

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.04.022

注射用帕潘立酮与利培酮治疗精神分裂症的对照研究*

郭力 张瑞国 乔昱婷 陈云春 王化宁[△]

(第四军医大学西京医院心身科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:比较帕潘立酮棕榈酸盐与注射用利培酮微球治疗精神分裂症的疗效和不良反应。**方法:**96例精神分裂症患者被随机分为两组,分别给予帕潘立酮棕榈酸盐与注射用利培酮微球治疗,其中帕潘立酮组43例,利培酮组53例,疗程12周。分别采用阳性、阴性症状量表(PANSS)、人际和社会能力量表(PSP)评定疗效,采用不良反应量表(TESS)、锥体外系症状量表(BARS)、异常不自主运动量表(AIMS)以及临床实验室检查、生命体征、心电图以及体格检查对药物安全性进行全面评估。**结果:**在疗效方面,对PANSS、PSP量表评分进行两组总体疗效轮廓分析或协方差分析,两组药物在总体疗效、社会功能改善方面均较治疗前明显改善($P < 0.05$),但是两组药物之间比较无明显差异,疗效相当($P > 0.05$);在安全性方面,两组药物对体重的影响均较小,无明显锥体外系不良反应。心电图指标、体格检查以及生命体征亦均无明显改变。**结论:**帕潘立酮棕榈酸盐与注射用利培酮微球相比,疗效及安全性相当。

关键词:精神分裂症;帕潘立酮棕榈酸盐;利培酮微球

中图分类号:R749.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)04-688-04

Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate or Long-acting Injectable Risperidone in Patients with Schizophrenia*

GUO Li, ZHANG Rui-guo, QIAO Yu-ting, CHEN Yun-chun, WANG Hua-ning[△]

(Department of Psychosomatic, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To compare the efficacy and safety of Paliperidone palmitate and long-acting injectable risperidone (LAIR) in treatment of patients with schizophrenia. **Methods:** 43 schizophrenic patients in study group were treated with Paliperidone palmitate and 53 schizophrenic patients in control group were treated with LAIR. The treatment lasted for 12 weeks. The patients were assessed with Positive and Negative Symptoms Scales (PANSS), Personal and Social Performance Scale (PSP), Treatment Emergent Symptom Scale (TESS), Barnes Akathisia Scale (BARS) and Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). At the same time, the weights, waistlines, ECGs were detected and the side-effects of both drugs were evaluated. **Results:** The overall clinical symptoms and the social function were obviously improved after Paliperidone or LAIR treatment ($P < 0.05$), but there were no significant differences in the scores of PANSS ($F = 0.918$, $P = 0.405$) and PSP ($P = 0.134$) between two groups when analyzed by Contour Analysis or Covariance Analysis. Both drugs induced limited weight changes and extra pyramidal symptoms, and the electrocardiogram index, physical examination and vital signs as well. **Conclusions:** The efficacy and safety are comparable between Paliperidone palmitate and LAIR.

Key words: Schizophrenia; Paliperidone palmitate; Long-acting injectable risperidone

Chinese Library Classification(CLC): R749.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)04-688-04

前言

精神分裂症是一种慢性致残性疾病,WHO的调查数据表明,全世界约有1%的人群受到精神分裂症的困扰^[1]。由于多数精神分裂症患者需要长期、不间断的服用抗精神病药物,其服药依从性一直都是非常令人关注的问题。研究表明,在治疗2年后,完全遵从医嘱服药的患者仅占到了25%^[2]。抗精神病长效针剂药物的出现为患者及其照料者简化了治疗过程,并提高了患者的依从性。目前,注射用利培酮微球及帕潘立酮棕榈酸盐是国内唯一上市的两款第二代抗精神病长效针剂,它们既具

有第二代抗精神病药物的疗效优势,又具有长效针剂依从性好的特点^[3]。在本研究中,我们以注射用利培酮微球为对照药物,对比观察帕潘立酮棕榈酸盐对精神分裂症患者的临床疗效及安全性,为合理用药提供更好的依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选标准:① 2008年6月1日至2009年5月30日在我院门诊就诊或住院的患者,符合DSM-IV精神分裂症诊断标准;② 年龄 ≥ 18 岁;③ PANSS总分在60~120分之间;④ 体

