

论著·临床研究

安慰剂治疗原发性失眠症患者的 meta 分析

潘胜珂, 李 惠, 魏燕燕, 姚培芬, 李华芳

上海交通大学医学院附属精神卫生中心精神科, 上海 200030

[摘要] **目的**·探讨安慰剂治疗原发性失眠症患者的效果及影响程度。**方法**·检索 PubMed、Cochrane、Embase 数据库, 以试验报告统一标准 (Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT) 声明为参照标准进行入组和评价文献。收集纳入文献中安慰剂治疗前后的客观和主观睡眠评定指标, 采用 RevMan 5.3 和 Comprehensive Meta-Analysis V2 软件进行 meta 分析。**结果**·共有 17 篇文献 (18 项研究) 纳入分析, 总样本量 1 980 例, 根据年龄进行亚组 (成人组和老年组) 分析。客观评定指标中, 觉醒次数仅在老年组差异有统计学意义 ($P=0.043$), 睡眠潜伏期、睡眠发作后的觉醒时间、总睡眠时间 2 个亚组的差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 总效应值绝对值的范围为 0.153 ~ 0.414。主观评定指标中, 主观总睡眠时间、睡眠发作后的主观觉醒时间、主观觉醒次数在 2 个亚组的差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 主观睡眠潜伏期仅在成人组差异有统计学意义 ($P=0.000$), 总效应值绝对值的范围为 0.289 ~ 0.474。

结论·安慰剂对原发性失眠症患者的主观和客观睡眠评定指标有一定改善作用, 但影响程度较小。

[关键词] 安慰剂; 原发性失眠症; meta 分析; 随机对照研究

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.04.015 **[中图分类号]** R256.23 **[文献标志码]** A

Placebo effect in primary insomnia: a meta-analysis

PAN Sheng-ke, LI Hui, WEI Yan-yan, YAO Pei-fen, LI Hua-fang

Department of Psychiatry, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the clinical efficacy and degree of impact of placebo in the patients with primary insomnia. **Methods**·Databases including PubMed, Cochrane, and Embase were searched. The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) was used as a reference standard for enrollment and evaluation. The objective and subjective sleep assessment indicators were collected before and after placebo treatment. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 and Comprehensive Meta-Analysis V2 softwares. **Results**·A total of 17 articles (18 studies) were included in the systematic review, and the total sample size was 1 980. These indicators were analyzed by age subgroups (adults and elderly adults). The objective indicators showed that the number of awaking was only statistically different in elderly adults group ($P=0.043$), while the latency period of sleep, wakefulness time after sleep onset and total sleep time were statistically different in both groups ($P<0.05$). The absolute value of total effect range was 0.153–0.414. Subjective indicators showed that the subjective total sleep time, subjective wakefulness time after sleep onset, and subjective number of awaking were statistically different in both groups ($P<0.05$), while subjective latency period of sleep was only statistically different in adults group ($P=0.000$). The absolute value of total effect range was 0.289–0.474. **Conclusion**·Placebo in the patients with primary insomnia can improve objective and subjective sleep assessment indicators, but the effect is small.

[Key words] placebo; primary insomnia; meta-analysis; randomized controlled trial

美国的一项失眠症流行病学调查^[1]发现, 根据国际疾病分类 (第 10 版) (International Statistical Classification of Diseases 10th Revision, ICD-10) 诊断的原发性失眠症患病率为 3.9%, 根据美国《精神疾病诊断与统计手册 (第 4 版)》 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,

4th edition, DSM-IV) 诊断的患病率为 22.1%, 根据《国际睡眠障碍分类 (第 2 版)》 (International Classification of Sleep Disorders, 2nd edition, ICSD-2) 诊断的患病率为 14.7%。失眠症是全世界的常见疾病, 在各年龄阶层均有发病, 并会引起多种健康问题, 如认知功能下降、情绪障

[作者简介] 潘胜珂 (1989—), 女, 住院医师, 硕士; 电子信箱: psk2012@126.com。

[通信作者] 李华芳, 电子信箱: lhlh_5@163.com。

[Corresponding Author] LI Hua-fang, E-mail: lhlh_5@163.com.

碍、注意力下降、增加精神疾病死亡风险等,甚至有研究显示还与阿尔茨海默病的发病有关。失眠症状在阿尔茨海默病患者中很常见,主要表现为睡眠-觉醒规律的紊乱,如睡眠微结构改变、睡眠片段化、睡眠时间减少、日间午睡增多等^[2]。目前公认的治疗原发性失眠症指南^[3]中,认知行为治疗为首要选择,其次为镇静催眠药物,包括苯二氮草类、非苯二氮草类、组胺受体阻断剂、抗抑郁剂、抗精神病药物等。

安慰剂效应是一种积极的心理生物学现象。例如医师的言语和态度,可能对患者的大脑产生深远的影响,又可能影响身体的生理功能,如疼痛,精神和行为障碍,以及神经系统、免疫和内分泌系统、心血管和呼吸系统、胃肠道和泌尿生殖系统功能等^[4]。研究^[5]发现,儿茶酚胺氧位甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT) val158met 多态性可能是安慰剂反应的潜在生物学标志物。安慰剂能改善肠易激综合征的严重程度,平均值为41.4%^[6]。一项针对失眠症的研究^[7]发现,安慰剂能改善失眠患者的主观睡眠潜伏期(subjective latency period of sleep, sLPS)和主观总睡眠时间(subjective total sleep time, sTST),但患者的客观指标变化没有明显差异。

