

精神分裂症阴性症状的治疗

崔 鹏 综述 本刊审校

中图分类号: R749.3

文献标识码: B

doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.03.035

精神分裂症(Schizophrenia, Sch)是一种常见的病因尚未完全阐明的精神疾病。常伴有思维、知觉、情感和行为等多方面的障碍以及精神活动与环境的不协调。Sch 的临床症状可大致分为阳性症状,如:幻觉、妄想、紧张综合征等,以及阴性症状,主要为思维贫乏、情感淡漠、意志减退、动作迟缓和社会退缩。

目前对于 Sch 患者的治疗手段仍以药物为主,但治疗目的已由单纯的改善患者的精神症状转变为让患者重新回归社会,并提高生活质量。而影响患者回归社会的主要障碍即来自于 Sch 的阴性症状,该类症状主要妨碍患者的表达、理解、操作、学习等各个方面的功能。可见,达到上述治疗目的的关键是如何改善患者的阴性症状。

统计近 100 项双盲对照研究发现,抗精神病药能对 50%~80% 的 Sch 阳性症状有明显疗效,但对阴性症状却无定论^[1]。但是在 20 世纪 90 年代推出了非典型抗精神病药物利培酮,紧随利培酮之后,奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、齐拉西酮、氨磺必利等药物也很快上市,形成了第二代抗精神病药物。第二代抗精神病药物与第一代抗精神病药物相比,它们既能治疗阳性症状,又能部分地改善患者的认知障碍,并且能够提高患者的生活质量。目前大多数学者认为第二代抗精神病药的药理学基础是选择性阻滞 5-HT_{2D2} 受体,这极有可能与之对阴性症状疗效优于第一代抗精神病药有关。Sch 的阴性症状与额叶及额前叶皮质 DA 活性下降及 5-HT 机制有关。有学者通过临床和实验室研究发现,抗抑郁药对 5-HT 系统的作用可改善抑郁、焦虑等症状,而对 NE 系统的作用则可改善疲劳、注意缺损、信息处理减慢、精神运动性迟滞等临床症状。因此很多临床医生开始尝试在 Sch 阴性症状的治疗中使用抗抑郁药物。

据此,临床医生针对第二代抗精神病药物及抗

抑郁剂的药理作用展开了大量的临床研究。目前临床对 Sch 阴性症状的药物治疗的研究大致分为:单用第二代抗精神病药物、抗精神病药物联合抗抑郁剂、两种抗精神病药联合使用等。各种药物治疗方法各有利弊。且目前的研究存在一定的问题,如入组标准不统一,研究时间较短,且对于首发患者的研究较少等。本文用文献回顾法来对 Sch 阴性症状的治疗研究结果做一个综述,以期为临床用药以及后续研究提供参考。

1 单用第二代抗精神病药物

邝云航等^[2]研究显示氨磺必利对治疗 Sch 阴性症状有一定疗效,且较低剂量即能明显改善阴性症状为其突出特点,但由于阴性症状组用药剂量较低,最大用量在 300mg/d,故阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)减分率均未能达到痊愈标准,在今后的研究中可适当增加药物剂量,再观察药物疗效及症状缓解情况。白慧丽等^[3]研究表明利培酮在治疗阴性症状方面疗效优于奋乃静。谢子任^[4]同样认为在 PANSS 量表中,阴性症状减分率利培酮组明显优于氯丙嗪组。上述研究中未关注利培酮对于患者的内分泌系统的副作用,且抗精神病药物稳定起效常需较长时间,为期 8 周的研究时间,往往不能充分发现药物对躯体多系统的影响,如内分泌系统等,而这恰恰是目前大多临床医生及患者对抗精神病药物所密切关注的方面。王鹏等^[5]的研究显示,阿立哌唑和奥氮平对精神分裂症阴性症状均有效。该研究结果与张继涛等^[6]的研究结果基本一致,但是张继涛等人的研究显示阿立哌唑组治疗第 8 周末阴性症状评分低于奥氮平组,差异均有统计学意义,提示随着治疗时间的延长,阿立哌唑改善阴性症状更显著。安孝群等^[7]的研究表明,阿立哌唑与利培酮两药疗效相当,但是阿立哌唑对意志缺乏注意障碍因子的疗效优于利培酮。赵长印等^[8]的研究结果显示齐拉西酮与利培

