

丙戊酸钠联合帕利哌酮治疗精神分裂症的疗效观察

田静彬¹, 李 雨²

1. 北京市昌平区中西医结合医院 精神科, 北京 102208
2. 北京市昌平区医院 体检中心, 北京 102200

摘要: **目的** 研究丙戊酸钠联合帕利哌酮治疗精神分裂症的临床疗效。**方法** 选择2014年4月—2016年1月到北京市昌平区中西医结合医院诊治的精神分裂症患者104例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各52例。对照组口服帕利哌酮缓释片, 起始剂量为6 mg/d, 1周内根据病情将剂量调整为6~9 mg/d。治疗组在对照组治疗基础上口服丙戊酸钠缓释片, 起始剂量为0.5 g/d, 最大剂量为1.5~2.0 g/d, 可根据病情酌情加减。两组患者均持续治疗12周。观察两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前后阴性和阳性症状量表(PANSS)评分和个人和社会功能量表(PSP)评分的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为80.77%、94.23%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后6、12周, 两组阳性症状评分、阴性症状评分、精神病理评分、PANSS总分显著下降, PSP评分显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组这些评分的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 丙戊酸钠联合帕利哌酮治疗精神分裂症疗效显著, 有效缓解临床症状, 改善社会功能, 安全性好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 丙戊酸钠缓释片; 帕利哌酮缓释片; 精神分裂症; PANSS评分; PSP评分

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)07-1059-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.031

Clinical observation of sodiumvalproate combined with paliperidone in treatment of schizophrenia

TIAN Jing-bin¹, LI Yu²

1. Department of Psychiatry, Changping Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing 102208, China
2. Department of Medical Examination, Beijing Changping Hospital, Beijing 102200, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of sodiumvalproate combined with paliperidone in treatment of schizophrenia. **Methods** Patients (104 cases) with schizophrenia in Changping Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine from April 2014 and January 2016 were randomly divided into control and treatment groups. Each group had 52 cases. The patients in the control group were *po* administered with Paliperidone Extended-Release Tablets, and the starting dosage was 0.5 g/d, then the dosage was adjusted to 1.5 — 2.0 mg/d according to condition of patients within 1 week. The patients in the treatment group were *po* administered with SodiumValproate Sustained Release Tablets on the basis of the control group, and the starting dosage was 1 mg/d, and the largest dosage was 4 — 6 mg/d, and the dosage was discretionary added and subtracted according to the illness condition. The patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the changes of PANSS scores and PSP scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total efficacies in the control and treatment groups were 80.77% and 94.23%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment of 6 and 12 weeks, positive symptom score, negative symptom scores, psychiatric pathology scores, and PANSS total scores were significantly decreased, and PSP was significantly increased, the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Sodiumvalproate combined with paliperidone has clinical curative effect in treatment of schizophrenia, and can relieve clinical symptoms effectively, also can improve social function with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: SodiumValproate Sustained Release Tablets; Paliperidone Extended-Release Tablets; schizophrenia; PANSS scores; PSP scores

收稿日期: 2016-04-21

作者简介: 田静彬 (1971—), 主治医师, 研究方向是精神病的中西医结合治疗。Tel: 13311516850 E-mail: tianxuebin08@163.com

精神分裂症是一种发病原因尚不明确的慢性迁延、反复发作的精神类疾病,主要的临床表现为认知功能、社会功能、人际交往以及情绪障碍等。研究显示,精神分裂症的发生率和由其引起的自杀率正呈现逐年增长的趋势,严重影响患者的工作能力和社会功能^[1]。目前,对于精神分裂症的治疗主要还是通过药物治疗^[2]。研究显示,帕利哌酮治疗精神分裂症的疗效较好,并且不良反应少。但近几年国内外研究表明,丙戊酸钠能够作为精神分裂症的增效剂,缓解精神分裂症的症状,提高治疗效果^[3]。因此,本研究使用了丙戊酸钠联合帕利哌酮治疗精神分裂症,并对其疗效和安全性进行了探究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年4月—2016年1月到北京市昌平区中西医结合医院诊治的精神分裂症患者104例作为研究对象,所有患者均符合精神分裂症的诊断标准^[4]。其中,男性患者45例,女性患者59例;年龄21~62岁,平均年龄(43.57±13.44)岁;病程3个月~14年,平均病程(5.12±2.31)年。

纳入标准 (1)符合精神分裂症的诊断标准;(2)在入院前1个月未使用过任何其他抗精神类药物或电痉挛治疗;(3)能够按照规定完成治疗;(4)经患者及家属同意并签署书面知情同意书。

