

坦度螺酮与丁螺环酮治疗广泛性焦虑症的系统评价

范小冬¹, 谢星星², 张春燕¹, 孔文强², 周春阳¹, 杜彪^{1,3*}

1. 川北医学院 药学院, 四川 南充 637000

2. 西南医科大学 药学院, 四川 泸州 646000

3. 重庆三峡中心医院 药学部, 重庆 404000

摘要: **目的** 系统评价坦度螺酮与丁螺环酮治疗广泛性焦虑症的疗效与安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方数据库、中文科技期刊全文数据库 (VIP), 收集坦度螺酮与丁螺环酮治疗广泛性焦虑症的随机对照研究 (RCT), 检索时限为 2000 年 1 月至 2016 年 6 月, 并追溯纳入研究的参考文献。2 位研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料和评价文献质量后, 用 RevMan5.0 软件对各效应指标进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 7 篇 RCT, 合计 615 例广泛性焦虑症患者。Meta 分析结果显示: 坦度螺酮 (试验组) 与丁螺环酮 (对照组) 在显效率 [$P=0.34$, $OR=1.19$, $95\%CI (0.83\sim1.69)$] 与 HAMA 评分方面 [$P=0.80$, $MD=-0.08$, $95\%CI (-0.72\sim0.56)$] 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 2 组头晕、口干、便秘、失眠、食欲减退、恶心发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 坦度螺酮与丁螺环酮治疗广泛性焦虑症疗效相当, 常见不良反应发生风险相似。

关键词: 坦度螺酮; 丁螺环酮; 广泛性焦虑症; 系统评价; Meta 分析

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2017) 03 - 0400 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.03.023

Systematic review of tandospirone and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder

FAN Xiao-dong¹, XIE Xing-xing², ZHANG Chun-yan¹, KONG Wen-qiang², ZHOU Chun-yang¹, DU Biao^{1,3}

1. School of Pharmacy, North Sichuan Medical College, NanChong 637000, China

2. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

3. Department of Pharmacy, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the therapeutic effect and safety of tandospirone and buspirone in the treatment of generalized anxiety disorder. **Methods** The clinical control study of tandospirone and buspirone in the treatment of generalized anxiety disorder was searched by PubMed, CBM, CNKI, VIP, and Wanfang Data, with deadline from January 2000 to June 2016. Meta-analysis was carried out using RevMan5.0 software to each effect index. **Results** A total of seven RCTs were included involving 615 patients were identified. Meta-analysis showed that the significant efficiency rate [$P=0.34$, $OR=1.19$, $95\%CI (0.83\sim1.69)$] and HAMA [$P=0.80$, $MD=-0.08$, $95\%CI (-0.72\sim0.56)$] of tandospirone and buspirone had no significant difference. Two groups of adverse drug reactions, dizzy, dry, constipation, insomnia, anorexia, and nausea had no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** The efficacy and adverse reaction of tandospirone and buspirone in the treatment of generalized anxiety disorder are fairly.

Key words: tandospirone; buspirone; generalized anxiety disorder; systematic review; meta-analysis

广泛性焦虑症是临床上一种常见的精神障碍, 给患者造成很大的精神痛苦, 严重影响患者的生活质量^[1]。坦度螺酮主要通过激动 5-羟色胺 (5-HT) 受体, 使 5-HT 与突触后膜的两种受体 (5-HT_{1A} 和

5-HT_{2A}) 的结合重新恢复平衡状态, 从而发挥抗焦虑作用^[2]。丁螺环酮对 5-HT_{1A} 受体具有选择性激动作用, 对突触前膜和突触后膜 5-HT_{1A} 均具有激动作用^[3]。与苯二氮䓬类抗焦虑药物相比, 坦度螺

收稿日期: 2016-11-12

基金项目: 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项计划项目 (cstc2015shmszx120073); 重庆市万州科技计划基金资助项目 (201403055)

作者简介: 范小冬 (1991—), 男, 药师, 硕士研究生, 研究方向为循证药学。E-mail: fanxd1992@163.com

*通信作者 杜彪 (1967—), 男, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向为循证药学。Tel: (023)58103184 E-mail: dubiao1967@aliyun.com

