

# 不同剂量米氮平联合草酸艾司西酞普兰 治疗抑郁症伴焦虑临床疗效和安全性的 Meta-分析

唐一丹\*, 刘星语\*, 陈云子, 王冬梅#

成都中医药大学, 四川 成都

Email: #dongmeiwang@cducm.edu.cn

收稿日期: 2020年11月21日; 录用日期: 2020年12月15日; 发布日期: 2020年12月22日

## 摘要

目的: 系统评价大剂量(30 mg/d)米氮平与小剂量(15 mg/d)联合常规剂量草酸艾司西酞普兰对抑郁症伴焦虑的临床疗效和安全性, 寻找米氮平的合适剂量, 为临床选择提供依据。方法: 计算机检索PubMed、Cochrane library、Embase、中国生物医学文献数据库(CBMdisc/SinoMed)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库, 收集有关不同剂量米氮平联合草酸艾司西酞普兰片治疗抑郁伴焦虑或抑郁症的临床随机对照试验(RCT), 检索时限为建库至2020年8月。由两名研究者独立筛选文献并提取数据后, 应用RevMan 5.3软件进行Meta-分析。结果: 纳入11项RCTs, 共涉及878例患者。Meta-分析结果显示: ① 到达治疗周期终点时, 大剂量组的总有效率(RR = 1.20, 95% CI = 1.13~1.26, P < 0.00001)和痊愈率(RR = 1.52, 95% CI = 1.22~1.88, P = 0.0002)都明显高于小剂量组; ② 治疗2, 4, 8周后HAMD评分大剂量组与小剂量组的差异存在明显的统计学意义(2周: MD = -5.57, 95% CI = -6.04~-5.10, P < 0.00001; 4周: MD = -4.78, 95% CI = -5.19~-4.37, P < 0.00001; 8周: MD = -4.23, 95% CI = -4.83~-3.62, P < 0.00001); 治疗8周后两组的HAMA评分差异不具有统计学意义(P = 0.12); ③ 到达治疗终点时, 大剂量组的总不良反应发生率高于低剂量组(RR = 1.30, 95% CI = 1.08~1.55, P = 0.005), 在常见的不良反应中, 导致体重增加的发生率两组之间差异具有统计学意义(RR = 2.66, 95% CI = 1.48~4.75, P = 0.001), 两组其余不良反应差异不具有统计学意义(P > 0.05)。结论: 对于抑郁伴焦虑患者, 大剂量(30 mg/d)米氮平联合常规剂量的草酸艾司西酞普兰临床疗效优于小剂量(15 mg/d), 但由于大剂量组用药安全性较低, 结合其他研究的结果, 建议选择小剂量米氮平进行联合治疗以保证用药安全性。

## 关键词

米氮平, 不同剂量, 草酸艾司西酞普兰, 抑郁, Meta-分析

\*共第一作者。

#通讯作者。

# A Meta-Analysis of Clinical Efficacy and Safety of Mirtazapine in Different Doses Combined with Escitalopram Oxalate in the Treatment of Depression with Anxiety

Yidan Tang\*, Xingyu Liu\*, Yunzi Chen, Dongmei Wang#

Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan  
Email: #dongmeiwang@cductcm.edu.cn

Received: Nov. 21<sup>st</sup>, 2020; accepted: Dec. 15<sup>th</sup>, 2020; published: Dec. 22<sup>nd</sup>, 2020

## Abstract

**Objective:** To systematically evaluate the efficacy and safety of high dose (30 mg/d) mirtazapine and low dose (15 mg/d) combined with conventional dose of escitalopram oxalate in the treatment of depression and anxiety, and to find an appropriate dose of mirtazapine, so as to provide an evidence for clinical selection. **Methods:** A systematic literature search was conducted in English and Chinese database of PubMed, the Cochrane library, Embase, China Biology Medicine disc (CBMdisc/SinoMed), China National Knowledge Infrastructure Database (CNKI), VIP and WanFang. Relevant randomized controlled trials (RCTs) about doses of mirtazapine in combination of escitalopram oxalate citalopram tablets in the treatment of depression with anxiety or depression was collected, limited in the time from building the library to August 2020. After the articles were screened while the data was extracted by two researchers independently, the RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **Results:** ① Eleven RCTs were included, involving a total of 878 patients. The results of meta-analysis showed that the total effective rate (RR = 1.20, 95% CI = 1.13 - 1.26, P < 0.00001) and recovery rate (RR = 1.52, 95% CI = 1.22 - 1.88, P = 0.0002) of the high-dose group were significantly higher than those of the low-dose group at the end of the treatment cycle. ② After 2, 4, and 8 weeks of treatment, the HAMD score showed statistically significant differences between the high-dose group and the low-dose group (2 weeks: MD = -5.57, 95% CI = -6.04 - -5.10, P < 0.00001). 4 weeks: MD = -4.78, 95% CI = -5.19 - -4.37, P < 0.00001; 8 weeks: MD = -4.23, 95% CI = -4.83 - -3.62, P < 0.00001); HAMA score difference between the two groups after 8 weeks of treatment was not statistically significant (P = 0.12). ③ In the end of treatment, the total incidence of adverse reactions of high-dose group was higher than low dose group (RR = 1.30, 95% CI = 1.08 - 1.55, P = 0.005). Among common adverse reactions, the incidence of weight gain had a statistically significant difference between the two groups (RR = 2.66, 95% CI = 1.48 - 4.75, P = 0.001), and the rest of the adverse reactions between the two groups have no statistical significance (P > 0.05). **Conclusion:** The efficacy of the large dose (30 mg/d) of mirtazapine combined with conventional dose of escitalopram oxalate citalopram was better than that of small dose (15 mg/d). But due to the low drug safety of high-dose group, it is recommended to choose low-dose mirtazapine as a combination therapy to ensure the drug safety.

