

Aripiprazole for Treatment of Bipolar Depression: Evidence-Based Medicine Study from Domestic Data

Rui Jin¹, Fengpei Chen², Jianfeng Zhu², Zhihan Gao³, Fengli Sun⁴, Ying Shen⁴, Zhengxin Chen⁴, Zhibin Ren⁴, Binling Li⁴, Weidong Jin^{2,4*}

¹Deoartment of Pharmacology, Zhejiang Province Tongde Hospital, Hangzhou Zhejiang

²Gradute College, Zhejiang Chinese University, Hangzhou Zhejiang

³Department of Clinical Psychology, Hangzhou Geriatric Hospital, Hangzhou Zhejiang

⁴Department of Psychiatry, Zhejiang Province Tongde Hospital, Zhejiang Province Mental Health Center, Hangzhou Zhejiang

Email: *wdjin@163.com

Received: Dec. 30th, 2018; accepted: Jan. 14th, 2019; published: Jan. 21st, 2019

Abstract

Objective: To analyze the effects aripiprazole for treatment of bipolar. **Method:** The difference on effective rate and symptom change was assessed between two groups (combination of aripiprazole and lithium v lithium) in 5 studies from searching Chinese medical database. **Results:** No difference on effective rate is found between combination group and lithium carbonate group (OR =1.01, 95% CI = 0.62~1.63, Z = 0.02, P = 0.98). The scale of depressive symptoms is lower in combination group than that in lithium carbonate group (WMD = -5.43, 95% CI = -5.40~-5.27, Z = 64.64, P < 0.01). **Conclusion:** Combination group of aripiprazole and lithium has a more early therapeutic effect and more significant change in symptoms than lithium carbonate group.

Keywords

Aripiprazole, Lithium Carbonate, Bipolar Depression, Meta-Analysis

阿立哌唑治疗双相抑郁：国内文献的循证医学评价

金锐¹, 陈凤培², 朱建峰², 高之涵³, 孙峰俐⁴, 沈莹⁴, 陈正昕⁴, 任志斌⁴, 李冰凌⁴, 金卫东^{2,4*}

*通讯作者。

文章引用: 金锐, 陈凤培, 朱建峰, 高之涵, 孙峰俐, 沈莹, 陈正昕, 任志斌, 李冰凌, 金卫东. 阿立哌唑治疗双相抑郁: 国内文献的循证医学评价[J]. 国际神经精神科学杂志, 2019, 8(1): 1-6. DOI: 10.12677/ijpn.2019.81001

¹浙江省立同德医院药剂科, 浙江 杭州

²浙江中医药大学研究生院, 浙江 杭州

³浙江省杭州市老年医院心理科, 浙江 杭州

⁴浙江省立同德医院精神卫生科, 浙江省精神卫生中心, 浙江 杭州

Email: *wdjin@163.com

收稿日期: 2018年12月30日; 录用日期: 2019年1月14日; 发布日期: 2019年1月21日

摘要

目的: 评价分析阿立哌唑治疗双相抑郁的作用。方法: 通过数据检索, 对5项阿立哌唑联合碳酸锂与碳酸锂治疗双相抑郁的研究资料进行meta分析, 评价有效率的差异和症状改善的差异。结果: 1、有效率: 通过异质性检验, $X^2 = 0.68$, $df = 3$, $P = 0.88$, $I^2 = 0\%$, OR为1.01, 95%可信区间为(0.62, 1.63), $Z = 0.02$, $P = 0.98$, 提示阿立哌唑联合碳酸锂与碳酸锂相比较无统计学差异。2、症状学评价: 异质性检验, $X^2 = 170.73$, $df = 9$, $P < 0.01$, $I^2 = 94.7\%$, WMD为-5.43, 95%可信区间为(-5.40, -5.27); 合并效应检验: $Z = 64.64$, $P < 0.01$ 。提示阿立哌唑联合碳酸锂与碳酸锂相比, 症状评分更低。结论: 阿立哌唑联合碳酸锂可以使症状改善提前, 症状改善更明显。

