

中药治疗对冠心病合并焦虑抑郁患者炎性因子影响的系统评价及Meta分析

侯季秋¹, 安莹¹, 陈雅丽¹, 王超², 马迪¹, 王威¹, 赵海滨^{2*}

(1. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029; 2. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078)

[摘要] 为系统评价中药治疗对冠心病合并焦虑抑郁患者外周血中炎性因子表达水平的影响及其抗焦虑抑郁的有效性和安全性,该研究通过检索中国知网、维普数据库、万方数据库及PubMed, Cochrane Library, 收集中药治疗冠心病合并焦虑、抑郁的随机对照试验(RCT), 由2名研究人员独立筛选文献、提取资料, 对符合纳入标准的文献采用Cochrane偏倚风险评估工具进行质量评估后, 使用Cochrane Revman 5.3进行系统评价及Meta分析。共纳入21篇研究文献, 总样本量2342例, 试验组1175例, 对照组1167例。Meta分析结果提示, 试验组在即采用中药治疗组在降低患者外周血血清中超敏C反应蛋白(hs-CRP)[标准化均数差(SMD)=-1.61, 95%置信空间(CI)(-2.14, -1.09), $P<0.01$], 白细胞介素(IL)-8[均数差(MD)=-5.03, 95% CI(-8.37, -1.70), $P=0.003$], IL-17[MD=-33.27, 95% CI(-40.15, -26.39), $P<0.01$], 肿瘤坏死因子(TNF)- α [SMD=-1.18, 95% CI(-1.98, -0.38), $P=0.004$], 同型半胱氨酸(Hcy)[MD=-3.45, 95% CI(-4.85, -2.04), $P<0.01$]表达水平方面优于对照组, 在改善焦虑状态方面汉密顿焦虑量表(HAMA)[SMD=-1.97, 95% CI(-2.48, -1.46), $P<0.01$], 改善抑郁状态方面汉密顿抑郁量表(HAMD)[SMD=-1.94, 95% CI(-2.50, -1.38), $P<0.01$], 抑郁自评量表(SDS)[SMD=-0.72, 95% CI(-0.90, -0.54), $P<0.01$], 试验组优于对照组, 其差异具有统计学意义。4篇文献提及未发生明显不良反应, 4篇提及试验组出现困倦、口干口苦、胃肠道反应等情况, 但发生率明显低于对照组, 其余13篇均未提及不良反应发生情况。

[关键词] 冠心病合并焦虑抑郁; 中药; 炎性因子; Meta分析

[中图分类号] R285; R289; R22; R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)13-0153-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210417

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210201.1818.009.html>

[网络出版日期] 2021-2-2 9:42

Systematic Review and Meta-analysis of Traditional Chinese Medicine on Inflammatory Factors in Patients with Coronary Heart Disease Complicated with Anxiety and Depression

HOU Ji-qiu¹, AN Ying¹, CHEN Ya-li¹, WANG Chao², MA Di¹, WANG Wei¹, ZHAO Hai-bin^{2*}

(1. Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

[Abstract] To systematically evaluate the effect of traditional Chinese medicine(TCM) on the expression of inflammatory factors in peripheral blood of patients with coronary heart disease complicated with anxiety and depression, and explore its efficacy and safety in treatment of anxiety and depression. In this study, CNKI, VIP database, WanFang database, PubMed and Cochrane Library were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) of TCM in the treatment of coronary heart disease complicated with anxiety and depression, and 2 researchers independently screened the literatures and extracted the data. The quality of the included literatures was evaluated with Cochrane bias risk evaluation tool and Meta analysis was conducted by Cochrane Revman

[收稿日期] 20200831(013)

[基金项目] 北京市自然科学基金项目(7202126);北京市科技计划项目(Z161100000516136)

[第一作者] 侯季秋,在读博士,从事中医心血管内科工作, E-mail:houjiqiu1992@126.com

[通信作者] * 赵海滨,博士,主任医师,从事中医心血管内科工作, E-mail:haibin999@126.com

5.3 software. A total of 21 research articles were included, with a total sample size of 2 342 cases, 1 175 cases in the treatment group and 1 167 cases in the control group. Meta analysis results showed that the treatment group reduced the hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) [standard mean difference (SMD) = -1.61, 95% confidence interval (CI) (-2.14, -1.09), $P < 0.01$], interleukin (IL) -8 [mean difference (MD) = -5.03, 95% CI (-8.37, -1.70), $P = 0.003$], IL-17 [MD = -33.27, 95% CI (-40.15, -26.39), $P < 0.01$], tumor necrosis factor (TNF)- α [SMD = -1.18, 95% CI (-1.98, -0.38), $P < 0.01$], and homocysteine (Hcy) [MD = -3.45, 95% CI (-4.85, -2.04), $P < 0.01$]. The treatment group was better than the control group in terms of relieving anxiety and depression, i.e. scores of Hamilton anxiety scale (HAMA) [SMD = -1.97, 95% CI (-2.48, -1.46), $P < 0.01$], Hamilton depression scale (HAMD) [SMD = -1.94, 95% CI (-2.50, -1.38), $P < 0.01$], and self-rating depression scale (SDS) [SMD = -0.72, 95% CI (-0.90, -0.54), $P < 0.01$], so in terms of , with statistically significant difference. 4 articles mentioned that no obvious adverse reactions occurred, 4 articles mentioned that the treatment group had drowsiness, dry mouth and bitter mouth, gastrointestinal reactions, but the incidence rates were significantly lower than those of the control group. The other 13 articles did not mention the occurrence of adverse reactions.

[Key words] coronary heart disease with anxiety and depression; Chinese medicine; inflammation factors; Meta-analysis

随着老龄化的到来,现代生活饮食习惯的改变及社会、心理等因素的影响,冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)发病率呈急剧上升态势,且病死率及不良事件发生率高居不下。急性心肌梗死(AMI)是临床常见危急重症。心肌梗死后患者普遍存在焦虑抑郁症状,患病率在24%~60%,且呈逐年上升趋势^[1-2],明显高于健康对照者(9%~10%)^[3]。相关总结分析指出,焦虑抑郁会增加AMI预后36%的心脏不良结果发生率^[2]。焦虑抑郁患者的心脏死亡风险增加48%,是CHD发生发展的独立危险因素^[4-5],严重影响心肌梗死的远期预后^[6-7]。在经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后患者中,合并有焦虑的病死率明显高于非焦虑人群^[8],因此亟需阐明其共病病理机制。有研究阐述了炎性途径在冠心病AMI中的关键作用^[9],炎症反应是冠心病合并焦虑抑郁疾病发病的重要环节^[10]。广泛的动物和人体研究表明,外周免疫炎性反应的激活可通过增加血清素的周转率,氧化应激,激活下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴及降低突触可塑性来导致情绪和行为的改变^[11]。相关研究证明发生心肌梗死后机体处于应激性压力状态下,这种应激性压力激活HPA和自主神经系统的交感分支,伴随着迷走神经张力的降低,这种稳态失衡同时导致了焦虑抑郁的促炎状态^[12]。