临床中原发性失眠症患者的发病率高,认知行为治疗和药物治疗效果肯定,均得到了循证医学的支持,但是多数治疗效果仅为中等程度,其中的安慰剂效应并不清楚。基于此,本研究对原发性失眠症患者随机对照药物试验中的安慰剂效应进行 meta 分析,以检验安慰剂治疗原发性失眠症的效果,比较其对客观指标与主观指标的效果差异,供后续的临床试验参考。

1 对象与方法

1.1 文献数据库和检索策略

检索 PubMed、Cochrane、Embase 三大外文数据库,以“placebo”作为主题词和关键词,以“sleep initiation

and maintenance disorders”作为主题词,“insomnia”作为关键词,纳入随机对照研究,检索时间从各自数据库收录的时间至2018年11月,设定语言为英语。

1.2 文献纳入标准

1.2.1 诊断标准 原发性失眠症是指在排除其他精神、机体疾病或酒精、药物等因素影响下,持续相当长时间睡眠的质或量均令人不满意的状态,包括难以入睡、难以维持睡眠或早醒。研究对象应符合 ICD-10,或 DSM 系统,或 ICSID 的原发性失眠症诊断标准。

1.2.2 患者 研究对象 ≥ 18 岁;对试验的样本量、治疗时间、治疗药物种类、人种、文化、地区、性别均无限制。

1.2.3 实验设计 纳入平行对照的随机双盲安慰剂试验,交叉设计、拉丁方设计等不予纳入。选用的干预措施必须有安慰剂作为对照,且干预措施至少包括一种镇静药物;如果干预措施仅仅是食品添加剂或者其他物理性治疗措施、认知行为治疗等,将不予以纳入。

1.2.4 评测指标 睡眠评测指标需至少包括一种主观指标和一种客观指标。

1.2.5 数据完整性 原始数据不全的文献,与文献的作者联系获取相关指标的原始数据;对于不能获取原始数据的文献,则通过表格或者变量进行转化,数据难以转化的文献不予以纳入。

1.3 文献筛选

其他文献纳入和排除标准按试验报告统一标准(Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT)^[8]进行。对纳入文献分别由2位评价者独立进行文献筛选、数据提取和质量评价。如果2位评价者意见不一致时,则讨论解决;如仍存在分歧,则请第3位评价者评判或向专家咨询解决。在3个数据库共检索到研究文献14 385篇,最终17篇文献(18项研究)纳入分析。具体筛选过程见图1。

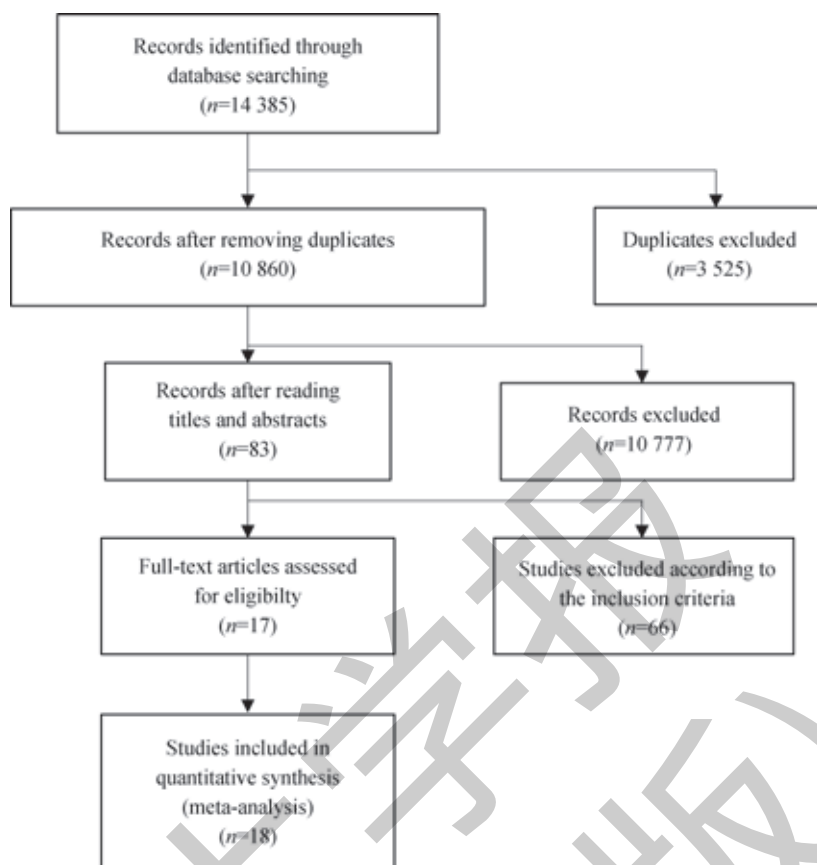


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature inclusion

1.4 资料提取

为了解安眠剂在改善原发性失眠症患者主客观评定指标中的作用,以客观评定指标(通过多导睡眠监测或者体动测量仪获得)为主要结局指标,包括睡眠潜伏期(latency period of sleep, LPS)、睡眠发作后的觉醒时间(wakefulness time after sleep onset, WASO)、觉醒次数(number of awaking, NAW)、总睡眠时间(total sleep time, TST);以主观评定指标(通过睡眠日记报告)为次要结局指标,包括睡眠发作后的主观觉醒时间(subjective wakefulness time after sleep onset, sWASO)、主观觉醒次数(subjective number of awaking, sNAW)、sTST、sLPS。以上指标为失眠治疗效果的常用结果变量,可以有效佐证检验假设。

