

氨磺必利与氯氮平治疗阴性症状为主的精神分裂症的疗效对比研究

陈佳佳(四川省成都市第四人民医院临床心理科 610036)

【摘要】 目的 探讨氨磺必利与氯氮平治疗阴性症状为主的精神分裂症的疗效。**方法** 选取 90 例以阴性症状为主的精神分裂症患者,按随机数字表分为研究组和对照组各 45 例。研究组患者采用氨磺必利治疗,对照组采用氯氮平治疗,比较两组患者治疗前、治疗后 6 周和 12 周时阴性症状和生活质量改善情况,以及不良反应发生情况。**结果** 研究组治疗总有效率为 62.22%,对照组总有效率为 64.44%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者阴性症状评分(SANS)治疗后均明显下降,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中研究组治疗 6 周及 12 周后注意障碍和情感淡漠评分均较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组患者生活质量评定问卷(GQOLI-74)评分明显增高,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后研究组社会功能、心理健康和躯体健康评分高于对照组,且差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组不良反应发生率和不良反应量表(TESS)评分较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 氨磺必利和氯氮平在以阴性症状为主的精神分裂症患者中均有较好治疗效果,但氨磺必利在注意障碍、情感淡漠及生活质量改善方面效果更佳,且有较好安全性。

【关键词】 精神分裂症; 阴性症状; 生活质量; 氯氮平; 氨磺必利

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.02.020 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)02-0201-03

Contrastive study on effects of clozapine and amisulpride in treating schizophrenia with predominantly negative symptoms CHEN Jia-jia (Department of Clinical Psychology, Chengdu Municipal Fourth People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610036, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of clozapine and amisulpride in treating schizophrenia with predominantly negative symptoms. **Methods** 90 cases of schizophrenia with predominantly negative symptoms were selected and divided into the research group and the control group according to the random number table, 45 cases in each group. The research group adopted the amisulpride treatment, while the control group adopted the clozapine treatment. The improvement situation of negative symptoms and life quality before treatment and in 6, 12 weeks after treatment and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the research group was 62.22%, which in the control group was 64.44%, no statistically significant difference was found between the two groups ($P>0.05$). The SANS scores of the two group were decreased after treatment, and had statistically significant difference compared with before treatment ($P<0.05$). The scores of attention disorder and apathy after 6—12 week treatment in the research group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The GQOLI-74 score after treatment in the two group were significantly increased and had statistically significant difference compared with before treatment ($P<0.05$). The scores of social function, mental health and physical health after treatment in the research group were higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The occurrence rate of adverse reactions and TESS score in the research group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Clozapine and amisulpride all have good effects in treating schizophrenia with predominantly negative symptoms, but amisulpride has better effect in the aspects of attention disorder, emotional apathy and life quality, moreover has good safety.

【Key words】 schizophrenia; negative symptom; life quality; clozapine; amisulpride

精神分裂症发病率较高,且对人类健康有较大危害。有研究指出,精神分裂症导致的功能损害和慢性病程严重影响患者生活质量^[1]。阴性症状为主的精神分裂症被认为较以阳性症状为主的精神分裂症治疗更为困难,同时预后也较差。有研究证实,以阳性症状为主的患者生活质量及社会功能康复效果明显优于以阴性症状为主的患者^[2]。氨磺必利是二代抗精神病药物,其在国外已经取得了较为广泛的应用,特别是用在阴性

症状为主的精神分裂症患者时效果较好。但目前国内此类文献报道较少。为给以阴性症状为主的精神分裂症患者临床治疗提供理论依据,研究选取了本院 90 例患者进行对照研究,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 2 月至 2014 年 12 月于本院心理科收治的 90 例以阴性症状为主的精神分裂症患者按随机数

