

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.03.020

托吡酯干预奥氮平所致体质量增高的 Meta 分析*

甄莉丽, 赵幸福, 彭光海, 邹晓君, 易峰[△]

(南京医科大学附属无锡精神卫生中心精神科, 江苏无锡 214151)

摘要:目的 系统评价托吡酯对奥氮平所致体质量增高的干预。方法 计算机检索 Cochrane 图书馆、Pubmed、EMbase、万方数据库、中国知网、维普中文期刊数据库、中国学位论文全文数据库, 收集 1998~2013 年关于托吡酯干预奥氮平所致体质量增高的随机对照试验(RCT)。由 2 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 5.1 软件进行 Meta 分析。结果 11 篇 RCT 文献满足纳入标准, 共 549 名受试者。Meta 分析结果显示: 托吡酯减轻奥氮平所致体质量增高优于对照组, 其差异有统计学意义, MD 为 -3.68, 95%CI: -5.16~-2.19, Z=4.86, P<0.01。结论 托吡酯能减轻奥氮平所致的体质量增高。

关键词: 托吡酯; 奥氮平; 体重; Meta 分析

中图分类号: R749.053

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)03-0345-04

Topiramate for prevention of weight gain with olanzapine: a Meta-analysis*

Zhen Lili, Zhao Xingfu, Peng Guanghai, Zou Xiaojun, Yi Feng[△]

(Department of Psychiatric, Wuxi Mental Health Center Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214151, China)

Abstract: Objective To assess whether topiramate prevents body weight gain in patients with olanzapine. **Methods** The randomized controlled trials(RCTs) about topiramate for prevention of weight gain with olanzapine from 1998 to 2013 were searched in the Cochrane Library, Pubmed, EMbase, WanFang Data, CNKI and VIP. Two reviewers independently screened the literatures, extracted the data, and evaluated the methodological quality. Then Meta-analyses were conducted by using RevMan 5.1 software. **Results** The total of 11 RCTs were included. Among the 549 patients were involved. The results of Meta-analyses showed that the efficacy of the topiramate group was superior to that of the control group in lessen body mass with significant difference (MD=-3.68, 95%CI: -5.16~-2.19, Z=4.86, P<0.01). **Conclusion** Topiramate addition therapy is effective in attenuating olanzapine-induced weight gain.

Key words: topiramate; olanzapine; body weight; Meta-analysis

目前, 奥氮平在各类精神障碍患者中被广泛使用, 而奥氮平在治疗过程中容易引起体质量增高的问题也受到精神科临床医生及精神障碍患者的广泛关注^[1]。有研究应用二甲双胍、瑞波西汀、西布曲明等药物或行为干预的手段来干预奥氮平引起的体质量增高^[2], 但多数干预手段缺乏确切疗效。目前有多项研究应用托吡酯能够干预奥氮平所致的体质量增高。然而研究结果并不一致, 同时研究的样本量也不够大, 故本研究收集了应用托吡酯减轻奥氮平所致体质量增高的随机对照试验(RCT)文献进行 Meta 分析, 以探讨托吡酯减轻奥氮平所致体质量增高的疗效, 为临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 文献纳入、排除标准 纳入标准: 托吡酯干预奥氮平所致体质量增高的 RCT 文献; 纳入文献限定为以中文或英文发表的 RCT 文献。排除标准: (1) 回顾性分析文献; (2) 文献提供数据不能直接或经计算后用于统计分析; (3) 联用其他干预手段同时对体质量进行干预的文献; (4) 同一组研究数据重复应用于多篇文献, 排除数据报道不全的文献; (5) 数据不完整或文献报道质量较差的 RCT 文献。

1.1.2 观察对象纳入、排除标准 纳入标准: (1) 以人为研究对象; (2) 年龄 18~65 岁。排除标准: (1) 患有其他严重性精神障碍者及严重的认知功能损害者; (2) 有严重躯体疾病的患者; (3) 联用其他抗精神病药物或明显影响体质量的药物; (4) 已知的乙醇和药物等精神活性物质滥用者; (5) 患者有自杀意念或自杀行为; (6) 受试者为哺乳期妇女。