酮与丁螺环酮的结合部位相对比较集中,可发挥选择性更高的抗焦虑作用,无镇静及认知方面的不良反应(ADR),长期服用亦无临床依赖性。目前坦度螺酮与丁螺环酮广泛应用于临床,但关于两药的系统评价尚无报道,故本研究运用系统评价的方法,比较两药治疗广泛性焦虑症的疗效和安全性,以期为临床使用提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT);无论是否分配隐藏或采用盲法。

1.1.2 研究对象 患者符合《中国精神障碍分类与诊断标准第3版》(CCMD-3)^[4]中广泛性焦虑症的诊断标准;年龄不限。

1.1.3 干预措施 试验组用坦度螺酮单药治疗;对照组用丁螺环酮单药治疗。

1.1.4 结局指标 ①显效率;②治疗期末汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分^[5];③不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 ①回顾性研究;②诊断标准不明确;③治疗药物剂量与疗程不明确的研究;④重复发表及非随机对照研究;⑤资料不完整,缺少相关不良反应数据的研究。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、中国维普期刊全文数据库(VIP),中文检索词为坦度螺酮、丁螺环酮、广泛性焦虑症、广泛性焦虑障碍;英文检索词为 tandospirone、buspirone、generalized anxiety disorder、randomized controlled trial(RCT)。手动检索部分相关杂志,并在获取的参考资料中追踪检索相关文献。检索时限为2000年1月至2016年6月。

1.3 文献筛选和资料提取

严格按照纳入与排除标准,对检索到的文献分别由2名研究员独立进行资料的提取和文献方法学评价,并进行交叉核对检查,如遇分歧由第三名研究员协助解决。

1.4 文献质量评价

采用 Cochrane 5.1 的偏倚风险评估工具^[6]与 Jadad 评分量表^[7]对纳入 RCT 进行偏倚风险评估,包括:①随机序列的产生;②分配隐藏;③对研究者、受试者及研究结果测量者实施盲法;④有无退出或失访,是否说明失访原因以及是否进行意向性

(ITT)分析;具体方法:随机(叙述了随机为1分,描述了具体随机方法加1分),双盲(叙述了双盲为1分,描述了具体双盲方法加1分),失访病例(若描述了失访及失访原因为1分)。总分为5分,分数 ≥ 3 为高质量文献。

1.5 偏倚风险评估

基于显效率及 HAMA 评分绘制漏斗图评估其发表偏倚情况。

1.6 统计学方法

采用国际 Cochrane 协作网推荐的 RevMan 5.0 统计软件进行 Meta 分析。计量资料采用均数差(MD)及其95%可信区间(95%CI)表示,计数资料采用比值比(OR)及其95%可信区间(95%CI)为效应量分析其统计量。采用 χ^2 检验进行异质性分析,各研究间无统计学异质性($P>0.05$, $I^2<50\%$),采用固定效应模型进行合并分析;当各研究间存在统计学异质性($P\leq 0.05$, $I^2\geq 50\%$)时,则分析其异质性来源,对可能导致异质性的因素行亚组分析,若研究结果存在统计学异质性而无临床异质性,则采用随机效应模型进行合并分析,并谨慎解释结果。若研究间异质性过大或无法找寻数据来源时则行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索流程

根据检索策略,初检出相关的临床随机对照试验248篇,其中英文数据库35篇,按照纳入和排除标准逐层筛查后,最终纳入7篇^[4,8-13]中文文献进行 Meta 分析。

2.2 文献特征

纳入7篇文献一般资料齐全,基线均衡有可比性,见表1、2。7篇均采用随机方法,3篇^[4,8,13]描述了具体的随机方法,3篇^[4,8-9]采用双盲法,7篇文献均未介绍其分配隐藏情况。按照 Jadad 评分量表,2篇文献^[4,8]4分,1篇^[8]3分,1篇^[13]2分,3篇^[9-11]1分,符合高质量文献3篇^[4,8-9]。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 显效率比较 纳入7项研究,计615例患者,其中试验组308例,对照组307例。异质性检验结果: $P=0.63$, $I^2=0\%$,表明各研究间无异质性,故采用固定效应模型进行合并分析。Meta 分析结果显示,试验组与对照组在显效率方面差异无统计学意义 $[P=0.34$, $OR=1.19$, $95\%CI(0.83\sim 1.69)]$ 。见图1。

