

中成药辅助治疗肝郁脾虚型抑郁症的网状 Meta 分析

于莹, 张功, 韩涛, 李洁, 黄海量*

(山东中医药大学 中医学院, 山东 济南 250355)

[摘要] 该研究系统评价舒肝解郁胶囊、解郁丸、逍遥丸 3 种中成药辅助治疗肝郁脾虚型抑郁症的临床疗效与安全性, 全面检索 CNKI, VIP, WanFang Data, CBM 中文数据库及 the Cochrane Library, PubMed, EMBASE, Web of Science 外文数据库, 公开发表此 3 种中成药辅助治疗的临床随机对照试验, 检索时间均为自建库至 2018 年 10 月 30 日, 筛选出符合纳入标准的研究, 按照 Cochrane 5.1 手册标准对纳入的研究进行文献质量评价与偏倚风险评估, 采用 ADDIS 软件进行数据合并及网状 Meta 分析。纳入 37 项 RCT 共计 3 105 例患者, 网状 Meta 分析结果显示: 临床有效率方面 3 种中成药辅助治疗均能提高临床疗效, 以解郁丸辅助治疗效果最显著 (OR=4.59, 95%CI [1.94, 12.71], $P<0.05$); HAMD 评分方面, 舒肝解郁胶囊 (MD=3.22, 95%CI [2.07, 4.39], $P<0.05$) 与逍遥丸 (MD=2.23, 95%CI [0.41, 4.03], $P<0.05$) 辅助治疗均能有效降低抑郁量表指标; 不良反应发生率方面 3 种中成药辅助治疗肝郁脾虚型抑郁症均可有效降低不良反应发生率。因此治疗肝郁脾虚型抑郁症时 3 种中成药的作用机制互有优势, 临床疗效与安全性方面, 中成药具有较好的临床辅助治疗表现, 尽管该研究得出解郁丸辅助治疗为临床首选推荐用药, 但明确的结论仍需要更多高质量随机对照文献予以验证, 临床中可根据病人的具体特征进行准确选择应用。

[关键词] 中成药; 辅助治疗; 抑郁症; 肝郁脾虚型; 网状 Meta 分析

Network Meta-analysis of Chinese patent medicines in treatment of liver stagnation and spleen deficiency of depression

YU Ying, ZHANG Gong, HAN Tao, LI Jie, HUANG Hai-liang*

(College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

[Abstract] To evaluate the clinical efficacy and safety of Shugan Jieyu Capsules, Jieyu Pills and Xiaoyao Pills in the treatment of liver-stagnation and spleen-deficiency depression by the network Meta-analysis (NMA), so as to provide evidence-based clinical practice. Chinese databases, including CNKI, VIP, WanFang Data, CBM as well as English databases including the Cochrane Library, PubMed, EMBASE and Web of Science were retrieved from inception to October 30, 2018, to collect randomized controlled trials (RCTs) about clinical study of the three kinds of Chinese patent medicines. The quality and bias risk of the included studies were assessed by 5.1 standard in Cochrane Handbook, ADDIS software was applied in the statistical analysis, and the result were compared by NMA. A total of 37 studies involving 3 105 patients were included. The results of NMA showed that the adjuvant therapy with the three kinds of traditional Chinese patent medicines could improve the clinical efficacy. Jieyu Pills had the most significant effect (OR=4.59, 95%CI [1.94, 12.71], $P<0.05$). In HAMD, Shugan Jieyu Capsules (MD=3.22, 95%CI [2.07, 4.39], $P<0.05$) and Xiaoyao Pills (MD=2.23, 95%CI [0.41, 4.03], $P<0.05$) can effectively reduce the depression scale indicators. In the incidence of adverse reactions, the three kinds of Chinese patent medicines can reduce the incidence of adverse reactions. The three kinds of Chinese patent medicines can be combined with auxiliary Western medicine to treat liver-stagnation and spleen-deficiency depression, with comple-

[收稿日期] 2019-01-05

[基金项目] 2016 年度山东省重点研发计划项目 (2016CYJS08A01-6); 经方治疗重大疾病作用机理与疗效评价科研创新团队项目 (220316); 山东省 2017—2018 年度中医药科技发展计划项目 (2017-018); 山东省 2015—2016 年度中医药科技发展计划项目 (2015-030); 山东省名老中医专家刘昭纯传承工作室建设项目 (鲁卫中发展字 [2018]1); 2018 年度山东省高等学校科研发展计划项目 (J18KB130)

[通信作者] * 黄海量, 副教授, 主要从事中西医结合临床疗效评价研究, Tel: (0531) 89628850, E-mail: huanghl_yh@163.com

[作者简介] 于莹, 博士研究生, 主要从事方剂临床应用及疗效客观化研究, E-mail: 13969179693@163.com

mentary advantages in action mechanisms. In the clinical efficacy and safety, the Chinese patent medicines had good clinical manifestations. Although this study showed that Jieyu Pills may be the referred medicine for depression, this conclusion is still immature and needs to be further verified by high-quality RCTs studies, and the application shall be selective based on specific characteristics in clinic.

