

【临床研究】

作者简介:刘旭恩(1981-),男,河南濮阳人,学士,住院医师,研究方向:精神药理。

0.05)。At the end of the eighth week of treatment, the negative symptom scores, the positive symptom scores, the general psychopathological scores and the PANSS total scores in the observation group were significant lower than those in the control group ($P < 0.05$)。At the end of the eighth week of treatment, the decreasing rates of PANSS score in the observation group and control group were $(39.89 \pm 8.62)\%$ and $(31.97 \pm 8.17)\%$, and the total effective rates were 66.67% and 48.08%, respectively. The decreasing rates of PANSS score and total effective rates in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$)。The WMS score of the observation group decreased more significantly at the end of the second week of treatment compared with that before treatment; at the end of the fourth week of treatment, the score of the picture was lower than that before treatment ($P < 0.05$); but there was no significant difference in WMS score between that at the end of the eighth week and before treatment ($P > 0.05$)。There was no significant difference between the two groups in the TESS score and adverse reaction rate ($P > 0.05$)。 **Conclusion** Compared with single application of aripiprazole, MECT combined with aripiprazole can significantly improve effects in treating female refractory schizophrenia and it can not increase the side effects.

Key words: aripiprazole; modified electroconvulsive therapy; female; refractory schizophrenia

难治性精神分裂症是精神医学治疗的难点之一,因其临床治疗效果差、预后欠佳,一直以来,都是精神科临床工作者及学者研究的重点。目前认为,氯氮平对于难治性精神分裂症的疗效确切,其有效率约为 60%^[1-2]。无抽搐电休克(modified electroconvulsive therapy, MECT)也是治疗难治性精神分裂症的有效方法之一,有研究表明, MECT 联合氯氮平较单用氯氮平可显著提高难治性精神分裂症患者治疗的临床有效率^[3]。但是,由于氯氮平的不良反应多,诸如流涎、嗜睡、体质量增加、粒细胞减少、诱发癫痫等,大大限制了其临床应用,尤其对女性难治性精神分裂症患者而言,氯氮平的治疗依从性更差^[4]。阿立哌唑是一种新型的非典型抗精神病药物,与其他一些新型抗精神病药物相比,其不良反应少,几乎不引起体质量增加,且锥体外系等不良反应发生率,患者的服药依从性高,尤其适用于女性精神分裂症患者。国外有研究表明,阿立哌唑治疗难治性精神分裂症的临床效果与氯氮平相当,其可显著改善难治性精神分裂症患者的阳性症状、阴性症状及认知功能^[5],而国内阿立哌唑治疗女性难治性精神分裂症报道较少。因此,本研究采取随机对照试验,探讨应用 MECT 联合阿立哌唑与单用阿立哌唑治疗女性难治性精神分裂症的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将新乡医学院第二附属医院 2014 年 7 月至 2016 年 5 月收治的 105 例女性难治性精神分裂症患者分为对照组和观察组。对照组 52 例,年龄 19 ~ 53 岁,平均 (31.6 ± 3.7) 岁;病程 5 ~ 18 a,平均 (8.13 ± 4.47) a。观察组 53 例,年龄 18 ~ 55 岁,平均 (29.3 ± 5.1) 岁;病程 6 ~ 21 a,平均

(9.51 ± 3.73) a。2 组患者的年龄、病程比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。所有患者均符合 MECT 应用指征,无 MECT 的禁忌证;排除伴有严重躯体疾病、药物及酒精滥用者。

1.2 诊断标准 诊断依据国际疾病分类第 10 版中精神分裂症诊断标准^[6]及 KANE 等^[7]于 1995 年提出的难治性精神分裂症的定义标准制定:(1)过去 5 a 给予 3 种(至少有 2 种化学结构不同的)足剂量、足疗程的抗精神病药物治疗,症状改善不明显;(2)患者不能耐受抗精神药物的不良反应;(3)给予充分的维持治疗或预防治疗,患者的病情仍然复发或恶化。

