

口服含柴胡制剂治疗部分临床常见病系统评价

咸梓诚, 赵艺骏, 舒乐新*, 李遇伯*

天津中医药大学, 天津 301617

摘要: **目的** 综合评价口服含柴胡制剂治疗抑郁症、上呼吸道感染、功能性消化不良的有效性及安全性。**方法** 计算机检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据知识服务平台 (Wanfang Data)、美国生物医学期刊文献数据库 (PubMed)、Web of Science 和 Cochrane Library 等数据库中从建库至 2022 年 7 月份的临床运用含柴胡制剂、方剂治疗抑郁症、上呼吸道感染、功能性消化不良的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 进行 Meta 分析。运用中医传承辅助平台对含柴胡方剂进行分析。**结果** 最终纳入 50 篇文献, 共计 4593 例患者。方剂分析结果显示, 含柴胡制剂临床治疗抑郁症和功能性消化不良时, 柴胡常用剂量为 6~15 g, 且常与龙骨、牡蛎、枳壳、白芍、炙甘草、茯苓等药配伍; Meta 分析结果显示, 在治疗这 3 类疾病时, 含柴胡制剂治疗总有效率显著高于常规治疗方案 [RR=1.21, 95%CI (1.18, 1.24), $P<0.000\ 01$]; 不良反应发生率显著低于常规治疗方案 [RR=0.37, 95%CI (0.32, 0.44), $P<0.000\ 01$]。**结论** 含柴胡制剂治疗抑郁症、上呼吸道感染、功能性消化不良均具有显著的疗效及安全性, 但受纳入文献的质量及数量影响, 仍需开展大样本、多中心 RCT 研究加以验证。

关键词: 柴胡; 安全性; 疗效; 系统评价; 抑郁症; 上呼吸道感染; 功能性消化不良

中图分类号: R285.64 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)02-0442-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.02.011

Systematic evaluation of oral preparations containing *Bupleuri Radix* in treatment of some common clinical diseases

XIAN Zi-cheng, ZHAO Yi-jun, SHU Le-xin, LI Yu-bo

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Objective To evaluate the effectiveness and safety of the preparations containing Chaihu (*Bupleuri Radix*) in the treatment of depression, upper respiratory infection and functional dyspepsia. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) of preparations or descriptions containing *Bupleuri Radix* in the treatment of aboved diseases were collected from CNKI, Wanfang Data, PubMed, Web of Science and Cochrane Library from their establishment to July, 2022, and Meta-analyses were performed. The prescription containing *Bupleuri Radix* was analyzed using the traditional Chinese medicine inheritance auxiliary platform. **Results** A total of 50 RCTs studies were eventually included in the study for a total of 4593 cases. The results of prescription analysis showed that when *Bupleuri Radix* was used in the clinical treatment of depression and functional dyspepsia, the dosage of *Bupleuri Radix* was 6—15 g, and it was often compatible with Longgu (*Os Draconis*), Muli (*Ostreae Concha*), Zhiqiao (*Aurantii Fructus*), Baishao (*Paeoniae Radix Alba*), Zhigancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Praeparata cum Melle*) and Fuling (*Poria*). The results of Meta-analysis showed that in the treatment of these three diseases, the total effective rate of preparation containing *Bupleuri Radix* was significantly higher than that of conventional treatment [RR = 1.21, 95%CI (1.18, 1.24), $P < 0.000\ 01$]. The incidence of adverse reactions was significantly lower than that of conventional treatment [RR = 0.37, 95%CI (0.32, 0.44), $P < 0.000\ 01$]. **Conclusion** The preparation containing *Bupleuri Radix* has significant efficacy and safety in the treatment of depression, upper respiratory infection and functional dyspepsia. However, due to the quality and quantity of the included literature, large-sample and multi-center RCT studies are still needed to be verified.

Key words: *Bupleuri Radix*; safety; curative effect; systematic evaluation; depression; upper respiratory infection; functional dyspepsia

柴胡是临床常用解表药, 药用部位为伞形科植 *scorzonerifolium* Willd. 的干燥根。其药性辛、苦, 微寒, 归肝、胆、肺经, 有疏散退热、疏肝解郁、升

物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 或狭叶柴胡 *B.*

收稿日期: 2022-08-21

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81873194); 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目

作者简介: 咸梓诚, 研究方向为中药的临床运用。E-mail: xiandavid@163.com

*通信作者: 舒乐新, 实验师, 研究方向为中药分析与毒理。E-mail: shulexin@tjutcm.edu.cn

李遇伯, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药安全性与合理用药。E-mail: yaowufenxi001@sina.com

举阳气的功效。柴胡在临床用药中应用广泛,常用于治疗感冒发热、少阳证、胸胁胀痛、月经不调等疾病^[1],目前有研究发现,柴胡还具有抗炎、抗肿瘤、抗辐射和免疫调节等作用^[2-3]。随着中医药事业的发展,柴胡在临床用药中的研究方向不断拓宽,含柴胡制剂所致患者产生的不良反应也越来越受到重视,临床中常见不良反应多为恶心、呕吐、口干、腹泻等,少部分患者还有头晕、失眠、便秘等不适症状出现。本研究通过检索含柴胡制剂临床运用的大量文献,发现柴胡临床上常用于治疗功能性消化不良、抑郁症、上呼吸道感染、胆囊炎、胃癌、哮喘等疾病,本研究选择其中最为常见的 3 种疾病:抑郁症、上呼吸道感染、功能性消化不良进行分析评价,对 3 种疾病含柴胡制剂临床使用所致患者产生的不良反应进行综合分析。

抑郁症、上呼吸道感染、功能性消化不良的主要发病特征分别为精神不振、失眠、胸闷头痛、恶心;咽痛咳嗽、发热、鼻塞流涕;恶心呕吐、胃脘胀痛、暖气。因柴胡功见疏肝行气、解郁、和解退热,对此 3 种疾病的治疗均有较明显作用,但因其用药过程中常出现不良反应,本研究经过数据提取、分类筛选等,评价含柴胡制剂在治疗此 3 种临床常见病的应用中的疗效与安全性,为含柴胡制剂的后续研究与临床用药提供一定的证据支持。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于 PubMed、万方、Cochrane Library、中国知网、Web of Science、维普等数据库。

1.2 文献检索方法

1.2.1 检索者 全体作者。

1.2.2 检索词 中文检索词包括柴胡、柴胡制剂、不良反应、安全性、抑郁症、上呼吸道感染、功能性消化不良;英文检索词包括 *Bupleuri Radix*、*Chaihu*、*ADR*、*safety use*、*depression*、*upper respiratory infection*、*functional dyspepsia*。检索策略以主题词与自由词结合的方式进行检索。

1.2.3 纳入标准 (1) 研究类型:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);(2) 研究对象:性别、年龄、居住地不限的口服含柴胡制剂临床治疗抑郁症、功能性消化不良及上呼吸道感染的患者;(3) 干预措施:对照组仅采用常规治疗方案,试验组采用仅含柴胡制剂或配合常规治疗方案(常规治疗方案包括常规西医治疗方案,常规不含柴胡制剂

的中药治疗方案,以及安慰剂治疗);(4) 结局指标:总有效率、不良反应发生率。

1.2.4 排除标准 ①干预措施除采用含柴胡制剂联合常规治疗方案外,还采取针灸、推拿或其他中医疗法或其他西医疗法;②非 RCT;③结局指标数据不齐全;④治疗方案描述不清楚;⑤动物实验;⑥非含柴胡制剂临床研究;⑦不良反应总例数为 0 的文献;⑧不良反应/疗效无具体人数;⑨未提及不良反应发生总例数;⑩重复发表的文献。

