

非典型抗精神病药物联合选择性5-羟色胺再摄取抑制剂治疗难治性强迫症的效果与安全性的网状Meta分析

马明悦, 刘燕, 高洪彩, 吉峰*

(济宁医学院, 山东 济宁 272067)

*通信作者: 吉峰, E-mail: jf6060@163.com)

【摘要】目的 采用网状Meta分析的方法评价7种非典型抗精神病药物联合选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)治疗难治性强迫症的效果与安全性。**方法** 计算机检索CNKI、万方数据知识服务平台、维普数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase和Cochrane Library数据库,按照纳入及排除标准收集非典型抗精神病药物联合SSRIs治疗难治性强迫症的随机对照试验,检索时间为建库至2020年6月,由两名研究者筛选文献、资料提取并评价纳入研究的偏倚风险,对符合标准的研究采用Stata 15.0进行数据分析。**结果** 共纳入36项随机对照研究,包括7种非典型抗精神病药物,共2362例患者。网状Meta分析结果显示,在总有效率方面,曲线下累计排序概率面积(SUCAR)由高到低依次为奥氮平+SSRIs、帕利哌酮+SSRIs、氨磺必利+SSRIs、利培酮+SSRIs、喹硫平+SSRIs、齐拉西酮+SSRIs、阿立哌唑+SSRIs、单用SSRIs、安慰剂+SSRIs。在汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分方面,SUCAR由高到低依次为氨磺必利+SSRIs、阿立哌唑+SSRIs、喹硫平+SSRIs、利培酮+SSRIs、SSRIs。在副反应量表(TESS)评分方面,SUCAR由高到低依次为氨磺必利+SSRIs、单用SSRIs、帕利哌酮+SSRIs、喹硫平+SSRIs、齐拉西酮+SSRIs、利培酮+SSRIs、阿立哌唑+SSRIs、安慰剂+SSRIs。**结论** 非典型抗精神病药物联合SSRIs治疗难治性强迫症的效果与安全性均优于单用SSRIs类药物,其中奥氮平联合SSRIs的疗效最佳,氨磺必利联合SSRIs的安全性最高。

【关键词】 难治性强迫症;非典型抗精神病药;选择性5-羟色胺再摄取抑制剂;网状Meta分析

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫码二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号:R749

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20210112001

Efficacy and safety of atypical antipsychotics combined with selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of refractory obsessive-compulsive disorder: a network Meta-analysis

Ma Mingyue, Liu Yan, Gao Hongcai, Ji Feng*

(Jining Medical University, Jining 272067, China)

*Corresponding author: Ji Feng, E-mail: jf6060@163.com)

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of 7 atypical antipsychotics combined with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of refractory obsessive-compulsive disorder by network Meta-analysis. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) about atypical antipsychotics and SSRIs in the treatment of refractory obsessive-compulsive disorder were searched in CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM, PubMed, Embase and Cochrane Library databases from inception to June 2020. Based on inclusion and exclusion criteria, the literature screening, data extraction and assessing risk of bias were performed by two researchers independently. Then all statistical analyses were performed using Stata 15.0 software. **Results** A total of 36 RCTs covering 7 atypical antipsychotics and 2362 patients were included. Network Meta-analysis showed that the surface under the cumulative ranking (SUCAR) of total response rate was the largest in Olanzapine + SSRIs, followed by Paliperidone + SSRIs, Amisulpride + SSRIs, Risperidone + SSRIs, Quetiapine + SSRIs, Ziprasidone + SSRIs, Aripiprazole + SSRIs, SSRIs, and Placebo + SSRIs in turn. In terms of Hamilton Anxiety Scale (HAMA) score, the SUCAR was the largest in Amisulpride + SSRIs, followed by Aripiprazole + SSRIs, Quetiapine + SSRIs, Risperidone + SSRIs, and SSRIs in turn. In terms of Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) score, the SUCAR was the largest in Amisulpride + SSRIs, followed by SSRIs, Paliperidone + SSRIs, Quetiapine + SSRIs, Ziprasidone + SSRIs, Risperidone + SSRIs, Aripiprazole + SSRIs, and Placebo + SSRIs in turn. **Conclusion**

基金项目:精神病与精神卫生专业学位硕士研究生临床能力的评价标准与体系的量化研究(项目编号:SDYY18195)

Compared with single application of SSRIs, its combination with atypical antipsychotics achieves better efficacy and higher safety in treating refractory obsessive-compulsive disorder, with Olanzapine+SSRIs being the most effective and Amisulpride+SSRIs the safest.

【Keywords】 Refractory obsessive-compulsive disorder; Atypical antipsychotics; Selective serotonin reuptake inhibitors; Network Meta-analysis

强迫症是一种以强迫观念或(和)强迫行为为主要临床表现的精神疾病^[1],其发病机制与皮层-纹状体-丘脑-皮层环路中5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)及多巴胺(Dopamine, DA)功能紊乱有关^[2]。目前,选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs)为强迫症的首选治疗药物,其治疗有效率为40%~60%^[3],但仍有30%~40%的患者经足量、足疗程的药物治疗仍不能获得满意的疗效,这部分患者常被称为难治性强迫症患者^[4]。难治性强迫症通常需联合其他作用机制不同的药物进行治疗^[5],非典型抗精神病药为常用的增效治疗药物。近年来,临床试验表明,在SSRIs治疗的基础上加用非典型抗精神病药物能极大地改善患者的强迫症状^[6]。目前临床上常用的非典型抗精神病药物种类很多,但疗效各有差异。尽管存在大量随机对照试验,但缺乏多种药物的相对疗效评价。传统的Meta分析仅能实现干预措施间的直接比较,网状Meta分析可以间接比较并分析不同干预措施之间的效果^[7]。因此,本研究选取7种非典型抗精神病药物,通过网状Meta分析方法对其联合SSRIs治疗难治性强迫症的效果及安全性进行评价,以期为临床治疗提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

文献纳入标准:①研究设计为随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT);②研究对象为难治性强迫症患者,诊断标准包括《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)、《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)、《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5)、《国际疾病分类(第10版)》(International Classification of Disease, tenth edition, ICD-10);③患者耶鲁布朗强迫量表(Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS)评分 ≥ 16 分;④患者既往服用抗强迫药物[三环类抗抑郁剂(Tricyclic antidepressants, TCA)、SSRIs、5-羟色胺和