1.5 文献质量评价

通过 RevMan 5.3 分析系统中的偏倚风险评估工具进行文章评价,包括 7 个条目,分别从随机分配、分配隐藏、盲法设置、结果评估盲法、数据不全、选择性报告、其他偏倚等方面对文章质量进行评价。每一篇文章均由 2 位研究人员独立进行评价,意见不同之处通过商议确定;如仍

存在分歧,则由第 3 位评价者评判或向专家咨询解决。

1.6 统计学分析

应用 Comprehensive Meta-Analysis (CMA) V2 统计软件及 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析,采用组内效应值分析,收集安眠剂组治疗前后主客观评定指标。根据文献[9]的推荐,将安眠剂治疗前后效应指标的相关性定为 $r=0.70$ 。通过软件中的“homogeneity test”功能对数据进行异质性检验:若异质性不明显($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型;若提示存在异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$),则采用随机效应模型估计合并效应值^[10]。合并效应值(Hedges's g)是指入组数据的组合加权效应大小。同时根据数据提取情况对异质性数据进行亚组分析以检验结果的稳定性。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义,置信区间(confidence interval, CI)为 95%。

2 结果

2.1 纳入的文献特征

共有 17 篇文献纳入最终的 meta 分析,其中一篇有 2

个试验, 因为随机化比例不同, 按照《Cochrane 干预措施系统评价手册》^[10] 的建议, 分别从 2 个试验报告中提取数据, 共计纳入 18 项研究。纳入文献均为平行随机安慰剂对照研究, 有 7 项研究仅纳入老年患者, 总样本量 1 980 例, 平均年龄为 54.6 岁, 女性比例为 63.2%, 基本采用 DSM 诊断系统, 人种大多为高加索人 (表 1)。

表 1 纳入文献分析的文章概况
Tab 1 Characteristics of included studies in meta analysis

Study	Diagnostic criteria	Sample size/n		Age/year		Female ratio/%		Race (ratio)		Drug (daily dose) and other intervention measure	Outcome
		Placebo	Intervention	Placebo	Intervention	Placebo	Intervention	Placebo	Intervention		
1Roth2006 ^[11]	DSM- IV	110	102	45.1 ± 12.5	43.6 ± 13.5	54	63	Caucasian (92%)	Caucasian (88%)	Zolpidem-MR 12.5 mg	WASO, LPS, sWASO, sLPS, sTST, sNAW
2Roth2006 ^[12]	DSM- IV -TR	38	169	70.9 ± 4.3	71.5 ± 5.0	66	52	—	—	Group1 Tiagabine (2 mg) Group2 Tiagabine (4 mg) Group3 Tiagabine (6 mg) Group4 Tiagabine (8 mg)	WASO, LPS, TST, NAW, sLPS, sNAW, sWASO, sTST
Sivertsen2004 ^[13]	DSM- IV	12	34	61.8 ± 5.0	60.5 ± 5.6	75	38	—	—	Group1 CBT Group2 Zopiclone (7.5 mg)	WASO, TST, SWS, sWASO, sTST
Zammit2004 ^[14]	DSM- IV	99	209	40.8 ± 11.8	39.3 ± 11.6	57	68	Caucasian (64%)	Caucasian (67%)	Group1 Eszopiclone (2 mg) Group2 Eszopiclone (3 mg)	LPS, WASO, NAW, sLPS, sTST, sNAW, sWASO
Zammit2007 ^[15]	DSM- IV -TR	131	274	39.7 ± 12.0	39.1 ± 12.0	77	62	Caucasian (60%)	Caucasian (62%)	Group1 Ramelteon (8 mg) Group2 Ramelteon (16 mg)	LPS, TST, WASO, sLPS, sTST, sWASO
Herring2016a ^[16]	DSM- IV -TR	384	637	56.0 ± 15.0	56.0 ± 15.0	63.8	61.5	White (63.5%)	White (66.1%)	Group1 Suvorexant (15/20 mg) Group2 Suvorexant (30/40 mg)	LPS, WASO, sTST, sWASO, sNAW
Herring2016b ^[16]	DSM- IV -TR	383	626	57.0 ± 15.0	57.0 ± 15.0	64.5	67.7	White (80.7%)	White (79.6%)	Group1 Suvorexant (15/20 mg) Group2 Suvorexant (30/40 mg)	LPS, WASO, sTST, sWASO, sNAW
Herrmann1993 ^[17]	DSM- III -R	121		25—65		43		—	—	Zolpidem (10 mg)	TST, LPS, NAW, sLPS, sTST, sNAW
Krystal2010 ^[18]	DSM- IV -TR	81	159	71.5 ± 5.5	71.4 ± 5.0	59	67	Caucasian (83%)	Caucasian (79%)	Doxepin (1/3 mg)	WASO, TST, NAW, LPS, sLPS, sTST
Mayer2009 ^[19]	Chronic insomnia >3 months	224	227	46.2 ± 14.8		63		Caucasian (85.4%)		Ramelteon (8 mg)	TST, LPS, sTST, sLPS, sNAW, sWASO
McCall2006 ^[20]	DSM- IV	128	136	70.7 ± 4.9	71.5 ± 5.2	71	64	Caucasian (90.6%)	Caucasian (88.2%)	Eszopiclone (2 mg)	LPS, WASO, NAW, TST, sLPS, sWASO, sNAW, sTST
Morin1999 ^[21]	DSM- III -R	18	54	64.9 ± 7.1	64.6 ± 6.8	67	65	White (89.7%)		Group1 CBT Group2 Temazepam (30 mg) Group3 CBT combined with Temazepam (30 mg)	WASO, TST, sWASO, sTST
Murphy2017 ^[22]	DSM- V	56	235	47.1 ± 15.6	48.5 ± 14.2	64	62	White (70%)	White (75%)	Group1 Lemborexant (1 mg) Group2 Lemborexant (2.5 mg) Group3 Lemborexant (5 mg) Group4 Lemborexant (10 mg) Group5 Lemborexant (15 mg) Group6 Lemborexant (20 mg)	LPS, WASO, sLPS, sWASO
Randall2012 ^[23]	DSM- IV -TR	47	44	50.7 ± 10.0	50.2 ± 11.3	52	66	—	—	Zolpidem (5/10 mg)	TST, LPS, WASO, sLPS, sWASO, sTST
Ratti2013 ^[24]	DSM- IV	81	80	45.2	44.9	59	50	White (99%)	White (98%)	Vestipitant (15 mg)	WASO, LPS, TST, sNAW, sLPS, sWASO
Walsh2008 ^[25]	DSM- IV	106	99	70.1 ± 4.2	70.3 ± 4.8	54	61	White (95%)	White (95%)	Zolpidem-MR (6.25 mg)	WASO, LPS, sNAW, sLPS, sTST, sWASO

