

奥氮平联合丙戊酸镁缓释片治疗难治性精神分裂症的随机对照试验

徐良雄 高 卉 刘祖松 曾德志 黄翠萍

(湖北科技学院附属第二医院 湖北 咸宁 437100)

通信作者: 黄翠萍, E-mail: 476988838@qq.com)

【摘要】目的 探讨奥氮平片联用丙戊酸镁缓释片对难治性精神分裂症的临床疗效和认知功能的影响。**方法** 选择 2014 年 6 月 - 2015 年 12 月湖北科技学院附属第二医院精神科收治的符合《国际疾病分类第 10 版》(ICD-10) 诊断标准的住院难治性精神分裂症患者为研究对象, 共 100 例, 按照随机数字表法分为研究组和对照组各 50 例, 研究组给予奥氮平联合丙戊酸镁缓释片治疗, 对照组给予奥氮平联合安慰剂治疗, 两组疗程均为 3 个月。在治疗前、治疗后半月、1 月、2 月、3 月采用改良版威斯康星卡片分类测试(M-WCST)、阳性和阴性症状量表(PANSS)和副反应量表(TESS)分别评定患者的认知功能改善、临床疗效和不良反应。**结果** 治疗 3 个月后, 研究组 PANSS 总评分、阴性症状评分较治疗前低($t=2.364, 1.268, P$ 均 <0.01), M-WCST 错误数、持续错误数、非持续错误数各因子评分和总评分均较治疗前低($t=0.365 \sim 4.116, P$ 均 <0.01); 对照组 PANSS 总评分、各条目评分、M-WCST 各项目评分与治疗前比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。治疗 3 个月后, 研究组 M-WCST 正确数、正确分类数高于对照组($t=2.369, 5.118, P$ 均 <0.01), M-WCST 错误数、持续错误数、非持续错误数低于对照组($t=1.368 \sim 5.118, P$ 均 <0.01)。两组不良反应发生率差异无统计学意义($t=-1.261, P >0.05$)。**结论** 奥氮平联合丙戊酸镁缓释片对长期住院难治性精神分裂症患者的疗效优于奥氮平联合安慰剂, 前者能改善认知功能。

【关键词】 丙戊酸镁缓释片; 难治性精神分裂症; 疗效; 认知功能

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.01.011

Olanzapine combined with magnesium valproate sustained-release tablets for patients with refractory schizophrenia: a randomized controlled trial

XU Liang-xiong, GAO Hui, LIU Zu-song, CENG De-zhi, HUANG Cui-ping*

(The Second Affiliated Hospital of Hubei Science and Technology College)

* Corresponding author: HUANG Cui-ping, E-mail: 476988838@qq.com

【Abstract】 Objective To explore clinical efficacy and cognitive function of olanzapine combined with magnesium valproate sustained release tablets for patients with treatment-resistant schizophrenia. **Methods** A total of 100 cases with hospitalized refractory spirit schizophrenia who met ICD-10 criteria in the Second Affiliated Hospital of Hubei Science and Technology College from June 2014 to December 2015 were included in the study. All patients were divided into study group ($n=50$) and the control group ($n=50$) according to the random number table method. The study group was given olanzapine combined with magnesium valproate sustained release tablets and the control group was given olanzapine combination with placebo. The course of treatment was 3 months in the two groups. Modified version of Wisconsin Card Sorting Test (M-WCST), Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) and Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) were used to evaluate the cognitive function, clinical efficacy and adverse reactions of patients before treatment, after treatment of half month, 1 month, 2 months and 3 months. **Results** After 3 months of treatment, the total scores of PANSS and negative symptom were lower than before treatment ($t=2.364, 1.268, P <0.01$) in study group, and the scores of error number, number of perseverative errors, non persistent error number and total score of M-WCST were lower than before treatment ($t=0.365 \sim 4.116, P <0.01$). There were no statistically significant difference compared with before treatment in the total and each factor score of PANSS, each factor score of M-WCST ($P >0.05$). After treatment, the correct number, correct classification number of the study group were higher than the control group ($t=2.369, 5.118, P <0.01$). The error number, number of perseverative errors, non persistent error number were lower than the control group ($t=1.368 \sim 5.118, P <0.01$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($t=-1.261, P >0.05$). **Conclusion** Olanzapine combined with magnesium valproate sustained release tablets is more effective than olanzapine combined with placebo for long-term hospitalization refractory schizophrenia patients, and the former can improve the cognitive function.

