

舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁的疗效与安全性的系统评价

黄玲*, 陈路佳, 刘立立, 唐榕, 陈姝, 胡正波[#](解放军第452医院, 成都 610021)

中图分类号 R749.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)32-3043-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.32.22

摘要 目的:系统评价舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁症的疗效及安全性。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、EMbase、PubMed、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、维普数据库、万方数据库中关于舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁症的随机对照试验(RCT)。由两名数据员按纳入与排除标准独立筛选试验,并对纳入研究的方法学质量进行评价,提取资料;用 Rev Man 5.14 统计学软件对数据进行 Meta 分析。结果:共纳入 15 项 RCT,包括 1 240 例患者。Meta 分析结果显示,舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁症的总有效率高于对照组,但两组比较差异无统计学意义[OR=1.35, 95% CI(0.89, 2.07), $P=0.16$];改善汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分值优于对照组[MD=-1.39, 95% CI(-2.52, -0.26), $P=0.02$],不良反应发生率低于对照组[OR=0.44, 95% CI(0.26, 0.73), $P<0.01$],两组比较差异有统计学意义。结论:舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁症疗效和安全性均较好。由于纳入研究质量不统一,本结论尚需要更多大样本、高质量的 RCT 予以证实。

关键词 舒肝解郁胶囊;抑郁症;随机对照试验;系统评价

A Systematic Review of Therapeutic Efficacy and Safety of Shugan Jieyu Capsules in the Treatment of Mild to Moderate Depression

HUANG Ling, CHEN Lu-jia, LIU Li-li, TANG Rong, CHEN Shu, HU Zheng-bo (No. 452 Hospital of PLA, Chengdu 610021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and safety of Shugan jieyu capsules in the treatment of mild to moderate depression. METHODS: Retrieved from Cochrane library, EMbase, PubMed, CNKI, CBM, VIP, Wanfang database, RCT about Shugan jieyu capsules in the treatment of mild to moderate depression were collected. 2 reviewers independently retrieved the literatures according to the inclusion and exclusion criteria, evaluated the methodological quality of included trials, and extracted data. The data analysis was performed by Rev Man 5.14 software. RESULTS: A total of 15 RCT were included, involving 1 240 patients. Results of Meta-analysis showed that total effective rate of Shugan jieyu capsule group was higher than control group in the treatment of mild to moderate depression, there was no statistical significance between 2 groups [OR=1.35, 95% CI(0.89, 2.07), $P=0.16$]; HAMD score of Shugan jieyu capsule group was better than that of control group [MD=-1.39, 95% CI(-2.52, -0.26), $P=0.02$], and the incidence of ADR in Shuganjieyu capsule group was also better than in control group [OR=0.44, 95% CI(0.26, 0.73), $P<0.01$]. There was statistical significance. CONCLUSIONS: Shugan jieyu capsule is effective and has good safety in the treatment of mild to moderate depression. However, due to the quality of included studies, more large-scale high-quality RCT are needed.

KEY WORDS Shugan jieyu capsule; Depression; Randomized controlled trial; Systematic review

抑郁症是一种以抑郁心境为主要表现的疾病,通常指的是情绪障碍,是一种以心境低落为主要特征的综合征^[1]。抑郁症对人们的身心健康有着巨大的危害,该病属于典型的精神疾病。传统抗抑郁的治疗方法一般采用口服三环类、选择性5-羟色胺(HT)再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂等抗抑郁药,但这些药物通常存在着起效慢、疗效欠佳等问题,还有一些药物因副作用大,降低了患者对治疗的依从性,造成患者病情反复发作甚至加重。研究^[2]表明,作为一种5-HT选择性极强的新型抗抑郁药物,舒肝解郁胶囊在治疗抑郁症方面具有起效迅速、疗效较好等优势,被大多抑郁症患者接受。

虽然舒肝解郁胶囊在我国临床中被用于轻、中度抑郁的

治疗,但通过检索文献发现,尚未见对舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁症的疗效和安全性的循证研究。因此,本研究拟采用 Meta 分析的方法对舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁症的疗效和安全性进行系统评价,以为临床治疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 纳入舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁症的随机对照试验(RCT),无论是否盲法、是否发表。语言限制为中文和英文。

