

度洛西汀治疗老年抑郁症对照研究的 Meta 分析

王刚平 颀 瑞

【摘要】目的 探讨度洛西汀治疗老年抑郁症的疗效和不良反应的差异。**方法** 应用 Meta 分析对 10 篇度洛西汀治疗老年抑郁症对照研究的文章进行再分析,评价其合并效应量大小并进行显著性检验。**结果** ①度洛西汀自身对照比较的治疗效应极大,合并效应量 $d = 4.59$, 95% CI(3.01 6.17) $\chi^2 = 21.5$, $P < 0.01$; ②度洛西汀与氯氮平在第 2 周末和治疗后组间比较,疗效差异无统计学意义($P > 0.05$),差异效应偏小,分别为 $Y_{\text{合并}} = -0.04$, 95% CI(-0.19 0.11) $\chi^2 = 3.86$, $P > 0.05$; $Y_{\text{合并}} = 0.01$, 95% CI(-0.14 0.17) $\chi^2 = 3.06$, $P > 0.05$; ③两组不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 度洛西汀治疗老年抑郁症疗效好,不良反应少。

【关键词】 度洛西汀;老年抑郁症;Meta 分析

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.05.020

Meta - analysis of comparative study of duloxetine in the treatment of senile depression

WANG Gang - ping, XIE Rui

Tianshui Mental Hospital, Gansu 741000, China

【Abstract】Objective To study the difference of efficacy and side effect of duloxetine in the treatment of senile depression.

Methods 10 comparative studies of duloxetine and other antidepressants in the treatment of senile depression were analyzed by meta - analysis. **Results** ①Self - comparison study of duloxetine before and after treatment showed that $d = 4.59$, 95% CI(3.01 6.17) $\chi^2 = 21.5$, $P < 0.01$. Comparison between duloxetine and the controlled antidepressants at 2 weeks treatment and at the end of each trial showed that $Y_{\text{合并}} = -0.04$, 95% CI(-0.19 0.11) $\chi^2 = 3.86$, $P > 0.05$, and $Y_{\text{合并}} = 0.01$, 95% CI(-0.14 0.17) $\chi^2 = 3.06$, $P > 0.05$ respectively, which revealed that there was no significant difference between duloxetine and the controlled antidepressants with respect to the clinical efficacy. There were no significant difference in side effect between these two groups. **Conclusion** Duloxetine is a safe and effective antidepressant in the treatment of senile depression.

【Key words】 Senile depression; Duloxetine; Meta - analysis

度洛西汀是一种新型的平衡高效的 5 - 羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂,国外文献认为度洛西汀治疗抑郁症疗效显著^[1-2]。为更全面、直观、正确的评价度洛西汀治疗老年抑郁症的疗效及安全性,本研究对度洛西汀治疗老年抑郁症的文献资料进行了 Meta 分析。

1 资料与方法

1.1 资料 文献纳入及排除标准:①2012 年 12 月前发表在国内公开发行的各类杂志;②杂志增刊或会议文献未纳入;③观察对象符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disease, third edition,

CCMD - 3) 抑郁症诊断标准;年龄 ≥ 60 岁;④论文内容为度洛西汀治疗老年抑郁症的病例对照研究,且均为单一用药,治疗前两组一般资料差异均无统计学意义;⑤均采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评定;⑥治疗前后的资料(包括例数、HAMD 评分、均数及标准差等)齐全;对重复发表的论文或临床数据只选一篇文献。

按以上标准进入中国知网科技学术文献、学术文献、人文与社会科学总库进行检索,共收集论文 10 篇^[3-12],其中《中国民康医学》4 篇,《四川精神卫生》2 篇,《国际精神病学杂志》1 篇,《临床精神医学杂志》1 篇,《中国现代医学》1 篇,《中外医学研究》1 篇。见表 1、表 2。

