

氨磺必利联合奥氮平改善精神分裂症患者认知功能的疗效观察

张展星, 褚庆文, 陆 怡

上海市宝山区精神卫生中心, 上海 201900

摘要: **目的** 观察氨磺必利联合奥氮平改善精神分裂症患者认知功能的临床疗效。**方法** 将2013年10月—2015年10月在上海市宝山区精神卫生中心住院的精神分裂症患者61例随机分为对照组(31例)和治疗组(30例), 对照组口服奥氮平片, 起始剂量10 mg/d, 依患者病情及症状, 1周内增加至15~20 mg/d, 平均给药剂量(18.75±1.13) mg/d; 治疗组在对照组基础上口服氨磺必利片, 起始剂量0.1 g/d, 根据具体病情, 1周内增加至0.1~0.3 g/d, 平均给药剂量(0.26±0.06) g/d。两组均连续治疗8周。比较两组治疗前后的阳性症状与阴性症状量表(PANSS)、韦氏记忆量表(WMS)、威斯康星卡片分类测验(WCST)评定。**结果** 治疗4周后, 两组的阳性症状评分、一般精神病理症状评分和总分较治疗前均显著改善($P < 0.05, 0.01$); 且治疗组阴性症状分值和总分改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗8周后, 两组的阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理症状评分和总分均较治疗前显著改善, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后比较差异无统计学意义。治疗8周后, 两组的正确数、完成分类数显著升高, 随机错误数显著降低, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组的WCST评分改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗8周后, 两组的WMS评分差异无统计学意义。**结论** 氨磺必利联合奥氮平能够显著改善精神分裂症患者的认知功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 氨磺必利片; 奥氮平片; 精神分裂症; 认知功能; 阳性症状与阴性症状量表; 韦氏记忆量表; 威斯康星卡片分类测验
中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)06-0897-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.039

Clinical observation of amisulpride combined with olanzapine in improvement of cognitive function in patients with schizophrenia

ZHANG Zhan-xing, CHU Qing-wen, LU Yi

Mental Health Center of Baoshan District in Shanghai, Shanghai 201900, China

Abstract: Objective To observe the clinical effects of amisulpride combined with olanzapine in improvement of cognitive function in patients with schizophrenia. **Methods** Patients (61 cases) with schizophrenia in Mental Health Center of Baoshan District in Shanghai from October 2013 to October 2015 were randomly divided into control group (31 cases) and treatment group (30 cases). The patients in the control group were *po* administered with Olanzapine Tablets 10 mg/d at beginning, then gradually added to 15 — 20 mg/d according to patient's condition and symptoms in one week, and the average dosage was (18.75 ± 1.13) mg/d. Patients in the treatment group were *po* administered with Amisulpride Tablets 0.1 g/d at beginning, then gradually added to 0.1 — 0.3 g/d according to patient's condition in one week, and the average dosage was (0.26 ± 0.06) mg/d. Two groups were treated for 8 weeks. Positive and negative syndrome scale (PANSS), Wechsler memory scale (WMS), and Wisconsin card sorting test (WCST) were compared before and after treatment. **Results** After treatment for 4 weeks, positive symptom scores, general mental pathological symptom scores, and total scores in both groups were improved significantly ($P < 0.05, 0.01$). The negative symptom scores and total scores in the treatment group were significantly better than those in the control group, and there were significant differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 8 weeks, positive symptom scores, negative symptom scores, general mental pathological symptom scores, and total scores in both groups were improved significantly, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). There was no significant difference between two groups. After treatment for 8 weeks, the number of correct responses and categories were significantly increased, but the number of random errors was significantly decreased, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). The WCST scores in the treatment group were significantly better than

收稿日期: 2016-03-29

作者简介: 张展星(1971—), 男, 主治医师, 研究方向为临床精神病学。Tel: 13361869556 E-mail: zhangzhanxing16@163.com

those in the control group, and there were significant differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 8 weeks, there was no significant difference between two groups. **Conclusion** Amisulpride combined with olanzapine has significant clinical curative effect in improvement of cognitive function in patients with schizophrenia, which has a certain clinical application value.