1.1.2 研究对象 轻、中度抑郁症患者,诊断均符合中国精神障碍分类与诊断标准第三版(CCMD-3)有关单相抑郁发作或双相情感障碍的抑郁发作诊断标准,不受年龄、种族、性别的影响,纳入患者汉密尔顿抑郁量表(HAMD17项)评分 ≥ 17 分且 ≤ 28 分。排除有严重躯体疾病者、有自杀倾向者、酒精和药

*药师,本科。研究方向:临床药学。电话:028-86590459。E-mail:fengling72798701@126.com

[#]通信作者:副主任药师。研究方向:药事管理、临床药学。电话:028-86590459。E-mail:huzhengbo136@sohu.com

物依赖者、继发于其他精神疾病的抑郁发作者及妊娠与哺乳期妇女。

1.1.3 干预措施 对照组采用帕罗西汀、西普酞兰、舍曲林、氟西汀、氟哌噻吨美利曲辛或安慰剂治疗;治疗组采用舒肝解郁胶囊治疗。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为总有效率,次要结局指标为HAMD评分及不良反应发生率。

1.2 检索策略

计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP)、万方数据库,检索时间均为建库至2013年3月。中文检索词:“舒肝解郁胶囊”“轻、中度抑郁症”“随机对照试验”;英文检索词:“Shugganjieyu Capsule”“Mild to moderate depression”“randomized controlled trail”等。文献检索语种为中文和英文。

1.3 文献筛选

根据检索策略检索出相关文章,并通过各种途径收集文献全文,然后仔细阅读全文,剔除重复的报道。两名互相独立的研究人员根据纳入标准对初筛所得文献的标题、摘要和全文进行独立的阅读、评估和筛选,把不符合条件的研究剔除,并且在“排除研究原因”栏陈述理由。而后交叉核对,意见不一致时通过讨论或征求第三方意见解决。

1.4 质量评价及资料提取

笔者对包括受试者基本信息、研究方法、干预措施和结局指标在内的数据进行提取,由两名相互独立的评价者把数据录入到数据提取表中,并通过讨论或者询问第三方的方式对所有的分歧进行慎重考虑。根据“Cochrane 图书馆用户手册”5.0推荐的方法,对以下指标进行评价:随机序列产生、隐藏分配、盲法、不完整资料偏移、选择性报道及其他可能偏倚。各个疗效判定指标的分析采用意向性分析。若文献失访人数超

过10%,要进一步分析失访原因,且该文献不纳入。

1.5 统计学方法

采用 Rev Man 5.14 统计学软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度/危险比(RR)或比值比(OR)及其95%可信区间(CI)表示;对于计量资料,当各临床试验采用相同的测量工具进行测量时,计算加权均数差(WMD)及其95%CI,否则计算标准化均数差(SMD)及其95%CI。各研究间的异质性采用 χ^2 检验,对无统计学异质性($P>0.10, I^2<50%$)的研究采用固定效应模型进行分析,反之($P\leq 0.10, I^2\geq 50%$)则采用随机效应模型分析。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果

按照检索策略共检索到原始文献81篇,去除重复文献55篇,阅读题目、摘要和全文后,排除综述、基础或动物实验、治疗疾病为非目标疾病、试验组未设常规治疗、重复报道、明显伪造抄袭已发表临床试验设计等不符合要求的文献11篇,最终纳入15篇文章^[1-15](16项RCT),均为中文。

2.2 纳入研究概述

纳入研究试验样本量为60例~120例,总计1240例患者纳入本研究。无一项研究对样本量进行预先计算。本系统评价纳入的16项研究均为平行设计的RCT,并且所有文献均描述分组后两组基线具有相似性。疗效判定标准:采用HAMD抑郁量表对患者进行评价。痊愈:HAMD评价得分减分率 $\geq 75%$;显效:HAMD评价得分减分率 $<75%$ 且 $\geq 50%$;有效:HAMD评价得分减分率 $<50%$ 且 $\geq 25%$;无效:HAMD评价得分减分率 $<25%$ 。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

