

·临床研究·

枸橼酸坦度螺酮联合利培酮治疗精神分裂症患者 远期疗效的对照研究

盛磊¹,戴立磊¹,高燕梅²,戴炜²

作者单位
1. 荆门市第二人民医院东院精神科
湖北 荆门 448000
2. 荆门市口腔医院心理科
湖北 荆门 448000
基金项目
荆门市科技局引导项目(No. 2018YDKY011)
收稿日期
2021-06-12
通讯作者
高艳梅
1339925777@qq.com

摘要 **目的:**探讨枸橼酸坦度螺酮联合利培酮片对精神分裂症患者阴性症状、认知功能和社会功能的长期疗效,并评估治疗的安全性。**方法:**选取2018年1月至2020年1月期间在荆门市第二人民医院东院住院及门诊治疗并自愿参加本研究的精神分裂症患者60例,按照随机数字表法分为联合治疗组30例和对照组30例。2组均给予利培酮片治疗,联合治疗组在利培酮片治疗基础上联合枸橼酸坦度螺酮治疗。在治疗前和治疗第4周、12周末用阳性和阴性症状量表(PANSS)评定疗效,Loewenstein 认知功能评定量表(LOTCA)评定认知功能,在治疗前和治疗第12周、24周末记录药物不良反应及血常规、生化全套、心电图、体重监测等检查评定药物安全性,用社会功能缺陷筛查量表(SDSS)评定社会功能恢复情况。**结果:**治疗前2组患者PANSS总分及各因子分比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗第4周、12周末,2组患者PANSS总分及各因子分均较治疗前明显减低,但联合治疗组阴性症状减分较对照组更为明显($P<0.01$);治疗前2组患者LOTCA评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗第4周、12周末,2组患者LOTCA评分均较治疗前明显升高,但联合治疗组升高较对照组更明显($P<0.01$);治疗前2组患者SDSS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗12周、24周末,2组患者SDSS评分均较治疗前明显减低,治疗24周末联合治疗组减分较对照组更明显($P<0.01$)。2组患者均未见严重不良反应,2组患者不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**枸橼酸坦度螺酮联合利培酮治疗精神分裂症患者在远期阴性症状、认知功能及社会功能改善上效果更优于单独利培酮治疗,不良反应小。

关键词 坦度螺酮;利培酮;精神分裂症;远期疗效

中图分类号 R749.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210578

本文引用格式:盛磊,戴立磊,高燕梅,戴炜. 枸橼酸坦度螺酮联合利培酮治疗精神分裂症患者远期疗效的对照研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(8): 484-487.

精神分裂症是一种神经发育异常和神经退行性疾病,其核心特征包括:阳性症状(妄想与幻觉,与现实脱轨)、阴性症状(尤其是意志减退、情绪表达减少、社交退缩)、以及认知受损^[1]。85%的精神分裂症患者存在持久而严重的认知功能损害,特别是注意力、言语记忆和执行功能方面^[2]。Meta分析表明,利培酮等非典型抗精神病药物对阴性症状和认知功能有一定的改善作用,但不能满足患者回归社会的临床需求^[3]。有研究显示5-HT_{1A}受体激动剂可以改善动物认知症状,注射坦度螺酮可以引起负鼠海马神经元增生,并呈剂量依赖型,具有一定的神经保护作用。5-HT_{1A}受体是改善精神分裂症阴性症状和认知损害的潜在重要靶点。因此笔者认为在利培酮基础上联合足剂量的坦度螺酮应能阻止或改善急性及慢性精神分裂症患者的认知功能损害,由于阴性症状的神经环路递质多与认知功能相重叠,坦度螺酮联合利培酮也应能同时有效改善患者的阴性症状和社会功能。但临床实践中,观察阴性症状和认知功能的改善需要3~6个月,目前关于利培酮联合坦度螺酮治疗精神分裂症的相关报道存在观察样本少、观察时间短等问题^[4],笔者通过对2018年1月至2020年1月荆门市第二人民医院东院就诊的精神分裂症患者以枸橼酸坦度螺酮胶囊联合利培酮治疗后进行远期疗效的对照观