排除标准 (1)患有严重躯体疾病的患者;(2)有精神活性类物质的依赖和药物滥用的患者;(3)处于妊娠期和哺乳期的妇女;(4)过敏体质者。

1.2 药物

丙戊酸钠缓释片由赛诺菲(杭州)制药有限公司生产,规格0.5 g/片,产品批号GHG0034;帕利哌酮缓释片由西安杨森制药有限公司生产,规格3 mg/片,产品批号15HD0152。

1.3 分组和治疗方法

所有患者按照随机数字表法分成为对照组和治疗组,每组各52例。其中,对照组男22例,女30例;年龄23~62岁,平均年龄(43.23±12.64)岁;病程3个月~14年,平均病程(4.96±2.71)年。治疗组男23例,女29例;年龄21~61岁,平均年龄(44.57±13.17)岁;病程3个月~12年,平均病程(5.52±1.78)年。两组患者的年龄、性别组成以及病程等一般临床资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组口服帕利哌酮缓释片,起始剂量为6

mg/d,1周内根据病情将剂量调整为6~9 mg/d。治疗组在对照组治疗基础上口服丙戊酸钠缓释片,起始剂量为0.5 g/d,最大剂量为1.5~2.0 g/d,可根据病情情况酌情加减。两组患者均持续治疗12周。

1.4 临床疗效判定标准^[5]

利用阴性和阳性症状量表(PANSS)评分对两组患者治疗12周后的临床疗效进行评价。显效:治疗后PANSS评分降低程度>60%;有效:30%<PANSS评分降低程度<60%;无效: PANSS降低程度<30%。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

利用PANSS量表^[6]、个人和社会功能量表(PSP)^[7]对两组患者的治疗效果和社会功能情况进行评价。其中PANSS量表包括阴性症状量表、阳性症状量表、精神病量表及PANSS总分;分数越高,表示症状越严重。PSP量表包括社会中有用的活动(工作、学习等)、个人和社会关系、自我照料、干扰和攻击行为4个维度,每个维度按照0~5分进行评价,总分100分,分数越高,表示社会功能越好。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无锥体外系反应、体质量增长、便秘、心电图异常、肝功能异常等不良反应发生。

1.7 统计学方法

利用SPSS 20.0统计软件处理本研究所得数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效18例,有效24例,总有效率为80.77%;治疗组显效24例,有效25例,总有效率94.23%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组PANSS评分比较

治疗前,两组患者阳性症状、阴性症状、精神病、PANSS总分比较差异无统计学意义。治疗6、12周,两组阳性症状评分、阴性症状评分、精神病评分、PANSS总分显著下降,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$),且治疗组这些评分的降低程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组 PSP 评分比较

治疗前, 两组 PSP 评分比较差异无统计学意义。治疗 6、12 周, 两组 PSP 评分显著升高, 同组治疗

前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组这些评分的升高程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on efficiency between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	52	18	24	10	80.77
治疗	52	24	25	3	94.23*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 PANSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 52$)

Table 2 Comparison on the PANSS scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 52$)

组别	观察时间	PANSS 评分/分			
		阳性症状	阴性症状	精神病理	总分
对照	治疗前	26.34 ± 3.91	31.81 ± 4.03	34.48 ± 4.12	92.63 ± 7.98
	治疗 6 周	22.09 ± 2.87*	29.62 ± 3.13*	32.14 ± 4.21*	83.85 ± 7.61*
	治疗 12 周	16.92 ± 1.87*	25.55 ± 3.64*	28.81 ± 2.57*	71.28 ± 8.32*
治疗	治疗前	26.21 ± 4.31	31.27 ± 4.87	34.21 ± 3.68	91.69 ± 7.85
	治疗 6 周	18.43 ± 2.68*	28.32 ± 3.23*	30.07 ± 3.14*	76.82 ± 7.62*▲
	治疗 12 周	12.21 ± 1.87*▲	21.09 ± 2.24*▲	25.82 ± 2.65*▲	59.12 ± 6.13*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

表 3 两组 PSP 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the PSP scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PSP 评分/分		
		治疗前	治疗 6 周	治疗 12 周
对照	52	64.11 ± 7.09	67.27 ± 5.21*	71.23 ± 6.82*
治疗	52	63.21 ± 7.32	73.23 ± 6.11*▲	79.72 ± 4.67*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生 2 例锥体外系反应, 2 例体质量增长, 4 例便秘, 1 例心电图异常, 不良反应发生率为 17.31%; 治疗组发生 3 例锥体外系反应, 2 例体质量增长, 3 例便秘, 1 例心电图异常, 1 例肝功能异常, 1 例脱发, 不良反应发生率为 19.23%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

精神分裂症是临床一种常见的精神科疾病, 大多数患者存在自身的精神活动障碍, 与周围环境以及内心体验不能很好的协调, 严重的会导致患者脱离现实, 甚至出现自杀倾向, 因此, 对精神分裂症

