

4 种不同机制的临床常用抗抑郁药治疗中国抑郁症患者有效率的单组率 Meta 分析

刘强, 马爱霞* (中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

摘要: 目的 利用单组率 meta 分析比较阿米替林、艾司西酞普兰、米氮平和文拉法辛 4 种不同机制的临床常用抗抑郁药急性期治疗中国抑郁症患者的临床有效率。方法 分别检索维普期刊资源整合服务平台、中国知网和万方数据知识服务平台(万方数据库)获取 4 种抗抑郁药治疗抑郁症的随机对照试验(RCTs), 检索时限均从建库至 2015 年 7 月。由 2 位研究者按照纳入与排除标准独立进行文献筛选、资料提取和质量评价后, 采用单组率 meta 分析方法对纳入的 RCTs 进行合并, 利用 R 软件进行统计分析, 系统评价上述 4 种药物的有效率指标。结果 共纳入 129 篇文献, 9 371 例抑郁症患者。单组率 meta 分析的结果显示, 临床有效率由高到低依次为艾司西酞普兰 76.79%[95%CI(74.18%, 79.21%)], 米氮平 75.65%[95%CI(73.30%, 77.86%)], 文拉法辛 75.14%[95%CI(73.03%, 77.14%)], 阿米替林 70.53%[95%CI(67.73%, 73.13%)]. 结论 艾司西酞普兰治疗抑郁症的临床有效率最高, 但在 95%置信区间与米氮平和文拉法辛没有显著性差异, 阿米替林临床有效率显著低于前 3 种药物, 从临床有效率角度出发, 不推荐使用阿米替林。

关键词: 抑郁症; 单组率 meta 分析; 抗抑郁药; 临床有效率

中图分类号: R971.43

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)08-1066-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.08.024

Clinical Effective Rate of Four Clinical Commonly Used Antidepressants with Different Therapeutic Mechanisms in Depression Disorder in China: A Meta-analysis of Single Rate

LIU Qiang, MA Aixia* (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically review the clinical effective rate of four different therapeutic mechanisms antidepressants of amitriptyline, escitalopram, mirtazapine and venlafaxine in treating acute phase depression disorder in China. **METHODS** The relative randomized controlled trials(RCTs) about the four antidepressants in the treatment of depression disorder was searched in VIP, CNKI and WanFang Data from the date of their establishment to July 2015. Two reviewers independently screened literatures according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data and conducted methodological quality evaluation. Meta-analysis of single rate was then performed using R software. **RESULTS** A total of 129 studies involving 9 371 patients were included. The results of meta-analysis of single rate showed the clinical effective rate of escitalopram, mirtazapine, venlafaxine and amitriptyline were 76.79% [95%CI(74.18%, 79.21%)], 75.65% [95%CI(73.30%, 77.86%)], 75.14% [95%CI(73.03%, 77.14%)] and 70.53% [95%CI(67.73%, 73.13%)], respectively. **CONCLUSION** Escitalopram's clinical effective rate is the highest, but no significant differences with mirtazapine and venlafaxine in 95% confidence interval. Amitriptyline's effective rate is significantly lower than the other three drugs. From the perspective of clinical effective, amitriptyline don't recommend to be used. Due to the limited quantity and quality of included studies, more high quality studies are needed to verify the above conclusion.

KEY WORDS: depression disorder; meta-analysis of single rate; antidepressants; clinical effective rate

抑郁症是常见的精神障碍, 患者自杀的危险性较高, 是一个全球性的重要公共卫生问题和社会问题。研究表明抑郁症终生患病率为 5.2%~16.2%^[1], 全世界平均每年约有 11.4%的成年人患抑郁性障碍^[2]。由于疾病的影响, 抑郁症患者的社会功能明显下降, 严重影响了其工作能力和生活质量。抑郁症造成的家庭负担是严重的和多层次

的, 随病程的延长有加重的趋势^[3]。

药物治疗是中度以上抑郁发作的主要治疗措施。最新的 2015 版《中国抑郁障碍防治指南(第二版)》根据循证证据分级, 将临床常用抑郁药分为 A、B、C 推荐等级: A 级推荐药物(五大类 12 种)有氟西汀、帕罗西汀、艾司西酞普兰、文拉法辛、度洛西汀、米氮平等; B 级推荐药物有阿米替林、

