

# 舒肝解郁胶囊治疗卒中后抑郁的有效性 及安全性系统评价

陈忠伦 苏牟潇 罗倩 张杉杉 张芸 段劲峰

**【摘要】**目的 评价舒肝解郁胶囊治疗卒中后抑郁(PSD)的有效性和安全性。方法 计算机检索 PubMed(1966 年-2014 年)、Embase(1985 年-2014 年)、中国生物医学文献数据库(1980 年-2014 年)、中国知网数据库(1983 年-2014 年)和万方数据库(1983 年-2014 年)纳入舒肝解郁胶囊与其他抗抑郁药比较治疗 PSD 的随机对照试验(randomized-controlled trial, RCT),仅纳入中英文文献。根据纳入排除标准筛选文献、提取数据并对纳入研究进行方法学质量评价后,根据研究间的异质性选择 Meta 分析或描述性分析。结果 最终纳入 5 个 RCT,共 350 例患者。纳入的所有研究方法学质量均较低。系统评价结果显示,舒肝解郁胶囊治疗 PSD 的疗效与黛力新、西酞普兰及多塞平相当且不增加全身不良反应发生率。结论 舒肝解郁胶囊治疗 PSD 的临床有效性与其他抗抑郁药物相当,两者均能有效改善 PSD 患者症状,但采用舒肝解郁胶囊治疗的不良反应更少。

**【关键词】** 卒中后抑郁;舒肝解郁胶囊;系统评价;有效性;安全性

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.06.023

## Shuganjieyu capsule for post-stroke depression: a systematic review

CHEN Zhong-lun, SU Mou-xiao, LUO Qian, ZHANG Shan-shan, ZHANG Yun, DUAN Jin-feng

The Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, China

**【Abstract】Objective** To assess the efficacy and safety of Shuganjieyu capsule therapy for post-stroke depression(PSD).

**Methods** We searched PubMed(1966-2014), Embase(1985-2014), CBM(1980-2014), CNKI(1983-2014), and Wanfang data(1983-2014) to collect randomized controlled trials(RCTs). Two reviewers independently screened literatures according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data and assessed the methodological quality of included studies. Then, meta-analysis or descriptive analysis was performed. **Results** A total of 5 RCTs met the inclusion criteria were included finally, involving 350 patients. All studies were considered be poor methodology quality. The result of systematic review showed that Shuganjieyu capsule had a similar efficacy with deanxit, citalopram and doxepin in treating PSD, and was more safer. **Conclusion** Shuganjieyu capsule and other antidepressant drugs are effective for PSD, but Shuganjieyu capsule is safer.

**【Key words】** Post-stroke depression; Shuganjieyu capsule; Systematic review; Effectiveness; Safety

脑卒中后抑郁症(post-stroke depression, PSD)是脑卒中后的常见并发症,是一种包括多种精神症状和躯体症状的复杂情感障碍性疾病<sup>[1]</sup>,发病率高达 20%~60%,一定程度上影响了脑卒中患者神经功能和认知等各方面的恢复,成为脑卒中致残、致死的重要危险因素<sup>[2]</sup>。目前治疗 PSD 最常用的药物包括三环类、四环类抗抑郁药、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)和中药制剂,由于三环类、四环类抗抑郁药及 SSRIs 均存在不同程度的多方面副作用,如神经系统、精神方面、内分泌、消化系统、心血管等,在临床上应用受限<sup>[3]</sup>。舒肝解郁胶囊是

由贯叶、连翘和刺五加组成的中药复方制剂,有研究发现舒肝解郁胶囊能有效改善抑郁症状,且不良反应发生率较低,适合在 PSD 患者中使用<sup>[4]</sup>。也有研究发现其它类型抗抑郁药联合舒肝解郁胶囊治疗伴躯体症状抑郁症较单用抗抑郁药能更快地改善抑郁及躯体症状,且不增加药物的不良反应<sup>[5]</sup>。目前有多个关于舒肝解郁胶囊与其他抗抑郁药比较治疗 PSD 的临床试验发表,但其临床疗效尚无统一论。本研究旨在系统评价舒肝解郁胶囊治疗 PSD 的有效性和安全性,为临床合理用药提供证据。