1.2.5 检索时间范围 自建库起至 2022 年 7 月。

1.3 数据提取

由所有作者分别独立阅读纳入文献的题目和摘要,文献筛选时在删除明显不相关的之后通过比对文献数据和主要内容以确定是否纳入。如果对文献是否符合纳入标准有分歧,则通过与第 3 方协商解决。资料提取内容包括:干预措施、作者、病例数、年龄、病程、中医证型等。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

按照 Cochrane 评价手册 5.1.0 中的偏倚风险评估工具^[4],采用 Rev Man 5.4 软件对纳入文献的偏倚风险进行评价并绘图分析,包括以下 7 个条目:随机方法、分配隐藏、对研究者和受试者盲法、研究结局评价盲法、结局数据的不完整性、选择性报告研究结果和其他可能的偏倚风险。通过将每个条目分为低风险、不清楚风险和高风险来进行偏倚风险的评估。此过程由 2 名研究人员独立进行,并交叉检查。如产生分歧通过 2 名研究人员讨论确定,当无法达成共识时,第 3 名研究人员将协助做出判断。

1.5 数据评价手段

1.5.1 中医传承辅助平台 参照《中国药典》2020 年版^[5]统一中药名称,采用中医传承辅助平台(V2.5),经过初步筛选后,将符合平台分析规则的方剂(有具体用量)进行录入,并使用软件中的“方剂分析”功能,进行方剂分析。

1.5.2 Meta 分析 运用 Rev Man 5.4 进行 Meta 分析^[6],本研究中的疗效评价以及不良反应例数均为二分类(relative risk)效应分析统计量^[7-8]。2 组数据均选择 95%置信区间(confidence interval, CI),并根据提示的 P 值与 I^2 值评估所产生的异质性,进行异质性分析^[9]。若异质性检验 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$,使用固定效应模型进行 Meta 分析;若异质性检验 $P \leq 0.1$ 且 $I^2 \geq 50\%$,则使用随机效应模型进行 Meta 分析^[10],以森林图表示 Meta 分析的结

果,发表偏倚的风险通过绘制漏斗图进行评估。

2 结果

2.1 文献检索结果及其基本特征

初步检索多个数据库共获得相关文献 3786 篇。经逐层筛选,最终纳入 50 个 RCTs^[11-60],其中最早

发表于 2009 年,最新发表于 2022 年,均为中文文献。见图 1。纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 文献质量评价

对 50 篇纳入研究进行综合考量,得到偏倚分析图。纳入研究各类项目的评估结果见图 2。

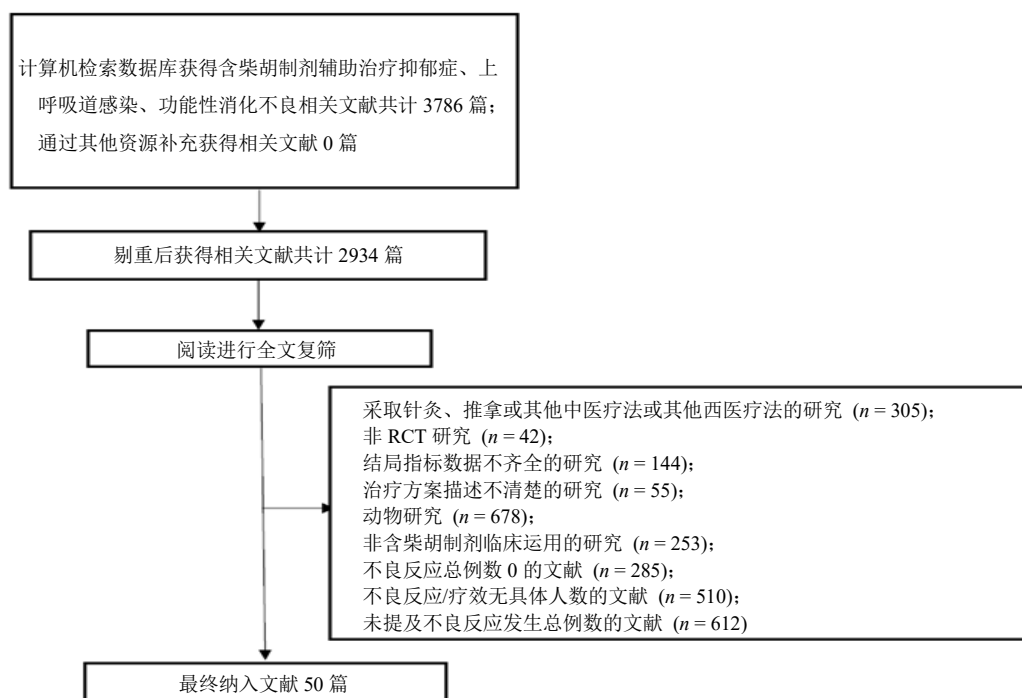


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characters of included studies

治疗疾病	纳入研究第一作者和年份	中医证型	n/例		年龄/岁		病程		干预措施	
			T	C	T	C	T	C	T	C
抑郁症	陈琳 2014 ^[11]	郁证、气郁化火证	34	31	NA	NA	NA	NA	加味逍遥胶囊+CWM	CWM
	黄赛忠 2011 ^[12]	NA	32	32	35.6±16.9	34.8±16.2	NA	NA	疏郁安神胶囊+CWM	CWM
	熊盈 2021 ^[13]	肝郁气滞型	30	30	68.10±5.32	66.03±4.74	(6.27±1.41) 周	(6.00±1.29) 周	柴胡疏肝散加减+CWM	CWM
	吴利利 2020 ^[14]	NA	40	40	38.96±5.36	40.41±1.97	(6.03±2.05) 月	(5.81±1.06) 月	柴胡龙骨牡蛎汤+CWM	CWM
	张燕 2020 ^[15]	少阳气郁、热扰心神	30	30	40.30±15.05	41.87±15.30	(4.33±2.32) 年	(5.70±4.58) 年	柴胡加龙骨牡蛎汤加减方	CWM
	孙丽霞 2020 ^[16]	肝气郁结证	48	48	39.86±7.74	39.63±7.51	(3.61±1.12) 年	(3.65±1.14) 年	柴胡疏肝散+CWM	CWM
	肖岷 2019 ^[17]	NA	30	30	30.23±1.56	30.41±1.64	(12.05±3.52) 周	(12.14±3.72) 周	柴胡桂枝汤+CWM	CWM
	蔡子耀 2021 ^[18]	肝郁脾虚型郁证	55	57	49.2±6.7	48.7±7.5	NA	NA	自拟方解郁一号方+CWM	CWM
	史秀焕 2018 ^[19]	围绝经期综合征	32	32	50.63±3.75	48.13±3.40	NA	NA	补肾解郁汤	CWM
	王锦辉 2016 ^[20]	郁病肝气郁结兼湿热证	61	61	63.25±5.25	64.73±5.17	(16.61±3.46) 月	(16.31±3.10) 月	柴胡加龙骨牡蛎汤加减方	CWM
	孙文文 2020 ^[21]	郁证	52	52	43.98±3.26	44.34±3.24	(2.44±0.43) 年	(2.43±0.46) 年	柴胡疏肝散+CWM	CWM
	张璐 2017 ^[22]	肝气阻滞兼痰热证	65	65	64.17±5.67	65.03±5.81	(17.81±3.86) 月	(18.02±4.50) 月	柴胡加龙骨牡蛎汤+CWM	CWM
	姚丽娟 2014 ^[23]	NA	40	38	36.31±7.15	38.14±6.52	(8.28±3.65) 月	(7.31±4.73) 月	中药消郁 I 号+CWM	CWM
	翟丽丽 2009 ^[24]	郁证	50	50	NA	NA	NA	NA	逍遥散合柴胡疏肝散加减	CWM

