方法** 检索(从建库至 2017 年 12 月 31 日)中国知网数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang)以及 Medline、Embase、Cochrane Library 数据库有关 JTW 及 JTW⁺治疗临床失眠随机对照试验文献;采用 Cochrane 偏倚风险评估工具和 Jadad 量表评价文献质量,采用 Stata 14.0 和 RevMan 5.0 软件进行进行方法学评价、异质性检验、敏感性分析、发表偏倚及经典与网络 Meta 分析;效应量采用相对危险度(RR)以及 95% 可信区间或预测区间(95% CI/95% PrI)、累积概率面积(SUCRA)表示。**结果** 最终纳入文献 13 篇(敏感性分析已排除 1 篇文献),其中有 1 篇文献包含 2 个 JTW 配伍组,共涉及患者 1 040 例;JTW 纳入随机对照试验 4 个,而 JTW_{m:n}⁺+BDZ 纳入随机对照试验 10 个;最终整体数据及亚组分析数据均具有较好稳定性,且不存在异质性($P>0.1$, $I^2\leq 50\%$);而 Begg 秩相关分析和 Egger 线性回归分析均提示倒置漏斗图不对称,存在一定发表偏倚($Z=2.46$, $P<0.05$; $t=5.37$, $P<0.05$)。经典 Meta 分析提示,与 BDZ 比较, JTW($RR=1.52$, 95% CI=[1.28, 1.79])、JTW_{m:n}⁺+BDZ($RR=1.32$, 95% CI=[1.22, 1.42])以及 JTW_{2:1}⁺+BDZ($RR=1.33$, 95% CI=[1.14, 1.54])、JTW_{5:1}⁺+BDZ($RR=1.22$, 95% CI=[1.09, 1.37])、JTW_{6:1}⁺+BDZ($RR=1.44$, 95% CI=[1.20, 1.74])、JTW_{10:1}⁺+BDZ($RR=1.36$, 95% CI=[1.14, 1.60])治疗失眠临床有效率均显著提高。网络 Meta 分析预测区间提示,与 BDZ 组比较, JTW($RR=1.47$, 95% PrI=[1.16, 1.87])、JTW_{m:n}⁺+BDZ($RR=1.28$, 95% PrI=[1.09, 1.51])以及 JTW_{2:1}⁺+BDZ($RR=1.33$, 95% PrI=[1.14, 1.54])、JTW_{6:1}⁺+BDZ($RR=1.44$, 95% PrI=[1.12, 1.85])、JTW_{10:1}⁺+BDZ($RR=1.31$, 95% PrI=[1.06, 1.63])治疗失眠临床有效率均显著提高;SUCRA 排序提示, JTW 及 JTW_{m:n}⁺+BDZ 治疗失眠临床有效率总体排序是 BDZ<JTW_{m:n}⁺+BDZ<JTW, 而 JTW_{m:n}⁺+BDZ(药味配伍)治疗失眠临床有效率排序是 BDZ<JTW_{5:1}⁺+BDZ<JTW_{10:1}⁺+BDZ<JTW_{2:1}⁺+BDZ<JTW_{6:1}⁺+BDZ。**结论** 依据现有临床证据表明, JTW 及 JTW_{m:n}⁺+BDZ 在治疗失眠方面具有一定的疗效;但是 JTW(药味配伍)最佳比例是否是 10:1,尚缺乏严谨数学模型及高质量临床试验数据支撑。

关键词 交泰丸;黄连;肉桂;配伍比例;失眠;随机对照试验;系统评价;网络 Meta 分析

Optimization Ratio between *Coptis chinensis* and *Cinnamo* in Jiaotai Pill plus Benzodiazepines for Insomnia in China: a Network Meta-analysis WANG Qun^{1,2,3} and SUN Shi-guang^{1,2} 1 Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250001); 2 Department of Pharmacy, Shandong Provincial Hospital of Integrated Medicine, Jinan (250001); 3 Department of Vertigo, Jinan City Central People's Hospital, Jinan (250002)

ABSTRACT Objective To systematically assess the efficacy of Jiaotai Pill (JTW) and its modified prescriptions (JTW⁺) plus benzodiazepines (BDZ) for insomnia by systematic review and network Meta-a-

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81302887);山东省科技发展计划项目(No. 2014GSF119034);山东省中医药科技发展计划项目(No. 2017-115, 2019-0222)

作者单位:1. 山东中医药大学第二附属医院药学部(济南 250001); 2. 山东省中西医结合医院药学部(济南 250001); 3. 济南市市中区人民医院眩晕科(济南 250002)

