

利培酮联合氯氮平在长住院精神分裂症的随机对照研究

严国建^{1△} 王洪明¹ 段明君¹ 姚刚¹ 曾小莉²

(1 成都市第四人民医院 四川 成都 610036 2 成都军区空军机关医院 四川 成都 610041)

摘要 目的 探讨利培酮联合氯氮平治疗精神分裂症的疗效和安全性。方法 200 例长住院符合国际疾病分类第 10 版 (ICD-10) 诊断标准的精神分裂症患者随机分为利培酮联合氯氮平组 (简称联合组, N=90) 和单用利培酮组 (简称单用组, N=110), 采用简明精神病量表 (The brief psychiatric rating scale, BPRS) 及阳性和阴性症状量表 (the Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) 评定疗效, 采用治疗中需处理的不良反应症状量表 (Treatment Emergent Symptoms Scale, TESS) 评定安全性。结果 联合组的显效率高与单用组 (84.44% vs. 64.54%, $P < 0.05$); 两组治疗后 BPRS、PANSS 评分均低于治疗前 [如, 联合组 BPRS 评分 (23.02 ± 6.26) vs. (45.01 ± 5.78), PANSS 评分 (54.42 ± 10.11) vs. (84.71 ± 10.31), $P < 0.05$ 单用组 BPRS 评分 (25.86 ± 6.59) vs. (44.78 ± 5.47), PANSS 评分 (57.70 ± 10.15) vs. (85.96 ± 10.13), $P < 0.05$] 治疗后, 联合组 BPRS、PANSS 评分低于单用组 [如, BPRS 评分联合组 (23.02 ± 6.26) vs. 单用组 (25.86 ± 6.59), PANSS 评分联合组 (55.42 ± 10.11) vs. 单用组 (57.70 ± 10.15), $P < 0.05$]。两组 TESS 评分在治疗后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 利培酮联合氯氮平治疗精神分裂症可提高疗效, 安全性较高, 是一种值得借鉴的策略。

关键词 精神分裂症 利培酮 氯氮平 联合用药

中图分类号 R749.3 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 23-4530-03

A Randomized Controlled Trial of Risperidone Combining with Clozapine in Treatment of the Schizophrenic With Long Hospitalization

YAN Guo-jian^{1△}, WANG Hong-ming¹, DUAN Ming-jun¹, YAO Gang¹, ZENG Xiao-li²

(1 Mental Health Center of Chengdu, Chengdu, 610036, China; 2 The Hospital Authorities, the Air Force of PLA Chenddu Military Region, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy and safety of risperidone combining with clozapine in the treatment of the schizophrenic with long hospitalization. **Methods:** Two hundred schizophrenic who met the criteria for schizophrenic in International Classification of Diseases (ICD-10) were randomly assigned to two groups. One group was treated with risperidone combining with clozapine and the other with risperidone only. The efficacy was measured with the brief psychiatric rating scale (BPRS) and the positive and negative syndrome scale (PANSS). The side effects were assessed with the treatment emergent symptoms scale (TESS). **Results:** At end point the significant improvement rate in the combining group was higher than that in the risperidone group. In all patients, the BPRS score and PANSS score were decreased after treatment. There were significant differences between the two groups ($P < 0.05$). There were no significant differences between the two groups in the TESS score. **Conclusion:** The therapy of risperidone combining with clozapine has been found to be effective and well-tolerated approach in patients with schizophrenic.

Key words: Schizophrenia; Risperidone; Clozapine; Drug combination

Chinese Library Classification: R749.3 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273 (2012) 23-4530-03

前言

精神分裂症是一种持续、通常慢性的重大精神疾病, 是精神病学里最严重的一种, 是以基本个性改变, 思维、情感、行为的分裂, 精神活动与环境的不协调为主要特征的一类最常见的精神疾病^[1]。精神分裂症的年发病率为 0.1%~0.3%, 精神分裂症的治疗、康复是一个重大的医疗和社会问题。本研究采用利培酮联合氯氮平的方法, 探讨此种策略的有效性和安全性。

1 对象和方法

1.1 对象

作者简介 严国建 (1979), 男, 学士, 主治医师, 主要研究方向 精神病学

△通讯作者 严国建, E-mail: xiaoli_zeng1027@tom.com

(收稿日期 2011-12-03 接受日期 2012-01-01)

