

· 论 著 ·

# 坦度螺酮治疗癫痫伴焦虑、抑郁效果的系统评价

张 伟 刘 永 王为文 靳俊功 孟 强

**【摘要】目的** 系统评价坦度螺酮治疗癫痫伴焦虑、抑郁的临床效果及安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane、Science Direct、Embase、维普、万方和中国知网等数据库,检索时间为从建库至 2018 年 8 月,收集坦度螺酮治疗癫痫合并焦虑抑郁的随机对照试验,应用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 6 个随机对照试验,包含 462 例。Meta 分析结果显示:坦度螺酮显著降低汉密尔顿焦虑量表评分( $SMD=-1.01$ ;95% CI:-1.91~-0.11; $P=0.03$ ),显著降低汉密尔顿抑郁量表评分( $SMD=-1.57$ ;95% CI:-2.42~-0.72; $P=0.001$ ),显著降低副反应发生率( $OR=0.43$ ;95% CI:0.22~0.82; $P=0.01$ ),显著增加有效率( $OR=3.31$ ;95% CI:1.97~5.56; $P<0.001$ )。**结论** 坦度螺酮治疗癫痫伴焦虑抑郁具有显著的临床效果及较好的药物安全性。

**【关键词】** 癫痫;焦虑;抑郁;坦度螺酮;系统评价

**【文章编号】** 1009-153X(2019)04-0200-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 742.1

## Meta analysis of curative effect of tandospirone on epileptic patients with depression and anxiety

ZHANG Wei, LIU Yong, WANG Wei-wen, JIN Jun-gong, MENG Qiang. Neurosurgery Department, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, China

**【Abstract】 Objective** To assess the clinical efficacy and safety of tandospirone in epileptic patients with depression and anxiety. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) of treatment of epileptic patients with depression and anxiety by tandospirone were searched from the data bases including Pubmed, Cochrane, ScienceDirect, Embase, CNKI, VIP and Wanfang Database. Meta-analysis of the curative effect of tandospirone on the epileptic patients with depression and anxiety was conducted with Revman 5.3. **Results** Six RCTs including 462 epileptic patients with depression and anxiety were derived from the mentioned-above data bases. The meta-analysis showed that the scores of Hamilton Anxiety Scale ( $SMD=-1.01$ , 95%CI -1.91~-0.11,  $P=0.03$ ) and Hamilton depression scale ( $SMD=-1.57$ , 95%CI -2.42~-0.72,  $P=0.0003$ ) and adverse events rate ( $OR=0.43$ , 95%CI 0.22~0.82,  $P=0.01$ ) were significantly lower in tandospirone group than those in control group. The effective rate was significantly higher in tandospirone group than that in control group ( $OR=3.31$ , 95% CI 1.97~5.56,  $P<0.00001$ ). **Conclusions** The curative effect of tandospirone on the epileptic patients with depression and anxiety and its safety are good.

**【Key words】** Tandospirone; Epilepsy; Depression; Anxiety; Curative effect; Meta analysis

癫痫发病率在 0.5%~0.7%<sup>[1]</sup>;具有发病突然、治疗时间长、病程迁延、反复发作等特点,使大多数癫痫病人出现焦虑、抑郁等情感障碍<sup>[2]</sup>。研究表明,神经递质 5-羟色胺与焦虑、抑郁有关<sup>[3,4]</sup>。枸橼酸坦度螺酮是一种新型的 5-羟色胺 1A 受体激动剂,具有较好的抗焦虑、抑郁效果。本文采用 Meta 分析方法评价坦度螺酮治疗癫痫合并焦虑、抑郁的效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究类型 包含坦度螺酮治疗癫痫伴焦虑、抑

郁的随机对照试验,无论是否采用盲法。

1.1.2 研究对象 依据国际抗癫痫联盟 1981 年癫痫国际分类及 1989 年癫痫及癫痫综合征国际分类确诊的癫痫,年龄、种族及性别不限。

1.1.3 干预措施 坦度螺酮组在基础治疗的基础上联合应用坦度螺酮治疗,对照组仅采用基础治疗或联合应用其他药物治疗,其他干预措施两组间一致。

1.1.4 结局指标 汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评分、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分、有效率、副反应、发作次数变化。

