

精神分裂症的药物治

孙来顺

(天津市宝坻区安康医院精神科,天津 301800)

摘要:精神分裂症是临床最常见的精神疾病之一,具有病情迁延、反复发作、致残率高的特征。目前,主要采用药物治疗,以控制病情,改善患者临床症状。由于对精神分裂症的发病机制尚未完全明确,临床仍然缺乏特效的治疗药物,主要遵循早期、有效和维持原则,即尽早治疗、单药治疗、原药治疗及个体化治疗,以改善患者预后。随着相关药物的研究进展,可供选择的治

关键词:精神分裂症;抗精神病药物;阿立哌唑

中图分类号:R749.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.21.010

文章编号:1006-1959(2021)21-0042-04

Drug Treatment of Schizophrenia

SUN Lai-shun

(Department of Psychiatry, Ankang Hospital, Baodi District, Tianjin 301800, China)

Abstract: Schizophrenia is one of the most common mental diseases in clinic, with the characteristics of prolonged illness, recurrent attacks and high disability rate. At present, drug therapy is mainly used to control the disease and improve the clinical symptoms of patients. Since the pathogenesis of schizophrenia has not been fully clarified, there is still a lack of specific therapeutic drugs in clinic, which mainly follows the principles of early, effective and maintenance to improve the prognosis of patients, that is, early treatment, single drug treatment, technical drug treatment and individualized treatment. With the research progress of related drugs, there are more and more kinds of therapeutic drugs available, scientific and reasonable is an urgent problem to be solved in clinical practice. This article reviews the principles of drug treatment for schizophrenia, the selection of drug treatment for different periods and refractory schizophrenia, and focus on the drug treatment of patients with positive symptoms, patients with negative symptoms and patients with suicidal and self injury tendency with depression, in order to provide theoretical reference for drug treatment of the disease.

Key words: Schizophrenia; Antipsychotic drugs; Aripiprazole

精神分裂症(schizophrenia)是一种常见的精神类经,该病的病因尚不明确,多在青壮年缓慢或亚急性发病^[1],患者主要表现为感知觉、思维、情感、行为等多个方面的障碍和精神活动不协调,是一种极其严重的疾病,其中20%~30%患者属于难治性精神分裂症,给患者家庭及社会带来沉重的负担^[2]。据相关数据统计显示^[3],精神分裂症发病率约占我国人口的1%。临床上对精神分裂症的治疗,既要注重药物选择,也要权衡非药物治疗效果。治疗精神分裂症药物较多,不同药物治疗效果也存在差异^[4]。有学者认为应坚持单一抗精神病药物治疗,也有学者倾向多种药物联合治疗。目前药物治疗精神分裂症仍然无统一标准^[5]。因此了解精神分裂症患者药物治疗现状,对提升精神卫生服务治疗具有重要意义。本文现对精神分裂症药物治疗目标、治疗原则、不同分期治疗以及难治性精神分裂症药物治疗进行综述,旨在为该病的药物治疗选择提供参考,从而更好的指导临床治疗。

作者简介:孙来顺(1970.9-),男,天津人,本科,副主任医师,主要从事精神疾病的医疗工作

1 精神分裂症治疗目标

精神分裂症属于慢性复发性病程,会表现出间断性发作或持续性病程。研究显示^[6],对首次发作患者给予有效的治疗,75%以上患者均可痊愈,但后续反复发作或恶化概率较高。杨相勇等^[7]研究对53例精神分裂症首次发作患者给予利培酮治疗10周,治疗前后分别采用阴性症状及阳性症状量表(PANSS)评估患者的精神症状,采用精神分裂症认知功能成套测验(中文版)评估患者的认知功能,结果显示,患者治疗后精神分裂症认知功能成套测验(中文版)中情绪管理、视觉记忆、迷宫、数字序列、空间广度、符号编码、连线分数、精神分裂症认知功能成套测验(中文版)总分等均明显高于治疗前,阳性与阴性症状量表各因子得分明显低于治疗前当前,提示在精神分裂症首次发作患者中采用利培酮治疗,能有效改善患者的精神症状,并有效提高患者的认知功能,具有重要的临床应用价值。在精神分裂症发病的前5年,症状发展速度最快;在前10年,自杀率高达10%,故精神分裂症首次发作后治疗尤为重要^[8]。目前普遍认为影响精神分裂症的关键是发病后5年内是否进行规范化抗精神病药物

