

氯普噻吨联合氟哌啶醇治疗难治性精神分裂症的临床研究

刘爽, 庞羽, 李刚

天津市安定医院 精神科, 天津 300222

摘要: 目的 研究氯普噻吨片联合氟哌啶醇片治疗难治性精神分裂症的临床疗效。方法 选取2018年6月—2019年6月在天津市安定医院治疗的100例难治性精神分裂症患者。将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各50例。对照组患者口服氟哌啶醇片, 起始剂量1~2片/次, 2~3次/d, 逐渐增加至常用量5~20片/d, 维持剂量2~10片/d。治疗组在对照组基础上口服氯普噻吨片, 从小剂量开始, 首次剂量25~50 mg/次, 2~3次/d, 以后逐渐增加至400~600 mg/d, 维持量为100~200 mg/d。两组患者持续治疗3个月。观察两组患者临床疗效, 比较两组的汉密顿抑郁量表(HAMD)评分、阴性和阳性症状量表(PANSS)评分和个人和社会功能量表(PSP)评分和血清学指标水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为78.00%、94.00%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者PSP评分显著升高, HAMD评分和PANSS评分显著降低($P < 0.05$); 且治疗组HAMD评分、PANSS评分和PSP评分改善较明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平显著降低, 胶质源性神经营养因子(GDNF)水平显著升高($P < 0.05$); 且治疗组血清NSE、MBP、IL-1 β 和GDNF水平改善较多($P < 0.05$)。**结论** 氯普噻吨片联合氟哌啶醇片治疗难治性精神分裂症具有较好的临床疗效, 能够改善临床症状, 缓解抑郁情绪, 改善血清炎症因子水平, 安全性较高。

关键词: 氯普噻吨片; 氟哌啶醇片; 难治性精神分裂症; 汉密顿抑郁量表评分; 阴性和阳性症状量表评分; 个人和社会功能量表评分; 血清学指标

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)08-1562-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.08.012

Clinical study of chlorprothixene combined with haloperidol in treatment of refractory schizophrenia

LIU Shuang, PANG Yu, LI Gang

Department of Psychiatry, Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China

Abstract: Objective To study the curative effect of Chlorprothixene Tablets combined with Haloperidol Tablets in treatment of refractory schizophrenia. **Methods** Patients (100 cases) with refractory schizophrenia in Tianjin Anding Hospital from June 2018 to June 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were *po* administered with Haloperidol Tablets, starting dosage 1 — 2 tablets/time, 2 — 3 times daily, then gradually increased to the commonly used dose of 5 — 20 tablets/d, and the maintenance dose was 2 — 10 tablets/d. Patients in the treatment group were *po* administered with Chlorprothixene Tablets on the basis of the control group, starting dosage 25 — 50 mg/time, 2 — 3 times daily, then gradually increased to the commonly used dose of 400 — 600 mg/d, and the maintenance dose was 100 — 200 mg/d. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and HAMD score, PANSS score, PSP score, and serological index level in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 78.00% and 94.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the PSP scores of two groups were significantly increased, but the HAMD score and PANSS score of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the HAMD score, PANSS score, and PSP score of the treatment group were significantly improved more than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of NSE, MBP, and IL-1 β in two groups were significantly decreased, but the levels of GDNF in two groups increased significantly ($P < 0.05$). And the levels of NSE, MBP, IL-1 β , and GDNF in the treatment group

收稿日期: 2020-05-14

基金项目: 国家重点研发计划课题任务(2018YFC1314304)

作者简介: 刘爽, 女, 硕士, 主要研究方向为精神科。E-mail: wuwuwur1@163.com

were significantly improved more than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Chlorprothixene Tablets combined with Haloperidol Tablets has clinical curative effect in treatment of refractory schizophrenia, can improve the clinical symptoms, relieve depression, improve the level of serum inflammatory factors.

