

论著

文章编号:1000-5404(2013)18-1984-05

米氮平辅助治疗精神分裂症阴性症状疗效与安全性的 Meta 分析

郭菁^{1,2}, 李雷雷³, 黄婷², 曹笃^{1,2}, 谢鹏^{1,2} (400016 重庆, 重庆医科大学: 附属第一医院神经内科¹, 神经科学研究中心, 重庆市神经生物学重点实验室²; 102206 北京, 中国疾病预防控制中心卫生应急中心监测预警与风险评估办公室³)

[摘要] **目的** 探索米氮平联合常规抗精神病药物治疗精神分裂症阴性症状的疗效与安全性。**方法** 系统检索 PubMed、Embase、Cochrane Controlled Trials Register (CTTR)、EBSCO、web of knowledge、psycINFO、中国知网 (CNKI)、万方、中国生物医学数据库 (CBM) 以及维普 (VIP) 数据库, 选择已发表的关于米氮平合并使用抗精神病药物治疗精神分裂症患者阴性症状的临床随机对照试验进行 Meta 分析, 纳入文献截止时间为 2012 年 10 月 11 日。**结果** 共纳入 8 项随机对照试验, 米氮平联合抗精神病药物治疗精神分裂症阴性症状的有效率 [OR (95% CI) = 3.75 (2.73, 5.16)] 和痊愈率 [OR (95% CI) = 2.21 (1.23, 3.99)] 与单用抗精神病药物治疗有明显统计学差异, 有效率与痊愈率均高于单用抗精神病药物治疗组 ($P < 0.01$)。米氮平联合抗精神病药物组的失眠与恶心的发生率明显低于单用抗精神病药物组 ($P < 0.05$), 而嗜睡的发生率要高于单用抗精神病药物组 ($P < 0.05$), 其他不良反应的发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 米氮平联合抗精神病药物能显著改善精神分裂症的阴性症状, 同时并未增加抗精神病药物的常见副反应发生率。

[关键词] 米氮平; 精神分裂症; 阴性症状; Meta 分析

[中图分类号] R131.23; R749.3; R971.41

[文献标志码] A

A Meta analysis on efficiency and safety of mirtazapine in treatment of negative symptoms in schizophrenia

Guo Jing^{1,2}, Li Leilei³, Huang Ting², Cao Du^{1,2}, Xie Peng^{1,2} (¹Department of Neurology, ²Center of Neurosciences, Chongqing Key Laboratory of Neurobiology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; ³Office of Surveillance and Risk Assessment, Center of Public Health Emergency, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing, 102206, China)

[Abstract] **Objective** To determine the efficacy as well as side effects of adding mirtazapine in the treatment of negative symptoms in schizophrenia. **Methods** Evidence-based relevant databases at home and abroad up to October 2012 were systematically searched for randomized placebo-controlled trails being published concerning mirtazapine combined with antipsychotics in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. The literatures were collected for a Meta-analysis. **Results** Eight randomized controlled trails were included in our analysis. The effective rate [OR (95% CI) = 3.75 (2.73, 5.16)] and the cure rate [OR (95% CI) = 2.21 (1.23, 3.99)] respectively of adjunctive mirtazapine with conventional antipsychotic medications were statistically superior to those of antipsychotics monotherapy. Moreover, there were a lower incidence of insomnia and nausea and a higher incidence of drowsiness in adding mirtazapine group ($P < 0.05$). But there was no significant difference in the rest common side effects between combination therapy with mirtazapine and antipsychotics monotherapy ($P > 0.05$). **Conclusion** Mirtazapine in combination with antipsychotics is effective and mainly safe in treatment of negative symptoms in schizophrenia patients.

