

利培酮对比氟哌啶醇治疗老年痴呆精神行为症状有效性和安全性的Meta分析[△]

石宇^{1,2*}, 田方圆¹, 李海霞^{1,2}, 秦舟¹, 徐珽^{1#} (1. 四川大学华西医院临床药学部, 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 成都 610041)

中图分类号 R971⁺.41 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)24-3437-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.24.23

摘要 目的: 系统评价利培酮对比氟哌啶醇治疗老年痴呆精神行为症状的有效性和安全性, 为临床用药提供循证参考。方法: 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据库和维普数据库, 收集利培酮(试验组)对比氟哌啶醇(对照组)治疗老年痴呆精神行为症状的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料, 采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价后, 采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 26 项研究, 共计 2 219 例患者。Meta 分析结果显示, 试验组患者总有效率 [RR=1.11, 95% CI(1.05, 1.18), $P=0.000\ 3$]、激越问卷评分 [SMD=0.19, 95% CI(0.04, 0.34), $P=0.01$] 均显著高于对照组, 简易智力状态检查量表评分 [SMD=-0.32, 95% CI(-0.63, -0.01), $P=0.04$] 以及锥体外系反应 [RR=0.39, 95% CI(0.31, 0.49), $P<0.000\ 1$]、胃肠道反应 [RR=0.51, 95% CI(0.38, 0.68), $P<0.000\ 1$]、嗜睡 [RR=0.47, 95% CI(0.25, 0.88), $P=0.02$]、口干 [RR=0.50, 95% CI(0.33, 0.74), $P=0.000\ 5$]、便秘 [RR=0.33, 95% CI(0.20, 0.54), $P<0.000\ 1$] 的发生率均显著低于对照组; 两组患者阿尔茨海默病行为病理评定量表评分 [SMD=0.03, 95% CI(-0.09, 0.16), $P=0.62$] 以及失眠 [RR=1.26, 95% CI(0.76, 2.11), $P=0.37$]、头痛/头晕 [RR=0.65, 95% CI(0.38, 1.12), $P=0.12$]、心动过速 [RR=0.40, 95% CI(0.12, 1.31), $P=0.13$] 的发生率比较, 差异均无统计学意义。结论: 利培酮治疗老年痴呆精神行为症状的疗效和安全性均显著优于氟哌啶醇, 而且可改善患者的激越行为和总体认知功能。

关键词 利培酮; 氟哌啶醇; 老年; 痴呆精神行为症状; 疗效; 安全性; Meta 分析

Efficacy and Safety of Risperidone versus Haloperidol in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: a Meta-analysis

SHI Yu^{1, 2}, TIAN Fangyuan¹, LI Haixia^{1, 2}, QIN Zhou¹, XU Ting¹ (1. Dept. of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of risperidone versus haloperidol in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), and to provide evidence-based reference for clinical drug use. **METHODS:** Cochrane library, PubMed, Embase, CNKI, CBM, Wanfang and VIP database were searched for the randomized controlled trials (RCT) on risperidone (trial group) versus haloperidol (control group) in the treatment of BPSD. After literature screening, data extraction and quality evaluation with Cochrane system evaluator manual 5.1.0, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software. **RESULTS:** A total of 26 studies were included, involving 2 219 patients. The results of Meta-analysis showed that the total response rate [RR=1.11, 95% CI(1.05, 1.18), $P=0.000\ 3$] and CMAI score [SMD=0.19, 95% CI(0.04, 0.34), $P=0.01$] in trial group were significantly higher than control group. MMSE score [SMD=-0.32, 95% CI(-0.63, -0.01), $P=0.04$], and the incidence of extrapyramidal reaction [RR=0.39, 95% CI(0.31, 0.49), $P<0.000\ 1$], gastrointestinal reaction [RR=0.51, 95% CI(0.38, 0.68), $P<0.000\ 1$], somnolence [RR=0.47, 95% CI(0.25, 0.88), $P=0.02$], thirst [RR=0.50, 95% CI(0.33, 0.74), $P=0.000\ 5$] and constipation [RR=0.33, 95% CI(0.20, 0.54), $P<0.000\ 1$] in trial group were significantly lower than control group. There were no statistical significance in BEHAVE-AD score [SMD=0.03, 95% CI(-0.09, 0.16), $P=0.62$] and the incidence of insomnia [RR=1.26, 95% CI(0.76, 2.11), $P=0.37$], headache/dizziness [RR=0.65, 95% CI(0.38, 1.12), $P=0.12$] and tachycardia [RR=0.40, 95% CI(0.12, 1.31), $P=0.13$] between two groups. **CONCLUSIONS:** The efficacy and safety of

△ 基金项目: 中国药学会全国医药经济信息网科技传播创新工程重点项目(No.CMEI2018KPYJ00107)

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学、循证药学。E-mail: 754818606@qq.com

通信作者: 主任药师, 硕士生导师, 博士。研究方向: 临床药学、循证药学。电话: 028-85422965。E-mail: tingx2009@163.com

risperidone in the treatment of BPSD are significantly better than haloperidol, and risperidone can improve agitation behavior and general cognitive state of patients.

