

丁螺环酮联合阿立哌唑治疗精神分裂症焦虑症状的临床疗效和安全性

王娟¹, 王丹², 刘旭恩¹, 苏丽娟¹, 王清溪¹

1. 新乡医学院第二附属医院 早期干预一科, 河南 新乡 453002

2. 新乡医学院第二附属医院 心理咨询中心, 河南 新乡 453002

摘要: **目的** 探讨丁螺环酮联合阿立哌唑治疗精神分裂症焦虑症状的临床疗效。**方法** 采用随机、抽样与对照研究方法, 选择2014年2月—2017年1月在新乡医学院第二附属医院诊治的精神分裂症患者84例, 伴有焦虑症状, 根据信封随机分组法分为观察组与对照组各42例, 对照组给予阿立哌唑治疗, 观察组在对照组治疗的基础上给予丁螺环酮治疗, 两组都治疗观察3个月。比较两组的临床疗效及HAMA评分、皮质醇水平变化, 观察两组在治疗期间出现的嗜睡、便秘、口干、头晕等不良反应情况。**结果** 观察组的总有效率(95.2%)显著高于对照组(81.0%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组、对照组的HAMA评分分别为 (4.86 ± 1.49) 分和 (7.98 ± 2.10) 分, 都显著低于治疗前的 (22.98 ± 4.52) 分和 (23.87 ± 3.10) 分, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组也显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组的皮质醇水平显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组治疗后皮质醇水平也显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间两组的嗜睡、便秘、口干、头晕等不良反应发生情况对比无显著差异。**结论** 丁螺环酮联合阿立哌唑治疗精神分裂症, 能改善患者的焦虑症状和临床疗效, 安全性也比较好。

关键词: 丁螺环酮; 精神分裂症; 焦虑症状; HAMA评分

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)08-1499-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.08.026

The clinical efficacy and the effect on HAMD score of buspirone in the adjuvant treatment of schizophrenia agitation

WANG Juan¹, WANG Dan², LIU Xu'en¹, SU Lijuan¹, WANG Qingxi¹

1. Early Intervention, The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, China

2. Psychological Consultation Center, The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy and the effect on HAMA score of buspirone in the adjuvant treatment of schizophrenia agitation. **Methods** Used a randomized, controlled study and sampling method, From February 2014 to January 2017, a total of 84 cases with schizophrenia agitation in our hospital were selected and were randomly divided into observation group and control group with 42 cases in each group accorded to the spirit of the envelope, the control group was given aripiprazole treatment, the observation group were given buspirone in the treatment based on the control group treatment, two groups were treated for 3 months. **Results** The total effective rates in the observation group and the control group were 95.2% and 81% respectively, and the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the HAMA scores in the observation group and the control group were (4.86 ± 1.49) points and (7.98 ± 2.10) points, respectively, which were significantly lower than those before treatment of (22.98 ± 4.52) points and (23.87 ± 3.10) points ($P < 0.05$), and the observation group was also significantly lower than the control group ($P < 0.05$). There were no significant difference in the incidence of somnolence, constipation, dry mouth, dizziness and other adverse reactions compared between the two groups. After treatment, the level of cortisol in the two groups were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), and the level of cortisol in the observation group after treatment was also significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** buspirone in the treatment of schizophrenic agitation can promote the decline of HAMD score, thereby improving the therapeutic efficacy and safety. The mechanism may be related to the reduction of cortisol level.

