

阿立哌唑与利培酮治疗儿童精神分裂症的系统评价

范小冬¹, 向霞², 杜彪^{3*}

1. 西充县人民医院 药学部, 四川 西充 637000

2. 重庆三峡中心医院 新生儿科, 重庆 404000

3. 重庆三峡中心医院 药学部, 重庆 404000

摘要: **目的** 系统评价阿立哌唑与利培酮治疗儿童精神分裂症的疗效与安全性, 以期为临床治疗提供循证参考。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国知网 (CNKI)、维普数据库 (VIP) 和万方数据库, 收集阿立哌唑对比利培酮治疗儿童精神分裂症的随机对照试验 (RCT), 检索时限均为建库至 2017 年 7 月。根据纳入与排除标准选择文献、提取数据并对最终纳入的研究进行文献方法学质量评价, 采用 Cochrane 协作网推荐的 RevMan 5.0 软件对各效应指标进行 Meta-分析。**结果** 共纳入 7 个 RCT, 计 390 例患者。Meta-分析结果显示, 阿立哌唑组与利培酮组临床显效率 [$P=0.74$, $OR=1.08$, $95\%CI(0.70, 1.66)$] 与治疗末阴性症状评分 [$P=0.82$, $MD=-0.13$, $95\%CI(-1.26, 1.00)$] 两方面差异均无统计学意义。利培酮治疗组锥体外系反应 ($P<0.001$)、体质量增加 ($P<0.001$) 及月经不调 ($P=0.0009$) 的发生率显著高于阿立哌唑组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 阿立哌唑治疗儿童精神分裂症的疗效与利培酮相当, 但锥体外系反应、体质量增加及月经不调的发生率较利培酮低。受纳入文献的质量和样本量限制, 上述结论尚待开展更多大样本、高质量的研究予以进一步证实。

关键词: 阿立哌唑; 利培酮; 儿童精神分裂症; 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(2018)04-0671-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.034

Systematic review of efficacy and safety of Aripiprazole and Risperidone in treatment of childhood schizophrenia

FAN Xiaodong¹, XIANG Xia², DU Biao³

1. Department of Pharmacy, Xichong County People's Hospital, Sichuan, XiChong 637000, China

2. Department of Neonatology, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China

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

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety of Aripiprazole versus risperidone in the treatment of childhood schizophrenia, provide evidence-based reference for clinical treatment. **Methods** Retrieved from pubmed, Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP and WanFang data from inception to July 2017 to collect randomized controlled trials (RCT). After quality evaluation and data extract, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.0 statistics software. **Results** A total of 7 RCT involving 390 patients were included. The results of meta-analysis showed that there was no significant difference in the significant efficacy [$P=0.74$, $OR=1.08$, $95\%CI(0.70, 1.66)$], negative symptom score [$P=0.82$, $MD=-0.13$, $95\%CI(-1.26, 1.00)$], the incidences of adverse reaction of extrapyramidal ($P<0.001$), the incidences of gain weight ($P<0.001$), the incidences of irregular menstruation ($P<0.001$) in test group were significantly lower than control group, there were significant differences in 2 groups. **Conclusions** The efficacy of Aripiprazole and risperidone is similar in the treatment of childhood schizophrenia, however, the safety of Aripiprazole is better than risperidone. limit of methodological quality and sample size, it remains to be further verified with more rigorously designed and long-term follow-up of large-scale RCT.

Key words: Aripiprazole; risperidone; childhood schizophrenia; systematic review; Meta-analysis

收稿日期: 2017-10-26

基金项目: 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项 (cstc2015shmszx120073)