## Keywords

Mirtazapine, Different Doses, Escitalopram Oxalate, Depression, Meta-Analysis

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

## 1. 引言

据世界卫生组织调查发现,目前全球抑郁症患者达到了 3.22 亿,约占全球人口的 4.3%,中国抑郁症患病率达 4.2%,与世界平均患病率相当[1]。抑郁症伴焦虑是抑郁症的一个重要亚型,约占全部抑郁症患者的 40%~60%。焦虑性抑郁症患者的抑郁症状与焦虑症状交替频繁发生,易导致疾病慢性化,病程迁延化,治疗难度大以及容易复发等特点[2]。草酸艾司西酞普兰是一种有效率相对较高的选择性 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂 SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor),能够选择性地抑制 5-HT 转运体,阻断突触前膜对 5-HT 的再摄取,从而发挥抗抑郁的作用[3]。米氮平是一种作用于中枢突触前膜的  $\alpha_2$  受体拮抗药,也属于一种选择性 5-HT 再摄取抑制剂,其能够增加脑中 5-HT 含量、去甲肾上腺素水平,从而发挥改善抑郁、缓解焦虑的效应[4]。目前临床上常联用上述两种药物进行抑郁症伴焦虑或抑郁症的治疗。

但是在两者联合用药中,关于米氮平的给药剂量及疗程目前尚未有统一的标准。据相关文献显示,米氮平联合常规剂量的草酸艾司西酞普兰能够有效改善患者的抑郁症状或焦虑症状,且不良反应发生率较小[5]。国内有临床研究认为大剂量米氮平的有效率相比小剂量更高,但可能会导致患者不良反应发生的风险升高,用药安全性降低[6]。考虑到目前临床用药上米氮平的剂量通常在 15~45 mg 之间,剂量和疗程的选取缺乏人群针对性,且国内的相关研究普遍存在纳入样本量偏小、疗效及安全性评价指标不统一等不足。本研究旨在通过检索抑郁症伴焦虑或抑郁症患者使用不同剂量米氮平联合常规剂量的草酸艾司西酞普兰治疗的随机对照实验,采用 Meta-分析的方法对其临床疗效和安全性进行系统评价,为临床选择提供指导性的依据。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 纳入标准

1) 研究类型随机对照试验(RCT),语种限定于中文和英文,是否采用盲法和分配隐藏不设限。

2) 研究对象符合抑郁症相关诊断标准的抑郁症伴焦虑或抑郁症患者,诊断标准包括《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(DSM-IV)、《世界卫生组织精神与行为障碍类别目录(第 10 版)》(ICD-10)、《中国精神疾病分类与诊断标准(第 3 版)》(CCMD-3);患者年龄不限,性别不限;汉密尔抑郁量表(HAMD)评分  $\geq 17$  分。

3) 干预措施对照组口服小剂量米氮平(15 mg/d,睡前服用),口服草酸艾司西酞普兰(10~20 mg/d);试验组口服大剂量米氮平(30 mg/d,睡前服用),口服草酸艾司西酞普兰(10~20 mg/d)。

4) 结局指标① 本研究将疗效的评判标准定为治疗周期终点的总有效率和痊愈率,判断依据为 HAMD 评分及减分率[7],减分率 = (治疗前评分 - 治疗后评分)/治疗前评分  $\times 100\%$ ,HAMD 减分率  $\geq 75\%$  指示痊愈,HAMD 减分率  $\geq 25\%$  指示有效,HAMD 减分率在 25% 以下指示无效,总有效率 = (痊愈人数 + 有效人数)/患者总数  $\times 100\%$ ,治愈率 = 痊愈人数/患者总数  $\times 100\%$ ;② 治疗 2, 4, 8 周后的

HAMD 评分评定对照组与试验组的起效快慢；③ 治疗周期终点的 HAMA 评分评定对照组与试验组焦虑的改善情况；④ 安全性指标为到达治疗周期终点时，药品典型的不良反应发生率和总不良反应发生率。

## 2.2. 排除标准

① 回顾性分析文献及动物实验；② 不能提供有效数据进行综合分析或数据严重缺失的文献；③ 重复发表的文献；④ 严重自杀倾向者，合并严重心、肝、肾等脏器功能障碍者，妊娠期及哺乳期妇女，对本研究药物过敏者。

## 2.3. 检索策略

采用主题词与同义词扩展的方法，以抑郁症、米氮平、草酸艾司西酞普兰、艾司西酞普兰、剂量为中文检索词，检索中国生物医学文献数据库(SinoMed)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库；以 depression、mirtazapine、Escitalopram、dose 为英文检索词，检索 PubMed、Cochrane library、Embase 数据库。检索时限为建库至 2020 年 8 月。同时，通过已纳入文献的参考文献、查找相关工具书等途径补充文献。

## 2.4. 文献筛选及资料提取

文献的筛选和有关资料的提取由两名研究者独立进行后比对结果，若出现结果不一致的现象，则商讨解决。在剔除重复文献后，通过阅读标题和摘要，排除明显不相关以及干预措施不符合纳入标准的文献，之后再进一步阅读全文以确定是否纳入 Meta-分析。根据 Cochrane 推荐的质量评价表和基本资料提取表进行数据提取，内容包括：① 第一作者、发表年份；② 研究对象的平均年龄、性别比例、病程以及治疗周期；③ 研究的样本量及干预措施；④ 药物疗效指标及药品安全性指标。⑤ 各指标的结局参数。

## 2.5. 纳入文献的质量评价

① 采用 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的 RCT 偏倚风险评价工具对纳入研究的随机方法、分配隐藏、盲法、数据的完整性、是否选择性报告研究结果以及是否存在其他偏倚风险等因素进行评价。该过程由两名研究者独立进行后比对评价结果，若出现评价意见不一致的现象，则商讨解决；② 对纳入文献数  $\geq 10$  的结局指标绘制漏斗图用于评价发表偏倚。