续表 1

治疗疾病	纳入研究第一作者和年份	中医证型	n/例		年龄/岁		病程		干预措施	
			T	C	T	C	T	C	T	C
抑郁症	贾丽丽 2022 ^[25]	NA	51	51	40.12±6.43	41.73±6.79	(1.53±1.16) 年	(1.81±1.57) 年	柴胡加龙骨牡蛎汤加减+CWM	CWM
上 呼 吸 道 感 染	李振 2022 ^[26]	肝气郁结证	46	46	41.29±5.19	37.43±5.36	(1.83±0.92) 年	(1.53±0.67) 年	柴胡疏肝汤加减+CWM	CWM
	余姗姗 2021 ^[27]	外感风热证	46	46	6.76±1.20	6.84±1.23	(21.12±5.36) h	(22.10±6.08) h	小儿豉翘清热颗粒+CWM	CWM
	赵兰波 2020 ^[28]	风热证	78	78	37.30±6.50	36.80±6.20	NA	NA	疏风解毒胶囊	CWM
	周玲丽 2019 ^[29]	风温肺热证	52	52	5.11±1.51	5.31±1.17	(25.11±5.21) h	(23.94±4.52) h	小儿豉翘清热颗粒+CWM	CWM
	李琴 2017 ^[30]	风热犯表型 小儿感冒	64	64	NA	NA	NA	NA	小儿柴桂退热颗粒+CWM	CWM
	田淑霞 2016 ^[31]	NA	45	45	9.21±1.46	8.53±1.25	(30.24±2.03) h	(31.05±1.58) h	疏风解毒胶囊	CWM
	覃桂强 2019 ^[32]	风寒表证	60	60	NA	NA	NA	NA	柴荆感冒合剂	CWM
	喜雷 2019 ^[33]	NA	40	40	5.8±2.5	6.2±2.2	(31.0±3.5) h	(30.0±3.2) h	柴银口服液	CWM
	邵婧 2021 ^[34]	NA	60	60	5.87±1.73	5.14±1.36	NA	NA	联合柴胡桂枝汤加减+CWM	CWM
	黄志凤 2021 ^[35]	NA	34	34	7.19±1.13	7.21±1.29	(13.36±1.10) d	(13.29±1.17) d	小柴胡颗粒+CWM	CWM
功 能 性 消 化 不 良	刘晓燕 2016 ^[36]	NA	100	100	49.6±4.4	47.3±4.2	(22.3±5.6) d	(23.6±5.7) d	小柴胡汤+CWM	CWM
	付平 2021 ^[37]	NA	43	43	6.5±1.2	6.2±1.2	(3.1±0.8) d	(3.0±0.8) d	小儿豉翘清热颗粒+CWM	CWM
	李俊峰 2020 ^[38]	风热感冒证	45	45	3.46±0.73	3.52±0.81	(1.89±0.17) d	(1.82±0.15) d	小儿豉翘清热颗粒+CWM	CWM
	李艳华 2022 ^[39]	NA	103	104	NA	NA	(32.7±7.1) h	(31.9±6.5) h	小儿柴桂退热颗粒+CWM	CWM
	洪金潭 2021 ^[40]	NA	30	30	66.56±3.68	68.45±4.58	(6.23±1.16) 年	(6.15±1.25) 年	柴胡桂枝干姜汤+CWM	CWM
	李任锋 2020 ^[41]	肝气郁滞	28	28	35.50±11.50	37.40±10.50	NA	NA	柴胡疏肝解郁汤	CWM
	莫媛俊 2020 ^[42]	肝胃不和	72	72	49.58±8.62	51.05±8.39	NA	NA	柴胡疏肝散+CWM	CWM
	王兵兵 2016 ^[43]	NA	60	60	45.9±8.5	45.6±8.7	(4.8±1.0) 年	(4.5±1.1) 年	柴胡疏肝散加味+CWM	CWM
	彭书玲 2019 ^[44]	肝胃不和	50	50	45.91±9.87	46.47±10.24	(10.58±4.33) 月	(11.35±3.52) 月	柴胡疏肝散加味	CWM
	管春林 2019 ^[45]	肝郁气滞	22	22	42.0±5.9	46.0±4.7	(1.4±0.6) 年	(2.1±0.5) 年	加味柴胡疏肝散	CWM
	伍竹君 2017 ^[46]	肝郁气滞	40	40	38.9±4.6	40.3±3.8	(2.1±0.5) 年	(1.9±0.8) 年	柴胡疏肝散煎剂+CWM	CWM
	刘莎 2017 ^[47]	NA	39	39	38.2±14.3	34.3±12.7	(3.4±2.7) 年	(3.9±2.1) 年	柴胡疏肝散	CWM
	谢佩贤 2017 ^[48]	肝胃不和	34	34	43.56±2.35	43.45±2.21	(3.24±0.52) 年	(3.15±0.41) 年	柴胡疏肝丸+CWM	CWM
	姚宝清 2015 ^[49]	肝郁气滞证	70	54	36.1±10.9	35.2±11.1	(2.6±1.5) 年	(2.5±1.8) 年	自制郁舒胃汤	CWM
	方卫平 2014 ^[50]	肝郁气滞证	60	60	39.5±2.6	39.1±2.8	(12.5±2.6) 月	(12.4±2.5) 月	柴胡疏肝散加味+CWM	CWM
	聂慧芳 2012 ^[51]	肝郁脾虚证	20	20	NA	NA	NA	NA	柴胡疏肝散加味+CWM	CWM
	秦书杰 2009 ^[52]	NA	30	30	NA	NA	NA	NA	柴胡疏肝散	CWM
	白露 2020 ^[53]	NA	38	37	51.42±9.65	51.92±7.91	(9.34±2.33) 月	(9.24±2.30) 月	柴胡疏肝丸	CWM
	龚丽梅 2020 ^[54]	肝胃不和证	60	60	10.2±4.7	9.8±4.5	(11.9±2.7) 月	(12.5±3.1) 月	柴胡疏肝散+CWM	CWM
	姜彦春 2020 ^[55]	NA	31	31	38.17±2.12	38.15±2.18	(1.17±0.34) 年	(1.12±0.27) 年	柴胡疏肝散加减+CWM	CWM
陈红东 2014 ^[59]	蒋莉 2019 ^[56]	肝胃不和证	33	33	46.6±11.4	46.3±11.5	(5.4±1.1) 月	(5.2±1.1) 月	柴胡疏肝散加减+CWM	CWM
	王静茹 2018 ^[57]	肝郁脾虚证	30	30	45.93±14.84	40.68±12.21	(4.48±2.10) 年	(4.50±1.90) 年	调中疏肝汤	CWM
	陈晓殷 2017 ^[58]	肝郁脾虚、肝 郁阴虚证	31	30	51.03±3.49	51.23±3.80	(5.39±3.41) 年	(5.27±3.04) 年	生津欣胃汤	CWM
	陈红东 2014 ^[59]	NA	35	35	52.0±1.0	53.5±0.5	(6.8±0.5) 月	(7.2±0.8) 月	柴胡桂枝汤	CWM
	幸君华 2012 ^[60]	NA	29	29	NA	NA	NA	NA	柴胡疏肝丸+CWM	CWM

