

**Efficacy of antidepressants: systematic reviews and
meta-analysis of randomized controlled trials**

Fu Yongyu

Master of Science



Institute of Chinese Medical Sciences

University of Macau

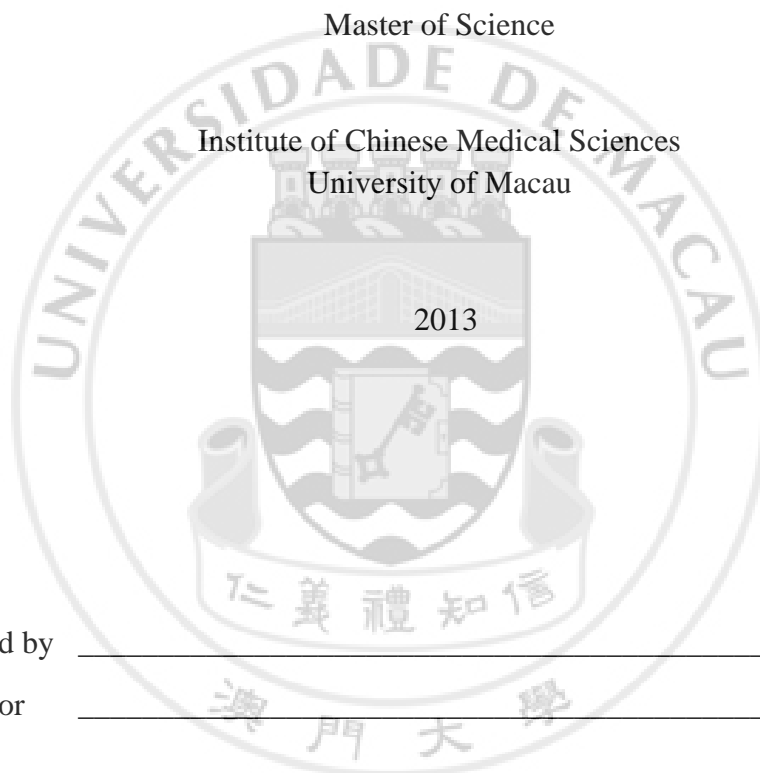
Efficacy of Antidepressants in treating depression: systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials

Fu Yongyu

A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of

Master of Science

Institute of Chinese Medical Sciences
University of Macau



Approved by _____

Supervisor _____

Date _____

抗抑郁药疗效的系统评价和荟萃分析

符永钰

理学硕士

2013



澳门大学中华医药研究院

原创性声明

本人声明：所呈交的学位论文，是本人在导师的研究计划及指导下，独立进行研究所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不包括任何其他人或团体已经发表或撰写过的科研成果。对本文的研究做出重大贡献的个人和集体，均已在致谢及文中以明确方式表明。本人完全意识到本声明的法律责任由本人承担。

论文作者签名：_____ 日期：_____

关于学位论文用户许可证的声明

本人完全了解澳门有关保留，使用学位论文的规定，同意学校保留或向政府有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅；本人授权澳门大学可以将本学位的全部或部分內容编入有关数据库进行检索，可以采用影音、缩印其其他复制手段保存论文和汇编本学位论文。

论文作者签名：_____ 导师签名：_____ 日期：_____

致谢

时光荏苒，岁月如梭。我在澳门大学的学习生活接近尾声，两年中我不仅汲取了丰富的知识，更收获了宝贵的人生经历。

首先衷心的感谢我的导师梁少伟博士这两年来对我学业上的指导和学习生活的关心。您以渊博的专业知识，严谨的治学态度，精益求精的工作作风，诲人不倦的高尚师德深深感染我。您严以律己、宽以待人的崇高风范，朴实无华、平易近人的人格魅力对我影响深远。不仅在学术上给予我悉心指导，在生活上也给我提供许多帮助。在此，我将我最诚挚的谢意和深深的祝福送给我的导师梁少伟博士。

