

months of treatment. The incidence of adverse reactions and the scores of treatment emergent symptom scale (TESS) of patients were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the scores of negative symptoms, positive symptoms and general psychopathological symptoms between the two groups before treatment ($P>0.05$). The scores of negative symptoms, positive symptoms and general psychopathological symptoms of patients in the two groups after three months of treatment were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$). The scores of negative symptoms, positive symptoms and general psychopathological symptoms of patients in the observation group were significantly lower than those in the control group after three months of treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in MoCA and SAS scores of patients between the two groups before treatment ($P>0.05$). The MoCA score of patients in the two groups after three months of treatment was significantly higher than that before treatment, and the SAS score was significantly lower than that before treatment ($P<0.05$). The MoCA score of patients in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the SAS score was significantly lower than that in the control group after three months of treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in the serum levels of BDNF, GDNF and 5-HT of patients between the two groups before treatment ($P>0.05$). The serum levels of BDNF, GDNF and 5-HT of patients in the two groups after three months of treatment were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$). The serum levels of BDNF, GDNF and 5-HT of patients in the observation group were significantly higher than those in the control group after three months of treatment ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions of patients in the control group and the observation group was 8.70% (4/46) and 13.04% (6/46), respectively; there was no significant difference in the incidence of adverse reactions of patients between the two groups ($\chi^2=0.112, P>0.05$). The TESS scores of patients in the control group and the observation group were 2.58 ± 0.12 and 2.62 ± 0.16 , respectively; there was no significant difference in the TESS scores of patients between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The combination of buspirone with piperopirone in patients with schizophrenia further reduces clinical symptoms and anxiety, improves cognitive function and neurotransmitter levels without increasing adverse reactions.

Key words: schizophrenia; buspirone; piperopirone; anxiety; cognitive function

精神分裂症具有治疗率低、复发率高等特点,若不及时治疗可导致终生患病,造成精神残疾,影响患者远期生活质量^[1]。因此,对于精神分裂症患者应早期给予规范化治疗,控制病情进展。目前,精神分裂症的治疗主要通过药物干预来影响中枢多巴胺分泌、改善 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)含量,进而控制患者症状发作。哌罗匹隆是一种非典型抗精神病药物,可阻断多巴胺 D2 受体,减轻精神分裂症患者阳性症状和认知缺陷,从而减少症状发作频率^[2]。但精神分裂症患者复发风险较高,且部分患者可出现焦虑或其他情绪,仅使用哌罗匹隆治疗精神分裂症疗效有限,对于合并焦虑患者仍需联合其他药物治疗以改善疗效。丁螺环酮是一种抗焦虑药物,可作用于 5-HT 受体,起到抗焦虑作用,适用于各种焦虑、抑郁症状及适应不良行为^[3]。结合精神分裂症患者伴有焦虑症的特性,或可采用丁螺环酮联合哌罗匹隆治疗精神分裂症,以进一步改善疗效,控制病情进展。鉴于此,本研究观察了丁螺环酮联合哌罗匹隆治疗精神分裂症患者的临床疗效,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择郑州市第八人民医院 2017 年 11 月至 2020 年 11 月收治的 92 例精神分裂症患者

为研究对象。病例纳入标准:(1)符合世界卫生组织关于精神与行为障碍中关于精神分裂症的诊断标准^[1];(2)患者均处于巩固期,伴有不同程度认知功能障碍。排除标准:(1)合并帕金森病、癫痫、血管性痴呆、颅脑损伤、神经发育迟缓、肝肾功能损伤、重症肌无力等;(2)近期发生过急性应激事件;(3)入院前 1 个月病情急性发作;(4)长期服用镇静、安眠类药物;(5)有自杀行为或自杀计划者;(6)昏迷状态或已接受肾上腺素治疗;(7)妊娠期或哺乳期女性。采用掷硬币法将患者分为观察组($n=46$)和对照组($n=46$)。对照组:男 28 例,女 18 例;年龄 $20 \sim 48(28.16 \pm 1.21)$ 岁;病程 $2.9 \sim 8.0(5.48 \pm 0.22)$ a;疾病类型:单纯型 22 例,偏执型 18 例,残留型 6 例;受教育程度:中学及以下 32 例,大学及以上 14 例;婚姻状况:已婚 14 例,未婚或离异 32 例。观察组:男 22 例,女 24 例;年龄 $20 \sim 43(28.24 \pm 1.22)$ 岁;病程 $2.7 \sim 8.3(5.56 \pm 0.25)$ a;疾病类型:单纯型 20 例,偏执型 16 例,残留型 10 例;受教育程度:中学及以下 30 例,大学及以上 16 例;婚姻状况:已婚 16 例,未婚或离异 30 例。2 组患者的上述一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者或家属签署知情同意书。