CWM-常规治疗方案 NA-未报道

CWM-conventional treating method NA-none reported

2.3 临床使用方剂分析

运用中医传承辅助平台对于纳入文献中的中药汤剂进行方剂分析。由于部分汤剂在文献中没有具体每味药的用量,故予以排除。同时纳入文献中上呼吸道感染

染用药以中成药为主,汤药纳入文献量较少,不予分析。故主要分析抑郁症和功能性消化不良临床用药。

2.3.1 抑郁症 共有 12 篇柴胡汤剂运用于治疗抑郁症的文献纳入分析。通过对文献中的方剂进行组

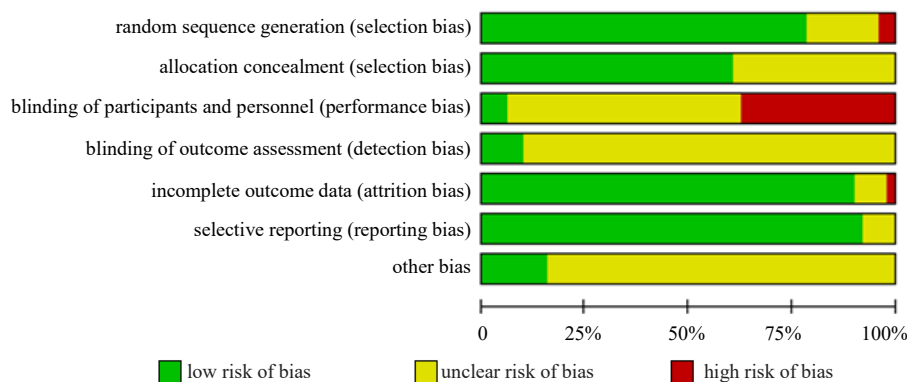


图 2 纳入研究的偏倚分析图

Fig. 2 Bias analysis diagram of included studies

方分析, 结果显示柴胡最常与龙骨、牡蛎进行配伍使用, 共计共同出现 7 次。组方规律见图 3 (支持度为 5, 置信度为 0.95)。在用量方面, 柴胡剂量集中于 15 g, 共计 6 次。

2.3.2 功能性消化不良 共有 18 篇柴胡汤剂运用于治疗功能性消化不良的文献纳入分析。通过对文献中的方剂进行组方分析, 结果显示柴胡最常与白芍配伍使用, 共计共同出现 15 次, 枳壳与柴胡共同出现次数亦较多, 共计 13 次。组方规律见图 4 (支持度为 5, 置信度为 0.95)。在用量方面, 柴胡剂量集中于 10、15 g, 均为 7 次。

2.4 总有效率

2.4.1 Meta 分析 共纳入 50 项 RCT 研究, 总计 4593 例患者。根据 3 种疾病的 P 值及 I^2 值, 采取固定效应模型进行分析。固定效应模型分析结果显示, 含柴胡制剂治疗方案治疗抑郁症、上呼吸道感染、功能性

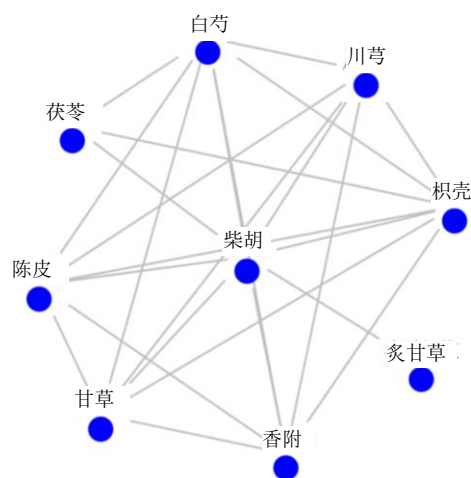


图 4 治疗功能性消化不良的柴胡组方分析

Fig. 4 Analysis of TCM formulae containing *Bupleuri Radix* in treatment of functional dyspepsia

消化不良的总有效率明显高于常规治疗方案 [RR=1.21, 95%CI (1.18~1.24), $P<0.000\ 01$]. 见图 5。其中, 治疗抑郁症纳入 16 项 RCT, 共计 1386 例患者, 总有效率明显高于常规治疗方案 [RR=1.21, 95%CI (1.15~1.27), $P<0.000\ 01$]; 治疗上呼吸道感染纳入 13 项 RCT, 共计 1541 例患者, 总有效率明显高于常规治疗方案 [RR=1.19, 95%CI (1.15~1.24), $P<0.000\ 01$]; 治疗功能性消化不良纳入 21 项 RCT, 共计 1666 例患者, 总有效率明显高于常规治疗方案 [RR=1.24, 95%CI (1.18~1.29), $P<0.000\ 01$].

针对柴胡剂量对于疗效的影响, 共纳入 30 篇文献, 总计 2553 例患者。根据 3 种疾病的 P 值及 I^2 值, 采取固定效应模型进行分析。固定效应模型分析结果显示, 含柴胡方剂治疗方案治疗抑郁症、功能性消化不良总有效率明显高于常规治疗方案 [RR=1.23, 95%CI (1.18~1.27), $P<0.000\ 01$]; 当

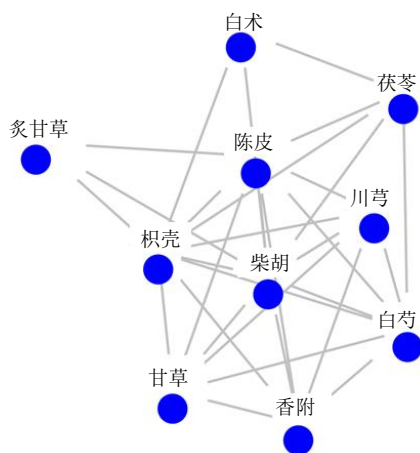


图 3 治疗抑郁症的柴胡组方分析

Fig. 3 Analysis of TCM formulae containing *Bupleuri Radix* in treatment of depression

柴胡剂量为 5 g 时, 纳入 1 项 RCT, 共计 61 例患者, 总有效率相比常规治疗方案有所改善, 但没有显著差异 [RR=1.17, 95%CI (0.96~1.43), $P=0.13$]; 当柴胡剂量为 6 g 时, 纳入 1 项 RCT, 共计 60 例患者, 总有效率相比常规治疗方案有所改善, 但没有显著差异 [RR=1.04, 95%CI (0.92~1.16), $P=0.55$]; 当柴胡剂量为 10 g 时, 纳入 9 项 RCT, 共计 702 例患者, 总有效率相比常规治疗方案有显著改善 [RR=1.26, 95%CI (1.17~1.35), $P<0.0001$]; 当柴胡剂量为 12 g 时, 纳入 4 项 RCT, 共计 312 例患者, 总有效率相比常规治疗方案有显著改善 [RR=1.35, 95%CI (1.20~1.51), $P<0.0001$]; 当柴胡剂量为 15 g 时, 纳入 14 项 RCT, 共计 1358 名患者, 总有效率相比常规治疗方案有显著改善 [RR=1.20, 95%CI (1.14~1.26), $P<0.0001$]; 当柴胡剂量为 24 g 时, 纳入 1 项 RCT, 共计 60 例患者, 总有效率有所改善, 但没有显著差异 [RR=1.23, 95%CI (0.96~1.57), $P=0.10$]。见图 6。