察,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月至2020年1月在荆门市第二人民医院东院门诊或住院治疗的精神分裂症患者60例。入组标准:①性别不限,年龄18~65岁;②符合CCMD-3精神分裂症的临床诊断标准;③首次发作,或者再次发作前已停药3个月以上;④在筛查和入组时阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrome scale,PANSS)总分≥60分;⑤患者及家属均知情同意参加本实验。排除标准:①患有严重躯体疾病或干扰试验评估的疾病,如糖尿病史、高血压和心脏病史、神经系统疾病史者;②共患精神活性物质依赖、精神发育迟滞或其他认知功能障碍者;③对研究药物过敏者,以前对利培酮无效者,妊娠或哺乳期妇女,或计划妊娠者;④具有临床意义的心电图异常,或治疗前QT间期≥450 ms者;或有QT间期延长的病史,或者有在研究期间必需使用可延长QT间期药物的疾病,或患有心律失常,需要以Ⅰ类和Ⅲ类抗心律失常药治疗者;或有猝死家族史的患者。将符合入组标准的患者按照随机数字表法分为联合治疗组和对照组各30例。2组患者性别、年龄、病程、受教育程度比较差异均无统计学意

义(均 $P>0.05$),见表1。本研究获得医院伦理委员会审批,所有患者家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

对照组口服利培酮片(购于西安杨森制药有限公司,国药准字H20010309,规格1 mg/片),起始剂量1 mg/d,以后根据临床状况及耐受情况调整剂量2 mg/次、每天2次。联合治疗组在口服利培酮片基础上合用枸橼酸坦度螺酮胶囊(购于四川科瑞德制药股份有限公司,国药准字H20052328,规格每颗5 mg),剂量为10 mg/次、每天3次,根据病情酌情调整。可酌情使用改善失眠的药物,如 β 受体阻滞、盐酸苯海索等。2组患者在治疗前及治疗第4周、12周末以PANSS评定疗效,Loewenstein 认知功能评定量表(LOTCA)评定认知功能;在治疗前及治疗第12周、24周末记录药物不良反应及做血常规、生化全套、心电图、体重监测等检查评定药物安全性,用社会功能缺陷筛查量表(social disability screening schedule,SDSS)评定社会功能恢复情况。

1.3 统计学处理

采用SPSS17.0软件包进行统计分析,服从正态分布的计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,不服从正态分布的计量资料采用M(P25, P75)表示,计数资料采用百分比表示;资料分析分别采用独立样本 t 检验、非参数检验及 χ^2 检验。治疗前后疗效分析采用重复测量方差分析,球形检验显示 $P<0.05$,不服从球形假设,采用比莱轨迹分析,检验水准 $P=0.05$ 。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后 PANSS 总分及各因子、LOTCA 评分比较

治疗前2组患者PANSS总分及各因子、LOTCA评分比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),治疗前和治疗第4周、12周末2组患者阴性症状及LOTCA评分在时间效应、组间效应、交互效应上比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);治疗第4周、12周末2组患者阴性症状及LOTCA评分比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);治疗前和治疗第4周、12周末2组患者PANSS总分、精神病理症状及阳性症状评分在时间效应及交互效应上比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),在组间效应上比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.2 2组患者治疗前后 SDSS 评分比较

治疗前2组患者SDSS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗前和治疗第12周、24周末2组患者SDSS评分在时间效应、组间效应、交互效应上比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),治疗第24周末2组患者SDSS评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3 2组患者治疗后不良反应比较

治疗过程中,联合治疗组出现静坐不能2例,震颤3例,消化道反应1例;对照组出现静坐不能1例,震颤2例,便秘1例,口干1例,流涎1例。2组血常规、生化全套、心电图、体重监测等检查均无异常。2组患者均未见严重不良反应。2组患者不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

精神分裂症的治疗目标是恢复社会功能,回归社会,然而有研究表明从长期来看精神症状的缓解并不一定会伴随功能改善,而首发时的阴性症状和功能水平对社会功能的减退有累积效应^[5],说明认知损害和阴性症状会相互影响,进而加重两类症状,导致患者出现衰退结局。5-HT1A受体存在于突触神经元的细胞体、突触前膜和突触后膜上,在海马、扣带回皮质、前额叶皮质和颞叶皮质在内的边缘系统分布密度较高,可以调节5-HT神经元和谷氨酸神经元(锥体神经元)的活性,对于神经可塑性亦有作用。利培酮对5-HT2A受体和D2受体具有较强的亲和力,相对于D2受体阻断,其5-HT2A受体阻断更强。动物研究表明,当同时激动5-HT1A受体、拮抗D2和5-HT2A受体时,苯环已啉(PCP)所致的急性和慢性精神分裂症认知功能的损害最低,显著优于仅仅拮抗D2和5-HT2A受体^[6]。因此利培酮联合枸橼酸坦度螺对精神分裂症的阳性阴性症状,认知功能及社会功能应有明显改善。