【Key words】 Magnesium valproate sustained release tablets; Refractory schizophrenia; Efficacy; Cognitive function

项目基金: 湖北省卫生计生政策类专项科研项目(WJ2015GB032)

难治性精神分裂症(treatment-refractory schizophrenia, TRS)是目前精神科临床治疗的一大困扰。治疗 TRS 最为有效的药物是氯氮平,但其有很多不良反应,目前规定为精神分裂症治疗的二线用药^[1]。有文献报道,奥氮平可以替代氯氮平在临床使用,疗效确切且无氯氮平的不良反应,其与丙戊酸镁缓释片联用,可改善患者认知功能并减少复发,从而促进患者回归社会^[2]。丙戊酸镁缓释片是目前市场唯一销售的有独特作用机制的抗精神病药^[3],从其药理作用分析,其代谢产物可促进大脑认知功能的恢复,改善认知功能的损害,可帮助 TRS 患者回归社会。本研究将探索奥氮平联合丙戊酸镁缓释片对 TRS 患者的疗效及认知功能的改善情况。

1 对象和方法

1.1 对象

以 2013 年 3 月-2014 年 3 月湖北科技学院附属第二医院精神科的住院患者为研究对象。入组标准:①符合《国际疾病分类第 10 版》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)精神分裂症诊断标准,同时符合 TRS 诊断标准^[4]:在以往足量足疗程的治疗方案中,至少 3 种以上不同化学结构药物的疗效不佳,或即使短时间内控制症状,但患者仍有可能病情复发或恶化;②患者以前未接受奥氮平和丙戊酸镁缓释片联合治疗,并且无明显的禁忌症;③年龄 20~60 岁,能够在测试人员的指导下完成测验;④阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)^[5]总评分 ≥ 60 分。排除标准:癫痫、严重躯体或器质性疾病、精神活性物质滥用、智力损害和衰退型患者、妊娠和哺乳期妇女。本研究获医院医学伦理委员会批准。患者家属均知情同意并签署知情同意书^[6]。符合入组排除标准的患者共 100 例,按照随机数字表法将分为研究组和对照组各 50 例。研究组男性 26 例,女性 24 例;年龄(36.45 ± 6.75)岁;病程(6.15 ± 3.84)年;身高(166.15 ± 12.05)cm,体重(59.25 ± 12.75)kg,体质指数(BMI)为(26.26 ± 3.45)。对照组男性 22 例,女性 28 例;年龄(38.35 ± 7.15)岁;病程(6.65 ± 3.75)年;身高(169.75 ± 10.15)cm,体重(56.45 ± 11.65)kg, BMI(28.34 ± 3.55)。治疗前两组 PANSS 总评分分别为(79.95 ± 5.48)分、(80.68 ± 5.47)分,差异无统计学意义($t = -4.368$, $P > 0.05$)。两组性别、年龄、病程、身高、体重差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

1.2 方法

1.2.1 试验设计

本项目为随机、三盲、平行对照研究设计,除项目实施负责人外,患者主治医师和发药护士、患者及患者家属、评分工作人员皆不知道分组及用药情况。

1.2.2 试验药物

丙戊酸镁缓释片(神泰,批次:20130304, 250 mg/片,湖南省湘中制药有限公司),奥氮平片(欧兰宁,批次:20130806, 10 mg/片,江苏豪森药业股份有限公司)。

