

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.09.044

雷洛昔芬辅助治疗女性精神分裂症有效性和安全性 Meta 分析*

张晓芬¹, 李林^{1,3△}, 黄雪竹², 吴亮¹, 杨思芸¹, 唐志立¹

(1. 四川省南充市中心医院药物临床试验机构, 四川 南充 637000; 2. 四川省南充市中心医院身心医学科, 四川 南充 637000; 3. 四川省南充市个体化药物治疗重点实验室, 四川 南充 637000)

摘要:目的 系统评价雷洛昔芬辅助治疗女性精神分裂症的有效性及安全性。方法 计算机检索 PubMed, Embase, The Cochrane Library, CMB, CNKI, VIP 等数据库, 检索时间均从自建库至 2017 年 3 月, 纳入雷洛昔芬辅助治疗女性精神分裂症的随机对照试验, 采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入研究 4 项, 含 203 例患者。Meta 分析结果显示, 雷洛昔芬组阳性和阴性症状量表(PANSS)总分下降水平高于安慰剂组 [$MD = -8.58, 95\% CI(-11.99, -5.17), P < 0.000 01$]; 雷洛昔芬组 PANSS 一般精神病理量表评分下降水平高于安慰剂组 [$MD = -4.95, 95\% CI(-7.07, -2.84), P < 0.000 01$]; 雷洛昔芬组 PANSS 阳性症状量表评分下降水平高于安慰剂组 [$MD = -1.19, 95\% CI(-1.32, -1.05), P = 0.000 01$]; 雷洛昔芬组 PANSS 阴性症状量表评分下降水平高于安慰剂组 [$MD = -1.93, 95\% CI(-2.97, -0.89), P < 0.000 01$]。结论 雷洛昔芬辅助治疗女性精神分裂症可显著改善精神分裂症的各种精神症状, 提高患者生活质量, 且严重不良反应少。

关键词:雷洛昔芬; 女性; 精神分裂症; Meta 分析; 有效性; 安全性

中图分类号: R969.4; R971⁺.41

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)09-0144-04

Meta-Analysis on the Efficacy and Safety of Raloxifene as an Adjunctive Treatment for Women with Schizophrenia

ZHANG Xiaofen¹, LI Lin^{1,3}, HUANG Xuezhong², WU Liang¹, YANG Siyun¹, TANG Zhili¹

(1. Drug Clinical Trial Institution, Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan, China 637000; 2. Department of Psychosomatics, Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan, China 637000; 3. Nanchong Key Laboratory of Individualized Drug Therapy, Nanchong, Sichuan, China 637000)

Abstract: **Objective** To assess the efficacy and safety of raloxifene as an adjunctive treatment for women with schizophrenia. **Methods** Databases such as Pubmed, Embase, Cochrane Library, CMB, CNKI, VIP, etc. were searched. The retrieval time was from the inception to March 2017. Randomized controlled trials of raloxifene as adjuvant treatment for women with schizophrenia were included and conducted meta-analysis with RevMan5.3. **Results** Four studies were included with a total of 203 patients. Meta-analysis results showed that the total reduction in positive and negative syndrome scale(PANSS) in the raloxifene group was higher than that in the placebo group [$MD = -8.58, 95\% CI(-11.99, -5.17), P < 0.001$]; the reduction of general psychopathological scale in the PANSS score in the raloxifene group was higher than that in the placebo group [$MD = -4.95, 95\% CI(-7.07, -2.84), P < 0.001$]; the reduction of positive symptom rating scale in the PANSS score in the raloxifene group was higher than that in the placebo group [$MD = -1.19, 95\% CI(-1.32, -1.05), P = 0.006$]; the reduction of negative symptom rating scale in the PANSS score in the raloxifene group was higher than that of the placebo group [$MD = -1.93, 95\% CI(-2.97, -0.89), P < 0.001$]. **Conclusion** Raloxifene adjuvant treatment for women with schizophrenia can significantly improve various psychiatric symptoms of schizophrenia, improve patients' quality of life, and have fewer serious adverse reactions.