感谢王一涛教授、卞鹰教授、胡豪博士、郑力仁博士，胡元佳博士平日对理论基础知识和技能的传授和指导，感谢你们对我的支持和帮助。感谢中华医药研究院所有老师的帮助和指导，为我们营造了良好的学术氛围和学习环境。

感谢与我共度过两年学习生涯的同学，感谢劳耀光对论文中软件应用给予的帮助，感谢孙玉因对论文中数据的核对，感谢平日对我的课题和研究生学习中的知道和帮助，使我的课题进展更加顺利，感谢与我共同度过两年学习生涯的朋友和同学们，是你们让我的研究生生活更加丰富多彩。

感谢澳门大学为我提供难得的学习机会和优秀的学习环境，感谢澳门大学研究基金对本研究的帮助。

最后，感谢我的家人对我物质上的无私支持和精神上的鼓励，你们的包容与理解是支持我不断前进的动力，是我最坚强的后盾！

Abstract

Background Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are widely used in treating depression but their efficacy remains controversial among systematic reviews of randomized controlled trials (RCT). Most of the RCTs on Chinese patent medicines for treating depression used SSRIs as controls. Thus, the efficacy of antidepressant Chinese patent medicines is to be verified after confirming the SSRIs' efficacy.

Aims This study aims to verify the efficacy of SSRIs and antidepressant Chinese patent medicines by meta-meta analysis (MMA), meta-reanalysis (MRA) and meta-analysis rerun (MAR).

Methods Systematic reviews and RCTs comparing efficacies of SSRIs, placebos and Chinese patent medicines in treating adult depression patients were searched from PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library, WanFang, CNKI and selected according to pre-specified search strategies and eligibility criteria. The final retrieval date was 28 May, 2013. PRISMA checklist, Jadad scale and Cochrane risk of bias tool were used to evaluate the quality of included systematic reviews and RCTs. Meta-analysis based on a random-effects model was conducted with outcome measures including responses, remissions and changes from baseline of the depression scales HAMD, MADRS and CGI. Odds ratio (OR) and standardized mean differences (SMD) with 95% confidence intervals (CI) were used to represent dichotomous and continuous outcomes. Subgroup analysis and sensitivity analysis were conducted to evaluate the meta-analysis findings. Funnel plot, Begg's test and Egger's test were used to analyze the publication biases.

Main results MMA included 6 studies with a total of 40 RCTs including 7515

participants. The overall OR was 1.49 (95% CI [1.28, 1.73]; $P < 0.00001$) in response rates. MRA under the same criteria as MMA found a similar OR of 1.52 (95% CI [1.30, 1.78]; $P < 0.00001$). MAR comprising 21 RCTs with 7010 participants found that SSRIs were significantly more effective than placebos in improving response rates and mean changes from baseline. Overall ORs were 1.71 (95% CI [1.49, 1.98]; $P < 0.00001$) in response rates and 1.27 (95% CI [0.93, 1.75]; $P = 0.14$) in recovery rates. SMD of the changes from baseline was -0.28 (95% CI [-0.35, -0.21]; $P < 0.00001$). Subgroup analysis found the drugs including citalopram, paroxetine and sertraline, the patients without complications, the outcome measures of response rates and the mean changes from baseline more likely to be effective. The efficacy of antidepressant Chinese patent medicines was statistically insignificant in meta-analysis.

Conclusion The discrepancies of antidepressants among different meta-analyses were explainable by the differences in outcome measures, the presence of complications and individual SSRIs.

Limitation This study included only published RCTs. Unpublished and confidential RCTs were not accessible.