作者简介: 刘强, 男, 硕士生 Tel: 15850630530 E-mail: chris_liu2013@126.com

*通信作者: 马爱霞, 女, 博士, 教授 Tel:

(025)86185757 E-mail: ma86128@sina.com

氯丙咪嗪、多塞平等; C 级推荐药物有吗氯贝胺^[4]。

随着生活和工作节奏的逐步加快, 人们的精神压力越来越大, 抑郁症的发病率快速上升^[5], 提高临床治疗抑郁症急性期的有效率很重要。抗抑郁药品种类繁多, 不同机制的药品在临床疗效方面仍有差异。目前我国很多 meta 分析只是运用直接比较的方法比较 2 种抗抑郁药品临床疗效^[6-11], 很少使用单组率 meta 分析的方法, 中国知网使用“单组率 meta 分析”搜索只有 1 篇文献^[12]。为了比较不同机制临床常用药的治疗急性期的有效率, 为临床合理用药提供参考, 本研究采用单组率 meta 分析和网状证据文献检索结合的方法, 根据 2015 版《中国抑郁障碍防治指南(第二版)》推荐药物结合相关药物临床研究数量以及临床实际使用量, 综合考虑药物的效果和成本选取艾司西酞普兰、文拉法辛、米氮平和阿米替林 4 种不同机制的临床常用急性期抗抑郁药, 系统性的评价这 4 种药物治疗中国抑郁症患者急性期的临床疗效, 为以后药物的安全性和经济性等研究提供基础, 并且为中国抑郁症患者急性期用药选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 纳入随机对照试验(RCTs)。

1.1.2 患者类型 符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第 3 版(CCMD-3)抑郁发作诊断标准, 中国大陆>18 岁的单相抑郁症患者。

1.1.3 干预措施 包含以下任意 2 种(或以上)措施: 艾司西酞普兰、文拉法辛、米氮平、阿米替林, 疗程为 6~8 周, 用药剂量不超过 2006 版《中国抑郁障碍防治指南》推荐的剂量。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为有效例数(或有效率), 结局指标评价采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)与基线相比 HAMD 减分率 $\geq 50\%$ 为有效。

1.2 排除标准

①联合用药或合并心理干预的研究; ②非最终临床试验报告; ③自身交叉试验; ④产后抑郁症、难治性抑郁症、双相抑郁症、伴有精神病性症状的抑郁症、伴有躯体疾病的抑郁症、伴有明显激越的抑郁症、伴有焦虑的抑郁症的患者。⑤非中文文献。

1.3 文献检索

由 2 名检索员同时进行计算机及手工检索。

分别以表 1 中的 10 个检索策略作为题名或关键词, 分别检索维普期刊资源整合服务平台(维普数据库)中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(万方数据库), 搜集 4 种抗抑郁药相关的 RCTs, 检索时限均从建库至 2015 年 7 月。手工检索为从已有参考文献中进行筛选找到符合入选标准的研究。计算机检索和手工检索过程由 2 名检索员独立进行, 如果意见产生分歧将询问专家意见。由于对中国人进行研究, 中文文献数量充足, 故只检索了中文数据库。采用网状证据组合的方式进行检索, 将 4 种药纳入一个证据网络, 可以提高最终结果的可比性, 降低临床异质性。

表 1 文献检索策略

Tab. 1 Literature search strategies

序号	检索策略
1	“艾司西酞普兰” And “文拉法辛” And “抑郁”
2	“艾司西酞普兰” And “米氮平” And “抑郁”
3	“艾司西酞普兰” And “阿米替林” And “抑郁”
4	“文拉法辛” And “米氮平” And “抑郁”
5	“文拉法辛” And “阿米替林” And “抑郁”
6	“米氮平” And “阿米替林” And “抑郁”
7	“艾司西酞普兰” And “安慰剂” And “抑郁”
8	“文拉法辛” And “安慰剂” And “抑郁”
9	“米氮平” And “安慰剂” And “抑郁”
10	“阿米替林” And “安慰剂” And “抑郁”