Key words: Amisulpride Tablets; Olanzapine Tablets; schizophrenia; cognitive function; negative syndrome scale; Wechsler memory scale; Wisconsin card sorting test

精神分裂症是严重的精神疾病, 认知损害是其核心症状之一, 主要包括注意、记忆、抽象思维、推理和信息整合等方面的障碍, 严重影响了患者的社会能力^[1-2]。国内外关于第2代抗精神病药物对精神分裂症患者认知功能的改善有报道。氨磺必利可用于治疗急、慢性的精神分裂症, 对于以阳性症状和/或阴性症状为主要临床表现患者均适用, 给药剂量需个体化, 并且要结合患者病情、治疗阶段和有无肝肾功能障碍等具体情况用药^[3]。奥氮平具有治疗急性精神分裂症、缓解相关临床症状和继发性症状等作用^[4]。本研究旨在探讨氨磺必利联合奥氮平改善精神分裂症患者认知功能的作用。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取2013年10月—2015年10月在上海市宝山区精神卫生中心住院的精神分裂症患者65例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: (1) 符合DSM-IV精神分裂症的诊断标准^[5]; (2) 年龄18~60岁, 初中及以上文化程度; (3) 近3个月未服用抗精神病药物; (4) 入组前阳性症状与阴性症状量表(PANSS)评分 ≥ 6 分^[6]; (5) 所有受试者及其监护人均对本研究知情同意, 并签署知情同意书。

排除标准: (1) 有代谢疾病及其他重大躯体疾病者; (2) 孕妇或哺乳期妇女; (3) 有脑器质性疾病、严重躯体疾病和精神发育迟滞患者; (4) 近6个月使用无抽搐电休克或经颅磁刺激治疗者; (5) 人格障碍或精神发育迟滞者。

1.3 药物

氨磺必利片由齐鲁制药有限公司生产, 规格0.2 g/片, 产品批号4080341LL; 奥氮平片由江苏豪森药业集团有限公司生产, 规格10 mg/片, 产品批号150105。

1.4 分组及给药方法

所有患者随机分为对照组(33例)和治疗组(32例)。研究结束时两组各有2人因撤回知情同意退出研究, 则纳入研究的对照组男15例, 女16例, 平

均年龄(28.05 ± 4.29)岁, 平均病程(7.03 ± 3.07)年。治疗组男13例, 女17例, 平均年龄(29.10 ± 7.78)岁, 平均病程(6.75 ± 2.51)年。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

对照组口服奥氮平片, 起始剂量10 mg/d, 依患者病情及症状, 1周内增加至15~20 mg/d, 平均给药剂量(18.75 ± 1.13) mg/d; 治疗组在对照组基础上口服氨磺必利片, 起始剂量0.1 g/d, 根据具体病情, 1周内增加至0.1~0.3 g/d, 平均给药剂量(0.26 ± 0.06) g/d。两组均连续治疗8周。在上述治疗过程中, 若出现睡眠欠佳时, 可合并使用非苯二氮革类助眠药; 出现锥体外系不良反应时, 可合并使用盐酸苯海索。研究期间禁止合并使用其他抗精神病药和心境稳定剂等。

1.5 观察指标及评判标准

分别对两组患者在治疗前、治疗4、8周后进行PANSS评分评定; 并在治疗前和治疗8周后进行韦氏记忆量表(WMS)评分^[7], 指标为记忆商(MQ); 同时进行威斯康星卡片分类测验(WCST)^[8]评定, 指标为总正确数、持续错误数、随机错误数和分类数。

PANSS评分: 阳性量表7项、阴性量表7项、一般精神病理量表16项和评定攻击行为危险性的3个补充项目。具体评分标准: 无相关症状为1分; 症状很轻为2分; 轻度症状为3分; 中度症状为4分; 症状偏重为5分; 重度症状为6分; 极重度症状为7分。

WMS量表包括10个项目及各自的内容。将患者在每一项目上的得分通过“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全量表总分值。然后将该总分值按年龄比照“全量表分的等值记忆商表”即可得到患者的MQ。

