

金刚烷胺治疗奥氮平所致精神分裂症患者 体质量增加的 Meta 分析

蔡东滨¹, 杨欣湖², 郑伟², 冷传芳³, 向应强³, 宁玉萍², 项玉涛⁴, 吴智兵^{1*}

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405;

2. 广州医科大学附属脑科医院, 广州市惠爱医院, 广东 广州 510370;

3. 首都医科大学附属北京安定医院, 北京 100088;

4. 澳门大学, 澳门

* 通信作者: 吴智兵, E-mail: 13602765166@163.com)

【摘要】目的 探讨金刚烷胺治疗奥氮平所致精神分裂症患者体质量增加的效果。**方法** 计算机检索英文数据库 (PubMed、PsycINFO、EMbase 和 Cochrane Library) 和中文数据库 (中国期刊全文数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库), 纳入关于金刚烷胺治疗奥氮平所致精神分裂症患者体质量增加的随机对照研究 (RCT), 检索时限均从建库至 2015 年 12 月, 手工检索相关的已发表文献。由两位研究者独立进行文献筛选、资料提取和方法学质量评价后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 3 篇 RCTs, 共 207 例患者 (干预组 103 例, 对照组 104 例), 观察时间 8 ~ 16 周。3 篇 RCTs 均为双盲设计。Meta 分析结果显示, 干预结束时, 干预组体质量减轻值优于对照组 (WMD = -2.22, 95% CI: -3.58 ~ -0.86, P = 0.001), 干预组体质量下降 > 7% 的例数多于对照组 (RR = 2.74, 95% CI: 1.09 ~ 6.86, P = 0.03); 差异均有统计学意义。**结论** 金刚烷胺在一定程度上能有效减轻奥氮平所致精神分裂症患者的体质量增加。受样本量及方法学质量的影响, 可能会降低本研究结论的可靠性, 需要更多高质量的 RCTs 来验证上述结论。

【关键词】 金刚烷胺; 奥氮平; 体质量; Meta 分析

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2017.03.009

Amantadine treatment for weight gain in schizophrenia patients treated with olanzapine: a meta - analysis

Cai Dongbin¹, Yang Xinhui², Zheng Wei², Leng Chuanfang³, Xiang Yingqiang³, Ning Yuping², Xiang Yutao⁴, Wu Zhibing^{1*}

(1. The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Hui'ai Hospital, Guangzhou 510370, China;

3. Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100088, China;

4. University of Macao, Macao, China

* Corresponding author: Wu Zhibing, E-mail: 13602765166@163.com)

【Abstract】Objective To explore the efficacy of amantadine treatment for weight gain in schizophrenia patients treated with olanzapine. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) regarding amantadine treating weight gain caused by olanzapine in schizophrenia patients, published before December 2015, were searched in English (PubMed, PsycINFO, EMbase, Cochrane Library) and Chinese databases (CNKI, WanFang Data and SinoMed) by computer retrieval. Manual retrieval was also used to search eligible published studies. Two reviewers independently screened literatures, extracted data and assessed methodological quality. Meta - analysis was conducted by Revman 5.3 software. **Results** Three RCTs involving 207 patients [amantadine group (n = 103), control group (n = 104)] were included, finally. The treatment period was 8 to 16 weeks and 3 RCTs included were double blind design. The result of meta - analysis showed that the amantadine group was significantly superior to the control group in lessen body weight (WMD = -2.22, 95% CI: -3.58 ~ -0.86, P = 0.001) and the number of weight loss > 7% was more than the control group (RR = 2.74, 95% CI: 1.09 ~ 6.86, P = 0.03), the differences between the two groups were significant. **Conclusion** This study shows that amantadine is effective to attenuating weight gain induced by olanzapine in schizophrenia patients. However, due to the limitation of sample size of the included studies and the incomplete methodological information, that may reduce the reliability of this study. Therefore, more high quality RCTs are needed to verify the above conclusion