关键词

阿立哌唑, 碳酸锂, 双相抑郁, Meta分析

Copyright © 2019 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

双相抑郁的治疗是目前精神科临床难点之一, 也是争议比较多的热点之一。各国家的双相治疗指南中, 都有关于双相抑郁治疗的争论文述。在药物治疗中, 非典型抗精神病药物是一种有希望的选择, 但是目前仅仅只有喹硫平被写入双相抑郁的单一药物治疗指南中。然而这并没有阻挡关于非典型抗精神病药物治疗双相抑郁的探索。有研究发现, 奥氮平、喹硫平对双相抑郁有良好的治疗效果, 特别是鲁拉西酮有更好的治疗效果[1]。有尝试使用阿立哌唑治疗双相抑郁, 也有一定的效果[2]。国内用非典型抗精神病药物治疗双相抑郁的文献逐渐增多, 不仅有单一使用的, 也有联合使用的。其中阿立哌唑就是被用于双相抑郁的非典型抗精神病药物之一, 但是结论也有差异[3] [4] [5] [6] [7]。因此我们针对这方面进行了探讨, 报告如下。

2. 对象与方法

1、研究对象采用计算机检索中文期刊网全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普科技期刊数据库, 数据库以阿立哌唑、双相抑郁为检索词。

2、文献筛选入组原则。1) 符合现行精神障碍分类与诊断诊断标准 CCMD-3、ICD-10 或 DSM-4、DSM-5 中对双相抑郁的诊断标准; 2) 入组实验应为阿立哌唑联合碳酸锂治疗双相抑郁的随机和(或)双盲对照实验和半随机对照实验, 实验组采用阿立哌唑合用碳酸锂, 对照组仅仅使用碳酸锂; 3) 有抑郁症严重程度

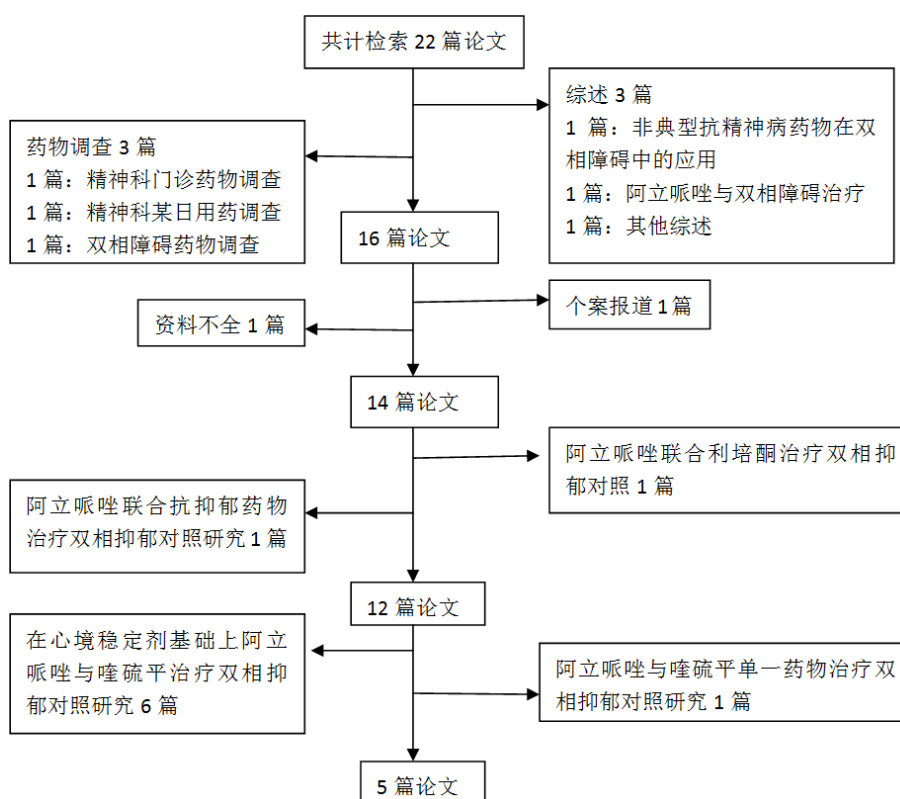
评定量表。4) 每一对实验, 两组基线数据无统计学差异, 具有可比性。5) 实验能够直接提取适合 meta 分析原则的数据, 包含样本的大小, 可信度, 评估量表在实验前后的评分结果, 采用(mean ± SD)表示。6) 有疗效等级评定, 如痊愈、有效率, 其中有效率标准定义为量表分减分率大于 50%。

