

氨磺必利与氯氮平治疗阴性症状为主的精神分裂症的疗效及安全性比较

李 静¹, 袁 捷¹, 周雪丽², 赵 娜³, 张钰菲⁴

1. 河北省第六人民医院功能科, 河北 保定 071000

2. 河北省第六人民医院药物试验科, 河北 保定 071000

3. 河北省保定市中医院糖尿病医院糖尿病科, 河北 保定 071000

4. 河北医科大学附属第二医院内分泌科, 河北 石家庄 050000

摘要: **目的** 比较氨磺必利与氯氮平治疗阴性症状为主的精神分裂症的疗效及安全性。**方法** 以2013年5月—2016年5月河北省第六人民医院收治的阴性症状为主的精神分裂症患者166例为研究对象, 根据入组顺序随机分为观察组和对照组, 每组83例, 对照组采用氯氮平治疗, 观察组采用氨磺必利治疗, 两组均连续治疗12周。比较两组在治疗2、4、8、12周时的临床疗效、阴性症状评定量表(SANS)评分和心电图异常发生率。**结果** 治疗4、8、12周时, 观察组的治疗总有效率(37.35%、60.24%、63.86%)与对照组(39.76%、49.40%、66.27%)比较, 差异均无统计学意义; 治疗4、8、12周时, 两组的SANS量表中的5项指标评分均较治疗前显著降低($P < 0.05$), 且随着治疗时间的延长, 评分均呈下降趋势; 治疗第4、8、12周时, 观察组的情感平淡或迟钝和注意障碍评分均显著低于对照组($P < 0.05$), 但两组间思维贫乏、意志缺乏和兴趣/社交缺乏评分比较, 差异均无统计学意义。治疗12周时, 观察组的心电图异常率显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 与氯氮平相比, 氨磺必利治疗以阴性症状为主的精神分裂症的临床疗效相当, 但改善情感平淡或迟钝和注意障碍效果更显著, 且心电图异常发生率低。

关键词: 精神分裂症; 阴性症状; 氨磺必利; 氯氮平; 心电图异常

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)05-0691-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.05.021

Efficacy and safety of amisulpride and clozapine in schizophrenia patients with predominantly negative symptoms

LI Jing¹, YUAN Jie¹, ZHOU Xue-li², ZHAO Na³, ZHANG Yu-fei⁴

1. Department of Function, The sixth people's hospital of Hebei, Baoding 071000, China

2. Department of pharmacologic test, The sixth people's hospital of Hebei, Baoding 071000, China

3. Department of diabetes mellitus, Diabetes hospital, Baoding hospital of TCM, Baoding 071000, China

4. Department of endocrinology, The second hospital of Hebei medical university, Shijiazhuang 050000, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of amisulpride and clozapine in schizophrenia patients with predominantly negative symptoms. **Methods** Totally 166 cases of schizophrenia patients with predominantly negative symptoms from May 2013 to May 2016 in The Sixth People's Hospital of Hebei were divided into observation group and control group, 83 cases in each group. Patients in the observation group were treated with amisulpride, and control group were treated with clozapine. The clinical effect, SANS scores, and occurring rate of abnormal electrocardiogram were compared. **Results** The clinical effect, emotional insipid (blunting), and attention dysfunction scores from SANS of observation group were significantly better than those of control group on week 4, 8, and 12, respectively ($P < 0.05$); The occurring rate of abnormal electrocardiogram in observation group was significantly lower than that of control group on week 12 ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with clozapine, amisulpride has better efficacy and safety in schizophrenia patients with predominantly negative symptoms, and can effectively improve of symptom of insipid (blunting) and attention dysfunction.

Keywords: schizophrenia; negativesymptoms; amisulpride; clozapine; qbnormal electrocardiogram

收稿日期: 2016-10-17

作者简介: 李 静 (1981—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为精神科患者功能检查。Tel: 13930247255 E-mail: lijing_198108@medicinepaper.com.cn

