

棕榈酸帕利哌酮注射液对比其他抗精神病药长效针剂治疗精神分裂症有效性和安全性的 Meta 分析



赵明军¹, 毛亚阁², 王传升³

1. 新乡医学院第二附属医院 (河南省精神病医院) 药物临床试验机构 (河南新乡 453002)
2. 新乡市妇幼保健院药剂科 (河南新乡 453000)
3. 新乡医学院第二附属医院 (河南省精神病医院) 精神科 (河南新乡 453002)

【摘要】目的 系统评价棕榈酸帕利哌酮注射液与其他抗精神病药长效针剂比较治疗精神分裂症的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、PsycINFO、CNKI、SinoMed、VIP、WanFang Data 数据库, 搜集关于棕榈酸帕利哌酮注射液对比其他抗精神病药长效针剂治疗精神分裂症的随机对照试验 (RCT), 检索时限均从建库至 2023 年 4 月 30 日。由 2 名研究者独立筛选、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 12 个 RCT, 包括 4 368 例患者。Meta 分析结果显示, 棕榈酸帕利哌酮注射液组与利培酮长效针剂组的临床有效率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 与其他抗精神病药长效针剂组的阳性和阴性症状量表 (PANSS) 总体评分改变值差异也无统计学意义 ($P > 0.05$)。与其他抗精神病药长效针剂组相比, 棕榈酸帕利哌酮注射液组总退出率 [RR=1.14, 95%CI(1.06, 1.24), $P < 0.01$] 和肌注部位异常的不良反应发生率 [RR=2.08, 95%CI(1.03, 4.22), $P=0.04$] 均显著增加。**结论** 当前证据表明, 与其他抗精神病药长效针剂相比, 棕榈酸帕利哌酮注射液治疗精神分裂症的有效性并无明显差异, 但部分不良反应发生率稍有增加。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

【关键词】 棕榈酸帕利哌酮注射液; 长效针剂; 精神分裂症; Meta 分析; 随机对照试验

Efficacy and safety of paliperidone palmitate versus other long-acting injectable antipsychotic drugs in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis

ZHAO Mingjun¹, MAO Yage², WANG Chuansheng³

1. Drug Clinical Trial Institution, The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University (Henan Mental Hospital), Xinxiang 453002, Henan Province, China
2. Department of Pharmacy, Xinxiang Maternal and Child Health Hospital, Xinxiang 453000, Henan Province, China
3. Department of Psychiatry, The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University (Henan Mental Hospital), Xinxiang 453002, Henan Province, China

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202312036

基金项目: 新乡医学院第二附属医院精神神经开放课题 (XYEYJSSJ-2023-13)

通信作者: 王传升, 博士, 教授, 硕士研究生导师, Email: chuansonwang@126.com

<https://ywlxwb.whuzhmedj.com/>

Corresponding author: WANG Chuansheng, Email: chuansonwang@126.com

【Abstract】Objective To assess the safety of paliperidone palmitate (PP) injection versus other antipsychotic drugs long-acting injections (LAIs) in the treatment of schizophrenia. **Methods** PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, PsycINFO, CNKI, SinoMed, VIP and WanFang Data databases were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) on PP injection versus other antipsychotic drugs LAIs in the treatment of schizophrenia from the inception to April 30, 2023. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Meta-analysis was then performed using RevMan 5.2 software. **Results** A total of 12 RCTs involving 4 368 patients were included. The results of Meta-analysis showed that there was no significant difference in clinical efficacy between PP injection treated group and risperidone LAIs treated group ($P>0.05$), no significant difference was found for positive and negative syndrome scale (PANSS) overall score changes between PP injection treated group and other antipsychotic drugs LAIs treated group ($P>0.05$). Compared with other antipsychotic LAIs treated groups, PP injection treated group had a significantly higher rate of total withdrawals (RR=1.14, 95%CI 1.06 to 1.24, $P<0.01$) and the incidence of adverse reactions of abnormal injection site (RR=2.08, 95%CI 1.03 to 4.22, $P=0.04$). **Conclusion** Current evidence indicates that PP injection didn't show significant difference in efficacy outcomes, while may increase the incidence of some adverse reactions when compared with other antipsychotic drugs LAIs for schizophrenic. However, due to the limitations of the quantity and quality of the included studies, the above conclusions still need to be validated by more high-quality studies.

【Keywords】 Paliperidone palmitate injection; Long-acting injection; Schizophrenia; Meta-analysis; Randomized controlled trial

精神分裂症是一种以阳性、阴性症状和认知功能损害为核心特征的精神障碍^[1], 其终生患病率约为9%~11%, 高致残性给社会造成沉重的经济负担^[2]。该病一般起病于青壮年时期, 病情进展往往较为缓慢, 病程多出现迁延性, 常可出现精神活动减退^[3]。抗精神病药是精神分裂症首选的治疗措施^[4], 但患者需要进行长期不间断的药物治疗, 无论是传统的还是新型的口服抗精神病药, 患者服药依从性较差的问题均非常普遍^[5]。近年来, 抗精神病药长效针剂 (long-acting injection, LAI) 的快速发展使精神分裂症治疗进入了新的阶段^[6-7]。棕榈酸帕利哌酮 (paliperidone paimitate, PP) 注射液是全球首个每月注射1次的非典型抗精神病药 LAI, 于2009年8月获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市, 可用于精神分裂症急性期和维持期治疗^[8], 2012年被原国家食品药品监督管理局批准用于精神分裂症急性期和维持期治疗。虽然已有研究^[9-10]表明, PP注射液在精神分裂症治疗中展现出了较好的疗效和安全性, 也有学者对其与空白对照、利培酮 LAI 有效性和安

