

加减归脾汤治疗肿瘤相关性失眠的 Meta 分析

恒志建 吴炳辰 朱伟 林钰欣*
长兴县中医院

DOI:10.32629/fcmr.v8i1.19667

[摘要] 目的: 利用Meta分析方法证明加减归脾汤治疗肿瘤相关性失眠(Cancer-related insomnia,CRI)的临床疗效。方法: 检索中文及英文数据库中关于归脾汤治疗CRI的RCT研究,以临床有效率、匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index,PSQI)评分、中医证候积分等为结局指标,采用RevMan 5.4软件进行Meta分析,并得出结论。结果: 初步检索到文献82篇,最终纳入7篇,统计患者共573例。Meta分析结果显示,相较于对照组,试验组加减归脾汤组治疗CRI的临床有效率为 $OR=2.70(95\%CI:1.71\sim4.25,Z=4.29,P<0.001)$; 治疗后的PSQI评分为 $MD=-2.16(95\%CI:-3.75\sim-0.57,Z=2.66,P=0.008)$; 治疗后的中医证候积分为 $MD=-2.16(95\%CI:-2.52\sim-1.80,Z=11.73,P<0.00001)$; 不良反应发生率为 $OR=0.19(95\%CI:0.09\sim0.41,Z=4.22,P<0.0001)$ 。提示试验组在上述各指标上均要优于对照组,且差异有统计学意义。结论: 加减归脾汤治疗CRI优于常规西医治疗,且不良反应少,可切实改善失眠患者的睡眠情况。

[关键词] 归脾汤; 肿瘤; 失眠; Meta分析

中图分类号: R73 文献标识码: A

Meta-analysis of Modified Guipi Decoction for Cancer-Related Insomnia

Zhijian Heng Bingchen Wu Wei Zhu Yuxin Lin*
Changxing County Hospital of Traditional Chinese Medicine

[Abstract] Objective: To demonstrate the clinical efficacy of Modified Guipi Decoction in treating Cancer-related insomnia (CRI) using meta-analysis. Methods: Randomised controlled trials (RCTs) investigating Guipi Decoction for CRI were retrieved from Chinese and English databases. Clinical efficacy rate, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scores, and Traditional Chinese Medicine syndrome scores served as outcome measures. Meta-analysis was conducted using RevMan 5.4 software to draw conclusions. Results: An initial search identified 82 publications, with 7 studies ultimately included, involving 573 patients. Meta-analysis revealed that compared to the control group, the clinical efficacy rate of the modified Guipi Decoction group for treating CRI was $OR=2.70(95\%CI:1.71\sim4.25;Z=4.29;P<0.001)$; Post-treatment PSQI scores showed a MD of $-2.16(95\%CI:-3.75\text{ to }-0.57;Z=2.66;P=0.008)$; post-treatment TCM syndrome scores exhibited a MD of $-2.16(95\%CI:-2.52\text{ to }-1.80;Z=11.73;P<0.00001)$; The incidence of adverse reactions was $OR=0.19(95\%CI:0.09\sim0.41,Z=4.22,P<0.0001)$. These findings indicate that the trial group demonstrated superior outcomes to the control group across all aforementioned metrics, with statistically significant differences. Conclusion: Modified Guipi Decoction proves superior to conventional Western medical treatment for CRI, exhibiting fewer adverse reactions and effectively improving sleep quality in insomnia patients.

