

## 综 述

## 帕罗西汀联合小剂量喹硫平治疗抑郁症有效性与安全性的 Meta 分析

陈晓鹭 张 丽 曾金坤 蒙华庆

**【摘要】**目的 系统评价帕罗西汀联合小剂量喹硫平治疗抑郁症的有效性与安全性。方法 计算机检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、CNKI、CBM、VIP 和万方数据库,并手工检索相关文献,检索时间从各数据库建库至 2015 年 9 月 1 日,纳入帕罗西汀联合小剂量喹硫平治疗抑郁症的相关文献,根据纳入排除标准筛选文献并按照改良后的 Jadad 评分量表评估各研究方法学质量,提取治疗有效率、痊愈率及不良反应等相关数据,采用 Stata/SE 12.0 软件进行 Meta 分析。结果 纳入随机对照试验(RCT) 24 个,共 1678 例,所有纳入研究总体质量均较低。Meta 分析结果显示,帕罗西汀联合小剂量喹硫平对抑郁症的有效率 [ $RR = 1.13$ , 95%  $CI(1.04, 1.24)$ ] 及治愈率 [ $RR = 1.37$ , 95%  $CI(1.16, 1.60)$ ] 均优于单用帕罗西汀;在不良反应方面,二者差异无统计学意义 [ $RR = 1.22$ , 95%  $CI(0.97, 1.54)$ ]。结论 帕罗西汀联合小剂量喹硫平治疗抑郁症的有效性优于单用帕罗西汀,且联合用药未增加药物的不良反应。

**【关键词】** 喹硫平;帕罗西汀;抑郁症;Meta 分析

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.06.021

### A meta - analysis of evaluating the effect and safety of paroxetine combined with small - dose quetiapine for the treatment of depression

CHEN Xiao - lu , ZHANG Li , ZENG Jin - kun , MENG Hua - qing

Department of Psychiatry , The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University , Chongqing 400016 , China

**【Abstract】Objective** To evaluate the effect and safety of paroxetine combined with small - dose quetiapine for the treatment of depression. **Methods** We searched the PubMed , EMBASE , Cochrane Library , CNKI , CBM , VIP and Wanfang data from their establishment to September 1<sup>st</sup> 2015 to select the trails that investigated the effect and safety of paroxetine combined with small - dose quetiapine in depression. We used the modified Jadad score to assess the quality of research , and then extract the outcomes such as clinical efficacy rate , recovery rate and adverse reactions , and the meta - analysis was done using Stata/SE 12.0 software. **Results** 24 trails with a total of 1678 cases were included , and all included studies were low overall quality. The meta - analysis showed that the group of paroxetine combined with small - dose quetiapine had higher clinical efficacy rate [ $RR = 1.13$  , 95%  $CI(1.04, 1.24)$ ] and clinical cure rate [ $RR = 1.37$  , 95%  $CI(1.16, 1.60)$ ] when comparing with the group of paroxetine. However , no significant difference was found in the adverse reactions between the two groups [ $RR = 1.22$  , 95%  $CI(0.97, 1.54)$ ]. **Conclusion** The effect of paroxetine combined with small - dose quetiapine in treating depression is superior to the single use of paroxetine , and the combined therapy does not increase the adverse drug reactions.

**【Key words】** Quetiapine; Paroxetine; Depression; Meta - analysis

抑郁症是一种常见的精神疾病,我国抑郁症的患病率为 10% ~ 15% 左右<sup>[1]</sup>,自杀率约为 10%,具有患病率高、死亡率高等特点<sup>[1-2]</sup>,且发病率逐年增

加,日趋年轻化,已成为严重危害人类健康的疾病。抑郁症的主要治疗手段为药物治疗,选择性 5 - 羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)是目前治疗抑郁症的常用药物,但研究发现单用 SSRIs 的抗抑郁治疗起效时间和疗效并不理想<sup>[4-5]</sup>,寻找新一代抗抑郁药物或联合用药成为抑郁症药物治疗的研究热点。喹硫

作者单位: 400016 重庆医科大学附属第一医院精神科

通信作者: 蒙华庆, E-mail: mhq99666@sina.com

平是一种新型非典型抗精神病药物,已有研究发现喹硫平具有抗抑郁作用<sup>[6-7]</sup>,且可以作为抗抑郁药物的增效剂使用<sup>[8-9]</sup>。在目前抑郁症的临床治疗用药方案中,抗精神病药物的联用十分常见,国内已有较多关于帕罗西汀联合喹硫平治疗抑郁症的临床试验发表,但这些研究的样本量较小、对象局限,研究结果尚无统一结论,目前未见关于帕罗西汀联合喹硫平治疗抑郁症的高质量系统评价或 Meta 分析。故本研究对帕罗西汀联合小剂量喹硫平治疗抑郁症的有效性与安全性进行了 Meta 分析,以期为临床抑郁症的联合用药提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入及排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究对象为抑郁症患者,其诊断须符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disease, third edition, CCMD-3)或美国《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth edition, DSM-IV)或《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)抑郁症诊断标准,治疗时间必须达 6 周及以上;②研究

