

鲁拉西酮联合舒必利治疗精神分裂症的临床研究

朱仁杰, 姜华, 徐璐, 程飞

上海市静安区精神卫生中心 精神科, 上海 200040

摘要: **目的** 探讨盐酸鲁拉西酮片联合舒必利片治疗精神分裂症的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 2 月—2022 年 11 月在上海市静安区精神卫生中心就诊的 120 例精神分裂症患者, 按照计算机随机排列法分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组患者口服舒必利片, 首次剂量 1 片/次, 3 次/d, 治疗 7 d 后增加至 3 片/次, 3 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服盐酸鲁拉西酮片, 1 片/次, 1 次/d。两组患者连续治疗 2 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的阳性与阴性症状量表 (PANSS) 评分、精神分裂症生活质量量表 (SQLS) 评分以及血清中催乳素 (PRL)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-17 (IL-17) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 91.67%, 对照组的总有效率为 78.33%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 PANSS 各项评分均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 PANSS 各项评分较对照组更低 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 SQLS 各项评分显著降低 ($P < 0.05$), 治疗组 SQLS 各项评分降低程度高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清 PRL 水平高于治疗前, 血清 IL-6、IL-17 水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的血清 IL-6、IL-17 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 盐酸鲁拉西酮片联合舒必利片可提高精神分裂症的临床疗效, 减轻患者精神症状, 提高生活质量, 减轻炎症反应, 且药物安全性良好。

关键词: 盐酸鲁拉西酮片; 舒必利片; 精神分裂症; PANSS 评分; SQLS 评分; 催乳素; 白细胞介素-6; 白细胞介素-17

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)08-1953-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.020

Clinical study on lurasidone combined with sulpiride in treatment of schizophrenia

ZHU Ren-jie, JIANG Hua, XU Lu, CHENG Fei

Department of Psychiatry, Shanghai Jing'an District Mental Health Center, Shanghai 200040, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Lurasidone Hydrochloride Tablets combined with Sulpiride Tablets in treatment of schizophrenia. **Methods** Patients (120 cases) with schizophrenia in Shanghai Jing'an District Mental Health Center from February 2020 to November 2022 were divided into control and treatment groups according to the computer random arrangement method, and each group had 60 cases. Patients in the control group were *po* administered with Sulpiride Tablets, initial dose of 1 tablet/time, three times daily. After 7 d of treatment, the dose was increased to 3 tablets/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Lurasidone Hydrochloride Tablets on the basis of the control group, 1 tablet/time, once daily. Patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and PANSS scores, SQLS scores, the serum levels of PRL, IL-6, and IL-17 in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 91.67%, while the total effective rate of the control group was 78.33%, and there was a statistically significant difference between the groups ($P < 0.05$). After treatment, the scoring of each item in PANSS of two groups were significantly reduced ($P < 0.05$), and the scoring of each item in PANSS of the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scoring of each item in SQLS of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the scoring of each item in SQLS in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of PRL in two groups were higher than before treatment, while the serum levels of IL-6 and IL-17 were lower than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-6 and IL-17 in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Lurasidone Hydrochloride Tablets combined with Sulpiride Tablets can improve the efficacy of schizophrenia, further reduce the psychiatric symptoms, improve the quality of life, alleviate inflammatory reactions, with good drug safety.

Key words: Lurasidone Hydrochloride Tablets; Sulpiride Tablets; schizophrenia; PANSS score; SQLS score; PRL; IL-6; IL-17

收稿日期: 2023-04-17

基金项目: 上海市静安区精神卫生中心医学科研课题 (2019KY04)