本团队前期研究与其他学者在临床和实验中研究证实,相比于非焦虑的AMI,AMI合并焦虑梗死局部的核转录因子- κ B(NF- κ B),白细胞介素-1 β (IL-1 β)等炎性因子含量明显升高,随着炎症因子含量升高,焦虑程度加重的同时也伴随着心功能的明

显降低^[13-14]。冠心病尤其是AMI后机体炎症反应活跃,释放大量的炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α),超敏C反应蛋白(hs-CRP),IL-1 β 等,而焦虑抑郁患者的TNF- α ,IL-1 β 等炎症因子水平较健康人明显升高,免疫炎症明显增强^[15-17]。

前期系统评价证明中医药治疗冠心病合并焦虑临床疗效显著,且不良反应小^[18]。目前临床主要采用冠心病二级预防联合心理辅导及精神类药物治疗,但部分抗焦虑抑郁的西药易产生临床耐受甚至增加心血管不良事件的发生率。中医药以其整体施治、不良反应小等优势,在临床应用中被广泛认可,收效显著。

基于当前免疫炎性因子在冠心病合并焦虑抑郁共同病理机制中的重要地位,亟需探索中药治疗对冠心病合并焦虑抑郁患者体内炎性因子的影响,为中药治疗该复合疾病提供新的认知角度及量化数据。目前未有针对中药对冠心病合并焦虑抑郁患者体内炎性因子影响方面的系统评价,且抗焦虑抑郁的有效性和安全性有待进一步论证,因此结合此临床问题,对已发表的相关临床研究文献进行整理,为中药治疗冠心病合并焦虑抑郁提供数据参考。

1 资料和方法

本研究严格遵守用于系统评价和荟萃分析的Meta分析报告标准(PRISMA)声明相关条目进行设计。

1.1 文献检索 采用中、英文检索词同时对中、英文数据库进行检索。中文检索词主要包括“冠状动

粥样硬化性心脏病”“急性冠脉综合征”“焦虑”“抑郁”与“炎性”,在实际检索过程中根据所检索数据库的要求,对主要检索词进行了细化检索,其中AMI作为急性冠脉综合征的一种疾病亚型,在检索中作为次要检索词进行了扩展检索。中文数据库包括中国知识资源总库(CNKI),维普数据库,万方数据库;检索方法采用自由词检索以及布尔逻辑运算连接词结合的方式。英文检索主要检索词包括“coronary heart disease”“acute coronary syndrome”“CHD”“ACS”与“anxiety”“depressive”和“inflammatory”;英文数据库 PubMed, Cochrane Library,检索方法采用医学主题词(MeSH)检索、自由词检索及布尔逻辑运算连接词结合的方式。检索年份不限。手工检索初筛入选文献的全文和参考文献中所列相关文献。在上述检索所得文献中,对其参考文献进行二次扩大检索。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 纳入所有公开发表的冠心病和炎性因子相关性的临床试验研究,试验设计为随机对照试验(RCT),半随机对照试验(无论是否采取盲法),队列研究等研究类型,文献中有明确的冠心病合并焦虑或者抑郁的分组,纳入病例有明确的冠心病诊断标准,结局指标包括血清炎性因子的检测数值。

1.2.2 研究对象 临床明确诊断冠心病伴有焦虑、抑郁的成年患者,年龄大于等于18周岁,种族、国籍、性别不限。

1.2.3 干预措施 观察组中必须有中医药治疗方式,不限制中成药及其他中药剂型使用。西药使用包括冠心病基础治疗、精神类药物及心理干预方式在两组中不受限制,但必须在观察组中同样使用。排除中医药外治疗法干预方式的研究。

1.2.4 质量评价标准 分别由2名研究者独立按照Cochrane's Handbook^[32]提供的偏倚风险(ROB)量表对纳入的文献进行质量评价,采用GRADEpro软件对结局证据质量进行评级。偏倚风险评价条目包含随机序列产生、分配隐藏、对研究者和受试者施盲、研究结果盲法评价、结果数据的完整、选择性报告研究成果和其他偏倚。每个条目可被评为低偏倚风险、高偏倚风险、偏倚风险不确定3个等级。GRADE评级项目包括研究类型、偏倚风险、不一致性、间接性、精确性、发表偏倚对结局证据进行综合评估。

1.2.5 结局指标 对冠心病合并焦虑抑郁患者的

血清检测到的炎性因子及健康人群或者对照组中的炎性因子及焦虑抑郁程度的疗效评分结果分别进行系统评价和Meta分析。

1.3 排除标准 ①剔除重复报告、质量差、报道信息失真以及无法利用的文献;②剔除综述、信件、病例报告及评论类型的文献;③剔除中英文以外的文献;④剔除动物试验研究的文献。

1.4 诊断标准 参照2010年中华美国心脏病学院(ACC)/美国心脏协会(AHA)2002年修订的指南、美国内科医师学院(ACP)2004年指南和2006年欧洲心脏病学会(ESC)指南以及中华人民共和国卫生部发布的《冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准》制定,包括有典型的心绞痛症状并排除主动脉瓣病变,或有明确的陈旧性心肌梗死的病史,或PCI支架术后,或冠脉造影冠脉狭窄 $\geq 50\%$ 。

焦虑状态诊断标准参考《精神与行为障碍分类(ICD-10)》中广泛性焦虑障碍的诊断标准并结合冠心病的相关特征制定,同时参考文献资料中焦虑相关评分量表。

抑郁状态诊断标准参考《精神障碍诊断与统计手册》及文献资料中的相关评分量表。

1.5 资料提取 由2名研究者根据纳入标准独立进行文献检索及筛选,排除不符合纳入标准的试验,对可能符合纳入标准的试验阅读全文。如出现意见分歧,则通过讨论达成一致或请第3位研究者参与意见并进行裁决。对于重复发表和更新的文献,仅纳入报告数据最完整的文献。使用自行设计的提取表格进行初次提取后,再进行二次核对,以保证数据的真实可靠性。具体提取方式如下提取第一作者姓名,发表年份,发表杂志,患者的基本情况年龄、性别构成、疾病类型及治疗干预手段,检测血清和中细胞因子类型及含量,并记录研究中报告多个时点的结局指标。为了避免纳入重复发表文献,对于同研究机构发表的文章,只提取发表数据最完整研究,如果样本有重合,只提取样本量最大的研究。由2名研究人员分别对最终纳入的文献运用Cochrane系统提供的临床RCT偏倚风险评估工具对文献质量进行评价。

1.6 统计分析 使用Cochrane Revman 5.3软件,对纳入的文献作系统评价。效应指标采用相对危险度表示,连续变量根据具体情况采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)为合并统计量,采用随机效应模型或固定效应模型;各效应量均以95%置信区间(CI)表示。采用 χ^2 和P分析各研究间的异质性,

