

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.23.002

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210722.1341.006.html\(2021-07-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210722.1341.006.html(2021-07-23))

阿立哌唑联合利培酮治疗 SCH 的效果及对 认知功能和糖脂代谢的影响*

孙涵琪¹,余腾飞¹,王 妹¹,乔金平^{2△}

(1.安徽省芜湖市第四人民医院精神科 241000;2.安徽医科大学第一附属医院检验科,合肥 230022)

[摘要] **目的** 探讨阿立哌唑联合利培酮治疗精神分裂症(SCH)的临床疗效及对认知功能和糖脂代谢的影响。**方法** 采用随机数字表法将2017年1月至2019年10月安徽省芜湖市弋江区芜湖市第四人民医院收治的70例SCH患者分为观察组和对照组,每组35例。对照组予以利培酮片口服治疗,观察组在对照组基础上加用盐酸阿立哌唑片口服治疗,比较两组患者临床疗效、治疗前后威斯康星卡片分类测验(WCST)评分、韦氏记忆量表(WMS)评分、糖脂代谢水平[空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(IRI)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]及不良反应发生率。**结果** 对照组患者的有效进步率明显低于观察组(77.14% vs. 94.28%, $P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组患者WCST评分(完成分类数、正确数、随机错误数、持续错误数)及WMS评分均明显改善,且观察组患者WCST量表中随机错误数及持续错误数评分明显低于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗前后FPG、FINS、IRI及TG、TC、LDL-C、HDL-C水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但两组患者治疗后上述指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者静坐不能、震颤、肌强直、心动过速、泌乳、体重增加发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 阿立哌唑联合利培酮治疗SCH有助于提升患者认知功能,且不增加对糖脂代谢的影响和不良反应。

[关键词] 阿立哌唑;利培酮;精神分裂症;临床疗效;认知功能;糖脂代谢

[中图分类号] R749.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)23-3966-04

Effect of aripiprazole combined with risperidone in treatment of schizophrenia and its influence on cognitive function, glucose and lipid metabolism*

SUN Hanqi¹, YU Tengfei¹, WANG Mei¹, QIAO Jinping^{2△}

(1. Department of Psychiatry, Wuhu Municipal Fourth People's Hospital, Wuhu, Anhui 241000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical efficacy of aripiprazole combined with risperidone in the treatment of schizophrenia(SCH) and its influence on cognitive function, glucose and lipid metabolism. **Methods** Seventy patients with SCH treated in Wuhu Municipal Fourth People's Hospital from January 2017 to October 2019 were divided into the observation group and control group, 35 cases in each group. The control group was given oral risperidone tablets, and the observation group was added with aripiprazole hydrochloride tablets on the basis of the control group. The clinical efficacy, WCST score, WMS score, glucose and lipid metabolism level [fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (IRI), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C)] and the incidence rate of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The effective progress rate of the control group was significantly lower than that in the observation group (77.14% vs. 94.28%, $P < 0.05$). Compared with before treatment, the WCST score (number of completed classification, correct number, random error number, continuous error number) and WMS score after treatment in the two groups were significantly improved, moreover the scores of random error number and continuous error number of the WCST scale in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of FPG, FINS, IRI, TG, TC, LDL-C, HDL-C before and after treatment had statistically significant differences between the two groups ($P < 0.05$), but the above indicators after treatment

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81501187);安徽省亳州市重点研发计划项目(bzcc2019016)。 作者简介:孙涵琪(1986—),主治医师,本科,主要从事精神分裂症及情感障碍方面的诊治研究。 △ 通信作者, E-mail:827958140@qq.com。

had no statistically significant differences between the two groups ($P > 0.05$). There were no statistically significant difference in the incidence rates of sedentary failure, tremor, myotonia, tachycardia, lactation and weight gain between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Aripiprazole combined with risperidone in the treatment of SCH is helpful to improve the cognitive function of the patients, and does not increase the impact on glucose and lipid metabolism and adverse reactions.