设计类型为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),语种限中英文;③干预措施:研究组为帕罗西汀联合喹硫平(联合组),对照组为单用帕罗西汀(单药组),两组均不可联用其他抗抑郁药物或抗精神病药物;④结局指标至少包括下列一项:治疗有效率、治疗痊愈率、不良反应。

1.1.2 排除标准 ①非随机对照研究如队列研究、病例对照研究等或动物实验;②研究对象为儿童抑郁症、产后抑郁症或源于其他躯体疾病的抑郁症患者等;③合并严重基础疾病的患者,如脊髓病变、高血压、糖尿病等;④资料不完整,如无明确的病例纳入或排除标准,无明确的用药方法、剂量或结局指标。

1.2 检索策略 由两名研究员独立检索 PubMed、Embase.com、Cochrane Library、CNKI、CBM、VIP 和万方数据库,纳入帕罗西汀联合小剂量喹硫平与单用帕罗西汀比较治疗抑郁症的随机对照试验。检索时间均从各数据库建库至 2015 年 9 月 1 日。中文检索词如“帕罗西汀、喹硫平、抑郁症、随机对照试验”,英文检索词如“quetiapine、paroxetine、depression、RCT、randomized controlled trial”,以主题词与自由词相结合的方式进行搜索,具体检索策略见表 1。同时,为了提高查全率,从综述文献的参考文献中进行追溯检索。必要时与原文作者联系获取原始数据。

表 1 检索策略及检索式

	中文数据库	英文数据库
#1	抑郁症 OR 抑郁障碍 OR 抑郁发作	“depression” OR “depressive disorder” OR “tristimania”
#2	喹硫平 OR 奎硫平 OR 富马酸喹硫平 OR 启维 OR 思瑞康	“quetiapine” OR “opens uygur”
#3	选择性 5-HT 再摄取抑制剂	“selective serotonin reuptake inhibitors” OR “SSRIs”
#4	帕罗西汀 OR 赛乐特 OR 舒坦罗 OR 乐友	“paroxetin” OR “paxil” OR “seroxat”
#5	随机对照试验	“randomized controlled trails” OR “RCTs”
#6	#1 AND #2 AND (#3 OR #4) OR #5	#1 AND #2 AND (#3 OR #4) OR #5

注:中文数据库包括 CNKI、CBM、VIP 及万方数据库;英文数据库包括 PubMed、EMBASE 及 Cochrane Library

1.3 文献筛选、质量评价与数据提取 由两名评价员(陈晓鹭 & 张丽)独立根据预先制定的纳入及排除标准筛选文献、提取数据并对纳入研究进行方法学质量评价,并交叉核对,若存在分歧,则通过讨论或由第三位研究员(曾金坤)决定。采用 Endnote X7 软件管理并筛选文献。

使用改良后的 Jadad 评分量表评价纳入文献的质量<sup>[10]</sup>:(1)随机序列的产生:①不恰当:0 分,如采用交替分配的方法如单双号;②不清楚:1 分,如表明为随机试验但未描述随机分配的方法;③恰当:2 分,如计算机产生的随机数字或类似方法。(2)随

机化隐藏:①不恰当:0 分,如交替分配、病历号、星期日数、开放式随机号码表以及任何不能防止分组的可预测性的措施;②不清楚:1 分,如只表明使用随机数字表或其他随机分配方案;③恰当:2 分,如中心或药房控制分配方案、或用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密封不透光的信封或其他使临床医生和受试者无法预知分配序列的方法。(3)盲法:①不恰当:0 分,未采用双盲或盲法的方法不恰当,如片剂和注射剂比较;②不清楚:1 分,如试验陈述为盲法,但未描述方法;③恰当:2 分,如采用了完全一致的安慰剂片或类似方法。(4)退出于失访:

①有: 0 分, 未描述退出与失访数目或理由; ②无: 1 分, 无退出或失访, 或描述了退出与失访的数目或理由。满分为 7 分, 1~3 分为低质量, 4~7 分为高质量。由两名评价员(陈晓鹭 & 张丽) 独立对纳入研究进行质量评价, 若存在分歧则通过讨论或由第三方(曾金坤) 决定。

采用自制的资料提取表提取数据, 主要提取内容为: (1) 有效率、痊愈率: 以汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD) 评分减分率评定疗效, 减分率  $\geq 75\%$  为痊愈;  $50\% \leq$  减分率  $< 75\%$  为显著进步;  $25\% \leq$  减分率  $< 50\%$  为进步; 减分率  $< 25\%$  为无效; 以痊愈和显著进步的患者数计算有效率, 以痊愈患者数计算痊愈率; (2) 不良反应: 分为中枢神经系统不良反应, 如嗜睡、头晕、失眠、乏力、锥体外系副反应等; 消化系统不良反应, 如恶心、呕吐、便秘、肝功损害等; 心血管系统不良反应, 如心动过速、体位性低血压、心电图异常等; 其他并发症, 如出汗、口干、水肿、尿潴留等。

1.4 统计方法 应用 Stata/SE 12.0 软件对数据进行 Meta 分析。对于二分类资料, 采用相对危险度(RR) 及其 95% CI 为效应分析统计量; 采用 Hausmam 检验进行异质性分析, 若  $I^2 \geq 50\%$ , 则认为纳入研究间存在较大的统计学异质性, 采用随机效应模型分析; 若  $I^2 < 50\%$ , 则认为纳入研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型分析; 按抑郁障碍类型进行亚组分析, 包括未描述类型抑郁症(即文献中未描述抑郁症的类型)、双重抑郁、难治性抑郁、老年抑郁、伴躯体症状抑郁; 按不良反应的类型如中枢神

