

联合小剂量氨磺必利对慢性精神分裂症患者 阴性症状及认知功能的影响

傅春恋, 李雪晶, 李素君

(广州市民政局精神病院, 广东 广州 510430)

【摘要】 **目的** 探讨联合小剂量氨磺必利对慢性精神分裂症患者阴性症状及认知功能的影响, 为精神分裂症阴性症状的药物疗法提供参考。**方法** 选取 2015 年 3 月 - 2016 年 3 月在广州市民政局精神病院住院的慢性精神分裂症患者 36 例, 均符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10) 精神分裂症诊断标准。按照随机数字表法分为研究组和对照组各 18 例。两组均接受第一代抗精神病药(氯丙嗪或氯氮平)治疗, 研究组在此基础上联用小剂量氨磺必利(100 mg/d), 两组均治疗 12 周。于治疗前和治疗第 2、4、8、12 周采用阳性和阴性症状量表(PANSS)评定疗效, 于治疗前和治疗第 12 周采用威斯康星卡片分类测验(WCST)、连线测试(TMT)和 Stroop 色词测验(CWT)评定认知功能, 于治疗后采用副反应量表(TESS)评定安全性。**结果** 治疗第 4 周, 研究组情绪退缩、情感交流评分均较治疗前低(P 均 < 0.05); 治疗第 12 周, 研究组情感迟钝、情绪退缩、情感交流、被动淡漠、交流困难的评分均较治疗前低(P 均 < 0.01), 研究组完成总应答数(RA)、持续错误数(RPE)、TMT-A、TMT-B、CWT-A、CWT-B 与治疗前比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05), 两组不良反应比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。**结论** 联合小剂量氨磺必利对慢性精神分裂症患者阴性症状及认知功能均有效, 安全性与单用原抗精神病药物相当。

【关键词】 氨磺必利; 慢性精神分裂症; 阴性症状; 认知功能

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2017.05.009

Effect of combined small dose amisulpride on the negative symptoms and cognitive function of patients with chronic schizophrenia

Fu Chunlian, Li Xuejing, Li Sujun

(Civil Affairs Bureau Mental Hospital in Guangzhou, Guangzhou 510430, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the effect of combined small dose amisulpride with other regular treatment on the negative symptoms and cognitive function of patients with chronic schizophrenia, which was to provide references to drug therapy. **Methods** From March 2015 to March 2016, 36 cases of patients with chronic schizophrenia who met the diagnostic criteria of International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) were selected from the Civil Affairs Bureau Mental Hospital in Guangzhou. There were 18 cases in the study group and the control group according to the random number table method. Both groups were treated with first-generation antipsychotics (chlorpromazine or clozapine), while the study group also been treated combine with a small dose of amisulpride (100 mg/d). Both two groups were treated for 12 weeks. Before and after treatment for 2, 4, 8, 12 weeks, Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was used to evaluate the curative effect. The Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Trail Making Test (TMT) and Color Word Test (CWT) were used to assess cognitive function before and after treatment. The safety was assessed with Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) after treatment. **Results** At the 4th week of the treatment, the emotional withdrawal and emotional communication scores of the study groups were lower than before treatment ($P < 0.05$). After treatment for 12 weeks, the emotional retardation, emotional withdrawal, emotional communication, passive indifference and communication difficulties scores were lower than before treatment ($P < 0.01$). The completed the total responses (RA), persistent error number (RPE), TMT-A, TMT-B, CWT-A, CWT-B were significantly different compared with before treatment ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between the adverse reactions of the two groups. **Conclusion** The combination of small dose of amisulpride is effective for the negative symptoms and cognitive function of chronic schizophrenic patients, and the safety is comparable with that of the monoclonal antipsychotics.

【Keywords】 Amisulpride; Chronic schizophrenia; Negative symptoms; Cognitive function

精神分裂症是一种以多种严重精神症状长期持续或不断加重为特点的大脑疾病, 常常同时存在持久的缺陷性症状, 如认知缺陷和阴性症状^[1]。认知功能受损作为精神分裂症的核心症状, 其损害程度对疾病的转归具有重大影响。近年来, 对精神分裂

症患者认知功能的研究逐渐成为精神领域的研究热点^[2]。传统抗精神病药对精神分裂症阴性症状疗效欠佳, 自非典型抗精神病药物应用后, 治疗效果有所改观, 但仍未能解决临床困难。研究显示, 氨磺必利对精神分裂症阴性症状的疗效优于其他第二代抗

