

阿立哌唑与利培酮治疗 难治性精神分裂症的临床对照研究

汪津洋

【摘要】目的 探讨阿立哌唑与利培酮对难治性精神分裂症的疗效及安全性。**方法** 采用随机数字表法将 60 例难治性精神分裂症患者分为阿立哌唑治疗组 [$n=30$ 例, 治疗剂量 (24.6 ± 5.4) mg/d] 和利培酮治疗组 [$n=30$ 例, 治疗剂量 (6.7 ± 1.3) mg/d], 疗程均为 12 周。采用阳性和阴性症状量表 (PANSS), 及治疗中需处理的不良反应症状量表 (TESS), 在治疗第 0, 2, 4, 8, 12 周末分别评定疗效和不良反应。**结果** ①阿立哌唑治疗组 PANSS 总评分, 阳性症状评分, 阴性症状评分, 一般病理评分均从治疗后的第 2 周末起较治疗前下降 ($P < 0.05$); 利培酮治疗组 PANSS 总评分, 阳性症状评分, 一般病理评分从治疗后的第 2 周末起, 阴性症状评分从第 4 周末起较治疗前下降 ($P < 0.05$); 阿立哌唑治疗组从治疗后的第 2 周末起各时点 PANSS 总评分, 阴性症状评分均低于利培酮治疗组 ($P < 0.05$)。②治疗第 12 周末, 阿立哌唑与利培酮治疗组临床总有效率分别为 50.0%、53.3%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。③阿立哌唑与利培酮治疗组不良反应发生率分别为 53.3% 和 60%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 利培酮治疗组静坐不能, 异常泌乳和 (或) 闭经, 肌张力增高的发生率高于阿立哌唑治疗组 ($P < 0.05$)。**结论** 阿立哌唑治疗难治性精神分裂症效果与利培酮相当, 但对阴性症状的治疗起效时间早于利培酮。

【关键词】 阿立哌唑 利培酮 难治性精神分裂症 疗效 安全性

【中图分类号】 R794 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1007-3256.2013.03.025

难治性精神分裂症的治疗是目前精神分裂症治疗学领域的研究热点之一。氯氮平对难治性精神分裂症的疗效较为肯定^[1-2], 可使 30% ~ 60% 既往治疗无效的患者获得显著的临床改善。但该药容易引起粒细胞减少, 过度镇静, 代谢综合征, 癫痫发作, 心电图改变, 低血压等副作用, 而限制了其在临床的应用。研究显示, 新型抗精神病药利培酮、奥氮平在治疗难治性精神分裂症上也有一定的疗效, 特点是安全性高, 病人耐受性好^[3-4]。阿立哌唑也为新型抗精神病药, 本研究选用利培酮作为对照组进行研究, 比较阿立哌唑对难治性精神分裂症的疗效及安全性。

1 对象和方法

1.1 对象 以 2011 年 1 月 1 日 ~ 2012 年 10 月 1 日在天津市安宁医院精神科住院的精神分裂症患者

者为研究对象。入组标准: ①符合《中国精神疾病分类与诊断标准 (第 3 版)》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disease, third edition, CCMD-3)^[5] 精神分裂症的诊断标准; ②5 年内经阿立哌唑、利培酮以外的 3 种以上抗精神病药 (至少 2 种药物化学结构不同) 系统足量治疗, 各药疗程均在 12 周以上, 精神症状无明显改善; ③3 年内缺乏良好的社会适应能力和工作能力; ④阴性与阳性症状量表 (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)^[6] 总分 ≥ 60 分。排除妊娠、哺乳期、严重躯体疾病及精神活性物质依赖者。共入组 60 例。其中男性 35 例 (58.3%), 女性 25 例 (41.7%); 年龄 19 ~ 50 岁。采用随机数字表法分为阿立哌唑治疗组和利培酮治疗组各 30 例。阿立哌唑组: 男性 17 例, 女性 13 例; 年龄 21 ~ 49 岁, 平均年龄 (28 ± 8) 岁; 病程 4 ~ 21 年, 平均病程 (9 ± 2) 年; PANSS 总评分 (86.57 ± 11.98) 分。利