1.1.5 排除标准 动物研究类文章;重复发表的文章。

1.2 检索策略 计算机检索 PubMed、Cochrane、Science Direct、Embase、维普、万方和中国知网等数据库,搜集坦度螺酮治疗癫痫伴焦虑、抑郁的临床随机

对照研究,检索时限均从建库至2018年8月。英文检索词包括 Tandospirone, Epilepsy, Anxiety, Depression。中文检索词包括坦度螺酮、癫痫、焦虑、抑郁。

1.3 文献筛选及资料提取 2位研究者根据纳入、排除标准独立筛选文献和提取资料,遇到分歧后通过协商解决;提取内容主要包括作者、年份、干预措施、干预时间、例数、年龄、病程、HAMA 评分、HAMD 评分、有效率、副反应、发作次数变化。

1.4 统计学分析 采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析;计数资料用优势比(odds ratio, OR)为效应指标,计量资料采用均数差(mean deviation, MD)或标准化均数差(standard mean difference, SMD)为效应指标;采用 $\chi^2$ 检验进行异质性分析(检验水准 $\alpha=0.1$ ),并结合  $I^2$  定量判断异质性的 $\alpha$ 大小;若各研究结果间不存在统计学异质性,则采用固定效应模型进行分析;若存在统计学异质性,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行分析;明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析进行处理,或只行描述性分析;检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 文献检索结果 初检共筛出文献330篇,经过阅读题目、摘要及全文,逐层筛选后,共纳入6个临床随机对照研究<sup>[5-10]</sup>,纳入研究基本特征见表1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 HAMA 评分 共6个研究<sup>[5-10]</sup>比较HAMA评分,包含462例,随机效应模型 Meta 分析结果显示:坦度螺酮组 HAMA 评分明显低于对照组(SMD=-1.01; 95% CI: -1.91~-0.11;  $P=0.03$ ;图1)。

2.2.2 HAMD 评分 共5个研究<sup>[5-9]</sup>比较HAMD评分,包含409例,随机效应模型 Meta 分析结果显示:坦度螺酮组 HAMD 评分明显低于对照组(SMD=-1.57; 95% CI: -2.42~-0.72;  $P=0.0003$ ;图2)。

2.2.3 副反应 共6个研究<sup>[5-10]</sup>比较副反应,包含462例,固定效应模型 Meta 分析结果显示:坦度螺酮组副反应发生率明显低于对照组(OR=0.43; 95% CI: 0.22~0.82;  $P=0.01$ ;图3)。

2.2.4 有效率 共4个研究<sup>[4,6,7,9]</sup>比较有效率,包含329

表 1 纳入研究的基本特征

文献	干预措施	干预时间	例数 (例)	年龄(岁)	病程(年)	汉密尔顿焦 虑量表评分	汉密尔顿抑 郁量表评分	发作 频率	副反应 (例)	有效 (例)
王颖 2014 <sup>[5]</sup>	基础治疗+坦度螺 酮 10 mg, 3 次/d vs 基础治疗	8周	88/43	39.43±14.00	16.85±11.27	4.90±2.86	6.55±3.34	8/20	2/0	36/6
				41.63±17.50	17.56±11.27	12.67±3.55	15.27±3.76			
杨冬 冬 2016 <sup>[6]</sup>	基础治疗+坦度螺 酮 10 mg, 3 次/d vs 基础治疗+帕罗 西汀 20 mg, 1 次/d	12周	34/34	42.87±10.18	2.84±0.92	10.46±1.89	12.18±2.93	1.5/2	4/12	26/17
				42.34±10.69	2.65±1.21	11.84±2.73	14.21±2.13			
张俊 2017 <sup>[7]</sup>	基础治疗+坦度螺 酮 10 mg, 3 次/d vs 基础治疗	8周	30/30	19.8±3.7	1.2~4.0	17±7	15±5	8/20	2/0	24/19
				18.4±2.3	0.8~3.0	21±4	18±7			
宋秀 娟 2017 <sup>[8]</sup>	基础治疗+坦度螺 酮 10 mg, 3 次/d+ 奥卡西平 vs 基础 治疗+奥卡西平	8周	40/40	42.3±17.6	11.7±5.9	5.47±2.96	6.75±3.01		2/3	
				41.8±17.3	11.3±5.6	13.34±3.67	15.44±3.46			
夏俊 博 2018 <sup>[9]</sup>	基础治疗+坦度螺 酮 30 mg, 3 次/d vs 基础治疗+帕罗 西汀 20 mg, 1 次/d (初始剂量)	12周	35/35	64.83±5.25	2.56±1.20	10.25±1.60	12.02±1.84	1.49± 0.50	4/13	27/18
				65.71±5.01	2.70±1.01	12.01±2.78	14.95±2.11	2.25± 0.84		
刘星 2018 <sup>[10]</sup>	基础治疗+坦度螺 酮 10 mg, 3 次/d vs 基础治疗+乌灵 胶囊 3 粒, 3 次/d	12周	26/27	44.31±15.10	7.46±5.13	8.27±2.33			1/2	
				39.89±17.04	7.07±7.94	7.67±2.59				

