

氨磺必利和利培酮治疗老年精神分裂症的效果和安全性 Meta 分析

许国生, 车 鹏, 胡 俊, 黄 可, 黎林果, 汤道雄

(四川省精神卫生中心·绵阳市第三人民医院, 四川 绵阳 621000)

【摘要】 目的 系统评价氨磺必利和利培酮治疗老年精神分裂症的效果和安全性, 为老年精神分裂症患者药物治疗的选择提供参考。**方法** 检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据库、维普数据库, 纳入关于氨磺必利和利培酮治疗老年精神分裂症效果和安全性随机对照试验(RCT)。由两名评价员独立评价文献质量和提取数据, 采用 RevMan 5.3 进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 7 篇 RCT, Meta 分析结果显示: ①老年精神分裂症患者使用氨磺必利和利培酮治疗后 2 周、4 周、6 周、8 周的 PANSS 总评分比较差异无统计学意义($P>0.05$); ②老年精神分裂症患者使用氨磺必利与利培酮治疗后 4 周、8 周阴性症状评分差异无统计学意义($P>0.05$); ③老年精神分裂症患者使用氨磺必利与利培酮治疗后 4 周、8 周阳性症状评分差异无统计学意义($P>0.05$); ④氨磺必利组和利培酮组失眠、心动过速、震颤、头晕、头痛、静坐不能、肌肉强直、胃肠反应比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 氨磺必利和利培酮在治疗老年精神分裂症的效果和安全性相当。

【关键词】 氨磺必利; 利培酮; 老年; 精神分裂症; Meta 分析

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20200319001

Efficacy and safety of amisulpride and risperidone in the treatment of senile schizophrenia: a Meta-analysis

Xu Guosheng, Che Peng, Hu Jun, Huang Ke, Li Linguo, Tang Daoxiong

(Sichuan Mental Health Center·The Third Hospital of Mianyang, Mianyang 621000, China)

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of amisulpride and risperidone in the treatment of senile schizophrenia, and to provide reference for the selection of drug. **Methods** All literature were searched in PubMed, Cochrane Library, Embase, CNKI, Wanfang database and Weipu database. The randomized controlled trials (RCT) on the efficacy and safety of amisulpride and risperidone in the treatment of senile schizophrenia were included. Two reviewers evaluated the quality of the literature and extracted data independently, then used RevMan 5.3 for Meta-analysis. **Results** A total of 7 RCTs were included. Meta-analysis results showed as below: ① There was no statistically significant difference in the total PANSS scores of 2 weeks, 4 weeks, 6 weeks, and 8 weeks after treatment with amisulpride and risperidone in senile patients with schizophrenia ($P>0.05$). ② There was no statistically significant difference in the negative symptom scores of 4 and 8 weeks after treatment with amisulpride and risperidone in senile schizophrenia ($P>0.05$). ③ There was no statistically significant difference in the positive symptom scores of 4 and 8 weeks after treatment with amisulpride and risperidone in senile schizophrenia ($P>0.05$). ④ No difference was found in the occurrence of insomnia, tachycardia, tremor, dizziness, headache, akathisia, muscle rigidity and gastrointestinal reactions in the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Amisulpride and risperidone have equivalent efficacy and safety in the treatment of senile schizophrenia.

【Keywords】 Amisulpride; Risperidone; Senile; Schizophrenia; Meta-analysis

老年精神分裂症包括老年期首发的精神分裂症以及早年发病迁延不愈至老年期或老年期复发的精神分裂症, 是一种常见的精神疾病, 其临床症状构成复杂, 且随年龄增长, 阴性症状逐渐加重^[1]。随着我国人口的老齡化, 老年精神分裂症患者增多, 不仅严重影响老年人的心身健康, 而且给家庭

和社会带来沉重的负担^[2]。药物治疗是目前治疗老年精神分裂症的主要方法, 但不同的药物疗效不同^[3]。随着老年人的组织结构和生理功能的衰退, 机体对药物的吸收、代谢发生改变, 更容易出现药物不良反应^[4]。加之多数老年人常合并多种内科疾病, 需同时服用多种药物, 对药物的安全性要求更

