

黛力新联合乌灵胶囊治疗脑卒中后抑郁的 Meta 分析^{*}

刘 瑶, 郭 阳, 李志鹏, 刘 娜, 王 强[△]

(陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046)

摘要: **目的** 系统评价黛力新联合乌灵胶囊治疗卒中后抑郁的安全性和有效性。**方法** 检索 PubMed, CNKI, VIP 和 Wan Fang Data。搜集黛力新联合乌灵胶囊治疗卒中后抑郁的随机对照试验(截止时间为 2017 年 9 月)。根据统一的排除及纳入标准, 2 名研究员独立挑选文献、提取研讨资料、评价文献品质分析采用 RevMan5.3 软件。**结果** 纳入 16 篇 RCTs, 涉及 1299 例卒中后抑郁患者(试验组 653 例, 对照组 646 例)。Meta 分析结果: 试验组治疗卒中后抑郁的总有效率比黛力新组高 15% ($P < 0.05$); 1 周治疗后 2 组汉密顿抑郁量表 (HAMD) 评分无差异 ($P > 0.05$), 2、4、6、8 周后试验组对降低卒中后抑郁患者的 HAMD 评分均优于对照组 ($P < 0.05$); 4、8、12 周后试验组对提高卒中后抑郁 Barthel 指数 (BI) 均优于对照组 ($P < 0.05$); 4、6、8 周后美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分优于对照组 ($P < 0.05$); 试验组治疗卒中后抑郁的不良反应发生率比黛力新组低 34% ($P < 0.05$)。**结论** 黛力新联合乌灵胶囊改善卒中后抑郁患者的日常生活能力、神经功能、抑郁症状优于对照组, 且副作用更小。

关键词: 黛力新; 乌灵胶囊; 卒中后抑郁; Meta 分析

中图分类号: R277.7

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2018)03-0042-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.03.009

卒中后抑郁(PSD)又称卒中后抑郁障碍或卒中后抑郁状态,是指在卒中患者伴随神经功能缺损外之后出现的情感障碍。抑郁症常在卒中患者中扮演“隐形杀手”的角色,影响着约三分之一的卒中幸存者^[1]。PSD 一方面可使患者肢体、认知功能恢复受到抑制,使患者卒中后生活质量降低,甚增加患者的自杀率也给社会及家庭带来折磨,故目前临床上治疗及预防 PSD 具重大意义^[2]。多项研究表明黛力新联合乌灵胶囊可促进患者神经功能好转及改善抑郁状态,但有效率差异较大。故本研究拟对黛力新联合乌灵胶囊治疗卒中后抑郁患者的安全性和疗效进行 Meta 分析,为临床推行提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 检索 PubMed, CNKI, VIP, Wan Fang Data 等。搜集黛力新联合乌灵胶囊治疗卒中后抑郁的随机对照试验(截止时间为 2017 年 9 月)。检索词:黛力新、氟哌噻吨美利曲辛片、卒中后抑郁、乌灵胶

囊、脑血管意外后抑郁、梗死后抑郁;Deanxit, PSD, poststroke depression, Wuling capsule, depression after cerebrovascularevents(英文)。具体检索策略以(CN-KI):#1 黛力新 OR 氟哌噻吨;#2 乌灵胶囊;#3 卒中后抑郁 OR 梗死后抑郁 OR 脑血管意外后抑郁;#4 #1 AND #2 AND #3。

1.2 纳入标准与排除标准 **纳入标准:** 干预措施: 试验组为黛力新联合乌灵胶囊;对照组为黛力新。出血性卒中(hemorrhagic stroke, HS)或缺血性卒中(ischemic stroke, IS)均经颅脑核磁/CT 确诊且符合 2010 年由中华医学会神经病学分会脑血管病学组^[3]、1995 年全国第四届脑血管疾病学术会议^[4]或《各类脑血管疾病的诊断要点》制定的脑卒中诊断标准^[5]。符合《中国第 3 版中国精神疾病分类方案与诊断标准》(Chinese classification of mental disorders-3, CCMD-3)中抑郁症诊断标准^[6]且脑卒中前无抑郁精神疾病病史。汉密顿抑郁量表(HAMD)评分 ≥ 9 分。观察指标包

收稿日期: 2018-04-18

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金(81674086)