KEYWORDS Risperidone; Haloperidol; Elderly; Behavioral and psychological symptoms; Efficacy; Safety; Meta-analysis

痴呆是一种以认知功能缺损为核心症状的获得性智能损害综合征,在病程的某一阶段常伴有精神、行为和人格异常^[1]。痴呆精神行为症状(BPSD)是痴呆的症状之一,主要包括攻击、激动、妄想、幻觉、焦虑、精神病、抑郁、睡眠或食欲改变、冷漠等一系列的非认知障碍^[2],可出现在痴呆病程中的任何阶段,发生率较高,尤以在养老院和社区痴呆患者中最高,可达97%,不仅给患者、家属和照料者造成较大的心理痛苦,而且还严重影响了患者的生活质量^[3]。目前尚无针对BPSD的特效药物,而以预防性治疗和对症治疗为主,主要为控制伴发的精神病理症状、改善患者认知功能等^[4-5]。

利培酮和氟哌啶醇均为治疗BPSD的常用抗精神病药^[6]。有研究认为,典型抗精神病药氟哌啶醇治疗BPSD疗效确切,是临床药物试验的“金标准”药物^[7],但由于其可阻断锥体外系多巴胺受体(DA),易引起锥体外系不良反应,故其临床应用受到限制^[6],加之患者年龄较大,对药物的耐受性较差,因此对此类药物进行安全性评价就显得尤为重要^[8]。利培酮是唯一一个在英联邦国家批准可用于短期治疗老年痴呆的抗精神病药物^[9]。目前有多项研究对比了利培酮和氟哌啶醇治疗老年BPSD的疗效和安全性,但结论存在差异^[6,8,10]。为此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了利培酮对比氟哌啶醇治疗老年BPSD的有效性和安全性,旨在为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种限定为中文和英文。

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)^[11]中老年痴呆的相关诊断标准,并伴有精神行为症状的患者。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予利培酮;对照组患者给予氟哌啶醇。两组患者服用药物均从小剂量开始,根据患者治疗后的反应逐步调整剂量。

1.1.4 结局指标 ①总有效率;②阿尔茨海默病行为病理评定量表(BEHAVE-AD)评分;③激越问卷(CMAI)评分;④简易智力状态检查量表(MMSE)评分;⑤不良反应发生情况。疗效判定标准——显效:BEHAVE-AD量表减分率 $\geq 60\%$;有效:BEHAVE-AD量表减分率为 $30\% \sim < 60\%$;无效:BEHAVE-AD量表减分率 $< 30\%$ 。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ ^[10]。

1.1.5 排除标准 ①非中、英文文献;②仅有摘要、未找到全文的文献;③数据不全且联系作者后仍无法获取的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中

国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据库和维普网数据库。中文检索词为“利培酮”“氟哌啶醇”“老年痴呆”“阿尔茨海默病”“痴呆精神行为症状”;英文检索词为“Risperidone”“Haloperidol”“Senile dementia”“Alzheimer's disease”“Behavioral and psychological symptoms of dementia”。检索时限均为各数据库建库起至2019年1月。采用主题词与自由词相结合的方式进行检索;同时通过其他资源(包括补充检索综述和纳入研究的参考文献等)补充获取相关文献。

1.3 文献筛选与资料提取

由两位研究者独立按照纳入与排除标准筛选文献,并交叉核对,如遇分歧则通过讨论协商解决或请第三位研究者协助裁定。提取资料包括第一作者、发表年份、所属地、患者例数、年龄、疗程、干预措施、结局指标等。

1.4 纳入文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价,具体包括:(1)是否采用随机方法;(2)是否分配隐藏;(3)是否采用盲法;(4)是否报道退出和失访;(5)是否选择性报道结果;(6)其他偏倚来源。每项分为低风险、高风险和不清楚^[12]。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。二分类变量采用相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)表示,连续性变量采用标准化均数差(SMD)及其95%CI表示。各研究间异质性采用 χ^2 检验及 I^2 检验,检验水准 $\alpha=0.1$ 。当 $P \geq 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$ 时,表明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。采用倒漏斗图评价发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检得到相关文献522篇,剔除重复发表的文献,进一步阅读文题、摘要和全文后,最终纳入26篇文献^[6,8,10,13-35],共计2 219例患者,其中试验组1 111例,对照组1 108例。文献筛选流程见图1;纳入研究基本信息见表1。

