

逍遥类方联合帕罗西汀治疗抑郁症的Meta分析

刘晓节^{1, 2, 3}, 刘欢乐^{1, 2, 3}, 卫拂晓^{1, 2, 3}, 赵思俊⁴, 秦雪梅^{1, 2, 3*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西大学 生物学与分子工程教育部重点实验室, 山西 太原 030006

3. 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西 太原 030006

4. 山西省检验检测中心, 山西 太原 030012

摘要: 目的 系统评价逍遥类方联合帕罗西汀治疗抑郁症的临床疗效与安全性。方法 计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、万方数据库等国内外数据库, 搜索逍遥类方联合帕罗西汀治疗抑郁症的临床随机对照试验(RCT), 检索时间为数据库建立至2021年1月1日。并采用Cochrane协作网研发的偏倚风险评估工具进行文献质量评价, 最后采用Review Manager 5.3软件进行Meta分析。结果 共纳入21项RCTs, 总计1 894例患者, 其中试验组947例、对照组947例。Meta分析结果显示: 逍遥类方联合帕罗西汀抗抑郁疗效优于单用帕罗西汀, 显著提高有效率[OR=3.61, 95%CI (2.72, 4.80), $P<0.01$]。在降低汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分[MD=-2.43, 95%CI (-3.10, -1.75)]、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分[MD=-3.53, 95%CI (-3.84, -3.22)]、不良反应量表(TESS)评分[OR=0.31, 95%CI (0.21, 0.45)]等方面, 逍遥类方联合帕罗西汀疗效显著优于帕罗西汀单用, 差异均有统计学意义($P<0.01$)。且逍遥类方与帕罗西汀联用显著减少了嗜睡、便秘、恶心呕吐、头痛等事件的发生。结论 逍遥类方与帕罗西汀联用治疗抑郁症较单一帕罗西汀有显著优势, 具增效减毒之效。但受纳入文献数目和质量的影响, 该研究结论仅供临床医生作为治疗决策参考, 还需更多严格设计的高质量RCTs来支持。

关键词: 逍遥类方; 抑郁症; 帕罗西汀; Meta分析

中图分类号: R287.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 01-0132-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.01.017

Meta-analysis of Xiaoyao prescriptions combined with paroxetine in treatment of depression

LIU Xiaojie^{1, 2, 3}, LIU Huanle^{1, 2, 3}, WEI Fuxiao^{1, 2, 3}, ZHAO Sijun⁴, QIN Xuemei^{1, 2, 3}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030006, China

2. Key Laboratory of Chemical Biology and Molecular Engineering of Ministry of Education, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

3. Key Laboratory of Effective Substances Research and Utilization in Traditional Chinese Medicine of Shanxi Province, Taiyuan 030006, China

4. Inspection and Testing Center of Shanxi Province, Taiyuan 030012, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the clinical efficacy and the safety of the combination of Xiaoyao prescriptions (XYPs) in combination and paroxetine on depression. **Methods** Literature search was conducted across PubMed, Embase, Web of Science, the Cochrane Library, CNKI, CBM, Wanfang, and VIP, to search for randomized controlled trial (RCT) of XYPs and

收稿日期: 2021-08-22

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(81803962); 山西省留学回国人员科研活动资助项目(20200013); 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室(202105D121009)

第一作者: 刘晓节, 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中西药联用抗抑郁作用及作用机制。Tel: (0351)7018379

E-mail: liuxiaojie@sxu.edu.cn

*通信作者: 秦雪梅, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药质量控制与新药研发。Tel: (0351)7011501 E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

paroxetine in the treatment of depression. The retrieval time was set from the establishment of the database to January 1, 2021. Data extraction and quality assessment were performed according to the Cochrane standards, and Meta-analysis was conducted by Review Manager 5.3 software. **Results** A total of 1 894 patients were included in 21 RCTs, including 947 in the experimental group and 947 in the control group. Meta-analysis showed that XYPs combined with paroxetine exhibited significantly greater effects on depression than paroxetine alone [OR = 3.61, 95%CI (2.72, 4.80), $P < 0.01$]. In terms of reducing the Hamilton Depression Scale (HAMD) score [MD = -2.43, 95%CI (-3.10, -1.75)], Hamilton Anxiety Scale (HAMA) score [MD = -3.53, 95%CI (-3.84, -3.22)], and the Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) score [OR = 0.31, 95%CI (0.21, 0.45)], the combination of XYPs and paroxetine were significantly better than the group of paroxetine alone, which were statistically significant ($P < 0.01$). Moreover, the combination of XYPs and paroxetine significantly reduced the occurrences of drowsiness, constipation, nausea and vomiting, headaches, and so forth. **Conclusion** The combination of XYPs and paroxetine in the treatment of depression has significant advantages over paroxetine alone, with increasing efficacy and reducing toxicity. However, due to the number and the quality of the literatures included, the above conclusions could be referred by clinicians for treatment decisions, and more rigorously designed high-quality clinical randomized controlled trials (RCTs) are needed to support.

Key words: Xiaoyao prescriptions; depression; paroxetine; Meta-analysis

抑郁症是一类以情绪低落为临床主要特征的心境障碍疾病^[1-2],目前治疗仍以化学药为主^[3],但常引发一些不良反应,治疗依从性差。逍遥散是经典的抗抑郁名方,由柴胡、白芍、当归、茯苓、白术、生姜、薄荷、炙甘草等8味中药材组方,其作用已被现代药理研究所证明,且逍遥散加减方及其不同剂型的中药复方也已被广泛应用于临床^[4-7]。现在临床常用的逍遥类方剂有加减逍遥散、丹栀逍遥散、柴胡逍遥合剂等,剂型包括冲剂、丸剂等。

治疗抑郁症,化学药起效快,但靶点单一、不良反应较大;中药具有多成分、多靶点、不良反应小等特点,但起效慢。当前,中药与化学药联合使用已逐渐成为临床治疗抑郁症的有效手段之一,是中西医结合防治疾病的重要手段。大量临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)证明,中药与化学药联用可有效缓解抑郁患者症状,提高其生活质量^[3]。临床上已有较多逍遥类方联合化学药治疗抑郁症的RCTs,但仍缺乏系统评价。目前,逍遥类方联合帕罗西汀抗抑郁研究最多,然而,这些研究大多为单中心的小样本分析,具体的临床疗效及安全性有待大数据证明。因此,本研究应用Meta分析方法,以帕罗西汀为对照组,逍遥类方联合帕罗西汀为试验组,对2组疗效进行评价,综合分析逍遥类方联合帕罗西汀治疗抑郁的临床有效率、不良反应发生率等指标,以期逍遥类方联合帕罗西汀抗抑郁的临床应用提供循证医学依据,并提高合理用药水平。

1 资料与方法

1.1 文献的纳入标准

1.1.1 研究类型 纳入的研究均为临床RCT,语种

不限。

1.1.2 研究对象 符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第3版(CCDC-3)、国际疾病分类标准或其他权威机构发布的抑郁诊断标准,明确为抑郁症的患者,性别、年龄、病程、地区等不限。

1.1.3 干预措施 试验组的干预措施为口服逍遥类方联合帕罗西汀;对照组使用抗抑郁化学药帕罗西汀,药物的具体剂量、给药方式及疗程不限。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为临床疗效总有效率;次要结局指标包括汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)、临床总体评定量表(clinical global impression scale, CGI)、不良反应该量表(treatment emergent symptom scale, TESS)、匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)、下丘脑-垂体-肾上腺(the hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴功能、血清中脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平、生活质量评分、不良反应发生率等。

