

· 数据挖掘 ·

## 中药制剂治疗抑郁症的 Meta 分析

武凯歌, 王煜, 黄熙\*

(中南大学湘雅医院中西医结合所, 长沙 410008)

**[摘要]** **目的:**评价中药制剂治疗抑郁症患者的有效性和安全性。**方法:**检索国内外有关中药制剂治疗抑郁症的病例对照研究文献并进行 Meta 分析。**结果:**符合入选标准的研究共 8 个, 共计受试者 1 340 例。总有效率方面: 4 个与氟西汀比较的研究结果显示, 两组总有效率的差异无统计学意义 ( $OR = 1.04, 95\% CI = 0.74 \sim 1.46, P = 0.84$ )。2 个与帕罗西汀比较的研究显示, 两组差异无统计学意义 ( $OR = 0.57, 95\% CI = 0.16 \sim 2.08, P = 0.40$ )。1 个与文拉法辛比较的研究显示, 两组差异无统计学意义 ( $OR = 0.57, 95\% CI = 0.22 \sim 1.50, P = 0.26$ )。1 个与麦普替林比较的研究显示, 两组差异无统计学意义 ( $OR = 0.23, 95\% CI = 0.02 \sim 2.22, P = 0.21$ )。HAM-D 评分方面: 用药 6 周时 HAM-D 评分 6 个研究显示, 两组差异无统计学意义 ( $MD = 0.18, 95\% CI = -0.89 \sim 1.24, P = 0.74$ )。用药 12 周时 HAM-D 评分 1 个研究的两组差异无统计学意义 ( $MD = 0.75, 95\% CI = -0.56 \sim 2.06, P = 0.26$ )。中药组不良反应发生率低于对照组, 两组均未见明显实验室检查异常。**结论:**中药制剂治疗抑郁症有效, 但由于本系统评价纳入研究的方法学质量较低, 尚需开展更多设计合理、执行严格, 随访时间足够长的多中心大样本随机对照试验验证其疗效及安全性。

**[关键词]** 中药制剂; 抑郁症; Meta 分析

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)02-0325-06

## Chinese Medicinal Herbs for Depression: A Meta-analysis

WU Kai-ge, WANG Yu, HUANG Xi\*

(Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,  
Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

**[Abstract]** **Objective:** To assess the efficacy and safety of Chinese herbal medicines for patients with depression. **Method:** A meta-analysis was performed to identify case-control studies of Chinese herbal medicines for patients with depression from the literatures. **Result:** Eight studies involving 1 340 participants were included. As for the total effective rate, there is no statistical difference between treatment group and control group in the 4 trials comparing with Fluoxetine ( $OR = 1.04, 95\% CI = 0.74-1.46, P = 0.84$ ), in the 2 trials comparing with Paroxetine ( $OR = 0.57, 95\% CI = 0.16-2.08, P = 0.40$ ), in the 1 trial comparing with Venlafaxine ( $OR = 0.57, 95\% CI = 0.22-1.50, P = 0.26$ ), and in the 1 trial comparing with Maprotiline ( $OR = 0.23, 95\% CI = 0.02-2.22, P = 0.21$ ). As for HAM-D scaling rate, neither 6 trials with treatment for 6 weeks nor 1 trial for 12 weeks appear statistical differences between treatment group and control group ( $MD = 0.18, 95\% CI = -0.89-1.24, P = 0.74$ ;  $MD = 0.75, 95\% CI = -0.56-2.06, P = 0.26$ ). **Conclusion:** Based on the existing evidence, some Chinese herbal medicines for treating depression appeared efficacious. However, due to the lack of stronger evidence, we cannot recommend any kind of Chinese medical herbal formulation as an effective remedy for depression.