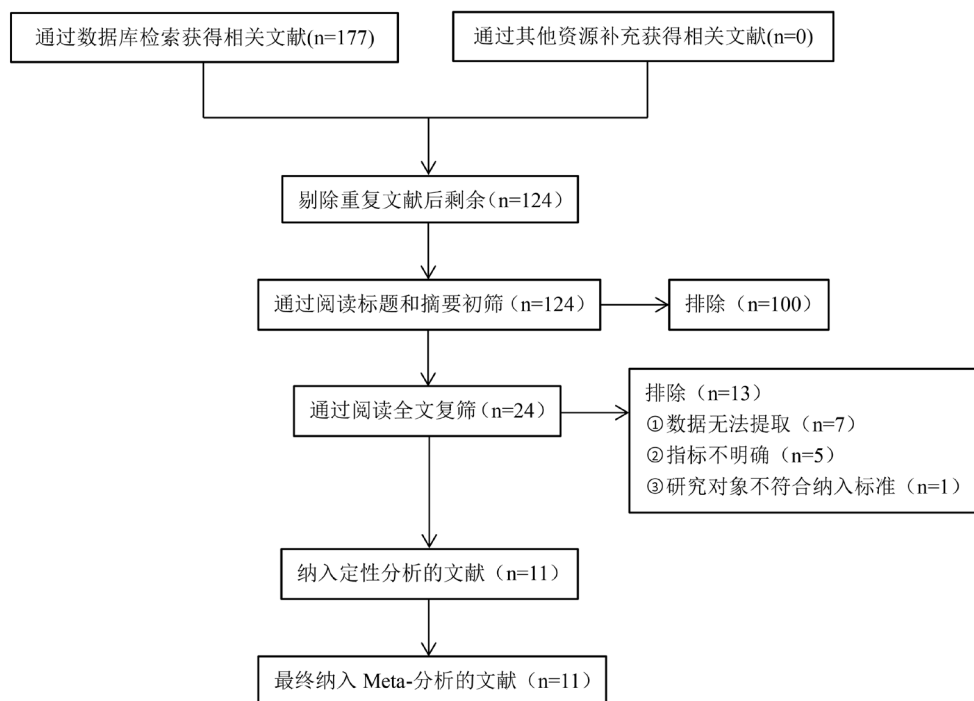
## 2.6. 统计学方法

应用 Rev Man5.3 软件进行 Meta-分析，连续性变量使用均数差(MD)作为统计分析的效应指标，二分类变量采用风险比(RR)作为统计分析的效应指标，置信区间设置为 95% (95% CI)。主要使用 Q 统计量和  $I^2$  统计量进行异质性分析，并根据  $I^2$  值判断异质性，若  $I^2 \geq 50\%$ ，可认为研究间存在异质性，则应用随机效应模型进行 Meta-分析；若  $I^2 < 50\%$ ，提示各研究间同质，则应用固定效应模型进行 Meta-分析。

## 3. 结果

### 3.1. 文献筛选流程及检索结果

初步检索中英文数据库得到相关文献 177 篇，剔除重复文献后剩余 124 篇，通过阅读标题和摘要后排除文献 100 篇，阅读全文复筛后排除文献 13 篇，最终纳入符合标准的 11 篇 RCTs 进行 Meta-分析，共涉及 878 例患者，其中对照组 439 例，实验组 439 例。文献筛选流程及结果见图 1；纳入研究的基本资料见表 1。



**Figure 1.** The process and results of literature screening  
**图 1.** 文献筛选流程及结果

**Table 1.** Basic data of included literature  
**表 1.** 纳入研究的基本资料

序号	纳入研究	例数 (T/C)	平均年龄 (T/C, 岁)	性别 (男/女)	病程 (T/C, 年)	干预措施		疗程/周	结局指标
						T	C		
1	欧秋明 2015 [8]	60/60	39.5 ± 7.8/38.9 ± 8.2	63/57	9.0 ± 3.4/9.4 ± 3.7	A + C	B + C	8	①②③⑤
2	解凯 2016 [9]	30/30	不清楚	33/27	0.5~3.8	A + D	B + D	8	①②③⑤
3	李元梅 2017 [10]	64/64	32.6 ± 2.5/32.1 ± 2.2	71/57	1.2 ± 0.5/1.3 ± 0.5	A + C	B + C	10	①②③⑤
4	刘玉路 2017 [11]	55/55	39.4 ± 7.6/38.8 ± 8.1	69/41	不清楚	A + D	B + D	8	①②③⑤
5	邢莉 2018 [12]	30/30	32.9 ± 5.4/32.2 ± 5.2	37/23	1.2 ± 0.9/1.7 ± 1.4	A + C	B + C	8	①③⑤
6	农玉贤 2018 [13]	25/25	35.6 ± 3.3	33/17	1.6 ± 0.4	A + C	B + C	10	①②③⑤
7	茹先古力·萨吾提 2018 [14]	30/30	41.3 ± 3.5	38/22	2.5 ± 1.2	A + D	B + D	8	①③⑤
8	王龙 2018 [15]	39/39	33.3 ± 2.4/32.9 ± 2.6	43/35	1.2 ± 0.2/1.5 ± 0.3	A + D	B + D	9	①③⑤
9	薛李 2019 [16]	36/36	52.3 ± 6.8/51.6 ± 7.1	33/39	不清楚	A + C	B + C	8	①②③④
10	钟笑 2019 [17]	30/30	57.3 ± 3.2	34/26	5.5 ± 1.2	A + C	B + C	8	①③④⑤
11	张红胜 2020 [18]	40/40	42.2 ± 2.4/42.8 ± 2.5	38/32	不清楚	A + D	B + D	12	①③④⑤

A: 小剂量米氮平 15 mg po qd; B: 大剂量米氮平 30 mg po qd; C: 草酸艾司西酞普兰 10 mg~20 mg; D: 草酸艾司西酞普兰 10 mg。① 总有效率; ② 痊愈率; ③ HAMD 评分; ④ HAMA 评分; ⑤ 药品不良反应发生率。

### 3.2. 纳入文献的质量评价

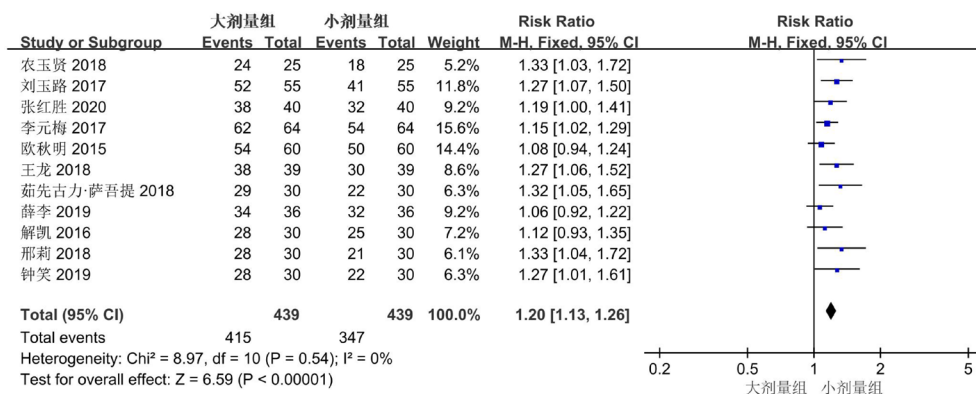
在 11 篇 RCTs 中, 其中有 6 篇提及了具体的随机分配方法; 有 5 篇未提及盲法, 其余 6 篇明确提及与受试者签署了知情同意书; 11 篇文献均未提及分配隐藏, 文献质量评价见表 2。