Continued Tab

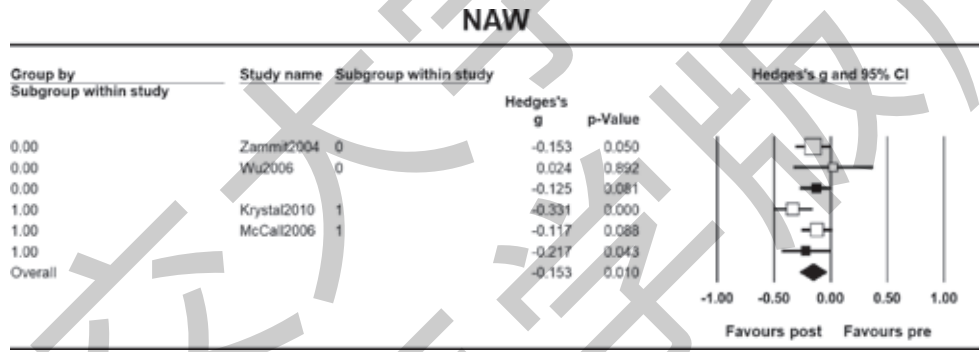
Study	Diagnostic criteria	Sample size/ <i>n</i>		Age/year		Female ratio/%		Race (ratio)		Drug (daily dose) and other intervention measure	Outcome
		Placebo	Intervention	Placebo	Intervention	Placebo	Intervention	Placebo	Intervention		
Walsh2010 ^[26]	DSM- IV	44	105	70.9 ± 5.1	71.5 ± 4.8	75	60	White (86%)	White (79%)	Group1 EVT 201 (1.5 mg) Group2 EVT 201 (2.5 mg)	T S T , L P S , WASO, NAW, sTST, sWASO, sLPS, sNAW
Wu2006 ^[27]	ICSD, DSM- IV	17	54	38.0 ± 12.0		53		—	—	Group1 CBT Group2 Temazepam (30 mg) Group3 CBT combined with Temazepam (30 mg)	L P S , T S T , sLPS, sTST

Note: CBT—cognitive behavior therapy; DSM- IV -TR—DSM- IV , text revision; DSM- III -R—DSM- III , text revision; SWS—slow wave sleep; Zolpidem-MR—modified-release zolpidem.

2.2 安慰剂治疗原发性失眠症的效果

2.2.1 设定主要结局指标 以客观评定指标为主要结局指标。对纳入的文献数据进行组内治疗前后的效应结果比较，由于客观评定指标治疗前后的结果均存在异质性，故均使用随机效应模型进行 meta 分析。为了探索异质性的来源，我们根据年龄将研究人群分为老年组和成人组进行亚组分析；鉴于目前对老年的年龄界定标准不同，我们

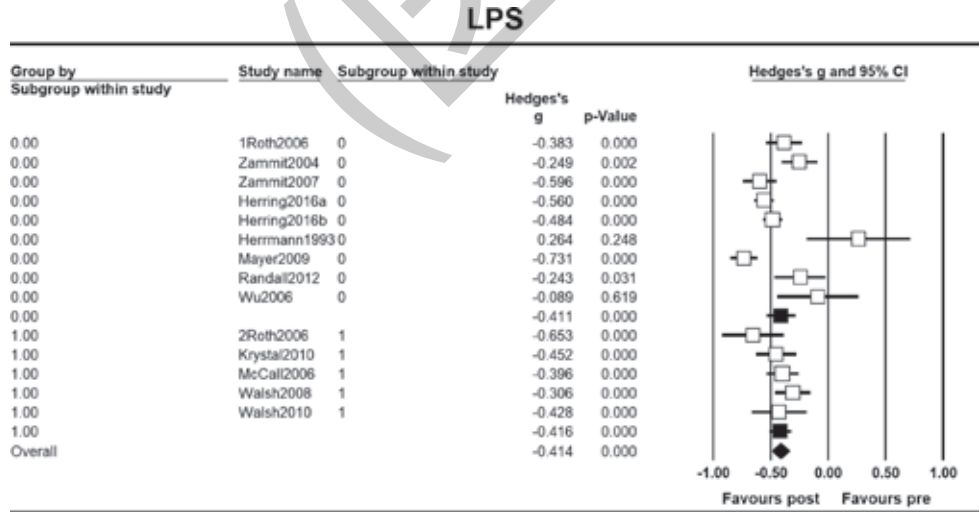
按照纳入研究自身对老年的界定，如没有界定则将平均年龄大于 65 岁的研究对象归入老年组。结果发现 2 个亚组的 LPS、WASO 和 TST 治疗前后差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），总效应值分别为 $g=-0.414$ ($P=0.000$)、 $g=-0.266$ ($P=0.000$) 和 $g=0.347$ ($P=0.000$)；NAW 仅在老年组差异有统计学意义 ($g=-0.217$, $P=0.043$)，总效应值 $g=-0.153$ ($P=0.010$)（图 2 ~ 5）。