【Keywords】 Amantadine; Olanzapine; Body weight; Meta - analysis

精神分裂症是一种严重影响人类生活质量和身心健康的重要疾病,近年来发病率呈上升趋势,且患者需长期或终身服用抗精神病药物治疗^[1]。奥氮平因具有疗效佳、安全性好等优势被广泛使用,但在临床应用中,奥氮平容易导致药源性肥胖和代谢综合征^[2]。研究报道,长期服用奥氮平可引起 40% 的患者体质量增加 7% 以上^[3],这不仅降低患者治疗依从性,也增加了其患糖尿病、高血压和冠心病等代谢综合征的风险^[4]。而通过饮食控制、加强运动和行为干预等措施防治奥氮平所致的体质量增加效果不佳^[5-6]。近年来,国内外学者采用药物干预,包括金刚烷胺(amantadine)、托吡酯、瑞波西汀、二甲双胍和雷尼替丁等^[7-10],均对奥氮平所致的体质量增加有一定的防治作用。

金刚烷胺是一种多巴胺激动剂^[3,11],可导致体质量下降、食欲减退等不良反应^[12]。国内外常将金刚烷胺用于治疗抗精神病药物所致的锥体外系副作用、帕金森病和 A 型流感,但对其用于防治奥氮平所致体质量增加的研究报道相对较少^[3,11]。目前已有关于金刚烷胺防治奥氮平所致体质量增加的随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT),但其结果不一致^[3,11,13]。一项纳入 2 篇 RCTs 的 Meta 分析探讨了金刚烷胺治疗奥氮平所致精神分裂症患者体质量增加的效果及安全性^[14],但该研究较早且未对所纳入的 RCTs 进行质量评估。本研究全面收集金刚烷胺减轻奥氮平所致精神分裂症患者体质量增加的 RCTs,对研究结果进行 Meta 分析并评价纳入文献质量,为金刚烷胺治疗奥氮平所致精神分裂症患者体质量增加的效果提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

根据研究目的和 PICOS 原则,纳入标准:①研究对象为符合精神分裂症诊断标准的精神分裂症患者,年龄 18~65 岁;②干预措施方面,干预组,奥氮平联合金刚烷胺治疗;对照组,奥氮平联合安慰剂治疗;③结局指标方面,主要结局指标为体质量,单位为千克(kg);次要结局指标为体质量下降 > 7% 的例数;④研究设计类型方面,RCT,语种限中、英文。排除标准:研究计划、重复发表以及无法提取有效数据的研究。

1.2 文献检索

计算机检索英文数据库(PubMed、PsycINFO、万方数据

EMbase 和 The Cochrane Library)和中文数据库(中国期刊全文数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库),检索时限均从建库至 2015 年 12 月 22 日。经多次补充调整,中文检索词主要包括“金刚烷胺”“精神分裂症”“体质量”“体重”“体重指数”“随机”“对照”等。英文检索词主要包括“amantadine”“schizophrenic disorder”“schizophrenia”等。以 PubMed 为例的检索策略为:(amantadine OR symmetrel OR adamantanine OR amantadine) AND (schizophrenic disorder OR disorder, schizophrenic OR schizophrenic disorders OR schizophrenia OR dementia praecox)。

1.3 文献筛选与数据提取

由两位研究者(蔡东滨和郑伟)根据纳入和排除标准独立筛选文献和提取数据,并交叉核对,若存在分歧,则由第三位研究者(项玉涛)进行判定。采用 EndNote X7 软件管理并筛选文献,运用自制的数据库表提取纳入研究的基本情况、纳入患者的基本资料、干预措施、结局指标及方法学特征等。

