

酸枣仁汤治疗失眠有效性和安全性的系统评价与Meta分析

方 慧^{1,2}, 王艳欢^{1,2}, 刘 衡¹, 刘凤乐^{2*}

¹大理白族自治州中医医院药剂科, 云南 大理

²大理大学药学院, 临床药学专硕与临床药师规培一体化培养创新基地, 云南 大理

收稿日期: 2025年11月8日; 录用日期: 2025年12月1日; 发布日期: 2025年12月10日

摘 要

目的: 系统评价酸枣仁汤(SZRD)治疗失眠的临床疗效与安全性, 结合既往基础研究证据探讨其潜在作用机制。方法: 系统检索中英文数据库(CNKI、万方、VIP、CBM、PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science), 纳入2013年1月至2025年6月发表的随机对照试验(RCT)。由两名研究者独立完成文献筛选、数据提取与偏倚风险评估, 采用RevMan 5.4.1软件进行Meta分析。结果: 共纳入10项RCT, 共计1004例患者。Meta分析显示, 酸枣仁汤在改善失眠患者的匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总分方面优于对照组(MD = 2.01, 95% CI [1.17, 2.85], $P < 0.00001$); 在提高临床总有效率方面亦显著优于对照组(RR = 5.29, 95% CI [2.92, 9.60], $P < 0.00001$)。同时, 酸枣仁汤组在焦虑(HAMA)、抑郁(HAMD)评分及血清5-HT、DA等神经递质水平方面均有改善, 且安全性良好。结论: 酸枣仁汤能显著改善失眠患者的睡眠质量及临床疗效, 可能通过调节中枢神经递质和炎症因子实现作用。受限于现有研究数量与方法学质量, 结论仍需更多大样本、高质量RCT验证。

关键词

酸枣仁汤, 失眠, 系统评价, Meta分析, 随机对照试验

Systematic Evaluation and Meta-Analysis of the Effectiveness and Safety of Suanzaoren Decoction in Treating Insomnia

Hui Fang^{1,2}, Yanhuan Wang^{1,2}, Heng Liu¹, Fengle Liu^{2*}

¹Pharmacy Department, Traditional Chinese Medicine Hospital, Dali Bai Autonomous Prefecture, Dali Yunnan

²Innovation Base for the Integrated Cultivation of Professional Master of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacist Standardized Training, School of Pharmacy, Dali University, Dali Yunnan

*通讯作者。

文章引用: 方慧, 王艳欢, 刘衡, 刘凤乐. 酸枣仁汤治疗失眠有效性和安全性的系统评价与 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1466-1478. DOI: 10.12677/acm.2025.15123554

Received: November 8, 2025; accepted: December 1, 2025; published: December 10, 2025

Abstract

Objective: To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of Suanzaoren Decoction (SZRD) in the treatment of insomnia and to explore its potential mechanisms in combination with previous experimental evidence. **Methods:** A comprehensive search of Chinese and English databases (CNKI, Wanfang, VIP, CBM, PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science) was conducted to identify randomized controlled trials (RCTs) published from January 2013 to June 2025. Two reviewers independently performed study screening, data extraction, and risk-of-bias assessment. Meta-analysis was conducted using RevMan 5.4.1. **Results:** Ten RCTs involving 1004 patients were included. Pooled analysis showed that SZRD significantly improved Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scores compared with controls (MD = 2.01, 95% CI [1.17, 2.85], $P < 0.00001$), and increased overall clinical effectiveness (RR = 5.29, 95% CI [2.92, 9.60], $P < 0.00001$). Moreover, SZRD alleviated anxiety (HAMA) and depression (HAMD) scores, elevated serum 5-HT and DA levels, and demonstrated good safety. **Conclusion:** SZRD can effectively improve sleep quality and clinical outcomes in patients with insomnia, possibly through regulating neurotransmitters and inflammatory pathways. However, the evidence remains limited by small sample sizes and methodological quality, warranting further large-scale, high-quality RCTs.

Keywords

Suanzaoren Decoction, Insomnia, Systematic Review, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

失眠是一种常见睡眠障碍,表现为入睡困难、睡眠维持障碍或早醒,并常伴日间功能下降[1]。《国际睡眠障碍分类》第三版(ICSD-3)将其分为慢性(≥ 3 个月)与短期失眠等类型[2]。全球患病率约为10%,另有10%~20%人群存在偶发性失眠,老年人及更年期女性更为多见[3]。随着社会节奏加快,我国成人失眠问题日益突出。蓝皮书调查显示约11.4%居民存在失眠症状,若包括各类睡眠障碍,总发生率可达38.2% [4]。失眠不仅影响睡眠质量,还可通过神经内分泌及免疫调节异常,导致多系统功能紊乱[5],对个人健康与社会经济均造成沉重负担。目前主要治疗包括认知行为疗法(CBT-I)和药物治疗。CBT-I被指南推荐为一线方案,但受疗程长、依从性差等因素限制基层应用。药物虽能短期改善睡眠,但长期使用可能导致耐药、依赖及次晨嗜睡[6]。因此,开发安全、有效且可长期应用的治疗方案仍是临床亟需解决的问题。中医药在防治失眠方面具有优势。酸枣仁汤源于《金匱要略》,由酸枣仁、茯苓、知母、川芎和甘草组成,具养心安神、镇静助眠之效。现代药理研究显示其在改善睡眠、抗焦虑抑郁及调节神经内分泌方面具有潜力,并已广泛用于临床[7]。

多项随机对照试验显示,酸枣仁汤在改善PSQI、提高有效率及缓解焦虑抑郁方面优于对照,且安全性良好。但现有研究多为小样本、单中心试验,结局不一致,整体证据分散,缺乏高质量的系统综述与Meta分析。因此,本研究旨在系统评价酸枣仁汤治疗失眠的有效性和安全性,并结合基础研究探讨其潜在机制,以为临床提供循证依据。

2. 资料与方法

2.1. 研究类型

本研究为系统评价与 Meta 分析, 遵循 PRISMA 2020 报告规范, 并已在 PROSPERO 注册(注册号: CRD420251106140)。纳入公开数据库中已发表的随机对照试验(RCTs)。

2.2. 研究对象

纳入对象为诊断明确的失眠患者。诊断依据包括 ICSD-3、DSM-V、《中医病证诊断疗效标准》(1994) 及《中西医结合失眠诊疗指南》(2021)。受试者性别、年龄及病程不限。