Note: 0 and 0.00—adult group; 1 and 1.00—elderly people group.

图 2 安慰剂治疗前后 NAW 亚组分析的森林图

Fig 2 Forest chart of subgroup analysis of NAW before and after placebo treatment

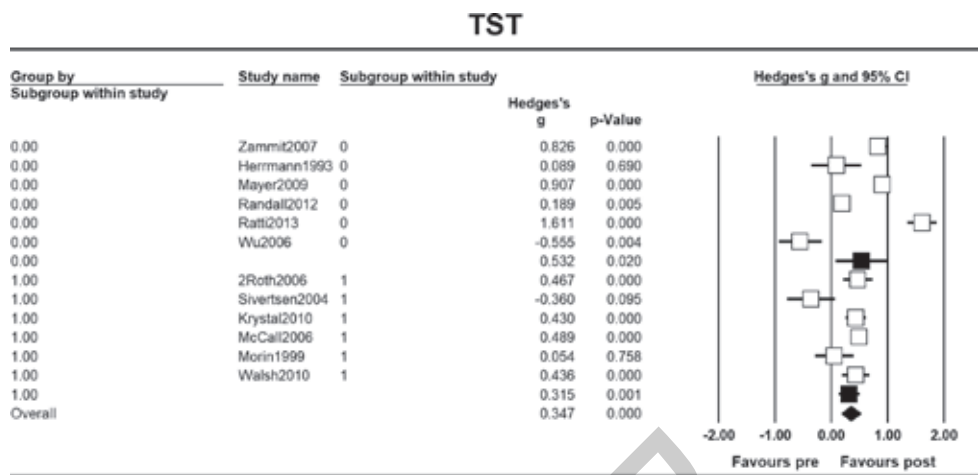


Note: 0 and 0.00—adult group; 1 and 1.00—elderly people group.

图 3 安慰剂治疗前后 LPS 亚组分析的森林图

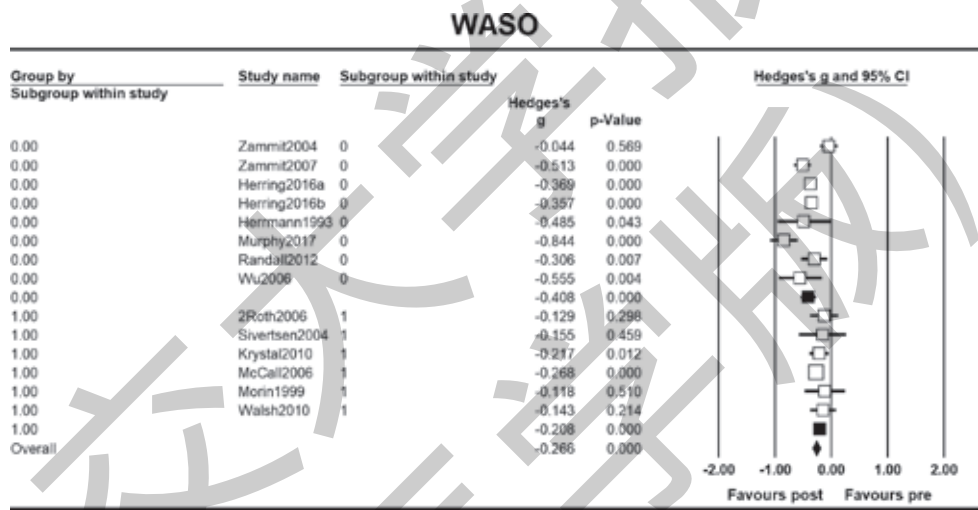
Fig 3 Forest chart of subgroup analysis of LPS before and after placebo treatment





Note: 0 and 0.00—adult group; 1 and 1.00—elderly people group.

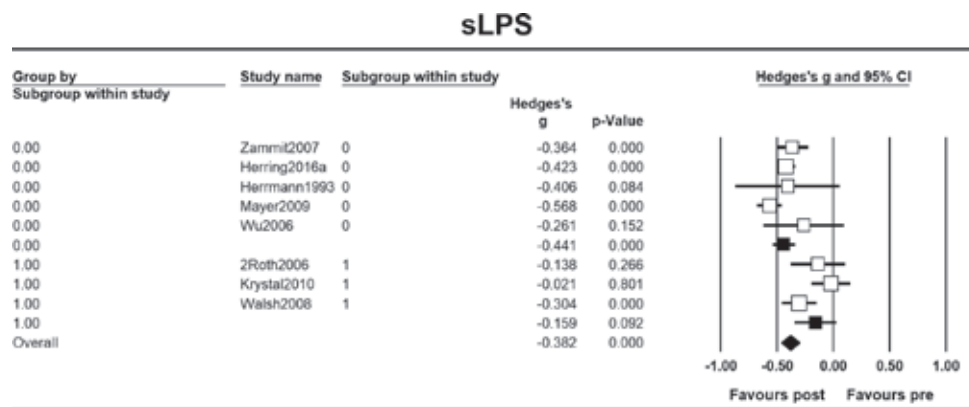
图 4 安慰剂治疗前后 TST 亚组分析的森林图
Fig 4 Forest chart of subgroup analysis of TST before and after placebo treatment



Note: 0 and 0.00—adult group; 1 and 1.00—elderly people group.

