

艾司西酞普兰对比帕罗西汀治疗中国老年抑郁症患者疗效与安全性的系统评价

张杰^{1*}, 骆洪², 杜彪^{3#}(1.川北医学院药学院, 四川南充 637000; 2.重庆市沙坪坝区陈家桥医院药学部, 重庆 413000; 3.重庆三峡中心医院药学部, 重庆 404000)

中图分类号 R972.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)27-3809-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.27.24

摘要 目的:系统评价艾司西酞普兰对比帕罗西汀治疗中国老年抑郁症患者的疗效与安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库,收集艾司西酞普兰(试验组)对比帕罗西汀(对照组)治疗中国老年抑郁症患者的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取和质量评价后,采用Rev Man 4.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入14项RCT,合计1148例患者。Meta分析结果显示,试验组患者痊愈率[OR=1.20, 95%CI(0.93, 1.53), $P=0.16$]、显效率[OR=1.23, 95%CI(0.94, 1.61), $P=0.12$]、头痛发生率[OR=0.81, 95%CI(0.40, 1.65), $P>0.05$]、心动过速发生率[OR=0.37, 95%CI(0.09, 1.52), $P>0.05$]、失眠发生率[OR=1.26, 95%CI(0.33, 4.82), $P>0.05$]、震颤发生率[OR=0.31, 95%CI(0.04, 2.24), $P>0.05$]与对照组比较,差异均无统计学意义;试验组患者口干发生率[OR=0.50, 95%CI(0.31, 0.80), $P<0.05$]、恶心发生率[OR=0.49, 95%CI(0.36, 0.66), $P<0.05$]、出汗发生率[OR=0.31, 95%CI(0.15, 0.62), $P<0.05$]、便秘发生率[OR=0.31, 95%CI(0.15, 0.64), $P<0.05$]、头晕发生率[OR=0.38, 95%CI(0.20, 0.72), $P<0.05$]、厌食发生率[OR=0.45, 95%CI(0.21, 0.99), $P<0.05$]均显著低于对照组,差异均有统计学意义。结论:艾司西酞普兰与帕罗西汀治疗中国老年抑郁症患者的疗效相当,但艾司西酞普兰的安全性优于帕罗西汀。但受纳入研究方法学质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本RCT加以验证。

关键词 艾司西酞普兰;帕罗西汀;老年;抑郁症;疗效;安全性;系统评价

Systematic Review of Escitalopram versus Paroxetine in Treatment of Senile Patients with Depression in China

ZHANG Jie¹, LUO Hong², DU Biao³(1.School of Pharmacy, North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China; 2.Dept. of Pharmacy, Chenjiaqiao Hospital of Chongqing Shapingba District, Chongqing 413000, China; 3.Dept. of Pharmacy, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of escitalopram versus paroxetine in treatment of senile patients with depression in China, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from CJFD, VIP, Wanfang database, CBM database, randomized controlled trials (RCT) of escitalopram (test group) versus paroxetine (control group) in the treatment of senile patients with depression in China were collected. After quality evaluation and data extract, Meta-analysis was performed by using Rev Man 4.2 statistics software. RESULTS: A total of 14 RCT were included, involving 1148 patients. Results of Meta-analysis showed there was no significant difference in the cure rate[OR=1.20, 95% CI(0.93, 1.53), $P=0.16$], significant effective rate[OR=1.23, 95% CI(0.94, 1.61), $P=0.12$], the incidences of headache[OR=0.81, 95% CI(0.40, 1.65), $P>0.05$], the incidences of tachycardia [OR=0.37, 95% CI(0.09, 1.52), $P>0.05$], the incidences of insomnia [OR=1.26, 95% CI(0.33, 4.82), $P>0.05$] and the incidences of tremor [OR=0.31, 95% CI(0.04, 2.24), $P>0.05$] between test group and control group; the incidences of xerostomia[OR=0.50, 95% CI(0.31, 0.80), $P<0.05$], the incidences of nausea[OR=0.49, 95% CI(0.36, 0.66), $P<0.05$], the incidences of sweating [OR=0.31, 95% CI(0.15, 0.62), $P<0.05$], the incidences of constipation[OR=0.31, 95% CI(0.15, 0.64), $P<0.05$], the incidences of dizziness[OR=0.38, 95% CI(0.20, 0.72), $P<0.05$] and the incidences of anorexia[OR=0.45, 95% CI(0.21, 0.99), $P<0.05$] in test group were significantly lower than control group, there were significant differences in 2 groups. CONCLUSIONS: The efficacy of escitalopram and paroxetine is similar in the treatment of senile patients with depression, however, the safety of escitalopram is better than paroxetine. Due to the 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.

