

• 综 述 •

喹硫平联合帕罗西汀治疗抑郁症疗效与安全性的 Meta 分析

王玉文, 宋明芬(杭州市第七人民医院, 杭州 310013)

摘要: 目的 评价喹硫平联合帕罗西汀治疗抑郁症的疗效与安全性。方法 计算机检索 PubMed、CNKI、VIP、万方数据库等文献数据库, 以及手工检索相关文献, 采用 Rev Man 5.0 进行 Meta 分析。结果 纳入研究 13 项, 共 934 例患者, Meta 分析显示, 在痊愈率和有效率方面, 喹硫平联合帕罗西汀组(治疗组)均显著优于帕罗西汀组(对照组)($P < 0.05$); 在不良反应方面, 消化系统、中枢神经系统、心血管系统和皮肤方面进行亚组分析显示 2 组差异无统计学意义($P > 0.05$), 不良反应分析, 治疗组与对照组差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 喹硫平联合帕罗西汀治疗抑郁症的疗效确切, 尤其是难治性抑郁症患者获益更多。

关键词: 喹硫平; 帕罗西汀; 抑郁症; 随机对照试验; Meta 分析

中图分类号: R971.41 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2013)09-1032-05

Effect and Safety of Quetiapine Combined with Paroxetine for the Treatment of Patients with Depression

WANG Yuwen, SONG Mingfen(The Seventh People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the effect and safety of quetiapine combined with paroxetine for the treatment of patients with depression. **METHODS** Articles about treatment with quetiapine combined paroxetine versus paroxetine for depression were searched in PubMed, CNKI, VIP, Wanfang and China academic dissertation, then Meta analysis was performed by Rev Man 5.0. **RESULTS** Thirteen studies were included ($n=934$). The analysis indicated that there were significant differences between the two groups in clinical cure rate and clinical efficacy rate($P < 0.05$). There were no significant differences in the adverse event by subgroup analysis, but the group of quetiapine combined paroxetine had more adverse events. **CONCLUSION** Quetiapine has obviously curative effect in treating depression, specially for those patients with treatment-resistant depression.

KEY WORD: quetiapine; paroxetine; depression; randomized controlled trials; Meta analysis

喹硫平是一种新型非典型抗精神病药物, 为脑内多种神经递质受体拮抗剂。在精神分裂症和双相情感障碍治疗中发现喹硫平具有抗抑郁作用^[1-2]。喹硫平单独治疗双相抑郁症具有独特的疗效和较好的耐受性^[3]。Haeberle等^[4]对欧洲多中心研究药品监管项目数据统计显示, 在1994年—2009年间, 85%的住院患者使用一种或一种以上抗精神病药物治疗双相抑郁症中, 喹硫平使用率为15%。而至2010年, 喹硫平是最常见的单独或联合治疗抑郁症的处方药, 其使用率高达39%。在目前临床治疗抑郁症的给药方案中, 抗精神病药物的联合治疗非常常见, 但是联合治疗有效性的深层次原因尚不明确。

目前国内喹硫平联合帕罗西汀治疗抑郁症的随机对照研究已有多个报道, 但这些研究的样本量较小, 且有关喹硫平联合帕罗西汀治疗抑郁症

的疗效与安全性的系统评价尚未见报道, 而系统评价是采用流行病学严格评价文献的原则和方法, 筛选出符合质量标准的文献, 进行定性或定量合成, 得出综合可靠的结论。因此, 为了进一步评价喹硫平联合帕罗西汀治疗抑郁症的疗效与安全性, 笔者对这些研究进行了Meta分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

计算机检索 PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊数据库(VIP)、万方数据库以及中国学位论文全文数据库等。检索年限为2002年—2012年。检索词: 喹硫平、帕罗西汀、抑郁症, 英文检索词: Quetiapine, Paroxetine, Depression。手工检索部分杂志, 包括中华精神科杂志、中国心理卫生杂志、中国临床心理学杂志和神经疾病与精神卫生杂志等, 并在参考资料中

基金项目: 杭州市医药卫生科技计划项目(2010B023)