1.4 纳入文献的方法学质量评价

由两位研究者(杨欣湖和郑伟)采用 Cochrane 5.1.0 版手册^[15]的偏倚风险评估工具(Risk of Bias, ROB)独立进行文献质量评价并交叉核对,若存在分歧,则由第三位研究者(项玉涛)判定。缺乏的资料通过电子邮件与作者联系予以补充。评价项目包括:①随机序列的产生;②分配隐藏;③患者及实施者盲法;④结果评价者盲法;⑤不完整数据报道;⑥选择性报道;⑦其他偏倚。每个项目均用“低偏倚风险”“高偏倚风险”或“无法判断”(文献中的信息不全)评价。

1.5 统计方法

应用 Revman 5.3 软件进行数据分析。①通过 I^2 值判断纳入研究的异质性,若 $I^2 < 50%$,认为各研究结果间无统计学异质性,选用固定效应模型;若 $50% \leq I^2 < 75%$,认为各研究结果间存在统计学异质性,选用随机效应模型;若 $I^2 \geq 75%$,则对其进行敏感性分析以明确影响异质性的潜在因素;若去除离群值后 I^2 仍 $\geq 75%$,则仅对研究结果进行描述,不进行定量分析。②计数资料采用相对危险度(Risk Ratio, RR)、连续变量资料采用加权均数差

(Weighted Mean Difference, WMD) 作为合并效应量, 并描述其 95% 可信区间 (Confidence Intervals, CI)。
 ③以 Egger 直线回归法评估是否存在发表偏倚, 若 $P > 0.05$, 认为研究的发表偏倚较小。检验水准均采用 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索结果

初检共检出 668 篇相关文献, 另外手工检出 1 篇相关文献, 通过查重、阅读文题和摘要以及全文排除最终纳入 3 篇^[3,11,13] 金刚烷胺减轻奥氮平所致体质量增加的 RCTs。文献筛选流程及结果见图 1。

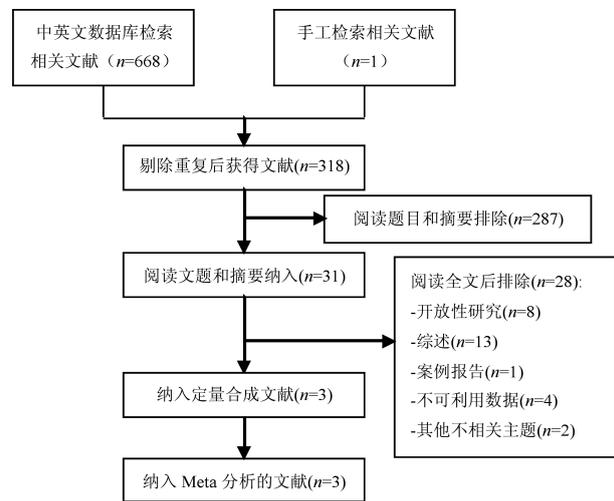


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入文献基本特征

纳入的 3 篇^[3,11,13] RCTs 共 207 例患者 (干预组 103 例, 对照组 104 例)。样本量为 21 ~ 125 例, 奥氮平剂量 5 ~ 30 mg/d, 金刚烷胺剂量 100 ~ 300 mg/d; 观察时间 8 ~ 16 周, 脱落率 0.0% ~ 48.8%。见表 1。

2.3 纳入文献的方法学质量评价结果

所有纳入研究均描述使用随机数字表法进行随机分组, 所有研究均不清楚分配隐藏。仅 1 篇^[11] 文献在研究终点的病例数与入组时一致, 另外 2 篇^[3,13] 文献存在病例丢失。见表 2。

2.4 Meta 分析结果

3 篇^[3,11,13] RCTs 均报道了金刚烷胺对体质量干预的有效数据, 异质性检验显示研究间无统计学异质性 ($I^2 = 45%$), 固定效应模型 Meta 分析结果显示, 干预组体质量减轻值优于对照组 (WMD = -2.22, 95% CI: -3.58 ~ -0.86, $P = 0.001$)。见图 2。