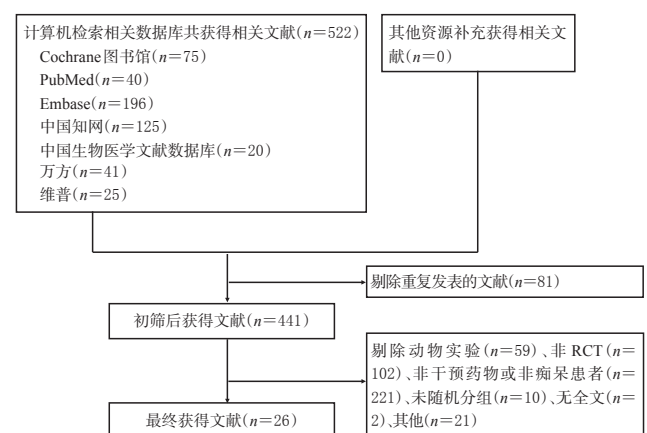


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic characteristics of included studies

第一作者及发表年份	国家	例数		年龄,岁		疗程,周	干预措施		结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组		试验组	对照组	
李桂云2014 ^[6]	中国	35	35	61.1±4.7	61.0±4.2	12	利培酮口服,起始剂量1 mg/d,bid,中晚餐后服用,逐步增至3~6 mg/d维持	氟哌啶醇口服,起始剂量2 mg/d,逐步增至6~16 mg/d维持	②④⑤
杨忠慧2014 ^[8]	中国	42	42	73.78±10.10	72.73±10.32	12	利培酮片口服,起始剂量1~2 mg/d,逐步增至3~5 mg/d维持	氟哌啶醇片口服,起始剂量2~4 mg/d,逐步增至6~16 mg/d维持	⑤
De Deyn PP 1999 ^[10]	美国	68	81	81	82	12	利培酮口服液,起始剂量0.25 mg/d,每4 d增加0.25 mg至1 mg/d,bid,最大2 mg/d,bid,平均1.1 mg/d	氟哌啶醇口服液,起始剂量0.25 mg/d,每4 d增加0.25 mg至1 mg/d,bid,最大2 mg/d,bid,平均1.2 mg/d	①
Chan WC 2001 ^[12]	中国	27	28	80.2±9.7	80.8±6.8	12	利培酮片口服,起始剂量0.5 mg/d,每2 d以上增加0.5 mg至1 mg/d,最大2 mg/d,平均(0.85±0.50)mg/d	氟哌啶醇片口服,起始剂量0.5 mg/d,每2 d以上增加0.5 mg至1 mg/d,最大2 mg/d,平均(0.90±0.45)mg/d	③
Djokic G 2008 ^[14]	塞尔维亚	60	60	73.57±3.20		4	利培酮口服,0.5~2 mg/d	氟哌啶醇口服,1~4 mg/d	④
Sheng JH 2004 ^[15]	中国	28	25	72±7		8	利培酮片口服,起始剂量0.5 mg/d,每周增加不超过0.5 mg,最大2 mg/d,平均(1.3±0.5)mg/d	氟哌啶醇片口服,起始剂量1 mg/d,每周增加不超过1 mg,最大4 mg/d,平均(2.8±0.9)mg/d	①②③④⑤
Sun XY 2004 ^[16]	中国	47	50	73±7	72±9	8	利培酮片口服,起始剂量0.5 mg/d,前4周每周增加不超过0.5 mg,4周后可每3~4 d增加0.5 mg,最大2 mg/d,平均(1.2±0.6)mg/d	氟哌啶醇片口服,起始剂量1 mg/d,前4周每周增加不超过1 mg,4周后可每3~4 d增加1 mg,最大4 mg/d,平均(2.5±1.0)mg/d	①②③④⑤
白丽莉2010 ^[17]	中国	33	32	73.55±6.30	73.43±6.54	2	利培酮口服液,起始剂量0.2 mg/d,1周内增至0.5~2 mg/d,平均(1.3±0.7)mg/d	氟哌啶醇注射液,起始剂量2.5 mg/d,1周内增加至5~10 mg/d,平均(5.6±4.4)mg/d	①②⑤
程波2015 ^[18]	中国	30	30	70.8±12.9	70.9±12.8	8	利培酮口服液,起始剂量0.5 mg/d,1周内增至0.5~2 mg/d	氟哌啶醇片,起始剂量2 mg/d,1周内增加至2~8 mg/d	①⑤
侯春兰2011 ^[19]	中国	36	35	74.31±5.98	75.41±6.22	2	利培酮口服液,起始剂量0.5 mg/d,分3~4次服用,1周内增加至0.5~2 mg/d,平均(1.3±0.8)mg/d	氟哌啶醇注射液,起始剂量2 mg/d,分2~3次肌注,1周内增加至2~8 mg/d,平均(3.2±1.5)mg/d	①②⑤
赖文胜2012 ^[20]	中国	39	39	66.5(60~82)		4	利培酮口服液,起始剂量0.2 mg/d,逐步增至0.5~2 mg/d,平均(1.2±0.8)mg/d	氟哌啶醇注射液,起始剂量2.5 mg/d,逐步增至2~8 mg/d,平均(4.5±2.5)mg/d	①②⑤
