

• 循证医学与临床用药 •

口服中成药联合选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗卒中后抑郁有效性与安全性的网状 Meta 分析

孙田烨¹, 王新志^{2*}, 史梦龙¹, 徐方彪¹, 孙永康¹

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

摘要:目的 基于频率学派方法进行网状 Meta 分析, 评价口服中成药联合选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRIs)治疗卒中后抑郁的有效性 & 安全性。方法 计算机检索中文数据库中国知网(CNKI)、万方(Wanfang data)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、维普(VIP)和外文数据库 PubMed、EMbase、Cochrane Library 建库至 2021 年 2 月 18 日收录的口服中成药联合 SSRIs 治疗卒中后抑郁的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs), 利用 Cochrane 手册 RCT 偏倚风险评估工具对纳入研究进行质量评价, 通过 RevMan 5.4、Stata 15.1 进行数据分析。结果 最终共纳入 49 项 RCTs, 涉及 8 种口服中成药舒肝解郁胶囊(Shugan Jieyu Capsule, SGJY)、乌灵胶囊(Wuling Capsule, WL)、养血清脑颗粒(Yangxue Qingnao Granules, YXQN)、逍遥类方(Xiaoyaosan and its analogous prescriptions, XYLF)、解郁丸(Jieyu Pills, JYW)、甜梦系列成药(Tianmeng series patent medicine, TMXL)、安脑丸(Annao Pills, ANW)、解郁安神颗粒(Jieyu Anshen Granules, JYAS)。Meta 分析显示, 降低汉密尔顿抑郁量表 17 项(HAMD-17)评分方面, SSRIs 分别联合 SGJY、WL、YXQN、JYW、JYAS 优于单用 SSRIs; 降低汉密尔顿抑郁量表 24 项(HAMD-24)评分方面, SSRIs 分别联合 SGJY、XYLF、JYW、TMXL、ANW 优于单用 SSRIs; 提高 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平方面, SSRIs 分别联合 YXQN、XYLF、JYW、TMXL、JYAS 优于单用 SSRIs; 降低美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分方面, SSRIs 联合 JYW 优于单用 SSRIs; 提高治疗有效率方面, SSRIs 分别联合 SGJY、WL、YXQN 优于单用 SSRIs; 降低不良反应发生率方面, SSRIs 联合 TMXL 优于单用 SSRIs。网状 Meta 分析结果显示, 降低 HAMD-17 评分最佳的前 3 种方案为 SGJY+SSRIs>JYW+SSRIs>TMXL+SSRIs; 降低 HAMD-24 评分最佳的前 3 种方案为 TMXL+SSRIs>SGJY+SSRIs>JYW+SSRIs; 提高 5-HT 水平最佳的前 3 种方案为 XYLF+SSRIs>TMXL+SSRIs>YXQN+SSRIs; 降低 NIHSS 评分最佳的前 3 种方案为 JYW+SSRIs>YXQN+SSRIs>SGJY+SSRIs; 提高治疗有效率最佳的前 3 种方案为 ANW+SSRIs>WL+SSRIs>JYW+SSRIs; 降低不良反应发生率最佳的前 3 种方案为 TMXL+SSRIs>WL+SSRIs>ANW+SSRIs。结论 SSRIs 联合口服中成药可有效改善卒中后抑郁状态, 安全性较平稳, 因纳入研究质量水平不均, 仍需得到更多高质量研究的验证。

关键词: 中成药; 卒中后抑郁; 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂; 网状 Meta 分析; 舒肝解郁胶囊; 乌灵胶囊; 养血清脑颗粒; 逍遥类方; 解郁丸; 甜梦系列成药; 安脑丸; 解郁安神颗粒

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)20-6291-18

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.20.020

Network Meta-analysis on efficacy and safety of Chinese patent drugs combined with selective serotonin reuptake inhibitors in treatment of poststroke depression

SUN Tian-ye¹, WANG Xin-zhi², SHI Meng-long¹, XU Fang-biao¹, SUN Yong-kang¹

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Chinese patent drugs combined with selective serotonin reuptake

收稿日期: 2021-04-15

基金项目: 中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)-岐黄学者(国中医药人教函〔2018〕284号); 全国名老中医药专家传承工作室建设项目“王新志全国名老中医药专家传承工作室”[豫中医科教 2017(5)号]

作者简介: 孙田烨(1995—), 女, 在读硕士研究生, 主要从事中医药防治脑血管疾病工作。Tel: 18239900209 E-mail: ylylty@163.com

*通信作者: 王新志, 博士生导师, 岐黄学者, 主要从事中医药防治脑血管疾病工作。Tel: 18638189355 E-mail: znqznq@163.com

inhibitors (SSRIs) in the treatment of poststroke depression with frequency network Meta-analysis. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) of Chinese patent drugs for poststroke depression were retrieved from CNKI, Wanfang data, SinoMed, VIP, PubMed, EMBase and Cochrane Library databases from inception to February 18, 2021. The quality of the included RCTs were evaluated according to the Cochrane recommendation standard, and the data were analyzed by RevMan 5.4 and Stata 15.1. **Results** Eight kinds of Chinese patent drugs and 49 RCTs were included, involving Shugan Jieyu Capsule (SGJY, 舒肝解郁胶囊), Wuling Capsule (WL, 乌灵胶囊), Yangxue Qingnao Granules (YXQN, 养血清脑颗粒), Xiaoyaosan and its analogous prescriptions (XYLF, 逍遥类方), Jieyu Pills (JYW, 解郁丸), Tianmeng series patent medicine (TMXL, 甜梦系列成药), Annao Pills (ANW, 安脑丸), and Jieyu Anshen Granules (JYAS, 解郁安神颗粒). Meta-analysis results showed that in term of improving HAMD-17 score, SGJY, WL, YXQN, JYW and JYAS combined with SSRIs were superior to SSRIs; In reducing HAMD-24 score, SGJY, XYLF, JYW, TMXL and ANW combined with SSRIs were superior to SSRIs; In improving 5-hydroxytryptamine (5-HT) level, YXQN, XYLF, JYW, TMXL, JYAS combined with SSRIs were superior to SSRIs; In improving National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, JYW combined with SSRIs were superior to SSRIs; In terms of treatment effective rate, SGJY, WL, YXQN combined with SSRIs were superior to SSRIs; In terms of safety, TMXL combined with SSRIs were superior to SSRIs. The results of the network Meta-analysis indicated that the top three interwentiong to improve HAMD-17 score were SGJY + SSRIs > JYW + SSRIs > TMXL + SSRIs; The top three interwentiong to reduce HAMD-24 score were TMXL + SSRIs > SGJY + SSRIs > JYW + SSRIs; The top three interwentiong to improve 5-HT level were XYLF + SSRIs > TMXL + SSRIs > YXQN + SSRIs; The top three interwentiong to improve NIHSS score were JYW + SSRIs > YXQN + SSRIs > SGJY + SSRIs; In terms of treatment effective rate, the top three optimal medication regimens were ANW + SSRIs > WL + SSRIs > JYW + SSRIs; The top three interwentiong in terms of safety were TMXL + SSRIs > WL + SSRIs > ANW + SSRIs. **Conclusion** Chinese patent drugs combined with SSRIs can effectively improve the symptoms of poststroke depression and have a high security, but due to the methodological quality of the included studies is low, the conclusions of this study need to be verified by more high-quality research.

Key words: Chinese patent drugs; poststroke depression; selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs); network Meta-analysis; Shugan Jieyu Capsule; Wuling Capsule; Yangxue Qingnao Granules; Xiaoyaosan and its analogous prescriptions; Jieyu Pills; Tianmeng series patent medicine; Annao Pills; Jieyu Anshen Granules

卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD)^[1]是卒中常见精神并发症之一, 临床表现多样化、隐匿化, 症状主要为精力不支、悲观烦躁、低沉乏力等情绪心理的失衡^[2]。研究显示^[3-4], 30%以上的卒中患者将发生 PSD, 而未予积极有效的干预可降低卒中患者预后水平及生活质量, 已成为影响卒中后恢复及复发的重要因素。在病态化持续发展下, 可广泛累及患者的一般情况、认知水平、神经功能和生活动能力等, 增加卒中患者病死率及致残率^[5]。

PSD 的发病机制尚待明确^[6-8], 目前多围绕单胺类神经递质、神经营养因子、炎症因子及社会心理学展开相关研究。其中相对主流的单胺类神经递质学说认为, 卒中后脑部单胺类神经递质如 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素等异常表达引起功能缺陷, 继而神经元传导功能障碍发为 PSD^[9-11]。同时, 选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 在临床实践中作用确切, 常作为一线首选用药推荐应用^[4,6], 但仍存在不良反应明显、撤药反应及耐药性等薄弱环节, 患者及家属思想、经济负担较重, 依从性差^[12]。针对于此, 中医药联合 SSRIs 治疗 PSD 因收效显著且能有

效降低不良反应而广泛应用于临床^[13]。口服中成药因其药证相应、效用明确、便捷易存等特点为临床普遍使用^[14], 而关于治疗 PSD 各中成药间比较的研究尚少, 本研究拟通过网状 Meta 分析^[15]对各中成药进行直接、间接比较, 以期为临床治疗提供循证证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究对象 PSD 诊断明确者, 符合以下国内、国际诊断标准之一, 包括: 《中国精神障碍分类与诊断标准》第 3 版 (CCMD-3)^[16]、2016 年《卒中后抑郁临床实践的中国专家共识》^[1]和《美国精神障碍诊断和统计手册》第 5 版 (DSM-V)^[17]、《国际疾病分类》第 10 版 (ICD-10)^[18]。

1.1.2 干预措施 试验组为口服中成药 (药品监管部门审批上市者) 联合 SSRIs (本研究选取其中 6 种代表性药物: 氟西汀、帕罗西汀、氟伏沙明、舍曲林、西酞普兰及艾司西酞普兰); 对照组为单用 SSRIs 或 SSRIs 联合安慰剂; 对中成药的剂量、剂型、服用方法及疗程不作要求。2 组间卒中后常规治疗 (吸氧, 心电监测, 控制血压、血糖、血脂水

平,改善脑循环,神经保护等)方案相同。

1.1.3 结局指标 主要结局指标:汉密尔顿抑郁量表 17 项(HAMD-17)、汉密尔顿抑郁量表 24 项(HAMD-24)、5-HT 水平、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、有效率(疗效判定以 HAMD 量表减分率作为评价标准;痊愈:减分率 $\geq 75\%$;显效:减分率 $25\% \sim 75\%$;无效:减分率 $\leq 25\%$)。次要结局指标:安全性指标(不良反应发生率)。纳入研究需至少含有 1 项主要结局指标。

HAMD 减分率=(治疗前总评分-治疗后总评分)/治疗前总评分

总有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例数

1.1.4 研究类型 符合随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 无论是否使用分配隐藏和盲法, 语言为中、英文。

1.2 排除标准

①非 RCT; ②研究对象卒中发病前已明确诊断抑郁障碍; ③联合针灸、经颅磁刺激、康复或心理等非药物治疗措施, 或为 2 种及以上中成药联用的研究; ④结局指标不符, 或数据缺失及错误明显; ⑤Jadad 量表(5 分表)得分 < 2 分; ⑥重复发表及

数据雷同研究选择最近发表 1 篇; ⑦关于某 2 种干预措施的比较仅筛选出 1 篇符合标准文献。

1.3 文献检索

计算机检索中文数据库中国知网(CNKI)、万方(Wanfang data)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、维普(VIP); 外文数据库 PubMed、EMbase、Cochrane Library 中口服中成药联合 SSRIs 治疗 PSD 的 RCTs, 检索时限为建库至 2021 年 2 月 18 日, 采取主题词与自由词结合的检索方式。同时手工检索, 查阅论著、会议文集等其他资料补充相关文献。中文检索词: 卒中后抑郁、中风后抑郁、中成药、中药、中西医、片、散、丸、胶囊、颗粒、剂、口服液等。英文检索词: poststroke depression、depression、medicine, Chinese traditional、Chinese patent drug、integrated Chinese and western medicine 等。以 PubMed 为例, 检索策略见表 1。

1.4 文献筛选和资料提取

2 名研究者依据纳排标准独立筛选文献, 利用 Excel 提取数据并交叉核对, 如遇分歧由第 3 方介入评判。提取资料包括: 基本信息、结局指标、偏倚风险评价因素等。

