

喹硫平治疗失眠症的有效性和安全性 meta 分析

郑 晓¹ 吴 静²

(1. 杭州市富阳区第一人民医院, 江苏 杭州 311400;
2. 杭州市富阳区妇幼保健院, 江苏 杭州 311400)

【摘 要】目的: 分析喹硫平治疗失眠症的有效性及安全性。**方法:** 计算机检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、知网、万方、维普数据库, 并手工检索相关文献, 检索时间从各数据库建库至 2021 年 7 月 22 日, 纳入喹硫平治疗失眠症的相关文献, 根据纳入排除标准筛选文献并按照改良后的 Jadad 评分量表评估各研究方法学质量, 提取治疗有效率及不良反应等相关数据, 采用 revman5.3 软件进行 Meta 分析。纳入随机对照试验 (RCT) 7 篇, 共 507 例。**结果:** Meta 分析结果显示, 喹硫平治疗失眠症的有效性 [OR=1.55, 95% CI(1.05, 2.29), P=0.03] 可能优于常用安眠药; 安全性方面, 二者无统计学意义 [OR=0.97, 95% CI(0.55, 1.71), P=0.93]。**结论:** 单用小剂量喹硫平治疗慢性失眠症优于一般常用安眠药, 安全性方面无明显差异。

【关键词】 喹硫平; 失眠症; Meta 分析

【中图分类号】 R971.41 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3783 (2022) 06-18-096-01

失眠轻者入睡困难, 或睡眠浅, 或夜间易醒, 醒后不能再睡; 失眠重者甚至整夜不睡。我国成年人失眠的发病率高达 38.2%^[1], 长期失眠给人们的身心健康带来明显影响, 甚至会酿成重大的事故。目前临床对失眠的治疗仍以药物为主。西医治疗失眠的药物^[2] 包括苯二氮卓类、非苯二氮卓类、褪黑素类和小剂量抗精神病药等。

2002 年一项全球性失眠调查^[3] 发现, 在中国有 43% 的人过去 1 年曾经历过不同程度的失眠, 而高达 20% 的人选择了服用镇静催眠药物, 如艾司唑仑、阿普唑仑、思诺思等。因其主要通过对中枢神经系统 γ-氨基丁酸神经元进行作用, 促进患者警觉性的降低而达到催眠目的, 在临床应用中会发现其不良反应较明显, 如耐药性、戒断症状、成瘾性等。因此越来越多的临床医生把目光放在非典型抗精神病类药物。其中最常用的即是喹硫平。

喹硫平用在失眠症, 由来已久。国内外均有相关的研究, 然而因纳入的样本量, 对照的标准不一, 研究结果不太一致。如 Wade Thompson 等人^[4] 通过一项系统综述不建议把喹硫平用与原发性失眠。本研究应用循证医学技术, 探讨小剂量喹硫平治疗失眠症的有效性及安全性, 为临床治疗失眠症提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准
1.1.1 研究设计及研究对象
随机对照试验 (RCT); 语种不限。研究对象符合慢性失眠诊断标准。治疗四周以上。有明确的疗效指标、安全性指标。

1.1.2 干预措施
喹硫平组采用单次服用小剂量喹硫平 (25-200mg)。本研究将常规对照组定义为采用常规镇静催眠类并产生类似不良反应的药物, 包括地西泮、阿普唑仑、艾司唑仑、唑吡坦、右佐匹克隆。

1.1.3 结局指标
主要疗效指标指标为失眠症状改善程度, 以匹兹堡睡眠质量指数量表 (PSQI) 评分减分率评定疗效, 减分率≥75% 为痊愈; 50%≤减分率<75% 为显著进步; 25%≤减分率<50% 为进步; 减分率<25% 为无效。本研究统计痊愈及显著进步为有效; 安全性指标为喹硫平组及对照组各自不良反应发生次数。

1.2 检索策略
主题词与自由词检索结合, 具体见表 1。计算机检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、知网、万方、维普数据库, 并手工检索相关文献, 检索时间从各数据库建库至 2021 年 7 月 22 日。