第一作者: 范小冬, 药师, 硕士, 研究方向为循证药学。Tel: (023)58103184 E-mail: fanxd1992@163.com

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

精神分裂症在儿童精神类疾病中发病率占第二位,与成年患者相比,儿童精神分裂症患者具有更严重的精神病理学损伤、更多的阴性症状和更差的预后,给患者本人及家人带来了严重的负担^[1-2]。目前,儿童精神分裂症的治疗方法主要采用抗精神病药物治疗、心理治疗和教育训练相结合的方式,特别是在新型非典型抗精神病药物的临床疗效与安全性方面做了大量的研究^[3]。阿立哌唑与利培酮同属于新型非典型抗精神病药物,调查发现利培酮与阿立哌唑是目前临床使用频率位于前五的抗精神病药物^[4]。研究发现阿立哌唑与利培酮均对儿童精神分裂症患者的信息处理、语言学习及工作记忆等症均有明显改善作用,可极大地促进患者的疾病预后和社会功能恢复^[5]。且两药均对患者糖脂代谢和体质量有明显的影响^[6]。为了权衡此类药物的潜在风险及收益,更加合理有效的应用此类药物,采用 Meta-分析方法综合评估两药的疗效与安全性,以期合理使用此类药物提供循证药学参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 关于阿立哌唑与利培酮治疗儿童精神分裂症的临床随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 符合中国精神障碍分类与诊断标准第3版(CCMD-3)^[7]儿童精神分裂症诊断标准;阳性与阴性症状评分 ≥ 60 分。

1.1.3 干预措施 试验组单用治疗量的阿立哌唑;对照组单用治疗量的利培酮。治疗期间可酌情使用苯二氮卓类药物或抗胆碱能药用于治疗期间的出现的不良反应症状,不合用其他抗精神病药物及电休克治疗。

1.1.4 结局指标 治疗周期末阴性症状评分;临床显效率;不良反应(ADR)发生率。

1.1.5 排除标准 ①回顾性分析研究;②重复发表的文献取数据完整或最近发表文献;③不能提供有效分析数据的不能纳入分析;④诊断标准不明确或诊断标准不规范;⑤患者有器质性疾病及药物滥用史的应排除。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)和万方数据库,检索时间从建库到2017年7月。中文检索词:阿立哌唑、利培酮、儿童精神分裂症、精神分裂症、对照研究、随

机对照研究;英文检索词:Aripiprazole、risperidone、childhood schizophrenia、schizophrenia、randomized clinical trial。采用主题词与自由词相结合的方式进行搜索。手工检索部分精神疾病相关专业杂志,并在获取的参考资料中追踪检索符合本研究纳入标准的文献。

1.3 数据提取与质量评价

1.3.1 数据提取 对最终检索得到的文献,分别由2名研究人员独立进行资料提取(一般资料与效应指标),并进行交叉核对检验,存在争议时由第3位研究员协助解决。资料提取完成后进行文献方法学质量评价。

1.3.2 文献质量评价 纳入研究按照 Jadad 评分标准^[8]进行文献质量方法学的量化评分:①有无具体的随机分组方法,方法是否正确;②是否实施分配隐藏,具体方法是否准确;③是否采用盲法,盲法的实施是否严谨合理;④是否描述失访或退出的具体情况,同时是否进行了意向性分析(ITT分析)。具体量化评分办法:随机方法(描述随机为1分,描述了具体随机方法且正确加1分),双盲(叙述了双盲为1分,描述了具体实施盲法办法加1分),失访与退出(若描述了失访及具体失访原因,并进行了意向性分析为1分)。总分为5分,分数大于等于3分为高质量研究。

1.4 统计方法

采用 Cochrane 协作网推荐的 RevMan 5.0 统计软件对各效应指标进行 Meta-分析。阴性症状评分采用均数差(MD)及其95%可信区间(95%CI),临床显效率与 ADR 发生率采用比值比(OR)及其95%CI反映其效应量。采用 Q 检验对纳入各项研究进行异质性检验,当各纳入研究间无统计学异质性($P>0.05$, $I^2<50\%$)时,采用固定效应模型进行合并分析;当各纳入研究间存在统计学异质性($P\leq 0.05$, $I^2\geq 50\%$)时,则对可能造成异质性原因进行分析,同时可行亚组分析。若研究结果显示存在统计学异质性,但无可靠的临床干扰因素,则采用随机效应模型进行统计分析,并谨慎解释 Meta-分析结果。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索到相关文献 58 篇,严格按照纳入与排除标准进行逐层筛选后,最终纳入符合标准 7 个 RCT^[9-15],计 390 例儿童精神分裂症患者,其中试

验组 195 例, 对照组 195 例。对所纳入文献采用 Jadad 文献质量标准进行文献方法学质量评价, 其中有 3 篇^[9-10, 15]3 分, 4 篇^[11-14]1 分, 高质量文献占 42.86%。纳入文献基本信息和质量评分见表 1。

