

氯氮平联合阿立哌唑、利培酮治疗难治性精神分裂症的疗效 及对患者糖脂代谢水平的影响

廖鸿钊, 钟建辉

(兴国县第二医院精神科, 江西 兴国 342400)

摘要:目的 观察氯氮平联合阿立哌唑、利培酮治疗难治性精神分裂症的临床疗效对比及对患者糖脂代谢水平的影响。方法 选取 2019 年 5 月-2020 年 5 月在我院诊治的 46 例难治性精神分裂症患者为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 各 23 例。对照组采用氯氮平联合利培酮治疗, 观察组采用氯氮平联合阿立哌唑治疗, 比较两组治疗总有效率、阳性症状与阴性症状评分(PANSS)、认知功能评分、空腹血糖、餐后 2h 血糖、血脂指标、不良反应发生率。结果 观察组治疗总有效率为 91.30%, 高于对照组的 82.61% ($P < 0.05$); 两组 PANSS 评分均低于治疗前, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); 两组认知功能评分均高于治疗前, 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$); 两组空腹血糖、餐后 2h 血糖均高于治疗前, 但观察组低于对照组 ($P < 0.05$); 两组血清总胆固醇(TC)与三酰甘油(TG)均高于治疗前, 但观察组低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组不良反应发生率为 8.70%, 低于对照组的 21.74% ($P < 0.05$)。结论 氯氮平联合阿立哌唑难治性精神分裂症的临床疗效理想, 总有效率高, 可降低阳性症状与阴性症状评分, 提高认知功能评分, 且对糖脂代谢指标影响较小, 不良反应少。

关键词: 氯氮平; 阿立哌唑; 利培酮; 难治性精神分裂症; 糖脂代谢

中图分类号: R749.05

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.09.035

文章编号: 1006-1959(2022)09-0141-03

Clinical Efficacy of Clozapine Combined with Aripiprazole and Risperidone in the Treatment of Treatment Resistant Schizophrenia and its Effect on Glucose and Lipid Metabolism

LIAO Hong-zhao, ZHONG Jian-hui

(Department of Psychiatry, Xingguo County Second Hospital, Xingguo 342400, Jiangxi, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of clozapine combined with aripiprazole and risperidone in the treatment of treatment resistant schizophrenia and its effect on glucose and lipid metabolism. **Methods** A total of 46 patients with treatment resistant schizophrenia treated in our hospital from May 2019 to May 2020 were selected and randomly divided into control group and observation group, with 23 cases in each group. The control group was treated with clozapine combined with risperidone, and the observation group was treated with clozapine combined with aripiprazole. The total effective rate, positive and negative symptom score (PANSS), cognitive function score, fasting blood glucose, postprandial 2 h blood glucose, blood lipid index and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was 91.30%, which was higher than 82.61% of the control group ($P < 0.05$). The PANSS scores of the two groups were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). The cognitive function scores of the two groups were higher than those before treatment, and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). The fasting blood glucose and postprandial 2 h blood glucose in the two groups were higher than those before treatment, but those in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The serum total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) in the two groups were higher than those before treatment, but the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 8.70%, which was lower than 21.74% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of clozapine combined with aripiprazole in treatment resistant schizophrenia is ideal, and the total effective rate is high. It can reduce the scores of positive and negative symptoms, and improve the cognitive function score. It has little effect on glucose and lipid metabolism indexes, and few adverse reactions.

Key words: Clozapine; Aripiprazole; Risperidone; Treatment resistant schizophrenia; Glucose and lipid metabolism

难治性精神分裂症 (treatment resistant schizophrenia, TRS) 是指过去 5 年经过至少 2 种抗精神病药足量 (相当于 400~600 mg/d 的氯丙嗪等效用量) 治疗 4~6 周后, 未获得临床改善^[1,2]。尽管目前研究证明氯氮平治疗难治性精神分裂症患者有效, 但仍然有 30%~50% 的难治性精神分裂症患者对氯氮平治疗无反应或不能耐受氯氮平的不良反^[3]。近年来研究显示^[4], 采用联合用药的方式可减少氯氮平用药剂量, 降低其临床不良反应, 并一定程度促进治疗疗效。利培酮主、阿立哌唑属于新型抗精神病