表 1 检索条件

#1	富马酸喹硫平 OR 喹硫平 OR 思瑞康 OR 启维	Quetiapine Fumarate OR Seroquel OR Quetiapine
#2	入睡和睡眠障碍 OR 入睡和睡眠失调 OR 失眠 OR 失眠症	Sleep Initiation and Maintenance Disorders OR Disorders of Initiating and Maintaining Sleep OR Nonorganic Insomnia OR Primary Insomnia OR (Sleep Initiation Dysfunction) OR SleeplessnessOR Insomnia Disorder OR InsomniaOR Chronic Insomnia
#3	#1 AND #2	#1 AND #2

1.3 文献筛选和质量评价
①依据纳入和排除标准 要包括纳入研究、国家、样本量、干预措施、干预时间、评估时间与结局指标等。②文献质量评价由 2 名研究人员独立完成, 意见不一则参考 3 人意见。文献质量评价工具为改良后的 Jadad 评分量表^[4]。

(1) 随机序列的产生: ①不恰当: 0 分, 如采用交替分配的方法如单双号; ②不清楚: 1 分, 如表明为随机试验但未描述随机分配的方法; ③恰当: 2 分, 如计算机产生的随机数字或类似方法。

(2) 随机化隐藏: ①不恰当: 0 分, 如交替分配、病历号、星期日数、开放式随机号码表以及任何不能防止分组的可预测性的措施, ②不清楚: 1 分, 如只表明使用随机数字表或其他随机分配方案; ③恰当: 2 分, 如中心或药房控制分配方案、或用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密封不透光的信封或其他使临床医生和受试者无法预知分配序列的

方法。
(3) 盲法: ①不恰当: 0 分, 未采用双盲或盲法的方法不恰当, 如片剂和注射剂比较; ②不清楚: 1 分, 如试验陈述为盲法, 但未描述方法; ③恰当: 2 分, 如采用了完全一致的安慰剂片或类似方法。(4) 退出于失访: ①有: 0 分, 未描述退出与失访数目或理由; ②无: 1 分, 无退出或失访, 或描述了退出与失访的数目或理由。满分为 7 分, 1~3 分为低质量, 4~7 分为高质量。

1.4 统计学方法
采用 RevMan5.3 软件进行分析。先判断研究间是否存在临床异质性, 若 P>0.1, I²<50%, 则认为各研究具有同质性, 选用固定效应模型分析; 若 P<0.1, I²>50%, 则认为各研究间有异质性, 选用随机效应模型。评价干预措施效果的检验水准 P<0.05。

2 结果

2.1 纳入文献的一般情况 初检文献 346 篇, 其中英文 137 篇, 中文 209 篇。通过 EndNote 软件剔除重复文献, 纳入 76 篇; 通过阅读文题、摘要、全文后, 最终纳入文献 7 篇^[6-12], 均为中文, 共 507 例患者。纳

作者简介: 郑晓 (1990-) 男, 硕士研究生, 杭州市富阳区第一人民医院, 住院医师, 毕业于浙江中医药大学, 中西医结合精神病学专业。

入研究的基本资料见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 有效性比较 本研究共 6 篇文献报道有效率，异质性检验结果为（有效性：P=0.33，I²=9%），提示各研究间无异质性，因此采用固定效应模型分析。Meta 分析结果为 [OR=1.55，95% CI(1.05，2.29)，P=0.03]，P < 0.05 有统计学意义。提示唑硫平治疗慢性失眠症，疗效优于一般常用安眠药。见图 2。

2.2.2 安全性比较 本研究共纳入 5 篇文献报道药物副反应，采用药物副反应量表记录（TESS）。异质性检验结果为（安全性：P=0.88，I²=0%），提示各研究间无异质性，因此采用固定效应模型分析。Meta 分析结果为 [OR=0.97，95% CI(0.55，1.71)，P=0.93]，P > 0.05 无统计学意义。提示唑硫平治疗慢性失眠症，安全性与一般常用安眠药相当。见图 3。