[Key words] Chinese patent medicine; adjuvant therapy; depression; liver-stagnation and spleen-deficiency; network Meta-analysis
doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20190522.501

抑郁症是一种高患病率、高致残率、高复发率及高自杀率的严重精神障碍性疾病之一,不仅涉及到患者的躯体症状与情感症状,同时也伴有社交症状的表现,且终身患病者可达6%,世界卫生组织研究显示抑郁症已成为第四大疾病负担源,预计2020年抑郁症将成为继冠心病后的世界第二大疾病负担源^[1-2]。随着居民生活水平的提高、生活节奏的加快及竞争压力的逐渐增加,致使该病的发病率呈现逐年上升的趋势性与年轻化的倾向性,不仅严重影响患者身心健康、生活与工作质量,亦给家庭、社会、国家带来沉重的负担。目前临床分析该病的发病机制多与去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺(5-HT)等脑内神经递质及其受体有相关性,因此临床治疗多采用这类物质传递途径与浓度的改变进而改善患者症状,传统抗抑郁药物常选用三环类、单胺氧化酶抑制剂及选择性5-HT再摄取抑制剂类等,虽然可有效缓解抑郁症状,但随着其服药周期长、毒副作用大、用药依从性差、病情迁延反复等诸多不足,极大的影响到疾病预后与临床应用^[3]。

抑郁症隶属于中医学“郁症”范畴,发病多因情志失调、肝用失常、气血郁滞所导致,以肝气郁结、痰火内郁、心神失养为主要病机,系统运用中医整体观与辨证观相结合的治疗方法,采用清热除烦、活血化瘀、养阴生津、益气扶正、疏肝解郁,调和肝脾等方法综合治疗该病可得到较好的临床疗效,充分发挥了中成药口服制剂作用于机体的优势性,且目前也被临床广泛运用治疗该病^[4]。笔者通过对相关文献梳理与数据分析,筛选出临床中治疗肝郁脾虚型抑郁症最具有针对性、代表性、排序最高、最常用的3种纯中药复方制剂,分别为舒肝解郁胶囊、解郁丸、逍遥丸,即在中医证型、中成药剂型相对统一的情况下,3种中成药辅助治疗则皆具有临床可比性,且目前多数研究仅报道两两药物之间疗效的对比,尚缺乏对此3种中成药辅助治疗肝郁脾虚型抑郁症的临床疗效与安全性的网状系统评价,因此本研究旨在

选取临床常用的抗抑郁药物作为研究对象,运用网状Meta分析方法得出此3种中成药辅助治疗的临床有效率、HAMD评分及不良反应发生率等各自结局指标的分析,再根据指标疗效的优劣进行概率排序,进而筛选出临床最佳的治疗措施,以期临床提供最佳的药物选择及可靠的循证医学证据^[5]。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用计算机检索的方法,搜索3种中成药辅助治疗抑郁症的临床随机对照试验研究,选择初级检索,设定年限自建库至2018年10月30日;计算机检索包括CNKI(中文期刊网全文数据库)、CBM(中国生物医学文献数据库)、WanFang Data(万方科技信息数据库)、VIP(中文维普科技期刊数据库)、CBM(中国生物医学数据库)等中文数据库;以及检索the Cochrane library, PubMed, Embase, Web of Science等外文数据库。中文检索词主要以中医、中药、舒肝解郁胶囊、解郁丸、逍遥丸、抑郁、郁证、郁病、随机对照等,不同数据库则选择相应的主题词、自由词、关键词的组合方式。英文检索词为 Shugan Jieyu Capsules, Jieyu Pills, Xiaoyao Pills, traditional Chinese medicine depressions, randomized controlled trials。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 随机对照试验(RCT),不限制文种及盲法。

1.2.2 研究对象 患者为单项肝郁脾虚型抑郁症患者,年龄、性别、种族不限。抑郁症诊断标准应符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第3版(CCMD-3)、国际疾病分类标准(ICD-10)或美国精神障碍诊断和统计手册标准(DSM-IV)、中医证型诊断标准应符合《中医病证诊断疗效标准》或《中医辨证标准》。

1.2.3 干预措施 具有明确诊断标准、疗效判定标准且基础治疗相一致的情况下,试验组予以中成药(舒肝解郁胶囊或解郁丸或逍遥丸)联合西药治疗,对照组采用西药治疗。

1.2.4 结局指标 临床有效率; HAMD 评分(汉密尔顿抑郁量表); TESS(不良反应症状量表)。

1.3 排除标准

凡非随机对照试验、病例个案报道、经验总结、自身前后对照、综述性文献; 动物实验研究; 单纯描述性文献; 重复发表文献; 对抑郁症诊断不明确或合并其他疾病的文献; 试验组与对照组的疗效判定标准不明确者、基线治疗措施不一致者、治疗措施涉及其他治疗而影响最终治疗的因果关系判读的文献; 研究结果不明确、数据资料不全面或经与全文作者联系无果的文献皆排除。

1.4 文献筛选

采用 EndNote X8 软件进行重复题录信息的查找, 合并不同数据库中的文献检索结果, 建立信息数据库并下载全文。再由 2 位研究者独立进行, 并按照预先制定好的表格进行提取数据, 采取交叉核对并予以审核。

1.5 资料提取

提取内容: ①纳入文献的基本信息(含第一作者、发表杂志及年份、研究题目); ②文献中试验组与对照组的相关信息(含病例数、总例数、年龄、干预措施、疗程、结局指标); ③纳入文献的设计类型及质量评价信息。

1.6 质量评价

根据 Cochrane 系统评价员手册 5.1 版推荐的质量评价工具^[6], 对所纳入研究的方法学质量进行评价, 评价指标: 随机方法、分配隐藏、盲法、结局数据完整性、选择性报告、脱落病例数、随访和其他偏倚, 每个项目又分为高风险、低风险和不确定性风险 3 个选项, 根据所纳入的研究对以上各个方面的描述, 研究者进行判读并进行质量评价。