如果各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2<50%$),采用固定效应模型进行Meta分析;如果各研究间存在统计学异质性($P<0.1, I^2\geq 50%$),根据可能的异质性因素,采用亚组分析消除异质性,必要时采用敏感性分析,观察异质性及合并效应值的变化,并采用相应的模型进行分析处理。对临床异质性大而不能进行合并分析的研究则仅进行描述性分析,最后用森林图表示全部结果。

2 结果

2.1 文献检索结果 初筛获得相关文献209篇,剔除重复文献后得到129篇,通过阅读摘要内容,剔除基础试验研究后剩余34篇,通过阅读全文后剔除无中药干预措施4篇,原始数据资料不完整1篇,结局指标中未包含炎症因子指标2篇,分组方式不符合纳排标准2篇,实际纳入病例中未清楚说明是否合并焦虑或抑郁疾病3篇,最终纳入21篇^[19-39],研究文献的筛选流程见图1。

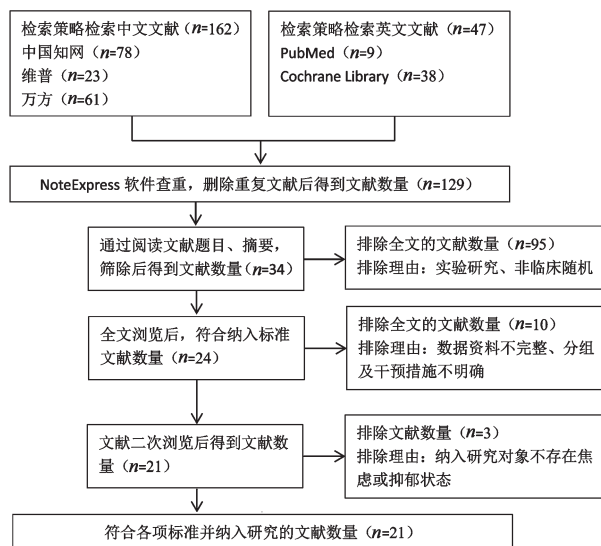


图1 研究文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

2.2 纳入文献基本特征概况 纳入21篇文献均为RCT研究,研究疾病类型均为冠心病、急性冠脉综合征、心肌梗死PCI术后并发的焦虑或抑郁中老年患者,男女不限,干预措施包括传统中药汤剂及胶囊、注射剂、散剂、片剂等中成药,治疗时间为2~12周不等,结局指标中均包含相关炎症因子的水平检测数据,及其他相关数据,总样本量总样本量2342例,试验组1175例,对照组1167例,文献基本特征见表1。

2.3 纳入文献的质量评价 纳入21篇文献,其中11篇文献研究报告采用随机数字表法,其余均未提

及随机方案或随机方案存在较高风险,仅1篇文献报告采用不透光信封对随即方案进行隐藏^[38],仅1篇文献阐释试验中双盲的实施方法及过程^[38]。在结局数据报告中,仅1篇文献未对预设定的所有结局指标进行报告,存在明显结局报告偏倚,其余文献研究均报告完整的结局数据资料。见图2。

2.4 Meta分析

2.4.1 外周血中hs-CRP因子水平 纳入18篇研究报告患者外周血中hs-CRP因子表达水平,进行异质性检验,各组间存在异质性,且异质性较大($P<0.01, I^2=96%$),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,在降低冠心病合并焦虑抑郁患者外周血中hs-CRP因子水平方面,中药治疗优于常规非中药疗法[SMD=-1.61, 95% CI(-2.14, -1.09), $P<0.01$]。

由于上述合并效应结果显示异质性较大($P<0.01, I^2=96%$)的问题,结合各研究文献试验过程及情况,单纯进行合并存在一定的风险。因此又从年龄、性别、纳排标准及干预方式等综合分析纳入的18篇文献。将研究文献按照不同的中药治疗法则及不同干预手段进行亚组分析,见图3。按照不同的治疗法则,将文献研究中采取的中药治疗方法分为疏肝解郁法、活血祛瘀法及益气养心法,其中有7篇文献采用疏肝解郁法治疗冠心病后焦虑抑郁,结果显示采用疏肝解郁法治疗对hs-CRP表达水平的影响[SMD=-1.79, 95% CI(-2.80, -0.77), $P=0.0006$],有5篇文献研究采用活血祛瘀法治疗冠心病后焦虑抑郁,结果显示活血祛瘀法治疗对hs-CRP表达的影响[SMD=-2.18, 95% CI(-3.65, -0.71), $P=0.004$],5篇文献研究采用益气养心法治疗,结果显示[SMD=-0.85, 95% CI(-1.15, -0.55), $P<0.01$],3种疗法均有明确的临床疗效,活血祛瘀法相比于其他两种疗法,在降低hs-CRP炎症表达方面优势更加明显。而益气活血法治疗,纳入的研究异质性相对偏低,风险偏低,得出的结论更可靠。

中成药在加工处理中会存在一定的添加成分,影响到对结局疗效的评估与判断,对在治疗中采用中成药的研究进行亚组分析,结果显示中成药治疗组[SMD=-1.79, 95% CI(-2.75, -0.83), $P=0.0003$],治疗具有一定的临床效果。在一部分研究中对照组治疗给予抗焦虑抑郁的药物治疗,治疗组在对照组治疗基础上给予中药治疗,抗焦虑抑郁西药本身可能存在一定的抗炎机制,提取出5个在临床试验中给予黛力新药物的研究进行亚组分析,得出[SMD=-1.90, 95% CI(-3.16, -0.65), $P=0.003$],与

表1 研究纳入文献基本特征信息^[19-39]