图 5 安慰剂治疗前后 WASO 亚组分析的森林图
Fig 5 Forest chart of subgroup analysis of WASO before and after placebo treatment

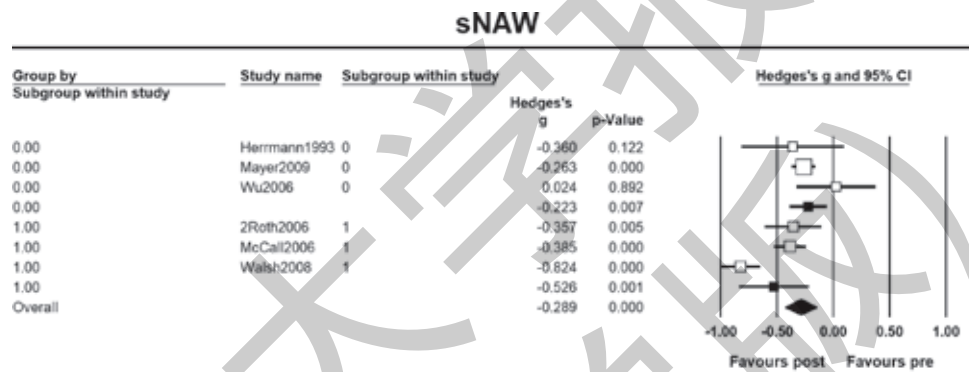
2.2.2 设定次要结局指标 以主观评定指标为次要结局指标，由于主观评定指标治疗前后的结果均存在异质性，故同样使用随机效应模型进行 meta 分析。结果发现 2 个亚组的 sNAW、sTST、sWASO 安慰剂治疗前后差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），总效应值分别为 $g=-0.289$ ($P=0.000$)、 $g=0.474$ ($P=0.000$)、 $g=-0.414$ ($P=0.000$)；而仅成人组的 sLPS 在治疗前后差异有统计学意义 ($g=-0.223$, $P=0.000$)，总效应值 $g=-0.382$ ($P=0.000$)（图 6 ~ 9）。



Note: 0 and 0.00—adult group; 1 and 1.00—elderly people group.

图 6 安慰剂治疗前后 sLPS 亚组分析的森林图

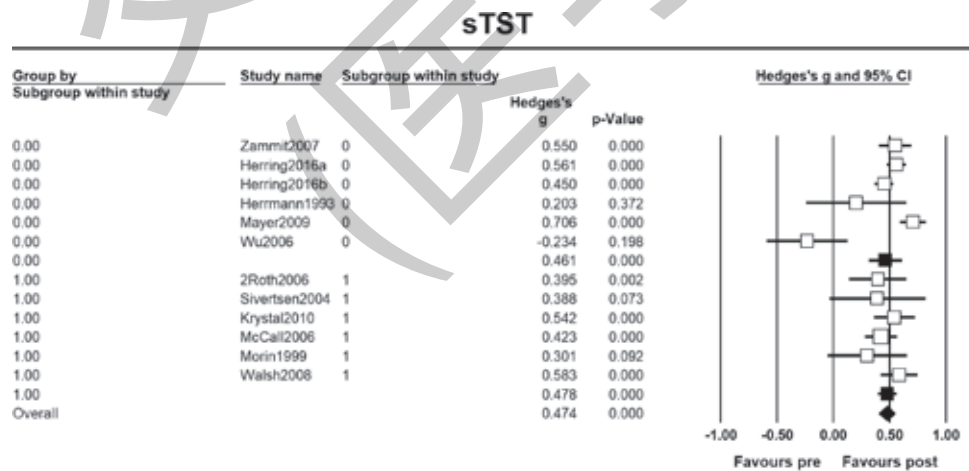
Fig 6 Forest chart of subgroup analysis of sLPS before and after placebo treatment



Note: 0 and 0.00—adult group; 1 and 1.00—elderly people group.

图 7 安慰剂治疗前后 sNAW 亚组分析的森林图

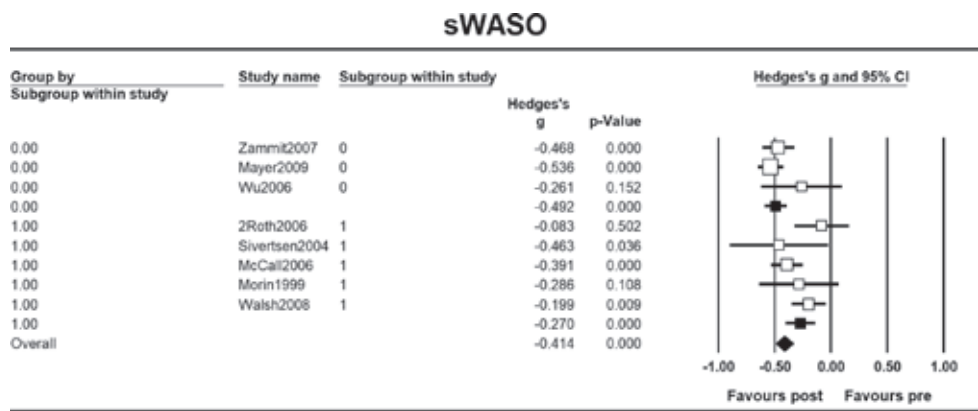
Fig 7 Forest chart of subgroup analysis of sNAW before and after placebo treatment



Note: 0 and 0.00—adult group; 1 and 1.00—elderly people group.