KEYWORDS Escitalopram; Paroxetine; Senile patients; Depression; Effect; Safety; Systematic review

老年抑郁是老年期常见的功能性精神障碍之一,是严重影响老年人精神健康的主要病症,应引起临床医师高度重视^[1]。艾司西酞普兰治疗老年抑郁症疗效好、不良反应少,

具有一定优势^[2];帕罗西汀也广泛用于老年抑郁症的治疗^[3]。但目前关于两药治疗老年抑郁症疗效与安全性的系统评价尚未见文献报道,因此本研究采用Meta分析的方法对其进行了系统评价,以为临床治疗提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内公开发表的随机对照试验(RCT);无论

* 药师, 硕士研究生。研究方向:循证药学。电话:023-58103184。E-mail:Zhanji1986@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:循证药学。电话:023-58103184。E-mail:dubiao1967@yahoo.com.cn

是否隐藏分组及采用盲法。语种限定为中文。

1.1.2 研究对象 中国老年抑郁症患者;诊断标准符合《中国精神障碍分类与诊断标准》(第三版)(Chinese Classification of Mental Disorders Version 3, CCMD-3);年龄≥65岁;汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD, 17项)总分≥18分;简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE, 16项)总分≥20分。排除:①患有严重躯体疾病和脑器质性疾病;②非抑郁症(包括心境恶劣或精神病性抑郁);③精神分裂症;④药物滥用病史;⑤正在服用其他抗抑郁药或抗精神病药物;⑥正在接受心理行为治疗;⑦有明显自杀倾向者。

1.1.3 干预措施 试验组患者口服艾司西酞普兰,对照组患者口服帕罗西汀。在治疗期间,所有患者均单一给药,不合并其他抗精神病药及抗抑郁药,但可酌情短期合用苯二氮类辅助患者睡眠。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括痊愈率和显效率;安全性指标指不良反应(口干、恶心、出汗、便秘、头痛、头晕、心动过速、厌食、失眠、震颤)发生率。

1.1.5 排除标准 ①回顾性研究;②不能提供有效数据作综合分析的文献;③研究对象为已用药物治疗的老年抑郁症患者。

1.2 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库,检索时限均为1994年1月-2013年12月。检索关键词包括:“帕罗西汀”“艾司西酞普兰”“老年抑郁症”“老年抑郁治疗”“抑郁症”。

1.3 资料提取和质量评价

由两位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,如遇分歧则由第三位评价员协助解决。提取文献资料后,再进行质量评价。纳入研究的方法学质量评价采用Jadad评分标准^[4]进行判定:(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)有无退出和失访,退出和失访是否采用意向分析。具体评分方法:描述随机1分,描述具体随机方法加1分;描述双盲1分,介绍具体双盲方法加1分;若有退出失访病例并描述了退出失访原因1分。总分为5分,得分≥3分为高质量文献。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 4.2统计软件进行数据分析,分类变量采用比值比(OR)为效应分析统计量,区间估计采用95%可信区间(CI)。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究间无统计学异质性($P>0.05, I^2<50%$),采用固定效应模型^[4]进行Meta分析;反之,采用随机效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按相应检索式检索,并根据纳入与排除标准,最终纳入14篇(项)研究^[5-18],合计1148例患者。纳入的14项研究中患者例数为24~85例;干预时间为6~8周;干预措施:试验组患者口服艾司西酞普兰2.5~20 mg/d,对照组患者口服帕罗西汀10~60 mg/d。

2.2 纳入研究质量评价

纳入的14项RCT均对患者的基线情况进行了报道,各项RCT的基线情况无统计学差异,均在文中提及了随机,随机质量尚可^[5-18];3项RCT介绍了具体随机方法^[7,9-10];14项RCT均未提及具体的分配隐藏方案和采用的盲法^[5-18];1项RCT报道了退出

失访情况^[7]。文献评分:1篇得分3分^[7],2篇得分2分^[9-10],其余得分1分^[5-6,11-18]。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 痊愈率 14项研究(共1148例患者)报道了痊愈率^[5-18],各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,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=1.20, 95% CI(0.93, 1.53), $P=0.16$]。