作者简介: 王玉文, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0571)85121040

E-mail: Sororwang@163.com

追踪相关文献。

1.2 纳入标准

根据国际循证医学/Cochrane 协作网工作手册标准，制定喹硫平联合帕罗西汀治疗抑郁症的临床对照试验文献纳入标准：①必须是在公开发行的杂志上发表的论文；②必须是喹硫平联合帕罗西汀治疗抑郁症的随机对照研究，而且必须是治疗组使用喹硫平加帕罗西汀，对照组单独使用帕罗西汀，不可联用其他抗抑郁药或抗精神病药物；③研究对象的抑郁症符合通用的中国精神障碍分类及诊断标准第 3 版(CCMD-3)或美国精神疾病诊断标准(DMS-IV)或国际疾病分类标准编码 ICD-10 诊断标准；④文献的相关资料齐全，包括症状评定和疗效判断等；⑤治疗前 2 组资料具有可比性，治疗时间≥6 周；⑥对重复发表的论文或临床数据只选一篇文献。

1.3 排除标准

动物实验研究，儿童抑郁症，产后抑郁症，源于其他躯体疾病的抑郁症，脊髓病变，严重糖尿病，不符合本设计要求的喹硫平治疗抑郁症的对照研究。

1.4 统计学方法

应用Cochrane协作网Reviews Manager 5.0软件分析数据。计数资料采用相对风险度(RR)为疗效分析统计量，效应量以95%置信区间(CI)表示。

Meta分析可简单归纳为定量的系统评价，按照统计原理，只有同质的资料才能进行多个研究的统计量合并，反之则不能，因此在合并数据进行Meta分析前应采用卡方检验进行异质性检验(检验水准： $P=0.1$)；若试验结果不存在异质性时($P>0.1$)，采用固定效应模型进行数据合并分析；反之则采用随机效应模型。

1.5 评价标准

以汉密尔顿抑郁量表(HAMD)减分率评定疗效，痊愈：减分率≥75%；显著进步：减分率50%~74%；进步：减分率25%~49%；无效：减分率<25%。以痊愈和显著进步的例数计算有效率，以痊愈例数计算痊愈率。以治疗副反应量表(TESS)评价不良反应。

1.6 文献质量控制

纳入研究的文献质量使用 Jadad 量表进行评价，具体方法如下：随机序列的产生恰当为 2 分，不清楚 1 分，不恰当为 0 分；盲法恰当为 2 分，不清楚 1 分，不恰当为 0 分；失访与退出描述为 1 分，未描述为 0 分。评价计分 0~2 分为低质量文献，3~5 分为高质量文献。由 2 名评价员按照上述标准独立纳入和评价，意见不一致时通过讨论解决。

1.7 研究资料

共 20 项喹硫平联合帕罗西汀治疗抑郁症的文献，其中有 13 项研究资料符合纳入标准，见表 1。

表 1 13 项研究资料一般情况统计表

Tab 1 Characteristics of RCT studies included in this Meta-analysis

文 献	研究对象	治疗组药物/mg·d ⁻¹		对照组药物/mg·d ⁻¹	治疗时间/周	样本数	是否随机	评价标准	脱落情况
		喹硫平	帕罗西汀	帕罗西汀					
Chen G 2011 ^[5]	抑郁症	50~200	20~60	20~60	8	50/50	是	HAMD TESS	未提及
Jiang L 2012 ^[6]	难治性抑郁症	100~200	20~40	20~40	6	30/30	是	HAMD TESS	未提及
Li J 2008 ^[7]	伴躯体症状抑郁症	50~400	20~40	20~40	6	30/30	是	HAMD TESS	未提及
Li YH 2009 ^[8]	抑郁症	100	20~40	20~40	8	30/30	是	HAMD TESS	未提及
Liang ZT 2009 ^[9]	抑郁症	50~400	10~40	10~40	6	35/44	是	HAMD TESS	未提及
Liu SF 2010 ^[10]	抑郁症	100~600	20~40	20~40	8	75/73	是	HAMD TESS	有
Tai Y 2008 ^[11]	抑郁症	25~200	10~40	10~40	8	35/35	是	HAMD TESS	有
Wang CZ 2012 ^[12]	难治性抑郁症	400	20	20	8	28/25	是	HAMD TESS	未提及
Wang XF 2011 ^[13]	双重抑郁症	200~600	20~60	20~60	12	34/32	是	HAMD TESS	未提及
Xia Z 2011 ^[14]	老年抑郁症	100~600	20	20	8	30/30	是	HAMD TESS	未提及
Xiang XM 2012 ^[15]	双重抑郁症	200~600	20~60	20~60	12	27/27	是	HAMD TESS	未提及
Yu LX 2007 ^[16]	抑郁症	未提及	24.6±8.4	26.8±9.4	12	32/32	是	HAMD TESS	未提及
Zhang JT 2012 ^[17]	抑郁症	50~300	20~40	20~40	6	30/30	是	HAMD TESS	未提及

