

# 帕利哌酮对精神分裂症患者临床症状、 认知功能及神经营养因子的影响

邹琳<sup>1\*</sup>, 陈清刚<sup>1</sup>, 魏安<sup>2</sup>

(1. 天津市安定医院, 天津 300222;

2. 天津市滨海新区塘沽安定医院, 天津 300450

\* 通信作者: 邹琳, E-mail: zouldr@163.com)

**【摘要】** 目的 探讨帕利哌酮对精神分裂症患者的临床症状、认知功能及神经营养因子水平的影响, 为临床精神分裂症的合理用药提供参考。方法 选取在天津市安定医院住院的符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10) 精神分裂症诊断标准的患者 60 例为研究组, 同期选取 60 例健康志愿者作为对照组。研究组接受帕利哌酮治疗 12 周。于治疗前后采用阳性和阴性症状量表(PANSS) 评定研究组临床症状; 采用 Stroop 测验(SCWT)、数字符号编码测验(DSCT)、持续操作测验(CPT) 和连线测验 A(TMTA) 评定对照组和研究组认知功能; 采用酶联免疫吸附技术检测两组血清脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生长因子(NGF) 和神经营养因子 3(NT-3) 水平。结果 研究组治疗前后 PANSS 总评分比较差异有统计学意义[(78.12 ± 11.84) 分 vs. (38.45 ± 7.24) 分,  $Z = 24.14, P < 0.01$ ]; 治疗后, 研究组认知功能指标(SCWT、CPT、DCST 及 TMTA 时间)、BDNF、NGF 及 NT-3 水平均较治疗前高, 但仍低于对照组, 差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ )。结论 帕利哌酮有助于改善精神分裂症患者的临床症状和认知功能, 治疗机制可能与上调血清神经营养因子水平有关。

**【关键词】** 帕利哌酮; 精神分裂症; 神经生长因子; 神经营养因子 3; 脑源性神经营养因子

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2019.03.007

## Effects of paliperidone on clinical symptoms, cognitive function and serum neurotrophic factor in patients with schizophrenia

Zou Lin<sup>1\*</sup>, Chen Qinggang<sup>1</sup>, Wei An<sup>2</sup>

(1. Tianjin Mental Health Center, Tianjin 300222, China;

2. Tianjin Binhai Tanggu Mental Health Center, Tianjin 300450, China

\* Corresponding author: Zou Lin, E-mail: zouldr@163.com)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effects of paliperidone on clinical symptoms, cognitive function and serum neurotrophic factor in patients with schizophrenia, in order to provide a reference for clinical rational drug application. **Methods** Sixty patients who were hospitalized in Tianjin An Ding Hospital and were compliance with the International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) schizophrenia diagnostic criteria were selected as the study group. Meanwhile, 60 healthy volunteers were recruited as the control group. The study group patients were treated with paliperidone for 12 weeks. And the clinical symptoms were evaluated with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). The cognitive function of subjects before and after treatment were evaluated by Stroop Color - Word Test (SCWT), Digit - Symbol Coding Test (DSCT), Continuous Performance Test (CPT) and Trail Making Test - A (TMTA). The serum levels of Brain derived neurotrophic factor (BDNF), Nerve Growth Factor (NGF) and Neurotrophin 3 (NT-3) were measured by enzyme - linked immunosorbent assay. **Results** PANSS total score between before and after treatment of the study group was statistically significant [(78.12 ± 11.84) vs. (38.45 ± 7.24),  $Z = 24.14, P < 0.01$ ]. In the study group, the cognitive function index (SCWT, CPT, DCST and TMTA), BDNF, NGF and NT-3 levels were higher than before treatment, but still lower than the control group, and the difference were all statistically significant ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Paliperidone could improve the clinical symptoms and cognitive function in patients with schizophrenia, and its treatment mechanism may be related to up - regulate the levels of serum neurotrophic factor.

**【Keywords】** Paliperidone; Schizophrenia; Nerve growth factor; Neurotrophin 3; Brain derived neurotrophic factor

神经营养因子主要包括神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(Brain derived neurotrophic factor, BDNF)和神经营养因子 3 (Neurotrophin 3, NT-3), 是神经元生长、分化所必需的物质<sup>[1]</sup>。研究显示, 精神分裂症患者发病及临

床症状与神经营养因子表达异常密切相关, 患者血清 BDNF 和 NGF 水平均低于正常人<sup>[2-4]</sup>。临床药物对精神分裂症的治疗效果评价仅停留在宏观层面, 具体改善调节机制尚未完全明确。万齐根等<sup>[5]</sup>对接受阿立哌唑治疗的精神分裂症患者临床症状、

