

本文引用: 于凤玲, 梁英, 刘红燕, 等. 利培酮替换典型抗精神病药治疗老年慢性精神分裂症阴性症状的疗效及安全性[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31 (9): 725-728.

【临床研究】

利培酮替换典型抗精神病药治疗老年慢性精神分裂症阴性症状的疗效及安全性

于凤玲¹, 梁英², 刘红燕¹, 黄娟娟¹, 黄燕贞¹

(1. 北京市海淀区精神卫生防治院, 北京 100194; 2. 北京大学第六医院 北京大学精神卫生研究所 卫生部精神卫生学重点实验室, 北京 100191)

摘要: **目的** 评价利培酮替换典型抗精神病药治疗老年慢性精神分裂症患者阴性症状的疗效和安全性。**方法** 53例老年慢性精神分裂症患者分为2组, 观察组32例患者给予利培酮替换典型抗精神病药治疗, 对照组21例患者继续接受典型抗精神病药治疗, 治疗6个月。2组患者入组时(治疗前)和治疗1、3、6个月末分别进行阳性与阴性症状量表(PANSS)评定, 应用治疗时出现的症状量表(TESS)评定不良反应。**结果** 2组患者治疗前PANSS总分、阴性因子和阳性因子评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2组患者治疗1、3、6个月末PANSS总分、阴性因子和阳性因子评分均显著低于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗1、3、6个月末, 观察组患者PANSS总分、阴性因子和阳性因子评分均显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者治疗前TESS评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组患者治疗前与治疗1、3、6个月末TESS评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者治疗1、3、6个月末TESS评分显著低于治疗前, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者治疗1个月末时TESS评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗3、6个月末, 观察组患者TESS评分显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 利培酮替换典型抗精神病药治疗老年慢性精神分裂症阴性症状起效快, 疗效好, 不良反应少, 安全性高, 耐受性好。

关键词: 利培酮; 典型抗精神病药; 精神分裂症; 阴性症状

中图分类号: R749.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2014)09-0725-04

Effect and safety of risperidone instead of conventional antipsychotics on chronic schizophrenia elderly patients with negative symptoms

YU Feng-ling¹, LIANG Ying², LIU Hong-yan¹, HUANG Juan-juan¹, HUANG Yan-zhen¹

(1. Haidian Mental Health Hospital of Beijing, Beijing 100194, China; 2. Key Laboratory of Mental Health of Ministry of Health of the People's Republic of China, Peking University Institute of Mental Health, the Sixth Hospital of Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the effect and safety of risperidone instead of conventional antipsychotics on chronic schizophrenia elderly patients with negative symptoms. **Methods** A total of 53 elderly patients with chronic schizophrenia were divided into observation group and control group, 32 patients in observation group were treated with risperidone instead of conventional antipsychotics, 21 patients in control group continued to receive conventional antipsychotics, all patients were treated for 6 months. All patients in the two groups were evaluated with positive and negative syndrome scale (PANSS) before treatment and the end of the 1st, 3rd, 6th month after treatment; and the adverse reactions were evaluated with treatment emergent symptom scale (TESS). **Results** There was no significant difference in the total score of PANSS, negative and positive factor scores between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The total score of PANSS, negative and positive factor scores at the end of the 1st, 3rd, 6th month after treatment were significantly lower than those before treatment in the two groups ($P < 0.05$). At the end of the 1st, 3rd, 6th month after treatment, the total score of PANSS, negative and positive factor scores in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in TESS scores between the two groups before treatment ($P > 0.05$). There was no significant difference in TESS scores between pretherapy and the end of the 1st, 3rd, 6th month after treatment in control group ($P > 0.05$). The TESS scores at the end of the 1st, 3rd, 6th

DOI: 10.7683/xyxyxb.2014.09.015

收稿日期: 2014-04-20

基金项目: 北京高等学校青年英才计划资助项目(编号: YETP0073)

作者简介: 于凤玲(1970-), 女, 北京市人, 学士, 主治医师, 主要从事老年精神病学研究。

通信作者: 梁英(1979-), 男, 吉林省吉林市人, 博士, 主治医师, 主要从事精神科临床实践和研究。

month after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). At the end of the 1st month after treatment, there was no significant difference in TESS scores between the two groups ($P > 0.05$). At the end of the 3rd, 6th month after treatment, the TESS scores in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Risperidone instead of conventional antipsychotics in the treatment of elderly patients with negative symptoms can obtain fast effect, good effect, less adverse reaction, high safety and good tolerance.