作者单位:300222 天津市安定医院

通信作者:崔 鹏, E-mail: cplwp@163.com

酮均为安全有效的非典型抗精神病药物,但齐拉西酮对阴性症状改善较好,极少出现锥体外系反应和内分泌异常。

2 抗精神病药物联合抗抑郁药

吴永辉等^[9] 研究结果显示,联合使用西酞普兰治疗阴性症状,治疗 8 周后, PANSS 总分, 阴性因子分与治疗前比较差异有统计学意义。治疗 12 周后, 情感迟钝、情感退缩、情感交流障碍、被动淡漠及社交退缩因子分均显著下降。于晶妮^[10] 同样认为合并西酞普兰对精神分裂症阴性症状以及认知功能情感方面均有良好的疗效, 优于单用奥氮平治疗者。张加明等^[11] 认为阿立哌唑合并米氮平治疗精神分裂症阴性症状可改善依从性, 提高疗效, 并具有较高的安全性。该结论与赵黎荣^[12] 的研究结果一致。陶锋等^[13] 在研究首发 Sch 患者阴性症状的治疗中得到结论: 利培酮联合米氮平治疗 Sch 阴性症状较单用利培酮疗效好, 两者不存在有的导致副反应显著增加的药物相互作用。既往的研究中对研究对象入组没有限定于首发患者, 混杂因素较多, 该研究针对首发患者进行研究, 更好地控制了混杂因素, 结果更为可靠。曹德^[14] 的研究结果显示: 利培酮联合舍曲林对阴性症状有明显的改善作用, 并且在治疗过程中安全性高。陈燕等^[15] 同样认为应用舍曲林的 Sch 患者在病情总估计、社会能力、社会兴趣方面恢复良好, 延缓了病情衰退, 改善了患者的社会功能, 提高了患者的生活质量。唐岩等^[16] 的研究也表明舍曲林合并氯氮平在改善 Sch 阴性症状方面安全有效。

3 两种抗精神病药物联合应用

阿立哌唑既是 DA 突触后受体的拮抗剂也是 DA 突触前自身受体的激动剂, 因此也称为 DA 系统平衡剂或稳定剂, 也有学者称之为第三代抗精神病药。在治疗精神分裂症时, 它能下调亢进的 DA 活性, 改善阳性症状; 上调兴奋状态的 DA 神经元, 改善阴性症状和认知功能; 同时维持正常的 DA 功能。徐红霞等^[17] 将喹硫平与阿立哌唑联合应用治疗 Sch 阴性症状, 认为合用阿立哌唑能够更明显地改善阴性症状, 同时不增加不良反应。李冰等^[18] 在研究奥氮平与阿立哌唑联合使用治疗 Sch 时得出结论: 对于单用奥氮平, 合用阿立哌唑对于缓解精神分裂症

阴性症状疗效更好, 安全性更高。孙蔚华等^[19] 同样用阿立哌唑与氯氮平联合使用治疗 Sch 的阴性症状, 他们认为, 理论上氯氮平和阿立哌唑在药理上具有协同作用, 氯氮平合用阿立哌唑能够显著改善精神分裂症症状, 同时能够降低因氯氮平产生的不良反应, 提高患者用药依从性, 缩短疗程, 降低用药量, 降低治疗成本, 其研究结果同样显示联合使用阿立哌唑比单独使用氯氮平临床效果好。