2.3. 干预措施

实验组采用酸枣仁汤或加减方(汤剂或中成药), 可单用或联合西药。对照组为常规西药(如地西泮、艾司唑仑、右佐匹克隆等)或安慰剂。

2.4. 结局指标

主要结局包括 PSQI 总分及临床总有效率。次要结局为 HAMA、HAMD 及不良反应发生率。探索性结局涵盖其他主观量表(如 ISI、VAS、SAS、SDS、中医证候积分、SPIEGEL)、客观睡眠指标(如 PSG、腕动计)及生化免疫学指标(如 5-HT、DA、GABA、BDNF、IL-1 β 、TNF- α 、CD4⁺/CD8⁺)。因相关研究有限, 部分探索性结局仅作定性分析。

2.5. 排除标准

(1) 非 RCT(如观察性研究、病例系列、综述等); (2) 干预措施不规范(如合并针灸、推拿等); (3) 结局指标模糊或数据无法提取; (4) 重复发表或样本重叠的研究; (5) 动物实验或机制研究。

2.6. 文献检索与资料收集

检索中文数据库(CNKI、万方、VIP、CBM)及英文数据库(PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science), 时间范围为 2013 年 1 月至 2025 年 6 月。中文检索词为“酸枣仁汤”“不寐”“失眠”等; 英文策略为“Suanzaoren decoction OR Suan Zao Ren Tang AND insomnia AND randomized controlled trial”。两名研究者独立完成初筛和复筛, 分歧由第三者裁决。

2.7. 资料提取

采用标准化表格提取研究信息, 包括作者、年份、样本量、患者特征、干预措施、疗程、主要及次要结局(均值 $\pm$ SD 或事件数)及不良反应。如数据缺失, 尝试联系作者或由文内表格、图形估算。

2.8. 偏倚风险评估

采用 Cochrane RoB 1.0 工具评估纳入研究的随机序列、分配隐藏、盲法、结果数据完整性、选择性报告等偏倚, 判定为“低风险”“不明确风险”或“高风险”。评估由两名研究者独立完成, 分歧由第三者裁定。

2.9. 统计学分析

采用 RevMan 5.4.1 进行分析。二分类变量使用 Mantel-Haenszel 法计算 RR 及 95% CI; 连续变量计算 MD 或 SMD。异质性以 χ^2 和 I^2 评估, $I^2 < 50\%$ 用固定效应模型, $\geq 50\%$ 用随机效应模型, 并进行敏感性

分析。必要时开展亚组分析；当研究数 ≥ 10 时绘制漏斗图评估发表偏倚。

3. 结果

3.1. 纳入研究基本信息

本研究初检索文献 846 篇，利用 EndNote 去重后剩余 394 篇。经标题和摘要初筛排除综述、动物实验、重复及与研究目的不符的文献 343 篇，51 篇进入全文复审。最终根据纳入与排除标准，纳入 10 篇随机对照试验(RCT)进行系统评价与 Meta 分析。10 篇研究均发表于中文期刊，共 1004 例患者(实验组 502 例，对照组 502 例)。所有试验以酸枣仁汤或加减方为主要干预，实验组多联合常规西药(如艾司唑仑、右佐匹克隆、地西泮、劳拉西泮等)，对照组采用常规西药单药治疗，疗程为 2~8 周不等。文献筛选流程见图 1，纳入研究的基本特征见表 1。

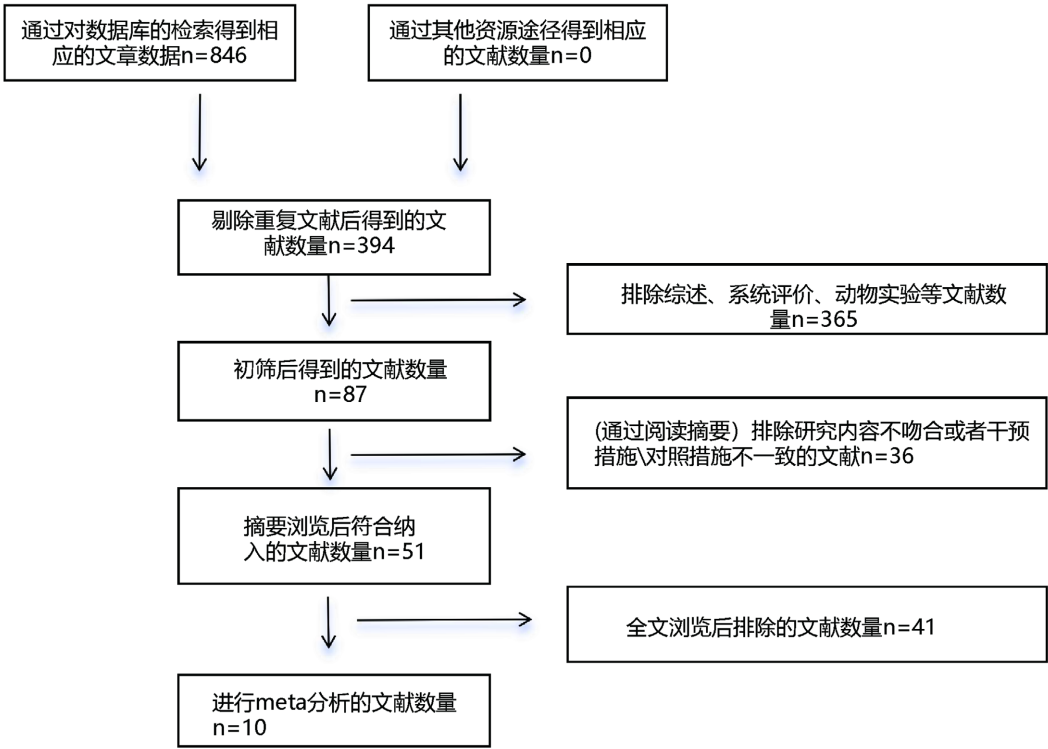


Figure 1. Flowchart of literature screening
图 1. 文献筛选流程

Table 1. Basic characteristics of included studies
表 1. 纳入研究的基本信息

纳入研究 (作者和发表年份)	样本量		研究类型	干预措施		疗程	结局指标
	治疗组	对照组		治疗组	对照组		
荣润国 2017	78	80	随机、双盲、安慰剂对照试验	酸枣仁汤汤剂	安慰剂	4 周	2、3、9、10
吴王芳 2020	34	33	随机数字表法	加味酸枣仁汤	艾司唑仑片	8 周	1、9、