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81401109);陕西省社会发展科技攻关项目(2015SF005)

作者简介:郭力(1974-),女,主治医师,主要从事精神疾病方面研究,E-mail: guoli_1005@126.com

[△] 通讯作者:王化宁,E-mail: xskzhu@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2016-07-14 接受日期:2016-08-10)

重指数(BMI) $\geq 17.0 \text{ kg/m}^2$;① 女性患者尿妊娠试验为阴性;② 生命体征、体格检查、临床实验室生化指标检查、心电图检查结果在正常范围内;③ 患者本人签署知情同意书并向患者及其家属告知研究的获益和可能存在的风险。排除标准:④ 既往采用氯氮平治疗无效;⑤ 目前使用氯氮平或 ECT 治疗;⑥ 曾有抗精神病药导致恶性综合征及危及生命的过敏反应病史;⑦ 有明显自杀风险和暴力行为;⑧ 已知或怀疑对利培酮成分过敏;⑨ 治疗期间需合并使用其他抗精神病药物。

1.2 研究方法

本研究是在精神分裂症受试者中进行的一项随机、开放、平行组比较帕潘立酮棕榈酸盐(50、100、150 mg)与注射用利培酮微球(25、37.5、50 mg)的临床研究。本研究采用随机密闭信封法决定患者应用注射用利培酮微球或帕潘立酮棕榈酸盐治疗:① 帕潘立酮棕榈酸盐组:帕潘立酮棕榈酸盐,于治疗 0 w、1 w、5 w、9 w 给药一次,三角肌或臀肌注射,起始剂量 150 mg,此后根据疗效及患者耐受性在 2~12 周调整剂量 150 mg~50 mg;② 注射用利培酮微球组:注射用利培酮微球,每 2 周给药一次,臀肌注射,起始剂量为 25mg,此后根据疗效及患者耐受性在 2~12 周调整剂量为 37.5 mg 或 50 mg。在治疗的前 4 周,同时给予口服利培酮片 2~4 mg/天。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效指标 ① 阳性、阴性症状量表(PANSS),使用 30 项总评分和阳性分量表、阴性分量表以及一般精神病理分量表进行评定。PANSS 减分超过 30%作为治疗有效的标准。② 人际和社会能力量表(PSP),评价患者 1 月期间在 4 个主要行为领域(对社会有益的活动,个人关系和社会关系,自我照料、扰乱以及攻击行为)表现出的困难程度。该量表从 1-100 进行评分,受试分数在 71-100 为轻微困难;31-70 为不同程度的能力缺陷;低于 30 分提示患者机能低下,需要给予积极支持和密切的监护。评定工作由受训合格的评分员盲法独立完成。分别在治疗 0 w、1 w、5 w、9 w 和 13 w 进行评定,对治疗效果进行动态的观察与比较。

1.3.2 安全性指标 ① 副作用量表(TESS)评定:开放治疗 12 周期间出现的不良反应情况。② 椎体外系症状量表:主要包括 BARNES 静坐不能量表(BARS)和异常不自主运动量表(AIMS)来评定治疗期间出现的锥体外系症状。其他检查指标:分别采集基线和开放治疗 12 周空腹血样以进行血生化(包括催乳素、胰岛素)和血液学检查,采集尿样进行尿液分析,同时进行心电图、体重、腰围及各项生命体征检查。

1.4 统计学处理

采用 SPSS16.0 统计软件包进行统计分析,对所有数据采用双侧检验, $P \leq 0.05$ 将被认为差别有统计学意义。其中,人口学计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验;但两组之间的疗效分析采用轮廓分析及协方差分析,而安全性分析根据数据特征采用协方差或独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 一般人口学资料

本研究注射用利培酮微球组共入组 53 例,完成 48 例,其中男性 27 例(56.25%),女性 21 例(43.75%);年龄 18-45 岁,

平均(25.34 ± 6.91)岁;病程 5-72 个月(28.44 ± 20.44);既往使用抗精神病药物治疗时间(16.44 ± 10.44)月,既往住院次数(2.29 ± 0.94),既往 6 个月服药情况:服用利培酮 12 例(25%),奥氮平 11 例(22.92%),喹硫平 8 例(16.67%),帕里哌酮 9 例(18.75%),阿里哌唑 4 例(8.33%),舒必利 2 例(4.17%),奋乃静 1 例(2.08%),氟哌啶醇 1 例(2.08%)。

