

利培酮口服液联合丙戊酸镁治疗 男性难治性精神分裂症的效果

李祎莹 钟远惠* 梁美娟 蔡丽莉 王 昭

(广州市民政局精神病院 广东 广州 510430)

* 通信作者: 钟远惠 E-mail: zyhxh001@163.com

【摘要】 目的 观察利培酮口服液联合丙戊酸镁缓释片治疗男性难治性精神分裂症的效果和安全性。方法 将 86 例符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10) 诊断标准的男性难治性精神分裂症患者按随机数字表法分为研究组和对照组各 43 例, 研究组给予利培酮口服液联合丙戊酸镁缓释片治疗, 对照组仅给予利培酮口服液治疗, 疗程均为 12 周。于治疗前和治疗第 4、8、12 周末采用阳性和阴性症状量表(PANSS) 评定疗效, 于治疗前及治疗第 12 周末采用威斯康星卡片分类测试(WCST)、个人和社会功能量表(PSP) 评定患者的认知及社会功能情况, 采用自编的常见不良反应量表在治疗 12 周末评定不良反应。结果 治疗后两组 PANSS 评分均较治疗前低($P < 0.05$ 或 0.01); 治疗第 4、12 周末, 研究组 PANSS 评分均低于对照组(P 均 < 0.05)。治疗 12 周末, 研究组的正确应答数、随机错误数、完成分类数均优于对照组(P 均 < 0.05); 两组 PSP 评分均高于治疗前(P 均 < 0.05), 且研究组高于对照组($P < 0.05$)。两组常见不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 利培酮口服液联合丙戊酸镁缓释片治疗男性难治性精神分裂症比单用利培酮口服液的效果更好, 在改善认知、个人和社会功能方面更具优势, 且不增加药物不良反应。

【关键词】 男性; 难治性精神分裂症; 利培酮口服液; 丙戊酸镁缓释片

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.05.011

Effect evaluation of risperidone oral solution combined with magnesium valproate training in male patients with refractory schizophrenia

LI Yi - yun , ZHONG Yuan - hui* , LIANG Mei - juan , CAI Li - li , WANG Zhao

(Guangzhou Bureau of Civil Affairs Psychiatric Hospital , Guangzhou 510430 , China

* Corresponding author: ZHONG Yuan - hui , E - mail: zyhxh001@163.com)

【Abstract】 Objective To observe the effect and safety of risperidone oral solution combined with magnesium valproate sustained release tablets on male patients with refractory schizophrenia. **Methods** 86 male patients in line with the diagnostic criteria of ICD-10 refractory schizophrenia were randomly divided into the study group(risperidone oral solution combined with magnesium valproate sustained release tablets) and the control group (risperidone oral solution single therapy) , and they were treated for 12 weeks. The efficacy was evaluated with the Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS) before and after treatment for 4 , 8 , 12 weeks. Before and after treatment for 12 weeks , cognitive and social function of all the patients were evaluated with the Wisconsin Card Sorting Test(WCST) and Personal and Social Performance Scale(PSP) . The adverse drug reaction was assessed with self - organized common adverse reaction table. **Results** PANSS scores significantly decreased in both groups after treatment for 4 , 8 , 12 weeks ($P < 0.05$ or 0.01) , and the scores in the study group were lower than those in the control group on the 4th , 12th weeks($P < 0.05$) . At the 12th weekend after treatment , the WCST scores showed that the correct responses , random responses errors and categories completed in the study group were better than those of the control group($P < 0.05$) . PSP scores significantly improved in both groups at the 12th weekend after treatment($P < 0.05$) , and the score in the study group was higher than that in the control group($P < 0.05$) . There was no significant difference in the incidence of common adverse reactions between the two groups($P > 0.05$) . **Conclusion** Risperidone oral solution combination with magnesium valproate sustained release tablets treatment was more effective than risperidone oral solution single for male patients with refractory schizophrenia , especially in improving cognitive , personal and social function , and no increase in adverse drug reactions.