续表

徐陈 2020	30	30	随机抽签法	加味酸枣仁汤	劳拉西泮	4 周	1、5、7、 13、14、17
张压西 2013	60	60	随机数字表法	加味酸枣仁汤	艾司唑仑片	2 周	1、6、5、 12、15、16
朱益幡 2022	40	40	随机数字表法	酸枣仁汤 + 右佐匹克隆片	右佐匹克隆 片	4 周	1、7、8、9、 18、19、20、
石磊 2024	60	60	随机数字法	酸枣仁汤 + 右佐匹克隆片	右佐匹克隆 片	1 个月	1、5、9、 12、20、21、 22、23、24、
杨文潮 2015	54	53	随机数字表法	酸枣仁汤 + 艾司唑仑	艾司唑仑	14 d	1、5、9、21
李阳 2024	54	54	随机数字表法	加味酸枣仁汤 + 佐匹克隆	佐匹克隆	4 周	1、4、5、 12、21、25
刘晨曦 2020	42	42	随机	加味酸枣仁汤 + 艾司唑仑片	艾司唑仑片	1 个月	1、6、9、 12、15、16、
张文 2019	50	50	随机数字表法	加味酸枣仁汤 + 地西泮	地西泮	4 周	1、5、7、 12、21、23、 26、27、28

注：表中纳入研究的主要结局指标说明：本研究所涉及的结局指标涵盖四大类。主观量表包括：1 = 匹兹堡睡眠质量指数(PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index)、2 = 失眠严重程度指数(ISI, Insomnia Severity Index)、3 = 视觉模拟评分(VAS, Visual Analogue Scale)、4 = 中医证候积分、5 = 总有效率、6 = 睡眠自评量表(SRSS, Self-Rating Sleep Scale)、7 = 汉密尔顿焦虑量表(HAMA, Hamilton Anxiety Scale)、8 = 汉密尔顿抑郁量表(HAMD, Hamilton Depression Scale)、9 = 不良反应发生率，以及 17 = 治疗满意度、18 = SPIEGEL 睡眠量表、23 = 焦虑自评量表(SAS, Self-Rating Anxiety Scale)、24 = 抑郁自评量表(SDS, Self-Rating Depression Scale)。客观睡眠指标包括：10 = 腕动计与多导睡眠仪(PSG, Polysomnography)、11 = 睡眠结构分析(总睡眠时间、觉醒时间、入睡潜伏期、浅/深睡眠时间 & REM 阶段)、25 = 多导睡眠图指标(检测入睡潜伏期、浅睡眠时间、深睡眠时间、觉醒次数、总睡眠时间 & REM)。生化指标包括：12 = 5-羟色胺(5-HT)、15 = 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)、16 = β -内啡肽(β -EP)、19 = γ -氨基丁酸(GABA)、20 = P 物质(SP, Substance P)及脑源性神经营养因子(BDNF, Brain-Derived Neurotrophic Factor)、21 = 多巴胺(DA)、22 = 神经营养因子-3 (NT-3)、26 = 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。免疫指标包括：13 = 白细胞介素-1 β (IL-1 β)、14 = 白细胞介素-1 α (IL-1 α)、27 = 外周血 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞、28 = CD4⁺/CD8⁺比值。

3.2. 偏倚风险评价

采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对 10 项 RCT 进行质量评价。整体研究质量尚可，但仍存在方法学不足。多数研究虽提及随机分组，但仅少数说明随机序列的具体生成方法，因此随机序列生成多被评为“低风险”或“不明确风险”。所有研究均未详细描述分配隐藏措施，故该项普遍为“不明确风险”。盲法实施及结局测量者盲法报告均不充分，大部分研究在执行与检测偏倚方面显示为“不明确风险”。结果数据完整性较好，失访少，多评为“低风险”。部分研究未公开完整方案或存在结局未报告现象，可能存在选择性报告偏倚。总体而言，纳入研究在数据完整性和报告透明性方面较好，但在随机化及盲法方面存在不足，提示未来研究需提升方法学质量(偏倚风险评价见图 2，偏倚风险总结见图 3)。

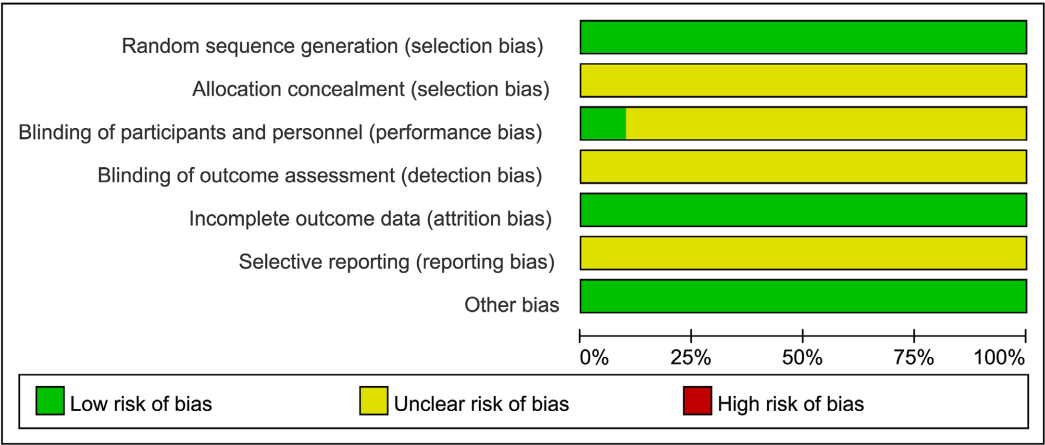


Figure 2. Risk of bias assessment
图 2. 偏倚风险评价

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
刘晨曦2020	+	?	?	?	+	?	+
吴王芳2020	+	?	?	?	+	?	+
张压西2013	+	?	?	?	+	?	+
张文2019	+	?	?	?	+	?	+
徐陈2020	+	?	?	?	+	?	+
朱益幡2022	+	?	?	?	+	?	+
李阳2024	+	?	?	?	+	?	+
杨文潮2015	+	?	?	?	+	?	+
石磊2024	+	?	?	?	+	?	+
荣润国2017	+	?	+	?	+	?	+

Figure 3. Summary of risk of bias
图 3. 偏倚风险总结

3.3. Meta 分析

3.3.1. PSQI 评分

本研究共纳入 10 篇随机对照试验, 其中 1 篇仅报告 ISI 评分, 1 篇仅提供 PSQI 各维度而无总分, 故未纳入 PSQI 总分的 Meta 分析, 最终有 8 篇研究进入合并。随机效应模型显示, 酸枣仁汤在改善 PSQI 总分方面优于对照组(MD = 2.01, 95% CI [1.17, 2.85], $P < 0.00001$), 但异质性较大($I^2 = 80\%$) (图 4)。为探讨异质性来源, 进行敏感性分析, 剔除吴王芳(2020)、张文(2019)、徐陈(2020) 3 篇研究后, 酸枣仁汤组仍优于对照组(MD = 2.19, 95% CI [1.69, 2.69], $P < 0.00001$), 且异质性降至较低水平($I^2 = 18\%$) (图 5), 提示结果较为稳健。未纳入合并的 2 篇文献中, 1 篇 ISI 结果提示酸枣仁汤可显著改善失眠症状, 另一篇 PSQI 各维度结果提示其在睡眠质量、入睡时间等方面有改善趋势, 但因缺乏总分未进入 Meta 分析。