4 其 他

根据中医“五神藏”理论, Sch 阴性症状应与“脾”和“肾”有关^[20], 康玉春等^[21] 利用健脾补肾的方法治疗 Sch 的阴性症状, 比较单用氯丙嗪及合并使用健脾补肾合剂的临床疗效, 结果显示合用健脾补肾合剂组阴性症状改善更明显, 但作用机制尚待进一步研究。孟根花等^[22] 选取使用抗精神病药物治疗 12 周无效的以阴性症状为主的精神分裂症患者, 在其原治疗的基础上加用蒙药方剂珍宝丸, 结果显示加用珍宝丸后, 阴性症状明显改善。杨俊伟等^[23] 利用复方阿胶浆辅助治疗 Sch 阴性症状, 同样取得了良好的疗效。郭艳梅等^[24] 利用平心定志汤合并维思通治疗阴性症状为主 Sch 的对照研究中, 观察到在治疗第 4 及第 8 周末时, 各时点的临床疗效研究组均明显优于对照组; 在治疗第 12 周末, 研究组维思通临床用药的剂量显著低于对照组, 不但降低了抗精神病药的剂量, 在改善 Sch 的阴性症状方面, 可使起效速度和最大疗效在单用维思通的基础上进一步提高, 而且还降低了高量使用维思通带来的相关副作用。但是该研究还表明单用平心定志汤对 Sch 阳性症状无明显疗效。除了合并使用中药治疗外, 顾君等^[25] 用氯氮平合并美金刚, 吴盛荧等^[26] 加入了镜面反射训练, 吴越等^[27] 还利用重复经颅磁刺激, 治疗 Sch 的阴性症状同样取得了不错的疗效。但由于相关研究较少, 其研究结果需要进一步证实。

综上所述, Sch 的阴性症状较阳性症状不显著, 但是预后更差、社会功能受损更严重。虽然精神药理学工作者一直在尝试和努力, 但阴性症状的治疗方面仍未有明显的进步。目前有很多关于 Sch 阴性症状治疗的研究, 但尚无定论。目前对于 Sch 阴性症状的研究中, 还存在一定的缺陷, 如大多研究的研

研究对象均非首发患者,混杂因素较多。对于入组标准不是十分统一,如诊断标准的不同、年龄界限不同、症状评定量表不同、相同评定量表入组分值不同等,这些因素会对研究结果的比较造成一定的影响。对于研究的时间也不统一,大多将研究时间定为 8 周至 12 周不等,但是部分抗精神病药物副作用的出现是在长期服用的基础上出现的,如利培酮、奥氮平对于内分泌系统的影响等,提示部分研究对于合并用药不会增加不良反应的结论需要进一步研究以证实。对于联合用药如抗精神病药联合抗抑郁剂等是否会增加药物不良反应仍需进一步研究。

临床试验在病理生理学机制研究上的局限性使我们对长期预后的判断更多的是基于短期科研观察基础上的推论。因此,结合动物模型的研究,如药物对突触可塑性、神经发生的影响,更利于我们对此有深入透彻的理解。

