

利培酮联合盐酸丁螺环酮片改善精神分裂症患者 康复期认知功能

唐本玲, 沈尤兰, 田雪入, 唐琦, 贾金华, 王在斌, 刘迎建, 罗杨

摘要 **目的:**探讨利培酮联合盐酸丁螺环酮片改善精神分裂症患者康复期认知功能的疗效。**方法:**选取处于精神分裂症临床稳定期患者94例,随机分为对照组50例和研究组44例,2组均采用利培酮(4 mg/d)进行治疗,研究组另给予盐酸丁螺环酮片(30 mg/d)进行治疗,治疗后12周及24周,对比2组患者认知功能和神经心理功能、疗效、安全性及其他指标对比。**结果:**2组在治疗前,认知功能评分和神经心理功能差异无统计学意义($P>0.05$);治疗12周和24周,研究组的认知功能评分和神经心理功能评分高于对照组($P<0.05$)。治疗24周后,研究组痊愈7例(15.9%),高于对照组($P<0.05$);2组的显著进步率和好转率差异无统计学意义($P>0.05$)。2组的TESS、AIMS和RSESE量表评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗12周和24周,研究组的PANSS评分改善程度优于对照组($P<0.05$);2组的HAMD、HAMA、CGI、GAF评分差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**利培酮联合盐酸丁螺环酮片可有效改善患者的认知功能、神经心理功能。

关键词 利培酮;盐酸丁螺环酮片;精神分裂症患者;认知功能

中图分类号 R741;R749.053;R749.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.03.016

唐本玲, 沈尤兰, 田雪入, 等. 利培酮联合盐酸丁螺环酮片改善精神分裂症患者康复期认知功能[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(3): 153-155.

作者单位

江油市第三人民医院

四川 绵阳 621700

收稿日期

2018-05-02

通讯作者

唐本玲

tangbenling1314@

163.com

精神分裂症是一组病因未明的精神病,缓慢起病,具有特征性的感知、思维、情感、行为等多方面的障碍和精神活动的不协调。目前大量研究反复证实精神分裂症患者存在多种明显的认知缺陷症状,包括记忆力、注意力、执行控制功能等^[1-3]。目前临床上常用的非典型抗精神病药物(atypical antipsychotic drugs, AAPD)氯氮平、利培酮、奥氮平、喹硫平、齐拉西酮、阿立哌唑等在一定程度上能够改善精神分裂症患者特定类型的认知功能损害,但改善作用有限且疗效仍不确定。因此,选择新药物、新靶点,或发现现有药物的改善精神分裂症患者的认知功能的作用,将药物尽早用于患者治疗,就显得尤为重要。丁螺环酮是一种抗焦虑药物,主要机制是5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)-1A受体部分激动剂,研究报道显示丁螺环酮在改善认知方面有显著疗效。本研究采用利培酮联合盐酸丁螺环酮片治疗精神分裂症患者,观察其是否能改善精神分裂症患者康复期的认知功能,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年4月至2016年11月本院收治的精神分裂症患者94例,纳入标准:符合DSM-IV的定式检查工具SCID- I/P (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, DSM-IV轴I障碍定式访谈,患者版)中的精神分裂症诊断标准^[4]疾病临床稳定期(即患者未因急性症状需住院或增加药物治疗剂量至少3月);患者的幻觉或妄想程度未超过

中重度,如简明精神病评定量表(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)幻觉行为或其他异常的思维内容评分 ≤ 5 分,阳性的思维形式障碍未超过中重度,如BPRS的思维障碍评分 ≤ 4 分;年龄18~65岁;智力水平 ≥ 70 分;签署知情同意书。排除标准:怀孕或哺乳期的女性,不愿在研究期间采取避孕措施;对丁螺环酮过敏或患有丁螺环酮禁忌证;患有严重或不稳定的疾病且研究者判断不适合参加本研究;有任何神经系统疾病病史(包括癫痫、脑损伤、多发性硬化、退行性疾病如急性侧索硬化、帕金森氏病和运动失调等);2周内规律使用丁螺环酮或坦度螺酮、抗抑郁药、抗躁狂药及抗抽搐药或使用过长效制剂;使用 ≥ 2 种抗精神病药物治疗;正在进行电休克治疗;职业驾驶员或从事危险性机械作业;最近3月内参加过其它临床研究并服用过由申办方提供的药物;有临床意义的心电图或实验室检查异常;急性闭角型青光眼;重症肌无力;具有严重自杀企图,或有严重冲动。全部患者根据随机数字表法分为2组:①对照组50例,男26例,女24例;年龄18~66岁,平均(47.2 $\pm$ 7.1)岁;发病0~12次,平均(6.9 $\pm$ 1.5)次;②研究组44例,男27例,女17例;年龄21~66岁,平均(45.6 $\pm$ 6.7)岁;发病0~12次,平均(6.8 $\pm$ 1.7)次。2组的一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准备案展开,所有受试者或其监护人均签署知情同意书。