去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)]治疗12周以上,治疗无效或效果不佳;⑤试验组在SSRIs治疗的基础上加用非典型抗精神病药物(阿立哌唑、奥氮平、氨磺必利、利培酮、喹硫平、齐拉西酮、帕利哌酮)中任意一种,对照组采用SSRIs治疗,或单独使用安慰剂或非典型抗精神病药中任意一种,在同一研究中,同一干预措施药物使用剂量相同,治疗期间不使用其他抗精神病药物、抗抑郁剂、心境稳定剂及其他治疗,如出现失眠可加用苯二氮草类药物,如出现锥体外系反应,可加用盐酸苯海索片,如出现心动过速,可加用盐酸普萘洛尔;⑥主要结局指标采用Y-BOCS评定临床疗效,有效率=Y-BOCS评分减分率 $\geq 25\%$ 的人数/总人数,采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定治疗安全性,次要结局指标为汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分。排除标准:①研究对象为伴有严重躯体疾病或脑器质性疾病者、妊娠或哺乳期女性患者、药物过敏及物质依赖者、合并其他精神障碍者;②非中英文文献;③重复发表的文献;④研究结局不明确或无法获取全文的文献。

1.2 文献检索

在中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Embase、Cochrane Library数据库中进行搜索。检索时间为建库至2020年6月,中文检索词包括:难治、强迫症、强迫障碍、阿立哌唑、喹硫平、利培酮、奥氮平、氨磺必利、齐拉西酮、帕利哌酮;英文检索词包括:Refractory、Obsessive-compulsive disorder、OCD、Aripiprazole、Quetiapine、Risperidone、Olanzapine、Amisulpride、Ziprasidone、Paliperidone。不同数据库选取相应的主题词、自由词、关键词进行检索。

1.3 文献筛选与数据提取

将检索获得的全部文献导入NoteExpress,删除重复文献后由两名研究者通过阅读题目及摘要,根据纳入标准及排除标准筛选文献,再仔细阅读全文,进一步筛选,确定最终纳入文献。若两名研究者意见不统一,则先进行讨论,无法决定时,交由第

三名研究者决定。提取内容包括:①文献基本信息(第一作者及发表年份、研究题目);②试验组与对照组基本信息(样本量、年龄、干预措施、结局指标);③研究设计类型。

1.4 方法学质量评价

采用 Cochrane 手册 5.1 版推荐的质量评价工具对纳入的文献进行质量评价^[8]。评价指标包括:随机分配方法、分配方案隐藏、是否采用盲法、结局指标数据完整性、选择性报告结果、其他偏倚。每一个指标分为高风险、低风险、不确定风险三个选项。采用 RevMan 5.3 对纳入的文献进行质量评价。

1.5 统计方法

采用基于频率框架的 Stata 15.0 进行网状 Meta 分析,同时绘制网络关系图、累积概率排序图、发表-偏倚漏斗图,使用程序包括 mvmeta、network 等。通过绘制网络关系图呈现不同干预措施之间的关系,每个节点代表一种干预措施,节点越大表明该干预措施的样本含量越多;两个节点之间的连线表示两种干预措施之间存在直接比较的研究数量,线条越粗表示两者比较的次数越多^[9]。计数资料采用比值比(OR)及 95% 置信区间为效应量,计量资料采用均数差(MD)及 95% 置信区间为效应量。使用曲线下累计排序概率面积(Surface Under the Cumulative Ranking, SUCRA)预测各治疗措施的效果并进行排序,面积越大说明效果越好^[10]。通过绘制比较-校正漏斗图,对干预措施是否存在发表偏倚或小样本量进行评价。

2 结 果

2.1 文献检索结果

检索共获得文献 3 763 篇,经 NoteExpress 剔除

重复文献 2 317 篇,阅读题目及摘要后删除 1 308 篇,阅读全文后排除文献 102 篇,最终纳入文献 36 篇^[11-46],其中中文文献 30 篇,英文文献 6 篇。文献筛选流程见图 1。

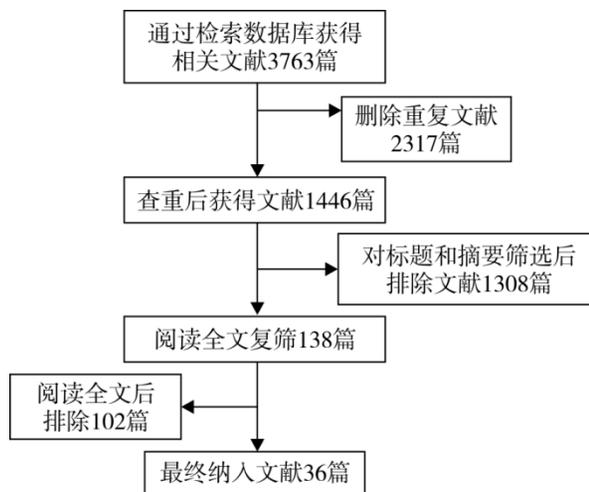


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献的基本特征及偏倚风险评价

2.2.1 纳入文献的基本特征

共纳入 36 项随机对照研究,均为双臂研究,包括 2 362 例难治性强迫症患者,其中试验组 1 174 例,对照组 1 188 例。研究涉及的药物包括:阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮、氨磺必利、帕利哌酮、安慰剂、SSRIs。纳入文献基本特征见表 1。

2.2.2 偏倚风险评价

所有纳入文献均提及随机分配,其中 10 篇采取了随机数字表法分组,2 篇根据入院顺序进行分组,8 篇采用盲法,所有研究均未提及分配方案是否隐藏或是否存在其他偏倚,数据完整性良好,仅 1 篇研究存在失访。其他偏倚情况不详。偏倚风险评价见图 2。

