

# 哌罗匹隆对比利培酮治疗精神分裂症的系统评价<sup>Δ</sup>

杜彪<sup>1\*</sup>, 刘福<sup>2</sup>, 范小冬<sup>2</sup>, 张春燕<sup>2</sup>, 孔文强<sup>3</sup>, 周春阳<sup>2#</sup>(1.重庆三峡中心医院药学部, 重庆 404000; 2.川北医学院药学院, 四川南充 637000; 3.西南医科大学药学院, 四川泸州 646000)

中图分类号 R971<sup>+</sup>.41; R749.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)24-3394-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.24.23

**摘要** 目的:系统评价哌罗匹隆对比利培酮治疗精神分裂症的疗效与安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索万方数据库、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库和PubMed,收集哌罗匹隆(试验组)对比利培酮(对照组)治疗精神分裂症的临床随机对照试验(RCT),提取资料并按照改良后的Jadad评分标准评价纳入研究质量后,采用Rev Man 5.0统计软件对各效应指标进行Meta分析。结果:共纳入12项RCT,合计1 050例患者。Meta分析结果显示,两组患者痊愈率比较,差异无统计学意义[OR=0.99,95%CI(0.75,1.30),P=0.93];对照组患者锥体外系反应发生率[OR=0.63,95%CI(0.43,0.92),P=0.02]、泌乳素水平升高发生率[OR=0.23,95%CI(0.14,0.38),P<0.001]和体质量增加发生率[OR=0.23,95%CI(0.13,0.39),P<0.001]显著高于试验组,差异均有统计学意义。结论:哌罗匹隆与利培酮治疗精神分裂症疗效相当,但哌罗匹隆的安全性优于利培酮。

**关键词** 哌罗匹隆;利培酮;精神分裂症;系统评价;疗效;安全性

## Perospirone versus Risperidone in the Treatment of Schizophrenia: A Systematic Review

DU Biao<sup>1</sup>, LIU Fu<sup>2</sup>, FAN Xiaodong<sup>2</sup>, ZHANG Chunyan<sup>2</sup>, KONG Wenqiang<sup>3</sup>, ZHOU Chunyang<sup>2</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China; 2.School of Pharmacy, North Sichuan Medical Collage, Sichuan Nanchong 637000, China; 3.School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically evaluate the therapeutic efficacy and safety of perospirone versus risperidone in the treatment of schizophrenia, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Wanfang database, VIP, CJFD, CBM and PubMed, randomized controlled trials (RCTs) of perospirone (trial group) vs. risperidone (control group) in the treatment of schizophrenia were collected. After data extraction and quality evaluation of included studies according to modified Jadad evaluation criteria, Meta-analysis of response indexes was performed by using Rev Man 5.0 statistical software. RESULTS: A total of 12 RCTs were included, involving 1 050 patients. Results of Meta-analysis showed, the cure rate of 2 groups had no statistical significance [OR=0.99,95%CI(0.75,1.30),P=0.93]. The incidences of extrapyramidal reactions [OR=0.63,95%CI(0.43,0.92),P=0.02], the incidences of prolactin levels increasing [OR=0.23,95%CI(0.14,0.38),P<0.001] and the incidences of weight gain [OR=0.23,95%CI(0.13,0.39),P<0.001] in control group were significantly higher than trial group, with statistical significance (P<0.05). CONCLUSIONS: The therapeutic efficacy of perospirone and risperidone is similar in the treatment of schizophrenia, but the safety of perospirone is better than that of risperidone.

**KEYWORDS** Perospirone; Risperidone; Schizophrenia; Systematic review; Therapeutic efficacy; Safety

精神分裂症是一种复杂、致残率高的脑部进行性疾病,一般治疗方法是给予患者抗精神病药物<sup>[1]</sup>。哌罗匹隆与利培酮同属于新型非典型抗精神病药物,主要抑制

5-羟色胺和多巴胺D<sub>2</sub>受体;与传统抗精神病药物相比,两药对阳性症状和阴性症状均有较好的疗效<sup>[2-3]</sup>。多项研究比较了两药治疗精神分裂症的疗效与安全性,但各

June 2004[J]. *Am J Infect Control*, 2004, 32(8):470-485.