Table1 Information of basic characteristics of included literatures

No.	纳入疾病	例数		治疗药物		结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	
1	CHD合并焦虑抑郁	150	150	常规治疗+冠心静胶囊	常规治疗	躯体化症状自评量表,hs-CRP
2	老年CHD合并抑郁	31	31	常规治疗+心脉隆注射液	常规治疗	老年抑郁量表(GDS),hs-CRP,IL-6, Hcy
3	AMI介入术后抑郁	22	20	对照组基础上+解郁安神汤	常规治疗+黛力新	抑郁自评量表(SDS),hs-CRP, TNF-α
4	CHD合并抑郁焦虑	42	42	对照组基础上+柴胡疏肝散合瓜蒌半夏汤	常规治疗+黛力新	SDS,焦虑自评量表(SAS),hs-CRP, IL-6, TNF-α
5	心绞痛合并抑郁	40	40	对照组基础上+半夏厚朴汤	常规治疗+黛力新	汉密尔顿抑郁量表(HAMD),hs-CRP
6	CHD合并抑郁	102	98	对照组基础上+疏肝解郁汤	常规治疗+心理疏导	SDS,hs-CRP,Hcy
7	急性冠状动脉综合征(ACS)合并焦虑抑郁	71	69	常规治疗+心可舒片	常规治疗+安慰剂	HAMD,汉密尔顿焦虑量表(HAMA), hs-CRP,同型半胱氨酸(Hcy)
8	CHD合并抑郁	40	40	常规治疗+疏肝解郁汤	常规治疗	HAMD,hs-CRP
9	CHD合并抑郁	55	55	常规治疗+血府逐瘀汤	常规治疗	HAMD,SDS,hs-CRP,IL-8,TNF-α
10	心绞痛合并焦虑	43	43	常规治疗+养心氏片	常规治疗	HAMA,hs-CRP
11	ACS合并焦虑抑郁	45	45	对照组基础上+通痹舒心颗粒	常规治疗+情志疗法	HAMD,HAMA,hs-CRP
12	心绞痛合并抑郁	45	45	常规治疗+养心氏片	常规治疗	HAMD,hs-CRP
13	CHD合并抑郁	20	20	常规治疗+疏郁散	常规治疗	HAMD,hs-CRP
14	CHD合并抑郁	34	33	常规治疗+护心胶囊合丹栀逍遥胶囊	常规治疗+黛力新	HAMD,hs-CRP
15	介入后并发抑郁	149	151	对照组基础上+疏肝解郁汤	常规治疗+宣教	HAMD,hs-CRP
16	不稳定型心绞痛伴抑郁	47	47	常规治疗+加味酸枣仁汤	常规治疗	HAMD,hs-CRP
17	不稳定型心绞痛伴抑郁	29	28	常规治疗+加味酸枣仁汤	常规治疗	IL-17
18	CHD合并抑郁	20	20	常规治疗+欣舒颗粒	常规治疗	hs-CRP
19	CHD合并抑郁	130	130	对照组基础上+灵莲花颗粒	常规治疗+劳拉西泮片	HAMD,SDS,IL-8,IL-17
20	CHD合并焦虑	30	30	常规治疗+柴胡加龙骨牡蛎汤	常规治疗+安慰剂	HAMA
21	心绞痛合并抑郁	30	30	常规治疗+清心莲子饮	常规治疗+黛力新	HAMD,hs-CRP

注:常规治疗包括肠溶阿司匹林,硫酸氢氯吡格雷等抗血小板聚集药物,血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类防心脏重塑,β受体阻滞剂降低心肌耗,他汀类降脂类药物,硝酸酯类扩冠及改善心肌代谢等药物。

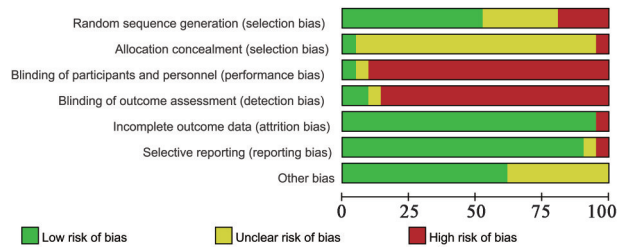


图2 研究文献的偏倚风险

Fig. 2 Summary of bias risk in research literatures

整体效果相一致,也再次证实中成药在抑制 hs-CRP 炎症因子表达方面的存在明显治疗优势。

2.4.2 外周血中 IL-6 因子水平 纳入 2 篇研究报告患者外周血中 IL-6 因子水平表达情况,进行异质性检验,各组间存在异质性,且异质性较大($P < 0.01$,I^2 = 99%),采用敏感性分析,结果大致相同。追溯原文献资料,研究[20]纳入人群为老年冠心病合并抑郁患者,年龄在 65 ~ 80 岁,试验组主要采用心脉隆注射液进行干预,纳入研究[22]人群为年龄在 50 ~ 65 岁冠心病合并焦虑抑郁的患者,干预措施主要采用口服柴胡疏肝散合瓜蒌半夏汤,研究[22]采用酶联免疫吸附法检测外周血中 IL-6 因子含量,研究[20]并未提及检测方式,但 2 篇文献资料中记录的炎症因子表达量单位相同,均为 $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$,综上资料情况,考虑异质性大的原因可能在患者年龄,炎症因子检测方式和文献研究数量不足。但综合森林图结果显示,中药治疗在降低冠心病合并焦虑抑郁患者外周血中 IL-6 因子水平方面,存在潜在优势

