

噻奈普汀与阿米替林治疗抑郁症的系统评价

杜彪¹, 谢星星², 范小冬³, 杜扬⁴, 孔文强², 张春燕³

1. 重庆三峡中心医院, 重庆 404000
2. 西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000
3. 川北医学院药学院, 四川 南充 637000
4. 重庆医科大学, 重庆 404100

摘要: **目的** 系统评价噻奈普汀与阿米替林治疗抑郁症的疗效与安全性。**方法** 检索从建库至2016年3月, 中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中文科技期刊全文数据库(VIP)、Cochrane library、PubMed/Medline 等数据库中噻奈普汀与阿米替林治疗抑郁症的随机对照试验(RCTs), 采用RevMan 5.0软件对各效应指标进行Meta分析。**结果** 共纳入6篇RCTs, 714例患者, 其中噻奈普汀组(治疗组)359例, 阿米替林组(对照组)355例; Meta分析结果显示噻奈普汀组与阿米替林组显效率差异无显著性[OR=1.56, 95%CI (0.87~2.79), P=0.13]; 两组头晕、口干、恶心呕吐、烦渴、便秘、震颤、排尿困难等不良反应差异有显著性(P<0.05), 95%CI上下限均小于1, 提示噻奈普汀组在上述不良反应发生率方面小于阿米替林组; 其他不良反应无显著性差异。**结论** 噻奈普汀与阿米替林治疗抑郁症疗效相当, 但噻奈普汀不良反应较轻微; 该结论尚需高质量、严格设计的RCTs进一步证实。

关键词: 噻奈普汀; 阿米替林; 抑郁症; 系统评价; 随机对照试验

中图分类号: R971.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2016)05-0865-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.033

Systematic review of tianeptine and amitriptyline in treatment of depression

DU Biao^{1*}, XIE Xing-xing², FAN Xiao-dong³, DU Yang⁴, KONG Wen-qiang², ZHANG Chun-yan³

1. Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China
2. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China
3. School of Pharmacy, North Sichuan Medical Collage, Nanchong 637000, China
4. Chongqing Medical University, Chongqing 404100, China

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic effect and safety of tianeptine and amitriptyline in treatment of depression. **Methods** Retrieving from created database to March 2016 in Cochrane Library, PubMed/Medline, Chinese Journal Full-text Database (CNKI), Wanfang Database, and Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP) published on tianeptine and amitriptyline in the treatment of depression of randomized controlled trials (RCTs). Meta-analysis was carried out using RevMan 5.0 software to each effect index. **Results** A total of six articles were included in the RCTs, 714 patients, including tianeptine (treatment) group 359 cases and amitriptyline (control) group 355 cases. Meta-analysis results showed that there was no statistical significance in clinical efficacy between tianeptine and amitriptyline [OR=1.56, 95% CI (0.87—2.79), P=0.13]. In the incidence of adverse reactions, two groups had dizziness, dry mouth, nausea and vomiting, thirst, constipation, tremor symptoms, and there was significant difference of dysuria (P < 0.05), 95% CI was less than 1, rhombus pattern was invalid in the left side of the line, suggesting that tianeptine group in the adverse reaction incidence rate was less than amitriptyline group, another no significant. **Conclusion** Tianeptine is as effective as amitriptyline for treatment of depression, but the adverse reaction of tianeptine is milder. However, high quality and large-scale RCTs are required for further study.

Key words: tianeptine; amitriptyline; depression; systematic review; randomized controlled trials

噻奈普汀为5-羟色胺(5-HT)再摄取增强剂, 和多巴胺(DA)受体脱抑制而释放增加, 促使患者通过抑制5-HT_{2A}受体功能, 使去甲肾上腺素(NE)者情感活跃、思维敏捷和运动增加。阿米替林为三

收稿日期: 2016-05-18

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

作者简介: 杜彪(1967-), 主任药师, 硕士生导师, 研究方向主要为循证药学。Tel: (023) 58103184 E-mail: dubiao1967@aliyun.com