[18] Bratzler DW, Houck PM, Richards C. Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery: baseline results from

<sup>Δ</sup> 基金项目:重庆市科技计划项目(No.cstc2015shmszx120073);重庆市万州区科技计划项目(No.201403055)

\* 主任药师。研究方向:循证药学。电话:023-58103225。E-mail:dubiao1967@aliyun.com

# 通信作者:教授,博士。研究方向:心血管药理学。电话:0817-2242761。E-mail:765551015@qq.com

the national surgical infection prevention project[J]. *Arch Surg*, 2005, 140(2):174-182.

[19] Stewart M, Nathan W, Saeed A, et al. Single versus multiple doses of antibiotic prophylaxis in limb fracture surgery[J]. *ANZ J Surg*, 2012, 82(12):902-907.

(收稿日期:2016-09-20 修回日期:2017-03-24)

(编辑:申琳琳)

研究样本量较小,所得结论参考价值偏低,而目前亦尚未见相关系统评价报道。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了哌罗匹隆对比利培酮治疗精神分裂症的疗效与安全性,以期为临床提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的临床随机对照试验(RCT); 无论是否采用分配隐藏和盲法; 语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 所有患者均符合《中国精神障碍分类与诊断标准第3版》(CCMD-3)中精神分裂症的诊断标准。患者年龄为18~60岁,性别不限; 患者阳性和阴性症状量表(PANSS)总评分>60分。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予哌罗匹隆治疗; 对照组患者给予利培酮治疗。

1.1.4 结局指标和疗效判定标准 疗效指标为痊愈率,参照CCMD-3评价疗效,分为痊愈、进步、无效。痊愈率=痊愈例数/总例数×100%<sup>[4]</sup>。安全性指标为不良反应发生率,主要包括锥体外系反应发生率、泌乳素水平升高发生率和体质量增加发生率等。

### 1.2 排除标准

①回顾性研究; ②无法提供有效数据的研究; ③重复发表的临床研究; ④诊断标准不明确或不不同的研究; ⑤具有器质性疾病或者药物滥用史的患者。

### 1.3 检索策略

计算机检索万方数据库、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库和PubMed,中文检索词为“哌罗匹隆”“利培酮”“精神分裂症”“随机对照研究”等; 英文检索词为“Perospirone”“Risperidone”“Schizophrenia”“Randomized controlled trial”“RCT”。手动检索部分相关杂志,并追溯纳入研究的相关参考文献。检索时限均为2010年1月—2016年7月。

### 1.4 数据提取和质量评价

由两位评价员独立进行数据提取,并进行交叉核对检验,如遇分歧则由第三位研究员协助解决。数据提取内容包括第一作者、发表时间、干预措施、结局指标等内容。数据提取完成后根据改良的Jadad评分量表<sup>[6]</sup>进行质量评分,主要包括以下4个方面: ①有无具体随机方法; ②是否分配隐藏; ③是否采用盲法; ④是否描述退出或失访的原因及是否进行意向性分析(ITT)。总分为7分,评分1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

### 1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。效应指标用比值比(OR)和95%置信区间(CI)表示。用 $q$ 检验进行异质性分析,如果 $P>0.1, I^2<50%$ ,表示各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行合并分析; 反

之,则采用随机效应模型进行分析。采用敏感性分析检验本次系统评价的稳定性,采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息与质量评价

根据检索策略,初检索到文献65篇,按照纳入与排除标准进行筛选后,最终纳入12篇(项)研究,合计1 050例患者,其中试验组521例,对照组529例。两组患者基线均衡,均具有可比性<sup>[6-17]</sup>。纳入研究样本量为60~140例,患者年龄为23~72岁,病程为3~52个月。哌罗匹隆剂量约为15~48 mg/d,利培酮剂量约为2.5~6 mg/d。

12项研究均为RCT<sup>[6-17]</sup>。7项研究报道了具体的随机方法<sup>[6-9, 11, 13, 16]</sup>, 2项研究采用了双盲法<sup>[8, 17]</sup>, 3项研究提及了失访退出的情况<sup>[7, 11, 17]</sup>, 所有研究均未提及分配隐藏情况<sup>[6-17]</sup>。4项研究得分为4~7<sup>[7-8, 11, 17]</sup>, 属于高质量研究; 其余研究得分为1~3分,属于低质量研究。