**Table 2.** The form of quality evaluation on literature  
**表 2.** 文献质量评价表

纳入研究	随机方法	盲法		分配隐藏	数据完整性 (退出/失访)	选择性报告 研究结果	其他偏倚 来源
		受试者	研究者				
欧秋明 2015 [8]	随机数字表法	否	未提及	未提及	无失访	否	不清楚
解凯 2016 [9]	未提及	未提及	未提及	未提及	无失访	否	不清楚
李元梅 2017 [10]	未提及	未提及	未提及	未提及	无失访	否	不清楚
刘玉路 2017 [11]	未提及	未提及	未提及	未提及	无失访	否	不清楚
邢莉 2018 [12]	随机数字表法	未提及	未提及	未提及	无失访	否	不清楚
农玉贤 2018 [13]	随机抽取单双数法	否	未提及	未提及	无失访	否	不清楚
茹先古力·萨吾提 2018 [14]	未提及	未提及	未提及	未提及	无失访	否	不清楚
王龙 2018 [15]	随机抽取单双数法	否	未提及	未提及	无失访	否	不清楚
薛李 2019 [16]	未提及	否	未提及	未提及	无失访	否	不清楚
钟笑 2019 [17]	随机数字表法	否	未提及	未提及	无失访	否	不清楚
张红胜 2020 [18]	随机数字表法	否	未提及	未提及	无失访	否	不清楚

### 3.3. Meta-分析结果

1) 有效率纳入 11 项研究, 异质性检验结果为  $P = 0.54$ 、 $I^2 = 0$ , 提示各研究间同质, 应用固定效应模型进行分析, 结果显示实验组治疗后的总有效率高于对照组( $RR = 1.20$ ,  $95\% CI = 1.13 \sim 1.26$ ,  $P < 0.00001$ )见图 2。



**Figure 2.** Forest plot of Meta-analysis in final total response rate between two groups

**图 2.** 两组终点总有效率的 Meta-分析森林图

2) 痊愈率对纳入的 6 项研究进行异质性分析, 其检验结果为  $P = 0.84$ 、 $I^2 = 0$ , 提示各研究间无明显异质性, 应用固定效应模型分析, 分析结果表明实验组治疗后的痊愈率明显高于对照组( $RR = 1.52$ ,  $95\% CI = 1.22 \sim 1.88$ ,  $P = 0.0002$ ), 见图 3。

3) HAMD 评分提取纳入文献中治疗 2, 4, 8 周后实验组和对照组的 HAMD 评分数据。治疗 2 周后的 HAMD 评分纳入 4 项研究, 异质性检验结果为  $P = 0.99$ 、 $I^2 = 0$ , 应用固定效应模型进行分析, 结果显示治疗 2 周后两组 HAMD 评分差异具有统计学意义( $MD = -5.57$ ,  $95\% CI = -6.04 \sim -5.10$ ,  $P < 0.00001$ ), 见图 4。治疗 4 周后两组 HAMD 评分纳入 6 项研究, 异质性检验结果为  $P = 0.12$ 、 $I^2 = 43\%$ , 由于  $I^2 < 50\%$ ,

固采用固定效应模型进行分析, 结果显示治疗 4 周后两组 HAMD 评分的差异具有可比性(MD = -4.78, 95% CI = -5.19~-4.37, P < 0.00001), 见图 5。治疗 8 周后两组 HAMD 评分纳入 8 项研究, 异质性检验结果为 P < 0.0001、I<sup>2</sup> = 79%, 由于 I<sup>2</sup> > 50%, 提示各研究间存在明显的异质性, 采用随机效应模型进行分析结果显示治疗 8 周后两组 HAMD 评分的差异存在统计学意义(MD = -4.23, 95% CI = -4.83~-3.62, P < 0.00001), 见图 6。

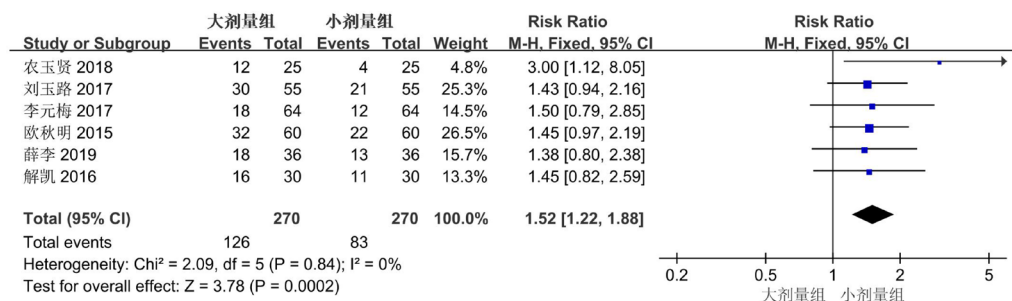


Figure 3. Forest plot of Meta-analysis in final cure rate between two groups

图 3. 两组终点痊愈率的 Meta-分析森林图

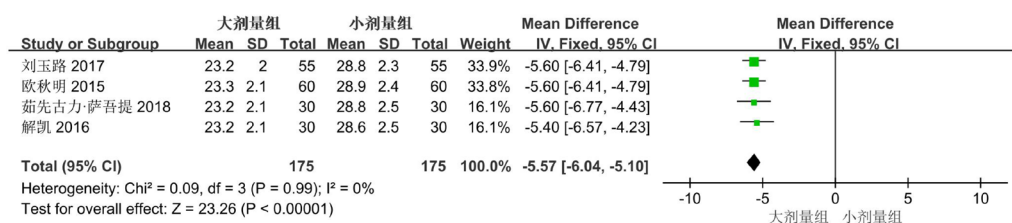


Figure 4. Forest plot of Meta-analysis in HAMD score after treating 2 weeks between two groups

