

中图分类号: R969.3; R971.41 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)16-0114-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.16.028



利培酮对未成年精神障碍患者糖脂代谢影响的 Meta 分析*

杨 璐¹, 安奕舟¹, 刘雪梅¹, 胡昌华¹, 曾令高^{2△}

(1. 西南大学药学院, 重庆 400715; 2. 重庆市食品药品检验检测研究院·国家药品监督管理局麻醉精神药品
质量监测重点实验室, 重庆 401121)

摘要:目的 为未成年精神障碍患者临床合理使用利培酮提供循证参考。方法 检索 PubMed、Web of Science、ScienceDirect、中国知网、维普和美国临床试验数据库, 检索时限为各数据库自建库起至 2022 年 12 月, 纳入利培酮治疗未成年精神障碍疾病的随机对照试验(RCT)文献及研究, 收集并整理数据。采用 Cochrane 偏倚风险评估工具(第二版)评估文献质量; 采用 RevMan 5.4 统计学软件进行 Meta 分析, 采用倒漏斗图分析潜在的发表偏倚。结果 共纳入 21 篇文献和 1 项研究; 其中 3 篇为高风险, 7 篇和 1 项研究有一定风险, 11 篇为低风险; 共涉及 1 745 例患者。试验组患者体质量增加、总胆固醇升高、食欲增加的发生率均明显高于对照组($P < 0.05$)。试验组门诊、住院患者体质量增加发生率及门诊患者三酰甘油升高发生率均明显高于对照组相应亚组($P < 0.05$), 但试验组两亚组患者食欲增加发生率与对照组相应亚组无明显差异($P > 0.05$)。结论 未成年精神障碍患者经利培酮治疗后体质量和食欲增加发生率会明显升高, 血糖、血脂指标也会出现异常, 通过合理控制饮食, 在能量消耗方面进行干预, 可改善利培酮所致糖脂代谢紊乱问题。

关键词: 利培酮; 未成年患者; 精神障碍; 体质量; 糖脂代谢; 食欲

Meta - Analysis of the Effect of Risperidone on Glycolipid Metabolism in Minors with Mental Disorder

YANG Lu¹, AN Yizhou¹, LIU Xuemei¹, HU Changhua¹, ZENG Linggao²

(1. School of Pharmacy, Southwest University, Chongqing, China 400715; 2. Chongqing Institute of Food and Drug Inspection and Testing · NMPA
Key Laboratory for Quality Monitoring of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, Chongqing, China 401121)

Abstract: Objective To provide an evidence - based reference for the rational clinical use of risperidone in minors with mental disorder. **Methods** The papers and researches of randomized controlled trials (RCTs) of risperidone in the treatment of minors with mental disorder in the PubMed, Web of Science, ScienceDirect, CNKI, VIP and ClinicalTrials from the inception of each database to December 2022 were searched, the data were collected and sorted out. The Cochrane risk of bias assessment tool (Version 2) was used to evaluate the quality of papers, the RevMan 5.4 statistical software was used for Meta - analysis, and the inverted funnel plot was used to analyze the potential publication bias. **Results** A total of 21 papers and one research were included, including three papers with high risk, seven papers and one research with a certain risk, and eleven papers with low risk, involving 1 745 patients. The incidence of increased body mass, total cholesterol (TC) and appetite in the test group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of increased body mass of outpatients and inpatients and increased triglyceride (TG) of inpatients in the test group was significantly higher than that of corresponding subgroups in the control group ($P < 0.05$), but the incidence of increased appetite of outpatients and inpatients in the test group was similar to that in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** After treatment with risperidone, the incidence of increased body mass and appetite in minors with mental disorder will significantly increase, and their blood glucose and blood lipid indicators are abnormal. The glycolipid metabolism disorder induced by risperidone can be improved by reasonable control of diet and intervention in energy expenditure.