全性比较进行了 Meta 分析与系统评价^[11-13], 但抗精神病药 LAI 还有奥氮平、阿立哌唑、氟哌啶醇、氟奋乃静、三氟噻吨等, 而既往的研究^[11-13]并未包含上述药品, 因此, PP注射液对比其他抗精神病药 LAI 治疗精神分裂症的有效性和安全性尚不确定。既往已发表多项关于 PP注射液对比利培酮、氟哌啶醇、阿立哌唑等抗精神病药 LAI 治疗精神分裂症有效性和安全性的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 因此本研究对已公开发表的 PP注射液对比其他抗精神病药 LAI 治疗精神分裂症的 RCT 进行 Meta 分析, 为临床实践提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

RCT, 无论是否采用盲法。

1.1.2 研究对象

诊断为精神分裂症的患者, 符合《中国精神障碍分类与诊断标准 (CCMD-3)》^[14], 或《美

国精神障碍诊断和统计手册第 4 版 (DSM-IV)》, 或美国《精神障碍诊断与统计手册 (第 5 版)》^[15], 或《ICD-10 精神与行为障碍分类》^[16] 的标准, 且未伴发器质性疾病、未经历灾难或重大生活事件者, 年龄 ≥ 18 岁。

1.1.3 干预措施

试验组为 PP 注射液, 对照组为其他抗精神病药 (如利培酮、阿立哌唑、氟哌啶醇等) 的 LAI。2 组其他联合用药保持平衡, 如: 焦虑失眠者短程联用苯二氮草类药物, 有锥体外系反应 (EPS) 者联用苯海索等, 心动过速者联用普萘洛尔等 β 受体阻断药, 其他不良反应给予对症处理。

1.1.4 结局指标

主要指标: 临床有效率 (有效的判断标准为与基线相比, PANSS 总减分率 $\geq 30\%$; 临床有效率 = 有效例数 / 总例数 $\times 100\%$)、治疗前后阳性和阴性症状量表 (PANSS) 总评分改变量、总退出率、总药品不良反应发生率; 次要指标: PANSS 阳性因子和阴性因子评分改变量、各种药品不良反应 (包括血糖 / 血脂异常、锥体外系反应、静坐不能、震颤 / 坐立焦虑、迟发性运动障碍、失眠、便秘、恶心呕吐、头晕 / 头昏 / 头痛、瞌睡 / 嗜睡、肌注部位异常、体重增加、低血压、心动过速) 发生率。

1.1.5 排除标准

涉及以下任一项即可排除: ①未完整发表的研究; ②重复发表或资料雷同的研究; ③数据不完整或无法通过计算得到目标数据的研究; ④非中文、英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、PsycINFO、CNKI、SinoMed、VIP、WanFang Data 数据库, 搜集 PP 注射液与其他抗精神病药 LAI 比较治疗精神分裂症的 RCT, 检索时限均从建库至 2023 年 4 月 30 日。检索采取主题词和自由词相结合的方式。中文检索词包括: 帕利哌酮、注射液、精神分裂症; 英文检索词包括: Paliperidone、Schizophrenia、Schizophrenic。以 PubMed 数据库为例, 具体的检索策略见框 1。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 如遇分歧, 则由第 3 位研究者协助裁定。

```
#1 Schizophrenia[Title/Abstract]
#2 Schizophrenia[MeSH Terms]
#3 Schizophrenic[Title/Abstract]
#4 Schizophrenic[MeSH Terms]
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6 Paliperidone[Title/Abstract]
#7 #5 AND #6
```

框 1 PubMed 检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

文献筛选时首先剔除重复文献, 独立阅读文献题目和摘要, 剔除综述、明显不相关、非临床试验等文献, 剩余文献通过阅读全文确定是否纳入。资料提取内容包括: 第一作者及发表年份、年龄、干预措施、结局指标等。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的偏倚风险评价工具^[17]对纳入研究的偏倚风险进行评价。评价的内容包括: 随机方法、分配隐藏、盲法、结果数据的完整性、是否选择性报告研究结果以及是否存在其他偏倚风险等。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.4 软件进行统计分析。计数资料采用相对危险度 (RR) 为效应分析统计量, 计量资料采用标准化均数差 (SMD) 为效应分析统计量, 各效应量均提供其 95% 置信区间 (CI)。采用 Q 检验和 I^2 值分析各研究间结果的异质性, 若研究间异质性较小 ($P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若研究间异质性较大 ($P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$), 则分析其异质性来源, 对可能导致异质性的因素进行亚组分析, 或排除明显临床异质性的影响后, 采用随机效应模型进行 Meta 分析^[18-19]。固定效应模型和随机效应模型采用的统计方法均为 IV (inverse variance) 法。Meta 分析的检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得相关文献 3 518 篇, 经过逐层筛选, 最终纳入文献 12 篇^[20-31]。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