Key words: Chlorprothixene Tablets; Haloperidol Tablets; Refractory schizophrenia; HAMD score; PANSS score; PSP score; serological index

精神分裂症是临床上常见的精神障碍疾病,具有较高的发病率和致死率,其病因尚不明确,多在青壮年亚急性或缓慢起病,且伴有知觉、思维、行为、情感等方面的障碍^[1-2]。目前精神分裂症在临床上一旦确诊,应该立即给予药物进行治疗^[3]。氟哌啶醇是一种丁酰苯类抗精神病药,通过拮抗多巴胺受体发挥作用^[4-5]。氯普噍吨是一种硫杂蒯类抗精神病药,通过阻断脑内神经突触后的多巴胺受体从而发挥作用^[6]。本研究选取在天津市安定医院治疗的100例难治性精神分裂症患者,探讨究氟哌啶醇片联合氯普噍吨片治疗难治性精神分裂症的疗效。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取2018年6月—2019年6月在天津市安定医院治疗的100例难治性精神分裂症患者。其中男性55例,女性45例;年龄为26~71岁,平均年龄为(47.65±7.27)岁;病程为2~18个月,平均病程为(9.47±4.26)个月。

纳入标准:符合精神分裂症的诊断标准^[7],患者阳性和阴性症状量表(PANSS)评分大于60分,且病程≥2个月,患者或其家属均签订知情同意书。

排除标准:伴有严重躯体疾病患者;伴有严重心脑血管疾病、恶性肿瘤、全身感染等疾病者;伴有精神疾病,患者不能配合治疗;对本研究所用药物过敏者;患者处于哺乳期或妊娠期。

1.2 药物

氟哌啶醇片由上海上药信谊药厂有限公司生产,规格2 mg/片,产品批号180215、190114;氯普噍吨片由浙江海正药业股份有限公司生产,规格25 mg/片,产品批号180428、190312。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各50例。其中对照组男性27例,女性23例;年龄为26~70岁,平均年龄为(47.59±7.23)岁;病程为2~18个月,平均病程为(9.41±4.23)个月。治疗组男性28例,女性22例;年龄为26~71岁,平均年龄为(47.71±7.31)岁;病程为2~18个月,平均病程为(9.53±4.29)个月。两组患者年龄、病程

等一般资料无显著差异,具有临床可比性。

对照组患者口服氟哌啶醇片,起始剂量1~2片/次,2~3次/d,逐渐增加至常用量5~20片/d,维持剂量为2~10片/d。治疗组在对照组基础上口服氯普噍吨片,从小剂量开始,首次剂量25~50 mg(1~2片)/次,2~3次/d,以后逐渐增加至400~600 mg(16~24片)/d,维持量为100~200 mg(4~8片)/d。两组患者持续治疗3个月。

1.4 临床疗效判定标准^[8]

治愈:精神症状消失;自知力恢复良好,能批判病中的症状;社会功能恢复,能适应现实生活,并具有一定的学习或工作能力;症状完全缓解半年以上,无复发迹象和并发症;好转:主要精神症状消失;自知力部分恢复;虽残留某些幻觉或轻度性格改变,但不影响适应现实生活的能力;无效:未达到以上标准者。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 汉密顿抑郁量表(HAMD)评分 两组治疗前后采用HAMD评分评价患者抑郁状态。HAMD评分<8分为正常,评分为8~20分为轻度抑郁,评分为20~35分为中度抑郁,评分>35分为重度抑郁,评分越高抑郁状态越严重^[9]。

1.5.2 PANSS评分 两组治疗前后采用PANSS量表评价患者精神病症状程度。该量表包括阴性症状量表(7项)、阳性症状量表(7项)和一般精神病量表(16项),评分越高症状越严重^[10]。

1.5.3 个人和社会功能量表(PSP)评分 两组治疗前后采用PSP量表评价患者社会功能。PSP量表包括个人和社会关系、社会中有用的活动(学习、工作等)、干扰和攻击行为、自我照料,总分为100分,评分越高社会功能越好^[10]。

1.5.4 血清炎性因子水平 两组患者于治疗前后采集空腹肘静脉血5 mL,3 000 r/min离心10 min,得血清,使用赛默飞CA2000型全自动酶标仪,采用酶联免疫吸附法测定血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和胶质源性神经营养因子(GDNF)水平,

