

- Research(临床研究样本含量估算) [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2008: 102-120.
- [7] Health Department, State Administration of TCM, General Logistics Department of Health. Guidelines for Clinical Use of Antibacterials(抗菌药物临床应用指导原则) [S]. 2004: 285
- [8] ZHAO C, PAN X H, YAO G Q. Analysis on perioperative use

- of aztreonam in a hospital [J]. J China Pharm(中国药房), 2010, 21(26): 2424-2426.
- [9] LI Y, WU J, LI X, et al. Preliminary safety evaluation for clinical application of Shengmai injection [J]. J China Pharm(中国药房), 2013, 24(16): 1504-1507.
- 收稿日期: 2013-12-11

帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症的疗效和安全性 Meta 分析

孙云峰, 应茵, 夏仲尼(浙江省立同德医院, 杭州 310012)

摘要: 目的 评价帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症疗效和安全性的差异。方法 应用循证医学方法对符合标准的 16 项研究进行分析, 评价帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症过程中有效率、治疗后量表评分及不良反应等的差异。结果 帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症的有效率和治疗后量表评分的差异均有统计学意义; 两者治愈率差异无统计学意义; 帕利哌酮组锥体外系反应、失眠、泌乳及月经紊乱、肝功能异常的发生率明显低于利培酮组, 两者具有显著性统计学差异。结论 帕利哌酮疗效优于利培酮, 不良反应的发生率明显低于利培酮。

关键词: 精神分裂症; 帕利哌酮; 利培酮; 疗效; 安全性; Meta 分析

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)10-1263-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.10.026

Comparison of Efficacy and Safety of Paliperidone and Risperidone in Treatment of Schizophrenia by Meta Analysis

SUN Yunfeng, YING Yin, XIA Zhongni(Tongde Hospital of Zhejiang, Hangzhou 310012, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the efficacy and safety of paliperidone and risperidone in treatment of schizophrenia. **METHODS** Standard 16 studies were analyzed by evidence-based medicine, differences in efficiency, cure rate, scale score and adverse reactions of paliperidone and risperidone in the treatment of schizophrenia were evaluated. **RESULTS** There were significant differences in efficiency and scale score of paliperidone and risperidone in the treatment of schizophrenia. The incidence of extrapyramidal reactions, insomnia, lactation and menstrual disorders, abnormal liver function in paliperidone group was significantly lower than risperidone group. **CONCLUSION** Paliperidone is more effective than risperidone, and has lower incidence of adverse reactions.

KEY WORDS: schizophrenia; paliperidone; risperidone; efficacy; safety; Meta analysis

精神分裂症发病日益增多, 但其发病机制至今未被阐明^[1]。帕利哌酮是一种新型非典型抗精神病药, 为利培酮的活性代谢物, 即 9-羟利培酮, 对于精神分裂症阴性症状和阳性症状均有显著疗效^[2]。虽然国内有关于帕利哌酮和利培酮治疗精神分裂症的研究报道, 但基于循证医学关于两药疗效与不良反应的评价报道较少。本研究对国内帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症的疗效与安全性进行 Meta 分析, 探讨其疗效与安全性差异, 为临床选择治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过对万方数据库、维普数据库、CNKI 数据库采用不同的检索策略(时间: 2000 年—2012 年; 关键词: 帕利哌酮、利培酮、精神分裂症)对已公开发表的文献数据进行检索, 同时联合手工对国内的专业杂志, 包括《中华精神科杂志》、《中国神经精神疾病杂志》、《上海精神医学》、《临床精神医学杂志》、《中国心理卫生杂志》、《中国临床心理学杂志》、《神经疾病与精神卫生》、

《临床心身疾病杂志》、《中国行为医学科学杂志》、《山东精神医学》和《四川精神卫生》等进行检索。

1.2 文献选择

文献纳入标准：①原始资料为已公开发表的帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症的对照研究；②为前瞻性的随机对照研究(RCT)，治疗时间 8 周以上；③研究药物使用方法、时间描述准确；④论文中有治疗效果的描述；⑤对照比较的方式是帕利哌酮与利培酮的比较，均为单一治疗；⑥量表评定采用阴性和阳性症状量表(PANSS)；⑦有关于有效率、治愈率和不良反应的记录；⑧纳入文献的质量采用 Jadad 质量计分法进行评分，Jadad 评分>2 分^[3]。文献剔除标准：①重复发表的同一研究；②质量较差、数据提供少等无法利用的文献。