2007 年 5 月 -2011 年 4 月我院住院部 200 例长住院精神分裂症患者。患者均符合国际疾病分类第 10 版 (ICD-10)^[2] 精神与行为障碍分类中精神分裂症的诊断标准, 住院时间均在 1 年以上。简明精神病量表 (The brief psychiatric rating scale, BPRS)^[3] 评分 ≥ 35; 年龄 18-57 岁, 征得家属同意并签署书面知情同意书。排除严重躯体疾病者、妊娠期和哺乳期妇女、药物过敏者及酒精、药物依赖者。患者随机分成 2 组, (1) 利培酮联合氯氮平组 (简称联合组)。男性 50 例, 女性 40 例, 年龄 18-53 岁, 平均 30.5 ± 7.7 岁, 病程 13 个月 -27 年, 平均 7.3 ± 4.1 年。(2) 利培酮组 (简称单用组)。男性 62 例, 女性 48 例, 年龄 21-57 岁, 平均 33.4 ± 8.5 岁, 病程 18 个月 -29 年, 平均 7.8 ± 3.9 年。联合组与单用组性别、年龄、病程差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

氯氮平为江苏云阳集团药业有限公司生产, 25 mg/片, 利培酮为西安杨森制药有限公司生产, 商品名维思通, 1 mg/片。

联合组为利培酮联合氯氮平治疗,单用组单用利培酮治疗。利培酮起始剂量 1 mg/d,在 1 周内根据病情逐渐增至 3-6 mg/d。联合组氯氮平起始剂量 25-50 mg/d,在 1 周内根据病情逐渐增至 200-300 mg/d。联合组利培酮平均剂量为 3.1± 0.6 mg/d,单用组利培酮平均剂量为 3.5± 0.7 mg/d,两组差异无统计学意义 (P>0.05)。联合组氯氮平平均剂量为 147.4± 82.2 mg/d。治疗过程中两组均不合并其他抗精神病药物。对治疗中出现的不良反应均对症给予相应处理。

1.3 疗效与安全性评定

疗效评定 采用简明精神病量表(BPRS)及阳性和阴性症状量表(the positive and negative syndrome scale,PANSS)^[4]分别于治疗前和治疗 2、4、6、8 周各评定 1 次。得分越高说明症状越重。按传统的 4 级临床疗效标准结合 BPRS 减分率评定疗效,痊愈 症状全部消失,自知力恢复,BPRS 减分率≥ 80% 显著进步:精神症状大部分消失,自知力部分存在,BPRS 减分率为 60-79% 进步 精神症状部分消失,缺乏自知力,BPRS 减分率 30-59% 无效 症状无变化或恶化,减分率 <30%。

安全性评定:采用治疗中需处理的不良反应症状量表(treatment emergent symptoms scale,TESS)^[5]于治疗 2、4、6、8 周各评定 1 次不良反应。得分越高,说明不良反应越重。记录不良事件。治疗前后检查血常规、尿常规、肝功能、肾功能及心电图各 1 次。

本研究采用盲法评定,评定者由 2 名在精神科临床工作经

验丰富的医生进行,不知晓受试者的治疗和分组情况。

1.4 统计方法

采用 SPSS11.5 统计分析软件,主要统计分析方法为 X² 检验和重复测量的方差分析(ANOVA)。P<0.05 为差异有显著性统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗 8 周后,联合组痊愈 35 例,显著进步 41 例,进步 12 例,无效 2 例,显效率为 84.44%。单用组分别为 30、41、34、5 例,显效率为 64.54%。两组比较,显效率差异有统计学意义 (P<0.05),提示联合组的疗效较好。

2.2 两组量表评分比较

治疗前,两组 BPRS、PANSS 评分差异均无统计学意义 (P>0.05)。治疗后两组 BPRS、PANSS 评分均低于治疗前,并且联合组 BPRS、PANSS 评分低于单用组(表 2)。

2.3 两组不良反应情况

联合组有 2 例 (2.22%) 发生白细胞减少 (WBC<4.0×10⁹/L)。两组治疗后尿常规、肝功能、肾功能及心电图均未发现异常。TESS 评分比较显示:虽然联合组的 TESS 评分在治疗 2、4、6、8 周末均高于单用组,但两者并没有统计学差异 (P>0.05)。说明在治疗精神分裂症时合并小剂量氯氮平后不良反应并未明显增加。(表 3)。

表 1 治疗 8 周后临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy after 8 weeks

Group	Number	Cure	Significant Improvement	Improvement	Inefficacy	Effective rate (%)
Combined group	90	35	41	12	2	84.44
Risperidone group	110	30	41	34	5	64.54*

Note: *P<0.05 compared with combing group.

表 2 治疗前后两组简明精神病量表、阳性和阴性症状量表评分比较 (x± s)

Table 2 Comparison of BPRS and PANSS score between before and after treatment (x± s)

Group	Scale	before	2 week	4 week	6 week	8 week
Combing group	BPRS	45.01± 5.78	38.93± 5.18*	32.38± 5.90*	26.44± 6.15*	23.02± 6.26*
	PANSS	84.71± 10.31	71.00± 6.93*	65.66± 6.40*	59.02± 9.64*	54.42± 10.11*
Risperidone group	BPRS	44.78± 5.47	40.29± 5.08*	36.62± 6.12*	34.49± 6.86*	25.86± 6.59*
	PANSS	85.96± 10.13	73.11± 5.33*	68.04± 5.30*	63.49± 7.46*	57.70± 10.15*

Note: BPRS, the brief psychiatric rating scale; PANSS, the positive and negative syndrome scale. *P<0.05 compared with before treatment.