WCST量表: 患者在计算机上完成WCST量表的评估, 将128张卡片按照数量、形状、颜色的顺序依次分类, 计算机自动判断每次选择的对与错, 并生成结论报告。

1.6 不良反应

观察两组患者治疗过程中可能出现的嗜睡、口干、头晕和体质量增加等不良反应。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件分析数据，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用 *t* 检验；计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组 PANSS 评分比较

治疗 4 周后，两组的阳性症状评分、一般精神病理症状评分和总分较治疗前均显著改善 ($P < 0.05$ 、 0.01)；且治疗组阴性症状分值和总分改善程

度明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 8 周后，两组的阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理症状评分和总分均显著改善，同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗后比较差异无统计学意义，见表 1。

2.2 两组 WMS 和 WCST 评分比较

治疗 8 周后，两组正确数、完成分类数显著升高，随机错误数显著降低，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组的 WCST 评分改善程度明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 8 周后，两组的 WMS 评分差异无统计学意义，见表 2。

表 1 两组 PANSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on PANSS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	阳性症状评分/分	阴性症状评分/分	一般精神病理症状评分/分	总分/分
对照	31	治疗前	27.05 ± 9.60	26.65 ± 7.32	30.30 ± 10.73	86.78 ± 13.05
		治疗 4 周	21.89 ± 6.75*	24.82 ± 6.87	25.85 ± 10.76*	71.75 ± 10.31*
		治疗 8 周	14.40 ± 4.99**	15.70 ± 7.01**	23.40 ± 8.65**	55.14 ± 8.33**
治疗	30	治疗前	28.74 ± 11.05	25.52 ± 7.96	31.15 ± 11.10	87.05 ± 14.22
		治疗 4 周	19.25 ± 5.85*	20.92 ± 5.16**▲	25.05 ± 8.10**	66.05 ± 11.72**▲
		治疗 8 周	12.20 ± 4.74**	14.31 ± 3.12**	25.85 ± 6.01**	53.75 ± 7.95**

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ ；与对照组治疗后同期比较：▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ * $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after the treatment in the same period

表 2 两组 WMS 和 WCST 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on WMS and WCST scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	WCST 评分/分				WMS 评分/分
			正确数	完成分类数	随机错误数	持续错误数	
对照	31	治疗前	25.74 ± 3.02	3.04 ± 1.06	19.76 ± 9.36	20.45 ± 9.84	77.39 ± 20.76
		治疗 8 周	29.03 ± 2.67*	3.73 ± 0.62*	11.38 ± 7.26*	18.72 ± 12.67	79.39 ± 18.76
治疗	30	治疗前	26.37 ± 2.45	2.93 ± 1.14	18.45 ± 9.36	19.32 ± 10.23	75.86 ± 20.76
		治疗 8 周	29.77 ± 1.76*	3.82 ± 0.88*	8.52 ± 6.35*▲	14.21 ± 8.51*▲	78.24 ± 23.18

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后同期比较：▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after the treatment in the same period

2.3 两组不良反应比较

两组患者出现的嗜睡、口干、头晕、体质量增加等不良反应情况均较轻，一般可以耐受，且未发现严重不良反应。

3 讨论

精神分裂症是严重损害人们健康的疾病，其典型的临床表现包括阳性症状、阴性症状以及认知功能障碍。认知功能障碍与阳性、阴性症状之间具有一定的内在联系，但大量研究证实精神分裂症患者

认知功能损害是患者独立的原发性损害^[7]，其注意力、学习、记忆、执行功能和社会认知等方面均有不同程度受损^[8]。目前普遍认为抗精神病药物能明显改善精神分裂症患者的阳性与阴性症状，有研究指出患者的认知功能也能得到明显改善^[9]。但一些报道提出抗精神病药物并不能改善患者的认知功能，相反还会增加认知功能损害^[10]。