3、文献排除原则。1) 综述。2) 个案报道。3) 不符合入组标准的文献。4) 缺乏原始数据, 或数据且无法与作者联系的论文。5) 重复发表。

4、数据采集和论文质素评价由两名专员分别检索、评价可信度, 确保数据的真实、完整、质量高, 依照准入原则采集文献数据, 当意见不同时去掉极端理由, 由第三方适中裁定。假如缺乏原始数据资料无法换算出本实验所需数据尽可能通过笔者在文献上的联系方式进行学术交流。通过 Jadad score 改良质量评价法对筛选入组的 RCT 文献进行质量评价。

5、统计学分析采用 Cochrane 协作网络提供的数据分析程序 RevMan 4.2 软件进行数据处理。先依次分析各个实验的效应量及其 95%可信区间; 而后对入组实验采用 Q 检验行异质性检验, 同质性采用固定效应模型(fixed effect model), 不满足同质性则采用随机效应模型(random effect model)估计合并效应量(effect size, ES)效应量大小以加权均数差值(weighted mean difference, WMD)表示, 计算 I²、P 值。

6、文献收集过程



3. 结果

1、文献录入情况

共计 5 篇论文收录。发表于 2011 年~2016 年, 研究设计方法均为阿立哌唑联合碳酸锂与碳酸锂治疗双相抑郁的对照研究, 有量表和疗效等级评价, 观察时间最长为 8 周。设计为非盲法, 但是分组均是随机方法。

2、有 4 项研究报告了阿立哌唑联合碳酸锂与碳酸锂对照治疗双相抑郁的有效率。如图 1 所示，通过异质性检验， $X^2 = 0.68$, $df = 3$, $P = 0.88$, I^2 指数 = 0%说明入选的实验均为同质，适用固定效应模型，OR 为 1.01，95%可信区间为(0.62, 1.63)，合并效应检验： $Z = 0.02$, $P = 0.98$ ，说明两种治疗方法的有效率没有显著性差异。见图 1。

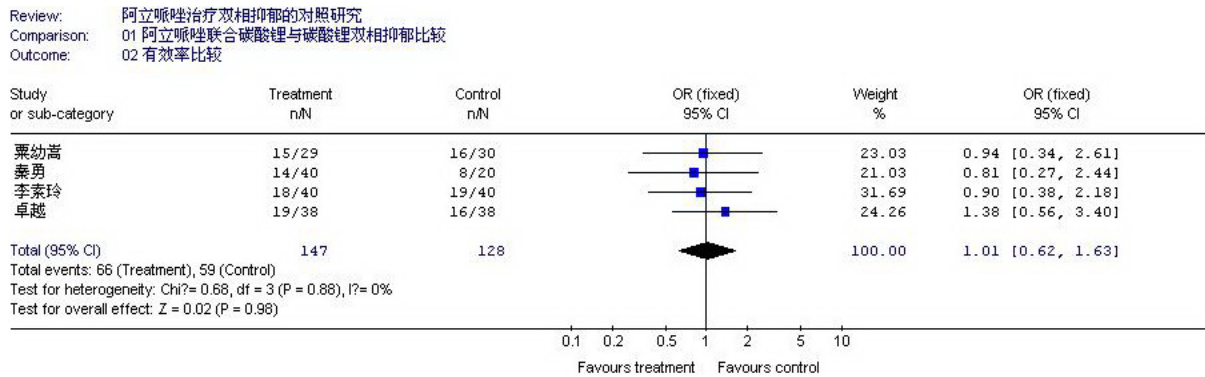


Figure 1. Comparison of effective rate between combination of aripiprazole and lithium carbonate and only lithium carbonate in treatment for bipolar depression