作者简介: 朱仁杰 (1984—), 男, 主治医师, 本科, 研究方向为老年精神疾病。E-mail: 18821222563@163.com

精神分裂症是临床常见的慢性复发性精神类病变,通常大部分患者无法完全根治,具有较高的致残率^[1]。药物治疗是精神分裂症的主要治疗手段,临床以第 2 代抗精神类药物为主,包括利培酮、氯氮平、奥氮平、氨磺必利、阿立哌唑、鲁拉西酮、齐拉西酮等^[2]。舒必利能选择性阻断中脑边缘系统多巴胺受体的活性,减轻患者精神错乱、妄想、幻觉、退缩等症状^[3]。鲁拉西酮是一种新型非典型精神类药物,能选择性激动大脑多巴胺受体中的 D2 受体和 5-HT₇、5-HT_{2A} 受体,还能部分激动 5-HT_{1A} 受体,与大脑其他受体无亲和力,显著减轻精神分裂症患者临床症状,还可改善患者认知功能^[4]。本研究对精神分裂症运用盐酸鲁拉西酮片联合舒必利片治疗,分析临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 2 月—2022 年 11 月在上海市静安区精神卫生中心就诊的 120 例精神分裂症患者。男 74 例,女 46 例;年龄 45~73 岁,平均(55.52±6.18)岁;病程 2~17 年,平均(6.58±2.09)年;其中初诊 45 例、复发 75 例。

纳入标准:(1) 满足精神分裂症的诊断标准^[5];(2) 近 3 个月未进行精神类药物治疗;(3) 患者知情同意。

排除标准:(1) 机体主要器官组织严重功能不全;(2) 对使用药物明确过敏;(3) 其他精神类病变;(4) 认知、语言、听觉异常;(5) 酒精、药物依赖史;(6) 合并药物禁忌证;(7) 严重脑病、癫痫、中毒等。

1.2 药物

盐酸鲁拉西酮片由住友制药苏州有限公司生产,规格 40 mg/片,产品批号 20191208、20201103、20210711、20220206。舒必利片由仁和堂药业有限公司生产,规格 100 mg/片,产品批号 20200108、20210105、20220307。

1.3 分组与治疗方法

按照计算机随机排列法分为对照组和治疗组,每组各 60 例。对照组中男 39 例,女 21 例;年龄 45~73 岁,平均(55.93±6.10)岁;病程 2~16 年,平均(6.83±2.01)年;其中初诊 24 例、复发 36 例。治疗组中男 35 例,女 25 例;年龄 46~72 岁,平均(55.11±6.26)岁;病程 2~17 年,平均病程(6.33±2.17)年;其中初诊 21 例、复发 39 例。两组的

基线资料无明显差异,具有临床可比性。

对照组患者口服舒必利片,首次剂量 1 片/次,3 次/d,治疗 7 d 后增加至 3 片/次,3 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服盐酸鲁拉西酮片,1 片/次,1 次/d。两组患者连续治疗 2 个月。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈:精神症状疾病消失或全部缓解,社会功能良好,自知力恢复,具有一定学习和工作能力;好转:精神症状部分消失或显著缓解,社会功能好转,自知力部分恢复,未达到发病前状态。无效:未达到好转的标准。

总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 精神症状 使用阳性与阴性症状量表(PANSS)评估患者治疗前后的精神症状改善情况。PANSS 量表分为阳性症状(7~49 分)、阴性症状(7~49 分)、一般精神病理症状(16~112 分)进行评价,症状越严重则评分值越高^[7]。

1.5.2 生活质量 使用精神分裂症生活质量量表(SQLS)对患者的生活质量进行评估。SQLS 分为心理社会(15 项内容)、症状和副作用(8 项内容)、动力和精力(7 项内容),每个量表 0~100 分,生活质量越低则 SQLS 评分越小^[8]。

1.5.3 血清指标 患者在治疗前后在检验科进行外周血标本检查,在山东莱恩德 LD-96A 型酶标仪上采用酶联免疫法测定血清中催乳素(PRL)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-17(IL-17)水平,试剂盒均购自上海赛培森生物公司。

1.6 不良反应观察

记录治疗期间不良反应的发生情况,包括失眠、头痛、乏力、食欲不振、口干。

1.7 统计学处理

数据录入 SPSS 25.0 分析,计数资料以 χ^2 检验进行比较,计量资料以 *t* 检验进行组间比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组的总有效率为 91.67%,对照组的总有效率为 78.33%,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者的精神症状比较