类抗抑郁药，能阻止 5-HT、NE 神经末梢对 5-HT、NE 的再摄取，增加突触间隙 5-HT、NE 的含量，亦对乙酰胆碱 (Ach)、组胺-1 (H1) 受体有较强阻断作用。两药上市以来在国内外的使用均较为广泛，且疗效确切，不良反应较少。国内外有关噻奈普汀与阿米替林对照治疗抑郁症的研究多有报道，但有关两药的系统评价却罕见。因此，本文系统评价纳入的随机对照研究，以比较噻奈普汀和阿米替林治疗抑郁症的疗效与安全性，以供临床参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 纳入标准 (1) 研究类型：随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs)，无论是否隐藏分配及采用盲法。语种限定为中文和英文。(2) 患者类型：纳入临床确诊的抑郁症患者，汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 17 项评分 ≥ 18 分。排除抑郁症起源于其他躯体或中枢神经系统疾病，即使症状符合通用诊断标准的患者。(3) 干预措施：治疗组单用噻奈普汀，对照组单用阿米替林。

1.1.2 排除标准 重复及非随机对照研究；合并有其他治疗药物；未明确交代治疗药物的剂量与疗程；虽然介绍四级疗效标准，但不能提供有效数据进行定量综合分析；回顾性研究；诊断标准不明确。

1.1.3 疗效评价标准 治疗结束后用 HAMD 量表减分率评价疗效，减分率 $\geq 75\%$ 为治愈， $50\% \leq$ 减分率 $< 75\%$ 为显著进步， $25\% \leq$ 减分率 $< 50\%$ 为进步， $< 25\%$ 为无效。

减分率 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分

1.1.4 结局指标 (1) 疗效：按照显效率评估噻奈普汀和阿米替林疗效的比值比 (odds rate, OR)。(2) 安全性：采用不良反应发生率进行评价。

显效率 = (显著进步 + 治愈) / 总例数

1.2 检索策略

检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库、中文科技期刊全文数据库 (VIP)、Cochrane library、PubMed、Medline 等数据库。以中文主题词“噻奈普汀、阿米替林、抑郁症、抑郁、抑郁治疗、抑郁发作、抗抑郁”等，英文主题词“tianeptine, amitriptyline, tianeptine and/or amitriptyline, depression, anti-depression”等为检索词。采用主题词与自由词相结合的检索方法。手工检索部分专业期刊，并在获取的参考资料中追踪检索相关文献。检索时间从建库至 2016 年 3 月。

1.3 文献筛选及资料提取

根据纳入与排除标准，对检索到的文献分别由 2 名评价员独立进行资料提取和方法学质量评价，并进行交叉核对，如遇分歧则与第 3 位研究人员协助解决。

1.4 文献质量评价

纳入文献根据 Jadad 评分标准^[1]进行评判：(1) 研究的随机方法是否正确；(2) 是否做到分配隐藏，方法是否正确；(3) 是否采用盲法；(4) 是否描述失访或退出，且失访或退出试验比 $< 10\%$ 。评分标准：随机 (随机为 1 分，描述了具体随机方法加 1 分)，双盲 (双盲为 1 分，描述了具体盲法的加 1 分)，失访病例 (描述了失访及失访原因的为 1 分)。分数 ≥ 3 分者为高质量文献。

1.5 统计方法

采用 Cochrane 协作网推荐的 Rev Man 5.0 统计软件作 Meta 分析。计数资料用比值比 (OR) 及 95% 可信区 (CI) 表示，各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验。各研究结果间有统计学同质性 ($P > 0.05$, $I^2 < 50\%$) 时，采用固定效应模型分析；如果各研究结果间有统计学异质性 ($P \leq 0.05$, $I^2 \geq 50\%$) 时，采用随机效应模型分析。当数据变量存在异质性时，首先分析异质性产生的原因，并用敏感性分析处理；如果仍然无法消除异质性，但其具有临床一致性，则采用随机效应模型合并分析。

