

氟伏沙明对比氯米帕明治疗强迫症的疗效与安全性的Meta分析^Δ

何敏^{1*}, 白菁², 王艳涛^{1#}, 杨荣梅¹(1. 杭州市第七人民医院, 杭州 310013; 2. 空军杭州航空医学鉴定训练中心, 杭州 310007)

中图分类号 R749; R971.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)28-2620-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.28.10

摘要 目的: 系统评价氟伏沙明对比氯米帕明治疗强迫症(OCD)的疗效与安全性。方法: 计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库, 收集国内公开发表的关于氟伏沙明对比氯米帕明治疗OCD的随机对照试验(RCT), 对纳入研究进行方法学评价后, 采用Rev Man 4.2统计学软件进行Meta分析。结果: 共纳入11项RCT, 合计625例患者。Meta分析结果显示, 氟伏沙明治疗强迫症的总有效率[OR=1.12, 95% CI(0.80, 1.55), $P=0.51$], 痊愈率[OR=1.20, 95% CI(0.80, 1.80), $P=0.38$]与氯米帕明比较, 差异无统计学意义; 但氟伏沙明组的不良反应发生率显著低于氯米帕明组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: 氟伏沙明治疗OCD疗效与氯米帕明相当, 但安全性更好。

关键词 氟伏沙明; 氯米帕明; 强迫症; Meta分析

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Fluvoxamine and Clomipramine in the Treatment of Obsessive-compulsive Disorder

HE Min¹, BAI Jing², WANG Yan-tao¹, YANG Rong-mei¹(1. Hangzhou Seventh People's Hospital, Hangzhou 310013, China; 2. Aviation Medical Evaluation & Training Center of Airforce in Hangzhou, Hangzhou 310007, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the efficacy and safety of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. METHODS: Retrieved from CNKI, Wanfang database, VIP database, domestic published RCT about fluvoxamine vs. clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder were collected, and the methodology of included studies was evaluated. Rev Man 4.2 statistical software was used for Meta-analysis. RESULTS: A total of 11 RCT were included, involving 625 patients. Meta-analysis showed that the total effective rate [OR=1.12, 95% CI(0.88, 1.55), $P=0.51$] and cure rate [OR=1.20, 95% CI(0.80, 1.80), $P=0.38$] of fluvoxamine were not statistically significant different from those of clomipramine; the incidence of ADR in fluvoxamine group was significantly lower than in clomipramine group, there was statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Efficacy of fluvoxamine is similar to clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder, but shows better safety.

KEY WORDS Fluvoxamine; Clomipramine; Obsessive-compulsive disorder; Meta-analysis

- 帕罗西汀及人体内药动学研究[J]. 中国药理学杂志, 2003, 38(11):868.
- [3] Choi MJ, Kang RH, Lim SW, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and citalopram response in major depressive disorder[J]. *Brain Res*, 2006, 1118(1):176.
- [4] 徐娜, 王建华. 糖尿病并发抑郁症的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2007, 27(1):50.
- [5] 刘彦君, 宋晓菲, 王爱红, 等. 2型糖尿病患者抑郁患病情况调查[J]. 中国糖尿病杂志, 2004, 12(2):123.
- [6] Miczek KA. Commentary on Fuchs *et al* examining novel concepts of the pathophysiology of depression in the chronic psychosocial stress paradigm in tree shrews[J]. *Behav Pharmacol*, 2004, 15(5-6):365.
- [7] Reiji Y, Taro K, Akihito S, *et al.* The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphism Val66Met is associated with neither serum BDNF level nor response to selective serotonin reuptake inhibitors in depressed Japanese patients[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(4):1022.
- [8] 吴天文, 杨蓓, 蔡少荣, 等. BDNF基因多态性与女性抑郁症帕罗西汀治疗反应的关系[J]. 现代妇产科进展, 2008, 17(8):585.
- [9] 宋兵福, 伍毅, 陈一郡, 等. 帕罗西汀对2型糖尿病伴发抑郁患者疗效观察[J]. 山东精神医学, 2006, 19(4):255.
- [10] 孙洪军. 帕罗西汀治疗糖尿病伴发焦虑抑郁障碍对照研究[J]. 临床心身疾病杂志, 2007, 13(1):11.
- [11] 曹秀文. 帕罗西汀治疗2型糖尿病并抑郁患者的疗效观察[J]. 中国卫生产业, 2007, 48(35):74.
- (收稿日期:2012-11-29 修回日期:2013-04-10)
- Δ 基金项目:空军后勤部卫生科研课题(No.BKJ10R019)
* 药师, 本科。研究方向:临床药学。电话:0571-85121040
通信作者:主管药师, 本科。研究方向:医院药学、临床药学。
电话:0571-85126611。E-mail: wangyt168@126.com