## 1 方 法

1.1 检索策略 计算机检索 PubMed(1966 年-2014 年)、Embase(1985 年-2014 年)、中国生物医

作者单位: 621000 绵阳市中心医院神经内科

通信作者: 段劲峰, E-mail: mchczl@163.com

学文献数据库(1980年-2014年)、中国知网数据库(1983年-2014年)、万方数据库(1983年-2014年),仅限中英文文献。采用主题词结合关键词进行检索,英文检索词包括“post-stroke depression”、“cerebral infarction”、“cerebrovascular disease”、“cerebral hemorrhage”、“depression”、“Shuganjiyeu Capsule”;中文检索词包括“卒中后抑郁”、“抑郁”、“脑梗塞”、“脑血管病”、“脑出血”、“舒肝解郁胶囊”。

## 1.2 纳入及排除标准

1.2.1 研究设计 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),文种限中英文。

1.2.2 研究对象 患者 PSD 诊断符合中国精神障碍分类与诊断标准或为用国际公认标准量表筛查的抑郁患者<sup>[6-7]</sup>。排除标准:①非随机对照试验;②以安慰剂或其他非抗抑郁药与舒肝解郁胶囊对照治疗 PSD 的临床试验;③脑肿瘤和颅脑创伤者;④动物实验;⑤伴有其他器官功能严重障碍者。

1.2.3 干预措施 两组患者均进行常规和康复治疗,在此基础上试验组使用舒肝解郁胶囊,对照组使用其他抗抑郁药,如三环类、四环类抗抑郁药及 SSRIs 等。常规治疗包括应用脱水、降压、营养神经药物等对症支持治疗;康复包括运动疗法、作业治疗及日常生活活动能力训练等,维持患者的生活及促进各种功能康复。

1.2.4 结局指标 主要评价指标包括:①抑郁症状改善情况,如汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分改善情况;②神经功能改善情况,如 NIHSS 评分改善情况;③不良事件。其中抑郁症状及神经功能改善情况为有效性指标,不良事件为安全性指标。

1.3 文献筛选和数据提取 由两名评价者(陈忠伦和苏牟潇)根据预定的纳入排除标准独立筛选文献和提取数据,并交叉核对,如遇分歧,通过讨论或交由第三方(张芸)处理。用 Endnote 软件管理并筛选文献,采用资料提取表提取资料,主要提取内容包括:①纳入研究的基本情况,如第一作者、发表时间;②纳入患者的基本情况,如样本量、患者年龄、干预措施等;③结局指标,包括有效性和安全性指标;④纳入研究的方法学特征。

1.4 质量评价 由两位评价者按照 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 版<sup>[8]</sup>推荐的质量评价标准对每篇 RCT 的质量进行独立评价,具体条目包括:①随机方法是否正确;②是否做到分配隐藏;③是否采用盲法;④结果数据的完整性;⑤是否选择性报告研究结果;⑥其他偏倚来源。各条目均有“是”、“否”及“不

清楚”3个评价标准。

1.5 统计方法 采用 RevMan 5.1.0 软件进行 Meta 分析。二分类资料计算比值比(OR)及其 95% CI;连续性变量资料计算加权均数差值(WMD)或标准化均数差(SMD)及其 95% CI。用  $\chi^2$  检验进行研究间的异质性分析,若  $P < 0.1$ ,提示研究间存在统计学异质性。采用随机效应模型进行 Meta 分析,若  $P \geq 0.1$ ,提示研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析的检验水准为  $\alpha = 0.05$ 。若研究间异质性明显则采用敏感性分析或亚组分析进行处理,或只进行描述性分析。

## 2 结 果

2.1 文献检索结果及纳入研究的一般特征 初检出相关文献 46 篇,均为中文。经过层层筛选,最终纳入 5 个<sup>[4,9-12]</sup>RCT,共 350 例患者。文献筛选流程及结果见图 1。

在常规和康复治疗的基础上,干预组均使用舒肝解郁胶囊,对照组为其他抗抑郁药,包括多塞平、黛力新、西酞普兰。纳入患者年龄 30~75 岁,总疗程 6~12 周。纳入研究的基本特征见表 1。

