

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.07.018

文章编号: 1005-8982(2016)07-0078-06

阿立哌唑与奥氮平对精神分裂症患者 血糖、血脂影响的 Meta 分析*

邹卿¹, 孙伟铭², 袁也丰¹, 童恋茹¹, 姜超¹

(南昌大学第一附属医院 1.心身科,2.康复科 江西 南昌 330006)

摘要:目的 利用 Meta 分析的方法评估阿立哌唑与奥氮平对精神分裂症患者血糖、血脂的差异。**方法** 计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Elsevier、Cochrane Library 等并手工检索杂志、书籍等相关资料,检索时间为 2011 年 1 月 1 日 -2015 年 7 月 31 日,对有关阿立哌唑与奥氮平治疗精神分裂症患者的随机对照研究资料进行全面收集,在质量评价的基础上,利用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 9 篇随机对照研究(915 例患者)进行 Meta 分析,结果显示,干预结束后服用奥氮平的精神分裂症患者空腹血糖要高于阿立哌唑组[MD=-0.37,95%CI(-0.53,-0.21)],差异有统计学意义($P=0.000$);干预结束后奥氮平组的血三酰甘油水平要高于阿立哌唑组[MD=-0.22,95%CI(-0.29,-0.15)],差异有统计学意义($P=0.000$);干预结束后服用奥氮平组的血胆固醇水平要高于阿立哌唑组[MD=-0.42,95%CI(-0.54,-0.29)],差异有统计学意义($P=0.000$)。**结论** 奥氮平较阿立哌唑更易引起精神分裂症患者血糖、血脂紊乱。

关键词: 阿立哌唑;奥氮平;随机对照试验;精神分裂症;Meta 分析

中图分类号: R749.3

文献标识码: B

Effect of Aripiprazole and Olanzapine on blood glucose and lipids of patients with schizophrenia: meta-analysis*

Qing Zou¹, Wei-ming Sun², Ye-feng Yuan¹, Lian-ru Tong¹, Chao Jiang¹

(1. Department of Psychosomatic Medicine, 2. Department of Rehabilitation, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

Abstract: Objective To evaluate the side effects of Aripiprazole and Olanzapine on blood glucose and blood lipids of patients with schizophrenia using meta-analysis. **Methods** The databases such as CBM, VIP, CNKI, WanFang, PubMed, Elsevier and Cochrane Library, etc. were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) from January 1, 2011 to July 31, 2015, and the relevant Internet literature and books were also searched by hand. The literature quality was independently evaluated and cross-checked by three reviewers according to the Cochrane collaboration bias scale, and meta-analysis was applied to the results of homogeneous studies with RevMan 5.2 software. **Results** A total of 9 randomized controlled studies (915 patients) were included. The meta-analysis results showed that the levels of fasting blood glucose, triglycerides and cholesterol of the patients with schizophrenia significantly increased after taking regular doses of Olanzapine compared to those taking Aripiprazole ($P < 0.05$). **Conclusions** Aripiprazole is more secure than Olanzapine in aspects of blood glucose, blood lipids and other side-reactions in patients with schizophrenia.

Keywords: Aripiprazole; Olanzapine; randomized controlled trial; schizophrenia; meta-analysis

收稿日期:2015-10-26

* 基金项目:江西省研究生创新项目(No:YC2015-S095)