Key words: Buspirone; schizophrenia; agitation behavior; HAMD score; cortisol

收稿日期: 2018-01-12

第一作者: 王娟(1982—), 女, 河南太康人, 博士, 主治医师, 研究方向为临床精神病学。E-mail: wangjuan198201@163.com

精神分裂症是常见的心理障碍,临床表现为无明确对象、固定内容、经常或持续性的紧张不安,也可表现为肌肉酸痛、失眠、头晕眼花、注意力难以集中、出汗、腹部不适、易怒和敏感等^[1-3]。精神分裂症患者常伴有焦虑症状,可危及自身和他人的安全,是临床上必须积极处理的症状之一^[4]。精神分裂症焦虑症状在女性的发病率要比男性高,约2/3的患者为女性,当前在我国的患者数逐年增加^[5]。阿立哌唑是非典型抗精神病药物,为D1受体和部分5-羟色胺1A(5-HT_{1A})、D2受体的激动剂,可改善阴性症状和认知功能,也能维持正常的胆碱生理功能,不过长期使用容易导致患者的依赖心理比较强,且在自微临床应用中很难改善患者的阳性症状^[6-8]。丁螺环酮是部分5-羟色胺(5-HT)拮抗剂,对攻击、焦虑、易怒的精神症状有比较好的效果;且在临床上具有无依赖性、对记忆影响小、镇静作用少、不良反应少、运动障碍轻等优点^[9-10]。本文探讨了丁螺环酮辅助治疗精神分裂症焦虑症状的临床疗效及对汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分的影响,从而初步评价丁螺环酮辅助应用的临床治疗效果及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2014年2月—2017年1月在新乡医学院第二附属医院诊治的精神分裂症患者共84例,纳入标准:符合精神分裂症的诊断标准,在临床上表现为焦虑症状;病程≤10年;年龄16~60岁;入院2年之内患者的监护人为1人或1人以上;患者、家属或患者的法定监护人、代理人对此次研究知情;入院前2周内未使用抗焦虑药或精神药物者;研究得到医院伦理委员会的批准。排除标准:继发于其他精神疾病或躯体疾病的焦虑发作;无人监护或不能按医嘱服药者;孕妇、2年内计划怀孕的女性、哺乳期妇女;伴随心、肝、肾、内分泌、血液等内科疾病者;在30d内参加过其他药物临床实验者。根据信封随机分组法分为观察组与对照组各42例,

两组患者一般资料对比无显著差异。见表1。

1.2 治疗方法

对照组给予阿立哌唑治疗,阿立哌唑片(成都康弘药业集团股份有限公司,国药准字H20060521,规格5mg,生产批号:140615、150116、161102)起始剂量5mg/d,根据病情的情况在2周内加至治疗剂量(20~30)mg/d,共治疗观察3个月。

观察组在对照组治疗的基础上给予丁螺环酮治疗,盐酸丁螺环酮片(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字H19991024,规格5mg,生产批号:20140002、20150802、20160306)起始剂量为10mg/d,根据病情的情况在2周内加至治疗剂量(20~30)mg/d,共治疗观察3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效标准:按照中华医学会神经精神科学会拟定的标准分为治愈、显著进步、进步、无效等四个级别,HAMA减分率>75%为痊愈,50%~75%为显著进步,25%~49%为进步,<25%为无效。

总有效率=(治愈+显著进步+进步)/本组例数

1.3.2 HAMA评分 在治疗前后进行HAMA评分,主要根据患者的临床表现进行评定,分数越高,行为症状越严重。

1.3.3 皮质醇测定 在治疗前、后抽取空腹肘静脉血液4mL,4℃离心(3000r/min)分离上层血清置于-20℃冰箱,在本院体检中心采用放射免疫法测定皮质醇含量。

1.3.4 不良反应 观察两组在治疗期间出现的嗜睡、便秘、口干、头晕等不良反应情况。

1.4 统计方法

使用SPSS 19.00,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,使用 t 检验,计数资料采用百分数或者例数表示,使用 χ^2 分析。

2 结果

2.1 总有效率对比

观察组总有效率(95.2%)显著高于对照组(81.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别(男/女)	受教育年限/年	体质量指数/(kg·m ⁻²)	年龄/岁	病程/年
对照	42	21/21	10.66±1.05	22.10±2.14	56.13±2.49	5.24±1.09
观察	42	22/20	10.76±2.14	22.41±1.82	56.24±3.18	5.35±1.42

表2 两组总有效率对比

Table 2 Total efficiency comparison between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	有效率/%
对照	42	15	10	9	8	81.0
观察	42	20	12	8	2	95.2*

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

2.2 HAMA 评分变化对比

治疗后观察组与对照组的 HAMA 评分分别为 (4.86 ± 1.49) 分和 (7.98 ± 2.10) 分, 都显著低于治疗前的 (22.98 ± 4.52) 分和 (23.87 ± 3.10) 分, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组也显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表3 两组治疗前后 HAMA 评分变化对比

Table 3 Comparison on changes in HAMA scores before and after treatment between two groups

组别	n/例	HAMA 评分	
		治疗前	治疗后
对照	42	23.87 ± 3.10	$7.98 \pm 2.10^*$
观察	42	22.98 ± 4.52	$4.86 \pm 1.49^{* \#}$

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

2.3 皮质醇水平变化对比

治疗后两组的皮质醇水平显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组治疗后皮质醇水平也显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 不良反应情况对比