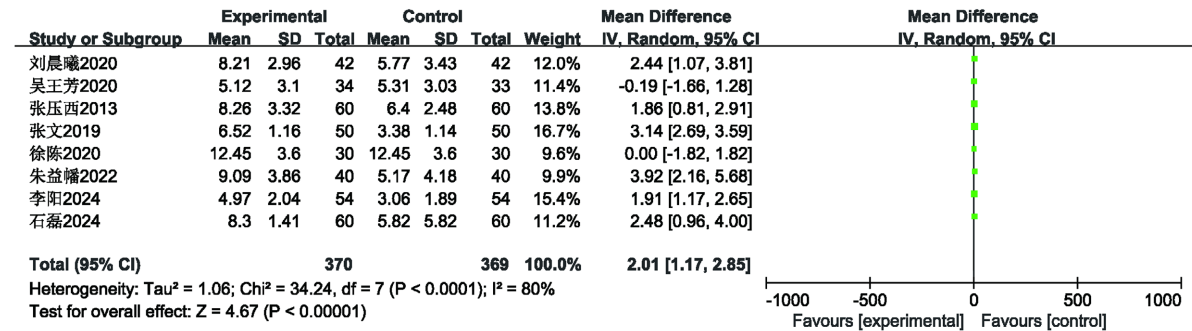


Figure 4. Meta-analysis of PSQI

图 4. PSQI 的 meta 分析

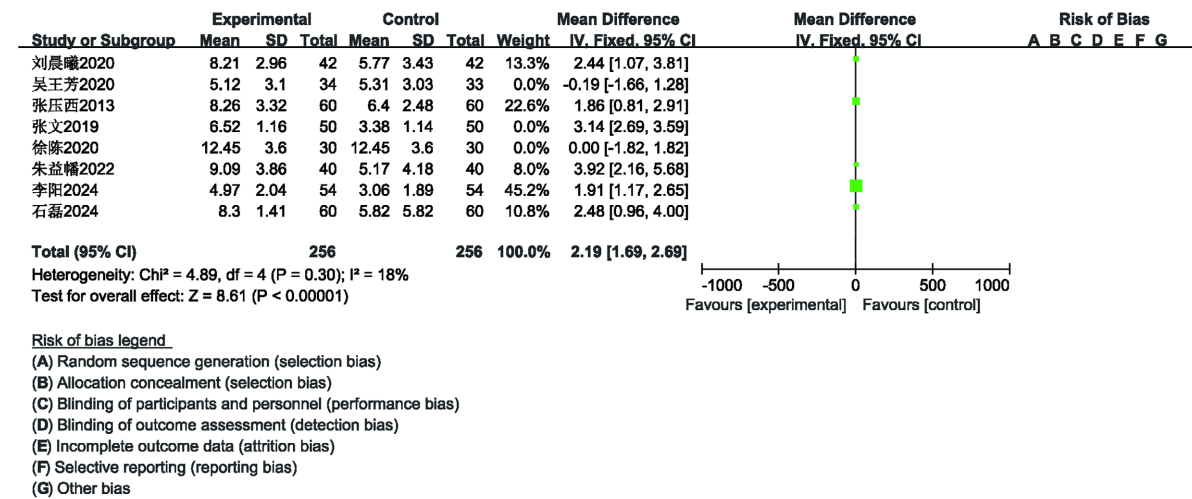


Figure 5. Sensitivity analysis of PSQI

图 5. PSQI 的敏感性分析

3.3.2. 总有效率

研究共纳入 10 项随机对照试验, 其中 6 项(涉及 615 例患者, 实验组 308 例, 对照组 307 例)报道了总有效率并纳入本结局分析, 其余 4 项因未提供可提取的总有效率数据而排除。所有研究均采用酸枣仁汤单用或联合西药治疗失眠, 对照组为常规西药治疗。Meta 分析结果显示, 实验组的总有效率显著高于对照组。固定效应模型合并分析结果为 RR = 5.29, 95% CI [2.92, 9.60], $P < 0.00001$, 异质性检验结果为

$\text{Chi}^2 = 5.79$, $\text{df} = 5$, $P = 0.33$, $I^2 = 14\%$, 提示研究间异质性较低。敏感性分析(逐一排除单篇研究)未实质改变合并结果, 提示结果具有稳定性。以上, 酸枣仁汤相关干预在提高失眠患者临床总有效率方面优于常规对照治疗, 差异具有统计学意义(图 6)。

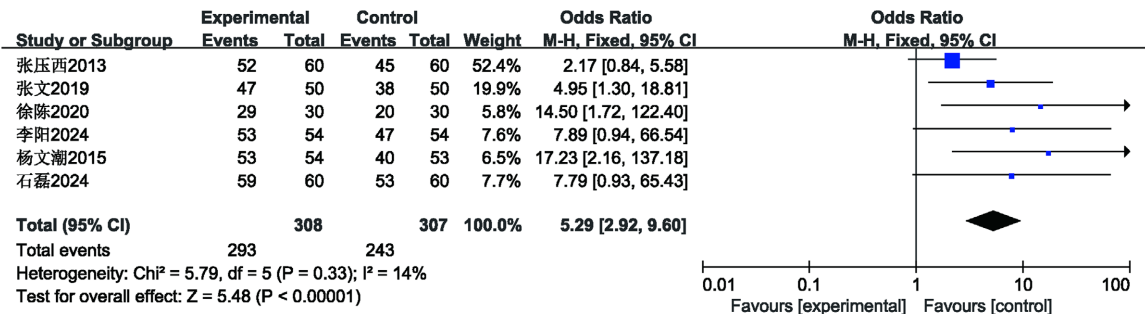


Figure 6. Meta-analysis of overall clinical effectiveness
图 6. 总有效率的 meta 分析

3.3.3. HAMA 评分

共纳入 3 项 RCT ($n = 240$) 报告 HAMA 评分。随机效应模型显示, 酸枣仁汤较对照可显著降低 HAMA 水平($\text{MD} = -4.80$, 95% CI $[-7.57, -2.04]$, $P = 0.0007$), 但异质性较高($I^2 = 95\%$) (图 7)。敏感性分析中, 剔除张文(2019)后异质性降至 0%, 合并结果仍显示酸枣仁汤可改善焦虑症状($\text{MD} = -3.37$, 95% CI $[-3.80, -2.93]$, $P < 0.00001$) (图 8), 提示结论较为稳健。但受限于研究数量少、质量有限, 证据等级仍需谨慎解读。总体来看, 该结果为酸枣仁汤改善失眠合并焦虑症状提供支持, 但仍需更多大样本、高质量 RCT 验证。