[通信作者] 袁也丰, E-mail: yuaneyefen@sina.com

精神分裂症是一种尚未完全明确病因的常见精神疾病,是危害人类健康的一大顽疾,在世界人口中的患病率大约为 1%^[1]。精神分裂症多起病于青壮年,常有感知、思维、情感、行为等多方面的障碍和精神活动的不协调,一般无意识障碍和明显的智能障碍,病程多迁延^[2]。非典型抗精神病药物克服传统多巴胺(Dopamine, DA)受体阻滞剂的锥体外系不良反应的高发生率及对阴性症状疗效差的缺点,目前已被推荐用于抗精神分裂症的一线用药。随着非典型抗精神病药物广泛应用于临床,血糖、血脂等代谢紊乱的不良反应日益明显,成为心血管疾病的潜在危险因素,引起学者的关注。本研究以阿立哌唑和奥氮平为临床上常用的抗精神病药物代表,采用 Meta 分析的方法,评估服用这两种抗精神病药物的精神分裂症患者血糖、血脂的差异,为临床的合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),排除非随机试验、摘要、综述文章、病例报告、临床观察资料。纳入标准:①按中国诊断分类系统及诊断标准(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders, CCMD-3)^[3]或符合疾病和有关健康问题的国际统计分类第 10 次修订本(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision, ICD-10)^[4]、美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM-IV)^[5]确诊的精神分裂症患者;②年龄在 18~55 岁,民族不限,性别不限;③周前未服用抗精神病药治疗;④研究试验中单独采用阿立哌唑或奥氮平抗精神病治疗;⑤能提供 Meta 分析所需的信息,包括样本含量,随机化隐藏的程度。排除标准:①排外精神分裂症合并糖尿病、高血脂、糖耐量异常的患者;②除外精神活性物质、酒精及器质性引起的精神障碍;③排除孕妇、哺乳期妇女及特殊人群精神疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 干预措施 治疗组予阿立哌唑(Aripiprazole)单一抗精神病治疗,对照组予以奥氮平(Olanzapine)单一抗精神病治疗,治疗剂量在有效治疗剂量内,治疗期间联合其他抗精神病药或期间改用其他抗精神

病药治疗的研究除外。干预时间 >8 周。治疗组与对照组不良代谢指标:空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、三酰甘油(Triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)。

1.2.2 检索策略 计算机检索中国知网、中国生物医学文献数据库、维普数据库、万方数据库、PubMed、Elsevier、Cochrane Library,检索时间 2011 年-2015 年 7 月 31 日。以阿立哌唑、奥氮平、精神分裂症进行主题词检索,联合自由词:血糖、三酰甘油、胆固醇。

由 2 名研究者根据纳入与排除标准独立选择试验并用统一的提取表提取资料后交叉核对,如有分歧,讨论解决,或交第 3 位研究者协助解决。纳入文献数据资料不全时,与原作者联系获取原始数据资料。资料的提取主要包括:①研究来源:研究 ID,文献出处,发表年限;②研究方法:研究设计,研究时间,序列产生,分配隐藏,盲法;③研究对象:总数,年龄,性别,诊断标准,干预措施,干预时间;④结局:结局指标,测量单位。

1.2.3 文献质量评价 采用 Cochrane 协作网研究偏倚风险评价工具,工具由两部分 6 个特殊域组成,包括序列产生、分配隐藏、盲法、不完全结局数据、选择性结局报告与其他偏倚来源。系统评价者通过回答一个关于与条目相关研究恰当性的预先指定问题来完成评价。是:低偏倚风险;否:高偏倚风险;不清楚:不清楚或不知道偏倚风险^[6]。

1.3 统计学方法

采用 RevMan 5.2 统计软件进行 Meta 分析,各研究间的异质性采用 Q 检验和 I² 统计。其中 Q 检验的 P 值 >0.10 或者 I²<50%,认为研究间的异质性无统计学意义,采用固定效应模型;反之,采用随机效应模型。当研究间出现异质性应尽量找出异质性的来源。效应指标采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)及 95%置信区间(confidence interval, CI)表示疗效分析统计量。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得 542 篇文献。阅读文题和摘要后,排除重复报道、无关试验和综述等得到文献 42 篇,通过阅读全文再做进一步筛选,最终纳入 9 个 RCT。共 915 例患者,其中实验组 440 例,对照组 450 例。纳入研究的一般特征见附表。根据纳入研究特征,利用 RevMan 5.2 制作偏倚风险表及偏倚风险概述,