认知功能与神经营养因子的相关性研究显示,阿立哌唑可上调血清神经营养因子水平,与临床症状存在相关性。帕利哌酮作为非典型抗精神病药物之一,可提高患者血清 BDNF 水平,改善患者阴性症状和社会功能<sup>[6-7]</sup>。Gumuslu 等<sup>[8]</sup>研究显示,帕利哌酮可上调小鼠脑神经营养因子(BDNF、NGF)水平,减少神经病变。但关于帕利哌酮对 NGF、NT-3 的影响尚无研究报道。本研究通过分析接受帕利哌酮治疗的精神分裂症患者临床症状、认知功能和血清神经营养因子水平的改善及其相关性,探讨帕利哌酮对精神分裂症的治疗机制,为临床合理应用提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取 2016 年 4 月-2018 年 4 月在天津市安定医院住院的精神分裂症患者为研究对象。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;②阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评分 $\geq 60$ 分;③年龄 18~45 岁。排除标准:①伴有其他严重疾病;②有药物过敏史;③妊娠期或哺乳期妇女。符合入组标准且不符合排除标准共 60 例。同期从本院工作人员及家属中招募健康志愿者共 60 例作为对照组。本研究经天津市安定医院医学伦理委员会审核批准,研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 治疗方法

研究组口服帕利哌酮片治疗(芮达,西安杨森制药有限公司,20160112、20170425),初始剂量为 3 mg/d,根据患者病情在 1 周内调整药物剂量为 6~12 mg/d,治疗 12 周。

### 1.3 评定方法

#### 1.3.1 精神症状和认知功能评定

采用 PANSS 评定研究组治疗前后的精神症状, PANSS 共 30 个条目,包括 7 项阳性症状量表、7 项阴性症状量表和 16 项一般精神病理症状量表,另有 3 项补充项目用于评定攻击危险性。采用 1~7 分 7 级评分,评分越高症状越严重。由经过训练的精神科医师综合患者相关信息和临床检查进行评定。以评定前一周内的全部信息为评定的时间范围,整个评定过程耗时约 30~50 min。

采用 Stroop 测验(Stroop Color-Word Test,

SCWT)、数字符号编码测验(Digit-Symbol Coding Test, DSCT)、持续操作测验(Continuous Performance Test, CPT)和连线测验 A(Trail Making Test A, TMTA)评定对照组和研究组治疗前后的认知功能。在安静独立的环境进行测评,每名对象测评耗时约 10 min。SCWT 为测试者在 45 s 内准确读出汉字或颜色的数量;DSCT 为测试者在 90s 内按要求填写正确的数量;CPT 为对计算机显示的一系列数字的反应情况,电脑依据虚报率和漏报率自动计分,评分越高代表注意警觉力越好;TMTA 为按要求完成阿拉伯数字顺序连接所需时间。由经过统一培训的 2 名医师进行评定,一致性检验组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)均大于 0.80。

#### 1.3.2 血清神经营养因子检测

于研究开始的次日和治疗结束后清晨分别抽取 5 mL 肘静脉血,静置后取上层血清,保存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱中。对照组于研究次日清晨采集血清。采用酶联免疫吸附技术检测 NGF、BDNF 和 NT-3 浓度。试剂盒及配套试剂购于上海酶联生物科技有限公司,化学试剂购于天津市科密欧化学试剂有限公司。为减少实验误差,所有检测均由同一人使用同一批试剂完成。

### 1.4 统计方法

采用 SPSS 19.0 进行统计分析,数据采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,呈正态分布的指标(PANSS 阳性症状及一般病理评分、SCWT、TMTA、CPT 评分、神经营养因子浓度)采用独立样本 *t* 检验;呈非正态分布的指标(PANSS 总评分、阴性症状评分、DCST 评分)采用 Wilcoxon 秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

研究组男性 35 例,女性 25 例;年龄 18~45 岁,平均 $(30.21 \pm 5.42)$ 岁;身高 $(166.32 \pm 8.64)$ cm,体质指数(BMI)为 $(21.09 \pm 1.82)$ ,病程 0.5~5 年。对照组男性 33 例,女性 27 例;年龄 18~42 岁,平均 $(31.74 \pm 5.81)$ 岁;身高 $(163.92 \pm 8.31)$ cm, BMI 为 $(20.87 \pm 1.79)$ 。

### 2.2 研究组治疗前后 PANSS 评分比较

治疗后,研究组 PANSS 各分量表评分及总评分均低于治疗前,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.01$ )。见表 1。

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

时 间	PANSS 评分			
	总评分	阳性症状分量表	阴性症状分量表	一般病理分量表
治疗前	78.12 ± 11.84	22.47 ± 4.17	15.56 ± 3.07	44.58 ± 7.62
治疗后	38.45 ± 7.24	8.07 ± 1.49	9.02 ± 1.75	21.78 ± 4.25
<i>t</i> / <i>Z</i>	24.14	25.19	14.34	20.24
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: PANSS, 阳性和阴性症状量表

