

度洛西汀治疗广泛性焦虑障碍疗效和安全性的Meta分析

刘海林^{1,2*}, 张思思¹, 吴齐红¹, 刘颖菊^{1#} (1.重庆医科大学药理学教研室, 重庆 400016; 2.重庆北部新区第一人民医院药剂科, 重庆 401121)

中图分类号 R749.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)12-1668-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.12.30

摘要 目的:系统评价度洛西汀治疗广泛性焦虑障碍(GAD)的临床疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库,收集度洛西汀(试验组)对比安慰剂(对照组)治疗GAD的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,采用Rev Man 5.1统计软件进行Meta分析。结果:共纳入5项RCT,合计1465例患者。Meta分析结果显示,试验组患者汉密尔顿(HAMA)总评分[MD=3.16, 95%CI(2.31, 4.01), $P<0.000$]、HAMA躯体评分[MD=1.13, 95%CI(0.64, 1.63), $P<0.000$]、HAMA精神评分[MD=2.15, 95%CI(1.58, 2.73), $P<0.000$]、医院焦虑抑郁量表焦虑评分[MD=2.16, 95%CI(1.63, 2.69), $P<0.000$]、抑郁自评量表评分[MD=2.54, 95%CI(1.67, 3.42), $P<0.000$]显著低于对照组,不良反应发生率[RR=1.19, 95%CI(1.10, 1.28), $P<0.000$]和不良反应退出率[RR=2.85, 95%CI(1.18, 6.86), $P=0.02$]显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义。结论:度洛西汀治疗GAD疗效较好,但在使用时应密切关注不良反应。受纳入研究方法学的限制,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步证实。

关键词 度洛西汀;广泛性焦虑;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Duloxetine in Treatment of Generalized Anxiety Disorder

LIU Hai-lin^{1,2}, ZHANG Si-si¹, WU Qi-hong¹, LIU Ying-ju¹ (1.Dept. of Pharmacology, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2.Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Chongqing New North Zone, Chongqing 401121, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder (GAD) and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: PubMed, EMBase, Cochrane Library, CBM and VIP Database were retrieved to collect the randomized controlled trials (RCT) of duloxetine (test group) versus placebo (control group) in the treatment of GAD. After information collection and quality evaluation, Rev Man 5.2 was conducted for Meta-analysis. RESULTS: There were totally 5 RCTs, including 1465 patients. Meta-analysis results showed that the GAD HAMA total score [MD=3.16, 95%CI(2.31, 4.01), $P<0.000$], HAMA somatization score [MD=1.13, 95%CI(0.64, 1.63), $P<0.000$], HAMA psychiatric score [MD=2.15, 95%CI(1.58, 2.73), $P<0.000$], HADS anxiety score [MD=2.16, 95%CI(1.63, 2.69), $P<0.000$] and self-rating depression scale score [MD=2.54, 95%CI(1.67, 3.42), $P<0.000$] in test group were significantly lower than control group, the adverse reaction (ADR) incidence [RR=1.19, 95%CI(1.10, 1.28), $P<0.000$] and ADR exit rate [RR=2.85, 95%CI(1.18, 6.86), $P=0.02$] were significantly higher than control group. CONCLUSIONS: Duloxetine is an efficacious drug for GAD, but it needs to monitor the ADR. Due to the limitation of included studies, it remains to be verified by RCT with large sample and high quality.

KEYWORDS Duloxetine; Generalized anxiety disorder; Meta-analysis; Efficacy; Safety

- [5] 邢燕,邹宇,唐清体.氯雷他定、咪唑斯汀治疗慢性荨麻疹的疗效比较[J].四川医学,2009,30(1):67.
- [6] 彭刚.两种抗组织胺药治疗慢性特发性荨麻疹的临床研究[J].现代医药卫生,2007,23(15):2250.
- [7] 刘玲玲,朱学骏,姜薇,等.咪唑斯汀治疗慢性荨麻疹的随机双盲研究[J].中华皮肤科杂志,2003,36(6):306.
- [8] 吴国勤,金岚,李明,等.咪唑斯汀治疗慢性特发性荨麻疹临床研究[J].临床皮肤科杂志,2001,30(3):181.
- [9] 郭在培,张谊之,陈妍,等.咪唑斯汀治疗慢性特发性荨麻疹的随机双盲研究[J].华西医学,2003,18(4):482.
- [10] 徐佩红,袁定芬.咪唑斯汀治疗慢性特发性荨麻疹50例临床观察[J].中国中西医结合皮肤性病学期刊,2002,1(1):56.
- [11] 王华友,周贤刚.氯雷他定片治疗慢性荨麻疹的临床观察[J].中国皮肤性病学期刊,2008,22(7):443.
- [12] 张宏誉,李宏,岳凤敏,等.咪唑斯汀治疗慢性特发性荨麻疹的多中心随机平行组对照的临床试验报告[J].中华微生物学和免疫学杂志,2001,21(S2):56.

* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:023-61212810。E-mail:liuhailinaa@126.com

通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:遗传药理及精神药理。E-mail:liuyingjbh@yahoo.com.cn

(收稿日期:2014-09-14 修回日期:2015-03-07)

(编辑:申琳琳)

广泛性焦虑障碍(Generalized anxiety disorder, GAD)是以持续性且不可控制的担心、焦虑和紧张为核心症状的一种焦虑症^[1]。该类患者常伴发心悸、出汗、注意力不集中、睡眠障碍等其他生理及精神症状,可严重影响患者的工作和生活^[2]。美国流行病学调查显示,美国人群一生中GAD的患病率为4.1%,这与欧洲人群相差不大(4.3%~5.9%)^[2-3]。

度洛西汀为5-羟色胺(5-HT)及去甲肾上腺素(NE)再摄取双重抑制剂。2007年,美国食品药品监督管理局批准度洛西汀用于GAD的治疗。大量的临床研究表明,度洛西汀治疗GAD有较好的疗效,但有些研究发现度洛西汀治疗GAD在改善患者汉密尔顿(HAMA)躯体症状评分、抑郁自评量表评分(Self-rating depression scale, SDS)方面没有显著效果^[4]。鉴于此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了度洛西汀治疗GAD的临床疗效和安全性,以为临床治疗提供更多更高等级的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMBase、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库。检索时限均为各数据库建库起至2014年9月。英文检索词包括“Duloxetine”“Cymbalta”“Anxiety”“Anxiety disorders”“Generalized anxiety”“General anxiety disorder”;中文检索词包括“度洛西汀”“欣百达”“广泛性焦虑障碍”“焦虑症”等。同时,手工检索综述或纳入研究的参考文献,以减少漏检。两位评价员同时按照纳入与排除标准进行文献筛选,意见不一致时通过讨论解决。

1.2 纳入标准

1.2.1 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。

1.2.2 研究对象 符合美国精神病学学会主编的《精神疾病诊断与统计手册》(第4版)GAD诊断标准的患者,性别与年龄不限。

1.2.3 干预措施 试验组患者给予度洛西汀治疗,对照组患者给予安慰剂治疗。

1.2.4 结局指标 疗效指标包括①HAMA总评分、②HAMA躯体症状评分、③HAMA精神评分、④医院焦虑抑郁量表焦虑(HADS)评分、⑤SDS评分;安全性指标包括⑥不良反应发生率、⑦不良反应退出率(因为无法耐受不良反应而退出试验的患者数/总例数×100%)。

1.3 排除标准

1)半RCT;2)度洛西汀联合其他药物治疗的文献;3)重复发表的文献及综述;4)未提供数据用于分析的文献。

1.4 数据提取与方法学质量评价

按照预先设计好的表格,两位评价员独立从纳入的RCT中提取所需要的信息,包括第一作者、发表年限、纳入患者特征、样本量、干预措施、结局指标等内容。如果数据类型不符合要求或未提供数据,与作者联系获取。由两位评价员按照Cochrane系统评价员手册5.1.4版中RCT的偏倚风险评价标准评价纳入研究的方法学质量,评价内容包括:1)随机分配方法;2)分配方案的隐藏;3)盲法;4)有无不完整资料偏倚;5)有无选择性报道研究结果;6)其他偏倚。如有分歧则通过讨论解决。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.1统计软件进行分析,首先利用 I^2 及 q 检验分析纳入研究的临床异质性,如果各研究间无统计学异质性($I^2 \leq 50\%$ 且 $P > 0.1$),采用固定效应模型分析;反之,说明有统计学异质性,采用随机效应模型进行分析。计数资料采用相对危险度(Relative risk, RR)及95%可信区间(CI)表示;计量资料采用均数差(MD)及95%CI为效应量,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

初检出文献527篇,剔除重复文献96篇,再按照纳入和排除标准阅读题目与摘要后排除408篇,然后进行全文阅读,排除18篇,最后纳入5篇(项)RCT,合计1465例患者,其中试验组735例,对照组730例^[4-8]。纳入研究基本信息详见表1。