字表将 90 例患者随机分为研究组 and 对照组各 45 例。研究组患者中男 28 例,女 17 例;年龄 23~54 岁,平均 (33.78±6.91) 岁;病程 (7.34±5.29) 年;住院次数 (3.58±1.76) 次。对照组患者中男 25 例,女 20 例;年龄 22~56 岁,平均 (33.41±6.85) 岁;病程 (7.29±5.23) 年;住院次数 (4.51±1.62) 次。两组患者的性别、年龄、病程、住院次数、生活质量评定问卷 (GQOLI-74) 及阴性症状评分 (SANS) 等一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。所有患者均按《中国精神疾病分类与诊断标准 (第 3 版)》中精神分裂症诊断标准确诊^[3],且 SANS≥60 分,阳性症状评分 (SAPS) <16 分。排除药物和酒精滥用、药物过敏、严重器质性疾病患者。入组前常规进行血糖、血脂、肝肾功能、尿常规、血常规和脑电图、心电图等检测,未发现异常,家属均签署知情同意书。

1.2 方法 两组患者治疗均为期 12 周,包括清洗期和治疗期。第 1 周为清洗期,第 2~12 周为治疗期。研究组采用氨磺必利 (齐鲁制药有限公司,国药准字 H20113231) 治疗,初始剂量为 50 mg/d,在 2 周内逐渐增加剂量,最大为 350 mg/d,2 次/天。对照组采用氯氮平 (华北制药股份有限公司,国药准字 H13020802) 治疗,初始剂量为 50 mg/d,在 2 周内逐渐增加剂量,最大剂量为 350 mg/d,3 次/天。治疗中可适当增加普萘诺尔、苯二氮卓类和苯海索等用药。研究组氨磺必利平均剂量 (319.42±12.83) mg/d,对照组氯氮平平均剂量 (317.25±13.04) mg/d,组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.3 评价指标 (1) 疗效评价^[4]:以 SANS 量表评分作为标准,减分率大于或等于 75% 判定为治愈,50%~<75% 为显效,25%~<50% 为好转,低于 25% 以下为无效。(2) 阴性症状:在治疗前、治疗 6 周及 12 周后采用 SANS 量表对患者阴性症状改善情况进行评价,包括情感淡漠、思维贫乏、意志缺乏、兴趣社交缺乏及注意障碍等 5 个方面的内容,共 24 个项目,总

分为 120 分,分值越低表明改善效果越好。(3) 生活质量:采用 GQOLI-74 进行评价,该量表包括物质生活、躯体健康、心理健康及社会功能等 4 个维度,共 20 个因子,74 个条目,分值越高表明生活质量越好。评价在治疗前及治疗结束后各进行 1 次。(4) 记录治疗过程中不良反应发生情况,采用不良反应量表 (TESS) 进行评价,共包括 35 个条目,严重程度分为 0=无,1=轻,2=中,3=重,4=不肯定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效对比 研究组总有效率为 62.22%,对照组为 64.44%,两组患者总有效率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.048, P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效对比 [n (%)]

组别	<i>n</i>	治愈	显效	好转	无效	总有效率
研究组	45	4(8.89)	9(20.00)	15(33.33)	17(37.78)	28(62.22)
对照组	45	2(4.44)	8(17.78)	19(42.22)	16(35.56)	29(64.44)

2.2 两组患者 SANS 评分比较 两组患者 SANS 评分治疗后均明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。其中研究组治疗 6 周及 12 周后注意障碍和情感淡漠评分均较对照组低,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者 GQOLI-74 评分对比 治疗后两组患者的社会功能、心理健康和躯体健康评分明显增高,与治疗前比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后研究组社会功能、心理健康和躯体健康评分高于对照组,且差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者 SANS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>		情感淡漠	思维贫乏	意志缺乏	兴趣社交缺乏	注意障碍
研究组	45	治疗前	22.31±2.29	14.15±1.69	12.73±1.49	14.37±1.45	9.58±1.14
		治疗 6 周	16.43±3.17*▲	11.23±2.34*	9.92±2.16*	11.86±2.10*	6.62±1.23*▲
		治疗 12 周	12.26±4.38*▲	9.64±3.02*	8.86±2.48*	10.24±2.59*	5.53±1.41*▲
对照组	45	治疗前	22.42±2.14	14.08±1.71	12.62±1.51	14.31±1.45	9.47±1.19
		治疗 6 周	18.01±3.28*	11.15±2.36*	9.71±2.33*	11.09±2.61*	7.68±1.22*
		治疗 12 周	14.73±4.16*	9.38±2.76*	8.34±2.57*	9.74±2.61*	6.59±1.56*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,▲ $P<0.05$ 。