第一作者简介: 刘瑶(1993-),女,在读硕士研究生,研究方向:老年病及退行性疾病的基础与临床研究。

[△]通信作者: 王强, E-mail: 171083624@qq.com

括不良反应发生率、HAMD 评分、NIHSS 评分、BI 评分、有效率。排除标准:本身存在精神疾病症状;非中英文以外的文献。

1.3 资料提取与质量评估 由 2 名研究员根据上述排除及纳入标准独立检索及筛选适合本研究的文献。对所纳入的文献根据 Cochrane 协作网推荐的标准进行风险及质量评估。提取作者姓名年份,样本量、措施等数据

1.4 统计学方法 RevMan5.3 进行分析。若 $P>0.05$, $I^2<50\%$,应用固定效应模型;若 $P<0.05$, $I^2>50\%$,有异质性,则需进行亚组分析或应用随机效应模型进行 Meta 分析。相对危险度 RR 表示二分类变量(有效率、不良反应发生率) 区间估计用 95%可信区间(confidence interval, CI)表示区间估计。

2 结果

2.1 文献筛选流程 最终有 16 篇文献 1 299 例患者(试验组 653 例,对照组 646 例)纳入研究,均为中文文献。见图 1。

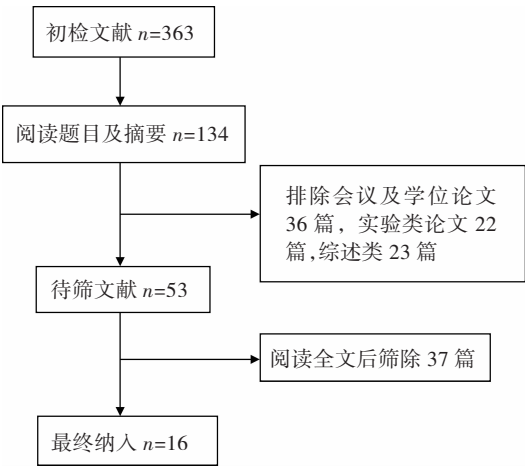


图 1 文献筛选流程图

2.2 文献基本特征 姓名、年份、样本量、干预措施、疗程等各项数据,见表 1。

2.3 质量评估 其中,未描述具体随机方法有 7 篇文献 [9, 12-14, 16, 20-21], 应用随机数字表法有 7 篇文献 [7-8, 10-11, 15, 18, 22], 采用奇偶法进行分组有 1 篇文献 [17] (高风险);1 篇 [10]盲法。见图 2。

表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	总样本/例		疗程/周	干预措施		卒中类型	卒中后抑郁病程		观察指标
	试验组	对照组		实验组	对照组		试验组	对照组	
柴东河 ^[7]	36	36	8	B+A1	A1	IS/HS	U	U	②④⑤
陈亮 ^[8]	34	34	6	B+A2	A2	IS/HS	U	U	①②⑤
费锦锋 ^[9]	100	100	8	B+A3	A3	U	(22.9±1.8)天	(24.8±2.1)天	②③④
付剑亮 ^[10]	38	37	6	B+A3	A3	U	U	U	①②⑤
黄荣娥 ^[11]	38	38	8	B+A3	A3	IS	U	U	①②
梁源 ^[12]	30	30	6	B+A3	A3	U	(5.2±4.3)个月	(5.1±4.4)个月	①②
马云枝 ^[13]	30	30	6	B+A3	A3	IS	U	U	①②④⑤
祁亚伟 ^[14]	36	36	6	B+A3	A3	IS	U	U	⑤
冉守连 ^[15]	32	32	8	B+A4	A4	IS/HS	(40±6)天	(34±7)天	①②③⑤
阮淑琼 ^[16]	30	30	8	B+A3	A3	U	U	U	①③
吴玉红 ^[17]	35	35	8	B+A3	A3	U	(5.1±4.5)个月	(5.2±4.5)个月	①
余文钦 ^[18]	50	50	8	B+A3	A3	U	U	U	①②③④
曾翔 ^[19]	41	41	8	B+A7	A7	IS	(13.5±4.8)天	11.6±3.9)d	②⑤
张莉莉 ^[20]	45	45	6	B+A2	A2	IS/HS	U	U	①②⑤
张也青 ^[21]	44	40	8	B+A1	A1	IS/HS	U	U	②③④⑤
周红叶 ^[22]	34	32	12	青壮年 B+A3 严重者 B+A5 老年人 B+A6	A3 A5 A6	IS/HS	(72.3±2.1)天	(72±2.4)天	①③④