1.4 文献筛选及资料提取

将检索结果导入文献管理软件 NoteExpress, 剔除重复检索到的文献后由 2 名独立研究者进行 2 轮筛选。2 名研究者分别独立根据题目和摘要信息进行文献初筛, 相互复核筛选结果, 保留一致认为应当保留的或存在争议的文献进入复筛。2 名研究者分别独立阅读文献全文进行复筛, 相互复核筛选结果, 对存在争议的文献, 在有第 3 名独立研究者参与的情况下讨论投票决定是否纳入。根据事先设计好的数据提取表格, 由两名研究者各自独立提取已纳入研究中的文献信息及数据, 缺失的信息如有必要将联系原作者。提取的信息包括 3 个部分: ①研究特征, 包括作者、发表时间、随机化方法、盲法、退出与失访处理等; ②研究对象与干预措施特征, 包括研究对象人口学特征、样本量、疾病信息、试验组及对照组用药情况等; ③产出指标, 即有效率(人数)。2 名研究者相互复核数据提取结果, 如产生分歧, 征询第 3 名研究者意见。

1.5 文献方法学质量评估

采用 Jadad 评分标准, 评估纳入的研究质量, 见表 2。Jadad 量表包含 3 个方面: ①随机化方法; ②是否采用盲法; ③退出与失访; 5 分为高质量研究, 3~4 分为较高质量研究, 1~2 分为低质量研究。由 2 名研究者分别对纳入研究进行评估, 相互复核评估结果, 若产生分歧征询第 3 名研究者意见。

表 2 Jadad 评分量表

Tab 2 Jadad rating scale

条目	质量标准及评分标准
随机化方法	通过计算机产生的随机序列或随机数字表产生的序列(2分) 试验提到随机分配但产生随机序列的方法未予以交代(1分) 半随机或准随机试验, 指交替分配病例方法(0分)
盲法	描述了实施双盲的具体方法且被认为是恰当的(2分) 试验仅提及采用双盲法(1分) 试验提及双盲但方法不当(0)
退出与失访	退出与失访的病例数和退出的理由进行了详细的描述(1分) 没有提到退出或失访(0分)

1.6 统计分析

采用 R-3.1.2 软件进行单组率 meta 分析, 合并效应量为有效率值, 计算其合并后的点估计值及 95%置信区间。

统计学异质性采用 χ^2 检验和 I^2 进行判断: 当 $I^2 < 25\%$ 时, 判断为异质性较小; 当 $25\% < I^2 < 50\%$ 时, 判断为存在中度异质性; 当 $I^2 > 50\%$ 时, 则判断为存在实质的异质性。当各研究间存在统计学同质性时 ($P > 0.10$, $I^2 < 25\%$) 时, 使用固定效应模型分析; 当各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.10$, $I^2 > 25\%$) 时, 采用随机效应模型分析; 如果研究间异质性过大无法找到异质性来源或文献数目过少时采用描述性分析。

1.7 发表偏倚

通过漏斗图对发表偏倚进行评价。当漏斗图呈现倒置的对称漏斗形时, 说明不存在发表偏倚; 当出现不对称情况时, 提示可能存在发表偏倚, 但也可能是由于研究数量过少、异质性等因素导致。

2 结果

2.1 文献检索和筛选结果

经初步检索共获得相关文献 1 336 篇。阅读文题和摘要进行初筛, 剔除重复文献 596 篇, 不符合要求文献 531 篇, 剩余 209 篇; 对剩余文献进行全文阅读复筛, 进一步剔除不符合要求的文献, 剔除 80 篇, 最终纳入 129 篇文献, 其中 2 篇是三

臂试验, 其余 127 篇为双臂试验。治疗措施为艾司西酞普兰的有 46 篇, 治疗措施为文拉法辛的有 93 篇, 治疗措施为米氮平的有 55 篇, 治疗措施为阿米替林的有 66 篇。文献筛选流程及结果见图 1。