治疗。而关于经典与非经典抗精神病药对精神分裂症患者社会功能的影响,朱文静等^[9]根据维持治疗所用抗精神病药种类,将460例精神分裂症患者分为经典药物组(250例)和非经典药物组(210例),并给予5年随访,随访前后对两组患者采用阳性与阴性症状量表、个人和社会功能量表(PSP)进行评估,结果显示5年后两组阳性与阴性症状量表评分与基线期比较显著下降,其中非经典药物组阳性与阴性症状量表阴性症状分显著低于经典药物组;5年后非经典药物组个人和社会功能量表评分较基线时及经典组提高显著,表明非经典与经典抗精神病药对精神分裂症患者维持治疗的疗效相当,但非经典抗精神病药更利于患者的社会功能恢复。由于精神分裂症病程长,且存在慢性复发的特点,患者易出现治疗依从性差的情况,从而导致病情波动或复发,增加治疗难度,导致神经退行性改变,严重影响患者社会功能,导致精神残疾^[10]。研究显示,即使病情波动的患者,给予规范化的抗精神病药物治疗,也可减少精神功能的损伤。因此,在精神分裂症发病早期,就应制定针对性的长期疾病管理规划。急性发作期精神分裂症临床应选择能快速起效的药物以控制病情,为了预防病情的复发,需要给予长期的药物维持治疗。不同时期的治疗目标也存在差异,急性期治疗核心在于预防伤害,控制异常行为,减轻精神病症状,并及时寻找急性发作发生的可能因素^[11]。而维持期治疗核心在于维持症状持续缓解,预防复发,促进患者功能水平持续改善。但最终的目标都是预防严重药物不良反应,提高临床治疗效果,最终改善患者预后。

2 精神分裂症治疗原则

精神分裂症药物治疗原则主要包括^[12]:①尽早治疗:患者在被确诊为精神分裂症,应遵循尽早选择合适的药物进行治疗^[13];②单药治疗:给予单药治疗,并遵循从小剂量开始,逐渐增加至有效治疗剂量^[14]。同时药物调整速度取决于患者症状改善程度和不良反应发生情况。在维持治疗期间,剂量可适当进行调整,但必须保证足够的疗程;③原药治疗:急性加重期患者包括复发和病情恶化患者,应依照以前药物治疗继续原药治疗。如果治疗无效,可酌情加量或更换药物;④个体化治疗:定期对药物疗效进行评估,及时调整用药方案;此外,药物不良反应是患者自行停药的主要原因^[15],且存在诱发或加重患者病情的风险,会影响患者的预后效果。因此,精神分裂症的临床治疗,应遵循早期、有效和维持的治疗原则,以改善患者临床预后。

3 急性期治疗

急性期精神分裂症患者一旦确诊,应结合临床症状选择合适的药物给予有效治疗。首次初发精神分裂症药物治疗十分关键,是患者对抗精神病药物效果反应最佳、所需剂量最小时间段,如果能得到有效治疗,康复几率较高,长期预后也最佳^[16]。精神分裂症急性期患者主要症状不同,选择的药物也各不相同,具体如下。

3.1 以阳性症状为主的患者 金枝等^[17]的研究发现精神分裂症急性期患者主要表现为幻觉、妄想等阳性症状。阳性症状患者通常给予如奥氮平、利培酮、阿立哌唑等第2代抗精神药物。王红英等^[18]研究分别采用了利培酮和常规治疗药物氟哌啶醇治疗精神分裂症患者,结果显示典型抗精神病药物和利培酮均可改善患者临床症状、执行能力,且利培酮改善效果更显著。同时在治疗和观察期间未见明显不良反应。由此可见,对于阳性症状精神分裂症患者,给予单一利培酮治疗可获得良好的效果,改善患者认知功能,且无不良严重反应,具有良好的应用有效性和安全性。除抗精神病药物外,另有研究显示^[19],可联合应用劳拉西泮、地西泮注射液等苯二氮类镇静药治疗,对于完全丧失自知力患者,通常选择起效快的注射制剂。郝健^[20]比较了氟哌啶醇短效针剂与肌肉注射齐拉西酮短效针剂的效果,结果显示肌肉注射齐拉西酮短效针剂的效果优于前者,且安全性较好,能提高患者的依从性并降低再住院率。这说明第二代抗精神病药物具有良好的效果,正在逐渐取代第1代药物。Jin G等^[21]对不同药物治疗首发精神分裂症效果的研究中,分别给予利培酮、阿立哌唑、奥氮平治疗,结果显示3种药物均可改善患者临床症状,且阳性症状改善利培酮优于阿立哌唑。同时患者临床不良反应和依从性均良好。因此,第2代抗精神药物治疗阳性症状急性期精神分裂症具有良好的效果和治疗安全性,值得临床应用。