例,固定效应模型 Meta 分析结果显示:坦度螺酮组有效率明显高于对照组(OR=3.31;95% CI: 1.97~5.56; $P<0.001$ ;图4)。

2.2.5 发作次数 共4个研究<sup>[5-7,9]</sup>比较发作次数,包含329例。由于纳入研究数据格式差异,因而采用描述性分析:王颖等<sup>[5]</sup>研究表明,坦度螺酮显著降低发作次数( $P<0.05$ );杨冬冬等<sup>[6]</sup>研究报道,坦度螺酮有效降低癫痫发作次数( $P=0.013$ );张俊等<sup>[7]</sup>研究亦获得与以上相同的结论( $P<0.05$ );夏俊博等<sup>[9]</sup>报道,坦度螺酮显著减少发作次数( $P<0.001$ )。因此,坦度螺酮能够有效降低癫痫发作次数。

3 讨论

焦虑、抑郁是癫痫常见的共患病。国外研究报道,癫痫伴焦虑、抑郁的发病率达20.2%<sup>[11]</sup>;而我国文献报道发病率甚至达24.1%<sup>[12]</sup>。焦虑、抑郁是导致癫痫病人生活质量较低及自杀率较高的主要原因。因此,针对癫痫合并焦虑、抑郁,早期、有效的治疗具有重要意义。研究报道,杏仁体和海马相关环路活化及5-羟色胺等递质减少与癫痫伴焦虑、抑郁发病有关<sup>[13,14]</sup>。因此,5-羟色胺再摄取抑制剂及苯二氮卓类药物被推荐为临床一线用药,然而此类药物存在成