图 4. 两组治疗 2 周后 HAMD 评分的 Meta-分析森林图

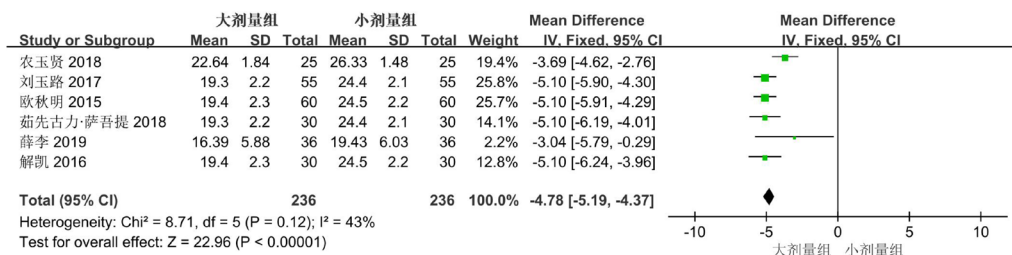


Figure 5. Forest plot of Meta-analysis in HAMD score after treating 4 weeks between two groups

图 5. 两组治疗 4 周后 HAMD 评分的 Meta-分析森林图

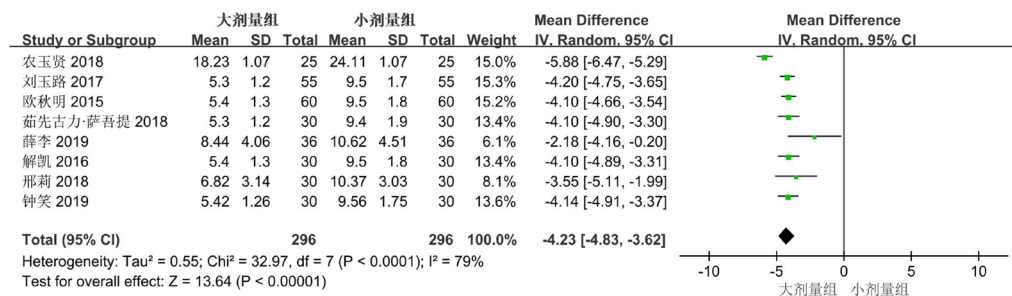


Figure 6. Forest plot of Meta-analysis in HAMD score after treating 8 weeks between two groups

图 6. 两组治疗 8 周后 HAMD 评分的 Meta-分析森林图

4) HAMA 评分纳入 2 项研究, 提取了治疗 8 周后两组 HAMA 评分, 异质性检验结果为  $P < 0.00001$ 、 $I^2 = 98\%$ , 提示各研究间存在显著的异质性, 应用随机效应模型进行分析, 结果显示治疗 8 周后两组 HAMA 评分差异无统计学意义( $MD = -4.09$ ,  $95\% CI = -9.27 \sim 1.09$ ,  $P = 0.12$ ), 见图 7。

5) 药品不良反应发生率药品总不良反应发生率纳入 10 项研究, 异质性检验结果为  $P = 0.08$ 、 $I^2 = 42\%$ , 提示各研究间不存在明显的异质性, 应用随机效应模型进行分析, 结果显示实验组的总不良反应发生率高于对照组( $RR = 1.30$ ,  $95\% CI = 1.08 \sim 1.55$ ,  $P = 0.005$ ), 见图 8。其中实验组体重增加的不良反应发生率明显高于对照组, 两组差异具有统计学意义( $RR = 2.66$ ,  $95\% CI = 1.48 \sim 4.75$ ,  $P = 0.001$ ), 两组其它药品不良反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 3。

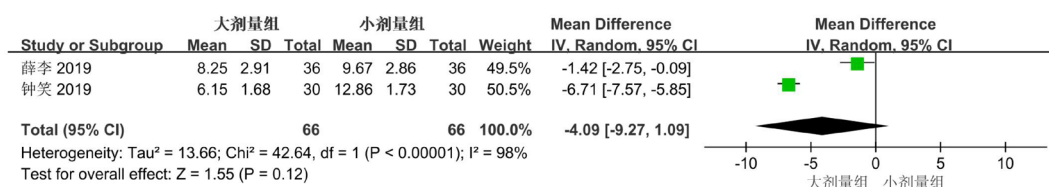


Figure 7. Forest plot of Meta-analysis in HAMA score after treating 8 weeks between two groups

图 7. 两组治疗 8 周后 HAMA 评分的 Meta-分析森林图

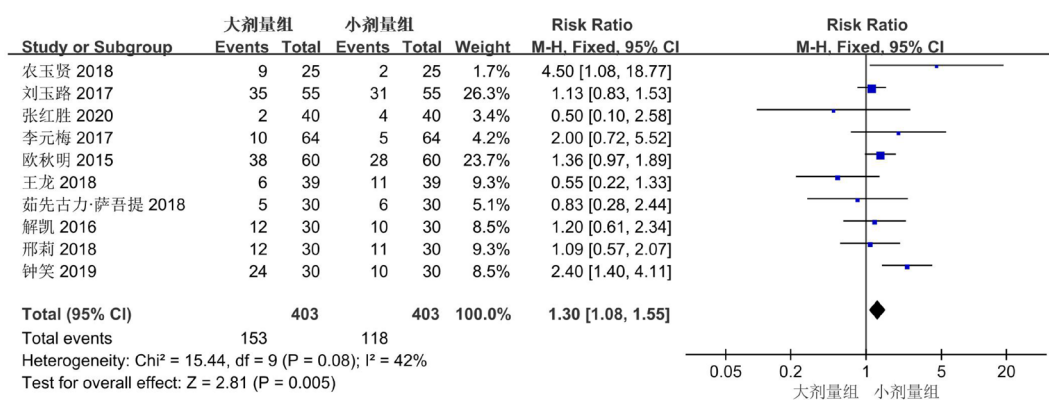


Figure 8. Forest plot of Meta-analysis in rate of total adverse reaction between two groups

图 8. 两组药品总不良反应发生率的 Meta-分析森林图

Table 3. Meta-analysis of adverse reaction rate of mirtazapine in different doses combined with escitalopram oxalate