注:A(黛力新):A1:0.5mg qid;A2:1 片 qid(2W 后 qd);A3:1 片(10.5mg)qid;A4:5mg qid;A5:2 片 qid;A6:1 片 qd;A7:1 片 tid。B 乌灵胶囊:3 粒 tid。① 有效率;② HAMD 评分;③ BI 评分;④ NIHSS 评分;⑤ 不良反应率;U:未提及

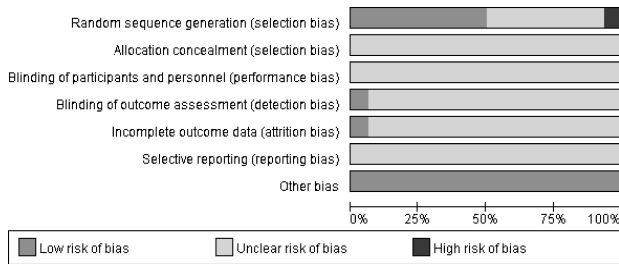


图 2 纳入文献的方法学质量

2.4 Meta 分析

2.4.1 总有效率 有 11 篇文献^[8-10, 12-13, 17-18, 20, 22]涉及有效率。各文献间无异质性($P=0.26$, $I^2=19\%$), 应用固定效应模型分析, 结果显示黛力新联合乌灵胶囊治疗卒中后抑郁的总有效率比黛力新组高 15% 有统计学意义($RR=1.15$, 95% $CI: 1.10 \sim 1.21$, $P<0.05$)。见图 3。

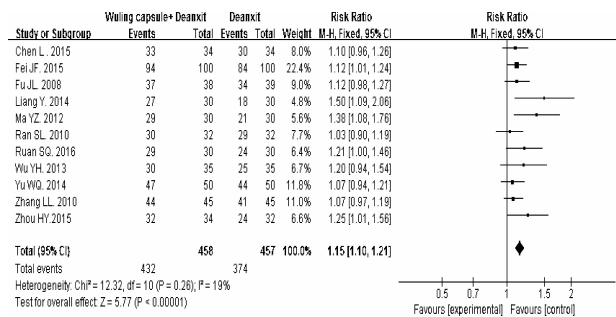


图 3 总有效率的森林图

2.4.2 发表偏倚 判断纳入文献中 6 篇文献的有效率是否存在发表偏倚, 结果存在发表偏倚可能。见图 4。

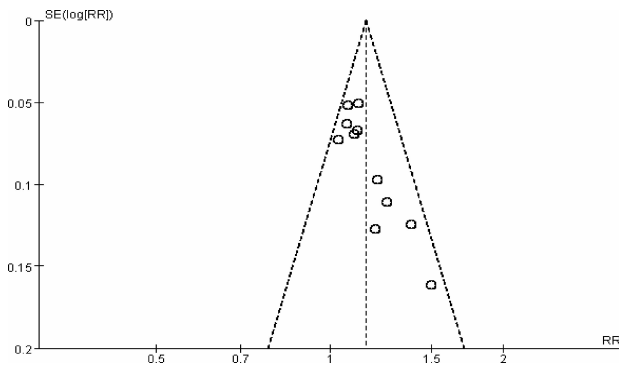


图 4 漏斗图分析

2.4.3 HAMN 评分 有 10 篇文献^[7-8, 10-11, 12-15, 17-18, 21]涉及 HAMN 评分, 各文献间有异质性 ($P<0.01$, $I^2=79\%$), 应用随机效应模型分析, 根据治疗周期分为 1、2、4、6 和 8 周 5 个亚组进行分析, 1 周治疗无统计学意义; 试验组对降低 SPD 患者的 HAMN 评分均优于对照组且有统计学意义, 无论治疗 2 周 ($MD=-4.41$, 95% $CI: -6.01 \sim -2.81$, $P<0.05$)、4 周 ($MD=-3.87$, 95% $CI: -4.79 \sim -2.96$, $P<0.05$)、6 周

($MD=-5.24$, 95% $CI: -6.25 \sim -4.24$, $P<0.05$), 还是 8 周 ($MD=-4.77$, 95% $CI: -4.92 \sim -4.01$, $P<0.05$)。见图 5。