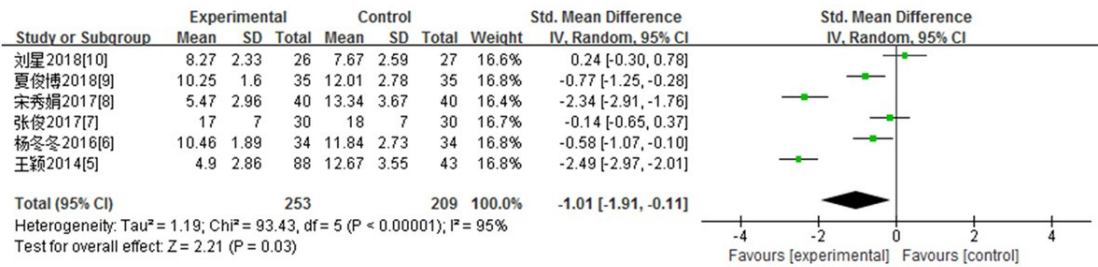


图1 两组HAMA评分比较的Meta分析

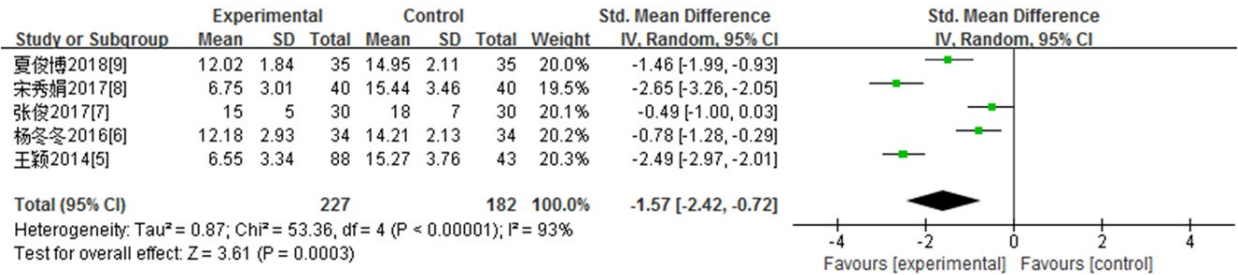


图2 两组HAMD评分比较的Meta分析

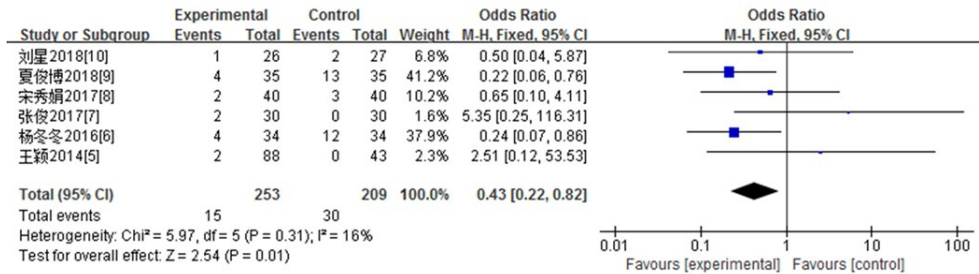


图3 两组副反应发生率比较的Meta分析

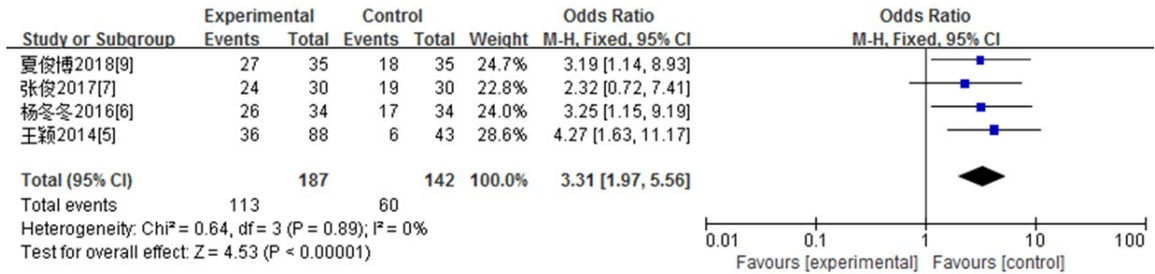


图4 两组有效率比较的Meta分析



瘾、认知损害及激惹等风险。坦度螺酮作为第三代抗焦虑药物,通过激动突触后膜 5-羟色胺 1A 受体发挥抑制 5-羟色胺能神经活动,发挥抗焦虑作用;同时,调节突出前膜 5-羟色胺能神经细胞 5-羟色胺 1A 受体致正常化,使抑郁状态下功能低下的 5-羟色胺能神经功能正常<sup>[15,16]</sup>。

Huang 等<sup>[17]</sup>报道,坦度螺酮能有效改善社交焦虑障碍病人的 HAMA 评分、临床总体印象改善量表评分,然而与对照组舍曲林比较并不显示出优势。亦有研究应用坦度螺酮联合选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和单独选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂对 245 例重度抑郁症对照研究,结果显示联合组 HAMD-17 评分( $P=0.003$ )、临床总体印象严重程度量表评分( $P=0.003$ )及 HAMA 评分( $P=0.010$ )均较对照组显著降低<sup>[18]</sup>。本文结果显示,坦度螺酮能有效改善癫痫伴焦虑、抑郁病人的 HAMA 评分和 HAMD 评分,说明坦度螺酮能有效改善癫痫病人的焦虑、抑郁状态。