[Key words] mirtazapine; schizophrenia; negative symptoms; Meta-analysis

Supported by the National Key Basic Research Program of China (973 program, 2009CB918300). Corresponding author: Xie Peng, E-mail: xiepeng58@21cn.com

精神分裂症是一种病因未明的常见精神病, 多起病于青壮年, 常有感知、思维、情感、行为等方面的障碍

和精神活动的不协调, 病程迁延常可发展为精神活动衰退等特征^[1]。据世界卫生组织估计, 全球精神分裂症的终身患病率为 3.8%~8.4%, 目前, 国际上评价各类疾病的负担主要是参照伤残调整年的指标, 我国的精神障碍患者在各类疾病负担的排名中已经位居前

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划 (973 计划, 2009CB918300)

[通信作者] 谢鹏, E-mail: xiepeng58@21cn.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130329.1016.003.html> (2013-03-29)

列^[2],精神障碍日益引起重视。

20世纪80年代,英国精神病学家Crow首次提出了精神分裂症生物异质性观点,将精神症状按阳性症状与阴性症状进行分型^[3]。临床上精神分裂症阴性症状主要是指精神功能的减退或缺失,包括思维贫乏、情感淡漠、意志缺乏、孤僻内向等。且精神分裂症的阴性症状与精神残疾密切相关,即阴性症状越重,其社会功能缺陷越明显。

目前,精神分裂症阴性症状的常规治疗效果不理想,近年来报道比较多的主要是采用抗抑郁药加上抗精神病药物联合治疗,尤其是选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素等新型抗抑郁药物联合使用^[4]。但实际的效果缺乏系统的描述。米氮平是全球第1个对5-HT和去甲肾上腺素具有双重抑制作用的抗抑郁药物,为更全面系统地了解该药物对精神分裂症患者的阴性症状的疗效,我们采用Meta分析的方法对米氮平合并抗精神病药治疗精神分裂症阴性症状的疗效进行分析。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

本研究检索的数据库包括:PubMed、Embase、Cochrane Controlled Trials Register (CCTR)、EBSCO、web of knowledge、psycINFO、中国知网(CNKI)、万方、中国生物医学数据库(CBM)以及维普(VIP)数据库,同时检索了《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》及《精神医学杂志》等。以mirtazapine、mitrazapine、remeron、米氮平、米尔宁、瑞美隆、schizophrenia、schiz、mental、psycho、精神分裂症、分裂症为检索关键词,检索年限不限制,检索时间截止为2012年10月11日。

1.2 文献纳入与排除标准

文献纳入标准:①研究文献的类型为随机对照试验;②论文内容为米氮平合并抗精神病药治疗精神分裂症阴性症状的对照研究;③病例符合美国精神疾病诊断标准第4版(diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV)或中国精神障碍分类与诊断标准第3版(CCMD3)精神分裂症诊断标准;④采用了阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)对疗效进行了评分并且文中计算出总体有效率及治愈率(其中PANSS减分率 $\geq 75\%$ 定义为基本痊愈,减分率 $\geq 50\%$ 定义为显著进步,减分率 $> 25\%$ 定义为进步,减分率 $\leq 25\%$ 定义为无变化,其中有效=基本痊愈+显著进步+进步);⑤研究是否采用盲法,且过程中有无撤出无限制;⑥国内外相关杂志中公开发表的所有文献。文献排除标准:①研究对象为继发性精神分裂症患者;②文献不能提供原始有效数据进行分析;③重复发表文献;④次文献分析。

1.3 质量评价

文献的质量评价标准均按照Jadad改良量表进行量化评价:①随机序列的产生(是=2,不清楚=1,否=0);②随机化隐藏(是=2,不清楚=1,否=0);③盲法(是=2,不清楚=1,否=0);④撤出与退出(是=1,否=0)。文献总体质量评分1~3分为低质量文献,4~7分为高质量文献。

1.4 数据提取

纳入文献中的基本信息分别由2名研究者独立进行提取,提取的信息主要包括作者信息、文章发表年份、涉及研究对象、样本量、研究药物类型及剂量、患者治疗周期、PANSS评分、治疗的有效率与痊愈率以及不良反应发生情况。