图 1. 阿立哌唑联合碳酸锂与碳酸锂治疗双相抑郁的有效率比较

3、有 3 项研究报告了 2 周末的症状评定，5 项研究报告了 4 周末的症状评定，2 项研究报告了 8 周末的症状评分。如图所示，通过异质性检验， $X^2 = 170.73$, $df = 9$, $P < 0.01$, I^2 指数 = 94.7%说明入选的实验均为异质，适用随机效应模型，WMD 为-5.43，95%可信区间为(-5.40, -5.27)，合并效应检验： $Z = 64.64$, $P < 0.01$ ，说明两种治疗方法的症状学改变显著性差异。说明在不同的 3 个时点，阿立哌唑联合碳酸锂与单一碳酸锂比较，两组症状以前者更低。见图 2。

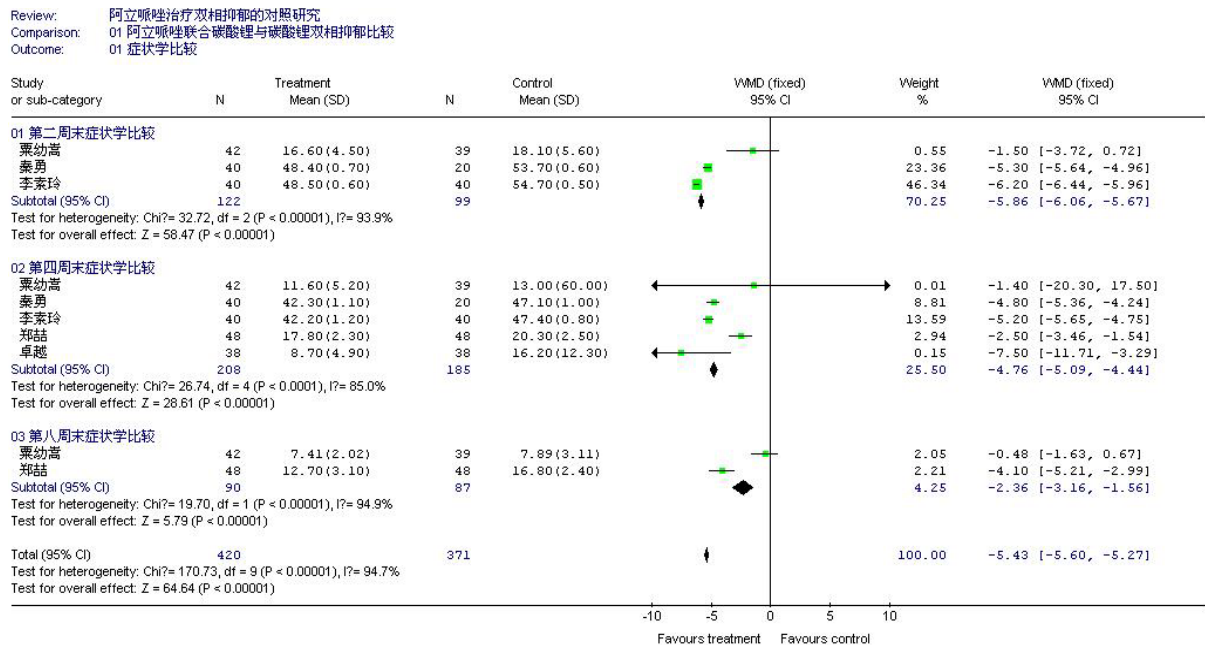


Figure 2. Comparison of depressive symptom changes between combination of aripiprazole and lithium carbonate and only lithium carbonate in treatment for bipolar depression

图 2. 阿立哌唑联合碳酸锂与碳酸锂治疗双相抑郁的抑郁症状变化比较

4. 讨论

双相抑郁的治疗虽然存在着很多争议，但是将心境稳定剂作为基础治疗却基本达成共识，而且大多数双相抑郁的治疗指南中，除特别强调心境稳定剂的使用外，非典型抗精神病药物也是关注对象，其中非典型抗精神病药物喹硫平就可以单一使用[8]。但是近年来也在关注其它非典型抗精神病药物的应用，特别是在联合心境稳定剂的情况下的使用。本研究提示，虽然从有效率方面比较两组没有显著差异，但是，联合阿立哌唑的确可以提前改善症状(第 2 周末症状比较有显著差异：如图所示，通过异质性检验， $X^2 = 28.74$, $df = 2$, $P < 0.01$, I^2 指数 = 93.9%，说明入选的实验均为异质，适用随机效应模型，WMD 为 -5.86 ，95%可信区间为 $(-6.06, -5.67)$ ，合并效应检验： $Z = 58.47$, $P < 0.01$)，而且使全部观察过程症状改善更为明显。