1.7 统计分析

采用 ADDIS 1.16.6 统计学软件对治疗措施进行分析, 同时绘制出各种干预措施的 Network 关系图以及秩排序图。该软件通过相关指令调用基于贝叶斯 MCMC(马尔可夫链-蒙特卡罗)算法进行随机效应模型的数据结果进行先验评估与处理(运用 4 条链进行模拟分析, 初始数值 2.5, 细化迭代步长 10, 调整迭代次数 20 000 次, 模拟迭代次数 50 000 次), 以 $P < 0.05$ 和 95% 置信区间(95%CI)作为统计学差异的标准, 计数资料采用 OR 值(比值比)为疗效分析统计量; 计量资料采用加权均数差或标准化

均数差(mean difference, MD)表示, 各效应量均以 95%CI 可信区间(confidence intervals, 95%CI)来表示。采用点分法模型(node-split model)来进行不一致性检验, 若亚组内各研究无统计学差异($P > 0.05$)时, 表明所纳入研究异质性较小, 故采用一致性模型(consistency model)进行分析; 反之则采用非一致性模型(inconsistency model)进行分析。PSRF(potential scale reduced factor, 潜在尺度缩减因子)反映收敛性, 当 PSRF 均接近 1 或者等于 1, 则说明已达到较好的收敛效能, 一致性模型分析所得结果可信度较高^[7]。

2 结果

2.1 文献检索

初步检索文献 507 篇, 经逐级筛选最终纳入 37 项临床对照研究^[8-44], 文献筛选流程见图 1。

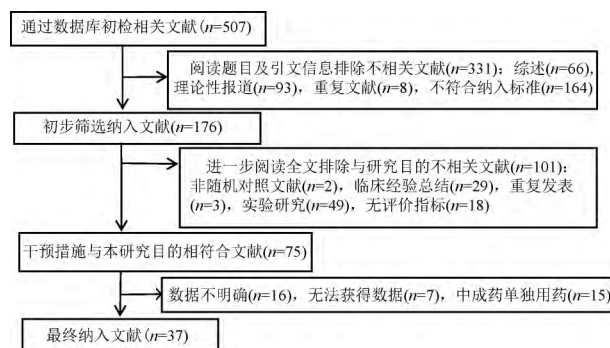


图 1 文献筛选流程

Fig.1 Study flow diagram

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价

纳入 37 项 RCT, 3 105 例肝郁脾虚型抑郁症患者, 试验组涉及 25 项舒肝解郁胶囊联合西药、2 项解郁丸联合西药与 10 项逍遥丸联合西药; 对照组皆为西药做空白对照, 即代表中成药联合西药(阳性对照用药)的类型, 2 组西药(阳性对照用药)使用的剂量及服用方法均一致, 故属于空白对照试验设计; 37 项研究均为双臂试验。所有研究均提及随机分组, 仅 18 篇描述具体随机序列产生方法, 但未具体说明。纳入研究的基本特征见表 1, 偏倚风险评价见图 2。