表 1 治疗前后原始资料表

Tab. 1 The raw data before and after treatment

文献作者	发表年份	量表	药物	病例数	剂量/mg	时间/周	治疗前量表评分	治疗后量表评分
熊典樟 ^[4]	2010	PANSS	P	106	3~9	8	67.6±12.5	39.2±10.6
			R	102	2~4		66.7±13.3	42.7±11.4
周 平 ^[5]	2010	PANSS	P	32	3~12	8	87.5±8.3	42.7±3.2
			R	28	1~6		87.5±8.5	43.2±5.3
那万秋 ^[6]	2011	PANSS	P	40	6	8	84.0±15.1	44.3±14.6
			R	40	1~4		84.5±14.8	43.2±13.6
黄成兵 ^[7]	2011	PANSS	P	92	7.8±1.3	8	91.5±10.2	46.8±6.8
			R	92	3.9±1.2		92.2±10.3	54.8±8.6
袁国锋 ^[8]	2011	PANSS	P	30	3~12	8	86.5±1.6	42.9±0.8
			R	30	2~4		86.4±1.6	44.8±0.6
李淑新 ^[9]	2011	PANSS	P	39	3~9	8	79.5±12.6	37.7±9.5
			R	39	2~4		78.9±13.2	43.6±10.9
罗汝琴 ^[10]	2011	PANSS	P	80	3~12	8	88.8±11.1	56.9±9.7
			R	78	2~6		87.9±12.2	57.1±10.7
李和军 ^[11]	2011	PANSS	P	80	8.2±0.2	12	102.3±13.5	44.9±5.3
			R	80	5.6±2.4		101.3±11.8	46.4±4.4
苏 伟 ^[12]	2012	PANSS	P	47	3~12	12	85.7±13.4	44.1±14.6
			R	45	1~4		85.4±15.1	52.6±15.8
刘美玲 ^[13]	2012	PANSS	P	25	6.6±1.7	8	91.9±11.6	53.1±6.9
			R	25	4.4±1.2		90.8±10.8	54.0±7.4
王丽莉 ^[14]	2012	PANSS	P	30	3~6	8	91.1±18.6	48.1±14.8
			R	32	0.5~4		90.8±18.9	47.6±15.4
王永萍 ^[15]	2012	PANSS	P	27	3~12	8	87.2±17.4	44.8±16.5
			R	27	4~6		88.1±18.2	45.2±15.3
李春阳 ^[16]	2012	PANSS	P	46	6~12	12	95.4±12.7	60.7±11.3
			R	59	2~6		97.2±15.3	70.8±14.2
戴 涛 ^[17]	2012	PANSS	P	30	3~9	8	82.5±14.6	42.4±11.2
			R	30	1~6		81.3±12.8	43.2±12.1
王来海 ^[18]	2012	PANSS	P	45	3~12	8	81.7±5.1	44.3±6.9
			R	44	4~6		81.5±5.0	43.9±7.1
周怀忠 ^[19]	2012	PANSS	P	35	3~12	8	104.2±15.3	44.4±14.6
			R	37	2~6		103.7±14.7	60.5±14.9

注：P-帕利哌酮；R-利培酮。

Note: P-paliperidone; R-risperidone.