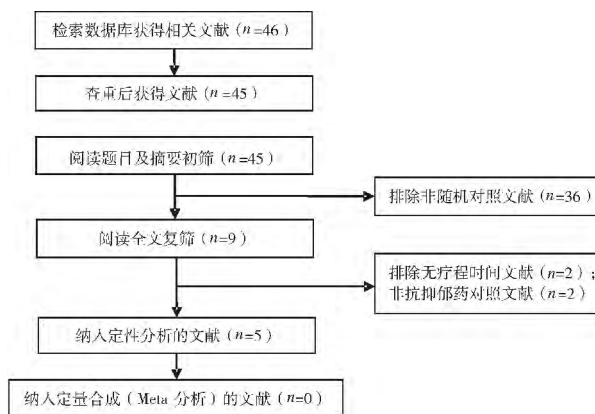


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的方法学质量评价 纳入的 5 个 RCT 中,仅 1 个研究<sup>[9]</sup>描述了随机方法,其余 4 个研究均未描述随机方法,所有研究均不清楚是否使用盲法和分配隐藏。纳入研究总体质量较低,方法学质量评价结果见表 2。

2.3 系统评价结果 纳入的 5 个研究中,试验组药物为舒肝解郁胶囊,对照组药物为多塞平、西酞普兰及黛力新,分别属于三环类抗抑郁药、SSRIs 及复方制剂抗抑郁药,均是临床治疗抑郁症及卒中后抑郁的常用药物。各种药物的化学结构相差较大,所致的不良反应及药物间相互作用的质与量也互不相同,临床异质性较大,故不进行 Meta 分析,仅进行描述性分析。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	干预措施		研究例数		年龄		总疗程 (周)	结局 指标	退出
	T	C	T	C	T	C			
叶庆红 2012 <sup>[4]</sup>	舒肝解郁胶囊	黛力新	30	30	64.50 ± 6.80	63.80 ± 7.10	6	①②③	0
苏伟 2012 <sup>[9]</sup>	舒肝解郁胶囊	西酞普兰	42	42	68.12 ± 10.51	71.44 ± 14.26	6	①③	0
孙林 2013 <sup>[10]</sup>	舒肝解郁胶囊	多塞平	22	24	65.30 ± 4.90	64.90 ± 5.60	6	①③	0
古丽尼沙 2013 <sup>[11]</sup>	舒肝解郁胶囊	多塞平	45	35	30 ~ 75	39 ~ 70	6	①③	0
邵道良 2014 <sup>[12]</sup>	舒肝解郁胶囊	多塞平	40	40	61.40 ± 2.70	- -	12	①	0

注: T 为试验组, C 为对照组; 结局指标: ①HAMD 评分 ②NIHSS 评分 ③不良反应; - -: 原文中未描述; 用药剂量: 舒肝解郁胶囊: 2 粒 2 次/天 黛力新: 1 粒 2 次/天 西酞普兰: 1 粒 1 次/天 多塞平: 50 ~ 150mg/d

表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	数据完整性	选择性报告	其他偏倚
叶庆红 2012 <sup>[4]</sup>	C	C	C	A	B	B
苏伟 2012 <sup>[9]</sup>	A	C	C	A	B	B
孙林 2013 <sup>[10]</sup>	C	C	C	A	B	B
古丽尼沙 2013 <sup>[11]</sup>	C	C	C	A	B	B
邵道良 2014 <sup>[12]</sup>	C	C	C	A	B	B

注: A: 是, 方法正确; B: 否; C: 不清楚, 未描述

2.3.1 有效性的系统评价结果 共 5 个研究报告了舒肝解郁胶囊与其他药物比较治疗 PSD 的有效性 描述有效性的结局指标有 2 种, 分别为 HAMD 评分及 NIHSS 评分。叶庆红等<sup>[4]</sup> 研究发现治疗 2 周后, 两组 HAMD 评分均较治疗前低 ( $P < 0.01$ ), 但试验组下降程度优于对照组 ( $P < 0.01$ ); 两组 NIHSS 评分均较治疗前低, 舒肝解郁组从第 2 周开始差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 而黛力新组从第 4 周开始才有统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 两组同期比较试验组低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。苏伟等<sup>[9]</sup> 研究发现在治疗第 2、4、6 周末, 试验组和对照组的 HAMD 评分均较基线期低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 两组同期比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。孙林等<sup>[10]</sup> 研究发现试验组与对照组治疗 2、4、6 周后各时间点两组间 HAMD 评分差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。古丽尼沙等<sup>[11]</sup> 研究发现两组治疗后 HAMD 评分均较治疗前低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 两组治疗后比较, 舒肝解郁组 HAMD 评分低于多塞平组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。邵道良<sup>[12]</sup> 研究显示两组治疗后 HAMD 评分均较治疗前低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且治疗后舒肝解郁组 HAMD 评分低于多塞平组 ( $P < 0.05$ )。