1.1.3 干预措施纳入标准 研究组以托吡酯联用奥氮平, 对照组以安慰剂联用奥氮平或单独使用奥氮平, 托吡酯使用剂量范围 100~200 mg/d, 奥氮平使用剂量范围 10~20 mg/d; 治疗疗程为 12 周以上。

1.1.4 研究指标 主要测量指标: 体质量 (body mass), 计量单位为千克 (kg)。

1.2 文献检索和数据提取及质量评价 计算机检索 Pubmed、EMbase、Cochrane 图书馆、中国知网、万方数据库、维普中文期刊数据库以及中国学位论文全文数据库等。检索文献年限为 1998 年 1 月至 2013 年 12 月。中文检索词: 托吡酯、奥氮平、再普乐、欧兰宁、悉敏、体质量、体重; 英文检索词: topiramate, olanzapine, body mass, body weight。手工检索部分杂志, 包括《中华精神科杂志》、《中华行为医学与脑科学杂志》、

* 基金项目: 江苏省自然科学基金面上项目(BK2012545); 无锡市医院管理中心医学科研面上项目(YGZXM14028)。作者简介: 甄莉丽 (1975-), 副主任医师, 硕士, 主要从事精神疾病的司法鉴定、诊治与精神药理学分析方向研究。△ 通讯作者, Tel: 13358119053; Email: yifeng8988@163.com。

《中国神经精神疾病杂志》、《神经疾病与精神卫生》、《临床精神病学》，时间限定 1998 年 1 月至 2013 年 12 月，并在被检索研究文献的参考文献中追踪查阅相关文献。按照 Cochrane Reviewer's Handbook 5.1 系统评价员手册推荐的质量评价标准对纳入 RCT 文献进行质量评价^[3]：(1)是否采用正确、充分的随机方法；(2)是否采用正确、充分的隐蔽分组；(3)是否采用正确、充分的盲法；(4)是否采用正确的处理失访方法，是否采用意向治疗分析。对纳入的 RCT 文献采用 Jadad 质量记分法评分。由 2 名研究者单独完成 RCT 文献的检索、筛选，总结纳入研究特征，对相关的资料、数据进行提取并交叉核对，以及质量评价。如 2 名研究者有不同意见，则通过讨论或请其他专家、研究者协助解决。

1.3 统计学处理 应用 Revman5.1 软件，对纳入的各研究采用 χ^2 检验给予异质性检验，当 $P \geq 0.10$ ， $I^2 \leq 50\%$ 时，显示纳入各研究间存在统计学同质性，Meta 分析采用固定效应模型；当 $P < 0.10$ ， $I^2 > 50\%$ 时，显示纳入各研究间存在统计学异质性，Meta 分析采用随机效应模型。Meta 分析以平均差 (MD)、95% 可信区间 (CI) 描述计量资料。以 MD、SE(MD) 为横、纵坐标绘制漏斗图评估是否存在发表偏倚；当 Meta 分析合并效应值差异有统计学意义时，则同时以失安全数 (Nfs) 评估发表偏倚，Nfs 采用的计算公式如下：当 $P = 0.05$ 时， $Nfs = 0.05 =$

$(\sum Z/1.64)^2 - k$ ，其中 k 为纳入文献的个数， Z 为各独立研究的正态离均差。整合结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 检测结果 对检索文献进行初检，检出 RCT 文献 160 篇 (数据库文章有重复)，其中 Pubmed 73 篇、EMbase 56 篇、Cochrane 图书馆 1 篇、中国知网 108 篇、万方数据库 8 篇及维普中文期刊数据库 22 篇，剔除重复文献、排除不能提供有效数据文献及非 RCT 文献 146 篇，排除同时联合其他干预患者体质量手段文献 3 篇，最终纳入 11 篇研究托吡酯干预奥氮平所致体质量增高的 RCT 文献^[4-14]，共包括了 549 名受试者。所有文献均为随机对照研究，纳入文献未描述具体随机方法文献 1 篇^[5]，未采用盲法的文献 2 篇^[8,13]，所有文献均报道了脱落情况，但未能描述分配隐藏情况，有 8 篇文献^[4,6-7,9-12,14] 质量较高，Jadad 质量评分大于或等于 5 分，见表 1。