高,因此,在选择药物时需更加谨慎^[5]。

氨磺必利与利培酮均为第二代抗精神病药,都有一定的抗精神病作用。氨磺必利是一种选择性多巴胺 D₂、D₃受体阻断药,具有独特的作用机制。研究显示,其对精神分裂症患者的阳性症状及阴性症状均有良好效果^[6]。使用氨磺必利治疗精神分裂症患者的效果较好,能减少不良反应,而利培酮会对内分泌和代谢功能造成不同程度的影响,并发症较多,不利于患者预后^[7]。目前使用氨磺必利和利培酮治疗老年精神分裂症的临床研究较多,但关于疗效的结果各异。老年精神分裂症患者使用氨磺必利与利培酮治疗的效果和安全性评估尚无循证依据,故本研究运用Meta分析方法评估氨磺必利与利培酮治疗老年精神分裂症患者的效果与安全性,以期老年精神分裂症患者药物治疗的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献的纳入与排除标准

纳入标准:①研究对象符合《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)、《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《国际疾病分类(第10版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)诊断标准的老年精神分裂症患者,且年龄>55岁;②研究设计为随机对照试验;③不同组别的患者分别接受氨磺必利和利培酮治疗;④结局指标包括阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)总评分、阴性症状评分、阳性症状评分及并发症情况等;⑤中英文文献。排除标准:①研究对象无明确的诊断标准;②未设对照组或组间均衡性差,无可比性;③未采用PANSS进行评定。

1.2 文献检索策略

检索PubMed、Cochrane Library、Embase、万方数据库、中国知网、维普数据库,获取文献后进一步检索相关文献的参考文献。检索时限为建库至2019年12月31日。中文检索词:氨磺必利、利培酮、随机对照试验、精神分裂症。英文检索词为:Amisulpride、Risperidone、Randomized controlled trial、Schizophrenia。

1.3 文献筛选及质量评估

文献资料由两名评价员交叉核对,根据自制表格收集各文献的第一作者、发表时间、样本量、患者年龄、病程、脱落数、干预措施、结局指标等资料。如有分歧,则通过讨论解决。纳入文献的方法学质量使用改良Jadad表^[8]进行评分,主要项目:①随机分组;②盲法;③退出、失访与意向性分析;④分配隐藏。其中1~3分为低质量,4~7分为高质量。

1.4 统计方法

采用RevMan 5.3进行Meta分析,将资料定量综合,计数资料及计量资料分别以比值比(OR)、标准化均数差(SMD)及其95%CI表示。采用I²及χ²检验各研究结果间的异质性。若数据间异质性较小(I²<50%,P≥0.05),则采用固定效应模型进行Meta分析;若数据间异质性较大(I²≥50%,P<0.05),则采用随机效应模型进行Meta分析。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检出文献688篇,删除重复文献348篇,阅读标题初筛删除261篇,阅读摘要及全文后删除72篇,最终纳入7篇^[9-15]随机对照研究。文献筛选流程图见图1。

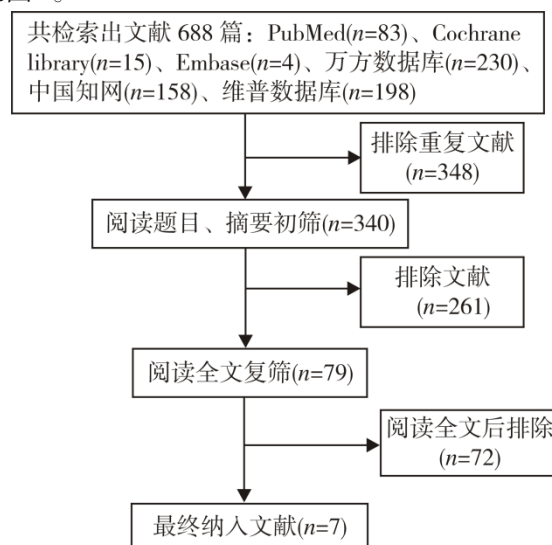


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献基本情况

纳入的7篇^[9-15]随机对照研究中,共536例患者,其中1篇为英文文献,6篇为中文文献。氨磺必利剂量范围50~800 mg/d,利培酮剂量范围0.5~16 mg/d,药物使用方式均为口服,观察时间为治疗后1~12周。纳入文献基本特征见表1。