精神分裂症的临床症状多样,几乎包括精神科的全部症状群。上世纪80年代,精神病学专家将精神分裂症分成了阴性症状和阳性症状两种^[1]。阴性症状为主的精神分裂症的临床表现多与神经认知有关,主要为思维贫乏、情感淡漠、意志力减弱、社会功能退缩、注意力障碍等,均为最难消除的精神分裂症症状,亦是目前临床治疗的难点^[2]。氯氮平为临床常用非典型精神分裂症的治疗药物,对阴性症状有效,但长期应用,不良反应较大^[3]。氨磺必利又叫阿米舒必利,为苯甲酰胺衍生物,属于第二代抗精神病药物,其治疗精神分裂症的作用机制独特,且安全性高,不良反应少^[4]。因此本研究拟进一步对比分析氨磺必利与氯氮平治疗阴性症状为主的精神分裂症的疗效及安全性,以期对阴性症状为主的精神分裂症的临床治疗药物的选择参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以2013年5月—2016年5月,以河北省第六人民医院收治的阴性症状为主的精神分裂症患者166例为研究对象,所有患者均符合《中国精神疾病分类与诊断标准》第三版精神分裂症的相关诊断标准,且阴性症状评定量表(SANS)评分为60分及以上,阳性症状评定量表(SAPS)评分为16分及以下,年龄18周岁以上,心电图检查均正常,2周内未接受过抗精神病药物治疗,无合并严重的心、肝、肾等器官功能障碍及严重躯体疾病者,排除存在酒精滥用、药物依赖、治疗药物过敏或无法耐受者,排除妊娠及哺乳期妇女,排除合并其他精神疾病的患者,所有患者家属知情同意本研究。将166例患者根据入组顺序分为观察组和对照组,每组83例。观察组中男48例,女35例,年龄18~56岁,平均年龄(35.6±6.7)岁,病程5~20年,平均病程(8.8±5.1)年,住院次数2~12次,平均住院次数(4.5±2.0)次;对照组中男49例,女34例,年龄18~58岁,平均年龄(36.6±6.9)岁,病程5~18年,平均病程(8.2±4.8)年,住院次数2~13次,平均住院次数(4.6±1.9)次。两组一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组采用氯氮平治疗,氯氮平由湖南洞庭药业股份有限公司生产,批号B130143,规格25 mg/片,初始剂量25 mg/d,2周内逐渐增加至治疗量,最大剂量不超过400 mg/d,分3次服用。

观察组采用氨磺必利治疗,氨磺必利由齐鲁制药有限公司生产,批号208011111,规格50 mg/片,初始剂量50 mg/d,2周内逐渐增加至治疗量,最大剂量不超过300 mg/d,分3次服用。

两组均连续治疗12周。

1.3 观察指标

1.3.1 SANS评分 对比分析两组患者用药后第2、4、8、12周的SANS评分,SANS量表共包括情感平淡或迟钝、思维贫乏、意志缺乏、兴趣/社交缺乏、注意障碍5个方面,每项评分为6级评分:无(正常或增加)、可疑、轻度(程度虽轻但肯定存在)、中度、显著、严重。每项0~25分,量表总分0~120分,分值越高表示阴性症状越严重。

1.3.2 治疗12周后的临床疗效比较 以减分率计算,减分率=(治疗前SANS评分-治疗后SANS评分)/治疗前SANS评分,减分率为75%及以上判定为显效,50%~74%判定为有效,25%~49%判定为好转,24%及以下判定为无效。

总有效率=(显效+有效+好转)/总例数

1.3.3 心电图异常发生率 用药后第2、4、8、12周,所有患者采用12道心电图机(日本光电工业株式会社,型号ECG-1350P)检测心电图,由两名经验丰富的医师对结果进行评价,存在分歧时另请一位医生评价,结果分正常与异常两种,比较两组心电图异常发生率。

1.4 统计学方法

采用SPSS17.0统计学软件,计量资料(SANS评分等)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用 t 检验,计数资料(临床疗效、心电图异常率等)以%表示,组间差异比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗后的临床疗效比较

治疗4、8、12周时,观察组的治疗总有效率(37.35%、60.24%、63.86%)与对照组(39.76%、49.40%、66.27%)比较,差异均无统计学意义。见表1。

2.2 两组不同时间SANS评分比较

治疗前,两组的SANS量表中的5项指标评分比较,差异均无统计学意义;治疗4、8、12周时,两组的SANS量表中的5项指标评分均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且随着治疗时间的延长,评分均呈下降趋势;治疗第4、8、12周时,观察组的情感平淡或迟钝和注意障碍评分均显著低于对照组

($P<0.05$), 但两组间思维贫乏、意志缺乏和兴趣/社交缺乏评分比较, 差异均无统计学意义。见表2。

2.3 两组心电图异常发生情况比较

治疗2、4、8周时, 两组的心电图异常率比较, 差异均无统计学意义; 治疗12周时, 观察组的心电图异常率显著低于对照组 ($P<0.05$)。见表3。

表1 两组患者治疗后的临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

治疗时间	组别	n/例	显效/例	有效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
4周	对照	83	0	17	16	50	39.76
	观察	83	0	15	16	52	37.35
8周	对照	83	3	25	13	42	49.40
	观察	83	2	20	28	33	60.24
12周	对照	83	9	21	25	28	66.27
	观察	83	10	22	21	30	63.86

表2 两组不同时间 SANS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=83$)

Table 2 Comparison on SANS score between two groups at different time ($\bar{x} \pm s$, $n=83$)