经系统、消化系统、心血管系统、其他等分亚组进行分析。使用漏斗图分析发表偏倚。Meta 分析的检验水准为  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结 果

2.1 文献筛选结果 初步检索共检获 430 篇文献, 经过查重、阅读题目、摘要及全文后, 最终纳入 24 个 RCT<sup>[11-34]</sup> 共 1678 例患者, 其中未描述类型抑郁症 9 篇, 双重抑郁症 7 篇, 难治性抑郁 3 篇, 老年抑郁 3 篇, 伴躯体症状抑郁 2 篇。文献筛选流程及结果见图 1。纳入文献的基本情况见表 2。

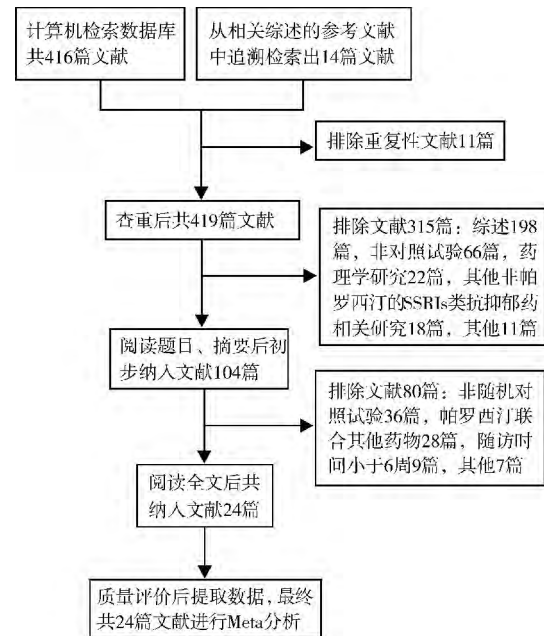


图 1 文献筛选流程图

表 2 纳入研究基本情况

纳入研究	抑郁类型	样本量(n)		T 组剂量(mg/d)		C 组剂量(mg/d)	治疗时间 (周)	结局 指标
		T 组	C 组	帕罗西汀	喹硫平	帕罗西汀		
王萍 2015 <sup>[11]</sup>	未描述类型	40	40	20~30	50~200	20~30	8	①②
袁刚 2014 <sup>[12]</sup>	未描述类型	28	27	10~40	50~300	10~40	4	①②③
黄秀春 2014 <sup>[13]</sup>	未描述类型	30	30	20~60	100~600	20~60	8	①②
李玉焕 2009 <sup>[14]</sup>	未描述类型	30	30	20	100	20	8	①②③
滕凤霞 2015 <sup>[15]</sup>	未描述类型	67	67	20~60	50~300	20~60	5	③
陈庆瑜 2013 <sup>[16]</sup>	未描述类型	34	34	10~40	25~200	10~40	8	①②
张继涛 2012 <sup>[17]</sup>	未描述类型	30	30	20~40	50~300	20~40	6	①②
钟薇 2008 <sup>[18]</sup>	未描述类型	40	40	10~40	50~200	10~40	8	①②③
台勇 2008 <sup>[19]</sup>	未描述类型	35	35	10~40	25~200	10~40	8	①②
董梅 2015 <sup>[20]</sup>	双重抑郁症	32	32	20~50	100~450	20~50	8	①②
向小妹 2012 <sup>[21]</sup>	双重抑郁症	27	27	20~60	100~600	20~60	12	①②
王新法 2011 <sup>[22]</sup>	双重抑郁症	34	32	20~60	20~600	20~60	12	①②③

续表 2:

繆从毅 2013 <sup>[23]</sup>	双重抑郁症	30	30	20~60	100~600	20~60	12	①②
宋宇春 2013 <sup>[24]</sup>	双重抑郁症	30	30	20~60	100~600	20~60	8	①②③
乔宏 2013 <sup>[25]</sup>	双重抑郁症	42	42	20~60	100~600	20~60	12	①②③
杨俊 2013 <sup>[26]</sup>	双重抑郁症	35	35	20~50	100	20~50	12	③
徐开营 2014 <sup>[27]</sup>	难治性抑郁	30	30	20~40	100~200	20~40	8	①②
李淑华 2010 <sup>[28]</sup>	难治性抑郁	30	31	20~40	25~50	20~10	8	①②③
于永达 2009 <sup>[29]</sup>	难治性抑郁	30	33	20~40	25~50	20~40	8	①②③
吴芸 2014 <sup>[30]</sup>	老年抑郁症	30	30	10~40	50	10~40	8	③
梁震韬 2009 <sup>[31]</sup>	老年抑郁症	35	44	10~40	50~400	10~40	6	①②③
赵惠芳 2008 <sup>[32]</sup>	老年抑郁症	30	30	20~30	50~200	20~30	6	①②
欧阳华 2015 <sup>[33]</sup>	伴躯体症状抑郁症	50	50	40	25	40	6	①②③
姚雪强 2013 <sup>[34]</sup>	伴躯体症状抑郁症	35	35	10	50~300	10	6	①②③