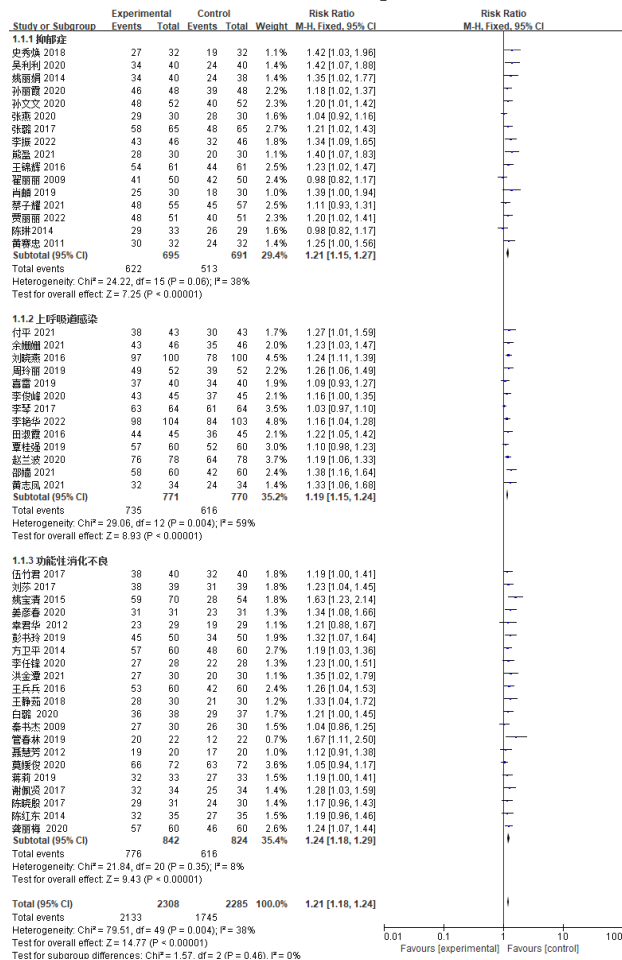


图 5 临床总有效率比较森林图

Fig. 5 Forest plot of total clinical curative rate comparison

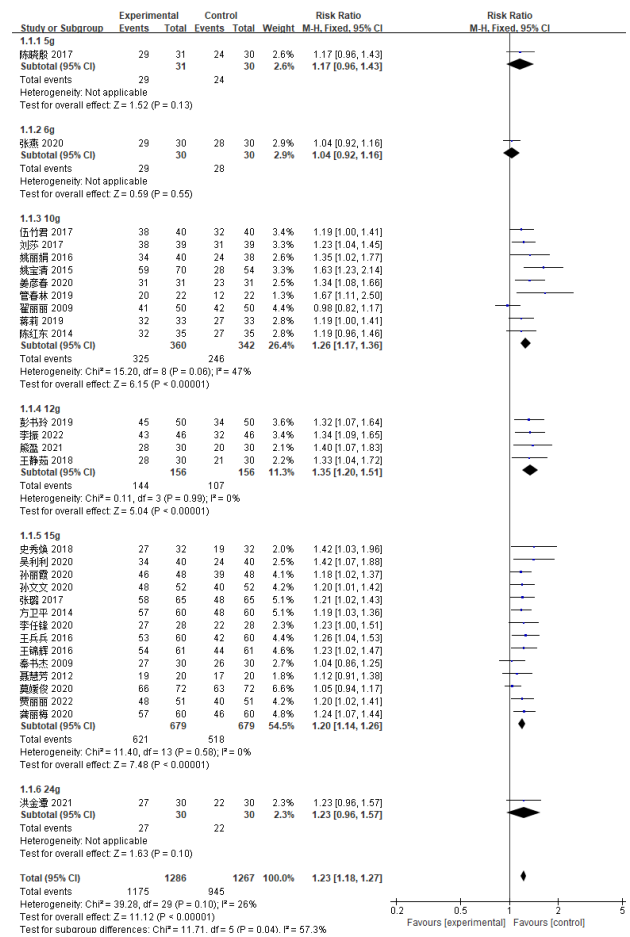


图 6 不同剂量下柴胡对临床疗效的影响比较森林图

Fig. 6 Forest plot of clinical curative rate comparison under different doses of Bupleuri Radix

2.4.2 发表偏倚 对纳入的所有文献进行发表偏倚分析。上呼吸道感染、功能性消化不良大多是中线左右对称, 发表偏倚较小。抑郁症分布多集中于中线右侧, 且有散落在外的情况, 提示有一定的偏倚, 见图 7。对柴胡剂量相关的文献进行发表偏倚分析, 柴胡剂量为 5、10、15、24 g 大多是中线左右对称, 发表偏倚较小。剂量为 12 g 时, 分布多集中于中线右侧, 剂量为 6 g 时, 出现散落在外的情况, 提示有一定的偏倚, 见图 8。

2.5 安全性

2.5.1 含柴胡制剂临床使用导致的不良反应 综合统计含柴胡制剂治疗 3 种疾病的不良反应, 发现恶心、口干及腹泻占比较大, 见表 2。在治疗抑郁症时, 恶心、失眠、便秘为最常见的不良反应; 在治疗上呼吸道感染时, 呕吐、腹泻、嗜睡占比较大; 在治疗功能性消化不良时, 口干、腹泻、恶心较为常见。

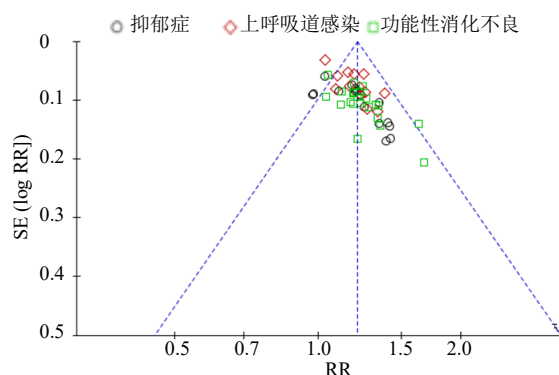


图 7 临床总有效率的漏斗图

Fig. 7 Funnel plot of total clinical effective rate

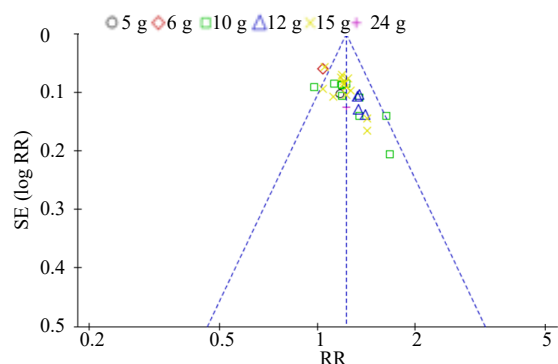


图 8 不同剂量下柴胡对临床疗效的影响的漏斗图

Fig. 8 Funnel plot of clinical effective rate under different doses of *Bupleuri Radix*

表 2 不良反应统计

Table 2 Statistics of adverse reaction

不良反应名称	占比/%	不良反应名称	占比/%
恶心	17.39	痉挛	1.09
口干	13.04	神经过敏	1.09
腹泻	9.78	腹部不适	1.09
呕吐	9.24	腹痛	1.09
失眠	7.07	血压升高	0.54
头晕	6.52	心慌	0.54
便秘	5.98	中耳炎	0.54
困倦嗜睡	3.80	鼻窦炎	0.54
头痛	4.35	高热	0.54
胃肠道不良反应	2.72	大便不成形	0.54
皮疹	2.72	饥饿感	0.54
食欲减退	2.17	易饱	0.54
乏力	2.17	大便次数增多	0.54
出汗	1.63	溢乳	0.54
腹胀	1.63		