患者采取及时合理的治疗措施具有重要意义^[8]。单一服用抗精神病药物或药物联合应用是目前治疗精神分裂症的主要手段。

帕利哌酮缓释片是一种与利培酮具有相似作用的药物, 可以在一定程度上改善精神分裂症的症状, 已经被广泛应用于精神分裂症急性期和维持期的治疗, 其采用的是渗透性控释口服给药系统, 能够有效地保证药物的持久稳定释放, 保证体内血药浓度的稳定性, 从而达到良好的治疗效果^[9-10]。丙戊酸钠被认为是一种有效的情感稳定剂, 对抗精神类药物具有一定的增效作用, 对治疗精神分裂症具有辅助作用。丙戊酸钠可以通过对 CYP450 酶中 2C 酶

的作用,对精神病药的血药浓度产生影响^[11];其次,丙戊酸钠主要作用于中枢神经系统,能够对电压敏感性钠离子通道产生阻碍作用,激活抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 (GABA) 的合成,从而增加了脑部 GABA 水平,增强其神经递质的作用,进一步导致了边缘系统多巴胺的活性下调,对 D2 和 5-HT 受体产生一定的作用,增强了一些抗精神病药物对 D2 和 5-HT 受体的阻断作用,从而使抗精神病药物的药效进一步增强,缓解临床症状^[12-13]。最近也有研究显示,丙戊酸钠能够对海马和额叶皮质的细胞产生刺激作用,调节蛋白激酶 (ERK) 相关信号通路,对神经元的生长产生一定的刺激作用,从而起到保护和营养神经的作用^[14]。

本研究结果显示,治疗组和对照组的总有效率分别是 94.23%、80.77%,治疗组的效果明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者的阳性症状、阴性症状精神病理 3 个 PANSS 因子评分以及 PANSS 总分均显著下降,但治疗组下降的程度明显高于对照组。治疗后两组患者的 PSP 评分显著升高,且治疗组升高程度更高。这些结果提示,丙戊酸钠联合帕利哌酮治疗精神分裂症能够缓解症状,改善社会功能,治疗效果显著。另外对两组不良反应发生情况研究发现,对照组和治疗组的不良反应总发生率分别为 17.31%、19.23%,两组比较差异无统计学意义,表明丙戊酸钠联合帕利哌酮治疗精神分裂症安全性高。

综上所述,丙戊酸钠联合帕利哌酮治疗精神分裂症疗效显著,有效缓解了临床症状,改善了社会功能,安全性好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] Mwansisya T E, Wang Z, Tao H, *et al.* The diminished interhemispheric connectivity correlates with negative symptoms and cognitive impairment in first-episode schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2013, 150(1): 144-150.

- [2] 王久菊, 王鹏飞, 权文香, 等. 精神分裂症的语言认知特点及其脑机制 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2015, 42(1): 49-55.
- [3] 吴 勇, 李 欣, 万 静, 等. 丙戊酸钠对首发精神分裂症治疗增效作用研究 [J]. *精神医学杂志*, 2015, 28(5): 336-338.
- [4] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准 [M]. 第 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 75-88.
- [5] 何艳玲, 张明园. 阳性和阴性症状量表的中国常模和因子分析 [J]. *中国临床心理学杂志*, 2000, 8(2): 65-69.
- [6] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 第 2 版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1993: 197-205.
- [7] 司天梅, 舒 良, 田成华, 等. 个体和社会功能量表中文版在精神分裂症患者中的信效度 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2009, 23(11): 790-794.
- [8] Fleischhacker W W, Siu C O, Bodén R, *et al.* Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(5): 987-995.
- [9] 孙云峰, 应 茵, 夏仲尼. 帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症的疗效和安全性 Meta 分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2014, 31(10): 1263-1267.
- [10] 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.
- [11] 薛 坚. 丙戊酸钠辅助利培酮治疗精神分裂症阴性症状的疗效评价 [J]. *中国药物与临床*, 2014, 14(6): 796-798.
- [12] 严 峻, 高作惠, 龚传鹏, 等. 喹硫平联合丙戊酸钠对首发精神分裂症伴有冲动与攻击行为患者兴奋躁动的影响 [J]. *东南大学学报: 医学版*, 2015, 34(4): 567-571.
- [13] 郑永泉, 许红君. 奥氮平联合丙戊酸钠治疗精神分裂症患者攻击行为的疗效观察 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2014, 22(6): 720-721.
- [14] 蒲绮霞, 吴海波, 黄 雄, 等. 奥氮平合并丙戊酸钠治疗难治性精神分裂症的对照分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(18): 3503-3506.