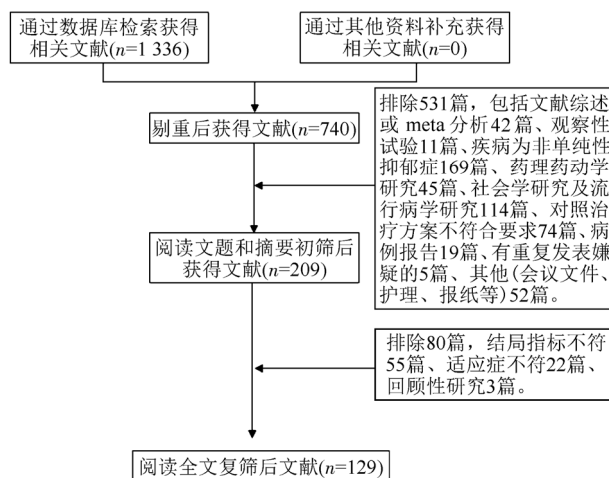


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 The flow diagram of literature screening

2.2 纳入研究基本特征

2.2.1 研究设计 纳入 129 篇文献, 共包括了 9 371 名抑郁症患者。所有纳入文献均提到随机分组, 仅 15 篇文献描述了具体的随机分组序列产生方式外。设盲方面, 有 4 篇采用双盲, 2 篇仅提及使用盲法, 但未说明具体方法, 其余均未提及是否采用盲法。

2.2.2 产出指标 本次单组率 meta 分析关注的产出指标为治疗有效率指标, 纳入的 129 篇文献中, 其中疗程为 6 周的 74 篇, 疗程为 7 周的 1 篇, 疗程为 8 周的 54 篇。因为指南中推荐疗程为 6~8 周, 所以最后的结局指标为一个疗程的有效率, 即 6~8 周有效率。

2.2.3 质量评估 分析纳入文献在随机方法、盲法及退出与失访的实际情况, 根据前文所述的 Jadad 量表评价要求, 得到纳入本研究的各文献中试验的质量评估结果。其中 4 分的 3 篇, 3 分的 6 篇, 2 分的 26 篇, 1 分的 91 篇, 0 分的 3 篇。所以纳入 129 篇研究中, 较高质量研究有 9 篇, 剩余都是低质量研究, 可以看出总体纳入研究质量较低。

2.3 4 种抗抑郁药单组率 meta 分析结果

本研究单组率 meta 使用 R 软件, 在对样本率进行合并时, 采用 Logit 转换方法对样本率进行估

计, 结果见表 3。

表 3 单组率 meta 分析结果

Tab. 3 The results of meta-analysis of single rate

治疗方案	文献数目	异质性检验		模型	meta 分析结果(有效率)/%		
		<i>P</i>	<i>I</i> ² /%		值	95%CI 下限	95%CI 上限
艾司西酞普兰	46	0.033 9	29.5	R	76.79	74.18	79.21
文拉法辛	93	0.000 1	46.1	R	75.14	73.03	77.14
米氮平	55	0.062 1	23.7	R	75.65	73.30	77.86
阿米替林	66	0.000 1	48.9	R	70.53	67.73	73.13

2.3.1 艾司西酞普兰有效率 纳入艾司西酞普兰有效率分析的 46 篇文献中, 共有患者 1 685 例。结果显示各研究结果间存在实质的统计学异质性 ($P=0.033 9$, $I^2=29.5\%$), 采用随机效应模型, 合并后有效率为 76.79%[95%CI(74.18%, 79.21%)], 表明艾司西酞普兰在治疗抑郁症一个疗程的有效率的点估计值为 76.79%。

2.3.2 文拉法辛有效率 纳入文拉法辛有效率分析的 93 篇文献中, 共有患者 3 454 例。结果显示各研究结果间存在实质的统计学异质性 ($P<0.000 1$, $I^2=46.1\%$), 采用随机效应模型, 合并后有效率为 75.14%[95%CI(73.03%, 77.14%)], 表明文拉法辛在治疗抑郁症一个疗程的有效率的点估计值为 75.14%。

2.3.3 米氮平有效率 纳入米氮平有效率分析的 55 篇文献中, 共有患者 1 932 例。结果显示各研究结果间存在实质统计学异质性 ($P=0.062 1$, $I^2=23.7\%$), 采用随机效应模型, 合并后有效率为 75.65%[95%CI(73.30%, 77.86%)], 表明米氮平在治疗抑郁症一个疗程的有效率的点估计值为 75.65%。