1.2 治疗方法 2 组患者入院后均给予心理治疗。

在此基础上,对照组患者给予盐酸哌罗匹隆片(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字 H20080217)治疗,初始剂量每次 4 mg,每日 3 次,2 周后逐渐增加剂量至每日 12~48 mg,饭后服用;观察组患者给予盐酸哌罗匹隆片和盐酸丁螺环酮片(北京华素制药股份有限公司,国药准字 H20000199)治疗,盐酸哌罗匹隆片用法用量与对照组相同;盐酸丁螺环酮片初始剂量为每次 5 mg,每日 2~3 次;第 2 周可增加剂量至每次 10 mg,每日 2~3 次,维持治疗剂量为每日 20~40 mg。参照《精神病学》(第 7 版)^[4]中巩固期治疗时间,2 组患者均治疗 3 个月。

1.3 观察指标 (1)症状严重程度:分别于治疗前、治疗 3 个月时采用阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale,PANSS)^[5]评估 2 组患者的症状严重程度。量表分为阴性症状(7 个条目)、阳性症状(7 个条目)、一般精神病理症状(16 个条目)3 个维度,各条目采用 Likert7 级计分法(1~7 分),得分越高表明症状越严重。(2)认知功能、焦虑程度:分别于治疗前、治疗 3 个月评估 2 组患者认知功能和焦虑程度。采用蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment,MoCA)^[6]评估患者的认知功能:量表包括定向力(6 分)、延迟记忆力(5 分)、命名(3 分)、语言(3 分)、抽象(2 分)、注意力(6 分)、视空间执行能力(5 分),共计 30 分,得分越低表明认知障碍越严重。采用心理焦虑自评量表(self-assessment scale,SAS)^[7]评估患者的焦虑程度:量表包含 20 个条目,采用 4 级评分法(1~4 分),总分 20~80 分,得分越高表明焦虑越严重。(3)实验室指标:分别于治疗前、治疗 3 个月时采集 2 组患者空腹外周静脉血 5 mL,3 500 r·min⁻¹离心 10 min(离心半径 10 cm),取血清,采用化学发光法检测血清胶质源性神经营养因子(glia derived neurotrophic factor,GDNF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)、5-HT 水平,试剂盒购自泰州亿康医学检验有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。(4)不良反应:记录 2 组患者治疗期间不良反应发生情况,包括恶性综合征(如心率加快、血压波动、吞咽困难等)、迟发性运动障碍(患者表现为嘴部不随意运动)、胃肠功能紊乱(出现腹痛、腹泻、便秘等症状)等。于治疗结束时,采用治疗伴发症状量表(treatment emergent symptom scale,TESS)评估患者不良反应程度,采用 Likert 7 级计分法(0~6 分),得分越高表明不良反应越严重。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 25.0 软件进行统计

学分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内治疗前后的比较采用配对样本 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,若期望值<5,采用连续校正 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 评分比较 结果见表 1。治疗前 2 组患者的阴性症状、阳性症状、一般精神病理症状评分比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗 3 个月时,2 组患者的阴性症状、阳性症状、一般精神病理症状评分均显著低于治疗前,差异有统计学意义(*P*<0.05);且观察组患者的阴性症状、阳性症状、一般精神病理症状评分显著低于对照组,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 the PANSS scores of patients between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PANSS 评分		
		阴性症状	阳性症状	一般精神病理症状
对照组	46			
治疗前		25.87±2.24	26.58±2.42	71.25±4.85
治疗 3 个月		18.38±1.75 ^a	18.12±1.68 ^a	36.42±3.26 ^a
观察组	46			
治疗前		25.24±2.15	26.32±2.35	70.62±4.78
治疗 3 个月		15.22±1.52 ^{ab}	14.84±1.46 ^{ab}	32.25±2.87 ^{ab}