[Key words] Guipi Decoction; Tumour; Insomnia; Meta-Analysis

近年来,改善肿瘤患者带瘤生存期的生活质量成为肿瘤领域的重要研究方向。肿瘤患者常因心理应激(如焦虑、恐惧情绪)、社会经济压力(如经济负担)以及躯体疾病(如慢性疼痛、呼吸系统疾病)等多种因素出现睡眠障碍,即CRI。CRI总体发病率介于14.8%~81.5%之间^[1],常表现为入睡延迟、总睡眠时间减少、清晨早醒,并伴随日间嗜睡、疲劳、认知功能受损等^[1]。研

究证实,肿瘤患者夜间睡眠时长与生活质量、治疗耐受性、生存期等均呈显著正相关^[1]。因此,对其系统评估和积极干预具有明确的临床必要性。

目前临床针对CRI的药物策略主要包括镇静催眠、抗焦虑、激素替代等,常用药物包括艾司唑仑、地西洋、奥氮平、褪黑素等^[2]。上述药物在短期内的疗效显著,但存在日间嗜睡、认

知功能受损、药物依赖等不良反应,不宜长期使用^[2]。因此,探寻更安全有效的替代疗法为当务之急。

中医基于“整体观”与“辨证论治”的独特诊疗体系,在肿瘤治疗中独具优势。临床观察及中医辨证分析表明,CRI患者中以心脾两虚型占比最高,针对该证型应用加减归脾汤疗效显著^[3]。然现有结论多源于个人经验或小样本临床观察,缺乏有力证据。本研究采用Meta分析,系统检索数据库中相关的RCT试验,通过定量合成分析,探索加减归脾汤治疗CRI的临床有效性及安全性,为CRI的中医药干预提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

发表在国内主要中英文数据库,探究加减归脾汤及其加减方治疗CRI的RCT研究。

1.2 检索数据库时间和范围

检索时间为自建库至2025年2月,检索范围包括英文数据库Pubmed、Web of Science、Cochrane Library,以及中文数据库万方、中国知网、中国生物医学(Chinese Biomedical Literature Database, CBM)、维普。

1.3 检索策略

文献检索使用主题词与自由词结合的方法。以“归脾汤”“肿瘤”“癌症”“失眠”“睡眠障碍”“入睡困难”“不寐”“早醒”“多梦”“睡眠浅”为中文检索关键词;以“cancer”“carcinoma”“neoplasm”“adenocarcinoma”“squamous cell carcinoma”“sarcoma”“leukemia”“lymphoma”“insomnia”“sleep initiation dysfunction”“early awakening”“sleep maintenance dysfunction”为英文检索关键词。

1.4 文献纳入标准

(1)研究类型: RCT研究; (2)研究对象: 同时符合恶性肿瘤、CRI诊断标准的患者; (3)干预措施: 试验组接受以归脾汤为主体的加减方治疗; 对照组仅接受西医治疗。(4)结局指标: 治疗后的临床有效率、PSQI评分、中医证候积分以及不良反应。

1.5 文献排除标准

(1)系统综述、基础实验、个案报道、会议报道、临床经验总结等; (2)未使用随机分组; (3)组间基线资料不均衡; (4)研究数据残缺或有误; (5)研究病例数<60例; (6)未得出本研究所需结局指标。

1.6 文献筛选与提取

将检索出的文献导入软件EndNote X9以统一管理。首先,使用其“查找重复项”功能剔除重复文献。随后,依据预设的纳排标准对文献进行筛选,并提取所需数据。最后,在Microsoft Excel中整理所提取的数据。

1.7 文献质量评定

利用Cochranes偏倚风险评估工具RoB2评估纳入文献的偏倚风险。根据评估标准得出评估结果:“低风险”“有一定风险”“高风险”。

1.8 统计分析

本Meta分析使用软件RevMan 5.4。采用比值比(Odds Ratio, OR)来表示二分类变量的效应量,采用均数差(mean difference, MD)来表示连续变量的效应量,所有效应量需标明95%置信区间(confidence interval, CI),设定 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。异质性检验中, $I^2 \geq 50\%$ 或Q检验 $P < 0.1$ 表明存在明显异质性,需进一步敏感性分析或亚组分析探索异质性来源; $I^2 < 50\%$ 且Q检验 $P \geq 0.1$ 表明研究间异质性可接受,选用固定效应模型;若能将异质性有效降低($I^2 < 50\%$ 且 $P \geq 0.1$),则可使用固定效应模型;若无法明确异质性来源,则需后续使用随机效应模型。用RevMan 5.4生成Meta分析的森林图,采用逐一排除法进行敏感性分析。