强迫症(Obsessive-compulsive disorder, OCD)是一种以无法控制的强迫思维或强迫动作为临床特征的神经官能症。该病程迁延,常造成患者社会功能丧失,严重威胁着人类的身心健康。世界卫生组织在2000年将OCD列为最消耗国家卫生资源排名第10位的疾病^[1]。目前,OCD药物治疗方案中一般将氯米帕明(氯丙咪嗪)和选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)作为首选药物,国内已有舍曲林^[2-3]、氟西汀^[4-5]、西酞普兰^[6]相关荟萃分析的文献发表。本文就氟伏沙明对比氯米帕明治疗OCD的疗效与安全性进行Meta分析,旨在了解国内氟伏沙明治疗OCD的现状,以为临床选择治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准:(1)发表于国内公开发行的医学杂志的随机对照试验(RCT)和临床对照试验;(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)中的OCD的诊断标准;(3)研究内容为氟伏沙明对比氯米帕明治疗OCD的对照研究,疗程 ≥ 6 周,均为单一用药,治疗前两组患者一般资料比较差异无统计学意义;(4)文献的相关资料包括症状评定、疗效判断及不良反应等齐全;(5)对重复发表的论文或临床数据只纳入1篇文献;(6)结局指标为总有效率、痊愈率和不良反应发生率。采用Yale-Brown强迫量表(Y-BOCS)减分率评定疗效,减分率 $\geq 75\%$ 计为痊愈,50%~74%计为显著进步,25%~49%计为进步, $< 25\%$ 计为无效。有效例数=痊愈例数+显著进步例数。

排除标准:(1)非RCT;(2)研究对象伴有躯体疾病或其他中枢神经系统疾病;(3)研究内容为合并用药或疗程 < 6 周;(4)无法获知文献的关键资料,如总有效率、痊愈率、不良反应发生率等相关数据;(5)重复发表或文献数据来源于同一篇文章。

1.2 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 4.2统计学软件分析数据。Meta分析方法包括:(1)异质性检验,采用 χ^2 检验,若 $P > 0.05$, $I^2 \leq 50\%$,则表明各研究间无异质性,采用固定效应模型分析;若 $P \leq 0.05$, $I^2 > 50\%$,则表明各研究间有异质性,采用随机效应模型分析。(2)求效应大小,对于计量资料计算加权平均数(WMD);对于计数资料计算合并效应优势比(OR)。(3)分析两个药物治疗效应的综合检验、比值比(RR)以95%可信区间(CI)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.3 文献检索

计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库,检索时间为建库至2012年12月。以“氟伏沙明”“氯米帕明”“氯丙咪嗪”为检索词进行主题词和关键词检索,并手工筛查纳入文献的参考文献。

1.4 文献筛选

在Meta分析中,文献检索、审读由1名精神科医师和1名药师负责,所有资料由两人分别提取。若有疑问、争议或不能确定时与原作者联系,并由两人协商确定或请另一名有相关经验的精神科教授裁定。

1.5 方法学质量评价

采用以Jadad法^[7]制定的量表评价纳入研究的质量,总分为7分,1~3分的研究为低质量研究,4~7分为高质量研究。两名评价员以互盲的形式采用Jadad量表^[7]独立对文献进行评价,意见不同时通过讨论或交由第三方决定。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

