

· 临床研究 ·

抗精神病药治疗对稳定期精神分裂症患者认知功能的影响

肖晓杨¹, 谭小林¹, 林 晖¹, 傅义容¹, 徐 琳^{2△}

(1. 重庆市精神卫生中心 401147; 2. 重庆市医学会 400012)

摘要:目的 评价 6 种抗精神病药治疗对稳定期精神分裂症患者认知功能的影响。方法 收集稳定期精神分裂症患者 69 例, 分入氯丙嗪、舒比利、氯氮平、喹硫平、利培酮、阿立哌唑等 6 个药物治疗组。将威斯康星卡片分类测验(WCST)、连续操作测验(CPT)、连线测验 A(TMT-A)、视觉再生测验(VR)、数字符号(DSy)及数字广度(DSp)等作为工具, 于筛选入组时(基线)及随访 6 个月末进行认知功能评定。结果 (1)WCST 评分比较:阿立哌唑组、氯丙嗪组及舒比利组患者仅完成分类数(W1)有明显改善($P < 0.05$), 利培酮组 W1 及正确应答数(W2)两个指标均有改善($P < 0.05$), 氯氮平组与喹硫平组 W1、W2 及持续错误数(W3)均有明显改善($P < 0.05$)。 (2)氯氮平组基线 W1 分值明显低于利培酮组($P = 0.045$), 而 6 个月末明显高于利培酮组($P = 0.031$); 氯氮平组基线视觉错误数(C1)明显高于其他各组($P = 0.004$), 6 个月末与各组差异无统计学意义($P = 0.843$)。 (3)组间比较:喹硫平组 DSy 成绩优于利培酮组、氯氮平组($P = 0.025$, $P = 0.009$); 舒比利组除 TMT-A 分改善好于氯氮平组外($P = 0.032$), 而在视觉漏报数(C2)及 W3 方面的改善明显小于其他各组($P = 0.022$)。结论 经喹硫平治疗的患者认知功能改善最明显, 其后依次为氯氮平、利培酮、阿立哌唑, 疗效最差者为舒比利、氯丙嗪。

关键词:稳定期精神分裂症; 认知功能; 抗精神病药

中图分类号: R749.3; R971.41

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)04-0438-02

Effects of six kinds of antipsychotic drugs on their cognitive function of schizophrenia patients in stable stage

XIAO Xiao-yang¹, TAN Xiao-lin¹, LIN Hui¹, et al.

(1. Chongqing Mental Health Center, Chongqing 401147, China;

2. Medical Committee of Chongqing, Chongqing 400012, China)

Abstract: Objective To evaluate the effect of six kinds of antipsychotic drugs on their cognition. Methods 69 schizophrenia patients in stable stage were brought into the study, and divided into six treatment groups, chlorzaperazine, risperidone, clozapine, quetiapine, risperidone and aripiprazole, respectively. We evaluated their cognition functional at entering the group (base line) and the end of six month by WCST, CPT, TMT-A, VR, DSy, DSp. Results Comparison of WCST score: patients in aripiprazole, chlorzaperazine and risperidone group only had a significant improvement of W1. Risperidone group had improvements of W1 and W2. Clozapine and quetiapine group improved in W1, W2 and W3. W1 score in clozapine group was significantly lower than that in risperidone group at base line, while significantly higher at the end of six month. C1 in clozapine group was significantly higher than that in other groups, but no significance at the end of six month. Comparison of DS between groups: DS result in quetiapine group was superior to risperidone and clozapine group. Patients in risperidone group only had a better improvement of TMT-A score than clozapine group, but lower improvement of C2 and W3 than other groups. Conclusion Basing on the cognition improvement, quetiapine is the best treatment for patients. Next come clozapine, risperidone and aripiprazole, and the third rank is given to risperidone and chlorzaperazine.

Key words: stable stage schizophrenia; cognitive function; antipsychotic drug

认知功能损害作为精神分裂症基本症状之一, 明显影响患者社会功能。如何评价及改善患者认知功能对精神分裂症患者长期预后具有重要指导意义。目前因第 2 代抗精神病药(SGAs)疗效好、不良反应小、依从性及耐受性方面优于第 1 代抗精神病药(FGAs), 已广泛应用于临床。本研究目的旨在评价 6 种抗精神病药治疗对稳定期精神分裂症患者认知功能的影响。

1 临床资料

1.1 研究对象 选择 2006 年 6 月至 2007 年 12 月在重庆市精神卫生中心门诊随访的精神分裂症患者, 共计 69 例。全部病例均符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)及美国分类法系统第 4 版(DSM-IV)精神分裂症诊断标准; 年龄 18~50 岁, 性别不限; 受教育年限大于或等于 5 年; 能合作完成各项认知检查; 总病期小于或等于 5 年; 急性期采用 6 种抗精神病药(氯丙嗪、舒比利、氯氮平、喹硫平、利培酮、阿立哌唑)中的 1 种进行治疗, 经治疗有效[阳性与阴性症状量表

(PANSS)减分率大于或等于 50%, PANSS 总分小于或等于 60 分]; 至少有 1 名监护人员对患者进行监护; 签订知情同意书。排除其他精神疾病、智力低下及其他认知障碍者, 因躯体疾病等无法完成随访者及妊娠或哺乳期妇女等; 无电休克、精神活性物质滥用史。各组患者性别、年龄、受教育程度均相匹配, 总病期、基线 PANSS 总分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 研究方法 认知功能评定由心理测验专职人员进行检查, 于筛选入组时(基线)及随访 6 个月末各评定 1 次: (1)威斯康星卡片分类测验(WCST)是测验执行功能的经典方法, 取最常用的完成分类数(W1)、正确应答数(W2)、持续错误数(W3)等 3 个指标作为统计量。 (2)连续操作测验(CPT)主要评价视觉持续性注意能力, 采用错误数(C1)和漏报数(C2)等 2 个评价指标。 (3)连线测验 A(TMT-A)评估视觉注意、运动速度、视空间记忆, 统计量取总完成时间。 (4)视觉再生测验(VR)主要评估视觉记忆及构造能力。 (5)数字符号(DSy)评价觉醒、集中注意、学习和书写速度; 数字广度(DSp)评价注意力和工

△ 通讯作者。

表 1 6 组 WCST 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	W1		W2		W3	
		基线	6 个月末	基线	6 个月末	基线	6 个月末
氯丙嗪组	9	1.00±1.94	3.67±2.35 ^b	44.89±20.62	59.33±14.75	68.67±28.30	57.33±23.60
舒比利组	13	1.15±1.77	2.92±2.47 ^b	46.92±19.03	48.69±18.12	61.85±23.60	65.54±41.53 ^h
氯氮平组	13	1.23±1.79	4.54±2.15 ^{ch}	45.69±13.91	53.15±10.92 ^b	62.85±21.45	45.85±21.50 ^c
喹硫平组	11	1.64±1.86	4.64±2.06 ^b	53.82±16.53	64.45±17.07 ^b	57.09±23.24	32.91±20.87 ^b
利培酮组	13	3.31±2.39 ^c	4.54±2.15 ^b	57.77±19.51	66.62±15.49 ^c	43.69±29.15	28.15±24.80
阿立哌唑组	10	2.60±2.55	4.80±1.93 ^b	50.60±18.03	52.80±10.46	55.60±31.00	48.50±26.57

与自身前后比较,^b: $P < 0.05$,^c: $P < 0.01$;组间基线比较,^c: $P < 0.05$;组间 6 个月末比较,^h: $P < 0.05$ 。

表 2 6 组 VR、DSy、DSp 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VR		DSy		DSp	
		基线	6 个月末	基线	6 个月末	基线	6 个月末
氯丙嗪组	9	7.33±11.92	4.67±3.74	10.33±2.50	11.44±2.70 ^b	10.11±2.37	10.56±2.19
舒比利组	13	7.77±8.28	6.85±3.51	10.00±2.61	11.00±2.52 ^b	10.54±2.33	11.08±1.98
氯氮平组	13	5.31±3.77	5.85±4.51	10.54±3.23	11.54±3.38	11.38±2.29	11.23±2.13
喹硫平组	11	8.09±3.36 ^c	9.36±1.57 [#]	11.64±2.66	13.64±2.20 ^{bh}	11.09±2.39	13.00±2.57 ^{hi}
利培酮组	13	7.23±3.06	9.00±2.68 ^b	11.92±2.66	12.54±2.90	11.92±2.29	12.31±2.50
阿立哌唑组	10	5.00±3.23	6.50±3.50 ^b	10.70±2.26	12.30±2.21	10.00±2.54	10.30±2.63

与自身前后比较,^b: $P < 0.05$;组间基线比较,^c: $P < 0.05$;组间 6 个月末比较,[#]: $P > 0.05$;^h: $P < 0.05$;ⁱ: $P < 0.01$ 。

表 3 6 组 C1、C2、TMT-A 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	C1		C2		TMT-A	
		基线	6 个月末	基线	6 个月末	基线	6 个月末
氯丙嗪组	9	0.67±1.00	0.56±0.88	6.89±7.36	1.22±1.64	47.33±17.27	42.0±14.14
舒比利组	13	1.08±0.86	1.77±4.21	3.69±5.53	5.31±7.17 ^h	46.15±17.65	34.69±9.78 ^{ch}
氯氮平组	13	3.85±3.76 ⁱ	3.08±5.41 [#]	8.23±18.26	2.62±4.72 ^h	34.92±13.02	34.69±9.93
喹硫平组	11	1.00±1.41	1.36±2.50	2.09±2.51	0.91±0.94	33.00±8.31	28.91±8.03
利培酮组	13	0.77±0.83	0.38±0.51	0.92±1.32	1.46±2.30	41.15±15.26	33.31±6.59
阿立哌唑组	10	1.80±3.05	0.70±1.06	5.10±12.32	4.80±10.03	46.40±16.63	38.90±9.55

与自身前后比较,^c: $P < 0.01$;组间基线比较,ⁱ: $P < 0.01$;组间 6 个月末比较,[#]: $P > 0.05$;^h: $P < 0.05$ 。

作记忆,均以标准(T)分进行统计。

1.3 统计学方法 本研究设计类型为成组设计资料。采用 Excel 和 SPSS9.0 统计软件进行处理。实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间成绩比较采用单因素方差分析,自身前后比较采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 WCST 评分比较 氯丙嗪组、舒比利组及阿立哌唑组仅在 W1 上有明显改善 ($P < 0.05$),利培酮组 W1 及 W2 等 2 个指标有改善 ($P < 0.05$),氯氮平组、喹硫平组 3 个指标均有明显改善 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 VR、DSy、DSp 评分比较 随访 6 个月末除氯丙嗪组、舒比利组外,其他各组认知测验成绩都有不同程度改善,其中利培酮组及阿立哌唑组 VR 成绩自身前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 W1、C1 评分比较 利培酮组基线 W1 明显优于氯丙嗪、舒比利及氯氮平组 ($P = 0.045$),但治疗 6 个月末多重比较显示氯氮平组优于利培酮组 ($P = 0.031$);氯氮平组基线 C1 明显高于其他各组 ($P = 0.004$),治疗 6 个月末除了氯丙嗪、舒比利组仍有增加外,其他各组成绩都有提高,多重比较显示差异无统计学意义 ($P = 0.843$)。

2.4 组间比较 喹硫平组 DSy 成绩优于利培酮组 ($P = 0.025$),且 DSp 成绩优于氯氮平组 ($P = 0.009$);舒比利组患者除 TMT-A 分改善好于氯氮平组外 ($P = 0.032$),在 C2 及 W3 方面的改善明显小于其他各治疗组 ($P = 0.022$),见表 3。

3 讨 论

目前已经认识到认知功能障碍是精神分裂症独立症状,特别是在注意、记忆和执行功能方面^[1]。多项随机对照研究发现,服用 SGAs 治疗对认知功能的改善明显好于未治疗或服用 FGAs 治疗者^[2-6]。本研究结果表明,经喹硫平治疗患者认知功能改善最明显,其后依次为氯氮平、利培酮、阿立哌唑,疗效最差者为舒比利、氯丙嗪。国内调查研究显示,目前我国氯氮平使用率仍占相对优势地位^[7]。以往研究发现氯氮平对精神分裂症患者注意、记忆及执行功能均有明显改善作用^[5,8]。本研究结果与文献报道结果一致。

目前尚未发现关于舒比利影响认知功能的研究,从理论上讲,舒比利能激动中脑-皮质通路突触后膜上的 D¹ 受体,改善认知功能,但本研究结果显示舒比利治疗对认知功能影响不大。有学者采用 Meta 分析方法比较舒比利与利培酮治疗精神分裂症阴性症状的疗效,结果显示疗效相当^[9]。有证据显示,不论是原发性缺损症状,还是抗精神病药(下转第 441 页)

术技术的成熟及麻醉监护水平的提高,越来越多的高龄患者接受食管癌手术治疗。高龄患者全身各系统功能下降,尤其心肺储备功能下降明显,且部分患者合并高血压、糖尿病及冠心病等合并症,机体的免疫力及应激能力下降,术后容易发生呼吸功能不全,甚至呼吸衰竭。

3.2 吸烟对呼吸系统的损害已是不争的事实,长期大量吸烟者多合并有慢性支气管炎及肺气肿等 COPD。COPD 患者多合并肺顺应性降低、气道阻力增加、支气管黏膜清除能力减退等,术后易发生气道内分泌物滞留,重者小气道广泛阻塞,肺泡表面活性物质生成障碍,引起通气血流比例失调。术前长期吸烟患者充分的术前准备是预防术后并发症的有效措施。术前需要有针对性地进行肺功能锻炼及咳嗽排痰训练,肺部感染者抗感染及雾化吸入治疗,感染控制后方可手术。

3.3 术前肺功能状况与术后发生呼吸功能不全明显相关。由于手术的胸壁创伤、肺机械损伤、疼痛刺激等因素术后可使呼吸功能急剧下降达 30%^[4]。术前肺功能较好者,术后呼吸功能不全的发生率明显低于肺功能差者。即使术后出现呼吸功能不全,经积极治疗也可较快好转。实验组 FEV1<70%所占比例明显高于对照组。因此术前的肺功能测定也是术后呼吸功能不全的主要预测指标之一。对术前肺功能 FEV1<50%、最大通气量(MVV)<50%患者行食管癌手术需高度谨慎,术前的肺功能锻炼必不可少。

3.4 手术时间与术后呼吸功能不全有密切关系。手术时间长短与肿瘤本身的部位、浸润程度及手术方式有关,也与手术者的经验有关。本实验结果显示实验组手术时间长于 5h 者高于对照组。肿瘤位于胸中、上段,二切口或三切口手术,肿瘤外侵明显都可能增加手术时间。既往曾有胸膜炎病史、胸腔广泛粘连、渗血严重者术后容易发生呼吸功能不全。广泛的淋巴结清扫可能带来术后生存方面的受益,但也延长了手术时间,增加出血及术后创面渗液,而且胸腔内淋巴系统遭受破坏,肺组织间隙内的液体难以由淋巴系统回流,术后肺间质水肿,肺泡表面活性物质失活,致肺不张和肺部感染,从而引起呼吸功能不全^[5]。

3.5 术后出现肺部并发症如肺部感染、肺不张直接的后果就

是导致呼吸功能不全。本实验结果显示实验组术后并发肺部感染及肺不张者明显高于对照组,而发生吻合口瘘、乳糜胸及脓胸者与对照组差异无统计学意义。由于麻醉气管插管的移位,气管隆突区黏膜损伤,气管分泌物堵塞,术中对肺的搓揉压迫,术后引流不畅,术后患者疼痛,排痰无力,细小支气管、小支气管内黏液不能排出而常发生肺部感染及肺不张。但术后其他并发症如吻合口瘘、脓胸、乳糜胸的发生两组之间差异并无统计学意义。表明肺部相关并发症是术后呼吸功能不全的高危因素之一。

本实验结果显示,年龄大于 65 岁,呼吸指数大于 400,合并 COPD,术前肺功能中、重度损害,手术时间长及术后合并肺部并发症是食管癌患者术后呼吸功能不全及呼吸衰竭的高危因素。手术适应证的掌握、术前肺功能的评估、术前呼吸锻炼、手术的熟练程度、围手术期的处理均与防治术后呼吸功能不全有密切关系。一旦出现呼吸功能不全,必须保持呼吸道通畅,清理呼吸道分泌物,控制肺部感染,保持胸腔闭式引流管通畅,必要时予纤维支气管镜吸痰及肺泡灌洗,呼吸机辅助呼吸,阻止呼吸功能不全向呼吸衰竭甚至死亡发展。

参考文献:

- [1] 任光国,周允中. 胸外科手术并发症的预防和治疗[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:333.
- [2] 张力平,汪天虎. 食管癌伴肺功能损害患者的围手术期处理[J]. 重庆医学,2002,31(12):1205.
- [3] Taylor S, Kirton OC, Staff I, et al. Postoperative day one: a high risk period for respiratory events[J]. Am J Surg, 2005, 190(5):752.
- [4] 齐战,朱德成,陈万生,等. 胸胃对食管癌围手术期呼吸功能的影响[J]. 中华胸心血管外科杂志,2000,16(3):150.
- [5] 朱少金,杨小龙,丁伯应,等. 食管癌、贲门癌术后呼吸功能不全高危因素分析[J]. 皖南医学院学报,2008,27(1):42.

(收稿日期:2009-11-22 修回日期:2009-12-21)

(上接第 439 页)

的锥体外系反应引起的继发性阴性症状,与认知功能关系密切^[10]。药物对认知功能的改善很难说是独立于其他临床症状的改善。SGAs 可能正是通过拮抗 5-HT_{2A} 受体,上调前额叶多巴胺水平,改善阴性症状和认知功能障碍。喹硫平属于多受体拮抗剂,系由氯氮平结构改造而来,它阻滞 5HT_{1A}、5HT_{2A} 及 α₂ 受体,具有抗抑郁或抗焦虑作用,对 D₂ 受体快速结合或快速解离,因而对 D₂ 受体作用较弱,产生锥体外反应(EPS)较少;同时因合并抗胆碱药及苯二氮草类(BZD)少,故对认知功能的负面影响小。

参考文献:

- [1] 王冬梅. 精神分裂症认知功能障碍研究进展[J]. 上海精神医学,2007,(19)4:236.
- [2] 安庆华,胡奎英,孟祥云. 喹硫平与氯丙嗪对首发精神分裂症智力及记忆力的影响分析[J]. 中国行为医学科学,2005,14(1):62.
- [3] 王长虹,李晏,刘旭,等. 喹硫平、利培酮对首发精神分裂症患者认知功能及 P300 的影响[J]. 中国心理卫生杂志,

2005,(5):333.

- [4] 倪书琳,侯钢,王筱兰. 3 种抗精神病药对精神分裂症认知功能的影响[J]. 临床精神医学杂志,2007,17(6):387.
- [5] 周云飞,赵靖平. 氯氮平和维思通对精神分裂症认知功能的影响[J]. 上海精神医学,2000,12(2):69.
- [6] 张洁,陆峥,蔡军,等. 稳定期精神分裂症认知功能及临床疗效的评估[J]. 上海精神医学,2007,19(6):334.
- [7] 陈旭先,司天梅. 精神分裂症患者氯氮平使用现状调查[J]. 临床精神医学杂志,2007,17(6):394.
- [8] 邹定辉,倪明,赵靖平. 氯氮平对 I、II 型精神分裂症认知功能缺陷的影响[J]. 中国临床心理学杂志,2001,9(3):210.
- [9] 陶建青,李伟生,梁亚志,等. 利培酮与舒比利治疗精神分裂症阴性症状 Meta 分析[J]. 临床精神医学杂志,2008,18(2):94.
- [10] 孙新宇,于欣,沈渔邨. 早晚发精神分裂症患者临床和心理特征比较[J]. 中国心理卫生杂志,2007,21(4):263.

(收稿日期:2009-09-28)