2.3.4 阿米替林有效率 纳入阿米替林有效率分析的 66 篇文献中, 共有患者为 2 300 例。结果显示各研究结果间存在轻微统计学异质性 ($P<0.000 1$, $I^2=48.9\%$), 采用随机效应模型, 合并后有效率为 70.53%[95%CI(67.73%, 73.13%)], 表明阿米替林在治疗抑郁症一个疗程的有效率的点估计值为 70.53%。

2.4 发表偏倚评估

对 4 种抗抑郁药的治疗抑郁症的有效率指标采用漏斗图分析其发表偏倚情况, 结果见图 2, 4 种抗抑郁药有效率指标漏斗图对称性较好, 其结果受发表偏倚影响较小。

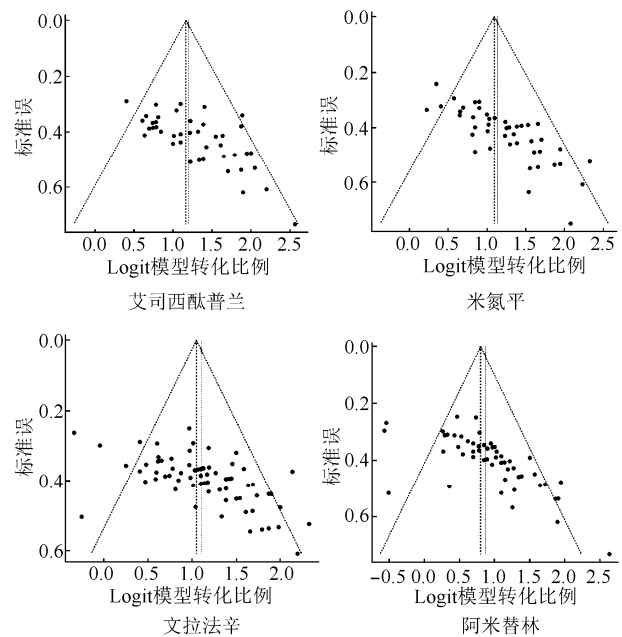


图 2 发表偏倚漏斗图

Fig. 2 Publication bias funnel plots

3 讨论

通过单组率 meta 分析的结果可以看出, 抑郁症急性期治疗有效率由高到低依次为艾司西酞普兰 76.79%、米氮平 75.65%、文拉法辛 75.14%、阿米替林 70.53%。前 3 种药物的有效率在 95%置信区间内没有显著性差异。只有阿米替林的有效率是显著低于其他 3 种药物, 所以从临床有效性角度, 不推荐使用阿米替林。临床用药不但要考虑到有效性, 还要考虑安全性、经济性、依从性等因素, 但针对急性期抑郁症患者主要以快速控制病情为主, 主要考虑急性期用药的有效性, 药物长期的安全性以及经济性还有待于进一步的研究。

本研究通过对 4 种不同机制的临床常用抑郁药进行单组率 meta 分析, 得到的有效率指标更直观, 比起 OR 等其他指标更易于被公众理解。并且得到的结果也和国外文献进行相关研究的结果部分一致, Ramsberg 等^[13]对多种抗抑郁药有效率进行 meta 分析, 得出艾司西酞普兰点估计值最高, 其次文拉法辛、米氮平, 但它们在 95%置信区间内也没有差异。虽然本研究纳入文献质量偏低, 但由于纳入文献数量较多, 且大部分文献质量低是由于国内临床试验操作上不严谨导致, 对于最后患者的有效性影响较小, 所以本研究结论还是具有一定的临床参考意义, 但需开展更多高质量研究予以证实。