纳入研究	失眠类型	样本量 (n)		用药剂量 (mg/d)		治疗时间 (周)	疗效指标	副反应指标	Jadad 评分
		唑硫平	对照组	唑硫平组	对照组				
陈莹 2013 年	慢性失眠	32	32	25-100	地西泮 2.5-10	TESS***	4	PSQI*	3
侯云跃 2018 年	慢性失眠	50	50	25-200	地西泮 2.5-10	TESS	8	PSQI	4
梁玉霞 2015 年	慢性失眠	40	40	25-100	阿普唑仑 0.4-0.8	TESS	1、2、3	SDRS**	3
刘世中 2017 年	慢性失眠	45	45	25-100	艾司唑仑 1	未及	4	PSQI	4
马闯胜 2017 年	非器质性失眠	28	28	50-200	右佐匹克隆 1-3	TESS	4	SDRS	2
唐开旺 2012 年	慢性失眠 [1,2]	29	28	100-0	阿普唑仑 0.4-0.8	未及	8	PSQI	3
张应忠 2014 年	慢性失眠	34	34	25-100	唑吡坦 10	TESS	4	PSQI	4

注：PSQI：匹兹堡睡眠质量指数；SDRS：睡眠障碍量表；TESS：药物副作用量

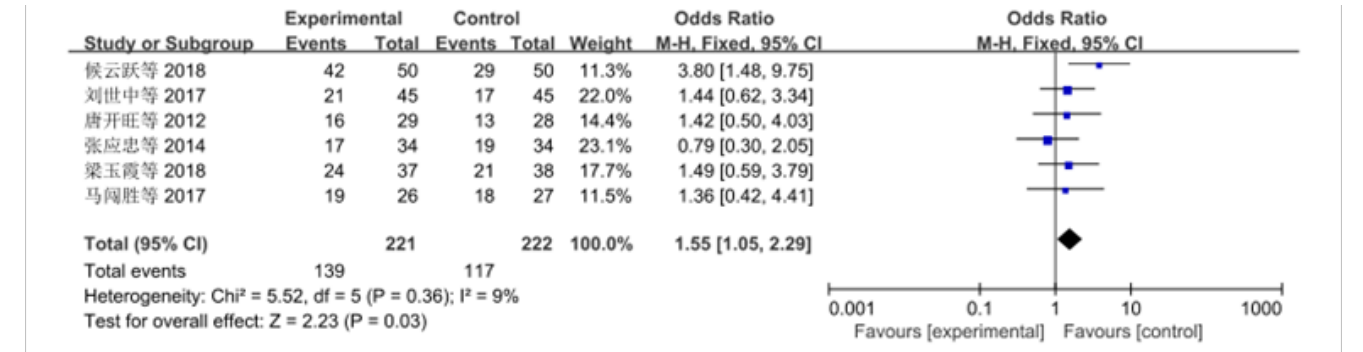


图 2 唑硫平和对照组有效性 Meta 分析结果

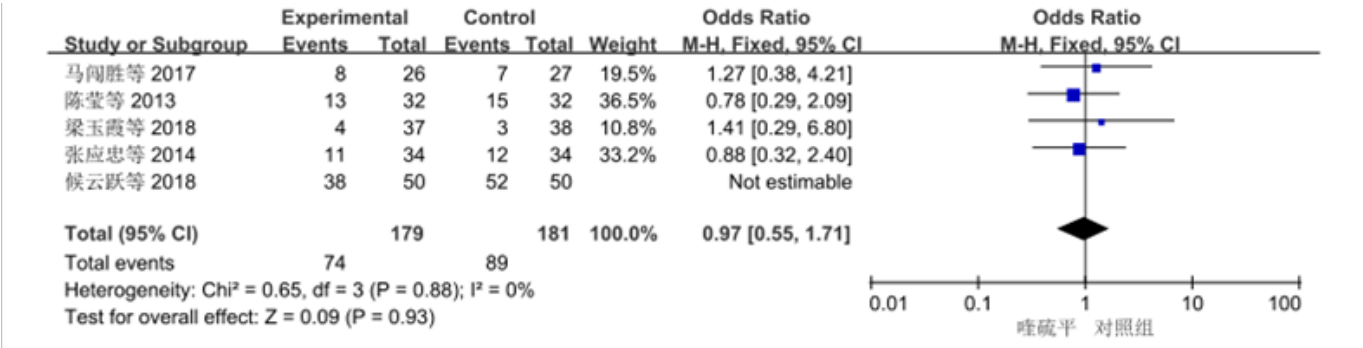


图 3 唑硫平和对照组安全性 Meta 分析结果

3 讨论

失眠是临床常见睡眠问题，以入睡困难，睡眠维持困难，日间功能受损为主要临床表现。约 10%-15% 成人符合失眠症的诊断 [13]。目前药物治疗仍以 BzRAs 为主，包括苯二氮卓类和非苯二氮卓类，如艾司唑仑、阿普唑仑、唑吡坦等。这些药物结合 γ-氨基丁酸（GABA）A 受体，增强 GABA 的抑制作用，产生镇静催眠作用。其副作用较明显，长期服用会出现头晕、口干、遗忘、跌倒、依赖性、戒断症状等不良反应，且在面对慢性长期性失眠的时候，往往起不到良好的效果。

唑硫平为非典型抗精神病药，对 D1、D2 和 5-HT2 受体亲和力高 [14]，能增加慢波睡眠，还对觉醒有良好的修复作用，减少入睡潜伏期、觉醒次数、觉醒时间，增加总睡眠时间，提高睡眠效率。《中国失眠症诊断和治疗指南 2017 版》推荐通常不用于没有明显精神疾病的患者，除非其他药物治疗失效。