Key words: raloxifene; women; schizophrenia; Meta-analysis; efficacy; safety

精神分裂症是一组病因未明的精神疾病, 常有感知、思维、情感、行为等方面的障碍, 以精神活动和环境不协调为特征^[1]。其首发时间、病程、症状和治疗效果有明显的性别差异, 女性新发精神分裂症呈年龄的双峰分布, 性激素可能会影响疾病的进程^[2]。绝经期妇女雌激素产生减少, 罹患精神病的风险增加, 精神分裂症复发的风险更高, 故有学者提出“雌激素保护假说”^[3]。动物模型和临床试验也证实雌激素的神经保护作用^[4]。雷洛

昔芬是第 1 代选择性雌激素受体调节剂, 主要用于预防和治疗绝经后妇女骨质疏松症。雷洛昔芬可保留记忆障碍老年男性的神经活动, 能维持绝经后妇女的认知能力^[5]; 有助于改善治疗绝经后精神分裂症妇女的阳性症状、阴性症状和一般症状, 可提高少数患者的记忆力和口头流畅性^[6]; 对精神分裂症绝经后妇女记忆和执行能力有明显改善^[7]。本研究中对雷洛昔芬辅助治疗女性精神分裂症随机对照试验(RCT)的安全性和有效性进行

*基金项目: 四川省卫生事业发展研究中心科研项目[SWFZ17-Y-31]。

第一作者: 张晓芬, 大学本科, 副主任护师, 研究方向为精神病的临床护理, (电子信箱)27738000@qq.com。

△通信作者: 李林, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为药物和器械临床评价, (电话)0817-2791863。

了系统评价,旨在为临床应用提供证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

研究类型:RCT。

研究对象:绝经后女性,符合精神分裂症或分裂情感障碍的标准,不限种族、国籍、病程。

干预措施:试验组采用口服雷洛昔芬+基础治疗,对照组采用口服安慰剂+基础治疗,剂量和疗程无限制。

结局指标:阳性和阴性症状量表(PANSS)评分;药品不良反应发生率。

1.1.2 排除标准

非中英文文献;重复发表;同时纳入男性和女性的研究;资料不全,无法提取相关数据。

1.2 文献检索

计算机检索 PubMed, Embase, The Cochran Library, CBM, CNKI 和 VIP 数据库,搜索雷洛昔芬治疗精神分裂症的相关 RCT,检索时间均自建库至 2017 年 3 月;此外,追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。以主题词和自由词相结合的方式检索。英文检索词包括 EVISTA, Raloxifene, Raloxifene Hydrochloride, Schizophrenia, Schizoid, Skhizein, Dysphrenia;中文检索词包括雷洛昔芬、精神分裂症。以 PubMed 为例,其具体检索策略采用“OR”或“AND”。

1.3 文献筛选及资料提取

由 2 位评价员独立筛选文献、提取资料,并进行交叉核对,如意见不统一,则征求第三方意见并讨论解决,缺乏的资料尽量联系作者补充。文献筛选时首先阅读问题和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定最终是否纳入。

资料提取内容:纳入研究的基本信息,包括研究题目、第一作者、发表杂志及发表时间等;研究对象的基线特征,包括年龄、是否绝经女性等;干预措施的具体细节等;偏倚风险评价的关键要素;所关注的结局指标等。

1.4 纳入研究偏倚风险评价

由 2 名评价员按 Cochrane 5.1.0 软件针对 RCT 的偏倚风险评价工具评价纳入研究的偏倚风险。

1.5 统计学处理

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。数值变量采用均值差(MD)或标准化均数差(SMD)为合并统计量来描述多个研究的合并结果,各效应量均以 95% CI 表示。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析。若各研究结果间无明显的异质性($P \leq 50\%$, $P \geq 0.1$),则采用固定效应模型进行合并分析;若各研究结果间存在异质性($P > 50\%$, $P < 0.1$),则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行 Meta 分析,明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,或只行描述分析。Meta 分析的检验水准设为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出相关文献 60 篇(均为英文文献),无其他资源补充获得相关文献,剔除重复文献后获得文献 47 篇,阅读文题和摘要初筛 29 篇,排除综述 9 篇、个案报告 5 篇、动物实验 3 篇,阅读全文复筛 12 篇,排除无主要结局指标、无法提取数据的各 4 篇,最终纳入 4 个 RCT^[6,8-10],共 203 例患者。

2.2 纳入研究基本特征与偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征见表 1。偏倚风险评价结果见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数 (T/C, 例)	年龄 [Mean(SD)]	干预措施		疗程 (周)	结局 指标
			T	C		
USALL 2016 ^[6]	38/32	61.7(9.79)	RXL 60 mg qd	Placebo	24	①
KIANIMEHR 2014 ^[8]	23/23	61.2(4.91)	RXL 120 mg qd	Placebo	8	①②
USALL 2011 ^[9]	16/17	61.2(5.73)	RXL 60 mg qd	Placebo	12	①
KULKARNI 2016 ^[10]	26/30	53.0(7.70)	RXL 120 mg qd	Placebo	12	①②