1.2 文献排除标准

动物实验研究;继发性抑郁症、抑郁症合并严重并发症等合并使用了其他影响疗效评价的药物或疗法的研究;重复发表及无法获取具体临床数据的研究;病例脱落或失访超过20%的研究;综述类、病例报告类研究。

1.3 文献检索方法

计算机检索PubMed、Embase、Web of science、The Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普

中文期刊全文数据库(VIP)、万方数据库等国内外数据库,搜索逍遥类中药复方联合帕罗西汀治疗抑郁的临床RCT,检索时限为数据库建立至2021年1月1日。中文检索词为逍遥、逍遥散、逍遥丸、帕罗西汀、抑郁;英文检索词为Xiaoyao、Xiaoyaosan、Xiaoyaowan、paroxetine、depression;检索方式以主题词和自由词结合,或单用主题词、自由词进行检索。

1.4 文献筛选及资料提取

阅读上述得到的所有文献的题目和摘要,按照纳入和排除标准分别进行首次筛选;然后进一步查找并阅读全文进行二次筛选。随后,基于数据提取表,对符合纳入标准的文献分别提取相关数据。具体内容包括文献的题目、作者、发表时间、干预措施和观察疗程、结局指标等。

1.5 纳入研究的质量评价

按照Cochrane风险偏倚评估工具^[8]对纳入文献进行评价,其内容包括以下7个方面:(1)随机序列的产生;(2)分配隐藏;(3)对受试者和干预提供者施盲;(4)对结果评价者施盲;(5)结果数据不完整;(6)选择性结果报告;(7)其他偏倚来源。

1.6 数据统计与分析

本研究采用Review Manager 5.3软件进行Meta分析。首先,对纳入文献进行异质性分析:若 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$,说明各研究间具有同质性,选用固定效应模型进行Meta分析;若 $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$,说明各研究间异质性较大,进行亚组分析或敏感性分析明确异质性来源。若仍存在显著异质性,则选用随机效应模型进行Meta分析。

计数资料采用比值比(OR)表示,并使用其95%

置信区间(95%CI)进行分析;计量资料采用均数差(MD)表示,并使用其95%CI进行分析。文献发表偏倚用漏斗图表示。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过主题词初步检索,在各个数据库中共获得224篇原始文献;去除重复文献后,共得到110篇;阅读题目后,剔除联合其他疗法研究、动物实验研究及综述类文献59篇;进一步阅读摘要后,根据纳入标准,剔除非抑郁、伴发抑郁研究20篇、非逍遥类方联合帕罗西汀6篇;最后纳入25篇;详细阅读全文后,发现有4篇为非临床RCTs,最终纳入符合标准的研究21篇^[9-29]。

2.2 纳入研究的基本特征

本研究共纳入21项RCTs^[9-29],总计1894例患者,其中试验组947例、对照组947例。所有研究均对2组受试者的年龄、性别等基线情况进行了描述,且具有可比性。对照组均按疗程给予帕罗西汀,试验组在帕罗西汀基础上联用逍遥类方剂,包括逍遥散、逍遥丸及逍遥散加减方、丹栀逍遥散、丹栀逍遥丸、柴胡逍遥合剂。所有研究均对结局指标进行了报道:21项研究^[9-29]报告了有效率,18项研究^[9-15,18-20,22-29]报告了HAMD评分,3项研究^[16,25,28]报告了HAMA评分,3项研究^[17,22,28]报告了PSQI评分,3项研究^[10,14,26]报告了TESS评分,2项研究^[10,14]报告了CGI评分,2项研究^[22,28]报告了生活质量评分,2项研究^[13,29]报告HPA轴功能,1项研究^[16]报告了血清BDNF含量。9项研究^[10-11,14,18,20,22,24-25,29]报告了不良反应情况。纳入研究的基本信息见表1。

表1 纳入研究基本特征

Table 1 Basic information of included studies

纳入研究	组别	n/例		治疗措施	疗程/ 周	结局指标
		男	女			
林环 ^[9]	对照	0	31	帕罗西汀每天20 mg	6	①③
	试验	0	37	对照组+逍遥散冲剂(每次6 g,每天3次)		
张华东 ^[10]	对照	17	14	帕罗西汀每天20 mg,2周后以每天10 mg递增至每天40 mg	6	①②③④⑤
	试验	15	16	对照组+逍遥丸(每次8丸、每天3次)		
梁鸮 ^[11]	对照	15	23	帕罗西汀每天20 mg	8	①③⑤
	试验	16	22	对照组+逍遥散加减(每天1剂,早晚分服)		
洗建平 ^[12]	对照	64	92	帕罗西汀每天20~40 mg	8	①③⑤
	试验	64	92	对照组+加味逍遥散(每天1剂,早晚分服)		
杨东英 ^[13]	对照	11	19	帕罗西汀每天20 mg	6	①③⑥
	试验	12	18	对照组+逍遥散(每天1剂)		
易正辉 ^[14]	对照	42	56	帕罗西汀每天20 mg,部分患者可加至40 mg	8	①②③④⑤
	试验	44	48	对照组+柴胡逍遥合剂(每次50 mL,每天2次)		

续表1

纳入研究	组别	n/例		治疗措施	疗程/ 周	结局指标
		男	女			
张金钊 ^[15]	对照	27	41	帕罗西汀每天20~40 mg	8	①③
	试验			对照组+逍遥散(每天1剂,早晚分服)		
向琴 ^[16]	对照	26	12	帕罗西汀每天20 mg	12	③⑨⑩
	试验	25	13	对照组+逍遥丸(每次8丸,每天3次)		
刘贵成 ^[17]	对照	18	8	帕罗西汀每天20~40 mg	8	③⑧
	试验	20	12	对照组+逍遥散(每次10 g,每天3次)		
张英华 ^[18]	对照	32	26	帕罗西汀每天20~40 mg	4	①③⑤
	试验	33	25	对照组+加味逍遥丸(每次6 g,每天2次)		
连卓 ^[19]	对照	32	32	帕罗西汀每天40 mg	6	①③
	试验	32	32	对照组+加减逍遥散(每天1剂,早晚分服)		
童梓顺 ^[20]	对照	17	13	帕罗西汀每天20 mg,以后每周10 mg加至每天40 mg+安慰剂	8	①③⑤
	试验	18	12	帕罗西汀每天20 mg,以后每周10 mg加至每天40 mg+逍遥散(每天1剂,早晚分服)		
王程 ^[21]	对照	13	12	帕罗西汀每天20 mg	6	③⑥
	试验	15	10	对照组+逍遥散(每天1剂,早晚分服)		
闫立新 ^[22]	对照	35	25	帕罗西汀每天10~60 mg	4	①③⑤⑦⑧
	试验	36	24	对照组+丹栀逍遥散(每天1剂,早晚分服)		
任庆萍 ^[23]	对照	12	16	帕罗西汀每天20 mg	4	①③⑤
	试验	13	15	对照组+丹栀逍遥散(每天1剂,早晚分服)		
刘丹 ^[24]	对照	14	16	帕罗西汀每天20 mg,2周后以每周10 mg加至每天40 mg	6	①③⑤
	试验	15	15	对照组+逍遥丸(每次8丸,每天3次)		
徐道祥 ^[25]	对照	47	33	帕罗西汀每天20~60 mg	8	①②③⑤⑨
	试验	46	34	对照组+丹栀逍遥丸(每次6~9 g,每天2次)		
李丽 ^[26]	对照	22	21	帕罗西汀每天40 mg	8	①③④
	试验	23	20	对照组+加减逍遥散(每天1剂,早晚分服)		
董汉宁 ^[27]	对照	18	22	帕罗西汀每天20 mg	4	①③
	试验	19	21	对照组+逍遥散(每天1剂,早晚分服)		
王林潭 ^[28]	对照	28	28	帕罗西汀每天10 mg,3 d后加至20 mg,然后以每周10 mg加至每天50 mg	10	①③⑦⑧⑨
	试验	30	26	对照组+丹栀逍遥散(每天1剂早晚分服)		
倪霜 ^[29]	对照	14	16	帕罗西汀每天10 mg,1周内加至每天20 mg	8	①③⑤⑥
	试验	13	17	对照组+逍遥散(每天1剂,早晚分服)		