注: T 组为治疗组(帕罗西汀联合喹硫平), C 组为对照组(单用帕罗西汀); 结局指标: ①治愈率; ②有效率; ③不良反应

2.2 纳入文献的质量评价结果 纳入的 24 篇 RCT 中有 4 篇高质量 RCT 仅占 46.67%(10/24) 故纳入中 Jadad 评分为 3 分的有 14 篇 4 分的有 6 篇 5 分 文献的总体质量较低。方法学质量评价结果见表 3。

表 3 纳入研究质量评价结果

纳入研究	质量评价				Jadad 评分
	随机序列的产生	随机化隐藏	盲法	退出与失访	
王萍 2015 <sup>[11]</sup>	1	1	0	1	3
袁刚 2014 <sup>[12]</sup>	2	1	1	1	5
黄秀春 2014 <sup>[13]</sup>	1	1	1	1	4
李玉焕 2009 <sup>[14]</sup>	1	1	0	1	3
滕凤霞 2015 <sup>[15]</sup>	2	1	0	1	4
陈庆瑜 2013 <sup>[16]</sup>	1	1	0	1	3
张继涛 2012 <sup>[17]</sup>	1	1	0	1	3
钟薇 2008 <sup>[18]</sup>	1	1	1	1	4
台勇 2008 <sup>[19]</sup>	1	1	1	1	4
董梅 2015 <sup>[20]</sup>	1	1	0	1	3
向小妹 2012 <sup>[21]</sup>	1	1	0	1	3
王新法 2011 <sup>[22]</sup>	2	1	1	1	5
繆从毅 2013 <sup>[23]</sup>	1	1	0	1	3
宋宇春 2013 <sup>[24]</sup>	1	1	0	1	3
乔宏 2013 <sup>[25]</sup>	1	1	0	1	3
杨俊 2013 <sup>[26]</sup>	1	1	0	1	3
徐开营 2014 <sup>[27]</sup>	1	1	0	1	3
李淑华 2010 <sup>[28]</sup>	1	1	0	1	3
于永达 2009 <sup>[29]</sup>	1	1	0	1	3
吴芸 2014 <sup>[30]</sup>	1	1	1	1	4
梁震韬 2009 <sup>[31]</sup>	1	1	0	1	3
赵惠芳 2008 <sup>[32]</sup>	2	1	1	1	5
欧阳华 2015 <sup>[33]</sup>	2	1	1	1	5
姚雪强 2013 <sup>[34]</sup>	1	1	1	1	4

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 有效率及痊愈率比较 共 21 个研究报道了两种治疗方式的有效率及痊愈率 异质性检验结果提示各研究间无统计学异质性( 有效率:  $I^2 = 0.0\%$ ; 痊

愈率:  $I^2 = 0.0\%$ ) ,采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示: 联用组治疗抑郁症的有效率及痊愈率均高于单药组 [有效率:  $RR = 1.13$  95%  $CI(1.04, 1.24)$ ; 痊愈率:  $RR = 1.37$  95%  $CI(1.16, 1.60)$  ]。见表 4。

表 4 治疗组和对照组疗效比较 Meta 分析结果

结局指标	抑郁类型	纳入研究数	异质性		效应模型	RR( 95% CI)
			$I^2$ (%)	P		
有效率	-	21	0.0	0.999	固定	1.13(1.04, 1.24)
	未描述类型	8	0.0	0.909	固定	1.12(0.97, 1.29)
	双重抑郁症	6	0.0	0.988	固定	1.16(0.98, 1.38)
	难治性抑郁症	3	0.0	0.570	固定	1.14(0.88, 1.48)
	老年抑郁症	2	0.0	0.913	固定	1.03(0.81, 1.33)
	伴躯体症状抑郁症	2	0.0	0.463	固定	1.21(0.93, 1.58)
痊愈率	-	21	0.0	1.000	固定	1.37(1.16, 1.60)
	未描述类型	8	0.0	0.982	固定	1.37(1.05, 1.78)
	双重抑郁症	6	0.0	0.999	固定	1.33(0.96, 1.84)
	难治性抑郁症	3	0.0	0.542	固定	1.58(0.93, 2.68)
	老年抑郁症	2	0.0	0.636	固定	1.14(0.70, 1.85)
	伴躯体症状抑郁症	2	0.0	0.861	固定	1.37(1.16, 1.60)

2.3.2 不良反应比较 共 14 个研究报道了两种治疗方式的不良反应 ,异质性检验结果提示研究间异质性接近 50% ( $I^2 = 49.4\%$ ) ,故仍采用随机效应模

型分析。Meta 分析结果显示联用组的不良反应发生率与单药组相比无统计学差异 [ $RR = 1.22$  , 95%  $CI(0.97, 1.54)$  ]。见表 5。