2.3 两组认知功能比较

研究组治疗前 SCWT、CPT、DCST 及 TMTA 评分

均低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 治疗后 SCWT、CPT、DCST 及 TMTA 评分均较治疗前高, 但仍低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 2。

表 2 研究组治疗前后及对照组认知功能评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组 别	时 间	SCWT			CPT	DCST	TMTA 时间
		单词	颜色	色/词			
研究组 ( $n=60$ )	治疗前	52.14 ± 13.54	34.02 ± 9.54	19.74 ± 5.87	1.21 ± 0.31	30.96 ± 8.31	74.14 ± 22.14
	治疗后	68.52 ± 14.95	42.17 ± 9.89	26.78 ± 7.26	1.87 ± 0.52	41.01 ± 11.73	56.48 ± 15.89
对照组 ( $n=60$ )	-	86.12 ± 17.12	52.48 ± 11.12	36.84 ± 6.78	3.47 ± 0.96	65.02 ± 13.45	37.82 ± 10.76
$t_1/Z_1$		-12.06	-9.76	-14.77	-17.35	-16.69	11.43
$P_1$		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
$t_2/Z_2$		-6.00	-5.37	-7.84	-11.35	-10.42	7.53
$P_2$		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
$t_3/Z_3$		-6.29	-4.59	-5.84	-8.44	-5.42	5.02
$P_3$		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: SCWT, Stroop 测验; CPT, 持续操作测验; DCST, 数字符号编码测验; TMTA, 连线测验 A;  $t_1/Z_1, P_1$ , 研究组治疗前与对照组比较;  $t_2/Z_2, P_2$ , 研究组治疗后与对照组比较;  $t_3/Z_3, P_3$ , 研究组治疗前后比较

2.4 两组神经营养因子水平比较

研究组治疗前 BDNF、NGF、NT-3 水平均低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 治疗

后研究组血清 BDNF、NGF、NT-3 水平较治疗前高 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 但仍低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$  或  $0.01$ )。见表 3。

表 3 研究组治疗前后与对照组血清神经营养因子水平( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组 别	时 间	BDNF	NGF	NT-3
研究组 ( $n=60$ )	治疗前	3415.48 ± 892.12	32.21 ± 7.45	122.48 ± 26.89
	治疗后	5148.62 ± 1097.76	43.23 ± 8.04	178.52 ± 48.91
对照组 ( $n=60$ )	-	7896.42 ± 1324.11	48.91 ± 10.24	201.01 ± 58.12
$t_1$		-21.74	-10.22	-9.50
$P_1$		<0.01	<0.01	<0.01
$t_2$		-12.37	-3.38	-2.29
$P_2$		<0.01	0.001	0.024
$t_3$		-9.49	-7.79	-7.78
$P_3$		<0.01	<0.01	<0.01

注: BDNF, 脑源性神经营养因子; NGF, 神经生长因子; NT-3, 神经营养因子 3;  $t_1, P_1$  为研究组治疗前与对照组比较,  $t_2, P_2$  为研究组治疗后与对照组比较;  $t_3, P_3$  为研究组治疗前与治疗组比较

### 3 讨 论

本研究显示,精神分裂症患者认知功能指标(SCWT、CPT 均值、DCST 及 TMTA 时间)评分均低于对照组,患者认知功能受损;同时患者血清神经营养因子水平低于对照组。治疗后精神症状显著改善,认知功能评分提高,神经营养因子水平上升,与 Chung 等<sup>[9-11]</sup> 研究结果一致,提示精神分裂症的发生可能与体内神经营养因子(BDNF、NGF、NT-3)表达异常相关。BDNF、NGF、NT-3 具有神经保护和促进神经细胞再生的作用,其水平降低可能对神经组织产生可塑性损伤,降低神经系统信息传递功能,引发精神疾病。

接受帕利哌酮治疗后,精神分裂症患者血清神经营养因子水平提高,且神经营养因子水平与临床症状和认知功能具有一定的相关性。帕利哌酮能够激活和调节神经营养因子基因表达,提高该基因的蛋白合成能力,从而修复受损的神经元细胞和神经组织,减少损伤面积<sup>[12]</sup>。BDNF 在脑内可与酪氨酸蛋白激酶 B 特异性跨膜受体结合,对神经元和神经胶质细胞产生影响,参与神经元生长、分化和修复过程<sup>[13-15]</sup>。有研究显示,帕利哌酮可上调小鼠 BDNF、NGF 水平,减少神经病变<sup>[7]</sup>。经帕利哌酮治疗后,患者血清 BDNF 水平上升,进一步说明神经营养因子与精神分裂症的发生发展密切相关,帕利哌酮可能通过上调 BDNF、NGF、NT-3 水平发挥治疗作用<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,精神分裂症患者接受药物治疗后,其认知功能和神经营养因子水平仍无法达到正常人水平,原因可能是患者脑损伤严重<sup>[17]</sup>,无法完全逆转,也可能是未达到治愈水平,还需深入研究探讨。