黎海雁2015 ^[21]	中国	54	54	67.2±8.5		8	利培酮口服,起始剂量0.5 mg/d,qd,逐步增至bid,维持剂量2~4 mg/d	氟哌啶醇口服,起始剂量1 mg/d,qd,逐步增至维持剂量3~16 mg/d	①②④⑤
李献斌2015 ^[22]	中国	60	60	73.5±2.6	72.1±2.3	2	利培酮口服液,起始剂量0.2 mg/d,1周内增至0.5~5 mg/d,平均(1.4±0.6)mg/d	氟哌啶醇注射液,起始剂量2.5 mg/d,1周内增至5~10 mg/d,平均(5.5±4.5)mg/d	②③⑤
乔艳丽2014 ^[23]	中国	31	31	58.6±2.5	58.7±2.6	12	利培酮口服,起始剂量1~2 mg/d,逐步增至3~5 mg/d维持	氟哌啶醇口服,起始剂量2~4 mg/d,逐步增至6~16 mg/d维持	⑤
冉海珍2015 ^[24]	中国	40	40	57.1±2.9	56.0±3.5	12	利培酮口服,起始剂量1~2 mg/d,逐步增至3~5 mg/d维持	氟哌啶醇口服,起始剂量2~4 mg/d,逐步增至6~16 mg/d维持	①⑤
万新立2015 ^[25]	中国	43	43	60.73±5.26	59.97±5.16	8	利培酮口服,起始剂量1~2 mg/d,逐步增至3~5 mg/d维持	氟哌啶醇口服,起始剂量2~4 mg/d,逐步增至6~16 mg/d维持	②③⑤
王振顶2015 ^[26]	中国	30	30	60.5±2.0	59.5±1.9	12	利培酮口服,起始剂量1~2 mg/d,逐步增至5 mg/d	氟哌啶醇口服,起始剂量2~4 mg/d,逐步增至16 mg/d	⑤
王中锋2016 ^[27]	中国	35	35	71.6±2.8	72.2±4.1	8	利培酮口服,起始剂量0.5 mg/d,1周后调整至0.5~2 mg/d	氟哌啶醇口服,起始剂量2 mg/d,1周后调整至2~8 mg/d	⑤
谢新年2014 ^[28]	中国	43	43	61.03±4.91	60.15±5.30	8	利培酮片口服,起始剂量1~2 mg/d,逐步增至3~5 mg/d维持	氟哌啶醇片口服,起始剂量2~4 mg/d,逐步增至6~16 mg/d维持	①②③⑤
徐会彬2015 ^[29]	中国	50	50	59.8±2.2	61.3±3.1	8	利培酮口服,起始剂量0.5 mg/d,qd,可逐步增加至bid,维持剂量2~4 mg/d	氟哌啶醇口服,起始剂量1 mg/d,qd,逐步增加至3~16 mg/d	⑤
许庆文2012 ^[30]	中国	100	100	72.3	75.3	6	利培酮口服液,起始剂量0.5 mg/d,1周内增加至0.5~2 mg/d	氟哌啶醇口服,起始剂量2 mg/d,1周内增加至2~8 mg/d	①③⑤
杨刚2015 ^[31]	中国	42	40	9.2±6.0	58.6±5.7	12	利培酮口服,起始剂量0.5~1 mg/d,逐步增至2~4 mg/d	氟哌啶醇口服,起始剂量2 mg/d,逐步增至6~16 mg/d	①②④
杨惠芳2015 ^[32]	中国	35	35	61.1±4.7	61.0±4.2	12	利培酮口服,起始剂量1 mg/d,bid,中晚餐后服用,逐步增至3~6 mg/d维持	氟哌啶醇口服,起始剂量2 mg/d,口服,逐步增至6~16 mg/d维持	②④⑤
孙乃建2014 ^[33]	中国	42	42	73.78±10.12	72.73±10.32	12	利培酮口服,起始剂量1~2 mg/d,逐步增至3~5 mg/d维持	氟哌啶醇口服,起始剂量2~4 mg/d,逐步增至6~16 mg/d维持	⑤
张霞2001 ^[34]	中国	31	18	70.2±11.3	72.34±10.00	6	利培酮0.5~1.5 mg/d	氟哌啶醇2~6 mg/d	①④⑤
朱海献2017 ^[35]	中国	30	30	61.35±3.06	61.42±3.08	8	利培酮口服,起始剂量0.5 mg/d,qd,逐步增至2~4 mg/d	氟哌啶醇口服,起始剂量0.5 mg/d,qd,逐步增至3~16 mg/d	①