药物, 均可作为与氯氮平联合用药^[5]。但是关于氯氮平联合阿立哌唑、利培酮治疗难治性精神分裂症的临床疗效对比及对患者糖脂代谢水平影响方面的研究较少, 尚无统一定论^[6]。本研究结合 2019 年 5 月-2020 年 5 月在我院诊治的 46 例难治性精神分裂症患者临床资料, 观察氯氮平联合阿立哌唑、利培酮治疗难治性精神分裂症的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 5 月-2020 年 5 月在兴国县第二医院诊治的 46 例难治性精神分裂症患者为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 各 23 例。对照组男 12 例, 女 11 例; 年龄 22~49 岁, 平均年龄 (32.19±2.01) 岁。观察组男 13 例, 女 10

作者简介: 廖鸿钊 (1986.10-), 男, 福建长汀县人, 本科, 主治医师, 主要从事临床精神医学的研究

例;年龄 23~47 岁,平均年龄(32.56±1.90)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),研究可行。本研究经过医院伦理委员会批准,患者自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①均符合临床精神分裂症诊断标准^[7,8];②过去 5 年内均至少经 2 种抗精神药物足量治疗 4~6 周以上,疗效较差^[9]。排除标准:①合并肝、肾、心血管系统等严重疾病者;②合并恶性肿瘤;③依从性较差,不能配合者;④对本研究药物过敏者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 采用氯氮平(宁波大红鹰药业股份有限公司,国药准字 H33020574,规格:25 mg/片)治疗,初始剂量 25 mg/次,2 次/d,2 周后增加至 150 mg/次。同时给予利培酮(宁波大红鹰药业股份有限公司,国药准字 H20060697,规格:1 mg/片)治疗,1 次/d,1 mg/次,2 周后增加至 2 mg/次,连续治疗 8 周。

1.3.2 观察组 采用氯氮平联合阿立哌唑治疗,氯氮平治疗方法同对照组,同时给予阿立哌唑(上海上药中西制药有限公司,国药准字 H20041507,规格:5 mg/片)治疗,1 次/d,5 mg/次,2 周后增加至 10 mg/次,疗程同对照组。

1.4 观察指标 比较两组治疗总有效率、阳性症状与阴性症状评分(PANSS)、认知功能评分、空腹血糖、餐后 2h 血糖、血脂指标(TC、TG)、不良反应(体重增加、失眠、头痛)发生率。

1.4.1 疗效^[10,11] 显效: PANSS 量表减分率 $>75\%$;有效: PANSS 量表减分率 $30\% \sim 74\%$;无效: PANSS 量表减分率 $<30\%$ 。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 PANSS 评分 阳性和阴性症状包括 7 项^[12],评分为 7~49 分,精神病理量表包括 16 项,评分为 16~112 分,评分越低表明患者症状越轻。

1.4.3 认知功能评分 采用威斯康辛卡片分类测试(WCST)^[13,14],20 个测量指标,总分 100 分,评分越高表明患者认知功能越高。

1.5 统计学方法 采用统计软件包 SPSS21.0 版本对本研究的数据进行统计学处理,采用($\bar{x}\pm s$)表示符合正态分布的计量资料,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组 PANSS 评分、认知功能评分比较 两组治疗后 PANSS 评分均低于治疗前,且观察组低于对照

组($P<0.05$);两组治疗后认知功能评分均高于治疗前,且观察组高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
观察组	23	14(60.87)	7(30.43)	2(8.70)	21(91.30)*
对照组	23	11(47.83)	8(34.78)	4(17.39)	19(82.61)

注: *与对照组比较, $\chi^2=4.725, P=0.035$

表 2 两组 PANSS 评分、认知功能评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	PANSS 评分		认知功能评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	23	84.56±15.22	40.56±8.90*	79.12±5.33	93.12±5.44*
对照组	23	83.51±14.29	46.74±6.75*	78.56±6.10	86.22±5.16*
<i>t</i>		0.569	4.963	0.794	5.112
<i>P</i>		0.211	0.031	0.316	0.026

