

阿立哌唑联合奥拉西坦对精神分裂症患者 认知功能的影响

安旭光,杜建艳,左津淮

(天津市安定医院,天津 300222)

【摘要】目的 观察阿立哌唑与奥拉西坦联合治疗对精神分裂症患者认知功能的影响,为精神分裂症认知损伤的治疗提供临床证据。**方法** 采用随机数字表法将 98 例符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10)诊断标准的精神分裂症患者分为研究组(阿立哌唑 10~30 mg/d 联合奥拉西坦 1 600~2 400 mg/d)和对照组(阿立哌唑 10~30 mg/d)各 49 例,进行为期 8 周的随机对照研究。在治疗开始前与治疗结束时(第 8 周末)采用阳性和阴性症状量表(PANSS)进行临床疗效评定,采用 MATRICS 共识认知成套测验(MCCB)评定认知功能。**结果** 治疗 8 周末,两组 MCCB 和 PANSS 评分较治疗前均有改善,差异均有统计学意义(P 均 <0.05);研究组在语义流畅性、连线测验、符号编码、持续操作、情绪管理五项指标的评分低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。**结论** 阿立哌唑联合奥拉西坦与单用阿立哌唑对精神分裂症疗效相当,但前者对精神分裂症认知功能损害的疗效优于单用阿立哌唑。

【关键词】 奥拉西坦;精神分裂症;认知功能

中图分类号:R749.3

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2016.03.009

Efficacy of aripiprazole combined with oxiracetam on cognitive in schizophrenia patients

AN Xu-guang, DU Jian-yan, ZUO Jin-huai

(Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of aripiprazole combined with oxiracetam on cognitive function in patients with schizophrenia. **Methods** A total of 98 schizophrenics based on ICD-10 were randomly divided into study group treated with aripiprazole combined with oxiracetam and control group treated with aripiprazole monotherapy for 8 weeks. Assessments were conducted with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) before and after the treatment. **Results** At the 8th weekend, scores of MCCB and PANSS were improved significantly compared with those at baseline ($P < 0.05$). Total score of the semantic fluency, trail making test, signal coding, continuous performance test, managing emotions of MCCB in study group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Aripiprazole combined with oxiracetam could perform better than oxiracetam monotherapy on improving cognitive function in schizophrenic patients, accompanying with comparative effects in treating schizophrenia.

【Key words】 Oxiracetam; Schizophrenia; Cognitive function

精神分裂症是精神科的常见病和多发病,病程迁延,呈反复发作、持续加重或恶化。部分患者在疾病过程中会出现严重的认知功能损害,最终出现衰退和精神残疾,给社会和家庭带来严重的负担。对精神分裂症患者进行长期预后疗效和功能恢复的随访研究发现,很多患者即使精神病性症状改善或消失,但其认知功能损害还持续存在,并且与患者的社会功能残疾显著相关^[1],因此提出认知缺陷是精神分裂症的原发核心症状^[2]。精神分裂症患者认知功能损害主要包括注意/警觉、工作记忆、推理及问题解决、思维处理速度、视觉学习与记忆、语言学习与记忆和社会认知等方面^[3]。部分非典型抗精神病药物可以改善认知功能,但整体疗效欠理想。奥拉西坦是一种大脑皮层兴奋药物^[2],广泛用于治疗脑损伤及其引起的神经功能缺失、记忆与智能障碍

等。目前精神分裂症的病因及发病机制仍不清楚,更多学者认为精神分裂症是一种脑结构与脑功能均存在异常改变的疾病^[4-6]。因此,本研究尝试阿立哌唑联合奥拉西坦治疗精神分裂症患者,观察其对认知功能障碍的疗效。

1 对象与方法

1.1 对象

为 2014 年 3 月-2015 年 3 月在天津市安定医院住院的精神分裂症患者。入组标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)精神分裂症诊断标准;②年龄 18~55 岁,性别不限,小学以上受教育程度;③阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评分 ≥ 60 分,阴性症状因子