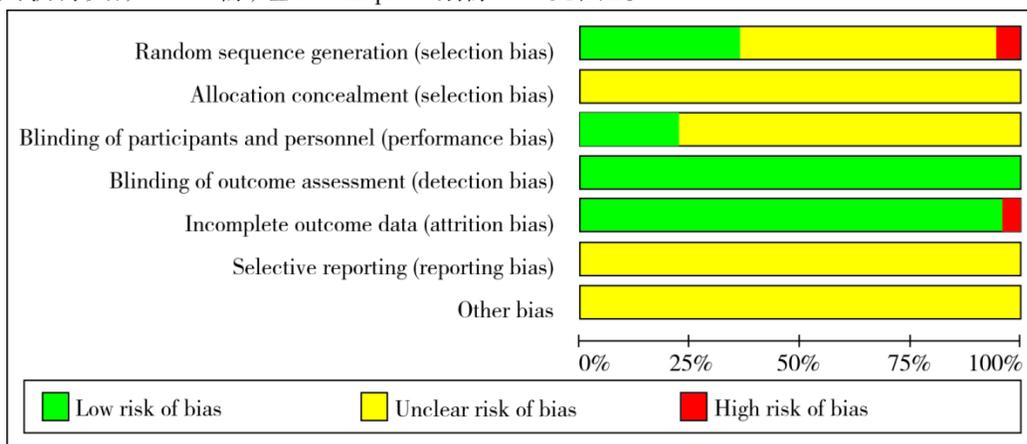


图2 纳入文献的偏倚风险评价图

表 1 纳入文献的基本特征

作者及发表年份	样本量 (试验组/对照组)	年龄		干预措施		疗程	评价指标	诊断标准
		试验组	对照组	试验组	对照组			
孙志勇等 ^[11] 2009年	38/37	28.60±7.20		OLA	SSR	8周	Y-BOCS/TESS	CCMD-3
罗碧丹等 ^[12] 2013年	32/32	37.60±12.90	36.90±9.10	ARI	PLA	8周	Y-BOCS/TESS	CCMD-3
刘崇强等 ^[13] 2012年	30/30	39.40±9.30	40.20±9.80	ZIP	SSR	8周	Y-BOCS/TESS	CCMD-3
郭玲玲等 ^[14] 2017年	40/40	30.14±5.49	30.29±5.61	RIS	SSR	8周	Y-BOCS/TESS	ICD-10
王允高等 ^[15] 2009年	33/32	25.61±18.36	26.12±20.31	ARI	PLA	8周	Y-BOCS/TESS	CCMD-3
姚素华等 ^[16] 2013年	30/30	38.70±12.50	39.10±11.20	ARI	SSR	8周	Y-BOCS/TESS	CCMD-3
姚传斌 ^[17] 2010年	28/32	36.30±12.50	38.50±11.70	ARI	SSR	8周	Y-BOCS/TESS	CCMD-3
王英群 ^[18] 2010年	28/32	36.40±12.60	38.60±11.60	ARI	SSR	8周	Y-BOCS/TESS	CCMD-3
白凤凤等 ^[19] 2014年	30/30	38.41±7.46	36.73±6.56	ARI	SSR	12周	Y-BOCS/TESS/HAMA	ICD-10
刘梦等 ^[20] 2017年	25/25	36.60±7.20	34.90±9.30	AMI	ARI	12周	Y-BOCS/TESS/CGI-S	ICD-10
魏黎刚 ^[21] 2018年	41/41	29.78±6.91	29.81±6.96	AMI	SSR	12周	Y-BOCS	CCMD-3
陈文英等 ^[22] 2019年	31/31	36.20±13.86	36.18±13.81	AMI	SSR	12周	Y-BOCS/HAMA	ICD-10
黄继伟等 ^[23] 2013年	32/32	32.60±10.40	33.40±10.60	QUE	SSR	12周	Y-BOCS/TESS/HAMA	CCMD-3
余万庆等 ^[24] 2012年	28/28	36.30±11.60	34.60±12.40	ARI	SSR	8周	Y-BOCS/TESS	CCMD-3
朱倩芸等 ^[25] 2012年	31/33	34.63±10.78	35.37±9.28	QUE	SSR	8周	Y-BOCS/TESS/HAMA	CCMD-3
余万庆等 ^[26] 2012年	32/32	35.20±12.60	37.30±11.70	RIS	SSR	8周	Y-BOCS/TESS	CCMD-3
徐开侠 ^[27] 2009年	28/32	36.20±12.40	38.30±11.90	RIS	SSR	8周	Y-BOCS/TESS	CCMD-3
战玉华等 ^[28] 2016年	29/30	29.97±9.98	29.70±9.27	PAL	SSR	8周	Y-BOCS/TESS	DSM-IV
蒋硕等 ^[29] 2015年	31/31	42.00±12.00	43.00±10.00	ZIP	SSR	8周	Y-BOCS/TESS	ICD-10
孙金艳 ^[30] 2017年	38/38	28.92±3.41		AMI	SSR	8周	Y-BOCS/HAMA	CCMD-3
于德祥等 ^[31] 2016年	50/50	36.21±13.87	37.78±15.87	AMI	SSR	12周	Y-BOCS/TESS/HAMA	ICD-10
崔永华等 ^[32] 2009年	32/31	31.30±8.40	28.30±9.90	QUE	SSR	8周	Y-BOCS/TESS/HAMA	ICD-10
王丽辉等 ^[33] 2017年	50/50	29.17±7.62	28.73±7.34	AMI	SSR	8周	Y-BOCS	CCMD-3
万其容等 ^[34] 2016年	22/23	27.12±6.33	28.95±3.12	AMI	SSR	8周	Y-BOCS/TESS	CCMD-3
初伟娜 ^[35] 2014年	31/31	27.00±3.64		QUE	SSR	8周	Y-BOCS/TESS/HAMA	CCMD-3
王琦 ^[36] 2012年	90/90	-		QUE	SSR	8周	Y-BOCS/TESS/HAMA	ICD-10
张平 ^[37] 2016年	35/35	33.55±2.14	34.67±2.28	RIS	SSR	8周	Y-BOCS/TESS	CCMD-3
刘俊德等 ^[38] 2012年	30/30	26.27±5.32	28.33±7.02	RIS	SSR	12周	Y-BOCS/HAMA/TESS	CCMD-3
蒋辉 ^[39] 2017年	30/30	40.50±2.50	41.50±2.00	AMI	SSR	8周	Y-BOCS/TESS	CCMD-3
潘立巍 ^[40] 2017年	40/38	32.30±3.10	31.40±3.20	RIS	SSR	8周	Y-BOCS/TESS	CCMD-3
Selvi等 ^[41] 2011年	16/18	29.44±11.26	32.61±8.32	ARI	RIS	8周	Y-BOCS	DSM-IV
Assarian等 ^[42] 2018年	50/50	36.42±10.58	40.06±10.54	RIS	ARI	12周	Y-BOCS	DSM-IV
Shoja等 ^[43] 2015年	22/22	38.45±8.47	39.27±9.08	ARI	QUE	8周	Y-BOCS	DSM-IV
Sayyah等 ^[44] 2012年	15/17	37.00±3.53	39.00±3.17	ARI	PLA	12周	Y-BOCS	DSM-IV
Talaei等 ^[45] 2020年	15/15	34.70±9.20	34.00±10.30	ARI	QUE	12周	Y-BOCS	DSM-IV
Fineberg等 ^[46] 2005年	11/10	37.40±11.40	37.90±10.70	QUE	PLA	16周	Y-BOCS	DSM-IV