1.3 统计学方法

应用 Cochrane 协作网 Review Manager 5.2 进行分析。对入选文献的研究效应量作异质性检验(Q 检验),明确各研究效应量是否为同质后采用固定效应模型或者随机效应模型做 Meta 分析,分析 2 类药物的临床有效率、治愈率、治疗后量表评分和不良反应的综合检验、OR 及其 95%可信区间(95%CI)。

2 结果

2.1 文献基本情况

通过上述检索策略,共检索到论文 18 篇,其中因资料不全排除 2 篇,实际纳入分析 16 篇。治疗前一般资料及临床特征无统计学差异,均用阳性与阴性症状量表(PANSS),涉及研究对象 1 572 例,包括帕利哌酮 784 例,利培酮 788 例,16 项研究中 13 项治疗时间为 8 周,3 项研究治疗时间为 12 周。详细资料见表 1。

2.2 帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症有效率和治愈率的比较

16 项研究中提供治疗有效例数的研究为 14 项^[4-10,12-15,17-19], 帕利哌酮组总有效 533 例, 利培酮组总有效 496 例。2 组进行异质性检验, $Q=8.54$, $df=13$, $P>0.05$, 选择固定效应模型检验, 2 组之间差异有统计学意义 $[Z=2.06, P<0.05, OR=1.33, 95\% CI(1.01,1.74)]$ 。其中提供治愈例数的研究为 11 项^[4-6,8-10,12-14,18-19], 帕利哌酮组总治愈 123 例, 利培酮组总治愈 115 例。2 组进行异质性检验,

$Q=1.09, df=10, P>0.05$, 选择固定效应模型检验, 2 组之间差异无统计学意义 $[Z=0.49, P>0.05, OR=1.08, 95\%CI(0.80,1.45)]$ 。

2.3 帕利哌酮与利培酮治疗后量表评分比较

纳入具有量表评分的 16 项研究^[4-19], 异质性检验结果显示 $P<0.001, I^2=79\%$, 表明具异质性; 采用随机效应模式, 合并效应的大小 $d=-3.16$, $95\%CI$ 为 $(-4.68, -1.63)$, 显著性检验 $Z=4.05, P<0.001$, 表明 2 组治疗后量表评分差异有统计学意义, 见图 1。

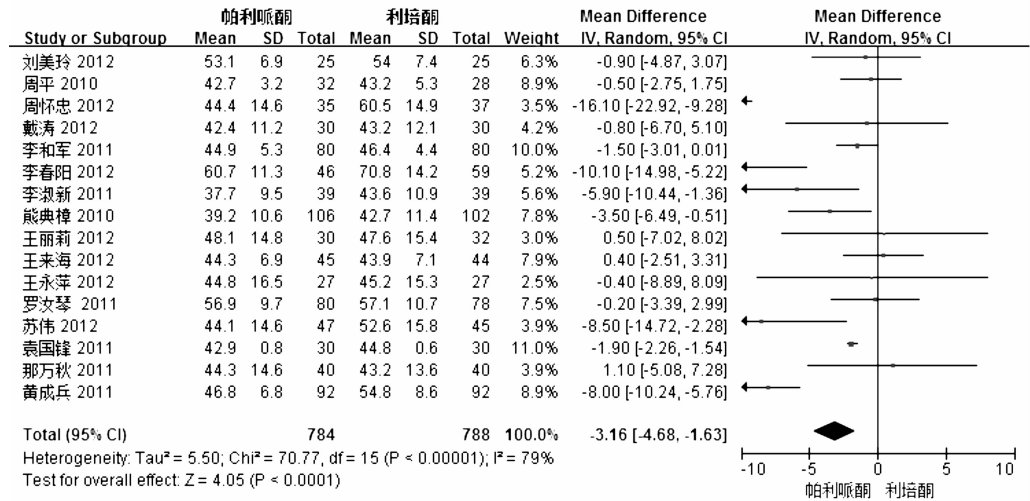


图 1 帕利哌酮与利培酮治疗后量表评分的比较

Fig. 1 Comparing paliperidone and risperidone scale scores after treatment

2.4 帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症的不良反应比较

入选的 16 篇文献中, 报道不良反应总计 12 类, 发生率高, 其中有临床意义的不良反应有 4 类, 见表 2。帕利哌酮组锥体外系反应、失眠、泌乳及月

经紊乱、肝功能异常的发生率明显低于利培酮组, 两者具有显著性统计学差异。其中利培酮导致锥体外系反应是帕利哌酮的 1.12 倍, 导致失眠是帕利哌酮的 2.47 倍, 导致泌乳及月经紊乱是帕利哌酮的 5.87 倍, 导致肝功能异常是帕利哌酮的 4.10 倍。