Key words: risperidone; minor; mental disorder; body mass; glycolipid metabolism; appetite

我国首份未成年群体精神障碍流行病学调查报告表明, 6~16 岁在校学生群体中精神疾病总患病率为 17.5%。目前药物是精神疾病的主要治疗方式^[1], 然而, 精神药物超药品说明书处方率高达 70.15%^[2], 但其在儿童和青少年中的有效性和安全性尚未明确, 因此其使用抗精神病药物仍存争议。利培酮为第 2 代抗精神疾病药物, 使用率约占未成年患者抗精神病药

物的 70%^[3]。美国食品和药物管理局不良反应事件报告系统数据显示, 对于使用利培酮的未成年患者, 男性乳腺发育发生率位列第 1 (14%), 其次是体质量增加 (11%)。利培酮不仅会引起未成年患者体质量增加、肥胖、脂代谢紊乱等代谢不良反应, 还会导致机体免疫系统受损, 给患者及其家庭带来较大的经济和心理负担, 不容忽视, 但目前尚缺乏相关系统评价。鉴于

* 基金项目: 重庆市自然科学基金[cstc2020jcyj - msxmX0424]; 重庆市科研机构绩效激励引导专项[cstc2021jxjl130024]。

第一作者: 杨璐, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为分子药理学, (电子信箱)2803618703@qq.com。

△通信作者: 曾令高, 男, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为药品检验及质量标准, (电子信箱)zlg5126@126.com。

此,本研究中对未成年(<18岁)精神障碍患者经利培酮治疗后发生的代谢不良反应进行Meta分析,以充分评估、权衡利培酮潜在引起代谢疾病的危险因素,保证未成年精神障碍患者的用药安全。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献/研究检索策略

选择Web of Science、ScienceDirect、PubMed、维普、中国知网和美国临床试验数据库(ClinicalTrials),中文检索关键词为“利培酮”“儿童及青少年”“精神障碍”“随机对照试验”,英文检索关键词为“risperidone”“adolescents”“mental disorders”“RCT”,以主题词与自由词结合为检索主要方式,检索时限为各数据库自建库起至2022年12月。

1.2 文献/研究纳入标准与排除标准

纳入标准:研究对象均为经《国际疾病分类(第10版)》(ICD-10)、《美国精神病诊断与统计手册(第4版)》(DSM-IV)、《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》(CCMD3)、学龄儿童情感障碍和精神分裂症量表(K-SADS-P)等标准确诊的精神障碍患者,年龄<18岁,性别不限;研究类型均为公开发表的随机对照试验(RCT);干预措施为利培酮单药治疗,对照措施为使用安慰剂或其他抗精神疾病药物;结局指标包括①总胆固醇(TC),②三酰甘油(TG),③低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),④高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),⑤血糖(Glu),⑥体质量,⑦食欲增加。

排除标准:综述、二次研究、病例个案、会议报告、无全文内容、重复发表及非RCT的文献;动物实验;文献中组间基线资料有明显差异、可比性低。

1.3 文献/研究筛选与数据提取

文献筛选由2名研究人员按标准独立进行,如有歧义,由第3名研究人员裁决。提取数据包括作者姓名、文献发表年份、病例数、干预方式、疗程、结局指标等。

1.4 文献/研究质量评价

应用Cochrane推荐的第二版偏倚风险评估工具评价文献质量,内容涉及随机化过程、偏离既定干预措施、结局数据缺失、结局测量及选择性报告结果的偏倚,按程度均分为低风险、有一定风险及高风险。

1.5 统计学处理

采用Rev Man 5.4统计学软件分析。二分类变量以相对危险度(RR)、95%置信区间(CI)表示;连续性变量以均数差(MD)、95%CI表示。根据各研究结果间的统计学异质性,选择固定/随机效应模型分析。采用逐一剔除法进行敏感性分析,采用倒漏斗图评估发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献/研究检索结果及基本信息

初筛得文献1849篇、相关研究2项,按标准筛选并进一步阅读摘要和全文,最终纳入21篇文献^[4-24]和1项临床注册试验研究(ClinicalTrials.gov网站标识符为NCT01050582),筛选流程见图1。共涉及患者1745例,其中试验组943例,对照组802例。详见表1(其中T为试验组,C为对照组;结局指标同1.2项)。