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$

2.3 两组血糖水平比较 两组治疗后空腹血糖、餐后 2h 血糖均高于治疗前,但观察组低于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组血糖水平比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	<i>n</i>	空腹血糖		餐后 2h 血糖	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	23	4.93±1.50	5.82±1.20*	7.80±0.87	8.12±0.74*
对照组	23	5.02±1.26	6.59±1.42*	7.69±0.91	9.26±0.98*
<i>t</i>		0.829	2.965	0.529	4.331
<i>P</i>		0.311	0.043	0.257	0.037

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$

2.4 两组血脂指标水平比较 两组治疗后血清 TC、TG 均高于治疗前,但观察组低于对照组($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组血脂指标水平比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	<i>n</i>	TC		TG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	23	3.78±0.40	4.20±1.17*	1.16±0.22	1.34±0.29*
对照组	23	3.88±0.39	4.98±0.94*	1.18±0.25	1.82±0.30*
<i>t</i>		0.579	4.067	0.428	8.443
<i>P</i>		0.160	0.037	0.525	0.006

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$

2.5 两组临床不良反应发生情况比较 观察组不良反应发生率低于对照组($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组临床不良反应发生情况比较 $[n(\%)]$

组别	<i>n</i>	体重增加	失眠	头痛	总发生率
观察组	23	0	1(4.35)	1(4.35)	2(8.70)*
对照组	23	2(8.70)	2(8.70)	1(4.35)	5(21.74)

注: *与对照组比较, $\chi^2=2.896, P=0.046$

3 讨论

精神分裂症患者发病后,在个人意识、感知觉、情感、行为等均会发生异常,甚至出现个人过激行为,对其日常生活能力、工作和学习造成严重影响,甚至会威胁患者生命安全^[5]。近年来,对难治性精神分裂症治疗多采用对症、联合用药方案治疗^[16]。但是,目前临床联合用药方案无统一标准,多为医生经验、个人自主选择联合用药方案^[17]。而不同药物联合应用,在临床疗效、不良反应等方面存在差异,临床如何科学合理选择成为研究热点^[18]。本研究选择的利培酮与阿立哌唑具有较为相似的药理作用,均可拮抗人体 5-羟色胺 2A,从而使兴奋多巴胺神经元上调,进而改善临床症状^[9]。但是与常规用药氯氮平联合治疗有效性、安全性方面的对比研究仍然存在争议。

本研究观察组治疗总有效率高于对照组 ($P < 0.05$),提示氯氮平联合阿立哌唑治疗难治性精神分裂症总有效率更高,效果更确切,与周聪等^[20]报道相似。观察组 PANSS 评分低于对照组 ($P < 0.05$),表明氯氮平联合阿立哌唑可改善难治性精神分裂症患者阳性、阴性症状,减轻患者的临床症状。分析认为可能是由于阿立哌唑是 D 受体和部分 D2/5-HT1A 受体的激动剂,可下调 DA 活性,从而利于阳性和阴性症状改善。两组认知功能评分均高于治疗前,且观察组高于对照组 ($P < 0.05$),提示该治疗方案对患者阳性、阴性症状以及精神病理改善显著。分析认为可能是由于阿立哌唑可长期、有效地控制精神分裂症患者的精神症状,相对利培酮在临床认知功能改善方面更显著。两组空腹血糖、餐后 2h 血糖、TC、TG 均高于治疗前,但观察组低于对照组 ($P < 0.05$),提示两种治疗方案均会对血糖、血脂代谢产生影响,但氯氮平联合阿立哌唑影响较小,可相对稳定患者糖脂代谢水平,从而提高治疗安全性。此外,观察组不良反应发生率低于对照组 ($P < 0.05$),提示氯氮平联合阿立哌唑治疗不良反应小,具备更优的安全性。