3.2 以阴性症状为主患者治疗 对于以影响症状为主的精神分裂症患者,临床首选第2代非典型抗精神病药物治疗,主要是指奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、齐拉西酮,与阳性症状为主患者比较,选择小剂量,更有利于阴性症状的改善^[22]。对于首选药物治疗无效,可选择另外一种化学结构不同的第2代抗精神病药,如氯氮平。阴性症状为主患者较为特殊,药物治疗效果差,预后不佳,临床通常在单药治疗基础上联合另外一种抗精神病药,具体依据患者病情选择。当前给药方式主要为氯氮平为主联合其他非典型抗精神病药,或以一种非典型抗精神病药为

主联合小剂量氯氮平治疗。曾惠英等^[23]采用氯氮平联合米诺环素治疗以阴性症状为主的精神分裂症,结果显示阴性症状评分显著降低,血清白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)水平明显降低。由此可见,利培酮和米诺环素联合使用可以促进阴性症状改善。同时表明降低促炎细胞因子可能在精神分裂症潜在治疗机制中发挥重要作用,但具体机制有待临床进一步研究证实。同时董会艳^[24]分别采用大剂量和小剂量氯氮平联合I-肌肽、单纯I-肌肽治疗以阴性症状为主的精神分裂症患者,结果显示阴性症状评分显著改善。该结论与相关研究基本一致,均提示可以将I-肌肽作为精神分裂症阴性症状的联合治疗药物。

3.3 伴抑郁存在自杀和自伤倾向患者治疗 精神分裂症患者合并抑郁发病率较高,严重威胁患者的生命健康和安全。精神分裂症伴抑郁增加了临床治疗难度和复发率,通常仍然是以相对起效较快的第2代精神病药物治疗为主。Pillai A等^[25]采用阿立哌唑治疗精神分裂症伴抑郁患者,结果显示抑郁评分降低,临床症状显著改善。由此可见,阿立哌唑治疗精神分裂症伴抑郁患者效果确切。但是也有学者提出^[26],应综合考虑患者病情,建议选择奥氮平治疗。对于但用抗精神病药物治疗临床症状未能控制者,可联合抗抑郁症药物,待症状控制后可改为非典型抗精神病药物治疗。

4 维持期治疗

精神分裂症发病机制复杂,药物对症治疗可一定程度改善临床症状,但是不能从发病机制角度根治^[27]。因此,在急性期症状缓解后仍然要继续进行药物治疗以预防症状反复或复发。精神分裂症复发会增加大脑神经元的丢失,增加急性期治疗难度,症状缓解缓慢,难以恢复到之前的功能水平^[28]。因此,改善患者长期预后预防复发至关重要。认知功能减退是精神分裂症患者的核心症状之一,长期治疗过程中会增加进展风险,严重影响患者的生活质量。因此,延缓认知功能障碍也是维持期治疗的关键。维持期药物治疗的主要目的是保持急性期治疗效果的同时,减少临床不良反应,预防复发,提高患者的生活质量。在王志民^[29]的研究显示,首发患者维持治疗至少为2年,依次复发患者需要为此治疗3~5年,多次复发患者维持治疗在通常在5年以上。调查显示^[30],维持治疗时间越长,服药不良反应发生率越高,且容易增加患者负性情绪,影响临床治疗依从性,增加病情反复风险。维持治疗临床首选仍然是第2代抗精神病药物,优势在于不良反应