Key words depression, SSRIs, Chinese patent medicine, systematic review, meta-analysis

摘要

背景: 选择性5-HT再吸收抑制剂 (SSRI) 是治疗抑郁症的一线用药, 但SSRI治疗抑郁症的荟萃分析呈现相反的结果。而且中药治疗抑郁症的荟萃分析中对照药物多为SSRI, 若SSRI的疗效尚存在争论, 中药的疗效便无法确定。

目的: 本研究针对 SSRI 对比安慰剂治疗抑郁症的荟萃分析进行二次荟萃分析 (Meta-meta analysis, MMA) 和再次分析 (Meta-reanalysis, MRA), 解释发表的荟萃分析出现相反结果的原因; 通过剔除可能混杂的因素, 已发表的抗抑郁药 (本研究只包括 SSRI 和中药) 治疗抑郁症的临床随机试验 (RCT) 进行重新荟萃分析 (Meta-analysis rerun, MAR), 确定 SSRI 对比安慰剂、中药对比安慰剂以及中药对比 SSRI 治疗抑郁症的疗效。

方法: 检索的数据库为中国期刊全文数据库、万方数据库、PubMed、ScienceDirect 和Cochrane Library, 检索的文献发表时间为1994至2013年, 最后检索日期为2013年5月28日。检索发表关于SSRI 治疗抑郁症的系统评价报告以及SSRI 对比安慰剂、中药对比安慰剂以及SSRI 对比中药的RCT 报告。实验对象为年满18岁的成年抑郁症患者, 治疗组使用抗抑郁药治疗, 安慰剂作为对照治疗以及治疗组使用中药治疗, SSRI作为对照治疗。疗效结果的评价指标针对HAMD、MADRS 和CGI 三个抑郁量表采用有效率、治愈率和基线改变情况衡量抑郁症症状的改善情况。通过对纳入的系统评价采用PRISMA 检查清单进行质量的评价, 通过对纳入的RCT 采用Jadad 评分量表和Cochrane 偏倚风险评估量表进行质量的评价。采用优势比 (OR) 表示有效率和治愈率的效应值, 采用标准均数差 (SMD) 表示基线改变情况的效应值, 继而根据纳入文献的基本特征, 进行亚组分析和敏感性分析。

结果: 二次荟萃分析 (MMA) 包括了 6 篇系统评价, 其中 4 篇系统评价的结论为 SSRI 有效, 2 篇认为无效。6 篇系统评价纳入的 RCT 中有 40 个 RCT 报告了有效率, 8 个 RCT 报告了痊愈率, 5 个 RCT 报告了基线的改变情况。有效率的优势比(OR)为 1.49 (95% CI[1.28, 1.73]; P<0.00001)。通过整理 MMA 纳入的

RCT，进行再次荟萃分析（MRA），确定有效率的优势比(OR)为 1.52 (95% CI[1.30, 1.78]；P<0.00001)，显示 SSRI 总体有效；剔除住院病人、有其他合并症等影响 SSRI 疗效的因素，依据重新定义的条件进行重新荟萃分析(MAR)，只有 21 个 SSRI 治疗抑郁症的 RCT 符合条件，有效率方面共纳入 14 个 RCT，优势比（OR）为 1.71 (95% CI [1.49, 1.98]；P<0.00001)；痊愈率方面共纳入 8 个 RCT，优势比（OR）为 1.27 (95% CI[0.93, 1.75]；P=0.14)；基线改变情况共纳入 17 个 RCT，标准均数差(SMD)为 -0.28 (95% CI[-0.35, -0.21]；P<0.00001)；结果表明 SSRI 的疗效优于安慰剂。通过 MMA、MRA 和 MAR 的亚组分析发现采用有效率和基线改变情况作为疗效结局指标评估 SSRI 治疗抑郁症有效，采用痊愈率无法评估 SSRI 的疗效；无其他合并症的抑郁症患者使用 SSRI 治疗抑郁症有效；使用的 SSRI 药物为西酞普兰、帕罗西汀和舍曲林治疗抑郁症有效，氟西汀采用痊愈率作为疗效的结局指标对于治疗抑郁症无效。中药对比 SSRI 共纳入的 9 个 RCT，因差异不显著，无法表明中药对比 SSRI 治疗抑郁症的疗效如何。

结论：通过二次荟萃分析(MMA)、再次荟萃分析(MRA)和重新荟萃分析(MAR)发现目前已发表的荟萃分析结果存在争议是由于采用不同的疗效指标，不同的合并症以及使用不同的药物。重新荟萃分析(MAR)发现 SSRI 对于治疗抑郁症有效，尚无足够的证据确定中药治疗抑郁症有效。