本研究纳入共 7 篇 RCT 研究，纳入的疾病类型均为原发性失眠症，且患病时间较长，2-6 个月，皆为慢性失眠症。唑硫平的使用剂量多为 25-100mg，仅有 1 篇为 200mg，为小剂量的唑硫平使用。本研究结果发现使用小剂量唑硫平治疗慢性失眠症优于常用安眠药物，而不良反应二

者无明显差异。

可能的原因有：慢性失眠患者，虽然没有达到情绪疾病的诊断标准，但仍伴有一定程度的焦虑抑郁倾向，且病情迁延，一般药物难以治愈。本研究纳入的文献中共有 5 篇提到药物的不良反应，结果提示小剂量唑硫平治疗慢性失眠症安全性与常用安眠药相当。

本研究纳入每篇文献均采用 TESS 统计，但统计的方式不同，可能带来结果上的差异。本研究以小剂量唑硫平为主，带来的副作用主要为困倦、头晕、口干、便秘等，此结果符合临床药理学记载 [14]。且均为轻症，无需特殊处理。

本研究发现小剂量唑硫平可以治疗失眠症，效果优于常用安眠药，如：阿普唑仑、艾司唑仑等。且不良反应二者相当。这可以为临床治疗失眠症提供思路。然现存的文献较少，质量不高。期待大样本、高质量的 RCT 研究。

参考文献

[1] 刘福友. 睡眠障碍中西医结合治疗的思考 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(02): 153-155.

(下转第 099 页)

AST为天冬氨酸氨基转移酶,BUN尿素氮,Cr为血肌酐,SUA为血尿酸,HbA1C为糖化血红蛋白。

2.2 Logistic 回归分析 NAFLD 的危险因素

以是否合并 NAFLD 为因变量,以性别、年龄、病程、BMI、WHR、血压、HbA1C、SUA、TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 为自变量,进行二元 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,结果显示,BMI 与 NAFLD 的患病风险呈正相关 ($OR=1.526$, $CI: 1.180\sim 1.974$, $P=0.001$),HDL-C 与 NAFLD 的患病风险呈负相关 ($OR=0.009$, $CI: 0.001\sim 0.242$, $P=0.005$),提示肥胖和低 HDL-C 是早发 T2DM 患者发生 NAFLD 的独立危险因素。