2.5.2 Meta 分析 共纳入 50 项 RCT 研究, 总计 4593 例患者。根据 3 种疾病的 P 值及 I^2 值, 采取固

定效应模型进行分析。固定效应模型分析结果显示, 含柴胡制剂治疗方案治疗抑郁症、上呼吸道感染、功能性消化不良 3 类常见疾病的不良反应发生率明显低于常规治疗方案 [$RR=0.37$, $95\%CI(0.32\sim0.44)$, $P<0.000\ 01$]。见图 9。其中, 治疗抑郁症纳入 16 项 RCT, 共计 1386 例患者, 不良反应发生率明显低于常规治疗方案 [$RR=0.31$, $95\%CI(0.24\sim0.39)$, $P<0.000\ 01$]; 治疗上呼吸道感染纳入 13 项 RCT, 共计 1541 例患者, 不良反应发生率明显低于常规治疗方案 [$RR=0.43$, $95\%CI(0.30\sim0.61)$, $P<0.000\ 01$]; 治疗功能性消化不良纳入 21 项 RCT, 共计 1666 例患者, 不良反应发生率明显高于常规治疗方案 [$RR=0.45$, $95\%CI(0.33\sim0.60)$, $P<0.000\ 01$]。

针对柴胡剂量对于不良反应发生率的影响, 共纳入 30 篇文献, 总计 2533 例患者。根据 3 种疾病的 P 值及 I^2 值, 采取固定效应模型进行分析。固定效应模型分析结果显示, 含柴胡方剂临床辅助治疗抑郁症、功能性消化不良的不良反应发生率明显低于常规治疗方案 [$RR=0.33$, $95\%CI(0.27\sim0.41)$, $P<0.000\ 01$]; 当柴胡剂量为 5 g 时, 纳入 1 项 RCT, 共计 61 例患者, 不良反应发生率相比常规西医治疗方案有所改善, 但没有显著差异 [$RR=0.24$, $95\%CI(0.06\sim1.05)$, $P=0.06$]; 当柴胡剂量为 6 g 时, 纳入 1 项 RCT, 共计 60 例患者, 不良反应发生率相比常规西医治疗方案有显著改善 [$RR=0.21$, $95\%CI(0.07\sim0.67)$, $P=0.008$]; 当柴胡剂量为 10 g 时, 纳入 9 项 RCT, 共计 702 例患者, 不良反应发生率相比常规治疗方案有显著改善 [$RR=0.34$, $95\%CI(0.24\sim0.50)$, $P<0.000\ 01$]; 当柴胡剂量为 12 g 时, 纳入 4 项 RCT, 共计 312 例患者, 不良反应发生率相比常规西医治疗方案有显著改善 [$RR=0.32$, $95\%CI(0.17\sim0.61)$, $P=0.006$]; 当柴胡剂量为 15 g 时, 纳入 14 项 RCT, 共计 1358 例患者, 不良反应发生率相比常规治疗方案有显著改善 [$RR=0.34$, $95\%CI(0.24\sim0.46)$, $P<0.000\ 01$]; 当柴胡剂量为 24 g 时, 纳入 1 项 RCT, 共计 60 例患者, 不良反应发生率有所改善, 但没有显著差异 [$RR=0.50$, $95\%CI(0.10\sim2.53)$, $P=0.40$]。

2.5.3 发表偏倚 对纳入的所有文献进行发表偏倚分析。抑郁症、上呼吸道感染、功能性消化不良大多中线左右对称, 发表偏倚较小。见图 10。对柴胡剂量相关的文献进行发表偏倚分析, 柴胡剂量为 5、

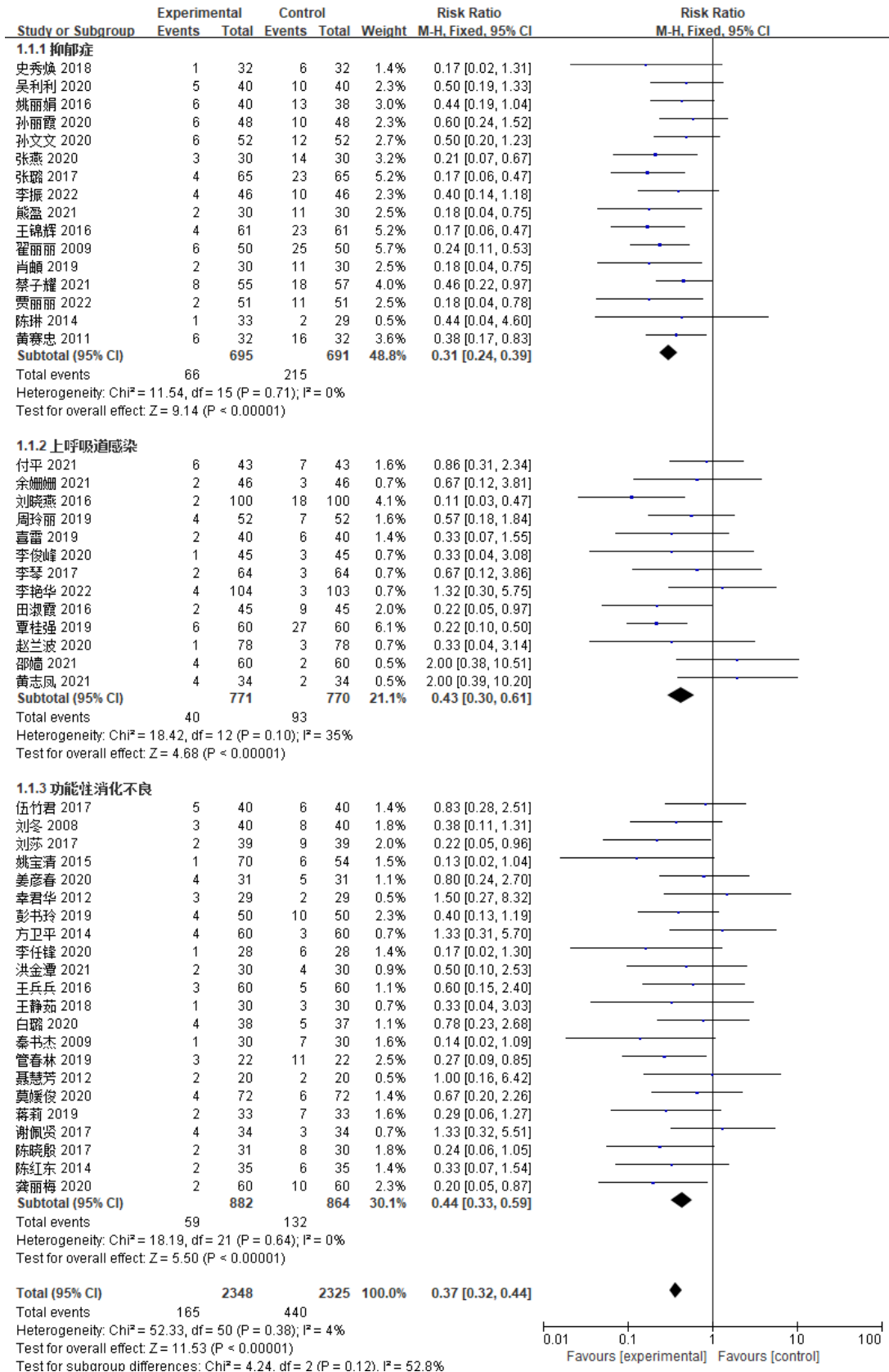


图9 不良反应发生率比较森林图

Fig. 9 Forest plot of adverse reactions rate comparison

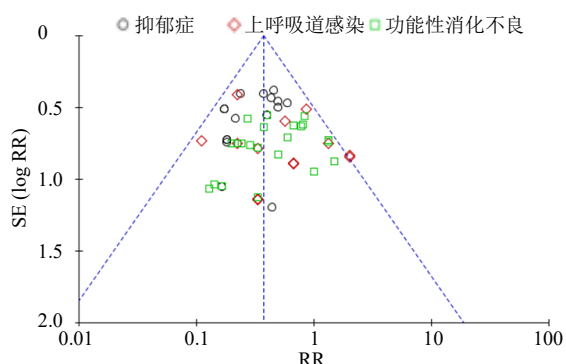


图 10 不良反应发生率的漏斗图

Fig. 10 Funnel plot of total adverse reactions rate

10、15、24 g 大多中线左右对称,发表偏倚较小。剂量为 12 g 时,分布多集中于中线右侧,剂量为 6 g 时,出现散落在外的情况,提示有一定的偏倚。

3 讨论

柴胡是临床上常用的 1 味中药,随着研究的深入,其有效成分、作用机制等正逐步被探明^[61],临床运用非常广泛。柴胡主要有效成分为柴胡皂苷、挥发油、黄酮和多糖,目前市面上的主要制剂类型有汤剂、注射液、片剂、胶囊剂、滴丸剂、滴鼻剂、喷雾剂等。