治疗期间两组的嗜睡、便秘、口干、头晕等不良反应发生情况对比无显著差异。结果见表 5。

表4 两组治疗前后血清皮质醇水平对比

Table 4 Comparison on serum cortisol levels between two groups before and after treatment

组别	n/例	皮质醇/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照	42	424.98 ± 62.49	$324.00 \pm 73.33^*$
观察	42	425.35 ± 63.40	$203.89 \pm 72.84^{* \#}$

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 两组治疗期间的不良反应情况对比

Table 5 Comparison on adverse reactions during the treatment between two groups

组别	n/例	嗜睡		便秘		口干		头晕	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	42	3	7.1	3	7.1	2	4.8	3	7.1
观察	42	2	4.8	3	7.1	1	2.4	2	4.8

3 讨论

精神分裂症是一种精神疾病, 约占世界总人口的 3% 左右。调查发现, 我国 5.0% 的人在一生中会患精神分裂症^[10]。多数精神分裂症患者的急性期是以阳性症状为主, 主要表现为焦虑症状, 可出现冲动症状。精神分裂症焦虑症状与多种因素有关, 包括遗传因素、神经生化异常、环境因素等^[11-12]。

目前对于精神分裂症焦虑症状的治疗要求把症状和社会功能完全缓解作为治疗的目标, 选择合适的药物是缓解精神分裂症焦虑症状的关键^[13]。阿立

哌唑为喹诺酮类衍生物, 俗称为第三代抗精神病药^[6]。其在不同的通路上通过调节受体发挥不同作用, 可下调多巴胺功能亢进, 从而改善焦虑、抑郁以功能, 但其对精神分裂症患者认知功能的改善作用并未得到所有研究者的认可^[14-15]。丁螺环酮是 5-HT_{1A} 受体的部分激动剂, 也是第一个非苯二氮草类抗焦虑药, 对 5-HT_{1A} 受体具有选择性亲和作用, 药物本身不产生戒断反应^[16]。本研究显示观察组总有效率 (95.2%) 显著高于对照组 (81.0%) ($P < 0.05$); 治疗后观察组、对照组的 HAMA 评分分别

为 (4.86 ± 1.49) 分和 (7.98 ± 2.10) 分,都显著低于治疗前的 (22.98 ± 4.52) 分和 (23.87 ± 3.10) 分($P < 0.05$),观察组也显著低于对照组($P < 0.05$)。从机制上分析,丁螺环酮能充当一种完全性的突触后受体抑制剂,具有一定的抗焦虑作用,具有激动突触后膜的功效,可选择性的与5-HT_{1A}受体结合从而发挥作用^[17]。有研究表明,丁螺环酮能作用于脑的海马D₁受体、5-HT受体,减少5-HT能神经递质的作用,从而产生抗焦虑的作用^[18]。

精神分裂症急性发作期除幻觉妄想外,常伴有拒绝合作、敌对、焦虑,对自身他人构成严重威胁。能否及早控制患者的焦虑症状,对患者治疗依从性、疾病的疗效等都具有重要意义^[19]。丁螺环酮的不良反应主要包括头晕、头痛、恶心、呕吐、失眠等,病症较轻,一般情况下患者可耐受^[20]。本研究显示治疗期间两组的嗜睡、便秘、口干、头晕等不良反应发生情况对比无显著差异,也表明丁螺环酮的应用具有很好的安全性。

应激因素可引发精神分裂症异常行为,异常行为可伴随应激,与下丘脑-垂体-肾上腺轴皮质轴的调节异常密切相关^[21]。焦虑症患者能使HPA轴明显激活,但没有报道显示精神分裂症焦虑患者血浆皮质醇存在异常,故而认为精神分裂症焦虑症状与肾上腺轴皮质轴的关系有待进一步深入研究^[22-24]。本研究显示治疗后两组的皮质醇水平均显著降低($P < 0.05$),且观察组效果更明显($P < 0.05$),表明精神分裂症患者有较高的应激水平,而皮质醇水平与治疗效果相关。不过本研究也可能存在患者所处环境的不一致性带来的偏倚和未应用大样本随机对照双盲存在的偏倚。