3 讨论

本研究通过回顾性研究方法发现,在早发 T2DM 患者中,与非 NAFLD 组相比,NAFLD 组患者存在肥胖、血压水平升高、血脂和尿酸代谢紊乱加重和肝酶活性升高,Logistic 回归分析显示肥胖和低 HDL-C 是早发 T2DM 发生 NAFLD 的独立危险因素。研究结果提示,NAFLD 加重了早发 T2DM 患者的代谢紊乱,肥胖和血脂代谢紊乱参与了 NAFLD 的发生发展。非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是指除过量饮酒和其他明确的损肝因素所致的肝细胞内脂肪沉积,包括从单纯的脂肪肝变性 (NAFL) 到非酒精性脂肪性肝炎 (NASH),以致一部分最终发展为肝硬化,甚至演变为肝细胞癌 (HCC)。

NAFLD 是指排除过量饮酒以及其他明确的损肝因素所致的肝细胞内脂肪沉积,包括从脂肪肝变性 (NAFL) 开始,发展为非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝硬化,最终发展为肝细胞癌^[4]。为体现其与代谢功能障碍的相关性,2020 年国际专家小组共识主张将 NAFLD 更名为“代谢相关性脂肪肝病” (MAFLD)^[1],以反映相关的代谢异常。NAFLD 与 T2DM 关系密切,互相影响,一半以上的 T2DM 患者存在 NAFLD,NAFLD 增加糖尿病和糖尿病相关并发症的发生风险,而糖尿病又促进 NAFLD 进展至不良肝病结局^[9]。肝脏脂肪积聚能敏感地反映机体代谢功能障碍^[1]。艾萍等^[3]研究发现,合并 NAFLD 的 T2DM 患者存在明显的血脂和血尿酸代谢紊乱,NAFLD 与 BMI、SUA、胰岛素抵抗密切相关。既往对 NAFLD 研究多关注 T2DM 总体,对于早发 T2DM 人群研究不多,而分析早发 T2DM 合并 NAFLD 的临床代谢特点,有助于进一步深入了解 NAFLD 的发病机制,提高对早发 T2DM 的精准诊断,精准指导临床治疗。本研究发现,在早发 T2DM 人群中,NAFLD 也与代谢异常关系密切,合并 NAFLD 的患者表现为肥胖、血压和血尿酸水平升高、血脂异常 (TC、TG、LDL-C 水平升高),肝酶活性升高,Logistic 回归分析显示 BMI 和低 HDL-C 是早发 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素,提示肥胖 (尤其是腹型肥胖) 和血脂异常在 NAFLD 发生中的重要作用。肝脏是糖脂代谢的重要器官,过多脂肪积聚在肝脏,可引起肝葡萄糖输出增多、胰岛素抵抗和肝脏脂质稳态失调产生有毒脂质,通过内质网应激、线粒体功能障碍、氧化应激、溶酶体功能障碍和自噬受损、JNK 信号通路的激活、细胞外囊泡的释放和缺氧,最终导致细胞损伤和死亡^[10],

进一步恶化代谢。近年来研究发现,通过减重,改善 NAFLD 可以改善甚至逆转 2 型糖尿病,其具体机制可能与减少脂质在肝脏、骨骼肌和胰腺等重要器官的沉积有关^[11,12]。本研究存在一定的局限性,为一项回顾性研究,样本量不大,故研究结果应用于不同的临床环境中尚需谨慎,尚有待于在大样本、多中心人群中进一步深入研究。

综上所述,早发 T2DM 合并 NAFLD 的患者存在肥胖、血压和肝酶水平升高,血脂和尿酸代谢紊乱更加严重,肥胖和血脂代谢紊乱在 NAFLD 的发病机制发挥重要作用。对于早发 T2DM 患者,应高度重视 NAFLD 这个临床早期代谢异常的“预警信号”,早期筛查和识别 NAFLD,对合并 NAFLD 的患者,及时采取措施纠正肥胖、血脂和血尿酸等代谢紊乱,从而有助于改善早发 T2DM 患者的病情发展和预后。