表 5 治疗组和对照组不良反应比较 Meta 分析结果

结局指标	抑郁/ 不良反应类型	纳入研究数	异质性		效应模型	RR( 95% CI)
			$I^2$ (%)	P		
不良反应	-	14	49.4	0.019	随机	1.22(0.97, 1.54)
	未描述类型	4	69.4	0.020	随机	1.27(0.71, 2.30)
	双重抑郁症	4	0.0	0.812	随机	1.15(0.82, 1.61)
	难治性抑郁症	2	0.0	0.761	随机	1.21(0.58, 2.54)
	老年抑郁症	2	0.0	0.465	随机	2.60(1.28, 3.32)
	伴躯体症状抑郁症	2	67.0	0.082	随机	0.93(0.60, 1.45)
不良反应	-	37	5.6	0.373	固定	1.17(1.00, 1.37)
	中枢神经系统	14	35.9	0.088	固定	1.34(1.04, 1.72)
	消化系统	12	0.0	0.971	固定	1.02(0.81, 1.29)
	心血管系统	6	0.0	0.929	固定	2.34(1.19, 4.60)
	其他	5	7.5	0.364	固定	0.74(0.44, 1.24)

2.4 亚组分析 亚组分析结果显示: ①联用组对各型抑郁症的有效率与单药组相比差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) ; ②联用组对未描述类型及伴躯体症状抑郁症的痊愈率较单药组高 ( $P < 0.05$ ) ,但对其他类型抑郁症二者差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) ;

③联用组治疗老年抑郁症的不良反应发生率较单药组高 ( $P < 0.05$ ) ,但对其他类型抑郁症二者无统计学差异 ( $P > 0.05$ ) ; ④不良反应分析显示: 联用组中枢神经系统及心血管系统并发症的发生率较单用组高 ( $P < 0.05$ ) ,而消化系统及其他系统不良反应差

异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 4、表 5。

2.5 发表偏倚 两组的有效率、痊愈率及不良反应发生率相比较的漏斗图基本对称,提示以上 3 个指标存在发表偏倚的可能性较小。见图 2、图 3、图 4。

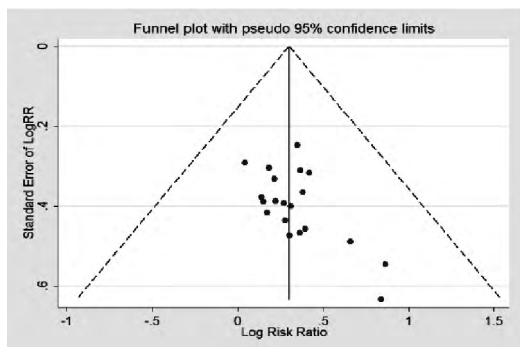


图 2 基于有效率的漏斗图(21 个 RCT)

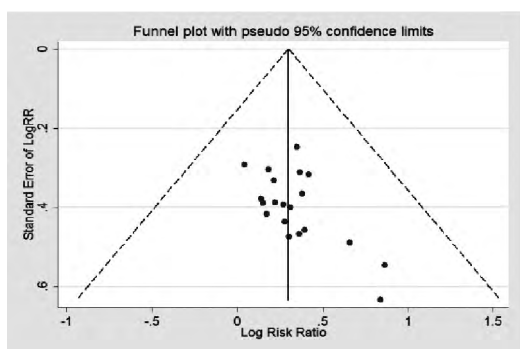


图 3 基于痊愈率的漏斗图(21 个 RCT)

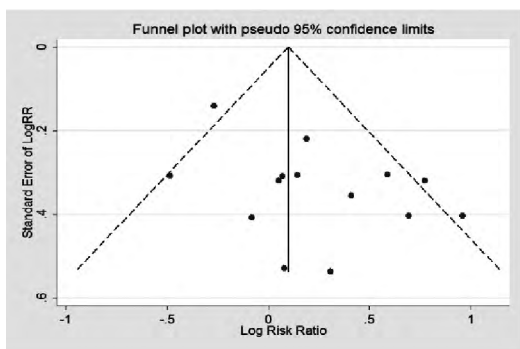


图 4 基于不良反应的漏斗图(14 个 RCT)

### 3 讨 论

抑郁症的发病被认为与去甲肾上腺素(NE)和 5-羟色胺(5-HT)等单胺类神经递质的功能低下有关<sup>[35-36]</sup>。SSRIs 通过抑制 5-HT 再摄取,增加突触间隙中 5-HT 的浓度而缓解抑郁症状,在临床上应用较广泛<sup>[37-38]</sup>。但近几年的研究发现单用 SSRIs 如帕罗西汀等抗抑郁药物的效果往往差强人意<sup>[4-5]</sup>。故探索 SSRIs 与非典型抗精神病药物联用

治疗抑郁症的疗效是目前的研究热点。喹硫平是一种新型的具有抗抑郁作用的非典型抗精神病药物,研究发现喹硫平具有广泛的多受体拮抗作用,能阻断 5-HT 及多巴胺受体,中等剂量时对 5-HT<sub>2C</sub> 受体的拮抗作用和 5-HT<sub>1A</sub> 受体的部分激动作用可改善情感和认知功能<sup>[39-40]</sup>。这些研究解释了喹硫平在治疗抑郁和焦虑方面的作用。