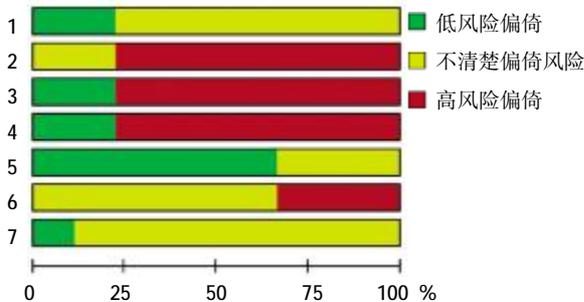
附表 纳入研究的一般特征

编号	作者	发表年份	干预措施	例数	平均年龄 / 岁	病程 / 月	诊断标准	主要观察指标	观察时间 / 周
1	陈庆红 ^[7]	2012	阿立哌唑	50	24.3 ± 6.6	7.3 ± 4.2	CCMD-3	TG、TC、FBG	8
			奥氮平	51	25.2 ± 7.1	6.9 ± 4.6			
2	何杏梅 ^[8]	2011	阿立哌唑	60	-	-	CCMD-3	FBG、TC、TG	4、8
			奥氮平	60	-	-			
3	李晓一 ^[9]	2011	阿立哌唑	32	31.7 ± 6.3	10.5 ± 5.9	CCMD-3	TC、TG、FBG	2、4、12、16
			奥氮平	33	29.3 ± 6.3	9.5 ± 4.9			
4	刘顺兰 ^[10]	2013	阿立哌唑	40	-	-	CCMD-3	FBG、TG、TC	6
			奥氮平	46	-	-			
5	汤庆军 ^[11]	2011	阿立哌唑	30	31.4 ± 9.8	-	CCMD-3	FBG、TG、TC	12
			奥氮平	30	32.5 ± 10.8	-			
6	肖敏 ^[12]	2013	阿立哌唑	32	26.0 ± 5.0	9.0 ± 2.0	CCMD-3	FBG	4、8、12
			奥氮平	32	27.0 ± 5.0	9.0 ± 7.0			
7	徐健康 ^[13]	2013	阿立哌唑	60	32.3 ± 7.2	7.3 ± 4.2	CCMD-3	FBG、TG、TC	8
			奥氮平	60	33.3 ± 7.4	6.9 ± 4.6			
8	张淑芬 ^[14]	2014	阿立哌唑	55	41.7 ± 13.7	23.1 ± 18.5	CCMD-3	TC、TG、FBG	8
			奥氮平	54	41.2 ± 13.3	23.4 ± 19.2			
9	Jindal ^[15]	2013	阿立哌唑	30	-	-	ICD-10	TC、TG	6
			奥氮平	30	-	-			

9 篇文献纳入研究。偏倚风险评估结果见附表和图 1、2。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 血糖指标的分析 将 8 篇提供阿立哌唑、奥氮平治疗前和治疗后空腹血糖值的文献纳入 Meta 分析,本研究为计量资料,采用标准差作为权重的衡量依据,标准差越小,权重越大。用 RevMan 5.2 统计软件进行分析,针对不同治疗时间(6、8 和 12 周)进行亚组分析,经异质性检验显示各研究间有异质性(Q=9.77, P=0.000, I²=77%),采用随机效应模型对合并 WMD 及 95%CI 进行估计;依据 Meta 分析结果,



1: 序列产生(选择偏倚); 2: 分配隐藏(选择偏倚); 3: 对受试者、研究人员施盲(实施偏倚); 4: 对结局评价者施盲(实施偏倚); 5: 不完全结局资料(减员偏倚); 6: 选择性结局报告(报告偏倚); 7: 其他偏倚

图 1 偏倚风险图



1: 序列产生(选择偏倚); 2: 分配隐藏(选择偏倚); 3: 对受试者、研究人员施盲(实施偏倚); 4: 对结局评价者施盲(实施偏倚); 5: 不完全结局资料(减员偏倚); 6: 选择性结局报告(报告偏倚); 7: 其他偏倚

图 2 偏倚风险概述图

服用奥氮平的精神分裂症患者空腹血糖与阿立哌唑组比较,差异有统计学意义(P=0.000),奥氮平组的空腹血糖水平较阿立哌唑组高。见图 3。

2.2.2 三酰甘油指标的分析 将 8 篇提供阿立哌唑、奥氮平治疗精神分裂症患者的三酰甘油值的文献

纳入分析,经异质性检验证实各研究组无异质性($Q=9.4, P=0.230, I^2=26\%$),采用固定效应模型对合并 WMD 及 95%CI 进行估计;Meta 分析结果提示,服用阿立哌唑后的精神分裂症患者的三酰甘油水平与服用奥氮平组患者比较,差异有统计学意义($P=0.000$),奥氮平组三酰甘油升高较阿立哌唑组明显。见图 4。

2.2.3 总胆固醇指标的分析 将 8 篇提供阿立哌唑、奥氮平治疗前后血清总胆固醇值的文献纳入研究,同样进行异质性检验,结果提示各研究组无异质性($Q=11.6, P=0.110, I^2=40\%$),采用固定效应模型对合并 WMD 及 95%CI 进行估计;Meta 分析结果表明,阿立哌唑组与奥氮平组血清总胆固醇水平比较,差异有统计学意义($P=0.000$),奥氮平组血胆固醇