培酮组:男性 18 例,女性 12 例,年龄 18 ~ 50 岁,平均年龄(32 ± 9)岁;病程 3 ~ 28 年,平均病程(9 ± 5)年;PANSS 总评分(87.49 ± 11.05)分;两组以上各项间差异无统计学意义($P > 0.05$),无脱落。本研究符合天津安宁医院科研伦理学规定,所有受试者及监护人签署知情同意书。

1.2 方法 为随机对照临床试验设计。①给药方法:逐渐停用原抗精神病药,清洗 2 周后入组。阿立哌唑起始量 5mg/d(商品名安律凡,5mg/片),餐后服用,一周内加至治疗量 20 ~ 30mg/d,平均剂量(24.6 ± 5.4)mg/d;利培酮起始剂量 1mg/d(商品名维思通,1mg/片),一周内加至治疗剂量 4 ~ 8mg/d,平均剂量(6.7 ± 1.3)mg/d。对使用较大剂量抗精神病药的难治性精神分裂症患者,治疗前与家属签署药物治疗协议书。12 例出现锥体外系不良反应者应用盐酸苯海索 2 ~ 4mg/d;10 例出现心动过速

者应用普萘洛尔 10 ~ 20mg/d;15 例失眠者应用阿普唑仑 0.4 ~ 0.8mg/d 对症治疗,研究期间未合并使用其他药物。②量表评定:在治疗前及治疗第 2、4、8、12 周末分别进行 PANSS 及 TESS 量表测量,由两名主治医师独立完成。③疗效评价: PANSS 减分率 < 25% 为无变化,25% ~ 49% 为好转,50% ~ 74% 为显著进步,≥ 75% 为痊愈;减分率 ≥ 25% 者为有效。④常规体检:包括生命体征,体质量,血常规,尿常规,生化,心电图,于治疗前及治疗第 12 周末进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析。总体为正态分布的资料采用成组 t 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 两组 PANSS 评分比较

表 1 两组各时点 PANSS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	第 2 周末	第 4 周末	第 8 周末	第 12 周末
阳性症状					
阿立哌唑组	23.57 ± 4.78	20.78 ± 4.45 ^a	19.24 ± 4.21 ^a	17.12 ± 4.13 ^a	14.48 ± 4.66 ^a
利培酮组	24.06 ± 4.87	21.82 ± 4.33 ^a	21.03 ± 3.88 ^a	18.13 ± 3.83 ^a	15.90 ± 3.39 ^a
阴性症状					
阿立哌唑组	25.21 ± 4.73	21.07 ± 4.21 ^{ab}	19.31 ± 3.93 ^{ab}	17.02 ± 3.95 ^{ab}	15.13 ± 3.82 ^{ab}
利培酮组	24.98 ± 5.47	23.52 ± 5.19	21.9 ± 05.41 ^a	19.43 ± 5.79 ^a	17.83 ± 4.83 ^a
一般病理					
阿立哌唑组	39.85 ± 6.92	33.74 ± 5.04 ^a	31.70 ± 4.69 ^a	29.05 ± 5.33 ^a	25.73 ± 5.89 ^a
利培酮组	39.65 ± 5.33	36.29 ± 5.27 ^a	34.13 ± 4.19 ^a	31.11 ± 4.55 ^a	28.37 ± 6.13 ^a
PANSS 总评分					
阿立哌唑组	88.66 ± 12.14	75.49 ± 11.03 ^{ab}	70.32 ± 9.53 ^{ab}	62.70 ± 9.99 ^{ab}	54.12 ± 12.27 ^{ab}
利培酮组	88.73 ± 12.01	81.83 ± 10.87 ^a	76.33 ± 9.73 ^a	69.50 ± 9.43 ^a	62.68 ± 1.07 ^a

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$,与利培酮组比较^b $P < 0.05$ 。

由表 1 显示,阿立哌唑治疗组 PANSS 总评分,阳性症状评分,阴性症状评分及一般病理评分均从治疗第 2 周末起较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);利培酮治疗组 PANSS 总评分,阳性症状评分,一般病理评分从治疗第 2 周末起,阴性症状评分从第 4 周末起均较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。从治疗第 2 周末起的各时点,阿立哌唑治疗组 PANSS 总评分,阴性

症状评分均低于利培酮治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 两组临床疗效比较 治疗第 12 周末,阿立哌唑治疗组中好转 5 例,显著进步 5 例,痊愈 5 例,有效率 50.0% (15/30);利培酮 30 例中,好转 6 例,显著进步 5 例,痊愈 5 例,有效率 53.3% (16/30),两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 两组不良反应比较 阿立哌唑治疗组与药