通讯作者:孙世光, Tel: 0531-82436123, E-mail: S.G.SUN@hotmail.com

DOI: 10. 7661/j. cjm. 20181029. 317

analysis, especially optimization ratio ($m:n$) between *Coptis chinensis* and *Cinnamo*. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) regarding JTW and JTW⁺+BDZ for insomnia were comprehensively recruited in CNKI, VIP, Wanfang, and PubMed, Cochrane Library, EMBase databases from their inception to December 31, 2017. The risk of bias was assessed by the Cochrane collaboration's tool and Jadad scale. Systematic review and network-Meta analysis were performed to evaluate the relative risk (RR) plus 95% confidence interval (95% CI) or prediction interval (95% PrI), and surface under the cumulative ranking curves (SUCRA) drawn by Stata 14.0 and RevMan 5.0 Software. **Results** A total of 13 RCTs (1 RCT was omitted by sensitivity analysis) with 1 040 patients included. Of them, one RCT included 2 JTW modified groups. There were 4 randomized control trials (RCTs) with JTW included, while 10 RCTs with JTW⁺_{m:n}+BDZ included. Overall heterogeneity were acceptable in both global data and subgroup analysis data ($P>0.1$, $I^2<50\%$), but Begg's rank correlation analysis and Egger's linear regression analysis both suggested a publication bias ($Z=2.46$, $P<0.05$; $t=5.37$, $P<0.05$). Classical Meta-analysis showed that JTW ($RR=1.52$, 95% CI=[1.28, 1.79]) and JTW⁺_{m:n}+BDZ ($RR=1.32$, 95% CI=[1.22, 1.42]), such as JTW⁺_{2:1}+BDZ ($RR=1.33$, 95% CI=[1.14, 1.54]), JTW⁺_{5:1}+BDZ ($RR=1.22$, 95% CI=[1.09, 1.37]), JTW⁺_{6:1}+BDZ ($RR=1.44$, 95% CI=[1.20, 1.74]), JTW⁺_{10:1}+BDZ ($RR=1.36$, 95% CI=[1.14, 1.60]), had more efficacy in improving the clinical efficacy of insomnia than BDZ. Network Meta-analysis displayed that JTW ($RR=1.47$, 95% PrI=[1.16, 1.87]) and JTW⁺_{m:n}+BDZ ($RR=1.28$, 95% PrI=[1.09, 1.51]), such as JTW⁺_{2:1}+BDZ ($RR=1.33$, 95% PrI=[1.14, 1.54]), JTW⁺_{6:1}+BDZ ($RR=1.44$, 95% PrI=[1.12, 1.85]), JTW⁺_{10:1}+BDZ ($RR=1.31$, 95% PrI=[1.06, 1.63]), had more efficacy in improving the clinical efficacy of insomnia than BDZ; meanwhile, SUCRA suggested the best rank of JTW/JTW⁺ (BDZ<JTW⁺_{m:n}+BDZ<JTW) for insomnia, as same as that of JTW⁺_{m:n} (BDZ<JTW⁺_{5:1}+BDZ<JTW⁺_{10:1}+BDZ<JTW⁺_{2:1}+BDZ<JTW⁺_{6:1}+BDZ). **Conclusions** Based on the existing clinical evidence, JTW and JTW⁺_{m:n}+BDZ had efficacy for insomnia. However, whether the optimization ratio between *Coptis chinensis* and *Cinnamo* of JTW_{m:n} for insomnia was 10:1 still needed more supports of math model and high quality clinical data.

KEYWORDS Jiaotai Pill; *Coptis chinensis*; *Cinnamo*; ratio; insomnia; randomized controlled trial; systematic review; network Meta-analysis

失眠,中医学又称为“不寐”“目不瞑”,是一种临床最为常见的睡眠障碍类型,目前公认治疗手段主要有药物治疗(苯二氮卓类受体激动剂)和非药物治疗(行为认知疗法);前者主要适用于急性失眠治疗,但易产生成瘾性、耐受性及认知障碍等不良反应,后者主要适用于慢性失眠治疗,但需要专业资质且存在依从性问题^[1]。中医药依据“整体观念”指导思想和“辨证施治”治疗原则,对失眠不同证型采用不同方药,体现了现代医学个体化精准治疗特色;交泰丸,出自明代韩懋《韩氏医通》,具有交通心肾、清心宁神功效,是治疗心肾不交型失眠的经典名方;交泰丸由黄连与肉桂配伍组成,其经典药味配伍比例是 10:1,但这是否就是最佳配伍,尚缺乏严谨数学模型及临床试验数据支撑。系统评价是目前公认的金字塔证据体最高级别证据,而网络 Meta 分析是系统评价最新的定量方法,是对经典定量系统评价方法——Meta 分析的延伸和拓展;其采用线性混合模型,通过分析合并所有直接比较和间接比较数据,比较所有不同干预措施的效应优劣。