整体效果相一致,也再次证实中成药在抑制 hs-CRP 炎症因子表达方面的存在明显治疗优势。

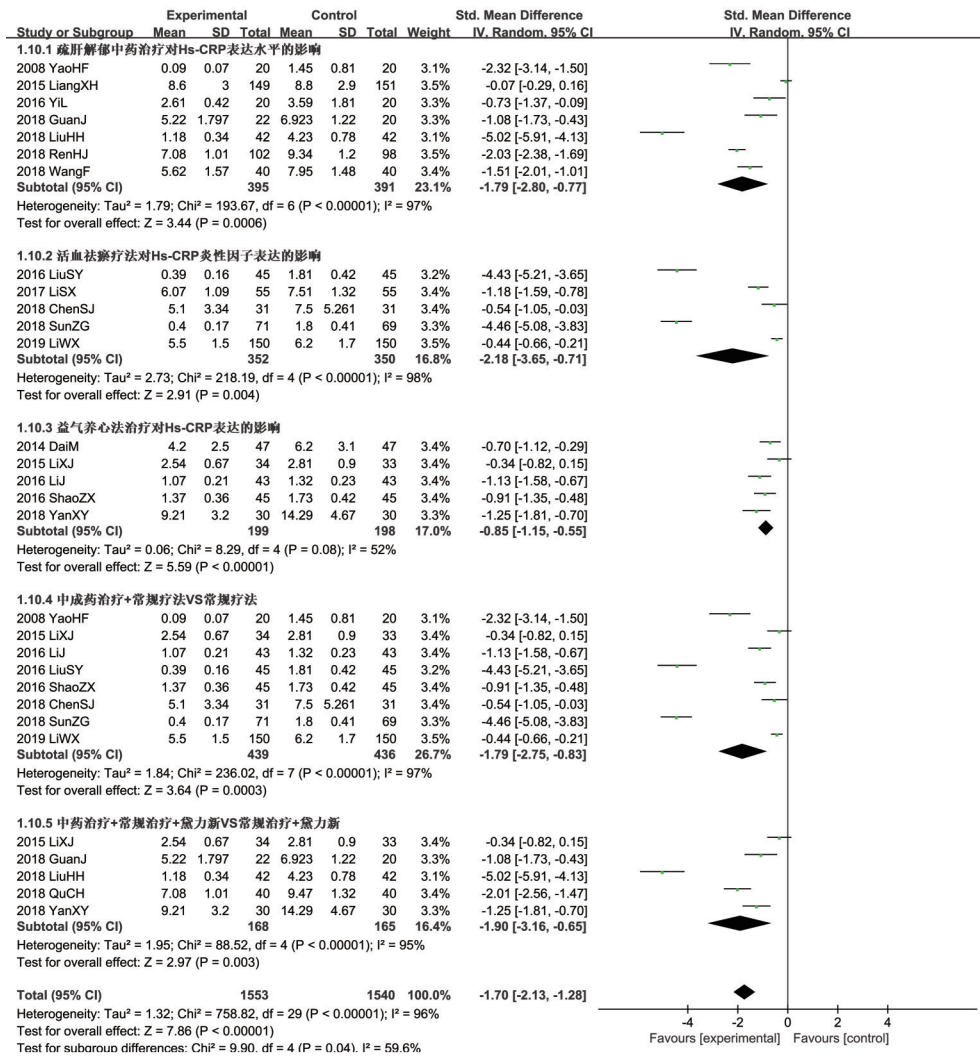


图3 外周血中hs-CRP因子表达水平量的亚组分析森林

Fig. 3 Subgroup analysis forest map for expression level of hs-CRP factor

[MD=-43.31, 95% CI(-45.55, -41.07), P<0.01], 此结果有待进一步数据资料证实, 见图4。

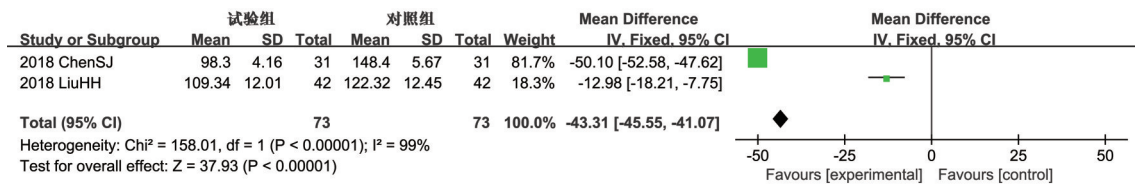


图4 外周血中IL-6因子水平表达量森林

Fig. 4 Forest graph of IL-6 factor's expression levels in research literatures

2.4.3 外周血中IL-8因子水平 纳入2篇研究报告患者外周血中IL-8因子水平表达量, 进行异质性检验, 各组间存在异质性, 且异质性大 (P<0.01, I²=89%), 采用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示, 降低冠心病合并焦虑抑郁患者外周血中IL-8因子水平方面, 中药治疗优于常规非中药疗法 [MD=-5.03, 95% CI(-8.37, -1.70), P=0.003], 外周血中IL-8因子水平表达量森林见图5。

2.4.4 外周血中IL-17因子水平 纳入2篇研究报告

患者外周血中IL-17因子水平表达量, 进行异质性检验, 无异质性 (P<0.01, I²=0%), 采用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示, 在降低冠心病合并焦虑抑郁患者外周血中IL-17因子水平方面, 中药治疗明显优于常规非中药疗法 [MD=-33.27, 95% CI(-40.15, -26.39), P<0.01], 外周血中IL-17因子水平表达量森林见图6。

2.4.5 外周血中TNF-α因子水平 纳入3篇研究报告患者外周血中TNF-α因子水平表达量, 进行异质

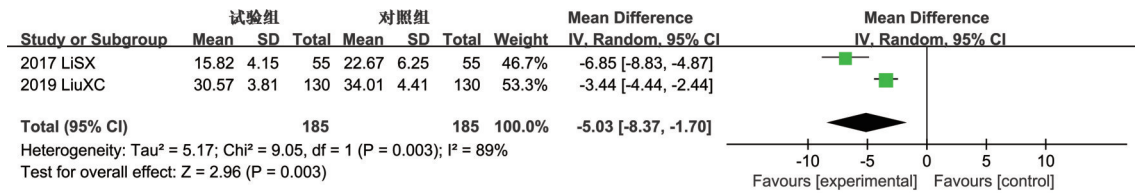


图5 研究中外周血中IL-8因子水平表达量森林

Fig. 5 Forest graph of IL-8 factor's expression levels in research literatures

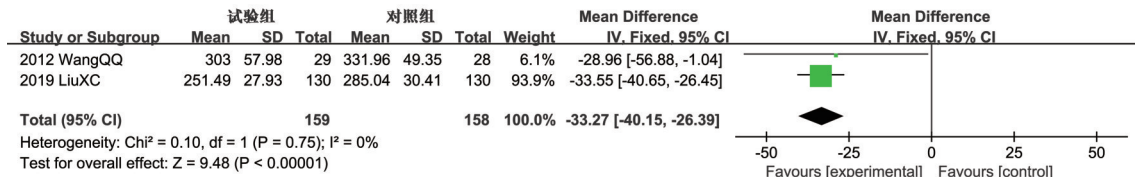


图6 外周血中IL-17因子水平表达量森林

Fig. 6 Forest graph of IL-17 factor's expression levels in research literatures

性检验,各组间存在异质性,且异质性较大($P < 0.01$, $I^2 = 87%$),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,在降低冠心病合并焦虑抑郁患者外周血中TNF- α

因子水平方面,中药治疗明显优于常规非中药疗法 [$SMD = -1.18$, 95% CI (-1.98, -0.38), $P = 0.004$],见图7。

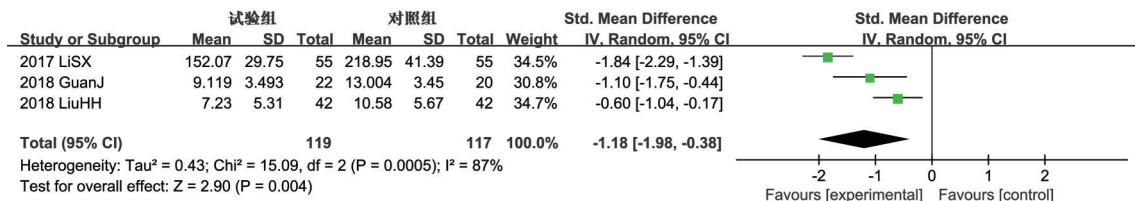


图7 外周血中TNF- α 因子水平表达量森林

Fig. 7 Forest graph of TNF- α factor's expression levels in research literatures

2.4.6 外周血中Hcy因子水平 纳入3篇研究报告患者外周血中Hcy因子水平表达量,进行异质性检验,各组间存在异质性,且异质性大($P < 0.01$, $I^2 = 63%$),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显

示,在降低冠心病合并焦虑抑郁患者外周血中Hcy因子水平方面,中药治疗优于常规非中药疗法 [$MD = -3.45$, 95% CI (-4.85, -2.04), $P < 0.01$],外周血中Hcy因子水平表达量森林见图8。