评分 ≥ 35 分。排除标准:严重躯体疾病、精神发育迟滞、器质性疾病所致的精神障碍、精神活性物质及酒精滥用者。符合入组排除标准共 98 例,采用随机数字表法分为研究组和对照组各 49 例。研究组男性 27 例,女性 22 例,平均年龄(35.2 \pm 6.2)岁,平均受教育年限(8.65 \pm 2.32)年,平均病程(1.58 \pm 2.64)年;对照组男性 25 例,女性 24 例,平均年龄(34.8 \pm 6.4)岁,平均受教育年限(8.15 \pm 2.41)年,平均病程(1.64 \pm 2.59)年。两组患者年龄、性别、病程、受教育年限差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。本研究已通过天津市精神卫生中心伦理委员会批准,所有受试者或其监护人均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患者均常规口服给药,研究组予阿立哌唑联合奥拉西坦治疗,对照组予阿立哌唑单一药物治疗,阿立哌唑(奥派,上海中西制药有限公司,批号 140215,5mg/片)起始剂量为 10mg/d,如无明显不良反应则根据病情在 2 周内增加至治疗剂量 10~30 mg/d;奥拉西坦(欧来宁,石药集团欧意药业有限公司,批号 059140946,400mg/片)起始剂量为 1 600 mg/d,1 周内增加至治疗剂量 2 400 mg/d。两组均治疗 8 周,研究期间两组患者均不得合并其他抗精神病药物;若患者出现不良反应或治疗需要,可酌情使用苯海索、苯二氮草类药物对症治疗,且苯二氮草类药物不得连续使用超过 2 周,以减少对认知功能的影响。

1.3 疗效判定

在治疗前及治疗第 8 周末,采用 PANSS 中文版评定疗效。PANSS 由 Stanley 等编制,由司天梅等完成中文版的信效度研究,结果显示 PANSS 中文版有

较好的信效度,适用于精神分裂症症状的量化评估。该量表共 30 个条目,由 3 个分量表组成:阳性症状、阴性症状和一般精神病理症状量表,每个条目均采用 1~7 分 7 级评分法,按精神病理水平递增排列。采用 MATRICS 共识认知成套测验(MATRICES Consensus Cognitive Battery, MCCB)中文版评定认知功能。该量表由美国国立精神卫生研究院于 2003 年编制,包括 7 个心理维度,共 10 项分测验,包括处理速度、注意/警觉、工作记忆、言语学习和记忆、视觉学习和记忆、推理与问题解决能力、社会认知。MCCB 中文版的信效度研究由北京回龙观等医院联合完成,其各项指标满足心理测量学要求,具有良好的信效度。根据量表的语义流畅性、连线测验、符号编码、持续操作、情绪管理五项指标来评定患者的认知功能。所有的评估均由一位副高职称的精神科专科医师在治疗开始前与治疗结束时(第 8 周末)执行。

1.4 统计方法

采用 SPSS16.0 进行统计分析。计量资料采用配对 t 检验,计数资料采用同质性 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 两组 PANSS 评分比较

治疗 8 周末,两组 PANSS 总评分、阳性症状评分、阴性症状评分及一般精神病理症状评分均较治疗前低,差异均有统计学意义(P 均 <0.05);治疗前后,上述各项评分两组比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。

表 1 两组 PANSS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组 别	时 间	PANSS 评分			
		阴性症状	阳性症状	一般精神病理症状	总评分
研究组($n=49$)	治疗前	21.1 \pm 4.3	23.9 \pm 5.5	36.9 \pm 7.2	84.8 \pm 11.5
	治疗后	12.6 \pm 6.4 ^a	11.2 \pm 5.2 ^a	23.2 \pm 7.2 ^a	52.7 \pm 12.8 ^a
对照组($n=49$)	治疗前	21.9 \pm 5.8	24.4 \pm 7.1	36.5 \pm 6.7	86.5 \pm 14.4
	治疗后	13.2 \pm 5.4 ^a	11.8 \pm 5.1 ^a	22.1 \pm 7.7 ^a	51.4 \pm 12.9 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$

2.2 两组 MCCB 评分比较

两组 MCCB 各项目评分在治疗前差异均无统计学意义(P 均 >0.05);治疗 8 周末,两组认知功能测试较

治疗前均有改善,差异均有统计学意义(P 均 <0.05);研究组在语义流畅性、连线测验、符号编码、持续操作、情绪管理五项指标评分低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。见表 2。

表 2 两组 MCCB 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	MCCB 评分				
		语义流畅性	连线测验	符号编码	持续操作	情绪管理
研究组 (n=49)	治疗前	16.78 ± 6.21	0.25 ± 0.04	31.58 ± 10.98	172.10 ± 28.95	7.85 ± 1.58
	治疗后	12.01 ± 6.10 ^{ab}	0.14 ± 0.03 ^{ab}	23.68 ± 11.06 ^{ab}	110.50 ± 28.20 ^{ab}	5.33 ± 0.96 ^{ab}
对照组 (n=49)	治疗前	16.62 ± 6.35	0.28 ± 0.04	31.84 ± 10.42	173.50 ± 28.88	7.79 ± 1.60
	治疗后	14.20 ± 6.80 ^a	0.21 ± 0.02 ^a	25.62 ± 10.20 ^a	144.20 ± 29.65 ^a	5.45 ± 1.58 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;两组同期比较,^b $P < 0.05$