组别	时间	情感平淡或迟钝	思维贫乏	意志缺乏	兴趣/社交缺乏	注意障碍
对照	治疗前	22.71±2.31	15.92±1.88	13.12±1.85	15.00±1.62	10.21±1.05
	治疗后2周	20.68±2.36	14.02±1.81	12.02±1.99	14.07±1.73	9.88±1.32
	治疗后4周	18.22±2.85*	13.17±2.12*	11.17±2.11*	12.88±1.85*	8.54±1.67*
	治疗后8周	15.03±3.01*	11.56±2.33*	10.14±2.23*	11.52±2.02*	7.33±1.74*
	治疗后12周	13.92±3.11*	9.97±2.81*	9.44±2.55*	10.02±2.16*	6.52±1.79*
观察	治疗前	22.82±2.13	15.81±1.82	13.65±1.95	15.20±1.55	10.03±1.02
	治疗后2周	20.36±2.52	13.92±1.77	12.06±2.01	14.22±1.68	9.87±1.12
	治疗后4周	16.52±3.31*#	12.53±2.03*	11.32±2.15*	13.09±1.99*	7.23±1.56*#
	治疗后8周	12.66±3.02*#	11.09±2.15*	10.67±2.36*	11.98±2.14*	6.02±1.78*#
	治疗后12周	11.58±3.27*#	10.01±2.89*	9.54±2.58*	10.36±2.60*	5.01±1.83*#

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 at same time

表3 两组心电图异常发生情况比较

Table 3 Comparison on ECG abnormalities between two groups

组别	n/例	2周		4周		8周		12周	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	83	31	37.35	29	34.94	29	34.94	27	32.53
观察	83	30	36.14	28	33.73	20	24.10	15	18.07*

与对照组治疗同期比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group at same time

3 讨论

精神分裂症的临床表现被分为阴性症状和阳性症状, 阳性症状主要是指幻觉、妄想、怪异行为等的观念、感觉体验和行为异常, 阴性症状主要是指思维贫乏、情感淡漠、意志力减弱等于神经认知有关的症状^[5]。阴性症状与阳性症状相比, 因症状难消除, 对患者的生活质量及社会功能影响严重, 且预后较差, 长期以来都是精神科医生面临的难题,

而目前临床多数药物均对阳性症状有效, 而对于阴性症状的效果不甚理想, 因此寻找积极有效的阴性症状为主的精神分裂症的治疗方案意义重大^[6]。研究显示^[7], 阴性症状为主的精神分裂症的发病机制可能与多个神经递质(多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素等)和非神经递质类的因素(胰岛素水平变化、炎症反应等)的参与有关。

氯氮平为临床常用非典型、苯二氮卓类抗精神

病药,治疗精神分裂症的药理作用为抑制多巴胺 D1、D4 和 5-羟色胺 2A 受体,同时还可阻滞脑干网状结构上行激活系统,从而发挥镇静催眠的作用^[8]。氯氮平治疗阴性症状和阳性症状的临床效果均较显著,但研究发现,其不良反应较大,且长期使用会产生药物依赖性^[9]。氨磺必利为苯甲酰胺类衍生物,属于第二代抗精神病药物,其对精神分裂症的药理作用独特,具有双向性,与颞前叶的 D2 和 D3 受体具有高选择性和高亲和力,低剂量时(100~300 mg/d)可与突出前的 D2 和 D3 受体结合,取消突出前抑制,促进多巴胺进入突出间隙,增加前额皮质的多巴胺传递性能,从而改善阴性症状,高剂量时(400~800 mg/d)与突触后膜的多巴胺受体结合,发挥拮抗作用,从而改善阳性症状^[10]。朱庆等^[11]研究显示,氨磺必利可显著改善阴性症状为主的精神分裂症患者的 SANS 评分及认知功能,且疗效及安全性均高于利培酮。目前临床中多见氨磺必利与其他治疗阴性症状为主的精神分裂症疗效比较的相关研究^[12-13],但对于氨磺必利与氯氮平治疗阴性症状为主的精神分裂症的对比分析相关研究较少见。