① 汉密尔顿抑郁量表,②临床总体评定量表,③有效率,④不良反应量表,⑤不良反应发生率,⑥HPA轴功能,⑦生活质量评分,⑧匹兹堡睡眠质量指数量表,⑨汉密尔顿焦虑量表,⑩血清BDNF水平

① Hamilton depression scale (HAMD), ② clinical global impression scale (CGI), ③ clinical efficiency, ④ treatment emergent symptom scale (TESS), ⑤ incidence of adverse reactions, ⑥ function of HPA axis, ⑦ quality of life rating, ⑧ pittsburgh sleep quality index (PSQI), ⑨ Hamilton anxiety scale (HAMA), ⑩ serum levels of BDNF

2.3 纳入研究质量评价

基于Cochrane手册提供的偏倚风险评估策略,对纳入的21篇中文文献进行系统的质量评价。纳入的21项研究均为随机对照试验,其中4项研究^[20,22,28-29]使用随机数字表法,2项研究^[23-24]采用就诊顺序编号随机分组,1项研究^[27]采用抛硬币法,其余仅提及“随机”字样,未报告具体随机方法。2项研究^[14,28]提及双盲法。所有研究均未提及分配隐藏。所有纳入的研究期望结局指标,即临床有效

率,均有报告。文献质量评价结果见图1、2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 临床有效率 纳入的21项研究^[9-29]均报告了临床有效率,共1 894例患者,其中试验组947例、对照组947例。组间没有异质性($P=0.98$ 、 $I^2=0$),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图3。结果显示试验组有效率显著高于对照组[OR=3.61, 95%CI(2.72,4.80), $P<0.01$]。

2.4.2 HAMD评分 共有18项研究^[9-15,17-20,22-27,29]报

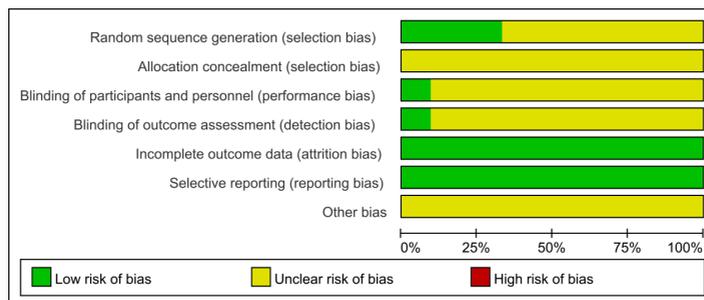


图1 Cocherane偏倚风险图

Fig. 1 Cocherane risk of bias graph

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
任庆萍 2017	+	?	?	+	+	+	?
倪霜 2021	+	?	?	+	+	+	?
洗建平 2010	?	?	?	?	+	+	?
刘丹 2017	+	?	?	?	+	+	?
刘贵成 2013	?	?	?	?	+	+	?
向琴 2012	?	?	?	?	+	+	?
张华东 2009	?	?	?	?	+	+	?
张英华 2014	?	?	?	?	+	+	?
张金钊 2012	?	?	?	?	+	+	?
徐道祥 2017	?	?	?	?	+	+	?
易正辉 2010	?	?	+	?	+	+	?
李丽 2018	?	?	?	?	+	+	?
杨东英 2010	?	?	?	?	+	+	?
林环 2008	?	?	?	?	+	+	?
梁鹏 2010	?	?	?	?	+	+	?
王林谭 2020	+	?	+	?	+	+	?
王程 2016	?	?	?	?	+	+	?
童梓顺 2016	+	?	?	?	+	+	?
董汉宁 2019	+	?	?	?	+	+	?
连卓 2015	?	?	?	?	+	+	?
闫立新 2017	+	?	?	?	+	+	?

图2 Cocherane 偏倚风险总结

Fig. 2 Cocherane bias risk summary

告了HAMD评分,共纳入1 686例患者,其中试验组843例、对照组843例。

有7项研究^[10,13-14,18,24,27,29]报告了HAMD-17评分,共纳入628例患者,其中试验组311例、对照组317例,异质性检验显示($P=0.0003$ 、 $I^2=70%$)各研究

间的异质性较大,故采用随机效应模型分析。根据患者疗程不同进行亚组分析,分为4周、6周和8周组,共3个亚组进行分析(图4)。结果显示,在治疗4周、6周及8周后,逍遥散联合帕罗西汀的HAMD-17评分均显著优于单用帕罗西汀治疗[MD=-2.40,95%CI(-3.10,-1.75), $P<0.01$]。剔除杨东英等^[13]的研究后,异质性显著降低($P=0.45$ 、 $I^2=0$),采用固定效应模型Meta分析的结果为[MD=-1.96,95%CI(-2.31,-1.61), $P<0.01$],结论未改变。分析发现,杨东英等的研究纳入的均为老年患者,且病程较长,可能是造成异质性较高的原因。

11项研究^[9,11-12,15,17,19-20,22-23,25-26]报告了HAMD-24评分,共纳入1 058例患者,其中试验组532例、对照组526例。根据异质性检验结果($P<0.001$ 、 $I^2=95%$),采用随机效应模型进行分析,见图5。结果显示在治疗4周、6周及8周后,逍遥散联合帕罗西汀HAMD-24评分均显著优于单用帕罗西汀治疗[MD=-2.49,95%CI(-3.75,-1.23), $P<0.01$]。组间无法通过剔除文献显著降低异质性,异质性可能与患者病程、年龄等因素有关,故HAMD-24评分结果需审慎对待。

以上结果表明,逍遥散联用帕罗西汀可在单用帕罗西汀的基础上进一步降低HAMD评分,改善患者的抑郁症状。

2.4.3 HAMA评分 3项研究^[25,28-29]报告了HAMA评分,共纳入332例患者,其中试验组166例、对照组166例,各研究间异质性较低($P=0.61$ 、 $I^2=0$),故采用固定效应模型分析,见图6。结果显示逍遥散联用帕罗西汀可在单用帕罗西汀的基础上进一步降低HAMA评分,改善抑郁患者的焦虑症状,2组差异有统计学意义[MD=-3.53,95%CI(-3.84,-3.22), $P<0.01$]。该结果有一定的临床参考价值,但由于纳入文献数量较少,结论有待进一步证实。