表 1 纳入文献基本特征

纳入文献	分组	例数(n)	年龄(岁)	病程(年)	脱落(n)	干预措施	结局指标
Riedel 等 ^[9] 2009 年	氨磺必利	38	-	-	7	100~400 mg/d	①②③④
	利培酮		-	-	6	1~4 mg/d	
齐波 ^[10] 2017 年	氨磺必利	102	68.0±4.4	15.2±2.3	0	0.1 bid, 7 天内增加至 200 mg tid	①④
	利培酮		67.0±3.8	13.2±1.3	0	1 mg qd, 7 天内增加至 3 mg bid	
马衡等 ^[11] 2015 年	氨磺必利	87	65.0±4.1	25.8±7.4	3	100 mg/d, 14 天内增加至 100~300 mg/d	①②③④
	利培酮		65.0±4.3	21.4±0.8	0	1~2 mg/d, 14 天内增加至 2~4 mg/d	
杨猛等 ^[12] 2018 年	氨磺必利	96	53.6±16.5	6.0±1.6	0	50~100 mg/d, 7 天增至 100~600 mg/d	①④
	利培酮		52.2±15.8	6.3±1.8	0	1~2 mg/次, bid, 严重者增至 3 mg, 总量<16 mg/d	
赵燕 ^[13] 2016 年	氨磺必利	63	67.5±4.8	16.5±5.2	3	50~100 mg qd, 7~10 天内增加至 100~600 mg qd	①④
	利培酮		66.8±5.2	15.7±4.9	3	0.5~1 mg qd, 7~10 天内增加至 1~4 mg qd	
魏长礼等 ^[14] 2014 年	氨磺必利	72	66.11±44.2	9.25±5.4	0	50 mg/d, 最大剂量 800 mg/d	①②③
	利培酮		66.47±3.5	8.42±4.6	0	0.5 mg/d, 最大剂量 6 mg/d	
李洪成 ^[15] 2017 年	氨磺必利	78	67.2±2.1	-	0	0.2 g/d, 7 天内增加至 900~1200 mg/d	①②③
	利培酮		68.1±2.3	-	0	1 mg qd, 7 天内增加至 3~6 mg/d	

注:①PANSS 评分;②阳性症状;③阴性症状;④并发症

2.3 纳入文献质量评分

纳入的 7 篇^[9-15]研究仅 4 篇^[11,13-15]提到具体随机方法, 1 篇^[9]提及分配隐藏及盲法, 存在患者脱

落情况的有 3 篇^[9,11,13]。使用改良 Jadad 表进行方法学质量评分, 并绘制文献发表偏倚风险图, 文献质量总体评价偏低。见表 2、图 2。

表 2 纳入文献质量评分

纳入文献	随机方法	分配隐藏	盲法	失访	Jadad 评分
Riedel 等 ^[9] 2009 年	随机分组	恰当	双盲	有	7
齐波 ^[10] 2017 年	随机分组	不清楚	未提	无	2
马衡等 ^[11] 2015 年	抛硬币	不清楚	未提	有	4
杨猛等 ^[12] 2018 年	随机分组	不清楚	未提	无	2
赵燕 ^[13] 2016 年	随机数字	不清楚	未提	有	4
魏长礼等 ^[14] 2014 年	区组随机	不清楚	未提	无	2
李洪成 ^[15] 2017 年	抛硬币	不清楚	未提	无	3

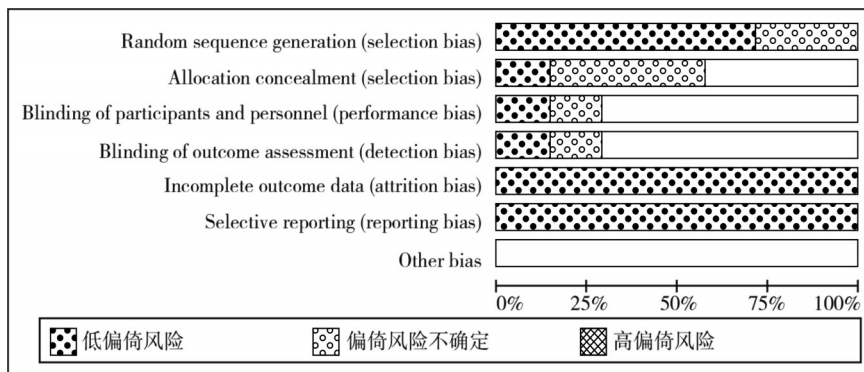


图 2 纳入文献发表偏倚风险图

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 两组年龄、病程和脱落情况比较

氨磺必利组与利培酮组在年龄($I^2=0%$)、脱落率($I^2=33%$)数据间异质性较小, Meta 分析结果显示, 两组年龄($SMD=-0.21, 95% CI: -0.92\sim-0.51, Z=0.57,$

$P=0.57$)、脱落率($SMD=1.00, 95% CI: 0.39\sim2.54, Z=0.00, P=1.00$)比较差异均无统计学意义。见图 3、图 4。氨磺必利组与利培酮组病程($I^2=87%$)数据间异质性较大, Meta 分析结果显示, 两组病程比较差异无统计学意义($SMD=1.46, 95% CI: -0.12\sim3.04, Z=1.81, P=0.07$)。见图 5。