本研究显示,利培酮联合枸橼酸坦度螺酮对精神分裂症患者症状改善明显,在第4周即明显起效,在24周末特别是阴性症状,认知功能及社会功能的改善优于单一用利培酮。通过观察联合治疗组患者在社会性退缩、个人生活自理、对外界的兴趣上改变明显,在认知功能的思维操作、动作运动及注意力上有明显改善,与国内同类研究结果相近^[7]。其可能的原因为坦度螺酮作为5-HT1A受体激动剂可能通过增强前额叶皮质多巴胺活性改善了患者的阴性症状^[8],通过改善N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体功能,改善谷氨酸神经元(锥体神经元)的活性,增加突触可塑性,从而改善认知损害^[9]。2组患者的药物不良反应比较差异无统计学意义,提示联用坦度螺酮并不增加不良反应^[10]。与之前报道相比,本文对坦度螺酮联合利培酮的疗效进行了相对更为远期的24周的观察,从认知功能、社会功能、不良反应等多方面的评估其远期疗效,但本研究因观察时间较长,样本量偏小,需在今后改善研究方案,增加样本量,增加评估手段更全面观察对更远期疗效以及患者复发率和依从性的影响。

综上所述,枸橼酸坦度螺酮联合利培酮治疗精神分裂症在

表1 2组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	病程 [年,M(P25,P75)]	受教育程度(例)			
		男	女			小学及以下	初中	高中	大专及以上
联合治疗组	30	13	17	40.10±8.47	10(5,13)	6	10	10	4
对照组	30	17	13	41.80±7.69	10(4,12)	3	8	13	6
χ^2/t 值		1.067		0.814	—0.453	2.014			
P 值		0.302		0.419	0.651	0.570			

表2 2组患者治疗前后PANSS 量表评分及LOTCA 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PANSS 总分			F 时间	F 组间	F 交互
		治疗前	治疗 4 周末	治疗 12 周末			
联合治疗组	30	73.80±5.70	52.87±4.18	40.43±6.21	1101.693 ^②	2.080	9.194 ^②
对照组	30	72.43±4.83	57.27±5.99	42.50±65.68			
t 值		1.004	10.885	1.810			
P 值		0.320	0.002	0.184			

组别	精神病理症状评分			F 时间	F 组间	F 交互
	治疗前	治疗 4 周末	治疗 12 周末			
联合治疗组	29.73±3.03	20.53±2.91	17.07±4.13	449.214 ^②	0.000	2.969
对照组	29.23±5.00	21.73±5.08	16.33±5.74			
t 值	0.219	1.261	0.323			
P 值	0.641	0.266	0.572			

组别	阴性症状评分			F 时间	F 组间	F 交互
	治疗前	治疗 4 周末	治疗 12 周末			
联合治疗组	22.77±3.23	18.80±2.44	12.00±2.84	454.021 ^②	4.619 ^①	5.262 ^②
对照组	22.57±3.05	20.97±3.02	14.13±2.97			
t 值	0.061	9.330	8.089			
P 值	0.806	0.003	0.006			

组别	阳性症状评分			F 时间	F 组间	F 交互
	治疗前	治疗 4 周末	治疗 12 周末			
联合治疗组	21.30±3.33	13.53±1.81	11.37±3.39	662.369 ^②	0.276	3.906 ^①
对照组	20.63±3.88	14.57±2.10	12.03±3.03			
t 值	0.509	4.169	0.645			
P 值	0.478	0.046	0.425			

组别	LOTCA 评分			F 时间	F 组间	F 交互
	治疗前	治疗 4 周末	治疗 12 周末			
联合治疗组	47.60±3.01	56.90±3.51	71.33±4.04	684.201 ^②	21.318 ^②	8.779 ^①
对照组	47.30±2.96	53.37±4.44	66.23±3.48			
t 值	0.151	11.658	27.461			
P 值	0.699	0.001	<0.001			