REFERENCES

- [1] BLAND R C. Epidemiology of affective disorder: a review [J]. *Can J Psychiatry*, 1997, 42(4): 367.
- [2] 舒良. 抑郁症的评定与治疗[J]. *中华医学杂志*, 1999, 79(5): 398-400.
- [3] 赵靖平, 翟金国, 陈晋东, 等. 抑郁症和精神分裂症的疾病负担研究[C]//中华医学会精神病学分会第七届学术年会组委会. 中华医学会精神病学分会第七届学术年会论文摘要集. 中华医学会精神病学分会第七届学术年会组委会, 2006: 2.
- [4] 李凌江, 马辛. 中国抑郁障碍防治指南(第二版)[M]. 中华医学电子音像出版社, 2015.
- [5] VAN A M, MANCINI C, PATTERSON B, et al. Pharmacotherapy for social anxiety disorder: an update [J]. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 2009, 46(1): 53-61.
- [6] XU G L, YANG L X, XU H, et al. Meta-analysis on effectiveness and safety of escitalopram and venlafaxine in treatment of depression [J]. *J Jilin Univ(Med Ed)(吉林大学学报: 医学版)*, 2013, 39(5): 970-974.
- [7] ZHOU R, XU W P, WANG L, et al. The efficacy and safety of mirtapine and fluoxetine for depression: a meta-analysis [J]. *Chin J Evid-based Med(中国循证医学杂志)*, 2010, 10(2): 196-202.
- [8] YANG Z M, CAI C Q. Meta-analysis on venlafaxine in the treatment of depression [J]. *J Clin Psychol Med(临床精神医学杂志)*, 2008, 18(4): 247-249.
- [9] 李采涓, 邱家学. 国内文拉法辛与阿米替林治疗抑郁症疗效的 Meta 分析[J]. *亚太传统医药*, 2011, 7(1): 66-67.
- [10] LING Y X, YANG Z M. Meta-analysis of comparative study on duloxetine in the treatment of depression [J]. *Sichuan Mental Health(四川精神卫生)*, 2011, 24(1): 18-20.
- [11] DU B, DU Y, ZHANG J. Systematic review of tianeptine versus fluoxetine in the treatment of depression [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2015, 32(8): 1013-1016.
- [12] YIN R, LIU Z, ZHANG G Z, CHEN L P, et al. Intracranial angioplasty with gateway-wingspan system for atherosclerotic stenosis: A meta-analysis of single rate [J]. *Chin J Evid-based Med(中国循证医学杂志)*, 2015, 15(3): 295-304.
- [13] RAMSBERG J, ASSEBURG C, HENRIKSSON M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42003.

收稿日期: 2015-12-29

1 例念珠菌血症并行连续性肾脏替代治疗患者的抗感染治疗分析

薛晓燕^a, 钱春艳^a, 李慧^b, 王大明^{b*} (常州市第一人民医院, a.药剂科; b.重症医学科, 江苏 常州 213003)

摘要: 目的 为临床念珠菌血症并行连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)患者的抗感染治疗提供参考依据。方法 临床药师参与患者抗感染药物的方案选择、剂量确定, 监护疗效与不良反应。结果 抗感染治疗效果理想, 患者成功从ICU转回原病房。结论 临床药师参与药物治疗过程, 对危重患者实施药学监护, 能提高药物治疗的效果。

关键词: 念珠菌血症; 连续性肾脏替代治疗; 两性霉素B脂质体; 卡泊芬净

中图分类号: R978.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)08-1070-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.08.025

Analysis of Anti-infection Treatment of A Patient with Candidemia and Continuous Renal Replacement Therapy

XUE Xiaoyan^a, QIAN Chunyan^a, LI Hui^b, WANG Daming^{b*} (*The First People's Hospital of Changzhou, a. Pharmacy Department; b. Critical Care Medicine Department, Changzhou 213003, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide reference for treating infections caused by candidemia with continuous renal replacement therapy(CRRT). **METHODS** Clinical pharmacists participated therapy of the scheme selection of anti-infection drugs, dosage determination, monitoring curative effect and adverse reactions. **RESULTS** The anti-infection treatment infection was ideal, patient back to the ariginal ward from ICU successfully. **CONCLUSION** Clinical pharmacists participate in the process of drug treatment and implement pharmaceutical care for critical patients can improve the effect of drug treatment. **KEY WORDS:** candidemia; CRRT; amphotericin B liposomes; caspofungin

作者简介: 薛晓燕, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0519)68870870 E-mail: xuexiaoyan198604@163.com *通信作者: 王大明, 男, 硕士, 主任医师 Tel: (0519)68871013 E-mail: wangdamingicu@163.com