图 8 安慰剂治疗前后 sTST 亚组分析的森林图

Fig 8 Forest chart of subgroup analysis of sTST before and after placebo treatment



Note: 0 and 0.00—adult group; 1 and 1.00—elderly people group.

图 9 安慰剂治疗前后 sWASO 亚组分析的森林图

Fig 9 Forest chart of subgroup analysis of sWASO before and after placebo treatment

3 讨论

本研究结果显示, 客观评定指标中 NAW 仅在老年组治疗前后差异有统计学意义, LPS、WASO、TST 在 2 个亚组差异均有统计学意义, 总效应值的绝对值范围为 0.153 ~ 0.414; 主观评定指标中 sTST、sWASO、sNAW 在 2 个亚组治疗前后差异均有统计学意义, sLPS 仅在成年组差异有统计学意义, 总效应值的绝对值范围为 0.223 ~ 0.474。参照文献 [28] 的标准, $0.2 \leq |g| < 0.5$ 为较小程度差异, $0.5 \leq |g| < 0.8$ 为中等程度差异, 因此主客观评定指标的总效应值均说明安慰剂治疗前后的差异程度较小, 提示安慰剂可以较小程度地改善主客观的睡眠指标。因为本研究纳入的 18 项试验中, 有 7 项的研究对象为老年患者, 年龄分组后进行 meta 分析, 发现成年组的 NAW、老年组的 sLPS 治疗前后差异不具有统计学意义, 提示可能在临床试验中安慰剂不易引起成年组 NAW 和老年组 sLPS 的变化。这仅是对影响安慰剂效应的因素进行探索的一个方面, 需要继续扩展和佐证。

另一项 meta 分析^[7]结果显示, 在治疗原发性失眠症的试验中, 安慰剂组客观指标 LPS 治疗前后差异无统计学意义, 主观指标 sLPS 和 sTST 改善且有统计学意义。安慰剂组和不治疗组相比, 安慰剂对 sLPS、sTST 和总睡眠质量有轻至中度的改善, 但在客观评定指标上无明显改善^[29]。有研究^[30]发现, 安慰剂对失眠的改善效果随着样本数的增加而降低, 提示在小样本试验中更可能出现安慰剂效应; 总体效应在客观评定指标上差异不明显, 在主观评定指标上有明显改善, 安慰剂可以缩短 sLPS 约 10 min。Winkler 等^[1]的 meta 分析显示, 使用物理安慰剂干预 (例如假针灸)、主观监测指标较多、小样本量试验、实验

前告知有安慰剂, 有可能会增加安慰剂效应的影响。而 Weimer 等^[31]的研究发现, 安慰剂在低年龄组、近年发表的文献、试验期间设置访问次数较多、非平衡随机化分配、基线严重程度较低的试验中显示出效应, 而性别之间无明显差异。本研究中, NAW 仅在老年组、sLPS 仅在成年组显示出安慰剂效应, 其他主客观指标在 2 个亚组均有差异, 提示安慰剂能改善部分主客观睡眠指标, NAW、sLPS 指标可能受到年龄影响。本研究在某些方面证实了 Winkler 等^[1]的结果: 安慰剂效应治疗失眠症存在低至中等程度影响, 客观评定指标 (LPS、TST、WASO) 和主观评定指标 (sLPS、sTST、sWASO) 均有明显的差异, 安慰剂组达到了 63.56% 的药物反应。由此可见在临床上安慰剂效应是广泛存在的。

已有学者提出, 在没有故意欺骗的情况下, 考虑如何在临床实践中最好地使用安慰剂^[32]。2017 年第 1 届跨学科安慰剂研究学会一致认为, 最大化安慰剂效应导致更好的治疗结果, 明确告知患者安慰剂效应, 加强医患沟通的重要性, 以最大限度地提高安慰剂并最大限度地减小反安慰剂效应^[33]。

本研究的局限性在于: ①本研究未纳入中文文献。由于国内文献涉及较多中医诊断术语, 原发性失眠症的诊断欠统一, 为了规范疾病入组标准, 未搜索中文数据库, 因此纳入研究的文献数量较少。②纳入数据不全面。因为部分文献未获得完整的原始数据, 是通过表格或者变量转化纳入分析, 所以数据的准确性存在缺陷。③纳入文献的研究对象大多为高加索人或白人, 研究结果可能不适用于其他人种。④数据的分析欠完善, 本研究未采用 meta 回归的方式对可能影响安慰剂效应的指标进行分析, 存在一定缺陷。