作者单位:741000 甘肃省天水市精神病院

表 1 研究对象一般资料

作者	组别	例数	剂量(mg/d)	疗程	治疗前评分	1 周末评分	2 周末评分	治疗后评分
张菁 ^[3]	度洛西汀	38	30~60	6w	26.5±4.3	20.9±5.1	13.6±2.8	9.1±2.1
	艾司西酞普兰	42	10~15	6w	25.1±3.9	19.9±5.5	14.5±3.4	9.2±2.2
王相立 ^[4]	度洛西汀	35	60	6w	26.82±5.45	19.53±5.45	14.63±5.73	-
	氟西汀	35	20	6w	25.87±5.46	21.64±5.87	15.76±5.60	-
孙先广 ^[5]	度洛西汀	62	20~60	6w	32.1±4.5	22.3±2.3	16.4±4.3	10.1±1.9
	帕罗西汀	62	20~50	6w	33.4±4.7	27.9±4.3	18.2±3.9	9.9±2.7
罗瑜 ^[6]	度洛西汀	30	20~60	6w	28.72±6.35	20.61±4.25	13.55±3.72	9.37±3.80
	帕罗西汀	29	20~50	6w	26.82±7.61	24.32±5.81	20.53±4.91	10.32±4.17
李宝珠 ^[7]	度洛西汀	38	30~60	8w	31.20±8.99	26.32±7.03	22.34±7.38	7.27±2.18
	舍曲林	38	50~100	8w	30.79±9.32	23.98±6.90	20.16±6.54	5.74±1.95
吴伟 ^[8]	度洛西汀	30	40~60	8w	22.45±3.87	-	18.59±4.35	6.49±3.45
	文拉法辛	30	150	8w	23.01±3.90	-	18.80±5.22	6.30±3.40
吴延海 ^[9]	度洛西汀	33	20~40	6w	28.09±3.96	23.39±4.10	18.94±4.55	11.33±5.97
	西酞普兰	33	20~40	6w	28.42±4.06	24.97±4.31	20.52±4.43	11.97±5.91
王刚平 ^[10]	度洛西汀	29	50.9±10.5	8w	22.45±3.85	-	18.60±4.35	6.50±3.45
	西酞普兰	29	28.9±8.6	8w	23.00±3.90	-	18.80±5.23	6.30±3.40
汪孝魁 ^[11]	度洛西汀	31	40~60	6w	27.91±4.83	20.93±4.05	15.36±3.79	9.66±2.97
	阿米替林	30	75~150	6w	27.39±5.42	24.85±4.57	19.24±3.43	10.68±8.22
穆小梅 ^[12]	度洛西汀	32	40~60	6w	26.09±1.77	22.75±2.08	17.81±3.19	9.95±4.38
	阿米替林	30	100~200	6w	25.87±1.46	24.13±1.38	20.07±2.55	10.60±6.19

表 2 研究对象副反应(n)

作者	组别	例数	恶心	头晕	口干	便秘	嗜睡	失眠	食欲减退	心电异常
张菁 ^[3]	度洛西汀	38	4	5	3	6	-	6	6	-
	艾司西酞普兰	42	6	3	2	3	-	7	5	-
王相立 ^[4]	度洛西汀	35	5	-	4	-	-	1	2	-
	氟西汀	35	4	2	-	-	-	3	-	-
孙先广 ^[5]	度洛西汀	62	15	7	12	11	16	21	-	9
	帕罗西汀	62	25	12	15	12	7	10	-	5
罗瑜 ^[6]	度洛西汀	30	-	3	2	-	-	3	-	1
	帕罗西汀	29	5	4	3	-	-	2	2	1
李宝珠 ^[7]	度洛西汀	38	3	6	5	-	4	-	2	-
	舍曲林	38	6	3	4	5	-	5	-	-
吴伟 ^[8]	度洛西汀	31	-	-	-	-	-	-	-	-
	文拉法辛	31	-	-	-	-	-	-	-	-
吴延海 ^[9]	度洛西汀	33	4	1	-	-	-	2	2	-
	西酞普兰	33	-	2	3	2	1	2	2	3
王刚平 ^[10]	度洛西汀	29	7	-	2	-	-	1	-	-
	西酞普兰	29	4	2	2	-	-	2	-	-
汪孝魁 ^[11]	度洛西汀	31	-	-	-	-	-	-	-	-
	阿米替林	30	-	-	-	-	-	-	-	-
穆小梅 ^[12]	度洛西汀	32	4	2	3	2	2	2	3	1
	阿米替林	30	3	5	10	8	-	-	4	5

1.2 统计方法 数据处理应用 SPSS 11.5 统计软件包完成,应用连续变量(均数)及分类变量 Meta 分析方法^[15-16]。

1.2.1 连续变量(均数) Meta 分析方法,包括以下三方面:

(1) 异质性检验 应用 χ^2 检验: $\chi^2 = kSd^2/Se^2$

$[Sd^2 = (\sum w_i d_i^2 / \sum w_i) - d^2; Se^2 = (4k / \sum w_i) * (1 + d^2 / 8); w_i$ 为各项研究随机效应权重,本研究选用样本量作该权重; d_i 为各研究效应大小; d 为加权平均效应大小; k 为研究项数]按自由度 $v = k - 1$ 查表确定 P 值,若 $P > 0.05$,则表明各研究间同质,支持固定效应模型分析,若 $P < 0.05$,则表明各研究间异质,支持随机效应模型分析。