表 3 两组患者 GQOLI-74 评分对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>		物质生活	躯体健康	心理健康	社会功能
研究组	45	治疗前	25.31±12.19	35.54±8.45	31.76±9.64	33.82±8.81
		治疗后	26.64±7.03	46.05±10.12*▲	61.30±7.65*▲	51.02±6.37*▲
对照组	45	治疗前	24.76±15.84	34.71±8.52	32.09±8.06	34.23±8.25
		治疗后	26.32±6.65	38.24±12.09*	53.82±6.37*	46.67±7.25*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,▲ $P<0.05$ 。

2.4 两组患者不良反应发生情况对比 研究组共 12 例 (26.67%) 患者发生不良反应,对照组共 33 例 (73.33%) 患者

发生不良反应,不良反应发生率组间比较差异有统计学意义($\chi^2=19.600,P<0.05$)。其中研究组在失眠症状发生率上明显高于对照组,而唾液增多、体质量增加、活动减少、头昏、心动过速等不良反应发生率明显低于对照组($\chi^2=27.39,9.26,12.26,10.00,6.94,P<0.05$)。研究组不良反应主要以轻中度为主,无需特殊处理。而对照组多为中重度,需停药处理。研究组 TESS 评分为(2.01±0.78)分,对照组为(6.13±3.92)分,组间比较差异有统计学意义($t=6.914,P<0.05$)。见表 4。

表 4 不良反应在两组中发生情况对比[n(%)]

不良反应	研究组(n=45)	对照组(n=45)	χ^2	P
唾液增多	0(0.00)	21(46.67)	27.391	<0.05
体质量增加	4(8.89)	16(35.56)	9.257	<0.05
活动减少	2(4.44)	15(33.33)	12.256	<0.05
头昏	3(6.67)	15(33.33)	10.000	<0.05
心动过速	4(8.89)	14(31.11)	6.944	<0.05
便秘	5(11.11)	13(28.89)	4.444	<0.05
嗜睡	4(8.89)	13(28.89)	5.874	<0.05
血压下降	0(0.00)	8(17.78)	6.723	<0.05
口干	5(11.11)	7(15.56)	0.384	>0.05
心电图异常	5(11.11)	7(15.56)	0.384	>0.05
静坐不能	4(8.89)	6(13.33)	0.450	>0.05
遗尿	0(0.00)	4(8.89)	2.355	>0.05
肝功能异常	3(6.67)	4(8.89)	0.000	>0.05
恶心	2(4.44)	4(8.89)	0.178	<0.05
震颤	3(6.67)	4(8.89)	0.000	>0.05
肌强直	4(8.89)	2(4.44)	0.178	>0.05
视力模糊	3(6.67)	5(11.11)	0.137	>0.05
失眠	9(20.00)	2(4.44)	5.074	<0.05

3 讨 论

精神分裂症在临床上主要分为 2 个时期,以阳性症状为主的急性期和以阴性症状为主的慢性期。已有研究证实 5-羟色胺机制和额前叶多巴胺活性下降是导致精神分裂症阴性症状的主要原因,中脑边缘多巴胺功能亢进是阳性症状发生的原因^[5]。而传统的抗精神病药物大多针对多巴胺功能亢进,因此往往对阳性症状效果较好,而以阴性症状为主的患者往往疗效欠佳。近年来较多新型抗精神病药物应用于临床,但其应用效果是否优于传统药物仍有较大争议。有研究证实,相对于阳性症状为主的患者,阴性症状为主的患者在生活质量、社会功能方面损害更为严重,且药物治疗难以取得理想疗效^[6]。生活质量是评价精神分裂症改善程度的重要指标。在治疗精神分裂症时使用改善阴性症状的药物可取得更好的治疗效果。

有研究指出,氯氮平在难治性精神分裂症中有较好的应用效果^[7]。国外有研究对 483 例采用氯氮平治疗的精神分裂症患者生活质量进行调查,发现均得到明显改善,表明氯氮平对精神分裂症患者生活质量确有改善作用^[8]。氨磺必利是二代抗精神病药物,其可选择性拮抗多巴胺 D2 和 D3 受体。文献