1.2.3 治疗方法

两组患者均使用奥氮平治疗,入组前 1 周使用其他抗精神病药物者,利用药物递减和递加替换法则用奥氮平替换,入组前 1 周末使用抗精神病药物治疗者入组后直接采用奥氮平治疗,起始剂量 10 mg/d,2 周内剂量缓慢渐加至 20 mg/d,后根据患者的临床反应调整剂量,最高剂量可达 30 mg/d,分两次餐后顿服。同时,研究组给予丙戊酸镁缓释片,起始剂量 250 mg/d,1 周内加至 500 mg/d;对照组给予外观相似的安慰剂,是由淀粉制成,颜色、形状与丙戊酸镁缓释片一致的类药片,250 mg/片,与奥氮平之间无相互作用,对结果无影响,加量方法同丙戊酸镁缓释片。所有入组患者的治疗处方均为奥氮平联合丙戊酸镁缓释片,但丙戊酸镁缓释片和安慰剂由项目实施负责人员根据患者分组情况配发,其他人皆不知情,由非直接参与本研究的医师在研究结束后对患者进行量表评定和结果读取。研究期间不合并使用其他抗精神病药物、中成药及无抽搐电休克治疗(MECT),让所有患者都处于相同的治疗环境,对不良反应不预防性用药,出现后如患者不能耐受再酌情处理,整个治疗周期为 3 个月^[7-9]。

1.3 观察指标

采用改良版威斯康星卡片分类测试(modified version of Wisconsin Card Sorting Test, M-WCST)、PANSS 和副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)分别评定患者认知功能改善情况、临床疗效和不良反应。以上量表在研究对象入组时评定一次作为基线期评分,治疗后半月、1 月、2 月、3 月各评定一次,每月测量患者血、尿常规,血糖、肝、肾功能、血脂、电解质、心电图和 BMI。临床疗效的具体判

定指标为临床治疗有效率, 治疗有效率 = (显效例数 + 临床治愈例数) ÷ 总例数, 以 PANSS 评分减分率判定各个时间点结局临床疗效, 减分率 < 25% 为无效, 25% ≤ 减分率 < 50% 为好转, 50% ≤ 减分率 < 75% 为显效, ≥ 75% 为临床治愈。PANSS 评分减分率 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分 × 100%。量表由两名经过培训的主治医师评定, 最后进行预测评, 一致性检验 Kappa 值 > 0.90^[10-12]。

1.4 统计方法

采用 SPSS 18.0 进行统计分析。计量资料采用

t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验, 不同时点量表评分比较采用重复测量方差分析, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结 果

2.1 两组各结局指标临床疗效差异比较

治疗 2 周后, 两组病情均无明显缓解。治疗第 1、2、3 月末, 研究组的各时间点结局临床疗效均优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组各结局指标临床疗效比较

组 别	治疗 1 月 ^a				治疗 2 月 ^a				治疗 3 月 ^a			
	治愈	显效	好转	无效	治愈	显效	好转	无效	治愈	显效	好转	无效
研究组 (n=50)	4	13	24	9	7	15	26	2	26	15	7	2
对照组 (n=50)	1	8	16	25	3	9	20	18	4	10	16	20

注: ^a 研究组与对照组各结局指标差异比较 $P < 0.05$

2.2 两组 PANSS 评分比较

重复测量分析结果显示, 随着治疗时间的延长, PANSS 评分有随时间变化的趋势, 研究组与对照组相

比, 干预与时间存在交互效应且组间比较差异有统计学意义 ($t = 1.265, P < 0.01$), 两组治疗后 PANSS 总评分和各因子评分均较治疗前低; 两组同期比较, 研究组减分幅度大于对照组 ($P < 0.05$ 或 0.01)。见表 2。