2.2 托吡酯干预奥氮平所致体质量增高 Meta 分析结果 纳入各研究的异质性检验差异有统计学意义 ($Q = 20.15$ ， $P = 0.03$ ， $I^2 = 50\%$)，Meta 分析采用随机效应模型，结果显示森林图中菱形图案位于垂直线左侧，与垂直线不相交，MD 值为 -3.68 (95% CI: $-5.16 \sim -2.19$)，组间差异有统计学意义 ($Z = 4.86$ ， $P < 0.01$)，在干预结束时研究组体质量低于对照组，见图 1。

表 1 11 篇托吡酯干预奥氮平所致体质量增高的 RCT 文献信息一览表

研究文献	发表年份	纳入病例数		干预措施 (治疗剂量)	随机方法	盲法	脱落率 (%)	分配隐藏	Jadad 评分
		研究组	对照组						
Afshar 等 ^[4]	2009	16	16	研究组:托吡酯 (100~200 mg/d) + 奥氮平 (10~20 mg/d) 对照组:安慰剂 + 奥氮平 (10~20 mg/d)	计算机 随机	盲法	7	不清楚	5
Narula 等 ^[5]	2010	33	34	研究组:托吡酯 (100~200 mg/d) + 奥氮平 (10~20 mg/d) 对照组:安慰剂 + 奥氮平 (10~20 mg/d)	随机	盲法	26	不清楚	4
Nickel 等 ^[6]	2005	25	18	研究组:托吡酯 (100~200 mg/d) + 奥氮平 (10~20 mg/d) 对照组:安慰剂 + 奥氮平 (10~20 mg/d)	计算机 随机	盲法	8	不清楚	5
Wozniak 等 ^[7]	2009	23	17	研究组:托吡酯 (100~200 mg/d) + 奥氮平 (10~20 mg/d) 对照组:安慰剂 + 奥氮平 (10~20 mg/d)	计算机 随机	盲法	3	不清楚	5
Kim 等 ^[8]	2006	30	30	研究组:托吡酯 (100~200 mg/d) + 奥氮平 (10~20 mg/d) 对照组:奥氮平 (10~20 mg/d)	计算机 随机	未采用 盲法	20	不清楚	3
Egger 等 ^[9]	2007	25	18	研究组:托吡酯 (100~200 mg/d) + 奥氮平 (10~20 mg/d) 对照组:安慰剂 + 奥氮平 (10~20 mg/d)	计算机 随机	盲法	6	不清楚	5
叶百维等 ^[10]	2010	27	28	研究组:托吡酯 (100~200 mg/d) + 奥氮平 (10~20 mg/d) 对照组:安慰剂 + 奥氮平 (10~20 mg/d)	随机数字 表法	盲法	8	不清楚	5
杨艳等 ^[11]	2011	27	28	研究组:托吡酯 (100~200 mg/d) + 奥氮平 (10~20 mg/d) 对照组:安慰剂 + 奥氮平 (10~20 mg/d)	随机数字 表法	盲法	8	不清楚	5
陈志兴等 ^[12]	2012	21	20	研究组:托吡酯 (100~150 mg /d) + 奥氮平 (15~20 mg/d) 对照组:安慰剂 + 奥氮平 (15~20 mg/d)	随机数字 表法	盲法	6	不清楚	5

续表 1 11 篇托吡酯干预奥氮平所致体质量增高的 RCT 文献信息一览表

研究文献	发表年份	纳入病例数		干预措施(治疗剂量)	随机方法	盲法	脱落率(%)	分配隐藏	Jadad 评分
		研究组	对照组						
刘增龙等 ^[13]	2010	27	26	研究组:托吡酯(100~200 mg/d) + 奥氮平(10~20 mg/d) 对照组:奥氮平(10~20 mg/d)	随机数字表法	未采用盲法	11	不清楚	3
姜俊 ^[14]	2013	30	30	研究组:托吡酯(100mg/d) + 奥氮平(10~20 mg/d) 对照组:安慰剂 + 奥氮平(10~20 mg/d)	随机数字表法	盲法	0	不清楚	5