**[Key words]** Chinese materia medica herbs preparation; depression; Meta-analysis

**[收稿日期]** 20120714(003)

**[基金项目]** 国家中医药管理局肝藏象重点实验室项目; 国家“重大新药创制”科技重大专项课题(2009ZX09304)

**[第一作者]** 武凯歌, 在读博士, 从事中西医结合脑病的基础与临床研究, Tel: 0731-84327122, E-mail: wukg2012@126.com

**[通讯作者]** \* 黄熙, 博士, 教授, 一级主任医师, 从事抑郁性疾病的的基础与临床研究, Tel: 0731-89753213, E-mail: tcmhuangx59@163.com

抑郁症是目前世界上致残的主要病因,也是造成全球疾病负担最大的 10 种疾病之一<sup>[1]</sup>。世界卫生组织指出:如果当前传染病控制及人口学、流行病学发展趋势持续,预计到 2030 年,抑郁症造成的疾病负担将会占到全球疾病负担的 6.2%,成为伤残调整生命年减少的主要原因<sup>[2]</sup>。我国迄今为止尚无专门针对国内抑郁障碍的流行病学研究资料,世界卫生组织对中国大陆地区的抑郁症患病率推测可能在 7%~8%<sup>[3]</sup>。临床采用的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs),作为当今最受欢迎的“单靶点”抗抑郁药,常引起胃肠动力障碍<sup>[4-5]</sup>而导致停药反应或症状如恶心、呕吐和腹泻<sup>[6]</sup>。国内学者临床流行病学调查结果显示,肝郁气滞证是抑郁症最基础的证候<sup>[7]</sup>。临床流行病学调查也确立了抑郁症肝郁气滞、肝郁脾虚、肝郁痰阻、心脾两虚、肝肾阴虚证 5 类证的证候标准<sup>[8]</sup>。国内开展了很多采用中医药治疗抑郁症的临床研究,但是由于缺乏质量评价,其临床效果和安全性仍然不确定。作者旨在评价国内外该方面的临床研究,以进一步提高中医药对抑郁症的临床治疗水平。

## 1 资料和方法

**1.1 研究类型** 所有临床使用中药制剂治疗抑郁症的随机对照试验。文献设计类型为病例对照研究。公开发表的一次性文献分析资料完整,无论是否使用盲法。

### 1.2 病例选择

**1.2.1 入选标准** ①符合 CCMD-3 或 ICD-10 抑郁症发作诊断标准,且汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分 $\geq 20$ 分(前 17 项);②治疗组采用中药制剂治疗,对照组采用临床常用的阳性药物治疗;③同一临床试验发表的多篇文献作一项处理;④由多组病例组成的临床试验,只选择所需的两组;⑤用有效(包括临床治愈、显效、好转)和无效等级资料的人数作为疗效判定指标,临床疗效用有效率表示或用其他方式表示者尽量还原成本研究所需格式加入本统计;⑥组间均衡性好,无论性别、年龄、病变程度,均具有可比性。

**1.2.2 排除标准** ①相关药物过敏史或 4 周内有关药物服用史;②严重心、肝、肾功能障碍或患有其他消化道疾病;③哺乳期妇女及孕妇;④排除卒中后抑郁、血管性抑郁、抑郁性神经症、围绝经期抑郁症。

**1.3 文献检索** 分别在中国科学引文数据库(1995 - 2011 年)、中国学术期刊全文数据库

(1995 - 2011 年)、万方全文数据库(1995 - 2011 年)、维普期刊资源整合平台(6.5)(1995 - 2011 年)进行检索,检索主题词为“抑郁”、“中医药”等。外文文献在 PubMed 数据库检索,以“depression”“Chinese herb”为检索主题词。检索日期为 2012 年 4 月 1 日。

**1.4 文献提取** 由两位评价者(武凯歌、王煜)独立阅读文献的题目与文摘,对检索结果进行初筛。排除明显不符合纳入标准的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT),阅读可能符合纳入标准的 RCT 全文,以确定是否纳入。再交叉核对纳入试验的结果,对有二者存在分歧而难以确定其是否纳入的 RCT 进行讨论并由第 3 位评价者(黄熙)最终决定是否纳入。采用 Jadad 方法评价文献质量<sup>[9]</sup>,RCT 评分为 1~5 分,其中 1~2 分为低质量研究,3~5 分为高质量研究,以 $\geq 3$ 分为入选标准。

**1.5 统计学处理** 采用 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。先行异质性检验,以 0.1 为检验水准。若同质,选择固定效应模型;若异质,根据异质性来源进行亚组分析,对于不能找到异质性来源的。采用随机效应模型。如两个研究组之间存在统计学异质性而无临床或方法学异质性且无统计学意义时,采用随机效应模型进行合并分析。分类变量采用比值比(odds ratio, OR)和可信区间(95% confidence interval, 95% CI)为分析统计量。连续型变量采用(mean difference, MD)和可信区间(95% confidence interval, 95% CI)为分析统计量。若异质性源于低质量研究,则用敏感性分析来判断结果的稳定性和可靠性。用漏斗图分析是否存在发表偏倚。