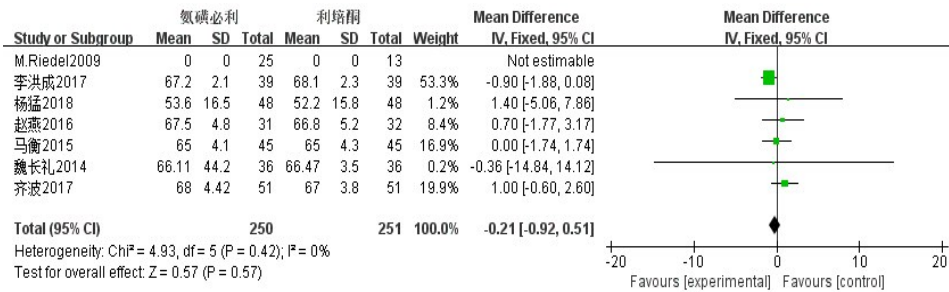


图3 两组年龄比较森林图

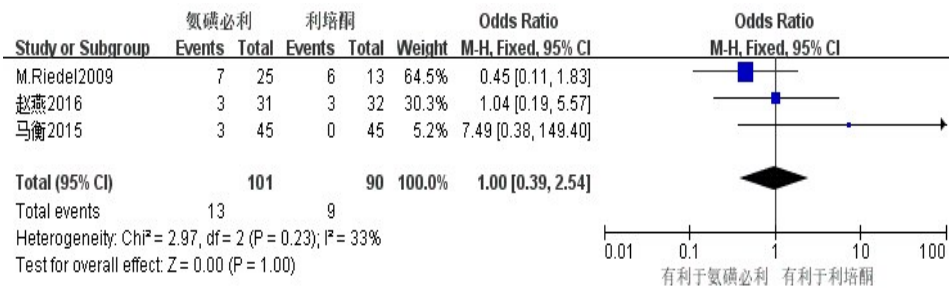


图4 两组脱落率比较森林图

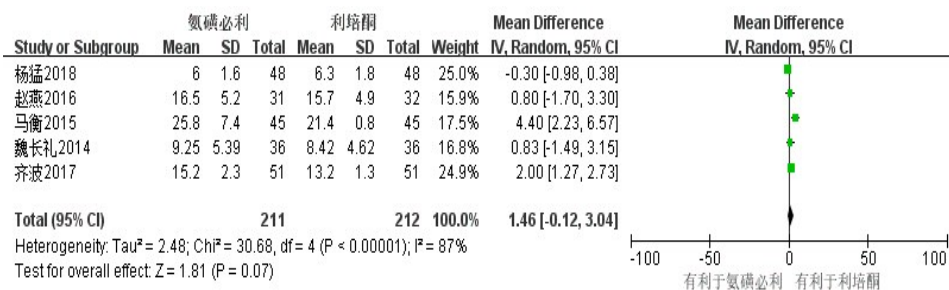


图5 两组病程比较森林图

2.4.2 两组 PANSS 总评分

氨磺必利组与利培酮组基线期 PANSS 总评分比较差异无统计学意义 ($SMD = -0.27, 95\% CI: -1.66 \sim 1.13, Z = 0.37, P = 0.71$)。两组治疗后 6 周 PANSS 总评分 ($I^2 = 0\%$) 数据间异质性较小, Meta 分析结果显示, 在治疗后 6 周, 两组 PANSS 总评分比较差异无统计学意义 ($SMD = -1.51, 95\% CI: -3.74 \sim 0.72, Z = 1.33, P = 0.18$), 见图 6。两组在治疗后 2 周 ($I^2 = 82\%$)、4 周 ($I^2 = 56\%$)、8 周 ($I^2 = 87\%$) 数据间异质性较大, Meta 分析结果显示, 两组在治疗后 2 周 ($SMD = -4.37, 95\% CI: -10.04 \sim 1.30, Z = 1.51, P = 0.13$)、4 周 ($SMD = -2.62, 95\% CI: -5.56 \sim 0.33, Z = 1.74, P = 0.08$)、

8 周 ($SMD = -3.14, 95\% CI: -8.50 \sim 2.22, Z = 1.15, P = 0.25$) PANSS 总评分比较差异均无统计学意义。见图 7。