共纳入 4 368 例患者, 其中试验组 2 197 例, 对照组 2 171 例。各研究的基本特征见表 1。

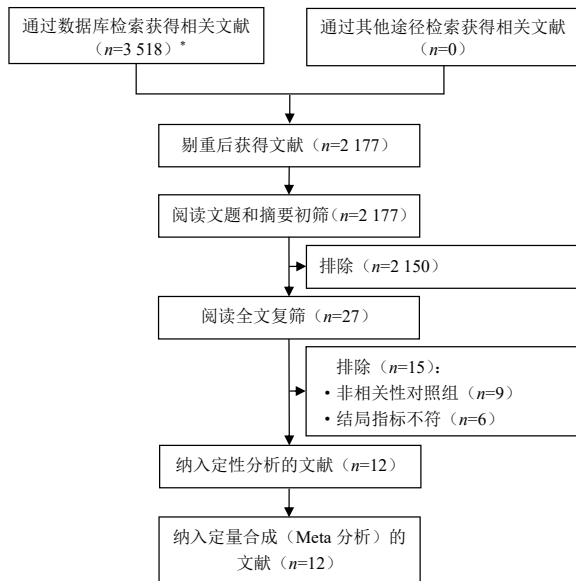


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1. Flow chart and results of the study selection

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=1 079)、Embase (n=1 478)、Web of Science (n=380)、Cochrane Library (n=286)、PsycINFO (n=142)、CNKI (n=9)、SinoMed (n=50)、VIP (n=42)、WanFang Data (n=52)。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

8项研究^[21-22,25-29,31]描述了具体的随机分组方法，对应的选择偏倚为低风险；其余4项^[20,23-24,30]未具体描述，对应的选择偏倚评为不清楚。6项研究^[25-29,31]描述了具体分配隐藏，对应的选择偏倚评为低风险；其余6项^[20-24,30]未具体描述，对应的选择偏倚评为不清楚。8项研究^[24-31]描述了具体的盲法，对应的实施偏倚和测量偏倚均评为低风险，其余4项^[20-23]未具体描述，评为不清楚。12项研究的结果数据均完整，无选择性报告研究结果，未提及其他偏倚来源，对应的失访偏倚和报告偏倚均评为低风险，其他偏倚评为不清楚。见表2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 临床有效率

共纳入4项研究^[24-26,28]，且对照组均为利培酮LAI。随机效应模型Meta分析结果显示，PP注射液与利培酮LAI治疗精神分裂症患者的临床有效率差异无统计学意义[RR=0.97, 95%CI (0.85, 1.11), P=0.65]，见图2。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1. Basic characteristics of the included studies

| 纳入研究 | 例数 | | 平均年龄 (岁, T/C) | 干预措施 | | 疗程 | 结局指标 |
|------------------------------------|-----|-----|-----------------------------|------------|----------------------|------|------|
| | T | C | | T (PP注射液) | C | | |
| 何雪梅 2016 ^[20] | 40 | 40 | 33.98 ± 2.08/34.25 ± 2.15 | 75~150 mg | Ris LAI: 25~50 mg | NA | ④ |
| 宋国华 2016 ^[21] | 40 | 40 | 32.10 ± 9.60/30.30 ± 10.20 | 75~150 mg | Ris LAI: 25~50 mg | 12周 | ①③④ |
| 赵黎明 2016 ^[22] | 33 | 33 | 38.11 ± 1.23/33.85 ± 4.72 | 50~150 mg | Ris LAI: 25~50 mg | 92 d | ④ |
| 郭美萍 2021 ^[23] | 69 | 69 | 40.37 ± 3.85/40.33 ± 3.80 | 75~150 mg | Hal LAI: 50 mg | 7个月 | ①③④ |
| Alphs 2013 ^[24] | 381 | 366 | 39.56 ± 11.53/38.88 ± 11.89 | 156~234 mg | Ris LAI: 25~50 mg/2周 | 13周 | ①②③④ |
| Fleischhacker 2012 ^[25] | 379 | 370 | 40.70 ± 11.84/40.60 ± 12.08 | 25~100 mg | Ris LAI: 25~50 mg | 53周 | ①②③④ |
| Li 2011 ^[26] | 229 | 223 | 32.00 ± 10.75/31.05 ± 11.03 | 50~150 mg | Ris LAI: 25~50 mg | 13周 | ①②③④ |
| McEvoy 2014 ^[27] | 157 | 154 | 43.00 ± 12.60/45.00 ± 12.30 | 39~234 mg | Hal LAI: 25~200 mg | 24周 | ①③④ |
| Pandina 2011 ^[28] | 607 | 613 | 39.00 ± 12.13/39.00 ± 11.83 | 50~150 mg | Ris LAI: 25~50 mg | 13周 | ①②③④ |
| Takekita 2016 ^[29] | 14 | 16 | 43.50 ± 11.80/46.40 ± 10.40 | ≤150 mg/4周 | Ris LAI: ≤50 mg/2周 | 24周 | ①③ |
| Naber 2015 ^[30] | 147 | 148 | 41.20 ± 10.70/42.60 ± 10.90 | 50~150 mg | Ari LAI: 400 mg | 28周 | ①③④ |
| Weiden 2020 ^[31] | 101 | 99 | 43.40 ± 10.80/43.50 ± 9.70 | NA | Ari LAI: NA | 25周 | ①③④ |