表 2 两组 PANSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组 别	时 间	PANSS 评分			
		阳性症状	阴性症状	一般症状	总评分
研究组 (n=50)	治疗前	22.60 ± 2.74	22.47 ± 3.40	34.88 ± 3.54	79.95 ± 5.48
	半月末	20.28 ± 2.40 ^b	19.98 ± 3.36 ^b	30.18 ± 3.97 ^b	70.43 ± 5.82 ^b
	1 月末	17.73 ± 2.38 ^b	15.13 ± 3.00 ^b	25.20 ± 3.92 ^b	58.05 ± 5.98 ^b
	2 月末	12.78 ± 2.56 ^b	12.28 ± 2.09 ^a	20.98 ± 2.10 ^b	46.03 ± 4.22 ^b
	3 月末	11.30 ± 1.69 ^b	10.68 ± 1.52 ^a	19.28 ± 1.65 ^b	41.25 ± 2.27 ^b
对照组 (n=50)	治疗前	22.48 ± 1.81	23.25 ± 2.21	34.95 ± 4.58	80.68 ± 5.47
	半月末	21.98 ± 1.82	21.78 ± 1.82	32.65 ± 5.04	76.40 ± 6.10
	1 月末	19.58 ± 1.59	17.40 ± 3.16	29.25 ± 4.76	66.23 ± 5.83
	2 月末	15.00 ± 2.57	14.28 ± 2.18	23.93 ± 3.93	53.20 ± 5.72
	3 月末	13.33 ± 1.83	12.75 ± 1.89	21.40 ± 2.69	47.48 ± 3.34

注: 两组同期比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

2.3 两组 M - WSCT 评分比较

治疗前两组 M - WSCT 各项评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 3 个月后, 研究组的 M - WSCT 正确数、正确分类数高于治疗前 ($t = 1.369, 2.118, P < 0.01$), 而 M - WSCT 错误数、持续错误数、非持续错误数较治疗前低 ($t = 0.365 \sim 4.116, P < 0.01$);

对照组治疗 3 个月后的 M - WSCT 正确数、正确分类数、错误数、持续错误数、非持续错误数与治疗前差异无统计学意义 ($t = -3.118 \sim -0.369, P < 0.01$)。治疗 3 个月后, 研究组的 M - WSCT 正确数、正确分类数高于对照组 ($t = 2.369, 5.118, P < 0.01$); 而 M - WSCT 错误数、持续错误数、非持续错误数低于对照组 ($t = 1.368 \sim 5.118, P < 0.01$)。

表 3 两组 M-WSCT 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时点	M-WSCT 评分				
		正确数	错误数	持续错误数	非持续错误数	正确分类数
研究组 (n=50)	治疗前	24.16 ± 6.76	23.78 ± 7.16	17.24 ± 5.67	6.40 ± 3.34	3.68 ± 2.45
	2 月末	33.56 ± 7.14	14.68 ± 6.17	9.46 ± 3.12	4.51 ± 3.17	7.15 ± 3.12
	3 月末	35.18 ± 8.87 ^a	12.14 ± 5.67 ^a	8.06 ± 2.17 ^a	3.06 ± 2.98 ^a	8.24 ± 2.37 ^a
对照组 (n=50)	治疗前	24.14 ± 5.41	24.65 ± 7.18	14.67 ± 6.66	6.40 ± 3.34	3.36 ± 1.81
	2 月末	24.54 ± 6.18	24.23 ± 6.14	14.42 ± 5.18	5.51 ± 3.17	3.15 ± 1.62
	3 月末	25.16 ± 7.26 ^b	24.17 ± 5.56 ^b	14.34 ± 4.56 ^b	5.06 ± 2.98 ^b	3.08 ± 1.43 ^b

注: 同组治疗前后比较^a $P < 0.01$ 治疗后两组同期比较^b $P < 0.01$

2.4 两组不良反应比较

两组不良反应类型相似。研究组不良反应主要有活动减少 3 例,嗜睡 6 例,肝功能障碍 1 例,粒细胞减少 1 例,口干鼻塞 4 例,唾液增多 3 例,心动过速 3 例,体重增加 8 例,心电图异常 1 例,不良反应发生率为 60%;对照组主要有活动减少 4 例,嗜睡 7 例,口干鼻塞 5 例,唾液增多 4 例,心动过速 6 例,体重增加 5 例,粒细胞减少 1 例,不良反应发生率为 64%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($t = -1.261, P > 0.05$)。