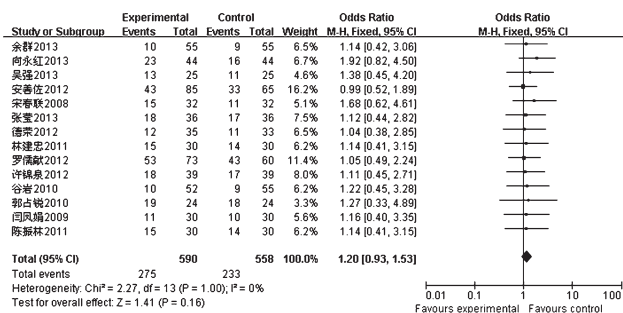


图1 两组患者痊愈率的Meta分析森林图

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

2.3.2 显效率 14项研究(共1148例患者)报道了显效率^[5-18],各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者显效率比较,差异无统计学意义[OR=1.23, 95% CI(0.94, 1.61), $P=0.12$]。

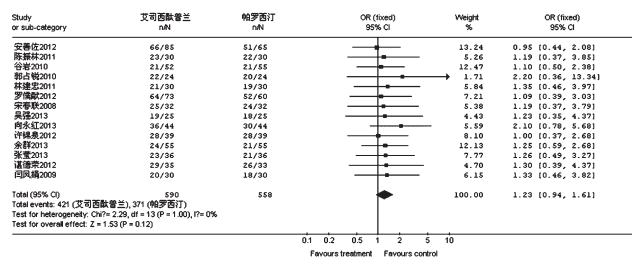


图2 两组患者显效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of significant effective rate in 2 groups

2.3.3 不良反应发生率 9项研究(共712例患者)报道了不良反应发生率^[5-7,9-12,15-16]。试验组患者口干、恶心、出汗、便秘、头晕和厌食的发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

2.4 发表偏倚分析

选取痊愈率、显效率两个指标,绘制倒漏斗图。结果,各散点沿无效线两侧基本对称分布,且落在可信限内,图似倒漏斗状,表明本研究无显著性发表偏倚,详见图3、图4。

3 讨论

老年抑郁症患者在药物治疗过程中首先应考虑安全性问题^[19],其次才是疗效。艾司西酞普兰是选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂西酞普兰的一种外消旋混合物中的主要活性成分,具有更强的5-HT转运体抑制作用,该药能同时与细胞突触前膜的5-HT结合位点和变构位点结合,既增强了对5-HT的再摄取抑制,同时又增加5-HT的释放,从而缩短起效时间^[20]。同时,该药对肾上腺素受体、胆碱能受体以及多巴胺受体的结合能力较弱,因此不良反应发生率较低。

Meta分析是对具有相同研究目的单个独立研究文献进

表 1 不良反应发生率的 Meta 分析结果

Tab 1 Meta-analysis results of adverse reactions

不良反应发生率	研究个数	不良反应发生率, %		χ^2	P	OR	95%CI
		试验组	对照组				
口干	7 ^[5-7,10,12,15-16]	9.43	17.77	8.12	<0.05	0.50	0.31,0.80
恶心	9 ^[5-7,9-12,15-16]	9.94	16.00	21.85	<0.05	0.49	0.36,0.66
出汗	4 ^[5,7,10,16]	5.06	16.77	11.02	<0.05	0.31	0.15,0.62
便秘	6 ^[5-7,10,12,16]	2.68	9.16	10.01	<0.05	0.31	0.15,0.64
头痛	7 ^[5,7,9,10,12,15-16]	5.05	6.27	0.33	>0.05	0.81	0.40,1.65
头晕	7 ^[5-7,9,11-12,15]	4.86	10.87	8.59	<0.05	0.38	0.20,0.72
心动过速	2 ^[5,7]	2.38	6.90	1.90	>0.05	0.37	0.09,1.52
厌食	2 ^[11-12]	9.26	17.20	3.92	<0.05	0.45	0.21,0.99
失眠	3 ^[6,9,15]	5.21	4.17	0.12	>0.05	1.26	0.33,4.82
震颤	2 ^[6,13]	0.97	4.44	1.35	>0.05	0.31	0.04,2.24

