

氯氮平联合阿立哌唑对长期住院精神分裂症患者疗效及认知功能的影响

韩 勇 卞清涛

【摘要】目的 探讨氯氮平联合阿立哌唑对长期住院精神分裂症患者的疗效及对认知功能的影响。方法 将 67 例符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10) 诊断标准的长期住院精神分裂症患者随机分为治疗组和对照组, 两组实际完成研究各 31 例。治疗组给予氯氮平联合阿立哌唑治疗, 对照组仅给予常规剂量氯氮平治疗, 疗程 12 周; 采用阳性与阴性症状量表(PANSS) 评定疗效, 采用威斯康星卡片(WCST) 评定认知功能。结果 治疗 12 周后, 治疗组 PANSS 总评分、阴性症状评分较治疗前低, 差异均有统计学意义($P < 0.01$); WCST 评定总正确数、正确率、持续反应数、持续错误数、分类数均优于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组 PANSS 总评分、阳性症状评分、阴性症状评分与治疗前比较差异均无统计学意义($P > 0.05$); WCST 评定总正确数、正确率、持续反应数、持续错误数、分类数与治疗前比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 氯氮平联合阿立哌唑治疗对改善长期住院精神分裂症患者的阴性症状及认知功能的效果可能优于单一使用氯氮平治疗。

【关键词】 阿立哌唑; 氯氮平; 精神分裂症; 认知功能

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.02.011

Effects of clozapine combined with aripiprazole on the symptoms and cognitive function of long-term schizophrenic inpatients

HAN Yong¹, BIAN Qing-tao²

¹The Shijingshan District of Beijing Wulituo Hospital Beijing 100042, China

²Beijing Huilongguan Hospital Beijing 100096, China

【Abstract】Objective To explore the effects of clozapine combined with aripiprazole on efficacy and cognitive function for long-term schizophrenic inpatients. **Methods** 67 long-term schizophrenic inpatients were randomly divided into study group and control group. 31 patients in each group completed the study. The study group were treated with clozapine combined with aripiprazole and the control group were given clozapine in regular dose. The course of treatment was 12 weeks. Clinical efficacy was assessed by Positive and Negative Symptom Scale (PANSS), while cognitive function were evaluated by Wisconsin Card Sorting Test (WCST). **Results** At the end of the treatment, total scores of PANSS and negative symptoms score decreased significantly ($P < 0.001$) and Response Correct (RC), RC%, Response Perseverative (RP), Response Perseverative Errors (RPE) and Categories Completed (CC) of WCST were significantly improved when compared with those at baseline in the study group ($P < 0.05$). There was no significant decrease occurred in total scores of PANSS, negative symptoms score and positive symptoms score ($P > 0.05$) and no significantly improvement occurred in RC, RC%, RP, RPE and CC of WCST when compared with those at baseline in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** These findings suggest that clozapine combined with aripiprazole effectively improve the negative symptoms and cognitive functions in long-term schizophrenic inpatients.

【Key words】 Aripiprazole, Clozapine, Schizophrenia, Cognitive function

精神分裂症是一种慢性迁延性精神疾病, 而阴性症状对社会功能影响较大, 且多伴有认知功能受损^[1], 从而导致精神分裂症患者长期住院率居高不下。氯氮平为精神分裂症治疗的二线用药, 但其疗

效确切, 为最有效的抗精神病药物, 而且价格低廉, 在基层医院中使用广泛, 其对阴性症状的改善作用有限, 对认知功能有一定的影响。有报道阿立哌唑通过独特的药理机制缓解阴性症状, 对认知功能的恢复有较好的疗效。本研究将探索氯氮平合并阿立哌唑对长期住院精神分裂症患者的疗效及其认知功能的影响。

作者单位: 100042 北京石景山区五里坨医院(韩勇); 北京回龙观医院(卞清涛)