1.5 统计学分析

采用Cochrane网站提供的Review manager 5.1分析软件。采用 χ^2 检验分析各研究间是否存在异质性,确定P值,并根据P值大小判断使用的效应模型,若 $P \geq 0.05$,表明纳入的各项研究间同质性好,采用固定效应模型进行分析;若 $P < 0.05$,表明各研究间存在异质性,采用随机效应模型进行分析,对于异质性较大的研究,尽可能通过亚组分析减小异质性,使之能达到同质。二分类变量采用比值比(odds ratio, OR)及其95%CI进行统计分析,采用U检验进行假设检验。

2 结果

2.1 纳入文献的基本情况

从PubMed、Embase、中国知网(CNKI)、中国生物医学数据库(CBM)等相关数据库共检出4180篇英文文献和524篇中文文献,通过阅读题目、摘要和全文进行层层筛选排除4658篇文献,通过阅读全文排除38篇文献(其中跟主题无关的28篇,未提供有效数据的10篇),最后共纳入8篇^[5-12]文献(8篇文献提供了米氮平和安慰剂的有效率数据,6篇文献提供了米氮平和安慰剂痊愈率数据,8篇文献提供了不良反应的数据)。试验组为米氮平合并常规抗精神病药物,对照组用安慰剂代替试验组中的米氮平。提供有效率的文献中共有770例患者,而提供治愈率的文献中共有517例患者,提供不良反应发生率分析文献中共包括343例患者。见表1。

2.2 有效率Meta分析结果比较

提供有效率的8篇文献中,试验组患者共386例,其中达到有效标准的296例;对照组患者共384例,其中达到有效标准的185例。异质性检验结果显示同质性好,采用固定效应模型分析。结果显示,试验组的有效率明显高于对照组[OR(95%CI)=3.75(2.73,5.16)],差异有统计学意义($Z=8.12, P < 0.01$,图1)。

2.3 治愈率Meta分析结果比较

提供治愈率的6篇文献中,试验组患者共259例,其中达到治愈标准的37例;对照组患者共258例,其中达到治愈标准的18例。异质性检验结果显示同质性好,采用固定效应模型分析。结果显示,试验组的治愈率要高于对照组[OR(95%CI)=2.21(1.23,3.99)],差异具有统计学意义($Z=2.64, P=0.008$)。见图2。

2.4 不良反应Meta分析比较

8篇入选文献中,报道的常见副反应总计10类(表2)。试

验组失眠与恶心的发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$); 而嗜睡的发生率高于对照组, 其他不良反应如视物模糊、便秘、体质量增加、静坐不能等的发生率, 试验组与对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表3。

2.5 发表偏倚

本研究中米氮平联合抗精神病药物治疗精神分裂症的有效率和治愈率的漏斗图的倒漏斗形状对称不明显, 且研究效应的散点分布不均, 说明纳入的文献存在一定的发表偏倚。

表1 纳入文献的基本信息

序号	纳入文献	年份	研究对象	疗程	抗精神病药物	组别	剂量 (mg/d)	米氮平剂量 (mg/d)	例数	有效 (例)	治愈 (例)
1	王新法等 ^[5]	2004	II型精神分裂症	12周	利培酮	试验组	3~6	30	43	29	6
						对照组			43	19	4
2	蒋幸衍等 ^[6]	2006	精神分裂症	12周	氯氮平	试验组	200~400	30	36	24	6
						对照组			36	15	3
3	石捷等 ^[7]	2011	II型精神分裂症	12周	阿立哌唑	试验组	15~30	30	34	28	3
						对照组			33	16	1
4	陶峰等 ^[8]	2012	精神分裂症	12周	利培酮	试验组	4.3 ± 2.2	-	44	29	5
						对照组			44	15	0
5	高宏强等 ^[9]	2010	II型精神分裂症	10周	利培酮	试验组	2~6	15~45	68	53	11
						对照组			68	35	7
6	魏新贞等 ^[10]	2011	精神分裂症	12周	齐拉西酮	试验组	80~180	30~45	97	83	-
						对照组			96	52	-
7	高俊等 ^[11]	2008	精神分裂症	12周	氯氮平	试验组	-	30	30	19	-
						对照组			30	9	-
8	张加明等 ^[12]	2010	精神分裂症	8周	利培酮	试验组	4~6	15~45	34	31	6
						对照组			34	24	3