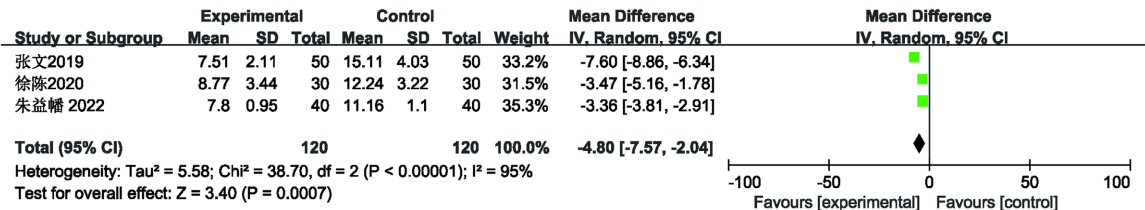


Figure 7. Meta-analysis of HAMA score
图 7. HAMA 评分的 meta 分析

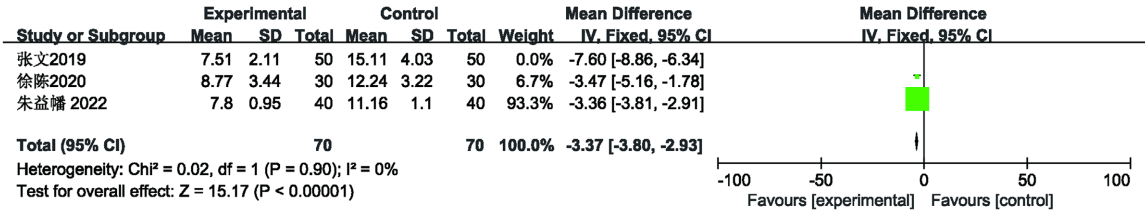


Figure 8. Sensitivity analysis of HAMA score
图 8. HAMA 评分敏感性分析

3.3.4. 5-HT 水平

共纳入 5 项研究报告治疗后血清 5-HT 水平。随机效应模型合并结果显示(图 9), 酸枣仁汤相关干预组血清 5-HT 水平显著高于对照组($\text{SMD} = 1.39$, 95% CI $[0.43, 2.34]$, $P = 0.004$), 但研究间存在较高异质性($I^2 = 96\%$)。敏感性分析结果表明(图 10), 剔除刘晨曦(2018)与张压西(2013)两项研究后, 合并效应依然提

示酸枣仁汤可显著提高 5-HT 水平(SMD = 2.13, 95% CI [1.86, 2.40], $P < 0.00001$), 且异质性完全消失($I^2 = 0\%$), 提示该结果具有较好稳健性。

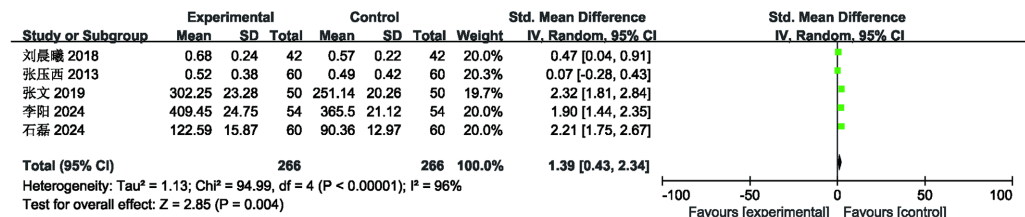


Figure 9. Meta-analysis of 5-HT levels

图 9. 5-HT 水平的 meta 分析

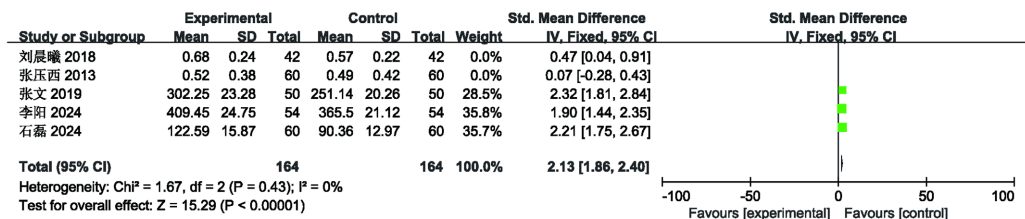


Figure 10. Sensitivity analysis of 5-HT levels

图 10. 5-HT 水平敏感性分析

3.3.5. DA 水平

共纳入 4 项研究($n = 435$)报告治疗后血清 DA 水平。随机效应模型合并结果显示, 酸枣仁汤相关干预组血清 DA 水平显著高于对照组(SMD = 1.68, 95% CI [0.69, 2.68], $P = 0.0009$)。然而, 研究间存在显著异质性($I^2 = 95\%$, $P < 0.00001$), 提示结果的稳定性和一致性有限(图 11)。为探讨异质性来源, 进一步进行了敏感性分析。剔除杨文潮(2015)后, 其余 3 项研究($n = 328$)合并分析显示, 酸枣仁汤相关干预组血清 DA 水平依然显著高于对照组(SMD = 1.04, 95% CI [0.81, 1.27], $P < 0.00001$), 且研究间异质性完全消失($I^2 = 0\%$, $P = 0.85$) (图 12)。这一结果提示整体结论具有较强稳健性, 杨文潮(2015)可能是异质性主要来源。