注：T：试验组；C：对照组；PP：帕利哌酮；Ris：利培酮；Ari：阿立哌唑；Hal：氟哌啶醇；LAI：长效制剂；① PANSS评分改变值；② 临床有效率；③ 退出情况；④ 药品不良反应发生情况；NA：未提及。

2.4.2 PANSS评分改变值

8项研究^[21,24-29,31]报道了治疗结束后PANSS总体评分改变值。固定效应模型Meta分析结果显示，PP注射液与其他抗精神病药LAI治疗精神分裂症患者的PANSS总体评分改变值差异无统计学意义[SMD=0.03, 95%CI (-0.04, 0.11), P=0.38]，见图3。

6项研究^[21,23-24,26,28-29]报道了治疗结束后

PANSS阳性因子和阴性因子评分改变值。固定效应模型Meta分析结果显示，PP注射液与其他抗精神病药LAI治疗精神分裂症患者的PANSS阳性评分改变值[SMD=0.01, 95%CI (-0.07, 0.09), P=0.81]和PANSS阴性因子评分改变值[SMD=0.00, 95%CI (-0.08, 0.08), P=0.96]差异均无统计学意义，见图4和图5。

表2 纳入研究的偏倚风险评价结果

Table 2. Results of risk of bias in the included studies

| 纳入研究 | 随机方法 | 分配隐藏 | 盲法 | | 结果数据完整性 | 选择性报告研究结果 | 其他偏倚来源 |
|------------------------------------|--------|------|----------|--------|---------|-----------|--------|
| | | | 对研究者和受试者 | 对结果测量者 | | | |
| 何雪梅 2016 ^[20] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 否 | 不清楚 |
| 宋国华 2016 ^[21] | 随机数字表法 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 否 | 不清楚 |
| 赵黎明 2016 ^[22] | 随机数字表法 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 否 | 不清楚 |
| 郭美萍 2021 ^[23] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 否 | 不清楚 |
| Alphs 2013 ^[24] | 不清楚 | 不清楚 | 是 | 是 | 完整 | 否 | 不清楚 |
| Fleischhacker 2012 ^[25] | 计算机随机 | 中心随机 | 是 | 是 | 完整 | 否 | 不清楚 |
| Li 2011 ^[26] | 计算机随机 | 中心随机 | 是 | 是 | 完整 | 否 | 不清楚 |
| McEvoy 2014 ^[27] | 网络系统随机 | 中心随机 | 是 | 是 | 完整 | 否 | 不清楚 |
| Pandina 2011 ^[28] | 计算机随机 | 中心随机 | 是 | 是 | 完整 | 否 | 不清楚 |
| Takekita 2016 ^[29] | 计算机随机 | 中心随机 | 是 | 是 | 完整 | 否 | 不清楚 |
| Naber 2015 ^[30] | 不清楚 | 不清楚 | 是 | 是 | 完整 | 否 | 不清楚 |
| Weiden 2020 ^[31] | 网络系统随机 | 中心随机 | 是 | 是 | 完整 | 否 | 不清楚 |

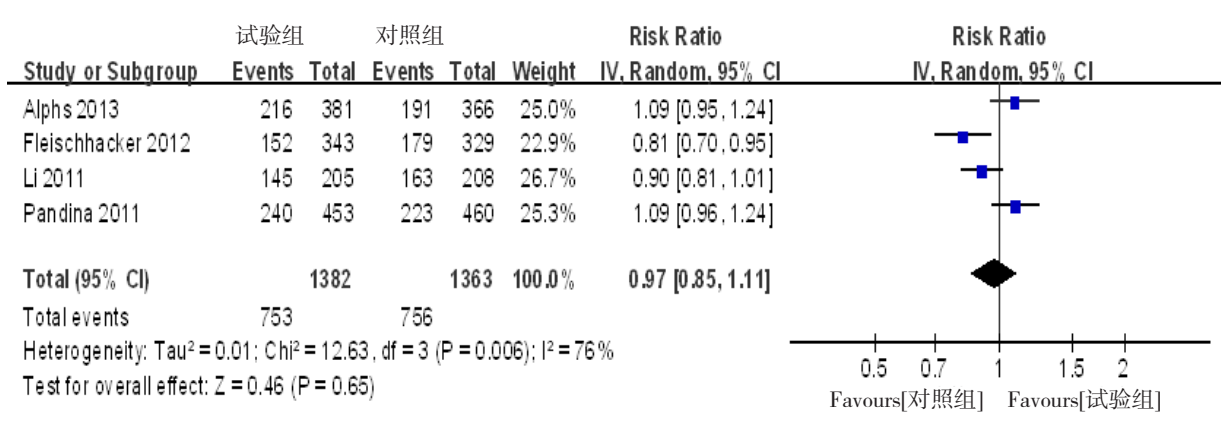


图2 PP注射液组与利培酮LAI组临床有效率比较的Meta分析

Figure 2. Meta-analysis of response rate between PP injection group and risperidone LAI group