共从CNKI、万方数据库、维普数据库检索到258篇文章,通过筛选,共有11篇文章、合计625例患者纳入本次Meta分析。纳入研究基本信息详见表1。

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	组别	n	不同性别,例		退出,例	疗程,周	剂量,mg/d	有效,痊愈,不良反应,例		
			男性/女性	例				例	例	例
陈智敏(2005) ^[8]	研究组	30	14/16	0	8	氟伏沙明150~250	23	8	12	
	对照组	31	15/16	0	8	氯米帕明150~250	24	7	42	
吴海珊(2005) ^[9]	研究组	30	19/11	3	8	氟伏沙明50~300	21	10	11	
	对照组	28	16/12	2	8	氯米帕明25~200	17	9	29	
陈亚华(2006) ^[10]	研究组	30	16/14	0	8	氟伏沙明50~300	17	5	12	
	对照组	26	14/12	0	8	氯米帕明25~200	14	3	45	
何艳(2007) ^[11]	研究组	30	17/13	0	8	氟伏沙明25~200	15	6	9	
	对照组	30	16/14	0	8	氯米帕明25~200	14	5	32	
高良会(2007) ^[12]	研究组	30	19/11	3	8	氟伏沙明50~300	21	10	11	
	对照组	29	16/13	3	8	氯米帕明75~200	17	9	31	
李红远(2007) ^[13]	研究组	20	11/9	0	8	氟伏沙明150~250	10	4	13	
	对照组	20	12/8	0	8	氯米帕明150~250	9	3	68	
陈建玲(2008) ^[14]	研究组	23	12/11	1	8	氟伏沙明25~300	8	2	24	
	对照组	23	13/10	2	8	氯米帕明25~300	9	2	65	
吴志明(2008) ^[15]	研究组	31	18/13	0	8	氟伏沙明150~250	22	5	12	
	对照组	30	17/13	0	8	氯米帕明150~250	22	4	63	
王震宇(2009) ^[16]	研究组	30	20/10	0	8	氟伏沙明75~150	18	7	14	
	对照组	30	19/11	0	8	氯米帕明50~250	17	6	34	
蔡远帆(2010) ^[17]	研究组	42	32/10	0	8	氟伏沙明25~300	15	4	29	
	对照组	42	22/20	0	8	氯米帕明25~300	16	4	80	
姜浩(2011) ^[18]	研究组	20	8/12	0	8	氟伏沙明50~300	13	5	17	
	对照组	20	8/12	0	8	氯米帕明50~250	12	4	22	

2.2 纳入研究方法学质量评价

采用Jadad法^[7]对纳入的11项研究进行质量评价,评分为4~7有7项,其中提及随机方法、盲法和脱落的研究分别为7、4和5项。纳入研究的方法学质量评价见表2。

表2 纳入研究的方法学质量评价

Tab 2 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	是否退出或失访	Jadad评分
陈智敏(2005) ^[8]	随机	未提及	盲法	否	4
吴海珊(2005) ^[9]	随机	不清	双盲	是	6
陈亚华(2006) ^[10]	不清	未提及	非盲法	否	2
何艳(2007) ^[11]	随机	未提及	非盲法	否	4
高良会(2007) ^[12]	随机	未提及	双盲	是	5
李红远(2007) ^[13]	不清	未提及	非盲法	否	2
陈建玲(2008) ^[14]	随机	未提及	盲法	是	5
吴志明(2008) ^[15]	随机	未提及	非盲法	否	4
王震宇(2009) ^[16]	不清	未提及	非盲法	否	2
蔡远帆(2010) ^[17]	不清	未提及	非盲法	是	3
姜浩(2011) ^[18]	随机	未提及	非盲法	是	5

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 11项研究均报道了总有效率,各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组患者总有效率比较差异无统计学意义[OR=1.12, 95%CI(0.80, 1.55), $P=0.51$]。