[Key words] aripiprazole; risperidone; schizophrenia; clinical efficacy; cognitive function; glucose and lipid metabolism

精神分裂症(SCH)属于一种常见的精神系统慢性疾病,病程长,临床症状复杂多样,主要包括行为、意识、情感及感知等方面的障碍^[1]。该类患者多见于青壮年人群,病情迁延反复,需长期服药控制。患者发病后除对工作、日常生活等造成严重影响外,亦可能导致意外伤害,给家庭及社会带来重大负担^[2]。既往流行病学调查结果显示,我国精神疾病发病率高达 15.6%,其导致的经济负担约占全部疾病经济负担的 1/5^[3]。利培酮是目前应用最为广泛的治疗 SCH 药物之一,但部分患者长期使用该药后糖脂代谢紊乱,依从性降低。阿立哌唑是一种新型非典型抗精神病药物,可双重激动多巴胺 D2 受体(DAD2R)和 5-羟色胺(5-HT)1A 受体(5-HT1AR),不仅可改善精神病性症状及阴性症状,而且对 5-HT1AR 具有高亲和力,能有效改善抑郁,可作为抗抑郁药增效剂,疗效和安全性良好。本研究探讨阿立哌唑联合利培酮治疗 SCH 的临床效果及对认知功能、糖脂代谢的影响,以为临床治疗提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 1 月至 2019 年 10 月安徽省芜湖市第四人民医院收治的 70 例慢性 SCH 患者。纳入标准:(1)年龄 18~60 岁,性别不限,均符合第 3 版中国精神障碍分类与诊断标准(CCMD)^[4]中相关诊断标准;(2)阳性阴性症状量表(PANSS)总分大于或等于 60 分,既往未接受过相关药物治疗及无抽搐电休克治疗(MECT)等物理治疗;(3)对试验方案知情并签署同意书者。排除标准:(1)脑器质性病变及躯体疾病导致的精神障碍;(2)存在心电图异常、心血管系统疾病、代谢指标异常者;(3)妊娠及哺乳期妇女。将 70 例患者以随机数字表法分为观察组和对照组,每组 35 例。观察组:男 21 例,女 14 例;年龄 26~58 岁,平均(36.21±6.95)岁;体重 58.13~65.27 kg,平均(62.82±7.63)kg;病程 1.00~1.50 年,平均病程(1.20±0.20)年。对照组:男 22 例,女 13 例;年龄 25~56 岁,平均(35.32±5.81)岁;体重 56.36~63.17 kg,平均(61.94±6.85)kg;病程 1.17~1.67 年,平均(1.25±0.42)年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本方案经该院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

对照组:患者予以利培酮片(西安杨森制药有限公司生产,批准文号:国药准字 H20010309,规格:每

片 1 mg)口服治疗,2 片/次,2 次/天。观察组:在对照组基础上加用盐酸阿立哌唑片(浙江大冢制药有限公司生产,国药准字 H20061304,规格:每片 5 mg)口服治疗,1 片/次,1 次/天。两组患者治疗期间如出现锥体外系不良反应,可予以劳拉西泮、盐酸苯海索对症治疗,严重失眠者予以苯二氮卓类药物。1 个月为 1 个疗程,两组患者均接受 3 个疗程治疗后比较疗效。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 疗效评价

采用 PANSS 评价临床症状,该量表包括 3 个部分(一般精神病理量表、阴性量表及阳性量表),合计 30 个项目,每个项目评分 1~7 分,1 分为无任何精神症状,7 分为精神症状非常严重,总分 100 分,分值越高表示患者精神症状越严重。根据 PANSS 评分减分率(S)评价临床疗效, $S \geq 75\%$ 为痊愈; $S 50\% \sim < 75\%$ 为明显进步; $S 25\% \sim < 50\%$ 为进步; $S < 25\%$ 为无效^[5]。 $S = \text{PANSS 评分治疗前后差值} / (\text{治疗前 PANSS 评分} - 30) \times 100\%$ 。有效进步率 = 痊愈率 + 明显进步率 + 进步率。