1.6 偏倚评估

采用漏斗图评估疗效及不良反应中各项指标的发表偏倚情况。

2 结果

2.1 文献筛选及基本特征

据纳入与排除标准，Cochrane library、PubMed、Medline 各检索出 2 篇，去除重复文献后最终纳入 2 篇^[6-7]，CNKI 检索出 12 篇，数据库检索出 14 篇，VIP 检索出 7 篇，去重后最终纳入 4 篇^[2-5]。所有文献一般资料齐全，基线均衡具有可比性，见表 1。6 篇^[2-7]文献均采用随机法，2 篇^[2,3]说明具体随机方法，1 篇^[4]描述病例退出原因，2 篇^[6-7]采用盲法 (如何取盲不清楚)，6 篇分配隐藏情况均未交待。3 篇评分为 2 分，1 篇 1 分，1 篇 3 分，1 篇 4 分；高质量文献 2 篇。见表 2。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 显效率比较 共纳入 4 项研究^[2-5]，经异质性检验无显著性 ($P > 0.05$, $I^2 < 50\%$)，采用固定效应

模型分析, Meta 分析结果显示菱形图案与垂直线相交, OR 值为 1.56, 95% CI (0.87, 2.79), 2 组有效率无显著差异 (Z=1.50, P>0.13)。见图 1。

2.2.2 不良反应比较 5 篇文章^[2,4-7]具体介绍不良

反应 (ADR) 例数。主要 ADR 症状为头晕、口干、恶心呕吐、烦渴、胃肠不适、便秘、头痛、震颤、失眠、嗜睡、心动过速、静坐不能及排尿困难, 其中头晕、口干、恶心呕吐、烦渴、便秘、震颤、排

表 1 纳入研究文献信息

Table 1 General information of included RCTs

纳入研究	组别	n/例	性别(男/女)	年龄/岁	干预措施	疗程/周	结局指标
施慎逊等 (2000) ^[2]	对照	28	14/14	43±12	50 mg/次, 3 次/d	6	(1) (2)
	治疗	33	13/20	40±13	12.5 mg/次, 3 次/d	6	(1) (2)
王立伟等 (1999) ^[3]	对照	13	—	18~65	50 mg/次, 3 次/d	6	(1)
	治疗	13	—		12.5 mg/次, 3 次/d	6	(1)
王进良等 (2006) ^[4]	对照	35	19/16	29.4±7.5	50 mg/次, 3 次/d	6	(1) (2)
	治疗	36	20/16	28.6±7.4	12.5 mg/次, 3 次/d	6	(1) (2)
钱俊等 (2007) ^[5]	对照	31	11/20	61.9±3.2	50 mg/次, 3 次/d	6	(1) (2)
	治疗	31	10/21	62.2±2.9	12.5 mg/次, 3 次/d	6	(1)
Invernizzi, et al (1994) ^[6]	对照	118	34/84	50.2±1.0	25 mg/次, 3 次/d	6	(2)
	治疗	111	43/68	49.9±1.2	12.5 mg/次, 3 次/d	6	(2)
Guelfi, et al (1989) ^[7]	对照	130	42/88	43.1±1.0	25 mg/次, 3 次/d	6	(2)
	治疗	135	42/93	44.2±1.1	12.5 mg/次, 3 次/d	6	(2)

—未提及
—not noted

表 2 纳入文献方法学质量评价

Table 2 Methodology quality evaluation of included RCTs

作者	发表时间/年	随机质量	组间均衡性	盲法	分配隐藏	退出/失访原因	评分
施慎逊等 ^[2]	2000	可	均衡	非盲	不清楚	不清楚	2
王立伟等 ^[3]	1999	可	均衡	非盲	不清楚	不清楚	2
王进良等 ^[4]	2006	可	均衡	非盲	不清楚	提及	2
钱俊等 ^[5]	2007	可	均衡	非盲	不清楚	不清楚	1
Invernizzi, et al ^[6]	1994	可	均衡	双盲	不清楚	提及	4
Guelfi, et al ^[7]	1989	可	均衡	双盲	不清楚	提及	3