2.3.2 安全性的系统评价结果 纳入的 5 个研究中共 4 个研究<sup>[4, 9-11]</sup> 报道了不良反应, 仅 1 个研究<sup>[12]</sup> 未提及不良事件, 报告率为 80%。纳入研究

报道的不良反应症状包括: 消化系统症状、神经精神症状及皮肤系统症状等。其中舒肝解郁组发生的不良反应主要为口干、嗜睡、恶心、头晕、腹泻、头痛、失眠、厌食及胃烧灼感等症状。叶庆红等<sup>[4]</sup> 研究显示舒肝解郁组共 4 例 (13.3%) 发生不良反应, 主要表现为胃部不适、口干、恶心等, 而黛力新组共 10 例 (33.3%) 发生不良反应, 主要表现为恶心、呕吐、眩晕、激越、失眠、心悸、嗜睡、震颤等, 两组不良反应发生率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。苏伟等<sup>[9]</sup> 研究发现, 治疗过程中舒肝解郁组出现恶心呕吐 2 例次, 西酞普兰组出现不良反应 16 例次, 其中激越、口干、头晕、恶心呕吐各 4 例次, 两组不良反应发生率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。孙林等<sup>[10]</sup> 研究显示舒肝解郁组的不良反应为: 恶心、厌食 4 例次, 胃烧灼感 2 例次, 口干 2 例次, 头晕 1 例次; 多塞平组的不良反应主要为: 口干 20 例次, 便秘 16 例次, 视物模糊 12 例次, 头晕 11 例次, 心动过速 8 例次, 排尿困难 6 例次。古丽尼沙等<sup>[11]</sup> 研究发现舒肝解郁组无明显不良反应, 多塞平组有 15 例出现头痛、头晕、恶心、胃肠不适食欲减退、皮疹、心慌、口干、肝功异常等不良反应, 治疗组不良反应少于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

脑卒中后抑郁症是脑卒中后的常见并发症, 目前临床上对 PSD 的治疗包括常规治疗、康复治疗及

在此基础上的抗抑郁药物干预。药物干预包括三环类、四环类抗抑郁药、SSRIs、其他类型抗抑郁药及中药制剂。SSRIs 的主要作用机制是通过抑制五羟色胺(5-HT)再摄取发挥抑郁治疗作用,三环类及四环类药物主要通过阻断去甲肾上腺素(NE)能和5-HT能神经末梢对NE和5-HT的再摄取,以增加突触间隙单胺类递质的浓度,达到改善抑郁症状的作用。黛力新调节抑郁机制与三环类药物相似,通过其所含的四甲萘丙胺抑制突触前膜对去NE及5-HT的再摄取作用,提高突触间隙的单胺类递质的含量。本研究纳入的西酞普兰属于传统SSRIs药物,多塞平属于三环类,而黛力新属于复方制剂类型的抑郁药物。舒肝解郁胶囊由贯叶金丝桃和刺五加组成。贯叶金丝桃用于治疗精神性疾病已有几百年的历史,在德国,贯叶金丝桃提取物已被正式批准用于治疗抑郁症<sup>[13]</sup>。贯叶金丝桃素是多种神经递质如5-HT、多巴胺(DA)、NE、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)和L-谷氨酸的非竞争性抑制剂<sup>[14]</sup>,是抗抑郁活性的主要药效成分。贯叶金丝桃对神经系统有激活松弛的作用,除明显改善抑郁患者的情绪外,还有抗焦虑和烦躁不安的作用<sup>[15]</sup>。《神农本草》记载刺五加“补中、益气、坚筋骨、强志意”,具有益气健脾、补肾安心的作用;两药合用充分发挥了舒肝解郁、健脾安神的功效。

在本系统评价纳入的所有研究中,其有效性指标包括HAMD评分及NIHSS评分,分别用于评价患者的抑郁症状和神经功能的改善情况。所有纳入研究均报道了HAMD评分,1个研究报道了NIHSS评分,4个研究报道了治疗后的不良反应。可见对PSD患者治疗后的抑郁症状改善情况关注较多,对神经功能的改善情况关注相对较少,可能是因为PSD患者表现出的精神症状较明显,更容易引起关注,而HAMD评分具有较好的客观性且与患者的关系较为密切,多用于评价抑郁症状,已成为PSD患者目前主要的疗效评定指标<sup>[16]</sup>。但以上两个指标是从不同角度评价PSD患者的预后情况,任何一个单独的指标均不能全面反应治疗后的情况。有研究<sup>[17]</sup>系统评价了舒肝解郁胶囊对抑郁症的疗效,结果发现舒肝解郁胶囊对轻中度抑郁发作的疗效和传统SSRIs相当,但药物不良反应明显低于后者,是一种较为安全有效的药物,与本研究结果一致。纳入研究中共4个研究报告了安全性,均描述了不良反应的具体症状,但无系统分类且报告率较低,可能无法反映两种药物不良反应的真实情况。