通信作者: 韩勇, E-mail: yisheng_009@163.com

1 对象与方法

1.1 对象 为 2013 年 1 月 - 2014 年 7 月在北京市石景山区五里坨医院的住院精神分裂症患者。入组标准: 符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD - 10) 诊断标准, 病程 ≥ 5 年; 目前单独使用氯氮平维持治疗; 年龄 18 ~ 50 岁; 能够在威斯康星卡分类测试卡片 (Wisconsin Card Sorting Test, WCST) 指导下独立完成测验。排除标准: 严重躯体、脑器质性疾病、癫痫、酒精或精神活性物质滥用者。符合入组排除标准共 67 例, 其中男性 39 例, 女性 28 例, 平均年龄 (37.09 \pm 5.27) 岁, 平均病程 (12.33 \pm 4.95) 年, 氯氮平剂量 75 ~ 325mg/d, 平均剂量 (233.82 \pm 76.29) mg/d。对照组脱落 2 例, 治疗组脱落 3 例, 两组实际完成研究各 31 例, 对照组男性 19 例, 女性 12 例, 平均年龄 (36.71 \pm 5.72) 岁, 总病程 (12.97 \pm 5.33) 年。治疗组男性 18 例, 女性 13 例, 平均年龄 (37.81 \pm 5.00) 岁, 平均病程 (11.94 \pm 4.85) 年。两组性别、年龄、病程及 PANSS 总评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法 对照组维持氯氮平治疗, 剂量不变。治

疗组使用交叉重叠的换药方法, 在 8 周内, 治疗组根据病情及耐受性合并使用阿立哌唑 5 ~ 20mg/d, 氯氮平适当减量, 维持在 25 ~ 275mg/d, 疗程 12 周, 观察期间不合用其它抗精神病药。

1.3 评定方法 分别于基线期及治疗后第 12 周末使用阳性和阴性症状量表 (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) 评定临床疗效。使用单盲法由两名经过量表培训的临床主治医师评定, 一致性检验 ICC 值 0.81。所有患者在基线期及治疗后第 12 周末使用 WCST 评定其认知功能, 观察指标: a. 总正确数; b. 正确率; c. 持续反应数; d. 持续错误数; d. 分类数。

1.4 统计方法 使用 SPSS11.5 软件对数据进行统计学分析, 计量资料使用 t 检验, 计数资料使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后 PANSS 评分及因子分比较 治疗组第 12 周末 PANSS 总评分、阴性症状评分均低于基线期 ($P < 0.001$), 阳性症状评分组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 对照组第 12 周末 PANSS 总评分、阳性症状评分/阴性症状评分与基线期比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后 PANSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组 别	时 间	PANSS 评分		
		总评分	阳性症状评分	阴性症状评分
治疗组 (n = 31)	基线期	68.97 \pm 7.36	14.74 \pm 3.09	23.48 \pm 3.39
	入组 12 周	64.13 \pm 5.27	14.65 \pm 2.35	20.52 \pm 3.26
	t	4.362	0.201	4.188
	P	<0.001	0.842	<0.001
对照组 (n = 31)	基线期	69.68 \pm 8.50	14.45 \pm 4.52	24.32 \pm 4.40
	入组 12 周	67.81 \pm 7.70	14.65 \pm 3.30	23.29 \pm 4.30
	t	0.828	-0.193	1.027
	P	0.414	0.849	0.312

2.2 治疗前后两组 WCST 比较 治疗组总正确数、正确率、持续反应数、持续错误数、分类数较前改善, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。而对照组总

正确数、正确率、持续反应数、持续错误数、分类数与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 WCST 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	时 间	WCST 评分				
		总正确数	正确率	持续反应数	持续错误数	分类数
治疗组 (n = 31)	基线期	82.71 \pm 11.52	75.67 \pm 8.29	15.55 \pm 8.46	12.15 \pm 5.25	4.12 \pm 0.63
	入组 12 周	77.26 \pm 10.24	79.22 \pm 6.71	10.61 \pm 5.57	9.55 \pm 3.45	4.90 \pm 0.40
	t	2.367	-2.302	3.627	2.722	-3.321
	P	0.025	0.028	0.001	0.011	0.002

续表 2:

	基线期	82.48 ± 9.45	74.19 ± 8.62	15.68 ± 8.92	12.13 ± 5.63	4.42 ± 0.89
对照组	入组 12 周	86.48 ± 9.45	76.07 ± 5.93	14.32 ± 5.81	11.23 ± 3.76	4.65 ± 0.67
(n = 31)	t	-1.704	-0.992	0.737	0.702	-1.157
	P	0.099	0.329	0.467	0.488	0.256

3 讨 论

WCST 是一种反映认知功能状况的神经心理学测验,它能有效地反映被试的抽象概括、工作记忆、认知过程的转移等方面的能力,对认知水平进行客观、综合的评估^[2]。本研究发现氯氮平联合阿立哌唑片可以提高 WCST 的成绩,表明氯氮平联合阿立哌唑片在改善认知方面优于单独使用氯氮平。认知功能受损是精神分裂症的重要症状,也是预测精神分裂症患者远期预后的一项重要指标^[3],这种受损反应了额叶、海马等脑区功能的损坏,以往的研究主要关注乙酰胆碱、GABA 的缺陷,氯氮平由于其较强的抗胆碱能作用而影响认知功能。最近的研究发现 5-HT_{1A} 受体通过间接影响上述神经递质,或者通过影响生长因子起到改善认知的作用^[4]。联合使用可以减少氯氮平的使用剂量,减少氯氮平导致的抗胆碱能以及过度镇静的副作用,从而更加有效地改善认知功能。