帕潘立酮棕榈酸盐组共入组 43 例,完成 39 例。其中男性 19 例(48.70%),女性 20 例(51.30%);年龄 18-45 岁,平均(26.90 ± 5.05)岁;病程 5-72 月(31.15 ± 17.68);既往使用抗精神病药物治疗时间(18.44 ± 12.54)月,既往住院次数(2.5 ± 0.9),既往 6 个月服药情况:服用利培酮 9 例(23.08%),奥氮平 8 例(20.51%),喹硫平 5 例(12.82%),帕里哌酮 11 例(28.21%),阿里哌唑 4 例(10.26%),舒必利 1 例(2.56%),奋乃静 1 例(2.56%),氟哌啶醇 0 例。在为期 12 周的观察期间,两组患者分别脱落 5 例(9.43%)和 4 例(9.30%),脱落原因:疗效欠佳、不良反应或者其他原因退出治疗。对两组已经完成的病例基线资料采用两独立样本的 t 检验, χ^2 检验进行统计分析,结果表明, $P > 0.05$,不具有统计学意义,说明两者基线一致。

2.2 疗效分析

2.2.1 PANSS 评分的变化 对利培酮微球组和帕潘立酮棕榈酸盐组治疗前后 PANSS 评分进行统计分析,结果如表 1 所示:治疗终末两组患者 PANSS 总分、阳性分量表分、阴性分量表分均较基线降低,治疗前后差异具有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。其中两组患者阳性量表分在治疗 1 周后均出现明显降低(利培酮组: $P < 0.05$;帕潘立酮组: $P < 0.01$)。

对两组患者采用总体疗效轮廓分析,结果如下:1)平行轮廓检验显示差异无统计学意义($F = 0.918, P = 0.405$);2)重合轮廓检验结果也没有统计学差异($F = 0.548, P = 0.462$)。这说明两组患者 PANSS 总评分的总体轮廓平行、重合,两者总体疗效相当。

2.2.2 PSP 评分的变化 在治疗终末,反映患者社会功能的评分(PSP),两组患者均有显著增加($P < 0.05$)。使用利培酮长效针剂治疗的患者社会功能得到明显改善(PSP 增加至少 7 分)的患者比例为 87.5%(42/48);使用帕潘立酮长效针剂治疗的患者社会功能得到明显改善的患者比例为 87.18%(34/39)。两组患者 PSP 终末功能评分差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 2)。

2.3 安全性分析

2.3.1 不良反应发生情况 利培酮微球组与药物相关的不良事件发生率为 41.6%(20/48),帕潘立酮棕榈酸盐组为 38.5%(15/39)。其中利培酮微球组中较常出现的不良事件包括体重增加 11 例、便秘 7 例、嗜睡 7 例、肌张力障碍 6 例、震颤 5 例、月经紊乱 3 例(女性)、静坐不能 2 例。帕潘立酮棕榈酸盐组中较常出现的不良事件包括体重增加 8 例、嗜睡 6 例、便秘 5 例、静坐不能 4 例、肌张力障碍 4 例、月经紊乱 2 例(女性)。两组患者产生的不良事件差异无统计学意义($P > 0.05$)。患者报告不良反应均为轻度,未出现严重不良反应。观察后自行消失。部分患者合并给予盐酸苯海索片对抗治疗中出现的不良反应,使用剂量为:2 mg, bid/tid。