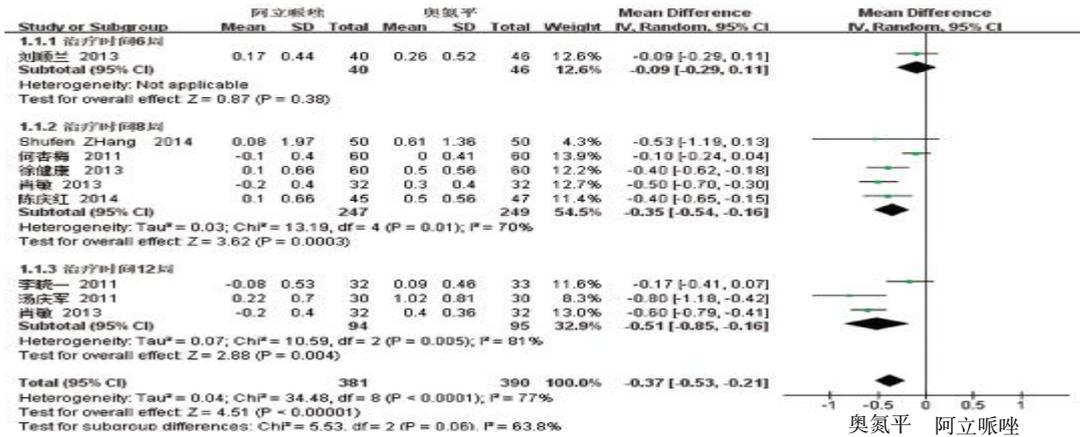


图 3 阿立哌唑与奥氮平对空腹血糖的影响

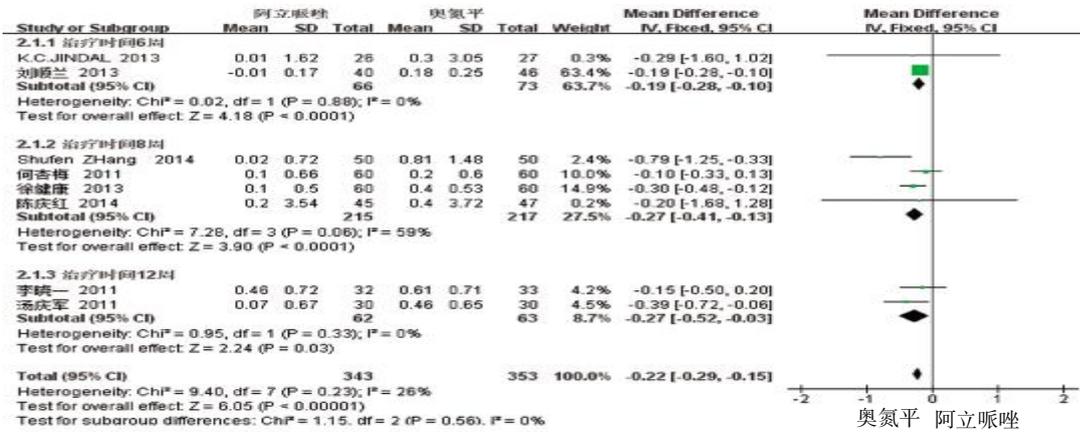


图 4 阿立哌唑与奥氮平对血三酰甘油的影响

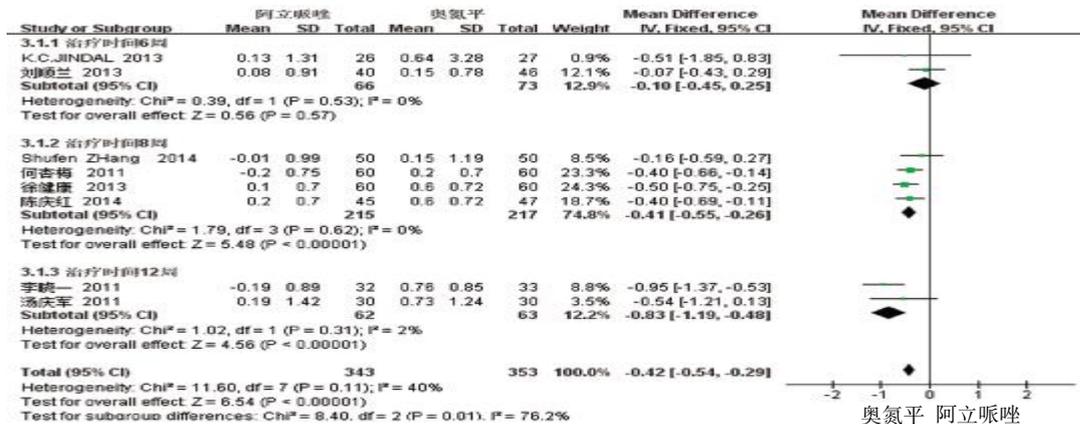


图 5 阿立哌唑与奥氮平对总胆固醇的影响

水平升高较阿立哌唑组明显。见图 5。

2.3 偏移分析

本研究采用漏斗图来识别发表偏倚,由图 5 可知,研究中多数研究相对集中分布在图形顶部,缺乏小样本研究,漏斗图不对称,可能存在报告偏倚,也可能跟纳入研究大部分是低质量研究有关。见图 6。

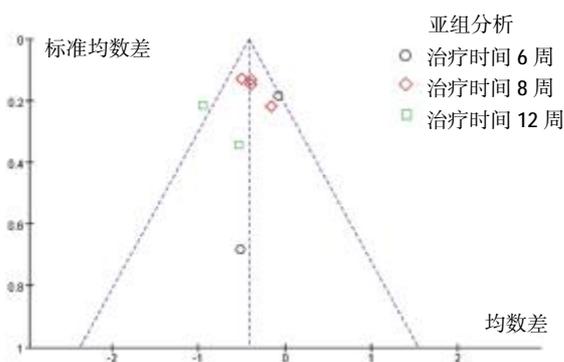


图 6 漏斗图

3 讨论

近年来,随着非典型抗精神病药物应用的增加,人们逐渐发现其对糖代谢异常、血脂升高影响很明显,已经成为一个值得密切关注的问题,其中代谢综合征就是集中的表现。由于代谢综合征中的每一种成分都是心血管的危险因素,其联合作用更强,所以有人将代谢综合征称为死亡四重奏(中心性肥胖、高血糖、高三酰甘油血症、高血压)^[16]。由于大都是小样本的研究,得出的结果也不尽相同,故采用 Meta 分析的方法对服用阿立哌唑或奥氮平对精神分裂症患者的血糖、血脂等代谢指标进行综合分析。

文献检索近 5 年关于阿立哌唑、奥氮平对精神分裂症患者代谢指标影响的随机对照试验发现,共有 9 个 RCT 符合要求。发现国外存在较多药物前期临床试验,无大量随机对照试验;国内文献多为较低质量文献。其原因可能与研究受医学伦理学的限制及研究设计有关。