本研究基于网络 Meta 分析,对交泰丸治疗失眠临床疗效进行系统评价,以期探寻交泰丸治疗失眠药味配伍比例的循证依据,为交泰丸药味配伍临床应用提供参考与依据。

资料与方法

1 检索策略 检索数据库:中文文献有中国知网数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang),英文文献有 Medline、Embase、Cochrane Library 数据库;检索方法:检索选项为题目/关键词,中文检索词设定为“交泰丸”和“失眠”或“睡眠障碍”,英文检索词设定为“JiaoTai Pill”或“Jiao Tai Pill”或“Jiao-Tai Pill”或“Jiao-Tai-Wan”或“Jiao-Tai Wan”或“JiaoTaiWan”或“JiaoTai Wan”或“Jiao Tai Wan”和“insomnia”或“sleep disorder”;检索年限:从建库至 2017 年 12 月 31 日。

2 纳入标准 (1)研究类型:与交泰丸(JTW)及其加减方(JTW⁺)和失眠相关随机对照试验;(2)研究

对象:失眠患者;(3)干预措施:对照组包含苯二氮卓类(BDZ)药物治疗,治疗组包含 JTW 或 JTW⁺及其联合 BDZ 治疗(JTW/JTW⁺+BDZ);(4)结局指标:临床有效率。

3 排除标准 (1)重复发表文献;(2)基础药理学实验或药代动力学研究等非临床试验研究;(3)综述、个案报导、专家经验、机制阐述等非随机对照研究;(4)治疗组除相应药物治疗外,还加用足浴、足底按摩、针灸埋线、穴位贴敷等辅助中医特色疗法。

4 方法学质量评价 采用 Cochrane 评估偏倚风险工具和 Jadad 量表进行方法学质量评价^[2,3]。Cochrane 评估偏倚风险工具(5.2 版)包括随机分组、方案隐匿、分配盲法、测量盲法、结果完整性、选择性报告及其他偏倚;以上 7 项内容均有低风险、不清楚、高风险 3 种风险评估结果。Jadad 量表包括随机分组(恰当 2 分,不清楚 1 分,不恰当 0 分)、分配隐匿(恰当 2 分,不清楚 1 分,不恰当 0 分)、盲法实施(恰当 2 分,不清楚 1 分,不恰当 0 分)及撤出与退出(描述 1 分,未描述 0 分);其中,Jadad 分值 1~3 为低质量,4~7 为高质量。

5 统计学分析 采用 RevMan 5.0 和 Stata14.0 软件进行经典 Meta 分析及网络 Meta 分析;计数资料效应量采用相对危险度(relative risk, RR)以及 95% 可信区间或预测区间(95% CI/95% PrI)表示。经典 Meta 分析:采用 Stata—>Metan 程序进行经典 Meta 分析及异质性评价:如果异质性无统计学意义($P>0.1$, $I^2\leq 50\%$),采用固定效应模型;如果异质性存在统计学意义($P<0.1$, $I^2\geq 50\%$),则进行亚组分析或随机效应模型。网络 Meta 分析:采用 Stata—>networkplot 程序绘制网络证据图;采用 Stata—>mvMeta 和 intervalplot 程序绘制预测区间;采用 Stata—>mvMeta 和 sucr 程序绘制累积概率曲线面积(surface under the cumulative ranking, SU-CRA)。此外,采用 Stata—>Metainf 程序进行敏感性分析:逐一排除所有纳入研究文献后考察研究结果可靠性;采用 Stata—>Metanfunnel/netfunnel 程序绘制倒置漏斗图,以定性评价文献发表偏倚;采用 Stata—>Metanbias 程序进行 Begg 秩相关分析和 Egger 线性回归分析,以定量评价文献发表偏倚^[4-6]。

结 果

1 文献概况(图 1、表 1) 共检索出 226 篇相关文章,最先纳入文献 14 篇^[7-20],其中敏感性分析排除 1

篇文献^[10];最终纳入文献 13 篇^[7-9,11-20],其中 1 篇文献^[9]包含 2 个 JTW 配伍组,共涉及患者 1 040 例;对照组均采用 BDZ 治疗,包括地西洋、阿普唑仑、艾司唑仑,治疗组则采用 JTW (3 篇文献,涉及 JTW_{1:1}、JTW_{2:1}、JTW_{5:1}、JTW_{10:1})或 JTW_{m:n}⁺+BDZ($m:n$ 代表黄连与肉桂配伍比,10 篇文献,涉及 JTW_{2:1}、JTW_{5:1}、JTW_{6:1}、JTW_{10:1})治疗。