注:T 为治疗组,C 为对照组;RXL 为雷洛昔芬;Placebo 为安慰剂;qd 为每日 1 次;①为 PANSS 评分;②为药品不良反应发生率。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	数据完整性	选择性报告结果	其他偏倚来源
USALL 2016 ^[6]	数字化随机	中心化分配	双盲	不完整	不清楚	不清楚
KIANIMEHR 2014 ^[8]	不清楚	不清楚	双盲	完整	不清楚	不清楚
USALL 2011 ^[9]	数字化随机	中心化分配	双盲	不完整	不清楚	不清楚
KULKARNI 2016 ^[10]	计算机随机	中心化分配	双盲	完整	不清楚	不清楚

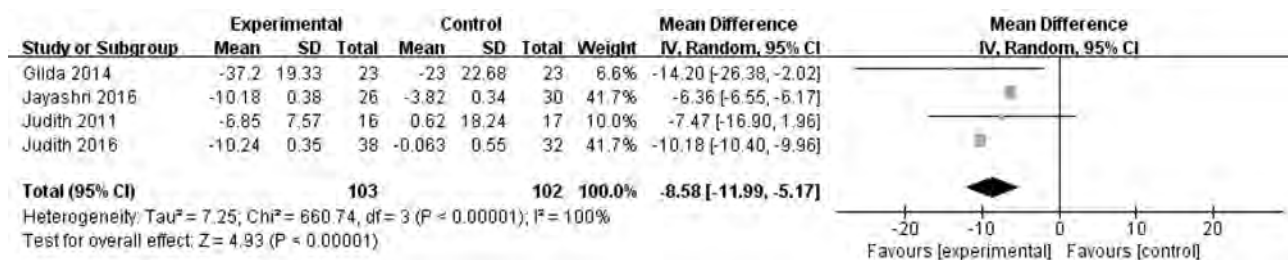


图1 PANSS总分下降水平 Meta 分析森林图

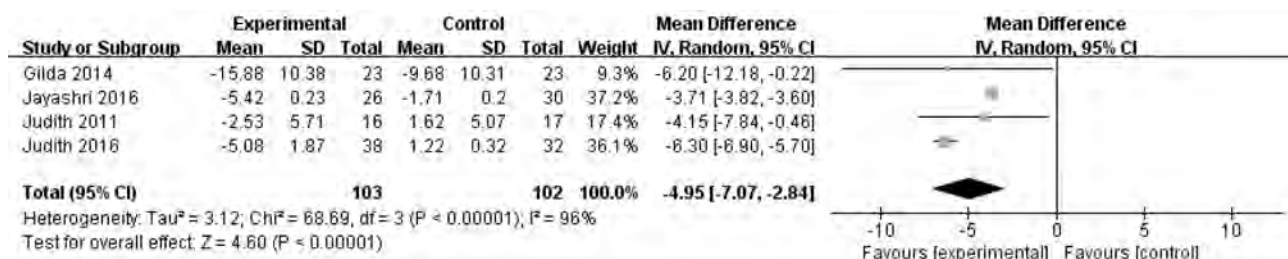


图2 PANSS一般精神病理量表评分下降水平 Meta 分析森林图

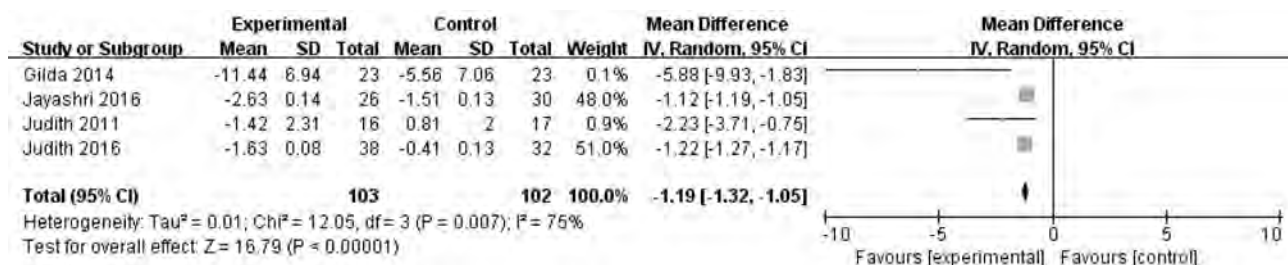


图3 PANSS阳性量表评分下降水平 Meta 分析森林图

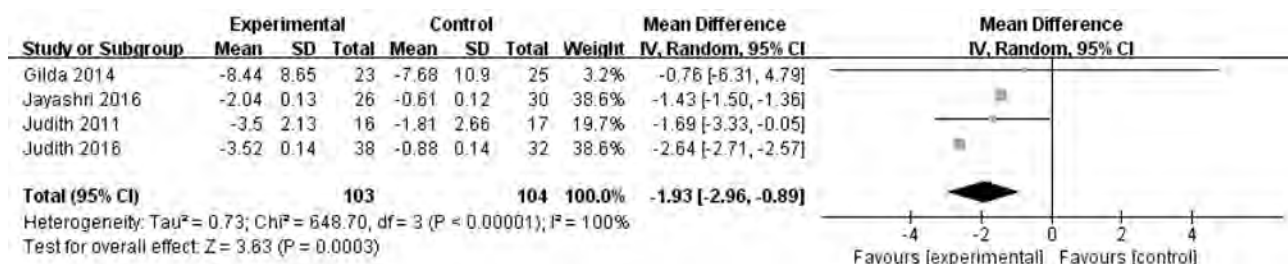


图4 PANSS阴性量表评分下降水平 Meta 分析森林图

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 有效性

PANSS 总分: 纳入的 4 个研究^[6,8-10]中, 随机效应模型 Meta 分析结果显示, 雷洛昔芬组 PANSS 总分下降水平显著高于安慰剂组 [$MD = -8.58$, 95% $CI(-11.99, -5.17)$, $P < 0.00001$]。详见图 1。

一般精神病理量表评分: 纳入的 4 个研究^[6,8-10]中, 随机效应模型 Meta 分析结果显示, 雷洛昔芬组 PANSS 一般精神病理量表评分下降水平显著高于安慰剂组 [$MD = -4.95$, 95% $CI(-7.07, -2.84)$, $P < 0.00001$]。详见图 2。