## 2 结果

**2.1 文献评价** 按上述检索策略,初次检索到相关文献 316 篇,均为中文文献。文献发表时间均至 2011 年 12 月。经过阅读文献标题摘要及全文,排除未设立对照的临床总结和回顾性研究以及包含重复数据资料的研究,最终有 8 篇<sup>[10-17]</sup>符合系统评价纳入要求,共 1 340 例患者,见表 1。8 篇文献均为随机平行对照法,其中文献编号[1, 2, 8]为双盲法, Jadad 评分均为 5 分;[3, 5, 6, 7]采用随机数字表法分组,[4]采用区组随机法分组, Jadad 评分均为 3 分。8 篇文献均为高质量文献。[1, 2, 5, 6, 8]报告失访人数,其中[1, 2, 5, 6]报告了意向性分析结果,[8]未予以说明。8 篇文献均比较了患者的基线资料,结果显示试验组和对照组间基线可比( $P > 0.05$ ),[1, 2, 3, 4, 6, 7, 8]均给出了描述统计量,其

中[1]比较了患者的年龄、性别、病程、HAMD-17 总分等基线资料;[2]比较了患者的性别、病程、此次发病时间、HAMD-17 评分及 HAMA 评分、中医症状评分,虽然报告了试验组和对照组受试者年龄的统计分析结果,有统计学差异,但无临床意义;[3]比较了患者的性别构成比、年龄、HAMD-17 评分;[4]比较了患者的年龄、性别、病程、病情程度差异;[6]

比较了患者的性别、年龄、病程及 HRSD-17 评分;[7]比较了患者的年龄、HAMD 分值;[8]比较了患者的年龄、病程;而[5]在治疗前检查试验组和对照组患者的血常规、尿常规、血生化及心电图 1 次,指出患者的一般资料、实验室及心电图检查差异无显著性,但未给出描述统计量,见表 1。

表 1 纳入 RCT 的一般情况

No.	第一作者	发表年份	入选例数 (试验组,对照组)	终点例数 (试验组,对照组)	阳性药物	中药制剂
1	刘松山[10]	2011	486(365,121)	455(341,114)	盐酸氟西汀片	可欣舒片
2	孔庆梅[11]	2011	490(367,123)	468(351,117)	盐酸氟西汀片	巴戟天寡糖胶囊
3	刘红敏[12]	2010	60(30,30)	60(30,30)	盐酸氟西汀胶囊	郁乐冲剂
4	张龙生[13]	2010	63(32,31)	63(32,31)	帕罗西汀	柴胡龙骨牡蛎汤加减汤剂
5	吴黎明[14]	2010	60(30,30)	58(30,28)	盐酸帕罗西汀	舒肝解郁胶囊
6	魏周科[15]	2009	120(60,60)	110(58,52)	盐酸文拉法辛胶囊	郁乐方
7	陈少玫[16]	2009	63(36,27)	63(36,27)	氟西汀	忘忧方
8	罗和春[17]	2006	66(34,32)	63(32,31)	麦普替林	丹栀逍遥散

**2.2 文献描述 诊断标准:**除[2]采用《疾病和有关健康问题的国际统计分类》(ICD-10)外,其他 7 个试验均采用《中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版》(CCMD-3),并且[8]同时采用了两个诊断标准。

**中药制剂的阳性对照药物:**[1,2,3,7],均采用氟西汀,其中[1,2]选用片剂,[3]选用胶囊剂型,[7]未明确说明。[4,5]均采用帕罗西汀,未说明剂型。[6]采用文拉法辛胶囊。[8]采用麦普替林,未报告剂型。

### 2.3 Meta 分析

**2.3.1 总有效率** 8 个研究均报告了总有效率。亚组分析结果,见图 1。

**中药 vs 氟西汀:**4 个与氟西汀比较的研究<sup>[10-12,16]</sup>的效应量无统计学异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组总有效率的差异无统计学意义(OR = 1.04,95% CI = 0.74 ~ 1.46, P = 0.84)。

**中药 vs 帕罗西汀:**2 个与帕罗西汀比较的研究<sup>[13-14]</sup>的效应量无统计学异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析。研究显示,两组差异无统计学意义(OR = 0.57,95% CI = 0.16 ~ 2.08, P = 0.40)。