注:与治疗前比较^a*P*<0.05;与对照组比较^b*P*<0.05。

2.2 2 组患者治疗前后认知功能和焦虑程度比较 结果见表 2。治疗前 2 组患者的 MoCA、SAS 评分比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗 3 个月时,2 组患者的 MoCA 评分显著高于治疗前,SAS 评分显著低于治疗前,差异有统计学意义(*P*<0.05)。治疗 3 个月时,观察组患者的 MoCA 评分显著高于对照组,SAS 评分显著低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

表 2 2 组患者治疗前后 MoCA、SAS 评分比较
Tab. 2 Comparison of the MoCA,SAS scores of patients between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MoCA 评分	SAS 评分
对照组	46		
治疗前		20.58±1.44	56.85±3.36
治疗 3 个月		23.14±1.26 ^a	40.45±2.92 ^a
观察组	46		
治疗前		20.24±1.32	56.24±3.22
治疗 3 个月		25.36±1.38 ^{ab}	35.42±2.76 ^{ab}

注:与治疗前比较^a*P*<0.05;与对照组比较^b*P*<0.05。

2.3 2 组患者治疗前后血清 BDNF、GDNF、5-HT 水平比较 结果见表 3。治疗前 2 组患者血清中

BDNF、GDNF、5-HT 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 3 个月时,2 组患者血清中 BDNF、GDNF、5-HT 水平均显著高于治疗前,差异有统计学意义 ($P<0.05$);且观察组患者血清中 BDNF、GDNF、5-HT 水平显著高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 3 2 组患者治疗前后血清 BDNF、GDNF、5-HT 水平比较
Tab. 3 Comparison of serum BDNF, GDNF and 5-HT levels of patients between the two groups before and after treatment

组别	n	BDNF/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	GDNF/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	5-HT/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	46			
治疗前		3.52±0.38	415.72±23.08	2.56±0.25
治疗 3 个月		6.18±0.42 ^a	482.75±28.62 ^a	3.18±0.31 ^a
观察组	46			
治疗前		3.46±0.36	412.26±22.75	2.62±0.28
治疗 3 个月		6.85±0.48 ^{ab}	535.44±30.26 ^{ab}	3.54±0.35 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P<0.05$;与对照组比较^b $P<0.05$ 。
2.4 2 组患者不良反应比较 对照组患者治疗期间发生迟发性运动障碍 2 例,胃肠功能紊乱 2 例,不良反应发生率为 8.70% (4/46);观察组患者治疗期间发生迟发性运动障碍 1 例,胃肠功能紊乱 3 例,失眠 2 例,不良反应发生率为 13.04% (6/46);2 组患者总不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.112, P>0.05$)。对照组和观察组患者的 TESS 评分分别为 2.58±0.12、2.62±0.16,2 组患者的 TESS 评分比较差异无统计学意义 ($t = 1.357, P>0.05$)。

3 讨论

精神分裂症患者可出现阴性、阳性症状群及意志行为异常,影响患者认知功能和日常生活,甚至可危及患者自身及周围人群的安全^[8]。研究显示,精神分裂症病程持续进展可增加治疗难度,导致无法痊愈,甚至可导致精神残疾,不利于患者预后^[9]。因此,早期给予规范化治疗是改善精神分裂症患者预后的关键。

研究显示,多巴胺、促肾上腺皮质激素等过度释放可影响中枢神经系统,导致患者情绪异常,进而诱发精神分裂症^[10]。哌罗匹隆是治疗精神疾病常用药物,可对多巴胺 D2 受体及 5-HT 受体产生拮抗作用,并促使多巴胺转化为甘氨酸,控制神经递质释放,从而控制精神分裂症患者临床症状^[11]。同时,哌罗匹隆还可控制多巴胺能神经系统亢进,抑制多巴胺能神经兴奋性,进而抑制中枢神经兴奋,稳定患者情绪,减少精神分裂症症状发作^[12]。张莉琳等^[13]研究显示,哌罗匹隆治疗精神分裂症的有效率

约为 70%,可减轻患者的阴性、阳性症状,利于改善患者认知功能。但精神分裂症预后与患者个体情况有关,部分患者发病时常合并焦虑或其他症状,因此,可将抗精神病药物和抗焦虑药物联合用于精神分裂症合并焦虑患者,以进一步减轻精神症状,控制病情进展。