1.2.2.2 认知功能评估

治疗前及治疗 3 个月后进行威斯康星卡片分类测验(WCST)评分和韦氏记忆量表(WMS)评分,其中 WCST 量表主要测量指标包括完成分类数、总正确数、随机错误数、持续错误数,患者根据卡片中图形的形状(包括三角形、五角星形、十字形及圆形 4 种)、颜色(包括红、绿、黄、蓝 4 种)、数量(包括 1、2、3、4)顺序依次分类,电脑自动判断选择正确与否^[6]。WMS 量表包括 10 个项目,每个项目的得分通过“粗分等值量表分表”转换为量表分值,10 个项目的量表分值之和即为全量表总分值,再将该总分值根据年龄比照“全量表分的等值记忆商表”即可得到记忆商。

1.2.2.3 糖脂代谢指标

治疗前后空腹采集肘静脉血 5 mL,以全自动生化分析仪检测糖脂代谢相关指标,包括空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(IRI)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。

1.2.2.4 不良反应

采用副反应量表(TESS)评价两组患者不良反应发生情况。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率

表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

对照组患者的有效进步率明显低于观察组,差异有统计学意义($\chi^2=4.200, P=0.040$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%), n=35]

项目	观察组	对照组
痊愈	12(34.28)	9(25.71)
明显进步	14(40.00)	11(31.43)
进步	7(20.00)	7(20.00)
无效	2(5.71)	8(22.86)
有效进步	33(94.28) ^a	27(77.14)

^a: $P<0.05$,与对照组比较。

2.2 治疗前后两组患者认知功能评分比较

与治疗前比较,治疗后两组患者 WCST 评分(完

成分类数、正确数、随机错误数、持续错误数)及 WMS 评分明显改善($P<0.05$),且治疗后观察组 WCST 量表中随机错误数及持续错误数评分明显低于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 治疗前后两组患者血糖相关指标水平比较

与治疗前比较,治疗后两组患者血糖相关指标(FPG、FINS、IRI)水平均明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组患者治疗后上述指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 治疗前后两组患者血脂相关指标水平比较

治疗前后两组患者血脂相关指标(TG、TC、LDL-C、HDL-C)水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组患者治疗后上述指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 2 治疗前后两组患者认知功能评分比较($\bar{x}\pm s, n=35, \text{分}$)

项目	治疗前				治疗后			
	观察组	对照组	t	P	观察组	对照组	t	P
完成分类数	2.91±0.35	2.91±0.24	1.27	0.89	3.85±0.62	3.76±0.45	1.29	0.12
正确数	25.32±3.43	26.14±3.83	0.89	0.63	31.24±2.85	29.63±3.04	1.39	0.50
随机错误数	17.51±2.65	16.82±3.16	1.28	0.73	8.24±2.04	12.34±2.16	8.39	<0.01
持续错误数	19.63±2.35	19.82±3.16	1.49	0.48	13.65±2.56	17.25±2.26	12.28	<0.01
WMS 评分	75.35±9.82	76.14±10.25	0.49	0.38	78.35±11.24	79.56±10.83	0.39	0.51

表 3 治疗前后两组患者血糖指标变化比较($\bar{x}\pm s, n=35$)

项目	治疗前				治疗后			
	观察组	对照组	t	P	观察组	对照组	t	P
FPG(mmol/L)	4.53±0.42	4.44±0.23	0.82	0.37	4.84±0.23	4.73±0.36	1.49	0.08
FINS(mU/L)	7.25±0.42	7.05±0.65	0.69	0.28	8.75±1.05	8.53±1.15	0.29	0.38
IRI	2.46±0.45	2.44±0.25	1.49	0.94	3.46±0.24	3.34±0.34	0.39	0.49

