

柴胡疏肝散治疗抑郁症疗效的 Meta 分析

丁怀莹

(天津市滨海新区中医医院内二科,天津 300451)

摘要:目的 评价柴胡疏肝散治疗原发性抑郁症的有效性及其安全性。方法 系统检索 Embase、Pubmed、Cochrane、CNKI、Wanfang、VIP、CHKD 等数据库的 RCT 论文,采用 Revman5.3 软件进行 Meta 分析。结果 纳入 10 项中国单中心研究共 693 例受试者。Meta 分析显示:柴胡疏肝散治疗组在临床总有效率、汉密尔顿抑郁评分降低等方面均优于对照组($P<0.05$),不良反应较少,安全性风险低。结论 柴胡疏肝散治疗原发性抑郁症疗效良好。

关键词:柴胡疏肝散;抑郁症;随机对照研究;Meta 分析

中图分类号:R286;R749.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.21.016

文章编号:1006-1959(2018)21-0056-05

Meta-analysis of the Efficacy of Chaihu Shugan Powder in the Treatment of Depression

DING Huai-ying

(Department of Internal Medicine, Subject Two, Chinese Medicine Hospital, Binhai New Area, Tianjin 300451, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Chaihu Shugan Powder in the treatment of primary depression. Methods The RCT papers of Embase, Pubmed, Cochrane, CNKI, Wanfang, VIP, CHKD and other databases were systematically searched, and Meta-analysis was performed using Revman5.3 software. Results A total of 693 subjects from 10 Chinese single-center studies were included. Meta-analysis showed that the Chaihu Shugan Powder treatment group was superior to the control group in terms of total clinical effective rate and The reduction of Hamilton's depression score was better than that of the control group ($P<0.05$), with fewer adverse reactions and lower safety risks. Conclusion Chaihu Shugan Powder has a good effect in the treatment of primary depression. Key words: Chaihu Shugan Powder; Depression; Randomized controlled study; Meta-analysis

抑郁症(depression)是一种情感性精神障碍,重症者有自杀倾向,严重危害人类身心健康。目前西医治疗的新型抗抑郁药为选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂(SSRI),该类药物作用较好,不良反应相对较少,但仍存在一定的尖端扭转室性心动过速、戒断综合症等安全风险。就中医病名而言,抑郁症与中医郁病相似,是由于情志不节、气血运行不畅所致。治疗上多以疏肝解郁、通畅气血为主。柴胡疏肝散是治疗肝气郁结型郁病的常用方剂,相关报道显示该方临床疗效良好。但是单个研究的规模小,尚不足以完全证实其治疗效果。本篇文章旨在运用 Meta 分析的方法,评测柴胡疏肝散在治疗原发性抑郁症方面的有效性、实用性、安全性,为临床精准诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 诊断及评价标准 ①西医诊断标准:参照中华医学会《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(CCMD-3)的概念,抑郁发作以心境低落为主症,从闷闷不乐到悲痛欲绝不等,严重者可出现幻觉、妄想等精神症状^[1]。抑郁症的证候评分及程度分级,根据汉密尔顿抑郁量表(HAMD)17 项版本制定。分值 ≤ 7

分无抑郁症,8~17 分为轻度抑郁症,18~24 分为中度抑郁症; >24 分为重度抑郁症。②中医诊断及疗效评定标准:参照国家中医药管理局实施的《中医病证诊断疗效标准(2012 年)》关于郁病的论述,选择肝气郁结型,主证是精神抑郁,胸胁作胀;次证是脘痞,暖气频作,善太息;舌脉为舌苔薄白,脉弦^[2]。疾病疗效评定标准主要为:显效:症状消失,情绪正常,HAMD 减分率 $\geq 70\%$;有效:症状减轻,情绪基本稳定,HAMD 减分率 30%~69%;无效:症状、情绪均无改善,HAMD 减分率 $<30\%$;恶化:病情加重,HAMD 评分无好转反而增加。