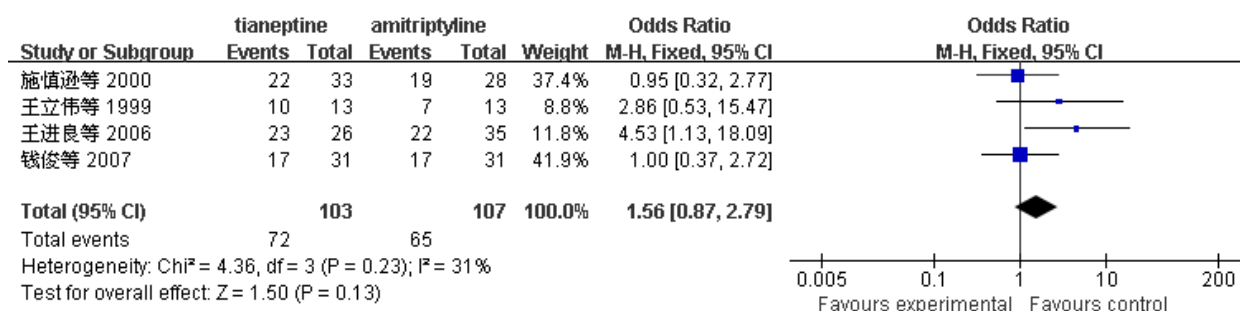


图 1 噻奈普汀与阿米替林显效率比较

Fig. 1 Curative effect of tianeptine and amitriptyline

尿困难, 两组发生率有显著性差异 ($P < 0.05$); 但在恶心呕吐发生率方面, 噻奈普汀组高于阿米替林

组 [$P = 0.04$, $OR = 1.74$, $95\%CI (1.02 \sim 2.95)$], 其他 ADR 两组均无显著性差异 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 噻奈普汀与阿米替林治疗抑郁症不良反应分析结果

Table 3 Results of adverse drug reaction (ADR) of two groups in treatment of depression

ADR 症状	研究项次数	ADR 发生率/%		χ^2	P	OR	95%CI
		噻奈普汀	阿米替林				
头晕	5	9.83	17.54	3.09	0.002	0.48	0.30~0.77
口干	5	18.21	32.16	2.05	0.04	0.47	0.23~0.97
恶心呕吐	4	18.72	12.05	2.04	0.04	1.74	1.02~2.95
烦渴	3	15.00	42.55	4.19	<0.000 1	0.20	0.10~0.43
胃肠不适	5	11.27	9.94	0.5	0.62	1.14	0.68~1.89
便秘	5	10.98	23.68	3.05	0.002	0.30	0.14~0.65
头痛	5	12.14	8.77	1.42	0.15	1.43	0.87~2.36
震颤	4	1.42	9.91	3.34	0.000 8	0.16	0.05~0.47
失眠	3	15.52	12.54	0.51	0.61	1.30	0.48~3.55
嗜睡	4	14.38	11.78	0.52	0.60	1.25	0.54~2.90
心动过速	2	12.65	18.63	0.68	0.50	0.36	0.02~6.80
静坐不能	3	2.29	11.86	1.71	0.09	0.17	0.02~1.30
排尿困难	3	0	28.72	3.96	<0.000 1	0.04	0.01~0.19

2.3 敏感性分析

在 Meta 分析中, 对随机效应模型中依次将权重差异较大的研究项剔除, 再次进行分析, 检验其异质性波动。结果效应量权重比值均衡, 变化无显著性, 校验均未影响分析模型效应, 说明系统评价稳定。

2.4 偏倚评估

在对疗效及 ADR 中各项指标进行 Meta 分析时, 同时进行漏斗图检验, 结果各项研究散点均呈上层分布, 且散点均在可信限内, 说明各数据间发表偏倚程度不大, 差异无显著性, 即本系统评价结果受发表偏倚的影响不大, 结果较为可靠。基于显效率作漏斗图的检验未满足纳入 5 项以上要求, 本研究仅为 4 项, 故未添加漏斗图。

3 讨论

目前, 临床上治疗抑郁症较为成熟的是以氟西汀为代表的选择性 5-HT 再摄取抑制剂, 而这些药物可能是通过参与对脑内多种信号通路的调控以增强神经元的存活能力起到抗抑郁作用^[8]。有系统评价研究表明^[9], 噻奈普汀与氟西汀治疗抑郁疗效相当, 不良反应均少, 说明噻奈普汀实为临床治疗抑郁症的安全药物, 其作用机制是通过加强突触前