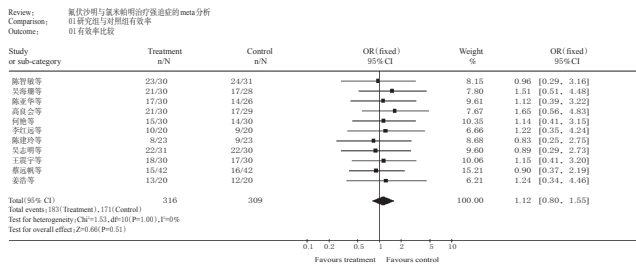


图1 两组患者总有效率比较的Meta分析森林图

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

2.3.2 痊愈率 11项研究均报道了痊愈率,各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图2。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(0.80, 1.80), $P=0.38$]。

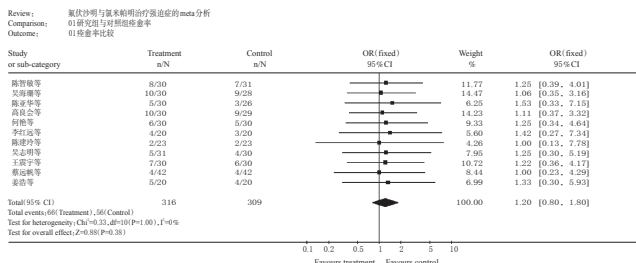


图2 两组患者痊愈率比较的Meta分析森林图

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

2.3.3 不良反应发生率 11项研究中两组患者总计发生不良反应26种,其中发生率高、差异有统计学意义的不良反应有7种,详见表3、图3。氟伏沙明口干、嗜睡、便秘、头晕头痛和视物模糊等不良反应的发生率低于氯米帕明;而恶心、失眠的发生率则高于氯米帕明。两组患者总不良反应发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),氟伏沙明组低于氯米帕明组。

表3 两组患者主要不良反应比较

Tab 3 Comparison of main ADR in 2 groups

不良反应类型	不良反应发生率, %		均质性检验P	RR(95%CI)	合并效应量检验P
	氟伏沙明组	氯米帕明组			
恶心	19.6	5.7	0.04	3.04(1.86, 4.97)	<0.01
口干	5.7	45.0	0.49	0.14(0.08, 0.23)	<0.01
嗜睡	7.9	28.8	0.13	0.30(0.19, 0.46)	<0.01
便秘	2.7	36.1	0.86	0.10(0.05, 0.19)	<0.01
失眠	18.6	4.9	0.15	3.30(1.59, 6.84)	<0.01
头晕头痛	7.8	22.6	0.11	0.36(0.22, 0.61)	<0.01
视物模糊	0	25.6	0.97	0.06(0.02, 0.20)	<0.01

3 讨论

氯米帕明是一种三环类抗抑郁药,由于其有抑制5-羟色胺的再摄取作用,对治疗OCD,尤其对伴有抑郁症状的OCD效果显著,多年来被视为治疗OCD的标准用药^[19-20]。但该药由于其抗胆碱能和抗肾上腺素能的副作用,限制了临床应用,尤其是其抗胆碱能副作用,会产生如口干、震颤、镇静、排尿困