【Key words】 Male; Refractory schizophrenia; Risperidone oral solution; Magnesium valproate sustained release tablets

精神分裂症是一类常见而严重的疾病, 其患病率约为 1%^[1-2], 其中 20% ~ 30% 属于难治性精神分裂症(Treatment - refractory Schizophrenia, TRS)^[3], 是目前精神科临床治疗的一大困扰。氯氮平被认为是

治疗 TRS 最有效的药物, 但其有很多不良反应, 目前为精神分裂症治疗的二线用药^[4]。利培酮对 5-HT₂ 受体及 D₂ 受体均有较强的拮抗作用, 与氯氮平在药理机制上有某些相似之处, 如对 5-HT₂ 受

体均有较强的亲和力,是一种疗效较好、安全性较高的新型抗精神病药物^[5],其通过抗 D₂ 受体、5-HT_{2A} 受体、拟谷氨酸受体治疗 TRS^[6]。丙戊酸镁作为一种心境稳定剂和广谱抗癫痫药物,有研究报道其联合抗精神病药物如氯氮平、奥氮平、喹硫平治疗 TRS 有一定疗效^[4,7-8]。也有研究报道联用丙戊酸镁较单一使用抗精神病药物可以更早地控制精神分裂症患者的兴奋激越及冲动攻击行为等症状^[9-10]。周海平等^[11]的研究认为利培酮口服液合并丙戊酸镁对精神分裂症患者兴奋激越的疗效和安全性优于肌注氟哌啶醇。男性患者在急性期的兴奋冲动行为对他人及自身造成危险的可能性更大,且利培酮会引起泌乳素水平升高,导致女性月经紊乱、闭经、泌乳等内分泌副作用,而对男性的影响相对较少,男性患者的依从性较好。目前有较多关于利培酮联合丙戊酸镁缓释片对精神分裂症疗效的研究,但对其认知方面的研究较少报道。本研究探讨利培酮口服液联合丙戊酸镁缓释片治疗男性 TRS 的效果和安全性,以及对患者认知功能、个人和社会功能的改善情况。

1 对象与方法

1.1 对象

选取广州市民政局精神病院 2013 年 5 月 - 2015 年 4 月收治的男性精神分裂症患者。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;②符合 Kane 等^[12]提出的难治性精神分裂症诊断标准,即过去 5 年对 3 种或以上治疗剂量和疗程适当的抗精神病药物(3 种药物至少有 2 种化学结构是不同的)治疗效果差,或患者不能耐受抗精神病药物的不良反应,或即使有充分的维持治疗或预防治疗,患者病情仍然复发或恶化;③阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评分 ≥ 60 分;④有顽固的阳性精神病性症状。排除严重躯体疾病及精神活性物质依赖者。退出标准:①发生严重不良事件或因不良事件要求停药者;②不能耐受利培酮口服液或丙戊酸镁缓释片治疗者;③入组后出现严重躯体疾病等非药物原因而中断治疗者;④撤回知情同意书者。符合入组标准且不符合排除标准共 86 例,年龄 18~60 岁,病程 2~28 年,按照随机数字表法分为研究组和对照组各 43 例,研究组平均年龄(37.48 \pm 14.25)岁,平均病程(7.82 \pm 4.33)年,平均受教育年限(12.20 \pm 5.46)

年;对照组平均年龄(38.02 \pm 15.16)岁,平均病程(7.98 \pm 4.75)年,平均受教育年限(11.80 \pm 5.32)年。两组年龄、病程、受教育年限比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。本研究获广州市民政局精神病院伦理委员会审核批准,所有患者或家属均自愿参加并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

两组均给予利培酮口服液(单克,20150811,30 mL:30 mg,常州四药制药有限公司)治疗,研究组在此基础上加用丙戊酸镁缓释片(神泰,20150814,0.25 g/片,湖南省湘中制药有限公司)。两组利培酮口服液起始剂量均为 2 mL/d(1 mL=1 mg),分 2 次服用,1 周内根据病情加至 4~6 mL/d;研究组丙戊酸镁缓释片起始剂量为 0.25 g/次 2 次/d;1 周内酌情加至 1.0~1.5 g/d。治疗过程中可酌情使用苯海索或心得安缓解锥体外系不良反应,失眠者可短期合用舒眠胶囊或唑吡坦治疗,不再使用其他抗精神病药物、心境稳定剂、抗抑郁焦虑药物及抗惊厥药物。

1.3 评定工具

采用 PANSS^[13]评定患者精神症状的严重程度。该量表共 30 项,包括阳性症状量表 7 项、阴性症状量表 7 项、一般精神病量表 16 项,另外还包含 3 个补充项目。各项目均采用 7 级评分法。该量表总评分为 30 个项目评分总和 3 个补充项目不计入总评分。总评分范围 56~140 分。总评分 >60 分提示患者可能存在精神病性症状,总评分越高,症状越严重。

采用威斯康星卡片分类测验(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)评定认知功能。该测验是一种较为常用的客观神经心理学调查工具,广泛运用于检测大脑额叶的执行功能。临床常用于评定受试者的抽象概括、工作记忆、认知转移等方面的能力。该测验共 13 个测量指标,本研究关注其中 6 项指标:正确应答数、错误应答数、持续应答数、持续错误数、随机错误数、完成分类数。