注：-代表未描述；OLA代表奥氮平+SSRIs；SSR代表SSRIs；ARI代表阿立哌唑+SSRIs；PLA代表安慰剂+SSRIs；ZIP代表齐拉西酮+SSRIs；RIS代表利培酮+SSRIs；AMI代表氨磺必利+SSRIs；QUE代表喹硫平+SSRIs；PAL代表帕利哌酮+SSRIs；Y-BOCS,耶鲁布朗强迫量表；TESS,副反应量表；HAMA,汉密尔顿焦虑量表；CGI-S,临床总体印象量表；CCMD-3,《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》；ICD-10,《国际疾病分类(第10版)》；DSM-IV,《精神障碍诊断与统计手册(第4版)》

2.3 网状Meta分析

2.3.1 治疗有效率

2.3.1.1 网络证据图

共33篇文献提及治疗有效率,涉及9种干预措施,共2218例患者,构成11对直接比较。干预措施

之间存在闭合环,构建不一致性检验图,计算不一致性因子并进行Z检验, $P=0.3056>0.05$,故使用一致性模型进行分析。各干预措施之间网状关系见图3。

2.3.1.2 网状Meta分析结果

治疗有效率方面,阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、氨磺必利、齐拉西酮、帕利哌酮联合SSRIs

均优于单用 SSRIs;阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、氨磺必利、齐拉西酮、帕利哌酮联合 SSRIs 均优于安慰剂联合 SSRIs;奥氮平联合 SSRIs 优于喹硫平、利培酮、齐拉西酮联合 SSRIs;奥氮平联合 SSRIs 优

于阿立哌唑联合 SSRIs;氨磺必利联合 SSRIs 优于喹硫平联合 SSRIs、优于阿立哌唑联合 SSRIs,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。其余药物之间两两比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 总有效率的网状 Meta 分析结果[OR(95% CI)]

药物	ARI	QLA	QUE	RIS	AMI	ZIP	PAL	PLA
OLA	0.11 (0.03-0.46) ^a	-	-	-	-	-	-	-
QUE	0.73 (0.40-1.35)	6.73 (1.61-28.17) ^a	-	-	-	-	-	-
RIS	0.63 (0.33-1.20)	5.81 (1.37-24.59) ^a	0.86 (0.45-1.67)	-	-	-	-	-
AMI	0.37 (0.19-0.71) ^a	3.39 (0.80-14.39)	0.50 (0.26-0.98) ^a	0.58 (0.29-1.16)	-	-	-	-
ZIP	0.84 (0.34-2.10)	7.75 (1.62-37.08) ^a	1.15 (0.47-2.83)	1.33 (0.53-3.34)	2.28 (0.91-5.73)	-	-	-
PAL	0.24 (0.05-1.03)	2.17 (0.31-15.23)	0.32 (0.07-1.40)	0.37 (0.09-1.64)	0.64 (0.15-2.81)	0.28 (0.06-1.38)	-	-
PLA	16.03 (7.08-36.32) ^a	147.67 (28.18-773.86) ^a	21.96 (7.90-61.02) ^a	25.42 (8.99-71.88) ^a	43.52 (15.23-124.33) ^a	19.06 (5.59-64.93) ^a	67.91 (12.59-366.34) ^a	-
SSR	2.34 (1.45-3.78) ^a	21.54 (5.54-83.80) ^a	3.20 (2.04-5.04) ^a	3.71 (2.28-6.02) ^a	6.35 (3.88-10.38) ^a	2.78 (1.28-6.05) ^a	9.90 (2.46-39.92) ^a	0.15 (0.06-0.38)

注:ARI代表阿立哌唑+SSRIs;OLA代表奥氮平+SSRIs;QUE代表喹硫平+SSRIs;RIS代表利培酮+SSRIs;AMI代表氨磺必利+SSRIs;ZIP代表齐拉西酮+SSRIs;PAL代表帕利哌酮+SSRIs;PLA代表安慰剂+SSRIs;SSR代表SSRIs;-为无此项数据;^a $P<0.05$

2.3.1.3 累积概率图排序结果

对9种干预措施总有效率进行排序,SUCRA排序为:奥氮平+SSRIs(SUCRA=96.4%)>帕利哌酮+SSRIs(SUCRA=83.8%)>氨磺必利+SSRIs(SUCRA=77.5%)>利培酮+SSRIs(SUCRA=55.8%)>喹硫平+SSRIs(SUCRA=48.5%)>齐拉西酮+SSRIs(SUCRA=42.5%)>阿立哌唑+SSRIs(SUCRA=33.0%)>SSRIs(SUCRA=12.6%)>安慰剂+SSRIs(SUCRA=0.0%)。

2.3.1.4 发表偏倚

对结局指标进行发表偏倚分析,9种干预措施绘制漏斗图,不同颜色的圆点代表不同干预措施之间的两两比较,相同颜色的圆点数目表示研究中两两比较的个数,纳入的研究在漏斗图的两侧分布基本对称,说明研究存在发表偏倚或小样本量效应的可能性较小,少数研究分布较分散,可能与文献质

量、样本量有关。见图4。

2.3.2 HAMA评分

2.3.2.1 网络证据图

共10篇文献提及HAMA评分,包含791例患者,共涉及5项干预措施,分别为阿立哌唑联合 SSRIs、喹硫平联合 SSRIs、利培酮联合 SSRIs、氨磺必利联合 SSRIs、单用 SSRIs,未形成闭合环,故不采用一致性检验。见图5。