表 3 治疗后两组治疗中需处理的不良反应症状量表评分比较 (x± s)

Table3 Comparison of TESS score after treatment (x± s)

Group	2 week	4 week	6 week	8 week
Combing group	4.96± 3.89	5.30± 4.89	5.31± 3.60	3.98± 3.26
Risperidone group	4.46± 3.28	5.18± 3.02	4.67± 4.20	3.57± 3.48

Note: TESS, the treatment emergent symptoms scale.

3 讨论

精神分裂症 (Schizophrenia) 是最常见、最难描述、最难做出完整定义的重性精神病,是一组病因未明的精神病。由于目前

对精神分裂症的病因和发病机理还不明确,因此,对其治疗的疗效并不乐观。

本研究结果显示,利培酮联合氯氮平组 BPRS 评分由治疗前的 45.01 ± 5.78 分减至治疗后的 23.02 ± 6.26 分,说明利培酮联合氯氮平对精神分裂症症状的疗效显著优于单用利培酮。精神分裂症阳性症状的产生与脑内 D2 受体有关已被大多数研究肯定,主要与多巴胺 (DA) 释出过多或受体反应过强有关^[6,7],而阴性症状的产生尚无统一学说,有学者认为阴性症状与中枢 5-羟色胺 (5-HT) 功能增加及 DA 功能特别是前额叶 DA 功能低下有关^[8]。阻滞 D2 受体对精神分裂症的幻觉、妄想等阳性症状明显有效,作用于 5-HT 受体可明显改善精神分裂症的阴性症状,特异性的 5-HT 受体拮抗剂合并 DA 受体阻滞剂可更有效地改善精神病性症状,在临床上也导致了这种形式的配伍用药。

氯氮平系苯氮类抗精神病药,是自 20 世纪 50 年代精神药物应用于临床后的一项重要进展。本品不仅对精神病阳性症状有效,对阴性症状也有一定效果。氯氮平对急性精神分裂症效果好,对难治性精神分裂症疗效尤具优势^[9,10]。氯氮平能选择性作用于中脑边缘系统的多巴胺 (DA) 受体,它不仅结合 D2 受体,并具有较强的 5-羟色胺 (5-HT₂) 受体阻滞作用,对 5-HT₂ 受体的亲和力明显高于 D2 受体^[11]。氯氮平作用部位除了中脑边缘系统以外还有前额叶,由于在前额叶主要阻断 5-HT₂ 受体,解除了 5-HT 对 DA 的抑制作用,从而使前额叶 DA 功能恢复到正常水平而治疗阴性症状^[12]。这可能是氯氮平治疗阴性症状的机制。氯氮平的主要缺点是可出现粒细胞减少甚至缺乏的副作用,出现率约 1% 左右。

利培酮是苯丙异噻唑衍生物,由氟哌啶醇发展而来。利培酮在低剂量时 (<6 mg/d) 锥体外系反应 (EPS) 少,对阳性、阴性症状都有效^[13]。利培酮是一种强 5-HT_{2A} 相对弱的 D2 受体拮抗剂。5-HT₂ 拮抗的比值 >D₂,虽 D₂ 受体作用较 5-HT₂ 受体低,但仍保留了 D₂ 拮抗的抗精神病作用特点。是相对强 D₂ 受体拮抗剂^[14,15]。

因此氯氮平和利培酮联用可分别阻滞 DA 受体和 5-HT 受体,从而在有效消除阳性症状的同时对阴性症状亦有很好的改善作用。

本研究结果表明利培酮联合氯氮平组在治疗末 TESS 评分和单用利培酮组比较无明显差异。说明联合用药的安全性较好,并没有增加氯氮平治疗的不良反应,所出现的锥体外系反应程度较轻,病人能耐受,因此,有利于预防复发和恢复病人的社会功能。

氯氮平和利培酮联合应用治疗精神分裂症起效快,疗效显著,廉价,故对于经济收入较低的家庭来说是长期治疗的首选药物,且氯氮平联合利培酮治疗精神分裂症锥体外系副反应发生率低,安全性较高,是一种值得借鉴的策略。但本研究样本较小,所以结果仅供参考,尚有待于在进一步的研究中验证。

参考文献 (References)