Key words: risperidone; conventional antipsychotics; schizophrenia; negative symptoms

自1952年氯丙嗪问世以来,相继开发了一系列阻断多巴胺D₂受体的抗精神病药,即第1代抗精神病药,这些药物虽然对精神分裂症的阳性症状疗效较好,但由于其强抗胆碱能作用和多巴胺受体阻断作用,反而会加重阴性症状、情感症状以及认知损害^[1-2]。第1代抗精神病药还会引起较多的严重不良反应,比如肝脏和心血管毒性作用、镇静作用、迟发性运动障碍、恶性综合征等,且老年患者更易发生^[3]。长期住院的慢性精神分裂症患者多表现为精神衰退,行为退缩,生活自理能力差;这些患者进入老年期后,往往伴发多种躯体疾病,同时服用多种药物,长期服用典型抗精神病药会加重衰退症状和躯体疾病^[1-3],药物相互作用风险增高^[4],进一步损害患者的生活质量^[5],增加病残率和病死率。利培酮是一种非典型抗精神病药,对精神分裂症阴性症状和认知损害有直接、特异性的治疗作用,且具有良好的安全性^[6]。本研究旨在评价利培酮替换典型抗精神病药治疗长期住院的老年慢性精神分裂症患者阴性症状的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2008年4月至2013年8月北京市海淀区精神卫生防治院收治的长期住院老年慢性精神分裂症患者。入选标准:(1)符合国际精神与行为障碍分类诊断标准(ICD-10)中的精神分裂症诊断标准^[7];(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)病程10 a以上;(4)阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)^[8] ≥ 60 分,且阴性因子(PANSS-N) ≥ 30 分;(5)连续住院时间5 a以上;(6)使用典型抗精神病药维持治疗5 a以上;(7)换药前获得患者或法定监护人的知情同意。排除标准:(1)合并其他精神疾病,如精神活性物质及非成瘾性物质所致精神障碍、精神发育迟滞等;(2)根据利培酮的中国说明书,存在禁忌证的患者。本研究共纳入53例患者,其中男18例,女35例,年龄61~82岁,平均 (67.1 ± 6.4) 岁;病程22~48 a,平均 (34.9 ± 12.5) a;合并其他疾病1~3种者25例,4种及以上者20例,无并发症者8例;应用1~3种药物者26例,4种及以上药物者17例,无合并用药者10例。抗精神病药应用情况:奋乃静38例,氯丙嗪8例,舒必利3例,氟哌啶醇2例,三氟拉嗪2例。53例

患者分为2组:观察组32例,男6例,女26例,平均年龄 (67.0 ± 6.1) 岁,平均病程 (34.1 ± 13.1) a;对照组21例,男5例,女16例,平均年龄 (67.3 ± 5.8) 岁,平均病程 (34.5 ± 11.9) a;2组患者的性别、年龄、病程比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 观察组患者采用重叠交叉逐步增减剂量的方法将治疗药物替换为利培酮片(西安杨森制药有限公司,国药准字20010310),每日1次,口服,起始剂量1 mg,第1周内逐渐将剂量增加至每日2~4 mg,第2周内可逐渐加量至每日4~6 mg。此后,可维持此剂量不变,或根据个人情况进一步调整。一般情况下,最适剂量为每日2~6 mg。每日剂量一般不超过10 mg。同时原应用的典型抗精神病药逐渐减量至完全被利培酮替代,原则上既往典型抗精神病药应在入组后2周内减完,根据效价为换算单位,将典型抗精神病药替换为等效氯丙嗪相当量的利培酮。对照组继续原治疗方案应用典型抗精神病药治疗,在治疗期间,如果出现严重焦虑、激越、失眠,可合并使用劳拉西泮(华中药业股份有限公司,国药准字H20052311),剂量不超过 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$;如出现严重锥体外系不良反应,可合并使用盐酸苯海索片(北京斯利安药业有限公司,国药准字H11020242),剂量不超过 $6 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