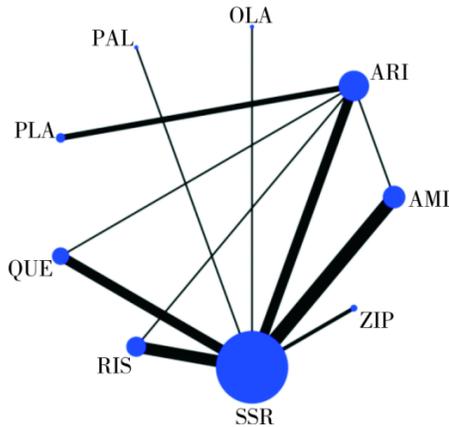
2.3.2.2 网状 Meta 分析结果

阿立哌唑、氨磺必利、喹硫平联合 SSRIs 降低 HAMA 评分的效果优于单用 SSRIs;氨磺必利联合 SSRIs 降低 HAMA 评分的效果优于喹硫平和利培酮联合 SSRIs,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。见表3。

表3 HAMA 评分的网状 Meta 分析[MD(95% CI)]

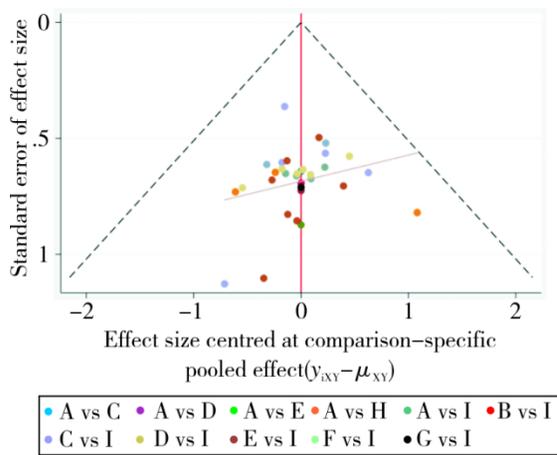
药物	ARI	AMI	QUE	RIS
AMI	1.99(-2.74-6.73)	-	-	-
QUE	-1.14(-5.63-3.34)	-3.14(-5.80--0.47) ^a	-	-
RIS	-2.34(-7.68-3.00)	-4.33(-8.25--0.42) ^a	-1.20(-4.81-2.41)	-
SSR	-4.31(-8.53--0.09) ^a	-6.30(-8.46--4.15) ^a	-3.17(-4.70--1.64) ^a	-1.97(-5.24-1.30)

注:ARI代表阿立哌唑+SSRIs;AMI代表氨磺必利+SSRIs;QUE代表喹硫平+SSRIs;RIS代表利培酮+SSRIs;SSR代表SSRIs;-为无此项数据;^a $P<0.05$



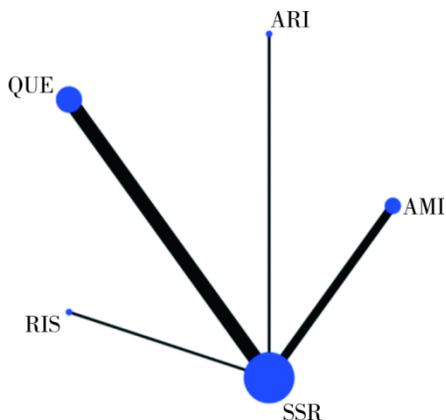
注:OLA 代表奥氮平+SSRIs;ARI 代表阿立哌唑+SSRIs;AMI 代表氨磺必利+SSRIs;ZIP 代表齐拉西酮+SSRIs;SSR 代表 SSRIs;RIS 代表利培酮+SSRIs;QUE 代表喹硫平+SSRIs;PLA 代表安慰剂+SSRIs;PAL 代表帕利哌酮+SSRIs

图3 治疗有效率的网络证据图



注:A 代表阿立哌唑+SSRIs;B 代表奥氮平+SSRIs;C 代表喹硫平+SSRIs;D 代表利培酮+SSRIs;E 代表氨磺必利+SSRIs;F 代表齐拉西酮+SSRIs;G 代表帕利哌酮+SSRIs;H 代表安慰剂+SSRIs;I 代表 SSRIs

图4 总有效率的比较-校正漏斗图



注:ARI 代表阿立哌唑+SSRIs;AMI 代表氨磺必利+SSRIs;SSR 代表 SSRIs;RIS 代表利培酮+SSRIs;QUE 代表喹硫平+SSRIs

图5 HAMA 评分的网络证据图

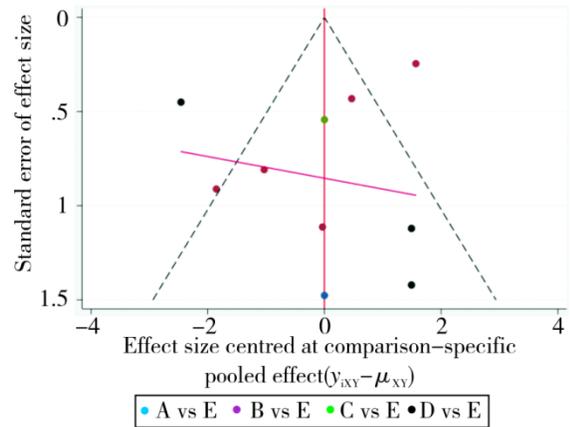
2.3.2.3 累积概率图排序结果

对 5 种干预措施降低 HAMA 评分的效果进行排

序, SUCRA 排序为: 氨磺必利+SSRIs (SUCRA=94.5%)>阿立哌唑+SSRIs (SUCRA=66.3%)>喹硫平+SSRIs (SUCRA=51.7%)>利培酮+SSRIs (SUCRA=33.9%)>SSRIs (SUCRA=3.6%)。

2.3.2.4 发表偏倚

比较-校正漏斗图显示, 研究左右分布对称性一般, 且有部分研究落在漏斗图外侧, 提示可能存在发表偏倚或小样本量效应。见图 6。



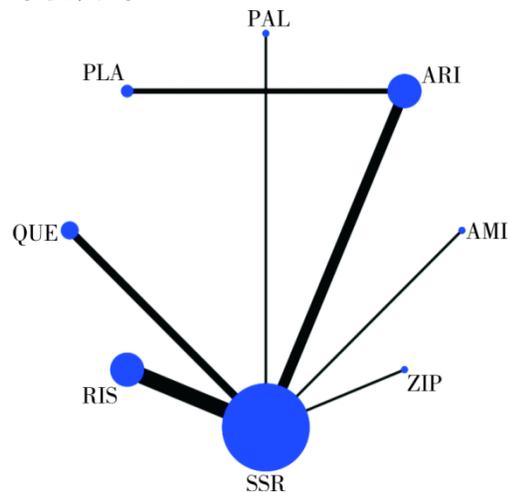
注:A 代表阿立哌唑+SSRIs;B 代表喹硫平+SSRIs;C 代表利培酮+SSRIs;D 代表氨磺必利+SSRIs;E 代表 SSRIs