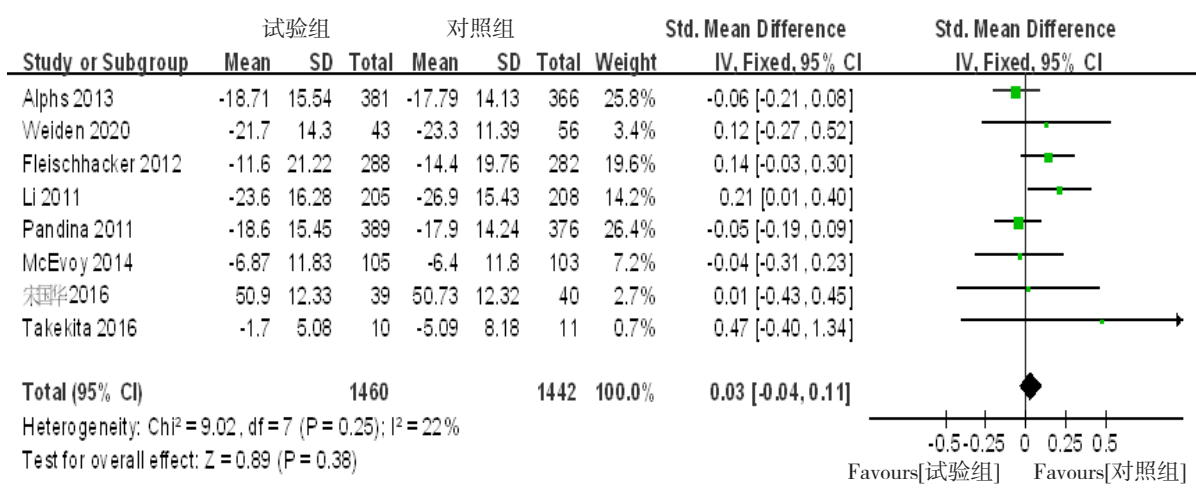


图3 PP注射液组与其他抗精神病药LAI组PANSS总体评分改变值比较的Meta分析

Figure 3. Meta-analysis of changed PANSS total scores between PP injection group and other antipsychotic LAI group

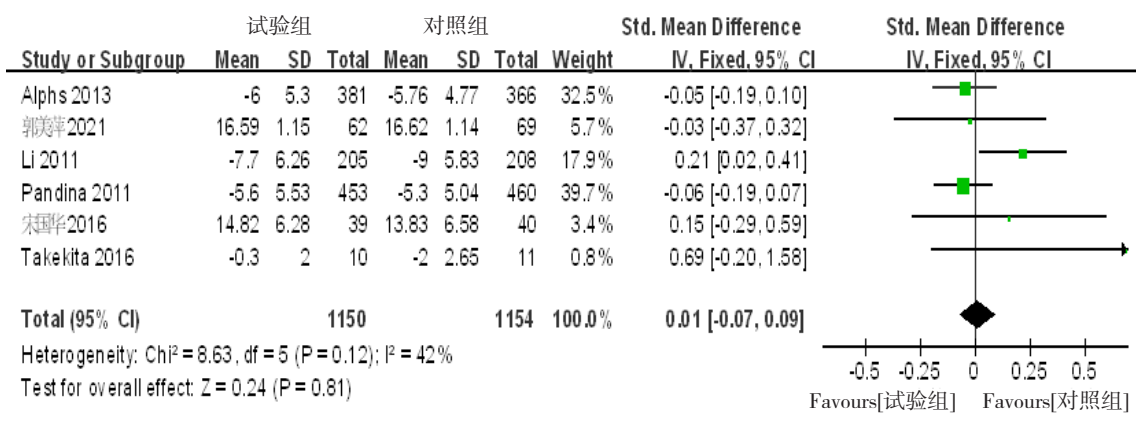


图4 PP注射液组与其他抗精神病药LAI组PANSS阳性因子评分改变值比较的Meta分析

Figure 4. Meta-analysis of changed PANSS positive scores between PP injection group and other antipsychotic LAI group

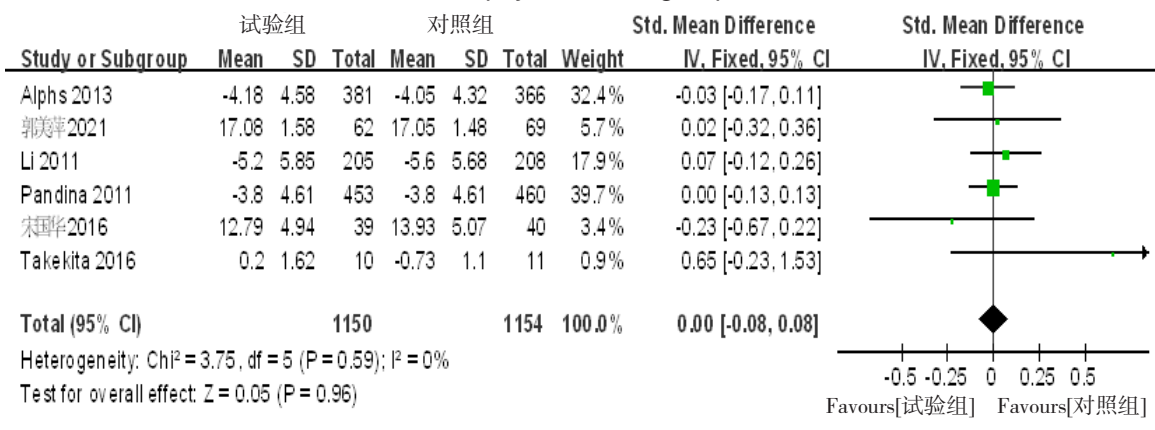


图5 PP注射液组与其他抗精神病药LAI组PANSS阴性因子评分改变值比较的Meta分析

Figure 5. Meta-analysis of changed PANSS negative scores between PP injection group and other antipsychotic LAI group