2.2 纳入研究质量评价结果

所有研究^[6,8,10,13-35]均为RCT,均提及随机分组,其中6项研究^[6,8,29,31-33]采用随机数字表法,1项研究^[35]采用简单随机法,1项研究^[10]采用电脑随机法;6项研究^[6,10,13,15-16,32]使用分配隐藏方法,包括1项研究^[10]使用信封隐藏,5项研究^[6,13,15-16,32]提及分配隐藏但具体方法不清楚;7项研究^[6,10,13,15-16,28,32]使用双盲法;所有研究结局资料均完整,

均未选择性报告结局指标,均不清楚是否存在其他偏倚来源,结果见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 14项研究^[10,15-21,24,28,30-31,34-35]报道了总有效率,各研究间无统计学异质性($P=0.52, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组[RR=

1.11, 95% CI(1.05, 1.18), $P=0.0003$ 】。

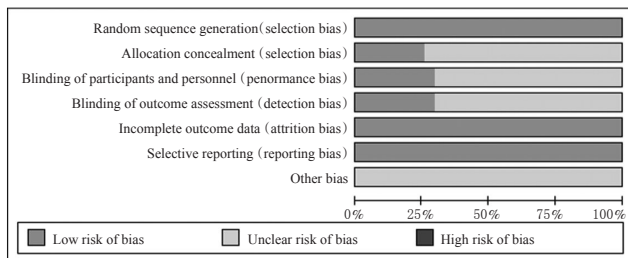


图2 偏倚风险条形图

Fig 2 Bar graph of bias risk

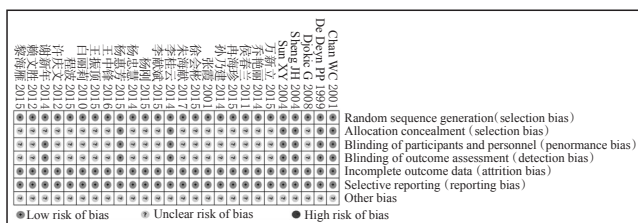


图3 偏倚风险图

Fig 3 Risk of bias summary

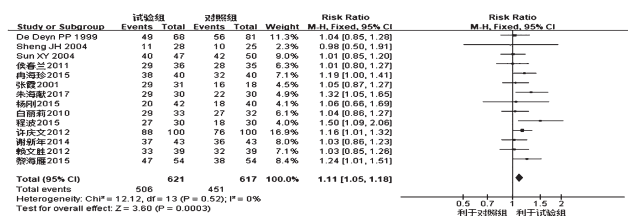


图4 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of total response rate in 2 groups

2.3.2 BEHAVE-AD评分 12项研究^[6,15-17,19-22,25,28,31-32]报道了BEHAVE-AD评分,各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组患者BEHAVE-AD评分比较差异无统计学意义[SMD=0.03, 95% CI(-0.09, 0.16), $P=0.62$]。

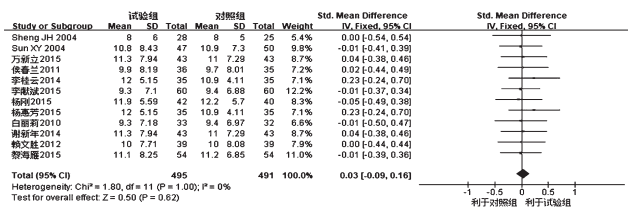


图5 两组患者BEHAVE-AD评分的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of BEHAVE-AD score in 2 groups

2.3.3 CMAI评分 7项研究^[13,15-16,22,25,28,30]报道了CMAI评分,各研究间无统计学异质性($P=0.65, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患者CMAI评分显著高于对照组[SMD=0.19, 95% CI(0.04, 0.34), $P=0.01$]。

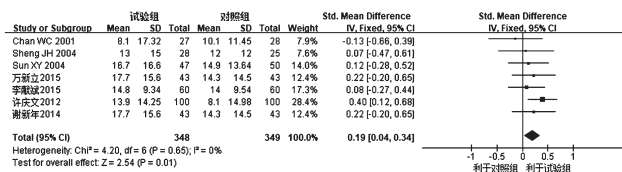


图6 两组患者CMAI评分的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of CMAI score in 2 groups