表 1 纳入文献基本信息

Table 1 Included study of basic information

作者(发表年)	组别	n/例		年龄/岁	干预措施	疗程/周
		男	女			
张鸿燕等 ^[4]	坦度螺酮	57	51	37.2±11.6	30~60 mg/d 和丁螺环酮安慰剂	6
(2004 年)	丁螺环酮	59	52	38.9±11.3	15~30 mg/d 和坦度螺酮安慰剂	6
李乐华等 ^[8]	坦度螺酮	14	9	33.4±11.8	起始 30 mg/d, 第 2 周后可增加逐渐至 60 mg/d	8
(2004 年)	丁螺环酮	16	7	34.8±10.8	起始 15 mg/d, 第 2 周后可逐渐增加至 30 mg/d	8
李 婷等 ^[9]	坦度螺酮	—	—	—	起始剂量 30 mg/d, 第 2 周后视情况加量	6
(2004 年)	丁螺环酮	—	—	—	起始剂量 15 mg/d, 第 2 周后视情况加量	6
常双海等 ^[10]	坦度螺酮	15	26	32.7±6.1	起始剂量 15 mg/d, 逐渐增加至 15~60 mg/d	6
(2012 年)	丁螺环酮	16	25	34.2±6.3	起始剂量 15 mg/d, 逐渐增加至 15~60 mg/d	6
孙裕勇等 ^[11]	坦度螺酮	19	18	31.2±9.2	起始剂量 30 mg/d, 可逐渐增加至 60 mg/d	6
(2009 年)	丁螺环酮	18	16	28.6±11.3	起始剂量 15 mg/d, 可逐渐增加至 30 mg/d	6
傅灿利等 ^[12]	坦度螺酮	8	22	34.2±9.6	起始 30 mg/d, 第 2 周后可增加逐渐至 60 mg/d	6
(2008 年)	丁螺环酮	9	21	35.4±10.2	起始 15 mg/d, 第 2 周后可逐渐增加至 30 mg/d	6
张迎黎等 ^[13]	坦度螺酮	26	19	41.0±13.0	起始 30 mg/d, 第 2 周后可增加逐渐至 60 mg/d	6
(2011 年)	丁螺环酮	23	22	40.0±12.0	起始 15 mg/d, 第 2 周后可逐渐增加至 30 mg/d	6

表 2 纳入文献质量评分

Table 2 Quality scores of literatures

纳入文献	随机方法	组间均衡	分配隐藏	盲法	失访或退出	Jadad 评分/分
张鸿燕等 ^[4]	随机数字表	均衡	未提及	双盲	提及	4
李乐华等 ^[8]	分层随机	均衡	未提及	双盲	未提及	4
李 婷等 ^[9]	未描述	均衡	未提及	双盲	提及	3
常双海等 ^[10]	未描述	均衡	未提及	未提及	未提及	1
孙裕勇等 ^[11]	未描述	均衡	未提及	未提及	未提及	1
傅灿利等 ^[12]	未描述	均衡	未提及	未提及	未提及	1
张迎黎等 ^[13]	入院顺序	均衡	未提及	未提及	未提及	2