纳入文献中, 2 篇^[3,13] RCTs 提供了干预后患者体质量较基线下降大于 7% 的有效数据, 异质性检验显示研究间无统计学异质性 ($I^2 = 0%$), 固定效应模型 Meta 分析结果显示, 干预组体质量下降 > 7% 的例数多于对照组, 差异有统计学意义 ($RR = 2.74$, 95% CI: 1.09 ~ 6.86, $P = 0.03$)。见图 3。

表 1 纳入文献的基本特征

纳入研究	样本量 (男性, %)	年龄 (岁)	病例 来源	奥氮平 (mg/d)	金刚烷胺 (mg/d)	脱落率 [n, (%)]	疗程 (周)	病情程度 /病程	诊断标准	偏倚风险
Deberdt 2005 ^[13]	125 (48.0)	40.5	门诊及住院	5 ~ 20	100 ~ 300	61 (48.8)	16	≤45.0 分; 16.8 年	DSM - IV	4
Graham 2005 ^[3]	21 (57.1)	NR	门诊	5 ~ 30	300	3 (14.2)	12	NR	DSM - IV	4
纪家武 2014 ^[11]	61 (50.8)	33.3	住院	5 ~ 20	100 ~ 200	0 (0)	8	115.2 分; 0.6 年	CCMD - 3	5

注: 病情程度通过 PANSS (阳性与阴性症状量表) 或 BPRS (简易精神病评定量表) 评分判定; CCMD - 3, 《中国精神障碍分类与诊断标准 (第 3 版)》; DSM - IV, 《精神障碍诊断与统计手册 (第 4 版)》; NR, 未报告; 偏倚风险, 偏倚风险评估中低偏倚风险的条目数量

表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机序列的产生	分配隐藏	患者及实施者盲法	评价者盲法	不完整数据报道	选择性报道	其他偏倚
Deberdt 2005 ^[13]	UC	UC	LR	LR	LR	UC	LR
Graham 2005 ^[3]	UC	UC	LR	LR	LR	UC	LR
纪家武 2014 ^[11]	LR	UC	LR	LR	LR	UC	LR