表 2 不良反应

Tab. 2 Adverse reactions

不良反应	关系	异质性检验			OR	95%CI	综合性检验		EF 暴露/%	EF 总体/%
		Q 值	P 值	模型			Z 值	P 值		
口干	R/P	0.09	>0.05	固定	1.88	(0.90,3.91)	1.68	>0.05	46.8	29.8
视物模糊	R/P	0.90	>0.05	固定	1.87	(0.87, 4.00)	1.60	>0.05	46.5	29.5
锥体外系反应	R/P	43.7	<0.05	随机	1.12	(1.83, 5.30)	4.19	<0.001	68.0	48.5
体质量增加	R/P	3.57	>0.05	固定	1.70	(0.78, 3.70)	1.34	>0.05	41.2	25.9
心电图异常	R/P	2.29	>0.05	固定	1.76	(0.96, 3.22)	1.82	>0.05	43.2	27.2
便秘	R/P	4.32	>0.05	固定	1.66	(0.82, 3.33)	1.42	>0.05	39.8	24.8
头晕头痛	P/R	9.03	>0.05	固定	1.15	(0.67, 1.97)	0.51	>0.05	13.0	7.0
嗜睡	P/R	8.86	>0.05	固定	1.22	(0.70, 2.12)	0.69	>0.05	18.0	9.9
失眠	R/P	3.81	>0.05	固定	2.47	(1.29, 4.74)	2.71	<0.01	59.5	41.0
泌乳及月经紊乱	R/P	4.04	>0.05	固定	5.87	(2.57,13.38)	4.21	<0.001	83.0	71.1
心动过速	R/P	5.70	>0.05	固定	1.61	(0.82, 3.18)	1.38	>0.05	37.9	23.2
肝功能异常	R/P	0.88	>0.05	固定	4.10	(1.50,11.18)	2.75	<0.001	75.6	64.3

注: P-帕利哌酮; R-利培酮。

Note: P-paliperidone; R-risperidone.

2.5 发表偏倚

帕利哌酮与利培酮在治疗精神分裂症有效率等的漏斗图均基本呈现下宽上窄左右对称的图形,提示无发表偏倚。

3 讨论

帕利哌酮是一种新型单胺拮抗剂,主要成分是利培酮的活性代谢产物 9-羟利培酮,对多巴胺 D₂ 受体和 5-羟色胺(5-HT)-2A 受体有双重拮抗作用^[20],利培酮作为帕利哌酮的母药,已被列为精神分裂症治疗的一线药物,药物不良反应较轻。帕利哌酮缓释片使用渗透性控释口服给药系统,延缓药物在肠道内的释放,从而保证了药物在血浆内较恒定的血药浓度,使患者有更稳定的疗效和较好的耐受性。

本研究检索国内 2000 年—2012 年关于帕利哌酮和利培酮治疗精神分裂症的临床研究结果,对两者疗效和安全性临床对照研究的相关文献进行 Meta 分析,以便更准确地评价两者治疗精神分裂症的疗效和安全性。结果发现,帕利哌酮的临床有效率和治疗后量表评分均优于利培酮;不良反应帕利哌酮组锥体外系反应、失眠、泌乳及月经紊乱、肝功能异常的发生率明显低于利培酮组,两者具有显著性统计学差异。帕利哌酮锥体外系反应较低可能与其和 5HT_{2A} 的亲合力强于 D₂ 受体有关,对 5HT_{2A} 的阻断作用可以降低锥体外系不良反应的发生,同时帕利哌酮血药浓度上升慢,也避免脑内 D₂ 受体阻断快速增加。另外,本研究中帕利哌酮组肝功能异常的发生率明显低于利培酮,可能由于帕利哌酮非主要通过肝药酶代谢,而是主要通过肾脏代谢。对于患有肝功能疾病的患者,可考虑选用帕利哌酮,也无需调节其剂量,本研究发现帕利哌酮发生失眠、泌乳及月经紊乱等也均少于利培酮组。总之,本研究结果提示帕利哌酮不良反应更少,更安全,更易保证服药依从性。