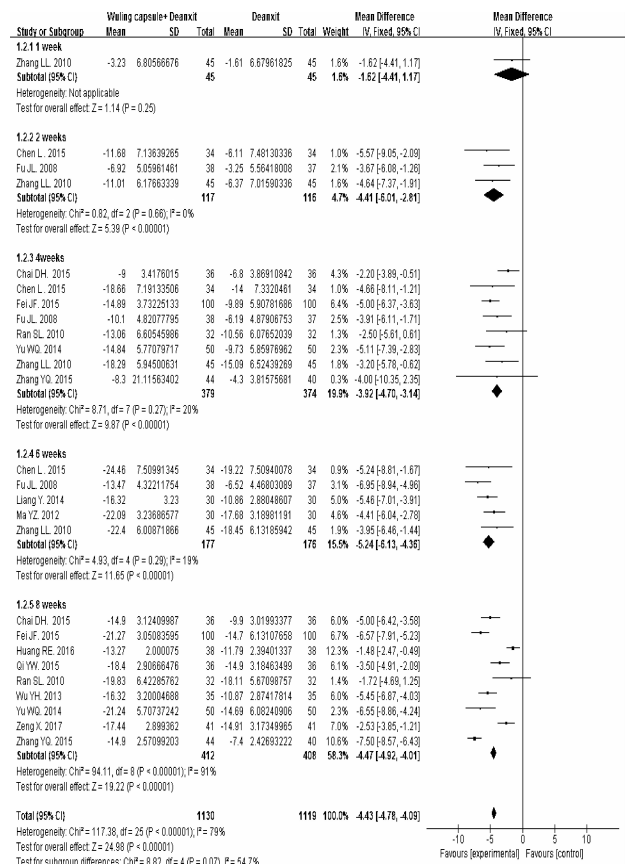


图 5 HAMD 评分的 Meta 分析

2.4.4 BI 评分 有 6 篇文献^[9, 15-16, 18, 21-22]涉及 BI 评分, 各文献间有异质性 ($P<0.01$, $I^2=86\%$), 根据治疗周期分为 4、8、12 周分析, 试验组对提高 SPD 患者的 BI 评分均优于对照组, 无论 4 周 ($MD=3.44$, 95% $CI: 1.91 \sim 4.98$, $P<0.05$)、8 周 ($MD=6.38$, 95% $CI: 3.31 \sim 9.44$, $P<0.05$), 还是 12 周 ($P<0.05$)。见图 6。

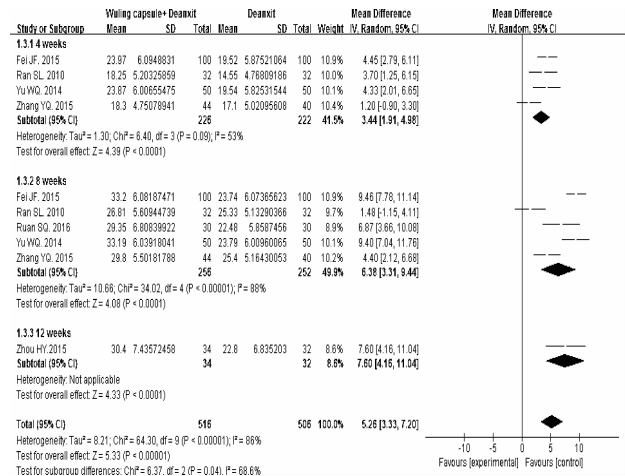


图 6 BI 评分的 Meta 分析

2.4.5 NIHSS 评分 有 5 篇文献^[7,9,13,18,21]涉及 NIHSS 评分,根据治疗周期分为 4、6、8 周 3 个亚组进行分析,各文献间有异质性($P<0.01$, $I^2=79\%$),试验组对降低 SPD 患者 NIHSS 评分均优于对照组,无论治疗 4 周($MD=-1.18$,95% $CI:-2.20\sim-0.34$, $P=0.006$)、6 周($MD=-6.00$,95% $CI:-7.49\sim-4.51$, $P<0.05$),还是 8 周($MD=-1.43$,95% $CI:-2.20\sim-0.67$, $P<0.05$),均有统计学意义。见图 7。

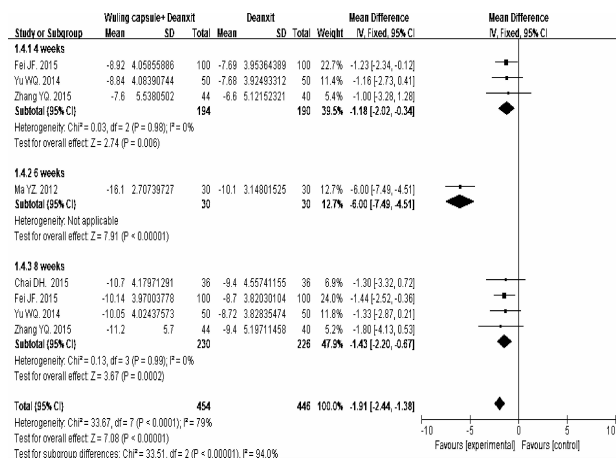


图 7 NIHSS 评分的 Meta 分析

2.4.6 安全性 有 10 篇文献^[7-8,10,13-15,19-22]涉及不良反应。结果显示试验组治疗 SPD 患者的不良反应发生率比黛力新组低 34%,有统计学意义($P<0.05$)。见图 8。