表 1 PubMed 检索策略
Table 1 Search strategy of PubMed

序号	查询
#13	(poststroke depression OR "depression"[Mesh]) AND [{"stroke"[Mesh] OR "cerebral infarction"[Mesh]} OR "cerebral hemorrhage"[Mesh]] AND {"(medicine, Chinese traditional"[Mesh] OR traditional Chinese medicine) OR [{"Chinese patent drug OR Chinese patent medicine) OR proprietary Chinese drug] OR integrated Chinese and western medicine] OR combination of Chinese and western medicine]}
#12	("medicine, Chinese traditional"[Mesh]) OR traditional Chinese medicine) OR [{"Chinese patent drug OR Chinese patent medicine) OR proprietary Chinese drug] OR integrated Chinese and western medicine] OR combination of Chinese and western medicine}
#11	{[(Chinese patent drug OR Chinese patent medicine) OR proprietary Chinese drug] OR integrated Chinese and western medicine} OR combination of Chinese and western medicine
#10	traditional Chinese medicine
#9	"medicine, Chinese traditional"[Mesh]
#8	poststroke depression OR {"depression"[Mesh] AND [{"stroke"[Mesh] OR "cerebral infarction"[Mesh]} OR "cerebral hemorrhage"[Mesh]]}
#7	poststroke depression
#6	"depression"[Mesh] AND [{"stroke"[Mesh] OR "cerebral infarction"[Mesh]} OR "cerebral hemorrhage"[Mesh]]
#5	("stroke"[Mesh] OR "cerebral infarction"[Mesh]) OR "cerebral hemorrhage"[Mesh]
#4	"depression"[Mesh]
#3	"cerebral hemorrhage"[Mesh]
#2	"cerebral infarction"[Mesh]
#1	"stroke"[Mesh]

1.5 偏倚风险评价

2 名研究者根据 Cochrane 5.1 手册推荐的 RCT 偏倚风险评估工具^[19]对纳入文献进行质量评价。包括随机方法、分配隐藏、盲法、结局数据完整性、选择报告、其他偏倚 6 个条目。每个条目按低风险、高风险、不清楚进行评估。

1.6 统计分析

运用 RevMan 5.4 对纳入文献进行质量评价。选用 Stata 15.1 基于频率学派进行传统和网状 Meta 分析, 所有指标均应用随机效应模型, 需运用 mvmeta、network 程序包^[20-22]。单位一致的研究指标中, 二分类变量采用比值比 (odds ratio, OR), 连续变量采用均数差 (mean difference, MD), 因纳入研究中 5-HT 的报告单位不一致, 故采用标准化均数差 (standardized mean difference, SMD), 均以效应量及其 95% 可信区间 (CI) 表示。传统 Meta 分析首先通过 Q 检验 (P) 及 I^2 检验纳入研究间异质性, 异质性明显时 ($P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$) 使用敏感性分析探讨异质性来源。

网状关系图中点的大小和连线粗细分别表示干预措施样本量大小及干预措施间直接证据数量。当网状关系图中存在闭合环时, 需进行不一致性检验评估直接与间接比较证据间的一致程度。使用累计曲线下面积 (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) 对各干预措施进行单项指标的排序。绘制“比较-校正”漏斗图检验研究间小样本效应, 判断是否存在发表偏倚。

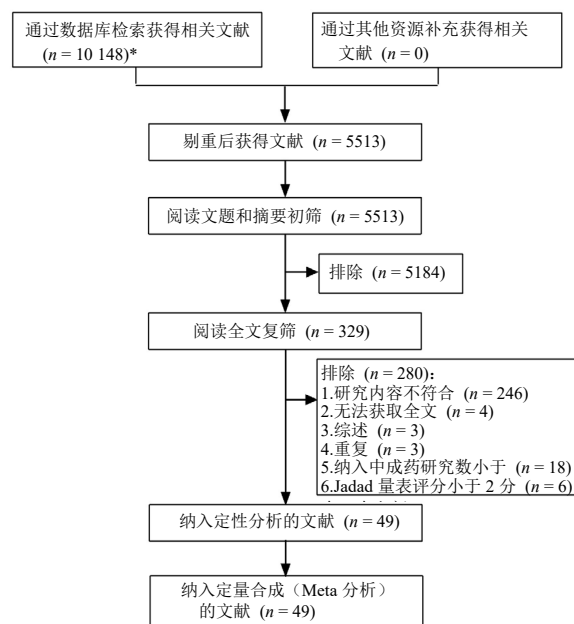
2 结果

2.1 文献检索与筛选

初步检索得到相关文献 10 148 篇, 其中中文数据库检得 9935 篇, 英文数据库检得 213 篇, 导入文献管理软件 NoteExpress 去除重复文献 4635 篇, 阅读题名及摘要去除 5184 篇, 全文阅读后排除 280 篇, 最终纳入 49 篇^[23-71]符合标准文献进行定量分析, 均为中文文献, 文献检索筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

共纳入 49 项^[23-71]研究, 纳入研究中加味逍遥丸^[31-32]及丹栀逍遥丸^[33]均由逍遥丸^[34]方加入牡丹皮和栀子化裁而得, 统一命名为逍遥类方合并分析; 甜梦口服液^[26]和甜梦胶囊^[27-28]为组成相同、剂型变化的口服制剂, 统一命名为甜梦系列成药合并分析。涉及舒肝解郁胶囊 (Shugan Jieyu Capsule, SGJY)、乌灵胶囊 (Wuling Capsule, WL)、养血清脑颗粒



* PubMed ($n = 72$), EMbase ($n = 114$), Cochrane Library ($n = 27$), CNKI ($n = 1863$), CBM ($n = 2307$), Wanfang data ($n = 4361$), VIP ($n = 1404$)

图 1 纳入文献筛选流程图

Fig. 1 Screening flow chart of included literature

(Yangxue Qingnao Granules, YXQN)、逍遥类方 (Xiaoyaosan and its analogous prescriptions, XYLF)、解郁丸 (Jieyu Pills, JYW)、甜梦系列成药 (Tianmeng series patent medicine, TMXL)、安脑丸 (Annao Pills, ANW)、解郁安神颗粒 (Jieyu Anshen Granules, JYAS) 8 种口服中成药制剂和 SSRIs, 疗程均在 4 周至 6 个月。样本量为 4379 例, 其中试验组 2195 例, 对照组 2184 例, 纳入研究描述基线均具有可比性。本研究设定 SSRIs 的不同用药选择为同类干预措施, 则有 9 种干预措施, 8 对直接两两比较: SGJY + SSRIs vs SSRIs、WL + SSRIs vs SSRIs、YXQN + SSRIs vs SSRIs、XYLF + SSRIs vs SSRIs、JYW + SSRIs vs SSRIs、TMXL + SSRIs vs SSRIs、ANW + SSRIs vs SSRIs、JYAS + SSRIs vs SSRIs。纳入研究基本特征见表 2。

2.3 纳入研究偏倚风险评估

23 项^[23,27-31,33,37-40,47-49,55-56,63-65,67,69-71]研究采用随机数字表分组, 1 项^[57]为计算机随机法分组, 1 项^[46]为密闭信封法分组, 1 项^[68]根据入院顺序按信封法分组, 余 23 项仅提及“随机法”或未描述分组方式; 2 项^[46,57]研究采用分配隐藏, 1 项^[43]研究采用双盲法, 1 项^[50]研究对结局评价人员实施盲法, 余 45 项研究均未提及是否采用分配隐藏, 是否实施盲法; 全部研究结局数据完整性较好; 2 项^[37,50]研究

表 2 纳入研究基本特征

Table 2 Basic characteristics of included study

纳入研究第一作者和年份	n/例		性别 (男/女)例		年龄/岁		病程		干预措施		疗程	结局指标
	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C		
舒建中 2016 ^[23]	48	46	27/21	25/21	63.03±8.11	62.77±8.30	(61.97±8.82) d	(62.12±8.75) d	H+SSRIs	SSRIs	6 周	①③
方凯 2016 ^[24]	53	53	NA	NA	NA	NA	NA	NA	G+SSRIs	SSRIs	2 个月	②
任莉 2012 ^[25]	50	47	29/21	25/22	62.4±4.1	61.5±4.5	NA	NA	G+SSRIs	SSRIs	8 周	⑤⑥
李辉 2018 ^[26]	44	44	23/21	20/24	50.5±2.5	50.5±3.5	NA	NA	F+SSRIs	SSRIs	6 周	①⑥
尹丽丽 2016 ^[27]	42	42	24/18	25/17	61.3±3.2	61.5±3.9	NA	NA	F+SSRIs	SSRIs	3 个月	②
庞兆峰 2020 ^[28]	48	47	30/18	28/19	56.01±9.53	54.84±8.70	(5.45±2.05) 个月	(5.22±2.17) 个月	F+SSRIs	SSRIs	3 个月	①③⑤⑥
田婧 2020 ^[29]	51	47	28/23	26/21	57.09±7.13	57.96±6.81	(1.30±0.28) 年	(1.26±0.27) 年	E+SSRIs	SSRIs	8 周	①③④⑤⑥
李小玲 2014 ^[30]	50	50	24/26	25/25	62.4±11.3	62.1±10.9	(6.74±2.73) 个月	(6.93±2.88) 个月	E+SSRIs	SSRIs	8 周	②⑥
王宗元 2008 ^[31]	36	36	19/17	18/18	68.3±7.3	69.30±7.80	NA	NA	D+SSRIs	SSRIs	3 个月	①⑤⑥
彭贤文 2014 ^[32]	49	49	NA	NA	NA	NA	NA	NA	D+SSRIs	SSRIs	NA	①
张毓茂 2014 ^[33]	40	40	28/12	30/10	62.6±4.5	63.1±5.1	NA	NA	D+SSRIs	SSRIs	8 周	①⑤⑥
曾妙麟 2018 ^[34]	43	43	23/20	25/18	57.53±4.70	59.10±5.33	NA	NA	D+SSRIs	SSRIs	4 周	②③⑤⑥
马彬峰 2017 ^[35]	63	63	32/31	34/29	66.12±10.23	67.25±11.90	(9.19±5.23) 个月	(9.14±6.02) 个月	B+SSRIs	SSRIs	8 周	①⑤⑥
张国玲 2015 ^[36]	40	40	NA	NA	NA	NA	NA	NA	B+SSRIs	SSRIs	4 周	①
刘燕 2014 ^[37]	41	41	26/15	24/17	51.3	50.9	26.4 d	26.8 d	B+SSRIs	SSRIs	6 周	①
盛桂芹 2019 ^[38]	34	34	14/20	13/21	62.46±5.24	61.34±5.53	(2.25±0.63) 个月	(2.14±0.52) 个月	B+SSRIs	SSRIs	4 周	①④⑤
张明松 2019 ^[39]	40	40	23/17	22/18	42.68±8.97	43.16±9.17	(2.36±0.52) 个月	(2.19±0.54) 个月	B+SSRIs	SSRIs	6 周	①③
谢燕 2018 ^[40]	49	49	21/28	22/27	61.38±5.47	60.48±5.69	(2.19±0.64) 个月	(2.25±0.71) 个月	B+SSRIs	SSRIs	8 周	②④⑤⑥
韩旭庆 2014 ^[41]	28	30	16/12	17/13	56.29±10.42	56.63±10.40	NA	NA	B+SSRIs	SSRIs	6 个月	②
谢均 2018 ^[42]	75	75	38/37	35/40	63.61±5.95	63.15±5.90	(2.39±0.78) 个月	(2.33±0.76) 个月	B+SSRIs	SSRIs	6 周	③
陈烈冉 2020 ^[43]	65	65	37/28	39/26	66.8±10.2	66.3±10.5	(2.5±0.6) 个月	(2.4±0.7) 个月	B+SSRIs	SSRIs	2 个月	③
张俊 2017 ^[44]	38	37	18/20	19/18	52.35±6.70	52.1±5.4	NA	NA	A+SSRIs	SSRIs	6 周	①⑤
解凯 2016 ^[45]	40	40	22/18	20/20	66.0±6.1	64.0±5.6	(5.8±3.6) 个月	(5.7±3.3) 个月	A+SSRIs	SSRIs	6 周	①
陈厚田 2019 ^[46]	60	60	24/36	29/31	55.20±7.95	56.47±8.03	NA	NA	A+SSRIs	SSRIs	12 周	①⑤⑥
田乐 2019 ^[47]	64	64	36/28	31/33	60.32±10.27	62.03±10.11	(4.02±0.24) 个月	(4.36±0.51) 个月	A+SSRIs	SSRIs	6 周	①⑤⑥
赵峥 2013 ^[48]	40	40	21/19	22/18	61.2±11.2	62.3±10.1	(5.81±1.94) 个月	(6.13±1.89) 个月	A+SSRIs	SSRIs	6 周	①⑤⑥
那万秋 2012 ^[49]	41	39	18/23	17/22	71.12±5.51	72.54±7.16	(6.83±4.08) 个月	(6.31±3.65) 个月	A+SSRIs	SSRIs	8 周	①⑥
李润霞 2014 ^[50]	32	32	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A+SSRIs	SSRIs	6 周	①④
邢香然 2011 ^[51]	38	37	18/20	19/18	52.23±7.5	52.1±8.4	NA	NA	A+SSRIs	SSRIs	6 周	①⑤
谭红阳 2018 ^[52]	62	62	32/30	31/31	60.19±7.20	59.60±7.25	(5.82±2.70) 个月	(5.40±2.10) 个月	A+SSRIs	SSRIs	40 天	①④⑤⑥
易坤昌 2018 ^[53]	48	48	22/26	23/25	59.24±2.13	59.29±2.61	NA	NA	A+SSRIs	SSRIs	2 个月	①⑥
高磊 2012 ^[54]	46	46	22/24	24/22	56.23±9.85	57.45±10.87	(5.83±1.96) 个月	(6.12±1.88) 个月	A+SSRIs	SSRIs	12 周	②⑤
贾凯 2017 ^[55]	26	26	15/11	14/12	61.2±4.4	60.7±5.2	(4.1±0.9) 年	(4.2±0.7) 年	A+SSRIs	SSRIs	2 个月	②⑥
石智珍 2017 ^[56]	52	50	25/27	24/26	61.30±8.70	60.20±8.60	NA	NA	A+SSRIs	SSRIs	6 周	②⑤
薛笑仙 2014 ^[57]	40	40	17/23	18/22	62.83±10.79	61.93±10.79	NA	NA	A+SSRIs	SSRIs	12 周	②⑥
郑爱菊 2014 ^[58]	32	32	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A+SSRIs	SSRIs	6 周	②⑤⑥
马晓娟 2013 ^[59]	34	34	15/19	14/20	56±12	53±11	NA	NA	A+SSRIs	SSRIs	6 周	⑤⑥
张哲林 2012 ^[60]	55	55	24/31	28/27	57	58	NA	NA	C+SSRIs	SSRIs	4 周	①④
黄晓红 2012 ^[61]	50	50	27/23	28/22	61.5±7.8	58.4±5.2	(7.1±1.8) 个月	(7.5±3.2) 个月	C+SSRIs	SSRIs	8 周	①⑤
张永香 2012 ^[62]	32	32	17/15	18/14	63.2±7.8	62.2±6.8	(6.6±2.8) 个月	(6.8±2.5) 个月	C+SSRIs	SSRIs	8 周	①⑤
曹振东 2008 ^[63]	34	34	NA	NA	NA	NA	NA	NA	C+SSRIs	SSRIs	8 周	①⑤⑥
于新洋 2012 ^[64]	15	15	6/9	11/4	59.53±7.29	60.40±9.09	NA	NA	C+SSRIs	SSRIs	8 周	①⑤⑥
吴振亚 2020 ^[65]	50	50	27/23	28/22	66.5±4.6	64.8±4.8	(45.9±5.2) d	(46.8±6.0) d	C+SSRIs	SSRIs	8 周	②③④⑥
陈国军 2017 ^[66]	58	58	41/17	44/14	58.5±10.6	59.2±11.3	NA	NA	C+SSRIs	SSRIs	6 周	②④⑥
李伟 2018 ^[67]	50	50	27/23	28/22	71.08±3.31	71.25±3.13	(6.57±1.08) 个月	(6.53±1.06) 个月	C+SSRIs	SSRIs	2 个月	②⑥
曾照富 2013 ^[68]	34	34	15/19	18/16	NA	NA	NA	NA	C+SSRIs	SSRIs	8 周	②⑤⑥
王晓萍 2017 ^[69]	37	37	21/16	20/17	68.12±6.23	67.85±6.60	(47.69±8.18) d	(48.14±8.09) d	C+SSRIs	SSRIs	4 周	⑤
江国华 2018 ^[70]	60	60	35/25	32/28	65.5±2.6	65.3±2.3	(11.5±1.6) d	(11.2±1.3) d	C+SSRIs	SSRIs	8 周	④⑤⑥
潘东 2014 ^[71]	38	41	NA	NA	NA	NA	NA	NA	C+SSRIs	SSRIs	8 周	⑤⑥