2.3 一致性分析与网状关系

纳入文献均为双臂研究, 对总有效率、HAMD 评分与不良反应等 3 项结局指标分别进行一致性分

析,发现纳入研究的参数值依次为 1.01, 1.00, 1.00, 均接近 1, 提示收敛性良好, 故在一致性模型情况下进行

纳入研究	试验组			对照组			疗程 /d	结局 指标
	样本量	年龄/岁	干预措施	样本量	年龄/岁	干预措施		
吴学军 2015 ^[8]	90	18~65	解郁丸 4 g <i>tid</i> +米安色林 20~30 mg <i>qd</i>	90	19~66	米安色林 20~30 mg <i>qd</i>	NR	①
李方 2014 ^[9]	39	18~60	解郁丸 1 丸 <i>bid</i> +西酞普兰 20 mg·d ⁻¹	36	18~60	西酞普兰 20 mg·d ⁻¹	28	①②③
赵媛媛 2016 ^[10]	30	18~45	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +氟西汀 20 mg <i>qd</i>	30	18~45	氟西汀 20 mg <i>qd</i>	42	①②③
郑琳 2012 ^[11]	34	39.0±12.7	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +氟西汀 20 mg <i>qd</i>	34	38.9±12.1	氟西汀 20 mg <i>qd</i>	56	①②③
贾淑丽 2015 ^[12]	68	18~76	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +氟西汀 20 mg <i>qd</i>	68	18~76	氟西汀 20 mg <i>qd</i>	NR	①②
张春霞 2015 ^[13]	36	40.6±9.3	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +文拉法辛 75 mg <i>qd</i>	36	40.2±9.9	文拉法辛 75 mg <i>qd</i>	42	①②③
唐锴 2012 ^[14]	41	35±8	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +文拉法辛 75 mg <i>qd</i>	41	34±7	文拉法辛 75 mg <i>qd</i>	42	①②③
陈卫红 2015 ^[15]	25	35~69	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +文拉法辛 75 mg <i>qd</i>	25	31~68	文拉法辛 75 mg <i>qd</i>	42	①②③
王树锋 2015 ^[16]	44	19~57	舒肝解郁胶囊 4 粒 <i>bid</i> +文拉法辛 225~275 mg <i>qd</i>	44	20~60	文拉法辛 225~275 mg <i>qd</i>	42	①②
吴镡 2012 ^[17]	55	19~72	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +文拉法辛 75 mg <i>qd</i>	55	19~72	文拉法辛 75 mg <i>qd</i>	28	①
施荣汉 2015 ^[18]	35	21~72	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +文拉法辛 75 mg <i>qd</i>	35	21~72	文拉法辛 75 mg <i>qd</i>	42	①②
王亚军 2011 ^[19]	30	18~60	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +文拉法辛 75 mg <i>qd</i>	30	18~60	文拉法辛 75 mg <i>qd</i>	28	①②③
黄建萍 2014 ^[20]	40	22~73	舒肝解郁胶囊 3 粒 <i>bid</i> +文拉法辛 75 mg <i>qd</i>	40	22~73	文拉法辛 75 mg <i>qd</i>	56	①②
李强敏 2016 ^[21]	76	18~67	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +西酞普兰 10~20 mg <i>qd</i>	72	19~68	西酞普兰 10~20 mg <i>qd</i>	56	①②③
刁端忠 2016 ^[22]	67	32~65	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +西酞普兰 20 mg <i>qd</i>	67	33~67	西酞普兰 20 mg <i>qd</i>	56	①②③
朱盛 2016 ^[23]	30	17~64	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +西酞普兰 10 mg <i>qd</i>	30	17~68	西酞普兰 10 mg <i>qd</i>	56	①②
施泽金 2016 ^[24]	30	18~60	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +西酞普兰 10~20 mg <i>qd</i>	30	20~65	西酞普兰 10~20 mg <i>qd</i>	42	①③
柯菲菲 2016 ^[25]	34	18~69	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +西酞普兰 10 mg <i>qd</i>	34	20~68	西酞普兰 10 mg <i>qd</i>	42	①②③
刘继 2013 ^[26]	38	31.2±2.57	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +西酞普兰 10 mg <i>qd</i>	38	33.2±2.3	西酞普兰 10 mg <i>qd</i>	56	①②
李锐悦 2016 ^[27]	43	18~53	舒肝解郁胶囊 20 g <i>bid</i> +西酞普兰 10 mg <i>qd</i>	43	17~54	西酞普兰 10 mg <i>qd</i>	56	①③
杨娟 2013 ^[28]	40	37.1±8.8	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +西酞普兰 20 mg <i>qd</i>	40	35.6±8.5	西酞普兰 20 mg <i>qd</i>	42	①②
程宇 2016 ^[29]	30	19~60	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +西酞普兰 20 mg <i>qd</i>	30	18~58	帕罗西汀 20 mg <i>qd</i>	56	①②③
霍军 2015 ^[30]	30	37.8±11.6	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +帕罗西汀 10~20 mg <i>qd</i>	30	39.6±10.4	帕罗西汀 10~20 mg <i>qd</i>	42	①②③
龚建兵 2016 ^[31]	70	22~60	舒肝解郁胶 3 粒 <i>bid</i> +度洛西汀 30~60 mg <i>qd</i>	70	23~58	度洛西汀 30~60 mg <i>qd</i>	42	①②
温亚平 2016 ^[32]	36	37.6±5.1	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> +舍曲林 50 mg <i>qd</i>	36	36.8±4.7	舍曲林 50 mg <i>qd</i>	56	①

续表1

纳入研究	试验组			对照组			疗程 /d	结局 指标
	样本量	年龄/岁	干预措施	样本量	年龄/岁	干预措施		
王萍 2015 ^[33]	36	35~51	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> + 氟伏沙明 50 mg <i>qd</i>	36	34~54	氟伏沙明 50 mg <i>qd</i>	56	①②③
范长河 2016 ^[34]	41	41.0±14.9	舒肝解郁胶囊 2 粒 <i>bid</i> + 氟伏沙明 50 mg <i>qd</i>	41	40.1±15.1	氟伏沙明 50 mg <i>bid</i>	42	①②③
李杰 2008 ^[35]	30	18~56	逍遥丸 30 g·d ⁻¹ + 丙咪嗪 50 mg <i>qd</i>	29	19~56	丙咪嗪 50 mg <i>qd</i>	56	①②③
王华永 2013 ^[36]	60	19~59	逍遥丸 8 粒 <i>tid</i> + 度洛西汀 40 mg <i>bid</i>	60	20~60	度洛西汀 40 mg <i>bid</i>	56	①②③
周东林 2012 ^[37]	63	19~60	逍遥丸 8 粒 <i>tid</i> + 氟伏沙明 50 mg <i>bid</i>	63	20~58	氟伏沙明 50 mg <i>bid</i>	56	①②③
翟秀芝 2001 ^[38]	12	39.9±11.1	逍遥丸 8 粒 <i>tid</i> + 多虑平 100 mg <i>tid</i>	12	40.1±10.9	多虑平 100 mg <i>tid</i>	56	①②③
张华东 2009 ^[39]	31	22~52	逍遥丸 8 粒 <i>tid</i> + 帕罗西汀 20 mg <i>qd</i>	31	23~49	帕罗西汀 20 mg <i>qd</i>	42	①②③
麻赫 2007 ^[40]	30	18~60	逍遥丸 8 粒 <i>tid</i> + 西酞普兰 25 mg <i>qd</i>	30	18~52	西酞普兰 25 mg <i>qd</i>	56	①②③
向琴 2012 ^[41]	38	16~65	逍遥丸 8 粒 <i>tid</i> + 帕罗西汀 20 mg <i>qd</i>	38	15~64	帕罗西汀 20 mg <i>qd</i>	42	①
高跃东 2013 ^[42]	40	17~57	逍遥丸 8 粒 <i>tid</i> + 舍曲林 50 mg <i>qd</i>	36	16~54	舍曲林 50 mg <i>qd</i>	56	①②③
张俊 2015 ^[43]	56	22~65	逍遥丸 8 粒 <i>tid</i> + 舍曲林 50 mg <i>qd</i>	56	22~65	舍曲林 50 mg <i>qd</i>	42	①②
陈静 2003 ^[44]	30	28.3±11.2	逍遥丸 15 粒 <i>tid</i> + 阿米替林 25 mg <i>qd</i>	31	26.4±12.8	阿米替林 25 mg <i>bid</i>	56	①②③