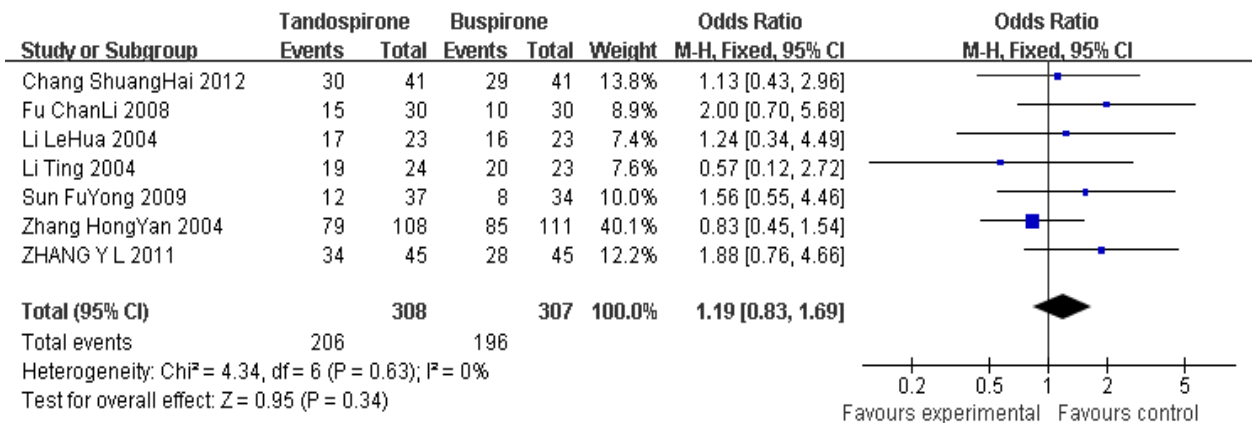


图 1 显效率 Meta 分析森林图

Fig 1 Meta analysis of forest plot for significant efficiency rate

2.3.2 HAMA 评分比较 纳入 5 项^[4, 8, 10, 12-13]研究, 共计 497 例, 其中试验组 247 例, 对照组 250 例。异质性检验结果为 $P=0.24$ 、 $I^2=28\%$, 表明各研究间同质性较好, 故采用固定效应模型进行合并分析。Meta 分析结果显示试验组与对照组在治疗末期 HAMA 评分的差异无统计学意义 [$P=0.34$, $OR=1.19$, $95\%CI (0.83\sim1.69)$]。见图 2。

2.4 安全性比较

对纳入的 7 篇^[4, 8-13]文献分析整理, 两药主要

ADR 为头晕、口干、便秘、失眠、食欲减退、恶心。对每种 ADR 均进行异质性检验, 结果各研究间均满足同质, 采用固定效应模型进行合并分析。Meta 分析结果: 坦度螺酮与丁螺环酮对照治疗广泛性焦虑症的 6 项主要 ADR 的发生率相当, 差异均无统计学意义。李乐华等^[8]、常双海等^[10]研究发现坦度螺酮组发生白细胞减少、心动过速各 1 例; 丁螺环酮组肝功能异常、静坐不能各 1 例, 但上述 ADR 未影响患者后期治疗, 停药后症状自行消退。见表 3。

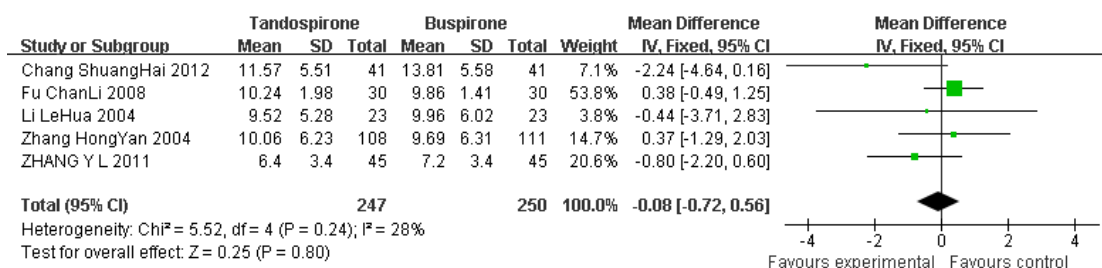


图 2 HAMA 评分 Meta 分析森林图

Fig 2 Meta analysis of forest plot for HAMA score

表 3 不良反应合并分析结果

Table 3 Adverse reactions pooled analysis results

ADR 症状	研究次数/次	ADR 发生率/%		Q	OR	95%CI	P
		坦度螺酮	丁螺环酮				
头晕	3	3.55	4.17	2.27	0.85	0.28~2.57	>0.05
口干	3	10.65	10.71	1.91	1.00	0.50~2.00	>0.05
便秘	2	3.79	7.46	0.01	0.49	0.17~1.40	>0.05
失眠	2	3.79	1.49	0.58	2.42	0.54~10.78	>0.05
食欲减退	2	4.54	3.73	0.04	1.22	0.37~4.08	>0.05
恶心	2	3.28	3.51	1.39	0.95	0.13~6.95	>0.05