2.3.2 锥体外系症状量表变化 利培酮微球组(对照组)48 例

表 1 治疗前后 PANSS 评分的比较

Table 1 Comparison of PANSS grade before and after drug treatment

Groups		Baseline	1w	5w	9w	13w
Risperidone group						
	PANSS (total)	86.4 ± 15.2	80.6 ± 14.2	74.1 ± 13.8**	67.5 ± 12.5**	60.7 ± 10.9**
	positive	20.6 ± 6.2	18.2 ± 5.5*	15.5 ± 5.4**	13.2 ± 5.0**	11.4 ± 4.2**
	negative	20.9 ± 8.6	20.0 ± 7.8	17.8 ± 7.1	16.8 ± 4.9*	16.0 ± 5.5*
Paliperidone group						
	PANSS (total)	83.9 ± 12.7	77.8 ± 13.4	71.3 ± 14.8**	65.1 ± 14.6**	60.5 ± 11.4**
	positive	20.0 ± 6.1	18.1 ± 5.4**	14.4 ± 4.6**	13.1 ± 4.3**	11.3 ± 3.8**
	negative	20.4 ± 8.2	19.0 ± 6.3	17.3 ± 5.6*	16.7 ± 5.9*	15.0 ± 4.6**

Note: Compared with prior treatment, *P < 0.05, **P < 0.01.

患者中有 1 例出现明显锥体外系症状,其余患者锥体外系症状较轻。帕潘立酮棕榈酸盐组(研究组)39 例患者中有 2 例出现中等程度锥体外系症状,其余患者锥体外系症状轻微。不同时间点患者 BARS 及 AIMS 评分差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 3。

表 2 两组患者 PSP 评分比较

Table 2 Comparison of PSP grade between two groups

Groups		Baseline	1w	5w	9w	13w
Risperidone group		40.9 ± 9.3	45.2 ± 8.2*	49.1 ± 7.8*	55.5 ± 8.5*	60.8 ± 7.5*
Paliperidone group		44.9 ± 10.1	49.8 ± 9.4*	53.3 ± 8.8*	58.7 ± 8.6*	62.5 ± 9.4*

Note: Compared with prior treatment, *P < 0.05.

表 3 两组患者 BARS 及 AIMS 评分比较

Table 3 Comparison of BARS and AIMS grade between two groups

	Groups	Baseline	1w	5w	9w	13w
BARS	Risperidone group	0.25 ± 0.20	0.32 ± 0.22	0.27 ± 0.20	0.26 ± 0.20	0.28 ± 0.21
	Paliperidone group	0.26 ± 0.21	0.33 ± 0.23	0.27 ± 0.22	0.27 ± 0.21	0.27 ± 0.20
AIMS	Risperidone group	0.21 ± 0.15	0.29 ± 0.18	0.34 ± 0.24	0.38 ± 0.26	0.32 ± 0.22
	Paliperidone group	0.21 ± 0.17	0.28 ± 0.19	0.35 ± 0.25	0.37 ± 0.25	0.33 ± 0.23

2.3.3 体重增加及代谢紊乱发生情况 观察结束后,利培酮微球和帕潘立酮棕榈酸盐两组患者体重和腰围较治疗前均有所增加,两组患者体重增加分别为(1.95 ± 1.52)kg 和(2.01 ± 1.37)kg,与基线比较无统计学差异。治疗后,两组之间采用协方差分析体重、腰围变化,结果 P > 0.05,两组之间无明显的统计学差异。

两组药物对患者泌乳素影响的比较发现:治疗后,两组患者泌乳素水平均较治疗前明显升高,两组患者催乳素的基线水平分别为(50.0 ± 66.65)ng/mL 和(68.4 ± 90.1) ng/mL,观察期末两组患者催乳素水平分别为(69.3 ± 73.6)ng/mL 和(88.7 ± 55.7) ng/mL,与基线比较差异显著(P < 0.01),但是患者均未出现泌乳症状。两组患者之间泌乳素增加水平无统计学差异(P > 0.05)。

2.3.4 临床实验室、生命体征、心电图情况 治疗前后,两组患者生命体征、血常规、电解质、血生化、心电图等指标均在正常

范围以内,治疗前后无明显改变。生命体征及体格检查均无明显变化。其中利培酮组有 8.33 %(4/48)的患者谷丙转氨酶轻度升高,3 名患者未达到正常上限的 2 倍,未予以特殊处理,观察,定期复查。1 名患者超过正常上限 2 倍,给予保肝、降酶等对症处理,复查后正常。