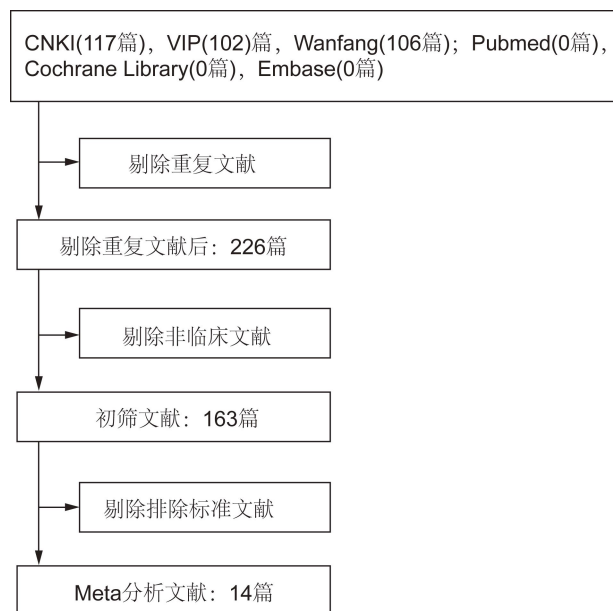


图 1 文献检索流程图

2 质量评价(表 2、图 2) 所有文献均未描述分配盲法、测量盲法、结果完整性、选择性报告、其他偏倚;仅有 4 篇文献^[9,15-17]恰当描述随机分组方法,有 2 篇文献^[8,12]随机分组描述存在非随机成分,1 篇文献^[12]方案隐匿描述存在风险偏倚。另外,Jadad 量表得分 ≥ 4 仅有 4 篇文献^[9,15-17],其他文献质量相对不高。

3 经典与网络 Meta 分析

3.1 网络证据图(图 3) 网络证据图提示,JTW vs BDZ 纳入随机对照试验 4 个,JTW_{m:n}⁺+BDZ vs BDZ 纳入随机对照试验 10 个,共涉及 BDZ 病例 509 个,JTW 病例数 115 个,JTW_{m:n}⁺+BDZ 病例 416 个;其中,JTW_{2:1}⁺+BDZ vs BDZ 纳入随机对照试验 3 个,JTW_{5:1}⁺+BDZ vs BDZ 纳入随机对照试验 3 个,JTW_{6:1}⁺+BDZ 纳入随机对照试验 2 个,JTW_{10:1}⁺+BDZ vs BDZ 纳入随机对照试验 2 个,共涉及 BDZ 病例 409 个,JTW_{2:1}⁺+BDZ 病例 105 个,JTW_{5:1}⁺+BDZ 病例 132 个,JTW_{6:1}⁺+BDZ 病例 66 个,JTW_{10:1}⁺+BDZ 病例 113 个。

3.2 预测区间(表 3、4) 经典 Meta 分析亚组分析提示,与 BDZ 组比较,JTW($RR=1.52$, 95% CI=[1.28, 1.79])及 JTW_{m:n}⁺+BDZ($RR=1.32$, 95% CI=[1.22, 1.42])治疗失眠临床有效率显著提高;

表 1 交泰丸治疗失眠随机对照试验基线表

纳入研究	例数 (试验组/对照组)	干预措施		疗程	结局指标
		试验组	对照组		
盛钦业, 2003 ^[7]	30/30	JTW _{5:1}	BDZ(阿普唑仑), 0.8 mg	10~30 d	临床有效率
李爱科, 2006 ^[8]	45/30	JTW _{1:1}	BDZ(阿普唑仑), 1~4 mg	未描述	临床有效率
南晓强, 2015 ^[9]	20/20/20	JTW _{2:1} /JTW _{10:1}	BDZ(地西洋), 5 mg	56 d	临床有效率
李兰者, 2009 ^[10]	100/96	JTW _{2:1} ⁺ BDZ	BDZ(艾司唑仑), 2 mg	30 d	临床有效率
占翠红, 2010 ^[11]	40/40	JTW _{5:1} ⁺ BDZ	BDZ(地西洋), 5~10 mg	20 d	临床有效率
李 梦, 2011 ^[12]	40/30	JTW _{2:1} ⁺ BDZ	BDZ(地西洋), 5 mg	15 d	临床有效率
潘新彦, 2012 ^[13]	31/31	JTW _{2:1} ⁺ BDZ	BDZ(地西洋), 5 mg	15 d	临床有效率
全世建, 2012 ^[14]	70/70	JTW _{10:1} ⁺ BDZ	BDZ(地西洋), 2.5 mg	14 d	临床有效率
侯桂平, 2013 ^[15]	36/36	JTW _{6:1} ⁺ BDZ	BDZ(艾司唑仑), 1 mg	28 d	临床有效率
华玉凡, 2014 ^[16]	30/30	JTW _{6:1} ⁺ BDZ	BDZ(艾司唑仑), 1 mg	30 d	临床有效率
方洁生, 2015 ^[17]	40/40	JTW _{5:1} ⁺ BDZ	BDZ(地西洋), 2.5 mg	28 d	临床有效率
吉俊嵘, 2016 ^[18]	52/52	JTW _{5:1} ⁺ BDZ	BDZ(艾司唑仑), 2 mg	20 d	临床有效率
姚辉菊, 2016 ^[19]	43/46	JTW _{10:1} ⁺ BDZ	BDZ(阿普唑仑), 0.4 mg	28 d	临床有效率
赵利平, 2016 ^[20]	34/34	JTW _{2:1} ⁺ BDZ	BDZ(地西洋), 10 mg	30 d	临床有效率