图6 HAMA 评分的比较-校正漏斗图

2.3.3 TESS 评分

2.3.3.1 网络证据图

共 18 篇文献提及 TESS 评分情况, 包含 1 263 例患者, 涉及 8 种干预措施, 分别为阿立哌唑+SSRIs, 喹硫平+SSRIs, 利培酮+SSRIs, 氨磺必利+SSRIs, 齐拉西酮+SSRIs, 帕利哌酮+SSRIs, 安慰剂+SSRIs, 单用 SSRIs。见图 7。



注:PAL 代表帕利哌酮+SSRIs;ARI 代表阿立哌唑+SSRIs;AMI 代表氨磺必利+SSRIs;ZIP 代表齐拉西酮+SSRIs;SSR 代表 SSRIs;RIS 代表利培酮+SSRIs;QUE 代表喹硫平+SSRIs;PLA 代表安慰剂+SSRIs

图7 TESS 评分的网络证据图

2.3.3.2 网状 Meta 分析结果

在 TESS 评分方面, 单用 SSRI 优于阿立哌唑、安慰剂联合 SSRI; 氨磺必利、帕利哌酮联合 SSRI 均

优于安慰剂联合 SSRI; 利培酮联合 SSRI 优于安慰剂联合 SSRI; 喹硫平联合 SSRI 优于安慰剂联合 SSRI, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 4。

表 4 TESS 评分的网状 Meta 分析 [MD(95% CI)]

药物	ARI	AMI	PAL	PLA	QUE	RIS	SSR
AMI	1.18 (-0.07~2.43)	-	-	-	-	-	-
PAL	0.59 (-0.07~1.25)	-0.59 (-1.85~-0.67)	-	-	-	-	-
PLA	-0.49 (-1.11~0.12)	-1.67 (-3.07~-0.28) ^a	-1.08 (-1.99~-0.18) ^a	-	-	-	-
QUE	0.47 (-0.05~0.98)	-0.71 (-1.91~-0.48)	-0.12 (-0.66~-0.41)	0.96 (0.16~1.76) ^a	-	-	-
RIS	0.39 (-0.12~0.90)	-0.79 (-1.98~-0.40)	-0.20 (-0.74~-0.33)	0.88 (0.08~1.68) ^a	-0.08 (-0.41~-0.26)	-	-
SSR	0.58 (0.13~1.03) ^a	-0.60 (-1.77~-0.57)	-0.01 (-0.49~-0.47)	1.07 (0.31~1.84) ^a	0.11 (-0.13~-0.36)	0.19 (-0.05~-0.43)	-
ZIP	0.48 (-1.51~2.47)	-0.70 (-2.96~-1.56)	-0.11 (-2.10~-1.88)	0.97 (-1.11~3.05)	0.01 (-1.94~-1.97)	0.09 (-1.86~-2.04)	-0.10 (-2.04~-1.84)

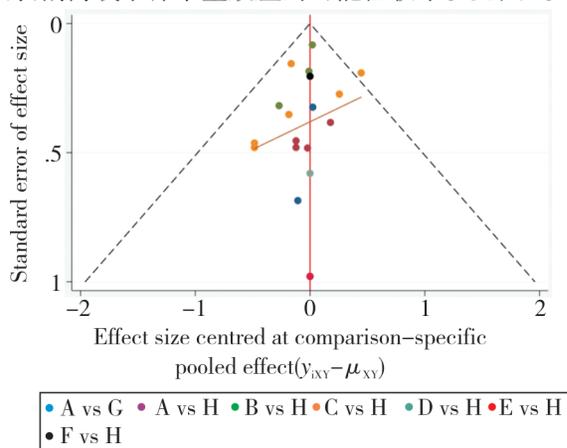
注: ARI 代表阿立哌唑+SSRI; AMI 代表氨磺必利+SSRI; PAL 代表帕利哌酮+SSRI; PLA 代表安慰剂+SSRI; QUE 代表喹硫平+SSRI; RIS 代表利培酮+SSRI; SSR 代表 SSRI; ZIP 代表齐拉西酮+SSRI; - 为无此项数据; ^a $P < 0.05$

2.3.3.3 累积概率图排序结果

TESS 评分的 SUCRA 排序为: 氨磺必利+SSRI (SUCRA=87.4%) > SSRI (SUCRA=70.6%) > 帕利哌酮+SSRI (SUCRA=66.0%) > 喹硫平+SSRI (SUCRA=53.8%) ≈ 齐拉西酮+SSRI (SUCRA=53.5%) > 利培酮+SSRI (SUCRA=44.3%) > 阿立哌唑+SSRI (SUCRA=20.5%) > 安慰剂+SSRI (SUCRA=3.9%)。

2.3.3.4 发表偏倚

对结局指标进行发表偏倚分析并绘制漏斗图, 纳入的研究在漏斗图两侧分布基本对称, 说明研究存在发表偏倚或小样本量效应的可能性较小。见图 8。



注: A 代表阿立哌唑+SSRI; B 代表氨磺必利+SSRI; C 代表帕利哌酮+SSRI; D 代表安慰剂+SSRI; E 代表喹硫平+SSRI; F 代表利培酮+SSRI; G 代表 SSRI; H 代表齐拉西酮+SSRI