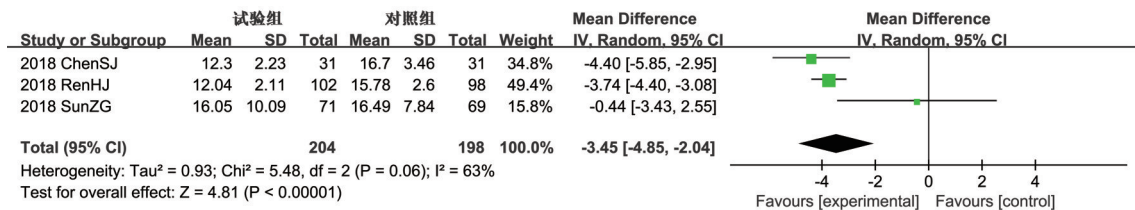


图8 外周血中Hcy因子水平表达量森林

Fig. 8 Forest graph of Hcy factor's expression levels in research literatures

2.4.7 纳入研究的患者HAMA量表评分情况 纳入4篇研究报告患者HAMA量表评分情况,进行异质性检验,各组间存在异质性,且异质性较大($P < 0.01$, $I^2 = 75%$),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,在降低冠心病合并焦虑抑郁患者HAMA评分,改善焦虑状态方面,中药治疗优于常规非中药疗法 [$SMD = -1.97$, 95% CI (-2.48, -1.46), $P < 0.01$],见图9。

2.4.8 纳入研究的患者HAMD量表评分情况 纳入10篇研究报告患者HAMD评分结局数据,进行异质性检验,各组间存在异质性,且异质性较大($P < 0.01$, $I^2 = 93%$),进行敏感性分析后,结果大致相同。追溯原始文献资料,发现不同研究中采用的HAMD量表版本不同,HAMD量表有17项,21项和24项3种版本,大部分研究并未具体说明所采用的版本,这可能是导致异质性大的主要原因。采用随机效

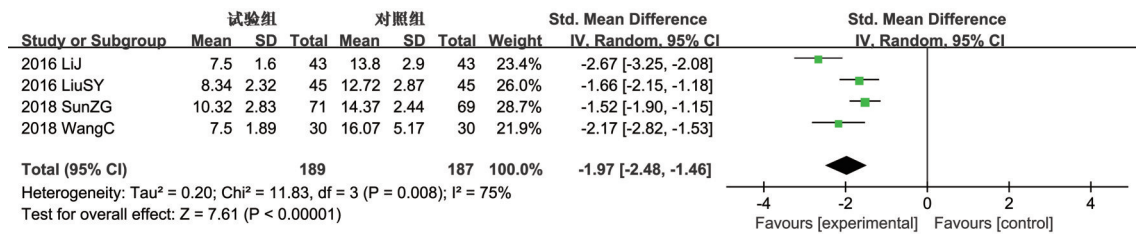


图 9 纳入研究的患者 HAMA 量表评分情况森林

Fig. 9 Forest graph of HAMA scores in research literatures

应模型进行 Meta 分析,结果显示,在降低冠心病合并焦虑抑郁患者 HAMD 评分,改善抑郁状态方面,

中药治疗优于常规非中药疗法 [SMD=-1.94, 95% CI(-2.50, -1.38), P<0.01], 见图 10。

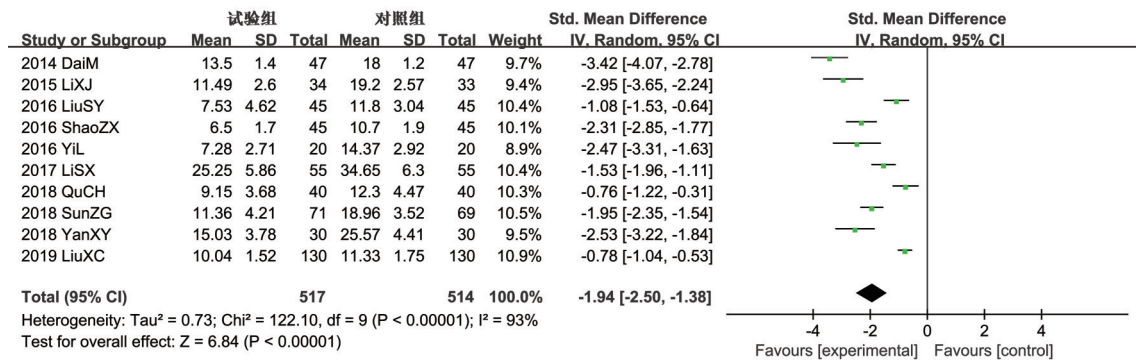


图 10 纳入研究的患者 HAMD 量表评分情况森林

Fig. 10 Forest graph of HAMD scores in research literatures

2.4.9 纳入研究的患者 SDS 量表评分情况 纳入 5 篇研究报告患者 SDS 量表评分情况,进行异质性检验,各组间存在异质性,且异质性较大(P<0.01, I²=98%),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,在降低冠心病合并焦虑抑郁患者 SDS 量表评分情况,改善抑郁状态方面,中药治疗优于常规非中药疗法 [SMD=-2.16, 95% CI(-3.41, -0.91), P<

0.01];通过追溯原始文献资料,进行敏感性分析,根据 SDS 量表评分结果数据及方法,剔除存在较大差异的两条文献[22, 27]后进行异质性检验,各组间不存在异质性(P=0.74, I²=0%),采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,在改善患者抑郁状态方面,中药治疗明显优于常规非中药疗法 [SMD=-0.72, 95% CI(-0.90, -0.54), P<0.01], 见图 11。

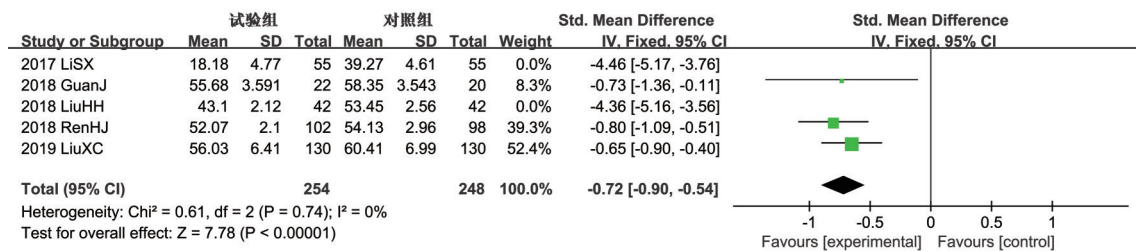


图 11 患者 SDS 量表评分情况森林

Fig. 11 Forest graph of SDS scores in research literatures

2.5 不良反应发生情况 8 篇文献提及不良反应发生情况,其中 4 篇说明在试验期间及后期随访中患者未出现明显不良反应,其余 4 篇文献提及在试验过程中患者出现 2 例口干口苦,1 例疲倦,20 余例恶心呕吐等胃肠道反应,但相比对照组发生率极低,且不良反应轻微,未影响试验进程,未达到试验剔

除标准。

2.6 主要结局证据质量情况 根据 GRADE 评价标准对主要结局证据质量进行评价。由于本次纳入的文献研究整体上异质性高,结果指标可能存在一定的不一致性,及潜在的发表偏倚,证据等级整体上被评为中等水平,见表 2。