注: ①总有效率; ②HAMD 评分(汉密顿抑郁量表); ③TESS 总分(不良反应)。

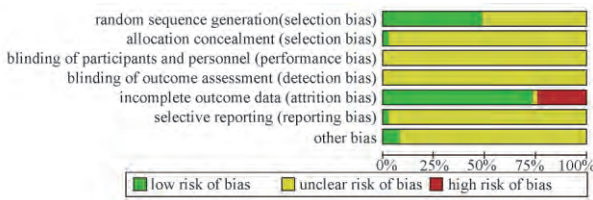


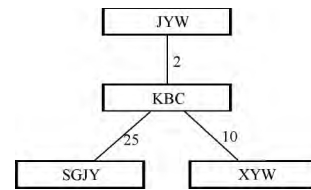
图 2 纳入研究的偏倚风险评价

Fig.2 Bias risk assessment of included studies

网状 Meta 分析; 干预措施治疗抑郁症之间的网状关系图中数字表示直接比较的随机对照研究数, 实线表示 2 种干预措施之间有直接比较关系, 无连接线表示原始研究尚无直接比较的 RCT, 可以通过网状分析进行间接关系的比较, 见图 3。

2.4 网状 Meta 分析

2.4.1 总有效率 总有效率以 OR 为效应量, 各干预措施分别与空白对照相比, 解郁丸 (OR = 4.59, 95% CI [1.94, 12.71], $P < 0.05$)、舒肝解郁胶囊 (OR = 0.28, 95% CI [0.21, 0.37], $P < 0.05$)、逍遥丸 (OR = 0.40, 95% CI [0.24, 0.63], $P < 0.05$) 皆显示具



JYW. 解郁丸联合西药; SGJY. 舒肝解郁胶囊联合西药; XYW. 逍遥丸联合西药; KBC. 空白对照, 指中成药联合西药/阳性对照用药的类型, 即 2 组西药/阳性对照用药在使用剂量及服用方法均为一致, 故属于空白对照试验设计。

图 3 中成药治疗肝郁脾虚型抑郁症证据网络分析

Fig.3 Evidence network diagram of Chinese patent medicine in treating depression with liver stagnation and spleen deficiency

有临床有效性, 差异均具有统计学意义。3 种干预措施两两比较发现, 解郁丸辅助优于舒肝解郁胶囊辅助治疗 (OR = 1.29, 95% CI [0.52, 3.68], $P < 0.05$)、解郁丸辅助优于逍遥丸辅助治疗 (OR = 1.82, 95% CI [0.68, 5.62], $P < 0.05$)、舒肝解郁胶囊辅助优于逍遥丸辅助治疗 (OR = 1.41, 95% CI [0.81, 2.42], $P < 0.05$), 其他两两比较差异均无统

计学意义,见表2。

2.4.2 HAMD 评分 31 项研究报告 HAMD 评分,

表2 网状 Meta 分析

Table 2 The results of network Meta-analysis

方法1	方法2	OR [95%CI]		
		临床有效率	HAMD 评分	TESS 评分(不良反应)
解郁丸	舒肝解郁胶囊	1.29 [0.52, 3.68] ¹⁾	0.51 [-4.85, 5.78]	0.47 [0.05, 4.56]
	逍遥丸	1.82 [0.68, 5.62] ¹⁾	-0.49 [-6.02, 4.92]	0.72 [0.07, 8.45]
	空白对照	4.59 [1.94, 12.71] ¹⁾	-2.73 [-7.92, 2.41]	0.24 [0.03, 2.07] ¹⁾
舒肝解郁胶囊	逍遥丸	1.41 [0.81, 2.42] ¹⁾	-0.98 [-3.13, 1.15]	1.52 [0.48, 5.11] ¹⁾
	空白对照	0.28 [0.21, 0.37] ¹⁾	3.22 [2.07, 4.39] ¹⁾	1.97 [1.08, 3.80] ¹⁾
逍遥丸	空白对照	0.40 [0.24, 0.63] ¹⁾	2.23 [0.41, 4.03] ¹⁾	2.98 [1.18, 8.65] ¹⁾

注: ¹⁾ P<0.05。

以 MD 为效应量,95%CI 作分析统计,表2显示各干预措施分别与空白对照相比较,舒肝解郁胶囊辅助治疗(MD = 3.22,95%CI [2.07, 4.39],P<0.05)之间的差异具有统计学意义,逍遥丸辅助治疗(MD = 2.23,95%CI [0.41, 4.03],P<0.05)之间具有统计学意义,其他两两比较差异无统计学意义。