3 讨 论

目前认为,精神分裂症是一种趋于慢性化的、进行性损伤的重性精神疾病,人群中终生患病率约为 1.0%^[7],认知功能损害是其核心症状之一,损害程度与预后生活质量呈负相关^[8]。因此,改善认知功能损伤成为精神分裂症治疗的重要目标^[9]。总体来说,当前研究支持抗精神病药物对精神分裂症患者认知功能损害具有一定的治疗效果,但无论是针对首发还是复发精神分裂症患者的治疗都收效甚微^[10]。本研究结果显示:治疗 8 周末,单用阿立哌唑与阿立哌唑联合奥拉西坦对精神分裂症患者的阴性症状、阳性症状及一般精神病理症状的疗效相当;而在认知功能测试的语义流畅性、连线测验、符号编码、持续操作、情绪管理指标上的评分研究组低于对照组,与张勇等^[11-12]使用奥氮平、利培酮合并奥拉西坦治疗精神分裂症的研究结果一致。奥拉西坦能透过血脑屏障兴奋乙酰胆碱能通路,加速乙酰胆碱的生理循环速度,促进大脑中蛋白质和核酸的合成,从而改善患者认知和记忆力^[13],已有研究提示奥拉西坦可以有效辅助改善认知功能^[14-16],并且奥拉西坦无致突变和生殖毒性^[17]。因此,联合奥拉西坦治疗可作为改善精神分裂症患者认知功能的选择。

本研究的局限性在于:①未遵循盲法操作;②未严格控制苯二氮草类药物的使用剂量,仅控制了苯二氮草类药物的连续使用时间,无法排除该药物可能引起的认知功能损害;③未对联合应用奥拉西坦可能产生的风险设定评价指标。

综上所述,本研究提示阿立哌唑联合奥拉西坦与单用阿立哌唑对精神分裂症疗效相当,但前者对精神分裂症认知功能损害的疗效优于单用阿立哌唑。

参考文献

- [1] 赵靖平,施慎逊. 中国精神分裂症防治指南[M]. 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社,2015:48.
- [2] 胡茂荣,陈晋东,李乐华,等. 首发精神分裂症利培酮治疗前后

认知功能的比较研究[J]. 国际精神病学杂志,2010,37(3): 129-132.

- [3] Razafsha M, Behforuzi H, Harati H, et al. An updated overview of animal models in neuropsychiatry[J]. Neuroscience, 2013, 240: 204-218.
- [4] 刘晋,林敬晖,洪楠. 精神分裂症影像学研究[J]. 中国介入影像与治疗学,2014,11(2): 121-124.
- [5] 张兰兰,阎浩,田霖,等. 精神分裂症患者及其未患病父母的脑皮层影像学研究[J]. 中国神经精神疾病杂志,2014,40(3): 157-161.
- [6] 杨志磊,刘登堂. 精神分裂症磁共振波谱分析研究进展[J]. 精神医学杂志,2015,28(5): 393-396.
- [7] Ribeiz SR, Bassitt DP, Arrais JA, et al. Cholinesterase inhibitors as adjunctive therapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a review and meta-analysis of the literature[J]. CNS Drugs, 2010, 24(4): 303-317.
- [8] 姜涛,迟勇,郑毅,等. 氨磺必利治疗精神分裂症的疗效和安全性[J]. 神经疾病与精神卫生,2011,11(4):375-376.
- [9] 鲁晓亮,段芙蓉. 精神分裂症首次发病患者治疗早期神经认知功能改变的对比分析[J]. 河北医药,2014,36(14):2129-2130.
- [10] Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Telléus G, et al. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia—a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Acta Psychiatr Scand, 2015, 131(3):185-196.
- [11] 张勇,寻知元,曹红艳. 奥拉西坦对精神分裂症认知和社会功能的影响[J]. 中国健康心理学杂志,2013,21(3): 339-341.
- [12] 严冬梅,郭伟,张新风,等. 奥拉西坦治疗慢性精神分裂症认知功能障碍的疗效[J]. 中国健康心理学杂志,2014,22(5): 649-650.
- [13] Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group[J]. Neurology, 1998, 50(1): 136-145.
- [14] 李杰. 奥拉西坦用于轻度认知障碍患者的疗效及安全性[J]. 中国医院用药评价与分析,2015,15(6):753-755.
- [15] 冯双平. 奥拉西坦胶囊对老年高血压合并轻度血管性认知障碍患者的影响[J]. 中国现代药物应用,2013,7(12):147-149.
- [16] 罗成义,柯以铨,徐如祥,等. 注射用奥拉西坦治疗颅脑损伤的随机、双盲、对照、多中心临床研究[J]. 中华神经医学杂志, 2011,10(2):192-196.
- [17] 张家林. 奥拉西坦治疗脑梗死恢复期患者认知功能障碍的临床观察[J]. 中国现代药物应用,2010,4(13):135.

(收稿日期:2016-01-15)

(本文编辑:吴俊林)