### 2.2 Meta分析结果

2.2.1 痊愈率 11项研究报道了痊愈率,合计924例患者<sup>[6-15, 17]</sup>。各研究间无统计学异质性( $P=0.97, I^2=0$ ),采用固定效应模型进行合并效应分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组患者痊愈率比较,差异无统计学意义[OR=0.99, 95%CI(0.75, 1.30),  $P=0.93$ ]。

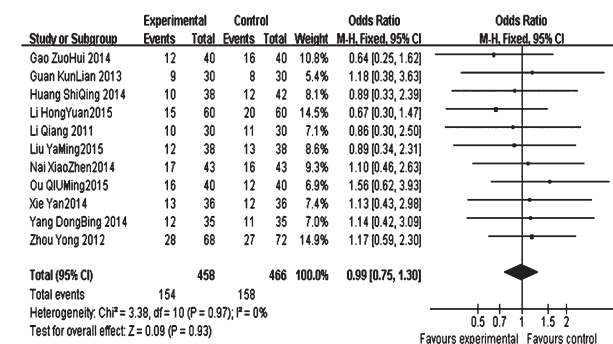


图1 两组患者痊愈率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of cure rate in 2 groups

2.2.2 不良反应发生率 11项研究报道了不良反应发生率,具体包括锥体外系反应、泌乳素水平升高、体质量增加、嗜睡、心动过速、头晕、失眠、便秘和恶心呕吐<sup>[6-11, 13-17]</sup>。各项不良反应发生率的Meta分析结果见表1。由表1可知,对照组患者锥体外系反应、泌乳素水平升高、体质量增加发生率显著高于试验组,差异均有统计学意义; 两组患者嗜睡、心动过速、头晕、失眠、便秘和恶心呕吐发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.3 发表偏倚分析

以痊愈率为指标绘制倒漏斗图进行发表偏倚分析,详见图2。由图2可知,各研究散点均落于倒漏斗图内,基本对称于无效线两侧且呈上层分布,图似倒漏斗状,表明本研究无显著性发表偏倚。

### 2.4 敏感性分析

表1 不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 1 Meta-analysis of the incidence of ADR

不良反应	纳入研究数	不良反应发生率, %		异质性检验		Meta分析结果		
		试验组	对照组	P	I <sup>2</sup> , %	OR	95%CI	P
锥体外系反应	8 <sup>[7-11,13-15]</sup>	15.92	22.83	0.06	48	0.63	0.43, 0.92	0.02
泌乳素水平升高	8 <sup>[6-8,10-11,13-15]</sup>	5.45	20.75	0.66	0	0.23	0.14, 0.38	<0.001
体质量增加	7 <sup>[7-8,10-11,13-15]</sup>	5.64	20.23	0.70	0	0.23	0.13, 0.39	<0.001
嗜睡	7 <sup>[7-12,15]</sup>	6.46	9.73	0.45	0	0.65	0.35, 1.18	0.16
心动过速	6 <sup>[7,10-13,15]</sup>	7.04	8.68	0.84	0	0.80	0.44, 1.48	0.48
头晕	6 <sup>[7,9-11,13-14]</sup>	10.03	9.58	0.89	0	1.05	0.62, 1.79	0.85
失眠	4 <sup>[7-10]</sup>	8.09	6.21	0.96	0	1.34	0.59, 3.04	0.49
便秘	4 <sup>[8,11-12,14]</sup>	4.55	5.68	0.64	0	0.79	0.30, 2.05	0.63
恶心呕吐	3 <sup>[11,13-14]</sup>	6.63	7.83	0.73	0	0.84	0.36, 1.92	0.67

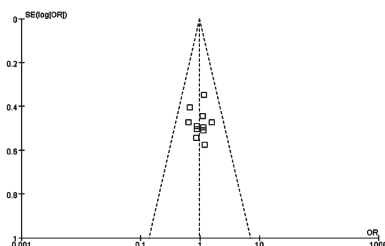


图2 痊愈率的倒漏斗图

Fig 2 Inverted funnel plot of cure rate

对痊愈率及安全性指标进行Meta分析时,逐一排除权重比例差异较大的研究后重新进行Meta分析,所得结果与排除前的结果一致,提示本次系统评价结果较为稳健。

### 3 讨论

哌罗匹隆是一类非典型的抗精神病药物,主要抑制5-羟色胺和多巴胺D<sub>2</sub>受体,其改善精神分裂症阳性症状作用强度与典型抗精神病药物相似,但改善精神分裂症阴性症状作用较强,且锥体外系副作用较小<sup>[17]</sup>。