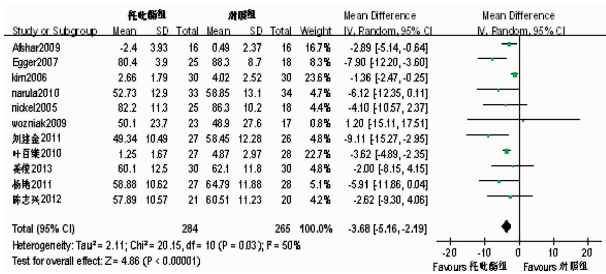


图 1 托吡酯干预奥氮平所致体质量增高的 Meta 分析森林图

分析。

本研究共纳入 11 篇托吡酯干预奥氮平所致体质量增高的 RCT 文献, Meta 分析显示, 合并效应量 MD 值为 -3.68 (95% CI: -5.16 ~ -2.19), 说明在干预结束时研究组体质量明显低于对照组 ($Z=4.86, P<0.01$)。在对各独立研究进行 Meta 分析合并效应量之前, 对纳入研究的文献进行了 Jadad 质量评分, 评分结果均在 3~5 分之间, 纳入研究的文献质量中等。本研究对纳入研究进行的异质性检验结果显示, 各研究间存在中度的异质性 ($P=0.03, I^2=50%$)。在采用排除未采用盲法的研究进行敏感性分析, 其结果与基础分析一致, 表明 Meta 分析所得结论的稳健性良好。本研究结果表明, 托吡酯能够有效减轻奥氮平所致的体质量增高 ($P<0.01$), 且方法简便易行, 易于被患者接受, 可在临床中推广使用。

托吡酯能够减轻奥氮平所致体质量增高的机制目前尚不明确, 可能由以下机制产生作用: (1) NPY 的食欲促进作用与 NPY 受体密切相关, 托吡酯对下丘脑的 NPY mRNA 表达具提高作用及抑制 NPY 的 Y1、Y5 受体表达而使体质量下降^[18]; (2) 托吡酯能够提高下丘脑促肾上腺皮质激素水平, 继而通过影响 CRH 系统, 降低食物的摄入量并增加能量消耗, 从而降低体质量^[19]; (3) 托吡酯可通过拮抗红藻氨酸盐/ α -氨基羟甲基恶唑丙酸谷氨酸受体, 直接阻断钙离子通道, 从而抑制胃肠的蠕动, 引起食欲下降, 摄入量减少^[20]; (4) 托吡酯可增加白脂肪组织、褐色脂肪组织, 降低体内瘦素、胰岛素及皮质醇水平, 增加肌肉解偶联蛋白-2、-3 的 mRNA 转录, 减少脂肪组织内的瘦素 mRNA 转录, 从而使体内能量以热能方式消耗, 继而体质量下降^[21]。

本研究也存在着一定的局限性: (1) 采用 Meta 分析漏斗图及计算失安全数对纳入研究发表偏倚进行评价的结果虽然显示纳入研究的各独立研究均无明显的发表偏倚, 但本研究纳入文献均为公开发表的 RCT 文献, 缺乏未公开发表的文献、研究数据和会议交流等灰色文献, 可能会遗漏托吡酯降低奥氮平所致体质量增加的 RCT 文献 (特别为阴性结果结论的 RCT 文献) 而易产生发表偏倚; (2) 本研究纳入的文献数量较少, 各研究的样本量较小, 缺乏多中心随机对照研究, 也影响了本研究结果的论证强度; (3) 本研究纳入的 11 篇文献未能均为高质量随机、盲法对照研究, 其中 2 篇研究文献^[8,13]虽然进行了随机分组, 但未采用盲法设计, 在排除此 2 篇文章后, 纳入研究的异质性明显减小, 因此本研究的异质性可能与是否采用盲法设计有关; (4) 本研究纳入的 RCT 文献多为短期随访, 因此无法得出托吡酯干预对奥氮平所致体质量增高的长期干预效果及停止干预后疗效能否保持的结论。