3 讨 论

目前,抗精神病药物虽然在控制精神分裂症患者症状上有显著疗效,但在认知功能改善上,往往效果甚微,认知功能的损害导致社会功能和生活质量的严重下降,患者无法重返社会。故在选择用药时,如何选择或联合能改善认知功能的药物成为研究重点^[13-15]。

本研究结果表明,两组治疗后 M-WSCT(错误数,持续错误数,非持续错误数)评分均较治疗前低,PANSS 各因子评分和总评分均较治疗前低,表明两组的治疗对 TRS 均有一定疗效,而且疗效有累计效应,随着治疗时间延长疗效逐步提高,同时必须有足够的疗程^[16-17]。进一步分析发现,在治疗后各时点,研究组的临床疗效均优于对照组,M-WSCT(错误数,持续错误数,非持续错误数)及 PANSS 减分幅度也优于对照组,提示奥氮平联用丙戊酸镁缓释片治疗 TRS 不仅疗效更好,而且能够更大程度地改善患者的认知功能。安全性方面,两组不良反应类型相似,两组不良反应发生率分别为 60% 和 64%,差异无统计学意义,提示联用丙戊酸镁缓释片并不明显增加不良反应^[18-19]。

丙戊酸镁缓释片是一种作用机制独特的新型非

典型抗精神病药,主要通过增加脑内 GABA 水平,改善脑神经的 GABA 传递,抑制 GABA 氨基转移酶的活性,增加大脑突触间隙 GABA 含量,从而发挥作用^[20]。其具有生物利用度高、不良反应较少、血药浓度波动小等优点。本研究采用的是丙戊酸镁缓释片联合奥氮平治疗,从理论上分析,主要在改善患者认知和情感症状方面占优势,但实际评分发现,除了认知和情感症状外,阳性症状和其他的一般精神病理症状,研究组的改善程度也优于对照组。可能是因为奥氮平联合丙戊酸镁缓释片使 GABA 神经受体传递水平发生了生物学变化,从而抑制了 GABA 氨基转移酶的活性使认知功能得以改善,病情得以控制。

综上所述,奥氮平联用丙戊酸镁缓释片对难治性精神分裂症的疗效优于奥氮平联合安慰剂,但不增加安全风险,对患者的认知功能有改善。但本研究样本依然偏小,观察时间也偏短,因此,其结论期待更大样本更长时间的观察来验证,以针对临床个体化用药上提供参考依据。

参考文献

- [1] 汤庆军. 阿立哌唑与奥氮平对首发精神分裂症患者体质量及糖脂代谢影响的对比研究[J]. 精神医学杂志, 2011, 24(5): 348-349.
- [2] 周映平, 周东胜. 482 例门诊精神病患者使用药物情况分析[J]. 四川精神卫生, 2015, 28(2): 156-157.
- [3] 宋来云, 刘其贵, 龚坚, 等. 氯氮平和阿立哌唑单用或联用治疗难治性精神分裂症的疗效及安全性[J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(5): 330-332.
- [4] 郝伟, 于欣. 精神病学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 147-151.
- [5] 高良会, 王健, 孙秀丽, 等. 比较氯磺必利与利培酮治疗精神分裂症的疗效与安全性[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(9): 653-655.
- [6] 葛小锚, 胡健, 胡桐森. 奥氮平与氯丙嗪治疗精神分裂症急性期的对照研究[J]. 四川精神卫生, 2008, 21(1): 21-23.

[7] 李华芳. 精神药物临床研究常用量表[M]. 上海: 上海科技教育出版社 2011: 1-13, 122-124.

[8] 刘晓伟, 徐清, 张明廉, 等. 长期门诊精神分裂症患者的生活质量研究[J]. 中国健康心理学杂志 2014 22(6): 832-834.