**中药 vs 文拉法辛:**1 个与文拉法辛比较的研究<sup>[15]</sup>显示,两组差异无统计学意义(OR = 0.57,95% CI = 0.22 ~ 1.50, P = 0.26)。

**中药 vs 麦普替林:**1 个与麦普替林比较的研

究<sup>[17]</sup>显示,两组差异无统计学意义(OR = 0.23,95% CI = 0.02 ~ 2.22, P = 0.21)。

Meta 分析结果显示,总有效率比较提示治疗组与对照组疗效差异无统计学意义(OR = 0.91,95% CI = 0.67 ~ 1.23, P = 0.53)。

**2.3.2 试验结束 HAM-D 评分** 文献编号[1,2,4,5,7,8]均观察了 6 周,但[2]试验结束时记录的是 HAM-D 评分与基线评分的差值;[6]观察了 8 周,但是 6 周时也对受试者进行了 HAM-D 评分。[3]观察了 12 周。亚组分析结果见图 2。

**用药 6 周时 HAM-D 评分** 纳入了 6 个研究<sup>[10,13-17]</sup>。6 个研究的效应量有统计学异质性,且 I<sup>2</sup> > 50% 提示有实质性的异质性。采用随机效应模型进行 Meta 分析。研究显示,两组差异无统计学意义(MD = 0.18,95% CI = -0.89 ~ 1.24, P = 0.74)。

**用药 12 周时 HAM-D 评分** 1 个研究<sup>[12]</sup>的两组差异无统计学意义(MD = 0.75,95% CI = -0.56 ~ 2.06, P = 0.26)。

Meta 分析结果显示,HAM-D 评分提示治疗组与对照组疗效差异无统计学意义(MD = 0.28,95% CI = -0.58 ~ 1.15, P = 0.52)。