治疗后,两组的 PANSS 各项评分均显著降低($P<0.05$),且治疗组 PANSS 各项评分较对照组更低($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者生活质量比较

治疗后, 两组患者的 SQLS 各项评分显著降低 ($P < 0.05$), 治疗组 SQLS 各项评分降低程度高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组的血清指标比较

治疗后, 两组的血清 PRL 水平高于治疗前, 血

清 IL-6、IL-17 水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的血清 IL-6、IL-17 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗组、对照组的不良反应发生率分别为 16.67%、11.67%, 组间比较无明显差异, 见表 5。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	10	37	13	78.33
治疗	60	13	42	5	91.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 PANSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	PANSS 评分		
			阳性症状	阴性症状	一般精神病理症状
对照	60	治疗前	23.10 ± 7.38	32.08 ± 9.57	60.51 ± 12.93
		治疗后	14.02 ± 3.93*	23.14 ± 6.84*	41.84 ± 11.54*
治疗	60	治疗前	23.47 ± 7.22	32.79 ± 9.43	60.92 ± 13.78
		治疗后	10.85 ± 3.07*▲	17.32 ± 5.06*▲	34.67 ± 9.20*▲

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

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

表 3 两组 SQLS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	SQLS 评分		
			心理社会评分	症状和副作用评分	动力和精力评分
对照	60	治疗前	77.99 ± 12.46	70.98 ± 9.53	60.88 ± 8.95
		治疗后	64.50 ± 11.02*	61.27 ± 7.59*	52.12 ± 7.34*
治疗	60	治疗前	78.42 ± 11.95	71.46 ± 9.28	61.39 ± 8.72
		治疗后	54.37 ± 9.13*▲	52.31 ± 6.17*▲	45.74 ± 6.10*▲

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

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

表 4 两组血清 PRL、IL-6、IL-17 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of PRL, IL-6, and IL-17 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PRL/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-6/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-17/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	60	治疗前	33.82 ± 9.35	6.24 ± 1.19	20.07 ± 4.69
		治疗后	100.90 ± 13.04*	4.93 ± 0.85*	15.60 ± 4.12*
治疗	60	治疗前	32.48 ± 9.29	6.32 ± 1.02	20.18 ± 4.52
		治疗后	102.37 ± 13.53*	4.15 ± 0.76*▲	12.39 ± 3.05*▲

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

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

表 5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse reactions rate between two groups

组别	n/例	失眠/例	头痛/例	乏力/例	食欲不振/例	口干/例	发生率/%
对照	60	1	2	2	1	1	11.67
治疗	60	2	3	1	2	2	16.67

3 讨论

精神分裂症属于严重精神系统病变，临床症状复杂，可累及情感、行为、知觉、思维等多方面^[9]。精神分裂症患者大部分同时存在阴性症状和阳性症状，可造成社会功能缺陷，给患者生活质量造成严重影响^[10]。虽然精神分裂症的发病机制、病原学尚不明确，但大部分学者认为该病与神经化学、神经生理学、神经解剖学的异常有关，同时受到心理、社会、生理等多种因素的影响^[11]。

目前临床治疗精神分裂症缺乏统一治疗手段，治疗药物众多。舒必利是苯甲酸胺类药物，能选择性阻断多巴胺 DA₂ 受体的活性，抗胆碱作用轻，对其他递质受体的活性影响较小，常用于精神分裂症的治疗^[12]。鲁拉西酮是一种多巴胺 D₂、5-HT 受体拮抗剂，具有高度选择性，对 5-HT₇ 受体具有高度亲和力，不仅保留了对常见多巴胺受体的激动和拮抗作用，同时对 D₂、5-HT₇ 等新靶点发挥拮抗作用，有效调节多巴胺等神经递质的释放，不仅减轻精神分裂症患者阳性症状和阴性症状，还能提高患者的认知功能，对血脂，血糖，催乳素无明显影响，有助于降低代谢综合征的发生，为精神分裂症的治疗提供新的选择^[13]。本研究结果发现，治疗组的总有效率高于对照组，PANSS 各项评分、SQLS 各项评分均显著低于对照组，提示鲁拉西酮联合舒必利可进一步提高精神分裂症的临床疗效，有效减轻阳性症状和阴性症状，显著改善患者的生活质量。