2 研究结果与分析

2.1 文献筛选结果

通过检索,初步检索到文献82篇,来源于万方数据库37篇,知网21篇,CBM 19篇,维普5篇。用EndNote X9的“查找重复项”功能剔除30篇重复文献。查看题目与摘要后剔除43篇与本研究不符文献。通读全文,2篇因无可提取数据而被剔除。最终本研究纳入7篇文献。图1为筛选流程图。

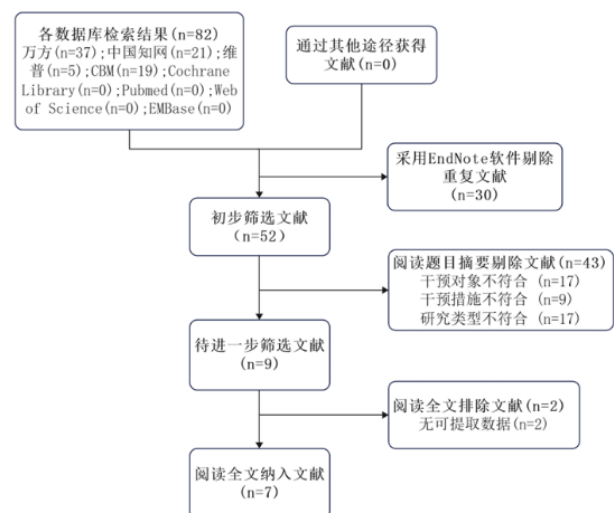


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献基本概况

2.2.1 数据基本信息

本文共纳入7篇文献^[4-10],在2015年至2024年间发表,全部为中文,5篇为期刊公开发表文献,2篇为学位论文。共入组573例患者,试验组(加减归脾汤组)288例,对照组(西药组)285例。具体见表1。

2.2.2 干预措施与结局指标

纳入的7篇文献中,研究组使用归脾汤加减方,对照组1篇采用阿普唑仑,1篇采用地西洋,5篇采用艾司唑仑。所有文献均记录疗程、治疗总有效率及治疗前后的PSQI评分,5篇记录治疗后的中医证候积分,4篇文献提及不良反应。具体见表2。

2.2.3 纳入文献的偏倚风险评价结果

表1 加减归脾汤治疗 CRI 的 Meta 分析纳入文献的基本信息

纳入研究	病例数 (T/C)	试验组性 别(男/女)	对照组性 别(男/女)	试验组年龄 (岁)($\bar{x} \pm s$)	对照组年龄 (岁)($\bar{x} \pm s$)	试验组肿瘤类别	对照组肿瘤类别	试验组肿瘤分期 (I/II/III/IV)	对照组肿瘤分期 (I/II/III/IV)	中医证 型
陈黎莉 ^[4] 2021-2022	60(30/30)	13/17	14/16	51.22±4.60	50.36±4.30	肺*8 胃*2 肠*12 乳腺*4 肝*4	肺*7 胃*2 肠*10 乳腺*6 肝*5	未提及	未提及	心脾两 虚型
储华健 ^[5] 2018-2020	87(42/45)	19/26	17/28	57.89±7.16	57.13±7.85	肺*11 胃*4 肠*7 乳腺*13 肝*2 食管*5 其他*3	肺*13 胃*6 肠*7 乳腺*11 肝*1 食 管*3 其他*2	9/12/17/7	7/13/19/6	心脾两 虚型
王宁 ^[6] 2019-2023	136(71/65)	0/71	0/65	52.07±12.31	53.12±11.76	未提及	未提及	未提及	未提及	气血两 虚型
寇然冰 ^[7] 2021-2022	80(40/40)	27/13	26/14	56.75±7.93	52.63±7.16	胃癌*40	胃癌*40	未提及	未提及	未提及
宋依依 ^[8] 2020-2021	60(30/30)	12/18	14/16	57.13±8.28	60.17±8.40	肺*9 胃*8 肠*7 肝*4	肺*10 胃*7 肠*6 肝*4	4/13/11/2	7/12/10/3	心脾两 虚型
王青兰 ^[9] 2018-2019	80(40/40)	0/40	0/40	53.5±6.2	54.7±6.5	乳腺癌*40	乳腺癌*40	未提及	未提及	心脾两 虚型
林红 ^[10] 2013-2015	70(35/35)	12/23	15/20	58.5	59.6	未提及	未提及	2/6/14/13	3/6/15/11	心脾两 虚型