1.3 疗效评价 在入组时(治疗前)和治疗1、3、6个月末由多名经过培训的精神科医师进行PANSS量表评定,PANSS共30个条目,7级评分,分值越高,表明症状越明显。

1.4 安全性评价 应用治疗时出现的症状量表(treatment emergent symptoms scale, TESS)评价药物相关不良反应,分值越高,表明药物相关不良反应越严重;实验室检测指标:于治疗前和治疗1、3、6个月末各检测1次血常规、血生物化学指标、心电图;生命体征:体质量、体温、血压、心率和呼吸。

1.5 统计学处理 应用SPSS 17.0软件进行分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后PANSS总分、阴性因子及阳性因子评分比较 结果见表1。53例患者均完成

了 6 个月的治疗及随访,且无脱落病例,观察组 32 例全部完成利培酮替换治疗。2 组患者治疗前 PANSS 总分、阴性因子和阳性因子评分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。2 组患者治疗 1、3、6 个月末 PANSS 总分、阴性因子和阳性因子评分均显著低于治疗前,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗 1、3、6 个月末,观察组患者 PANSS 总分、阴性因子和阳性因子评分均显著低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 1 2 组患者治疗前后 PANSS 评分比较

Tab. 1 Comparison of PANSS scores between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PANSS 评分		
		阴性因子分	阳性因子分	总分
对照组	21			
治疗前		37.2 \pm 3.8	35.8 \pm 4.7	103.7 \pm 4.9
治疗 1 个月		35.9 \pm 4.0 ^a	31.4 \pm 3.8 ^a	93.4 \pm 5.1 ^a
治疗 3 个月		32.7 \pm 3.2 ^a	27.3 \pm 3.0 ^a	78.5 \pm 4.8 ^a
治疗 6 个月		28.1 \pm 2.5 ^a	24.7 \pm 2.4 ^a	75.0 \pm 4.2 ^a
观察组	32			
治疗前		36.8 \pm 4.1	32.9 \pm 5.0	107.9 \pm 5.4
治疗 1 个月		32.3 \pm 3.4 ^{ab}	25.4 \pm 4.6 ^{ab}	90.2 \pm 5.5 ^{ab}
治疗 3 个月		28.0 \pm 2.6 ^{ab}	20.4 \pm 2.6 ^{ab}	76.4 \pm 4.5 ^{ab}
治疗 6 个月		26.6 \pm 2.8 ^{ab}	19.3 \pm 1.9 ^{ab}	72.7 \pm 3.8 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P<0.05$;与对照组比较^b $P<0.05$ 。

表 2 2 组患者治疗前后 TESS 评分比较

Tab. 2 Comparison of TESS scores between the two groups before and after treatment

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TESS 评分					
		行为毒性	实验室检查	神经系统	自主神经系统	心血管系统	其他
对照组	21						
治疗前		2.8 \pm 0.5	1.3 \pm 0.7	0.9 \pm 0.8	2.0 \pm 0.3	1.1 \pm 0.9	0.7 \pm 0.3
治疗 1 个月		2.5 \pm 0.3	1.2 \pm 0.9	0.9 \pm 0.6	1.8 \pm 0.6	0.9 \pm 0.5	0.6 \pm 0.3
治疗 3 个月		2.5 \pm 0.6	1.3 \pm 0.4	0.8 \pm 0.5	1.6 \pm 0.5	0.9 \pm 0.3	0.7 \pm 0.2
治疗 6 个月		2.7 \pm 0.8	1.4 \pm 0.8	0.8 \pm 0.2	1.4 \pm 0.6	1.0 \pm 0.5	0.8 \pm 0.4
观察组	32						
治疗前		2.7 \pm 0.7	1.2 \pm 0.9	0.9 \pm 0.7	2.1 \pm 0.6	1.0 \pm 0.9	0.7 \pm 0.6
治疗 1 个月		2.3 \pm 0.6 ^a	1.0 \pm 0.9 ^a	0.8 \pm 0.3 ^a	1.6 \pm 0.7 ^a	0.9 \pm 0.8 ^a	0.6 \pm 0.5 ^a
治疗 3 个月		1.1 \pm 0.8 ^a	0.6 \pm 0.3 ^a	0.5 \pm 0.1 ^a	0.8 \pm 0.5 ^a	0.6 \pm 0.4 ^a	0.5 \pm 0.3 ^a
治疗 6 个月		0.7 \pm 0.5 ^a	0.4 \pm 0.1 ^a	0.4 \pm 0.2 ^a	0.3 \pm 0.1 ^a	0.2 \pm 0.1 ^a	0.2 \pm 0.1 ^a