图 8 TESS 评分比较-校正漏斗图

3 讨论

本研究共纳入 36 篇随机对照试验, 网状 Meta 分析结果显示, 在治疗有效率方面, 7 种非典型抗精神病药联合 SSRI 治疗效果均优于单用 SSRI 类药物及安慰剂, 奥氮平联合 SSRI 的效果优于喹硫平、利培酮、齐拉西酮、阿立哌唑联合 SSRI, 氨磺必利联合 SSRI 优于喹硫平及阿立哌唑联合 SSRI, 其差异均有统计学意义, 同时 SUCRA 排序结果显示奥氮平联合 SSRI 的效果最佳, 其原因可能在于奥氮平通过阻断 5-HT₂ 及 D₂ 受体从而发挥改善强迫症状的作用^[47]; 在降低 HAMA 评分方面, SUCRA 排序结果显示氨磺必利联合 SSRI 的效果最佳; 在治疗安全性方面, SUCRA 排序结果显示氨磺必利联合 SSRI 的安全性最好, 氨磺必利可以选择性结合 D₂、D₃ 受体, 拮抗 5-HT 受体, 对 D₁、D₄、D₅ 亚型、DA 受体、5-HT、肾上腺素、组胺、ACH 受体无明显亲和作用, 因此耐受性较好^[33]。

SSRI 通过降低神经元终端突触前膜上的 5-HT 受体敏感度, 抑制神经元摄取 5-HT, 增加突触间隙间的 5-HT 含量, 提高 5-HT 受体功能来达到治疗效果^[48]。非典型抗精神病药物通过拮抗 5-HT 受体来提高选择性 5-HT 再摄取抑制剂的活性, 其同样具有 D₂ 受体的拮抗作用, 增强 SSRI 疗效^[47]。Zhou 等^[49]对 19 种增效剂联合 SSRI 治疗难治性强迫症进行网状 Meta 分析, 结果显示非典型抗精神病药物增效治

疗效果优于其他增效药物,其中奥氮平和喹硫平疗效明显优于安慰剂,奥氮平为最有效药物,与本研究结果相似,但在 Dold 等^[50]的 Meta 分析中,阿立哌唑和利培酮效果明显优于安慰剂,而奥氮平、帕利哌酮和喹硫平疗效与安慰剂差异无统计学意义,其原因可能在于所纳入文献不同,在本研究中纳入文献大多数为中文文献,且仅纳入 1 篇以奥氮平作为增效剂的随机对照试验,该研究中试验组有效率较高及治疗后 Y-BOCS 评分较低,存在小样本量偏倚的可能。

本研究局限性在于:①原始文献研究质量偏低,大多数文献未描述随机方案如何产生及分配隐藏的问题,仅 8 篇文献采取了盲法,存在一定偏倚风险和小样本效应;②所纳入文献以短期、小样本量研究居多,且研究缺乏完善的随访流程,可能存在一定的偏倚风险;③干预措施之间的样本量分布不均匀,所纳入有关奥氮平、帕利哌酮、齐拉西酮的随机对照试验较少,样本量较小;④研究中使用的 SSRI 类药物并不统一,可能会对最终疗效产生一定的影响。综上所述,奥氮平联合 SSRI 与本研究涉及的其他非典型抗精神病药物联合 SSRI 相比,在有效率方面优于其他药物,但在降低 HAMA 评分及安全性方面,氨磺必利联合 SSRI 的效果优于其他六种药物联合 SSRI,然而受纳入研究质量及数量的影响,所得结论仍需要更多的双盲、多中心、大样本量、有长期随访的临床试验进一步验证,临床决策者在临床应用此结论时应综合考虑多种因素,以更全面地评价非典型抗精神病药物联合 SSRI 治疗难治性强迫症的效果及安全性。

参考文献

- [1] Del Casale A, Sorice S, Padovano A, et al. Psychopharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) [J]. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2019, 17(8): 710-736.
- [2] Rasgon A, Lee WH, Leibu E, et al. Neural correlates of affective and non-affective cognition in obsessive compulsive disorder: a meta-analysis of functional imaging studies [J]. *Eur Psychiatry*, 2017, 46: 25-32.
- [3] Krzyszkowiak W, Kuleta-Krzyszkowiak M, Krzanowska E. Treatment of obsessive-compulsive disorders (OCD) and obsessive-compulsive-related disorders (OCRD) [J]. *Psychiatr Pol*, 2019, 53(4): 825-843.
- [4] Atmaca M. Treatment-refractory obsessive compulsive disorder [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 70: 127-133.
- [5] Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-compulsive disorder: advances in diagnosis and treatment [J]. *JAMA*, 2017, 317(13): 1358-1367.
- [6] Dold M, Aigner M, Lanzenberger R, et al. Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an update meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(9): pyv047.
- [7] 陈瑶,曾雪扬,刘涤非,等.网状 Meta 分析在中医药领域的发表质量现状与应用价值 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(24): 5322-5328.
- [8] McInnes MDF, Moher D, Thoms BD, et al. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: the PRISMA-DTA statement [J]. *JAMA*, 2018, 319(4): 388-396.
- [9] 汪徐林,秦正积,陆益花,等. Stata 软件在网状 Meta 分析中的应用 [J]. *现代预防医学*, 2016, 43(19): 3461-3464, 3482.
- [10] 易跃雄,张蔚,刘小媛,等.网状 Meta 分析图形结果解读 [J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(1): 103-109.
- [11] 孙志勇,杨翔.氟伏沙明联合奥氮平治疗难治性强迫症临床观察 [J]. *临床精神医学杂志*, 2009, 19(4): 276-277.
- [12] 罗碧丹,张宝燕.西酞普兰联合阿立哌唑治疗难治性强迫症患者的疗效观察 [J]. *河北医学*, 2013, 19(10): 1484-1486.
- [13] 刘崇强,张华,舍曲林联合齐拉西酮治疗难治性强迫症的对照研究 [J]. *中外健康文摘*, 2012(50): 197.
- [14] 郭玲玲,贺俊严.利培酮及氟伏沙明联合用药对难治性强迫症的治疗效果分析 [J]. *中国医药指南*, 2017, 15(23): 159-160.
- [15] 王允高,张学芳,曹延福,等.西酞普兰联合阿立哌唑治疗难治性强迫症的 65 例临床研究 [J]. *中国民康医学*, 2009, 21(23): 3010, 3012.
- [16] 姚素华,谢秀东.舍曲林联合小剂量阿立哌唑治疗难治性强迫症的对照研究 [J]. *赣南医学院学报*, 2013, 33(2): 247-249.
- [17] 姚传斌.阿立哌唑合并氟伏沙明治疗难治性强迫症的对照研究 [J]. *山东医学高等专科学校学报*, 2010, 32(3): 164-166.
- [18] 王英群.阿立哌唑合并舍曲林治疗难治性强迫症的对照研究 [J]. *中国民康医学*, 2010, 22(23): 2982-2983, 2987.
- [19] 白凤凤,李涛.阿立哌唑联合氟伏沙明治疗难治性强迫症的临床对照研究 [J]. *天津药学*, 2014, 26(3): 22-25.
- [20] 刘梦,闻荣海.氨磺必利和阿立哌唑添加治疗难治性强迫症的效果比较 [J]. *中国民康医学*, 2017, 29(9): 4-6.
- [21] 魏黎刚.氨磺必利联合舍曲林治疗难治性强迫症疗效和安全性分析 [J]. *淮海医药*, 2018, 36(1): 80-81.
- [22] 陈文英,伍屈峰.氨磺必利治疗难治性强迫症的效果 [J]. *中国当代医药*, 2019, 26(13): 71-73.
- [23] 黄继伟,周刚柱.氟伏沙明合并喹硫平治疗难治性强迫症对照研究 [J]. *中国健康心理学杂志*, 2013, 21(5): 666-667.
- [24] 余万庆,但孝宏,李继勤.氟伏沙明联合阿立哌唑治疗难治性强迫症对照研究 [J]. *临床心身疾病杂志*, 2012, 18(3): 210-211, 214.
- [25] 朱倩芸,冯晓薇.喹硫平联合氟伏沙明治疗难治性强迫症 31 例 [J]. *医药导报*, 2012, 31(10): 1305-1307.
- [26] 余万庆,但孝宏,熊智磊.利培酮合并氟伏沙明治疗难治性强迫症的疗效观察 [J]. *精神医学杂志*, 2012, 25(1): 48-49.