IL-17 能促使多种炎症因子分泌，参与自身免疫疾病和炎症，能促进 T 细胞激活，诱导内皮细胞、上皮细胞产生多种炎症因子和趋化因子，促进炎症反应产生；IL-17 是精神分裂症患者主要的炎症反应通路，参与疾病的发生、发展^[14]。IL-6 是主要的炎症因子，与精神分裂症患者大脑亢进密切相关^[15]。本研究结果显示，治疗后治疗组的血清 IL-6、IL-17 水平低于对照组，提示鲁拉西酮联合舒必利可进一步减轻精神分裂症患者的炎症反应，这可能是其发挥疗效的作用机制。血清 PRL 异常升高是抗精神的药物最常见的不良反应，进而引起性功能降低、闭

经、骨质疏松、代谢功能异常、肥胖等，影响患者服药依从性^[16]。本研究结果显示，治疗后两组 PRL 水平均显著升高，但治疗后两组 PRL 水平无明显差异，提示鲁拉西酮联合舒必利增加精神分裂症患者 PRL 水平，有助于降低代谢综合征风险。本研究还发现，两组不良反应无明显差异，提示鲁拉西酮联合舒必利治疗精神分裂症的药物安全性良好。

综上所述，盐酸鲁拉西酮片联合舒必利片可提高精神分裂症的临床疗效，减轻患者精神症状，提高生活质量，减轻炎症反应，且药物安全性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 高哲石. 精神分裂症的药物治疗进展 [J]. 世界临床药物, 2007, 28(4): 204-208.
- [3] 凌冬, 金志兴, 蔡菁. 舒必利联合奥氮平治疗难治性精神分裂症的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(5): 912-915.
- [4] 司天梅, 赵靖平, 于欣, 等. 鲁拉西酮治疗精神分裂症临床应用专家建议 [J]. 中国心理卫生杂志, 2022, 36(6): 457-464.
- [5] 中华医学会精神科分会. 中国精神疾病分类与诊断标准 [M]. 第 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 75-78.
- [6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 1454-1455.
- [7] 姚晶, 崔界峰, 陈楠, 等. 简明阴性症状量表中文版的效度、信度检验 [J]. 中国心理卫生杂志, 2014, 28(4): 302-307.
- [8] 张作记. 行为医学量表手册 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 137-139.
- [9] 陆德青, 肖刚, 姜长青. 精神分裂症症状归因特点及其影响因素 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2009, 9(3): 240-242.
- [10] 陈景旭, 唐宏宇, 韩永华, 等. 精神分裂症症状特征与探究性眼球运动的关系 [J]. 中国心理卫生杂志, 2006, 20(10): 658-660.
- [11] 阙梅燕, 温启荣, 邱凤玉. 124 例精神分裂症患者临床特征及发病因素分析 [J]. 中国全科医学, 2002, 5(4):

- 301.
- [12] 李韧之, 赵淑娟, 王学升, 等. 氯氮平与舒必利对老年精神分裂症阳性症状疗效及安全性对照研究 [J]. 精神医学杂志, 2017, 30(2): 134-136.
- [13] 陈旭, 梁世桥, 冯媛, 等. 鲁拉西酮与利培酮对中国精神分裂症患者催乳素水平影响的比较 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(12): 839-843.
- [14] 严辞, 汪彦博. 血清 IL-1 β 、IL-17 水平与首发精神分裂症患者治疗效果的关系 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(36): 178-180.
- [15] 姚传斌, 胡乃启, 王志广, 等. 外周血氧化应激因子、IL-6、S100- β 、NT-3 与精神分裂症症状的相关性研究 [J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(2): 237-239.
- [16] 敖琴, 钟笑, 马昌明, 等. 非典型抗精神病药物治疗后精神分裂症患者血清催乳素水平与勃起功能的关系 [J]. 检验医学与临床, 2023, 20(1): 120-122.

[责任编辑 解学星]