对纳入文献的一般情况进行分析,发现每篇文献的观察指标及观察时间有差异,多以空腹血糖、三酰甘油、胆固醇为观察指标,观察时间多以 6、8 和 12 周。故本研究对服用阿立哌唑或奥氮平的精神分裂症患者的血糖、三酰甘油、总胆固醇,依不同治疗时间进行亚组分析。

本研究结果显示,服用常规剂量奥氮平的精神分裂症患者空腹血糖、TC、TG 较阿立哌唑组高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。可见新型抗精神病药物

中奥氮平对患者空腹血糖、TC、TG 有明显影响,而阿立哌唑对这些代谢指标无明显影响。目前,抗精神病药所致血糖、血脂升高的机制尚不明确。有研究表明,可能是抗精神病药引起的胰岛素抵抗、体重增加、食欲增加以及神经内分泌改变等多种因素的综合结果^[17-18]。阿立哌唑是一种喹啉衍生物,既是 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)1A 受体部分激动剂,又是 5-HT1A 受体拮抗剂,对 H1 受体和 M 受体有轻到中度的阻断作用,出现体重增加、嗜睡的可能性减小^[19],体重增加的可能性少,甚至血糖、血脂有轻微的降低,这也与国内外报告相一致^[20-21]。而奥氮平对 5-HT、多巴胺 D、 α -肾上腺素、组胺 H 等多种受体有亲和力,作用于下丘脑的多巴胺 D2、5-HT(5-HT2C、5-HT1B)和组胺 H1、H2 受体使体重增加,血糖升高^[22];有大量的研究证实,奥氮平引起血脂升高与体重增加和肥胖密切相关,因为肥胖是影响血中胆固醇、三酰甘油的一个重要因素。抗精神病药物引起的体重增加,间接地影响血脂浓度^[17]。