物相关的不良反应发生率为 53.3% (16/30)、利培酮组为 60% (18/30), 两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

由表 2 显示, 利培酮治疗组在月经改变、锥体外系副反应、体质量增加等不良反应多于阿立哌唑治疗组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

治疗 12 周末两组复查血常规, 尿常规及生命体征等均在正常范围内; 生化及空腹血糖检查, 利培酮治疗组异常的发生率高于阿立哌唑治疗组, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组不良反应的比较(例, %)

不良反应	阿立哌唑治疗组	利培酮治疗组
EPS	3(10) ^a	15(50)
头晕	2(6.7)	10(33)
嗜睡	3(10)	7(23.3)
心电图改变	4(13.3)	5(16.7)
泌乳/月经改变	1(3.3) ^a	8(26.7)
体质量增加	1(3.3) ^a	8(26.7)
口干	2(6.7)	9(30)
恶心呕吐	2(6.7)	6(20)
失眠	2(6.7)	8(26.7)
肝功能异常	3(10)	5(16.7)
血糖升高	1(3.3)	2(16.7)

注: 与利培酮治疗组比较^a $P < 0.05$ 。

3 讨 论

对难治性精神分裂症的定义因对治疗的期望程度及治疗的方法和疗效评定方法的不同而不同。通常是指经过数种抗精神病药(至少 2 种药物化学结构不同)足量足疗程治疗, 仍缺乏疗效反应或仅有部分疗效反应者^[1,4]。

近年来, 利培酮等新一代抗精神病药相继问世, 对难治性精神分裂症患者有较高的临床疗效和较小的副反应, 因此逐渐取代了传统抗精神病药。研究表明, 利培酮治疗难治性精神分裂症疗效肯定, 有效率达 35.3% ~ 60%^[3-4,7-8], 为此, 本研究将利培酮作为对照, 研究阿立哌唑的疗效及安全性。

本研究显示, 利培酮有效率为 53.3%, 与既往结果相似。阿立哌唑有效率为 50.0%, 治疗 12 周末两组在 PANSS 总评分, 阳性症状评分, 阴性症状评分及一般病理评分上均下降, 与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示两药对难治性精神分裂症均有效。从治疗第 2 周末各时点阿立哌唑组 PANSS 总评分, 阴性症状评分低于利培酮组 ($P < 0.05$), 提示阿立哌唑对阴性症状的疗效优于利培酮。

本研究还显示, 两组与药物相关不良反应发生率相当 ($P > 0.05$)。利培酮治疗组主要表现为锥体外系副反应、体质量增加、内分泌改变、口干、失眠等; 阿立哌唑主要表现为心电图改变、生化改变等。

综上所述, 阿立哌唑治疗难治性精神分裂症效果与利培酮相当, 在治疗阴性症状方面, 起效时间早于利培酮。但本研究样本量较少, 样本来源单一, 可能造成结果偏倚, 有待于进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Kane JM. Treatment-resistant schizophrenic patients[J]. J Clin Psychiatry, 1996, 57(9): 35-40.
- 2 Carpenter WT, Buchanan RW. Lessons to take home from CATIE [J]. Psychiatr Serv, 2008, 59(5): 523-525.
- 3 成秀芳, 石夏明, 张艳萍, 等. 利培酮治疗难治性精神分裂症临床分析[J]. 临床精神病学杂志, 2000, 6(10): 342-344.
- 4 宋梓祥, 涂德华, 潘佳, 等. 奥氮平与利培酮治疗难治性精神分裂症的对照研究[J]. 中华精神科杂志, 2010, 43(1): 27.
- 5 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 第 3 版. 济南: 山东科技出版社, 2001: 75-78.
- 6 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 197-202.
- 7 沈渔邨. 精神病学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 858.
- 8 余国汉, 黄雄. 利培酮和氯氮平治疗难治性精神分裂症对照观察[J]. 中国神经精神疾病杂志, 1999, 25(6): 366-367.
- 9 Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2: illustrating their mechanism of action[J]. J Clin Psychiatry, 2001, 62(12): 923-924.

(收稿: 2013-02-05)