[9-10]报道,高剂量氨磺必利对边缘系统突触后多巴胺受体有选择性阻断作用,可有效改善阳性症状。而低剂量氨磺必利则主要作用于突触前 D2 或 D3 受体,通过阻断负反馈进而释放边缘系统与额叶皮质中的多巴胺,对抑郁症和精神分裂症阴性症状有较好效果。

目前国内少有氯氮平和氨磺必利在以阴性症状为主的精神分裂症患者中的应用研究,本次研究选择了这两种药物进行对照研究。研究结果显示研究组总有效率为 62.22%,对照组总有效率 64.44%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。表明两种药物总体效果相近,这与林涌超等^[11]的研究结论相一致。两组患者 SANS 评分治疗后均明显下降,其中研究组治疗 6 周及 12 周后注意障碍和情感淡漠评分均较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。该结果表明氨磺必利对以阴性症状为主患者的注意障碍和情感淡漠有较好改善作用,且效果优于氯氮平。此外,除物质生活外,治疗后两组患者的社会功能、心理健康和躯体健康评分均明显增高,但研究组改善效果又优于对照组($P<0.05$)。该结果表明氨磺必利较氯氮平对社会功能、心理健康和躯体健康改善效果更佳,而对于物质生活而言,两者均无明显疗效。此外,本次研究中研究组不良反应发生率较对照组低($P<0.05$),且主要以轻中度为主,无需特别处理。而对照组不仅不良反应发生率较高,且中重度较多,甚至有锥体外系不良反应的发生,需要作停药处理。这表明氯氮平有较大不良反应,这直接影响了其治疗效果。刘亮等^[12]的研究指出,抗精神病药物不良反应对患者生活质量的影响可直接影响预后。

综上所述,氨磺必利和氯氮平在以阴性症状为主的精神分裂症患者中均有较好治疗效果,但氨磺必利在注意障碍、情感淡漠及生活质量改善方面效果更佳,且有较好安全性。本次研究存在其局限性,观察周期较短,其远期效果仍有待进一步观察。

参考文献

[1] Ripke S,O'Dushlaine C,Chambert K,et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia[J]. Nature Genet,2013,45(10):1150-1159.

[2] 王真真,张有志,李云峰,等. 抗精神分裂症药物的研究进展[J]. 军事医学,2013,37(8):628-631.

[3] 张香云,栗克清,狄亚琴,等. 奥氮平与喹硫平治疗以阴性症状为主精神分裂症的对照研究[J]. 中国临床药理学杂志,2012,28(4):260-262.

[4] 段惠峰,甘景梨,连亚军,等. 重复经颅磁刺激对精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子的影响[J]. 中华神经医学杂志,2014,13(10):1030-1034.

[5] 易峰,蒋幸衍,赵幸福,等. 氨磺必利治疗精神分裂症阴性症状的疗效与安全性 Meta 分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2013,22(9):833-837.

[6] 刘林晶,刘家洪,唐伟,等. 氨磺必利与利培酮治疗首发精神分裂症疗效和安全性对照研究[J]. 中国神经精神疾病杂志,2012,38(4):249-252.

[7] 贾天成. 阿立哌唑与利培酮治疗精神分裂症阴性症状的疗效和安全性观察[J]. 安徽医学,2014,(下转第 206 页)

一种毒素对机体多器官产生损伤,从而进一步影响患者的生活质量^[13]。有研究显示,PTH 的水平与机体内毒素清除状态有着密切联系,因此可以间接地反映肾脏的毒素清除作用,并且能够对治疗中的毒素清除效果进行评价^[14]。

本研究结果显示,CRF 患者的 CysC、Hcy 及 PTH 的水平比对照组均有明显升高($P<0.05$),尽管治疗后患者的各指标水平有明显降低($P<0.05$),但仍明显高于正常水平,差异有统计学意义($P<0.05$)。而对于不同 CKD 分期的患者,其水平也有所不同,CysC、Hcy 及 PTH 的水平随着疾病的严重程度的增加而增加($P<0.05$),表示各指标的水平能够反映患者的疾病的严重程度,并且经过相关性分析可以得到常用的肾功能的标志物(Scr、BUN)与 CysC、Hcy 及 PTH 的水平均呈正相关。