研究限制：需要更多、更高质量的 RCT 以确定抗抑郁药的疗效；本研究纳入的文献仅限于已发表的 RCT。

关键字：抑郁症，选择性 5-HT 再吸收抑制剂，中成药，系统评价，荟萃分析

目录

Abstract.....	I
摘要.....	i
图.....	X
表.....	XI
术语对照.....	XII
术语缩写与对照.....	XIV
第 1 章 研究背景.....	1
1.1 抑郁症简介.....	1
1.2 抑郁症的诊断和分类.....	1
1.2.1 WHO《国际疾病分类，第十版》.....	2
1.2.2 美国精神病协会《精神障碍诊断统计学手册》第四版.....	2
1.2.3 中国精神疾病分类方案与诊断标准第三版.....	3
1.3 抑郁症状的评定量表.....	3
1.3.1 汉密顿抑郁量表（HAMD）.....	3
1.3.2 蒙哥马利-艾森贝格抑郁量表（MADRS）.....	4
1.3.3 临床疗效总评量表（Clinical global impression, CGI）.....	4
1.3.4 其他的抑郁量表.....	5
1.4 抑郁症的西医病理理论.....	5
1.4.1 单胺类假说.....	5
1.4.2 素质-应激-心理学假说.....	6
1.4.3 其他假说.....	6
1.5 抑郁症的化学药治疗.....	7
1.5.1 单胺氧化酶抑制剂（MAOI）.....	7
1.5.2 三环类抗抑郁剂（TCA）.....	7
1.5.3 选择性 5-HT 再吸收抑制剂（SSRI）.....	8
1.5.4 去甲肾上腺素再吸收抑制剂（SNRI）.....	8
1.5.5 其他抗抑郁药.....	8

1.6 抑郁症的中医辨证理论.....	9
1.7 抑郁症的中药治疗.....	9
1.8 抗抑郁药受到的争议.....	10
1.9 循证医学简介.....	10
1.9.1 药物的随机对照试验简介.....	11
1.9.2 系统评价.....	11
1.9.3 荟萃分析.....	12
1.10 研究目的.....	12
1.11 抗抑郁药的选择.....	13
1.11.1 西酞普兰.....	14
1.11.2 艾司西酞普兰.....	14
1.11.3 氟西汀.....	14
1.11.4 氟伏沙明.....	14
1.11.5 帕罗西汀.....	15
1.11.6 舍曲林.....	15
1.11.7 疏肝解郁胶囊（不限剂型）.....	15
1.11.8 巴戟天寡糖胶囊（不限剂型）.....	15
1.11.9 逍遥丸（不限剂型）.....	16
1.11.10 解郁丸（不限剂型）.....	16
1.12 论文内容.....	16
第2章 研究方法和系统评价方案.....	18
2.1 研究背景.....	18
2.2 系统评价的目的.....	18
2.3 研究方法.....	19
2.3.1 纳入与排除的方法.....	19
2.3.1.1 研究对象（Participants）.....	19
2.3.1.2 干预措施和对照措施（Intervention and Control）.....	19
2.3.1.3 结局指标（Outcomes）.....	19

2.1.3.4 研究设计 (Designs)	20
2.3.4 搜索策略.....	20
2.3.5 文献筛选.....	20
2.3.6 数据提取.....	21
2.3.7 质量评价.....	21
2.3.8 荟萃分析.....	21
2.3.9 亚组分析和敏感性分析.....	21
2.3.10 发表偏倚和荟萃回归分析.....	21
2.3.11 不良反应事件.....	22
2.3.12 软件应用.....	22
2.4 本章小结.....	22
第3章 SSRI 疗效系统评价的偏倚分析结果.....	24
3.1 文献筛选.....	24
3.2 纳入文献特征.....	25
3.3 质量评估.....	25
3.3.1 PRISMA 检查清单的质量评价.....	25
3.4 荟萃分析结果.....	32
3.4.1 二次荟萃分析 (MMA) 结果.....	32
3.4.2 再次荟萃分析 (MRA) 结果.....	32
3.5 亚组分析.....	33
3.5.1 基于不同药物的亚组分析.....	33
3.5.2 基于不同合并症的亚组分析.....	33
3.5.3 基于不同疗程的亚组分析.....	33
3.6 偏倚分析和荟萃回归分析.....	36
3.7 SSRI 关于药物疗效的系统评价偏倚结果.....	36
第4章 SSRI 治疗抑郁症疗效的系统评价.....	38
4.1 文献筛选.....	38
4.2 纳入文献特征.....	41