本研究的不足之处在于:设计及实施过程未考虑学习效应对认知功能的影响,下一步应对是否存在学习效应和神经营养因子与认知功能的相关性进行深入探讨。本研究样本量较小,观察时间有限,未来研究应扩大样本量,延长治疗时间,进一步探讨帕利哌酮对精神分裂症患者血清神经营养因子与临床症状和认知功能的相关性。

### 参考文献

[1] Pillai A, Schooler NR, Peter D, et al. Predicting relapse in schizophrenia; is BDNF a plausible biological marker[J]. *Schizophr Res*, 2018, 193(3): 263-268.

[2] 潘信明,胡雪峰,文璐,等.非典型抗精神病药物对精神分裂症患者血清胶质源性神经营养因子水平的影响[J]. *实用临床*

医药杂志, 2017, 21(21): 12-14, 18.

[3] 蒋合萍,何玉华,刘君,等.熄风通窍中药联合银杏叶胶囊治疗难治性精神分裂症疗效及对认知功能、脑源性神经营养因子水平的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(18): 1992-1995.

[4] 费小聪,陈海支,杨胜良,等.利培酮对首发精神分裂症患者脑源性神经营养因子的影响[J]. *医药导报*, 2017, 36(10): 1158-1160.

[5] 万齐根,占瑾琼,杨远坚,等.阿立哌唑对精神分裂症患者临床症状及血清神经营养因子水平的影响[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(4): 217-221.

[6] 孔令光,张伟,徐大利,等.帕利哌酮和利培酮对精神分裂症患者脑源性神经营养因子与事件相关电位 N400 的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2018, 37(5): 304-308.

[7] Gu Y, Peng H, Dai J, et al. Evaluation of paliperidone on social function in patients with chronic schizophrenia[J]. *Gen Psychiatr*, 2018, 31(2): e000011.

[8] Gumuslu E, Mutlu O, Kokturk S, et al. Effects of asenapine and paliperidone on depression, anxiety and analgesy in mice; alterations in brain neurotrophic factors, neurogenesis, and blood enzyme levels[J]. *Chin J Physiol*, 2018, 61(5): 280-292.

[9] Chung YC, Cui Y, Sumiyoshi T, et al. Associations of fatty acids with cognition, psychopathology, and brain-derived neurotrophic factor levels in patients with first-episode schizophrenia and related disorders treated with paliperidone extended release[J]. *J Psychopharmacol*, 2017, 31(12): 1556-1563.

[10] Suzuki H, Gen K, Inoue Y, et al. Assessments of plasma concentrations, pathology symptoms, and cognition following paliperidone treatment in schizophrenic patients previously treated with risperidone[J]. *Asian J Psychiatr*, 2017, 26(4): 56-57.

[11] 韩攸村,黄同旭.帕利哌酮缓释剂与奥氮平治疗精神分裂症疗效及对认知功能影响对照研究[J]. *精神医学杂志*, 2017, 30(1): 53-55.

[12] 吴义高,江芹,程万良,等.阿立哌唑与利培酮对首发未用药精神分裂症患者疗效、认知功能及血清 BDNF 浓度的影响[J]. *国际精神病学杂志*, 2016, 43(4): 581-583.

[13] 师佳,戴丹,李洋洋,等.脑卒中后抑郁大鼠海马小胶质细胞脑源性神经营养因子及酪氨酸激酶受体 B 蛋白的表达[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(1): 83-87.

[14] 王洁,胡玲,许静,等.电针不同穴组对心肌缺血大鼠海马脑源性神经营养因子、酪氨酸激酶 B 表达的影响[J]. *针刺研究*, 2016, 41(1): 40-44.

[15] 王国峰,刘伯芹,吕敬雷,等. BDNF 及其受体 TrkB mRNA 在脑缺血后适应大鼠模型中的表达变化[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2016, 24(1): 34-39.

[16] Wu RQ, Lin CG, Zhang W, et al. Effects of risperidone and paliperidone on brain-derived neurotrophic factor and N400 in first-episode schizophrenia[J]. *Chin Med J*, 2018, 131(19): 2297-2301.

[17] 周蓉,孙剑,汪卫华,等.精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子、胶质源性神经营养因子水平变化[J]. *山东医药*, 2018, 58(11): 58-60.

(收稿日期:2018-11-12)

(本文编辑:陈霞)