2.4.4 GGI评分 2项研究^[14,25]报告了具体的GGI

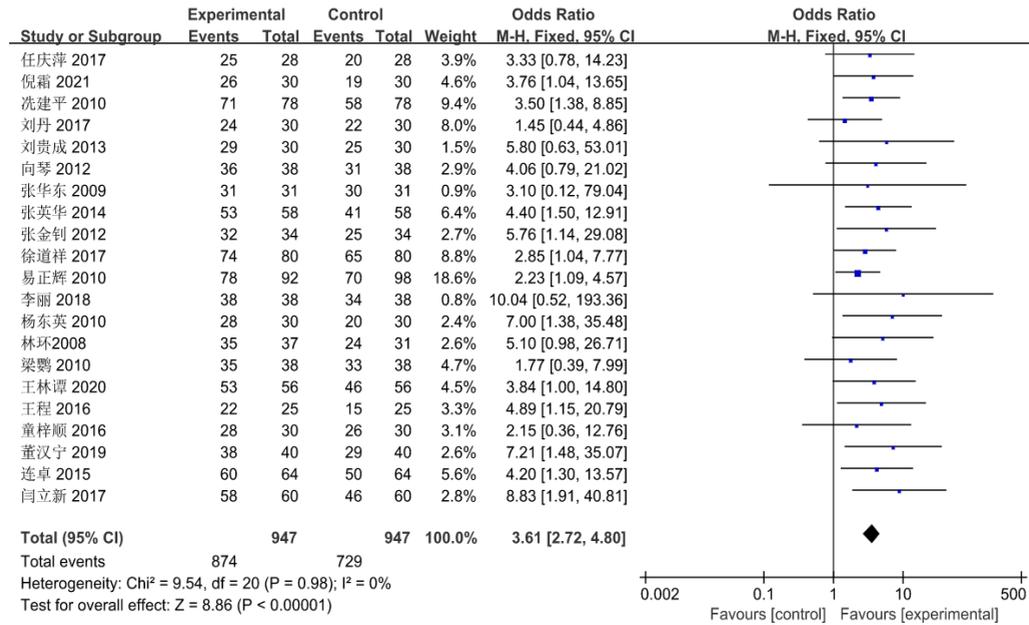


图3 治疗后两组总有效率的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in total efficiency between two groups after treatment

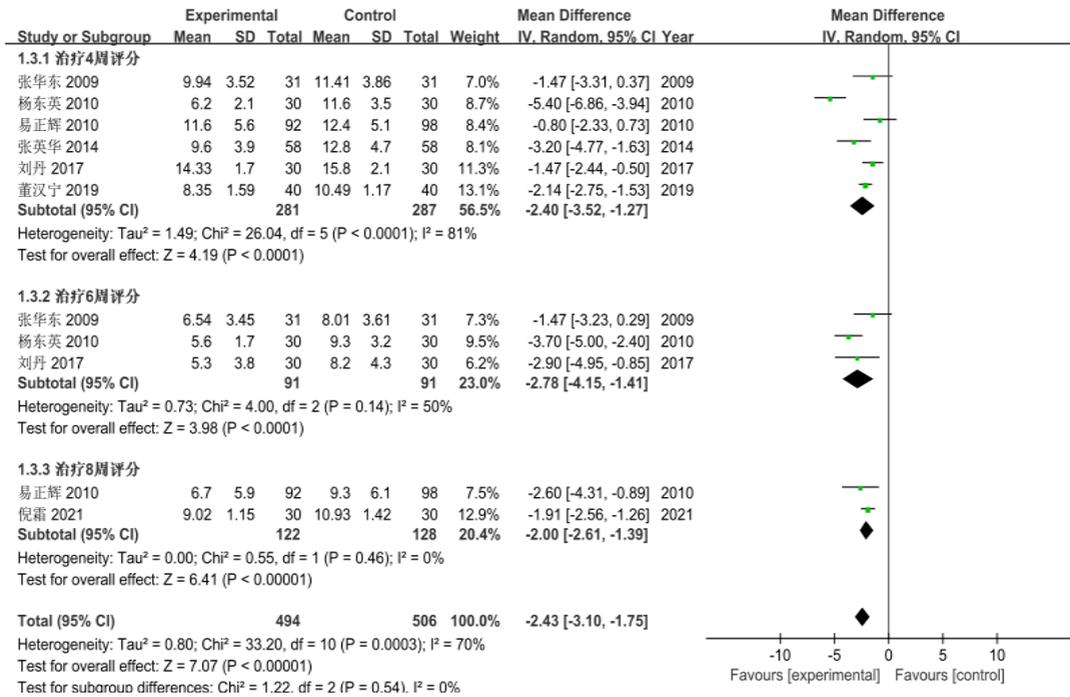


图4 治疗后两组HAMD-17评分的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot in HAMD-17 scores between two groups after treatment

评分,共纳入350例患者,其中试验组172例、对照组178例,各研究间异质性较低($P=0.80$ 、 $I^2=0$),故采用固定效应模型进行分析,见图7。结果显示,在降低GGI评分方面,逍遥散联用帕罗西汀优于单用帕罗西汀,改善抑郁患者整体情况,差异有统计学意义[MD=-0.82, 95%CI(-0.97, -0.68), $P<0.01$]。因该结果纳入文献数量较少,有待进一步证实。

2.4.5 不良反应 (1)不良反应发生率:9项研究^[10-11, 14, 18, 20, 22, 24-25, 29]报告了不良反应发生情况,共纳入592例患者,其中试验组296例、对照组296例,各研究间异质性较高($P=0.004$ 、 $I^2=67%$)。同时进行敏感性分析以明确异质性来源,剔除1项研究^[14]后发现异质性明显减小($P=0.30$ 、 $I^2=17%$),故采用固定效应模型对其余8项研究^[10-11, 18, 20, 22, 24-25, 29]进行分析,见