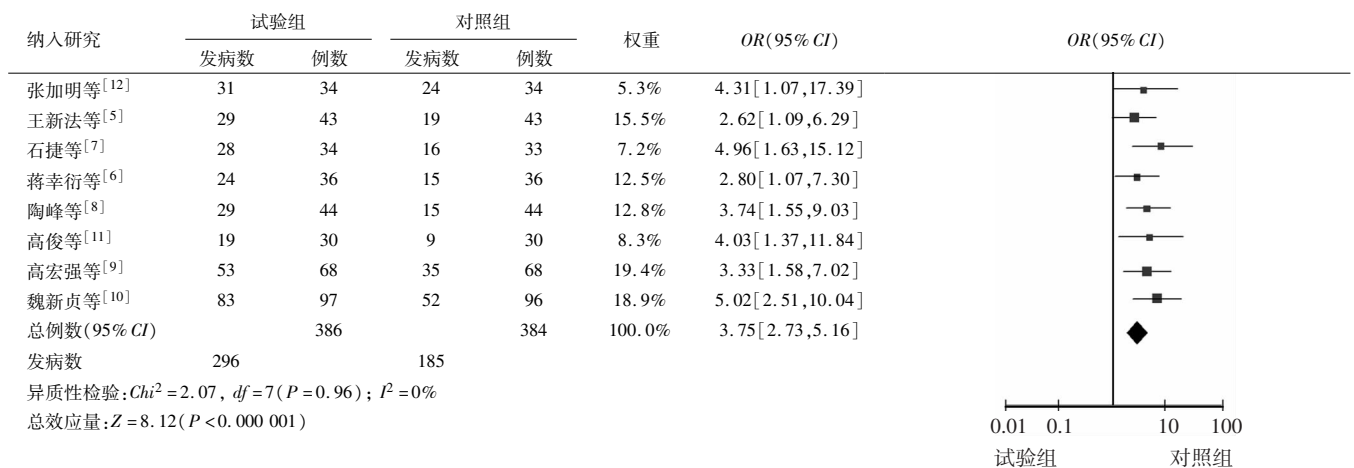


图1 试验组与对照组治疗精神分裂症有效率的 Meta 分析

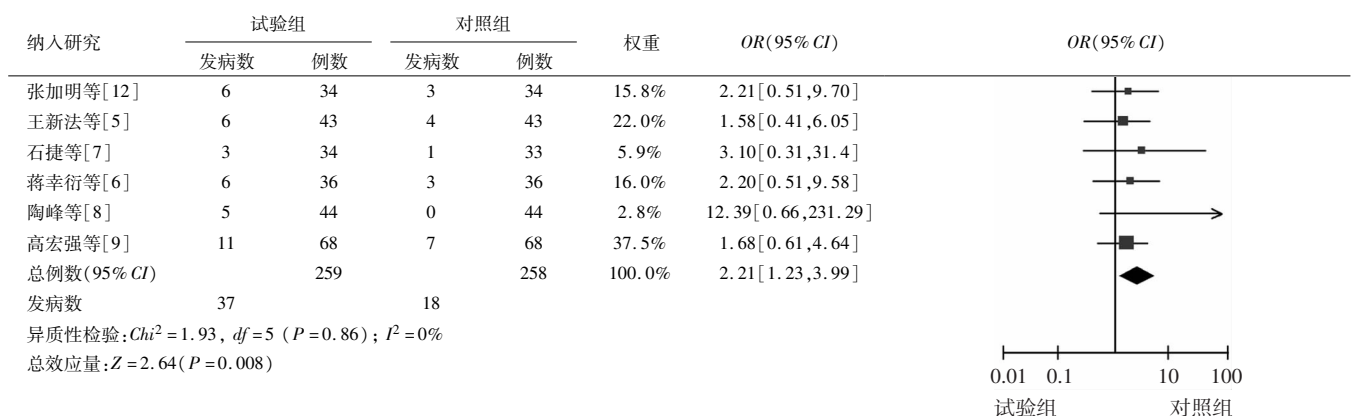


图2 试验组与对照组治疗精神分裂症痊愈率的 Meta 分析

表 2 纳入研究文献报道的不良反应

纳入文献	n	组别	失眠	视物模糊	便秘	体质量增加	嗜睡	恶心	头晕	口干	静坐不能	震颤
王新法等 ^[5]	43	试验组	4	4	3	3	-	-	3	6	6	5
	43	对照组	9	4	3	-	-	3	3	4	9	6
蒋幸衍等 ^[6]	36	试验组	-	2	0	2	4	-	-	3	-	-
	36	对照组	-	0	2	2	4	-	-	0	-	-
石捷等 ^[7]	34	试验组	4	2	5	3	-	-	2	6	-	-
	33	对照组	4	1	3	3	-	-	2	6	-	-
陶锋等 ^[8]	44	试验组	2	3	5	-	-	2	2	-	-	-
	44	对照组	4	4	4	-	-	3	2	-	-	-
高宏强等 ^[9]	68	试验组	1	-	-	6	7	4	4	-	7	3
	68	对照组	11	-	-	4	4	4	4	-	7	3
魏新贞等 ^[10]	97	试验组	4	-	-	-	3	2	-	-	-	-
	96	对照组	8	-	-	-	0	5	-	-	-	-
高俊等 ^[11]	30	试验组	3	3	2	2	-	-	2	4	4	2
	30	对照组	6	3	3	-	-	3	3	3	6	4
张加明等 ^[12]	34	试验组	-	-	-	-	6	-	-	3	1	-
	34	对照组	7	-	-	-	-	4	-	6	4	2

表 3 试验组与对照组的主要不良反应比较

不良反应	纳入文献编号	试验组			对照组			均质性检验	OR(95% CI)	合并效应量 P 值
		纳入患者	发生例数	比例	纳入患者	发生例数	比例			
失眠	1,3,4,5,6,7,8	350	18	0.05	348	49	0.14	0.41	0.34 (0.19, 0.59)	0.0001