阳性症状量表评分: 纳入的 4 个研究^[6,8-10]中, 患者随机效应模型 Meta 分析结果显示, 雷洛昔芬组 PANSS 阳性症状量表评分下降水平显著高于安慰剂组 [$MD =$

-1.19 , 95% $CI(-1.32, -1.05)$, $P = 0.007$]。详见图 3。

阴性症状量表评分: 纳入的 4 个研究^[6,8-10]中, 随机效应模型 Meta 分析结果显示, 雷洛昔芬组 PANSS 阴性症状量表评分下降水平显著高于安慰剂组 [$MD = -1.93$, 95% $CI(-2.96, -0.89)$, $P < 0.00001$]。详见图 4。

2.3.2 安全性

纳入的 4 个研究^[6,8-10]均报道了雷洛昔芬的不良事件, 但数据不完整, 故分别叙述。雷洛昔芬组发生便秘 3 例, 震颤 1 例, 口干 2 例, 静坐不能 1 例; 安慰剂组发生便秘 2 例, 震颤 1 例, 倦怠 2 例, 食欲下降 1 例^[9]。两组不良事件的发生率无显著差异。雷洛昔芬组有 3 例患者因不良事件住院, 暴饮暴食 1 例, 滥用大麻 1 例, 抗精神病药物依从性差 1 例; 安慰剂组发生滥用大麻 1 例, 过

量使用镇静剂 1 例^[11]。两组不良事件发生率无显著差异。USALL 等^[6,9]均采用精神科药品不良反应量表和锥体外系副反应量表进行评价,雷洛昔芬组和安慰剂组在基线和终点均无显著差异。纳入的 4 个研究^[6,8-10]均未发现乳腺和子宫的不良事件,同时也无血栓性静脉炎发生。

3 讨论

近年来,精神分裂症的辅助治疗成为新兴的治疗手段,受到临床的特别关注。雌激素作为一种辅助治疗药物,由于药品不良反应导致临床应用受限。雷洛昔芬为非甾体苯并噻吩衍生物,是第 2 代选择性雌激素受体调节剂,原国家食品药品监督管理总局批准的适应证为预防和治疗绝经后妇女骨质疏松症。雷洛昔芬与多巴胺受体结合,发挥类似雌激素的作用,因其在骨骼、乳腺、子宫、颅内的高结合作用,全身的不良反应远小于雌激素。故成为精神分裂症辅助治疗的一种潜在选择。