1.2 方法

2组均采用利培酮(4 mg/d)进行治疗,研究组另给予盐酸丁螺环酮片,10 mg,每日3次,总治疗剂

量 30 mg/d,总疗程 24 周。试验过程中不合并使用其他精神活性药物,有锥体外系反应者可使用盐酸苯海索,失眠者可给予苯二氮卓类药物,连续使用不得超过 2 周。

1.3 评价指标

1.3.1 认知功能和神经心理功能 认知功能评定采用 MATRICS 共识认知成套测验(MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB)。神经心理调查工具采用韦氏成人智力测试(Wechsler Intelligence Scale, WAIS)7 项简版进行智商评定^[5-7],包括知识、算术、数字广度、数字符号、图画填充、木块拼图、相似性 7 个项目。在治疗前(基线)、治疗后 12 周及 24 周末各评定 1 次,共 3 次。

1.3.2 疗效评定标准 据 BPRS 减分率按 4 级标准评定临床疗效,BPRS 总减分率 75%为痊愈,50%~74%为显著进步,25%~49%为好转,<25%为症状恶化或无效^[8]。

1.3.3 安全性评定 采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)、异常不自主运动量表(abnormal involuntary movement scale, AIMS)、锥体外系副作用评定量表(A Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects, RSESE)评定。在治疗前、治疗后 12 周及 24 周末各评定一次^[9-11]。

1.3.4 其他指标对比 采用阳性与阴性症状量表(The Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)、临床疗效总评量表(clinical global impression, CGI)、功能大体评定量表(Global Assessment Function, GAF),在治疗前、治疗后 12 周及 24 周末各评定一次^[12-14]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示, t 检验;计数资料以率表示, χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 2 组认知功能和神经心理功能对比

治疗前,2 组的 MCCB、WAIS 评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 12 周和 24 周,2 组的 MCCB、WAIS 评分较治疗前有明显改善($P<0.05$),且研究组的 MCCB、WAIS 评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 治疗 24 周后 2 组疗效对比

治疗 24 周后,研究组痊愈 7 例(15.9%),高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组患者显著进步率和好转率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 2 组药物安全性评定

2 组 TESS、AIMS 和 RSESE 量表评分差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 2 组其他指标对比

治疗 12 周和 24 周,研究组的 PANSS 评分改善程度优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组的 HAMD、HAMA、CGI 评分较治疗前差异无统计学意义($P>0.05$),且 2 组之间差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前相比,2 组的 GAF 评分有所改善,差异有统计学意义($P<0.05$),但 2 组之间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

3 讨论

精神分裂症患者因为认知功能存在不同程度的损害,并且大部分患者会伴随焦虑抑郁,常常会出现妄想或者行为情绪方面的障碍,因此患者常不能生活自理,给家庭也带来沉重的负担^[15,16]。目前在临床治疗常使用利培酮,研究表明其对改善

表 1 2 组认知功能和神经心理功能比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MCCB 评分			WAIS 评分		
		治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周	治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周
对照组	50	56.1±5.11	76.9±4.81 ^①	79.9±3.18 ^①	76.5±5.61	86.9±6.81 ^①	89.9±7.18 ^①
研究组	44	55.1±5.22	84.5±4.21 ^{①②}	89.8±3.29 ^{①②}	75.8±6.02	94.5±7.21 ^{①②}	97.8±7.29 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

表 2 治疗 24 周后 2 组疗效对比[例(%)]

组别	例数	痊愈	显著进步	好转	症状恶化或无效
对照组	50	5(10.0)	27(54.0)	18(36.0)	0(0)
研究组	44	7(15.9)	22(50.0)	15(34.1)	0(0)
χ^2 值		5.412	0.419	0.147	/
P 值		<0.05	>0.05	>0.05	/

表 3 2 组药物安全性评定(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TESS 评分			AIMS 评分			RSESE 评分		
		治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周	治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周	治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周
对照组	50	3	3	3	2.5±0.2	2.5±0.2	2.5±0.2	3.5±0.4	3.5±0.4	3.5±0.4
研究组	44	3	3	3	2.6±0.2	2.6±0.2	2.9±0.2	3.6±0.3	3.7±0.4	3.9±0.3

表4 2组PANSS、HAMD、HAMA、CGI、GAF评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PANSS评分			HAMD评分			HAMA评分		
		治疗前	治疗12周	治疗24周	治疗前	治疗12周	治疗24周	治疗前	治疗12周	治疗24周
对照组	50	60.5±5.7	54.7±4.2 ^①	40.8±4.1 ^①	10.8±2.4	10.8±1.8	9.8±2.1	10.5±2.2	10.3±1.8	9.5±2.1
研究组	44	62.4±6.2	50.9±3.9 ^{①②}	32.8±3.8 ^{①②}	11.2±2.3	10.5±1.4	9.9±1.9	11.0±2.1	10.2±1.4	9.3±1.3

组别	CGI(GI/EI)评分			GAF评分		
	治疗前	治疗12周	治疗24周	治疗前	治疗12周	治疗24周
对照组	3/2	3/2	3/2	70.5±5.7	84.7±4.2 ^①	86.8±4.1 ^①
研究组	3/2	3/2	3/2	72.4±6.2	85.9±3.9 ^①	86.8±3.8 ^①