2.4.3 退出率及总药品不良反应发生率

Meta分析结果显示，与其他抗精神病药LAI相比，PP注射液显著增加退出率[RR=1.14, 95%CI (1.06, 1.24), P < 0.01]，而在总药品不良反应发生率方面，差异无统计学意义[RR=1.01, 95%CI (0.92, 1.11), P > 0.05]。见表3。

2.4.4 各项不良反应发生率

Meta分析结果显示，与其他抗精神病药LAI

相比，PP注射液治疗精神分裂症患者导致的血糖/血脂异常、锥体外系反应、静坐不能、震颤/坐立焦虑、迟发性运动障碍、失眠、便秘、恶心呕吐、头晕/头昏/头痛、瞌睡/嗜睡、体重增加、低血压、心动过速等不良反应发生率差异均无统计学意义(P > 0.05)，但肌注部位异常的不良反应发生率显著增加[RR=2.08, 95%CI (1.03, 4.22), P=0.04]。见表3。

表3 2组药物治疗后退出率及药品不良反应发生率比较的Meta分析结果

Table 3. Meta-analysis result of discontinuation rates and incidence of adverse effects after medication treatment between two groups

| 指标 | 纳入研究数 | 异质性检验结果 | | 效应模型 | Meta分析结果 | |
|---------|--------------------------------|---------|--------------------|------|-------------------|-------|
| | | P | I ² (%) | | RR (95%CI) | P |
| 总退出 | 10 ^[21,23-31] | 0.21 | 26 | 固定 | 1.14 (1.06, 1.24) | <0.01 |
| 总药品不良反应 | 10 ^[20-26,28,30-31] | <0.01 | 62 | 随机 | 1.01 (0.92, 1.11) | 0.79 |
| 血糖/血脂异常 | 5 ^[21,24-26,28] | 0.89 | 0 | 固定 | 0.62 (0.32, 1.21) | 0.16 |
| 锥体外系反应 | 4 ^[24-25,28,30] | 0.26 | 26 | 固定 | 1.26 (0.87, 1.83) | 0.23 |

续表3

| 指标 | 纳入研究数 | 异质性检验结果 | | 效应模型 | Meta分析结果 | |
|----------|-------------------------------------|----------|---------------------------|------|--------------------|----------|
| | | <i>P</i> | <i>I</i> ² (%) | | RR (95%CI) | <i>P</i> |
| 静坐不能 | 7 ^[21,24-26,28,30-31] | 0.32 | 14 | 固定 | 0.94 (0.72, 1.23) | 0.66 |
| 震颤/坐立焦虑 | 6 ^[23-26,28,30] | 0.23 | 28 | 固定 | 0.79 (0.57, 1.10) | 0.17 |
| 迟发性运动障碍 | 4 ^[23,25,27-28] | 0.60 | 0 | 固定 | 0.68 (0.38, 1.24) | 0.21 |
| 失眠 | 8 ^[21,23-28,30] | 0.46 | 0 | 固定 | 1.16 (0.98, 1.36) | 0.08 |
| 便秘 | 6 ^[20,22,25-28] | 0.14 | 39 | 固定 | 0.86 (0.61, 1.20) | 0.38 |
| 恶心呕吐 | 5 ^[21,23,25,28,30] | 0.93 | 0 | 固定 | 1.23 (0.72, 2.11) | 0.44 |
| 头晕/头昏/头痛 | 4 ^[21,23-24,31] | 0.91 | 0 | 固定 | 1.07 (0.70, 1.62) | 0.77 |
| 瞌睡/嗜睡 | 8 ^[20-22,24-25,27,28,31] | 0.09 | 43 | 固定 | 1.04 (0.80, 1.34) | 0.77 |
| 肌注部位异常 | 8 ^[21,23-26,28,30-31] | 0.01 | 62 | 随机 | 2.08 (1.03, 4.22) | 0.04 |
| 体重增加 | 5 ^[20-22,24,31] | 0.07 | 54 | 随机 | 0.75 (0.28, 2.01) | 0.56 |
| 低血压 | 3 ^[25-26,28] | 1.00 | 0 | 固定 | 2.92 (0.30, 27.96) | 0.35 |
| 心动过速 | 5 ^[20,22,25-26,28] | 0.36 | 8 | 固定 | 1.19 (0.65, 2.16) | 0.57 |

3 讨论

帕利哌酮是一种新型单胺拮抗剂，主要成分是利培酮的活性代谢产物 9-羟利培酮，可以双重拮抗多巴胺 D₂ 受体和 5-羟色胺 2A 受体^[32]。PP 注射液作为一种新型长效抗精神分裂症药物，逐渐应用于临床。近年来，已发表多项关于其与其他抗精神病药 LAI 治疗精神分裂症的有效性和安全性的 RCT^[20-31]，本研究首次对 PP 注射液对比其他抗精神病药 LAI 治疗精神分裂症的有效性和安全性进行 Meta 分析，进一步探讨了其在治疗精神分裂症有效性与安全性方面的优劣性。