本研究的局限性在于仅纳入了公开发表的中英文文献,可能存在文献检索不全;纳入研究方法学质

量均较低;病例总数较少,结局指标报告不全,干预疗程不统一等均可能导致较大的临床异质性;所有研究均未进行远期随访,缺乏不良反应远期观察数据。综上所述,现有证据显示舒肝解郁胶囊治疗PSD的临床有效性与其他抗抑郁药相当,如三环类抗抑郁药及SSRIs,它们均能有效改善PSD患者症状,但舒肝解郁胶囊不良反应更少,且疗效随着疗程推移变得更加稳定。但由于纳入研究的低质量及较大的临床异质性,有必要继续开展高质量、大样本的随机对照试验以获得更可靠的证据。

## 参 考 文 献

- [1] Yi ZM, Liu F, Zhai SD. Fluoxetine for the prophylaxis of post-stroke depression in patients with stroke: a meta-analysis [J]. *Int J Clin Pract* 2010, 64(9): 1310-1317.
- [2] 孙燕,王运良. 脑卒中后抑郁症状与卒中前特点关系的研究 [J]. *中国实用神经疾病杂志* 2014, 14(17): 6-8.
- [3] 赵晓玲,贾兰梅. SSRI治疗神经系统疾病伴发抑郁障碍临床观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志* 2009, 12(2): 33-35.
- [4] 叶庆红,陈志斌,唐锴,等. 舒肝解郁胶囊与黛力新治疗脑卒中后抑郁的对照研究 [J]. *实用医学杂志* 2012, 28(5): 807-808.
- [5] 周艳,刘峰. 盐酸文拉法辛缓释片联合舒肝解郁胶囊治疗躯体症状性抑郁的临床对照研究 [J]. *四川精神卫生* 2015, 28(4): 327-329.
- [6] 张通. 脑卒中的功能障碍与康复 [M]. 北京: 科学技术文献出版社 2007: 693.
- [7] 贾建平. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社 2008: 171.
- [8] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions* Version 5.1.0. [EB/OL]. <http://www.handbook.cochrane.org/>.
- [9] 苏伟,那万秋,李建华,等. 舒肝解郁胶囊与西酞普兰治疗老年缺血性脑卒中后抑郁的疗效比较 [J]. *药物与临床* 2013, 31(3): 322-325.
- [10] 孙林,何小平,蒋德政. 舒肝解郁胶囊治疗卒中后抑郁的临床研究 [J]. *医学信息* 2013, 26(30): 114-115.
- [11] 古丽尼沙·热合曼,吐尔逊阿依·加拉力. 舒肝解郁胶囊治疗脑卒中后抑郁症80例 [J]. *新疆医药* 2013, 31(2): 12-13.
- [12] 邵道良. 舒肝解郁胶囊治疗脑卒中后抑郁症40例临床疗效观察 [J]. *药物与人* 2014, 27(6): 179.
- [13] Linde K, Berner M, Egger M. St John's wort for depression: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Br J Psychiatry* 2005, 186(2): 99-107.
- [14] 梁颖华,王冬梅,杨得坡. 贯叶金丝桃素及其衍生物的合成与神经药理学研究进展 [J]. *中草药* 2007, 38(5): 789-790.
- [15] 胡倩,刘晓蕙,王林泉,等. 贯叶金丝桃的药理作用及临床应用进展 [J]. *中医研究* 2007, 19(7): 56-58.
- [16] 张利娜,王公东,庄国芳,等. 文拉法辛治疗卒中后抑郁的汉密尔顿抑郁量表与事件相关电位评估 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2014, 22(6): 432-436.
- [17] 宋万智,杨新玲,卫茂玲. 舒肝解郁胶囊治疗轻中度抑郁发作的疗效和安全性的荟萃分析 [J]. *世界临床药学* 2015, 36(10): 696-701.

(收稿日期: 2015-10-30)