1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准:①数据库建立初始到 2018 年 6 月 30 日在国内外杂志上公开发表的文献,中文和英文均纳入。②西医符合抑郁症诊断;中医符合郁病肝气郁结型的诊断。③标注随机、半随机的随机对照临床试验,无论盲法、非盲法均予采用。④文献质量评测依据改良 Jadad 量表^[3]标准进行,以评分 ≥ 1 分为纳入界限。排除标准:①继发于其他疾病的抑郁症。②最后结论和观测指标意义不同。重复发表的文献,仅采用最早 1 篇。

1.3 治疗与对照方法 观察组给予柴胡疏肝散组成原方,或柴胡疏肝散原方加减(增删的药物比例小于原方的 50% 即不超过三味药,并且不可缺少君药柴

作者简介:丁怀莹(1978.4-),女,天津蓟县人,博士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗心身及内分泌疾病

胡和臣药香附、川芎,每味药物的剂量可适当变化),上述中药每日口服,同时给予西医基础治疗,剂量、疗程不限;对照组既可以是与治疗组相同的单纯西医基础治疗,又可以设定其他中药汤剂、中成药、西药等。

1.4 数据检索及获得

1.4.1 数据库选择 英文库:遴选 Embase、Pubmed、Cochrane 图书馆数据库。中文库:中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方论文期刊库(Wanfang)、维普中文科技期刊库(VIP)中国医院数字图书馆(CHKD)等。检索时间均为各库建立初始至 2018 年 6 月 30 日,相关参考文献同时检索,计算机不能获得的全文,于天津中医药大学图书馆的过刊数据库进行手工检索,未进行灰色文献的人工检索。

1.4.2 数据获取 选择 2 名医务人员分别进行检索,首次以论文题目和摘要的一般阅读为主,与纳入标准一致的文献需进行全文浏览,摘录重点数据后,判定采纳与否。若存在歧义,需多次讨论并咨询专家,再做出最终决定。资料提取项目有:①一般信息:题目、国别、时间、作者、性别、年龄、样本量等;②治疗方法:药剂、药量、疗程、时段、疗效标准等;③观测指标。

1.5 主要结局指标 ①汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分缓解情况;②临床总有效率(主要以 HAMD 减分

率界定);③抑郁自评量表(SDS)改善状况;④Beck 抑郁自评问卷(BDI)评分缓解情况;⑤临床疗效总评量表疾病严重程度 (CGI-SI)评分改善状况。减分率(%)=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分×100%。减分率≥75%为痊愈,50%~74%为显效,25%~49%为有效,<25%为无效。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 使用 Revman5.3 软件进行 Meta 分析。异质性采用 χ^2 检验,当 $P>0.1$ 和 $I^2<50\%$,表明文献存在同质性,采用固定效应模型分析。若检验结果存在异质性($P<0.1$ 和 $I^2\geq 50\%$),以随机效应模型统计,并分析异质性来源。计量资料以 SMD 或 WMD 表示。以 CI 代表 95%可信区间。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况 依据既定的检索策略获得的文献共 359 篇,其中中文文献 317 篇,英文文献 42 篇,去除重复后剩余 217 篇,筛掉继发性抑郁症、理论探析、临床个案、专家治验、基础实验等不符合纳入标准的论文 164 篇,对剩余的 53 篇文章进行进一步选择。经审阅全文,评测质量,再次删除 Jadad 评分<1 分以及干预措施不符的文献 43 篇,最后纳入 10 篇^[4-13],均是中文 RCT 研究,纳入文献的基本信息见表 1。