**2.4 安全性分析** 文献[10]报告试验组口干(4.7%)、食欲减退或厌食(4.7%)的发生率低于对照组(分别为 34.2%,20.2%);均未发现与试验药物有关且有临床意义的理化检查指标异常和心电图

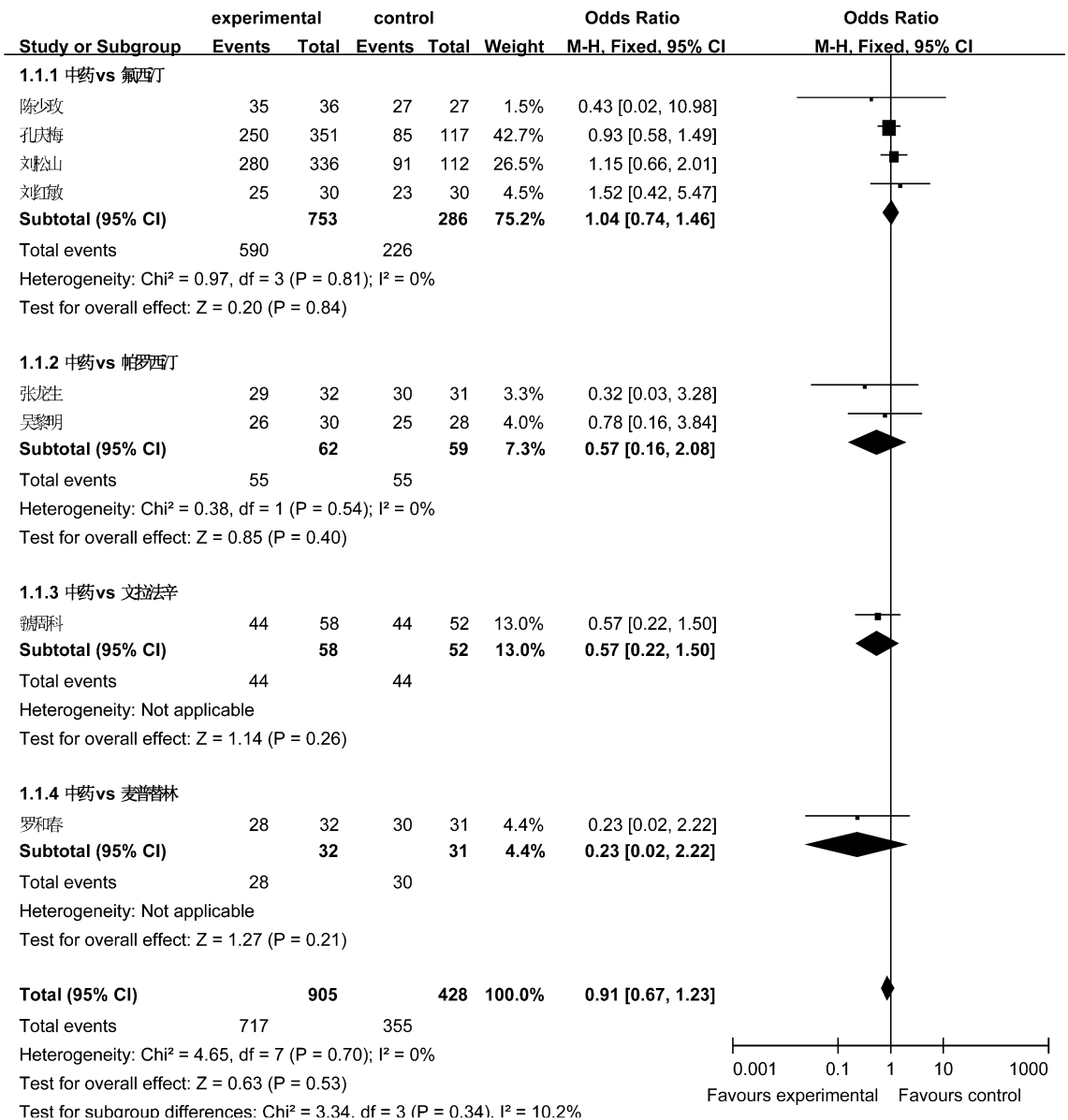


图 1 纳入总有效率的 8 个研究的 Meta 分析

异常。文献 [11] 中, 试验组不良反应发生率为 17.49%, 对照组不良反应发生率为 22.76%, 多为轻中度, 未影响试验用药。文献 [12] 未提及不良反应。文献 [13] 治疗组在治疗过程中仅 1 例出现恶心, 对照组出现不良反应 14 例; 实验室检查两组均未见明显异常。文献 [14] 以不良反应量表 (TESS) 评定, 治疗组不良反应发生率为 43.33%, 对照组的不良反应发生率为 71.43%, 实验室检查两组均未见明显异常。文献 [15] 试验组主要不良反应偶见, 个别患者诉有口干, 咽痒、轻微腹泻; 对照组患者不良反应较多, 治疗初期见头晕、头痛、恶心呕吐、全身乏力, 心悸、便秘, 排尿困难, 治疗 4 周以上症状减轻, 有 2 例男性患者于第 8 周诉勃起功能障碍,

另外有 3 例患者在服用药物过程中出现非连续两次门诊测量血压收缩压  $\geq 140$  mmHg 和 (或) 舒张压  $\geq 90$  mmHg 而换药退出观察。文献 [16] 对照组的躯体疲倦、头痛、睡眠障碍、头晕、震颤、出汗、口干、便秘、其他症状、副作用总分低于治疗组。文献 [17] 以 Asberg 副反应量表进行评定, 中药组不良反应情况低于西药组; 两组患者均未见血象和肝肾功能损害。