视物模糊	1,2,3,4,7	187	14	0.07	186	12	0.06	0.82	1.17 (0.53, 2.58)	0.69
便秘	1,2,3,4,7	187	15	0.08	186	15	0.08	0.74	0.99 (0.47, 2.07)	0.98
体质量增加	1,2,3,5,7	211	16	0.08	210	9	0.04	0.69	1.75 (0.78, 3.92)	0.17
嗜睡	2,5,6,8	235	20	0.09	234	8	0.03	0.29	2.49 (1.11, 5.60)	0.03
恶心	1,4,5,6,7,8	316	8	0.03	315	22	0.07	0.57	0.39 (0.18, 0.83)	0.02
头晕	1,3,4,5,7	219	13	0.06	218	14	0.06	1	0.92 (0.42, 2.01)	0.83
口干	1,2,3,7,8	177	22	0.12	176	19	0.11	0.49	1.17 (0.61, 2.23)	0.64
静坐不能	1,5,7,8	175	18	0.10	175	26	0.15	0.7	0.65 (0.34, 1.25)	0.2
震颤	1,5,7,8	175	10	0.06	175	15	0.09	0.65	0.62 (0.26, 1.48)	0.28

3 讨论

长期以来,常规的抗精神病药物对于精神分裂症阴性症状的疗效并不理想;但近年来许多关于抗精神病药物合并抗抑郁药物在精神分裂症阴性症状的良好疗效的报道给患者带来了新的希望。本研究系统地报道了米氮平合并抗精神病药物治疗精神分裂症的阴性症状在临床的应用。已有研究者针对米氮平治疗精神分裂症阴性症状的疗效方面开展相关研究,研究^[13]发现米氮平的有效性与抗抑郁作用无关,且其主要作用也并不是改善情感症状,推断其主要机制为在兴奋 5-HT_{1A}受体的同时对 5-HT_{2A}受体进行阻断,从而通过逆转 DA₂受体阻断来改善精神分裂症的阴性症状。