表2 主要结局证据质量GRADE评级情况

Table 2 GRADE rating of main outcomes evidence quality

指标	RCT /篇	偏倚 风险	不一致 性	精确性	发表偏倚	证据质量等 级评价	例数/例	
							对照组	试验组
hs-CRP	18	不严重	严重	不严重	有较强的关联[强相关];所有可能的残余混杂因素可降低真实效果;剂量效应关系	高质量	979	986
IL-6	2	严重	严重	不严重	强烈怀疑存在发表偏倚;所有可能的残余混杂因素可降低真实效果	低质量	73	73
IL-8	2	严重	不严重	不严重	所有可能的残余混杂因素可产生虚假效应,而不能观察到效果	高质量	185	185
IL-17	2	严重	不严重	不严重	所有可能的残余混杂因素可产生虚假效应,而不能观察到效果	高质量	158	159
TNF- α	3	严重	严重	严重	所有可能的残余混杂因素可降低真实效果	低质量	117	119
HAMA	4	严重	不严重	严重	所有可能的残余混杂因素可降低真实效果	中等质量	187	189
HAMD	10	严重	严重	不严重	所有可能的残余混杂因素可降低真实效果	中等质量	514	517

注:间接性均为不严重。

2.7 各项研究发表偏倚风险评价情况 对纳入文献最多的hs-CRP的研究文献进行发表偏倚风险评价,经过敏感性分析后,将最终结果生成漏斗图,见图12。横坐标效应量为SMD,纵坐标为SMD的标准误,呈现漏斗图为集中于95%可信区间大致对称排列,异质性大,发表偏倚相对较小,结局证据相对客观真实。

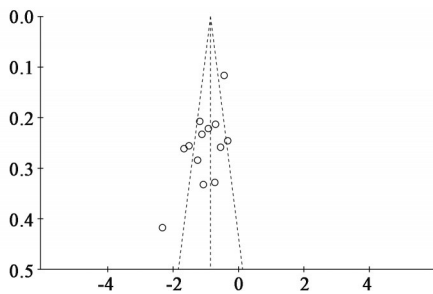


图12 研究文献发表偏倚风险漏斗

Fig. 12 Funnel Chart of Publication Bias Risk

3 讨论

采用GRADE证据评价系统对结论进行客观有效评价,得出与常规非中药治疗相比,中药治疗在降低冠心病合并焦虑抑郁患者外周血中hs-CRP,IL-17炎症因子的表达具有明显的优势,且关联性比较强,证据等级相对高。在对焦虑抑郁状态的改善方面,中药治疗也相对优于对照组,证据等级中等,即加用中药疗法在一定程度上能改善患者的焦虑抑郁程度,证据等级中等,且中药治疗不良反应小。

目前针对冠心病伴发焦虑抑郁的临床治疗仍以西医药及心理疏导为主要手段,尤其对于伴发轻度抑郁焦虑的患者。传统的抗焦虑抑郁药物在临床使用中存在依从性差、不良反应大、药物依赖强及部分致心律失常等负性因素,限制了在冠心病

患者中的使用^[40]。本研究结果提示中药治疗虽存在轻微的胃肠道系统的不良反应,但并未影响药物试验的继续进行及结果的评测,结论证实这些不良反应可在短时间内自行缓解,且发生率明显小于对照组,因此中药治疗临床安全性高,不良反应小。中医药治疗冠心病合并焦虑抑郁可作为临床补充或者替代疗法。

其次,中药可降低冠心病合并焦虑抑郁患者体内的炎症因子及Hcy的表达水平,改善疾病预后,且优于传统西药治疗,说明中药治疗能从整体上调节机体的免疫炎症系统,维持机体内环境的稳态,降低心血管患病的危险性,也从侧面验证了炎症因子在冠心病和焦虑抑郁疾病之间的重要作用,为临床双心疾病的治疗提供一定的生理病理依据,同时也为研究探析双心疾病的共病病理机制提供相关的临床数据。

中医具有“形神一体”理论及整体施治观念。中医“双心学说”强调“血脉之心”与“神明之心”双心一体,生理相依,病理互损,双心为病。“双心同治”将“血脉之疾”和“神明之病”视为一体,做为心脏疾患的两个方面,运用活血法治疗血脉之心,调神法治疗神明之心^[41],使其在治疗双心疾病中发挥独特优势。本次纳入研究文献中记录采用活血化痰、疏肝解郁、理气化痰、清心降火、养心益气安神等疗法为主,均有良好得临床效果,说明双心疾病具有虚实之分,实证多因痰热上扰,肝气郁滞,血脉瘀阻、气机闭塞等所致;虚证多以气血亏耗,心脉心神失养所致,临床采用中药治疗过程中,因结合患者四诊资料,辨证施治。本研究数据提示相比于疏肝解郁法和益气养阴法,活血化痰法对冠心病合并焦虑抑郁患者体内hs-CRP炎症因子的改善更具有

优势,同时实验研究表明,活血化瘀对心梗后的炎性信号通路蛋白,尤其对hs-CRP有明显调节作用^[42-43]。

本研究整体上存在高异质性,高偏倚风险等因素,导致结局的证据等级评定整体呈现中等水平。其次,纳入研究中中药的剂型、给药方式、以及基础治疗也不完全一致,这可能是导致异质性高的主要原因。纳入的临床研究中盲法使用相对较少,影响结局指标的客观性,导致存在一定的发表偏倚。

中药治疗能有效降低冠心病合并焦虑抑郁患者外周血中部分炎性因子的表达,抗焦虑抑郁疗效确切,且心血管不良事件发生少、不良反应小,可作为临床治疗双心疾病的辅助疗法。但因研究文献质量偏低,结局证据等级中等,存在多种潜在偏倚,因此仍需更新并纳入高质量的研究数据论证。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] MARTENS E J, DE JONGE P, NA B, et al. Scared to death? Generalized anxiety disorder and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study [J]. Arch Gen Psychiatry, 2010, 67(7): 750-758.

[2] HUFFMAN J C, CELANO C M, JANUZZI J L. The relationship between depression, anxiety, and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2010, 6: 123-136.

[3] LI P, LU X, KRANIS M, et al. The association between anxiety disorders and in-hospital outcomes in patients with myocardial infarction [J]. Clin Cardiol, 2020, 43(6): 622-629.

[4] ROEST A M, MARTENS E J, DE JONGE P, et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a Meta-analysis [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(1): 38-46.

[5] STEWART J C, HAWKINS M A W, KHAMBATY T, et al. Depression and anxiety screens as predictors of 8-year incidence of myocardial infarction and stroke in primary care patients [J]. Psychosom Med, 2016, 78(5): 593-601.

[6] SHIBESHI W A, YOUNG-XU Y, BLATT C M. Anxiety worsens prognosis in patients with coronary artery disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(20): 2021-2027.