A-舒肝解郁胶囊 B-乌灵胶囊 C-养血清脑颗粒 D-逍遥类方 E-解郁丸 F-甜梦系列成药 G-安脑丸 H-解郁安神颗粒 SSRIs-5-HT 再摄取抑制剂 NA-无此项数据 ①HAMD-17 评分 ②HAMD-24 评分 ③5-HT 水平 ④NIHSS 评分 ⑤治疗有效率 ⑥不良反应

A-Shugan Jieyu Capsule B-Wuling Capsule C-Yangxue Qingnao Granules D-Xiaoyaosan and its analogous prescriptions E-Jieyu Pills F-Tianmeng series patent medicine G-Annao Pills H-Jieyu Anshen Granules SSRIs-selective serotonin reuptake inhibitors NA-no data ①HAMD-17 score ②HAMD-24 score ③5-HT level ④NIHSS score ⑤effective rate ⑥adverse reaction

存在选择性报告偏倚, 1 项^[37]未按研究方案报告安全性指标, 1 项^[50]未报告有效率, 余 47 项研究不存在

明显选择性报告偏倚; 根据 49 项研究全文内容, 无法判断是否有其他偏倚。偏倚风险评价见图 2。

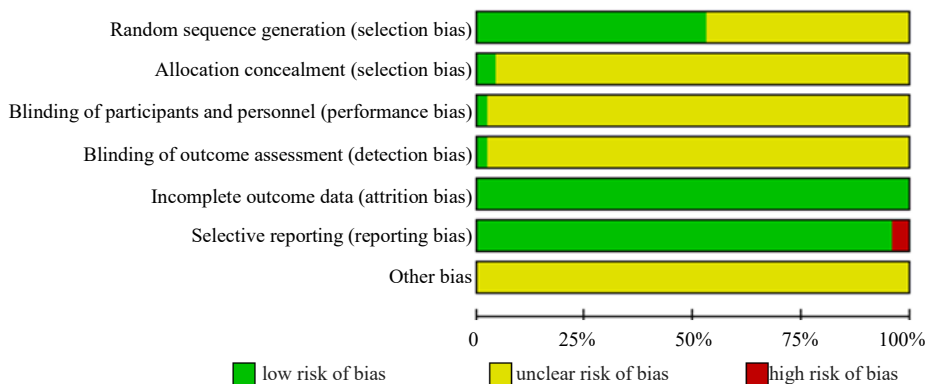


图 2 纳入研究产生偏倚风险的项目所占比例

Fig. 2 Percentage of projects in included study with a risk of bias

3 结局指标

3.1 HAMD-17 项评分

27 项^[23,26,28-29,31-33,35-39,44-53,60-64]研究报道了 HAMD-17 项评分, 涉及 7 种口服中成药, 共 2352 例患者, 证据网络图见图 3。各干预措施间未形成闭合环, 故不需进行不一致性检验, 统计分析在一致性模型下进行。对各干预措施在降低 HAMD-17 评分方面进行统计分析: 首先进行传统 Meta 分析, 对异质性较大的比较进行敏感性分析, 去除任一研究均未改变异质性, 考虑抑郁水平、卒中程度、年龄及病程等可能导致较高的异质性。结果显示 SSRIs 分别联合 SGJY、WL、YXQN、JYW、JYAS 优于单用 SSRIs, 差异有统计学意义。其余干预措施交叉比较结果均无统计学意义, 见表 3。网状 Meta 分析结果显示, 产生 28 个两两比较中有 4 个具有统计学意义, 见表 4。结合 MD 及 95% CI 可得出, 相比单用 SSRIs, SSRIs 分别联合 SGJY、WL 疗效更佳; 且 SSRIs 联合 SGJY 优于 SSRIs 联合 YXQN、XYLF; 其余干预措施交叉比较结果均无统计学意义。SUCRA 概率排序结果表明, SSRIs 联合 SGJY

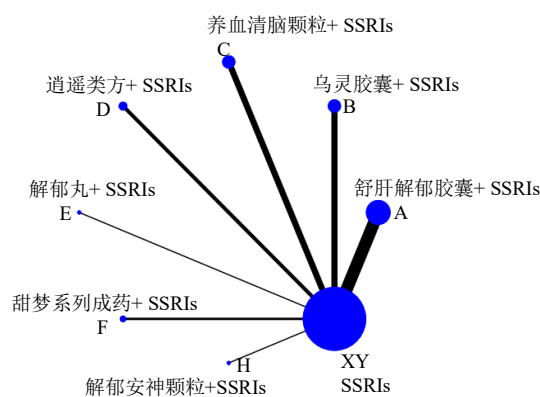


图 3 HAMD-17 项评分的证据网络

Fig. 3 Network diagram of HAMD-17 score

可能为最佳干预措施, 见图 4。概率排序依次为 SGJY + SSRIs > JYW + SSRIs > TMXL + SSRIs > WL + SSRIs > JYAS + SSRIs > YXQN + SSRIs > SSRIs > XYLF + SSRIs (表 5)。

3.2 HAMD-24 项评分

15 项^[24,27,30,34,40-41,54-58,65-68]研究报道了 HAMD-24 项评分, 涉及 7 种口服中成药, 共 1306 例患者, 证据网络图见图 5。各干预措施间未形成闭合环, 故

表 3 HAMD-17 项评分的传统 Meta 分析

Table 3 Meta-analysis of HAMD-17 score

干预措施	研究数量	异质性检测	MD [95% CI]	P
SGJY+SSRIs vs SSRIs	10	$P=0.000$, $I^2=98.29\%$	-4.400 [-6.484, -2.316]	$P<0.01$
WL+SSRIs vs SSRIs	5	$P=0.000$, $I^2=80\%$	-2.974 [-4.371, -1.577]	$P<0.01$
YXQN+SSRIs vs SSRIs	5	$P=0.334$, $I^2=12.49\%$	-1.458 [-2.048, -0.867]	$P<0.01$
XYLF+SSRIs vs SSRIs	3	$P=0.000$, $I^2=97.77\%$	-4.622 [-5.295, -3.949]	$P=0.641$
JYW+SSRIs vs SSRIs	1		-4.280 [-4.921, -3.639]	$P<0.01$
TMXL+SSRIs vs SSRIs	2	$P=0.111$, $I^2=60.66\%$	-3.803 [-4.987, -2.619]	$P=0.1$
JYAS+SSRIs vs SSRIs	1		-2.180 [-2.927, -1.433]	$P<0.01$

表 4 HAMD-17 项评分的网状 Meta 分析

Table 4 Network Meta-analysis of HAMD-17 score

干预措施	SGJY+SSRIs	JYW+SSRIs	TMXL+SSRIs	WL+SSRIs	JYAS+SSRIs	YXQN+SSRIs	SSRIs	XYLF+SSRIs
SGJY+SSRIs								
JYW+SSRIs	-0.13 (-5.80, 5.55)							
TMXL+SSRIs	-0.57 (-4.82, 3.67)	-0.45 (-7.09, 6.20)						
WL+SSRIs	-1.37 (-4.41, 1.67)	-1.25 (-7.19, 4.70)	-0.80 (-5.39, 3.80)					
JYAS+SSRIs	-2.23 (-7.92, 3.47)	-2.10 (-9.75, 5.55)	-1.65 (-8.31, 5.00)	-0.85 (-6.82, 5.11)				
YXQN+SSRIs	-3.18 (-6.23, -0.14) ¹⁾	-3.06 (-9.01, 2.89)	-2.61 (-7.21, 1.99)	-1.81 (-5.33, 1.71)	-0.96 (-6.92, 5.01)			
SSRIs	-4.41 (-6.16, -2.66) ¹⁾	-4.28 (-9.68, 1.12)	-3.83 (-7.70, 0.03)	-3.03 (-5.52, -0.55) ¹⁾	-2.18 (-7.60, 3.24)	-1.22 (-3.71, 1.27)		
XYLF+SSRIs	-5.36 (-9.42, -1.30) ¹⁾	-5.24 (-11.77, 1.29)	-4.79 (-10.12, 0.54)	-3.99 (-8.43, 0.44)	-3.14 (-9.68, 3.41)	-2.18 (-6.61, 2.25)	-0.96 (-4.63, 2.71)	