- [1] 梁建辉, 陈昌惠, 张维熙, 等. 精神分裂症病程及结局影响因素的研究[J]. 中华精神科杂志, 1998, 31(2):78-79
Liang Jian-hui, Chen Hui-chang, Zhang Wei-xi, et al. The study of schizophrenics on course, outcome and influential factors [J]. Chin J Psychiatry, 1998, 31(2):78-79
- [2] 范肖冬, 汪向东, 于欣, 等, 译. 世界卫生组织. ICD-10 精神与行为障

碍分类临床描述与诊断要点[M]. 人民卫生出版社, 1993: 116-118

- Fan Xiao-dong, Wang Xiang-dong, Yu Xin, et al. WHO. Clinical description and diagnosis for ICD-10 mental and behavioral disorders classification [M]. People's Medical Publishing House, 1993: 116-118
- [3] 沈渔邨. 精神病学[M]. 第 5 版. 人民卫生出版社: 2009: 245-246
Shen Yu-cun. Psychiatry [M]. 5 edition. People's Medical Publishing House, 2009: 245-246
- [4] 沈渔邨. 精神病学[M]. 第 5 版. 人民卫生出版社: 2009: 246-247
Shen Yu-cun. Psychiatry [M]. 5 edition. People's Medical Publishing House, 2009: 246-247
- [5] 沈渔邨. 精神病学[M]. 第 5 版. 人民卫生出版社, 2009: 256-258
Shen Yu-cun. Psychiatry [M]. 5 edition. People's Medical Publishing House, 2009: 256-258
- [6] Davis KL, Kahn RS Ko, et al. Dopamine in schizophrenia, a review and reconceptualization [J]. Am J Psychiatry, 1991, 148(11):1474-1486
- [7] 汤宜朗, 王玉凤, 蔡焯基, 等. 多巴胺 D₃ 基因多态性与精神分裂症及其亚型的关联分析[J]. 中华精神科杂志, 2002, 35(1): 11-14
Tang Yi-lang, Wang Yu-feng, Cai Zhuo-ji, et al. Association study of dopamine D₃ receptor gene with schizophrenia subtypes [J]. Chin J Psychiatry, 2002, 35(1): 11-14
- [8] Li YC, Kellendonk C, Simpson EH, et al. D₂ receptor overexpression in the striatum leads to a deficit in inhibitory transmission and dopamine sensitivity in mouse prefrontal cortex [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(29):12107-12112
- [9] 曾宪茂, 廖英. 氯氮平合并改良电抽搐治疗难治性精神分裂症的对照研究[J]. 上海精神医学, 2010, 22(2): 95-96, 114
Zeng Xian-mao, Liao Ying. Comparative study of clozapine versus clozapine combined with MEECT in the treatment of refractory schizophrenia [J]. Shanghai Archives of Psychiatry, 2010, 22(2): 95-96, 114
- [10] Dorris MC, Taylor TL, Klein RM, et al. Influence of previous visual stimulus or saccade on saccadic reaction times in monkey [J]. J Neurophysiol, 1999, 81(5):2429-2436
- [11] 孙大强, 陈彦方. 舒必利与氯氮平的受体药理学 - 兼论两药并用治疗精神分裂症[J]. 国外医学精神病学分册, 1997, 24(2):77-82
Sun Da-qiang, Chen Yan-fang. Receptor pharmacology of sulpiride and clozapine - On combined treatment of schizophrenia [J]. Section of Psychiatry Foreign Medical Sciences, 1997, 24(2): 77-82
- [12] Lukasiewicz S, Faron-Górecka A, Kędracka-Krok S, et al. Effect of clozapine on the dimerization of serotonin 5-HT (2A) receptor and its genetic variant 5-HT (2A) H425Y with dopamine D (2) receptor [J]. Eur J Pharmacol, 2011, 659(2-3):114-123
- [13] 傅朝辉, 易伟. 精神分裂症阴性症状应用利培酮治疗的疗效观察[J]. 中外医疗, 2010, 10:101-102
Fu Chao-hui, Yi Wei. The observation of curative effect of risperidone on negative symptoms of schizophrenia [J]. China Foreign Medical, 2010, 10:101-102
- [14] Reynolds KB, MacGillivray L, Zettler M, et al. Role of the dopamine transporter in mediating the neuroleptic-induced reduction of tyrosine hydroxylase-immuno reactive midbrain neurons [J]. Brain Res, 2011, 1394:24-32
- [15] 梅其一, 朱雄伟, 沈建红. 利培酮对精神分裂症患者社会功能的研究[J]. 临床精神医学杂志, 2001, 2(1): 83-85
Mei Qi-yi, Zhu Xiong-wei, Shen Jian-hong. A study of social function in schizophrenic patients treated with risperidone [J]. J Chin Psychiatry, 2001, 2(1): 83-85