2.2 纳入研究质量评价结果

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	例数		年龄,岁		女性占比,%		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		试验组	对照组	
Wu WY(2011) ^[4]	108	102	37.3±11.9	38.0±12.0	46.3	54.9	15	度洛西汀60~120 mg, qd	安慰剂	①②③⑤⑥⑦
Mahableshwarkar AR(2013) ^[5]	156	157	39.5±12.3	36.8±12.1	72.4	62.2	8	度洛西汀60 mg, qd	安慰剂	①④⑤⑥⑦
Alaka KJ(2014) ^[6]	151	140	71.4±5.4	71.7±5.0	80.0	75.5	10	度洛西汀60~120 mg, qd	安慰剂	①②③④⑤⑥⑦
Nicolini H(2008) ^[7]	158	170	42.4±7.4	41.7±6.9	58.6	59.4	10	度洛西汀60~120 mg, qd	安慰剂	①②③④⑤⑥⑦
Hartford J(2007) ^[8]	162	161	40.4±13.6	40.1±13.1	64.2	62.2	10	度洛西汀60~120 mg, qd	安慰剂	①②③⑤⑥⑦

所有纳入研究均进行了分配隐藏,并且均使用了双盲的研究方法。对于随机序列的产生,有2项研究未进行明确报道^[5,8],所有的研究均无选择性报道,也没有发现其他偏倚,而且都采用了意向性(ITT)分析。纳入研究中3项是低风险^[4,6-7],2项为中等风险^[5,8]。纳入研究方法学质量评价结果详见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 HAMA总评分 5项研究报道了HAMA总评分,合计1465例患者^[4-8],各研究间无统计学异质性($P = 0.63, I^2 = 0$),采用固定效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者HAMA总评分显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=3.16, 95%CI(2.31, 4.01), $P < 0.000$]。

表2 纳入研究方法学质量评价结果

Tab 2 Results of methodological quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	失访退出及处理	选择性报告	其他偏倚
Wu WY(2011) ^[4]	计算机序列	是	双盲	54人失访,ITT意向分析	否	不清楚
Mahableshwarkar AR(2013) ^[5]	不清楚	是	双盲	86人失访,ITT意向分析	否	不清楚
Alaka KJ(2014) ^[6]	计算机序列	是	双盲	71人失访,ITT意向分析	否	不清楚
Nicolini H(2008) ^[7]	计算机序列	是	双盲	117人失访,ITT意向分析	否	不清楚
Hartford J(2007) ^[8]	不清楚	是	双盲	136人失访,ITT意向分析	否	不清楚

2.3.2 HAMA躯体评分 4项研究报道了HAMA躯体评分,

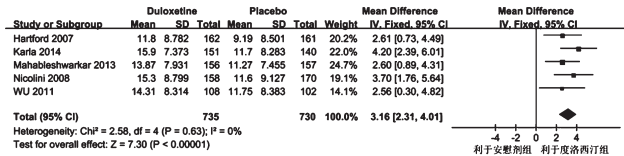


图1 两组患者HAMA总评分的Meta分析森林图

Fig 1 Meta-analysis forest plot of HAMA total score in 2 groups

合计1152例患者^[4,6-8],各研究间无统计学异质性($P=0.51, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者HAMA躯体评分显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=1.13,95%CI(0.64,1.63), $P<0.000$]。

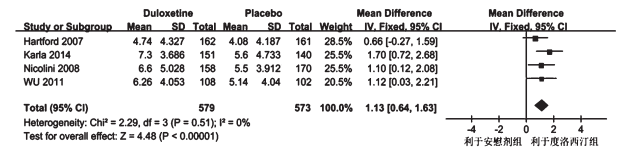


图2 两组患者HAMA躯体症状评分的Meta分析森林图

Fig 2 Meta-analysis forest plot of HAMA somatization score in 2 groups

2.3.3 HAMA精神评分 4项研究报道了HAMA精神评分,合计1152例患者^[4,6-8],各研究间无统计学异质性($P=0.47, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者HAMA精神评分显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=2.15,95%CI(1.58,2.73), $P<0.000$]。

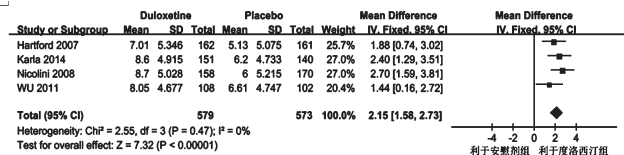


图3 两组患者HAMA精神评分的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis forest plot of HAMA psychiatric symptoms score in 2 groups