2.2 Meta-分析结果

2.2.1 临床显效率 7 个 RCT^[9-15]涉及显效率。异质性检验 $P=0.84$ 、 $I^2=0\%$, 表明各研究间无异质性, 故采用固定效应模型分析进行 Meta-分析。结果显示: 试验组与对照组治疗末期临床显效率相当, 差异无统计学意义 $[P=0.74, OR=1.08, 95\%CI (0.70, 1.66)]$ 。见图 1。

2.2.2 阴性症状评分 4 个 RCT^[10-13]提及阴性症状评分。异质性检验 $P=0.68$ 、 $I^2=0\%$, 表明各研究无

异质性, 采用固定效应模型分析进行 Meta-分析。结果显示: 试验组与对照组治疗末期阴性症状评分相当, 差异无统计学意义 $[P=0.82, OR=-0.13, 95\%CI (-1.26, 1.00)]$ 。见图 2。

2.2.3 安全性评价 对纳入的 7 个 RCT^[9-15]所涉及的 ADR 进行分析。异质性检验均为 $P>0.05$ 、 $I^2<50\%$, 表明各研究无异质性, 采用固定效应模型分析进行 Meta-分析。结果显示: 利培酮组患者锥体外系反应 (EPS) ($P<0.001$)、体质量增加 ($P<0.001$) 及月经不调 ($P=0.0009$) 的发生率高于阿立哌唑组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 而恶心呕吐、嗜睡、头痛等 ADR 的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 1 纳入文献基本信息和质量评分

Table 1 Included in the study of basic information and quality score into literature

第一作者 (发表年)	组别	n/例	性别/例		年龄/岁	疗程/周	随机方法	双盲	退出/失访	评分
			男	女						
熊骊龙 (2009) ^[9]	阿立哌唑	35	21	14	15.1±2.3	8	有	否	未描述	3
	利培酮	35	19	16	15.2±2.5					
王永柏 (2012) ^[10]	阿立哌唑	20	8	12	15.3±2.8	6	有	否	描述	3
	利培酮	20	7	13	14.6±1.9					
闫凤娟 (2008) ^[11]	阿立哌唑	30	14	16	15.4±2.5	8	无	否	未描述	1
	利培酮	30	13	17	15.9±3.3					
王刚平 (2007) ^[12]	阿立哌唑	25	15	10	10.1±2.4	8	无	否	未描述	1
	利培酮	25	14	11	9.4±4.1					
张永福 (2007) ^[13]	阿立哌唑	25	11	14	13.0±2.6	8	无	否	未描述	1
	利培酮	25	10	15	13.0±2.4					
曾俊 (2007) ^[14]	阿立哌唑	30	13	17	15.8±2.0	8	无	否	未描述	1
	利培酮	30	12	18	15.2±2.8					
刘寰忠 (2008) ^[15]	阿立哌唑	30	18	12	15.4±2.5	8	有	否	描述	3
	利培酮	30	17	13	15.9±3.3					

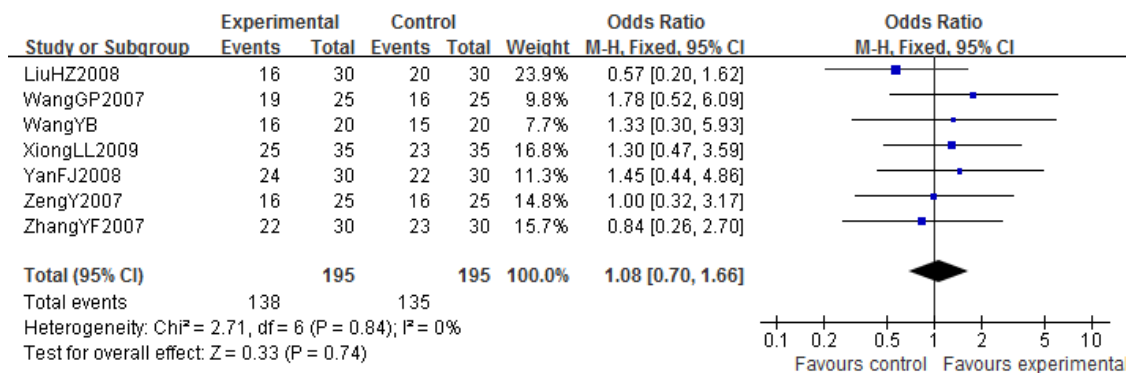


图 1 临床显效率的 Meta-分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis of forest plot for significant efficiency rate