参考文献

- [1] 薛茵,范建高.代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介[J].临床肝胆病杂志,2020,36(6):1224-1227.
- [2] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会糖尿病学分会.中国成人 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(7):589-598.
- [3] 艾萍,廖映红.2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病与血脂代谢紊乱的关系[J].中国老年学杂志,2016,36(02):327-329.
- [4] 非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识(第二版)[J].临床肝胆病杂志,2018,34(10):2103-2108.
- [5] JIEMIN PAN,WEIPING JIA. Early-onset diabetes:an epidemic in China[J].医学前沿:英文版,2018(6):624-633.
- [6] Magliano DJ, Sacre JW, Harding JL, et al. Young-onset type 2 diabetes mellitus-implications for morbidity and mortality[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020,16(6):321-331.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(4):311-398.
- [8] 朱志蔚,许雯,廖志红,等.早发 2 型糖尿病的临床特点分析[J].中华糖尿病杂志,2005,(05):351-352,356.
- [9] 卞华,高鑫.非酒精性脂肪性肝病是糖尿病的并发症吗?[J].临床肝胆病杂志,2020,36(6):1208-1212.
- [10] Geng Y, Faber KN, de Meijer VE, et al. How does hepatic lipid accumulation lead to lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease?[J]. Hepatol Int, 2021,15(1):21-35.
- [11] 苏青,郭立新,朱大龙.2 型糖尿病缓解:现实还是梦想?[J].中华糖尿病杂志,2021,13(10):930-935.
- [12] 《缓解型糖尿病中国专家共识》编写专家委员会.缓解 2 型糖尿病中国专家共识[J].中国全科医学,2021,24(32):4037-4048.

(上接第 097 页)

- [2] 瞿萍,陈贵海.失眠的药物治疗[J].临床药物治疗杂志,2012,02:50-54.
- [3] 失眠定义、诊断及药物治疗共识专家组.失眠定义、诊断及药物治疗专家共识(草案)[J].中华神经科杂志,2006,02:141-143.
- [4] THOMPSON, WADE, QUAY, TEO A. W., ROJAS-FERNANDEZ, CARLOS, et al. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review[J]. Sleep medicine, 2016,22C:13-17.
- [5] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. Control Clin Trials, 1996,17(1):1-12.
- [6] 陈莹,陈仁云.小剂量喹硫平治疗失眠症的临床观察[J].神经损伤与功能重建,2013,8(5):388-389.
- [7] 侯云跃,乐发国.小剂量喹硫平治疗失眠症 50 例疗效观察[J].中国药业,2018,27(9):26-28.
- [8] 梁玉霞,焦茹,吴俊红,等.小剂量喹硫平治疗失眠症的对照研究[J].

中国社区医师,2015(5):69-70.

- [9] 刘世中,周宜新,兰胜作,等.小剂量喹硫平治疗慢性失眠与艾司唑仑的对照研究[J].当代医学,2017,23(35):111-113.
- [10] 马闯胜,张淑芳,马玲,等.小剂量喹硫平治疗失眠症对照观察[J].临床心身疾病杂志,2017,23(2):131-132.
- [11] 唐开旺,卞云航,张瑜良,等.小剂量喹硫平对失眠症患者睡眠质量及心理健康状况的影响[J].临床心身疾病杂志,2012,18(2):156-159.
- [12] 张应忠,侯言彬.小剂量喹硫平对比唑吡坦治疗老年失眠症的临床观察[J].中国药房,2014,25(08):717-719.
- [13] 中国睡眠研究会.中国失眠症诊断和治疗指南[J].中华医学杂志,2017,97(24):1844-1856.
- [14] 罗小年.《精神科合理用药手册》读后感[J].临床精神医学杂志,2006,16(4):252-252.