本研究共筛选 8 篇抗精神病药物联合米氮平治疗精神分裂症患者阴性症状的临床随机对照试验的文献,均为中文文献,英文文献未纳入的原因为均未提供本研究需要的有效数据。Meta 分析结果显示米氮平合并抗抑郁药物在有效率和治愈率方面均高于对照组,且联合米氮平并未明显增加患者不良反应的发生

率,但仍发现试验组嗜睡的发生率要高于对照组,这可能与纳入研究的病例太少有关。本研究系统评价并证实了米氮平合并抗精神病药物比单独使用抗精神病药物对于精神分裂症的阴性症状疗效更显著,为精神科医师对精神分裂症患者特别是具有阴性症状的患者的临床治疗提供了一个有效的方法。

本研究纳入的文献存在一定的发表偏倚,可能与纳入文献样本量较小,研究对象的年龄、性别差异有关,因此需要更多质量更高的随机对照试验提供更可靠的数据。由于纳入文献的数量较少,只包含了中文文献,且部分文献的质量较低,一定程度上影响了本研究结果的外推,需要更多、更高质量的文献以研究药物的有效性与安全性。

参考文献:

- [1] 江开达. 精神病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 116.
- [2] 舒良. 精神分裂症防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 5-6.
- [3] Crow T J. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? [J]. Br Med J, 1980, 280(6207): 66-68.

[4] 王中刚. 精神分裂症阴性症状治疗的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2011, 38(1): 48-51.
[5] 王新法, 刘素芳, 杜亚松. 利培酮联合米氮平治疗精神分裂症阴性症状的研究[J]. 上海精神医学, 2004, 16(2): 80-82.
[6] 蒋幸衍, 蒋金彪. 氯氮平与米氮平治疗慢性精神分裂症临床观察[J]. 临床精神医学杂志, 2006, 16(6): 370-371.
[7] 石捷, 陶建青, 赵玮琳, 等. 阿立哌唑联合米氮平或舍曲林治疗精神分裂症阴性症状的疗效观察[J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3(23): 165-167.
[8] 陶锋, 孙晓斐. 利培酮联合米氮平治疗首发精神分裂症阴性症状的疗效观察[J]. 海峡药学, 2012, 24(2): 133-134.
[9] 高宏强, 陈冬, 常余善, 等. 米氮平联合利培酮治疗精神分裂症

阴性症状的临床研究[J]. 中国民康医学, 2010, 22(17): 2219-2220, 2269.
[10] 魏新贞, 窦建军, 边欣丑, 等. 齐拉西酮合并米氮平治疗精神分裂症阴性症状疗效分析[J]. 河北医药, 2011, 33(18): 2802-2803.
[11] 高俊, 何先富. 米氮平联合氯氮平治疗精神分裂症阴性症状的对照研究[J]. 临床医药实践, 2008, 1(10): 828-831.
[12] 张加明, 孙青, 葛均刚. 利培酮联合米氮平治疗阴性症状为主的精神分裂症34例对照研究[J]. 中国民康医学, 2010, 22(11): 1374-1375.
[13] 江开达. 精神药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 462.
(收稿:2013-03-05;修回:2013-03-15)

(编辑 王小寒)

(上接 1979 页)

374 例结肠手术中共有 55 例次发生手术部位感染,平均危险指数为 0.76,本类手术感染率为 14.71%。危险指数为 0~3 的级别组分别有 19、19、8、9 例感染,感染率分别为 10.86%、13.48%、25.00%、34.62%,不同危险指数组感染率比较差异有统计学意义($\chi^2=13.16, P<0.01$),结果表明,同类手术不同危险指数组感染率有显著性差异,手术危险指数越高,切口污染越严重,手术部位感染发生率越高。