既往有关 PP 注射液与其他抗精神病药（如利培酮、氟哌啶醇等）LAI 治疗精神分裂症患者的相关研究^[21,24,27]表明，2 组的临床有效率并未展现出差异性。但由于纳入的部分研究^[20-23,27,29-31]中对临床有效率无判定或判定标准不一致，本研究只对 PP 注射液组与利培酮 LAI 组的临床有效率进行 Meta 分析，结果显示，PP 注射液组与利培酮 LAI 组的临床有效率无差异性。与其他抗精神病药 LAI 组相比，PP 注射液组的 PANSS 总体评分改变值、PANSS 阳性因子和阴性因子评分改变值均无差异性，但总退出率和肌注部位异常的不良反应发生率显著增加。既往有研究^[33-34]表明臀肌部位注射比三角肌注射的耐受性好，而本文纳入的部分研究^[21,24,26,28]中 PP 注射液组给药方式均为三角肌注射，且其他抗精神病药 LAI 组的给药方式均为臀部注射，这可能为本研究发现 PP 注

射液组肌注部位异常不良反应发生率显著增加的原因。

既往有 Meta 分析研究^[11-13]比较了 PP 注射液与利培酮 LAI 治疗精神分裂症的有效性和安全性，虽然本研究的主要结果与以上研究类似，但本研究还纳入了阿立哌唑、氟哌啶醇等抗精神病药 LAI。本次纳入的研究中，4 项研究（共计 944 例患者）的对照组使用了利培酮之外的其他抗精神病药 LAI（2 项为阿立哌唑^[30-31]，2 项为氟哌啶醇^[23-27]），且 4 项使用利培酮 LAI 作为对照的研究（共计 973 例患者）^[20-22,24]未被既往发表的 Meta 分析^[11-13]纳入，因此这在一定程度上扩展了本研究的临床意义，同时为今后临床合理选择 PP 注射液或者其他抗精神病药 LAI 治疗精神分裂症提供了参考。

本研究存在一些局限性：①纳入的部分研究方法学质量评价较低，如未对随机、分配隐藏和盲法进行具体的描述；②由于部分药品不良反应对应的研究数量较少，难以对其发生率进行 Meta 分析，降低了药物安全性评价的全面性；③研究对于退出率的分析仅限于所有原因导致的总退出率，未分析具体原因导致的退出情况；④研究对象均为成人，未包含青少年和儿童，一定程度上降低了结论的适用范围。

综上所述，本研究发现治疗成人精神分裂症患者时，与其他抗精神病药 LAI 相比，PP 注射液的有效性并无明显差异，但部分安全性指标显示其不良反应发生率稍增加。建议精神科医师在

临床工作中,应根据患者的病情合理选择抗精神病药 LAI 治疗精神分裂症,在发挥药效的同时保证用药安全,帮助患者获得更好的治疗和康复效果。但受纳入研究数量和质量限制,上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

参考文献

- Harvey PD, Bosia M, Cavallaro R, et al. Cognitive dysfunction in schizophrenia: an expert group paper on the current state of the art[J]. *Schizophr Res Cogn*, 2022, 29: 100249. DOI: 10.1016/j.scog.2022.100249.
- Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia[J]. *Lancet*, 2022, 399(10323): 473–486. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01730-X.
- 陆林, 主编. 沈渔邨精神病学, 第 6 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 652.
- Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, et al. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs[J]. *Mol Psychiatry*, 2005, 10(1):79–104. DOI: 10.1038/sj.mp.4001556.
- Nasrallah HA. The case for long-acting antipsychotic agents in the post-CATIE era[J]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2007, 115(4): 260–267. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2006.00982.x.
- Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(6): 603–609. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10081224.
- Stahl SM. Long-acting injectable antipsychotics: shall the last be first?[J]. *CNS Spectr*, 2014, 19(1): 3–5. DOI: 10.1017/S1092852913001016.
- Whale R, Pereira M, Cuthbert S, et al. Effectiveness and predictors of continuation of paliperidone palmitate long-acting injection treatment: a 12-month naturalistic cohort study[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2015, 35(5): 591–595. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000385.
- Alphs L, Bossie CA, Sliwa JK, et al. Onset of efficacy with acute long-acting injectable paliperidone palmitate treatment in markedly to severely ill patients with schizophrenia: post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial[J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2011, 10(1): 12. DOI: 10.1186/1744-859X-10-12.
- 卢瑞玲, 仲照希. 棕榈酸帕利哌酮长效针剂对精神分裂症急性期及维持期的效果 [J]. *国际精神病学杂志*, 2022, 49(3): 440–443. [Lu RL, Zhong ZX. Effect of paliperidone palmitate long-acting injection on schizophrenia patients in acute and maintenance stage[J]. *Journal of International Psychiatry*, 2022, 49(3): 440–443.] <http://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotal-GWYJ202203007.htm>.
- 黄源, 刘国恩, 高晨, 等. 棕榈酸帕利哌酮注射液治疗精神分裂症有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. *中国药理学杂志*, 2014, 49(6): 517–522. [Huang Y, Liu GE, Gao C, et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia: a Meta-analysis[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2014, 49(6): 517–522.] DOI: 10.11669/cpj.2014.06.021.
- Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012, (6): CD008296. DOI: 10.1002/14651858.CD008296.pub2.
- Zhao MJ, Qin B, Mao YG, et al. Paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injectable in patients with schizophrenia: a meta-analysis of efficacy and safety[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2023, 5(19): 749–757. DOI: 10.2147/NDT.S407259.
- 中华医学会精神科分会, 编著. 中国精神障碍分类与诊断标准 (CCMD-3), 第 3 版 [M]. 济南: 山东科技出版社, 2001: 83–84
- Tandon R, Gaebel W, Barch DM, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5[J]. *Schizophr Res*, 2013, 150(1): 3–10. DOI: 10.1016/j.schres.2013.05.028.
- 范肖冬, 汪向东, 于欣, 主编. ICD-10 精神与行为障碍分类 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 90.
- Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic re-views of interventions (Version 5.1.0)*[EB/OL]. (2012–01–05)[2019–01–01]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials[J]. *Control Clin Trials*, 1986, 7(3): 177–188. DOI: 10.1016/0197-2456(86)90046-2.
- Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. *Stat Med*, 2002, 21(11): 1539–1558. DOI: 10.1002/sim.1186.
- 何雪梅. 对比棕榈酸帕利哌酮注射液与注射用利培