个人和社会功能量表(Personal and Social Performance scale, PSP)用于评定过去一月内患者四方面的功能:社会中有用的活动,包括工作和学习(a 维度);个人关系和社会关系(b 维度);自我照料(c 维度);扰乱及攻击行为(d 维度)。前 3 个维度共用一个分级标准,第 4 个维度单独用一个分级标准。PSP 总评分范围 0~100 分。总评分 71~100 分表示社会功能和人际交往无困难或仅有轻度困难;总评分 31~70 分表示社会功能和人际交往有不同程度

的能力缺陷;总评分 ≤ 30 分表示患者社会功能和人际交往功能低下,需要积极的支持或密切监护。

采用自编常见不良反应量表评定治疗的不良反应。该量表条目包括肌张力增高、头痛或头昏、困倦、口干、便秘、心动过速、睡眠障碍、转氨酶升高、胃肠道不良反应、泌乳素升高。

1.4 评定方法

于治疗前、治疗第 4、8、12 周末对患者进行 PANSS 评定,评定耗时 30~50 min。于治疗前、治疗第 12 周末采用计算机版 WCST 及 PSP 评定患者的认知功能及社会功能改善情况。安全性采用自编的常见不良反应量表在治疗第 12 周末评定。量表评定人员均为精神科主治医师,经统一培训并采用盲法评定,量表评定的一致性检验组内相关系数 (Intraclass Correlation Coefficient, ICC) 为 0.86。

1.5 统计方法

采用 SPSS17.0 进行统计分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用独立样本 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。组内不同时间点的 PANSS 总评分比较采用重

复测量方差分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组用药剂量及脱落情况比较

研究组和对照组利培酮口服液剂量差异无统计学意义 [(4.52 ± 1.75) mL/d vs. (4.80 ± 1.66) mL/d, $P > 0.05$]。研究组有 2 例患者由于胃肠道反应退出研究,实际完成研究者 41 例;对照组有 3 例患者因不能耐受利培酮口服液治疗而退出研究,实际完成研究者 40 例。研究组脱落率为 4.65% (2/43),对照组脱落率为 6.98% (3/43),两组脱落率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 两组 PANSS 总评分比较

治疗前两组 PANSS 总评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗第 4、8、12 周末,研究组和对照组的 PANSS 总评分均低于治疗前,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。治疗第 4、12 周末,研究组 PANSS 总评分均低于对照组,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 1。

表 1 两组 PANSS 总评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	PANSS 总评分			
	治疗前	治疗 4 周末	治疗 8 周末	治疗 12 周末
研究组 ($n = 41$)	89.23 ± 18.22	62.24 ± 10.88 ^a	55.26 ± 9.32 ^a	48.16 ± 8.30 ^a
对照组 ($n = 40$)	88.75 ± 18.13	67.84 ± 12.25 ^a	58.85 ± 10.21 ^a	54.28 ± 9.54 ^a
F	2.129	2.073	3.601	1.769
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$

2.3 两组 WCST 评分比较

治疗前两组 WCST 各项指标评分比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。治疗 12 周末,研究组正确应答数、错误应答数、随机错误数、完成分类数与治疗前比较均有所改善,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05);对照组错误应答数、随机错误数、完成分类数与治疗前比较有所改善,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。治疗 12 周末,研究组的正确应答数、随机错误数、完成分类数三项指标与对照组比较,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 2。

2.4 两组 PSP 评分比较

治疗前,研究组和对照组 PSP 评分比较差异无统

计学意义 [(53.48 ± 9.36) 分 vs. (54.27 ± 9.52) 分, $t = 0.377$, $P > 0.05$]。治疗 12 周末,研究组 PSP 评分为 (69.13 ± 11.22) 分,对照组为 (63.28 ± 10.45) 分,两组 PSP 评分均较治疗前高 ($t = 6.864, 4.031$, P 均 < 0.05),且研究组评分高于对照组 ($t = 2.427$, $P < 0.05$)。

2.5 两组不良反应比较

对照组发生不良反应 15 例 (34.9%),研究组 19 例 (44.2%),两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.778$, $P > 0.05$)。两组的常见不良反应如肌张力增高、头痛或头昏、困倦、口干、便秘、心动过速、睡眠障碍、转氨酶升高等发生率相近,程度均较轻,经对症处理后缓解;研究组胃肠道不良反