2.3 纳入研究基本信息

纳入的16项研究的基本信息详见表1;质量评价结果详见表2。16项研究均为RCT,有5项研究^[6-7,9-10,14]采用了随机数字表法进行了隐藏分组,有2项研究^[13]采用了双盲临床试验设计。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	例数 治疗组/对照组	疗程, 周	干预措施		结局指标
			治疗组	对照组	
陈峰 ^[1] (2012)	38/38	6	舒肝解郁胶囊0.72 mg, bid	舍曲林50 mg/d	①②③
潘振山 ^[2] (2012)	63/57	6	舒肝解郁胶囊0.72 mg, bid	西酞普兰20 mg/d, 每天早晨一次性口服	①②③
李新纯 ^[3] (2010)	60/60	6	舒肝解郁胶囊0.72 mg, bid	西酞普兰20 mg/d, 每天早晨一次性口服	①②③
吴宏 ^[4] (2012)	30/30	6	舒肝解郁胶囊0.72 mg, bid	西酞普兰20 mg/d, 每天早晨一次性口服	①②
张玉琦 ^[5] (2012)	56/56	6	舒肝解郁胶囊0.72 mg, bid	百优解20 mg/d, 每天早晨一次性口服	①②③
吴黎明 ^[6] (2010)	30/28	6	舒肝解郁胶囊0.72 mg, bid	帕罗西汀20 mg/d, 每天早晨一次性口服	①②③
林耀平 ^[7] (2010)	40/40	6	舒肝解郁胶囊0.72 mg, bid	舍曲林50 mg, 口服, qd	①②
黄朝华 ^[8] (2011)	30/30	6	舒肝解郁胶囊0.72 mg, bid	西酞普兰20 mg/d, 每天早晨一次性口服	①②③
宋宝华 ^[9] (2011)	30/30	6	舒肝解郁胶囊0.72 mg, bid	舍曲林50 mg/d, 每天早晨一次性口服	①②③
舒民 ^[10] (2012)	59/59	6	舒肝解郁胶囊0.72 mg, bid	盐酸氟哌噻吨美利曲辛, 每天2片	①②③
刘翠春 ^[11] (2012)	33/33	6	舒肝解郁胶囊0.72 mg, bid	西酞普兰20 mg/d, 每天早晨一次性口服	①
林耀平 ^[12] (2010)	40/40	6	舒肝解郁胶囊0.72 mg, bid	舍曲林50 mg, 口服, qd	①②
孙新宇 FAS ^[13] (2009)	76/36	6	舒肝解郁胶囊0.72 mg, bid	安慰剂1粒/d, 每天早晨一次性口服	①②③
孙新宇 PP ^[13] (2009)	78/38	6	舒肝解郁胶囊0.72 mg, bid	安慰剂1粒/d, 每天早晨一次性口服	①②③
张德源 ^[14] (2012)	30/28	6	舒肝解郁胶囊0.72 mg, bid	帕罗西汀20 mg/d, 每天早晨一次性口服	①③
廖志山 ^[15] (2011)	31/30	4	舒肝解郁胶囊0.72 mg, bid	安慰剂	②

注:①总有效率;②HAMD评分值;③不良反应发生率

note: ①effective rate; ②HAMD score; ③adverse drug reaction

表2 纳入研究质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	是否随机对照	隐藏分组	盲法	不完整资料偏移	选择性报告结果	其他偏倚来源
陈峰 ^[1] (2012)	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
潘振山 ^[2] (2012)	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
李新纯 ^[3] (2010)	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
吴宏 ^[4] (2012)	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
张玉琦 ^[5] (2012)	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
吴黎明 ^[6] (2010)	随机数据表法	是	未描述	完整	不清楚	不清楚
林耀平 ^[7] (2010)	随机数据表法	是	未描述	完整	不清楚	不清楚
黄朝华 ^[8] (2011)	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
宋宝华 ^[9] (2011)	随机数据表法	是	未描述	完整	不清楚	不清楚
舒民 ^[10] (2012)	随机数据表法	是	未描述	完整	不清楚	不清楚
刘翠春 ^[11] (2012)	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
林耀平 ^[12] (2010)	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
孙新宇FAS ^[13] (2009)	是	未描述	双盲	完整	不清楚	不清楚
孙新宇PP ^[13] (2009)	是	未描述	双盲	完整	不清楚	不清楚
张德源 ^[14] (2012)	随机数据表法	是	未描述	完整	不清楚	不清楚
廖志山 ^[15] (2011)	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚

2.4 Meta分析结果

2.4.1 总有效率 15项研究^[1-14]报道了总有效率,各研究间有统计学异质性($P=0.04, I^2=42%$),采用随机效应模型进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁症的总有效率高于对照组,但两组比较差异无统计学意义[OR=1.35, 95%CI(0.89, 2.07), $P=0.16$]。

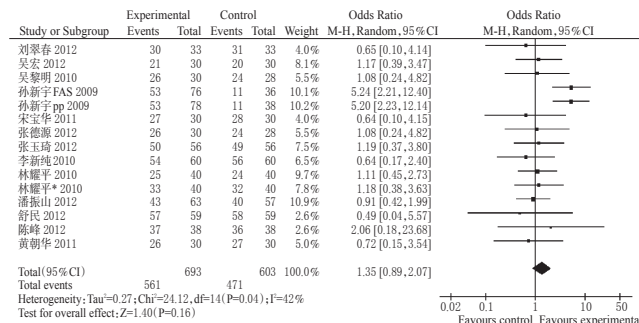


图1 两组总有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate in 2 groups

2.4.2 HAMD评分值 14项研究^[1-10, 12-13, 15]报道了HAMD评分值,各研究间有统计学异质性($P<0.10, I^2=80%$),采用随机效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁症的HAMD评分值优于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=-1.39, 95%CI(-2.52, -0.26), $P=0.02$]。

2.4.3 不良反应发生率 11项研究^[1-3, 5-6, 8-10, 13-14]报道了不良反应发生率,各研究间有统计学异质性($P<0.01, I^2=58%$),采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁症的不良反应发生率低于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=0.44, 95%CI(0.26, 0.73), $P<0.01$]。

2.5 敏感性分析和发表偏倚评价

由于纳入的16项研究的方法学质量不高,故采用每次去除一项试验后再重新统计的方法对Meta分析结果进行敏感性

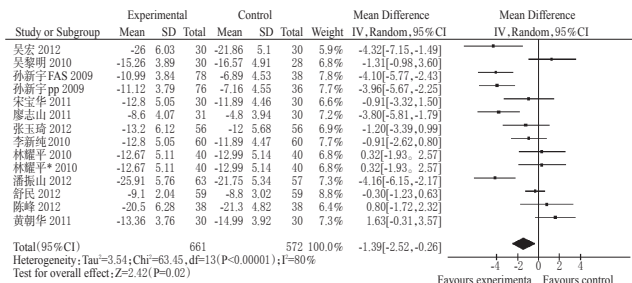


图2 两组HAMD评分值的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the scores of HAMD in 2 groups

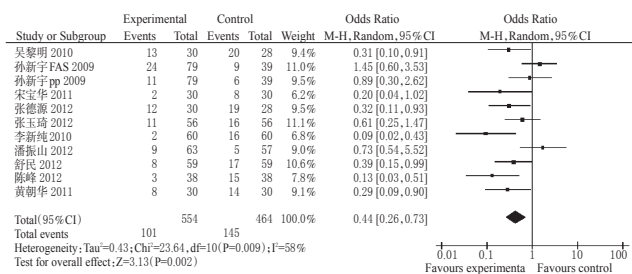


图3 两组不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

分析。所有研究在剔除前、后分析结果无显著性差异,提示所有Meta分析结果稳定。对有HAMD评分值的研究进行了倒漏斗图分析(图4),倒漏斗图显示不完全对称,提示可能存在发表偏倚。