以上试剂盒均购于上海烜雅生物科技有限公司，具体操作步骤按照试剂盒说明操作。

1.6 不良反应观察

观察两组患者口干、视物模糊、便秘、乏力、出汗等不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行处理。计数资料比较选用 χ^2 检验，计量资料比较选用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组 20 例治愈，19 例好转，11 例无效，总有效率为 78.00%；治疗组 23 例治愈，24 例好转，3 例无效，总有效率为 94.00%；治疗组总

有效率显著较高 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组 HAMD 评分、PANSS 评分和 PSP 评分比较

治疗后，两组患者 PSP 评分显著升高，HAMD 评分和 PANSS 评分显著降低 ($P < 0.05$)；且治疗组 HAMD 评分、PANSS 评分和 PSP 评分改善较明显 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组血清 NSE、MBP、IL-1 β 和 GDNF 水平比较

治疗后，两组血清 NSE、MBP、IL-1 β 水平显著降低，GDNF 水平显著升高 ($P < 0.05$)；且治疗组血清 NSE、MBP、IL-1 β 和 GDNF 水平改善较多 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	20	19	11	78.00
治疗	50	23	24	3	94.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 HAMD 评分、PANSS 评分和 PSP 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 2 Comparison on HAMD score, PANSS score, and PSP score between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	HAMD 评分		PANSS 评分		PSP 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	26.76 \pm 3.62	8.53 \pm 1.75*	23.43 \pm 3.93	13.82 \pm 2.09*	61.92 \pm 7.84	72.36 \pm 8.57*
治疗	26.74 \pm 3.65	4.78 \pm 1.05* \blacktriangle	23.59 \pm 3.82	8.65 \pm 1.35* \blacktriangle	61.89 \pm 7.87	79.46 \pm 9.36* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清 NSE、MBP、IL-1 β 和 GDNF 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 3 Comparison on the serum levels of NSE, MBP, IL-1 β , and GDNF between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	观察时间	NSE($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	MBP($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-1 β ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	GDNF($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	治疗前	33.52 \pm 4.53	2.92 \pm 0.42	51.81 \pm 6.74	355.81 \pm 38.89
	治疗后	22.52 \pm 3.57*	2.53 \pm 0.36*	26.57 \pm 4.32*	522.45 \pm 57.32*
治疗	治疗前	33.43 \pm 4.62	2.96 \pm 0.45	51.75 \pm 6.68	355.24 \pm 38.61
	治疗后	14.28 \pm 2.52* \blacktriangle	2.14 \pm 0.29* \blacktriangle	18.27 \pm 2.71* \blacktriangle	593.67 \pm 62.71* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

在治疗期间，对照组 1 例口干，1 例视物模糊，2 例便秘，不良反应发生率为 8.00%；治疗组 2 例口干，1 例视物模糊，1 例便秘，2 例乏力，不良反

应发生率为 12.00%；两组患者不良反应发生率比较无显著差异。

3 讨论

精神分裂症在我国患病率逐年升高，主要症状

包括认知功能障碍、阴性症状、阳性症状，其中阴性主要临床表现为贫语、社交障碍、主动性缺乏等，认知障碍主要临床表现为多层面的认知功能出现丧失，阳性症状主要临床表现为幻觉、多疑、思维混乱、行为怪异等^[11]。

《中国精神分裂症防治指南》中指出抗精神病药以单一用药为原则，若已达治疗剂量仍无效者，考虑换药，仍以单一治疗为主。抗精神病药的联合应用一般主张低效价与高效价抗精神病药联合应用^[12]。氟哌啶醇是一种高效价抗精神病药，为丁酰苯类抗精神病药，通过拮抗多巴胺受体发挥作用，但是容易引起锥体外系反应^[13-14]。氯普噍吨是一种低效价抗精神病药，能够通过阻断脑内神经突触后的多巴胺受体，抗焦虑和抗忧郁作用明显^[15]。在本研究中，治疗后，治疗组的总有效率显著较高 ($P < 0.05$)，提示氟哌啶醇联合氯普噍吨能够提高临床疗效。两组患者 PSP 评分明显升高，PANSS 评分和 HAMD 评分明显降低 ($P < 0.05$)；且治疗组升高较多 ($P < 0.05$)，提示氟哌啶醇联合氯普噍吨能够改善临床症状，缓解抑郁情绪。