参考文献:

[1] 周媛, 王高华. 新型抗精神病药物对血糖代谢的影响及其

2.3 发表偏倚 绘制漏斗图显示, 纳入的各研究散点分布在垂直线周围, 并大体围绕垂直线对称分布; 计算失安全数为 $Nfs_{0.05} = 986.24$, 即至少需要新纳入 987 个结果为阴性的 RCT 文献, 方能使 Meta 分析的合并效应量发生逆转, 即结果差异无统计学意义。说明纳入 Meta 分析的各研究无明显的发表偏倚。

2.4 敏感性分析

2.4.1 剔除未采用盲法的 RCT 文献进行敏感性分析 纳入的文献中有 2 篇文献^[9,15]未采用盲法, 剔除此 2 篇文献后, 异质性检验示差异无统计学意义 ($Q=6.03, P=0.64, I^2=0$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 合并 MD 值为 -3.76 (95% CI: -4.76 ~ -2.77), $Z=7.39, P<0.01$, 在干预结束时研究组的体质量低于对照组, 与基础分析结果一致。

2.4.2 剔除未具体描述随机方法的 RCT 文献进行敏感性分析 纳入的文献中有 1 篇文献未采用盲法^[5]。剔除此文献后, 异质性检验示差异有统计学意义 ($Q=19.03, P=0.02, I^2=53%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 合并 MD 值为 -2.73 (95% CI: -3.47 ~ -1.99), $Z=7.22, P<0.01$, 在干预结束时研究组的体质量低于对照组, 与基础分析结果一致。

3 讨论

奥氮平在精神科相关疾病治疗中应用广泛, 但其导致的体质量增高问题越发突出, 其所引起的肥胖及代谢紊乱已成为严重的公共卫生问题^[15]。目前研究认为, 奥氮平致体质量增加可能与其对 5-HT、H1、 α_1 受体具有拮抗作用, 继而胰岛素敏感性降低、催乳素水平升高及瘦素抵抗等神经内分泌系统发生变化和调节进食有关的神经肽 Y (NPY)、促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 等肽类物质受到影响有关^[16]。体质量增加是导致患者对药物治疗的依从性下降的一个重要因素, 防治精神病患者体质量增加在临床上非常重要。托吡酯作为抗癫痫新药, 除了用于抗癫痫治疗外, 近年来也广泛用于精神分裂症、双相情感障碍、神经症、人格障碍等精神疾病的治疗^[17]。本研究为总结出真实、可靠的减轻奥氮平所致体质量增高的方法, 对托吡酯干预奥氮平所致体质量增高的 RCT 文献进行了 Meta