2.4.3 TESS/不良反应 24 项研究报告不良反应分析,以 OR 为效应量,表2中显示各干预措施分别与空白对照相比,解郁丸辅助(OR = 0.24,95%CI [0.03, 2.07],P<0.05)、舒肝解郁胶囊辅助(OR = 1.97,95%CI [1.08, 3.80],P<0.05)、逍遥丸辅助(OR = 2.98,95%CI [1.18, 8.65],P<0.05)治疗皆显示能有效降低临床不良反应的发生率,且差异均具有统计学意义,3种干预措施两两比较发现,仅舒肝解郁胶囊辅助治疗优于解郁丸辅助治疗(OR = 1.52,95%CI [0.48, 5.11],P<0.05),其他两两比较差异无统计学意义,见表2。

2.5 概率排序

对3种干预措施进行概率排序,总有效率、HAMD 评分、不良反应均以 Rank1 为最佳,总有效率 Rank1 数值越大越好,HAMD 评分与不良反应 Rank1 数值越小越好,见图4。总有效率依次为解郁丸辅助(Rank1 概率 0.68) > 舒肝解郁胶囊辅助(Rank1 概率 0.29) > 逍遥丸辅助(Rank1 概率 0.03); HAMD 评分依次为舒肝解郁胶囊辅助(Rank1 概率 0.00) > 逍遥丸辅助(Rank1 概率 0.01) > 解郁丸辅助(Rank1 概率 0.14); 不良反应依次为舒肝解郁胶囊辅助(Rank1 概率 0.01) > 逍遥丸辅助(Rank1 概率 0.04) > 解郁丸辅助(Rank1 概率 0.09)。

5222

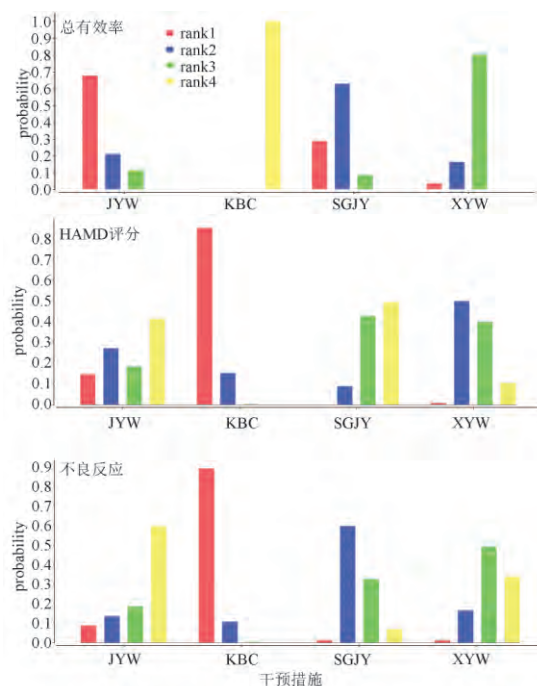


图4 各干预措施不同结局指标的概率排序

Fig.4 Ranking diagram of different outcome indicators for each intervention

3 讨论

本研究所选择的舒肝解郁胶囊、解郁丸、逍遥丸为目前上市治疗肝郁脾虚型抑郁症的3种纯中成药口服制剂,其作用机制多是通过中药多成分、多靶点、多层次、多途径相互发挥药物协同增效作用,进而加强大脑皮质抑制性而使皮质下的兴奋性下降起到镇静的作用,或促使下丘脑和海马多巴胺神经兴奋,可有效抑制5-羟色胺神经功能,通过各中药间的整体配伍进而调节各系统以起到最佳的抗抑郁作

用^[45-46]。3种中成药皆选自天然抗抑郁草药制作而成,临床皆具有较好的舒肝理气、健脾安神之效,其中舒肝解郁胶囊由贯叶连翘、刺五加组合而成,两药皆包含多种药物生物活性,可有效改变与抑郁相关的神经递质摄取量,且现代研究也证实贯叶连翘还参与机体相关功能控制的基因表达作用,配以刺五加则可有效发挥双向调节机体的中枢神经、内分泌、免疫等系统的作用,同时也充分展现中成药辅助治疗的独特优势与临床价值^[47];逍遥丸则是由经典名方逍遥散的煮散演变为丸剂而成,方中柴胡、当归与白芍不仅增强疏肝解郁、养血和血、养肝柔肝之效,茯苓与白术则健脾益气,少量薄荷与生姜可升助疏散肝经郁遏之气,进而使肝郁得以舒畅、经脉得以调达、宁心得以定志;而解郁丸则为逍遥散与甘麦大枣汤加减药味浓缩出的纯中药制剂,以调肝为主,补益为辅,补泻相用,标本兼治,且现代实验研究也证实^[48]解郁丸用药后可有效调节海马与下丘脑中不同脑区的单胺类递质,进而有效抑制相关生物胺失活的过程,从而改善抑郁症焦虑症状。本文通过数据合并及分析此3种中成药辅助治疗的疗效与安全性方面,明确三者纯中成药制剂皆具有肯定的抗抑郁疗效,应用纯草药提取物制成不仅综合疗效安全可靠,同时也有助于患者方便服用与携带进而极大的提高患者治疗的依从性。