表 1 纳入文献基本信息

纳入研究	样本数(n)	年龄中位数(岁)		性别(男/女)		基线可比性 (是/否)	治疗措施	疗程 (d)	ITT 分析 有/无	评价指标代码
	治疗组/对照组	治疗组/对照组	治疗组/对照组	治疗组/对照组	治疗组/对照组		治疗组/对照组			
王任昌 ^[4] 2013 年	40/40	33.60	34.70	18/22	21/19	是	柴胡疏肝散/帕罗西汀	42	无	①②
张 勇 ^[5] 2016 年	43/43	34.18	36.70	22/21	22/21	是	柴胡疏肝散/帕罗西汀	42	无	①②
邵学清 ^[6] 2016 年	15/13	37.40	36.70	8/7	7/6	是	柴胡疏肝散/氟西汀	42	无	①②
林 冰 ^[7] 2011 年	30/30	52.13	53.80	13/17	15/15	是	柴胡疏肝散/氟西汀	20	无	①②③
邓盛祚 ^[8] 2012 年	53/48	未述	未述	28/25	23/25	是	柴胡疏肝散+西酞普兰/ 西酞普兰	56	无	①②
古小霞 ^[9] 2016 年	30/30	33.10	32.80	18/12	16/14	是	柴胡疏肝散+米氮平片/ 米氮平片	56	无	①②
刘朝阳 ^[10] 2015 年	35/34	49.12	48.46	21/14	19/15	是	柴胡疏肝散+阿米替林/ 阿米替林	90	无	①②③
刘兰英 ^[11] 2012 年	30/32	40.50	36.60	11/19	12/20	是	柴胡疏肝散+文拉法辛/ 文拉法辛	28	无	①
刘建平 ^[12] 2001 年	42/42	未述	未述	22/20	19/23	是	柴胡疏肝散+氟西汀/ 氟西汀	28	无	①②④
程淑英 ^[13] 2007 年	33/30	37.10	36.70	18/15	16/14	是	柴胡疏肝散+氟西汀/ 氟西汀	42	无	①②⑤

2.2 纳入文献质量 入选的 10 篇文献中,均提到“随机”字样,但未写出具体的随机方法,1 篇文献提到“单盲法”。Jadad 评分仅有 1 篇为 3 分,剩余 9 篇均为 2 分,文章质量较低。收录的 10 篇文章中,全部为我

国单中心研究,共有 693 例受试者,治疗组 351 例,对照组 342 例。Cochrane 偏倚检验表明低风险居多,失访、检测、选择偏倚较少,其他偏倚全部未予记录,见表 2、图 1、图 2。

表 2 Jadad 量表评测结果

作 者	随机及形式	分配隐藏	盲法	失访或退出	总分
王任昌	随机,未叙述方法	未描述	未提及	无	2
张勇	随机,未叙述方法	未描述	未提及	无	2
邵学清	随机,未叙述方法	未描述	未提及	无	2
林冰	随机,未叙述方法	未描述	未提及	无	2
邓盛祚	随机,未叙述方法	未描述	未提及	无	2
古小霞	随机,未叙述方法	未描述	未提及	无	2
刘朝阳	随机,未叙述方法	未描述	单盲	无	3
刘兰英	随机,未叙述方法	未描述	未提及	无	2
刘建平	随机,未叙述方法	未描述	未提及	无	2
程淑英	随机,未叙述方法	未描述	未提及	无	2

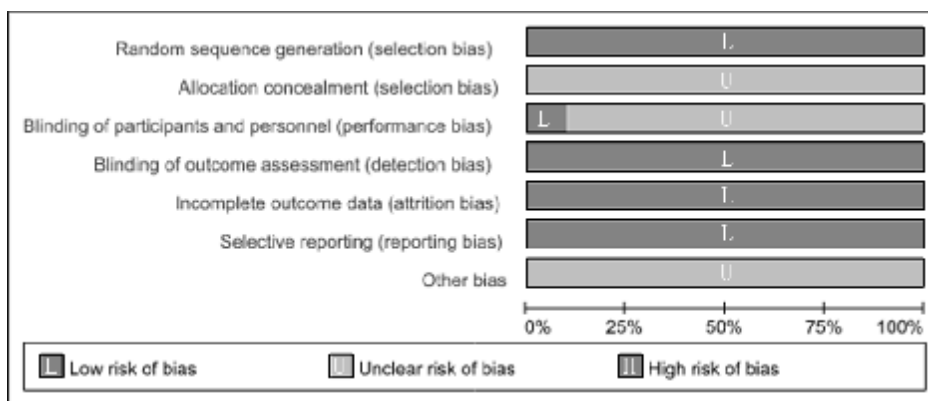


图 1 Cochrane 偏倚评价(总体比率)