注: LR, 低偏倚风险; UC, 无法判断; HR, 高偏倚风险

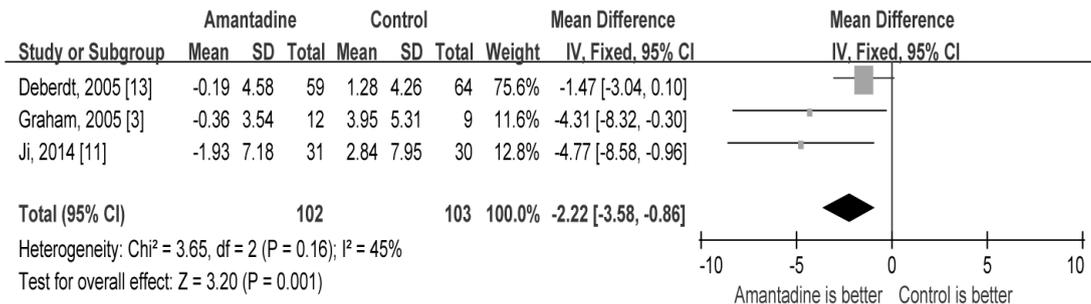


图 2 两组体质量减轻值的 Meta 分析

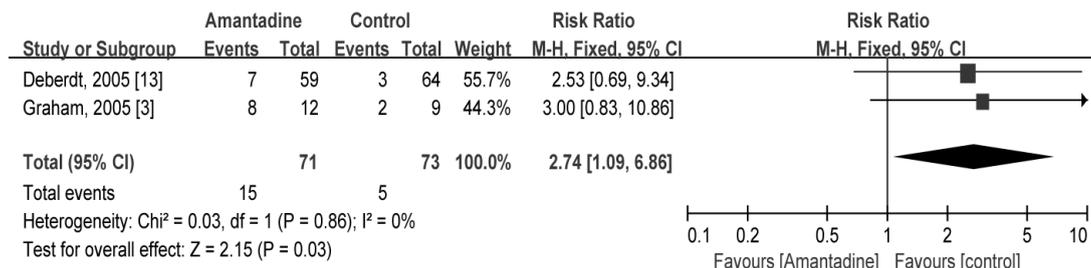


图 3 两组体质量下降 >7% 患者例数的 Meta 分析

2.5 发表偏倚

由于该 Meta 分析纳入的研究数少于 10 个,无法通过漏斗图及应用 Egger 直线回归法检验发表偏倚,提示可能存在潜在的发表偏倚。

3 讨论

奥氮平导致体质量增加是精神分裂症患者依从性下降和疾病复发率增高的一个重要因素,因此防治精神分裂症患者体质量增加在临床上非常重要^[12,16]。奥氮平致体质量增加的机制目前尚不清楚,可能与阻断 5 - TH_{2c}、M₁ 和 H₁ 等受体有关,通过调节患者下丘脑的摄食行为,促进食欲增加和过度镇静导致肥胖^[17]。金刚烷胺是饱和三环癸烷的氨基衍生物,原为抗病毒和抗帕金森病药物^[11,13],但近年来国内外学者通过案例报告^[18]、观察性研究^[19]、开放性研究^[20] 和对照研究^[3,11,13] 提示金刚烷胺也能有效降低奥氮平所致精神分裂症患者的体质量增加,甚至还能有效改善精神分裂症阴性症状^[21-22]。

本研究 Meta 分析结果显示,在疗程结束后奥氮平联合金刚烷胺组体质量减轻值大于对照组,提示经过 8 ~ 16 周治疗后,金刚烷胺能有效减轻奥氮平所致精神分裂症患者的体质量增加。且干预组体质量下降 >7% 的例数多于对照组,进一步说明金刚烷胺在一定程度上能改善奥氮平所致精神分裂症患者的体质量增加。金刚烷胺影响体质量的机制可能与激动多巴胺受体,降低催乳素分泌及抑制食欲有

关^[11-12]。这为治疗奥氮平所致精神分裂症患者体质量增加提供了新的临床手段,同时能改善精神分裂症患者的依从性,有利于患者的治疗和康复。

Praharaj 等^[14] 2012 年发表的 Meta 分析纳入了 2 篇金刚烷胺防治奥氮平所致精神分裂症患者体质量增加的 RCTs,共 144 例患者,其研究结果显示:金刚烷胺能有效改善奥氮平所致的精神分裂症患者体质量增加,与本研究结果一致。但由于时间及语言限制,该研究未纳入中文文献且未对所纳入研究进行质量评价。

综上所述,本研究显示金刚烷胺能有效减轻奥氮平所致精神分裂症患者的体质量增加,这为其临床应用推广提供了循证医学证据。但本研究存在一定的局限性:①符合研究标准的 3 个 RCTs 均为小样本(21 ~ 125 例)单中心研究,金刚烷胺剂量范围广(100 ~ 300 mg/d),观察时间不一致(8 ~ 16 周);②未对临床疗效及不良反应进行 Meta 分析,仅 2 个 RCTs 报道了困倦及其数据,但未报道其他不良反应及其数据;③所有研究均不清楚分配隐藏。Schulz 等^[23] 研究表明,未详细报道分配隐藏、盲法等相对低质量的临床研究可能提高 30% ~ 40% 的临床疗效。上述局限性降低了本研究结论的可靠性。故未来研究应设计多中心、大样本、随机、双盲的 RCTs 进一步验证该研究结论,尤其重要的是对观察指标、治疗时间和药物剂量的统一,以在此基础上进行高质量 Meta 分析或系统评价,进一步为临床合理用药提供参考。