1.3 治疗方法 患者既往均无服用阿立哌唑治疗史,在征得患者监护人及患者本人同意后,签订知情同意书,之后,逐步停用所有抗精神病药物至少 3 d,给予阿立哌唑(成都西南制药股份有限公司,国药准字 H20041501)每日 5 mg,口服,根据患者耐受情况,逐渐加量至有效剂量每日 10 ~ 30 mg,治疗期间均不给予其他抗精神类药物。观察组患者在口服阿立哌唑的基础上给予 MECT 治疗,每周 2 ~ 3 次,6 次为 1 个疗程。2 组患者均治疗 8 周。研究过程中若出现不良反应,给予盐酸苯海索或普萘洛尔口服。

1.4 临床疗效及不良反应评估 采用阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)、药物不良反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS)评定治疗 2、4、8 周末的临床疗效及治疗过程中出现的不良反应;采用韦氏记忆量表(Wechsler memory scale, WMS)的 4 个因子(背数、图片、再认、联想)评定 MECT 对观察组患者治疗 2、4、8 周末记忆的影响;以 PANSS 的减分率作为临床疗效的评判标准,减分率 $\geq 80\%$ 为临床痊愈,减分率 50% ~ 79% 为显效,减分率 30% ~ 49% 为有效,减

分率<30%为无效,治疗总有效率=临床痊愈率+显效率+有效率。PANSS 减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料以均数±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 组患者脱落情况比较 观察组患者脱落 2 例,1 例行 MECT 治疗第 3 次后出现恶心、呕吐、头痛,应患者家属要求中断治疗,1 例行 MECT 治疗第 5 次后出现严重低血压,为保障患者治疗的安全性中断治疗,脱落率为 3.77%。对照组患者无脱落,脱落率为 0.00%。2 组患者脱落率比较差异无统计

表 1 2 组患者治疗前后 PANSS 评分比较

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

组别	<i>n</i>	阴性症状评分	阳性症状评分	一般精神病理评分	总分
对照组	52				
治疗前		25.08±5.64	24.64±6.43	44.37±13.10	92.27±8.82
治疗 2 周末		24.70±4.91	22.19±5.48 ^a	41.93±12.81 ^a	86.79±11.24 ^a
治疗 4 周末		20.61±5.72 ^a	19.37±5.90 ^a	37.49±12.60 ^a	75.81±9.31 ^a
治疗 8 周末		16.73±5.09 ^a	14.71±5.36 ^a	31.36±11.77 ^a	63.45±8.04 ^a
观察组	51				
治疗前		24.12±6.71	23.18±7.68	45.41±12.72	91.05±9.49
治疗 2 周末		23.53±5.16	21.35±6.32 ^a	40.53±11.23 ^a	83.53±10.17 ^a
治疗 4 周末		19.85±5.43 ^a	17.44±4.97 ^{ac}	34.81±11.59 ^{ac}	68.57±8.26 ^{bc}
治疗 8 周末		14.72±4.88 ^{ac}	12.29±5.05 ^{bc}	28.41±10.81 ^{bc}	54.73±7.47 ^{bc}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与对照组比较^c $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者 PANSS 减分率及有效率比较 治疗 8 周末,观察组和对照组患者 PANSS 减分率分别为 (39.89±8.62)% 和 (31.97±8.17)%,观察组患者 PANSS 减分率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者痊愈 11 例,显效 16 例,有效 7 例,无效 17 例,治疗总有效率为 66.67%,对照组患者痊愈 5 例,显效 8 例,有效 12 例,无效 27 例,治疗总有效率为 48.08%,观察组患者治疗总有效率高与对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.471, P < 0.05$)。