本研究结果显示,治疗 4、8、12 周时,观察组的治疗总有效率(39.76%、60.24%、63.86%)与对照组(39.76%、49.40%、66.26%)比较,差异均无统计学意义,提示氨磺必利与氯氮平治疗阴性症状为主的精神分裂症的临床疗效相当,此结果与陈佳佳^[14]等研究结果一致。本研究结果还发现,观察组第 4 周的治疗总有效性与对照组比较,有升高趋势,但差异无统计学意义,因此对于氨磺必利治疗阴性症状为主的精神分裂症的起效时间是否会短于氯氮平有待进一步的分析比较。本研究中,治疗后,两组的 SANS 量表中的 5 项指标评分在治疗 4 周时均较治疗前显著降低($P<0.05$),其而随着治疗时间的延长,评分均呈下降趋势;治疗第 4、8、12 周时,观察组的情感平淡或迟钝和注意障碍评分均显著低于对照组($P<0.05$),但两组间思维贫乏、意志缺乏和兴趣/社交缺乏评分比较,差异均无统计学意义。说明与氯氮平相比,氨磺必利对以阴性症状为主的精神分裂症患者的情感平淡或迟钝和注意障碍的改善效果较好。

目前临床研究已表明,治疗精神分裂症时,氨磺必利的不良反应发生率要显著低于氯氮平,但在观察的不良反应项目中,两种药物在心电图异常的发生率中的结果差异较大。常学润等^[15]研究发现,

氨磺必利(400~800 mg/d, $n=60$)治疗精神分裂症的心电图异常发生率要显著低于氯氮平,但本研究中氨磺必利用药剂量显著高于氯氮平的(200~400 mg/d)。林涌超等^[13]研究显示,氨磺必利(剂量<400 mg/d, $n=45$)治疗精神分裂症患者的心电图异常的发生率低于氯氮平(剂量<400 mg/d),但差异无统计学意义,同时该研究纳入病例数较少。因此本研究在过往大样本量基础上,继续观察氨磺必利与氯氮平相同剂量时引发阴性症状为主的精神分裂症患者的心电图异常的情况,结果显示,治疗 12 周时,观察组的心电图异常率显著低于对照组($P<0.05$),说明在用药剂量相差不大情况下,氨磺必利引发阴性症状为主的精神分裂症患者心电图异常的发生率要显著低于氯氮平。

综上所述,与氯氮平相比,氨磺必利治疗以阴性症状为主的精神分裂症的临床疗效相当,但改善情感平淡或迟钝和注意障碍效果更显著,且心电图异常发生率低。

参考文献

- [1] Tardy M, Leucht S, Potapov A, et al. Perphenazine versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia [J]. *Cochr Dat Systc Rev*, 2014, 8(8): CD009369-CD009369.
- [2] Gamal M M A, Tayebani M M A, Bassim R E. Schizophrenia-negative symptoms [J]. *Middle East Curr Psych*, 2014, 21(1):11-21.
- [3] Pinto A, La Pia S, Mennella R, et al. Cognitive-behavioral therapy and clozapine for clients with treatment-refractory schizophrenia [J]. *Mem ó rias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 2015, 110(2): 215-221.
- [4] Levine S Z, Leucht S. Treatment response heterogeneity in the predominant negative symptoms of schizophrenia: Analysis of amisulpride vs placebo in three clinical trials [J]. *Schizophrenia Research*, 2014, 156(1): 107-114.
- [5] Consortium S W G O G. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci [J]. *Nature*, 2014, 511(7510): 421-427.
- [6] Millan M J, Fone K, Steckler T, et al. Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(5):645-692.
- [7] 杨 涛, 田 博, 武春建. 精神分裂症阴性症状发病机制及治疗的研究进展 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2014, 14(3): 309-312.

- [8] Veerman S R, Schulte P F, Begemann M J, et al. Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2014, 47(6): 185-194.
- [9] Ronaldson K J, Fitzgerald P B, Mcneil J J. Clozapine-induced myocarditis, a widely overlooked adverse reaction [J]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2015, 132(4): 231-240.
- [10] 胡亚兰. 氨磺必利治疗精神分裂症阴性症状的对照研究 [J]. *精神医学杂志*, 2014, 27(2): 136-137.
- [11] 朱 庆, 唐小伟, 丛小兵, 等. 氨磺必利对阴性症状为主的精神分裂症患者认知功能的影响 [J]. *中国临床心理学杂志*, 2015, 23(1): 97-100.
- [12] Kumar S, Chaudhury S. Efficacy of amisulpride and olanzapine for negative symptoms and cognitive impairments: An open-label clinical study [J]. *Ind Psych J*, 2014, 23(1):27-35.
- [13] 林涌超, 欧文前, 李凌恩, 等. 氨磺必利与氯氮平对阴性症状为主的精神分裂症患者临床疗效及生活质量的对照研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2012, 21(8): 705-708.
- [14] 陈佳佳. 氨磺必利与氯氮平治疗阴性症状为主的精神分裂症的疗效对比研究 [J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(2): 201-203.
- [15] 常学润, 张敬悬, 何云鹏. 氨磺必利与氯氮平、阿立哌唑对精神分裂症患者心肌酶和心电图影响的对比研究 [J]. *精神医学杂志*, 2015, (2): 113-116.