2.4.3 两组阴性症状评分比较

氨磺必利组与利培酮组基线期阴性症状评分比较差异无统计学意义 ($SMD = 0.09, 95\% CI: -1.18 \sim 1.37, Z = 0.14, P = 0.89$)。两组阴性症状评分在治疗后 4 周 ($I^2 = 94\%$)、8 周 ($I^2 = 93\%$) 数据间异质性较大, Meta 分析结果显示, 两组在治疗后 4 周 ($SMD = -1.32, 95\% CI: -4.29 \sim 1.65, Z = 0.87, P = 0.38$)、8 周 ($SMD = -1.55, 95\% CI: -4.30 \sim 1.20, Z = 1.11, P = 0.27$) 阴性症状评分差异无统计学意义。见图 8。

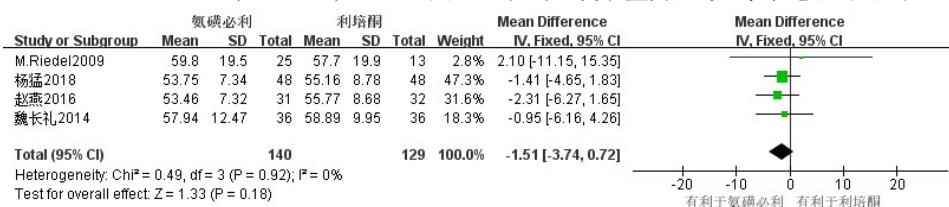


图6 两组治疗后6周 PANSS 总评分比较森林图

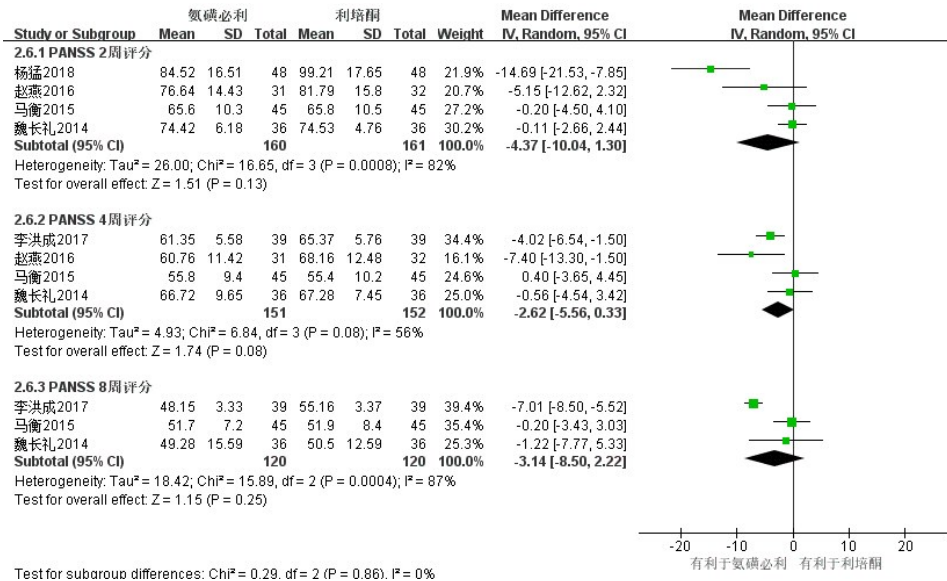


图7 两组治疗后2、4、8周PANSS总评分比较森林图

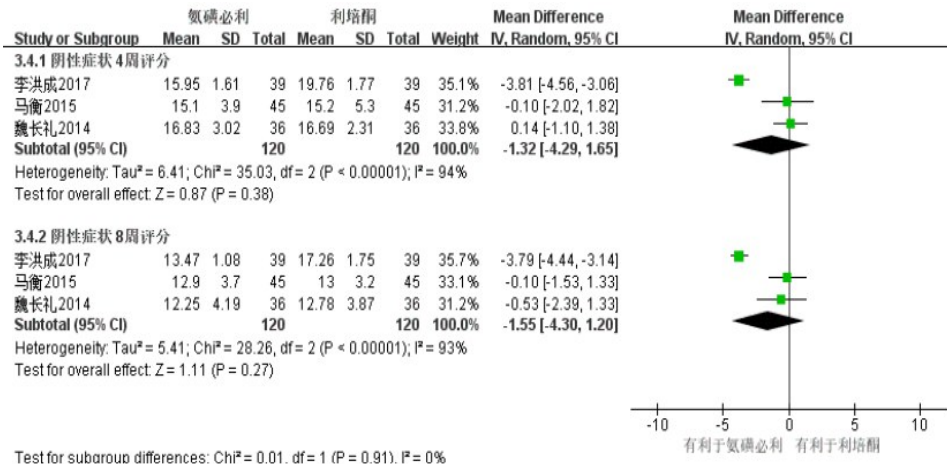


图8 两组治疗后4周、8周阴性症状评分比较森林图

2.4.4 两组阳性症状评分比较

氨磺必利组与利培酮组基线期阳性症状评分比较差异无统计学意义(SMD=-0.23,95% CI:-1.56~1.10, Z=0.34,P=0.74)。氨磺必利组与利培酮组阳性症状评分在治疗后4周(I²=0%)、8周(I²=0%)数据