局限:①研究缺乏高质量、大样本的随机对照试验;②以精神分裂症患者为研究对象,缺乏相关精神障碍的患者,故适用人群有限;③研究纳入的语种为英语、中文,可能存在一定程度上的语言偏倚;研究纳入的文献大都质量偏低,可能一定程度上影响结论的可靠性;国外关于非典型抗精神病药物代谢指标研究相对缺乏,国内临床研究应多采用正确的随机方法、盲法及报告失访情况,以控制选择性、实施性、测量性等造成的偏倚,今后的研究应多开展统一标准的大样本、随机对照试验。

Meta 分析结果发现,在代谢指标方面,服用奥氮平的精神分裂症患者较服用阿立哌唑更易出现血脂、血糖紊乱等不良反应。在服用抗精神病药物时,应密切监测患者不良代谢反应。

参 考 文 献:

- [1] Roth TL, Lubin FD, Sodhi M, et al. Epigenetic mechanisms in schizophrenia[J]. *Biochimica Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 2009, 1790(9): 869-877.
- [2] 郝伟. 精神病学[M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 89.
- [3] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准(CCMD-3)[M]. 第 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 40-43.
- [4] World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems [M]. 10th. Geneva: World Health Organization, 1992.
- [5] American Psychiatric Association. *Diagnosis and statistical manual*

- of mental disorders[M]. 5th. Arlington: American Psychiatric Publishing, 1994.
- [6] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[M]. Chichester, England: Wiley-Blackwell, 2008: 214-216.
- [7] 陈庆红, 张启权, 曹伟. 阿立哌唑与奥氮平对首发精神分裂症患者糖脂代谢的影响[J]. 临床心身疾病杂志, 2012, 18(5): 397-399.
- [8] 何杏梅, 张程赫. 阿立哌唑与奥氮平对 120 例精神分裂症患者催乳素及体质量、血糖、血脂相关影响的对照研究[J]. 中国民康医学, 2011, 23(11): 1317-1319.
- [9] 李晓一, 邢葆平, 章迎春, 等. 阿立哌唑与奥氮平治疗对精神分裂症患者代谢影响的对照研究[J]. 全科医学临床与教育, 2011, 9(4): 384-386.
- [10] 刘顺兰, 邹志礼. 国产阿立哌唑与奥氮平治疗精神分裂症的对照研究[J]. 重庆医学, 2013, 42(29): 3548-3550.
- [11] 汤庆军. 阿立哌唑与奥氮平对首发精神分裂症患者体质量及糖脂代谢影响的对比研究[J]. 精神医学杂志, 2011, 24(5): 348-349.
- [12] 肖敏, 杜辉, 杨美珍, 等. 非典型抗精神病药物治疗精神分裂症所致代谢综合征对照研究[J]. 临床心身疾病杂志, 2013, 19(1): 11-13.
- [13] 徐健康, 刘旭, 赵路斌, 等. 阿立哌唑与奥氮平对首发精神分裂症患者临床疗效及糖脂代谢的影响[J]. 河南医学研究, 2013, 22(2): 183-187.
- [14] 张淑芬, 兰光华. 奥氮平、喹硫平或阿立哌唑治疗 8 周对首发精神分裂症患者血糖和血脂影响的前瞻性研究[J]. 上海精神医学, 2014, 26(6): 339-346.
- [15] Jindal KC, Singh GP, Munjal V. Aripiprazole versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: A clinical study from India[J]. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2013, 17(1): 21-29.
- [16] 金卫东. 循证精神病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 224-229.
- [17] 吴延海. 精神分裂症相关代谢综合征研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2012, 39(1): 33-35.
- [18] De Hert M, Detraux J, Van Winkel R, et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs[J]. Nature Reviews Endocrinology, 2012, 8(2): 114-126.
- [19] Lerond J, Lothe A, Ryvlin P, et al. Effects of aripiprazole, risperidone and olanzapine on 5-HT_{1A} receptors in patients with schizophrenia [J]. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2013, 33(1): 84-89.
- [20] Khanna P, Suo T, Komossa K, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia (Review)[J]. The Cochrane Library, 2014, 1: 60-62.
- [21] Citrome L, Kalsekar I, Baker RA, et al. A review of real-world data on the effects of aripiprazole on weight and metabolic outcomes in adults[J]. Current Medical Research Opinion, 2014, 30(8): 1629-1641.
- [22] 杜波, 赵淑敏, 田国庆, 等. 阿立哌唑对精神分裂症患者血清催乳素及体重的影响[J]. 中国全科医学, 2006, 9(13): 1065-1066.

(申海菊 编辑)