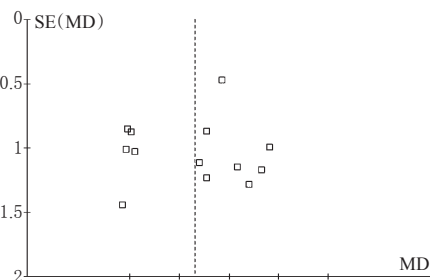


图4 两组HAMD评分值的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot of the scores of HAMD in 2 groups

3 讨论

3.1 药理作用

抑郁症是一种以抑郁发作为表现的心境障碍,主要表现为心境不佳并同时伴有相应思维和行为改变,如情绪低落、思维迟钝和言语动作减少等,严重时可出现自残、自杀倾向。目前,对于引起抑郁的病因和发病机制尚不明确。主要考虑可能存在家族遗传因素、神经生物因素、心理社会因素。而在神经生物因素方面,主要为神经递质学说:认为抑郁症是患者的5-羟色胺(5-HT)以及去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)水平低下造成的。而抗抑郁药物则是通过抑制神经递质的再摄取,增加突触间隙神经递质的浓度来改善临床症状的。如,抗抑郁药盐酸舍曲林是5-HT选择性再摄取抑制剂(SSRI)之一,其通过抑制神经元突触前膜来抑制5-HT泵对5-HT的再摄取,

从而增加突触前隙 5-HT 的浓度,增强 5-HT 功能,达到治疗抑郁症的目的^[1]。

舒肝解郁胶囊是纯中药复方制剂,是第一个被国家食品药品监督管理局批准的治疗轻、中度抑郁症的中成药,它是由贯叶金丝桃和刺五加组成。贯叶金丝桃又称贯叶连翘,国外称为圣·约翰草,属藤黄科金丝桃属植物。研究^[16]表明,其对 5-HT、NE、DA 的再摄取均有明显的抑制作用,对中枢神经系统有激活松弛的作用,除能明显改善抑郁症患者情绪外,还有抗焦虑和烦躁不安的作用。它主要通过非特异竞争性抑制 5-HT、NE 和 DA 的重吸收,使突触间隙神经递质的浓度增加,下调突触前膜肾上腺素能受体密度,抑制单胺氧化酶 A、B 的活性及调节丘脑-垂体-肾上腺轴作用等起到抗抑郁的作用^[17];此外,贯叶金丝桃还通过下调肾上腺素受体的密度,最终使大脑中单胺类神经递质的浓度恢复到正常水平^[18],因而从根本上治疗抑郁。现代研究^[9]认为,刺五加具有镇静、抗疲劳、促进细胞免疫和体液免疫等作用。在强迫游泳实验中,能延长大鼠的游泳时间,抑制运动所致 5-HT 的合成和色氨酸羟化酶的表达,降低 5-HT 浓度,起到抗疲劳、抗氧化应激损伤作用;此外,刺五加还可剂量依赖性增加大鼠全脑的 NE 和 DA 水平^[9];单次或长达 2 周服用刺五加,可显著升高纹状体中的 DA 水平、升高前额皮层和下丘脑前部的 NE 水平、升高大部分脑区(皮层下丘脑、纹状体、海马、黑质、脑桥)的 NE 水平。因此,舒肝解郁胶囊可在分子水平上影响抑郁症的多个疾病相关生物过程,如递质的转运、神经肽内分泌调节、突触生长与重塑、神经保护等环节,从而起到抗抑郁作用。

3.2 疗效与安全性

本研究结果显示,舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁症在总有效率及 HAMD 评分值上均优于对照组,虽然总有效率两组比较差异无统计学意义,但 HAMD 评分值改善优于对照组。有研究^[9-10]表明,舒肝解郁胶囊可引起疲劳、乏力、恶心、胃肠道不适、食欲减退、心慌、失眠、头痛头晕等不良反应,但这些不良反应较轻微,对症治疗后均得到了有效缓解。本研究结果显示,舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁症的不良反应发生率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义,表明舒肝解郁胶囊在治疗轻、中度抑郁症方面具有良好的安全性。