(2)求效应大小 对于随机效应模型计算加权平均效应 d 即可, $d = \sum w_i d_i / \sum w_i$ (w_i 为随机效应权重);对于固定效应模型计算合并效应, $y_{合并} = \sum w_i y_i / \sum w_i$ (w_i 为各研究固定效应权重,本研究选用合并标准误的倒数作该权重; y_i 为比较的均数之差)。

(3)计算效应 95% 可信区间(Confidence Interval, CI) 并做统计推断,固定效应模型 95% CI 为 $y_{合并} \pm 1.96 / \sum w_i^{1/2}$ (w_i 为固定效应权重),随机效应模型 95% CI 为 $d \pm 1.96 S_d$ ($S_d = |S_d^2 - Se^2|^{1/2}$),当 95% CI 不包括零时效应大小才具有统计学意义。

1.2.2 分类变量的 Meta 分析方法 ①包括 $Q = \sum [(Q_i - E_i)^2 / v_i] - [\sum (Q_i - E_i)]^2 / \sum v_i$,自由度 $v = k - 1$,若 $P > 0.05$,则支持固定效应模型,若 $P < 0.05$,则支持随机效应模型;②合并比值(OR)的计算, $OR = \exp[\sum (Q_i - E_i) / \sum v_i]$;③计算比值(OR)的 95% CI 为 $\exp[\sum (Q_i - E_i) / \sum v_i \pm 1.96 / (\sum v_i)^{1/2}]$;④合并比值(OR)的综合性检验 $\chi^2 = [\sum (Q_i$

$- E_i)]^2 / \sum v_i$;⑤归因分析:EF 暴露因素 = $(OR - 1) / OR$,EF 总体 = $\sum a / (\sum a + \sum b) * EF$ 暴露因素。

2 结 果

2.1 度洛西汀治疗前后的自身对照 累计病例数 324 例 $\chi^2 = 21.50$ $df = 8$ $P < 0.05$,支持随机效应模型分析, $d = 4.59$ 95% CI 为 (3.01, 6.17)。表明度洛西汀治疗老年抑郁症疗效显著,与治疗前比较差异有统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 度洛西汀组与对照组治疗后的组间比较 累计总例数 648 例,度洛西汀组 324 例,对照组 324 例。 $\chi^2 = 3.06$ $df = 8$ $P > 0.05$,支持固定效应模型分析, $y_{合并} = 0.01$ 95% CI 为 (-0.14, 0.17) 提示治疗后两组疗效相仿,差异无统计学意义。

2.3 两组治疗后第 2 周末 HAMD 评分比较 累计总例数 718 例,度洛西汀组 359 例,对照组 359 例。 $\chi^2 = 3.56$ $df = 9$ $P > 0.05$,支持固定效应模型分析, $y_{合并} = -0.04$ 95% CI 为 (-0.19, 0.11),差异无统计学意义 ($P > 0.05$),提示度洛西汀起效时间与对照药物相当。

2.4 副反应比较 对 10 项研究中至少 6 项研究中均提到的 6 种临床常见的副作用进行比较,在对原始资料逐个 χ^2 检验中,两组副作用差异结论各有不同,因此也对这些资料进行分类变量的 Meta 分析。见表 3。

表 3 度洛西汀与氯氮平的不同类型副作用 Meta 分析

副反应	关系	异质性检验			OR	95% CI	综合性检验		EF 暴露 (%)	EF 总体 (%)
		Q	P	模型			χ^2	P		
恶心	对/度	14.46	<0.05	随机	1.33	(0.85, 2.08)	1.54	>0.05	24.76	13.81
便秘	对/度	10.73	>0.05	固定	1.67	(0.92, 3.06)	2.80	>0.05	40.29	24.67
失眠	度/对	13.40	>0.05	固定	1.22	(0.72, 2.05)	0.54	>0.05	17.74	9.53
口干	对/度	12.54	>0.05	固定	1.32	(0.79, 2.19)	1.14	>0.05	24.17	13.46
头晕	对/度	8.14	>0.05	固定	1.42	(0.82, 2.46)	1.57	>0.05	29.61	17.14
食欲减退	度/氯	4.69	>0.05	固定	5.95	(3.25, 10.87)	0.20	>0.05	16.38	8.77

2.4.1 综合显著性检验 在与对照药物的对照研究中,度洛西汀组恶心、便秘、口干、头晕等不良反应均少于对照组,但两组差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05);度洛西汀组失眠、食欲减退多于对照组,但两组差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。由于两组不良反应差异均无统计学意义,故本研究未进行归因分析。

3 讨 论

度洛西汀是一种新型的平衡高效的 5-羟色胺 (5-HT) 和去甲肾上腺素 (NE) 再摄取抑制剂^[15-16],国外文献^[1-2]认为度洛西汀治疗抑郁症疗效显著。本研究所收集到的 10 项研究^[3-12]均证实其对老年抑郁症疗效好,与对照药物差异无统计学意义。本研究应用 Meta 分析进一步综合和加强了上述观点,进一步证实度洛西汀治疗老年抑郁症疗