T为试验组, C为对照组。

表2 加减归脾汤治疗 CRI 的 Meta 分析纳入文献的治疗前情况、干预措施、疗程及结局指标

纳入研究	治疗前 PSQI 评分($\bar{x} \pm s$)		治疗前中医证候积分($\bar{x} \pm s$)		干预措施		疗程(天)	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
陈黎莉 ^[4] 2021-2022	10.90±2.50	10.62±2.23	14.20±4.20	14.46±4.36	加减归脾汤	地西洋片	28	①②③④
储华健 ^[5] 2018-2020	16.8±3.66	17.0±3.48	29.93±8.49	30.02±8.46	加减归脾汤	艾司唑仑片	14	①②③④⑤⑥⑦⑧
王宁 ^[6] 2019-2023	12.95±3.33	12.49±3.22	未提及	未提及	加减归脾汤	艾司唑仑片	14	①②③⑥
寇然冰 ^[7] 2021-2022	2.67±0.56	3.12±0.43	未提及	未提及	加减归脾汤	阿普唑仑片	56	①②
宋依依 ^[8] 2020-2021	2.52±0.50	2.40±0.49	19.53±0.73	20.35±0.87	加减归脾汤	艾司唑仑片	28	①②③⑥
王青兰 ^[9] 2018-2019	14.4±1.5	14.2±1.4	7.0±1.7	8.0±1.9	加减归脾汤	艾司唑仑片	20	①②③⑥
林红 ^[10] 2013-2015	4.74±3.61	4.57±3.90	未提及	未提及	加减归脾汤	艾司唑仑片	14	①②

注: 1 治疗总体有效率; 2 治疗后 PSQI 评分; 3 治疗后中医证候积分; 4 中医证候改善率; 5 治疗后焦虑评分(SAS 或者 HAMA); 6 不良反应; 7 癌胚抗原; 8 甲状腺功能

基于RoB2评估结果, 整体文献质量较好, 大多数研究在关键维度(如随机化过程、结局测量)呈现低偏倚风险。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 临床有效率

本研究将治愈、显效、有效合并定义为有效结局, 其余视为无效结局。纳入的7项研究均记录了临床有效率。异质性检验示: $P=0.62$; $I^2=0\%$, 表明研究间异质性不显著, 故合并分析时采用固定效应模型。分析结果显示: 加减归脾汤组临床有效率为87.5%(252/288), 西药组为73.3%(209/285), 合并效应量OR=2.70(95%CI: 1.71~4.25, $Z=4.29$, $P<0.001$), 提示加减归脾汤在治疗CRI方面比西药均有更高的临床有效率, 且这种优势具有统计学