2.3.4 MMSE评分 8项研究^[6,14-16,21,31-32,34]报道了MMSE评分,各研究间有统计学异质性($P=0.0005, I^2=73%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患者MMSE评分显著低于对照组[SMD=-0.32, 95% CI(-0.63, -0.01), $P=0.04$]。

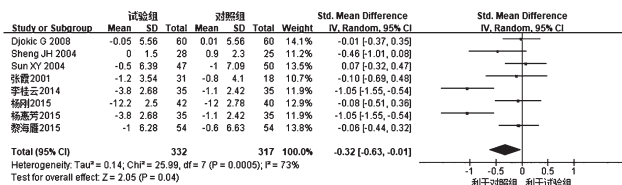


图7 两组患者MMSE评分的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of MMSE score in 2 groups

2.3.5 不良反应 21项研究^[6,8,15-30,32-34]报道了不良反应发生率。Meta分析结果显示,试验组患者锥体外系反应、胃肠道反应、嗜睡、口干、便秘发生率均显著低于对照组($P<0.05$);两组患者失眠、头痛/头晕、心动过速发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 2 Meta-analysis results of the incidence of ADR in 2 groups

项目	纳入研究数	异质性检验		效应模型	统计学结果		
		P	I ² , %		RR	95% CI	P
锥体外系反应	18 ^[6,8,15-16,18,29-30,32-33]	0.99	0	固定效应模型	0.39	(0.31, 0.49)	<0.0001
胃肠道反应	14 ^[8,15,18,21-29,31-34]	0.98	0	固定效应模型	0.51	(0.38, 0.68)	<0.0001
嗜睡	6 ^[6,15,17,19,32,34]	0.09	47	固定效应模型	0.47	(0.25, 0.88)	0.02
失眠	7 ^[6,18,21-22,27,32,34]	0.19	31	固定效应模型	1.26	(0.76, 2.11)	0.37
口干	9 ^[6,15,18-19,21-22,27,32,34]	0.41	3	固定效应模型	0.50	(0.33, 0.74)	0.0005
便秘	7 ^[15,18-19,21-22,27,34]	0.70	0	固定效应模型	0.33	(0.20, 0.54)	<0.0001
头痛/头晕	7 ^[15,18-19,21-22,27,34]	0.78	0	固定效应模型	0.65	(0.38, 1.12)	0.12
心动过速	6 ^[17-19,22,27,34]	0.01	68	随机效应模型	0.40	(0.12, 1.31)	0.13

2.4 发表偏倚

以总有效率为指标绘制倒漏斗图,详见图8。由图8可知,各研究散点均在倒漏斗图范围内,且集中在漏斗图上方,但左右分布不太对称,左边分布稍多于右边,提示本研究可能存在较小的发表偏倚。

3 讨论

有研究表明,BPSD的发生与DA缺乏及5-羟色胺(5-HT)功能缺陷有关^[36]。氟哌啶醇可同时作用于DA系

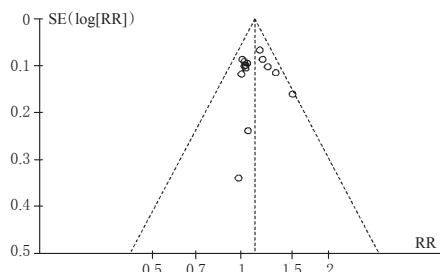


图8 总有效率的倒漏斗图

Fig 8 Funnel plot of total response rate

统和5-HT系统,与5-HT₂受体和DA₂受体均具有较高的亲和力,可改善患者认知功能和精神状态,但由于该药具有明显的锥体外系反应以及过度镇静、口干、便秘等不良反应,致使患者用药依从性降低,达不到控制精神症状的目的^[6]。利培酮是一种选择性单胺能拮抗剂,能选择性降低中脑边缘系统的10区DA系统活性,故锥体外系反应较少,且该药为选择性DA拮抗类药物,对黑质纹状体通路作用少,因此具有保护认知功能的作用^[6]。

BEHAVE-AD量表常用于评估BPSD患者的病理行为,CMAI量表可用于评估患者激越行为,MMSE量表用于评估患者总体认知功能和智力状态^[37]。本研究结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组,CMAI评分、MMSE评分均显著优于对照组;两组患者BEHAVE-AD评分比较差异无统计学意义。这提示利培酮相比氟哌啶醇除可以明显提高总有效率外,还可改善患者的激越行为和总体认知功能,但对患者痴呆病理行为方面的效果有限。一项基于药物和非药物治疗BPSD的网状Meta分析结果显示,利培酮对比安慰剂改善CMAI评分的效果有显著性差异,而氟哌啶醇差异无统计学意义^[38]。另一项研究也证实了利培酮在改善老年阿尔茨海默病或混合性痴呆患者的精神症状和整体功能方面疗效显著外,在减少患者攻击性行为方面也有效^[39]。上述文献报道结果均与本研究结果一致。安全性方面,试验组患者锥体外系反应、胃肠道反应、口干和便秘等的发生风险较低,两组患者嗜睡、失眠、口干和头痛/头晕发生率比较差异均无统计学意义。这提示相比氟哌啶醇,利培酮的安全性较好。