间异质性较小,Meta分析结果显示,两组在治疗后4周(SMD=0.10,95% CI:-0.61~0.81,Z=0.28,P=0.78)、8周(SMD=0.17,95% CI:-0.33~0.67,Z=0.66,P=0.51)阳性症状评分差异均无统计学意义。见图9。

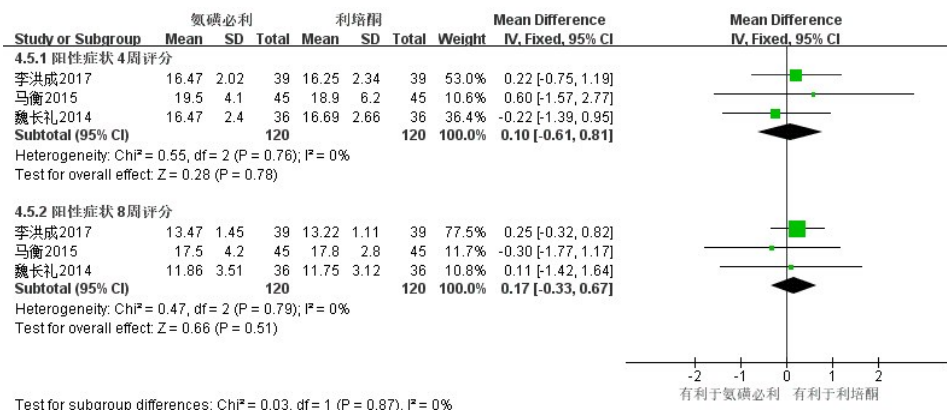


图9 两组治疗后4、8周阳性症状评分比较森林图

2.4.5 不良反应比较

治疗后,氨磺必利组与利培酮组治的失眠($I^2=0\%$)、心动过速($I^2=6\%$)、震颤($I^2=0\%$)、头晕($I^2=10\%$)、静坐不能($I^2=0\%$)、肌肉强直($I^2=0\%$)、胃肠反应($I^2=0\%$)数据间异质性较小,Meta分析结果显示,氨磺必利与利培酮治疗老年精神分裂症在上述

不良反应比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见图 10。氨磺必利组与利培酮组治疗后患者的头痛不良反应($I^2=69\%$)数据间异质性较大,Meta分析结果显示,氨磺必利与利培酮治疗老年精神分裂症在头痛不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 11。