2 结果

2.1 痊愈率及有效率比较

喹硫平联合帕罗西汀治疗组痊愈率与对照组相比差异有统计学意义($RR=1.40$, 95% $CI=1.12\sim$

1.75 , $P=0.003$), 见图1。

喹硫平联合帕罗西汀治疗组有效率与对照组相比差异有统计学意义($RR=1.20$, 95% $CI=1.08\sim$ 1.34 , $P=0.0006$), 见图2。

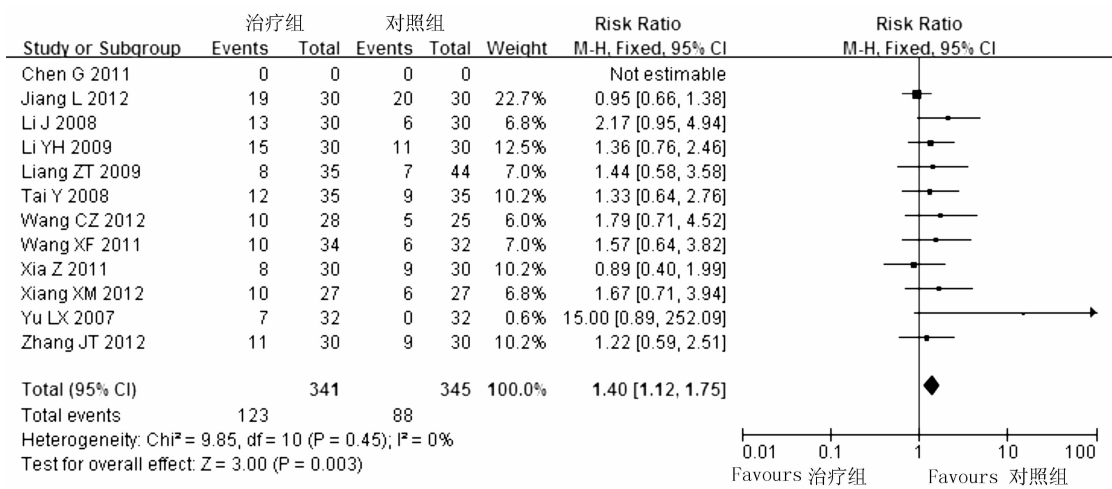


图1 喹硫平联合帕罗西汀与单用帕罗西汀治疗抑郁症痊愈率比较

Fig 1 Comparison of clinical cure rates in patients with depression: quetiapine combined paroxetine compared with paroxetine