表 2 交泰丸治疗失眠随机对照试验方法学质量评价

纳入研究	例数 (试验组/对照组)	Cochrane 系统偏倚风险评估工具							Jadad 值
		随机分组	方案隐匿	分配盲法	测量盲法	结果完整性	选择性报告	其他偏倚	
盛钦业,2003 ^[7]	30/30	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	3
李爱科,2006 ^[8]	45/30	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	2
南晓强,2015 ^[9]	20/20/20	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	4
李兰者,2009 ^[10]	100/96	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	3
占翠红,2010 ^[11]	40/40	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	3
李 梦,2011 ^[12]	40/30	高风险	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	2
潘新彦,2012 ^[13]	31/31	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	3
全世建,2012 ^[14]	70/70	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	3
侯桂平,2013 ^[15]	36/36	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	4
华玉凡,2014 ^[16]	30/30	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	4
方洁生,2015 ^[17]	40/40	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	4
吉俊嵘,2016 ^[18]	52/52	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	3
姚辉菊,2016 ^[19]	43/46	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	3
赵利平,2016 ^[20]	34/34	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	3

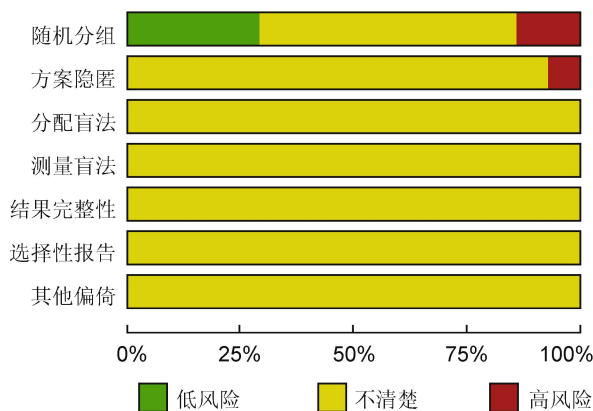


图 2 交泰丸治疗失眠随机对照试验偏倚风险评估汇总

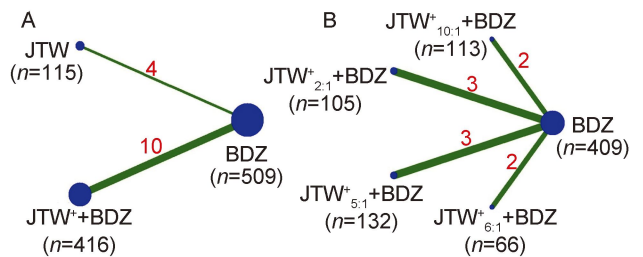


图 3 交泰丸治疗失眠临床疗效网络 Meta 分析证据图

网络 Meta 分析预测区间提示,与 BDZ 组比较, JTW ($RR=1.47, 95\% PrI=[1.16, 1.87]$)、JTW_{m:n}⁺ BDZ

($RR=1.28, 95\% PrI=[1.09, 1.51]$) 治疗失眠临床有效率显著提高,而 JTW 与 JTW_{m:n}⁺ BDZ 组间治疗失眠临床有效率差异无统计学意义。经典 Meta 分析亚组分析提示,与 BDZ 组比较, JTW_{2:1}⁺ BDZ ($RR=$

表 3 交泰丸(药味配伍)治疗失眠临床有效率网络 Meta 分析

BDZ	1.33 (1.08, 1.62)	1.17 (0.99, 1.39)	1.44 (1.12, 1.85)	1.31 (1.06, 1.63)
1.33 (1.14, 1.54)	JTW _{2:1} ⁺ +BDZ	0.88 (0.68, 1.14)	1.09 (0.79, 1.49)	0.99 (0.74, 1.32)
1.22 (1.09, 1.37)	—	JTW _{5:1} ⁺ +BDZ	1.23 (0.91, 1.65)	1.12 (0.85, 1.45)
1.44 (1.20, 1.74)	—	—	JTW _{6:1} ⁺ +BDZ	0.91 (0.66, 1.26)
1.36 (1.14, 1.60)	—	—	—	JTW _{10:1} ⁺ +BDZ

注:红色字为经典 Meta 分析(亚组分析);黄色字为网络 Meta 分析

1.33, 95% CI = [1.14, 1.54])、JTW_{5:1}⁺+BDZ (RR = 1.22, 95% CI = [1.09, 1.37])、JTW_{6:1}⁺+BDZ (RR = 1.44, 95% CI = [1.20, 1.74])、JTW_{10:1}⁺+BDZ (RR = 1.36, 95% CI = [1.14, 1.60]) 治疗失眠临床有效率显著提高;网络 Meta 分析提示,与 BDZ 组比较,JTW_{2:1}⁺+BDZ (RR = 1.33, 95% PrI = [1.14, 1.54])、JTW_{5:1}⁺+BDZ (RR = 1.44, 95% PrI = [1.12, 1.85])、JTW_{10:1}⁺+BDZ (RR = 1.31, 95% PrI = [1.06, 1.63]) 治疗失眠临床有效率显著提高,而其他各组间治疗失眠临床有效率差异无统计学意义。