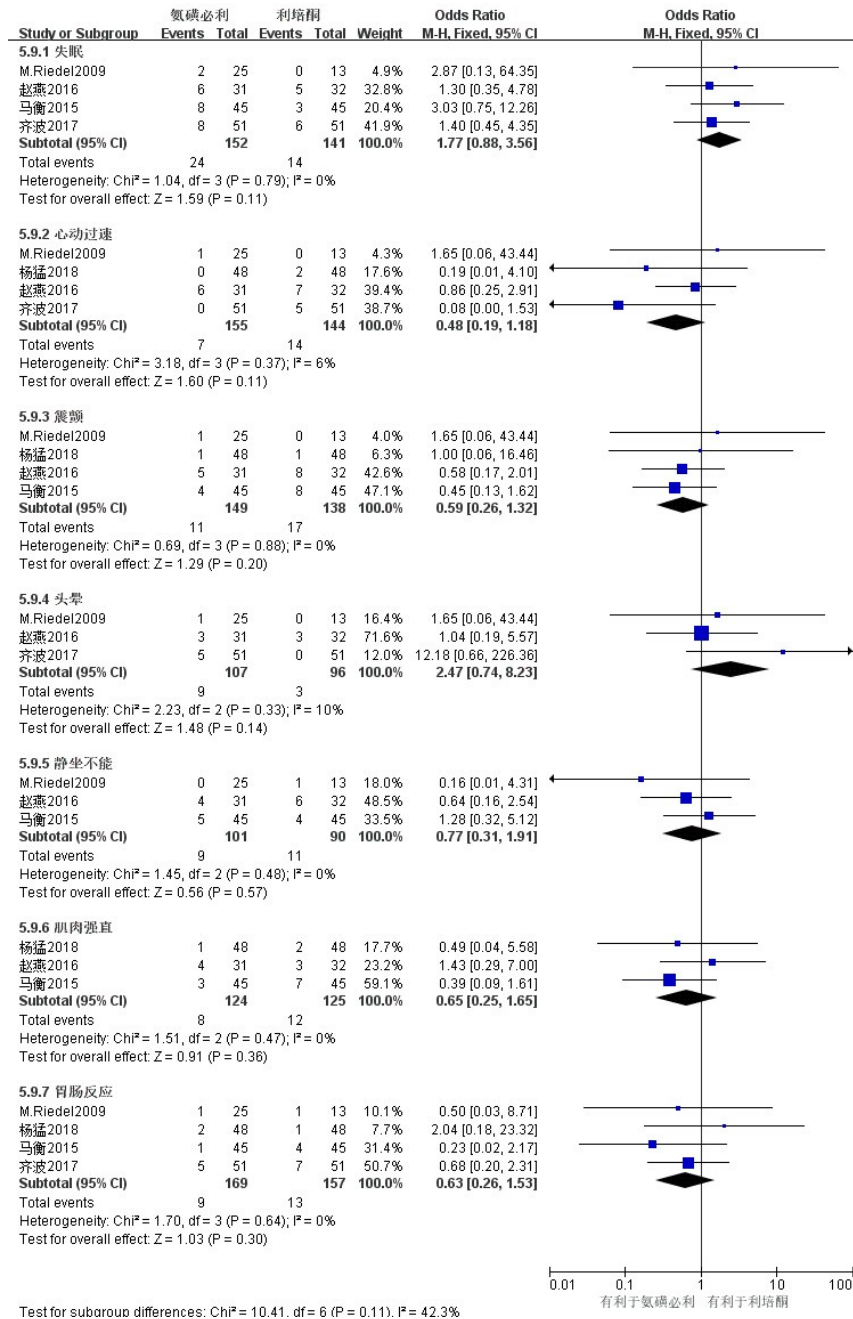


图 10 两组失眠、心动过速、震颤、头晕、静坐不能、肌肉强直、胃肠反应比较森林图

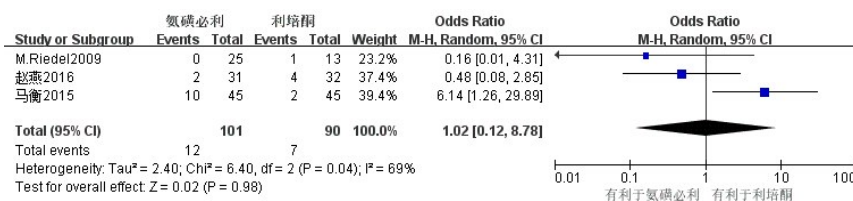


图 11 两组头痛不良反应比较森林图

3 讨 论

Meta分析结果显示,两组患者治疗后2、4、6、8周PANSS总评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$),提示氨磺必利和利培酮治疗老年精神分裂症的效果相当。在治疗后4周、8周,两组阴性症状和阳性症状评分差异均无统计学意义($P>0.05$),提示氨磺必利和利培酮在改善阴性及阳性症状方面效果相当。研究结果显示,两组患者失眠、心动过速、震颤、头晕、头痛、静坐不能、肌肉强直、胃肠反应比较差异均无统计学意义($P>0.05$),提示氨磺必利和利培酮的安全性相当。利培酮可对5-HT受体和DA受体发挥双重阻滞作用,可显著改善患者的阴性和阳性症状。氨磺必利是一种选择性多巴胺能D₃和D₂受体拮抗剂,较高剂量可改善阳性症状,较低剂量可改善阴性症状^[16]。有研究显示,氨磺必利对改善精神分裂症患者阴性症状和抑郁症状的效果优于利培酮^[17]。但由于氨磺必利剂量不同,在改善阴性或阳性症状方面效果也不同,而纳入研究中未将氨磺必利组按剂量分组,可能导致在改善阴性及阳性症状结果方面出现差异。

