

合并心境稳定剂治疗精神分裂症的短期效果评估

欧玉芬 周燕玲 张 杰 曾奕彬 梁 莉 何红波

【摘要】目的 通过总结精神分裂症患者合并使用心境稳定剂的现状及其对短期预后的影响,了解患者的获益与风险。**方法** 对纳入的 334 例精神分裂症患者进行自然观察,按是否合并使用心境稳定剂分组。采用阳性和阴性症状量表(PANSS)、自知力和治疗态度问卷(ITAQ)、副反应量表(TESS)及健康状况量表(SF-36)分别测评精神症状、自知力、药物不良反应及生活质量。**结果** 入院时合并组 PANSS 总评分、兴奋因子、认知因子评分高于未合并组($P < 0.05$);出院时合并组 PANSS 阳性因子、认知因子评分仍高于未合并组($P < 0.05$);ITAQ、SF-36 精神心理维度评分低于未合并组($P < 0.05$)。**结论** 合并心境稳定剂治疗对精神分裂症患者的兴奋冲动攻击行为有效,但不影响总体症状改善,且对生活质量和自知力可能有负面影响,故使用前应谨慎评估。

【关键词】 精神分裂症;心境稳定剂;疗效

中图分类号:R749.3

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2015.04.003

Effects of adjunctive mood stabilizer in patients with schizophrenia

OU Yu-fen, ZHOU Yan-ling, ZHANG Jie, ZENG Yi-bin, LIANG Li, HE Hong-bo

Guangzhou Brain Hospital (Guangzhou Huiai Hospital, Guangzhou Psychiatric Hospital, the Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University) Guangzhou 510370, China

【Abstract】Objective To estimate the benefits and risks of adjunctive mood stabilizer in patients with schizophrenia through summarizing its influence on short-term prognosis. **Methods** The sample of 334 patients with schizophrenia from Guangzhou Brain Hospital were observed naturally, grouped by prescribing adjunctive mood stabilizers. We used Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Insight and Treatment Attitudes Questionnaire (ITAQ), Treatment Emergent Symptoms Scale (TESS) and Short Form 36 Health Survey Questionnaire (SF-36) to evaluate symptoms, pharmacologic side effects and the quality of life respectively. **Results** Compared to the group without being prescribed mood stabilizers, patients who combined mood stabilizers had higher scores in exciting factor and cognitive factor of PANSS five-factor model at admission ($P < 0.05$), and still got higher scores in the positive factor, cognitive factor at discharge ($P < 0.05$), while their scores of ITAQ and SF-36 mental dimension were lower at discharge ($P < 0.05$). **Conclusion** Adjunctive mood stabilizer in patients with schizophrenia is common, and effective for treatment of excited impulse attack effectively, but it does not improve the overall symptoms, and may have a negative impact on the quality of life and insight. Therefore, clinicians should assess carefully before prescribing.

【Key words】 Schizophrenia; Mood stabilizer; The curative effect

有文献报道,心境稳定剂特别是丙戊酸盐对控制精神分裂症的冲动攻击症状有效^[1],其在精神分裂症患者的治疗方案中常常出现。在不同国家和地区,约有 7%~50% 的精神分裂症患者治疗中合并心境稳定剂,且有随时间增加的趋势^[2-3]。然而,这种非适应症用药的治疗方案备受争议,到目前为止并没有基

于循证医学的有力证据说明其长期使用的合理性^[4],而且有研究报道,合并使用心境稳定剂会增加患者罹患心血管疾病和肥胖的风险,且可能增加死亡率^[5]。目前,国内尚无大样本的研究对精神分裂症合并使用心境稳定剂的利弊进行评估。本研究以自然观察的方法分析广州市脑科医院住院精神分裂症患者合并使用心境稳定剂的情况,并以症状和生活质量等方面的变化评估该治疗措施的合理性。

1 对象与方法

1.1 对象 为 2012 年 7 月-2014 年 4 月在广州市

项目基金:国家精神科临床重点专科建设项目子项目基金(201201-001);广州市医药卫生科技基金(20131A011083)

作者单位:510370 广州市脑科医院(广州市惠爱医院,广州医科大学附属脑科医院)

通信作者:何红波, E-mail: hongbo_he@yeah.net

脑科医院住院且符合《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的患者,共 334 例。其中男性 185 例(55.4%),女性 149 例(44.6%);已婚 37 例(11.1%);入院前有工作 16 例(4.8%);年龄 14~69 岁,平均年龄(35.4±12.3)岁;平均受教育年限(11.2±3.0)年;平均病程(9.2±9.0)年;平均住院时间(66.8±50.2)天。根据患者住院期间是否合并使用心境稳定剂分为合并使用心境稳定剂组(合并组)和未合并使用心境稳定剂组(未合并