¹⁾ 表示具有统计学意义, 表 7、9、11、13、15 同

¹⁾ indicates statistical significance, same as below tables 7, 9, 11, 13, 15

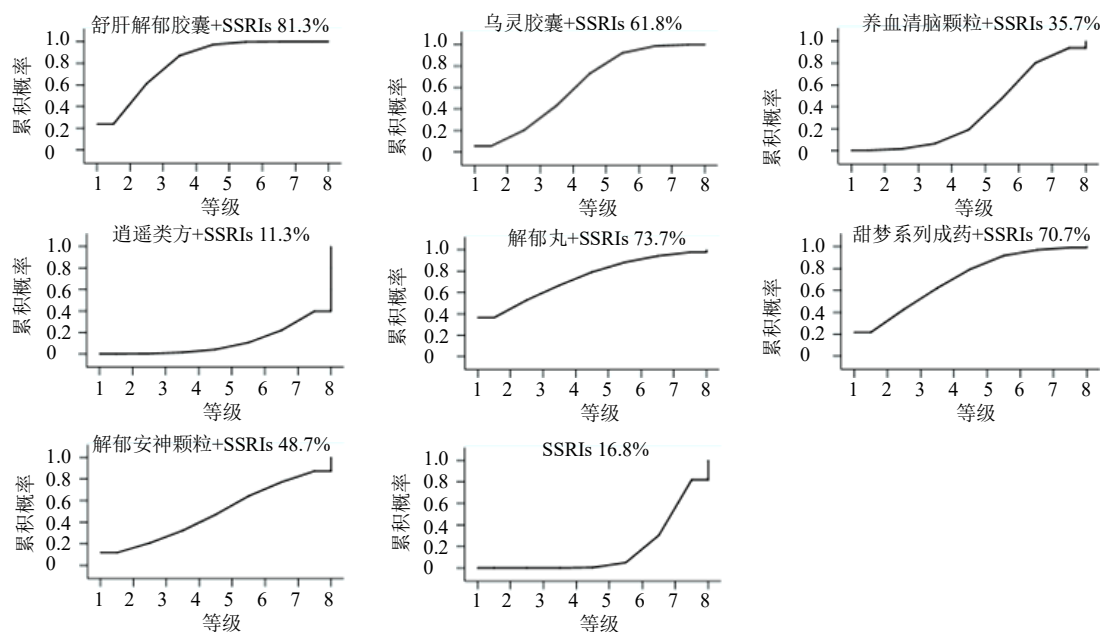


图 4 HAMD-17 项评分等级网状 Meta 分析结果

Fig. 4 Network Meta-analysis of rank of HAMD-17 score

表 5 结局指标 SUCRA 概率排序

Table 5 SUCRA Probability ranking of outcome indicators

干预措施	HAMD-17		HAMD-24		5-HT		NIHSS		有效率		不良反应	
	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序
SGJY+SSRIs	81.3	1	71.3	2			44.9	3	49.9	6	35.0	6
WL+SSRIs	61.8	4	38.6	6	20.3	6	41.0	4	72.3	2	81.3	2
YXQN+SSRIs	35.7	6	28.3	7	63.1	3	78.2	2	28.0	7	50.7	4
XYLF+SSRIs	11.3	8	48.2	5	100.0	1			50.6	5	39.7	5
JYW+SSRIs	73.7	2	70.1	3	54.1	4	84.0	1	62.3	3	24.4	7
TMXL+SSRIs	70.7	3	81.5	1	82.5	2			59.1	4	85.9	1
ANW+SSRIs			59.2	4					75.8	1	71.1	3
JYAS+SSRIs	48.7	5			30.0	5						
SSRIs	16.8	7	2.8	8	0.0	7	2.0	5	2.0	8	12.0	8

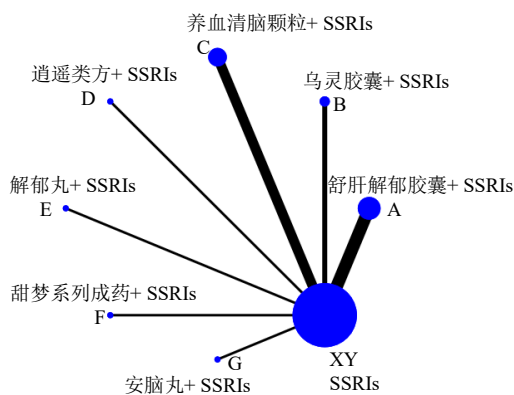


图 5 HAMD-24 项评分的证据网络

Fig. 5 Network diagram of HAMD-24 score

不需进行不一致性检验，统计分析在一致性模型下进行。对各干预措施在降低 HAMD-24 评分方面进行统计分析，首先进行传统 Meta 分析，对异质性较

大的比较进行敏感性分析，未发现明显异质性来源，可能与抑郁水平、卒中程度、年龄及病程等有关。结果显示 SSRIs 分别联合 SGJY、XYLF、JYW、TMXL、ANW 优于单用 SSRIs，差异有统计学意义。其余干预措施交叉比较结果均无统计学意义，见表 6。网状 Meta 结果显示，产生 28 个两两比较中有 4 个具有统计学意义，见表 7。结合 MD 及 95% CI 可得出，相比单用 SSRIs，SSRIs 联合 TMXL、SGJY 及 JYW 疗效更佳；且 SSRIs 联合 SGJY 优于 SSRIs 联合 YXQN；其余干预措施交叉比较结果均无统计学意义。SUCRA 概率排序结果表明，SSRIs 联合 TMXL 可能为最佳干预措施，见图 6。概率排序依次为 TMXL+SSRIs>SGJY+SSRIs>JYW+SSRIs>ANW+SSRIs>XYLF+SSRIs>WL+SSRIs>YXQN+SSRIs>SSRIs（表 5）。

表 6 HAMD-24 项评分的传统 Meta 分析

Table 6 Meta-analysis of HAMD-24 score

干预措施	研究数量	异质性检测	MD [95% CI]	P
SGJY+SSRIs vs SSRIs	5	$P=0.000, I^2=90.37\%$	-5.083 [-6.673, -3.493]	$P<0.01$
WL+SSRIs vs SSRIs	2	$P=0.993, I^2=0$	-2.740 [-3.251, -2.228]	$P=0.060$
YXQN+SSRIs vs SSRIs	4	$P=0.000, I^2=94.60\%$	-2.065 [-4.074, -0.056]	$P=0.347$
XYLF+SSRIs vs SSRIs	1		-3.450 [-4.859, -2.041]	$P<0.01$
JYW+SSRIs vs SSRIs	1		-5.200 [-7.156, -3.244]	$P<0.01$
TMXL+SSRIs vs SSRIs	1		-6.200 [-7.014, -5.386]	$P<0.01$
ANW+SSRIs vs SSRIs	1		-4.300 [-4.838, -3.762]	$P<0.01$

表 7 HAMD-24 项评分的网状 Meta 分析

Table 7 Network Meta-analysis of HAMD-24 score

干预措施	TMXL+SSRIs	SGJY+SSRIs	JYW+SSRIs	ANW+SSRIs	XYLF+SSRIs	WL+SSRIs	YXQN+SSRIs	SSRIs
TMXL+SSRIs								
SGJY+SSRIs	-1.15 (-5.95, 3.65)							
JYW+SSRIs	-1.00 (-7.42, 5.42)	0.15 (-4.97, 5.26)						
ANW+SSRIs	-1.90 (-8.03, 4.23)	-0.75 (-5.51, 4.01)	-0.90 (-7.29, 5.49)					
XYLF+SSRIs	-2.75 (-9.02, 3.52)	-1.60 (-6.53, 3.33)	-1.75 (-8.27, 4.77)	-0.85 (-7.09, 5.39)				
WL+SSRIs	-3.46 (-8.89, 1.96)	-2.32 (-6.12, 1.49)	-2.46 (-8.17, 3.25)	-1.56 (-6.96, 3.83)	-0.71 (-6.26, 4.83)			
YXQN+SSRIs	-4.18 (-9.08, 0.73)	-3.03 (-6.03, -0.02) ¹⁾	-3.18 (-8.39, 2.04)	-2.28 (-7.14, 2.59)	-1.43 (-6.46, 3.61)	-0.71 (-4.65, 3.22)		
SSRIs	-6.20 (-10.56, -1.84) ¹⁾	-5.05 (-7.05, -3.05) ¹⁾	-5.20 (-9.91, -0.49) ¹⁾	-4.30 (-8.62, 0.02)	-3.45 (-7.96, 1.06)	-2.74 (-5.97, 0.50)	-2.02 (-4.27, 0.22)	

3.3 5-HT 水平

8 项^[23,28-29,34,39,42-43,65]研究报道了 5-HT 水平，涉及 6 种口服中成药，共 833 例患者，证据网络图见图 7。各干预措施间未形成闭合环，故不需进行不一致性检验，统计分析在一致性模型下进行。对各

干预措施在提高 5-HT 水平方面进行统计分析，首先进行传统 Meta 分析，结果显示 SSRIs 分别联合 YXQN、XYLF、JYW、TMXL、JYAS 优于单用 SSRIs，差异有统计学意义。其余干预措施交叉比较结果均无统计学意义，见表 8。网状 Meta 结果显示，产生

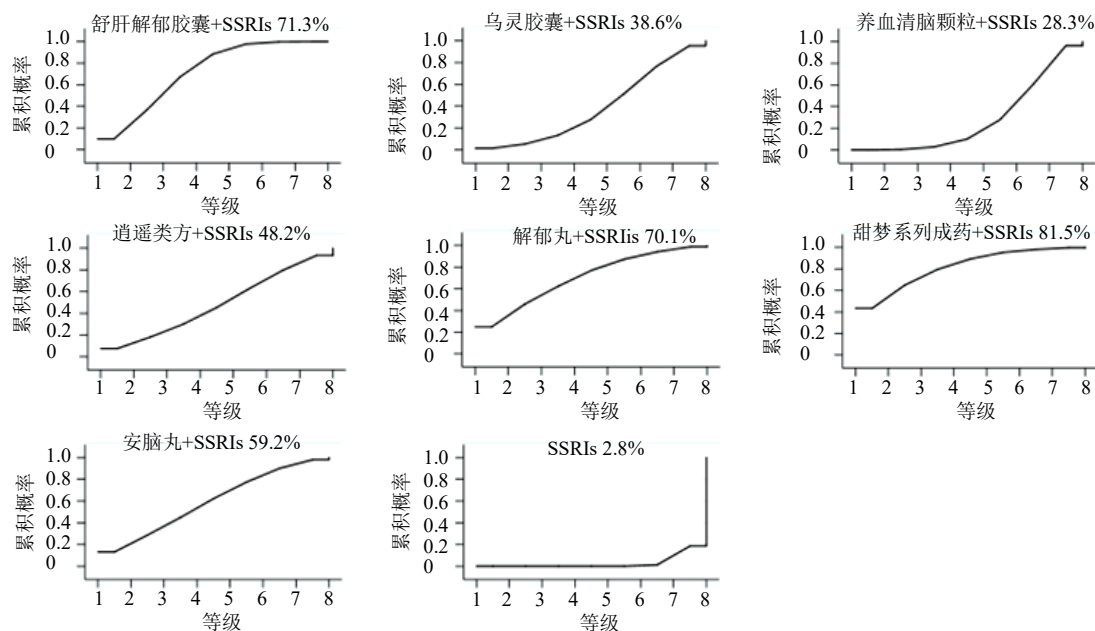


图 6 HAMD-24 项评分等级网状 Meta 分析结果
Fig. 6 Network Meta-analysis of rank of HAMD-24 score