表 3. 不同剂量米氮平联合草酸艾司西酞普兰不良反应发生率 Meta-分析

药品不良反应	纳入研究数量	发生例数		异质性	选择效应模型 (固定/随机)	RR (95% CI)	P
		T	C				
口干	9 [8]-[13] [15] [17] [18]	32	28	$P = 0.68$ 、 $I^2 = 0$	固定	1.14 (0.71, 1.84)	0.59
乏力	6 [8] [9] [10] [11] [13] [17]	17	13	$P = 0.99$ 、 $I^2 = 0$	固定	1.31 (0.65, 2.63)	0.45
恶心	4 [8] [11] [12] [17]	14	12	$P = 0.96$ 、 $I^2 = 0$	固定	1.17 (0.56, 2.45)	0.68
头晕	9 [8]-[13] [15] [17] [18]	31	28	$P = 0.68$ 、 $I^2 = 0$	固定	1.10 (0.68, 1.78)	0.69
体重增加	7 [8] [9] [11] [12] [15] [17] [18]	38	14	$P = 0.68$ 、 $I^2 = 0$	固定	2.66 (1.48, 4.75)	0.001
嗜睡	7 [8]-[13] [17]	21	16	$P = 0.68$ 、 $I^2 = 0$	固定	1.28 (0.70, 2.39)	0.41



### 3.4. 发表偏倚及敏感性分析

以纳入研究超过 10 个的总有效率评价指标绘制漏斗图来分析潜在的发表偏倚。其对应的漏斗图对称性较好,提示发表偏倚可能性小,见图 9。以异质性较大的治疗 8 周后两组 HAMD 评分,从样本量最小的文献开始,通过逐个剔除文献来进行敏感性分析,其结果显示剔除农玉贤的这篇文献后,异质性结果改变明显,提示该文献为该指标异质性的来源,见图 10。其它指标的敏感性分析结果显示 Meta-分析结果稳定。

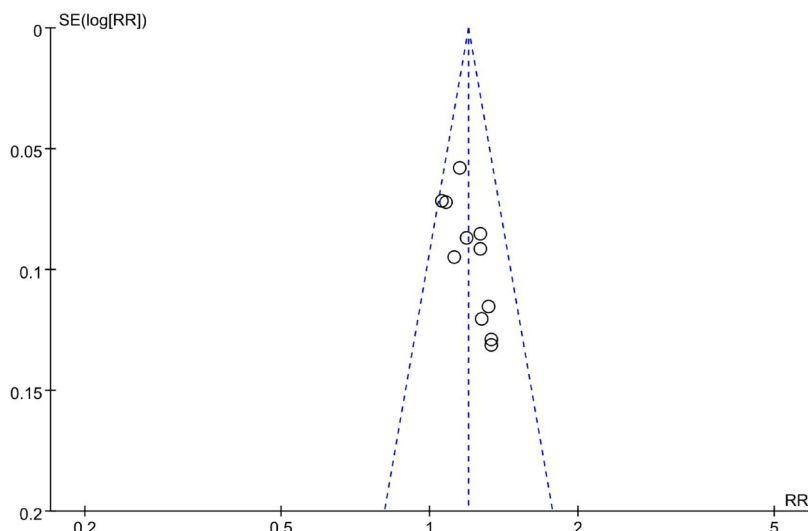


Figure 9. Funnel plot of final total response rate

图 9. 总有效率的漏斗图

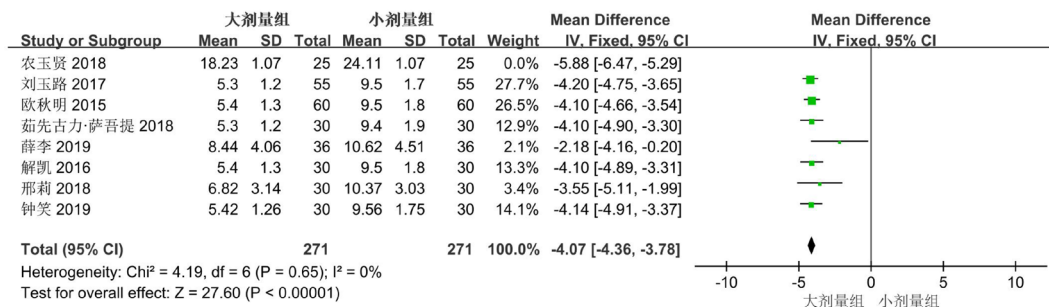


Figure 10. Forest plot of Sensitivity Analysis in HAMA score after treating 8 weeks between two groups

图 10. 两组治疗 8 周后 HAMA 评分的敏感性分析森林图

## 4. 讨论

### 4.1. 米氮平和不同剂量米氮平的用药依据

米氮平是一种新型的双重抗抑郁机制的药物,一方面它可以作用于中枢肾上腺素受体,与其产生拮抗作用,从而使  $\alpha_2$  受体兴奋性降低,增加体内 NE 的活性和水平;另一方面它也可以选择性作用于 5-HT<sub>2</sub> 和 5-HT<sub>3</sub> 受体,产生较强的拮抗作用,从而增加突触间隙中 5-HT 的含量[4] [18]。根据《中国抑郁障碍防治指南》中的规定,如果单一用药患者的抗抑郁效果不佳,可以适当联用药物,补充其他作用机制来发挥药物的最佳效应。由于米氮平药物作用机制较独特,因此美国精神医学会将其作为联合治疗抑郁症的

主要药物[19] [20]。

目前米氮平与草酸艾司西酞普兰片联用治疗抑郁症的有效性已被证实优于单一用药[21]。国内外大多数临床实验应用米氮平治疗抑郁症时一般采用 15~45 mg/d 的剂量规格, 其中应用米氮平联用其他抗抑郁药辅助治疗时, 国内研究者通常倾向于采用小剂量(15 mg/d)米氮平[22] [23] [24]。但是, 近年来有关米氮平联合草酸艾司西酞普兰治疗抑郁症时米氮平联用剂量尚存在争议, 缺乏统一的标准和人群倾向性。本研究以 15 mg/d 米氮平联合常规剂量的草酸艾司西酞普兰为小剂量组, 30 mg/d 米氮平联合常规剂量的草酸艾司西酞普兰为大剂量组, 对抑郁症伴焦虑或抑郁症患者予以不同剂量的米氮平的临床有效性和安全性进行 Meta-分析, 以期临床选择提供循证医学依据。