精神病药物^[3]。氨磺必利是一种新型非典型抗精神病药物,其低剂量改善阴性症状,高剂量改善阳性症状^[4-7],也有研究报道氨磺必利能改善首发精神分裂症患者的认知功能^[10],但能否改善以阴性症状为主的精神分裂症患者神经认知功能,目前报道较少。本研究以接受第一代抗精神病药(氯丙嗪或氯氮平)治疗的慢性精神分裂症患者为对照,在此基础上联用小剂量(100 mg/d)氨磺必利,探讨其对慢性精神分裂症患者阴性症状和认知功能的效果。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2015 年 3 月 - 2016 年 3 月在广州市民政局精神病院住院的患者。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病程 ≥ 10 年;③住院时间 ≥ 5 年;④第一代抗精神病药物治疗稳定至少 1 年以上,其中口服氯丙嗪(300 ~ 450 mg/d)或氯氮平(300 ~ 450 mg/d);⑤阳性症状和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)总评分 ≥ 70 分,阴性因子评分 ≥ 30 分;⑥年龄 28 ~ 65 岁,性别不限。排除标准:①有严重躯体疾病;②有严重药物不良反应;③有药物或酒精依赖史;④不愿意继续参加研究,提出退出者。符合入组标准且不符合排除标准共 36 例,无脱落。采用随机数字表法分为研究组和对照组各 18 例。研究组男性 9 例,女性 9 例;年龄 28 ~ 60 岁,平均(47.08 \pm 9.01)岁;总病程 10 ~ 40 年,平均(23.01 \pm 9.08)年;抗精神病药治疗情况:氯丙嗪 7 例,氯氮平 11 例。对照组男性 7 例,女性 11 例;年龄 28 ~ 60 岁,平均(47.73 \pm 7.97)岁;总病程 10 ~ 40 年,平均(23.70 \pm 8.89)年;抗精神病药治疗情况:氯丙嗪 9 例,氯氮平 9 例。两组性别、年龄、病程、用药情况差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。本研究经过广州市民政局精神病院伦理委员会批准,患者或监护人均知情同意。

1.2 给药方法

两组均接受第一代抗精神病药(氯丙嗪或氯氮平)治疗,研究组在此基础上联用小剂量氨磺必利(帕可, H20113230, 50 mg/片, 齐鲁制药有限公司)。氨磺必利片口服剂量为 100 mg/d, 每日一次。治疗期间,若患者出现严重失眠可加用氯硝西洋,出现静坐不能或心动过速者加用普萘洛尔,出现锥体外系

副反应加用盐酸苯海索对症处理;禁用其他抗精神病药物、抗抑郁药物等。

1.3 评定方法

由两名经过一致性培训的临床医师在门诊心理测量室进行量表评定,每名患者测评耗时约 120 min。在治疗前及治疗后第 2、4、8、12 周采用 PANSS 评定疗效;在治疗前和治疗第 12 周,采用威斯康星卡片分类测试(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)、连线测验(Trail Making Test, TMT)、Stroop 色词测试(Color Word Test, CWT)评定认知功能;于治疗后采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定安全性。

1.4 评估工具

1.4.1 PANSS^[11]

采用 PANSS 评定精神症状的严重程度。PANSS 共 33 个项目,包括阳性量表 7 项、阴性量表 7 项、一般精神病量表 16 项以及评定攻击危险性的项目。每个项目都有定义和具体的 7 级操作性评分标准,按其精神病理水平递增的 7 级评分:1 - 无、2 - 很轻、3 - 轻度、4 - 中度、5 - 偏重、6 - 重度、7 - 极重度。

1.4.2 WCST

采用电脑人机对话方式,电脑屏幕上方出现 4 张模板(分别为 1 个红三角形、2 个绿五角星、3 个黄十字形和 4 个蓝圆)作为刺激卡,中央出现 1 张应答卡是根据不同的形状(三角形、五角星、十字形、圆形)、不同颜色(红、绿、黄、蓝)和不同的数量(1、2、3、4)随机出现的卡片,要求被试者根据 4 张刺激卡模板对应答卡进行分类。WCST 评定的指标共 13 个,本研究分析其中 5 个指标,分别为:完成总应答数(the total number of responses, RA)、正确应答数(the number of correct responses, RC)、持续性错误数(persistent error number, RPE)、非持续性错误数(non persistent error number, NRPE)、完成分类数(the completion of classification number, CC)。