- 酮微球治疗精神分裂症的效果和安全性[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(58): 11475–11476. [He XM. Contrast palmitic acid peary PP ketone with risperidone microsphere injection and injection for the treatment of schizophrenia, and security[J]. Electronic Journal of Clinical Medical Literature, 2016, 3(58): 11475–11476.] DOI: 10.3877/j.issn.2095–8242.2016.58.010.
- 21 宋国华, 杨剑虹, 卢桂华. 棕榈酸帕利哌酮与注射用利培酮微球治疗精神分裂症的疗效比较[J]. 医药导报, 2016, 35(10): 1072–1075. [Song GH, Yang JH, Lu GH. Comparison of efficacy of paliperidone palmitate and risperidone for depot suspension in the treatment of schizophrenia[J]. Herald of Medicine, 2016, 35(10): 1072–1075.] DOI: 10.3870/j.issn.1004–0781.2016.10.009.
- 22 赵黎明. 对比棕榈酸帕利哌酮注射液与注射用利培酮微球治疗精神分裂症的效果和安全性[J]. 黑龙江医药, 2016, 29(1): 66–68. [Zhao LM. Comparison of efficacy and safety of paliperidone palmitate and risperidone for depot suspension in the treatment of schizophrenia[J]. Heilongjiang Medicine Journal, 2016, 29(1): 66–68.] DOI: 10.14035/j.cnki.hljyy.2016.01.026.
- 23 郭美萍, 唐京雄, 温隆青, 等. 棕榈酸帕利哌酮注射液与癸酸氟哌啶醇注射液治疗精神分裂症的疗效对比[J]. 中国医学创新, 2021, 18(4): 128–131. [Guo MP, Tang JX, Wen LQ, et al. Paliperidone palmitate injection with comparison of the efficacy of haloperidol decanoate injection in the treatment of schizophrenia[J]. Medical Innovation of China, 2021, 18(4): 128–132.] DOI: 10.3969/j.issn.1674–4985.2021.04.031.
- 24 Alphas L, Bossie CA, Sliwa JK, et al. Paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in subjects with schizophrenia recently treated with oral risperidone or other oral antipsychotics[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2013, 9: 341–350. DOI: 10.2147/NDT.S36438.
- 25 Fleischhacker WW, Gopal S, Lane R, et al. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2012, 15(1): 107–118. DOI: 10.1017/S1461145711001076.
- 26 Li H, Rui Q, Ning X, et al. A comparative study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in schizophrenia[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, 35(4): 1002–1008. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.02.001.
- 27 McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia[J]. JAMA, 2014, 311(19): 1978. DOI: 10.1001/jama.2014.4310.
- 28 Pandina G, Lane R, Gopal S, et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, 35(1): 218–226. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.008.
- 29 Takekita Y, Koshikawa Y, Fabbri C, et al. Cognitive function and risperidone long-acting injection vs. paliperidone palmitate in schizophrenia: a 6-month, open-label, randomized, pilot trial[J]. BMC Psychiatry, 2016, 16(1): 1–8. DOI: 10.1186/s12888–016–0883–9.
- 30 Naber D, Hansen K, Forray C, et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2015, 168(1–2): 498–504. DOI: 10.1016/j.schres.2015.07.007.
- 31 Weiden PJ, Claxton A, Kunovac J, et al. Efficacy and safety of a 2-month formulation of aripiprazole lauroxil with 1-day initiation in patients hospitalized for acute schizophrenia transitioned to outpatient care: phase 3, randomized, double-blind, active-control ALPINE study[J]. J Clin Psychiatry, 2020, 81(3). DOI: 10.4088/JCP.19m13207.
- 32 Yang LP, Plosker GL. Paliperidone extended release[J]. CNS Drugs, 2007, 21(5): 417–426. DOI: 10.2165/00023210–200721050–00005.
- 33 Hough D, Lindenmayer JP, Gopal S, et al. Safety and tolerability of deltoid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009, 33(6): 1022–1031. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.05.014.
- 34 Raoufinia A, Peters-Strickland T, Nylander AG, et al. Aripiprazole once-monthly 400 mg: comparison of pharmacokinetics, tolerability, and safety of deltoid versus gluteal administration[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2017, 20(4): 295–304. DOI: 10.1093/ijnp/pyw116.

收稿日期: 2023 年 07 月 10 日 修回日期: 2023 年 10 月 30 日

本文编辑: 杨燕 周璐敏