[9] 陈贵明, 王超, 张朝彦. 电休克治疗对近期认知功能影响的相关因素[J]. 四川精神卫生 2001 14(4): 253-254.

[10] 王春雨, 储华. 奥氮平治疗老年痴呆伴发精神行为障碍临床研究[J]. 中国民康医学 2010 22(15): 1972-1973.

[11] 李舜伟. 认知功能障碍的诊断与治疗[J]. 中国神经精神疾病杂志 2006 32(2): 189-191.

[12] 向云. 精神分裂症与认知功能障碍[J]. 中华行为医学与脑科学杂志 2005 14(7): 620-622.

[13] Suppes T, Hirschfeld RM, Vieta E, et al. Quetiapine for the treatment of bipolar II depression: analysis of data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies [J]. World J Biol Psychiatry 2008 9(3): 198-211.

[14] Zimmermann G, Favrod J, Trieu VH, et al. The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis [J]. Schizophr Res 2005, 77(1): 1-9.

[15] Warman DM, Beck AT. Cognitive behavioral therapy for schizophrenia: an overview of treatment [J]. Cogn Behav Pract 2003, 10(3): 248-254.

[16] 姜诚勇, 陈军良, 田利萍. 阿立哌唑联合米氮平治疗难治性精神分裂症临床研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2013 21(5): 516-518.

[17] 韩勇, 卞清涛. 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[J]. 四川精神卫生, 2015 28(2): 131-133.

[18] 孙红梅. 奥氮平与精神分裂症患者血脂水平的临床观察[J]. 中国实用医药 2010 5(32): 102-103.

[19] 高帅, 张瑜良, 蔡丽莉, 等. 阿立哌唑联合奥氮平对精神分裂症患者体质量、糖脂代谢影响的研究[J]. 四川精神卫生, 2015 28(2): 127-130.

[20] 金卫东, 郭田生, 苗国栋, 等. 丙戊酸镁缓释片治疗双相障碍临床应用的专家共识[J]. 临床精神医学杂志 2012, 22(5): 289-292.

(收稿日期: 2015-12-29)

(本文编辑: 吴俊林)

医学论文表格的基本要求

表序表示表的序数,表题作为表格的名称,应准确、精炼地提示表格内容;针对性强,避免宽泛化,简洁不繁琐。

表头由横标目和纵标目组成。横标目位于表格左侧,说明横行各项的含义,好比是一个句子中的主语;纵标目位于表的上端,说明各纵栏统计指标的含义,好比是一个句子中的谓语,所有纵标目单位相同时,可将单位加括号写在表的右上方。

表身是表底线与标目线之间的部分,填写实验结果。数字一律用阿拉伯数字;其上下各行应以小数点对齐;其间夹有“~”、“±”、“/”号者,应以这些符号为准对齐。表格内全为文字时,可右顶格或居中列出。表格内文字应正确使用标点,但每段最后一律不使用标点。

点,但每段最后一律不使用标点。

表注或说明是对表设计或内容上未尽的问题的补充,在应加注的相应处加注符号,注释文字。表注包括对假设检验结果、标注文字的说明。表注一般位于表的底线之下。应注意的是,根据国家标准(GB1.1-2000)的规定,期刊将停用过去常用的“*、#、○、●、▲……”等符号作为图表中的注释符号,表注编号顺序应从左至右,从上到下用“a、b、c、d、e……”英文字母作为图标中的注释符号,置于右上角。

统一使用三线表。三线表形式简洁,一般只有三条线,即顶线、底线和栏目线,不用竖线、斜线,省略横分割线。顶线和底线用粗线,栏目线为细线。如下图所示。

表序 表题

总的横标目	总的纵标目(指标)(谓语)					
(纵标目:)	A	B	C	D	E	F
各行书写具体的横标目内容(主语)						

表体内书写与“总的纵标目”对应的绝对数或相对数

表注

《四川精神卫生》杂志编辑部