组)。合并组 92 人,未合并组 242 人,两组人口学资料(年龄、性别、婚姻状况、受教育年限及入院前工作情况)差异无统计学意义($P>0.05$)。平均住院时间:合并组(79.3±52.5)天,未合并组(62.0±48.6)天,合并组长于未合并组($P<0.05$),而两组的既往住院次数、病程、起病年龄、首次住院时间、精神障碍家族史等差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。患者或其家属均签署书面知情同意书。本研究获得广州市脑科医院伦理委员会批准通过。

表 1 两组人口学资料及临床资料比较

项 目	合并组($n=92$)	未合并组($n=242$)	t/χ^2	P
人口学资料				
年龄(岁)	35.6±12.0	35.3±12.4	0.235	0.814
男性(%)	48(52.2%)	137(56.6%)	0.531	0.466
已婚人数(%)	37(41.1%)	85(35.4%)	0.746	0.388
受教育年限(年)	10.9±2.9	11.4±3.1	0.626	0.260
有工作人数(%)	16(17.4%)	63(26.5%)	3.004	0.083
临床资料				
既往住院次数	2.03±1.9	2.09±2.9	-0.200	0.842
病程(年)	8.2±9.6	8.7±8.8	-0.414	0.679
起病年龄(岁)	26.0±10.8	26.7±9.7	-0.556	0.579
住院天数(天)	79.3(40.8,102.8)	62.0(30.0,85.5)	0.240	0.005
有阳性家族史人数	27(29.4%)	66(27.3%)	0.143	0.705
首次住院年龄(岁)	28.4±11.3	29.1±10.8	-0.526	0.387

1.2 量表评定 由经过一致性培训的有 5 年以上精神科工作经验的临床医师于患者入院 1 周内及出院前 1 周进行量表评定。在患者能配合量表评定情况下进行评定,共耗时 70~90 分钟。采用阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome, PANSS)进行症状测评,并以 PANSS 五因子模型^[4](包括阳性因子、阴性因子、兴奋因子、抑郁因子及认知因子)进行分析。采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定药物不良反应。采用自知力与治疗态度问卷(Insight And Treatment Attitude Questionnaire, ITAQ)^[5]进行自知力评定,用于评价患者对疾病的认识及服药态度,评分 0~22 分,评分越高则自知力越好。采用健康状况量表(the Short Form 36 Health Survey Questionnaire, SF-36)^[6]进行生活质量评定,包括患者对自身生理和心理健康状况的感受,分为躯体(Physical Component Summary, PCS)和心理(Mental Component Summary, MCS)两个维度,分数越高则生活质量越好。

1.3 统计方法 采用 SPSS18.0 进行统计分析。计量资料采用 t 检验,分类资料采用 χ^2 检验,出院评估组间比较采用协方差分析, PANSS 变化值的影响因素分析采用线性回归模型。 $P<0.05$ 认为有统计学意义。

2 结 果

2.1 用药情况 本研究有 325 例患者(97.3%)使用非典型抗精神病药物。在 92 例合并使用心境稳定剂的患者中,使用丙戊酸盐 78 例(84.8%),碳酸锂 14 例(15.2%)。共 61 例患者合并使用抗抑郁药物(18.3%),其中合并组 17 例;共 151 例(45.2%)患者合并使用抗焦虑药物(包括苯二氮革类),其中合并组 39 例。

2.2 两组临床量表评分比较 入院时合并组 PANSS 总评分、兴奋因子评分、认知因子评分均高于未合并组,差异有统计学意义($P<0.05$),而两组 ITAQ、SF-36 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。出院时

组间比较采用协方差分析,人口学资料和住院时间作为协变量,结果显示合并组 PANSS 阳性因子和认知因子评分高于未合并组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而两组 PANSS 总评分减分率差异无统计学

意义($P > 0.05$);合并组 ITAQ 总评分及 SF-36 中 MCS 评分低于未合并组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组临床评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	时间	PANSS 总评分	阳性因子评分	阴性因子评分	兴奋因子评分	抑郁因子评分	认知因子评分
合并组 ($n=92$)	入院	96.6 ± 17.0	18.6 ± 6.1	19.1 ± 7.3	15.7 ± 5.3	5.7 ± 2.4	18.1 ± 4.0
	出院	67.7 ± 16.4	10.6 ± 3.9	15.4 ± 5.9	8.3 ± 3.0	4.3 ± 1.7	14.5 ± 4.2
未合并组 ($n=242$)	入院	92.8 ± 14.6	18.4 ± 5.3	19.5 ± 7.8	13.1 ± 4.9	6.0 ± 3.0	16.8 ± 4.0
	出院	62.1 ± 14.7	9.6 ± 3.9	14.9 ± 6.2	7.2 ± 2.67	4.7 ± 2.0	12.7 ± 3.8
t		1.979	0.260	-0.448	4.206	-0.879	2.586
P		0.049	0.795	0.654	<0.001	0.380	0.010
F		3.574	4.899	0.393	2.444	0.500	5.235
P		0.060	0.028	0.531	0.119	0.480	0.023