综上所述,氯氮平联合阿立哌唑、利培酮治疗难治性精神分裂症均具有一定疗效,但氯氮平联合阿立哌唑效果更优,可提高治疗总有效率,在降低 PANSS 评分、影响糖脂代谢方面具有更显著的优势,不良反应相对较少,可作为临床推荐治疗方案。

参考文献:

[1] 谢渭根,张烈,陶涛.阿立哌唑联合氯氮平治疗难治性精神分裂症患者疗效观察[J].浙江中西医结合杂志,2017,27(7):579-581.
[2] 杨卫华.阿立哌唑联合音乐疗法治疗精神分裂症的疗效及对患者生活质量的影响[J].中华全科医学,2016,14(2):261-263.
[3] 郝尚雄,刘伟基.阿立哌唑联合小剂量氯氮平治疗难治性精神分裂症的临床观察[J].中国药物与临床,2015,15(9):1342-1344.

[4] 张玖龙.氯磺必利与利培酮对女性首发精神分裂症患者认知功能的疗效[J].四川精神卫生,2016,29(6):530-533.
[5] 李轶琛,马筠,徐汉明,等.阿立哌唑联合治疗对奥氮平治疗后体重增加的精神分裂症患者脂素和瘦素水平影响[J].中国神经精神疾病杂志,2016,42(7):410-414.
[6] 肖鹏,孙晓花.阿立哌唑联合氯氮平对精神分裂症患者糖脂代谢与睡眠及体重的影响[J].中国临床药理学杂志,2016,32(13):1178-1181.
[7] Citrome L.Aripiprazole long-acting injectable formulations for schizo-phrenia: aripiprazole monohydrate and aripiprazole lauroxil[J].Expert Review of Clinical Pharmacology,2016,9(2):169-186.
[8] 周波,冯杰.利培酮联合阿立哌唑对慢性精神分裂症患者认知功能及社会功能的影响[J].医学临床研究,2019,36(8):1533-1535.
[9] 解凯,李德重,刘树林,等.利培酮与氯氮平合并哌罗匹隆应用于难治性精神分裂症的疗效对比分析[J].国际精神病学杂志,2019,46(3):454-456.
[10] 吴兴曲,贾婷,禹晓东,等.氯氮平联合阿立哌唑治疗难治性精神分裂症的临床效果及对糖脂代谢和胰岛素抵抗的影响[J].解放军医药杂志,2019,31(10):71-75.
[11] 马秀虎.利培酮与氯氮平合并哌罗匹隆治疗难治性精神分裂症的疗效观察[J].精神医学杂志,2018,31(2):136-138.
[12] 刘群,张琦.氯氮平联合阿立哌唑、利培酮对首发精神分裂症患者疗效、血清心肌酶谱、IL-13 及 TNF- α 的影响[J].检验医学与临床,2019,16(19):2844-2847.
[13] 翟媛媛,敖磊,党伟,等.氯氮平联合阿立哌唑、利培酮治疗难治性精神分裂症的临床疗效对比及对患者糖脂代谢水平的影响[J].国际精神病学杂志,2018,45(6):1005-1007.
[14] 王志满,陈薇,贺英,等.绘画心理技术训练辅助抗精神病药物对精神分裂症康复期患者恢复效果的影响[J].中国医师杂志,2020,22(11):1677-1680,1685.
[15] 张苏霞,史俊研,叶锋华,等.哌罗匹隆与利培酮改善精神分裂症症状和认知功能的对照研究[J].中国药物与临床,2016,16(12):1788-1789.
[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] 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.
[18] Suzuki H, Sekiguchi G. Influence of aripiprazole once monthly on clinical symptoms and cognitive function in two schizophrenia patients: Preliminary results[J].Psychiatry Clin Neurosci,2016,70(1):71-72.
[19] 罗毅,诸秉根,杜洁.利培酮与阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效与安全性对比[J].现代仪器与医疗,2016,21(6):110-112.
[20] 周聪,鄢传东,王鹏.氯氮平与阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效及对肝功能的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(5):517-519.

收稿日期:2021-10-25;修回日期:2021-11-25

编辑/肖婷婷