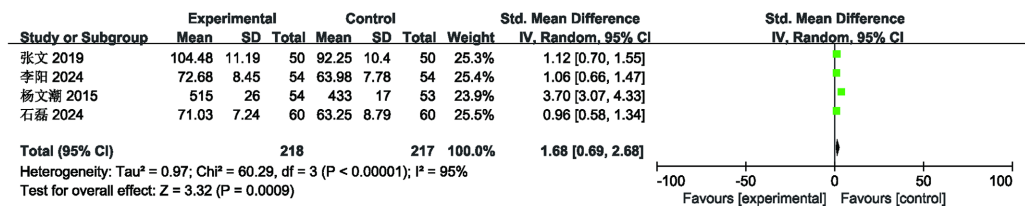


Figure 11. Meta-analysis of DA levels

图 11. DA 水平的 meta 分析

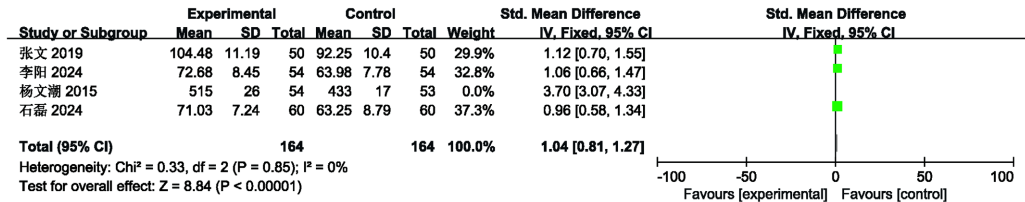


Figure 12. Sensitivity analysis of DA levels

图 12. DA 水平敏感性分析

3.3.6. 其他结局指标的定性分析

Table 2. Summary of other outcome indicators not included in the meta-analysis
表 2. 纳入研究中未进入 Meta 分析的其他结局指标汇总

指标类别	结局指标	涉及研究	实验组(均值 ± SD, 治疗前 → 治疗后/差值)	对照组(均值 ± SD, 治疗前 → 治疗后/差值)	P 值
主观量表	ISI	荣润国 2017	17.1 ± 0.51 → 13.7 ± 0.54 (Δ = -3.4)	16.1 ± 0.51 → 13.7 ± 0.53 (Δ = -2.3)	NS
主观量表	VAS 睡眠	荣润国 2017	72.8 ± 2.60 → 56.4 ± 2.80 (Δ = -16.0)	64.0 ± 2.57 → 52.3 ± 2.73 (Δ = -7.1)	<0.05
主观量表	VAS 梦境	荣润国 2017	40.9 ± 3.94 → 39.1 ± 3.52 (Δ = -1.9)	31.2 ± 3.91 → 33.2 ± 3.48 (Δ = +2.9)	NS
主观量表	VA 平稳	荣润国 2017	54.9 ± 3.3 → 47.1 ± 3.1 (Δ = -7.2)	49.5 ± 3.3 → 50.5 ± 3.1 (Δ = +0.4)	NS
主观量表	VAS 清醒	荣润国 2017	69.4 ± 2.8 → 57.7 ± 2.8 (Δ = -12.0)	59.2 ± 2.8 → 57.9 ± 2.8 (Δ = -2.2)	<0.05
主观量表	SPIEGEL	朱益幡 2022	9.97 ± 2.12	14.09 ± 2.60	<0.05
主观量表	HAMD	朱益幡 2022	16.40 ± 2.35 → 7.18 ± 1.11 (Δ = -9.22)	16.42 ± 2.22 → 12.42 ± 1.62 (Δ = -4.00)	<0.05
主观量表	SAS	石磊 2024	53.09 ± 10.17 → 26.95 ± 4.85	53.13 ± 10.25 → 32.61 ± 5.74	<0.05
主观量表	SDS	石磊 2024	52.96 ± 10.29 → 27.43 ± 5.17	52.34 ± 10.74 → 35.65 ± 7.95	<0.05
主观量表	中医证候积分	李阳 2024	18.52 ± 3.06 → 7.30 ± 1.75	19.10 ± 3.12 → 9.98 ± 2.10	<0.001
主观量表	SAS	张文 2019	59.86 ± 7.33 → 37.15 ± 3.80	60.78 ± 7.15 → 45.24 ± 5.39	<0.05
客观指标	总睡眠时间 (min)	荣润国 2017	365.4 ± 6.3 → 363.9 ± 6.7 (Δ = -2.1)	357.4 ± 6.3 → 358.8 ± 6.6 (Δ = +1.5)	NS
客观指标	睡眠效率(%)	荣润国 2017	76.4 ± 1.3 → 77.6 ± 1.3 (Δ = +1.2)	74.7 ± 1.3 → 76.4 ± 1.3 (Δ = +1.7)	NS
客观指标	睡眠潜伏期 (min)	荣润国 2017	39.6 ± 4.2 → 36.4 ± 4.1 (Δ = -3.6)	41.6 ± 4.2 → 39.3 ± 4.0 (Δ = -2.4)	NS
客观指标	觉醒时间 (min)	荣润国 2017	64.4 ± 4.8 → 67.0 ± 5.8 (Δ = +3.4)	75.9 ± 4.7 → 69.3 ± 5.7 (Δ = -6.6)	NS
客观指标	入睡潜伏期 (min)	李阳 2024	39.02 ± 6.08 → 13.27 ± 3.54	37.98 ± 7.15 → 16.76 ± 3.50	<0.001
客观指标	浅睡眠时间 (min)	李阳 2024	117.90 ± 16.82 → 254.87 ± 21.70	120.62 ± 18.45 → 231.95 ± 20.95	<0.001
客观指标	深睡眠时间 (min)	李阳 2024	32.65 ± 6.24 → 70.29 ± 8.10	34.10 ± 7.16 → 58.58 ± 7.37	0.195
客观指标	觉醒次数(次)	李阳 2024	5.88 ± 1.75 → 3.52 ± 1.03	6.15 ± 2.02 → 4.92 ± 1.45	<0.001
客观指标	总睡眠时间 (min)	李阳 2024	150.55 ± 21.26 → 325.16 ± 23.21	154.72 ± 22.34 → 290.53 ± 21.10	<0.001