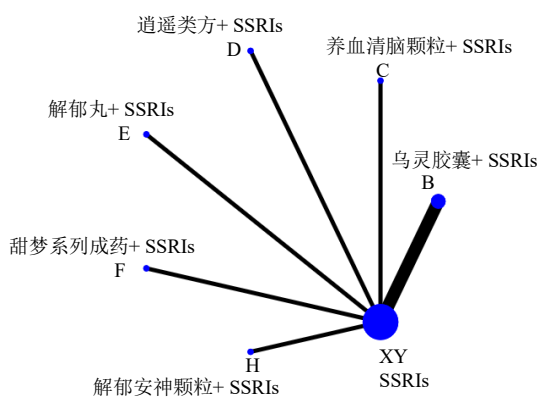


图 7 5-HT 水平的证据网络
Fig. 7 Network diagram of 5-HT level

21 个两两比较中有 18 个具有统计学意义，见表 9。结合 SMD 及 95%CI 可得出，相比单用 SSRIs，SSRIs 分别联合 XYLF、TMXL、YXQN、JYW、JYAS 及 WL 疗效更佳；SSRIs 联合 XYLF 优于 SSRIs 联合 TMXL、YXQN；相比 SSRIs 联合 JYW，SSRIs 联合 XYLF、TMXL 更优；相比 SSRIs 联合 JYAS、WL，SSRIs 分别联合 TMXL、TMXL、YXQN 及 JYW 更优；其余干预措施交叉比较结果均无统计学意义。SUCRA 概率排序结果表明，SSRIs 联合 XYLF 可能为最佳干预措施，见图 8。概率排序依次为 XYLF+SSRIs>TMXL+SSRIs>YXQN+SSRIs>JYW+SSRIs>JYAS+SSRIs>WL+SSRIs>SSRIs（表 5）。

表 8 5-HT 水平的传统 Meta 分析

Table 8 Meta-analysis of 5-HT level

干预措施	研究数量	异质性检测	SMD[95% CI]	P
WL+SSRIs vs SSRIs	3	$P=0.949, I^2=0$	0.621 [0.409, 0.832]	$P=0.029$
YXQN+SSRIs vs SSRIs	1		1.755 [1.293, 2.218]	$P<0.01$
XYLF+SSRIs vs SSRIs	1		4.186 [3.425, 4.947]	$P<0.01$
JYW+SSRIs vs SSRIs	1		1.533 [1.081, 1.985]	$P<0.01$
TMXL+SSRIs vs SSRIs	1		2.383 [1.855, 2.911]	$P<0.01$
JYAS+SSRIs vs SSRIs	1		0.827 [0.405, 1.249]	$P<0.01$

3.4 NIHSS 评分

9 项^[29,38,40,50,52,60,65-66,70]研究报道了 NIHSS 评

分，涉及 4 种口服中成药，共 898 例患者，证据网络图见图 9。各干预措施间未形成闭合环，故不需

表 9 5-HT 水平的网状 Meta 分析

Table 9 Network Meta-analysis of 5-HT level

干预措施	XYLF+SSRIs	TMXL+SSRIs	YXQN+SSRIs	JYW+SSRIs	JYAS+SSRIs	WL+SSRIs	SSRIs
XYLF+SSRIs							
TMXL+SSRIs	1.78 (0.85, 2.71) ¹⁾						
YXQN+SSRIs	2.41 (1.51, 3.30) ¹⁾	0.62 (-0.08, 1.33)					
JYW+SSRIs	2.63 (1.74, 3.52) ¹⁾	0.84 (0.15, 1.54) ¹⁾	0.22 (-0.43, 0.87)				
JYAS+SSRIs	3.33 (2.45, 4.20) ¹⁾	1.54 (0.87, 2.22) ¹⁾	0.92 (0.29, 1.55) ¹⁾	0.70 (0.08, 1.32) ¹⁾			
WL+SSRIs	3.53 (2.74, 4.32) ¹⁾	1.75 (1.18, 2.32) ¹⁾	1.12 (0.62, 1.63) ¹⁾	0.90 (0.40, 1.40) ¹⁾	0.20 (-0.27, 0.68)		
SSRIs	4.15 (3.38, 4.91) ¹⁾	2.36 (1.83, 2.89) ¹⁾	1.74 (1.28, 2.20) ¹⁾	1.52 (1.07, 1.97) ¹⁾	0.82 (0.40, 1.24) ¹⁾	0.62 (0.41, 0.83) ¹⁾	

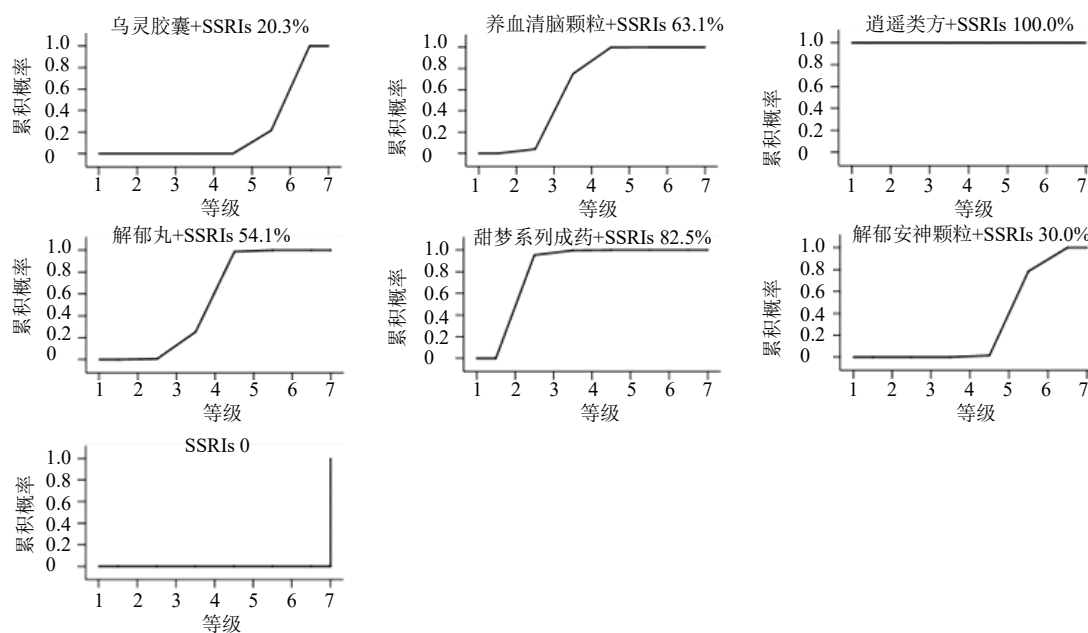


图 8 5-HT 水平等级网状 Meta 分析结果

Fig. 8 Network Meta-analysis of rank of 5-HT level

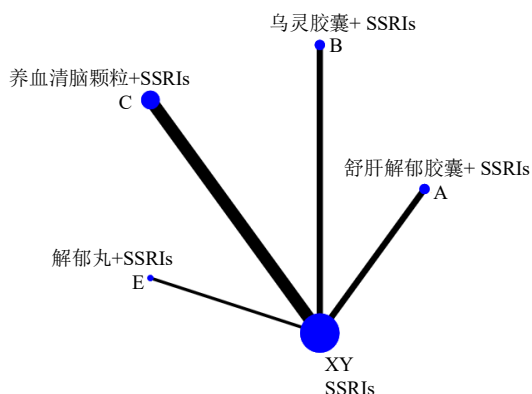


图 9 NIHSS 评分的证据网络

Fig. 9 Network diagram of NIHSS score

进行不一致性检验, 统计分析在一致性模型下进行。对各干预措施在降低 NIHSS 评分方面进行统计分

析, 首先进行传统 Meta 分析, 对异质性较大的比较进行敏感性分析, 去除任一研究均未改变异质性, 考虑抑郁水平、卒中程度、年龄及病程等可能导致较高的异质性。结果显示 SSRIs 联合 JYW 优于单用 SSRIs, 差异有统计学意义。其余干预措施交叉比较结果均无统计学意义, 见表 10。网状 Meta 结果显示, 产生 10 个两两比较中有 2 个具有统计学意义, 见表 11。结合 MD 及 95% CI 可得出, 相比单用 SSRIs, SSRIs 联合 JYW 及 YXQN 疗效更佳; 其余干预措施交叉比较结果均无统计学意义。SUCRA 概率排序结果表明, SSRIs 联合 JYW 可能为最佳干预措施, 见图 10。概率排序依次为 JYW+SSRIs > YXQN+SSRIs > SGJY+SSRIs > WL+SSRIs > SSRIs (表 5)。

表 10 NIHSS 评分的传统 Meta 分析

Table 10 Meta-analysis of NIHSS score

干预措施	研究数量	异质性检测	MD [95% CI]	P
SGJY+SSRIs vs SSRIs	2	$P=0.188, I^2=42.18\%$	-2.097 [-2.730, -1.464]	$P=0.097$
WL+SSRIs vs SSRIs	2	$P=0.976, I^2=0$	-1.854 [-2.181, -1.527]	$P=0.057$
YXQN+SSRIs vs SSRIs	4	$P=0.000, I^2=95.16\%$	-3.477 [-5.447, -1.507]	$P=0.042$
JYW+SSRIs vs SSRIs	1		-4.020 [-4.630, -3.410]	$P<0.01$

表 11 NIHSS 评分的网状 Meta 分析

Table 11 Network Meta-analysis of NIHSS score

干预措施	JYW+SSRIs	YXQN+SSRIs	SGJY+SSRIs	WL+SSRIs	SSRIs
JYW+SSRIs					
YXQN+SSRIs	-0.52 (-3.90, 2.87)				
SGJY+SSRIs	-1.98 (-5.68, 1.71)	-1.47 (-4.11, 1.17)			
WL+SSRIs	-2.17 (-5.84, 1.51)	-1.65 (-4.27, 0.97)	-0.18 (-3.19, 2.82)		
SSRIs	-4.02 (-7.03, -1.01) ¹⁾	-3.50 (-5.06, -1.95) ¹⁾	-2.04 (-4.18, 0.10)	-1.85 (-3.96, 0.25)	

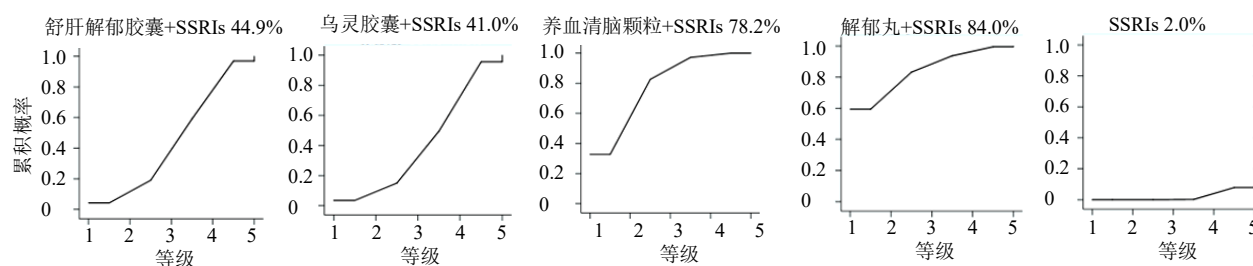


图 10 NIHSS 评分等级网状 Meta 分析结果

Fig. 10 Network Meta-analysis of rank of NIHSS score

3.5 有效率

27 项^[25,28-29,31,33-35,38,40,44,46-48,51-52,54,56,58-59,61-64,68-71]研究报道了有效率, 涉及 7 种口服中成药, 共 2351 例患者, 证据网络图见图 11。各干预措施间未形成闭合环, 故不需进行不一致性检验, 统计分析在一致性模型下进行。对各干预措施在提高有效率方面进行统计分析, 首先进行传统 Meta 分析, 结果显示 SSRIs 分别联合 SGJY、WL、YXQN 优于单用 SSRIs, 差异有统计学意义。其余干预措施交叉比较结果均无统计学意义, 见表 12。网状 Meta 分析结果显示, 产生 28 个两两比较中有 5 个具有统计学意义, 见表 13。结合 OR 及 95%CI 可得出, 相比单用 SSRIs, SSRIs 分别联合 WL、JYW、XYLF、SGJY 及 YXQN 疗效更佳; 其余干预措施交叉比较结果均无统计学意义。SUCRA 概率排序结果表明, SSRIs 联合 ANW 可能为最佳干预措施, 见图 12。概率排序依次为