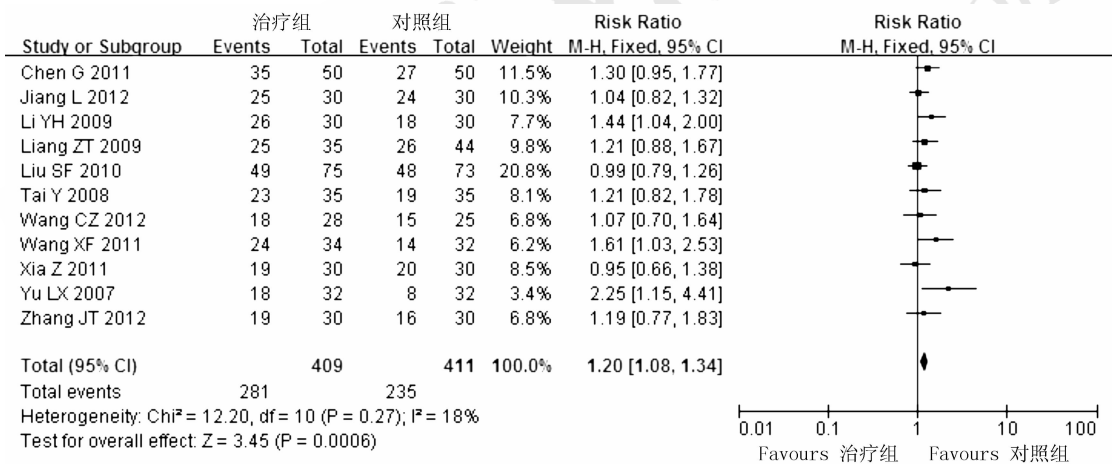


图2 喹硫平联合帕罗西汀与单用帕罗西汀治疗抑郁症有效率比较

Fig 2 Comparison of clinical efficacy rates in patients with depression: quetiapine combined paroxetine compared with paroxetine

2.2 不良反应

在纳入的13项研究中, 报道的不良反应有20余种, 其中7项研究比较了治疗组与对照组不良反应发生的具体情况。不良反应比较异质性检验结果显示存在差异($P=0.003$), 故采用随机对照模型。分析显示, 两组不良反应差异存在统计学意义($RR_{\text{合并}}=1.68$, 95% $CI=1.17\sim2.40$), $P<0.05$), 但对不良反应按不同系统进行亚组分析显示, 在消化系统、中枢神经系统、心血管系统和皮肤方面, 2组差异均无统计学意义($P>0.05$), 见图3。

3 讨论

目前可获得的抗抑郁药物品种在增加, 疗效在不断提高, 但是还有相当比例的患者使用抗抑郁药无效或疗效不佳^[18]。喹硫平是一种新型非典型抗精神病药, 为脑内多种神经递质受体拮抗剂, 其代谢产物有20余种, 其7-羟基代谢物和N-脱羟代谢物(去甲喹硫平)具有药理活性。近年来, 发现去甲喹硫平具有与三环类抗抑郁药(TCAs)及去甲肾上腺素和5-羟色胺再摄取抑制剂(SNRIs)类似的去甲肾上腺素受体转运抑制作用, 以及与肾上腺素