应发生例数多于对照组(6 例 vs. 3 例),但差异无统计学意义($\chi^2 = 1.117, P > 0.05$),服用维生素 B₆

或多酶片之后改善;两组共 13 例患者泌乳素轻度升高,无临床异常体征及不适主诉,未作特殊处理。

表 2 两组 WCST 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	时间	WCST 评分					
		正确应答数	错误应答数	持续应答数	持续错误数	随机错误数	完成分类数
研究组 (n=41)	治疗前	27.38 ± 11.42	35.33 ± 12.65	17.28 ± 9.82	15.82 ± 7.81	22.15 ± 9.83	1.72 ± 0.43
	治疗后	35.80 ± 10.63	26.14 ± 10.30	18.43 ± 8.65	16.68 ± 8.14	12.24 ± 6.45	3.16 ± 1.08
对照组 (n=40)	治疗前	28.45 ± 11.54	36.18 ± 10.25	17.62 ± 8.21	16.12 ± 7.10	21.62 ± 10.83	1.25 ± 0.62
	治疗后	30.26 ± 12.32	30.52 ± 11.36	18.27 ± 8.93	17.25 ± 8.36	17.33 ± 7.25	2.51 ± 1.02
	t_1	3.455	3.607	0.564	0.489	5.398	7.912
	P_1	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05
	t_2	0.678	2.339	0.339	0.653	2.083	6.667
	P_2	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05
	t_3	2.165	1.829	0.082	0.311	3.336	2.802
	P_3	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注: t_1 、 P_1 为研究组治疗前后比较 t_2 、 P_2 为对照组治疗前后比较 t_3 、 P_3 为治疗后两组同期比较

3 讨 论

利培酮是第一个成功利用 5-HT_{2A} 和 D₂ 受体特异性的联合拮抗机制而研发的新型抗精神病药,同时因其显著的 α 受体拮抗作用而增强抗精神病的疗效并改善认知功能。国外有研究显示利培酮的实际作用与中剂量氯氮平相同,特别对于耐受性差的精神分裂症患者具有良好的效果,并且可作为有传统药物禁忌患者的首选药物^[14]。利培酮的临床疗效明确,循证研究证据较充分,对精神分裂症的阳性、阴性、认知和情感症状均有良好的疗效^[15]。丙戊酸盐能改善精神分裂症的某些症状,其机制与增强 γ -氨基丁酸(GABA)的神经递质有关,作为 GABA 能药物,丙戊酸盐抑制了 GABA 转氨酶,增强了中枢 GABA 的功能,使中脑边缘系统及额叶皮层神经通路的多巴胺受体(DA)功能减弱,改善精神分裂症的症状^[16]。

男性精神分裂症患者在急性期受精神病性症状支配,对治疗不合作,药物治疗依从性差,存在兴奋激越及冲动攻击行为,对病房安全管理、自身及他人的安全存在威胁的风险较女性患者更高。本研究结果显示,两组利培酮口服液平均用药剂量差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗第 4、8、12 周末,研究组和对照组 PANSS 总评分均低于治疗前,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);提示两组患者的精神病性症状均得到改善。这可能是由于利培酮口服液制剂无色无味,给药方便,可掺入饮食中服用,既适合拒

绝服药的急性期精神分裂症患者,也适合依从性差、存在假服药情况的难治性患者;且其能直接通过黏膜吸收而非通过胃肠道,这可能会减少利培酮口服液的首过效应^[17],具有起效快、疗效好、安全性高、服药方便等特点。利培酮口服液暗中给药,可解决患者依从性差的问题,治疗其幻觉妄想等急性期精神病性症状,有利于病房安全管理。研究组在治疗第 4、12 周末 PANSS 评分均低于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);两组常见药物不良反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示利培酮联合丙戊酸盐比单用利培酮对精神分裂症疗效更好,且不增加抗精神病药的剂量和药物不良反应。与 Casey 等^[18-19]的研究结果一致。这可能是因为丙戊酸盐在作用于 5-羟色胺(5-HT)方面可能与利培酮有协同作用,还能弥补利培酮对大脑颞叶病理改变的影响不足等,从而改善临床疗效。另外,镁能缓解暴躁易怒、紧张冲动等,达到改善精神分裂症冲动攻击行为的效果,尤其对于男性精神分裂症患者而言,降低其冲动行为,减少伤人、毁物的风险尤为重要。利培酮口服液联合丙戊酸镁可能会减低患者的激越和相关症状,更好地改善患者的精神症状,提高临床治疗效果。

本研究结果显示,治疗 12 周末,研究组正确应答数、错误应答数、随机错误数及完成分类数较治疗前均有改善($P < 0.05$);对照组错误应答数、随机错误数、完成分类数较治疗前均有改善($P < 0.05$);且研究组的正确应答数、随机错误数、完成分类数三项