**2.5 敏感性分析** 对全部研究结果均进行异质性评价, 如存在异质性则进行探索型 Meta 分析, 以找出其原因。本研究进行了随机效应模型与固定效应模型之间的敏感度分析, 未发现存在差异。

**2.6 发表偏倚** 借助漏斗图判断有无发表偏倚。

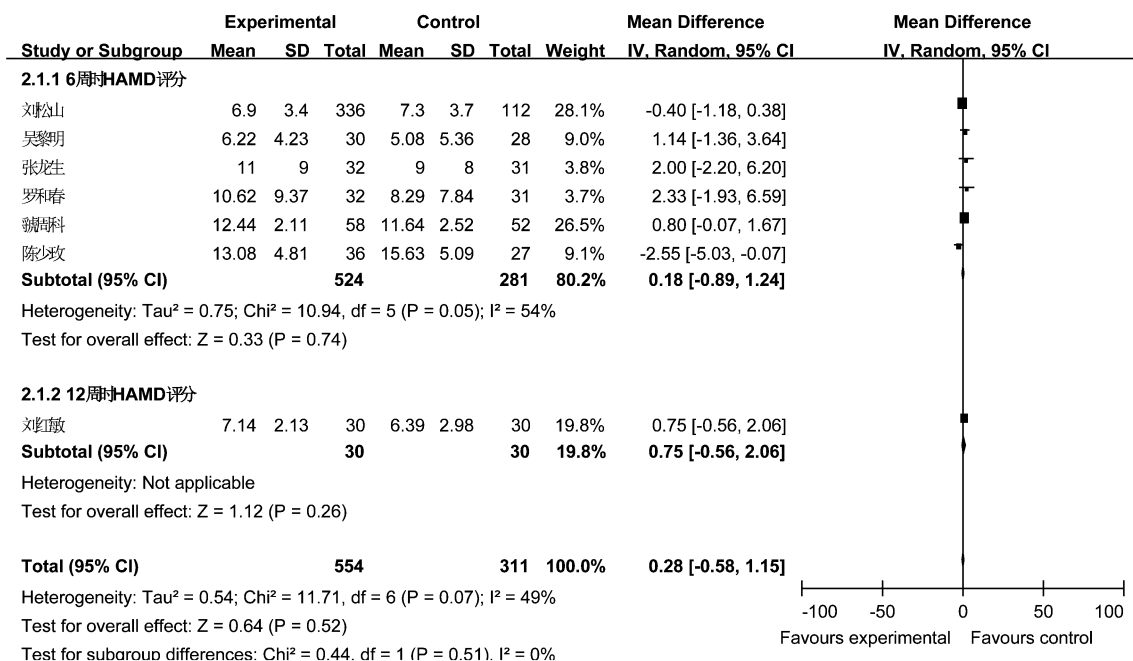


图 2 纳入 HAM-D 评分的 7 个研究 Meta 分析

由图 3 可见纳入分析的文献均在 95% CI 线之内,基本上呈倒漏斗状,提示发表偏倚较小。

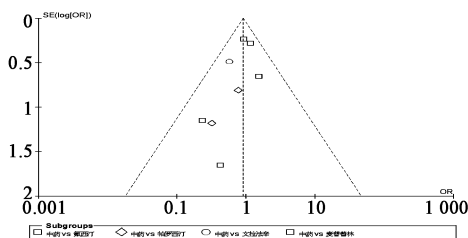


图 3 纳入总有效率分析的 8 个研究漏斗示意

### 3 讨论

本系统评价所纳入的 8 个研究均有明确的诊断标准;各研究都对患者年龄、性别、病情、病程等一般情况进行了基线比较,基线一致性良好,干预组与对照组初始条件齐同,具有可比性,且总体研究质量尚可,均为评分 3 分以上的高质量文献。但所有研究均缺乏后期随访数据,因此还不能回答中药制剂疗效是否持久、治疗后病情是否复发等问题。安全性评价显示中药制剂安全性良好,但并非没有发生不良反应,因此还需要进一步观察,改进药物组成。

柴丽等<sup>[18]</sup>认为中医药具有多靶点、多层面、多轴点的作用特征,通过对 HPA 轴来干预抑郁症具有一定的现实意义。尽管中药制剂用于抑郁症治疗表现出了一定的疗效,可以作为一种临床治疗手段,但基于现有的研究,没有充足的证据,尚需要多中心研究以确认临床疗效。由于纳入文献存在选择性偏

倚、实施偏倚、发表性偏倚等的高度可能性,结论的可信度不够,尚需更多的高质量研究提供可靠证据予以证实,尤其要提高临床研究方法学的质量,重视随机分配隐藏、意愿治疗分析、疗效评价指标的恰当选择、临床研究的质控措施及多中心合作等细节。加强中药制剂治疗抑郁症临床研究的质量势在必行,期待出现高质量的随机对照研究的可靠临床证据,推进中医药治疗抑郁症的临床研究。

### [参考文献]

- [ 1 ] Lopez A D, Mathers C D, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data [ J ]. The Lancet, 2006, 367(9524): 1747.
- [ 2 ] World Health Organization. Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care [ M ]. Geneva: World Health Organization, 2009.
- [ 3 ] 张小丽. 抑郁障碍的流行病学研究现状分析 [ J ]. 中医研究, 2006, 19(6): 24.
- [ 4 ] Kim H S, Rhee P, Park J, et al. Gender-related differences in visceral perception in health and irritable bowel syndrome [ J ]. J Gastroen Hepatol, 2006, 21(2): 468.
- [ 5 ] Fujitsuka N, Asakawa A, Hayashi M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors modify physiological gastrointestinal motor activities via 5-HT2c receptor and acyl ghrelin [ J ]. Biol Psychiat, 2009, 65(9): 748.