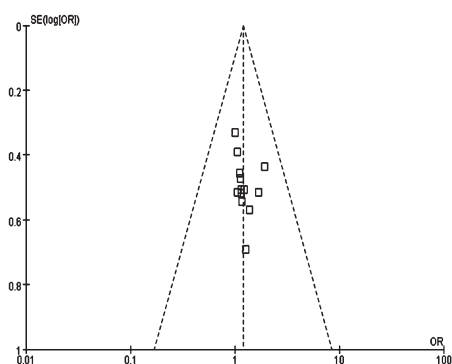


图 3 痊愈率的倒漏斗图

Fig 3 Invert funnel plot of M cure rate

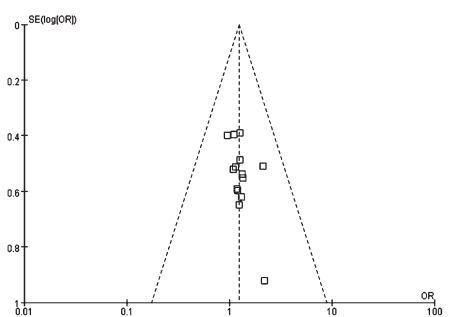


图 4 显效率的倒漏斗图

Fig 4 Invert funnel plot of significant effective rate

行系统评价,有助于对干预的全局性效果提供较为精确的估计,单个独立研究的发现不尽相同甚至相互矛盾,很难直接得出某种干预效果的直接结论,Meta分析则提供了回答总体性结论的方法,从而克服了单个独立研究必然存在的偏倚^[21]。本研究采用固定效应模型对入选的 14 项 RCT 进行系统评价,结果显示艾司西酞普兰治疗老年抑郁症的显效率和痊愈率与帕罗西汀相当,但不良反应发生率显著低于帕罗西汀。

本次研究纳入的文献均采用随机分组的方法,且两组在病种、性别、年龄、病情程度方面均衡分布,具有可比性;但是由于纳入研究质量不高,可能会影响研究结果的可靠性,因此还需要更多严格的 RCT 来加以证实。

参考文献

[1] 李霞,谭洪华,王树峰.艾司西酞普兰与西酞普兰治疗老年性抑郁症对照研究[J].河北北方学院学报:自然科学版,2013,29(1):82.
 [2] 张焱.艾司西酞普兰与帕罗西汀治疗老年抑郁症有效性

与安全性研究[J].中国民康医学,2013,25(6):75.

[3] 齐跃.艾司西酞普兰治疗老年抑郁症的疗效和安全性[J].中国实用神经疾病杂志,2012,15(18):76.
 [4] Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials [J]. *BMJ*, 2001, 323(7 303):42.
 [5] 宋春联,奈效祯,孙小华.艾司西酞普兰与帕罗西汀治疗老年抑郁症对照研究[J].医药论坛杂志,2008,29(17):25.
 [6] 闫凤娟,刘雪峰.艾司西酞普兰与帕罗西汀治疗老年抑郁症对照研究[J].中国民康医学,2009,21(9):1 003.
 [7] 谷岩,姜涛,郭建兵,等.艾司西酞普兰与帕罗西汀治疗老年性抑郁症对照研究[J].中国心理卫生杂志,2010,24(6):445.
 [8] 郭占锐,殷凤娟,魏晓艳.艾司西酞普兰治疗老年抑郁症对照研究[J].临床精神医学杂志,2010,20(5):348.
 [9] 陈振林,于海鹏.艾司西酞普兰治疗老年抑郁症的临床疗效观察[J].上海医药,2011,32(10):490.
 [10] 林建忠,周秀玉.艾司西酞普兰与帕罗西汀治疗老年期抑郁症 60 例的对照研究[J].中国民康医学,2011,23(3):307.
 [11] 谌德荣,栾晓英.艾司西酞普兰与帕罗西汀治疗老年抑郁症对照研究[J].临床心身疾病杂志,2012,18(5):420.
 [12] 罗儒献.艾司西酞普兰治疗老年抑郁症患者 73 例[J].中国老年学杂志,2012,32(18):4 068.
 [13] 许锦泉,陈志雄,谢桂兰.艾司西酞普兰与帕罗西汀治疗老年抑郁症的对比分析[J].中国农村卫生,2012(22):268.
 [14] 安善佐.艾司西酞普兰与帕罗西汀治疗老年性抑郁症分析[J].健康必读,2012,11(2):382.
 [15] 张莹.艾司西酞普兰与帕罗西汀治疗老年抑郁症 72 例对照研究[J].现代诊断与治疗,2013,24(7):1 633.
 [16] 向永红,田小元.艾司西酞普兰与帕罗西汀治疗老年抑郁症对比分析[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(23):56.
 [17] 余群,万纯.艾司西酞普兰与帕罗西汀治疗老年性抑郁症对照研究[J].医学信息,2013,26(8):569.
 [18] 吴强,魏晓艳,连卓.艾司西酞普兰与帕罗西汀治疗老年期抑郁症对照研究[J].社区医学杂志,2013,11(17):4.
 [19] 时立姐,安彦敏,赵惠芳,等.艾司西酞普兰与帕罗西汀治疗老年抑郁症的对照研究[J].河北医药,2011,33(5):711.