指标优于对照组 ($P < 0.05$)。两组 PSP 评分均较治疗前高,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05);且研究组评分高于对照组 ($P < 0.05$)。提示利培酮口服液联合丙戊酸镁缓释片对男性难治性精神分裂症患者认知、社会和个人功能的疗效优于单用利培酮口服液。这可能是由于丙戊酸类药物及其丙戊酸代谢物,既抑制 GABA 降解,又增加 GABA 合成,使全脑或脑末梢 GABA 浓度升高,患者反应速度加快,情感活跃,智力增加,从而改善认知功能^[20]。

综上所述,利培酮口服液联合丙戊酸镁缓释片治疗男性难治性精神分裂症的效果优于单用利培酮口服液,在改善因疾病反复发作导致的认知功能受损及个人和社会功能方面更具优势,且不增加药物不良反应。但本研究样本量较小,观察时间较短,且仅观察了男性患者,其长期疗效及对女性难治性精神分裂症的效果,尚待临床进一步研究。

参考文献

- [1] Reien G, Simeoni MC, Auquier P, et al. Assessing health-related quality of life in patients suffering from schizophrenia: a comparison of instruments[J]. *Eur Psychiatry*, 2005, 20(7): 510-519.
- [2] Sidlova M, Prasko J, Jelenova D, et al. The quality of life of patients suffering from schizophrenia - a comparison with healthy controls[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2011, 155(2): 173-180.
- [3] Van Sant SP, Buckley PF. Pharmacotherapy for treatment-refractory schizophrenia[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(3): 411-434.
- [4] 徐良雄,高卉,刘祖松,等. 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[J]. *四川精神卫生*, 2016, 29(1): 46-50.
- [5] 毛红岩,徐莉莎. 利培酮合并氯氮平治疗难治性精神分裂症[J]. *临床医学*, 2013, 33(3): 26-27.
- [6] 曹雍华,刘燕. 多药治疗在难治性精神分裂症中的应用[J]. *精神医学杂志*, 2012, 25(5): 390-394.
- [7] 彭汝春,蔡金花,黄广文. 奎硫平联合丙戊酸镁缓释片治疗难治性精神分裂症对照研究[J]. *临床心身疾病杂志*, 2010, 16(2): 118-119, 131.
- [8] 王德春. 氯氮平合用丙戊酸镁缓释片观察难治性精神分裂症疗效[J]. *中外医疗*, 2014(11): 123-124.
- [9] 史月仙,戴天刚,易鹏程. 奥氮平合并丙戊酸镁缓释片治疗精神分裂症急性期兴奋激越研究[J]. *现代实用医学*, 2010, 22(4): 398-399.
- [10] 朱雨亭,曾德夫. 抗精神病药物联合小剂量丙戊酸镁治疗精神分裂症攻击行为的对照研究[J]. *中国实用医药*, 2014, 9(13): 140-141.
- [11] 周海平,王海,王海霞,等. 利培酮口服液合并丙戊酸镁治疗精神分裂症兴奋激越的疗效与安全性研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 10(7): 930-933.
- [12] Kane JM. Treatment-resistant schizophrenic patient[J]. *J Clin Psychiatry*, 1996, 57(Suppl 9): 35-40.
- [13] 汪向东,王希林,马弘. 心理卫生评定量表手册[J]. *中国心理卫生杂志*, 1999(增刊): 267-268.
- [14] 饶世雄,谭伟. 无抽搐电休克与利培酮治疗难治性精神分裂症的临床效果对照研究[J]. *中国药物警戒*, 2014, 11(10): 580-583.
- [15] 江开达. 精神药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 329-332.
- [16] 唐敦立,黄希顺. 丙戊酸镁的药理与临床[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2005: 309.
- [17] Kusumi I, Honda M, Ito K, et al. Risperidone oral solution versus standard tablets for the acute treatment of patients with schizophrenia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(2): 537-540.
- [18] Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, et al. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(1): 182-192.
- [19] 李彩芳,刘元华,王妙辉. 丙戊酸镁缓释片合用利培酮对精神分裂症冲动攻击行为的辅助治疗[J]. *实用医技杂志*, 2013, 20(1): 69-71.
- [20] 孙群星,郭华,刘勇,等. 丙戊酸镁缓释片对难治性精神分裂症患者认知功能的影响[J]. *中国现代药物应用*, 2008, 2(22): 25-27.

(收稿日期:2016-04-06)

(本文编辑:唐雪莉)