2.5 敏感性分析

对临床疗效和常见的各项 ADR 进行系统评价时, 逐一排除权重比例差异较大的某项研究后重新进行系统评价, 结果与排除前的结果一致, 提示系统评价稳定, 结果可靠。

2.6 发表偏倚评估

本次发表偏倚评估时基于 7 篇 RCT 中总显效率结果所绘制, 7 项研究散点均落于倒漏斗图内, 且散点呈上层分布, 基本对称于无效线两侧, 说明纳入分析的 7 篇文献无显著性发表偏倚。见图 3。

3 讨论

系统评价是采用流行性病学严格评价文献的

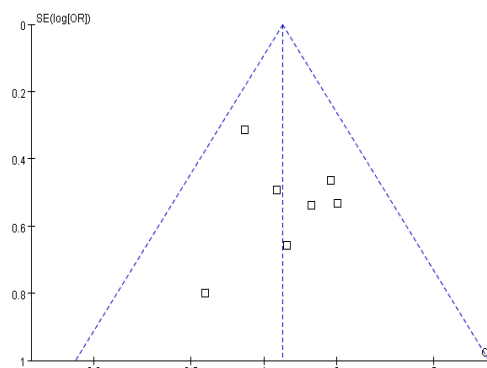


图 3 发表偏倚的 Meta 分析漏斗图

Fig 3 Funnel diagram of meta-analysis of publication bias

原则和方法,筛选出符合质量标准的文献,进行定性或定量处理,得出综合可靠的结论^[14-15]。循证评价的结果被公认为药物临床有效性和安全性及经济性评价的最佳证据^[16]。

3.1 药物的疗效

广泛性焦虑症是临床上较为常见的一种焦虑障碍,与其他心理障碍相比,对患者日常生活和社会功能损害更为严重^[17]。流行病学研究显示,世界范围内广泛性焦虑症患病率接近 5%,而终身患病率则为 4.0%~6.5%,且其发病率呈现逐年上升的趋势^[18]。坦度螺酮与丁螺环酮是新一代抗焦虑障碍药物,不良反应小且无戒断作用,是临床较为理想的抗焦虑药物,目前在多国广泛应用^[19]。本次 Meta 分析结果显示,坦度螺酮与丁螺环酮临床显效率与治疗周期末 HAMA 评分无显著性差异,表明两药的临床疗效相当,且对患者的焦虑症状有较好的治疗效果。

3.2 药物的安全性

两种药常见的不良反应为头晕、口干、便秘、失眠、食欲减退、恶心。Meta 分析结果显示,常见不良反应的发生率相当,无统计学差异。李乐华等^[8]、常双海等^[10]研究发现,坦度螺酮组发生白细胞减少、心动过速各 1 例;丁螺环酮组肝功能异常、静坐不能各 1 例,但上述不良反应未影响患者后期继续治疗,停药后症状自行消退。就目前文献报道,坦度螺酮与丁螺环酮治疗广泛性焦虑症未见严重不良反应的发生,安全性较高。

3.3 研究方法可行性与存在的不足

本研究采用系统评价方法,对纳入的 7 篇 RCT 进行系统分析,所纳入文献均采用随机分组的方法,2 组患者疾病的种类、性别、年龄、病情程度的差异无统计学意义,基线均衡,具有可比性。且纳入的 7 篇文献中有 3 篇采用随机双盲研究,提高了本研究初始数据的可信度,使 Meta 分析结果受偏倚风险影响较少。对临床疗效和常见的各项不良反应进行系统评价时,逐一排除权重比例差异较大的某项研究后重新进行系统评价,结果与排除前的结果一致,提示系统评价稳定,结果可靠。对纳入文献进行发表偏倚评估,各研究散点均落于漏斗图内,研究散点的数目沿中心线对称。