1.4.3 TMT

传统的连线测验最初是由 Partington 等^[12]于 1938 年开发的,是 Halstead - Reitan 成套神经心理测验中的一个分测验。TMT^[13]的操作与提醒语言有详细规定,分为 A、B 两部分。TMT - A 部分:把 1 ~ 25 的数字按顺序连起来;TMT - B 部分:将数字写

在正方形和圆形两种图形中,要求被试按顺序连接数字时两种图形要交替地排列。请被试注意笔尖切勿离开纸张,所画的线必须穿过图形,当被试连接错误时应予以提醒,正式开始之前均予练习。评分指标为 TMT-A 和 TMT-B 的耗时数和错误数。本研究分析耗时数这个指标。

1.4.4 CWT^[12]

卡片 A,由 4 种颜色(黄、红、蓝和绿)字组成,共 50 个,要求尽量快而正确地读出这些词;卡片 B,由 4 种不同颜色(黄、红、蓝和绿)的圆点组成,要求尽量快而正确地读出颜色名称;卡片 C,将上述 4 种颜色字用 4 种不同颜色书写,要求尽量快而正确地读出字的颜色的名称。分析指标包括完成每张卡片的耗时数、正确数、错误数等。本研究分析正确数这个主要指标,分别表示为 CWT-A、CWT-B、CWT-C。

1.4.5 TESS^[14]

采用 TESS 评定不良反应,共 35 项,评分标准

为 0~4 分,其中 0-无,1-可疑或极轻,2-轻度,3-中度,4-重度。

1.5 统计方法

采用 SPSS 15.0 进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后评分比较采用独立样本 t 检验,组间评分比较采用配对 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 两组 PANSS 阴性因子评分比较

对照组治疗前后 PANSS 阴性因子评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$);研究组在治疗 4 周后,情绪退缩和情感交流评分均低于治疗前,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);治疗第 8 周、12 周后,情感迟钝、情绪退缩、情感交流、被动淡漠、交流困难评分均低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01)。见表 1。

表 1 两组 PANSS 阴性因子评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组 别	时 间	PANSS 阴性因子评分						
		情感迟钝	情绪退缩	情感交流	被动淡漠	抽象思维	交流困难	刻板思维
研究组 ($n=18$)	治疗前	5.7±1.7	5.3±1.8	5.5±1.5	5.9±1.3	5.8±1.6	5.7±1.4	5.4±1.6
	治疗第 2 周	5.5±1.5	5.2±1.4	5.3±1.4	5.5±1.5	5.7±1.6	5.6±1.6	5.4±1.3
	治疗第 4 周	5.2±1.3	4.8±1.2 ^a	4.9±1.2 ^a	5.2±1.4	5.5±1.4	5.5±1.5	5.3±1.5
	治疗第 8 周	4.7±1.2 ^b	4.3±1.2 ^a	4.3±1.3 ^b	4.5±1.3 ^b	5.4±1.3	5.1±1.3 ^a	5.2±1.3
	治疗第 12 周	4.3±1.1 ^b	3.9±1.1 ^b	4.2±1.2 ^b	4.2±1.3 ^b	5.3±1.1	4.6±1.5 ^b	4.9±1.6
对照组 ($n=18$)	治疗前	5.8±1.5	5.2±1.6	5.6±1.5	5.8±1.5	5.6±1.6	5.8±1.2	5.4±1.5
	治疗第 2 周	5.7±1.3	5.1±1.8	5.6±1.2	5.7±1.7	5.5±1.9	5.8±1.4	5.4±1.4
	治疗第 4 周	5.8±1.5	5.1±1.7	5.5±1.6	5.7±1.3	5.5±1.7	5.7±1.3	5.3±1.1
	治疗第 8 周	5.7±1.7	5.2±1.5	5.5±1.1	5.7±1.7	5.7±1.1	5.7±1.5	5.2±1.1
	治疗第 12 周	5.7±1.3	5.2±1.3	5.3±1.2	5.6±1.2	5.6±1.2	5.7±1.1	5.2±1.8
t_1		1.397	1.213	1.436	1.879	1.760	1.205	1.424
P_1		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
t_2		1.513	1.337	1.613	1.797	1.632	1.460	1.465
P_2		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
t_3		1.588	1.510	1.701	1.735	1.604	1.413	1.503
P_3		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
t_4		1.762	1.624	1.767	1.884	1.713	1.551	1.510
P_4		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
t_5		1.849	1.768	1.894	1.954	1.821	1.883	1.710
P_5		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注: PANSS, 阳性和阴性症状量表; 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; t, P 分别为两组治疗各时点比较

2.2 两组神经认知功能比较

治疗前两组 WCST、TMT 和 SCWT 评分比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。治疗后, 对照组各量表评分与治疗前比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05), 研究组完成总应答数、持续错误数、

TMT - A、TMT - B、CWT - A、CWT - B 与治疗前比较差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)。见表 2、表 3。

2.3 两组不良反应比较

治疗后, 两组不良反应发生率比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。见表 4。

表 2 两组 WCST 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	WCST 评分				
		完成总应答数 (个)	正确应答数 (个)	持续错误数 (个)	非持续性错误数 (个)	完成分类数 (个)
研究组 ($n=18$)	治疗前	63.09 ± 28.50	23.87 ± 2.43	20.98 ± 13.47	17.89 ± 14.34	4.24 ± 0.76
	治疗第 12 周	50.78 ± 25.61	22.65 ± 2.50	13.80 ± 11.23	14.75 ± 12.45	5.04 ± 0.21
对照组 ($n=18$)	治疗前	63.12 ± 27.75	24.02 ± 2.70	20.05 ± 12.78	17.66 ± 13.98	4.01 ± 0.86
	治疗第 12 周	62.96 ± 28.31	23.78 ± 2.23	21.01 ± 10.54	17.11 ± 11.45	4.50 ± 0.12
t_1		2.720	1.247	3.876	2.301	2.895
P_1		<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05
t_2		1.338	1.076	1.272	0.975	2.023
P_2		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注: WCST, 威斯康星卡片分类测试; t_1 、 P_1 , 研究组治疗前后比较; t_2 、 P_2 , 对照组治疗前后比较

表 3 两组 TMT 和 SCWT 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TMT 评分(秒)		CWT 评分(个)		
		TMT - A	TMT - B	CWT - A	CWT - B	CWT - C
研究组 ($n=18$)	治疗前	82.03 ± 29.98	202.77 ± 48.43	57.69 ± 22.05	38.02 ± 10.21	22.14 ± 8.86
	治疗第 12 周	79.97 ± 30.12	199.03 ± 58.70	60.37 ± 20.47	40.55 ± 13.12	34.21 ± 9.67
对照组 ($n=18$)	治疗前	83.01 ± 28.96	201.89 ± 49.02	58.03 ± 22.01	38.07 ± 10.34	21.97 ± 8.64
	治疗第 12 周	82.85 ± 21.74	200.55 ± 58.07	57.91 ± 18.75	39.01 ± 16.36	20.76 ± 10.14
t_1		1.002	0.899	1.315	1.203	2.185
P_1		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05
t_2		1.405	0.902	1.008	1.105	1.336
P_2		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注: TMT, 连线测验; CWT, Stroop 色词测验; t_1 、 P_1 , 研究组治疗前后比较; t_2 、 P_2 , 对照组治疗前后比较

表 4 两组不良反应比较

组别	例数 (%)										
	嗜睡	头晕	心动过速	体重增加	失眠	恶心	流涎	激越	静坐不能	肌力障碍	便秘
研究组 ($n=18$)	2(5.34)	2(9.40)	4(38.07)	4(6.98)	3(16.93)	3(8.43)	3(12.84)	1(10.03)	2(8.67)	2(8.66)	6(24.97)
对照组 ($n=18$)	2(10.50)	2(6.30)	3(11.83)	5(24.82)	4(12.08)	3(15.16)	2(7.67)	1(8.61)	1(4.71)	1(4.89)	7(32.22)
χ^2	1.012	0.624	4.813	4.247	0.122	0.134	0.247	0.427	0.309	0.306	0.249
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨 论

本研究结果显示,经过 12 周的治疗后,联合小剂量氨磺必利组 PANSS 中情感迟钝、情绪退缩、情感交流、被动淡漠、交流困难评分均较治疗前低,表明联合小剂量氨磺必利能够改善慢性精神分裂症患者的阴性症状。有研究显示,阴性症状可能与前额叶多巴胺(DA)活动性下降有关^[15]。氨磺必利对突触前 D₂/D₃ 受体有较强的亲和力,能消除突触前抑制,DA 进入间隙增加,使前额皮质的 DA 性能传递增加,这被认为与改善阴性症状有关^[16]。阴性症状严重影响患者的社会功能及生活质量,改善其阴性症状有助于提高整体疗效,对慢性精神分裂症患者的恢复起到关键作用。