- [27] 徐开侠. 利培酮合并氟伏沙明治疗难治性强迫症的疗效观察[J]. 四川精神卫生, 2009, 22(4): 244, 246.
- [28] 战玉华, 韩继阳, 邵云, 等. 帕利哌酮缓释片联合选择性5-羟色胺再摄取抑制剂治疗难治性强迫障碍疗效观察[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(7): 889-892.
- [29] 蒋硕, 袁茂, 曾骥. 齐拉西酮胶囊联合舍曲林治疗难治性强迫症的疗效和安全性[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(6): 834-836.
- [30] 孙金艳. 舍曲林合并氨磺必利治疗难治性强迫症的临床对照分析[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(20): 3013-3015.
- [31] 于德祥, 张卫卫, 辛奎波. 舍曲林合并氨磺必利治疗难治性强迫症对照研究[J]. 精神医学杂志, 2016, 29(4): 287-289.
- [32] 崔永华, 仲崇丽. 舍曲林合并奎硫平治疗难治性强迫症对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2009, 19(4): 270-272.
- [33] 王丽辉, 吴喜强, 姜海军, 等. 舍曲林联合氨磺必利治疗难治性强迫症的疗效与安全性[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(4): 487-488, 491.
- [34] 万其容, 胡亚荣, 徐金枝, 等. 舍曲林联合氨磺必利治疗难治性强迫症的临床研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11(2): 138-140.
- [35] 初伟娜. 舍曲林联合喹硫平治疗难治性强迫症的临床探究[J]. 中国民康医学, 2014, 26(11): 42-43.
- [36] 王琦. 舍曲林联合喹硫平治疗难治性强迫症临床随机对照研究[J]. 中国实用医药, 2012, 7(21): 136-138.
- [37] 张平. 舍曲林联合小剂量利培酮治疗难治性强迫症的临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(34): 50-51.
- [38] 刘俊德, 李峥, 李幼辉. 舍曲林联合小剂量利培酮治疗难治性强迫症临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(8): 24-26.
- [39] 蒋辉. 舍曲林与氨磺必利联合治疗难治性强迫症的临床效果分析[J]. 当代医学, 2017, 23(25): 117-118.
- [40] 潘立巍. 探讨舍曲林联合小剂量利培酮治疗难治性强迫症效果观察[J]. 中国保健营养, 2017, 27(2): 88.
- [41] Selvi Y, Atli A, Aydin A, et al. The comparison of aripiprazole and risperidone augmentation in selective serotonin reuptake inhibitor - refractory obsessive - compulsive disorder: a single - blind, randomised study [J]. Hum Psychopharmacol, 2011, 26(1): 51-57.
- [42] Assarian F, Ghoreishi FS, Borna M, et al. The efficacy of aripiprazole versus risperidone as augmentation therapy in the treatment of the resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomized clinical trial [J]. Iran Red Crescent Med J, 2018, 20(7).
- [43] Shoja Shafti S, Kaviani H. Aripiprazole versus quetiapine in treatment-resistant obsessive - compulsive disorder: a double-blind clinical trial [J]. Ther Adv Psychopharmacol, 2015, 5(1): 32-37.
- [44] Sayyah M, Sayyah M, Boostani H, et al. Effects of aripiprazole augmentation in treatment - resistant obsessive - compulsive disorder (a double blind clinical trial) [J]. Depress Anxiety, 2012, 29(10): 850-854.
- [45] Talaei A, Hosseini FF, Aghili Z, et al. A comparative, single-blind, randomized study on quetiapine and aripiperazole augmentation in treatment of selective serotonin reuptake inhibitor refractory obsessive-compulsive disorder [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2020, 98(4): 236-242.
- [46] Fineberg NA, Sivakumaran T, Roberts A, et al. Adding quetiapine to SRI in treatment-resistant obsessive - compulsive disorder: a randomized controlled treatment study [J]. Int Clin Psychopharmacol, 2005, 20(4): 223-226.
- [47] Soleimani R, Jalali MM, Keshkar A, et al. Protocol for a systematic review and meta-analysis of lithium, anticonvulsive or atypical antipsychotic drugs for treatment of refractory obsessive-compulsive disorder [J]. J Med Life, 2017, 10(4): 208-215.
- [48] Joshi A. Selective serotonin re-uptake inhibitors: an overview [J]. Psychiatr Danub, 2018, 30(Suppl 7): 605-609.
- [49] Zhou DD, Zhou XX, Lv Z, et al. Comparative efficacy and tolerability of antipsychotics as augmentations in adults with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a network meta-analysis [J]. J Psychiatr Res, 2019, 111: 51-58.
- [50] Dold M, Aigner M, Lanzenberger R, et al. Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an update meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2015, 18(9): pyv047.

(收稿日期:2021-01-12)

(本文编辑:戴浩然)