随着对抑郁症认识的加深,理想的抗抑郁药不仅要求有良好的疗效,而且还要有较好的安全性和耐受性。本研究^[1-15]表明,舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁症患者的疗效与常规抗抑郁治疗(帕罗西汀、西普酞兰、舍曲林、氟西汀、氟哌噻吨美利曲辛等)相当,且安全性亦优于常规治疗,为临床治疗轻、中度抑郁症患者提供了新的选择。

3.3 本研究的意义和不足

近年来,多项研究^[1-19]均肯定了舒肝解郁胶囊在轻、中度抑郁症方面的治疗作用,本系统评价的结果也证实了舒肝解郁胶囊在轻、中度抑郁症方面的疗效与安全性。但是,从客观上来看,本系统评价仍存在纳入研究样本量较小、治疗组和对照组治疗剂量固定、治疗时间较短等不足,致使本 Meta 分析在研究设计、实施等方面存在缺陷,偏倚风险较高,从而影响了本研究结果的真实性和可靠性。因此,需要进行大规模、多中

心、严格设计和实施的 RCT 来进一步评价舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁症的有效性与安全性。

参考文献

- [1] 陈峰,张伟.舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁症的效果及安全性研究[J].解放军医药杂志,2012,24(150):7.
- [2] 潘振山,祁继鹏.舒肝解郁胶囊与西酞普兰治疗轻、中度抑郁症对比分析[J].中国保健营养,2012,22(20):4 639.
- [3] 李新纯,唐武.舒肝解郁胶囊与西酞普兰治疗轻、中度抑郁症的疗效对照观察[J].实用预防医学,2010,17(2):328.
- [4] 吴宏.舒肝解郁胶囊与西酞普兰治疗轻、中度抑郁症对照研究[J].中国民康医学,2012,24(12):1 428.
- [5] 张玉琦,顾君.舒肝解郁胶囊治疗轻、中度老年抑郁症临床对照研究[C]//中国中西医结合学会精神疾病专业委员会第十一届学术年会.义乌:中国中西医结合学会,2012.
- [6] 吴黎明,彭永红.舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁发作临床研究[J].光明中医,2010,25(12):2 249.
- [7] 林耀平,陈明钟.舒肝解郁胶囊治疗轻、中度肝气郁结型抑郁症 40 例[J].福建中医药,2010,41(6):18.
- [8] 黄朝华.舒肝解郁胶囊治疗轻、中度精神分裂症后抑郁的疗效观察[J].内蒙古中医药,2011(23):53.
- [9] 宋宝华,王世锴.舒肝解郁胶囊治疗轻、中度首发抑郁症的疗效观察[J].现代实用医学,2011,23(9):1 025.
- [10] 舒民,张国强.舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁障碍的疗效及依从性对照研究[J].河北医药,2012,34(12):1 883.
- [11] 刘翠春,张帆.舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁症 33 例观察[J].浙江中医杂志,1999,47(490):41.
- [12] 林耀平,陈明钟.舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁症的临床研究[C]//中国中西医结合学会精神疾病专业委员会第十届学术会议.厦门:中国中西医结合学会,2010.
- [13] 孙新宇,陈爱琴.舒肝解郁胶囊治疗轻、中度抑郁症的随机双盲安慰剂对照研究[J].中国新药杂志,2009,18(5):413.
- [14] 张德源,向燕卿.舒肝解郁胶囊与帕罗西汀治疗轻、中度抑郁症患者的对照研究[J].临床精神医学杂志,2012,22(4):288.
- [15] 廖志山,富蓉.舒肝解郁胶囊治疗心力衰竭伴轻、中度抑郁症的疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2011,19(5):721.
- [16] Walter E. Müller, St. John's Wort and its active principles in depression and anxiety[M]. Switzerland: Birkhauser, 2005:122-124.
- [17] 李凤仙,方建,闫朝霞.路优泰对脑卒中抑郁及神经功能的康复的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2007,10(3):143.
- [18] 孙秋红.抗抑郁药:路优泰[J].河南实用神经疾病杂志,2002,5(2):67.

(收稿日期:2013-04-02 修回日期:2013-05-13)