西妥昔单抗辅助化疗治疗进展期非小细胞肺癌疗效和安全性的Meta分析

肖悦*,任春丽,缪李丽[#](重庆医科大学附属永川医院呼吸内科,重庆 402160)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)27-3812-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.27.25

摘要 目的:系统评价西妥昔单抗辅助化疗治疗进展期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效与安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、中国期刊全文数据库、万方数据库,收集西妥昔单抗辅助化疗(试验组)对比单纯化疗(对照组)治疗 NSCLC 的随机对照试验(RCT),提取资料并对纳入的研究进行质量评价后,采用 Rev Man 5.2 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 8 项 RCT,合计 2 367 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者 1 年生存率[OR=1.33,95%CI(1.08,1.64), $P=0.006$]、部分缓解率[OR=1.48,95%CI(1.23,1.78), $P<0.001$]、总有效率[OR=1.34,95%CI(1.19,1.51), $P<0.001$]、白细胞减少发生率[OR=1.50,95%CI(1.23,1.83), $P<0.001$]、皮疹发生率[OR=53.26,95%CI(13.09,216.65), $P<0.001$]、输液反应发生率[OR=3.72,95%CI(1.86,7.42), $P<0.001$]均显著高于对照组,差异均有统计学意义;完全缓解率[OR=1.57,95%CI(0.91,2.70), $P=0.11$]和其他各项不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:西妥昔单抗辅助化疗治疗进展期 NSCLC 疗效较好,但应防止不良反应的发生。受纳入研究方法论的限制,该结论有待大样本、高质量的 RCT 进一步验证。

关键词 西妥昔单抗;非小细胞肺癌;Meta 分析;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Cetuximab in the Adjuvant Chemotherapy Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer: a Meta-analysis

XIAO Yue, REN Chun-li, MIAO Li-li (Dept. Of Respiratory Medicine, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of cetuximab in the adjuvant chemotherapy treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, CJFD and Wanfang database, randomized controlled trials (RCT) about cetuximab adjuvant chemotherapy (test group) versus single chemotherapy (control group) in the treatment of advanced NSCLC were collected, and Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 statistical software after extracting data and evaluating quality. RESULTS: A total of 8 RCT were included, involving 2 367 patients. Results of Meta-analysis showed survival rate in 1 year [OR=1.33, 95%CI(1.08, 1.64), $P=0.006$], partial remission rate [OR=1.48, 95%CI(1.23, 1.78), $P<0.001$], total effective rate [OR=1.34, 95%CI(1.19, 1.51), $P<0.001$], incidence of leucopenia [OR=1.50, 95%CI(1.23, 1.83), $P<0.001$], incidence of rash [OR=53.26, 95%CI(13.09, 216.65), $P<0.001$] and incidence of infusion reactions [OR=3.72, 95%CI(1.86, 7.42), $P<0.001$] in test group were significantly higher than those of control group, there were significant differences in 2 groups. However, there were no significant differences in the complete remission rate [OR=1.57, 95%CI(0.91, 2.70), $P=0.11$] and incidences of other ADR ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Cetuximab has good efficacy in the adjuvant chemotherapy treatment of advanced NSCLC, however, the incidence of ADR should be prevented in clinic. Duo to the methodology limit of included studies, large-scale and high quality RCT are required for further validation of the conclusions.

KEYWORDS Cetuximab; Non-small cell lung cancer; Meta-analysis; Efficacy; Safety

进展期非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)早期缺乏典型症状,约40%患者在确诊时已是不能手术切除的转移性IV期肿瘤^[1-2]。对这一患者群而言,系统化疗或酪氨酸激酶抑制剂治疗(特别是对存在肿瘤表皮生长因子受体基因激活突变的患者)是延长生存期、提高生活质量的

首选方案^[3-8]。一系列的随机试验已经显示,不同组合的方案在 NSCLC 的一线治疗中有类似的疗效^[7-11]。若在两类药物基础上再增加一类细胞毒性药物,会增加药物毒性而不提高总生存率^[8,12-13]。西妥昔单抗是一种对抗表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)的单克隆抗体。2009年,

[20] 孔晓明,朱德发,张许来,等.艾司西酞普兰对老年期抑郁

* 主治医师,硕士。研究方向:肺癌。电话:023-85368411。
E-mail:9101572@qq.com

[#] 通信作者:主任医师,教授,硕士。研究方向:急性肺损伤。电话:023-85381522。E-mail:miaolili@163.com

症的疗效[J].中国临床保健杂志,2012,15(2):122.

[21] 王家良.循证医学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2005:60.

(收稿日期:2014-12-24 修回日期:2015-07-28)

(编辑:刘柳)