2.3.4 HADS焦虑评分 4项研究报道了HADS焦虑评分,合计1255例患者^[5-8],各研究间无统计学异质性($P=0.45, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者HADS焦虑评分显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=2.16,95%CI(1.63,2.69), $P<0.000$]。

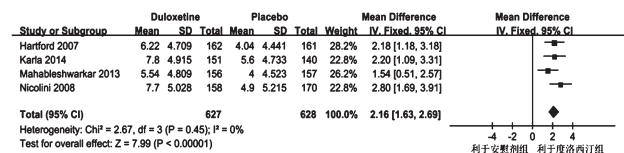


图4 两组患者HADS焦虑评分的Meta分析森林图

Fig 4 Meta-analysis forest plot of HADS anxiety score in 2 groups

2.3.5 SDS评分 4项研究报道了SDS评分,合计1142例患者^[4-7],各研究间无统计学异质性($P=0.66, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者SDS评分显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=2.54,95%CI(1.67,3.42), $P<0.000$]。

2.3.6 不良反应发生率 4项研究报道了不良反应发生率,合计1137例患者^[4-8],各研究间无统计学异质性($P=0.72, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图6。Meta分析结果显示,试

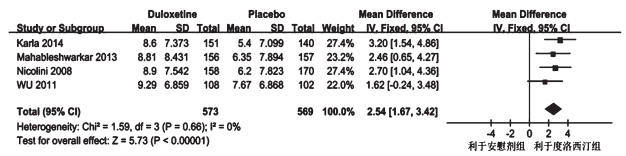


图5 两组患者SDS评分的Meta分析森林图

Fig 5 Meta-analysis forest plot of SDS score in 2 groups
试验组患者不良反应发生率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=1.19,95%CI(1.10,1.28), $P<0.000$]。

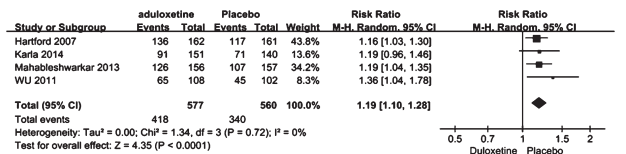


图6 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Meta-analysis forest plot of ADR incidence in 2 groups

2.3.7 不良反应退出率 5项研究报道了不良反应退出率,合计1465例患者^[4-8],各研究间有统计学异质性($P=0.001, I^2=78%$),采用随机效应模型分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患者不良反应退出率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=2.85,95%CI(1.18,6.86), $P=0.02$]。

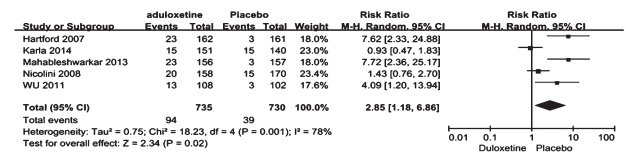


图7 两组患者不良反应退出率的Meta分析森林图

Fig 7 Meta-analysis forest plot of ADR exit rate in 2 groups

3 讨论

GAD为一种常见的精神障碍,本次Meta分析结果发现,度洛西汀可以显著改善GAD患者各项精神评分,但其不良反应发生率亦较高。本研究结果与Davidson J等^[9]报道的1篇包含4项RCT的关联性分析结果一致。该研究纳入的患者主要为>65岁的老年患者,给予度洛西汀不同剂量(60~120 mg/d)治疗GAD 10周,其中2项研究同时与安慰剂及文拉法辛比较。结果发现,度洛西汀和文拉法辛可以显著改善GAD患者HAMA总评分、HADS及SDS评分。Baldwin D等^[10]进行了1项纳入46项RCT、包含3249例患者的网状Meta分析,比较了在美国被批准用于GAD治疗的常用药物的疗效和安全性(主要包括度洛西汀、艾司西酞普兰、帕罗西汀、普瑞巴林及文拉法辛)。结果表明,5个药物均能显著改善GAD患者各项精神评分,且度洛西汀、普瑞巴林在治疗的初始阶段即能缓解患者各项症状。此外,度洛西汀的疗效在第1周时就与安慰剂分离,而文拉法辛的疗效则延迟到第2周,提示度洛西汀可能较文拉法辛起效快^[11]。