2.4 观察组患者治疗前后 WMS 评分比较 结果见表 2。治疗 2 周末,观察组患者 WMS 中图片、联想、再认、背数记忆 4 个因子评分与治疗前比较均显著下降($P < 0.05$);治疗 4 周末,WMS 中图片因子评分低于治疗前($P < 0.05$);治疗 8 周末,观察组患者 WMS 中图片、联想、再认、背数记忆 4 个因子评分与治疗前比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

学意义($P > 0.05$)。

2.2 2 组患者治疗前后 PANSS 评分比较 结果见表 1。2 组患者治疗前 PANSS 总分及各因子分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者治疗第 2 周末的阳性症状评分、一般精神病理评分及 PANSS 总分均较治疗前显著降低($P < 0.05$);治疗 4、8 周末,2 组患者阴性症状评分、阳性症状评分、一般精神病理评分及 PANSS 总分均较治疗前显著降低($P < 0.05, P < 0.01$)。治疗 4 周末,观察组患者阳性症状评分、一般精神病理评分、PANSS 总分显著低于对照组($P < 0.05$);治疗第 8 周末,观察组患者阴性症状评分、阳性症状评分、一般精神病理评分及 PANSS 总分显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 观察组患者治疗前后 WMS 评分比较

Tab.2 Comparison of WMS score in the observation group before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

项目	WMS 评分			
	治疗前	治疗 2 周末	治疗 4 周末	治疗 8 周末
图片	7.2±2.4	5.8±2.1 ^a	6.4±2.5 ^a	6.9±2.7
联想	8.3±4.4	6.4±4.1 ^a	7.8±4.5	8.1±3.9
再认	8.6±3.6	6.6±2.9 ^a	7.9±3.1	8.4±3.3
背数记忆	8.5±3.2	6.8±3.8 ^a	8.4±3.3	8.6±3.0

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$ 。

2.5 2 组患者不良反应比较 结果见表 3。2 组患者治疗 2、4、8 周末 TESS 评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗期间,2 组患者不良反应多为轻中度,患者多可耐受。观察组患者共有 19 例出现不良反应(包括 2 例脱落病例),不良反应发生率为 35.8%,其中失眠 3 例,困倦嗜睡 6 例,静坐不能 2 例,肌强直 1 例,流涎 2 例,头痛 4 例,头晕 5 例,食欲减退 3 例,恶心呕吐 6 例,心电图异常 6 例,低血压 3 例,视物模糊 2 例,肝功能异常 5 例;对照组患

者共有 15 例出现不良反应,不良反应发生率为 28.9%,其中失眠 2 例,困倦嗜睡 4 例,焦虑、激越 2 例,食欲减退 1 例,恶心呕吐 3 例,流涎 3 例,头痛 2 例,头晕 3 例,低血压 2 例,心电图异常 4 例,视物模糊 2 例,肝功能异常 6 例。2 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 2 组患者 TESS 评分比较

Tab.3 Comparison of TESS score between the two groups

组别	n	TESS 评分 ($\bar{x} \pm s$)		
		治疗 2 周末	治疗 4 周末	治疗 8 周末
对照组	52	7.73 \pm 5.74	7.48 \pm 5.09	7.75 \pm 5.82
观察组	53	8.95 \pm 6.03	8.27 \pm 5.54	8.11 \pm 5.41

3 讨论

精神分裂症是一种病因未明的精神疾病,具有住院率高、社会负担重、致残率高等特点^[8]。有研究表明,难治性精神分裂症患者约占精神分裂症的 30%,单纯药物治疗对难治性精神分裂症的疗效较差^[9],由于抗精神病药物不可避免的药物不良反应,女性难治性精神分裂症患者对其治疗的依从性更差。阿立哌唑作为一种新型非典型抗精神病药物,其对多巴胺 D₂ 受体和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)受体具有较强的亲和力,为多巴胺系统与 5-HT 系统的稳定剂,对胆碱能受体无亲和作用,故不引起锥体外系反应,且对女性体质量、月经及泌乳等无明显影响,大大提高了女性精神分裂症患者的用药依从性,在临床中应用广泛^[10];MECT 是精神科常用的物理治疗方法,已经有确切的证据表明,MECT 是治疗难治性精神分裂症较好的增效策略^[11],MECT 是在机体麻醉、全身肌肉放松的情况下,给予短暂的电刺激,引起大脑生理、生物化学的改变,促使脑代谢重新回到一个相对均衡的状态,从而达到治疗精神疾患的目的,而且,MECT 无绝对临床禁忌证,因其疗效显著、显效迅速,广泛应用于精神科临床^[12]。