2.3.5 脱落原因分析 观察期终末,注射用利培酮微球组 5 例患者因为不良反应或其他原因退出治疗,具体脱落原因为:疗效欠佳 2 例,不良反应 1 例,依从性差 1 例,失访 1 例。帕潘立酮棕榈酸盐组 4 人退出治疗,2 人因不良反应退出,2 人失访。两组间无统计学差异(P > 0.05)。

3 讨论

精神分裂症是一种高复发的疾病,中断抗精神病药物治疗是最强有力的复发风险预测指标^[45]。研究表明精神分裂症患者其 2 年复发率高达 54 %,有 80 %的精神分裂症患者在 4 年内复发^[6]。每年即使漏掉 1~10 天的治疗也会导致住院风险的增加

[7],中断药物治疗几乎所有患者在3年内复发^[8]。所以,疗效理想、安全性高、依从性好的抗精神病药物对于患者治疗及坚持服药预防复发非常重要。

注射用利培酮微球是全球第一个第二代抗精神病药长效剂型^[9],它不仅能保证患者不间断地用药,并采用了最低的有效剂量,同时又维持了相对稳定的血药浓度和多巴胺 D2 受体占有率,减少了副反应,提高了依从性,降低了疾病的复发率。帕利哌酮棕榈酸盐是美国 FDA 于 2009 年 8 月批准上市的长效非典型抗精神病药,也是首个每月注射 1 次的非典型长效针剂^[10],它在体内可缓慢代谢为利培酮的代谢产物 -9- 羟利培酮,从而起到长期稳定治疗精神分裂症并预防其复发的作用^[11]。

在本研究中,我们应用 PANSS 及 PSP 量表评分,在治疗 12 周后对比了这两种药物的疗效,结果表明,帕潘立酮棕榈酸盐和注射用利培酮微球均能明显改善精神分裂症患者的阳性、阴性以及一般症状,且总体疗效相当。这与 Pandina 等所进行的研究结果一致,他们的一项为期 13 周的比较帕利哌酮棕榈酸盐与 RLAI 疗效差异的随机双盲平行对照试验显示,两组 PANSS 总分改变的差值未超过预设界值,二者疗效无差异,同时两组的 CSI-S 和 PSP 分值改变也十分相似^[12,13]。在他们的另一项为期 13 周、包含了 652 例来自 8 个国家 72 个中心的受试者的安慰剂对照研究中,发现帕潘立酮棕榈酸盐能够对急性期的精神分裂症患者取得很好的疗效^[14]。在安全性方面,本研究分析显示,在 12 周的治疗中,帕潘立酮棕榈酸盐与注射用利培酮微球在不良反应发生、锥体外系症状、体重、腰围、血常规、电解质、血生化、胰岛素、泌乳素以及心电图各项指标中,两组之间无明显差别,提示帕潘立酮棕榈酸盐具有与注射用利培酮微球一样良好的安全性。在本研究中,帕潘立酮棕榈酸盐组的不良反应主要包括体重增加、嗜睡、静坐不能、肌张力障碍、便秘、泌乳素增加,这与既往的报道结果相一致^[15,16]。

除此之外,因为帕潘立酮棕榈酸盐的药代动力学特点(单次给予善思达 25-150 mg 后,其表观半衰期中位值为 25 到 49 天),决定其在体内能够维持比利培酮微球更长的时间,注射间隔的时间比较长,可每 4 周注射 1 次。同时,帕利哌酮棕榈酸盐有着从 25~150 mg 不等的多种规格,可以保证对每位患者进行更加精确的个体化治疗。其与 RLAI 相比有起效快、不需口服药补充治疗,并且无需冷藏保存等特点,为患者拒绝服用口服药时又提供了一种新的治疗选择^[17]。因此,在临床上应用帕潘立酮棕榈酸盐能够降低患者复发的风险,增加患者治疗精神分裂症的依从性,可将其作为临床一线药物使用,尤其适合不能依从、经济状况允许的患者,以最大限度地降低精神分裂症患者的复发率,真正意义上提高精神分裂症患者的社会功能。