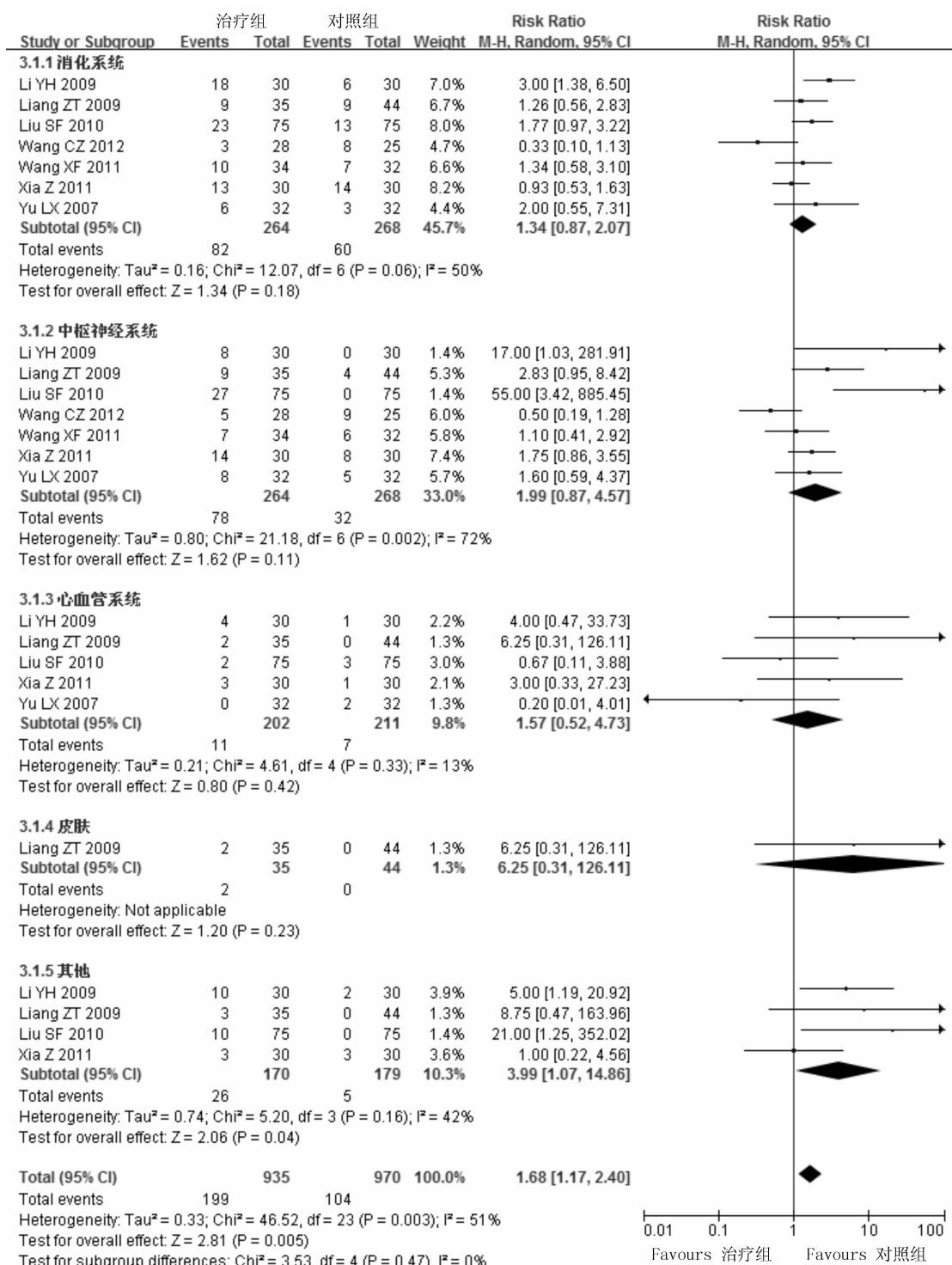


图3 不良反应发生率比较

Fig 3 Comparison of adverse events

受体再摄取抑制剂(SSRIs)相似的对D2, 5-HT1A, 5-HT2A和5-HT2C中高度亲和力^[19-20]。这些机制解释了喹硫平在治疗抑郁和焦虑方面的作用。

笔者对13项喹硫平联合帕罗西汀治疗抑郁症的对照研究文献进行分析, 2组有效率和痊愈率比较无异质性, 采用固定效应模型分析, 结果提

示喹硫平联合帕罗西汀治疗抑郁症有效率及痊愈率均显著优于单独使用帕罗西汀($P_{\text{有效率}}=0.0006$, $P_{\text{痊愈率}}=0.003$)。喹硫平常见的不良反应包括困倦、头晕、便秘、口干、肝功能异常、体位性低血压等; 帕罗西汀常见的不良反应为嗜睡、失眠、焦虑、头晕、恶心、便秘、口干和胃肠胀气等。2组

不良反应比较存在异质性,可能与各研究质量差异及不良反应干预措施差别有关,因而采用随机效应模型。治疗组不良反应高于对照组($RR_{\text{合并}}=1.68$, $95\% \text{ CI}=1.17\sim2.40$, $P<0.05$)。本研究还对不良反应进行亚组分析,2组在中枢神经系统、消化系统、心血管系统和皮肤方面不良反应差异无统计学意义,各亚组之间也不存在异质性。本研究纳入的13项中均未出现严重不良反应。有研究^[21]显示,喹硫平缓释制剂比普通制剂可以有效降低镇静强度。而本研究纳入的研究当中使用的均为喹硫平普通制剂,因此喹硫平缓释制剂的使用将有助于减少因药物浓度波动带来的不良反应。

本研究所收集的文献仅是喹硫平联合帕罗西汀治疗抑郁症的短期研究公开发表的文献,对照药物都是帕罗西汀;从实验设计来看,有些研究在随机双盲分配隐藏方面存在一定缺陷,采用Jadada量表评价,质量较低,这对研究结果造成一定的影响,在进行Meta分析的研究数据要求一定的表达形式,这也限制了纳入研究的数目。另外,纳入的研究都为小样本试验,可能会影响到系统加价的客观性和可靠性,因此,有待于更多大样本对照试验的开展,进一步综合评价喹硫平在抗抑郁治疗中的有效性和安全性。