奥氮平具有较强的 5-羟色胺 2A 受体拮抗作用，可促进前额叶皮层多巴胺的释放，同时还能促进前

额叶皮层去甲肾上腺素和大脑乙酰胆碱的释放,而前叶皮层的多巴胺、去甲肾上腺素和乙酰胆碱等与注意力、学习、记忆和执行功能有密切的关系^[11-12]。氨磺必利为苯甲酰胺类抗精神病药物,对多巴胺 D₂ 和 D₃ 受体具有选择性拮抗作用,小剂量可选择性阻断突触前 D₂/D₃ 受体,增加前额叶皮质和边缘系统中多巴胺释放,改善阴性症状和认知功能^[13]。有研究认为精神分裂症的部分认知功能损害与阴性症状相关^[14]。小剂量氨磺必利联合奥氮平可起到更快改善阴性症状的作用,从而改善认知功能。

本研究中,治疗 4、8 周后,两组患者的 PANSS 得分均显著改善,且治疗 4 周后治疗组阴性症状改善更明显 ($P < 0.05$),但治疗 8 周后两组改善无明显差异。治疗 8 周后,两组正确数、完成分类数显著升高,随机错误数显著降低,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组的 WCST 评分改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。本研究未发现两组 WMS 评分有显著改善,可能和研究时间较短、改善记忆需要长期规范治疗有关。

综上所述,氨磺必利联合奥氮平能显著改善精神分裂症患者的认知功能,耐受性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Pisku D, Olver J S, Norman T R, *et al.* Behavioural studies of spatial working memory dysfunction in schizophrenia: a quantitative literature review [J]. *Psychiatry Res*, 2007, 150(2): 111-121.
- [2] Kelleher I, Clarke M C, Rawdon C, *et al.* Neurocognition in the extended psychosis phenotype: performance of a community sample of adolescents with psychotic symptoms on the MATRICS neurocognitive battery [J]. *Schizophr Bull*, 2013, 39(5): 1018-1026.
- [3] 黄继伟, 李林, 吕维忠, 等. 氨磺必利对首发精神分裂症患者认知功能的影响 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2013, 22(6): 497-499.
- [4] 隗春玲. 帕利哌酮与奥氮平对首发精神分裂症患者的疗效及社会功能影响 [J]. *药物评价研究*, 2015, 38(5): 542-545.
- [5] Bruce I C, Irlicht L S, White M W, *et al.* Renewal-process approximation of stochastic threshold model for electrical neural stimulation [J]. *J Comput Neurosci*, 2000, 9(2): 119-132.
- [6] Woodward N D, Purdon S E, Meltzer H Y, *et al.* A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2005, 8(3): 457-472.
- [7] 何宗岭, 黄吉林, 李涛, 等. 首发精神分裂症患者治疗前后认知功能损害的比较 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2013, 39(7): 411-415.
- [8] Leucht S, Corves C, Arbter D, *et al.* Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis [J]. *Lancet*, 2009, 373(9657): 31-41.
- [9] Bilder R M, Goldman R S, VolaVka J, *et al.* Neurocognitive effects of olanzapine, aripiprazole orally disintegrating tablets, and haloperidol inpatients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(6): 1018-1028.
- [10] Kidd S A. From social experience to illness experience: reviewing the psychological mechanisms linking psychosis with social context [J]. *Can J Psychiatry*, 2013, 58(1): 52-58.
- [11] 郭雪梅, 陈岩, 李萍, 等. 氨磺必利对首发精神分裂症认知功能影响的随机对照研究 [J]. *中国药物与临床*, 2014, 14(9): 1268-1270.
- [12] 朱虹, 贾竑晓, 何瑞荣, 等. 奥氮平对精神分裂症患者认知功能和生活质量改善作用及疗效 [J]. *中国健康心理学杂志*, 2014, 22(10): 1451-1453.
- [13] 刘登堂, 王颖婵, 徐一峰, 等. 中国精神分裂症认知功能的研究进展 [J]. *上海精神医学*, 2013, 25(5): 266-276.
- [14] González-Ortega I, Mozos V D L, Echeburúa E, *et al.* Working memory as a predictor of negative symptoms and functional outcome in first episode psychosis [J]. *Psychiatry Res*, 2012, 206(1): 8-16.