小、耐受性良好,治疗依从性高。对于依从性差的患者可选择第2代抗精神病长效制剂。徐莉等^[31]对20例急性发作精神分裂症患者给予利培酮治疗,病情稳定后采用利培酮长效注射剂(1次/个月)治疗,结果显示精神分裂症复发率显著降低。由此可见,长效利培酮注射剂有很好的临床疗效,每个月肌肉注射1次,使用方便,不良反应比其口服制剂更少,更符合维持期治疗需求,且安全性高。因此,长效抗精神病药物相比口服制剂更能提高患者的依从性,减少用药中断率,有效降低疾病复发率。此外,在维持治疗期间还需要关注患者认知功能的减退情况,当患者有强迫或抑郁障碍等共患疾病时,可以加用相应的治疗药物,但需要注意应该避免长期使用抗焦虑和治疗失眠的苯二氮类药物,以免产生耐受性与依赖性^[32]。

5 难治性精神分裂症治疗

难治性精神分裂症是在足剂量、足疗程,采用2种不同抗精神病药物治疗后,临床症状仍然未得到控制者。研究显示^[33],难治性精神分裂症患者存在神经系统基础发育异常,且有15%左右的患者在早期发病时即为难治性精神分裂症;该类患者通常给予传统治疗方案,评估患者治疗依从性,并给予个体化治疗;或者是结合患者既往用药史,更换抗精神病药物治疗,可考虑使用氯氮平,但由于氯氮平治疗的精神分裂症患者血清Hcy、TG、LDL水平与药物浓度可能相关,提示对血清Hcy、TG、LDL水平升高的患者应监测其血药浓度^[34]。因此,在临床应用时应重视用药期间对血液学指标的检测。王俊等^[35]采用氯氮平治疗难治性精神分裂症患者,结果显示攻击行为显著减轻,自杀风险降低。另有研究显示^[36],将82例难治性精神分裂症阴性症状患者分为两组,研究组给予帕罗西汀合并氯氮平,对照组单独用氯氮平,结果治疗组总有效率为74.36%,高于对照组的58.97%($P<0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表明帕罗西汀联合常规抗精神分裂症药物治疗难治性精神分裂症阴性症状患者有助于提高疗效,并且不增加不良反应。

6 总结

对于如何有效治疗不同分期精神分裂症患者,尤其是阴性、难治性患者还需要临床不断的研究。急性发作期和通常给予第2代抗精神病药物治疗,如果用药有效,可维持治疗中使用。而对于阴性症状为主精神病患者,临床可依据具体情况联合用药,以获得良好的治疗效果。总之,随着精神科学的

发展,对精神分裂症的治疗方式越来越多,可以选择不同治疗方式如更换药物、联合用药等方法治疗,以促进患者康复,使其回归社会。

参考文献:

[1]程伟.阿立哌唑联合利培酮治疗难治性精神分裂症临床对照研究[J].中国药业,2017,26(7):59-61.
[2]谢耀春.利培酮和奥氮平治疗难治性精神分裂症的疗效与安全性[J].临床合理用药杂志,2016,9(20):55-56.
[3]中华医学学会精神病学分会.精神分裂症防治指南[M].北京:北京大学医学出版社,2015:5.
[4]龙茂远,韦伟香,黄江,等.利培酮治疗难治性精神分裂症的效果[J].医药卫生(全文版),2019,1(1):61.
[5]彭国胜.利培酮和奥氮平在难治性精神分裂症患者治疗中的应用效果对比分析[J].当代医学,2018,24(13):106-107.
[6]伏彩霞,马雪红,尚天明,等.奥氮平治疗难治性精神分裂症的疗效观察[J].世界中医药,2017,12(S1):341-342.
[7]杨相勇,苏靖,高珊珊.利培酮对精神分裂症首次发病患者认知功能的影响研究[J].中国医药指南,2017,15(30):1.
[8]汪春运.抗精神病药的全程治疗[J].中国康复理论与实践,2004,10(4):207-209.
[9]朱文静,陈致宇,朱丞,等.经典与非经典抗精神病药对精神分裂症患者社会功能影响的5年随访[J].临床精神医学杂志,2017,27(1):32-34.
[10]江开达.精神分裂症长期治疗对复发的影响[J].中华精神科杂志,2018,51(1):69-70.
[11]Haji Seyed Javadi A,Shafikhani AA,Zamir SM,et al.Evaluation of the Effect of Fluvoxamine in Patients With Schizophrenia Under Risperidone Treatment: A Clinical Trial[J].J Clin Psychopharmacol,2018,38(2):119-124.
[12]王晓文.阿立哌唑与利培酮治疗难治性精神分裂症的临床疗效分析[J].青海医药杂志,2017,47(12):8-9.
[13]张开国,黄燕虹.精神分裂症患者未治疗期及早期干预[J].国际精神病学杂志,2019,46(3):396-399.
[14]刘爽,庞羽,李刚.氯普噻吨联合氟哌啶醇治疗难治性精神分裂症的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(8):1562-1565.
[15]陈龙涛,范鲁.影响女性精神分裂症患者再入院的多因素临床研究[J].医学信息,2015,28(3):211.
[16]廖恒,余妹,黄智,等.阿立哌唑与利培酮治疗难治性精神分裂症的临床疗效对比[J].现代生物医学进展,2016,16(12):2333-2335,2299.
[17]金枝,罗继明,王鹤秋.帕利哌酮联合氯氮平治疗难治性精神分裂症的临床研究[J].现代实用医学,2016,28(8):1034-1035.
[18]王红英,张云淑,李媛媛,等.氯氮平联合利培酮治疗难治性精神分裂症的临床疗效[J].中国地方病防治杂志,2017,32