注: ①P<0.05, ②P<0.01

表3 2组患者治疗前后SDSS 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	SDSS 评分			F 时间	F 组间	F 交互
		治疗前	治疗12周末	治疗24周末			
联合治疗组	30	12.83±1.91	7.83±2.02	4.60±1.45	359.173 ^②	13.795 ^②	3.683 ^①
对照组	30	13.60±1.92	8.63±1.65	6.40±1.22			
t值		2.397	2.824	27.000			
P值		0.127	0.098	<0.001			

注: ①P<0.05, ②P<0.01

远期阴性症状、认知功能、社会功能改善上较单用利培酮效果更优,不良反应小。

参考文献

[1] Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia[J]. Lancet, 2016, 388: 86-97.
[2] Madalia A, Lim R. Treatment of cognitive dysfunction in psychiatric disorders[J]. J Psychiatr, 2004, 10: 17-25.
[3] Mori M, Murata Y, Matsuo A, et al. Chronic treatment with the

5-HT1A receptor partial agonist tandospirone increases hippocampal neurogenesis[J]. Neurol Ther, 2014, 3: 67-77.
[4] 马秀珍. 利培酮联合坦度螺酮治疗精神分裂症临床对照观察[J]. 临床心身疾病杂志, 2015, 21: 130-131.
[5] Marchesi C, Affaticati A, Monici A, et al. Decrease of functioning in remitted and non-remitted patients 16 years after a first-episode schizophrenia[J]. J Nerv Ment Dis, 2015, 203: 406-411.
[6] Sumiyoshi T, Higuchi Y, Uehara T. Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to improve cognition in schizophrenia[J]. Front behav Neurosci, 2013, 7: 140.
[7] 李飞飞. 利培酮与坦度螺酮合用对精神分裂症患者认知功能的影响

[D]. 济南: 泰山医学院, 2018.

[8] Piskulic D, Olver JS, Norman TR, et al. Behavioural studies of spatial working memory dysfunction in schizophrenia: A quantitative literature review[J]. *Psychiatry Res*, 2007, 150: 111-121.

[9] Yuen EY, Jiang Q, Chen P, et al. Activation of 5-HT_{2A/C} receptors counteracts 5-HT_{1A} regulation of n-methyl-D-aspartate receptor channels

in pyramidal neurons of prefrontal cortex[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 17194-17204.

[10] 许俊杰, 王平, 杜静. 利培酮联合坦度螺酮对酒精所致精神障碍患者神经细胞因子及精神症状的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2020, 15: 96-98,102.

(本文编辑:雷琪)

(上接第462页)

manoeuvre[J]. *Eur Neurol*, 2003, 50: 248-250.

[12] schuknecht HF. Cupulolithiasis[J]. *Arch Otolaryngol*, 1969, 90: 765-778.

[13] Parnes LS, Agrawal SK, Atlas J. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) [J]. *CMAJ*, 2003, 169: 681-693.

[14] Kim SK, Li SW, Hong SM. Differences in the Head Roll Test, Bow and Lean Test, and Null Plane between Persistent and Transient Geotropic Direction-Changing Positional Nystagmus[J]. *J Clin Med*, 2019, 9: 73.

[15] Vannucchi P, Pecci R, Giannoni B. Posterior Semicircular Canal Benign Paroxysmal Positional Vertigo Presenting with Torsional Downbeating Nystagmus: An Apogeotropic Variant[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2014, 34: 189-197.

[16] Califano L, Salafia F, Mazzone S, et al. Anterior canal BPPV and apogeotropic posterior canal BPPV: two rare forms of vertical canalolithiasis[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2014, 34: 189-197.

[17] Califano L, Melillo MG, Mazzone S, et al. "Secondary signs of lateralization" in apogeotropic lateral canalolithiasis[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2010, 30: 78-86.

[18] Korres S, Riga M, Balatsouras D, et al. Benign paroxysmal positional vertigo of the anterior semicircular canal: atypical clinical findings and possible underlying mechanisms[J]. *Int J Audiol*, 2008, 47: 276-282.

[19] Bertholon P, Bronstein AM, Davies RA, et al. Positional down beating nystagmus in 50 patients: cerebellar disorders and possible anterior semicircular canalolithiasis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72: 366-372.

[20] Balatsouras DG. Benign paroxysmal positional vertigo with multiple canal involvement[J]. *Am J Otolaryngol*, 2012, 33: 250-258.

[21] Andre's SV, Marcos RI, Sofía SP. Benign paroxysmal positional vertigo simultaneously affecting several canals: a 46-patient series[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, 270: 817-822.