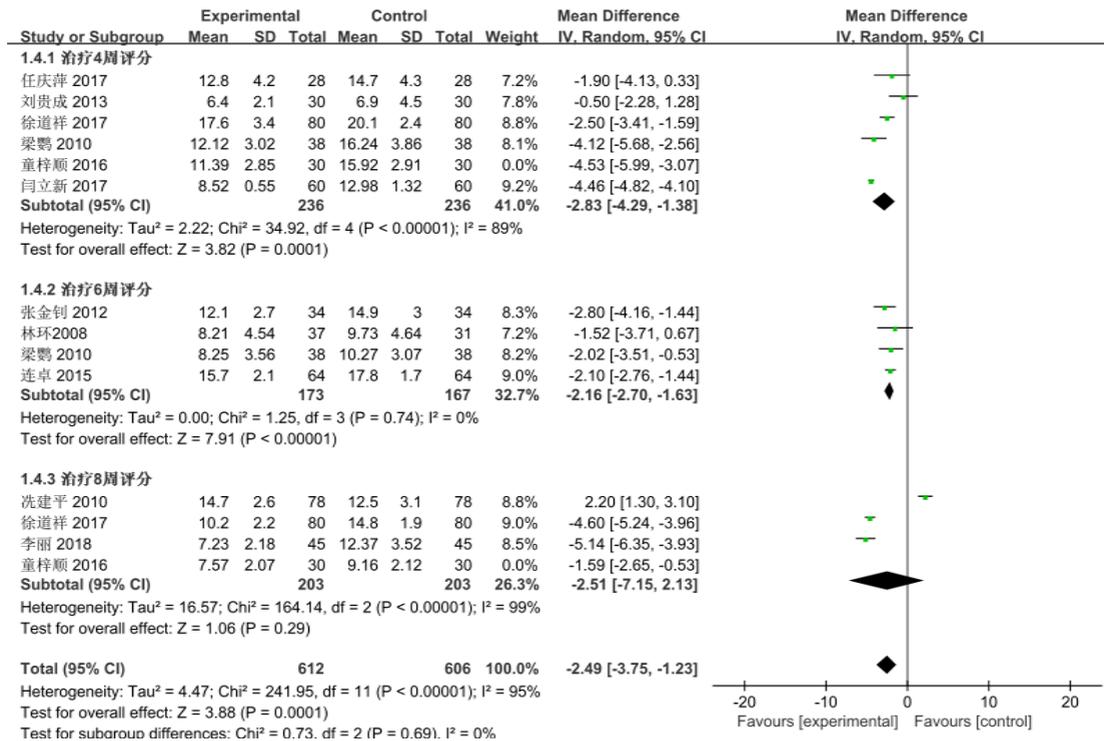


图 5 治疗后两组 HAMD-24 评分的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot in HAMD-24 scores between two groups after treatment

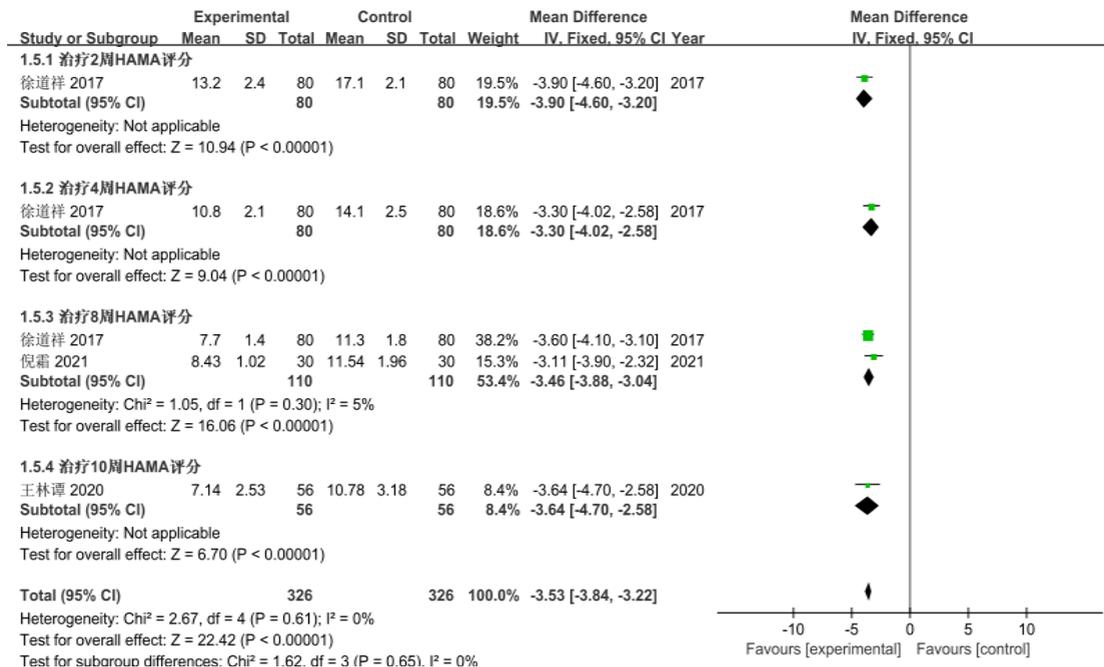


图 6 治疗后两组 HAMA 评分的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis of forest plot in HAMA scores between two groups after treatment

图 8。结果显示,逍遥散联用帕罗西汀组较帕罗西汀单用组,不良反应发生率明显降低,差异有统计学意义[OR=0.31, 95%CI(0.21, 0.45), P<0.01]。

(2)不良反应表现:对纳入研究^[10-11, 18, 20, 22, 24-25, 29]的不良进行统计,主要表现有胃肠道反应(便秘、腹泻、恶心呕吐)及嗜睡、头痛、视物模糊、口干、

心悸等。异质性检验显示无异质性(P=0.72, I²=0),故采用固定效应模型进行分析,见图 9。结果显示,逍遥散联用帕罗西汀明显降低不良反应发生率,差异有统计学意义[OR=0.67, 95%CI(0.52, 0.86), P<0.01]。结果提示,在常规帕罗西汀治疗的基础上联用逍遥散可显著减轻患者的不良反应,提高用药依

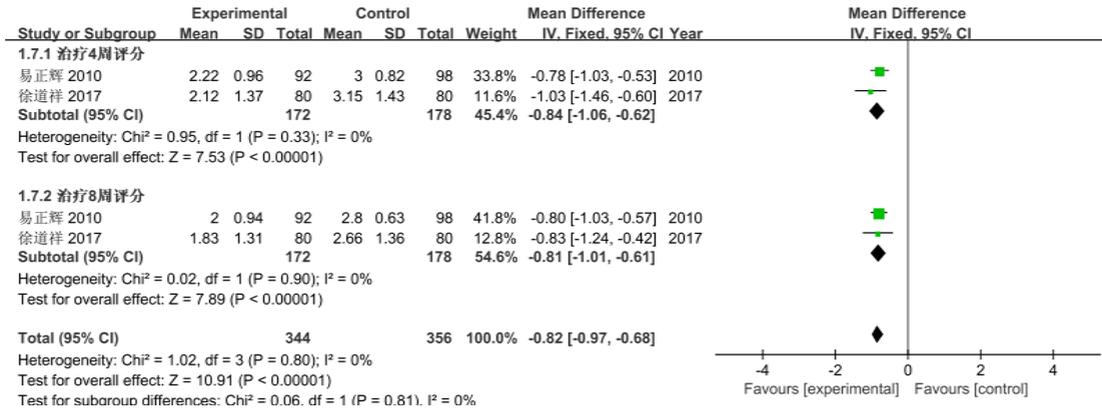


图7 治疗后两组GGI评分的Meta分析森林图

Fig. 7 Meta-analysis of forest plot in GGI scores between two groups after treatment