#### 4.2. 基于 Meta-分析结果的循证医学分析

本研究共纳入 11 篇文献, 涉及 878 例患者, 根据漏斗图的结果显示产生发表偏倚的风险较低。本研究采用了总有效率、痊愈率、不同治疗周期后的 HAMD 评分、治疗 8 周后的 HAMA 评分以及药品的不良反应发生率 5 个指标进行回顾性分析和系统评价。HAMD 评分是用于评定抑郁症患者抑郁症程度的常用指标, 其中患者 HAMD 评分  $\geq 24$  分为严重抑郁; 评分在 17~24 分为中度抑郁; 评分  $\leq 17$  分为轻度抑郁[25]。通过比较不同治疗周期小剂量组与大剂量组治疗后的 HAMD 评分可用于评价两组用药的起效快慢和抑郁症状的改善程度。HAMA 评分是用于评价患者焦虑程度的常用指标 HAMA 包含 14 个条目, 评分  $\geq 14$  分为焦虑[26]。焦虑症状的改善差异可通过比较两组治疗后的 HAMA 评分进行系统评价。HAMD 和 HAMA 评分越高表示患者的抑郁和焦虑程度越严重[27]。

据 Meta-分析的结果显示, 治疗后大剂量组的有效率和治愈率明显高于小剂量组, 显示大剂量组的临床有效性优于小剂量组。治疗后 2, 4, 8 周后的 HAMD 评分大剂量组明显低于小剂量组, 但随着治疗周期的增加两组间的评分差异表现为递减, 表明大剂量组的抑郁改善程度优于小剂量组且可能起效快于小剂量组; 治疗 8 周后两组的 HAMA 评分差异不具有统计学意义, 提示两组对于焦虑的改善情况差异无统计学意义, 但由于该指标纳入的文献数量较少且存在明显的异质性, 固其分析结果有待进一步验证。治疗后的药品总不良反应发生率大剂量组高于小剂量组, 提示米氮平剂量增加后可能会导致用药安全性降低, 将常见的不良反应分别进行 Meta-分析, 结果显示增加米氮平剂量对口干、乏力、恶心、头晕、嗜睡等不良反应的影响差异不具有统计学意义, 但患者体重增加的不良反应与剂量的加大具有明显的相关性。

#### 4.3. 大剂量米氮平导致体重增加的综合分析

米氮平剂量与导致体重增加的不良反应发生率表现出一定的同步性。有研究表明, 米氮平对  $\alpha_2$  受体、5-HT<sub>2A</sub> 及 5-HT<sub>2C</sub> 受体的拮抗作用及抗 H<sub>1</sub> 作用是其导致患者体重增加的根本原因。国内外有相关文献报道米氮平导致体重增加的发生率较高、效应明显且随用药时间增重效应更加显著。在 2016 年的一项长期随访研究中, 发现米氮平导致的体重增加相比氟西汀组可增加 5.3 kg。在英格兰开展的不良事件监测中发现, 患者服用米氮平导致体重增加的发生率为 5.4% (31/573)。另外有 Meta-分析结果表明, 接受米氮平治疗会导致体重增加且在治疗周期超过 4 个月时其增重效应更会大幅提升[28] [29]。本研究 Meta-分析的结果表明大剂量的米氮平相比小剂量米氮平会明显导致患者体重增加的风险性升高。

有研究表明, 大剂量米氮平导致患者体重增加的风险升高可能会影响患者对药物的接受程度, 影响依从性进而降低药物治疗作用。因此建议重视抗抑郁药物的用量, 但也不能完全拒绝这些药物, 应该做到合理选择药物及药物剂量, 将可能出现的不良反应适时告知患者, 并在必要时对其进行心理疏导。若出现体重增加的现象, 及时进行干预以保证患者的治疗效果, 同时减轻药物带来的不良反应。有关研究指出, 服用抗抑郁药导致体重增加, 首先应考虑通过改变生活方式进行解决, 如减少热量摄入和增加日

常活动。增加日常运动在帮助减轻体重的同时,也可以帮助缓解抑郁症,从而帮助药物治疗,在这个层面上又可以进一步使体重恢复正常。其次可以考虑心理治疗以及寻求相关专业人士的帮助。但在大多数情况下建议患者更换抗抑郁药物,因此根据本研究的分析结果,笔者建议尽量选择小剂量的米氮平进行联合治疗[30][31]。

#### 4.4. 局限性分析

本文首次对不同剂量米氮平联合草酸艾司西酞普兰治疗抑郁症伴焦虑或抑郁症的疗效及安全性进行了系统评价。但由于我们纳入的病例有限,相关文章质量普遍不够高,本研究的结果未必可靠且存在较大的局限性。本研究的局限性如下:1) 纳入的文献之间,疾病的病程和患者的年龄范围存在一定的差异,可能导致治疗效果的差异;2) 11 篇文献中给药的疗程存在差异,可能会影响本研究的结果;3) 纳入的 11 篇文章均来自中文数据库,纳入的患者均为中国人,很容易造成种族和地域的偏倚性;4) 在检索文献时,我们将语言限制为英文和中文,这可能会导致语言偏差;5) 纳入文章方法学的平均质量偏低。虽然所有的研究都采用了随机对照实验,但是只有 6 个研究解释了随机分组的具体方法,几乎没有研究明确提出了具体的盲法。

所有这些限制都可能增加本分析的信息偏倚、选择偏倚,并导致一些异质性。为了应对这一局限性,我们将扩大检索领域,收集更多不同国家和地区的真实数据,在未来进行更全面的分析。但国外很多地区关于米氮平剂量方面的研究和分析存在一定的缺失。因此,我们希望未来能够开展更多高质量、有针对性、完善的长期随访的 RCT,为米氮平的用药剂量的选择提供更多的依据。