膜对 5-HT 再摄取, 减少 5-HT 在突触间隙的水平来达到治疗目的, 在与选择性 5-HT 再摄取抑制剂类药物药物治疗抑郁症系统评价结果中显示疗效也相似, ADR 却低于选择性 5-HT 再摄取抑制剂类药物^[10]。也有研究^[11]发现, 噻奈普汀可作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴, 使下丘脑皮质激素释放因子及垂体前叶肾上腺皮质激素浓度下降。阿米替林亦为临床上常用的抗抑郁药, 却有报道其不良反应较多, 宜谨慎用药^[12]。

系统评价是采用流行性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, 进行定性或定量处理, 得出综合可靠的结论^[13]。循证医学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^[14]。

本文系统评价 5 篇噻奈普汀与阿米替林治疗抑郁症 RCTs, 文献一般资料齐全, 组间均衡, 均有可比性。以 Jadad 5 分质评法严格控制纳入文献质量, 降低文献偏倚风险, 提高数据可信度, 经敏感度测验, 数据稳定, 可以进行合并分析, 但漏斗图散点未完全呈上层分布, 对称性较差, 且在 ADR 方面有 2 项 (胃肠不适、心动过速) 研究权重比率差异较大, 散于漏斗外, 但因具有临床一致性, 因

此, 进行合并分析时未影响系统评价稳定性。

但本文仍有不足, 研究者未对文献中患者的基础疾病及治疗状况进行追踪质评, 且由于纳入样本量较少, 双盲法文献仅 2 篇, 高质量文献较少, 增加了文献偏倚风险, 以及因发表缘故而未能报道的阴性结果, 可能会影响到系统评价的客观性和可靠性。因此, 还有待更多严格设计的、大样本、多中心随机双盲对照试验予以证实。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 施慎逊, 李华芳, 王义方, 等. 噻奈普汀治疗抑郁症的临床疗效研究 [J]. *中华精神科杂志*, 2000, 33(3): 171-174.
- [3] 王立伟, 顾牛范, 施慎逊, 等. 噻奈普汀与阿米替林治疗抑郁症的对照研究 [J]. *上海精神医学*, 1999, 11(4): 215-219.
- [4] 王进良, 许文龙, 刘晓慧, 等. 噻奈普汀治疗抑郁症的临床对照研究 [J]. *临床精神医学杂志*, 2006, 16(2): 99.
- [5] 钱俊, 矣永宁, 黄闯. 噻奈普汀与阿米替林治疗老年抑郁症的对照研究 [J]. *现代医药卫生*, 2007, 23(1): 18-19.
- [6] Invernizzi G, Aguglia E, Bertolino A, et al. The efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorder: results of a controlled double-blind multicentre study vs Amitriptyline [J]. *Neuropsychobiology*, 1994, 30(2/3): 85-93.
- [7] Guelfi J D, Pichot P D, Dreyfus J F. Efficacy of tianeptine in anxious-depressed patients: results of a controlled multicenter trial versus amitriptyline [J]. *Neuropsychobiology*, 1989, 22(1): 41-48.
- [8] 孔令韬, 吴枫, 汤艳清. 氟西汀和噻奈普汀对慢性应激抑郁模型大鼠海马 Bcl-2 表达的影响 [J]. *中国医科大学学报*, 2012, 41(7): 585-587.
- [9] 郭静, 曾粒, 陈建军, 等. 噻奈普汀与 SSRI 类药物比较治疗抑郁症有效性和安全性 Meta 分析 [J]. *重庆医科大学学报*, 2014, 39(6): 847-852.
- [10] 杜彪, 杜杨, 张杰. 噻奈普汀与氟西汀对照治疗抑郁症患者的系统评价 [J]. *中国现代应用药学*, 2015, 32(8): 1013-1016.
- [11] 胡萌, 李臻. 噻奈普汀药理研究和临床应用进展 [J]. *广东医学*, 2007, 28(7): 1192-1193.
- [12] 杜彪, 杜扬, 张杰, 等. 吗氯贝胺与阿米替林对照治疗抑郁症的系统评价 [J]. *中国药业*, 2015, 24(20): 21-23.
- [13] 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.
- [14] 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.