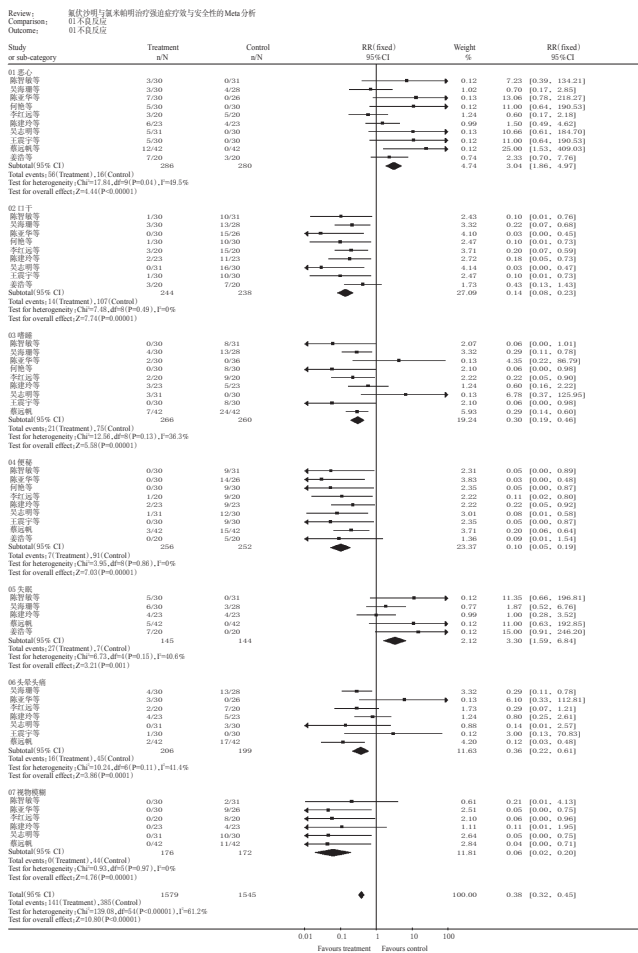


图3 两组患者主要不良反应发生率比较的Meta分析森林图

图3 两组患者主要不良反应发生率比较的Meta分析森林图
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of ADR rate in 2 groups
难、男性射精不能症状,严重时可能会出现全身抽搐发作等。氟伏沙明是作用于脑神经细胞的5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI),是SSRI中典型的Sigma-1受体激动药^[21-22],对非肾上腺素能过程影响较小,同时对 α -肾上腺素能、 β -肾上腺素能、组胺、M胆碱能、多巴胺能或5-羟色胺受体几乎不具有亲和性,因此其耐受性较好。

本研究共检索到国内258篇已发表的文献,经过筛选,共有11篇文献纳入本次Meta分析,总样本例数为625例,其中氟伏沙明组316例,氯米帕明组309例。

对11项研究进行疗效分析,结果显示氟伏沙明组与氯米帕明组的总有效率与痊愈率比较差异无统计学意义。国外同类型药物治疗OCD的Meta分析的结果表明^[23-25],SSRI(氟伏沙明、氟西汀、舍曲林)有充分的证据表明比安慰剂具有更好的疗效,但与氯米帕明间接的比较表明,氯米帕明疗效更好。Mundo E等^[26]有关氟伏沙明与氯米帕明直接比较表明,氟伏沙明在治疗OCD时与氯米帕明有相似的疗效。本研究疗效比较结果(总有效性与痊愈率)与文献^[26]一致。通过对11项研究不良反应进行分析,结果显示氟伏沙明具有良好的耐受性,其口干、嗜睡、便秘、头晕头痛和视物模糊等不良反应的发生率显著低于氯米帕明;而恶心、失眠的发生率则高于氯米帕明。Mundo E等^[26]的研究结果表明,氟伏沙明口干、便秘和震颤的

发生率及脱落的发生率低于氯米帕明。本研究结果(口干与便秘)与文献^[26]一致。而本研究不良反应汇总的结果也显示氟伏沙明不良反应发生率显著低于氯米帕明,提示氟伏沙明具有更好的安全性和耐受性。

本研究收集的文献是氟伏沙明对比氯米帕明治疗OCD的国内研究文献,选择的文献来源为CNKI、万方数据库、维普数据库,没有纳入未公开发表的文献。纳入研究的文献及样本较少,故结论可能存在一定的偏倚。此外,纳入研究的药物剂量、地区差异、性别差异等因素也没有考虑。尤其是有关OCD的性别差异已有文献^[27]发表,而本研究却未能针对这一问题进行探讨,期待以后的研究能够更加深入。

参考文献

[1] Levav L, Rutz W. The world health report 2001 New understanding, new hope[J]. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 2002, 39(1):50.

[2] 金卫东, 纪菊英, 苏宗荣. 舍曲林治疗强迫症的Meta分析[J]. *中国民政医学杂志*, 2001, 13(3):155.