续表

客观指标	快速动眼期 REM (min)	李阳	2024	50.76 ± 7.11 → 83.05 ± 10.21	52.10 ± 8.59 → 67.64 ± 8.28	<0.001
生化指标	NT-3 (ng/L)	石磊	2024	125.7±15.6 → 175.4±11.2	126.4±15.8 → 151.0±12.7	<0.05
生化指标	GABA (mg/L)	朱益幡	2022	0.70 ± 0.15 → 1.45 ± 0.21	0.72 ± 0.13 → 1.23 ± 0.18	<0.05
生化指标	BDNF (μg/mL)	朱益幡	2022	1264.89 ± 55.63 → 1503.36 ± 72.28	1265.64 ± 53.38 → 1349.42 ± 70.04	<0.05
生化指标	SP (pg/mL)	朱益幡	2022	4.67 ± 0.70 → 3.89 ± 0.41	5.77 ± 0.94 → 4.75 ± 1.03	<0.05
生化指标	5-HIAA (ng/ml)	张压西	2013	22.68 ± 2.41 → 19.69 ± 2.72	23.06 ± 4.51 → 22.13 ± 6.50	<0.05
生化指标	β-EP (ng/ml)	张压西	2013	10.81 ± 4.32 → 12.45 ± 4.02	11.03 ± 2.86 → 11.50 ± 5.37	<0.05
生化指标	5-HIAA (ng/ml)	刘晨曦	2018	22.88 ± 3.12 → 19.13 ± 2.10	23.02 ± 3.01 → 20.35 ± 2.44	<0.05
生化指标	β-EP (ng/ml)	刘晨曦	2018	10.68 ± 2.21 → 13.22 ± 3.34	10.77 ± 2.06 → 11.65 ± 3.22	<0.05
生化指标	TNF-α (ng/L)	张文	2019	138.84 ± 12.26 → 67.75 ± 7.29	140.08 ± 14.31 → 91.15 ± 9.33	<0.05
免疫指标	IL-1β (ng/mL)	徐陈	2020	8.85 ± 1.24 → 16.44 ± 2.57	8.61 ± 1.36 → 10.18 ± 1.64	0.000
免疫指标	IL-1α (ng/mL)	徐陈	2020	1.76 ± 0.18 → 6.58 ± 1.54	1.68 ± 0.28 → 2.38 ± 1.53	0.000
免疫指标	CD4 ⁺ (%)	张文	2019	37.58 ± 3.12 → 45.73 ± 4.83	37.66 ± 3.05 → 41.11 ± 3.35	<0.05
免疫指标	CD8 ⁺ (%)	张文	2019	27.80±3.35 → 20.11±2.05	27.73±3.30 → 24.06±2.18	<0.05
免疫指标	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	张文	2019	1.35±0.47 → 2.27±0.63	1.36±0.44 → 1.71±0.57	<0.05

注：1、P 值均为治疗后实验组与对照组之间的比较结果；若原文同时报道组内前后差异，本文未单独列出。2. Δ 表示治疗前后均值变化(负号代表下降，正号代表上升)。3. 缩写释义：ISI：失眠严重指数(Insomnia Severity Index)；VAS：视觉模拟评分(Visual Analogue Scale)；SAS：焦虑自评量表(Self-Rating Anxiety Scale)；SDS：抑郁自评量表(Self-Rating Depression Scale)；PSG：多导睡眠图(Polysomnography)；GABA：γ-氨基丁酸(Gamma-Aminobutyric Acid)；BDNF：脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor)；SP：P 物质(Substance P)；β-EP：β-内啡肽(β-Endorphin)；5-HIAA：5-羟吲哚乙酸(5-Hydroxyindoleacetic Acid)；IL：白细胞介素(Interleukin)；TNF-α：肿瘤坏死因子-α(Tumor Necrosis Factor-α)；NT-3：神经生长因子-3 (Neurotrophin-3)；4. 所有数据均以均值 ± 标准差(SD)表示；5. SPIEGEL 在本表中采用治疗后终点评分进行组间比较，未单列治疗前值及变化量。

除主要结局外，部分研究还报道了其他主观量表、客观睡眠监测及生化/免疫指标，其结果汇总见表2。荣润国(2017)提示酸枣仁汤干预在 ISI、部分 VAS 维度(睡眠质量、清醒度)方面较对照组改善显著($P < 0.05$)，但在梦境、睡眠平稳性等方面差异无统计学意义。朱益幡(2022)研究显示，治疗后实验组血清 GABA 与 BDNF 水平均显著升高，SP 水平降低(均 $P < 0.05$)。张压西(2013)与刘晨曦(2018)均报道 5-HIAA 水平下降、β-EP 水平升高($P < 0.05$)。徐陈(2020)则提示酸枣仁汤干预可显著升高 IL-1β、IL-1α 水平($P < 0.001$)。张文(2019)研究发现实验组 TNF-α 水平下降，同时 CD4⁺升高、CD8⁺降低、CD4⁺/CD8⁺比值增加(均 $P < 0.05$)。此外，石磊(2024)显示 NT-3 水平显著升高($P < 0.05$)，李阳(2024)报道 PSG 客观监测显示实验组在入睡潜伏期、浅睡眠、觉醒次数、总睡眠时间 & REM 时间方面均显著优于对照组(均 $P < 0.001$)，但深睡眠时间差异无统计学意义($P = 0.195$)。

4. 讨论

本研究纳入 10 项随机对照试验($n = 1004$)，合并结果显示，酸枣仁汤(SZRD)较对照可显著改善失眠

患者的主观睡眠质量(PSQI)并提高临床总有效率,同时对焦虑(HAMA)与抑郁(HAMD)有一定改善,且安全性良好。敏感性分析后 PSQI 异质性下降而结论保持稳定,提示结果具有一定稳健性。血清 5-HT 与 DA 水平的上升与临床结局方向一致,说明疗效可能具有可测量的生物学基础。与此同时,既往研究亦提示睡眠障碍带来沉重的社会与经济负担[8],并与抑郁、焦虑等精神问题[9]及心血管代谢风险密切相关,包括全因/心血管死亡率升高[10]、高血压风险增加[11]和 2 型糖尿病等不良结局[12]。在此背景下,我们的结果提示 SZRD 可作为长期管理的补充选择;考虑到传统药物在真实世界中存在依赖、反跳及睡眠结构改变等限制[13][14],SZRD 在改善症状与保证安全性之间具有进一步应用和研究价值。

本研究进一步显示, SZRD 干预后血清 5-HT 和 DA 水平显著提升,暗示其可能通过中枢神经递质系统发挥作用。在动物模型中,改良酸枣仁汤(MSZRD)可调节下丘脑 HPA 轴与食欲素(orexin)相关通路[15][16]从而促进睡眠恢复;其他机制研究提示 SZRD 可激活 5-HT 受体通路[16],并减轻炎症反应[17],从而改善睡眠结构。Du 等(2023)报道 SZRD 能通过抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 炎症通路逆转模型动物的情绪与睡眠异常,其机制与本研究观察到的炎症因子(TNF- α 、IL-1 β)及免疫学指标(CD4/CD8 比值)改善相一致[17]。此外, SZRD 对肠道菌群结构与能量代谢的调节作用[18],为其发挥睡眠和情绪改善效应提供了进一步证据。需要强调的是,这些机制性证据多来自动物或小样本研究,其与临床结局之间仅表现为相关性,而非因果性,因此上述机制仍属于假说性质,需进一步验证。

与既往证据比较,我们的结果与近期 Meta 分析一致,后者证实 SZRD 在改善 PSQI 和临床有效率方面均优于对照治疗[19];早期系统综述亦提示其在疗效与安全性方面优于常用西药(如苯二氮卓类)[20]。这些结果相互印证,表明 SZRD 在睡眠障碍治疗中的潜在价值。