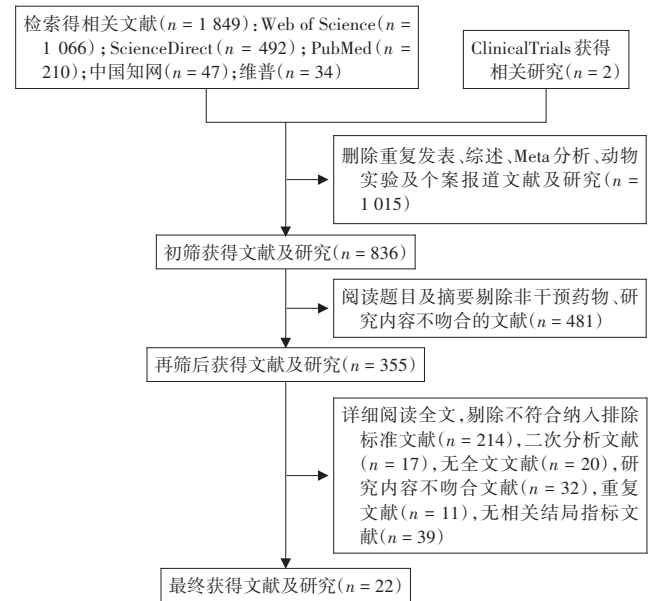


图1 文献/研究筛选流程

Fig. 1 Flowchart of paper and research screening

2.2 纳入文献/研究的质量评价

偏倚分析结果显示,纳入文献及研究随机化过程均为低风险;干预分配项,5篇/项有一定风险,17篇/项为低风险;结局数据缺失项,3篇/项为高风险,3篇/项有一定风险,16篇/项为低风险;结局数据测量项均为低风险;选择性报告项,1篇/项有一定风险,21篇/项为低风险。整体偏倚分析显示,3篇^[14-15,18]为高风险,7篇^[11-12,16,19-21,23]和1项研究有一定风险,11篇^[4-10,13,17,22,24]为低风险。详见图2。

2.3 Meta分析结果

体质量增加:共10篇文献^[4-9,11,13-14,22]及1项研究报道。各研究间无统计学异质性($P = 18\%$, $P = 0.28$),采用固定效应模型分析。结果显示,试验组体质量增加发生率明显高于对照组 $[RR = 2.33, 95\%CI(1.70, 3.20), P < 0.000 01]$ 。亚组分析结果显示,试验组住院患者 $[RR = 2.15, 95\%CI(1.49, 3.12), P < 0.000 1]$ 、试验组门诊患者 $[RR = 3.03, 95\%CI(1.67, 5.49), P = 0.000 3]$ 体质量增加发生率均明显高于对照组相应亚组。详见图3。