精神分裂症患者有可能存在神经系统损伤，NSE 和 MBP 水平明显升高，其水平与损伤程度密切相关^[16]。精神分裂症患者认知功能受到不同程度的损伤，通过监测 GDNF 水平能够判断患者认知功能^[17]。精神分裂症患者的认知功能障碍可能与血清 IL-1 β 水平密切相关，IL-1 β 能够提示精神分裂症患者存在中枢神经的损害、退化表现^[18]。本研究中，治疗后两组血清 NSE、MBP、IL-1 β 水平显著降低，GDNF 水平显著升高 ($P < 0.05$)；且治疗组改善较多 ($P < 0.05$)，提示氟哌啶醇联合氯普噍吨能够改善患者血清炎症因子水平。

综上所述，氯普噍吨片联合氟哌啶醇片治疗难治性精神分裂症具有较好的临床疗效，能够改善临床症状，缓解抑郁情绪，改善血清炎症因子水平，安全性较高。

参考文献

[1] 蒲城城, 姚贵忠, 任峰, 等. 难治性精神分裂症患者的临床特点 [J]. 中国心理卫生杂志, 2012, 26(8): 566-570.

[2] 于晶妮. 难治性精神分裂症的研究进展 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2010, 10(3): 315-318.

[3] 姚捷, 陈正, 粟幼嵩. 难治性精神分裂症治疗研究进展 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(2): 32-34.

[4] 苏宝兰, 孙福刚, 云维生. 奎硫平合并氟哌啶醇治疗难治性精神分裂症临床观察 [J]. 临床精神医学杂志, 2010, 20(2): 88.

[5] 林建荣, 梁绍材, 徐贵云, 等. 氯氮平、氟哌啶醇和氯丙嗪对慢性精神分裂症患者糖、脂代谢及体质量的影响 [J]. 中华精神科杂志, 2006, 039(2): 73-77.

[6] 樊凌姿, 曹立新. 氯普噍吨注射液与氟哌啶醇注射液治疗精神分裂症兴奋激越对照研究 [J]. 中外健康文摘, 2012, 9(40): 31-32.

[7] 中华医学会精神医学分会. 中国精神疾病分类方案及诊断标准 [M]. 第3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2002: 100-101.

[8] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社出版, 2002: 221.

[9] 杨德森. 基础精神医学 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 81-112.

[10] 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.

[11] 司天梅, 于欣. 难治性精神分裂症的研究进展 [J]. 中华精神科杂志, 2018, 51(3): 157-162.

[12] 李强, 张阿宁, 王崴, 等. 难治性精神分裂症的临床特征 [J]. 临床精神医学杂志, 2010, 20(6): 397.

[13] 许国城, 庄华, 卓志明. 阿立哌唑与氟哌啶醇治疗精神分裂症对照研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2006, 16(2): 114-115.

[14] 方芳, 王志成, 姚燕, 等. 奎硫平与氟哌啶醇治疗精神分裂症疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2010, 36(1): 169-174.

[15] 江琴普, 栗克清, 胡景荣, 等. 氯普噍吨注射液与氟哌啶醇注射液治疗急性期精神分裂症的对照研究 [J]. 上海精神医学, 2007, 19(2): 35-37.

[16] 潘明. 首发精神分裂症患者血清 NSE 和 MBP 的变化 [J]. 中国热带医学, 2006, 6(4): 648, 665.

[17] 肖文焕, 陈宽玉, 乔云飞, 等. 精神分裂症患者认知功能和血清 GDNF 水平的相关分析 [J]. 皖南医学院学报, 2018, 37(5): 452-455.

[18] 颜涛, 程超, 王会霞, 等. 血清 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 在首发精神分裂症患者中的检测及意义 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(8): 1106-1108.