表 4 治疗前后两组患者血脂相关指标水平比较($\bar{x}\pm s, n=35, \text{mmol/L}$)

项目	治疗前				治疗后			
	观察组	对照组	t	P	观察组	对照组	t	P
TC	4.32±0.55	4.45±0.45	1.29	0.38	5.24±0.32	5.16±0.53	0.38	0.57
TG	1.23±0.12	1.36±0.15	0.99	0.38	1.67±0.24	1.54±0.15	0.48	0.18
HDL-C	1.33±0.14	1.36±0.24	1.78	0.06	1.15±0.25	1.13±0.36	0.38	0.28
LDL-C	1.85±0.24	1.85±0.34	0.49	0.38	2.54±0.36	2.44±0.12	0.93	0.74

2.5 两组患者不良反应发生率比较

两组患者静坐不能、震颤、肌强直、心动过速、泌乳、体重增加发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生率比较[n(%), n=35]

项目	观察组	对照组	χ^2	P
静坐不能	10(28.57)	8(22.86)	0.29	0.58
震颤	8(22.86)	6(17.14)	0.35	0.55
肌强直	8(22.86)	7(20.00)	0.08	0.77
心动过速	6(17.14)	5(14.28)	0.10	0.74
泌乳	5(14.28)	5(14.28)	0.00	1.00
体重增加	5(14.28)	4(11.43)	0.12	0.72

3 讨论

SCH 属于一种常见的多发精神类疾病,以精神活

动与周围环境不协调为主要表现。其发生与大脑 5-HT、多巴胺受体、环境及遗传因素等密切相关,严重影响患者的生活质量及生命安全。该类患者多伴有认知功能障碍,有研究显示, SCH 认知功能损伤发生率为 80%~90%,并呈逐年升高趋势^[7]。随着患者病程的反复迁延,部分患者会出现精神衰退或残疾,进而造成社会功能降低、人格改变,严重影响正常工作及生活社交。

作为一种非典型抗精神病药物,利培酮属于选择性胺能拮抗剂,与 DAD2 及 5-HT2 受体具有较强亲和力,并可平衡拮抗作用,有效调节组胺系统、5-HT 系统及去甲肾上腺素系统,从而改善认知功能^[8-9]。利培酮因临床疗效明显、安全性好而成为抗精神病治疗的一线用药。阿立哌唑是第三代非典型抗精神病

药物,属于喹啉酮衍生物,对 5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 受体(5-HT_{2AR})和 DAD_{2R}、多巴胺 D₃ 受体(DAD_{3R})均有较强亲和力^[10]。其既可下调多巴胺功能亢进,亦可上调多巴胺功能不足,是一种高效多巴胺系统稳定剂^[11]。本研究结果显示,观察组患者有效进步率(94.28%)明显高于对照组(77.14%),且治疗后 MMSE 量表各维度(语言及视空间能力、注意力及计算力、延时记忆、即刻记忆、定向力)评分均高于对照组,表明在利培酮治疗基础上加用阿立哌唑可进一步改善 SCH 阴性、阳性症状,提升认知功能,其原因为阿立哌唑在多巴胺高浓度区如中脑-边缘通路发挥功能性拮抗作用,进而改善 SCH 阳性症状;在多巴胺低浓度区如中脑-皮质通路发挥功能性激动作用,进而改善阴性症状,其与利培酮协同互补,可加强改善阴性症状^[12]。