生化指标:对纳入文献/研究中的生化指标(血糖、

表 1 纳入文献 / 研究基本信息
Tab. 1 Basic information of included papers / researches

第一作者	例数 (T/C)	给药方案		疗程 (周)	诊断标准	结局指标
		T(利培酮)	C			
朱敏 ^[4]	30/30	1~5 mg/d	阿立哌唑, 5~25 mg/d	8	ICD-10	⑥
张英 ^[5]	27/26	2 mg/d, 7 d 内调整至有效剂量	阿立哌唑, 10~20 mg/d	8	DSM-IV	①②③④⑥
张昌 ^[6]	70/70	1~6 mg/d	齐拉西酮, 40~140 mg/d	8	ICD-10	⑥
孙志刚 ^[7]	48/49	1~5 mg/d	齐拉西酮, 20~140 mg/d	8	ICD-10	⑥
石广念 ^[8]	60/60	1~6 mg/d	齐拉西酮, 20~100 mg/d	6	CCMD3	⑥
漆琼蔚 ^[9]	40/40	0.50~2.00 mg/d	奥氮平, 5~15 mg/d	8	CCMD3	⑥
李敏 ^[10]	38/32	2~5 mg/d	奥氮平, 5~20 mg/d	6	CCMD3	①②③④⑤
段侠霞 ^[11]	28/29	2 mg/d, 7 d 内调整至有效剂量	奥氮平, 10~20 mg/d	6	DSM-IV	⑥
SIKICH ^[12]	28/25	0.50~6.00 mg/d	莫林酮, 10~140 mg/d	8	DSM-IV	②③④⑤
SHEA ^[13]	38/34	1.00 mg/mL, 最大剂量 0.06 mg/(kg·d)	安慰剂, 1.00 mg/mL, 最大允许剂量为 0.06 mg/(kg·d)	8	DSM-IV	⑥⑦
REYES ^[14]	100/62	体质量<50 kg 时 0.25~0.75 mg/d; >50 kg 时为 0.50~1.50 mg/d	安慰剂, 由研究人员调整给药	6	DSM-IV; K-SADS-P	⑥
MCCRACKEN ^[15]	46/34	体质量<20 kg 时 0.25 mg/d; >45 kg 时低于 3.50 mg/d; 其余为 0.50~2.50 mg/d	安慰剂, 平均剂量(2.40±0.60)mg/d	8	DSM-IV	⑦
KOWATCH ^[16]	18/16	0.50~0.75 mg/d	丙戊酸钠, 10.00 mg/(kg·d)	6	DSM-IV	①②③④
KENT ^[17]	25/27	体质量 20~45 kg 时 0.125~1.250 mg/d; >45 kg 时 1.750 mg/d	安慰剂, 由研究人员调整给药	6	DSM-IV	①②③④⑦
JUÁREZ ^[18]	9/8	0.025~0.050 mg/kg	氟氮平, 0.30~0.60 mg/kg	16	DSM-IV	⑤
GHANIZADEH ^[19]	26/24	体质量<40 kg 时低于 2.00 mg/d; >40 kg 时低于 3.00 mg/d	阿立哌唑, 1.25~10.00 mg/d	8	DSM-IV	⑦
GELLER ^[20]	89/100	4~6 mg/d	双丙戊酸钠, 111~125 g/mL	8	DSM-IV	①②③④⑤⑦
FINDLING ^[21]	21/13	0.50~6.00 mg/d	奥氮平, 2.50~20.00 mg/d	44	DSM-IV	①②③④⑤
DEVANE ^[22]	24/27	体质量 20~45 kg 时 0.25 mg/d; >45 kg 时低于 3.00 mg/d	阿立哌唑, 2~15 mg/d	10	DSM-IV	⑥
TURGAY ^[23]	30/30	1.00 mg/mL, 最大剂量 0.06 mg/kg	安慰剂, 由研究人员调整给药	48	DSM-IV	⑦
NIKVARZ ^[24]	15/15	0.02~3.00 mg/d	美金刚, 0.20~0.40 mg/(kg·d)	8	DSM-IV	⑦
JOHNSON	133/51	根据当地处方惯例	其他非典型抗精神病药物, 根据当地处方惯例使用	8	ICD-10; DSM-IV	⑥

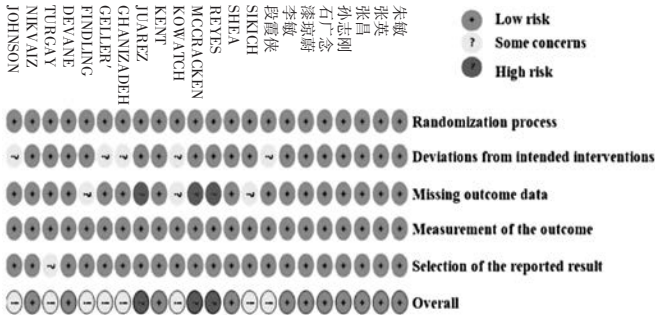


图 2 纳入文献 / 研究的风险评估
Fig. 2 Risk assessment of included papers / researches

血脂等)采用梅斯医学计算工具统一度量单位后进行 Meta 分析。除 TC 外其余指标异质性均较大($P > 50\%$), 采用随机效应模型分析。结果显示, 试验组 TC 升高发生率明显高于对照组($P < 0.05$); 亚组分析显示, 门诊患者 TG 升高发生率明显高于对照组相应亚组($P < 0.05$)。详见表 2(P, P', P'' 分别为试验组、门诊亚组、住院亚组与对照组及相应亚组比较的统计学结果)。

食欲增加: 有 7 篇文献^[13, 15, 17, 19-20, 23-24]报道。各研究间无统计学异质性($I^2 = 39\%, P = 0.13$), 采用固定效应模型分析。结果显示, 试验组食欲增加发生率明显高于对照组 [$RR = 1.51, 95\%CI(1.07, 2.12), P = 0.02$]。