[22] Pollak L, Michael T. Bilateral Posterior Canal Benign Paroxysmal Positional Vertigo Tends to Reoccur[J]. *Otol Neurotol*, 2019, 40: 946-950.

[23] Steddin S, Brandt T. Unilateral mimicking bilateral benign paroxysmal positioning vertigo[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994, 120: 1339-1341.

[24] Pollak L, Stryjer R, Kushnir M, et al. Approach to bilateral benign paroxysmal positioning vertigo[J]. *Am J Otolaryngol*, 2006, 27: 91-95.

[25] Caruso G, Nuti D. Epidemiological data from 2270 PPV patients[J]. *Audiol Med*, 2005, 3: 7-11.

[26] Asprella-Libonati G. Pseudo-spontaneous nystagmus: a new sign to diagnose the affected side in lateral semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2008, 28: 73-78.

[27] Horii A, Imai T, Mishiroy Y, et al. Horizontal canal type BPPV: bilaterally affected case treated with canal plugging and Lempert's maneuver[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2003, 65: 366-369.

[28] Califano L, Salafia F, Mazzone S, et al. Anterior canal BPPV and

apogeotropic posterior canal BPPV: two rare forms of vertical canalolithiasis[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2014, 34: 189-197.

[29] Korres S, Riga M, Balatsouras D, et al. Benign paroxysmal positional vertigo of the anterior semicircular canal: atypical clinical findings and possible underlying mechanisms[J]. *Int J Audiol*, 2008, 47: 276-282.

[30] Korres S, Riga M, Sandris V, et al. Canalolithiasis of the anterior semicircular canal (ASC): treatment options based on the possible underlying pathogenetic mechanisms[J]. *Int J Audiol*, 2010, 49: 606-612.

[31] Ogawa Y, Suzuki M, Otsuka K, et al. Positional and positioning down-beating nystagmus without central nervous system findings[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2009, 36: 698-701.

[32] Yang X, Ling X, Shen B, et al. Diagnosis strategy and Yacovino maneuver for anterior canal-benign paroxysmal positional vertigo[J]. *J Neurol*, 2019, 266: 1674-1684.

[33] Rossi Izquierdo M, Soto Varela A, Santos Pérez S, et al. Association between endolymphatic hydrops and benign paroxysmal positional vertigo: coincidence or causality[J]? *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2009, 60: 234-237.

[34] Katsarkas A. Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV): idiopathic versus post-traumatic[J]. *Acta Otolaryngol*, 1999, 119: 745-749.

[35] Si L, Ling X, Li Z, et al. Clinical characteristics of patients with multi-canal benign paroxysmal positional vertigo[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2022, 88: 89-100.

[36] Buttner U, Helmchen C, Brandt T. Diagnostic criteria for central versus peripheral positioning nystagmus and vertigo: a review[J]. *Acta Otolaryngol*, 1999, 119: 1-5.

[37] Luzeiro I, Luís L, Gonçalves F, et al. Vestibular Migraine: Clinical Challenges and Opportunities for Multidisciplinary[J]. *Behav Neurol*, 2016, 2016: 6179805.

[38] Brevern M, Radtke A, Clarke AH, et al. Migrainous vertigo presenting as episodic positional vertigo[J]. *Neurology*, 2004, 62: 469-472.

[39] El-Badry MM, Samy H, Kabel AM, et al. Clinical criteria of positional vertical nystagmus in vestibular migraine[J]. *Acta Otolaryngol*, 2017, 137: 720-722.

[40] 潘宋斌, 孙永海, 姜树军. 前庭性偏头痛的诊治进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2022, 21: 157-160.

[41] Beh SC, Masrour S, Smith SV, et al. The spectrum of vestibular migraine: clinical features, triggers, and examination findings[J]. *Headache*, 2019, 59: 727-740.

[42] 唐小武, 黄秋红, 区永康. 轻嵴帽: 解释持续向地性变向性位置性眼震的新理论[J]. *中华耳科学杂志*, 2016, 14: 469-472.

[43] Kim CH, Pham NC. Density difference between perilymph and endolymph: A new hypothesis for light cupula phenomenon[J]. *Med Hypotheses*, 2019, 123: 55-59.

[44] Kim CH, Shin JE, Shin DH, et al. "Light cupula" involving all three semicircular canals: A frequently misdiagnosed disorder[J]. *Med Hypotheses*, 2014, 83: 541-544.

(本文编辑:唐颖馨)