抑郁症又称抑郁障碍,以显著而持久的情绪低落、兴趣丧失或愉快感下降为主要特征,对社会和家庭危害巨大。抑郁症发病机制复杂,目前主要的治疗方法为药物干预,如 5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂等,药理机制明确,但起效缓慢,不良反应较多^[62]。上呼吸道感染是冬春季常见疾病,常见于季节交替时段。临床上以咽痒、咽痛、喷嚏、头痛,甚者发热、咳嗽、全身酸痛、乏力、呕吐、腹泻,重者可引起肺炎为主要症状,且大多为病毒感染^[63]。功能性消化不良是一种由胃、十二指肠功能紊乱所引起的非器质性常见消化系统疾病,其病因较为复杂,心理负担过重、遗传、饮食及不良生活习惯均有可能诱发功能性消化不良,其临床症状多为腹胀、食欲不振、腹痛、灼烧感、恶心呕吐等,且病情反复,病程较长,严重影响患者日常生活^[64]。3 种疾病常规治疗方法分别为口服盐酸氟西汀、帕罗西汀片、草酸艾司西酞普兰等抗抑郁药物并辅以一定的心理疗法;口服或注射常规抗病毒、解热镇痛药物;口服枸橼酸莫沙必利片、多潘立酮等消化道促动力剂。

本研究主要通过 Meta 分析对含柴胡制剂临床运用与抑郁症、上呼吸道感染、功能性消化不良的

疗效及安全性进行评估,以数据与图的形式展现含柴胡制剂临床用于 3 种疾病的优越性;通过中医传承辅助平台对纳入研究的汤药进行方剂分析,以直观的图表对结果进行呈现。同时仍需要强调临床上对于含柴胡制剂的应用需要辨证施治,以发挥中医临床运用的治疗优势。

本研究共纳入 50 项 RCT 研究,总计 4593 例患者。通过运用中医传承辅助平台进行方剂分析,发现柴胡临床使用剂量主要集中于 6~15 g,常与龙骨、牡蛎、枳壳、白芍、炙甘草、茯苓等中药配伍。通过对 3 种疾病进行 Meta 分析,结果显示,在临床疗效方面,含柴胡制剂治疗方案均有效提高了治疗 3 种疾病时的疗效。参考 Meta 分析结果,在总有效率方面柴胡制剂对 3 种疾病的疗效大小依次为功能性消化不良>上呼吸道感染>抑郁症,且通过漏斗图发现,纳入的文献偏倚较小,故得出的结论参考价值较高。在不良反应发生率方面,含柴胡制剂治疗方案均有效降低了治疗 3 种疾病的不良反应发生率。参考 Meta 分析结果,在不良反应发生率的降低方面柴胡制剂对 3 种疾病的作用依次为抑郁症>上呼吸道感染>功能性消化不良,且通过漏斗图发现,纳入的文献偏倚较小,故得出的结论参考价值较高。

同时,本研究也存在一定局限:(1)纳入的个别文献的结局指标较少,文献总数量较少,可能存在一定偏倚;(2)在文献质量评价方面,所有研究均为单中心研究,且为中文文献,随机方法大多描述不清楚,也未提及分配隐藏、受试者及结果评价者盲法,无法判断其他偏倚来源,以上可能影响整体研究结论的可靠性;(3)大多数纳入的研究对糖尿病合并冠心病患者的中医证型、严重程度等并未明确界定,且各组基础治疗也存在一定差异,也可能对结果造成一定影响;(4)本研究对于安全性的评价中,药物不良反应可能受到原发疾病的影响导致,故可能存在一定偏差。

综上,含柴胡制剂联合常规治疗方案在治疗抑郁症、功能性消化不良、上呼吸道感染存在明显优势,可作为临床方案选择之一,但同时建议尽量开展大样本、多中心、高质量方法学的 RCT,为临床用药提供更加稳健、可靠的证据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 廖柳,黄远程,陈晖,等.含柴胡中成药的用药规律研