有效性是评价药物临床效果的重要指标。本文结果显示,坦度螺酮治疗癫痫伴焦虑、抑郁的有效率明显高于对照组,并且能够降低癫痫的发作次数;表明坦度螺酮临床效果较好,对癫痫疾病本身及焦虑、抑郁症状有较好的治疗效果。同时,本文结果表明坦度螺酮导致的药物相关副作用发生率明显较低,说明药物安全性较高。

然而,本文纳入的文献治疗周期存在差异,并且缺乏灰色文献的支持;另外,国外学者多关注坦度螺酮治疗神经症所致的焦虑状态,尚缺乏针对癫痫伴焦虑抑郁的临床随机对照研究,因而纳入的均为国内研究,这些因素势必对结果的可靠性造成影响。

【参考文献】

[1] 赵 翠,闫凤霞,曹俊杰,等. 枸橼酸坦度螺酮治疗阿尔茨海默病伴发抑郁焦虑障碍的效果观察[J]. 山东医药, 2015,21(29):45-46.

[2] Cramer JA, Blum D, Fanning K, *et al.* The impact of comorbid depression on health resource utilization in a community sample of people with epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2004, 5 (3): 337-342.

[3] Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, *et al.* Serotonin and epilepsy [J]. *J Neurochem*, 2007, 100(4): 857-873.

[4] Guilloux JP, David DJ, Xia L, *et al.* Characterization of 5-HT(1A/1B)-/- mice: an animal model sensitive to anxiolytic treatments [J]. *Neuropharmacology*, 2011, 61(3): 478-488.

[5] 王 颖,孙美珍. 5-羟色胺 1A 受体激动剂枸橼酸坦度螺酮对癫痫后抑郁与焦虑的疗效研究[J]. 中华脑科疾病与康复杂志:电子版,2014,4(2):85-88.

[6] 杨冬冬,樊焱怀,刘丹丹,等. 坦度螺酮与帕罗西汀治疗癫痫合并焦虑抑郁的疗效比较[J]. 中华脑科疾病与康复杂志:电子版,2016,6(2):69-73.

[7] 张 俊,王志坚,黄礼传. 坦度螺酮治疗青少年癫痫伴焦虑抑郁 30 例疗效分析[J]. 中国卫生标准管理, 2017,8 (20):94-96.

[8] 宋秀娟,朱文标,平 晶. 坦度螺酮联合奥卡西平治疗癫痫合并焦虑抑郁患者的症状改善观察及机制探讨[J]. 药物流行病学杂志,2017,26(9):593-596.

[9] 夏俊博,吴玉彬,吴 瑾,等. 坦度螺酮与帕罗西汀治疗癫痫并发焦虑抑郁对比研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018,21(5):522-525.

[10] 刘 星,孙美珍. 坦度螺酮与乌灵胶囊治疗癫痫共病焦虑的疗效比较[J]. 中国实用神经病杂志,2018,21:712-716.

[11] Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, *et al.* Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: a meta-analysis [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(6): 973-982.

[12] 付朝伟,徐 飏,詹思延,等. 中国四城市综合医院神经内科患者抑郁焦虑现状研究[J]. 中华流行病学杂志,2006, 27(9):803-807.

[13] Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, *et al.* Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study [J]. *Lancet Neurol*, 2007, (8): 693-698.

[14] Stahl SM. Brainstorms: symptoms and circuits, part 2: anxiety disorders [J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64: 1408-1409.

[15] 张红卫. 坦度螺酮临床应用研究进展[J]. 中国医药,2010, 5(2):186-187.

[16] Huang X, Yang J, Yang S, *et al.* Role of tandospirone, a 5-HT1A receptor partial agonist, in the treatment of central nervous system disorders and the underlying mechanisms [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 102705-102720.

[17] Huang X, Li C, Li WH, *et al.* Clinical evaluation of the efficacy and safety of tandospirone versus sertraline monotherapy for social anxiety disorder: a randomized open-label trial [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2013, 28(6): 594-599.

[18] Lin J, Su Y, Wang C, *et al.* Effects of tandospirone augmentation in major depressive disorder patients with high anxiety: a multicenter, randomized, parallel-controlled, open-label study [J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 99: 104-110.

(2018-08-28 收稿,2018-12-10 修回)