纳入的 16 项研究均采用随机分组,论文 Jadad 积分均>2 分。同时为降低发表偏倚,本研究通过多种途径尽可能全面收集有关文献,剔除短篇或重复发表文献,并绘制倒漏斗图进行分析,发现帕利哌酮与利培酮治疗后量表评分等的漏斗图均基本呈现下宽上窄左右对称的图形,提示无发表偏倚,表明本研究结论较为可靠。但本研究由于条件所限,未能收集到未发表的文章,加上目前

国内的实验对照研究很难做到真正的随机双盲对照,而且样本量少,故结论仍可能存在一定的偏倚,并且,导致这种差异的原因未能进一步分析,有待今后进一步研究。

帕利哌酮与利培酮均是安全、有效的新型抗精神病药物,是治疗精神分裂症较理想的药物。两者比较,帕利哌酮更有效,不良反应更少。

REFERENCES

- [1] YOGARATNAM J, BISWAS N, VADIVEL R, et al. Metabolic complications of schizophrenia and antipsychotic medications-an updated review [J]. East Asian Arch Psychiatry, 2013, 23(1): 21-28.
- [2] CHUE P S, MACKENZIE E M, CHUE J A, et al. The pharmacology and formulation of paliperidone extended release [J]. Expert Rev Neurother, 2012, 12(12): 1399-1410.
- [3] JADAD A R, MOORE R A, 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.
- [4] XIONG D Z, WANG Q, TU J, et al. Clinical observation on paliperidone sustained release tablet in the treatment of schizophrenia in outpatient t [J]. China Pharm(中国药房), 2010, 21(18): 1681-1682.
- [5] ZHOU P, CHEN Y C, WANG H N, et al. A clinical controlled study on schizophrenia treated with paliperidone-ER and risperidone [J]. J Clin Psychol Med(临床精神医学杂志), 2010, 20(6): 368-370.
- [6] NA W Q, SU WEI, LI J H, et al. Comparison of paliperidone ER and risperidone in the treatment of schizophrenia [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2011, 20(8): 708-720.
- [7] HUANG C B, ZHANG B, ZHOU J. A randomized double-blind and control study of paliperidone and risperidone on schizophrenia [J]. J Qiqihar Univ Med(齐齐哈尔医学院学报), 2011, 32(22): 3613-3616.
- [8] YUAN G F, YU Y L. Control study of paliperidone extended-release tablet and risperidone on negative symptoms of schizophrenia [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2011, 16(7): 819-822.
- [9] LI S X. Effect of Paliperidone Extended-release tablets on 39 schizophrenia patients [J]. China Pharm(中国药业), 2011, 20(23): 88-89.
- [10] LUO R Q, CHEN R Y. A control study between Paliperidone Extended-release tablets and risperidone in the treatment of schizophrenia [J]. Med J Chin People's Health(中国民康医学), 2011, 23(23): 2913-2940.
- [11] LI H J, LIU Z, WANG L J. Clinical effect of paliperidone on schizophrenia [J]. China J Health Psychol(中国健康心理学杂志), 2011, 19(3): 276-278.
- [12] SU W, LI J H, YANG J H, et al. Effects of paliperidone on social functioning in schizophrenia patients: a randomized, opened, controlled trial [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2012, 31(6): 345-349.
- [13] LIU M L, LIU X J, MIAO X F, et al. Effects of paliperidone extended-release tablets and risperidone on cognitive function in patients with first-episode schizophrenia [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2012, 21(4): 419-422.
- [14] WANG L L, XUN Z Y. A controlled study on elderly

schizophrenia treated with paliperidone and risperidone tablets [J]. Tianjin Pharm(天津药学), 2012, 24(5): 24-26.

- [15] WANG Y P, ZHAO C Y, YOU J Y. A controlled study of paliperidone and risperidone in the treatment of native schizophrenic patients [J]. Med J Chin People's Health(中国民康医学), 2012, 24(19): 2360-2361.
- [16] LI C Y, YANG G, CHEN H H, et al. Efficacy, tolerability, quality of life and social functioning in schizophrenia patients after treatment with oral paliperidone extended-release tablets [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2012, 21(12): 1372-1376.
- [17] DAI T. Control study of paliperidone and risperidone in the

treatment of schizophrenia [J]. Chin J Clin Rational Drug Use(临床合理用药), 2012, 5(12B): 19-20.