4.3 纳入文献的质量评价.....	41
4.3.1 JADAD 评分量表	41
4.3.2 COCHRANE 偏倚风险评估.....	41
4.4 重新荟萃分析 (MAR)	44
4.4.1 基于有效率的荟萃分析.....	44
4.4.2 基于痊愈率的荟萃分析.....	44
4.4.3 基于基线改变情况的荟萃分析.....	44
4.5 亚组分析和敏感性分析.....	44
4.5.1 亚组分析.....	44
4.5.1.1 基于不同药物的亚组分析.....	45
4.5.1.2 基于不同疗程的亚组分析.....	46
4.5.1.3 基于不同量表的亚组分析.....	47
4.5.2 敏感性分析.....	47
4.6 发表偏倚分析.....	47
4.7 不良反应.....	51
4.8 本章小结.....	51
第5章 中药治疗抑郁症疗效的系统评价.....	52
5.1 文献筛选.....	52
5.2 纳入文献特征.....	54
5.3 纳入文献的质量评价.....	54
5.3.1 JADAD 评分量表	54
5.3.2 COCHRANE 偏倚风险评估.....	55
5.4 荟萃分析结果.....	56
5.5 敏感性分析分析结果.....	56
5.6 发表偏倚分析.....	57
5.7 不良反应.....	58
5.8 本章小结.....	58
第6章 研究讨论.....	61

6.2.1 再次荟萃分析 (MRA) 确定荟萃分析结果不同的原因	62
6.2.2 重新荟萃分析 (MAR) 确定荟萃分析结果不同的原因	63
6.2.3 MRA 和 MAR 的比较	63
6.3 纳入文献质量评价	64
6.4 研究限制	64
6.5 研究前景	65
第7章 研究结论	66
参考文献	68



图

图 3.1 SSRI 对比安慰剂的系统评价的检索和筛选过程	24
图 3.2 再次荟萃分析有效率：SSRI 对比安慰剂的荟萃分析	35
图 3.3 再次荟萃分析痊愈率：SSRI 对比安慰剂的荟萃分析	36
图 4.1 SSRI 对比安慰剂的文献检索和筛选过程	38
图 4.2 COCHRANE 偏倚风险评估	43
图 4.3 重新荟萃分析 SSRI 对比安慰剂有效率的荟萃分析	45
图 4.4 重新荟萃分析 SSRI 对比安慰剂痊愈率的荟萃分析	45
图 4.5 重新荟萃分析 SSRI 对比安慰剂基线改变情况的荟萃分析	46
图 5.1 中药治疗抑郁症的文献检索和筛选过程	52
图 5.2 COCHRANE 偏倚风险评估	55
图 5.3 有效率：中成药对比化学药抗抑郁药的疗效	56
图 5.4 痊愈率：中成药对比化学药抗抑郁药的疗效	57
图 5.5 基线改变：中成药对比化学药抗抑郁药的疗效	57
图 5.6 敏感性分析	57