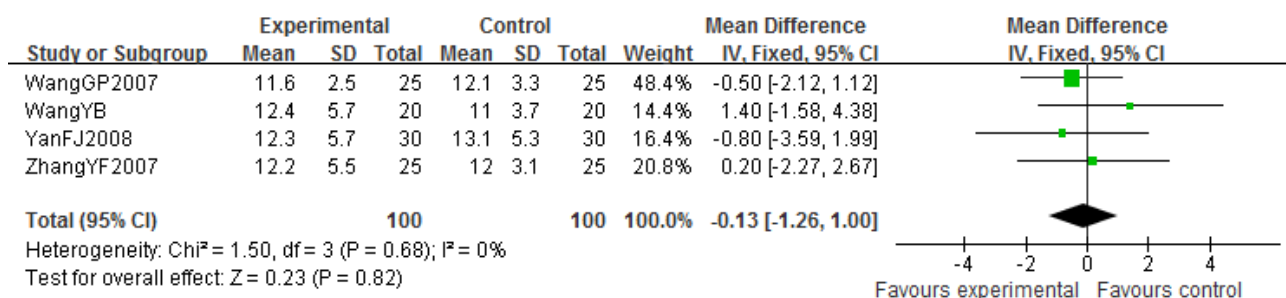


图2 阴性症状评分的 Meta-分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis of forest plot for negative symptom score

表3 不良反应的 Meta-分析结果

Table 3 Meta-analysis of results adverse drug reaction

ADR 症状	研究项数	ADR 发生率/%		异质性检验		Meta-分析结果		
		阿立哌唑	利培酮	P 值	I^2 /%	OR	95%CI	P 值
EPS	5	11.11	40.74	0.93	0	0.16	0.08~0.32	<0.001
体质量增加	7	3.59	33.33	0.58	0	0.09	0.04~0.18	<0.001
月经不调	4	0.87	16.52	0.83	0	0.10	0.03~0.40	0.000 9
嗜睡	4	7.50	13.33	0.33	12	0.53	0.23~1.25	0.15
头痛	3	6.25	5.00	0.95	0	1.27	0.33~4.97	0.73
恶心	3	9.41	9.41	0.75	0	1.00	0.36~2.78	1.00

2.3 敏感性分析

将临床显效率、阴性症状评分以及不良反应的各项指标进行 Meta-分析时,逐一排除权重比例差异较大研究后重新进行 Meta-分析,排除后的结果未发生质的改变,提示敏感性较低,本次 Meta-分析结果较为稳健可信。

2.4 发表偏倚分析

本次发表偏倚评估是基于纳入的 7 个 RCT^[5-11] 显效率结果所绘制,7 个研究散点均落于倒漏斗图内,且基本对称于无效线两侧,说明本次研究所纳入的文献发表偏倚较小。见图 4。

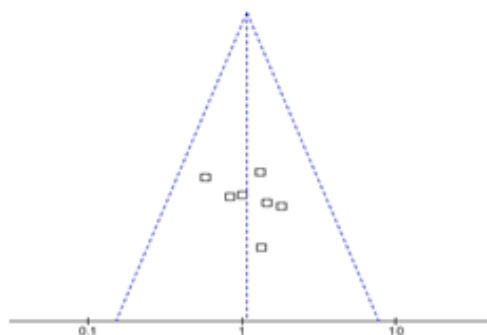


图3 发表偏倚的 Meta-分析漏斗图

Fig. 3 Funnel diagram of meta-analysis of publication bias

3 讨论

近 30 年的研究发现儿童精神分裂症的预后并不像以往所认识的那样悲观。早期发现、规范治疗并坚持服用抗精神病药物减少复发,重视家庭、社会对儿童精神分裂症的康复和影响^[16]。目前,治疗儿童精神病的药物以新型抗精神病药物为主。动物实验显示阿立哌唑临床使用的安全性较高,无严重不良反应^[17]。本系统评价以临床上使用频次较多的阿立哌唑与利培酮进行比较,以评估两药的疗效与安全性,为临床治疗儿童精神分裂症提供依据。