意义。结果见图2。采用逐一剔除法行敏感性分析, 合并效应量OR值波动范围在2.30~2.90之间, 95%CI始终包含原结果2.70, 提示结果稳健可靠。

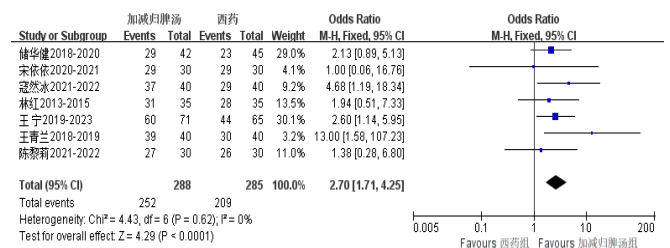


图2 加减归脾汤治疗CRI的临床有效率森林图

2.3.2 治疗后的PSQI评分

纳入的7项研究均报道了治疗后的PSQI评分这一结局指标。异质性检验显示各研究间异质性显著($P < 0.00001$; $I^2 = 96%$)。按患者治疗前PSQI评分水平进行亚组分层。轻中度失眠组(治疗前PSQI < 14分)包含2项研究,共196例患者;重度失眠组(治疗前PSQI ≥ 14 分)包含5项研究,共377例患者。轻中度失眠组的异质性明显降低($P = 0.29$; $I^2 = 9%$)。“样本量 < 80”组共纳入3项研究,涉及190例患者,“样本量 ≥ 80 ”组共纳入4项研究,涉及383例患者。前组异质性亦明显降低($P = 0.13$; $I^2 = 50%$)。以上提示该分析所观察到的异质性主要源于纳入研究中患者基线失眠严重程度的不同以及样本量大小的差异。虽然按疗程进行的亚组分析未能完全解释异质性(各亚组内 $P < 0.05$; $I^2 > 50%$),但各亚组结果方向与整体一致,且亚组间差异不显著。故结果合并采用随机效应模型。合并效应量MD = -2.16(95%CI: -3.75 ~ -0.57, $Z = 2.66$, $P = 0.008$),表明接受加减归脾汤治疗的CRI患者PSQI评分降幅显著高于西药组,平均多降低2.16分,组间差异具有高度统计学意义。结果见图3。

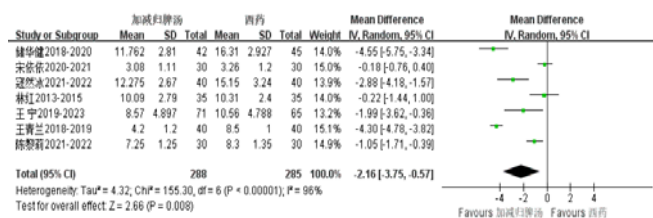


图3 加减归脾汤治疗CRI的治疗后PSQI评分森林图

2.3.3 治疗后的中医证候积分

报道了治疗后的中医证候积分这一结局指标的研究有5项。异质性检验显示各研究间异质性显著($P < 0.00001$; $I^2 = 93%$)。逐篇分析后发现,宋依依^[8]的研究中用的中医证候评分标准与其他研究不同,可能存在测量偏倚,推断其为主要的异质性来源。将该研究剔除,重新异质性检验显示P值升至0.31, I^2 降至16%,再次按固定效应模型分析。合并效应量MD = -2.16(95%CI: -2.52 ~ -1.80, $Z = 11.73$, $P < 0.00001$),表明加减归脾汤在改善CRI患者的中医证候方面显著优于西药组,且该具有高度统计学意义。结果见图4。

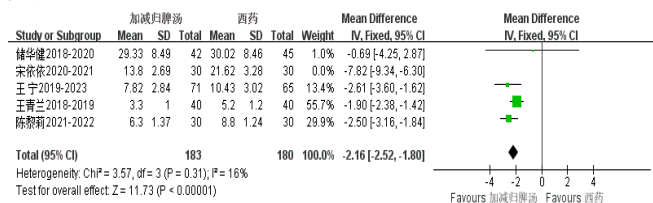


图4 加减归脾汤治疗CRI的治疗后中医证候积分森林图

2.3.4 治疗后的不良反应

有4项研究报告了加减归脾汤及常规西药治疗期间的不良反应情况。异质性检验显示, $P = 0.37$; $I^2 = 6%$,组间异质性小,故分析采用固定效应模型。合并效应量OR = 0.19(95%CI: 0.09 ~ 0.41, $Z = 4.22$, $P < 0.0001$),两组间具有显著性差异。该结果表明加减