丁螺环酮属于非苯二氮草类抗焦虑药物,研究证实,丁螺环酮在治疗精神分裂症中可控制患者部分症状^[14]。因此,采用丁螺环酮联合哌罗匹隆治疗精神分裂症可能会进一步提升疗效,控制病情进展。本研究结果显示,丁螺环酮联合哌罗匹隆治疗巩固期精神分裂症患者可进一步减轻临床症状。分析原因可能为:丁螺环酮对多巴胺 D2 受体具有拮抗作用,可阻断多巴胺受体,利于改善患者情绪状态,减轻精神分裂症症状。哌罗匹隆可抑制多巴胺能神经兴奋性,改善患者情绪,二者联合可进一步抑制多巴胺能神经兴奋性,稳定患者情绪状态,进而控制精神分裂症症状发作。因此,哌罗匹隆联合丁螺环酮治疗精神分裂症巩固期患者可进一步减轻临床症状。

认知功能为心理、感觉、思维等基本心理活动过程,认知功能障碍可造成语言、行为等改变,加重精神分裂症病情;焦虑可造成注意力下降、烦躁或恐惧,加重精神分裂症症状,影响患者生活质量。因此,改善患者认知功能,减轻焦虑情绪有利于改善精神分裂症病情。本研究发现,丁螺环酮联合哌罗匹隆治疗精神分裂症可进一步改善患者认知功能,减轻焦虑程度,改善生活质量。分析原因可能为:丁螺环酮可对大脑中神经突触产生刺激作用,激动突触后膜,改善神经元之间的连续性,进而促进神经传导,减轻认知功能障碍^[15];丁螺环酮属于 5-HT1A 受体部分激动剂,可通过与 5-HT1A 受体相结合,影响额叶、中脑等部位多巴胺能神经递质释放,减轻中枢神经兴奋性,进而改善焦虑症状,减轻精神分裂症病情,最终改善患者生活质量^[16]。哌罗匹隆可通过建立多巴胺平衡系统,调节多巴胺能神经元,还可影响多巴胺能神经递质释放^[17]。哌罗匹隆联合丁螺环酮可进一步促进精神分裂症患者神经传导,抑制中枢神经兴奋性,进而改善认知功能,减轻焦虑症状。因此,哌罗匹隆联合丁螺环酮治疗精神分裂症可进一步改善患者的认知功能,减轻焦虑程度。

BDNF、GDNF 均属于中枢神经的营养因子,BDNF、GDNF 水平降低可导致多巴胺能神经元受损,神经元保护能力减退,进而出现神经递质效应紊乱,最终产生一系列精神症状;5-HT 在情绪心境调节中起重要作用,其水平降低可影响精神分裂症冲

动攻击,增加易怒、冲动发作风险^[18]。因此,改善BDNF、GDNF、5-HT水平有利于调节神经功能,控制精神分裂症症状发作。本研究结果显示,丁螺环酮联合哌罗匹隆治疗精神分裂症患者可进一步改善神经递质水平,起到神经调节作用。分析原因可能为:丁螺环酮可通过作用于5-HT受体及海马体D1受体,拮抗5-HT能神经递质,调节中枢神经兴奋性,利于改善患者情绪状态,减少症状发作;且对5-HT具有较强亲和力,可通过刺激5-HT改善神经递质水平,提升大脑对外界的接收能力,利于稳定患者情绪,控制易怒、冲动等情绪发作,进而改善精神分裂症病情^[19];哌罗匹隆可优先与5-HT受体结合,并阻断5-HT受体,抑制5-HT能神经递质。因此,哌罗匹隆联合丁螺环酮可进一步改善神经递质水平。此外,本研究还发现,2组患者治疗期间不良反应发生率及TESS评分比较差异无统计学意义,说明丁螺环酮联合哌罗匹隆治疗精神分裂症不会增加不良反应,具有一定安全性。

综上所述,丁螺环酮联合哌罗匹隆治疗精神分裂症可进一步减轻患者的临床症状和焦虑程度,改善认知功能,还可改善神经递质水平,且不会增加不良反应,具有一定安全性。

参考文献:

[1] VALSECCHI P,BARLATI S,GAROZZO A,*et al.* Paliperidone palmitate in short- and long-term treatment of schizophrenia[J]. *Riv Psichiatr*,2019,54(6):235-248.

[2] 洪娜,闫丽华,刘富会. 礞石滚痰丸联合哌罗匹隆对精神分裂症患者血清生化指标的影响[J]. *药物评价研究*,2019,42(5):932-935.

HONG N,YAN L H,LIU F H. Effects of Mengshi Guntan Wan combined with perperone on serum biochemical indexes in patients with schizophrenia[J]. *Drug Eval Res*,2019,42(5):932-935.