(8):934,936.

[19]向宏宇,张丽.氯氮平辅助利培酮治疗难治性精神分裂症患者的疗效及安全性[J].中国实用医药,2018,13(15):18-20.
[20]郝健.氯磺必利与利培酮治疗精神分裂症阴性症状对照研究[J].黑龙江医药,2015,28(5):1077-1078.
[21]Jin G,Xu Y,Song Q,et al.Panss, mental condition and inflammatory state of risperidone on schizophrenia[J].Acta Medica Mediterranea,2019,35(2):905-907.
[22]陈东营.氯氮平联合齐拉西酮治疗难治性精神分裂症89例疗效分析[J].中国实用医药,2017,12(14):108-109.
[23]曾惠英,宋丹杏,伍中坚.氯氮平联合氯磺必利治疗难治性精神分裂症临床效果及安全性分析[J].中国当代医药,2017,24(14):112-114.
[24]董会艳.奥氮平联合丙戊酸钠治疗难治性精神分裂症的效果[J].国际医药卫生导报,2018,24(18):2822-2824.
[25]Pillai A,Schooler NR,Peter D,et al.Predicting relapse in schizophrenia: Is BDNF a plausible biological marker? [J].Schizophr Res,2018(193):263-268.
[26]夏德新.无抽搐电休克联合氯氮平治疗难治性精神分裂症临床观察[J].中国卫生标准管理,2016,7(17):113-114.
[27]梅其一.精神分裂症的药物联合治疗[J].中华精神科杂志,2015,47(3):175-177.
[28]续稳稳.利培酮联合阿立哌唑治疗精神分裂症效果观察[J].临床合理用药杂志,2020,13(6):45-46.
[29]王志民.齐拉西酮与氯氮平治疗难治性精神分裂症患者疗效的比较观察[J].中国民康医学,2017,29(2):35-26.
[30]赵振文,陈广阳,杨宇.喹硫平和利培酮治疗难治性精神分裂症的疗效及用药依从性研究[J].北方药学,2017,14(4):28-29.
[31]徐莉,陈连洲,曾德志,等.氯磺必利治疗乙醇所致精神障碍的临床疗效及安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2015,10(14):1379-1381.
[32]王云,郭素芹,张红梅,等.氯磺必利治疗儿童少年期精神分裂症的疗效分析[J].中国慢性病预防与控制,2016,24(3):225-227.
[33]阳中明,张恩.氯磺必利与齐拉西酮治疗女性精神分裂症效果比较[J].山东医药,2015,12(18):94-95.
[34]路钊,贺静,陈英,等.精神分裂症患者氯氮平血药浓度与血清同型半胱氨酸水平的相关性[J].中国神经精神疾病杂志,2019,45(10):602-606.
[35]王俊,杜云红,刘建萍.齐拉西酮片联合氯氮平治疗难治性精神分裂症疗效及对认知功能的影响[J].国际精神病学杂志,2019,46(2):260-262.
[36]胡江.帕罗西汀对难治性精神分裂症阴性症状临床研究[J].陕西医学杂志,2019,48(1):108-110.

收稿日期:2021-04-14;修回日期:2021-04-25

编辑/冯清亮