组别	时间	PANSS 减分率	ITAQ 总评分	TESS 总评分	SF-PCS 评分	SF-MCS 评分
合并组 ($n=92$)	入院	-	5.1 ± 5.1	1.8 ± 3.6	53.9 ± 33.5	53.0 ± 29.6
	出院	0.4 ± 0.2	10.1 ± 6.3	1.8 ± 2.7	66.7 ± 28.7	60.0 ± 36.4
未合并组 ($n=242$)	入院	-	5.7 ± 5.1	1.4 ± 3.0	49.2 ± 32.5	45.8 ± 29.2
	出院	0.5 ± 0.2	12.3 ± 5.7	1.8 ± 2.6	65.2 ± 26.2	71.1 ± 32.2
t		-1.717	-0.833	1.128	1.055	1.805
P		0.087	0.406	0.260	0.292	0.072
F		-	8.451	0.156	0.002	4.089
P		-	0.004	0.693	0.968	0.044

注:入院时组间比较采用 t 检验,出院时组间比较采用协方差分析

2.3 回归分析 以 PANSS 五因子评分的值(出院-入院)作为因变量进行线性回归模型分析,见表

3。其中 PANSS1 的回归模型中除去基线值对 PANSS1 差值的影响后 R^2 为 0.037。

表 3 PANSS 变化值影响因素的线性回归分析

因变量		β	SE	B	95% CI	R	R^2	F
PANSS1	入院 PANSS(x)	-0.759 ^a	0.038	-0.754	-0.829, -0.679	0.760	0.577	132.479 ^b
	合并心境稳定剂	0.089 ^a	0.475	-1.103	0.169, 2.037			
	抗精神病药物种类(1种 vs 2种)	0.093 ^a	0.401	-0.967	0.178, 1.757			
PANSS2	入院 PANSS(x)	-0.648 ^a	0.035	-0.502	-0.572, -0.433	0.640	0.409	101.219 ^b
	住院天数	0.131 ^a	0.006	0.016	0.005, 0.027			
PANSS3	入院 PANSS(x)	-0.848 ^a	0.029	-0.786	-0.842, -0.729	0.848	0.719	375.751 ^b
	抗精神病药物种类(1种 vs 2种)	0.104 ^a	0.274	0.919	0.380, 1.458			
PANSS4	入院 PANSS(x)	-0.757 ^a	0.032	-0.757	-0.673, -0.545	0.743	0.552	119.815 ^b
	住院天数	-0.094 ^a	0.002	-0.004	-0.008, -0.001			
	合并抗抑郁药物	0.094 ^a	0.240	0.553	0.081, 1.024			
PANSS5	入院 PANSS(x)	-0.464 ^a	0.040	-0.352	-0.431, -0.273	0.470	0.220	27.524 ^b
	住院天数	0.162 ^a	0.003	0.010	0.004, 0.017			
	合并心境稳定剂	0.121 ^a	0.370	0.846	0.118, 1.574			

注: PANSS(x): PANSS1: 阳性因子, PANSS2: 阴性因子, PANSS3: 兴奋因子, PANSS4: 抑郁因子, PANSS5: 认知因子。因变量: PANSS 五因子的差值, Δ PANSS = 出院 PANSS 评分 - 入院 PANSS 评分, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.001$

3 讨 论

本研究中住院的急性期精神分裂症患者中有 92 例 (27.5%) 合并使用心境稳定剂, 其中 78 例 (84.8%) 合并使用丙戊酸盐。合并使用心境稳定剂组患者的入院 PANSS 评分中, 兴奋症状和总体症状较重, 而出院前的评估显示总体症状合并组与非合并组无统计学差异, 但兴奋因子评分仍然高于非合并组; 合并组出院前的自知力和生活质量差于非合并组。而回归分析的结果显示, 合并使用心境稳定剂对症状的改善只有非常微弱的影响。