本研究纳入的7篇文献均为随机对照研究,且各项研究中两组患者基线资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。但文献质量总体评价偏低,仅3篇质量较高^[9,11,13],部分纳入文献在随机方法、分配隐藏、脱落与失访、意向性分析等方面报道不详,这些可能影响合并分析后的结果。本研究结果与已发表的关于氨磺必利与利培酮治疗精神分裂症的Meta分析结果在疗效方面基本一致,但并发症方面稍有不同。陈志强等^[6]的Meta分析显示,氨磺必利和利培酮治疗精神分裂症出现的不良反应在内分泌功能、锥体外系疾病、恶心呕吐、体质量增加及心血管系统方面比较,差异有统计学意义;失眠、头痛、头晕及其他一般不良反应比较,差异无统计学意义。邓龙等^[18]的Meta分析显示,氨磺必利的锥体外系不良反应发生率低于利培酮。而本研究显示氨磺必利和利培酮治疗老年精神分裂症中出现的不良反应在失眠、心动过速、震颤、头晕、头痛、静坐不能、肌肉强直、胃肠反应方面比较,差异均无统计学意义,这可能与纳入文献质量及研究对象的年龄有关系。

综上所述,氨磺必利和利培酮治疗老年精神分裂症的效果和安全性相当。本研究局限性在于:纳入的7篇文献中研究对象主要为中国人,氨磺必利和利培酮对不同种族老年精神分裂症患者的疗效和安全性有待进一步探讨;纳入研究均为单中心研

究,缺乏多中心、大样本试验;研究报道的结局指标以及评估时间不完全一致,导致某些结局指标纳入研究少;药物的用量和用药疗程不尽相同。上述局限性可能会影响本系统评价结果的外推性,未来需更多的高质量研究进一步探讨氨磺必利和利培酮对老年精神分裂症的疗效和安全性。

参考文献

- [1] 沈渔邨. 精神病学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 525.
- [2] 陈静, 潘新根, 钱敏才, 等. 齐拉西酮治疗老年期首发精神分裂症的疗效及对糖、脂代谢的影响[J]. 上海精神医学, 2017, 29(2): 104-110.
- [3] 白树存. 不同药物治疗老年精神分裂症疗效及对糖脂代谢的影响[J]. 西南国防医药, 2016, 26(9): 975-977.
- [4] 傅得兴. 老年人的药代动力学特点[J]. 中华老年医学杂志, 2004, 23(4): 287-288.
- [5] 喻东山. 老年精神分裂症的药物治疗[J]. 临床精神医学杂志, 2004, 14(5): 304-306.
- [6] 陈志强, 周峰, 陈惠萍. 氨磺必利与利培酮治疗精神分裂症疗效和安全性的Meta分析[J]. 中国药师, 2015, 18(2): 280-283.
- [7] 刘林晶, 刘家洪, 唐伟, 等. 氨磺必利与利培酮治疗首发精神分裂症疗效和安全性对照研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(4): 249-252.
- [8] 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.
- [9] Riedel M, Eich FX, Möller HJ. A pilot study of the safety and efficacy of amisulpride and risperidone in elderly psychotic patients[J]. Eur Psychiatry, 2009, 24(3): 149-153.
- [10] 齐波. 氨磺必利、利培酮治疗老年期精神分裂症疗效及不良反应比较[J]. 中外女性健康研究, 2017, 13: 63-67.
- [11] 马衡, 孙群星, 王永学, 等. 氨磺必利对老年精神分裂症临床疗效及认知功能的影响[J]. 临床心身疾病杂志, 2015, 21(1): 18-21.
- [12] 杨猛, 李超, 李雪冬, 等. 氨磺必利与利培酮治疗老年精神分裂症的疗效比较研究及安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(33): 77-78.
- [13] 赵燕. 氨磺必利与利培酮治疗老年精神分裂症的效果和安全性[J]. 四川精神卫生, 2016, 29(6): 534-537.
- [14] 魏长礼, 穆小梅, 邓建勋, 等. 氨磺必利与利培酮治疗老年期精神分裂症疗效和安全性评价[J]. 中国初级卫生保健, 2014, 28(6): 114-115.
- [15] 李洪成. 氨磺必利与利培酮治疗老年期精神分裂症疗效及安全性比较研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(14): 1640-1641.
- [16] 韩刚亚, 严冬梅, 张新风. 氨磺必利与利培酮治疗首发精神分裂症的随机双盲双模拟平行对照试验[J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(6): 257-259.
- [17] 孙淑云, 辛淑芹, 赵玉萍. 氨磺必利与利培酮治疗青少年精神分裂症的对照研究[J]. 精神医学杂志, 2014, 27(4): 281-283.
- [18] 邓龙, 汪春红. 氨磺必利与利培酮治疗精神分裂症对照研究Meta分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(87): 151-153.

(收稿日期:2020-03-19)

(本文编辑:戴浩然)