表

表 2.1 数据库检索策略	23
表 3.1 纳入系统评价的特征	26
表 3.2 纳入系统评价的 RCT 的特征	26
表 3.3 重复或与原文献数据不符的 RCT 的基本特征	30
表 3.4 SSRI 对比安慰剂治疗抑郁症	33
表 3.5 基于不同药物的亚组分析	34
表 3.6 基于不同合并症的亚组分析	34
表 3.7 基于不同疗程的亚组分析	34
表 4.1 SSRI 对比安慰剂荟萃分析纳入文献的基本特征	39
表 4.2 JADAD 评分量表	42
表 4.3 基于不同药物的亚组分析	48
表 4.4 基于不同疗程的亚组分析	48
表 4.5 基于不同量表的亚组分析	49
表 4.6 敏感性分析	49
表 5.1 纳入文献的基本特征	53
表 5.2 JADAD 评分量表	54
表 5.3 不良反应情况	59

术语对照

Adverse event	不良反应事件
Bajitian guatang jiaonang; Bajitian guatang capsule	巴戟天寡糖胶囊
Cognitive-behavioral therapy	认知行为治疗
Confidence interval	可信区间
Citalopram	西酞普兰
Chinese patent medicine	中成药
Clinical global impression	临床疗效总评量表
Depression	抑郁症
Double blinded, placebo-controlled	双盲对照
Escitalopram	艾司西酞普兰
Evidence based medicine	循证医学
Efficacy index	疗效指数
Fluoxetine	氟西汀
Fluvoxamine	氟伏沙明
Global disease burden	全球疾病负担
Global improvement	疗效总评
Hamilton depression scale	汉密顿抑郁量表
Jieyu wan; Jieyu pill	解郁丸
Meta-analysis	荟萃分析
Monoamine Hypothesis	单胺假说
Montgomery–Asberg depression rating scale	蒙哥马利-艾森贝格抑郁量表
Meta-meta analysis	二次荟萃分析
Meta-reanalysis	再次荟萃分析
Meta-analysis rerun	重新荟萃分析
Not Available	无报告

Odd ratio	优势比
Paroxetine	帕罗西汀
Randomized controlled trail	随机对照试验
Selective serotonin reuptake inhibitors	选择性 5-HT 再吸收抑制剂
Systematic review	系统评价
Sertraline	舍曲林
Standard mean difference	标准均数差
Shugan jieyu jiaonang; hugan jieyu capsule	疏肝解郁胶囊
Severty of illness	病情严重程度
Transcranial magnetic stimulation	颅磁刺激
World Health Organization	世界卫生组织
Xiaoyao wan; Xiaoyao pill	逍遥丸



术语缩写与对照

AE	不良反应事件	Adverse event
BGC	巴戟天寡糖胶囊	Bajitian guatang jiaonang; Bajitian guatang capsule
CI	可信区间	Confidence interval
CIT	西酞普兰	Citalopram
CGI	临床疗效总评量表	Clinical global impression
ESC	艾司西酞普兰	Escitalopram
EBM	循证医学	Evidence based medicine
EI	疗效指数	Efficacy index
FLU	氟西汀	Fluoxetine
FLV	氟伏沙明	Fluvoxamine
GDB	全球疾病负担	Global disease burden
GI	疗效总评	Global improvement
HAMD	汉密顿抑郁量表	Hamilton depression scale
JYP	解郁丸	Jieyu wan; Jieyu pill
MADR	蒙哥马利-艾森贝格抑郁量表	Montgomery-Asberg depression rating scale
MMA	二次荟萃分析	Meta-meta analysis
MRA	再次荟萃分析	Meta-reanalysis
MAR	重新荟萃分析	Meta-analysis rerun
NA	无报告	Not Available
OR	优势比	Odd ratio
PAR	帕罗西汀	Paroxetine
RCT	随机对照试验	Randomized controlled trail
SSRI	选择性 5-HT 再吸收抑制剂	Selective serotonin reuptake inhibitors
SR	系统评价	Systematic review

SER	舍曲林	Sertraline
SMD	标准均数差	Standard mean difference
SJC	疏肝解郁胶囊	Shugan jieyu jiaonang; hugan jieyu capsule
SI	病情严重程度	Severty of illness
TMS	颅磁刺激	Transcranial magnetic stimulation
WHO	世界卫生组织	World Health Organization
XYP	逍遥丸	Xiaoyao wan; Xiaoyao pill