归脾汤在改善CRI的同时,安全性亦显著优于常规西药治疗。

3 讨论

CRI在肿瘤患者中的发生率显著高于普通人群,可发生于肿瘤诊断初期、治疗周期、康复期,甚至持续至治疗后数年。CRI不仅导致日间功能受损和治疗依从性降低,还与肿瘤复发风险增加及总体生存期缩短相关,已成为关键临床问题^[11]。

中医认为劳逸失调、饮食不节、久病体虚和情志所伤是引起不寐的根本病因,其病位虽主在心,然其发生、发展常与肝之疏泄、脾之运化、肾之封藏等功能失常密切相关。在肿瘤患者中,心脾两虚型失眠占70%以上^[12]。肿瘤患者因癌毒耗伤、药毒伤正、情志失调等因素叠加,心气亏虚则推动乏力,脾气虚弱而运化失常,致使气血生化乏源,难以濡养心神^[12,13]。其多见面色萎黄或苍白、心悸怔忡、气短懒言、纳呆食少、夜寐不安、易惊多梦、大便溏薄、舌淡苔薄白、脉细弱无力等症候群,与中医心脾两虚证的典型表现高度吻合^[12]。治疗当宜益气养血、健脾养心安神。

归脾汤方中以人参、龙眼肉为君药,补心脾、益气血,辅以黄芪、白术增强补气,当归、枣仁养血安神;佐茯神、远志宁心定志,木香理气醒脾,使炙甘草调和诸药。全方通过“益气补血-健脾养心”的机制,实现心脾同治的临床效果。

现代药理研究表明,归脾汤中包含诸多针对CRI的有效成分,如:人参糖蛋白、人参挥发油、茯苓酸、茯苓多糖等抑制神经系统激活而发挥镇静安眠的作用^[14,15];酸枣仁含有的皂苷类、黄酮类,远志含有的阿魏酸,对睡眠的核心神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺(5-HT)的活性具有调节作用^[16];当归成分藁本内酯发挥镇静作用^[16]。实验表明,归脾汤能有效调节亢进的下丘脑-垂体-肾上腺轴功能,显著抑制应激激素水平,上调5-HT、GABA等抑制性神经递质水平,从而发挥改善睡眠的作用^[17]。

多项临床研究证实其对多种类型的失眠疗效显著。熊剑等发现使用重复经颅磁刺激联合归脾汤方案治疗失眠症伴焦虑患者的总有效率高达95.00%^[18]。归脾汤联合耳穴压丸可以显著改善血液透析失眠症患者的睡眠质量,降低中医证候积分和睡眠治疗评分^[19]。

本Meta研究共纳入7篇RCT文献,涉及573例患者,对加减归脾汤在治疗CRI的临床疗效及安全性做了系统性评价。结果显示,与西药相比,加减归脾汤可显著提高治疗总有效率,在降低PSQI评分及中医证候积分方面具有显著优势,且未观察到过多的不良反应,总体安全性高。

本研究确实存在一定的局限性:(1)国内外研究数量有限,遂纳入研究数量少,质量一般;(2)试验组用药上根据患者具体证候进行加减,对照药物也存在差异;(3)各研究间的治疗时间也不尽相同。以上均对疗效及安全性评价造成一定的影响。

综上所述,本Meta分析结果表明,临床应用加减归脾汤治疗CRI的疗效显著,可在临床中进一步推广应用。

[基金项目]

浙江省医学会临床医学专项资金项目(2024ZYC-A395)。

[参考文献]

[1] SAEKI Y, SUMI Y, OZAKI Y, et al. Proposal for Managing Cancer-Related Insomnia: A Systematic Literature Review of Associated Factors and a Narrative Review of Treatment[J]. Cancer Med, 2024, 13(22): e70365.