尽管美国食品药品监督管理局(FDA)对典型/非典型抗精神病药物用于BPSD发布了黑框警告,但在中重度痴呆患者BPSD严重而又缺乏其他有效治疗手段的情况下,仍可选用非典型抗精神病药物^[40]。虽然利培酮引起的锥体外系反应较少,但仍不可忽视,特别是在高剂量用药时^[41]。因此,医师在用药时需要权衡治疗获益与不良反应发生风险,遵循从小剂量起始用药的原则^[3],严密监测患者的心脏、血常规、血糖、血脂、肝肾功能、血药浓度,并同时避免患者在日常行动中摔跤。

综上所述,利培酮治疗老年BPSD的疗效和安全性均显著优于氟哌啶醇,而且可改善患者的激越行为和总体认知功能。但本研究存在一定局限性:(1)纳入研究整体质量不高;(2)各研究报道的结局指标不完全一致,某些结局指标仅纳入少量研究;(3)纳入研究的样本量较小,且各研究使用药物的剂型、用法用量和用药疗程不尽相同,此外部分研究未明确报道使用的药物剂型和具体用药调整方案;(4)BPSD临床表现多样,而现有的临床研究偏向于对BPSD整体效果的评价,未对某种具体临床症状进行评估。因此,本研究结论有待大样本、多中心、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

- [1] 中国痴呆与认知障碍指南写作组. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(一):痴呆及其分类诊断标准[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13):965-970.
- [2] FORD AH. Neuropsychiatric aspects of dementia[J]. *Maturitas*, 2014, 79(2):209-215.
- [3] 中华医学会精神医学分会老年精神医学组. 神经认知障碍精神行为症状群临床诊疗专家共识[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(5):335-339.
- [4] 贺丹,谭军,张杰文. 盐酸美金刚对血管性痴呆患者认知功能、脑血流动力学及氧化应激水平的影响[J]. 中国药房, 2018, 29(4):534-537.
- [5] 雷四英. 阿立哌唑/利培酮联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(2):253-255.
- [6] 李桂云,牛毓茜. 氟哌啶醇与利培酮改善痴呆患者精神行为症状的效果比较[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(3):635-636.
- [7] PETRIE WM, BAN TA, BERNEY S, et al. Loxapine in psychogeriatrics: a placebo- and standard-control investigation[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1982, 2(2):122-126.
- [8] 杨忠慧. 利培酮治疗痴呆患者精神行为症状的临床疗效及护理体会[J]. 中国药业, 2014, 23(15):93-95.
- [9] BARNESTR, BANERJEE S, COLLINS N, et al. Antipsychotics in dementia: prevalence and quality of antipsychotic drug prescribing in UK mental health services[J]. *Br J Psychiatry*, 2012, 201(3):221-226.
- [10] DE DEYN PP, RABHERU K, RASMUSSENA, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia[J]. *Neurology*, 1999, 53(5):946-955.
- [11] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 3版. 济南:山东科学技术出版社, 2001:2.
- [12] HIGGINS JP, ALTMAN DG, GØTZSCHE PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011. DOI:10.1136/bmj.d5928.
- [13] CHAN WC, LAM LC, CHOY CN, et al. A double-blind

- randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001, 16(12):1156-1162.
- [14] DJOKIC G, ZIVKOVIC N, PAVICEVIC D, et al. Risperidone vs. haloperidol in treatment of delirium superimposed on dementia[J]. *Eur Neuropsychopharm*, 2008, 18(S4):S504-S505.
- [15] SHENG JH, GAO ZX, CHEN MJ, et al. Risperidone vs haloperidol in treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a randomized, double-blind trial [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2004, 23(6):359-362.
- [16] SUN XY, GAO ZX, FENG F, et al. A randomized double-blind trial of haloperidol and risperidone for behavioral and psychological symptoms of dementia[J]. *Chin J Psychiatry*, 2004, 37(3):156-159.
- [17] 白丽莉, 陈铁光, 周宝林. 利培酮口服液治疗老年期痴呆患者病理性行为对照研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2010, 20(3):192-193.
- [18] 程波. 利培酮治疗老年期痴呆患者精神行为症状的临床疗效[J]. *中国民康医学*, 2015, 27(9):38-39.
- [19] 侯春兰, 侯凌峰, 张东升, 等. 利培酮口服液治疗老年期痴呆精神行为症状的对照研究[J]. *中国健康心理学杂志*, 2011, 19(9):1048-1049.
- [20] 赖文胜. 利培酮口服液治疗老年痴呆行为异常的临床观察[J]. *中外医学研究*, 2012, 10(13):133-134.
- [21] 黎海雁. 氟哌啶醇与利培酮治疗痴呆患者精神行为症状的疗效及安全性比较研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015, 36(32):4873-4874.
- [22] 李献斌. 利培酮口服液治疗老年期痴呆患者精神行为症状的临床观察[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2015, 2(17):3577-3580.
- [23] 乔艳丽. 氟哌啶醇与利培酮治疗痴呆患者精神行为症状的疗效及安全性对比[J]. *现代妇女(医学前沿)*, 2014(12):259-260.
- [24] 冉海珍. 利培酮治疗痴呆患者精神行为的临床疗效及护理效果分析[J]. *母婴世界*, 2015, 12(6):18-19.
- [25] 万新立. 对比氟哌啶醇与利培酮治疗痴呆患者精神行为症状[J]. *医药前沿*, 2015, 5(25):47-47.
- [26] 王振顶. 对比氟哌啶醇与利培酮治疗痴呆患者精神行为症状[J]. *医药*, 2015(11):123-123.
- [27] 王中锋, 刘娟, 高娜. 观察利培酮治疗痴呆患者精神行为症状的临床疗效[J]. *按摩与康复医学*, 2016, 7(12):33-34.
- [28] 谢新年, 向刚. 氟哌啶醇与利培酮治疗痴呆患者精神行为症状的效果分析[J]. *当代医学*, 2014, 20(29):137-138.
- [29] 徐会彬, 彭圆圆, 张小齐, 等. 氟哌啶醇与利培酮治疗痴呆患者精神行为症状的疗效分析[J]. *包头医学院学报*, 2015, 31(3):64-65.
- [30] 许庆文, 洪伟涛. 利培酮口服液在老年期痴呆患者中的应用[J]. *吉林医学*, 2012, 33(6):1205-1206.
- [31] 杨刚. 氟哌啶醇与利培酮治疗痴呆的效果对比[J]. *当代医学*, 2015, 21(30):136-137.
- [32] 杨惠芳, 黄恩, 张芬. 氟哌啶醇与利培酮改善痴呆患者精神行为症状的效果比较[J]. *中国基层医药*, 2015, 22(11):1733-1734, 1735.
- [33] 孙乃建, 李天龙, 钟云川, 等. 氟哌啶醇与利培酮治疗痴呆患者精神行为症状的疗效及安全性比较研究[J]. *中外医疗*, 2014, 33(8):103-104.
- [34] 张霞. 利培酮与氟哌啶醇治疗老年期痴呆的疗效比较[J]. *四川精神卫生*, 2001, 14(3):172-172.
- [35] 朱海献. 利培酮治疗痴呆患者精神行为症状的临床疗效分析[J]. *中国处方药*, 2017, 15(2):93-94.
- [36] NICHOLL D, NASRALLAH H, NUAMAH I, et al. Personal and social functioning in schizophrenia: defining a clinically meaningful measure of maintenance in relapse prevention[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(6):1471-1484.
- [37] 兰志敏, 冯锋, 尚兰. 国产喹硫平和氟哌啶醇治疗老年痴呆患者精神行为症状的对照研究[J]. *苏州大学学报(医学版)*, 2008, 28(5):824-825.
- [38] JIN B, LIU H. Comparative efficacy and safety of therapy for the behavioral and psychological symptoms of dementia: a systemic review and Bayesian network meta-analysis [J]. *J Neurol*, 2019. DOI:10.1007/s00415-019-09200-8.
- [39] GENTILE S. Second-generation antipsychotics in dementia: beyond safety concerns. A clinical, systematic review of efficacy data from randomised controlled trials[J]. *Psychopharmacol: Berl*, 2010, 212(2):119-129.
- [40] ZUIDEMA SU, JOHANSSON A, SELBAEK G, et al. A consensus guideline for antipsychotic drug use for dementia in care homes. Bridging the gap between scientific evidence and clinical practice[J]. *Int Psychogeriatr*, 2015, 27(11):1849-1859.
- [41] 陈明. 二代抗精神病药应用是是非非[N]. *医药经济报*, 2015-12-09(008).

(收稿日期:2019-04-23 修回日期:2019-10-29)

(编辑:陈宏)