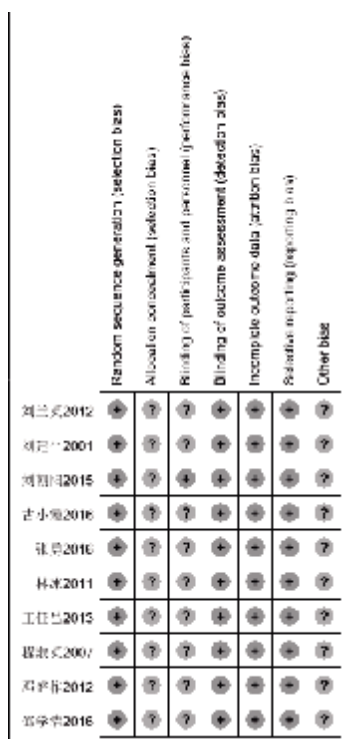


图 2 Cochrane 偏倚分析(单个研究)

2.3 治疗结果评价

2.3.1 临床总有效率 共有 9 篇文章观察了临床总有效率,给予异质性检测得出 $P=0.35$, $I^2=10\%$,显示各个研究之间具备同质性,所以可采用固定效应模式。效应值合并之后 RR 为 1.10,95%可信区间为 (1.04, 1.16),统计学差异显著($P<0.01$)。表明在总体疗效方面,以柴胡疏肝散为主方的治疗效果比对照组更好,见图 3。

2.3.2 汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分降低情况 纳入的 10 篇文章均描述了 HAMD 评分的降低情况,异质性检验后看到 $P<0.01$, $I^2=98\%$,提示各研究间的异质性突出,故而选择随机效应模型。计算后 WMD=-3.05,95%CI 显示为(-5.61, -0.49),而最终的 $P=0.02$,差异具有统计学意义。证明从 HAMD 评分的降低情况看,柴胡疏肝散为主方的治疗组相较于对照组效果更为明显,见图 4。