37项临床研究的网状Meta分析结果显示:临床有效率排序第一位为解郁丸辅助治疗,其次为舒肝解郁胶囊辅助治疗,再者为逍遥丸辅助治疗;HAMD评分量表指标排序第一位为舒肝解郁胶囊,其次为逍遥丸,再者为解郁丸;不良反应发生率最低者为舒肝解郁胶囊辅助治疗,通过此3项结局指标的相互对比,可以得出解郁丸辅助治疗方面临床疗效显示最佳,但是不能降低联合西药所产生的不良反应,依据HAMD评分指标降低而言不及舒肝解郁胶囊能起到良好的缓解抑郁症状的效果,因此可以说解郁丸可有效辅助治疗肝郁脾虚型抑郁症患者以达到快速治标的疗效性,但其不良反应发生率与降低抑郁症指标方面则略显不足,而舒肝解郁胶囊虽疗效不及解郁丸辅助治疗的效果,但其有效改善肝郁脾虚型抑郁症伴发的焦虑症状以及副作用低则更显优势性,因此在一定程度上可认为若临床选择长期服药方案治疗肝郁脾虚型抑郁症的情况时,则可倾向于选取舒肝解郁胶囊辅助治疗的方案,不仅疗

效尚佳、副作用低,且服用简便、临床依从性高,成为临床方便、可靠、安全的辅助用药。

综上所述,在选择药物治疗抑郁症患者时,提高临床总有效率方面首选解郁丸,而能有效降低HAMD评分及不良反应发生率则选择舒肝解郁胶囊,因此可以看出中成药辅助治疗不管是在临床疗效还是在安全保障方面,皆具有独特的临床优势性,故认为中成药辅助治疗具有一定用药的价值性,但具体病证还应结合临床实际情况与辨证论治来进行合理的选择用药。此外,本研究从数据分析临床有效性与安全性方面尚存在文献质量的诸多缺陷如:临床文献缺乏真正的多中心、大样本的随机对照试验的文献;本身所纳入的文献质量偏低,如是否采用分配隐藏及盲法的描述尚为缺失,使研究结果存在一定偏倚风险性而影响最终结论的推广与可靠性;多数文献尚未形成客观、标准的疗效判定标准及评估准则,进而亦会降低文献的认可度与信任度;6种药物的原始研究数量均有差异性,因此网状Meta分析最终的排序结果存在不确定性^[49]。

因此采取行之有效的举措来提高文献方法学质量则显得尤为重要^[50],如纳入多中心、大样本的RCT文献,要含有明确的随机设计方案及对照方法、分配隐藏、盲法、随访等描述,进而获得高质量的临床证据进行分析;采用已颁布的国际规范化、标准化的疗效判定标准来进行评判,同时对疗效指标的选择方面应避免主观因素的影响,将脱落病例数加入到系统评价分析的例数,以减少主观性偏倚;网状Meta分析应严格按照CONSORT标准报告进行设计与实施,严格按照PICOS标准进行纳入,进而使研究能有效指导临床用药提供了可靠的证据。

[参考文献]

- [1] 王祖承. 难治性精神疾病[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2007.
- [2] 沈渔邨. 精神病学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
- [3] 喻东山, 高振忠. 精神科合理用药手册[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2005.
- [4] 中华医学会精神科学会. 中国精神疾病分类方案与诊断标准[S]. 南京: 东南大学出版社, 1995: 39.
- [5] 杨丰文, 邹佳涵, 王媛, 等. 中药注射剂治疗心力衰竭的网状Meta分析[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(6): 1247.
- [6] 马捷, 刘莹, 钟来平, 等. Jadad量表与Cochrane偏倚风险评估工具在随机对照试验质量评价中的应用与比较[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2012, 10(5): 417.
- [7] Higgins J P T, Green S. Cochrane handbook for systematic re-