本研究的创新点在于:① 本研究在系统评价 SZRD 临床疗效的基础上,结合既往基础研究证据,提示其可能通过多靶点、多通路机制发挥作用,为逐步形成从基础到临床的证据链条提供支持;② 通过敏感性分析剔除异质性来源,使结论更加稳健。然而,本研究仍存在局限:大多数试验样本量较小,方法学质量有限;部分结局研究数量不足,仅能进行定性分析;发表偏倚亦难完全排除。多数纳入试验采用“SZRD 联合西药”对比“西药单用”的设计,因此更多反映其附加疗效,而非独立疗效,应在解释时予以区分。此外,多数研究未明确报告盲法实施细节,而 PSQI、HAMA 等为主观量表,易受期望效应影响;部分研究对随机序列与分配隐藏的描述不足,可能增加偏倚风险;不良反应报告也较为有限和不完整,因此当前安全性证据仍需谨慎解读。

未来建议开展多中心、大样本、高质量 RCT,并加强机制研究,以进一步验证 SZRD 的疗效与安全性。研究设计应严格遵循 CONSORT 声明,规范随机化、分配隐藏和盲法报告,优先采用安慰剂对照或安慰剂联合标准治疗的方案,以更准确评估 SZRD 的真实疗效。

基金项目

云南省科技厅中医联合专项面上项目(202101AZ070001-259);云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(202305AC160034)。

参考文献

- [1] Riemann, D., Espie, C.A., Altena, E., Arnardottir, E.S., Baglioni, C., Bassetti, C.L., Spiegelhalter, K., et al. (2023) The European Insomnia Guideline: An Update on the Diagnosis and Treatment of Insomnia 2023. *Journal of Sleep Research*, 32, e14035.
- [2] 高和. 《国际睡眠障碍分类》(第三版)慢性失眠障碍的诊断标准[J]. 世界睡眠医学杂志, 2018, 5(5): 555-557.
- [3] Morin, C.M. and Buysse, D.J. (2024) Management of Insomnia. *New England Journal of Medicine*, 391, 247-258. <https://doi.org/10.1056/nejmcp2305655>

- [4] 王俊秀, 张衍, 刘娜. 中国睡眠研究报告(2024) [M]. 北京: 社会科学文献出版社, 2024.
- [5] 许飞, 陈正远. 中医药治疗失眠症研究进展[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2022, 46(1): 72-76.
- [6] Choi, J., Lee, J., Jung, S.J., Shin, A. and Lee, Y.J. (2018) Use of Sedative-Hypnotics and Mortality: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **14**, 1669-1677. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7370>
- [7] 苏国磊, 侯江红, 吕沛宛, 等. 挑治疗法联合酸枣仁汤对睡眠障碍患者神经内分泌、认知功能的影响及疗效观察 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(10): 2682-2684.
- [8] Streatfeild, J., Smith, J., Mansfield, D., Pezzullo, L. and Hillman, D. (2021) The Social and Economic Cost of Sleep Disorders. *Sleep*, **44**, zsab161. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab132>
- [9] Meaklim, H., Saunders, W.J., Byrne, M.L., Junge, M.F., Varma, P., Finck, W.A., *et al.* (2023) Insomnia Is a Key Risk Factor for Persistent Anxiety and Depressive Symptoms: A 12-Month Longitudinal Cohort Study during the COVID-19 Pandemic. *Journal of Affective Disorders*, **322**, 52-62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.11.021>
- [10] Ge, L., Guyatt, G., Tian, J., Pan, B., Chang, Y., Chen, Y., *et al.* (2019) Insomnia and Risk of Mortality from All-Cause, Cardiovascular Disease, and Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Sleep Medicine Reviews*, **48**, Article 101215. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.101215>
- [11] Bathgate, C.J., Edinger, J.D., Wyatt, J.K. and Krystal, A.D. (2016) Objective but Not Subjective Short Sleep Duration Associated with Increased Risk for Hypertension in Individuals with Insomnia. *Sleep*, **39**, 1037-1045. <https://doi.org/10.5665/sleep.5748>
- [12] Cappuccio, F.P., D'Elia, L., Strazzullo, P. and Miller, M.A. (2010) Quantity and Quality of Sleep and Incidence of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Care*, **33**, 414-420. <https://doi.org/10.2337/dc09-1124>
- [13] Sousa Martins Silva, A., de Mendonça, F.M.R., de Mendonça, G.P.R.R., Souza, L.C., Galvão, L.P., Paiva, H.S., *et al.* (2023) Benzodiazepines and Sleep Architecture: A Systematic Review. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, **22**, 172-179. <https://doi.org/10.2174/1871527320666210618103344>
- [14] 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(2023 版) [J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(6): 560-584.
- [15] Dong, Y., Jiang, N., Zhan, L., Teng, X., Fang, X., Lin, M., *et al.* (2021) Soporific Effect of Modified Suanzaoren Decoction on Mice Models of Insomnia by Regulating Orexin-A and HPA Axis Homeostasis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **143**, Article 112141. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112141>
- [16] Wang, S., Zhao, Y. and Hu, X. (2023) Exploring the Mechanism of Suanzaoren Decoction in Treatment of Insomnia Based on Network Pharmacology and Molecular Docking. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1145532. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1145532>
- [17] Du, Y., He, B., Wu, B., Yan, T. and Jia, Y. (2023) Suanzaoren Decoction Improves Depressive-Like Behaviors by Regulating the Microbiota-Gut-Brain Axis via Inhibiting TLR4/NFκB/NLRP3 Inflammation Signal Pathway. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, **134**, Article 102349. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2023.102349>
- [18] Zhang, H., Gao, T., Zhao, F., Wang, N., Li, Z., Qin, X., *et al.* (2024) Integrated Gut Microbiome and Metabolomic Analyses Elucidate the Therapeutic Mechanisms of Suanzaoren Decoction in Insomnia and Depression Models. *Frontiers in Neuroscience*, **18**, Article ID: 1459141. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1459141>
- [19] Liu, X.X., Ma, Y.Q., Wang, Y.G., Zhong, F.X., Yin, X.P. and Zhang, Q.M. (2022) Suanzaoren Decoction for the Treatment of Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **26**, 8523-8533.
- [20] Xie, C., Gu, Y., Wang, W., Lu, L., Fu, D., Liu, A., *et al.* (2013) Efficacy and Safety of Suanzaoren Decoction for Primary Insomnia: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **13**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-18>