2.3.3 发表偏倚评估 对全部的 10 篇文献进行漏斗图检测,从图形可以看出有不对称现象,表明存在部

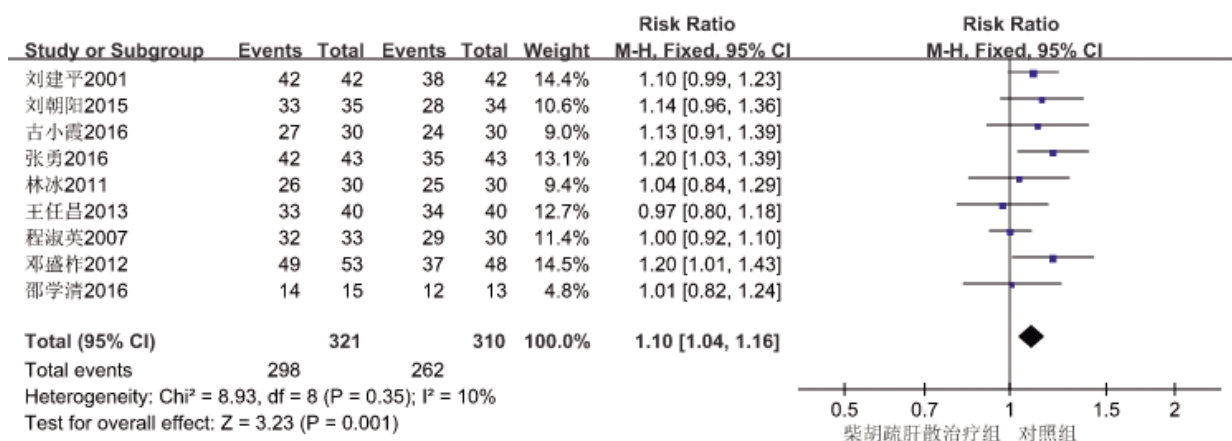


图 3 柴胡疏肝散治疗组 VS 对照组总有效率比较的森林图

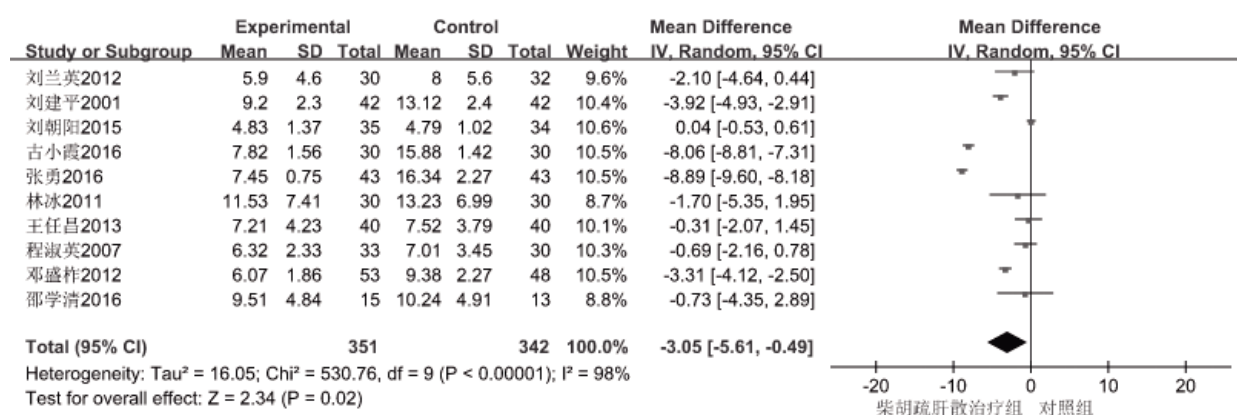


图 4 柴胡疏肝散治疗组 VS 对照组 HAMD 评分降低情况的森林图

分发表偏倚,可能与某些阴性结果的研究未发表有关,见图 5。

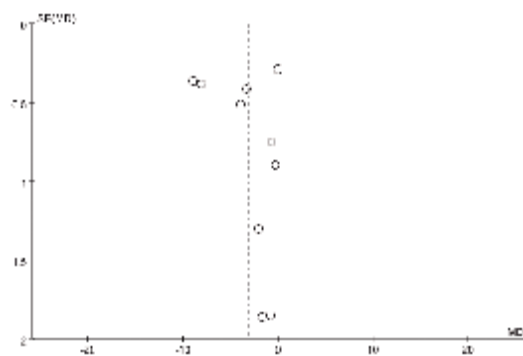


图 5 柴胡疏肝散治疗组 VS 对照组 HAMD 评分降低情况的漏斗图

2.4 安全性评价 在 10 个纳入研究中,有 4 篇文献使用治疗副反应量表(TESS)进行了评分,1 篇文章以抗抑郁剂副反应量表(SERS)为标准进行了评分,3 项研究记录了治疗过程中曾经出现的不良反应,其余 2 篇文章未描述不良反应。通过分析得出,常出现的不良反应有便秘、汗出、口干、恶心、头晕、乏力等,上述症状在对照组出现的频率和程度较治疗组更为严

重,差异有统计学意义,表明给予柴胡疏肝散为主方进行治疗安全性更高,不良反应更少。

3 讨论

3.1 柴胡疏肝散疗效的现代基础研究 柴胡疏肝散出自明代医著《景岳全书》,临床应用广泛,涉及内科、男科、妇科、心身科等系统疾病。现代研究表明,柴胡疏肝散对神经传递、免疫功能、内分泌代谢等均有干预作用。柴胡疏肝散能提高模型大鼠海马组织内 5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素等的含量,增强 5-羟色胺 1A、PDE4 的三个亚型 A、B、D 的 mRNA 的基因表达,提示本药具有抗抑郁效果^[14-16]。同时,柴胡疏肝散能够提升模型小鼠 CAT、SOD 活性,对自由基 DPPH、O₂[·]和·OH 有较强的清除能力,表明本药具有清除自由基和抗氧化能力^[17]。上述研究为柴胡疏肝散具备的疏肝解郁、和血通络中医作用提供了现代医学理论证据。