本研究结果显示,雷洛昔芬辅助治疗绝经后女性精神分裂症,PANSS 总分、一般精神病量表评分、阳性症状量表评分和阴性症状量表评分下降水平均优于安慰剂组。治疗过程中有便秘、震颤、口干、静坐不能、暴饮暴食等不良事件发生,患者均可耐受,且不良反应发生率与安慰剂相似。

本系统评价存在一定局限性。首先,在文献筛选中排除了 4 篇可能相关的 RCT,包括 1 篇研究对象为男性^[11]、1 篇研究对象为男性和女性且无女性的结局指标^[5]、2 篇研究^[12-13]结局指标数据无法提取。这可能会导致选择性偏倚。其次,本研究仅要求辅助治疗药物为雷洛昔芬,而未对抗精神分裂的基础治疗方案作限制,亦未对疗程进行限制,这可能导致异质性。再次,纳入研究的样本量相对较小,可能会导致研究结果相对片面。最后,纳入的研究主要是在美国、加拿大、欧洲等国家开展的,无与亚洲人群相关的临床研究,尚不能直接推广到亚洲人群。

综上所述,雷洛昔芬辅助治疗绝经后女性精神分裂症,可显著改善精神分裂症的各种精神症状,提高患者生活质量,且严重不良反应少,患者耐受性好,但本系统评价的样本量较小,且无亚洲人群的相关研究,还需开展更多大样本、高质量的 RCT 加以验证。

参考文献:

- [1] 赵靖平,施慎逊. 中国精神分裂症防治指南(第二版)[M]. 北京:中华医学电子音像出版社,2015:4.
- [2] ERANTI SV, MACCABE JH, BUNDY H, et al. Gender difference in age at onset of schizophrenia: A meta-analysis[J]. Psychological Medicine 2013, 43(1):155-167.
- [3] GALLETLY C, CASTLE D, DARK F, et al. Royal Australian and

New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders[J]. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 2016, 50(5): 410-472.

- [4] KULKARNI J, GAVRILIDIS E, WANG W, et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: A large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age[J]. Molecular Psychiatry, 2014, 20(6):695-702.
- [5] WEICKERT TW, WEINBERG D, LENROOT R, et al. Adjunctive raloxifene treatment improves attention and memory in men and women with schizophrenia[J]. Molecular Psychiatry, 2015, 20(6): 685-694.
- [6] USALL J, HUERTA-RAMOS E, LABAD J, et al. Raloxifene as an Adjunctive Treatment for Postmenopausal Women With Schizophrenia: A 24-Week Double-Blind, Randomized, Parallel, Placebo-Controlled Trial[J]. Schizophrenia Bulletin, 2016, 42(2):309-317.
- [7] HUERTA-RAMOS E, INIESTA R, OCHOA S, et al. Effects of raloxifene on cognition in postmenopausal women with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2014, 24(2):223-231.
- [8] KIANIMEHR G, FATEHI F, HASHEMPOOR S, et al. Raloxifene adjunctive therapy for postmenopausal women suffering from chronic schizophrenia: a randomized double-blind and placebo controlled trial[J]. Daru Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014, 22(1):2-7.
- [9] USALL J, HUERTA-RAMOS E, INIESTA R, et al. Raloxifene as an Adjunctive Treatment for Postmenopausal Women With Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial[J]. Schizophrenia Bulletin, 2011, 72(11):1552-1557.
- [10] KULKARNI J, GAVRILIDIS E, GWINI SM, et al. Effect of Adjunctive Raloxifene Therapy on Severity of Refractory Schizophrenia in Women A Randomized Clinical Trial[J]. Jama Psychiatry, 2016, 73(9):947-954.
- [11] KHODAEI ARDAKANI MR, KHOSRAVIM, ZARINFARD R, et al. A Placebo-Controlled Study of Raloxifene Added to Risperidone in Men with Chronic Schizophrenia[J]. Acta Med Iran, 2015, 53(6):337-345.
- [12] HUERTA-RAMOS E, INIESTA R, OCHOA S, et al. Effects of raloxifene on cognition in postmenopausal women with schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. European Neuropsychopharmacology, 2014, 24(2):223-231.
- [13] KULKARNI J, GURVICH C, LEE SJ, et al. Piloting the effective therapeutic dose of adjunctive selective estrogen receptor modulator treatment in postmenopausal women with schizophrenia[J]. Psychoneuroendocrinology, 2010, 35(8):1142-1147.

(收稿日期:2019-07-11;修回日期:2019-12-01)