尽管没有充分的循证医学证据, 但在精神分裂症的治疗中合并使用心境稳定剂并不少见。美国一项回顾性研究报道精神分裂症患者住院期间合并使用心境稳定剂的比例逐年上升, 至 1999 年已高达 50%^[1]。本研究结果显示, 患者入院时兴奋攻击症状明显时, 医生倾向于合并心境稳定剂治疗, 这样的用药方案得到循证医学的证据支持, 国内外均有报道合并心境稳定剂特别是丙戊酸盐对住院精神分裂症患者急性期冲动攻击症状安全有效^[1,10-11], 然而却有专家指出合并心境稳定剂优于单一抗精神病药物治疗的研究几乎没有大样本的长期随访研究, 多为短期小样本非双盲的对照研究, 循证医学的证据并不充分^[12]; 有研究发现非典型抗精神病药物合并丙戊酸盐的治疗方案较单一非典型抗精神病药物治疗精神分裂症无临床优越性, 且会导致明显的体重增加^[12]。本研究结果显示合并用药不能改善患者的兴奋和总体症状, 但却可能对自知力和生活质量有不良的影响。回归模型的结果提示合并心境稳定剂治疗对症状改善的贡献甚微。此研究结果与国外新近的研究一致。有研究报道, 精神分裂症患者合并使用心境稳定剂会增加患者罹患心血管疾病和肥胖的风险, 并存在死亡率增高的风险^[8]。

适应症外用药在精神专科中很常见, 以至于有些医生甚至不清楚自己所开的处方为适应症外用药^[13]。本研究结果提示, 尽管合并心境稳定剂对精神分裂症急性期的冲动攻击行为可能有效, 但该治疗方案对精神分裂症的短期预后并不存在临床上的优越性, 而对患者生活质量和自知力可能有负面的影响, 且对疾病远期预后影响并不清楚。因此, 医生在开处方前应谨慎评估患者既往对治疗的反应、性别、年龄、躯体情况等个体因素, 权衡患者的获益与风险, 并在使用后定期评估风险以决定是否需要继续使用该处方药物^[12]。

本研究未能进行随机化对照研究, 未能在相同的治疗时间点进行疗效评估, 使研究结果有一定的局限性。另外, 未能对患者进行出院后的长期随访以评估远期影响的重要指标如复发率、生活质量、社会功能、其他伴发疾病发生率、死亡率等。故需要进一步的长期随访研究以了解合并心境稳定剂对精神分裂症患者远期的影响。

参 考 文 献

- [1] Huband N, Ferriter M, Nathan R, et al. Antiepileptics for aggression and associated impulsivity [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010,17(2): CD003499.
- [2] Sim K, Yong KH, Chan YH, et al. Adjunctive mood stabilizer treatment for hospitalized schizophrenia patients: Asia psychotropic prescription study (2001-2008) [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2011,14(9): 1157-1164.
- [3] Citrome L, Levine J, Allingham B. Changes in use of valproate and other mood stabilizers for patients with schizophrenia from 1994 to 1998 [J]. Psychiatr Serv, 2000,51(5): 634-638.
- [4] Horowitz E, Bergman LC, Ashkenazy C, et al. Off-label use of sodium valproate for schizophrenia [J]. PLoS One, 2014,9(3): e92573.
- [5] Tenback D, Pijl B, Smeets H, et al. All-cause mortality and medication risk factors in schizophrenia: a prospective cohort study [J]. J Clin Psychopharmacol, 2012,32(1): 31-35.
- [6] Lykouras L, Oulis P, Psarros K, et al. Five-factor model of schizophrenic psychopathology: how valid is it [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2000,250(2): 93-100.
- [7] McEvoy JP, Apperson LJ, Appelbaum PS, et al. Insight in schizophrenia. Its relationship to acute psychopathology [J]. J Nerv Ment Dis, 1989,177(1): 43-47.
- [8] Wilson D, Parsons J, Tucker G. The SF-36 summary scales: problems and solutions [J]. Soz Präventivmed, 2000,45(6): 239-246.
- [9] Citrome L, Jaffe A, Levine J, et al. Use of mood stabilizers among patients with schizophrenia, 1994-2001 [J]. Psychiatr Serv, 2002,53(10): 1212.
- [10] Sim K, Yong KH, Chan YH, et al. Adjunctive mood stabilizer treatment for hospitalized schizophrenia patients: Asia psychotropic prescription study (2001-2008) [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2011,14(9): 1157-1164.
- [11] Citrome L, Casey DE, Daniel DG, et al. Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone [J]. Psychiatr Serv, 2004,55(3): 290-294.
- [12] Citrome L. Adjunctive lithium and anticonvulsants for the treatment of schizophrenia: what is the evidence [J]. Expert Rev Neurother, 2009,9(1): 55-71.
- [13] Chen DT, Wynia MK, Moloney RM, et al. U.S. physician knowledge of the FDA-approved indications and evidence base for commonly prescribed drugs: results of a national survey [J]. Pharmacoeconom Drug Saf, 2009,18(11): 1094-1100.

(收稿日期: 2015-05-14)