# 含白头翁方剂的应用及配伍规律研究

吴德智<sup>1,2</sup>, 刘运锋<sup>2</sup>, 马正<sup>2</sup>, 朱卫丰<sup>2\*</sup>, 罗杰英<sup>1,3</sup>

(1. 成都中医药大学, 成都 610075; 2. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;  
3. 湖南中医药大学, 长沙 410208)

**[摘要]** 目的:通过系统收集含白头翁中药的方剂,为白头翁的应用及配伍提供参考。方法:用中医传统文献学与现代统计学相结合,建立含白头翁中药的方剂数据库,并利用该数据库分析白头翁中药的用药物点及配伍规律。结果:白头翁大多以口服剂型为主,用量上逐渐减少,常见的配伍药物以清热、止痛、化痰止咳、解毒镇静为主。结论:运用现代统计方法,能较好地将药物归类,并根据这一类药物作用趋势对临床治疗进行指导。

**[关键词]** 白头翁; 文献; 配伍; 聚类分析

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)02-0330-04

## Literatural Study on Compatibility Law of *Pulsatilla chinensis*

WU De-zhi<sup>1,2</sup>, LIU Yun-feng<sup>2</sup>, MA Zheng<sup>2</sup>, ZHU Wei-feng<sup>2\*</sup>, LUO Jie-ying<sup>1,3</sup>

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610075, China;  
2. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education,

**[收稿日期]** 20120718(007)

**[基金项目]** 江西省重大科技专项(2010AZD00301)

**[第一作者]** 吴德智, 硕士, 讲师, 从事中药新制剂、新技术研究, Tel:0791-7119864, E-mail:wudez1983@yahoo.com.cn

**[通讯作者]** \* 朱卫丰, 博士, 教授, 从事中药新制剂与新技术的研究

- [ 6 ] Lee H, Lee S, Kim J H, et al. Depressive mood and quality of life in functional gastrointestinal disorders: differences between functional dyspepsia, irritable bowel syndrome and overlap syndrome [ J ]. Gen Hosp Psychiat, 2010, 32(5): 499.
- [ 7 ] 胡随瑜, 张宏耕, 郑林, 等. 1977 例抑郁症患者中医不同证候构成比分析 [ J ]. 中国医师杂志, 2003, 5(10):1312.
- [ 8 ] 陈泽奇, 胡随瑜, 张海男, 等. 抑郁症常见中医证候标准的研究 [ J ]. 中医杂志, 2005, 46(1):47.
- [ 9 ] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [ J ]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1
- [10] 刘松山, 陈卫银, 刘福友, 等. 可欣舒治疗轻、中度抑郁症(肝郁脾虚证)Ⅲ期临床试验 [ J ]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(2):107.
- [11] 孔庆梅, 良舒, 张鸿燕, 等. 巴戟天寡糖胶囊治疗抑郁症的临床疗效与安全性 [ J ]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(3):170.
- [12] 刘红敏, 李晋芳, 肖四飞. 郁乐冲剂对抑郁症患者认知功能的影响研究 [ J ]. 中医学报, 2010, 25(146):127.
- [13] 张龙生. 柴胡龙骨牡蛎汤加减治疗抑郁障碍临床观察 [ J ]. 河北医药, 2010, 32(22):3185.
- [14] 吴黎明, 彭永红, 吕明维. 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):2259.
- [15] 魏周科, 吕琪, 张春雷, 等. 郁乐方治疗心肝郁热型抑郁症疗效观察及其对血浆 5-HTNE 水平的影响 [ J ]. 中华中医药学刊, 2009, 27(8):1720.
- [16] 陈少玫, 张小丽, 林安基, 等. 忘忧方治疗 30~50 岁抑郁障碍患者的疗效观察 [ J ]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(8):92.
- [17] 罗和春, 钱瑞琴, 赵学英, 等. 丹栀逍遥散治疗抑郁症的临床疗效观察 [ J ]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(3):212.
- [18] 柴丽, 赵博. 抑郁症与 HPA 轴关系及中药干预的研究进展 [ J ]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(12):268.

[责任编辑 邹晓翠]