系统评价是采用流行病学严格评价文献的原则和方法,严格筛选出符合质量标准的文献,从而进行定性或定量的处理,结合临床得出综合可靠的结论^[18]。本次系统评价结果显示,阿立哌唑与利培酮治疗儿童精神分裂症临床显效率相当,且对精神分裂症阴性症状的改善亦无显著性差异,故可以知道,两药的临床疗效相当。在不良反应方面,利培酮发生锥体外系反应、体质量增加以及月经不调的风险显著高于阿立哌唑,而各项研究提到的其他不良反应无显著性差异。因此可以知道,阿立哌唑治疗儿童精神分裂症的疗效与利培酮相当,但是其不

不良反应较利培酮少、且轻微。

尽管研究前考虑到各种影响因素,逐一排除权重比例差异较大研究后重新进行 Meta-分析,使分析结果较为稳健可信。但是本研究尚存在3点局限性:①本次纳入的样本量较少且纳入文献质量欠佳;②纳入的文献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使 Meta 分析结果受到影响;③各研究间对儿童年龄界限的划分不清楚明确或不完全相同,可能导致试验结果的偏倚。因此,本次 Meta-分析结果还需更多大样本、多中心、高质量 RCT 予以进一步证实。

参考文献

- [1] 曹 静. 儿童期精神分裂症的研究进展 [J]. 医学理论与实践, 2013, 26(9): 1146-1148.
- [2] 王冬梅. 儿童青少年精神分裂症药物治疗的研究进展 [J]. 国际精神病学杂志, 2012, 39(3): 193-196.
- [3] 李淑芬, 李素水, 张彦平. 儿童青少年精神分裂症的临床特征研究进展 [J]. 国际精神病学杂志, 2011, 38(1): 36-38.
- [4] 闫俊娟, 崔永华. 2010~2015 年北京安定医院儿童青少年精神分裂症住院患者药物使用分析 [J]. 精神医学杂志, 2016, 6(29): 410-413.
- [5] 姜淑珍, 杨远坚, 陈海波, 等. 阿立哌唑对儿童青少年精神分裂症认知功能的影响 [J]. 江西医药, 2017, 1(52): 34-36.
- [6] 张华坤, 曲志君, 胡 玮. 非典型抗精神药物对首发儿童、青少年精神分裂症糖脂代谢的影响 [J]. 实用临床医学, 2016, 17(9): 14-17.
- [7] 中华医学会精神科学会. 中国精神障碍分类与诊断标准 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 87-88.
- [8] 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.
- [9] 熊骊龙. 阿立哌唑与利培酮治疗儿童精神分裂症对照研究 [J]. 中国现代医药杂志, 2009, 11(3): 57-58.
- [10] 王永柏. 阿立哌唑与利培酮治疗儿童精神分裂症的对照研究 [J]. 中国医学创新, 2012, 9(12): 40-41.
- [11] 闫凤娟, 刘雪峰. 阿立哌唑与利培酮治疗儿童精神分裂症的对照研究 [J]. 中国医学文摘儿科学, 2008, 27(6): 455-466.
- [12] 王刚平. 阿立哌唑与利培酮治疗儿童精神分裂症的对照研究 [J]. 精神医学杂志, 2007, 20(5): 285-286.
- [13] 张永福. 阿立哌唑治疗儿童精神分裂症的对照研究 [J]. 临床心身疾病杂志, 2007, 13(2): 122-124.
- [14] 曾 俊. 利培酮与阿立哌唑治疗儿童精神分裂症对照研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2007, 17(2): 128-129.
- [15] 刘寰忠, 李泽爱, 李晓骝, 等. 利培酮与阿立哌唑治疗少年精神分裂症的对照研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2008, 18(2): 117-119.
- [16] 潘 多, 李泽爱, 刘寰忠. 儿童精神分裂症预后影响因素研究进展 [J]. 精神医学杂志, 2010, 23(1): 65-67.
- [17] 陈 凯, 邱 波, 郑智勇, 等. 阿立哌唑注射液肌肉刺激、溶血及过敏试验研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(9): 1270-1273.
- [18] 杜 彪, 谢星星, 张 杰, 等. 瑞舒伐他汀治疗中国原发性高胆固醇血症患者疗效与安全性的系统评价 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2016, 42(5): 968-974.