注:与治疗前比较^a $P<0.05$ 。

3 讨论

本研究通过开放性随访观察研究,探索非典型抗精神病药利培酮替换典型抗精神病药治疗长期住院的老年慢性精神分裂症患者阴性症状的疗效和安全性。本研究结果显示,治疗 1、3、6 个月末,观察组患者 PANSS 总分、阴性因子和阳性因子评分均显著低于对照组。说明利培酮可快速改善老年慢性精神分裂症患者的阴性症状和阳性症状,其效果优于典型抗精神病药物。由于精神分裂症是一种慢性衰退性疾病,需要长期治疗,加上老年患者药物清除速率

2.2 2 组患者治疗前后 TESS 评分比较 结果见表 2。2 组患者治疗前 TESS 评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。对照组患者治疗 1、3、6 个月末与治疗前 TESS 评分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。观察组患者治疗 1、3、6 个月末 TESS 评分显著低于治疗前,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。2 组患者治疗 1 个月末时 TESS 评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗 3、6 个月末,观察组患者 TESS 评分显著低于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.3 不良反应 观察组患者换药治疗前肝功能异常 6 例 (18.8%),血脂异常 17 例 (53.1%),空腹血糖异常 1 例 (3.1%),心电图 QTc 间期延长 5 例 (15.6%);至换药治疗 6 个月末,血脂异常 5 例 (15.6%),未见肝功能异常、空腹血糖异常及 QTc 间期延长患者。对照组患者换药治疗前肝功能异常 4 例 (19.0%),血脂异常 12 例 (57.1%),空腹血糖异常 1 例 (4.7%),心电图 QTc 间期延长 3 例 (14.2%);至换药治疗 6 个月末,肝功异常 5 例 (23.8%),血脂异常 16 例 (76.1%),心电图 QTc 间期延长 4 例 (19.0%),无空腹血糖异常患者。

减慢,对药物敏感性增加,伴发躯体疾病多,合并药物多。因此,老年慢性精神分裂症患者在治疗过程中的耐受性和安全性问题尤其值得关注。本研究比较了典型抗精神病药替换为利培酮后的耐受性及安全性问题,结果显示,利培酮在治疗老年慢性精神分裂症患者中有良好的耐受性,全部患者均成功替换利培酮治疗,并且坚持 6 个月治疗,未发生因耐受性不佳而脱落的现象。观察组患者治疗 1、3、6 个月 TESS 评分显著低于治疗前,观察组患者治疗 3、6 个月 TESS 评分显著低于对照组。说明接受利培酮治疗后,患者在行为毒性、实验室检查、神经系统、自主

神经系统、心血管系统等方面各种不良反应均明显少于典型抗精神病药,这种差异从治疗第 1 个月就表现出来,且随着治疗时间的延长,差异越来越明显。抗精神病药引起的心电图 QTc 间期延长可能会诱发尖端扭转型室性心动过速,甚至会发生心脏猝死,这是近期在抗精神病药治疗中非常关注的安全性问题。本研究结果显示,在使用典型抗精神病药时,15.6% 的患者存在 QTc 间期延长,而换用利培酮治疗之后,未见患者出现 QTc 间期延长,提示利培酮在治疗老年慢性精神分裂症中心脏安全性良好。本研究结果显示,在利培酮替换典型抗精神病药治疗之后,肝功能异常率由 18.8% 下降至 0.0%,血脂异常率由 53.1% 下降至 15.6%,表明与典型抗精神病药相比,利培酮对肝脏和血脂的影响更小。

综上所述,利培酮替换典型抗精神病药治疗老年慢性精神分裂,可以快速有效地改善患者的症阴性症状,且不良反应少,安全性高,耐受性好,适合治疗阴性症状为主的老年慢性精神分裂症,是一种替代典型抗精神病药的良好选择。

参考文献:

- [1] Heaton R K, Gladsjo J A, Palmer B W, et al. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58 (1): 24-32.
- [2] 张立勇, 陈云芳. 抗精神病药对精神分裂症患者认知功能的影响 [J]. *临床精神医学杂志*, 2005, 15 (1): 21-22.
- [3] Mott S, Poole J, Kenrick M. Physical and chemical restraints in acute care: their impact on the rehabilitation of older people [J]. *Int J Nurs Pract*, 2005, 11 (3): 95-101.
- [4] 喻东山. 典型抗精神病药的药物相互作用 [J]. *四川精神卫生*, 2011, 24 (1): 56-58.
- [5] 伍毅, 王军, 陈志敏, 等. 住院精神分裂症患者生存质量研究 [J]. *临床精神医学杂志*, 2004, 14 (2): 86-87.
- [6] Rossi A, Mancini F, Stratta P, et al. Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1997, 95 (1): 40-43.
- [7] 范肖冬, 汪向东, 于欣, 等. ICD-10 精神与行为障碍分类临床描述与诊断要点 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 132-133.
- [8] 何燕玲, 张明园. 阳性和阴性综合征量表及其应用 [J]. *临床精神医学杂志*, 1997, 7 (6): 353-355.

(本文编辑: 徐自超 英文编辑: 徐自超)

(上接第 724 页)

检验要在死亡发生后 48 h 之内进行, 冰冻尸体可以推迟, 但不能超过 7 d。本研究 586 例医疗纠纷案例中, <24 h 进行尸检者占 56.48%, 说明本地区大部分医疗纠纷是在 24 h 内进行的, 与《医疗事故处理条例》的宗旨相符。但是, 18.77% 的案例解剖时间仍超过 72 h。说明部分个人或单位在思想上还未真正认识到尸体检验的重要性^[7]。因此, 国家及有关部门应重视和加强尸体检验的宣传力度, 特别是应重视死亡管理和加快我国尸体解剖的立法工作^[8], 使尸体检验得到法律保证, 以利于公平、合理、合法地解决医疗纠纷, 维护社会和谐、稳定。

疾病的发生发展非常复杂, 部分疾病在临床上难以诊断。很多病例只有通过尸体检验才能够查明其死亡原因, 验证临床诊断和治疗情况, 从而提高临床诊疗水平。本组资料中仅 21 例 (3.59%) 未查明死因; 其余的 565 例病例中, 临床与病理诊断符合率 23.19%、基本符合率 42.48%、不符合率 34.33%, 可见符合率较低 (低于 25.00%), 符合和基本符合率共占 65.67%, 与国内文献报道^[3]类似。分析其

原因除了与大部分疾病本身难以准确诊断外, 还可能与部分患者因疾病死亡的过程发生发展较快, 或者是症状不典型而难以准确诊断有关。

参考文献:

- [1] 罗斌, 林少虎, 林俊莲, 等. 医疗纠纷案法医尸解 136 例分析 [J]. *中国卫生事业管理*, 2009, 152 (2): 91-92.
- [2] 陈新山. 论当前医疗纠纷的表现特点、处理及防范对策 [J]. *医学与哲学*, 1999, 20 (1): 16-18.
- [3] 王磊, 王杰, 黄映康, 等. 86 例医疗事故争议的法医病理尸检分析 [J]. *贵阳医学院学报*, 2005, 30 (1): 44-46.
- [4] 张益鹄. 涉及死亡医疗纠纷的鉴定: 27 年医疗纠纷法医尸检回顾性研究之一 [J]. *法医学杂志*, 2000, 16 (2): 72-74.
- [5] 苏勇林, 胡玉莲, 杨军, 等. 356 例医疗纠纷法医学鉴定回顾性研究 [J]. *华西医学*, 2009, 24 (2): 288-291.
- [6] 喻林升, 叶光华, 伊古普, 等. 90 例医疗纠纷尸检分析 [J]. *法医学杂志*, 2009, 25 (4): 274-275.
- [7] 张益鹄. 医疗纠纷处理中的法医病理尸检 [J]. *法律与医学杂志*, 1999, 6 (3): 100-101.
- [8] 陈新山. 人口死亡管理及相关立法现状和对策研究 [J]. *医学与社会*, 2010, 23 (4): 70-71.

(本文编辑: 杨 博 英文编辑: 杨 博)