本次研究结果发现,度洛西汀有明显的副作用及较差的依从性,但其对照对象服用的是安慰剂。众所周知,几乎所有的精神类药物均有一定的副作用及较差的依从性。既往常采用苯二氮草类药物如阿普唑仑、艾司唑仑等治疗,疗效肯定,但因其有明显的依赖性及其潜在的成瘾性限制了长期应用。而三环类药物由于口干、头昏、视物模糊等不良反应较多,在疗程早期患者常因依从性差而中断治疗^[12]。度洛西汀治疗GAD过程中最常见的不良反应为头晕,发生率约为30%~40%,同时

也是患者中断治疗最常见的原因^[12]。其他常见的不良反应主要包括便秘、口干、嗜睡、食欲降低、性欲降低等,以上不良反应主要表现为轻到中度,因上述不良反应退出研究的发生率约为2.4%~20.2%^[13]。严重不良反应主要包括上腹部疼痛、焦虑加重、心肌梗死、支气管炎、腹泻等,但有研究显示上述严重不良反应发生率与安慰剂组比较无显著性差异^[14]。本次纳入的5项研究,仅有1篇报道了1例因腹泻导致死亡的严重不良反应,其余报道的不良反应主要为轻到中度的不良反应,而这也是发生病例脱落的主要原因,此结果与Baldwin D等^[10]的报道结果相似。这说明度洛西汀治疗GAD的一般不良反应发生率较高,但多较轻微,而严重不良反应发生率较低,故可认为度洛西汀治疗GAD是相对安全的。同时,提示临床使用度洛西汀治疗GAD过程中应密切关注不良反应发生情况。

本次Meta分析纳入的5项研究均为多中心随机双盲对照试验,虽然文献质量较高,但仍存在下列局限性:(1)各项RCT的脱落率偏高(22.5%~32.5%),提示存在高风险的不完整资料偏倚。(2)文献检索时语种限定为中文和英文,检索的数据库有限,结果可能存在选择性偏倚。(3)纳入的RCT均为已发表的期刊文献,缺乏未发表的文献和其他非传统文献来源的证据,可能存在发表偏倚。(4)由于目前关于度洛西汀与其他用于治疗GAD药物的比较研究较少,导致纳入研究数量较小,无法得到更全面的疗效与安全性方面的评价。

综上所述,度洛西汀治疗GAD疗效较好,但一般不良反应发生率较高,临床在使用时应密切关注患者耐受情况。受纳入研究方法学的限制,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步证实。

参考文献

[1] Wittchen HU, Kessler RC, Beesdo K, et al. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management[J]. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63 (Suppl 8):24.

[2] Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder[J]. *Lancet*, 2006, 368(9553):2156.

[3] Grant BF, Dawson DA, Stinson FS, et al. Prevalence correlates, comorbidity, and comparative disability of DSM-IV generalized anxiety disorder in the USA: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions[J]. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69(7):1033.

[4] Wu WY, Wang G, Ball SG, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with generalized anxiety disorder in China[J]. *Chin Med J*, 2011, 124(20):3260.

[5] Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, et al. A ra-

ndomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder[J]. *Int J Clin Pract*, 2014, 68(1):49.

[6] Alaka KJ, Noble W, Montejó A, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of older adult patients with generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014, 29(9):978.

[7] Nicolini H, Bakish D, Duenas H, et al. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial[J]. *Psychol Med*, 2009, 39(2):267.

[8] Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, et al. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2007, 22(3):167.

[9] Davidson J, Allgulander C, Pollack MH, et al. Efficacy and tolerability of duloxetine in elderly patients with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of four randomized, double blind, placebo-controlled studies[J]. *Psychopharmacol Clin Exp*, 2008, 23(6):519.

[10] Baldwin D, Woods R, Lawson R, et al. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis[J]. *British Medical Journal*, 2011, doi:10.1136/bmj.d1199.

[11] Praveen VJ, Dennis SC, Andrew WG. Neurobiology of generalized anxiety disorder [J]. *Psychiatric Clinics of North America*, 2001, 24(1):75.

[12] Susan GK, James MR, Melissa ES, et al. Duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder[J]. *Expert Rev*, 2009, 9(2):155.

[13] Wright A, Vandenberg C. Duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder[J]. *Int J Gen Med*, 2009, 18(2):153.

[14] Khan AY, Macaluso M. Duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: a review[J]. *Neuropsychiatric Dis Treat*, 2009, 5:23.

(收稿日期:2014-12-18 修回日期:2015-03-12)

(编辑:申琳琳)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