本研究对 24 篇帕罗西汀联合喹硫平治疗抑郁症的 RCT 进行分析,结果发现联用组有效率及痊愈率优于单药组,但二者不良反应无明显差异。共有 21 篇 RCT 比较了联用组和单药组治疗抑郁症的有效率和痊愈率,Meta 分析结果显示帕罗西汀联合喹硫平治疗抑郁症的有效率及痊愈率均优于单用帕罗西汀,这可能与喹硫平和 5-HT<sub>2</sub> 受体、多巴胺受体等均有高度的亲和力有关。帕罗西汀联合喹硫平治疗未描述类型抑郁症及伴躯体症状抑郁症的痊愈率较单用帕罗西汀组高,而治疗其他类型抑郁症痊愈率无明显差异。可能有如下原因:①未描述类型抑郁症患者的病情较轻,而其他类型抑郁症如难治性抑郁症患者病情较重或存在耐药等;②纳入研究的治疗时间较短而帕罗西汀起效时间较长;③纳入研究样本量小,质量不高;而以上结果可能预示帕罗西汀联合喹硫平更适于单用帕罗西汀无效或起效缓慢的抑郁症患者,联合用药对双重抑郁症、难治性抑郁等的疗效仍需大样本高质量研究进一步证实。共 14 个 RCT 报道了联用组和单药组治疗后的不良反应。各研究间异质性较大,考虑可能与各研究质量参差不齐及对不良反应的干预措施差别有关,如各研究对不良反应的定义不同、处理方案不同等。Meta 分析结果显示帕罗西汀联合喹硫平治疗抑郁症的不良反应与单用帕罗西汀组相比没有明显差异,提示联合用药未增加不良反应。亚组分析显示联合组治疗老年抑郁症的不良反应较单用组高,而其他类型两组差异无统计学意义。可能有如下原因:①老年抑郁症患者病情较重,可能有其他显性或隐性的基础疾病,老年患者对药物不良反应耐受较差;②纳入的各研究对不良反应诊断标准不同;③本 Meta 分析纳入研究的样本量均较小,且质量不高。以上结果提示联合用药对老年抑郁症治疗时要注意患者的药物不良反应,必要时可能需要对症处理。不良反应类型分析显示联用组在中枢神经系统和心血管系统的不良反应较单药组高,在消化系统及其他系统不良反应上两者差异无统计学意义。原因可能有:①喹硫平与 5-HT<sub>2</sub> 受体、多巴胺受体等有高度的亲和力,这些受体的激动或抑制均会产生相应

的神经精神症状;②喹硫平与肾上腺素能受体也有一定亲和力,而肾上腺素能受体主要分布在血管、心脏等交感神经,因此会产生心血管系统相应症状。纳入研究报道的不良反应用约十余种,其中联合组常见的不良反应包括乏力、头晕、便秘、口干、心动过速、体位性低血压等,单药组常见的不良反应包括嗜睡、失眠、焦虑、头晕、恶心、便秘、口干、胃肠胀气等。所有不良反应经对症处理后均有效缓解,未影响患者的生活质量,因此不会影响联合用药方案的临床应用。

本研究纳入了近几年较新的文献,可为临床决策提供最新的证据支持;按抑郁症类型及不良反应的类型进行了亚组分析,较深入地探讨了联合用药治疗不同类型抑郁症的有效性及其安全性。但仍存在一定的局限性:①检索文献时未将处于发表状态及未发表的手稿考虑到纳入标准中;②未明确提供纳入和排除研究的清单,如排除了哪些研究、排除理由如何等;③纳入随机对照研究的报告不规范,如未描述随机分组及分配隐藏的方法、盲法描述不清楚等,导致纳入文献质量不高;④纳入的单个研究样本量小、患者抑郁类型及病情程度的差异可能会增加各研究之间的异质性。

根据本次 Meta 分析过程中发现的问题,提示今后本领域相关临床研究应主要集中在以下几个方面:①开展大样本、多中心的帕罗西汀联合喹硫平治疗抑郁症的有效性及安全性的随机对照试验,且适当延长随访时间;②规范各研究的实施、报告过程,如随机对照试验需详细描述随机方法、分配隐藏、盲法、失访等;③将抗抑郁药联合非典型抗精神病药治疗抑郁症的研究点扩展到其他抗抑郁药和(或)其他非典型抗精神病药,如帕罗西汀联合奥氮平或利培酮等,氟西汀或度洛西汀联合喹硫平等。

综上所述,帕罗西汀联合小剂量喹硫平治疗抑郁症的疗效优于单用帕罗西汀,且联合用药未增加药物的不良反应。纳入研究的低质量可能会降低该系统评价的可靠性,尚需大样本高质量研究进一步验证本研究结果。

### 参 考 文 献

[1] Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, et al. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction [J]. Arch Gen Psychiatry, 2010, 67(10): 1012-1024.

[2] Hofmann SG, Sawyer AT, Witt AA, et al. The effect of mindfulness based therapy on anxiety and depression: a meta-analysis review [J]. J Consult Clin Psychol, 2010, 78(2): 169-183.

[3] 杜静,汪凯. 抑郁症的注意功能研究进展 [J]. 国际精神病学杂志, 2006, 33(3): 141-145.

[4] Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, et al. Report by the ACNP task force on response and remission in major depression disorder [J]. Neuropsychopharmacology, 2006, 31(9): 1841-1853.