3 讨论

影响外科手术后感感染的危险因素很多,目前 NNIS 提出的危险因素指数是根据危险程度区分手术部位感染率的最佳方法。这对在医院之间、医生之间和不同时间进行比较十分重要。手术部位感染率是用来描述感染的手术部位分布和发生强度的客观数据,同时也是检验手术部位感染控制效果的量化指标。运用调整感染率可以消除因病种、手术情况的不同而引起感染发生率的差异^[6],使感染率具有可比性。本研究中结肠手术部位感染率是 14.71%,调整感染率是 19.36%,高于英国 NINSS 监测结果和国内部分发达地区监测结果^[7]。研究结果表明,手术危险指数越高,切口污染越严重,手术部位感染发生率越高,与文献[8-9]报道相符。采取危险指数对于手术部位感染监测进行分层的指标体系是科学、可比较的。但是研究结果调整感染率偏高说明西部欠发达地区医院对于外科手术部位感染预防控制水平还有待提高,应该通过对手术医生进行规范系统的《外科手术部位感染预防与控制技术指南(试行)》^[10]培训,使其掌握外科手术部位感染预防要点并自觉将相关知识运用于诊疗过程中,从而有效提高预防控制效果。

围术期合理使用抗菌药物对于预防手术部位感染已经被证明确有疗效^[11],但若使用不规范,不仅造成医疗资源浪费,增加患者负担,对于感染也不能起到应有的预防控制作用。通过对独立危险因素围术期抗菌药物使用对手术部位感染的影响,可以评价抗菌药物是否合理使用,起到预防控制手术部位感染的目的。本研究的结肠手术患者围术期是否使用抗菌药物对于感染发生影响不大,说明抗菌药物使用并不规范,对于手术部位感染未起到有效的预防作用。为规范抗生素的合理使用,国家已出台了“关于施行《抗菌药物临床应用指导原则》

的通知”,各级医院也都有自己的管理措施。在开展外科手术部位感染目标性监测的工作中,将围术期抗菌药物的合理使用列为监测项目之一,能促进和评价外科领域抗菌药物的合理应用。

本研究有一定局限性,为避免相应医疗纠纷设定出院为研究终点,收集手术部位感染为住院期间,导致出院后手术部位感染可能出现遗漏。

参考文献:

[1] Owens C D, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention[J]. J Hosp Infect, 2008, 70(Suppl 2): 3-10.
[2] 马德华, 张素香. 手术部位医院感染的预防与控制[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(15): 3116.
[3] 李红. 外科手术部位感染危险因素分析[G]//中国医院协会医院感染管理专业委员会. 中国医院协会第十四届全国医院感染管理学术年会资料汇编. 2007.
[4] Health protection Agency. Surveillance of Surgical Site Infection in England: Oct 1997-Sept 2005[M]. London: Health Protection Agency, 2006.
[5] 龚瑞娥, 吴安华, 冯丽, 等. 外科手术部位感染的目标性监测[J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(7): 724-726.
[6] 贾淑梅, 刘冰. 外科手术患者实施医院感染目标性监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2002, 12(11): 822-823.
[7] 李金娜, 王宁宁, 刘芳菲, 等. 外科手术部位感染危险因素的监测与分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(12): 2452-2454.
[8] 张群, 刘轶永, 周全, 等. 2005-2012年I类切口围手术期抗菌药物合理使用干预研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(14): 3136-3138.
[9] 毛燕君, 周国万. 急性阑尾炎手术部位感染目标性监测分析[J]. 全科医学临床与教育杂志, 2013, 11(1): 98-99.
[10] 中华人民共和国卫生部. 卫生部办公厅关于印发《外科手术部位感染预防与控制技术指南(试行)》等三个技术文件的通知[S]. 卫办医政发(2010)187号, 2010-11-29.
[11] 邓敏. 手术部位感染的危险因素和预防策略[J]. 中国感染控制杂志, 2010, 9(2): 73-75.

(收稿:2013-07-22;修回:2013-08-12)

(编辑 王红)