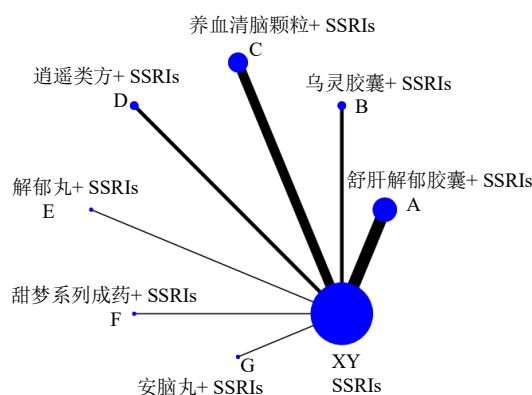


图 11 有效率的证据网络

Fig. 11 Network diagram of effective rate

ANW + SSRIs > WL + SSRIs > JYW + SSRIs > TMXL + SSRIs > XYLF + SSRIs > SGJY + SSRIs > YXQN + SSRIs > SSRIs (表 5)。

表 12 有效率的传统 Meta 分析

Table 12 Meta-analysis of effective rate

干预措施	研究数量	异质性检测	OR [95% CI]	P
SGJY+SSRIs vs SSRIs	10	$P=0.197, I^2=26.8\%$	2.747 [1.948, 3.873]	$P<0.01$
WL+SSRIs vs SSRIs	3	$P=0.970, I^2=0$	4.140 [1.958, 8.755]	$P<0.01$
YXQN+SSRIs vs SSRIs	8	$P=0.839, I^2=0$	1.991 [1.311, 3.026]	$P<0.01$
XYLF+SSRIs vs SSRIs	3	$P=0.407, I^2=0$	2.981 [1.262, 7.045]	$P=0.013$
JYW+SSRIs vs SSRIs	1		3.590 [1.056, 12.209]	$P=0.041$
TMXL+SSRIs vs SSRIs	1		3.361 [0.986, 11.456]	$P=0.053$
ANW+SSRIs vs SSRIs	1		7.944 [0.399, 158.041]	$P=0.174$

表 13 有效率的网状 Meta 分析

Table 13 Network Meta-analysis of effective rate

干预措施	ANW+SSRIs	WL+SSRIs	JYW+SSRIs	TMXL+SSRIs	XYLF+SSRIs	SGJY+SSRIs	YXQN+SSRIs	SSRIs
ANW+SSRIs								
WL+SSRIs	1.92 (0.09, 41.94)							
JYW+SSRIs	2.21 (0.09, 56.00)	1.15 (0.27, 4.84)						
TMXL+SSRIs	2.36 (0.09, 59.87)	1.23 (0.29, 5.18)	1.07 (0.19, 6.04)					
XYLF+SSRIs	2.88 (0.13, 65.15)	1.50 (0.47, 4.79)	1.30 (0.29, 5.90)	1.22 (0.27, 5.54)				
SGJY+SSRIs	2.91 (0.14, 59.16)	1.51 (0.66, 3.47)	1.32 (0.37, 4.71)	1.23 (0.34, 4.42)	1.01 (0.39, 2.64)			
YXQN+SSRIs	4.06 (0.20, 83.22)	2.11 (0.89, 5.00)	1.83 (0.50, 6.70)	1.72 (0.47, 6.29)	1.41 (0.53, 3.78)	1.39 (0.80, 2.43)		
SSRIs	7.94 (0.40, 158.04)	4.13 (1.95, 8.74) ¹⁾	3.59 (1.06, 12.21) ¹⁾	3.36 (0.99, 11.46)	2.76 (1.13, 6.73) ¹⁾	2.73 (1.91, 3.89) ¹⁾	1.96 (1.28, 2.99) ¹⁾	

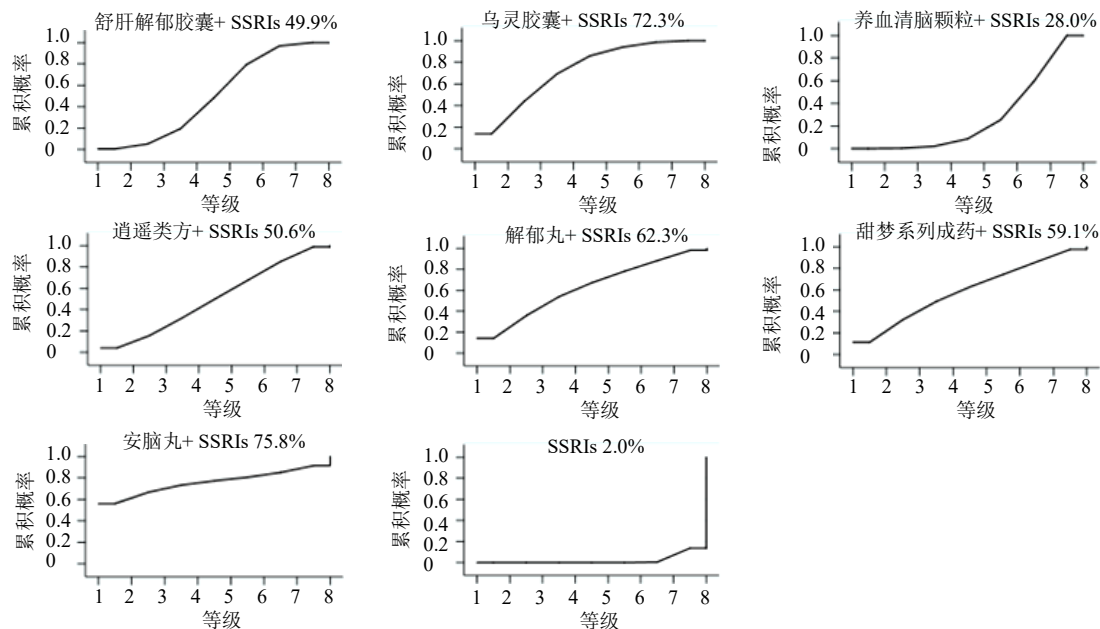


图 12 有效率等级网状 Meta 分析结果

Fig. 12 Network Meta-analysis of rank of effective rate

3.6 安全性指标

28 项^[25-26,28-31,33-35,40,46-49,52-53,55,57-59,63-68,70-71]研究报道了不良反应发生情况,涉及 7 种口服中成药,共 2510 例患者,证据网络图见图 13。其中 4 项研究^[34-35,63,71]试验组与对照组均未出现不良反应,其

余 24 篇^[25-26,28-31,33,40,46-49,52-53,55,57-59,64-68,70]详细说明不良反应发生情况及例数,主要表现为恶心、呕吐、腹胀、便秘等胃肠道反应,或头晕、头痛、失眠等神经精神系统症状,所有研究未出现因安全性事件致停药的情况。各干预措施间未形成闭合环,故不

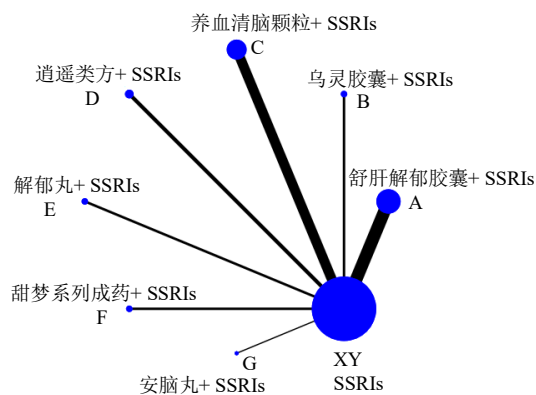


图 13 不良反应的证据网络

Fig. 13 Network diagram of adverse reactions

需进行不一致性检验，统计分析在一致性模型下进行。关于各干预措施在降低不良反应发生方面进行统计分析，首先进行传统 Meta 分析，对异质性较大的比较进行敏感性分析，未发现明显异质性来源，可能与年龄、病程及干预时间等有关。结果显示 SSRIs 联合 TMXL 优于单用 SSRIs，差异有统计学意义。其余干预措施交叉比较结果均无统计学意义，见表 14。网状 Meta 结果显示，产生 28 个两两比较中有 2 个具有统计学意义，见表 15。结合 OR 及 95% CI 可得出，相比单用 SSRIs，SSRIs 分别联合 TMXL、WL 疗效更佳；其余干预措施交叉比较结果均无统计学意义。SUCRA 概率排序结果表明，SSRIs

表 14 不良反应的传统 Meta 分析

Table 14 Meta-analysis of adverse reactions

干预措施	研究数量	异质性检测	OR [95% CI]	P
SGJY+SSRIs vs SSRIs	10	$P=0.452, I^2=0$	0.766 [0.544, 1.079]	$P=0.128$
WL+SSRIs vs SSRIs	2		0.246 [0.074, 0.820]	$P=0.022$
YXQN+SSRIs vs SSRIs	8	$P=0.196, I^2=32.0\%$	0.613 [0.355, 1.056]	$P=0.078$
XYLF+SSRIs vs SSRIs	3	$P=0.017, I^2=82.6\%$	0.551 [0.076, 4.018]	$P=0.557$
JYW+SSRIs vs SSRIs	2	$P=0.430, I^2=0$	0.896 [0.431, 1.865]	$P=0.769$
TMXL+SSRIs vs SSRIs	2	$P=0.602, I^2=0$	0.251 [0.088, 0.712]	$P<0.01$
ANW+SSRIs vs SSRIs	1		0.387 [0.152, 0.987]	$P=0.047$

表 15 不良反应的网状 Meta 分析

Table 15 Network Meta-analysis of adverse reactions

干预措施	TMXL+SSRIs	WL+SSRIs	ANW+SSRIs	YXQN+SSRIs	XYLF+SSRIs	SGJY+SSRIs	JYW+SSRIs	SSRIs
TMXL+SSRIs								
WL+SSRIs	0.90 (0.17, 4.71)							
ANW+SSRIs	0.66 (0.14, 3.00)	0.73 (0.14, 3.66)						
YXQN+SSRIs	0.42 (0.12, 1.50)	0.47 (0.12, 1.85)	0.64 (0.19, 2.18)					
XYLF+SSRIs	0.36 (0.09, 1.45)	0.40 (0.09, 1.80)	0.55 (0.14, 2.12)	0.85 (0.29, 2.50)				
SGJY+SSRIs	0.33 (0.10, 1.06)	0.37 (0.10, 1.33)	0.50 (0.17, 1.54)	0.79 (0.38, 1.65)	0.92 (0.36, 2.36)			
JYW+SSRIs	0.28 (0.07, 1.11)	0.31 (0.07, 1.36)	0.43 (0.11, 1.62)	0.67 (0.24, 1.87)	0.78 (0.24, 2.57)	0.85 (0.35, 2.09)		
SSRIs	0.25 (0.08, 0.76) ¹⁾	0.28 (0.08, 0.96) ¹⁾	0.39 (0.14, 1.10)	0.60 (0.32, 1.13)	0.71 (0.30, 1.67)	0.77 (0.52, 1.13)	0.90 (0.40, 2.04)	

联合 TMXL 可能为最佳干预措施，见图 14。概率排序依次为 TMXL+SSRIs>WL+SSRIs>ANW+SSRIs>YXQN+SSRIs>XYLF+SSRIs>SGJY+SSRIs>JYW+SSRIs>SSRIs。

4 小样本效应评估

绘制纳入研究数目大于 10 篇的结局指标的“比较-校正”漏斗图，4 个漏斗图对称性均一般或较差，根据 HAMD-17 项及 24 项评分漏斗图显示，该 2 项

结局指标很可能存在小样本效应或发表偏倚，见图 15~18。

5 讨论

PSD 在中医学中无相应病名，隶属于“中风”和“郁证”2 大疾病范畴，病机复杂，在中风病阴阳失调、气血逆乱基础上，又兼郁证肝失疏泄、脾失健运、心失所养、脏腑阴阳气血失调之特点，病性虚实夹杂，具有中风病复杂多变及郁证顽固难愈