[5] 张少丽,石少波. 抑郁症治疗的研究进展 [J]. 精神医学杂志, 2008, 21(2): 156-160.

[6] Maneeton N, Maneeton B, Srisurapanont M, et al. Quetiapine monotherapy in acute phase for major depression disorder: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials [J]. BMC Psychiatry, 2012, 12: 160.

[7] Calabrese JR, Keckpe JR, Macfadden W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression [J]. Am J Psychiatry, 2005, 162(7): 1351-1360.

[8] Nierenberg AA, Katz J, Fava M. A critical overview of the pharmacologic management of treatment resistant depression [J]. Psychiatr Clin North Am, 2007, 30(1): 13-29.

[9] Bogart GT, Chavez B. Safety and efficacy of quetiapine in bipolar depression [J]. Ann Pharmacother, 2009, 43(11): 1848-1856.

[10] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.

[11] 王萍,姜波,方向明,等. 帕罗西汀联合喹硫平治疗抑郁症的临床实效性及其不良反应综合研究 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(1): 88-90.

[12] 袁刚,杨通林. 帕罗西汀联合喹硫平治疗抑郁症的疗效观察 [J]. 中国药业, 2014, 23(14): 33-35.

[13] 黄秀春. 帕罗西汀联合喹硫平治疗抑郁症的疗效观察 [J]. 国际精神病学杂志, 2014, 41(3): 138-141.

[14] 李玉焕,刘振静,高雪艳,等. 帕罗西汀联合喹硫平治疗抑郁症的对照研究 [J]. 精神医学杂志, 2009, 22(1): 23-24.

[15] 滕凤霞. 抑郁症患者应用喹硫平联合帕罗西汀治疗的效果分析 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(22): 163-164.

[16] 陈庆瑜,徐爱群,谭雅仪. 帕罗西汀合并小剂量喹硫平治疗抑郁症的临床观察 [J]. 吉林医学, 2014, 35(3): 536-537.

[17] 张继涛,王东娜. 喹硫平对帕罗西汀治疗抑郁症的增效作用 [J]. 临床合理用药, 2012, 5(7B): 73-74.

[18] 钟薇,王立. 帕罗西汀合并小剂量喹硫平治疗抑郁症的临床观察 [J]. 中国民康医学, 2008, 20(23): 2749-2752.

[19] 台勇,徐大利,应雪,等. 帕罗西汀合并小剂量喹硫平治疗抑郁症的临床观察 [J]. 中国社区医师, 2008, 10(23): 77-78.

[20] 董梅. 帕罗西汀合用喹硫平治疗双重抑郁症 64 例临床分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(36): 78-79.

[21] 向小妹,吴红军,潘彬斌. 帕罗西汀合用喹硫平治疗双重抑郁症的疗效和安全性分析 [J]. 中国药物经济学, 2012, 4(4): 48-49.

[22] 王新法,吴焕,姜涛. 帕罗西汀合用喹硫平治疗双重抑郁症的随机开放试验 [J]. 临床精神病学, 2011, 25(3): 196-199.

[23] 繆从毅,王宇峰. 帕罗西汀联合喹硫平治疗双重抑郁症疗效观察 [J]. 求医问药, 2013, 11(3): 269-270.

[24] 宋宇春. 帕罗西汀联合喹硫平治疗 30 例双重抑郁症的疗效分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(13): 2997-2998.

[25] 乔宏. 帕罗西汀联合喹硫平治疗双重抑郁症的疗效和安全性评价 [J]. 中国民康医学, 2013, 25(22): 66-71.

(下转附 1 页)

儿童青少年是家庭的希望,是国家的未来。在我国,由于受发展中国家家庭和社会环境必然遭遇的各方面变迁因素的影响,儿童青少年学校恐惧症的发生已经进入多发、高发期,并引起临床医生、教育工作者及家长的关注和重视。随着国内心理治疗事业的发展进步,加上很多发达国家针对此问题的应对干预方法给我们提供了一定的借鉴,改善儿童青少年学校恐惧症这一心理问题的预防和心理干预措施会日趋成熟。