- 机制的研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2004, 37(4): 251-253.
- [2] Carrizo EE, Fernández VV, Connell LL, et al. Extended release metformin for metabolic control assistance during prolonged clozapine administration: a 14 week, double-blind, parallel group, placebo-controlled study[J]. *Schizophr Res*, 2009, 113(1): 19-26.
- [3] Jadad AA, Moore RR, Carroll DD, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- [4] 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.
- [5] Narula PK, Rehan HS, Unni K, et al. Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Schizophr Res*, 2010, 118(1/3): 218-223.
- [6] Nickel MK, Nickel C, Muehlbacher M, et al. Influence of topiramate on olanzapine-related adiposity in women: a random, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2005, 25(3): 211-217.
- [7] Wozniak JJ, Mick EE, Waxmonsky JJ, et al. Comparison of open-label, 8-week trials of olanzapine monotherapy and topiramate augmentation of olanzapine for the treatment of pediatric bipolar disorder[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2009, 19(5): 539-545.
- [8] Kim JJ, Yim SS, Nam JJ. A 12-week, randomized, open-label, parallel-group trial of topiramate in limiting weight gain during olanzapine treatment in patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2006, 82(1): 115-117.
- [9] Egger C, Muehlbacher M, Schatz M, et al. Influence of topiramate on olanzapine-related weight gain in women: an 18-month follow-up observation[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2007, 27(5): 475-478.
- [10] 叶百维, 谭柏坚, 徐娟, 等. 托吡酯防治奥氮平所致体质量增加及糖脂代谢紊乱研究[J]. *中国现代医生*, 2010, 48(20): 8-9.
- [11] 杨艳, 杨德兰. 托吡酯防治奥氮平所致体质量增加的分析[J]. *浙江临床医学*, 2011, 13(11): 1263-1265.
- [12] 陈志兴, 夏美丽, 夏玮君, 等. 托吡酯对奥氮平所致体质量增加的影响[J]. *现代实用医学*, 2012, 24(9): 979-980.
- [13] 刘增龙, 周会爽, 崔利军, 等. 托吡酯对氯氮平所致体质量增加干预的研究[J]. *河北医药*, 2010, 32(21): 2984-2985.
- [14] 姜俊. 托吡酯治疗奥氮平所致体质量增加的对照研究[J]. *药物与临床*, 2013, 51(6): 78-80.
- [15] 程灶火, 凌卫明, 周晓琴, 等. 精神分裂症患者代谢综合征的患病率及影响因素研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2011, 20(11): 1012-1015.
- [16] 杨艳, 杨德兰. 非典型抗精神病药物所致的体重增加及应对策略[J]. *重庆医科大学学报*, 2007, 32(8): 888-890, 893.
- [17] Muscatello M, Bruno A, Pandolfo G, et al. Topiramate augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Psychopharmacology*, 2011, 25(5): 667-674.
- [18] Littrell KH, Petty RG, Hiligoss NM, et al. Weight loss with topiramate[J]. *Ann Pharmacother*, 2001, 35(9): 1141-1142.
- [19] Husum H, Van Kammen D, Termeer E, et al. Topiramate normalizes hippocampal NPY-LI in flinders sensitive line 'depressed' rats and upregulates NPY, galanin, and CRH-LI in the hypothalamus: implications for mood-stabilizing and weight loss-inducing effects[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(7): 1292-1299.
- [20] 喻东山, 高振忠. 精神科合理用药手册[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2005: 355.
- [21] York DA, Singer L, Thomas S, et al. Effect of topiramate on body weight and body composition of Osborne-mendel rats fed a high-fat diet: alterations in hormones, neuropeptide, and uncoupling-protein mRNAs[J]. *Nutrition*, 2000, 16(10): 967-975.

(收稿日期: 2014-09-23 修回日期: 2014-12-10)

(上接第 344 页)

- femoral bone from retrieval specimens[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2010, 6(9): 787-793.
- [5] Xie XH, Wang XL, He YX, et al. Promoted repair of steroid associated osteonecrosis by implantation of cryopreserved bone marrow mononuclear cells in a rabbit model[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(5): 1562-1571.
- [6] Aimaiti A, Wufuer M, Wang YH, et al. Can bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) administration prevent steroid-induced femoral head osteonecrosis in the early stage[J]. *Med Hypotheses*, 2011, 77(2): 282-285.
- [7] Lavernia CJ, Sierra RJ. Core decompression in atraumatic osteonecrosis of the hip[J]. *J Arthroplasty*, 2010, 15(5): 171-178.
- [8] 裴福兴. 加强基础与临床研究努力提高我国股骨头坏死总体诊治水平[J]. *中华骨科杂志*, 2010, 30(1): 3-5.
- [9] 陈炳鹏, 常非, 王金成, 等. 髓芯减压联合自体骨髓基质干细胞移植治疗兔激素性股骨头坏死实验研究[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2010, 25(1): 33-36.
- [10] Wang BL, Sun W, Shi ZC, et al. Treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head with the implantation of core decompression and concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2010, 130(7): 859-865.

(收稿日期: 2014-09-05 修回日期: 2014-11-10)