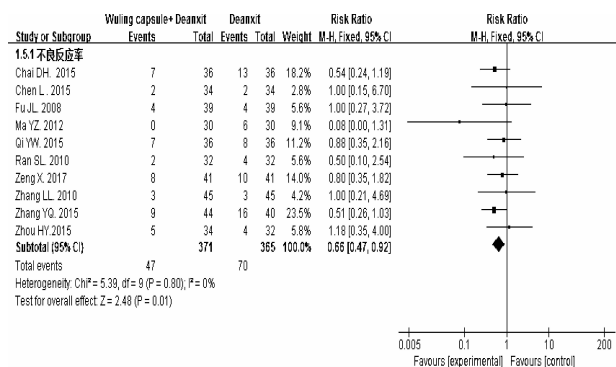


图 8 不良反应发生率的 Meta 分析

3 讨论

脑卒中在我国居民的死亡原因中占首位^[23]。PSD 是脑卒中后常见的并发症,其致残率不仅给患者的身体造成严重影响,还给患者心理带来巨大创伤,严重影响患者生活^[24]。目前,研究关于 PSD 的发病机制尚未明确,有研究表明单胺能上行投射系统功能损害导致 PSD 患者脑脊液中去甲肾上腺素和 5-羟色胺水平降低起决定作用^[25]。乌灵胶囊是真菌提取的中成药,

有效成分是乌灵菌粉。乌灵菌粉能提高血脑屏障对抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)通透性从而使其在中枢神经系统表达增加;提高谷氨酸脱羧酶(谷氨酸转化成 GABA 的限速酶)活性从而促进 GABA 生成;提高 γ -氨基丁酸受体活性来使其镇静、健脑护脑、抗癫痫、抗惊厥作用得以发挥^[26],其内富含氨基酸、维生素、腺苷、微量元素、蛋白质等多种成分,这些成分可调节脑内 5-羟色胺水平,改善抑郁症状,神经功能恢复。美利曲辛片使 5-羟色胺和在突触前膜的再摄取受到抑制使其在突触间隙表达增加,从而维持神经细胞兴奋性以达到改善抑郁症状的作用。氟哌噻吨可增加突触间隙多巴胺的表达^[27]。

本研究中存在较大异质性,考虑其异质性来源可能与患者的卒中类型、病程、疗程相关。考虑报道病程及卒中类型的文献较少,故仅对疗程进行亚组分析。逐个剔除单独文献后分析亚组敏感性:仅在 BI 评分中若剔除张也青等^[20]的研究时,各试验间 4 周治疗结束后结果示其异质性由中度异质性($I^2=53\%$)转为无异质性考虑可能与其他组卒中类型及病程不同引起;余观察指标研究中逐个剔除纳入文献其异质性均未发生实质性改变。纳入文献不严谨的临床设计、数据统计方法不同可能也会造成高异质性。

本研究的局限性:① 随机化方面:16 篇文献中未描述具体随机方法有 7 篇,应用随即数字表法有 7 篇,采用奇偶法进行分组有 1 篇(高风险),1 篇文献描述盲法及脱落病例,均未报道报告偏倚。② 观察指标局限:HAMD 评分、BI 评分、NIHSS 评分、有效率和不良反应发生率观察指标局限。③ 治疗疗程及剂量、卒中后抑郁诊断及疗效评定标准不一致,可能导致一定结果差异。

结果表明,乌灵胶囊联合黛力新治疗 PSD 总有效率、安全性比黛力新组高,除治疗 1 周后 2 组改善 HAMD 评分无差异($P>0.05$),其余治疗 HAMD 评分、BI 评分均、NIHSS 评分均优于对照组。即乌灵胶囊结合黛力新治疗 PSD,可以改善 PSD 神经功能,降低不良反应发生率,对 PSD 患者的治疗起到双重促进作用。

参考文献:

- [1] TOWFIGHI A, OVBIAGELE B, ELHUSSEINI N, et al. Poststroke depression: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/Ameri-