综上所述, 安慰剂对原发性失眠症的效应为较小程度差异, 差异具有统计学意义。因此需要在临床试验设计中减小安慰剂效应, 在临床治疗中增大安慰剂效应、减小反

安慰剂效应。将来的研究可能针对性地探索调节指标对安慰剂效应的影响, 并纳入更多的数据库和其他人种, 从而更有利于发现临床中的安慰剂效应。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Winkler A, Rief W. Effect of placebo conditions on polysomnographic parameters in primary insomnia: a meta-analysis[J]. *Sleep*, 2015, 38(6): 925-931.
- [2] Peter-Derex L, Yammine P, Bastuji H, et al. Sleep and Alzheimer's disease[J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 19: 29-38.
- [3] 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(2017 版)[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(5): 324-335.
- [4] Benedetti F. Placebo effects: understanding the mechanisms in health and disease[J]. *Z Med Psychol*, 2010, 19: 180.
- [5] Hall KT, Lembo AJ, Kirsch I, et al. Catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism predicts placebo effect in irritable bowel syndrome[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e48135.
- [6] Flik CE, Bakker L, LaanW, et al. Systematic review: the placebo effect of psychological interventions in the treatment of irritable bowel syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(12): 2223-2233.
- [7] McCall WV, D'Agostino R Jr, Dunn A. A meta-analysis of sleep changes associated with placebo in hypnotic clinical trials[J]. *Sleep Med*, 2003, 4(1): 57-62.
- [8] Schulz KF, Altman DG, Moher D, et al. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152(11): 726-732.
- [9] Rosenthal R. Meta-analytic procedures for social research (revised edition)[M]. Newbury Park: Sage Publications, 1991.
- [10] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0[M/OL]. Cochrance, 2011 [2018-12-14]. <http://www.handbook.cochrane.org>.
- [11] Roth T, Soubirane C, TiteuxL, et al. Efficacy and safety of zolpidem-MR: a double-blind, placebo-controlled study in adults with primary insomnia[J]. *Sleep Med*, 2006, 7(5): 397-406.
- [12] Roth T, Wright KP Jr, Walsh J. Effect of tiagabine on sleep in elderly subjects with primary insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Sleep*, 2006, 29(3): 335-341.
- [13] Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, et al. Cognitive behavioral therapy vs zopiclone for treatment of chronic primary insomnia in older adults: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2006, 295(24): 2851-2858.
- [14] Zammit GK, McNabb LJ, Caron J, et al. Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia[J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(12): 1979-1991.
- [15] Zammit G, Erman M, Wang-Weigand S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia[J]. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3(5): 495-504.
- [16] Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N, et al. Suvorexant in patients with insomnia: results from two 3-month randomized controlled clinical trials[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(2): 136-148.
- [17] Herrmann WM, Kubicki ST, Boden S, et al. Pilot controlled double-blind study of the hypnotic effects of zolpidem in patients with chronic 'learned' insomnia: psychometric and polysomnographic evaluation[J]. *J Int Med Res*, 1993, 21(6): 306-322.
- [18] Krystal AD, Durrence HH, Scharf M, et al. Efficacy and safety of doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week sleep laboratory and outpatient trial of elderly subjects with chronic primary insomnia[J]. *Sleep*, 2010, 33(11): 1553-1561.
- [19] Mayer G, Wang-Weigand GS, Roth-Schechter B, et al. Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia[J]. *Sleep*, 2009, 32(3): 351-360.
- [20] McCall WV, Erman M, Krystal AD, et al. A polysomnography study of eszopiclone in elderly patients with insomnia[J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(9): 1633-1642.
- [21] Morin CM, Colecchi C, Stone J, et al. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 1999, 281(11): 991-999.
- [22] Murphy P, Moline M, Mayleben D, et al. Lemborexant, a dual orexin receptor antagonist (DORA) for the treatment of insomnia disorder: results from a bayesian, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13(11): 1289-1299.
- [23] Randall S, Roehrs TA, Roth T. Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study[J]. *Sleep*, 2012, 35(11): 1551-1557.
- [24] Ratti E, Carpenter DJ, Zamuner S, et al. Efficacy of vestipitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, in primary insomnia[J]. *Sleep*, 2013, 36(12): 1823-1830.
- [25] Walsh JK, Soubirane C, Roth T. Efficacy and safety of zolpidem extended release in elderly primary insomnia patients[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008, 16(1): 44-57.
- [26] Walsh JK, Salkeld L, Knowles LJ, et al. Treatment of elderly primary insomnia patients with EVT 201 improves sleep initiation, sleep maintenance, and daytime sleepiness[J]. *Sleep Med*, 2010, 11(1): 23-30.
- [27] Wu R, Bao J, Zhang C, et al. Comparison of sleep condition and sleep-related psychological activity after cognitive-behavior and pharmacological therapy for chronic insomnia[J]. *Psychother Psychosom*, 2006, 75(4): 220-228.
- [28] Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences[M]. 2 ed. New York: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
- [29] Yeung V, Sharpe L, Glozier N, et al. A systematic review and meta-analysis of placebo versus no treatment for insomnia symptoms[J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 38: 17-27.
- [30] Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(21): 1594-1602.
- [31] Weimer K, Colloca L, Enck P. Age and sex as moderators of the placebo response: an evaluation of systematic reviews and meta-analyses across medicine[J]. *Gerontology*, 2015, 61(2): 97-108.
- [32] Sheldon R, Opie-Moran M. The placebo effect in cardiology: understanding and using it[J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(12): 1535-1542.
- [33] Evers AWM, Colloca L, Blease C, et al. Implications of placebo and nocebo effects for clinical practice: expert consensus[J]. *Psychother Psychosom*, 2018, 87(4): 204-210.

[收稿日期] 2019-05-30

[本文编辑] 瞿麟平