本次系统评价共纳入12项研究,共计1 050例患者。纳入研究基本资料齐全,组间均衡具有可比性。Meta分析结果显示,两组患者痊愈率比较,差异无统计学意义;对照组患者锥体外系反应、泌乳素水平升高、体质量增加发生率均显著高于试验组,差异均有统计学意义;两组患者嗜睡、心动过速、头晕、失眠、便秘和恶心呕吐发生率比较,差异无统计学意义。提示哌罗匹隆与利培酮治疗精神分裂症疗效相当,患者服用哌罗匹隆发生锥体外系反应、体质量增加、泌乳素升高的风险较低。倒漏斗图显示,各研究散点基本对称于无效线两侧且呈上层分布,说明潜在发表偏倚的可能性较小。

综上所述,哌罗匹隆与利培酮治疗精神分裂症疗效相当,但哌罗匹隆的安全性优于利培酮。由于本次Meta分析纳入研究质量普遍较低,大部分研究未提到盲法和分配隐藏,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使系统评价结果受到影响。因此,本次系统评价所得结论还需更多大样

本、多中心、高质量的临床研究进一步证实。

### 参考文献

- [1] 栗文靖,许培扬,纪志刚.精神分裂症研究进展[J].实用临床医药杂志,2011,15(5):123-125.
- [2] 周小东,胡国勋,刘知源,等.介绍一种新型抗精神病药物:盐酸哌罗匹隆[J].解放军医药杂志,2011,23(1):64-66.
- [3] 孙磊,陈清刚.哌罗匹隆与奋乃静对精神分裂症患者认知功能与社会功能的影响比较[J].中国药房,2015,26(12):16-19.
- [4] 赵晶媛,黄光彪,顾小静,等.4种第二代抗精神病药物治疗精神分裂症急性期的临床观察[J].中国药房,2016,27(20):2790-2794.
- [5] Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials [J]. *BMJ*, 2001, 323(7303):42-46.
- [6] 李强,赵煜红.帕罗匹隆与利培酮治疗首发精神分裂症疗效对照研究[J].中外健康文摘,2011,8(13):29-30.
- [7] 周勇,李婷,段跃水,等.哌罗匹隆治疗首发精神分裂症疗效观察[J].现代实用医学,2012,24(9):984-986.
- [8] 关银联,宋俐雯,祁富生,等.盐酸哌罗匹隆治疗女性首发精神分裂症对照研究[J].临床心身疾病杂志,2013,19(2):106-108.
- [9] 黄史青,刘志玲,黄慈芬,等.哌罗匹隆和利培酮治疗精神分裂症对照研究[J].医药前沿,2014(13):89-90.
- [10] 高作惠,严峻.帕罗匹隆与利培酮治疗首发精神分裂症临床疗效与安全性对照研究[J].当代医学,2014,20(18):132-133.
- [11] 杨冬冰,马元业,王军.帕罗匹隆与利培酮治疗首发精神分裂症对照研究[J].临床心身疾病杂志,2014,20(4):30-31.
- [12] 谢焱,周芳珍,雷黎,等.帕罗匹隆与利培酮治疗首次发病的老年精神分裂症对照研究[J].临床精神医学杂志,2014,24(4):261-262.
- [13] 奈效祯,史丽,殷海燕,等.帕罗匹隆与利培酮治疗精神分裂症对照研究[J].医药论坛杂志,2014,35(12):34-36.
- [14] 欧秋明.盐酸哌罗匹隆治疗女性首发精神分裂症对照研究[J].中国处方药,2015,13(3):62-63.
- [15] 李红远,李义会.帕罗匹隆与利培酮治疗首发精神分裂症对照研究[J].临床心身疾病杂志,2015,21(4):50-53.
- [16] 李书琴,罗捷,唐丽.帕罗匹隆与利培酮治疗女性精神分裂症临床对照研究[J].中国药业,2015,24(17):87-88.
- [17] 刘亚丽,谭立文.盐酸哌罗匹隆与利培酮治疗女性首发精神分裂症对照研究[J].精神医学杂志,2015,28(5):373-375.

(收稿日期:2016-09-08 修回日期:2017-04-18)

(编辑:申琳琳)