- [18] WANG L H, ZHANG R L, ZHANG H X, et al. Efficacy and safety of paliperidone vs risperidone for first-episode schizophrenia [J]. Eval Anal Drug-use Hosp China(中国医院用药评价与分析), 2012, 12(8): 725-728.
- [19] ZHOU H Z, WANG S. Clinical efficacy of paliperidone in treatment of first episode schizophrenia [J]. J Pract Med(实用医学杂志), 2012, 28(23): 3986-3988.
- [20] YANG L P, PLOSKER G L. Paliperidone extended release [J]. CNS Drugs, 2007, 21(5): 417-425.

收稿日期: 2013-10-16

帕利哌酮缓释片对酒精所致精神病性障碍患者精神症状及生活质量的疗效观察

江长旺, 朱春燕, 徐婷婷, 施剑飞^{*}(杭州市第七人民医院精神科, 杭州 310013)

摘要: 目的 探讨帕利哌酮缓释片对酒精所致精神病性障碍患者精神症状及生活质量的疗效及安全性。方法 收集 50 例酒精所致精神病性障碍患者, 随机分为研究组和对照组, 研究组使用帕利哌酮缓释片, 对照组使用氟哌啶醇片, 研究时间为 6 周, 运用阳性与阴性症状量表(PANSS)、生活质量指数问卷(QL-Index)和副反应量表(TESS)对 2 组患者进行疗效及不良反应的评定。结果 研究组有效率为 72%, 显著高于对照组的 60%($P<0.05$)。研究组 PANSS 评分在入组后第 1 周较入组时有显著性下降, QL-Index 评分在入组后第 1 周较入组时有显著提高($P<0.05$)。与对照组相比, 研究组 PANSS 评分在入组后第 1 周阳性分及总分显著降低, 在入组后第 2, 4, 6 周时阳性分、阴性分及总分均显著降低($P<0.05$); QL-Index 评分在入组后第 1, 2, 4, 6 周时均显著升高; 研究组 TESS 评分在入组后第 1, 2, 4, 6 周时均显著降低。结论 帕利哌酮缓释片在改善酒精所致精神病性障碍患者精神症状、生活质量及安全性等方面优于氟哌啶醇。

关键词: 帕利哌酮; 氟哌啶醇; 酒精所致精神障碍; 疗效; 安全性

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)10-1267-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.10.027

Efficacy of Paliperidone Extended-release Tablets for the Psychiatric Symptoms and Life Quality in Patients with Alcohol-induced Mental Disorders

JIANG Changwang, ZHU Chunyan, XU Tingting, SHI Jianfei^{*}(Psychiatry Department, Hangzhou Seventh Hospital, Hangzhou 310013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the efficacy and safety of Paliperidone Extended-release tablets in the treatment of alcohol-induced mental disorders. **METHODS** Fifty cases of alcohol-induced mental disorders were randomly divided into the study group and the control group. In study group, patients were treated with Paliperidone Extended-release tablets, while in control group, patients were treated with haloperidol. The study period was 6 weeks. After 1, 2, 4, 6 weeks of treatment, positive and negative symptom scale(PANSS), quality of life index questionnaire(QL-Index) and treatment emergent symptom scale(TESS) were assessed for all patients to evaluate the effect and adverse reactions. **RESULTS** The therapeutic effect rate of study group was 72%, while the control group was 60%, this difference was significant($P<0.05$). PANSS scores in the study group decreased significantly from 1st week, while those in control group decreased starting from the 2nd week; QL-Index scores in the study group increased significantly from 1st week, while those in the control group increased from 2nd week. After treatment of 1, 2, 4, 6 weeks, the scores of PANSS of the study group were lower than those in the control group, and the QL-Index scores of the study group were higher than those in the control group. The TESS scores in the study group were

作者简介: 江长旺, 男, 副主任医师 Tel: (0571)85126585
(0571)85126522 E-mail: shijf659293@163.com

E-mail: jzwn8487@sina.com

^{*}通信作者: 施剑飞, 男, 主任医师 Tel: