

• 经验交流 •

奎硫平与利培酮治疗 73 例首发精神分裂症的对照研究

袁 刚¹, 曾 昱², 余雪芹^{3△}

(1. 重庆市精神卫生中心女病区 401147; 2. 重庆市长寿区精神病医院精神科 401221;
3. 重庆市精神卫生中心科教科 401147)

摘 要:目的 研究奎硫平与利培酮治疗首发精神分裂症的疗效和安全性。方法 将 73 例在重庆市长寿区精神病医院精神专科医院接受住院治疗的首发精神分裂症患者分为两组,总研究疗程 4 周。用阳性症状和阴性症状量表(PANSS)进行疗效评定,用不良反应量表(TESS)评估药物不良反应。采用重复测量资料的方差分析比较奎硫平和利培酮治疗首发精神分裂症的起效快慢及疗效。结果 在研究中,分组与时间之间未见交互作用,差异无统计学意义($P>0.05$);4 周末的疗效、药物不良反应之间差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 两种药物治疗首发精神分裂症的起效时间和疗效相当,不良反应轻微,均安全有效。

关键词:精神分裂症;奎硫平;利培酮

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.04.011 文献标识码:B 文章编号:1671-8348(2014)04-0411-03

奎硫平与利培酮都是非典型抗精神病药物,在临床上应用广泛,国内外有相关文献报道两种药物治疗精神分裂症具有良好的临床疗效,不仅对阳性症状和阴性症状有效,对认知和情感症状也有效^[1-6]。本研究采用随机对照研究,对奎硫平与利培酮治疗首发精神分裂症的临床疗效和安全性进行比较,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 3 月至 2011 年 5 月在重庆市长寿区精神病院住院的首发精神分裂症患者 73 例。入组标准:(1)符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)精神分裂症诊断标准^[7];(2)为首发病例,总病程不超过 18 个月;(3)阳性症状和阴性症状量表(PANSS)^[8]≥60 分;(4)年龄 18~55 岁,性别不限;(5)进入研究前 2 周内未使用任何抗精神病药、抗抑郁药、抗躁狂药,未接受过电抽搐治疗者。排除标准:(1)还诊断有除精神分裂症以外的其他精神疾病(轴 I 和轴 II)诊断;(2)明显影响治疗的躯体疾病及任何可疑的脑器质性疾病;(3)有物质滥用病史、正在接受心理行为治疗和有明显自杀倾向者;(4)哺乳和妊娠期妇女。法定监护人及患者均知情同意。将患者分为两组:(1)利培酮组 37 例,男 16 例,女 21 例;平均(25.7±5.4)岁;病程 1~15 个月,平均(6.5±4.1)个月;治疗前 PANSS 总分(92.45±17.46)分,阳性症状(25.71±6.88)分,阴性症状(22.98±6.54)分,一般精神病理症状(43.78±8.87)分。(2)奎硫平组 36 例,男 13 例,女 23 例;平均(26.3±5.8)岁;病程 1~13 个月,平均(6.8±4.2)个月;治疗前 PANSS 总分(91.78±17.23)分,阳性症状(26.07±6.37)分,阴性症状(23.08±6.32)分,一般精神病理症状(42.98±8.65)分,两组以上各指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 给药方法 总研究疗程 4 周。药物由小剂量开始,缓慢加量,两种药物均为口服给药,根据患者病情和不良反应调整剂量。奎硫平组(湖南洞庭药业股份有限公司,批号:H20010117),剂量范围 200~800 mg/d;利培酮组(浙江华海药业股份有限公司,批号:H2005230),剂量范围 2~6 mg/d。

严重失眠患者可小剂量服用苯二氮卓类药物,如出现锥体外系不良反应可合并使用苯海索片,如出现窦性心动过速可使用普萘洛尔片。研究期间不合并使用其他抗精神病、抗抑郁、躁狂药物。

1.2.2 疗效及安全性评定 (1)疗效评价: PANSS 为疗效评价指标,分别在治疗前及治疗后第 1、2、3、4 周末各评定 1 次。以 PANSS 的减分率来评定疗效,减分率=(治疗前总分-治疗后总分)/(治疗前总分-30)×100%。减分率≥75%为基本痊愈,减分率≥50%~75%为显著进步,减分率≥30%~49%为好转,减分率<30%为无变化。(2)安全性评价:不良反应症状量表(TESS)^[8]评定药物安全性,与疗效评定同时进行。实验室检查包括血常规、尿常规、心电图、肝肾功能、血糖、电解质等,在治疗前和治疗后第 2、4 周末各检查 1 次。采用主管医生相互交换病例进行 PANSS、TESS 评定。评定者间一致性检验其组内相关系数为 0.78 和 0.72。

1.2.3 采用 GLM 中的 Repeated Measures 过程比较 两组 PANSS 评分的变化。总体方差被分成 3 个部分:治疗组间变异、同一治疗组内不同时间点的变异,以及观察时间与治疗分组的交互作用。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析。将两组患者的 PANSS 总分、阳性症状分、阴性症状分及一般精神病理症状分作为重复测量数据,利用 SPSS 中 General Linear Model 的 Repeated Measures 过程实现重复测量资料的方差分析进行起效时间及疗效的比较,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。分类变量组间比较采取 Pearson χ^2 检验;计量变量的组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者 4 周治疗的完成情况 因患者或其监护人要求换药或出院,利培酮组退出 2 例,奎硫平组退出 1 例。

2.2 两组患者 PANSS 总分比较 两组各时间点 PANSS 总分比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间相同时间点 PANSS 总分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3 两组患者 PANSS 阳性症状分比较 两组各时间点 PANSS 阳性症状分比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组

作者简介:袁刚(1975—),主治医师,本科,主要从事精神药理学、精神病理学研究。△ 通讯作者, Tel: 13983656808; E-mail: 243751089@qq.com。

表 1 两组患者不同时间 PANSS 总分比较($\bar{x}\pm s$,分)					
组别	基线	第 1 周末	第 2 周末	第 3 周末	第 4 周末
利培酮组($n=37$)	92.45 \pm 17.46	84.67 \pm 16.86	74.26 \pm 14.05	65.07 \pm 12.58	57.48 \pm 10.58
奎硫平组($n=36$)	91.78 \pm 17.23	84.90 \pm 15.90	73.88 \pm 14.47	64.86 \pm 13.03	58.26 \pm 10.26

注: $F(\text{时间})=313.751,P=0.000;F(\text{时间}\times\text{组间})=0.366,P=0.599;F(\text{组间})=0.000,P=0.987$ 。

表 2 两组患者不同时间 PANSS 阳性症状分比较($\bar{x}\pm s$,分)					
组别	基线	第 1 周末	第 2 周末	第 3 周末	第 4 周末
利培酮组($n=37$)	25.71 \pm 6.88	23.50 \pm 6.32	20.82 \pm 6.28	16.40 \pm 6.26	13.94 \pm 5.92
奎硫平组($n=36$)	26.07 \pm 6.37	23.28 \pm 6.51	20.59 \pm 6.35	16.93 \pm 6.49	14.12 \pm 6.12

注: $F(\text{时间})=297.111,P=0.000;F(\text{时间}\times\text{组间})=0.091,P=0.985;F(\text{组间})=0.003,P=0.958$ 。

表 3 两组患者不同时间 PANSS 阴性症状分比较($\bar{x}\pm s$,分)					
组别	基线	第 1 周末	第 2 周末	第 3 周末	第 4 周末
利培酮组($n=37$)	22.98 \pm 6.54	21.46 \pm 6.43	19.02 \pm 5.98	16.86 \pm 6.56	14.08 \pm 5.90
奎硫平组($n=36$)	23.08 \pm 6.32	21.78 \pm 6.65	18.97 \pm 6.14	16.32 \pm 6.07	14.46 \pm 6.12

注: $F(\text{时间})=309.420,P=0.000;F(\text{时间}\times\text{组间})=0.544,P=0.704;F(\text{组间})=0.010,P=0.922$ 。

表 4 两组患者不同时间 PANSS 一般精神病理症状分比较($\bar{x}\pm s$,分)					
组别	基线	第 1 周末	第 2 周末	第 3 周末	第 4 周末
利培酮组($n=37$)	43.78 \pm 8.87	39.67 \pm 8.56	36.48 \pm 7.98	32.45 \pm 8.23	28.95 \pm 7.76
奎硫平组($n=36$)	42.98 \pm 8.65	39.06 \pm 8.24	35.94 \pm 8.24	32.78 \pm 7.78	28.84 \pm 7.24

注: $F(\text{时间})=241.005,P=0.000;F(\text{时间}\times\text{组间})=0.692,P=0.479;F(\text{组间})=0.004,P=0.948$ 。

间相同时间点 PANSS 阳性症状分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.4 两组患者 PANSS 阴性症状分的比较 两组各时间点 PANSS 阴性症状分比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间相同时间点 PANSS 阴性症状分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.5 两组患者 PANSS 一般精神病理症状分的比较 两组各时间点 PANSS 一般精神病理症状分比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间相同时间点 PANSS 一般精神病理症状分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

2.6 完成试验的两组患者疗效比较 利培酮组基本痊愈 10 例,显著进步 14 例,好转 8 例,无变化 3 例;奎硫平组上述指标分别为 7、17、9、2 例。两组之间差异无统计学意义($\chi^2=1.079,P=0.782$)。

2.7 两组不良反应比较 若患者在接受治疗后的任何一次评估中某个 TESS 评分大于或等于 2 分,则判定该项不良反应存在。两组发生锥体外症候群(EPS)分别为 4 例(奎硫平组)、18 例(利培酮组),奎硫平组明显低于利培酮组,差异有统计学意义($P<0.05$),且奎硫平组的 EPS 多为肌张力略增高,未见静坐不能,程度较轻;两组嗜睡为 11 例(奎硫平组)、2 例(利培酮组),奎硫平组明显高于利培酮组,差异有统计学意义($P<0.05$)。其余如肝功能异常、视物模糊、便秘、出汗、头昏和昏厥、心电图异常、心动过速等,两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。尿常规、血糖、电解质、肾功能无异常。利培酮组发生不良反应的例数为 21 例(56.76%),奎硫平组为 19 例(52.78%),两组差异无统计学意义($P>0.05$)。两组中出现的不良反应严重程度多为轻度,经对症处理可减轻或消失,两

组患者均可耐受上述不良反应,研究中无一例患者因药物不良反应而退出。

3 讨 论

利培酮是苯并异恶唑的衍生物,与 5-HT2A 和 D2 受体结合,对 5-HT2A 受体的拮抗作用可以减少 EPS,并将治疗作用扩展到精神分裂症的阴性症状和情感症状。奎硫平是一种二苯二氮卓类衍生物,它对 5-HT2A 受体亲和力高于 D1 和 D2 受体,有改善阴性症状的作用,也能有效改善阳性症状、情感症状及认知障碍。它对 D2 受体的亲和力较弱,且选择性作用于边缘区域 A10 多巴胺能神经元,对与运动有关的纹状体区域的 A9 神经元影响较小,故极少锥体外症候群;阻滞组胺 H1 和肾上腺素受体 α_1 ,故有明显镇静和直立性低血压效应;与毒蕈碱受体的亲和力极小,故其抗胆碱能不良反应小^[9-11]。本研究两组 PANSS 量表总分及各因子评分的重复测量资料的方差分析表明,观察的时间与治疗分组对 PANSS 总分及各因子评分的变化未见交互效应,故此时可以进行不同观察时点及分组间的主效应比较,不同观察时点的 PANSS 总分及各因子评分的组内比较差异均有统计学意义($P<0.05$),PANSS 总分及各因子评分的组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),说明两组 PANSS 总分及各因子评分随着治疗时间的延长而逐渐下降,且变化趋势相当,两组药物在完成 4 周研究疗程时的疗效无统计学差异,故认为两种药物对首发精神分裂症的阳性症状、阴性症状及一般精神病理症状均有良好疗效,且起效时间及疗效相当,与国内外的一些研究结果类似^[12-15]。

本研究还表明,两种药物不良反应的特点有所不同,奎硫平引起的 EPS 明显低于利培酮,且较轻微,奎硫平镇静作用明显强于利培酮。但是奎硫平引起的嗜睡主要发生在用药的初

期,可随着时间的延长逐渐减弱或消失。本研究未见奎硫平引起明显的体位性低血压。其余不良反应及总的不良反应发生率两组间差异无统计学意义($P>0.05$),且两药的不良反应均较轻微,患者耐受性好,依从性强,研究中无一例患者因药物不良反应而退出。总之,奎硫平对治疗首发精神分裂症与利培酮有同等疗效且起效时间相当,不良反应少,程度轻,安全性高,使用剂量范围宽,可作为治疗首发精神分裂症的一线药物。

参考文献:

[1] 汪春运. 奎硫平的精神科应用[J]. 上海精神医学, 2004, 16(2):110-112.
[2] Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, et al. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel study group[J]. Arch Gen Psychiat, 1997, 54(6):549- 557.
[3] Phil M, Millbrook U. Quetiapine, an effective and well-tolerated atypical antipsychotic[J]. Int J Psychiat Clin, 1997, 23(1):231-234.
[4] 李华芳, 顾牛范, 谢斌, 等. 喹硫平治疗精神分裂症的随机平行对照和多中心临床研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2001, 20(4):260-263.
[5] Sachs G, Chengappa KNP, Suppes T, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, Placebo-controlled study[J]. Bipolar Disord, 2004, 6(3):213-223.
[6] 赵靖平, 陈晋东, 陈远光, 等. 喹硫平治疗精神分裂症随机双盲双模拟对照临床试验[J]. 中国新药杂志, 2002, 11

(2):149-151.
[7] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001:62-75.
[8] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1993:81-111, 198-203.
[9] Goldstein JM, Arvanitis LA. ICI 204,636: a benzothiapine atypical antipsychotic: review of preclinical pharmacology and highlights of phase II clinical trials[J]. CNS Drug Rev, 1995, 13(1):50-53.
[10] 曹秋云, 江开达. 奎硫平国外资料介绍[J]. 临床精神医学杂志, 2002, 12(4):229-230.
[11] 赵靖平, 朱荣华. 奎的平: 一种新的非典型抗精神病[J]. 国外医学: 精神病学分册, 2000, 27(1):36-39
[12] 于宏伟, 孔惠敏. 奎硫平与利培酮治疗精神分裂症对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2005, 15(6):362-362.
[13] 姚辉, 侯钢, 王筱兰, 等. 喹硫平治疗精神分裂症临床观察[J]. 临床精神医学杂志, 2003, 13(5):273-274.
[14] Zhong KX, Sweitzer DE, Hamer RM, et al. Comparison of quetiapine and risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, flexible-dose, 8-week study[J]. J Clin Psychiatry, 2006, 67(7):1093-1103.
[15] Larmo I, De Nayer A, Windhager E, et al. Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia who switched from haloperidol, olanzapine or risperidone [J]. Hum Psychopharmacol, 2005, 20(8):573-581.

(收稿日期:2013-09-28 修回日期:2013-12-08)

· 经验交流 ·

氨磺必利治疗 76 例精神分裂症的临床研究

陈登霞¹, 潘竹松¹, 陈登国^{2△}

(1. 重庆市云阳县精神卫生保健院精神科 404500; 2. 重庆市江北区精神卫生中心精神科 400025)

摘 要:目的 了解国产氨磺必利治疗精神分裂症的疗效及安全性。方法 对 76 例精神分裂症患者分为国产氨磺必利片(研究组)或利培酮片(对照组)治疗,观察疗程为 8 周。于入组时及治疗后第 2、4、6、8 周末,采用阳性与阴性症状量表(PANSS)进行疗效评估。在治疗前和试验结束时,用不良反应症状量表(TESS)、心电图、血生化检查等进行安全性评估。结果 研究组有效率为 75.0%,对照组为 72.5%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。PANSS 评分显示,研究组阴性症状分比对照组减低更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$),氨磺必利导致体质量增加发生率更少。结论 国产氨磺必利治疗精神分裂症的疗效与利培酮相当,对阴性症状疗效更明显,两药安全性较好。

关键词:精神分裂症;氨磺必利;疗效;安全性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.04.012 文献标识码:B 文章编号:1671-8348(2014)04-0413-03

氨磺必利(amisulpride)系苯甲酰胺类衍生物,1997 年由法国 Sanofi-Synthelabo 公司研发,由于它是一个选择性 D2/3 受体阻断剂,故被认为是具有针对精神分裂症阴性症状的新型非典型抗精神病药^[1-5]。目前,国产氨磺必利已批准上市,为了解其临床特点,本研究以较普遍使用的利培酮片为对照药物与国产氨磺必利进行了对照研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集精神分裂症患者共 76 例,其中氨磺必利

组(研究组)36 例,男 16 例,女 20 例,平均(35.4±8.6)岁,平均病程(87.8±9.4)个月;利培酮片组(对照组)40 例,男 18 例,女 22 例,平均(35.9±9.2)岁,平均病程(89.6±11.6)个月。入组标准:年龄 18~60 岁,性别不限;符合美国精神障碍诊断和统计手册第 4 版^[6](DSM-IV)精神分裂症诊断标准;阳性与阴性症状量表(PANSS)^[7]总分≥71 分;得到患者监护人同意并签署知情同意。排除标准:器质性精神障碍,乙醇或药物依赖,合并患有严重躯体疾病,妊娠或哺乳期妇女;已知对氨