[7] OTTO M W, FITZGERALD H E, MEYER-POT M J. The potential role of anxiety sensitivity in the risk for

and recovery from heart attacks: comment on Edmondson et al. (2018) [J]. Am Psychol, 2019, 74(5): 622-623.

[8] 贾峰,丛中. 早年创伤经历、状态-特质焦虑与冠心病的相关性研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2017, 27(3): 194-196.

[9] BERGSBAKEN T, FINK S L, COOKSON B T. Pyroptosis: host cell death and inflammation [J]. Nat Rev Microbiol, 2009, 7(2): 99-109.

[10] 张晓蕾,赵永峰,任岩春,等. 冠心病患者焦虑抑郁与炎症反应、血管内皮功能的关系 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(2): 199-202.

[11] KUMAR M, NAYAK P K. Psychological sequelae of myocardial infarction [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 487-496.

[12] KIM Y, AMIDFAR M, WON E. A review on inflammatory cytokine-induced alterations of the brain as potential neural biomarkers in post-traumatic stress disorder [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2019, 91: 103-112.

[13] KUMAR A, CHANANA P. Role of nitric oxide in stress-induced anxiety: from pathophysiology to therapeutic target [J]. Vitam Horm, 2017, 103: 147-167.

[14] WANG C, DU H, HOU J, et al. Chaihu longgumultang shows psycho-cardiology therapeutic effects on acute myocardial infarction by enhancing bone marrow mesenchymal stem cells mobilization [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3724.

[15] SHIMOHINA N Y, SAVCHENKO A A, PETROVA M M, et al. The state of hemostasis and immune system in patients' with acute coronary syndrome combined with anxiety-depressive disorder [J]. Kardiologiia, 2015, 55(8): 12-20.

[16] ANDREW S, ANNA W, J M G, et al. Inflammation and symptoms of depression and anxiety in patients with acute coronary heart disease [J]. Brain Behav Immun, 2013, 31: 183-188.

[17] LYDIA P, CHRIS D, ANDREW S. The puzzle of depression and acute coronary syndrome: reviewing the role of acute inflammation [J]. J Psychosom Res, 2011, 71(2): 61-68.

[18] WANG C, HOU J Q, YAN S S, et al. Chinese herbal medicine therapy for coronary heart disease complicated with anxiety: a systematic review of randomized controlled trials [J]. J Tradit Chin Med, 2020, 40(1): 1-16.

[19] 李文星,刘建国. 冠心静胶囊对冠心病伴焦虑抑郁病

- 人 β -内啡肽及血管内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(16): 2496-2498.
- [20] 陈尚君, 王凤玲. 心脉隆注射液治疗老年冠心病心绞痛合并抑郁的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(22): 3387-3388.
- [21] 管靖, 叶小彬, 史波, 等. 解郁安神汤治疗急性心肌梗死冠脉介入术后轻中度抑郁的临床观察[J]. 中医临床研究, 2018, 10(20): 70-73.
- [22] 刘会红, 李莲英. 柴胡疏肝散合瓜蒌半夏汤加减方联合黛力新治疗冠心病合并抑郁焦虑疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(24): 2679-2682.
- [23] 屈长宏, 蒋红心, 王小斌, 等. 半夏厚朴汤加味联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗冠心病心绞痛合并抑郁症40例疗效观察[J]. 中医杂志, 2018, 59(21): 1858-1861.
- [24] 任红杰. 疏肝解郁汤治疗冠心病合并抑郁症的临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(7): 32-33.
- [25] 孙泽刚, 常方圆, 许迎春, 等. 心可舒片治疗老年女性急性冠脉综合征病人的双心疗效[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(6): 812-815.
- [26] 王芳, 张秀琢. 疏肝解郁汤治疗冠心病并发抑郁[J]. 吉林中医药, 2018, 38(5): 537-540.
- [27] 利顺欣. 血府逐瘀汤对老年冠心病合并抑郁症患者血清炎症因子水平的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(9): 1890-1892.
- [28] 李坚. 养心氏治疗冠心病心绞痛伴焦虑症的疗效观察[J]. 世界中医药, 2016, 11(10): 1974-1977.
- [29] 刘三运, 王建明, 朱志扬, 等. 通痹舒心颗粒对ACS伴焦虑抑郁病人hs-CRP、NT-proBNP及心率变异性的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(2): 124-128.
- [30] 邵中兴. 养心氏治疗冠心病心绞痛伴抑郁症的疗效观察[J]. 世界中医药, 2016, 11(11): 2329-2332.
- [31] 乙伶, 徐素娥, 吴同和. 舒郁散治疗冠心病合并抑郁的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(6): 620-622.
- [32] 李新军, 齐书英. 护心胶囊联合丹栀逍遥胶囊治疗女性冠心病合并抑郁症34例[J]. 河南中医, 2015, 35(6): 1260-1262.
- [33] 梁小华. 冠心病支架术后并发抑郁症患者抗焦虑治疗的中西医疗效对照研究[J]. 河北医药, 2015, 37(5): 696-698.
- [34] 戴鸣. 加味酸枣仁汤治疗不稳定型心绞痛伴抑郁状态患者的疗效观察[J]. 中医药导报, 2014, 20(6): 38-40.
- [35] 王俸俸, 钱奇, 徐璐, 等. 加味酸枣仁汤对不稳定型心绞痛伴抑郁状态白细胞介素-17的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(1): 31-32.
- [36] 姚淮芳, 乙伶. 欣舒颗粒对冠心病合并抑郁症病人心率变异性及超敏C-反应蛋白的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(6): 637-638.
- [37] 刘小彩, 李康宁, 马远东. 灵莲花颗粒对冠心病合并抑郁症心肾不交证的疗效及血清炎症因子和神经递质水平的影响[J]. 中国基层医药, 2019, 26(20): 2446-2450.
- [38] 王超. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗冠心病合并焦虑的双心疗效及部分机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [39] 颜思阳. 清心莲子饮加减治疗冠心病心绞痛合并抑郁症(气阴两虚证)的临床观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2018.
- [40] 王春燕, 严晓沁, 胡春燕, 等. 双心医学之中西医结合诊疗现状[J]. 中华全科医学, 2018, 16(12): 2072-2076.
- [41] 王昀, 王超, 燕莎莎, 等. 从“双心”探析柴胡加龙骨牡蛎颗粒对冠心病合并焦虑状态的临床研究[J]. 环球中医药, 2017, 10(8): 925-930.
- [42] XUE M, ZHANG L, YANG L, et al. Effect of Chinese herbal medicine for activating blood circulation and detoxifying on expression of inflammatory reaction and tissue damage related factors in experimental carotid artery thrombosis rats[J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(3): 247-251.
- [43] MA X J, GUO C Y, YIN H J, et al. Effect of activating blood circulation or activating blood circulation and detoxication on platelet activation, inflammation, and coagulation status in acute myocardial infarction rats[J]. World J Integr Tradit West Med, 2014, 34(11): 1329-1334.

[责任编辑 顾雪竹]