综上所述,帕潘立酮棕榈酸盐与注射用利培酮微球均能明显改善精神分裂症状,且总体疗效和安全性相当。两种药物更为确切的疗效和安全性评价还需要通过大样本随机对照试验加以验证,而且其作用的生物学机制也有待进一步研究。

参考文献(References)

[1] Keith SJ, Pani L, Nick B, et al. Practical application of pharmacotherapy with long-acting risperidone for patients with schizophrenia[J]. Psychiatr Serv, 2004, 55(9): 997-1005

- [2] Nasrallah HA. The case for long-acting antipsychotic agents in the post-CATIE era[J]. Acta Psychiatr Scand, 2007, 115(4): 260-267
- [3] 严国建,王洪明,段明君,等. 利培酮联合氯氮平在长住院精神分裂症的随机对照研究 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(23): 4530-4532
- Yan Guo-jian, Wang Hong-ming, Duan Ming-jun, et al. A Randomized Controlled Trial of Risperidone Combining with Clozapine in Treatment of the Schizophrenic with Long Hospitalization [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(23): 4530-4532
- [4] Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder[J]. Arch Gen Psychiatry, 1999, 56(3): 241-247
- [5] 马漫修,王秀松,周东明. 思维的分裂--精神分裂症 [J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(1): 91-94
- Ma Man-xiu, Wang Xiu-song, Zhou Dong-ming. Split of the Mind-Schizophrenia [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2007, 7(1): 91-94
- [6] 蒋彩霞,刘芹,唐英. 注射用长效利培酮微球治疗精神分裂症 42 例临床研究 [J]. 交通医学, 2009, 23(6): 647-650
- Jiang Cai-xia, Liu Qin, Tang Ying. Clinical research of 42 cases of schizophrenia treated with long-acting risperidone microsphere injection [J]. Med J of Communication, 2009, 23(6): 647-650
- [7] Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, et al. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia [J]. Psychiatr Serv, 2004, 55(8): 886-891
- [8] Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia[J]. Am J Psychiatry, 2001, 158(11): 1835-1842
- [9] Chue P, Devos E, Duchesne I, et al. Hospitalization rates decrease during long-term treatment with long-acting risperidone injection [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2002, 12: 281-282
- [10] 李丹梅,张鸿燕. 帕利哌酮棕榈酸盐的临床研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(4): 345-350
- Li Dan-meng, Zhang Hong-yan. Advance in clinical research of paliperidone palmitate [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2012, 21(4): 345-350
- [11] Berwaerts J, Liu Y Gopal S, et al. Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial." [J]. JAMA Psychiatry, 2015, 72(8): 830-839
- [12] Pandina G, Lane R, Gopal S. A randomized, double-blind, comparative study of flexible doses of paliperidone palmitate and risperidone long-acting therapy in patients with schizophrenia [J]. Biological psychiatry, 2008, 65(6): 510-517
- [13] Takekita Y, Koshikawa Y, Fabbri C, et al. Cognitive function and risperidone long-acting injection vs. paliperidone palmitate in schizophrenia: a 6-month, open-label, randomized, pilot trial [J]. BMC Psychiatry, 2016, 16(2): 172
- [14] Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia [J]. J Clin Psychopharmacol, 2010, 30(3): 235-244