参考文献

- [1] 郑伟, 唐利荣, 翁永振, 等. 改良电休克治疗精神分裂症的研究进展[J]. 中国医药, 2014, 9(2): 283-285.
- [2] Baptista T, Martínez J, Lacruz A, et al. Metformin for prevention of weight gain and insulin resistance with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial[J]. Can J Psychiatry, 2006, 51(3): 192-196.
- [3] Graham KA, Gu H, Lieberman JA, et al. Double-blind, placebo-controlled investigation of amantadine for weight loss in subjects who gained weight with olanzapine[J]. Am J Psychiatry, 2005, 162(9): 1744-1746.
- [4] Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects[J]. CNS Drugs, 2005, 19(Suppl 1): 1-93.
- [5] Hoffmann VP, Case M, Jacobson JG. Assessment of treatment algorithms including amantadine, metformin, and zonisamide for the prevention of weight gain with olanzapine: a randomized controlled open-label study[J]. J Clin Psychiatry, 2012, 73(2): 216-223.
- [6] Wu RR, Zhao J P, Jin H, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2008, 299(2): 185-193.
- [7] Afshar H, Roohafza H, Mousavi G, et al. Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. J Psychopharmacol, 2009, 23(2): 157-162.
- [8] Chen CH, Chiu CC, Huang MC, et al. Metformin for metabolic dysregulation in schizophrenic patients treated with olanzapine[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32(4): 925-931.
- [9] Poyurovsky M, Fuchs C, Pashinian A, et al. Reducing antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia: a double-blind placebo-controlled study of reboxetine-betahistine combination[J]. Psychopharmacology, 2013, 226(3): 615-622.
- [10] Ranjbar F, Ghanepour A, Sadeghi-Bazargani H, et al. The effect of ranitidine on olanzapine-induced weight gain[J]. BioMed Res Int, 2013, 2013: 639391.
- [11] 纪家武, 蒋昕, 陈华云, 等. 奥氮平联合金刚烷胺治疗精神分裂症首次发病患者的随机双盲对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2014, 24(1): 1-3.
- [12] Das C, Mendez G, Jagasia S, et al. Second-generation antipsychotic use in schizophrenia and associated weight gain: a critical review and meta-analysis of behavioral and pharmacologic treatments[J]. Ann Clin Psychiatry, 2012, 24(3): 225-239.
- [13] Deberdt W, Winokur A, Cavazzoni PA, et al. Amantadine for weight gain associated with olanzapine treatment[J]. Eur Neuro-psychopharmacol, 2005, 15(1): 13-21.
- [14] Praharaj SK, Sharma PS. Amantadine for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. Ther Adv Psychopharmacol, 2012, 2(4): 151-156.
- [15] Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0[Z/OL]. [updated March 2011]. <http://www.handbook.cochrane.org>.
- [16] 王晓蓉, 任志斌, 金卫东, 等. 齐拉西酮与奥氮平治疗精神分裂症对照研究引起体重和血糖增加的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2011, 14(6): 596-597.
- [17] Smith H, Kenney-Herbert J, Knowles L. Clozapine-induced diabetic ketoacidosis[J]. Aust N Z J Psychiatry, 1999, 33(1): 120-121.
- [18] Gracious BL, Krysiak TE, Youngstrom EA. Amantadine treatment of psychotropic-induced weight gain in children and adolescents: case series[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2002, 12(3): 249-257.
- [19] Floris M, Lejeune J, Deberdt W. Effect of amantadine on weight gain during olanzapine treatment[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2001, 11(2): 181-182.
- [20] Bahk WM, Lee KU, Chae JH, et al. Open label study of the effect of amantadine on weight gain induced by olanzapine[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2004, 58(2): 163-167.
- [21] 喻东山. 金刚烷胺强化奎硫平治疗精神分裂症阴性症状一例[J]. 中国全科医学, 2009, 12(6): 523.
- [22] 喻东山, 唐艳. 金刚烷胺强化治疗精神分裂症阴性症状 1 例[J]. 四川精神卫生, 2006, 21(2): 432.
- [23] Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, et al. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials[J]. JAMA, 1995, 273(5): 408-412.

(收稿日期:2017-04-25)

(本文编辑:唐雪莉)