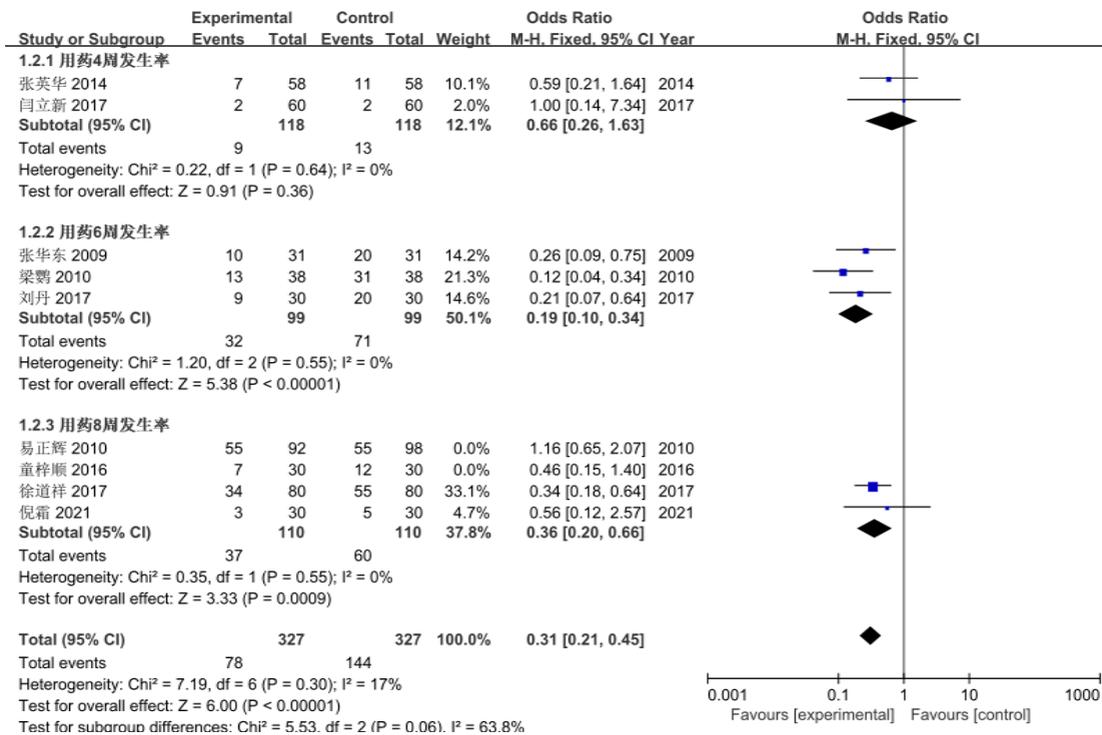


图8 治疗后两组不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig. 8 Meta-analysis of forest plot in incidence rates of adverse effects between two groups after treatment

从性,具有重要的临床意义。

2.5 发表偏倚

对结局指标进行发表偏倚评估,并以总有效率绘制倒漏斗图(图10)。结果显示各项研究点近似均匀分布在纵坐标轴两侧,表明本研究的发表偏倚较小。

3 讨论

3.1 本研究的临床意义

现今,抑郁症已成为一种常见的心理健康问题,全球抑郁症患者已达3.22亿人,给人类社会带来了严重的健康问题和经济负担^[30]。药物干预是治疗抑郁的主要手段,临床上仍以化学药为主^[3]。

但抑郁症机制复杂,单一药物、单一靶点抗抑郁作用并不理想,且常存在一定的不良反应。中医药联合使用已逐步成为临床治疗抑郁症的有效手段之一,是我国临床用药的优势与特色,是中西医结合防治疾病的重要手段。在常规化学药的基础上联合中医药辅助治疗,可以协同化学药,多途径、多靶点地调节抑郁患者机体功能,从而提高患者的生活质量^[31]。

抑郁在中医理论中归属于“郁症”范畴,核心病位为肝,但与心、脾两脏密切相关,气郁、气虚为其基本病机,以虚实夹杂证多见,肝郁脾虚为抑郁症的主要证候^[32]。中医药防治抑郁症从整体观着手,

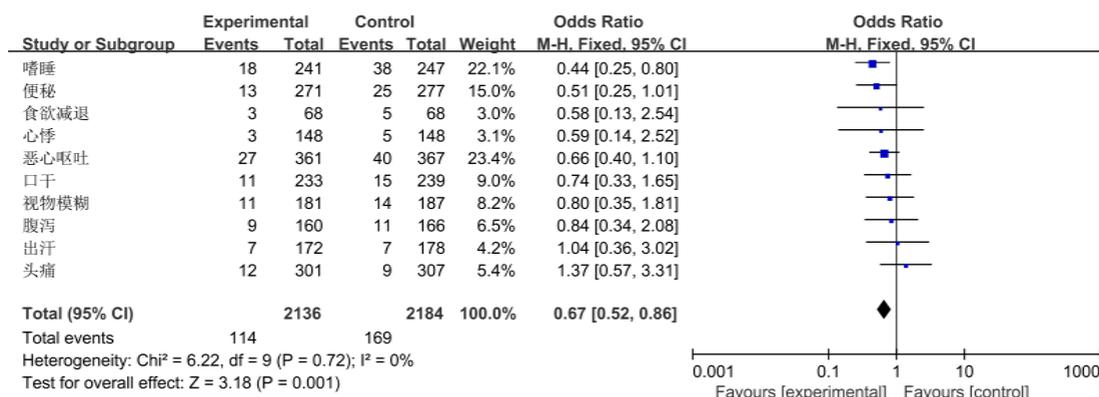


图9 治疗后两组不良反应情况的Meta分析森林图

Fig. 9 Meta-analysis of forest plot in incidence of adverse effects between two groups after treatment

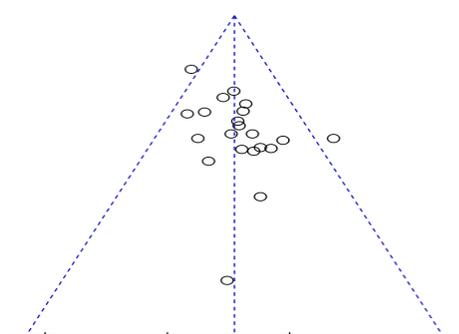


图10 有效率的漏斗图

Fig. 10 Inverted funnel plot of efficiency

采用调节全身各脏腑气血,使五脏六腑得到气血的滋养,达到“阴平阳秘”的平衡状态,调畅神志。临床上,针对抑郁患者在化学药治疗的基础上联用疏肝健脾类中药,可显著改善患者抑郁情况,减少不良反应的发生;逍遥散是具有代表性的调和肝脾的复方,全方配合,既补肝体,又疏肝用,气血兼顾,肝脾并治^[33]。

近年来,中药联合化学药在抗抑郁方面已有大量随机对照试验,其中逍遥类方与帕罗西汀联合应用治疗抑郁的研究较多,其较帕罗西汀单一用药疗效更好。但尚缺乏各研究间的直接或间接对比,缺少系统分析及全面综合性评价。Meta分析可以综合利用多项临床试验的数据,将多个单一的随机对照试验进行统计学处理而得出综合结论,进而大大提升单个随机对照试验的研究价值。

3.2 临床有效性及安全性分析

本研究系统地评价了逍遥散、逍遥丸、逍遥散加减方等逍遥类方联合帕罗西汀治疗抑郁的疗效和安全性。

本研究共纳入21项RCTs^[9-29],共1894例患者,从有效率、HAMD评分、HAMA评分、TESS评分、

CGI评分和不良反应等6个方面评价了逍遥类方联合帕罗西汀的抗抑郁作用及对抑郁患者生活质量的影响。结果显示,中药与化学药联用抗抑郁较单用常规化学药治疗有明显的优势,可显著提高治疗有效率。试验组与对照组相比OR值为3.61,且组间同质性好,差异有统计学意义。在抑郁行为评分方面,试验组显著降低患者HAMD、HAMA、GGI评分,改善患者的抑郁情况。而且,中药与化学药联合用药还能减少患者嗜睡、便秘、恶心呕吐、头痛等事件的发生。整体而言,逍遥类方联合帕罗西汀的不良不良反应发生率较低、症状较轻,安全性较好。