表 2 组间生化指标比较 Meta 分析
Tab. 2 Meta - analysis of biochemical index comparison between groups

生化指标	异质性分析		Meta 分析结果				
	P 值	I ² (%)	MD	95%CI	P 值	P' 值	P'' 值
Glu	<0.01	83.00	-0.46	(-5.26, 4.33)	0.85	0.48	0.07
TG	0.05	52.00	9.87	(-0.26, 20.00)	0.06	0.02	0.18
TC	0.36	9.00	4.60	(0.98, 8.23)	0.01	0.11	0.05
HDL-C	<0.01	82.00	-2.44	(-6.23, 1.35)	0.21	0.75	0.26
LDL-C	<0.01	75.00	0.50	(-6.27, 7.26)	0.89	0.07	0.72

亚组分析结果显示, 试验组住院患者 [$RR = 2.11, 95\%CI(0.97, 4.61), P = 0.06$]、试验组门诊患者 [$RR = 1.25, 95\%CI(0.95, 1.63), P = 0.11$] 食欲增加发生率与对照组相应亚组无明显差异。详见图 4。

2.4 敏感性分析

4 篇文献结局指标敏感性分析结果异常, 通过逐一剔除法分析后发现异质性来源。详见表 3。

2.5 发表偏倚分析

对报道体质量增加结局指标的偏倚分析结果显示, 倒漏斗图分布不对称, 且图外也有点存在, 表明研究可能存在发表偏倚。详见图 5。

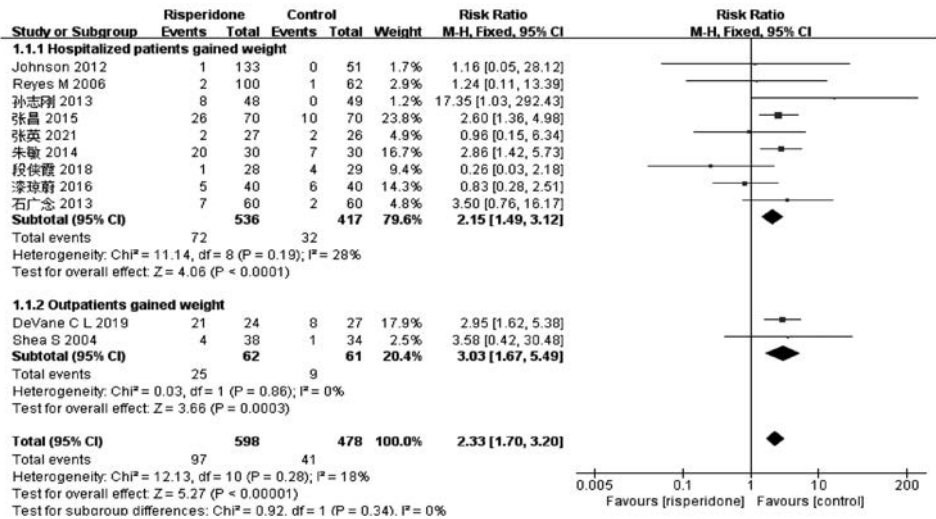


图3 两组体质量增加发生率的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta - analysis forest plot of the incidence of increased body mass in the two groups

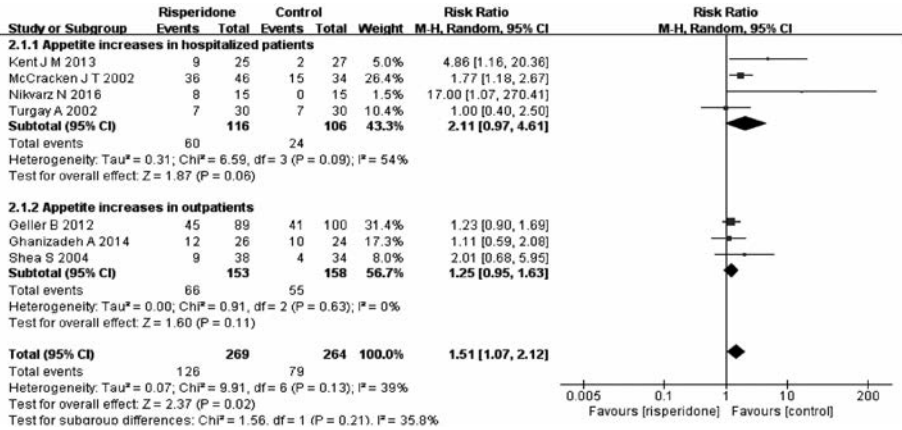


图4 两组食欲增加发生率的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta - analysis forest plot of the incidence of increased appetite in the two groups