### 参 考 文 献

- [1] 静进. 儿童青少年厌学和拒绝上学的诊断与治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2007, 22(3): 172-174.
- [2] 钱昀, 施慎逊, 杜亚松, 等. 学校恐惧症的研究进展[J]. 上海精神医学, 2005, 17(2): 112-114.
- [3] Neville J, Gail A. School refusal in children and adolescent: a review of the past 10 years[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2001, 40(2): 197-205.
- [4] Mcshane G, Walter G, Rey M. Characteristics of adolescents with school refusal[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2001, 35(6): 822-826.
- [5] 童俊. 人格障碍的心理咨询与治疗[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 274.
- [6] Chethik M. 儿童心理治疗技术[M]. 高桦, 闵容, 译. 北京: 中国轻工业出版社, 2002: 5, 7, 17.
- [7] Gelder M, Harrison P, Cowen P. 牛津精神病学教科书[M]. 5版. 刘协和, 李涛, 译. 成都: 四川大学出版社, 2010: 92.
- [8] 任榕娜, 陈新民, 林茂英, 等. 情绪障碍患儿气质类型的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(1): 31-32.
- [9] 罗伯特·费尔德曼. 发展心理学——人的毕生发展[M]. 6版. 苏彦捷, 邹丹, 译. 北京: 世界图书出版公司, 2013: 227-229.
- [10] 邹小兵, 静进. 发育和行为儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 280-282.
- [11] 李玉焕. 儿童青少年情绪、行为问题及相关因素的概述[J]. 四川精神卫生, 2010, 23(1): 60-63.
- [12] 秦晓霞, 黄永进. “学校恐怖症”的临床特点与心理社会因素分析[J]. 中国心理卫生杂志, 2000, 14(5): 346-347.
- [13] 张秀阁. 农村青少年自我意识与父母教养方式研究[J]. 健康心理学杂志, 2003, 11(3): 168-169, 172.
- [14] 答会明. 父母教养方式与孩子的自信、自尊、自我效能及心理健康水平的相关研究[J]. 中国健康教育, 2002, 18(8): 483-486.
- [15] 赵静波, 梁军林, 刘珍妮, 等. 初中生智力、父母教养方式与学习成绩探讨[J]. 中国心理卫生杂志, 1999, 13(4): 234.
- [16] 王莹. 父母养育方式对个体心理发展的影响[J]. 四川精神卫生, 2007, 20(3): 附4-附5.
- [17] 刘建榕, 刘金花. 初中生心理健康与气质、父母教养方式的关系[J]. 心理科学, 2000, 23(6): 659-663.
- [18] 大卫·萨夫, 吉儿·萨夫. 客体关系家庭治疗[M]. 童俊, 丁瑞佳, 译. 北京: 世界图书出版公司, 2012: 347, 360-361.
- [19] Prout HT, Brown DT. 儿童青少年心理咨询与治疗[M]. 林丹华, 吴波, 李一飞, 等, 译. 北京: 中国轻工业出版社, 2002: 142-145, 147-151.
- (收稿日期: 2015-03-21)
- 
- (上接第 556 页)
- [26] 杨骏. 帕罗西汀联合喹硫平治疗双重抑郁疗效分析[J]. 中国民康医学, 2013, 25(24): 56-57.
- [27] 徐开营, 赵洁, 沈利. 喹硫平辅助治疗难治性抑郁症的临床观察[J]. 中国伤残医学, 2014, 22(6): 147-148.
- [28] 李淑华, 高树河. 小剂量喹硫平合并帕罗西汀治疗难治性抑郁症的临床观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 32(2): 228-229.
- [29] 于永达. 小剂量喹硫平合并帕罗西汀治疗难治性抑郁症的临床观察[J]. 航空航天医药, 2009, 20(9): 45-46.
- [30] 吴芸, 王瑶, 成栋, 等. 帕罗西汀合并小剂量喹硫平治疗老年抑郁症的对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2014, 24(3): 188-189.
- [31] 梁震韬, 梅刚, 李晶晶. 喹硫平联合帕罗西汀治疗老年期抑郁症的对照研究[J]. 四川精神卫生, 2009, 22(4): 226-227.
- [32] 赵惠芳, 王翠敏, 张月卿, 等. 帕罗西汀合并喹硫平治疗老年抑郁症疗效观察[J]. 临床精神医学杂志, 2008, 18(1): 61-62.
- [33] 欧阳华, 耿彩虹, 张清清, 等. 小剂量喹硫平联合帕罗西汀治疗躯体形式障碍疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(3): 273-276.
- [34] 姚雪强, 朱毅平. 帕罗西汀联合小剂量喹硫平治疗抑郁症躯体症状 35 例[J]. 中国药业, 2013, 22(3): 39-40.
- [35] Michl LC, McLaughlin KA, Shepherd K, et al. Rumination as a mechanism linking stressful life events to symptoms of depression and anxiety: longitudinal evidence in early adolescents and adults[J]. J Abnorm Psychol, 2013, 122(2): 339-352.
- [36] Jasinska AJ, Lowry CA, Burmeister M, et al. Serotonin transporter gene, stress, and raphe-raphe interactions: a molecular mechanism of depression[J]. Trends Neurosci, 2012, 35(7): 395-402.
- [37] Gur TL, Kim DR, Epperson CN. Central nervous system effects of prenatal selective serotonin reuptake inhibitors: sensing the signal through the noise[J]. Psychopharmacology (Berl), 2013, 227(4): 567-582.
- [38] Wang C, Zhang N, Zhang YL, et al. Comparison of the neurobiological effects of attribution retraining group therapy with those of selective serotonin reuptake inhibitors[J]. Braz J Med Biol Res, 2013, 46(3): 318-326.
- [39] Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, et al. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity[J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(10): 2303-2312.
- [40] Altamura AC, Moliterno D, Paletta S, et al. Effect of quetiapine and norquetiapine on anxiety and depression in major psychoses using a pharmacokinetic approach: a prospective observational study[J]. Clin Drug Invest, 2012, 32(3): 213-219.
- [41] Frey BN, Haber E, Menders GC, et al. Effects of quetiapine extended release on sleep and quality of life in midlife women with major depression disorders[J]. Arch Womens Ment Health, 2013, 16(1): 83-85.
- [42] Pathak S, Finding RL, Earley WR. Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Clin Psychiatry, 2013, 74(1): 100-109.
- (收稿日期: 2015-11-07)