逍遥散与化学药联用抗抑郁具有协同增效、减少不良反应的优势^[31],受到广泛关注。帕罗西汀作为一种选择性的5-羟色胺再摄取抑制剂通过抑制神经元对5-羟色胺的再摄取,增加突触间隙5-羟色胺的浓度,发挥抗抑郁作用。但随着使用时间的延长,一些患者伴发不良反应。目前文献报道的主要不良反应症状包括头痛、失眠、口干、恶心、嗜睡等^[34]。老年患者或者高剂量服用时还会出现便秘、视力模糊等抗胆碱效应。同时,剂量增加过快还有可能导致锥体外系不良反应^[35]。因此,临床应用时需密切关注患者症状,及时调整治疗方案。逍遥散是经典的抗抑郁中药复方,具有多成分、多靶点、多通路的作用特点,对发病机制复杂的抑郁症具有显著的调节作用^[5]。因此,将逍遥类中药与帕罗西汀联合使用,对提高疗效、降低帕罗西汀不良反应有独特优势。

综合考虑临床疗效和安全性双重因素,逍遥类方与帕罗西汀联用具有增效、减毒之功效,进一步验证后可广泛应用于临床。

3.3 本研究的不足及改进建议

本研究纳入了21篇临床研究文献,对临床有效

率、HAMD、HAMA 等主要指标进行分析,发现异质性主要集中在 HAMD 的具体评分、不良反应发生率。另外,纳入研究的患者资料、病程及治疗周期不完全统一,统计方法差异等均可能产生异质性。因此,后续需更多设计更为严谨、样本较大、质控严格、规模较大、多中心联动的临床随机对照试验予以支持验证。

本研究的不足之处有以下3点:(1)纳入研究的整体质量不高,所有研究均未检索到注册方案,可能存在一定的选择性偏倚和实施偏倚;(2)所纳入的随机对照试验均为单中心、小样本研究;(3)纳入的研究观察周期较短,多数研究疗程集中在1~3个月,缺乏对疗效及安全性的远期评估。基于此,对未来进行临床研究的建议如下:(1)开展多中心、大样本、双盲安慰剂对照试验;(2)开展跨机构合作,扩大纳入病例数,同时注意对各种类型、年龄的患者分类研究,全面评价联合用药的价值;(3)注重研究方案的顶层设计,严格把控方案设计和实施的每一个关键环节,规范临床报告。

综上所述,对比单用帕罗西汀,联合逍遥类中药复方可显著提高临床有效率,降低不良反应发生率。中药与化学药联用是我国临床用药的优势与特色,已成为临床治疗抑郁症的有效手段之一,具有重要的临床应用价值和推广价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 高贵元,黄捷,刘丹,等. 抑郁症的发病机制及抗抑郁药物的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(1): 52-55, 70.
Gao G Y, Huang J, Liu D, et al. The pathogenesis of depression and the research progress of antidepressants [J]. China Med Her, 2021, 18(1): 52-55, 70.
- [2] 许鹏,章程鹏. 基于抑郁症发病机制的中药防治规律 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(7): 232-238.
Xu P, Zhang C P. Prevention and treatment regularity of traditional Chinese medicine based on the pathogenesis of depression [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(7): 232-238.
- [3] 刘欢乐,卫拂晓,秦雪梅,等. 中西药联合用药抗抑郁研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(16): 3776-3783.
Liu H L, Wei F X, Qin X M, et al. Research progress in combination applications of antidepressant drugs [J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(16): 3776-3783.
- [4] 李传朋,刘玉,魏品球,等. 逍遥散及其类方与有效成分抗抑郁作用机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(6): 243-250.
Li C P, Liu Y, Wei P Q, et al. Research Progress on antidepressant pathway and active ingredients of Xiaoyaosan and its analogous prescriptions [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(6): 243-250.
- [5] 任思琦,赵峰,虞鹤鸣. 逍遥散治疗抑郁症的研究进展 [J]. 中医药学报, 2021, 49(4): 112-116.
Ren S Q, Zhao F, Yu H M. Research progress of Xiaoyaosan in the treatment of depression [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2021, 49(4): 112-116.
- [6] 高耀,王鹏,许腾,等. 逍遥散抗抑郁代谢特征综合分析及其调节能量代谢和神经递质机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(5): 1360-1368.
Gao Y, Wang P, Xu T, et al. Comprehensive analysis of antidepressant metabolic characteristics of Xiaoyao San and its mechanism of regulating energy metabolism and neurotransmitter [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(5): 1360-1368.
- [7] 林映仙,杨文静,曹宁宁,等. 逍遥散及其加减方的抗抑郁作用比较研究 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 137-144.
Lin T X, Yang W J, Cao N N, et al. Comparison on antidepressant effects of modified Xiaoyao powder [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(1): 137-144.
- [8] 王倩,何涛,周佳丽,等. Meta分析关联网络药理学的补肾活血汤治疗糖尿病肾病的临床评价及其潜在作用机制探析 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1692-1705.
Wang Q, He T, Zhou J L, et al. Integrated Meta analysis and network pharmacology to investigate clinical evaluation and potential mechanism of Bushen Huoxue Decoction in treatment of diabetic nephropathy [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(6): 1692-1705.
- [9] 林环,叶玺,郭子平,等. 帕罗西汀逍遥散冲剂治疗产后抑郁症疗效观察 [J]. 实用全科医学, 2008, 6(5): 476-477.
Lin H, Ye X, Guo Z P, et al. Combination of paroxetine and Xiaoyaosan for postpartum depression [J]. Pract Gen Med, 2008, 6(5): 476-477.
- [10] 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): 4060-4061, 4063.
Zhang H D, Su H. Clinical comparative study of paroxetine combined with Xiaoyao Pill on depression [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2009, 18(33): 4060-4061, 4063.
- [11] 梁鸢. 逍遥散配合帕罗西汀治疗抑郁症38例 [J]. 陕西中医, 2010, 31(6): 677-678.
Liang Y. Treatment of 38 cases of depression with Xiaoyao and paroxetine [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2010, 31(6): 677-678.