表3 敏感性分析结果

Tab. 3 Results of the sensitivity analysis					
结局指标	MD	95%CI	I ² (%)	P值	剔除研究
TG	7.89	(-3.93, 19.71)	38.00	0.15	张英
Glu	1.05	(-4.01, 6.11)	79.00	<0.01	FINDLING
LDL-C	-1.70	(-7.39, 3.99)	45.00	0.11	张英
HDL-C	-1.14	(-4.35, 2.07)	69.00	<0.01	张英

3 讨论

非典型抗精神病药物已被应用于临床未成年患者精神障碍疾病的治疗^[25]。2010年3月,美国FDA批准了阿立哌唑、奥氮平、喹硫平和利培酮用于10~17岁双相情感障碍及13~17岁精神分裂症患者的临床治疗,此外,阿立哌唑^[26]和利培酮还被批准用于6~17岁行为异常和智力残疾患者的临床治疗^[27]。但药物引起的不良反应发生频率也较高^[28],因缺乏相关的临床试验,在未成年患者中使用抗精神病药物一直存在争议。

本研究纳入文献和研究结果显示,与对照组比较,试验组患者体质量增加发生率及TC升高发生率、食欲

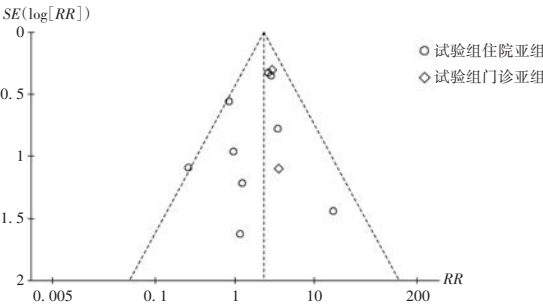


图5 体质量增加的偏倚分析倒漏斗图

Fig. 5 Inverted funnel plot of bias analysis of increased body mass 增加发生率明显升高(P < 0.05)。亚组分析结果显示,试验组住院、门诊患者体质量增加发生率均明显高于对照组相应亚组,且门诊患者TG升高发生率明显高于对照组相应亚组(P < 0.05),而试验组两亚组食欲增加发生率均与对照组相应亚组无明显差异(P > 0.05),即食欲增加与就诊方式无关。研究表明,与成年患者比较,未成年患者的体质量增加更大,且初治患者增幅更明显^[29]。因此,应重视非典型抗精神病药物对未成年群体

体质量增加的作用。

血糖、血脂各指标水平则变化不一,其中试验组TC升高发生率及门诊亚组患者TG升高发生率均明显高于对照组及相应亚组($P < 0.05$),试验组(及其亚组)与对照组(及相应亚组)其余指标比较均无统计学差异($P \geq 0.05$)。另有研究发现,18种抗精神疾病药物引发的代谢方面不良反应,均对TC、TG、Glu、HDL-C、LDL-C指标有影响,且影响程度差异较大^[30]。

维持体质量需依靠能量摄入和消耗的动态平衡,显而易见,利培酮给药后打破了该平衡,影响患者服药顺应性,继而影响药效。药品不良反应对处于发育状态的未成年人的伤害更甚于成年人,且前两者对身体形象和自尊的负面影响更敏感,更易受代谢不良反应的困扰,严重者甚至会自行停药。儿童期的代谢异常与肥胖强烈预示着成年期的肥胖、代谢综合征、心血管疾病、骨关节炎和恶性肿瘤发生风险,因此更应该关注未成年精神障碍群体,从饮食、运动、心理等多方面科学合理调节,同时密切监测利培酮引起的代谢副反应,以便及时发现问题并积极解决。