- can Stroke Association[J]. *Stroke*, 2017, 48(2): e30-e43.
- [2] AYERBE L, AYIS S, WOLFE C D, et al. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Psychiatry*, 2013, 202(1): 14-21.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2010, 14(4): 50-59.
- [4] 郭俊林. 黛力新联合乌灵胶囊治疗围绝经期焦虑抑郁的疗效系统评价[J]. *健康之路*, 2015(10): 222-223.
- [5] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病的诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-380.
- [6] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 87-89.
- [7] 柴东河, 杜娟, 赵秀桃. 乌灵胶囊联合黛力新治疗老年脑卒中后抑郁 36 例[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2015, 13(13): 49-50.
- [8] 陈亮, 满孝蕊. 乌灵胶囊联合黛力新治疗脑卒中后抑郁的临床疗效及其安全性分析 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2015(32): 6625-6626.
- [9] 莫少珍, 廖建平, 高庆强, 等. 脑卒中后抑郁应用乌灵胶囊联合黛力新治疗的临床观察[J]. *中国医学工程*, 2015(9): 169.
- [10] 付剑亮, 赵玉武, 孙晓江. 乌灵胶囊联合黛力新治疗脑卒中后抑郁疗效和安全性的随机对照研究[J]. *中西医结合学报*, 2008, 6(3): 258-261.
- [11] 黄荣娥, 张学川. 乌灵胶囊联合黛力新治疗对脑卒中后抑郁患者神经功能及日常生活活动能力的影响[J]. *中医药学报*, 2016, 44(2): 80-82.
- [12] 梁源, 钱仁义. 乌灵胶囊联合黛力新治疗中风后抑郁 30 例[J]. *中医临床研究*, 2014(22): 56-57.
- [13] 马云枝, 郑太昌, 田亚振, 等. 乌灵胶囊治疗缺血性中风后抑郁症的临床研究[J]. *中医学报*, 2012, 27(2): 205-207.
- [14] 祁亚伟, 李学, 吴少璞, 等. 乌灵胶囊联合氟哌噻吨/美利曲辛片治疗脑卒中后抑郁疗效观察[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(8): 827-828.
- [15] 冉守连, 晏昆, 林涛, 等. 乌灵胶囊治疗卒中后抑郁的临床研究[J]. *中成药*, 2010, 32(7): 1271-1272.
- [16] 万爱兰, 袁也丰. 乌灵胶囊与赛洛特治疗脑卒中后抑郁障碍的疗效对照[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(31): 4-6.
- [17] 吴玉红, 王松龄, 蒋喜巧. 黛力新合乌灵胶囊治疗脑卒中后抑郁[J]. *光明中医*, 2013, 28(1): 104-105.
- [18] 余文钦, 刘特炯, 黄柯鑫. 乌灵胶囊联合黛力新治疗脑卒中后抑郁障碍临床观察 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2014, 35(10): 1411-1412.
- [19] 王瑛, 张海音. 乌灵胶囊和黛力新治疗广泛性焦虑症对照研究[J]. *上海精神医学*, 2005, 17(3): 158-159.
- [20] 张莉莉, 梅健生, 张苏莉. 乌灵胶囊联合黛力新对脑卒中后抑郁的疗效观察 [J]. *当代医学*, 2010, 16(34): 115-116.
- [21] 张也青, 顾锡镇. 乌灵胶囊与氟哌噻吨美利曲辛治疗卒中后抑郁症的疗效 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015(2): 15-17.
- [22] 周红叶. 乌灵胶囊治疗卒中后抑郁症疗效观察 [J]. *新中医*, 2015(6): 25-26.
- [23] 王陇德. 中国脑卒中防治报告 2015[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2015: 9-11.
- [24] FEIGIN V L, KRISHNAMURTHI R, BHATTACHARJEE R, et al. New strategy to reduce the global burden of stroke[J]. *Stroke*, 2015, 46(6): 1740-1747.
- [25] DAVYDOW D S, HOUGH C L, LEVINE D A, et al. Functional disability, cognitive impairment, and depression after hospitalization for pneumonia [J]. *Am J Med*, 2013, 126(7): 615-624.
- [26] PENG L, ZHANG X, KANG D Y, et al. Effectiveness and safety of Wuling capsule for poststroke depression: a systematic review [J]. *Complement Ther Med*, 2014, 22(3): 549-566.
- [27] 田姗姗, 郭海飞. 乌灵胶囊联合抗抑郁药物治疗脑卒中后抑郁的综合评价 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34(5): 443-445.