[3] 王道金, 阳中明. 舍曲林治疗强迫症对照研究的Meta分析[J]. *临床精神医学杂志*, 2011, 21(4):243.

[4] 陈桂明, 麦桂英, 黄雄, 等. 氟西汀与氯丙咪嗪治疗强迫症对照研究Meta分析[J]. *中国民政医学杂志*, 2001, 13(4):241.

[5] 阳中明, 蔡昌群. 氟西汀治疗强迫症对照研究的Meta分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2012, 5(7C):18.

[6] 阳中明, 蔡昌群. 西酞普兰与氯米帕明治疗强迫症Meta分析[J]. *临床精神医学杂志*, 2009, 19(3):179.

[7] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J] *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1.

[8] 陈智敏, 孙晓丽, 温乃义. 氟伏沙明与氯丙咪嗪治疗强迫症的对比研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2005, 14(24):3220.

[9] 吴海珊, 罗有年, 陈超, 等. 氟伏沙明与氯丙咪嗪治疗强迫症的对照研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2005, 5(2):101.

[10] 陈亚华, 虞洪. 氟伏沙明与氯丙咪嗪治疗强迫症的疗效比较[J]. *医药导报*, 2006, 25(10):1006.

[11] 何艳, 赵峥, 郭田荣. 氟伏沙明和氯丙咪嗪治疗儿童少年强迫症的对比研究[J]. *中国民康医学*, 2007, 19(6):438.

[12] 高良会, 成玉敏, 魏昆岭, 等. 氟伏沙明与氯丙咪嗪治疗强迫症的对照研究[J]. *医学创新研究*, 2007, 4(26):19.

[13] 李红远, 刘福会, 刘传芝, 等. 氟伏沙明与氯丙咪嗪治疗强迫症对照研究[J]. *临床心身疾病杂志*, 2007, 13(3):224.

[14] 陈建玲, 沈鑫华. 氟伏沙明治疗强迫症23例[J]. *医药导报*, 2008, 27(10):1199.

[15] 吴志明, 任传波, 于凤清. 氟伏沙明与氯米帕明治疗强迫症的对照研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2008, 7(6):130.

[16] 王震宇, 卜茹, 张晓斌. 氟伏沙明治疗青少年强迫症对照研究[J]. *临床心身疾病杂志*, 2009, 15(6):504.

[17] 蔡远帆. 氟伏沙明与氯米帕明治疗强迫症的疗效观察[J]. *临床医学工程*, 2010, 17(3):78.

[18] 姜浩, 仲海珍, 张建霞, 等. 氟伏沙明治疗强迫症的疗效观察[J]. *四川精神卫生*, 2011, 24(3):176.

[19] The Clomipramine Collaborative Study Group. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1991, 48(8):730.

[20] Blier P, Habib R, Flament MF. Pharmacotherapies in the management of obsessive-compulsive disorder[J]. *Can J Psychiatry*, 2006, 51(7):417.

[21] Narita N, Hashimoto K, Tomitaka S, et al. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptors in rat brain[J]. *Eur J Pharmacol*, 1996, 307(1):117.

[22] Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor ligands: potential in the treatment of neuropsychiatric disorders[J]. *CNS Drugs*, 2004, 18(5):269.

[23] Greist JH, Jefferson JW, Koback KA. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1995, 52(1):53.

[24] Stein DJ, Spadaccini E, Hillander E. Meta-analysis of pharmacotherapy trials for obsessive-compulsive disorder[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 1995, 10(1):11.

[25] Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, et al. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review[J]. *Br J Psychiatry*, 1995, 166(4):424.

[26] Mundo E, Rouillon F, Figuera ML, et al. Fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: similar efficacy but superior tolerability in comparison with clomipramine[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2001, 16(6):461.

[27] Mathis MA, Alvarenga Pd, Funaro G, et al. Gender differences in obsessive-compulsive disorder: a literature review[J]. *Rev Bras Psiquiatr*, 2011, 33(4):390.

(收稿日期:2013-02-27 修回日期:2013-05-07)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