本研究也存在以下局限性,首先,在未成年患者中使用抗精神病药物仍存在争议,且在临床试验中状况多发;其次,由于信息不充分,无法收集有关治疗剂量和治疗持续时间影响的数据;最后,患有精神疾病的未成年患者需要长期治疗,而本研究中纳入文献及研究疗程较短。后续需克服以上不足,继续在临床监测利培酮对未成年患者代谢的长期影响。

参考文献

- [1] CHESNEY E, GOODWING M, FAZEL S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review[J]. World Psychiatry, 2014, 13(2): 153-160.
- [2] 张璐,盖巧玥,周玥. 全球儿童青少年精神药物超说明书处方率的Meta分析[J]. 现代预防医学, 2021, 48(16): 2951-2956.
- [3] XIA L, LI WZ, LIU HZ, et al. Olanzapine versus risperidone in children and adolescents with psychosis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Child Adolesc, 2018, 28(4): 244-251.
- [4] 朱敏,魏家泉,杨宗儒. 阿立哌唑与利培酮治疗儿童青少年首发精神分裂症对照研究[J]. 临床心身疾病杂志, 2014, 20(3): 45-47.
- [5] 张英,曾剑飞,王冰,等. 三种非典型抗精神病药对儿童青少年精神分裂症患者血脂、肝功能和认知功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(7): 1328-1332.
- [6] 张昌,王永柏,杨妍,等. 齐拉西酮与利培酮治疗青少年首发精神分裂症的对照研究[J]. 中国健康心理学杂志, 2015, 23(11): 1604-1607.
- [7] 孙志刚,李素水,宋丽华,等. 齐拉西酮治疗青少年首发精神分裂症的临床疗效及安全性[J]. 中国健康心理学杂志, 2013, 21(5): 661-663.

- [8] 石广念,黄河. 利培酮和齐拉西酮治疗儿童青少年精神分裂症疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(5): 188-189.
- [9] 漆琼蔚,罗艳琳,江毅敏,等. 奥氮平治疗首发儿童青少年精神分裂症的临床疗效与安全性分析[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43(2): 269-271.
- [10] 李敏,解昌国. 奥氮平与利培酮对青少年精神分裂症首发患者糖、脂代谢的影响对照研究[J]. 精神医学杂志, 2008, 21(2): 107-109.
- [11] 段侠霞,贺瑞峰,张燕,等. 阿立哌唑、奥氮平、利培酮治疗儿童青少年精神分裂症的效果比较[J]. 中国当代医药, 2018, 25(4): 8-11.
- [12] SIKICH L, FRAZIER A, MCCLELLAN J, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study[J]. Am J Psychiatr, 2008, 165(11): 1420-1431.
- [13] SHEA S, TURGAY A, CARROLL A, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders[J]. Pediatrics, 2004, 114(5): e634-e641.
- [14] REYES M, BUITELAAR J, TOREN P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of risperidone maintenance treatment in children and adolescents with disruptive behavior disorders[J]. Am J Psychiatr, 2006, 163(3): 402-410.
- [15] MCCracken JT, MCGOUGH J, SHAH B, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems[J]. N Engl J Med, 2002, 347(5): 314-321.
- [16] KOWATCH RA, SCHEFFER RE, MONROE E, et al. Placebo-controlled trial of valproic acid versus risperidone in children 3-7 years of age with bipolar I disorder[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2015, 25(4): 306-313.
- [17] KENT JM, KUSHNER S, NING XP, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study[J]. J Autism Dev Disord, 2013, 43(8): 1773-1783.
- [18] JUÁREZ TM, ESQUIVEL AC, ISIDL ML, et al. Clozapine in the treatment of aggression in conduct disorder in children and adolescents: a randomized, double-blind, controlled trial[J]. Clin Psychopharm Neu, 2019, 17(1): 43-53.
- [19] GHANIZADEH A, SAHRAEIZADEH A, BERK M. A head-to-head comparison of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders, a randomized double blind clinical trial[J]. Child Psychiat Hum D, 2014, 45(2): 185-192.
- [20] GELLER B, LUBY JL, JOSHI P, et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents[J]. Arch Gen Psychiatry, 2012, 69(5): 515-528.
- [21] FINDLING RL, JOHNSON JL, MCCLELLAN J, et al. Double-