表 4 交泰丸治疗失眠临床有效率网络 Meta 分析

BDZ	1.47 (1.16, 1.87)	1.28 (1.09, 1.51)
1.52 (1.28, 1.79)	JTW	0.87 (0.67, 1.13)
1.32 (1.22, 1.42)	—	JTW _{m:n} ⁺ +BDZ

注:红色字为经典 Meta 分析(亚组分析);黄色字为网络 Meta 分析

3.3 SUCRA(表 5、6) 网络 Meta 分析 SUCRA 排序提示,JTW 以及 JTW_{m:n}⁺+BDZ 治疗失眠临床有效率排序是 BDZ<JTW_{m:n}⁺+BDZ<JTW;JTW_{m:n}⁺+BDZ(药味配伍)治疗失眠临床有效率排序是 BDZ<JTW_{5:1}⁺+BDZ<JTW_{10:1}⁺+BDZ<JTW_{2:1}⁺+BDZ<JTW_{6:1}⁺+BDZ。

表 5 交泰丸及加减方治疗失眠临床有效率网络 Meta 分析 SUCRA 排序

干预措施	SUCRA	PrBest	MeanRank
BDZ	0.0	0.0	3.0
JTW _{m:n} ⁺ +BDZ	54.3	8.5	1.9
JTW	95.7	91.4	1.1

注:PrBest 为最大概率值;MeanRank 为排序值

表 6 交泰丸加减方(药味配伍)治疗失眠临床有效率网络 Meta 分析 SUCRA 排序

干预措施	SUCRA	PrBest	MeanRank
BDZ	0.1	0.0	5.0
JTW _{5:1} ⁺ +BDZ	31.7	0.5	3.7
JTW _{10:1} ⁺ +BDZ	63.8	16.1	2.5
JTW _{2:1} ⁺ +BDZ	67.4	19.2	2.3
JTW _{6:1} ⁺ +BDZ	87.0	64.1	1.5

注:PrBest 为最大概率值;MeanRank 为排序值

3.4 敏感性分析(图 4) 仅 1 篇文献^[10](李兰者, 2009)对于整体结果稳定性影响较大,其对照组与治疗组纳入病例数在所有纳入文献中最多;而排除该篇文献后,剩余所有纳入随机对照试验敏感性变化较低,结果相对稳定。