#### 4.5. 结论

有证据表明抑郁症伴焦虑患者或抑郁症患者予以大剂量(30 mg/d)米氮平联合常规剂量的草酸艾司西酞普兰临床疗效优于小剂量(15 mg/d),但由于大剂量组的不良反应发生率尤其是导致体重增加的风险明显高于小剂量组,提示大剂量组的用药安全性较低,综合其他研究的结果和笔者的分析,建议尽量选择小剂量的米氮平进行联合治疗以保证用药安全性。

#### 基金项目

成都中医药大学杏林学者学科人才科研提升计划(ZRQN2020001)。

#### 参考文献

- [1] World Health Organization (2017) Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates. World Health Organization, Geneva.
- [2] 蒙建清,周芳珍. 焦虑性抑郁患者的临床表现及治疗研究进展[J]. 内科, 2020, 15(2): 183-185.
- [3] 路淑淑,李文馨,张贝贝,李智强,靳英辉,侯宁. 艾司西酞普兰与度洛西汀治疗抑郁症有效性与安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2018, 29(10): 1395-1400.
- [4] 郭洪林,张月良,杨晓琴,吴敏. 西酞普兰联合米氮平对重度抑郁症伴睡眠障碍患者的睡眠质量、生活质量及氧化应激水平[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(5): 858-860, 874.
- [5] 郝剑辉. 米氮平联合艾司西酞普兰治疗抑郁症临床研究[J]. 继续医学教育, 2020, 34(4): 146-147.
- [6] 赵小玲,郭文涛,代凤琴. 不同剂量米氮平联合草酸艾司西酞普兰片治疗抑郁伴焦虑的疗效分析[J]. 中国全科医学, 2017, 20(S1): 234-236.
- [7] 万盼婷,王萍,哈维超. 艾司西酞普兰与米氮平用于治疗老年抑郁症疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(4): 223-226, 254.
- [8] 欧秋明,邓思灵. 米氮平联合草酸艾司西酞普兰片治疗抑郁症的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志

- 志, 2015, 31(13): 1252-1254.
- [9] 解凯. 不同剂量米氮平联合草酸艾司西酞普兰治疗抑郁症的效果[J]. 世界临床医学, 2016, 10(10): 147-148
- [10] 李元梅. 米氮平联合草酸艾司西酞普兰片治疗抑郁症的临床疗效及安全性探析[J]. 甘肃科技, 2017, 33(15): 124-126.
- [11] 刘玉路, 赵静因, 李洋, 刘建平, 杨丽英. 米氮平联合草酸艾司西酞普兰片治疗抑郁症的临床疗效及安全性评价[J]. 当代医学, 2017, 23(30): 105-106.
- [12] 邢莉, 马姜娜, 马晓艳. 草酸艾司西酞普兰联合米氮平治疗抑郁症 60 例分析[J]. 心理医生, 2018, 24(23): 74-75.
- [13] 农玉贤. 米氮平联合草酸艾司西酞普兰片治疗抑郁症的临床疗效及安全性[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2018, 2(1): 14-15.
- [14] 茹先古力·萨吾提, 雷波. 评价不同剂量米氮平联合草酸艾司西酞普兰片治疗抑郁症的疗效及安全性[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(44): 175-176.
- [15] 王龙, 张晓梅, 吕明维. 不同剂量米氮平联合草酸艾司西酞普兰治疗抑郁症的临床疗效及其安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(27): 51-52.
- [16] 薛李, 田宏, 王丽霞. 艾司西酞普兰联合不同剂量米氮平治疗伴焦虑症状抑郁症的效果及安全性分析[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(3): 72-75.
- [17] 钟笑, 张大文. 不同剂量米氮平联合草酸艾司西酞普兰治疗抑郁症患者的临床疗效及安全性[J]. 中国药物经济学, 2019, 14(11): 101-103.
- [18] 张红胜. 不同剂量米氮平联合草酸艾司西酞普兰片治疗抑郁伴焦虑的疗效分析[J]. 心理月刊, 2020, 15(2): 5-6.
- [19] 欧灿纯, 朱晓茜, 朱金芳. 度洛西汀、草酸艾司西酞普兰、米氮平治疗抑郁症的成本-效果分析[J]. 中国药师, 2015, 18(3): 449-451.
- [20] 牛雅娟. 《中国抑郁障碍防治指南》药物治疗解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(5): 6-8.
- [21] Shuman, M., Chukwu, A., Van Veldhuizen, N.V. and Miller, S.A. (2019) Relationship between Mirtazapine Dose and Incidence of Adrenergic Side Effects: An Exploratory Analysis. *Mental Health Clinician*, 9, 41-47. <https://doi.org/10.9740/mhc.2019.01.041>
- [22] 顾翠, 可秦, 张平, 等. 米氮平联合西酞普兰治疗抑郁症患者睡眠障碍的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(5): 623-625.
- [23] 庞石. 度洛西汀合并小剂量米氮平与单用度洛西汀治疗老年期难治性抑郁症的比较分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15(20): 153-155.
- [24] 方锋峰, 朱政仁, 赖允娟, 谢秀东, 张萍萍, 肖涛. 马来酸氟伏沙明片联合小剂量米氮平片治疗抑郁症伴失眠的研究[J]. 当代医学, 2020, 26(15): 4-6.
- [25] 任大为. 小剂量米氮平联合帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁临床观察[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(7): 125-127.
- [26] 余泽青, 黄小慧. 临床精神科护理中心理护理及语言沟通的应用效果研究[J]. 养生保健指南, 2018(39): 282.
- [27] 尹凤英. 精神病临床护理中应用心理护理及语言沟通的价值探析[J]. 中国医药指南, 2018, 16(27): 230-231.
- [28] Duner, D.L., Goldstein, D.J., Malinckrodt, C., et al. (2003) Duloxetine in Treatment of Anxiety Symptoms Associated with Depression. *Depression and Anxiety*, 18, 53-61. <https://doi.org/10.1002/da.10122>
- [29] Arterburn, D., Sofer, T., Boudreau, D., et al. (2016) Long-Term Weight Change after Initiating Second-Generation Antidepressants. *Journal of Clinical Medicine*, 5, 48-60. <https://doi.org/10.3390/jcm5040048>
- [30] Serretti, A. and Mandelli, L. (2010) Antidepressants and Body Weight a Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 1259-1272. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05346blu>
- [31] 郑雪, 司继刚. 抗抑郁药导致体重增加的研究进展[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(7): 444-447.