- 2015, (3): 10-12
- [2] Jung JM, Young Kwon D, Han C, et al. Metabolicsyndrome and early carotid atherosclerosis in the elderly [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21(5): 435-444
- [3] Menendez ME, Neuhaus V, Bot AG, et al. The impact of metabolicsyndrome on inpatient outcomes after isolated ankle fractures[J]. *Foot Ankle Int*, 2014, 35(5): 463-470
- [4] Li X, Yue W, Chen Y, et al. Assessments of carotid adventitial remodeling in metabolicsyndrome patients using high-frequency ultrasound[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95(1): 52-55
- [5] Maloberti A, Giannattasio C, Dozio D, et al. Metabolicsyndrome in human immunodeficiency virus-positive subjects:prevalence, phenotype, and related alterations in arterial structure and function[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2013, 11(6): 403-411
- [6] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组.中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J].*中华糖尿病杂志*, 2004, 12(3): 156
- Cooperative group for the study of metabolic syndrome in Chinese Medical Association Diabetes Branch. Suggestions on metabolic syndrome in Chinese Medical Association Diabetes Branch [J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2004, 12(3): 156
- [7] Zhang M, Zhang Y, Zhang W, et al. Study of diagnosticcriteria of intima-media thickening and effects of drugs on peripheral arteries[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2004, 84(15): 1252-1256
- [8] Olszanecka A, Dragan A, Kawecka-Jaszcz K, et al. Influence of metabolicsyndrome and its components on subclinical organ damage in hypertensive perimenopausal women [J]. *Adv Med Sci*, 2014, 59(2): 232-239
- [9] Huang X, Zhao Q, Yang P, et al. MetabolicSyndrome and Risk of Cervical Human Papillomavirus Incident and Persistent Infection[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2016, 95(9): e2905
- [10] Jones MR, Diez-Roux AV, O'Neill MS, et al. Ambient air pollution and racial/ethnic differences in carotid intima-media thickness in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2015, 69(12): 1191-1198
- [11] Sarkola T, Slorach C, Hui W, et al. Transcutaneous very-high resolution ultrasoundfor the quantification of carotid arterial intima-media thickness in children-feasibility and comparison with conventional high resolution vascular ultrasound imaging [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 224(1): 102-107
- [12] Ahmadvazir S, Zacharias K, Shah BN, et al. Role of simultaneous carotid ultrasound in patients undergoing stress echocardiography for assessment of chest pain with no previous history of coronary artery disease[J]. *Am Heart J*, 2014, 168(2): 229-236
- [13] Randrianarisoa E, Rietig R, Jacob S, et al. Normal values for intima-media thickness of the common carotid artery--an update following a novel risk factor profiling[J]. *Vasa*, 2015, 44(6): 444-450
- [14] Haberka M, Gaśior Z. Carotid extra-media thickness in obesity and metabolicsyndrome: a novel index of perivascular adipose tissue: extra-media thickness in obesity and metabolicsyndrome [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1): 169-177
- [15] Gkaliagkousi E, Gavrilaki E, Triantafyllou A, et al. Clinical Significance of EndothelialDysfunction in Essential Hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17(11): 85
- [16] Antonini-Canterin F, Mateescu AD, Vrzi O, et al. Impact of metabolicsyndrome traits on cardiovascular function:should the Adult Treatment Panel III definition be further stratified? [J]. *J Cardiovasc Med(Hagerstown)*, 2014, 15(10): 752-758
- [17] Antonova TV, Romanova MA, Lyman' IuV. Markers of endothelialdysfunction (VCAM-1 and vWF)in chronic hepatitis C[J]. *Ter Arkh*, 2013, 85(12): 86-89
- [18] 刘冬青,尚可,谭子新,等.老年代谢综合征患者血清可溶性血管细胞黏附分子-1 表达的变化[J]. *医学检验*, 2012, 9(15): 110-118
- Liu Dong-qing, Shang Ke, Tan Zi-xin, et al. Change of SVCAM-1 in elderly with metabolic syndrome [J]. *China Medical Herald*, 2012, 9(15): 110-118
- [19] Shen J, Poole JC, Topel ML, et al. Subclinical Vascular Dysfunction Associated with MetabolicSyndrome in African Americans and Whites[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(11): 4231-4239
- [20] Stull AJ, Cash KC, Champagne CM, et al. Blueberries improve endothelialfunction, but not blood pressure, in adults with metabolicsyndrome: a randomized, double-blind,placebo-controlled clinical trial[J]. *Nutrients*, 2015, 7(6): 4107-4123

(上接第 691 页)

- [15] Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Schizophr Res*, 2010, 116(2-3): 107-117
- [16] Zeidler J, Mahlich J, Greiner W, et al. Cost effectiveness of paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia in Germany [J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2013, 11(5): 509-521
- [17] Koshikawa Y, Takekita Y, Kato M, et al. The Comparative Effects of Risperidone Long-Acting Injection and Paliperidone Palmitate on Social Functioning in Schizophrenia: A 6-Month, Open-Label, Randomized Controlled Pilot Trial [J]. *Neuropsychobiology*, 2016, 73(1): 35-42