综上所述,通过干预原发疾病、对症治疗及血液透析治疗能够一定程度地改善患者的肾脏功能,并且在治疗中 CysC、Hcy、PTH 的水平不但能够反映疾病的治疗效果,也能够为患者的诊断及预后判断提供重要依据,具有一定的临床参考价值。

参考文献

[1] 王磊,王珏,付强,等.慢性肾功能衰竭的治疗现状及研究前景[J].现代生物医学进展,2012,12(10):1983-1985.

[2] 贾立川,许利民.同型半胱氨酸及胱抑素 C 联合检测对糖尿病肾病早期诊断的价值[J].山东医药,2013,53(25):56-57.

[3] 鄢孟洁,邱晨,孙丽萍.慢性肾功能衰竭合并感染患者降钙素原与甲状旁腺激素的关系[J].广东医学,2012,33(2):210-212.

[4] 杨志娜,田卫东,崔征,等.血清同型半胱氨酸水平与慢性肾功能不全分期的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(5):605-606.

[5] Levey AS,Coresh J.Chronic kidney disease[J].Lancet,2012,379(9811):165-180.

[6] 杨雀飞,谭贵海,李武,等.胱抑素 C 在早期肾功能损伤的诊断价值[J].检验医学与临床,2014,11(12):1603-1604.

[7] 姚叶林,何英爱.慢性肾衰竭患者甲状旁腺素与肌酐、尿素氮、尿酸的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(1):31-32.

[8] 沈水娟,胡作祥,李青华,等.慢性肾脏病患者血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白,胱抑素 C 的改变及其临床意义[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(5):423-425.

[9] 王丽芳,严静霞,孟凡茹,等.儿童慢性肾小球肾炎血清同型半胱氨酸与尿素氮水平的相关性[J].临床输血与检验,2013,15(4):382-383.

[10] 贾淑芳,刘书蓉,周琳瑶,等.老年慢性肾功能衰竭早期诊断中血清胱抑素 C 检测的意义[J].中国实验诊断学,2013,17(10):1834-1836.

[11] 鲁鸿昊,刘玉兰,董振南,等.血清同型半胱氨酸及相关指标在肾脏疾病中的临床应用价值[J].标记免疫分析与临床,2013,20(2):79-80.

[12] Isakova T,Wahl P,Vargas GS,et al.Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease[J].Kidney Int,2011,79(12):1370-1378.

[13] He J,Reilly M,Yang W,et al.Risk factors for coronary artery calcium among patients with chronic kidney disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study)[J].Am J Cardiol,2012,110(12):1735-1741.

[14] Herzog CA,Asinger RW,Berger AK,et al.Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO)[J].Kidney Int,2011,80(6):572-586.

(收稿日期:2015-04-20

修回日期:2015-07-25)

(上接第 203 页)

14(12):1721-1724.

[8] Jones PB,Barnes TE,Davies L,et al.Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second-vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia:cost Utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study [J].Arch Gen Psychiatry,2006,63(10):1079-1087.

[9] 杨涛,田博,武春建,等.精神分裂症阴性症状发病机制及治疗的研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2014,14(3):309-312.

[10] 何倩,陈颖,Chow SL,等.阴性症状对精神分裂症患者社

会功能改善的预测作用[J].四川大学学报:医学版,2014,45(2):284-288.

[11] 林涌超,欧文前,李凌恩,等.氨磺必利与氯氮平对阴性症状为主的精神分裂症患者临床疗效及生活质量的对照研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2012,21(8):705-708.

[12] 刘亮,程灶火,刘晓伟,等.精神分裂症患者多巴胺 D2 受体和多巴胺转运体基因表达水平与临床症状的关系[J].中华精神科杂志,2012,45(3):161-164.

(收稿日期:2015-04-15

修回日期:2015-07-17)