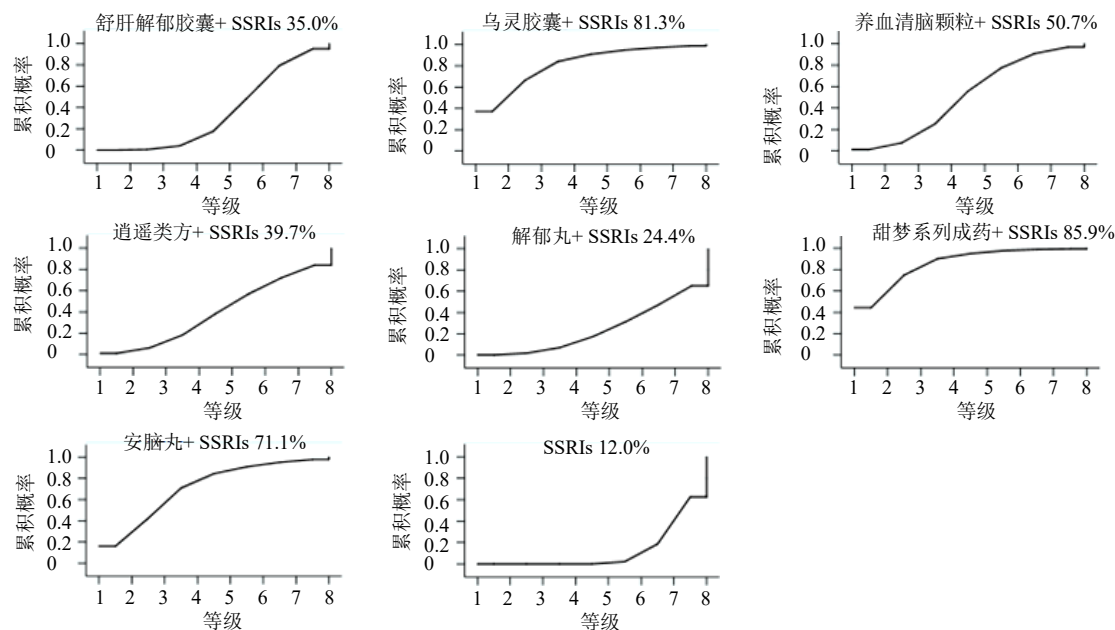


图 14 不良反应等级网状 Meta 分析结果

Fig. 14 Network Meta-analysis of rank of adverse reactions

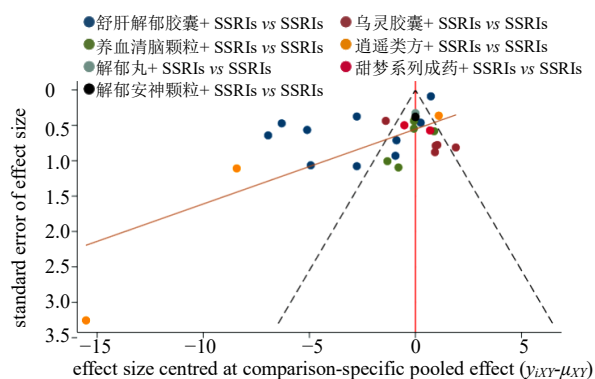


图 15 HAMD-17 项评分的漏斗图

Fig. 15 Funnel plot of HAMD-17 score

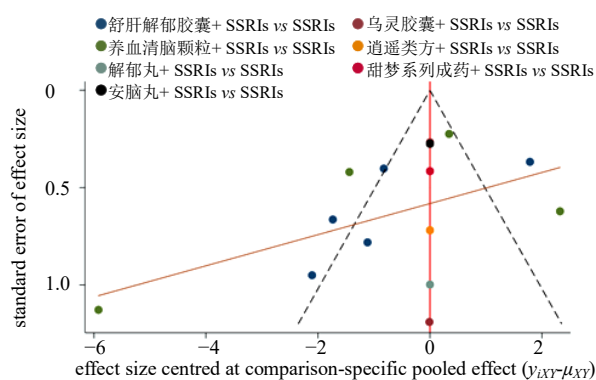


图 16 HAMD-24 项评分的漏斗图

Fig. 16 Funnel plot of HAMD-24 score

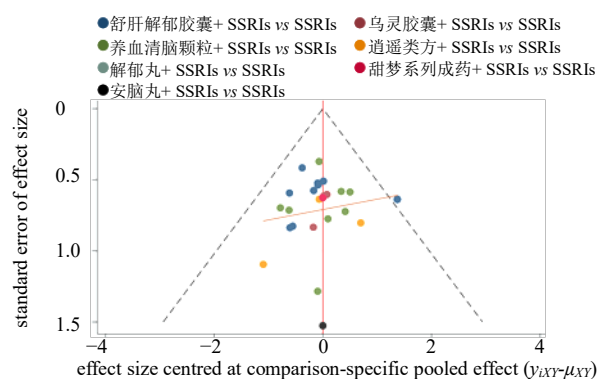


图 17 有效率的漏斗图

Fig. 17 Funnel plot of effective rate

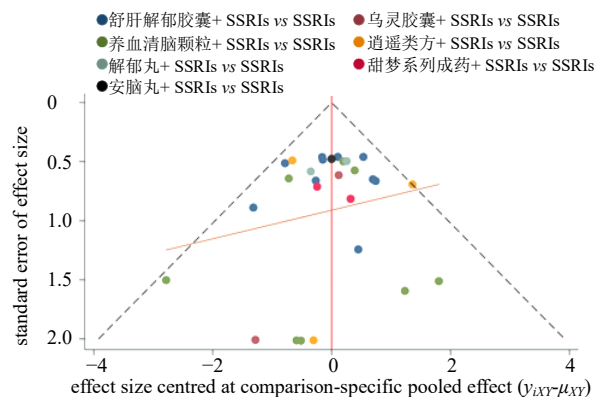


图 18 不良反应的漏斗图

Fig. 18 Funnel plot of adverse reactions

的双重诊治难点。为进一步探索 SSRIs 联合口服中成药治疗 PSD 的有效性及安全性,本研究运用网状 Meta 分析对各药进行直接、间接比较,以期为临床用药提供循证参考。

本研究全面检索国内外相关研究,最终共纳入 8 种口服中成药,评价各药联合 SSRIs 在改善患者 HAMD 评分、5-HT 水平、NIHSS 评分和提高有效率与安全性上的差异。通过传统 Meta 分析判断各干预措施有效性,结果显示,降低 HAMD-17 评分方面,SSRIs 分别联合 SGJY、WL、YXQN、JYW、JYAS 优于单用 SSRIs;降低 HAMD-24 评分方面,SSRIs 分别联合 SGJY、XYLF、JYW、TMXL、ANW 优于单用 SSRIs;提高 5-HT 水平方面,SSRIs 分别联合 YXQN、XYLF、JYW、TMXL、JYAS 优于单用 SSRIs;降低 NIHSS 评分方面,SSRIs 联合 JYW 优于单用 SSRIs;提高治疗有效率方面,SSRIs 分别联合 SGJY、WL、YXQN 优于单用 SSRIs;降低不良反应发生率方面,SSRIs 联合 TMXL 优于单用 SSRIs。

运用网状 Meta 分析对各干预措施合并分析,结果显示,降低 HAMD-17 评分最佳的前 3 种方案为 SGJY+SSRIs>JYW+SSRIs>TMXL+SSRIs;降低 HAMD-24 评分最佳的前 3 种方案为 TMXL+SSRIs>SGJY+SSRIs>JYW+SSRIs,在降低 HAMD-17 和 HAMD-24 评分方面最佳的 3 种方案均为 SGJY+SSRIs、JYW+SSRIs 和 TMXL+SSRIs,两结果的相似性进一步证明了 SGJY、JYW 及 TMXL 为改善 PSD 患者抑郁状态的最佳中成药;提高 5-HT 水平最佳的前 3 种方案为 XYLF+SSRIs>TMXL+SSRIs>YXQN+SSRIs;降低 NIHSS 评分最佳的前 3 种方案为 JYW+SSRIs>YXQN+SSRIs>SGJY+SSRIs;提高治疗有效率最佳的前 3 种方案为 ANW+SSRIs>WL+SSRIs>JYW+SSRIs;降低不良反应发生率最佳的前 3 种方案为 TMXL+SSRIs>WL+SSRIs>ANW+SSRIs。

结局指标中 HAMD 及 NIHSS 评分的测评结果体现患者抑郁状态和神经功能改善情况,5-HT 水平从生化层面更加客观反映出药物对机体的干预效果。HAMD 评分作为评估抑郁状态的主要参考指标之一,共包括 3 个版本,其中 HAMD-17 与 HAMD-24 临床广泛采用,二者不同点在于 24 项版本在“认知障碍”“日夜变化”及“绝望感”3 个方面增加了

7 项条目。出于能更加全面反映研究结果及保证结果稳定性的目的,本研究保留 2 个版本作为主要结局指标分别进行分析。NIHSS 评分可评估患者治疗前后神经功能缺损程度,分数越高表示神经缺损程度越严重。研究显示^[72],PSD 水平与神经功能缺损程度呈正相关,二者的转归具同向性,PSD 的改善可有效促进患者神经功能的康复。

网状 Meta 分析^[73-74]是传统 Meta 分析的扩展,可实现不同干预措施间疗效的对比并将其进行排序。本研究存在部分传统 Meta 分析与网状 Meta 分析相矛盾的结果:降低 HAMD-17 评分方面,传统 Meta 分析显示 SSRIs 联合 TMXL 与单用 SSRIs 相比无统计学意义,而网状 Meta 排序结果显示其疗效排名位于第 3 位;有效率方面,传统 Meta 分析显示 SSRIs 分别联合 ANW、JYW、TMXL、XYLF 与单用 SSRIs 相比均无统计学意义,而网状 Meta 分析显示,SSRIs 分别联合 JYW、XYLF 与单用 SSRIs 相比疗效更佳,且根据网状 Meta 排序结果,SSRIs 分别联合 ANW、JYW、TMXL、XYLF 的疗效排名分别位于第 1、3、4、5 位。出现此差异的原因可能为关于 2 组间对比的研究数量均小于 3 篇,研究数量少、样本量小,同时,纳入研究质量可能存在的小样本效应等也可造成直接比较与间接比较及混合比较结果不一致,结合直接比较证据强度一般高于间接比较^[19,75],故解读本研究结果时应全面综合考虑,且仍需大量临床研究的证实完善。

本研究的局限性:①纳入研究多为小样本量中文文献,质量较低,仅 4 项研究提及分配隐藏及盲法;部分研究可能存在发表偏倚风险;②传统 Meta 分析结果显示,部分结局指标组间异质性显著,可能降低直接与间接比较合并分析的检验效能;可在保证纳入文献数量的同时先通过传统 Meta 分析剔除异质性明显的研究,再进行网状 Meta 分析;③本研究结局指标中仅采用 1 项理化指标,不能完全反映各干预措施间的实际疗效,需进一步完善;④有 3 种干预措施纳入文献数量在 3 篇以下,统计效能偏低可能造成证据网络的不稳定性;⑤临床口服中成药尚无统一应用准则,存在未结合辨证运用等不规范行为,可能导致异质性;⑥受限于原始研究,关于 PSD 中 SSRIs 联合口服中成药临床应用的随访结局数据不够充分,结论支撑力较弱。

综上,本研究纳入 8 种口服中成药联合 SSRIs 在 PSD 的治疗中均显示出各自优势。根据研究结

果, SGJY、JYW、YXQN 在患者抑郁状态和神经功能恢复方面作用良好, 且机体理化指标相应向好变化; TMXL 可能因其可有效改善睡眠状况等因素, 在患者的抑郁状态、神经递质水平和不良反应方面均收效良好。提示临床用药可更多关注 PSD 本身及药物产生的相关不良反应, 可能使患者在 PSD 的治疗中产生更大获益。因部分纳入研究质量较低且所有研究未予长期随访, 本研究所得结论仅供参考, 需侧重结合临床中遇到的复杂因素谨慎决策。现今脑卒中已成为全球死亡率排名第 2 的疾病, 希望未来得到更多全方位的高质量研究完善验证本研究结论, 为 PSD 患者提供更加优化的可行性治疗方案, 此方向也迫切需要更多高质量、多中心、双盲、大样本 RCT 的循证医学证据支持。