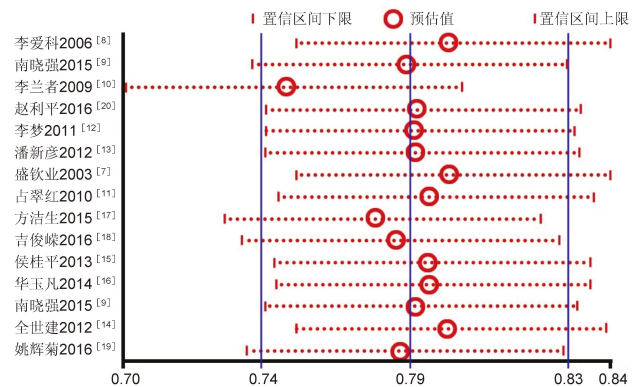


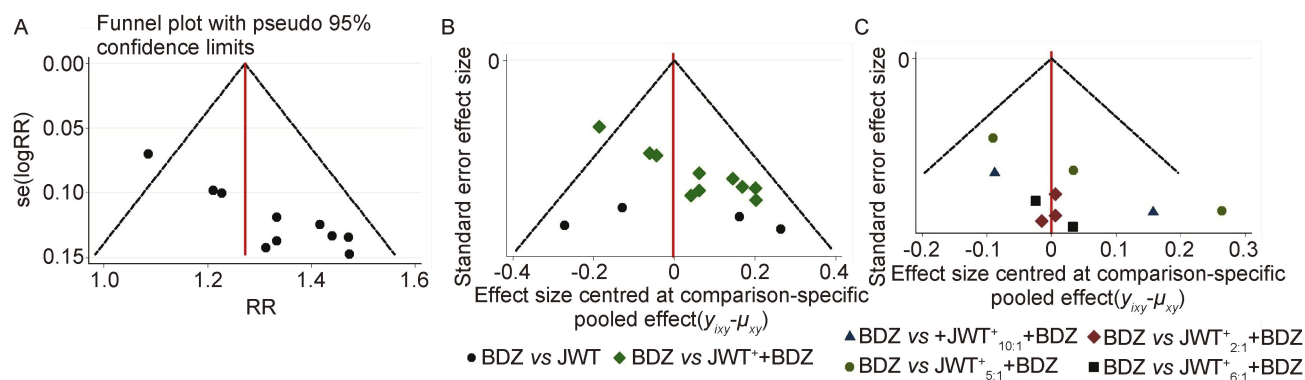
图 4 敏感性分析

3.5 异质性分析 最终纳入 13 篇文献,整体数据不存在异质性 ($P=0.189$, $I^2=24.5\%$);亚组分析各部分数据亦均不存在异质性 ($P>0.1$, $I^2<17.2\%$)。排除李兰者(2009)及 JTW 组文献,纳入 10 篇文献整体数据不存在异质性 ($P=0.285$, $I^2=17.2\%$),亚组分析各部分数据异质性亦均可接受 ($P>0.1$, $I^2<55.1\%$)。

3.6 发表偏倚评估(图 5) 经典 Meta 分析以纳入文献临床有效率 RR 值为横坐标,以 $SE[\log(RR)]$ 为纵坐标绘制倒置漏斗图;网络 Meta 分析以纳入文献临床实际效应与特定集合效应差值为横坐标,以 $SE[\log(RR)]$ 为纵坐标绘制倒置漏斗图;Begg 秩相关分析和 Egger 线性回归分析均提示倒置漏斗图不对称,存在一定发表偏倚 ($Z=2.46$, $P<0.05$; $t=5.37$, $P<0.05$)。

讨 论

中医学理论认为,“阳不入阴”是失眠的基本病机。失眠病位主要在心,同时与脾、胃、肝、肾等脏腑相



注:A 为交泰丸及其加减方经典 Meta 分析;B 为交泰丸及其加减方网络 Meta 分析;C 为交泰丸(药味配伍)网络 Meta 分析

图 5 发表偏倚评估

关。交泰丸是治疗心肾不交型失眠的经典名方,由黄连与肉桂配伍组成,其组方简洁,配伍新颖,清温并用,其经典药味配伍比例是 10:1,但这是否就是最佳配伍比例,尚缺乏公认的数学模型及实验数据支撑。网络 Meta 分析是最新循证医学定量评价方法,其除了可以进行经典 Meta 分析两种干预措施直接比较,还可以进行多种干预措施直接比较、间接比较及其混合效应比较;因此,网络 Meta 分析可为揭示中医经典方剂配伍规律——交泰丸药味配伍最佳比例提供循证依据。

目前,有关交泰丸药味配伍比例研究主要集中在基础药理及化学成分方面。王秋^[21]研究发现,交泰丸黄连肉桂 10:1 配伍镇静催眠作用明显强于其他比例(5:1, 1:1, 1:5, 1:10);季旭明等^[22]研究发现,交泰丸黄连肉桂 10:1 配伍可明显协同戊巴比妥钠催眠作用,可明显拮抗中枢兴奋性,并增加脑组织中 5-HT 的含量;全世建等^[23-25]研究发现交泰丸黄连肉桂 10:1 配伍可明显改善氯苯丙氨酸失眠模型大鼠失眠状态,可以显著增加中缝核 5-HT 含量,增加下丘脑 γ -氨基丁酸含量及其受体表达,其中黄连生物碱是交泰丸镇静催眠作用主要有效组分,而肉桂起到协调作用;邹宗尧^[26]、张学兰等^[27]研究发现,交泰丸有效组分以黄连肉桂单独提取为佳,推荐半仿生提取法;陈广等^[28-30]研究发现交泰丸黄连肉桂配伍对有效组分小檗碱、肉桂醛溶出具有抑制作用,配方颗粒小檗碱含量高于复方共煎液;而白妮等^[31]研究发现,交泰丸黄连肉桂配伍可提供小檗碱生物利用度。

本研究结果提示,JWT 及 JWT_{m:n}⁺+BDZ 治疗失眠临床有效率明显高于 BDZ,但是 JWT 与 JWT_{m:n}⁺+BDZ 两者间差异无统计学意义,而 SUCRA 排序提示,JWT_{m:n}⁺+BDZ 治疗失眠临床有效率排序是 6:1>2:1>10:1>5:1,原因可能与 JWT 加减配伍以及 BDZ 联用等混杂因素相关。本研究存在缺陷:(1)文献质量整体不

高,包括未充分描述分配盲法、测量盲法、结果完整性、选择性报告、其他偏倚,而在随机分组及方案隐匿方面存在高风险偏倚,且 Jadad 量表分值>3 文献数量较少;(2)存在可能的发表偏倚或小样本量研究效应;(3)试验组干预措施包含 JWT 加减配伍以及 BDZ 联用等混杂因素,影响最终疗效优劣;(4)中医药系统综述或 Meta 分析研究文章参差不齐,整体质量有待进一步提高^[32]。因此,有关交泰丸及加减方治疗失眠临床疗效评价,还需要更多大样本、多中心、双盲双模拟的随机对照试验;而有关交泰丸药味配伍规律基础药理学研究,还需要借鉴等辐射分析法、响应面法以及中效定律等现代定量药理学的评价思路。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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): d5928.
- [3] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [4] Salanti G, Ades A, Ioannidis J. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment Meta-analysis: an overview and tutorial[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(2): 163-171.
- [5] Begg C, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias[J]. Bio-