阿立哌唑是 D₂ 和 5-HT_{1A} 受体的部分激动剂,也是 5-HT_{2A} 受体的拮抗剂。在中脑皮质却有独特的 D₂ 受体部分激动作用,能够调节 DA 水平却不完全阻断 D₂ 受体,对胆碱能受体无明显作用^[5]。也有研究认为精神分裂症患者认知功能受损与海马的功能缺陷有关,而阿立哌唑通过激活 5-HT_{1A} 受体促进海马齿状回神经元的再生^[6],从而改善认知功能。

治疗组治疗前后阴性症状改善,氯氮平联合阿立哌唑片在改善阴性症状方面优于单独使用氯氮平,国外有研究发现,在使用氯氮平治疗的难治性精神分裂症患者中使用阿立哌唑作为增效剂,可改善阴性症状^[7]与本研究结果类似。精神分裂症的阴性症状与前额叶 DA 功能低下和 5-HT 功能亢进有关,阿立哌唑为 D₂ 受体的部分激动剂,也是 5-HT_{2A} 受体的拮抗剂。其独特的药理作用机制,与氯氮平起协同作用,提高了对阴性症状改善的疗效。高剂量氯氮平较强的镇静作用在一定程度上抑制了患者大脑警醒度及主观能动性,使患者多卧少动,反应迟钝,回避社交,加重患者阴性症状,联用阿立哌唑后氯氮平使用剂量减小,可改善患者的阴性症状^[8-9]。

治疗组有 3 例患者病情恶化,表现为阳性症状

加重而未完成观察,国外有个案报道,发现阿立哌唑合并氯氮平会加重幻觉、妄想症状^[10]。故联合治疗有一定的风险,可能与阿立哌唑片的部分多巴胺受体激动作用有关,提请高度重视。

综上所述,氯氮平合并小剂量阿立哌唑治疗,可改善长期住院精神分裂症患者的阴性症状和认知功能。本研究的不足之处在于研究时间相对较短,未对氯氮平合并阿立哌唑治疗的长期疗效进行观察,此外评估工具较单一,今后的研究可使用更多的认知功能评估工具,进行长期的随访观察。本研究仅探讨了氯氮平与阿立哌唑联合应用对认知功能的影响,但该影响是由于减少氯氮平剂量还是加用阿立哌唑的作用,或是二者共同的作用,未做进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Medalia A, Lim R. Treatment of cognitive dysfunction in psychiatric disorders [J]. J Psychiatr Pract 2004, 10(1): 17-25.
- [2] 赵靖平, 杨德森. 精神分裂症认知功能的研究进展 [J]. 中华精神科杂志, 1998, 31(1): 58-60.
- [3] Addington J, Addington D. Cognitive functioning in first episode schizophrenia [J]. Rev Psychiatr Neurosci 2002, 27(3): 188-192.
- [4] Meltzer HY, Sumiyoshi T. Does stimulation of 5-HT(1A) receptors cognition in schizophrenia? [J]. Behav Brain Res 2008, 195(1): 98-102.
- [5] 吴仁荣, 李乐华. 新型抗精神病药物: 阿立哌唑 [J]. 国外医学精神病学分册 2004, 31(3): 177-179.
- [6] Schreiber R, Newman-Tancredi A. Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5-HT(1A) receptor activation [J]. Neurobiol Learn Mem 2014, 110: 72-80.
- [7] Chang JS, Ahn YM, Park HJ et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Clin Psychiatry 2008, 69(5): 720-731.
- [8] 梁映, 刘敏东. 阿立哌唑联合小剂量氯氮平对以阴性症状为主的精神分裂症患者认知功能的影响 [J]. 内科 2014, 4(2): 118-119.
- [9] 林瑞明, 杨甫德, 谭云龙. 国产阿立哌唑治疗精神分裂症的临床观察 [J]. 神经疾病与精神卫生 2007, 7(3): 213-215.
- [10] Avari J, Mahgoub N, Alexopoulos GS. Adding aripiprazole to clozapine worsened delusions and hallucinations: a case report [J]. J Clin Psychopharmacol 2011, 31(4): 528-531.

(收稿日期: 2015-04-09)