3.2 纳入文献的局限性 根据探讨目的和纳排标准,最终入选的文章共有 10 篇,数量相对较少。试验均为中文、单中心,总体样本量不大,为 693 例。所有文

章对随机化方法和分配隐藏方案描述不足;部分文献未计算受试者年龄中位数;未具体记载病例脱落退出、远期疗效随访等资料。总之,纳入文献质量总体较低,存在失访、检测、选择等方面的偏倚风险。漏斗图结果显示,存在一定的发表偏倚,可能与某些阴性结果的研究未发表有关。

3.3 计量资料的异质性分析 HAMD 评分一致性检测存在明显的异质性,故而积极寻找异质性的来源。按照目标数值大小、治疗时间长短、治疗组柴胡疏肝散单用或联合西药等方面进行亚组分析,结果显示仍然存在异质性,考虑差异的来源除了与上述原因相关之外,可能还与其它潜在的因素有关。

3.4 临床评价的远期展望 从现有文献来看,柴胡疏肝散治疗抑郁症的优质研究相对较少,需要采用大样本量、多中心、随机和盲法科学、分配隐藏规范、紧密随访的临床科研设计,以提高研究结果的真实性、可重复性。应根据抑郁症现有的临床特点,设定合理的干预方法、试验周期、观察指标等,使研究结果具有更好的实用价值。

参考文献:

- [1]中华医学会精神科分会.中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)[M].济南:山东科学技术出版社,2001:48.
- [2]国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].北京:中国中医药出版社,2012:33.
- [3]Jadad AR,Moore RA,Carroll D,et al.Assessing the quality of reports of randomized clinical trials:is blinding necessary?[J].Control ClinTrials,1996,17(1):1-12.
- [4]王任昌,朱自强.柴胡疏肝散治疗抑郁症临床观察[J].实用中医药杂志,2013,29(4):258-259.
- [5]张勇.柴胡疏肝散治疗肝气郁结型郁证 43 例[J].中国中医药现代远程教育,2016,14(24):85-86.
- [6]邵学清.柴胡疏肝散加减治疗抑郁症 28 例临床体会[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(53):181-183.
- [7]林冰,夏进.加味柴胡疏肝散治疗抑郁症临床研究[J].新中医,2011,43(8):36-37.
- [8]邓盛祚.柴胡疏肝散加味结合西酞普兰治疗抑郁症的疗效观察[J].中国当代医药,2012,19(12):81-82.
- [9]古小霞.柴胡疏肝散配合米氮平片治疗抑郁症临床观察[J].中医临床研究,2016,8(2):82-83.
- [10]刘朝阳.柴胡疏肝散加减联合阿米替林治疗抑郁症的疗效分析及安全性评价[J].四川中医,2015,33(7):81-83.
- [11]刘兰英,王佩蓉,顾成宇,等.柴胡疏肝散合并文拉法辛对抑郁症肝郁气滞型的随机对照研究[J].浙江医学教育,2012,11(5):51-53.
- [12]刘建平.柴胡疏肝散合并氟西汀治疗抑郁症的临床观察[J].山西中医学院学报,2001,2(4):31-32.
- [13]程淑英,李凌,李建明.中西药联用治疗抑郁症临床观察[J].辽宁中医杂志,2007,34(7):957-958.
- [14]王永志,杜仪,韩玉,等.柴胡疏肝散对抑郁症大鼠海马神经递质含量的影响[J].北京中医药,2014,33(1):50-53.
- [15]刘英,徐爱军,田艳霞,等.柴胡疏肝散对抑郁症大鼠海马 5-HT 及 5-HT_{1A} 表达的影响[J].河北北方学院学报(自然科学版),2013,29(5):65-70.
- [16]杜雅薇,岳广欣,王蓬文,等.柴胡疏肝散对肝郁证模型大鼠脑海马磷酸二酯酶-4 及其亚型表达的影响[J].中华中医药学刊,2014,32(1):178-180.
- [17]任鹏,王林林,许飞虹,等.柴胡疏肝散醇提物的抗氧化活性[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(10):161-164.

收稿日期:2018-7-18;修回日期:2018-7-31

编辑/肖婷婷