本研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南) [22], 无药品企业资助。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王少石, 周新雨, 朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的专家共识 [J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(8): 685-693.
- [2] 满晓静, 颜晗, 孙嘉利. 卒中后抑郁的研究进展 [J]. 实用医药杂志, 2018, 35(10): 946-948.
- [3] Zhang N, Wang C X, Wang A X, *et al.* Time course of depression and one-year prognosis of patients with stroke in mainland China [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18(6): 475-481.
- [4] Towfighi A, Ovbiagele B, El Hussein N, *et al.* Poststroke depression: A scientific statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. *Stroke*, 2017, 48(2): e30-e43.
- [5] Robinson R G, Jorge R E. Post-stroke depression: A review [J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(3): 221-231.
- [6] 吕易坤, 刘安祥, 张骏. 卒中后抑郁发病机制及临床表现的研究进展 [J]. 海南医学, 2020, 31(23): 3093-3096.
- [7] Meng G, Ma X, Li L, *et al.* Predictors of early-onset post-ischemic stroke depression: A cross-sectional study [J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 199.
- [8] De Ryck A, Fransen E, Brouns R, *et al.* Poststroke depression and its multifactorial nature: Results from a prospective longitudinal study [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 347(1/2): 159-166.
- [9] Zhao Q, Guo Y, Yang D, *et al.* Serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism as a protective factor against the progression of post-stroke depression [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(3): 1699-1705.
- [10] Berezhnoy D S, Fedorova T N, Stvolinskii S L, *et al.* Carnosine modulates oxidative homeostasis and levels of neurotransmitters in the brain in models of learning with positive and negative reinforcement [J]. *Neurochem J*, 2016, 10(4): 273-279.
- [11] Joca S R, Moreira F A, Wegener G. Atypical neurotransmitters and the neurobiology of depression [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015, 14(8): 1001-1011.
- [12] 孟宪良, 赵娜, 张宁, 等. 卒中后抑郁的研究进展 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(18): 2082-2088.
- [13] 刘莎, 杨志宏, 朱晓娜, 等. 卒中后抑郁中医药治疗研究进展 [J]. 中医药学报, 2021, 49(2): 83-87.
- [14] 于莹, 黄海量, 张功, 等. 常用抗抑郁药的疗效与安全性的网状 Meta 分析 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(10): 183-189.
- [15] Song F J, Loke Y K, Walsh T, *et al.* Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: Survey of published systematic reviews [J]. *BMJ*, 2009, 338: 1147.
- [16] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版 (精神障碍分类) [J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3): 184-188.
- [17] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. 5th edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
- [18] Kreutzer J S, Deluca J, Caplan B. International statistical classification of diseases and related health problems [A] // *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* [M]. New York: Springer New York, 2011: 1347-1347.
- [19] Higgins J, Green, S E. Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration (Eds): [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv Exp Pathol Pharmacol*, 2011, 5(2): S38.
- [20] Chaimani A, Higgins J P, Mavridis D, *et al.* Graphical tools for network meta-analysis in STATA [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76654.
- [21] White I R. Multivariate random-effects meta-regression: Updates to mvmeta [J]. *Stata J*, 2011, 11(2): 255-270.
- [22] Hutton B, Salanti G, Caldwell D M, *et al.* The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: Checklist and explanations [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(11): 777-784.
- [23] 舒建中, 唐军, 李陈瑜, 等. 解郁安神颗粒合盐酸帕罗西汀片治疗缺血性脑中中风后抑郁症的临床分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(13): 177-181.
- [24] 方凯, 费晓, 方庆欣. 艾司西酞普兰联合安脑丸治疗脑卒中后抑郁的临床疗效观察 [A] // 中国中药杂志

- 2015/专集: 基层医疗机构从业人员科技论文写作培训会议论文集 [C]. 北京: 中国中药杂志, 2016: 1459.
- [25] 任莉, 张立亮. 艾司西酞普兰联合安脑丸治疗脑卒中后抑郁的疗效观察 [J]. 当代医学, 2012, 18(10): 11-12.
- [26] 李辉. 中成药甜梦口服液与艾司西酞普兰治疗卒中后抑郁患者的疗效 [J]. 医疗装备, 2018, 31(5): 14-15.
- [27] 尹丽丽. 甜梦胶囊合用舍曲林与单用舍曲林治疗脑梗死后抑郁障碍的临床研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2016.
- [28] 庞兆烽, 徐武华, 吴婉霞, 等. 甜梦胶囊联合盐酸舍曲林片治疗脑卒中后抑郁症的效果 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(2): 65-68.
- [29] 田婧, 白永杰, 尤爱民, 等. 解郁丸对脑卒中后抑郁神经功能及血清 NF- κ B、5-HT、miR-146、miR-221-3p 水平的影响 [J]. 中医药信息, 2020, 37(6): 96-100.
- [30] 李小玲, 李水清. 盐酸帕罗西汀片联合解郁丸治疗卒中后抑郁症 50 例 [J]. 河南中医, 2014, 34(12): 2317-2319.
- [31] 王宗元. 氟西汀联合加味逍遥丸治疗脑卒中后抑郁的疗效观察 [J]. 医药论坛杂志, 2008, 29(5): 75-76.
- [32] 彭贤文. 加味逍遥丸联合氟西汀对脑卒中后抑郁症的临床治疗效果 [J]. 实用中西医结合临床, 2014, 14(4): 50-51.
- [33] 张毓茂, 郭玉花, 陈晓燕, 等. 左洛复联合丹栀逍遥丸治疗卒中后抑郁的临床疗效 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(22): 67-69.
- [34] 曾妙麟, 陈凌, 黎斌, 等. 逍遥丸联合氟西汀治疗脑卒中后抑郁临床疗效及对血清 5-羟色胺水平的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(12): 997-999.
- [35] 马彬锋, 吴杰贤, 甄建壮, 等. 乌灵胶囊联合氟西汀治疗脑卒中后抑郁障碍的疗效观察 [J]. 海峡药, 2017, 29(2): 158-159.
- [36] 张国玲, 杨桂梅, 柏林, 等. 乌灵胶囊联合氟西汀治疗脑卒中后抑郁障碍和神经功能缺损的临床疗效 [J]. 黑龙江医学, 2015, 39(2): 179-180.
- [37] 刘燕, 罗树云. 乌灵胶囊联合氟西汀治疗脑卒中后抑郁症 41 例 [J]. 陕西中医, 2014, 35(6): 656-657.
- [38] 盛桂芹. 乌灵胶囊联合西药治疗脑卒中后抑郁患者临床疗效 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(19): 88-90.
- [39] 张明松, 张目, 李卿, 等. 舍曲林和乌灵胶囊对脑梗死后抑郁症血清神经递质影响的对照研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(24): 4066-4068.
- [40] 谢燕, 高志玉, 王雪花, 等. 乌灵胶囊联合西药治疗脑卒中抑郁患者临床疗效及对患者血清炎症反应因子和 NPY 的影响 [J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 679-682.
- [41] 韩旭庆. 卒中后抑郁患者生存质量研究及乌灵胶囊联合草酸艾司西酞普兰治疗卒中后抑郁疗效观察 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.
- [42] 谢均, 范振国, 晏玉奎. 艾司西酞普兰联合乌灵胶囊治疗脑梗死恢复期合并抑郁临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(1): 254-256.
- [43] 陈烈冉, 张保朝, 付国惠. 艾司西酞普兰联合乌灵胶囊对合并抑郁的脑梗死恢复期患者的疗效 [J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(3): 527-529.
- [44] 张俊, 林秀洁, 黄礼传. 艾司西酞普兰与舒肝解郁胶囊治疗脑卒中后抑郁症对照观察 [J]. 海峡药, 2017, 29(5): 160-162.
- [45] 解凯, 张香丽, 杜存秀. 氟西汀合并舒肝解郁胶囊治疗脑卒中后抑郁的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(S1): 39.
- [46] 陈厚田. 帕罗西汀联合舒肝解郁胶囊治疗缺血性脑卒中后抑郁的临床疗效 [D]. 张家口: 河北北方学院, 2019.
- [47] 田乐, 张慧如, 王毅, 等. 舒肝解郁胶囊联合抗抑郁药治疗脑卒中后抑郁症的效果 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(20): 80-83.
- [48] 赵峥, 潘苗, 张三强, 等. 舒肝解郁胶囊联合帕罗西汀片治疗卒中后抑郁 40 例 [J]. 中医研究, 2013, 26(7): 22-24.
- [49] 那万秋, 李建华, 陈科, 等. 舒肝解郁胶囊联合舍曲林治疗老年脑卒中后抑郁疗效及其对神经功能缺损影响的对照研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(4): 245-247.
- [50] 李润霞, 张峥, 刘艳清. 舒肝解郁胶囊联合西酞普兰治疗脑卒中后抑郁 [J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(1): 100-102.
- [51] 邢香然. 舒肝解郁胶囊联合西酞普兰治疗脑卒中后抑郁的对照观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(1): 40-41.
- [52] 谭红阳, 万建伟, 许弄章. 舒肝解郁胶囊联合西酞普兰治疗脑卒中后抑郁疗效观察 [J]. 陕西中医, 2018, 39(1): 44-46.
- [53] 易坤昌, 蒋瑞姝, 郑文富. 疏肝解郁胶囊治疗脑卒中后抑郁的疗效观察 [J]. 慢性病学杂志, 2018, 19(2): 182-183.
- [54] 高磊. 氟西汀联合舒肝解郁胶囊治疗脑卒中后抑郁症 46 例 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012, 33(9): 1177-1178.
- [55] 贾凯. 氢溴酸西酞普兰联合舒肝解郁胶囊治疗脑卒中后抑郁患者的临床疗效观察 [J]. 中国民康医学, 2017, 29(12): 34-35.
- [56] 石智珍, 程记伟, 白宇. 舒肝解郁胶囊联合氟西汀治疗卒中后抑郁的疗效观察 [J]. 医药前沿, 2017, 7(2): 349-351.
- [57] 薛笑仙. 舒肝解郁胶囊联合帕罗西汀治疗脑卒中后伴发抑郁症 40 例观察 [J]. 国医论坛, 2014, 29(5): 33-34.
- [58] 郑爱菊, 赵芳, 郑世平. 疏肝解郁胶囊联合帕罗西汀治

- 疗脑卒中后抑郁的疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(29): 268.
- [59] 马晓娟. 舒肝解郁胶囊联合帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁疗效观察 [J]. 中国实用医刊, 2013, 40(23): 111-112.
- [60] 张哲林, 赵世刚. 养血清脑颗粒联合帕罗西汀治疗卒中后抑郁的疗效观察 [J]. 内蒙古医学院学报, 2012, 34(S2): 298-300.
- [61] 黄晓红. 养血清脑颗粒联合舍曲林治疗脑卒中后抑郁 50 例 [J]. 中国药业, 2012, 21(18): 91-92.
- [62] 张永香, 张强, 邓智建, 等. 养血清脑颗粒联合舍曲林治疗脑卒中后抑郁的疗效观察 [J]. 海南医学院学报, 2012, 18(12): 1744-1746.
- [63] 曹振东, 董佳容, 周阿高, 等. 养血清脑颗粒联合盐酸氟西汀治疗卒中后抑郁的临床研究 [J]. 中华脑血管病杂志: 电子版, 2008, 2(3): 154-156.
- [64] 于靳洋. 养血清脑颗粒治疗脑梗死后抑郁状态的临床疗效观察 [D]. 太原: 山西医科大学, 2012.
- [65] 吴振亚, 许红梅. 养血清脑颗粒对脑梗死抑郁患者治疗效果的影响 [J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(8): 93-95.
- [66] 陈国军, 张燕柳, 于永娜, 等. 养血清脑颗粒联合帕罗西汀对脑梗死后抑郁及神经功能康复的影响 [J]. 医药论坛杂志, 2017, 38(1): 152-154.
- [67] 李伟. 养血清脑颗粒联合舍曲林治疗脑卒中后抑郁的疗效评价 [J]. 内蒙古医学杂志, 2018, 50(10): 1212-1213.
- [68] 曾照富, 赵敏. 养血清脑颗粒治疗脑卒中后抑郁 34 例 [J]. 中医临床研究, 2013, 5(7): 27-28.
- [69] 王晓萍, 彭军, 姜丹, 等. 养血清脑颗粒对老年脑梗死后抑郁患者血清胱抑素 C 及认知功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(8): 1477-1479.
- [70] 江国华, 朴泉宇, 符昱. 养血清脑颗粒联合氟西汀治疗老年脑卒中后抑郁患者的疗效及对神经功能缺损程度的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(3): 522-524.
- [71] 潘东, 甘井山. 养血清脑颗粒联合盐酸舍曲林治疗脑卒中后抑郁的临床观察 [J]. 中国药房, 2014, 25(20): 1848-1849.
- [72] 袁波, 谭莉, 李鑫, 等. 缺血性脑卒中 NIHSS 评分与卒中抑郁的相关性分析 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25(6): 430-432.
- [73] Chaimani A, Salanti G. Using network meta-analysis to evaluate the existence of small-study effects in a network of interventions [J]. *Res Synth Methods*, 2012, 3(2): 161-176.
- [74] 曾宪涛, 曹世义, 孙凤, 等. Meta 分析系列之六: 间接比较及网状分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(5): 399-402.
- [75] Guyatt G H, Oxman A D, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(12): 1303-1310.

[责任编辑 潘明佳]