既往研究指出,利培酮可使机体胰岛素分泌异常,造成胰岛素抵抗,与此同时,血糖水平随胰岛素抵抗不断升高,诱发血管内皮细胞损伤,进而增加高血压、高血糖及高血脂等心血管疾病风险^[13-14]。本研究发现,观察组和对照组治疗前后血糖、血脂相关指标(FPG、FINS、IRI、TC、TG、HDL-C、LDL-C)水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明利培酮治疗和利培酮联合阿立哌唑治疗均会影响患者糖脂代谢,与上述结论一致,但两组患者治疗后上述指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),表明利培酮联合阿立哌唑治疗不会增加对糖脂代谢的影响,可能原因为阿立哌唑可稳定多巴胺与 5-HT 系统,与 H₁、M₁₋₅ 及 α 受体亲和力较低,故对糖脂代谢影响较小^[15]。因此,在采用阿立哌唑联合利培酮片进行抗精神病治疗时应权衡利弊或进行早期干预,防止糖脂代谢紊乱的发生及进展。另外,两组患者不良反应(静坐不能、震颤、肌强直、心动过速、泌乳、体重增加)发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明加用阿立哌唑并未明显增加不良反应,说明利培酮联合阿立哌唑治疗不会增加不良反应。

综上所述,相比于单用利培酮,阿立哌唑联合利培酮治疗 SCH 可明显改善患者临床症状,提升认知功能,且不增加对糖脂代谢的影响,安全性高,值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 刘宏明,王建,陈盛阳.四种药物治疗精神分裂症的疗效与经济学评价[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(7):821-823,827.
- [2] 李四冬,戢汉斌,巫珺,等.棕榈酸帕利哌酮对精神分裂症患者社会功能、催乳素及体质量的影响[J].中国新药杂志,2016,25(10):1145-1148.
- [3] 刘宏明,王建,陈盛阳.四种药物治疗精神分裂症的疗效与经济学评价[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(7):821-822,827.
- [4] 中华医学会精神科分会编.中国精神障碍分类与诊断标准[M].济南:山东科学技术出版社,2001:75-78.
- [5] ALPHS L, MAO L, STARR H L, et al. A pragmatic analysis comparing once-monthly paliperidone palmitate versus daily oral antipsychotic treatment in patients with schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2016, 170(2/3): 259-264.
- [6] 张玖龙.比较氨磺必利与利培酮对首发精神分裂症认知功能的疗效[J].天津药学,2017,29(3):37-39.
- [7] 张展星,褚庆文,陆怡.氨磺必利联合奥氮平改善精神分裂症病人认知功能的疗效观察[J].现代药物与临床,2016,31(6):897-900.
- [8] 吴会清,杨梅,盛利.利培酮对精神分裂症患者血糖、血脂代谢指标及甲状腺激素水平的影响[J].河北医药,2017,39(20):3068-3074.
- [9] 陈大春,张荣珍,陈科,等.利培酮对首发未用药精神分裂症非酶抗氧化物影响[J].中国神经精神疾病杂志,2015,41(9):518-522.
- [10] KELLY T, LIEBERMAN D Z. The utility of low-dose aripiprazole for the treatment of bipolar II and bipolar NOS depression[J]. J Clin Psychopharmacol, 2017, 37(1): 99-101.
- [11] KANE J M, CRANDALL D T, MARCUS R N, et al. Symptomatic remission in schizophrenia patients treated with aripiprazole or haloperidol for up to 52 weeks[J]. Schizophr Res, 2007, 95(1/2/3): 143-150.
- [12] NABER D, LAMBERT M. Aripiprazole: a new atypical antipsychotic with a different pharmacological mechanism[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2004, 28(8): 1213-1219.
- [13] HAN B, HUANG H, LI Z, et al. Therapeutic effects of Chinese medicine herb Pair, Huzhang and Guizhi, on monosodium urate crystal-induced gouty arthritis in rats revealed by anti-inflammatory assessments and NMR-based metabolomics[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 16(12): 1-12.
- [14] 王厚亮,张俊成,温盛霖,等.不同剂量阿立哌唑对二代抗精神病药物所致高泌乳素血症患者的添加治疗研究[J].中华神经医学杂志,2014,13(10):1035-1038.
- [15] 裴树景,杨艳芬.齐拉西酮和阿立哌唑对精神分裂症患者糖脂代谢的影响研究[J].中国药物与临床,2016,16(4):509-511.