REFERENCES

- [1] MANEETON N, MANEETON B, SRISURAPANONT M, et al. Quetiapine monotherapy in acute phase for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials [J]. BMC Psychiatry, 2012, 12: 160.
- [2] ZHU L N, HU H T, SHAO G L. 30 cases of quetiapine in the treatment of schizophrenia [J]. Her Med(医药导报), 2010, 29(7): 885-886.
- [3] CALABRESE J R, KECK P E J R, 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.
- [4] HAEBERLE A, GREIL W, RUSSMANN S, et al. Mono- and combination drug therapies in hospitalized patients with bipolar depression. Data from the European drug surveillance program AMSP [J]. BMC Psychiatry, 2012, 12: 153.
- [5] CHEN G. Clinical observation on paroxetine combined quetiapine in the treatment of 50 cases of depression [J]. Psychologist(心理医生), 2011, 4: 43, 50.
- [6] JIANG L, JIANG J Y, WANG Q. Analysis of the treatment of resistant depression [J]. J Chin Tradit Chin Med Inf(中国中医药咨讯), 2012, 4(1): 148.
- [7] LI J, JIANG X Z, WANG X R. Effect of paroxetine combined with quetiapine in the treatment of depression with physical symptoms [J]. Med J Qilu(齐鲁医学杂志), 2008, 23(5): 441-442.
- [8] LI Y H, LIU Z J, GAO X Y, et al. A comparative study of paroxetine combining with quetiapine in the treatment of depression [J]. J Psychiatry(精神医学杂志), 2009, 22(1): 23-24.
- [9] LIANG Z T, MEI G, LI J J. A comparative study of paroxetine combined quetiapine in the treatment of depression in old age [J]. Sichuan Ment Health(四川精神卫生), 2009, 21(4): 226-227.
- [10] LIU S F, QIN X. A control study of quetiapine and paroxetine in the treatment of depression [J]. Sichuan Ment Health(四川精神卫生), 2010, 22(1): 11-13.
- [11] TAI Y, XU D L, YING X, et al. Clinical observation on paroxetine combined quetiapine in the treatment of resistant depression [J]. Chin Commun Doct(中国社区医师: 医学专业), 2008, 10(23): 77.
- [12] WANG C Z, WANG J H. A comparative study of paroxetine combined quetiapine in the treatment of resistant depression [J]. Yi Yao Qian Yan(医药前沿), 2012(15): 172.
- [13] WANG X F, WU H, LOU T. Effects of paroxetine combined with quetiapine in the treatment of double depression [J]. Chin Ment Health J(中国心理卫生杂志), 2011, 25(3): 196-199.
- [14] XIA Z, WANG Z H, ZHANG J, et al. A control study of quetiapine in the treatment of elderly depression [J]. Sichuan Ment Health(四川精神卫生), 2011, 24(2): 95-97.
- [15] XIANG X M, WU H J, PAN B B. Effects and safety of quetiapine combined paroxetine in the treatment of double depression [J]. Chin J Pharmaceut Economics(中国药物经济学), 2012, 4(4): 48-49.
- [16] YU L X, JIANG Q F, ZHU Y H, et al. Control study of paroxetine combined quetiapine on refractory depression [J]. Mod J Integ Chin Tradit West Med(现代中西医结合杂志), 2007, 16(23): 3302-3303.
- [17] ZHANG J T, WANG D N. Synergistic effect of quetiapine combined Paroxetine in the treatment of depression [J]. Chin J Clin Rational Drugs Use(临床合理用药杂志), 2012, 5(20): 73-74.
- [18] POMPILI M, RIHMER Z, GONDA X, et al. Early onset of action and sleep-improving effect are crucial in decreasing suicide risk: the role of quetiapine XR in the treatment of unipolar and bipolar depression [J]. Riv Psichiatr, 2012, 47(6): 489-497.
- [19] JENSEN N H, RODRIGUIZ R M, CARON M G, et al. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity [J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(10): 2303-2312.
- [20] ALTAMURA A C, 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.
- [21] RIESENBERG R A, BALDYTCHEVA I, DATTO C. Self-reported sedation profile of quetiapine extended-release and quetiapine immediate-release during 6-day initial dose escalation in bipolar depression: a multicenter, randomized, double-blind, phase IV study [J]. Clin Ther, 2012, 34(11): 2202-2211.

收稿日期: 2013-02-18