- 究 [J]. 山东中医药大学学报, 2020, 44(4): 366-372.
- [2] Cholet J, Decombat C, Vareille-Delarbre M, et al. *In vitro* anti-inflammatory and immunomodulatory activities of an extract from the roots of *Bupleurum rotundifolium* [J]. *Medicines (Basel)*, 2019, 6(4): E101.
- [3] 杨立明, 章伟, 苏逊生, 等. 柴胡多糖对 ^{60}Co - γ 射线辐照小鼠的辐射防护作用 [J]. 江苏农业科学, 2009, 37(6): 292-293.
- [4] Higgins J P T, Green S. Collaboration T C. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [EB/OL]. [2011-03-01]. <http://www.cochranehandbook.org>.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
- [6] Schmidt L, Shokraneh F, Steinhausen K, et al. Introducing RAPTOR: RevMan parsing tool for reviewers [J]. *Syst Rev*, 2019, 8(1): 151.
- [7] 文进, 李幼平. Meta 分析中效应尺度指标的选择 [J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(8): 606-613.
- [8] 张质钢, 张秋宁, 田金徽, 等. Meta 分析中二分类变量的效应指标选择 [J]. 循证医学, 2013, 13(4): 242-246.
- [9] Higgins J P T, Thompson S G, Deeks J J, et al. Measuring inconsistency in Meta-analyses [J]. *BMJ Clin Res Ed*, 2003, 327(7414): 557-560.
- [10] 梁士兵, 刘建平, 柴倩云, 等. 中医药系统综述与 Meta 分析中异质性来源与处理: Meta 回归在中医药领域的应用 [J]. 中医杂志, 2022, 63(8): 739-744.
- [11] 陈琳. 加味逍遥胶囊治疗 62 例轻中度抑郁症气郁化火证临床疗效观察 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [12] 黄赛忠, 王珏. 疏郁安神胶囊联合盐酸氟西汀治疗抑郁症 32 例临床研究 [J]. 江苏中医药, 2011, 43(9): 26-27.
- [13] 熊盈, 郭蓉娟, 李英, 等. 柴胡疏肝散加减治疗老年抑郁症临床研究 [J]. 中西医结合研究, 2021, 13(3): 159-162.
- [14] 吴利利, 潘珂, 吴阿莉. 柴胡龙骨牡蛎汤联合帕罗西汀治疗抑郁症的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(12): 1994-1996.
- [15] 张燕. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抑郁症的理论及临床研究 [D]. 南京中医药大学, 2020.
- [16] 孙丽霞. 柴胡疏肝散联合草酸艾司西酞普兰治疗肝气郁结型抑郁症临床研究 [J]. 新中医, 2020, 52(2): 37-40.
- [17] 肖頔, 葛鑫宇, 黎绢花. 柴胡桂枝汤联合文拉法辛治疗中重度抑郁症的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(20): 3215-3217.
- [18] 蔡子耀. 自拟解郁一号方联合 TIP 疗法对肝郁脾型抑郁症的临床研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2021.
- [19] 史秀焕. 补肾解郁汤加减治疗女性更年期抑郁症的临床研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [20] 王锦辉, 王建华, 刘洪伟, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减方联合心理干预治疗肿瘤后抑郁临床研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(11): 22-24.
- [21] 孙文文, 张少辉. 柴胡舒肝散联合帕罗西汀治疗抑郁症临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(5): 637-638.
- [22] 张璐, 王锦辉, 王建华, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤联合艾司西酞普兰治疗肿瘤后抑郁的临床观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(2): 223-225.
- [23] 姚丽娟, 顾钟忠, 嵇冰, 等. 郁消 I 号治疗肝气郁结型抑郁症的临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2014, 21(5): 546-547.
- [24] 翟丽丽, 胡俊杰, 郭清华. 疏肝解郁治疗抑郁症 50 例临床观察 [J]. 光明中医, 2009, 24(7): 1291-1292.
- [25] 贾丽丽, 李萱. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗抑郁症的疗效及安全性分析 [J]. 中国实用医药, 2022, 17(10): 30-33.
- [26] 李振. 柴胡疏肝汤加减治疗抑郁气郁证的临床疗效分析 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(9): 52-54.
- [27] 余姗姗. 小儿豉翘清热颗粒辅助治疗小儿急性上呼吸道感染 46 例临床观察 [J]. 中医儿科杂志, 2021, 17(5): 48-51.
- [28] 赵兰波, 王志彬. 疏风解毒胶囊治疗急性上呼吸道感染 (风热证) 的临床观察 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(7): 1278-1279.
- [29] 周玲丽. 小儿豉翘清热颗粒辅助治疗小儿急性上呼吸道感染 52 例临床观察 [J]. 中医儿科杂志, 2019, 15(1): 36-39.
- [30] 李琴. 中西医结合治疗小儿急性上呼吸道感染临床观察 [J]. 新中医, 2017, 49(7): 121-123.
- [31] 田淑霞, 徐志英, 肖琼. 疏风解毒胶囊治疗小儿急性上呼吸道感染的临床观察 [J]. 中外女性健康研究, 2016(16): 166.
- [32] 覃桂强, 耿红伟, 刘冰冰. 柴荆感冒合剂治疗急性上呼吸道感染以及对患者睡眠质量的影响 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2019, 6(8): 1160-1161.
- [33] 喜雷, 史彦香, 宋毅, 等. 柴银口服液与奥司他韦治疗小儿上呼吸道感染疗效比较分析 [J]. 世界中医药, 2019, 14(10): 2679-2682.
- [34] 邵端, 钞丁祥, 石月强. 柴胡桂枝汤加减联合西药治疗小儿急性上呼吸道感染的疗效及安全性观察 [J]. 贵州医药, 2021, 45(7): 1131-1132.
- [35] 黄志凤, 刘敏韶. 小柴胡颗粒联合小儿氨酚烷胺颗粒治疗急性上呼吸道感染的疗效 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(9): 70-71.
- [36] 刘晓燕. 小柴胡汤治疗急性上呼吸道感染的疗效分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(9): 1723-1724.

- [37] 付平, 刘冠彬, 陈敬. 喜炎平注射液联合小儿豉翘清热颗粒治疗急性上呼吸道感染患儿的临床疗效研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(5): 85-91.
- [38] 李俊峰. 小儿豉翘清热颗粒治疗小儿急性上呼吸道感染的临床效果及安全性探讨 [J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(7): 119-121.
- [39] 李艳华, 刘辉, 史鸽, 等. 小儿柴桂退热颗粒联合头孢呋辛酯治疗小儿急性上呼吸道感染的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(3): 582-586.
- [40] 洪金潭, 吴圆周. 柴胡桂枝干姜汤治疗老年功能性消化不良的临床研究 [J]. 光明中医, 2021, 36(3): 411-413.
- [41] 李任锋. 柴胡疏肝解郁汤治疗肝气郁滞型功能性消化不良的效果 [J]. 中国医药指南, 2020, 18(35): 148-149.
- [42] 莫媛俊, 袁晓慧. 柴胡疏肝散加味治疗肝胃不和证功能性消化不良的临床研究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(7): 81.
- [43] 王兵兵. 柴胡疏肝散加味联合氟哌噻吨美利曲辛治疗功能性消化不良随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2016, 30(1): 63-64.
- [44] 彭书玲, 窦晨辉, 代景娜. 柴胡疏肝散加味治疗肝胃不和型功能性消化不良疗效观察 [J]. 山西中医, 2019, 35(4): 13-15.
- [45] 管春林. 加味柴胡疏肝散对肝郁气滞型功能性消化不良疗效分析 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(3): 153-155.
- [46] 伍竹君. 柴胡疏肝散联合复方消化酶治疗顽固性功能性消化不良的临床疗效观察 [J]. 现代实用医学, 2017, 29(6): 764-765.
- [47] 刘莎. 柴胡疏肝散治疗功能性消化不良随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(3): 29-31.
- [48] 谢佩贤. 柴胡疏肝丸联合莫沙比利片治疗肝胃不和型功能性消化不良临床效果观察 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(3): 87.
- [49] 姚宝清. 郁舒胃汤治疗功能性消化不良的临床效果观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(7): 43-44.
- [50] 方卫平, 胡建松. 柴胡疏肝散加味联合黛力新治疗肝郁气滞型功能性消化不良的临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(11): 2803-2805.
- [51] 聂慧芳. 柴胡疏肝散加味联合黛力新治疗肝郁脾虚型功能性消化不良的临床观察 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2012.
- [52] 秦书杰. 柴胡舒肝散治疗功能性消化不良临床观察 [J]. 光明中医, 2009, 24(1): 88-89.
- [53] 白璐, 王垂杰, 赵丽娟. 柴胡舒肝丸联合双歧杆菌四联活菌治疗功能性消化不良的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(10): 1169-1174.
- [54] 龚丽梅, 朱璐卡, 胡国华, 等. 柴胡疏肝散联合布拉氏酵母菌治疗小儿功能性消化不良的临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 136-141.
- [55] 姜彦春. 柴胡疏肝散加减治疗功能性消化不良 62 例的临床效果分析 [J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(4): 45-46.
- [56] 蒋莉, 何志云. 中西药联合治疗肝胃不和型功能性消化不良疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(34): 91-92.
- [57] 王静茹. 调中疏肝汤治疗肝郁脾虚型功能性消化不良的临床疗效观察 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018.
- [58] 陈晓殷. 生精欣胃汤对围绝经期功能性消化不良妇女生存质量的影响 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
- [59] 陈红东. 柴胡桂枝汤治疗功能性消化不良随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(3): 15-17.
- [60] 幸君华, 李朝鹏. 柴胡疏肝丸联合莫沙比利片治疗肝胃不和型功能性消化不良 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2012, 52(3): 42-44.
- [61] 吴磊, 刘雅琳, 黄熙. 基于生物方剂分析药理策略的柴胡疏肝散抗抑郁疗效质量标志物研究 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2617-2625.
- [62] Nierenberg A A, Ostacher M J, Huffman J C, *et al.* A brief review of antidepressant efficacy, effectiveness, indications, and usage for major depressive disorder [J]. *J Occup Environ Med*, 2008, 50(4): 428-436.
- [63] 张秀芝, 孙兴亮, 孟庆菊. 上感合剂治疗上呼吸道感染的临床观察 [J]. 中国民间疗法, 2021, 29(21): 59-61.
- [64] 史海娟, 杜强. 疏肝健脾汤联合莫沙必利治疗功能性消化不良疗效分析 [J]. 山西医药杂志, 2022, 51(6): 685-687.

[责任编辑 潘明佳]