- [12] 冼建平, 周庆庆, 李向东. 加减逍遥散联合帕罗西汀片治疗抑郁症的疗效观察 [J]. 当代医学, 2010, 16(13): 154-155.
Xian J P, Zhou Q Q, Li X D. Observation on the curative effect of adding and subtracting Xiaoyao combined with Paroxetine tablet in the treatment of depression [J]. Contemp Med, 2010, 16(13): 154-155.
- [13] 杨东英, 陆小兵, 姚建新, 等. 逍遥散联合帕罗西汀对老年抑郁症疗效及HPA轴功能的影响 [J]. 中国民康医学, 2010, 22(17): 2224-2226.
Yang D Y, Lu X B, Yao J X. Effects of Xiaoyao Powder combined with paroxetine on the hypothalamus Pituitary-Adrenal axis in senile depression patients [J]. Med J Chin People's Health, 2010, 22(17): 2224-2226.
- [14] 易正辉, 朱丽萍, 龙彬, 等. 帕罗西汀合并柴胡逍遥合剂治疗抑郁症的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(12): 1257-1260.
Yi ZH, Zhu LP, Long B, et al. Clinical observation on treatment of major depressive disorder by paroxetine combined with Chaihu Xiaoyao Mixture [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2010, 30(12): 1257-1260.
- [15] 张金钊. 逍遥散配合帕罗西汀治疗抑郁症68例临床分析 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(12): 415-416.
Zhang J Z. Clinical efficiency of paroxetine combined with Xiaoyaosan in the treatment of 68 patients with depression [J]. Guide Chin Med, 2012, 10(12): 415-416.
- [16] 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): 1594-1595.
Xiang Q. Xiaoyao Pill combined with paroxetine in treating 38 patients of depression [J]. J Tradit Chin Med, 2012, 53(18): 1594-1595.
- [17] 刘贵成. 逍遥散联合帕罗西汀治疗抑郁症60例疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(3): 56-57.
Liu G C. Clinical observation of Xiaoyao combined with paroxetine in treating 60 cases of depression [J]. Inn Mong J Tradit Chin Med, 2013, 32(3): 56-57.
- [18] 张英华. 加味逍遥丸联合帕罗西汀治疗反应性抑郁症的临床疗效研究 [J]. 中医药信息, 2014, 31(6): 83-85.
Zhang Y H. Clinical efficacy of Modified Xiaoyao Pill combined with paroxetine in the treatment of reactive depression [J]. J Inf Tradit Chin Med, 2014, 31(6): 83-85.
- [19] 连卓, 吴强, 赵胜楠. 加减逍遥散联合帕罗西汀片治疗抑郁症的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2015, 10(35): 138-139.
Lian Z, Wu Q, Zhao S N. Observation on the curative effect of adding and subtracting Xiaoyao combined with Paroxetine tablet in the treatment of depression [J]. Chin Pract Med, 2015, 10(35): 138-139.
- [20] 童梓顺, 刘赞, 徐琰. 帕罗西汀联合加味逍遥散治疗抑郁症的随机对照研究 [J]. 四川精神卫生, 2016, 29(1): 31-34.
Tong Z S, Liu Z, Xu Y. A randomized controlled trial of paroxetine combined with Jiawei Xiaoyaosan for patients with depression [J]. Sichuan Ment Health, 2016, 29(1): 31-34.
- [21] 王程. 逍遥散与帕罗西汀联合治疗老年抑郁症的临床疗效及其对HPA轴功能的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(18): 127-128.
Wang C. Clinical efficacy of Xiaoyaosan combined with paroxetine in the treatment of senile depression and its effect on HPA axis [J]. Chin J Pract Nerv Syst Dis, 2016, 19(18): 127-128.
- [22] 闫立新. 丹栀逍遥散联合帕罗西汀治疗抑郁症 [J]. 光明中医, 2017, 32(16): 2391-2393.
Yan L X. Danzhi Xiaoyao Powder combined with paroxetine in the treatment of depression [J]. Guangming J Chin Med, 2017, 32(16): 2391-2393.
- [23] 任庆萍, 林海. 丹栀逍遥散联合帕罗西汀治疗中轻度抑郁症随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(1): 52-54.
Ren Q P, Lin H. Danzhi Xiaoyao Powder combined paroxetine in treatment of mild depression random parallel control study [J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2017, 31(1): 52-54.
- [24] 刘丹. 帕罗西汀合并逍遥丸对首发性抑郁症患者治疗效果的临床研究 [D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2017.
Liu D. Clinical study of therapeutic effect of paroxetine united Xiaoyao Pill on the patients who suffered depression for the first time [D]. Xianyang: Shaanxi university of Chinese medicine, 2017.
- [25] 徐道祥, 史惠敏, 林小东. 盐酸帕罗西汀联合丹栀逍遥丸治疗抑郁症伴焦虑的临床对照研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(3): 321-325.
Xu D X, Shi H M, Lin X D. Clinical controlled study of paroxetine hydrochloride combined with Danzhi Xiaoyao Pill in the treatment of depression with anxiety [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2017, 22(3): 321-325.
- [26] 李丽, 李培德. 加减逍遥散联合帕罗西汀片治疗抑郁症的疗效观察 [J]. 智慧健康, 2018, 4(6): 155-157.
Li L, Li P D. Curative effect observation of modified Xiaoyao Powder combined with paroxetine in treatment of depression [J]. Smart Healthcare, 2018, 4(6): 155-157.
- [27] 董汉宁. 逍遥散结合帕罗西汀治疗抑郁症的效果 [J]. 心理医生, 2019, 25(6): 174-175.
Dong H N. Effect of Xiaoyaosan combined with paroxetine in the treatment of depression [J]. Psychol Doct, 2019, 25(6): 174-175.
- [28] 王林谭. 丹栀逍遥散对抑郁症临床疗效的影响 [J]. 实

- 用中西医结合临床, 2020, 20(11): 45-47.
- Wang LT. Effect of Danzhi Xiaoyao Powder on clinical effect of depression [J]. Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med, 2020, 20(11): 45-47.
- [29] 倪 霜, 郭洛宁. 分析中西医治疗老年抑郁症疗效及对HPA轴影响 [J]. 医学食疗与健康, 2021, 19(1): 34-35.
- Ni S, Guo L N. The analysis of the effect of Chinese and western medicine on senile depression and its influence on HPA axis [J]. Med Diet Health, 2021, 19(1): 34-35.
- [30] 宋 扬. 联合用药方案对重度抑郁症治疗的临床价值分析 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(26): 106.
- Song Y. Clinical value analysis of combined drug regimen in the treatment of major depression [J]. Guide Chin Med, 2018, 16(26): 106.
- [31] 仵 倚, 章新友, 李 政, 等. 逍遥散联合西药治疗抑郁症疗效的Meta分析 [J]. 中医药导报, 2017, 23(10): 58-65.
- Wu Y, Zhang X Y, Li Z, et al. Clinical efficacy of Xiaoyao Powder combined with antidepressants in treating for depression: A Meta-analysis [J]. Guiding J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 23(10): 58-65.
- [32] 周义萍, 曾文卫, 黄 云. 中医对抑郁症的认识及目前治疗进展概况 [J]. 光明中医, 2018, 33(10): 1516-1518.
- Zhou Y P, Zeng W W, Huang Y. The understanding of traditional Chinese medicine on depression and its current treatment progress [J]. Guangming J Chin Med, 2018, 33(10): 1516-1518.
- [33] 王 天. 中医药膳防治肝郁气滞型乳癖的理论研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
- Wang T. Theoretical study on prevention and treatment of lump in breast of *Liver Qi Stagnation* with traditional Chinese medicine diet [D]. Nanchang: Jiangxi University of Chinese Medicine, 2019.
- [34] 陈永法, 曹文帅. 帕罗西汀与氟西汀治疗抑郁症效果和不良反应的Meta分析 [J]. 中国药物评价, 2012, 29(2): 143-154.
- Chen Y F, Cao W S. A meta-analysis of efficacy and adverse reaction of paroxetine and fluoxetine in patients with depression [J]. Chin J Drug Eval, 2012, 29(2): 143-154.
- [35] 孙 娟, 李向阳. 盐酸帕罗西汀片治疗抑郁症疗效分析 [J]. 西部医学, 2015, 27(8): 1169-1171.
- Sun J, Li X Y. The adverse reaction and clinical curative effect of paroxetine in treatment of depression [J]. Med J West Chin, 2015, 27(8): 1169-1171.

[责任编辑 李红珠]