- views of interventions. version 5.1.0 [EB/OL]. [2019-01-05]. www.cochrane-handbook.org.
- [8] 吴学军. 解郁丸与米安色林治疗抑郁症 90 例临床对照观察 [J]. 临床研究心理医生杂志, 2015, 21(12): 124.
- [9] 李方. 艾司西酞普兰联合解郁丸治疗抑郁症的疗效观察 [J]. 健康杂志, 2014, 7(7): 565.
- [10] 赵媛媛. 氟西汀联合舒肝解郁胶囊对抑郁症患者疗效及心率变异性影响的研究 [D]. 新乡: 新乡医学院, 2016.
- [11] 郑琳, 王丽萍, 张顺, 等. 舒肝解郁胶囊联合氟西汀治疗抑郁症 34 例临床观察 [J]. 河北中医, 2012, 34(12): 1819.
- [12] 贾淑丽, 薛愧玲. 舒肝解郁胶囊联合氟西汀治疗抑郁症 68 例疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(28): 90.
- [13] 张春霞. 舒肝解郁胶囊合文拉法辛与文拉法辛治疗抑郁症的对比分析 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(19): 170.
- [14] 唐锴, 叶庆红, 陈志斌, 等. 舒肝解郁胶囊联合文拉法辛缓释片治疗抑郁症对照研究 [J]. 河北医药, 2012, 34(6): 881.
- [15] 陈卫红. 舒肝解郁胶囊联合文拉法辛缓释片治疗抑郁症患者的疗效 [J]. 中国民康医学, 2015, 27(5): 62.
- [16] 王树锋. 舒肝解郁胶囊联合盐酸文拉法辛缓释片治疗抑郁症临床研究 [J]. 河北中医, 2015, 37(10): 1510.
- [17] 吴镛, 解朝霞, 赵忠慧. 舒肝解郁胶囊治疗抑郁症的临床疗效分析 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(10): 26.
- [18] 施荣汉. 应用舒肝解郁胶囊治疗抑郁症的临床研究 [J]. 数理医药学杂志, 2015, 28(3): 417.
- [19] 王亚军. 疏肝解郁胶囊联合文拉法辛缓释片治疗抑郁症疗效观察 [J]. 中国中医药咨询杂志, 2011, 3(18): 194.
- [20] 黄建萍. 文拉法辛缓释片联合舒肝解郁胶囊治疗抑郁症的效果评价 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2014, 14(28): 244.
- [21] 李强敏. 艾司西酞普兰联合舒肝解郁胶囊治疗抑郁症的临床效果和安全性 [J]. 国际医药卫生导报杂志, 2016, 22(14): 2146.
- [22] 刁端忠. 艾司西酞普兰联合疏肝解郁胶囊治疗抑郁症临床研究 [J]. 精神医学杂志, 2016, 29(5): 371.
- [23] 朱盛, 姜俊, 陈震雷, 等. 舒肝解郁胶囊联合艾司西酞普兰治疗抑郁症临床观察 [J]. 新中医, 2016, 48(1): 24.
- [24] 施泽金, 陶锋. 舒肝解郁胶囊联合艾司西酞普兰治疗抑郁症效果观察 [J]. 中国乡村医药, 2016, 23(21): 34.
- [25] 柯菲菲, 蓝利明. 舒肝解郁胶囊联合草酸艾司西酞普兰片治疗抑郁症临床观察 [J]. 新中医, 2016, 48(10): 46.
- [26] 刘继, 青王. 舒肝解郁胶囊联合草酸艾司西酞普兰治疗重度抑郁症浅析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(8): 74.
- [27] 李锐悦. 疏肝解郁胶囊联合艾司西酞普兰对抑郁症的疗效及安全性分析 [J]. 北方药学, 2016, 13(11): 144.
- [28] 杨娟, 孙蕾, 朱国辉. 西酞普兰合并舒肝解郁胶囊治疗抑郁症的对照研究 [J]. 中国民康医学, 2013, 25(1): 36.
- [29] 程宇. 疏肝解郁胶囊联合帕罗西汀治疗首发抑郁症效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(28): 14.
- [30] 霍军, 付慧鹏. 疏肝解郁胶囊联合帕罗西汀片治疗抑郁症 30 例 [J]. 中医研究, 2015, 28(8): 30.
- [31] 龚建兵, 康延海, 吴传东. 疏肝解郁胶囊联合度洛西汀对抑郁症患者认知功能的影响 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(24): 3539.
- [32] 温亚平. 中西医结合治疗抑郁症临床观察 [J]. 新中医杂志, 2016, 48(1): 26.
- [33] 王萍, 姜波. 舒肝解郁胶囊联合氟伏沙明治疗肝郁脾虚型抑郁临床观察 [J]. 新中医, 2015, 47(3): 52.
- [34] 范长河, 廖湘交, 姜美俊, 等. 舒肝解郁胶囊联合氟伏沙明治疗抑郁症的疗效及对睡眠影响研究 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(19): 71.
- [35] 李杰, 刘长琳, 兰胜作, 等. 丙咪嗪合并逍遥丸治疗抑郁症的临床疗效观察 [J]. 四川精神卫生, 2008, 21(2): 79.
- [36] 王华永, 张保健, 刘晓, 等. 度洛西汀联合逍遥丸治疗首发抑郁症的临床观察 [J]. 四川精神卫生, 2013, 26(1): 32.
- [37] 周东林, 夏晶, 李捷, 等. 氟伏沙明合并逍遥丸治疗抑郁症的临床观察 [J]. 四川精神卫生, 2012, 25(2): 97.
- [38] 翟秀芝, 董兰, 张吉柱. 多虑平合并逍遥丸治疗隐匿性抑郁症对照研究 [J]. 中国行为医学科学, 2001(4): 93.
- [39] 张华东, 苏慧. 帕罗西汀加逍遥丸治疗抑郁症的临床对照研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(33): 4060.
- [40] 麻赓. 逍遥丸合并西酞普兰治疗抑郁症对照研究 [J]. 卫生职业教育, 2007(1): 139.
- [41] 向琴. 逍遥丸联合帕罗西汀治疗抑郁症 38 例 [J]. 中医杂志, 2012, 53(18): 1594.
- [42] 高跃东. 逍遥丸联合舍曲林治疗抑郁症 40 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(13): 36.
- [43] 张俊. 逍遥丸联合舍曲林治疗抑郁症临床疗效观察 [J]. 中国医药科学, 2015, 5(5): 75.
- [44] 陈静. 中西医结合治疗抑郁性神经症 30 例观察 [J]. 实用中医药杂志, 2003(7): 368.
- [45] 毛庆秋, 黄真. 中药治疗抑郁症的作用机制研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(10): 877.
- [46] 张磊阳, 蒋健, 贺敏, 等. 抗抑郁中药的药理研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(24): 224.
- [47] 安泳潼, 刘力, 赵亚红, 贯叶连翘治疗抑郁症的药理机制及临床应用和调研 [J]. 上海医药, 2015, 36(9): 35.
- [48] 马荣, 姚海燕, 库宝善, 等. 解郁丸抗焦虑及催眠作用的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2006(6): 50.
- [49] Simon D, David M. 中医临床随机对照试验报告规范(征求意见稿)(英文) [J]. 中国循证医学杂志, 2007(9): 625.
- [50] 张立双, 金鑫瑶, 杨丰文, 等. 软坚散结中成药治疗乳腺增生症的网状 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(17): 3562.

[责任编辑 张燕]