[2] 孙旭, 郭俊, 马云飞. 肿瘤相关性失眠概况及中医治疗研究进展[J]. 环球中医药, 2016, 9(12): 1565-71.

[3] 李灵常, 胡灿红, 霍介格. 霍介格教授从虚论治肿瘤相关性失眠的经验[J]. 中国卫生标准管理, 2021, (20): 103-5.

[4] 陈黎莉, 何叶. 中药归脾汤加减干预心脾两虚型癌因性失眠的临床疗效研究[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(10): 1733-6.

[5] 储华健. 加味归脾汤治疗心脾两虚型恶性肿瘤相关性失眠的临床研究[D], 2020.

[6] 王宁, 付娜, 袁宇婷. 归脾汤及其加减方治疗气血两虚型乳腺癌失眠患者的临床疗效[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2023, (12).

[7] 寇然冰. 加减归脾汤联合耳穴压豆治疗胃癌伴癌因性失眠患者临床研究[J]. 世界睡眠医学杂志, 2023, 10(2): 257-9.

[8] 宋依依. 加味归脾汤对肿瘤相关性失眠心脾两虚型疗效的回顾性分析[D], 2023.

[9] 王青兰, 黄碧波. 归脾汤加减治疗心脾两虚型乳腺癌患者失眠疗效观察[J]. 世界睡眠医学杂志, 2019, 6(12): 1688-9.

[10] 林红. 加味归脾汤治疗肿瘤相关性失眠35例疗效观察[J]. 浙江中医杂志, 2015, 50(12): 884.

[11] SCHIEBER K, NIECKE A, GEISER F, et al. The course of cancer-related insomnia: don't expect it to disappear after cancer treatment[J]. Sleep medicine, 2019, 58: 107-13.

[12] 石彧, 王志祥, 冯献斌. 肿瘤化疗患者失眠的辨证论治[J]. 陕西中医, 2013, 34(2): 3.

[13] 张国磊, 王宇立, 诸君. 基于脾虚理论探讨肿瘤微环境及健脾中药的调节作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(4): 534-7, 51.

[14] 于雪妮, 冯小刚, 张建民. 人参化学成分与药理作用研究新进展[J]. 人参研究, 2019, 31(1): 47-51.

[15] 郜浩帆, 王宝亮, 关运祥. 酸枣仁-茯苓药对及其活性成分治疗失眠作用机制研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(1): 152-60.

[16] 李阳, 王莹, 闵国庆. 加味酸枣仁汤联合佐匹克隆治疗原发性失眠临床研究[J]. 新中医, 2024, 56(4): 10-4.

[17] 李风云, 赵铎, 刘福贵. 归脾汤化裁方现代临床应用及作用机制研究进展[J]. 陕西中医, 2025, 46(2): 281-4.

[18] 熊剑, 许文鹏, 黄露. 重复经颅磁刺激联合归脾汤对失眠症伴焦虑患者的疗效分析[J]. 中国医学创新, 2025, 22(2): 28-31.

[19] 宣建宗, 冯兴雯, 吴亮亮. 归脾汤联合耳穴压丸治疗血液透析失眠患者的效果观察[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(7): 59-62.

作者简介:

恒志建(1995--), 男, 汉族, 浙江湖州人, 本科, 住院医师, 研究方向: 肿瘤早期诊断和预防, 实体瘤及血液肿瘤的中西医结合诊治。

吴炳辰(1979--), 女, 汉族, 浙江湖州人, 硕士, 主任中医师。研究方向: 肿瘤早期诊断和预防, 实体瘤及血液肿瘤的中西医结合诊治。

朱伟(1992--), 男, 汉族, 浙江湖州人, 硕士, 主治中医师, 研究方向: 肿瘤早期诊断和预防, 实体瘤及血液肿瘤的中西医结合诊治。

***通讯作者:**

林钰欣(1989--), 女, 汉族, 浙江湖州人, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 肿瘤早期诊断和预防, 实体瘤及血液肿瘤的中西医结合诊治。