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

患者的认知功能有一定的帮助,但非常有限。文献报道^[17]称认知功能主要与5-HT1A受体有着密不可分的关系,而丁螺环酮作为一种抗焦虑的药物,其主要机制就是作为5-HT1A受体部分激动剂,帮助患者改善认知功能。

本研究采取利培酮联合应用丁螺环酮来观察对患者认知功能改善作用,结果显示,治疗12周和24周后,研究组的认知功能评分和神经心理功能评分高于对照组($P<0.05$)。治疗24周后,研究组痊愈7例(15.9%),高于对照组($P<0.05$)。治疗12周和24周,研究组的PANSS评分改善程度优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究显示丁螺环酮合并利培酮可在一定程度上改善患者的认知功能,减少单用利培酮的临床不适症状。原因可能是丁螺环酮是一种新型的非苯二氮类抗焦虑药物,主要通过激活中枢5-HT受体,负反馈调节降低5-HT能神经活性发挥治疗作用,同时又是一种弱的抗多巴胺能药,对多巴胺有激动和阻断作用,通过激动突触后膜上的5-HT1A受体而引起5-HT2受体向下调节^[18]。利培酮是一种强5-HT2A和相对弱的D2受体拮抗剂,具有强效抑制运动功能,相对于传统抗精神病药物,可应用较小剂量而获得较好的效果^[19]。两者的协同作用可加快疗效。

综上所述,利培酮联合盐酸丁螺环酮片,与单一应用利培酮相比,可更有效地改善患者的认知功能、神经心理功能,降低PANSS评分,可在临床上推广应用。

参考文献

[1] Purcell SM, Moran JL, Fromer M, et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia[J]. Nature, 2014, 506: 185-190.

[2] Bradshaw W. Integrating cognitive-behavioral psychotherapy for person with schizophrenia into a psychiatric rehabilitation program: results of three year trial[J]. Community Ment Health J, 2000, 36: 491-500.

[3] Loh PR, Bhatia G, Gusev A, et al. Contrasting genetic architectures of schizophrenia and other complex diseases using fast variance components analysis[J]. Nat Genet, 2015, 47: 1385-1392.

[4] Andreassen OA, Harbo HF, Wang Y, et al. Genetic pleiotropy between multiple sclerosis and schizophrenia but not bipolar disorder: differential

involvement of immune-related gene loci[J]. Mol Psychiatr, 2015, 20: 207-214.

[5] Lee J, Cho SJ, Lee KS, et al. The tolerability of mirtazapine augmentation in schizophrenic patients treated with risperidone: a preliminary randomized placebo-controlled trial[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2011, 9: 73-77.

[6] Joffe G, Terevnikov V, Joffe M, et al. Add-on mirtazapine enhance antipsychotic effect of first generation antipsychotics in schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Schizophr Res, 2009, 108: 245-251.

[7] 张新颜, 韩玉华, 王捷, 等. 依从性干预护理模式对精神分裂症患者病耻感及自尊的影响研究[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44: 696-700.

[8] Ripke S, Neale BM, Corvin A, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci[J]. Nature, 2014, 511: 421-427.

[9] 何兆宇, 吴胜, 赵新民, 等. 重复经颅磁刺激联合帕利哌酮缓释片治疗精神分裂症的对照试验[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44: 608-612.

[10] 骆宏, 罗南, 王义强, 等. 精神分裂症患者生活质量量表信效度检验与应用[J]. 中国心理卫生杂志, 2003, 17: 172-174.

[11] Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4[J]. Nature, 2016, 530: 177-183.

[12] Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K, et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia[J]. Nat Genet, 2013, 45: 1150-1159.

[13] Smeland OB, Kauppi K, Wang Y, et al. Shared genetic variants between schizophrenia and general cognitive function indicate common molecular genetic mechanisms[J]. Eur Neuropsychopharm, 2017, 27: S410- S410.

[14] 袁大伟, 李瑾, 徐燕, 等. 个案管理对社区精神分裂症患者康复作用-18个月随访研究[J]. 临床精神医学杂志, 2015, 25: 224-227.

[15] Anthony WA, Liberman RP. The practice of psychiatric rehabilitation: historical, conceptual and research base[J]. Schizophr Bull, 1986, 12: 542-559.

[16] 宋兰君. 社区综合干预对精神分裂症患者生活能力的影响[J]. 解放军护理杂志, 2012, 29: 21-23.

[17] Burnet PW, Eastwood SL, Harrison PJ. 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNAs and building site densities are differentially altered in schizophrenia[J]. Neuropsychopharmacology, 1996, 15: 442-455.

[18] Petrovick GF, Kleinbudde P, Breikreutz J. Orodispersible tablets containing taste-masked solid lipid pellets with metformin hydrochloride: Influence of process parameters on tablet properties[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2018, 122: 137-145.

[19] 张文静, 李晶. 棕榈酸帕利酮长效针剂治疗大学生精神分裂症患者的疗效[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11: 421-423.

(本文编辑:王晶)