效显著。

本研究的另一主要目的是分析了度洛西汀在治疗老年抑郁症时所产生的不良反应的差异。在常见的 6 种不良反应中,本研究分别进行了分类变量的 Meta 分析,但研究结果发现虽然两组在恶心、便秘、口干、头晕、失眠、食欲减退等不良反应各有差异,但经分类变量的 Meta 分析结果表明两组差异无统计学意义。这可能与度洛西汀对胆碱能、组胺能和肾上腺素能受体几乎无亲和力,无单胺氧化酶抑制剂的活性,作用受体相对单一有关。

本研究所收集到的 10 项研究中未能做到真正的随机双盲对照,故对结论可能存在一定的偏倚,并且导致这种差异的原因未能分析。本研究未将增刊或会议文献纳入,可能对研究结果存在影响。

参 考 文 献

- [1] Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, et al. Duloxetine 60 mg once daily, for major depressive disorder: a double-blind placebo-controlled trial [J]. *J Clin Psychiatry* 2002 63(4): 308-315.
- [2] Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial [J]. *J Clin Psychiatry* 2002 63(3): 225-231.
- [3] 张菁, 黄海鹰. 度洛西汀与艾司西酞普兰治疗老年抑郁症疗效的对照研究[J]. *中国民康医学* 2010 22(17): 2188-2189, 2192.

- [4] 王相立. 度洛西汀与氟西汀治疗老年期抑郁症的比较观察 [J]. *四川精神卫生* 2009 22(2): 109-110.
- [5] 孙先广, 孙吉禄, 张增. 度洛西汀与帕罗西汀治疗老年抑郁症的对比 [J]. *中国现代医生* 2009 47(32): 36-37.
- [6] 罗瑜, 刘雨生. 度洛西汀与帕罗西汀治疗老年抑郁症的对照研究 [J]. *中国民康医学* 2010 22(24): 3123-3141.
- [7] 李宝珠, 李洪英. 度洛西汀与舍曲林治疗老年期抑郁症的对照研究 [J]. *中外医学研究* 2011 9(27): 9-11.
- [8] 吴伟, 王素荣. 度洛西汀与文拉法辛治疗老年抑郁症对照观察 [J]. *中国民康医学* 2012 24(12): 1426-1427.
- [9] 吴延海, 向秀珠, 吴伟娟, 等. 度洛西汀与西酞普兰治疗老年抑郁症的对照研究 [J]. *中国民康医学* 2010 22(12): 1367-1369.
- [10] 王刚平, 颜瑞. 度洛西汀与西酞普兰治疗老年抑郁症对照研究 [J]. *国际精神病学杂志* 2010 37(4): 202-204.
- [11] 汪孝魁, 邱兵珍, 林云, 等. 度洛西汀治疗老年期抑郁症的对照研究 [J]. *四川精神卫生* 2011 24(2): 112-113.
- [12] 穆小梅, 王秀梅, 魏长礼, 等. 度洛西汀治疗首发老年抑郁症对照研究 [J]. *临床精神医学杂志* 2010 20(5): 345-346.
- [13] 方积乾, 陆盈. 现代医学统计学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 150-209.
- [14] 王家良. 循证医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 60-72.
- [15] 江开达. 精神药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 463-471.
- [16] 国效峰, 赵靖平, 陈晋东. 度洛西汀: 一种新型抗抑郁剂 [J]. *中国新药与临床杂志* 2006 25(7): 552-555.

(收稿日期: 2014-05-19)

统计学处理方法

统计学符号: 按 GB3358-1982《统计学名词及符号》的有关规定, 统计学符号一律采用斜体排印。常用: ①样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数仍用 M); ②标准差用英文小写 s ; ③标准误用英文小写 $s_{\bar{x}}$; ④ t 检验用英文小写 t ; ⑤ F 检验用英文大写 F ; ⑥ χ^2 检验用希文小写 χ^2 ; ⑦相关系数用英文小写 r ; ⑧自由度用希文小写 ν ; ⑨概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值, 如 t 值、 χ^2 值、 q 值等)。

统计学分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料具备的条件和分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用直线回归分析; 对具有重复实验数据检验回归分析资料, 不应简单化处理;

对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应对对比组之间的差异具有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性 (或非常显著性) 差异; 应写明所用统计分析方法的具体名称 (如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值 (如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等); 在用不等式表示 P 值的情况下, 一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式即可满足需要, 无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数 (如总体均数、总体率等) 时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 置信区间。

《四川精神卫生》杂志编辑部