[3] KIM J K,HAN S,JOO M K,*et al.* Buspirone alleviates anxiety,depression,and colitis;and modulates gut microbiota in mice[J]. *Sci Rep*,2021,11(1):22-23.

[4] 郝伟,于欣. 精神病学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2013:167-168.

HAO W,YU X. Psychiatry[M]. 7th ed. Beijing:People's Medical Publishing House,2013:167-168.

[5] DIETZ A G,GOLDMAN S A,NEDERGAARD M. Glial cells in schizophrenia;a unified hypothesis[J]. *Lancet Psychiatry*,2020,7(3):272-281.

[6] BIANCOSINO B,PICARDI A,MARMAI L,*et al.* Factor structure of the Brief Psychiatric Rating Scale in unipolar depression[J]. *J Affect Disord*,2010,124(3):329-334.

[7] YUEQIN H,YU W,HONG W,*et al.* Prevalence of mental disorders in China;a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*,2019,6(3):211-224.

[8] ARUN S,SCARLETT C,JOHNATHON K,*et al.* Proceedings #32: effects of cerebellar delta and theta frequency tACS on cognitive performance in patients with schizophrenia[J]. *Brain Stimul*,2019,12(2):e99-e100.

[9] HOLLERAN L,KELLY S,ALLOZA C,*et al.* The relationship between white matter microstructure and general cognitive ability in patients with schizophrenia and healthy participants in the ENIGMA consortium[J]. *Am J Psychiatry*,2020,177(6):537-547.

[10] LEUCHT S,CRIPPA A,SIAFIS S,*et al.* Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*,2020,177(4):342-353.

[11] JINGPING Z,KAIDA J,QINGWEI L,*et al.* Cost-effectiveness of olanzapine in the first-line treatment of schizophrenia in China[J]. *J Med Econ*,2019,22(5):439-446.

[12] GIRDLER S J,CONFINO J E,WOESNER M E. Exercise as a treatment for schizophrenia;a review[J]. *Psychopharmacol Bull*,2019,49(1):56-69.

[13] 张莉琳,谭成万,陈华,等. 重复经颅磁刺激联合盐酸哌罗匹隆治疗精神分裂症患者疗效观察及对认知功能和生活质量的影响[J]. *国际精神病学杂志*,2019,46(1):109-112.

ZHANG L L,TAN C W,CHEN H,*et al.* Effect of repeated transcranial magnetic stimulation combined with Piropilone hydrochloride on cognitive function and quality of life in patients with schizophrenia[J]. *J Int Psy*,2019,46(1):109-112.

[14] STRAWN J R,MILLS J A,CORNWALL G J,*et al.* Buspirone in children and adolescents with anxiety:a review and bayesian analysis of abandoned randomized controlled trials[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*,2018,28(1):2-9.

[15] 唐本玲,沈尤兰,田雪入,等. 利培酮联合盐酸丁螺环酮片改善精神分裂症患者康复期认知功能[J]. *神经损伤与功能重建*,2019,14(3):153-155.

TANG B L,SHEN Y L,TIAN X R,*et al.* Risperidone combined with buspirone hydrochloride tablets improve cognitive function in patients with schizophrenia during rehabilitation[J]. *Neur Injury Funct Reconstruct*,2019,14(3):153-155.

[16] SHEIKHMOONESI F,ZARGHAMI M,BAHARI SARAVI S F,*et al.* A triple-blinded,randomized,placebo-controlled trial to examine the efficacy of buspirone added to typical antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia[J]. *J Res Med Sci*,2015,20(2):140-145.

[17] SI T,LI N,LU H,*et al.* Impact of paliperidone palmitate one-month formulation on relapse prevention in patients with schizophrenia :a post-hoc analysis of a one-year,open-label study stratified by medication adherence[J]. *J Psychopharmacol*,2018,32(6):691-701.

[18] BERRY T,ABOHAMZA E,MOUSTAFA A A. Treatment-resistant schizophrenia:focus on the transsulfuration pathway[J]. *Rev Neurosci*,2020,31(2):219-232.

[19] 王润泽,任俊赏. 涤痰汤联合哌罗匹隆治疗首发精神分裂症30例[J]. *西部中医药*,2017,30(2):89-90.

WANG R Z,REN J S. Ditan Decoction combined with piropilone in treating 30 cases of first episode schizophrenia[J]. *West J Trad Chin Med*,2017,30(2):89-90.