但是本次研究仍存在一定的不足,文献中并未提及患者服药期间依从性及治疗周期结束后随访情况,且缺乏未发表的灰色资料和其他非传统来源

的证据,可能会漏掉部分阴性结果而产生发表偏倚。其次,本研究纳入文献样本量相对偏少,且患者基础治疗史及其疾病史研究并未纳入分析,可能会影响系统评价的可靠性。建议后续开展大规模、多中心、双盲随机对照研究予以证实。

综上,坦度螺酮与丁螺环酮治疗广泛性焦虑症疗效的疗效相当,常见不良反应发生风险相似。本次研究结论仅供临床参考,尚需大规模、多中心、双盲的临床随机对照试验加以进一步验证。

参考文献

- [1] Katzman M, Bleau P, Blier P, et al. Canadian clinical practice guide lines for the management of anxiety, post traumatic stress and obsessive- compulsive disorders [J]. BMC Psychiatry, 2014, 14(S1): 1-83.
- [2] 刘会民. 坦度螺酮的临床应用进展 [J]. 天津药学, 2014, 26(4): 39-42.
- [3] 张 婧, 侯 刚. 丁螺环酮精神药理研究机制进展 [J]. 临床精神杂志, 2012, 22(6): 423-425.
- [4] 张鸿燕, 舒 良, 李华芳, 等. 坦度螺酮与丁螺环酮治疗广泛性焦虑症的疗效和安全性比较研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2004, 20(1): 21-24.
- [5] Thompson E. Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A) [J]. Occupat Med, 2015, 65: 601.
- [6] Higgins J P T, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0 [EB/OL]. (2011-03) [2016-06-01]. <http://handbook.cochrane.org/>.
- [7] Juni P, Altman D G, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials [J]. BMJ, 2001, 323(7303): 42-46.
- [8] 李乐华, 陈晋东, 陈晓岗, 等. 坦度螺酮治疗广泛性焦虑症的疗效和安全性: 随机、双盲、对照研究 [J]. 中国临床康复, 2004, 8(21): 4176-4178.
- [9] 李 婷, 杨婵娟, 马 崔, 等. 坦度螺酮治疗广泛性焦虑对照研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2004, 14(4): 241-242.
- [10] 常双海. 坦度螺酮与丁螺环酮治疗广泛性焦虑症的对照研究 [J]. 中国民康医学, 2012, 24(23): 2861-2862.
- [11] 孙裕勇, 金雅君, 陈艳波, 等. 坦度螺酮与丁螺环酮治疗广泛性焦虑症的对照研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2009, 19(4): 256.
- [12] 傅灿利, 兰世安. 坦度螺酮治疗焦虑症 30 例 [J]. 中国药业, 2008, 17(09): 60-61.
- [13] 张迎黎, 梁 炜, 张建宏. 坦度螺酮与丁螺环酮治疗广泛性焦虑症及生活质量的对照研究 [J]. 中国实用医

- 刊, 2011, 38(13):3-4.
- [14] 谢星星, 杜 彪. 喹硫平与利培酮治疗中国老年精神分裂症的系统评价 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(11): 1392-1396.
- [15] 杜 彪, 谢星星, 张 杰, 等. 右旋佐匹克隆与佐匹克隆治疗失眠症的系统评价 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(1): 112-115.
- [16] 李 琰, 李幼平, 兰礼吉, 等. 循证医学的认识论探究 [J]. 医学与哲学, 2014, 35 (4A): 1-4.
- [17] 张家宁, 李文涛. 广泛性焦虑症的中医认识及研究现状 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(12): 1360-1363.
- [18] 徐海婷, 李 惠, 肖泽萍. 广泛性焦虑障碍药物和心理治疗研究进展 [J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(3): 207-209.
- [19] 吴文元, 李春波, 方 芳, 等. 坦度螺酮治疗广泛性焦虑及对生命质量影响: 多中心开放性研究 [J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(4): 282-285.