- metrics, 1994, 50(4): 1088-1101.
- [6] Egger M, Smith GD, Schneider M, et al. Bias in Meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. BMJ, 1997, 315(7109): 629 - 634.
- [7] 盛钦业. 交泰丸加味治疗老年性失眠症 30 例[J]. 山东中医杂志, 2003, 22(7): 401-402.
- [8] 李爱科, 周勇. 交泰丸治疗脱毒后失眠的临床观察[J]. 北京中医, 2006, 25(4): 231-232.
- [9] 南晓强, 李娟娥, 姜小帆, 等. 交泰丸治疗 2 型糖尿病合并失眠的疗效观察[J]. 陕西中医学院学报, 2015, 38(2): 43-46.
- [10] 李兰者, 穆静, 孙英莲. 交泰丸加味治疗头部外伤后顽固性失眠 100 例疗效观察[J]. 河北中医, 2009, 31(6): 874.
- [11] 占翠红, 梁永凯, 马俊, 等. 中西医结合治疗更年期失眠的临床观察[J]. 黑龙江医药, 2010, 23(6): 994-995.
- [12] 李梦. 六味地黄丸合交泰丸治疗更年期失眠症 40 例[J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(6): 408.
- [13] 潘新彦. 六味地黄丸合交泰丸加味治疗老年失眠症 31 例[J]. 中国现代医生, 2012, 50(30): 76-77.
- [14] 全世建, 黑赏燕, 钱莉莉. 加味交泰丸治疗 2 型糖尿病伴失眠 70 例临床观察[J]. 新中医, 2012, 44(12): 85-86.
- [15] 侯桂平. 酸枣仁汤合交泰丸治疗老年失眠症临床观察[J]. 山西中医, 2013, 29(10): 10-11.
- [16] 华玉凡, 谭子虎. 六味地黄丸合交泰丸加味治疗不寐疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(10): 38-39.
- [17] 方洁生. 黄连阿胶汤加减联合地西洋治疗失眠 40 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(23): 56-57.
- [18] 吉俊嵘. 交泰丸治疗心肾不交型不寐 52 例[J]. 中国保健营养, 2016, 26(6): 247.
- [19] 姚辉菊. 化裁交泰丸治疗心肾不交型更年期失眠疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(7): 657-658.
- [20] 赵利平. 归脾汤联合交泰丸治疗顽固性失眠症临床观察[J]. 山西中医, 2016, 32(5): 19-20.
- [21] 王秋. 交泰丸不同配伍比例镇静催眠作用的药效学研究[J]. 中华中医药学刊, 2002, 20(1): 85.
- [22] 季旭明, 姜静娴. 交泰丸不同配伍比例镇静安神作用研究[J]. 山东中医药大学学报, 2003, 27(3): 217-220.
- [23] 余运龙, 全世建. 交泰丸对 PCPA 失眠大鼠大脑 γ -氨基丁酸及受体的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(6): 1417-1418.
- [24] 全世建, 张丽君, 林杏娥, 等. 交泰丸最优配伍比例研究[J]. 中医学报, 2008, 23(2): 28-29.
- [25] 全世建, 林杏娥, 刘妮. 交泰丸不同配伍比例的药效学研究[J]. 中药材, 2006, 29(2): 164-166.
- [26] 邹宗尧, 王燕枝, 胡懋然, 等. 黄连生物碱促小鼠睡眠实验研究[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(12): 1752-1756.
- [27] 张学兰, 李正杰. 交泰丸方药 4 种提取方法的比较研究[J]. 中草药, 2003, 34(10): 895-898.
- [28] 陈广, 陆付耳, 徐丽君, 等. 不同肉桂与黄连配伍比例对交泰丸中肉桂酸含量的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(4): 267-269.
- [29] 陈广, 陆付耳, 董慧, 等. 肉桂与黄连不同配伍比例对交泰丸水煎剂中肉桂醛溶出率的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(8): 694-696.
- [30] 陈广, 陆付耳, 王芳, 等. 黄连配伍提高肉桂效应成分肉桂酸生物利用度的研究[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(9): 696-699.
- [31] 白妮, 李江英, 陈焯丹, 等. 交泰丸中肉桂对黄连小檗碱在大鼠体内药动学的影响[J]. 中成药, 2012, 34(3): 442-445.
- [32] 刘建平, 夏芸. 中文期刊发表的中医药系统综述或 Meta-分析文章的质量评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(4): 306-311.

(收稿: 2018-06-03 在线: 2020-04-17)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