综合分析发现：阿立哌唑对双相障碍有良好的治疗作用，而且没有催乳素的增加[9]，因此可能对双相抑郁也有作用。为此有研究针对性应用小剂量阿立哌唑进行治疗，发现阿立哌唑的治疗效果的确明显[2]。进一步分析发现，阿立哌唑单药治疗双相抑郁可以早期改善抑郁症状，丙炔可以预防后来的躁狂发作，当与碳酸锂联合的情况小，这种作用比碳酸锂联合安慰剂效果更明显，不仅如此，其联合丙戊酸盐或拉莫三嗪都有这样的效果[10]。我们的研究也有类似的作用，发现阿立哌唑联合碳酸锂与碳酸锂相比，早期症状改善更明显，说明有提前起效的作用，这与个别的研究结论相似，说明碳酸锂联合阿立哌唑后，可以使抑郁改善提前[7]。

本研究没有能够针对副作用进行评价，这是遗憾的地方，也是不足之处。其中主要原因与原始资料的报告不全有一定的关系。因此，当有更多文献问世后，这方面的结果一定可以得到完善。

基金项目

“十二五计划”项目课题综合医院抑郁焦虑障碍的识别与防治策略研究(2012BAI01B05)；国家中医药管理局中医心理学重点学科项目(国中医药人教发 2012-32)；浙江省中西医结合中医临床心理学项目(2012-XK-A02)；浙江省中西医结合抑郁症重点专科项目(2007)。

参考文献

- [1] Ostacher, M., Ng-Mak, D., Patel, P., Ntais, D., Schlueter, M. and Loebel, A. (2017) Lurasidone Compared to Other Atypical Antipsychotic Monotherapies for Bipolar Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The World Journal of Biological Psychiatry*, **7**, 1-11. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1285050>
- [2] Kelly, T. and Lieberman, D.Z. (2017) The Utility of Low-Dose Aripiprazole for the Treatment of Bipolar II and Bipolar NOS Depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **37**, 99-101. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000636>
- [3] 卓越, 严卫国, 王俊, 徐霞, 吕治宇, 孙毅. 碳酸锂联合阿立哌唑治疗双相抑郁发作的临床研究[J]. 临床合理用药, 2016, 9(7): 77-78.
- [4] 郑喆. 碳酸锂联合阿立哌唑口崩片治疗双相抑郁发作的疗效和安全性[J]. 医药前沿, 2016, 24(6): 235-236.
- [5] 秦勇. 碳酸锂联合阿立哌唑治疗双相抑郁疗效和安全性分析[J]. 当代医学, 2013, 31(19): 45-46.
- [6] 李素玲. 碳酸锂联合阿立哌唑治疗双相抑郁发作的疗效和安全性[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(6): 858-859.
- [7] 粟幼嵩, 陈俊, 李则擎, 王勇, 黄佳, 方贻儒, 王祖承. 碳酸锂联合阿立哌唑治疗双相抑郁发作的疗效和安全性[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2011, 31(11): 1536-1539.
- [8] Sanford, M. and Keating, G.M. (2012) Quetiapine: A Review of Its Use in the Management of Bipolar Depression. *CNS Drugs*, **26**, 435-460.
- [9] Meduri, M., Gregoraci, G., Baglivo, V., Balestrieri, M., Isola, M. and Brambilla, P. (2016) A Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Aripiprazole in Adult and Pediatric Bipolar Disorder in Randomized Controlled Trials and Observa-

tional Studies. *Journal of Affective Disorders*, **191**, 187-208. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.033>

- [10] Yatham, L.N. (2011) A Clinical Review of Aripiprazole in Bipolar Depression and Maintenance Therapy of Bipolar Disorder. *Journal of Affective Disorders*, **128**, S21-S28. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(11\)70005-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(11)70005-2)

Hans 汉斯

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2166-5788, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: ijpn@hanspub.org