参 考 文 献

- [1] 沈渔邨. 精神病学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社 2009: 527.
- [2] 邝云航, 李小芳, 钟潇汽, 等. 氯氮平治疗精神分裂症 40 例临床疗效初探[J]. 精神医学杂志 2009, 22(3): 180-181.
- [3] 白慧丽, 颜淑环, 郑素娟, 等. 利培酮与奋乃静治疗 64 例女性精神分裂症对照研究[J]. 中国民康医学 2010, 3(22): 534-535.
- [4] 谢子任. 氯丙嗪和利培酮治疗精神分裂症的疗效观察[J]. 中国当代医药 2009, 10(19): 45-47.
- [5] 王鹏, 杨世昌, 杨勇锋, 等. 阿立哌唑与奥氮平治疗精神分裂症阴性症状的疗效[J]. 职业与健康 2012, 5(9): 1148-1150.
- [6] 张继涛, 王艳红, 刘亚丽, 等. 阿立哌唑治疗精神分裂症阴性症状的临床观察[J]. 临床合理用药 2012, 6(5): 69-70.
- [7] 安孝群, 陈优, 伍毅, 等. 阿立哌唑与利培酮治疗住院精神分裂症患者的对照研究[J]. 四川精神卫生 2012, 25(4): 219-221.
- [8] 赵长印, 张君, 林正华, 等. 齐拉西酮与利培酮治疗以阴性症状为主的精神分裂症对照研究[J]. 精神医学杂志 2012, 25(4): 286-288.
- [9] 吴永辉, 许维森. 联用西酞普兰治疗精神分裂症阴性症状疗效分析[J]. 临床精神医学杂志 2009, 19(1): 46-47.
- [10] 于晶妮. 奥氮平合并西酞普兰治疗精神分裂症阴性症状的疗效观察[J]. 中国社区医师·医学专业 2012, 14(18): 78.
- [11] 张加明, 安丰胜, 王贤玲, 等. 阿立哌唑合并米氮平治疗精神分裂症阴性症状对照研究[J]. 临床精神医学杂志 2012, 22(6): 425.
- [12] 赵黎荣. 阿立哌唑合并米氮平治疗精神分裂症阴性症状疗效观察[J]. 中国保健营养 2012, 22(12): 5257.
- [13] 陶锋, 孙晓斐. 利培酮联合米氮平治疗首发精神分裂症阴性症状的疗效观察[J]. 海峡药学 2012, 24(2): 133-134.
- [14] 曹德. 利培酮联合舍曲林治疗精神分裂症的疗效分析[J]. 中国医药指南 2012, 12(10): 253-254.
- [15] 陈燕, 徐静, 王德刚, 等. 氯氮平联合舍曲林治疗精神分裂症阴性症状的疗效及护理方法[J]. 求医问药 2012, 10(7): 187-188.
- [16] 唐岩, 张铁杰, 付荣, 等. 氯氮平合并舍曲林治疗精神分裂症阴性症状的疗效[J]. 现代预防医学 2013, 40(2): 379-381.
- [17] 徐红霞, 史玲, 杨云龙, 等. 合用阿立哌唑及单用喹硫平治疗精神分裂症对照研究[J]. 中国健康心理医学杂志 2013, 21(1): 8-10.
- [18] 李冰, 王丽娜, 周国庆, 等. 奥氮平单用与合并阿立哌唑治疗精神分裂症患者的对照研究[J]. 临床精神医学杂志 2012, 22(6): 411-412.
- [19] 孙蔚华, 陈彦, 王魁元, 等. 氯氮平合并阿立哌唑治疗精神分裂症阴性症状临床研究[J]. 中国民康医学 2012, 21(21): 2592-2594.
- [20] 贾竑晓, 唐永怡, 张继志, 等. 中医“五神藏”理论的认知心理学内涵及其精神科临床应用[J]. 北京中医药大学学报 2000, 23(Suppl 1): 1-3.
- [21] 康玉春, 贾晓, 朱虹, 等. 健脾补肾法治疗精神分裂症阴性症状的临床观察[J]. 首都医科大学学报 2012, 33(3): 307-310.
- [22] 孟根花, 李浩军, 包玉荣, 等. 珍宝丸对精神分裂症阴性症状的作用[J]. 中国医药导报 2012, 9(9): 110-114.
- [23] 杨俊伟, 王延军, 王忠, 等. 复方阿胶浆辅助治疗精神分裂症阴性症状临床观察[J]. 云南中医中药杂志 2012, 33(4): 37-38.
- [24] 郭艳梅, 刘叶红, 李玉欣, 等. 平心定志汤合并维思通治疗阴性症状为主精神分裂症的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(33): 3649-3651.
- [25] 顾君, 吴越, 汤莉. 氯氮平联合美金刚治疗精神分裂症阴性症状对照研究[J]. 临床精神医学杂志 2012, 22(4): 261-263.
- [26] 吴盛荧, 官方萍, 刘晓群, 等. 镜面反射训练对精神分裂症患者阴性症状的疗效观察[J]. 中外医学研究 2012, 5(166): 42-43.
- [27] 吴越, 季萍, 汤莉, 等. 重复经颅磁刺激对慢性精神分裂症阴性症状的疗效[J]. 中国康复 2012, 6(27): 227-228.

(收稿日期: 2013-11-12)