本研究结果显示,从治疗 4 周末开始,观察组患者 PANSS 减分率均高于对照组,且差异有统计学意义,治疗 8 周末,观察组患者总有效率高于对照组,差异有统计学意义,提示阿立哌唑联合 MECT 治疗效果要优于单独使用阿立哌唑组。治疗 8 周后,2 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

MECT 的不良反应主要是对记忆的损害^[13],本研究结果表明,MECT 可对患者的记忆造成一定的损害,在治疗 2 周末观察组患者 WMS 中的 4 个因子评分均较治疗前显著降低,但随着治疗时间的推移,

在 MECT 治疗 8 周末,WMS 中的 4 个因子评分基本恢复到治疗前的水平,说明 MECT 对记忆的损害是短暂的、可逆的,这与相关的研究报道相一致^[12]。由此作者认为,阿立哌唑联合 MECT 治疗女性难治性精神分裂症患者疗效确切,优于单用阿立哌唑,且不增加不良反应,值得在临床中推广应用。

参考文献:

[1] CARPENTER W T, BUCHANAN R W. Special section on implications of CATIE: lessons to take home from CATIE[J]. *Psychiatric Services*, 2008, 59(5): 523-525.

[2] BITTER I, DOSSENBACH M R K, BROOK S, et al. Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2004, 28(1): 173-180.

[3] PETRIDES G, MALUR C, BRAGA R J, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study[J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(1): 52-58.

[4] VOULGARIS C, GIANNAS R, PATERAKIS G, et al. Clozapine-induced late agranulocytosis and severe neutropenia complicated with Streptococcus pneumonia, venous thromboembolism, and allergic vasculitis in treatment-resistant female psychosis[J]. *Case Rep Med*, 2015, 2015: 703218.

[5] ZIEGENBEIN M, SIEBERER M, CALLIERS I T, et al. Combination of clozapine and aripiprazole: a promising approach in treatment-resistant schizophrenia[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2005, 39(9): 840-841.

[6] 范肖冬, 汪向东, 于欣, 等. ICD-10 精神与行为障碍分类[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 72-76.

[7] KANE J M. Treatment-resistant schizophrenic patients[J]. *J Clin Psychiatry*, 1995, 57: 35-40.

[8] 马骏, 孙梦夕, 张琳, 等. 首发精神分裂症患者治疗效果与血清炎症因子水平变化关系研究[J]. *新乡医学院学报*, 2017, 34(2): 113-116.

[9] NASRALLAH H A. Treatment-refractory schizophrenia: a clinical conundrum[J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(9): 1142.

[10] BURRIS K D, MOLSKI T F, XU C, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D₂ receptors[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302(1): 381-389.

[11] 王兵华, 曾德志, 樊学文, 等. 无抽搐电休克治疗——无抽搐电休克对难治性精神分裂症的增效作用[J]. *临床精神医学杂志*, 2008, 18(6): 415-417.

[12] JIANG Y, ZHANG H, WANG Z, et al. Effects of modified electroconvulsive therapy on the cognitive function and blood parameters in female patients with schizophrenia[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1): 1349-1355.

[13] 刘淑华, 谭余龙. 无抽搐电休克治疗对精神分裂症患者记忆力的影响[J]. *黑龙江医学*, 2008, 32(2): 107-108.

(本文编辑: 杨 博 英文编辑: 杨 博)