本研究采用的 WCST、TMT、CWT 都是检测执行功能的常用测验,反映额叶功能^[17]。本研究中,治疗 12 周后,研究组完成总应答数、持续错误数、TMT - A、TMT - B、CWT - A、CWT - B 检测结果与治疗前比较差异有统计学意义(P 均 < 0.05),提示联用小剂量氨磺必利可能有助于改善患者认知功能。有研究显示,精神分裂症患者存在执行功能、注意、记忆功能的广泛受损,改善患者的认知功能,有助于改善其预后和社会功能^[19]。

不良反应方面,研究组对照组不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),两种治疗方案均未出现严重药物不良反应。提示加用小剂量氨磺必利的安全性较好。

综上所述,对于慢性精神分裂症的治疗,在原传统治疗的基础上联合小剂量氨磺必利,可能有助于改善患者的阴性症状和认知功能,对其社会功能恢复有一定的帮助,且安全性较好。本研究的局限性在于样本量较小,选用两种不同抗精神病药(氯丙嗪和氯氮平)为基础治疗,不能区分是否是联合小剂量氨磺必利的效果还是基础治疗药物之间的协同作用。以后研究中需要更多的单一用药样本来进一步验证。

参考文献

- [1] 唐小伟,耿德勤,沙维伟,等. 缺陷型精神分裂症患者认知功能的研究[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(11): 59 - 61.
- [2] 高桂林,朱纬国. 氨磺必利与氯丙嗪对以阴性症状为主的精

神分裂症认知功能影响的对照研究[J]. 中国健康心理学杂志, 2014, 22(1): 14 - 16.

- [3] 焦金,王润泽,马元业,等. 氨磺必利治疗精神分裂症阴性症状的对照研究[J]. 四川精神卫生, 2014, 27(6): 505 - 507.
- [4] Mortimer A, Martin S, L6o H, et al. A double - blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2004, 19(2): 63 - 69.
- [5] 张华江,徐清. 氨磺必利与利培酮治疗精神分裂症对照研究[J]. 临床心身疾病杂志, 2014, 20(3): 43 - 44.
- [6] 邵辉,杨宗儒. 氨磺必利与舒必利治疗精神分裂症对照研究[J]. 临床心身疾病杂志, 2014, 20(4): 32 - 33, 36.
- [7] 杨峰一,张程赅,温蕾. 氨磺必利与奥氮平治疗以阴性症状为主的精神分裂症对照研究[J]. 临床心身疾病杂志, 2015, 21(2): 32 - 34, 48.
- [8] Kerwin R. From pharmacological profiles to clinical outcomes [J]. *J Int Clin Psychopharmacol*, 2000, 15(4): S1 - S4.
- [9] Herrera - Estrella M, Apiquian R, Fresan A, et al. The effects of amisulpride on five dimensions of psychopathology in patients with schizophrenia: a prospective open - label study [J]. *J BMC Psychiatry*, 2005, 5(3): 22 - 24.
- [10] 黄继伟,李林,吕维忠,等. 氨磺必利对首发精神分裂症患者认知功能的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2013, 22(6): 497 - 499.
- [11] 汪向东,王希林,马弘. 心理卫生评定量表手册(增订版) [M]. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 267 - 275.
- [12] Partington JE. Partington Pathway Test [J]. *Psychol Serv*, 1949, 1: 11 - 20.
- [13] 陈美蓉,郭起浩,刘晓红,等. 正常老年人中 Stroop 色词干扰测验和连线测验稳定性的 2 年随访观察研究[J]. 诊断学理论与实践, 2015, 14(5): 446 - 450.
- [14] 张明园. 精神科手册 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 450 - 454.
- [15] 沈渔邨. 精神病学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 394 - 398.
- [16] Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second - generation versus first - generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta - analysis [J]. *Lancet*, 2009, 373(9657): 31 - 41.
- [17] 朱庆,唐小伟,丛小兵,等. 氨磺必利对阴性症状为主的精神分裂症患者认知功能的影响 [J]. 中国临床心理学杂志, 2015, 23(1): 97 - 100.
- [18] 王丽娜,宗小芬,潘飞,等. 氨磺必利联合艾司西酞普兰治疗阴性症状为主的精神分裂症 42 例 [J]. 医学导报, 2014, 33(8): 1056 - 1058.
- [19] 刘璇,王惠玲,方悦,等. 精神分裂症首次发病患者的执行功能和学习能力 [J]. 中华精神科杂志, 2010, 44(1): 32 - 35.

(收稿日期:2016 - 12 - 09)

(本文编辑:陈霞)