综上所述,丁螺环酮联合阿立哌唑治疗精神分裂症焦虑症状能促进HAMA评分下降,从而提高治疗疗效,安全性也比较好,其作用机制可能与降低皮质醇水平有关。

参考文献

- [1] Noël F, Pompeu T E, Moura B C. Functional binding assays for estimation of the intrinsic efficacy of ligands at the 5-HT_{1A} receptor: application for screening drug candidates [J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2014, 70(1): 12-18.
- [2] Prus A J, Hillhouse T M, LaCrosse A L. Acute, but not repeated, administration of the neurotensin NTS1 receptor agonist PD149163 decreases conditioned footshock-induced ultrasonic vocalizations in rats [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 3(49): 78-84.
- [3] 杨叶, 乔宇, 王玉琴. 阿立哌唑片和氯氮平治疗精神分裂症的临床疗效及不良反应 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 21(11): 89-90.
- [4] 宋欢, 何雄伟, 杨娜. 艾司西酞普兰联合丁螺环酮治疗伴躯体症状抑郁症的疗效分析 [J]. 心理医生, 2017, 23(1): 120-121.
- [5] Boulay D, Ho-Van S, Bergis O, et al. Phencyclidine decreases tickling-induced 50-kHz ultrasound vocalizations in juvenile rats: a putative model of the negative symptoms of schizophrenia? [J]. Behav Pharmacol, 2013, 24(7): 543-551.
- [6] Celada P, Bortolozzi A, Artigas F. Serotonin 5-HT_{1A} receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research [J]. CNS Drugs, 2013, 27(9): 703-716.
- [7] 赵丹. 舍曲林单用与合并不同剂量丁螺环酮对抑郁症患者的治疗效果观察 [J]. 中国药物经济学, 2017, 12(2): 104-106.
- [8] 匡毅, 曹宏波, 熊承良. 帕罗西汀与联用丁螺环酮对抑郁症患者性功能康复的对比研究 [J]. 中国性科学, 2017, 26(8): 76-78.
- [9] Silverstone P H, Lalies M D, Hudson A L. Quetiapine and buspirone both elevate cortical levels of noradrenaline and dopamine *in vivo*, but do not have synergistic effects [J]. Front Psychiatry, 2012, 14(3): 82.
- [10] 崔自慧. 丁螺环酮治疗抑郁症的增效作用 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(3): 117-119.
- [11] 黄勇. 丁螺环酮合并帕罗西汀治疗焦虑症的疗效和安全性探讨 [J]. 基层医学论坛, 2017, 21(8): 980-981.
- [12] Linz S, Hanrahan N P, DeCesaris M, et al. Clinical use of an autovideography intervention to support recovery in individuals with severe mental illness [J]. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv, 2016, 54(5): 33-40.
- [13] 任芹. 丁螺环酮对女性抑郁症患者抑郁症状及性功能的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(24): 2482-2484.
- [14] Leggio G M, Bucolo C, Platania C B, et al. Current drug treatments targeting dopamine D₃ receptor [J]. Pharmacol Ther, 2016, 9(165): 164-177.
- [15] Pich E M, Collo G. Pharmacological targeting of dopamine D₃ receptors: Possible clinical applications of selective drugs [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2015, 25(9): 1437-1447.
- [16] 马周. 奥氮平与丁螺环酮治疗焦虑性抑郁障碍患者的对照研究 [J]. 海峡药学, 2016, 28(11): 157-159.

- [17] Sheikhmoonesi F, Zarghami M, Bahari Saravi S F, et al. A triple-blinded, randomized, placebo-controlled trial to examine the efficacy of buspirone added to typical antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia [J]. J Res Med Sci, 2015, 20(2): 140-145.
- [18] Maeda K, Lerdrup L, Sugino H, et al. Brexpiprazole II: antipsychotic-like and procognitive effects of a novel serotonin-dopamine activity modulator [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2014, 350(3): 605-614.
- [19] 张理强, 林家幸, 张 艺. 丁螺环酮对女性抑郁症患者抑郁症状、性功能及生活质量的影响 [J]. 广东医学院学报, 2016, 34(5): 498-501.
- [20] Simoni W L, Wei Y J, Lucas J A, et al. Mortality risk of antipsychotic dose and duration in nursing home residents with chronic or acute indications [J]. J Am Geriatr Soc, 2016, 64(5): 973-980.
- [21] 徐 慧, 李江涌. 丁螺环酮联合帕罗西汀治疗抑郁症的临床效果 [J]. 安徽医学, 2016, 37(12): 1562-1564.
- [22] Ohyama M, Kondo M, Yamauchi M, et al. Asenapine reduces anxiety-related behaviours in rat conditioned fear stress model [J]. Acta Neuropsychiatr, 2016, 28(6): 327-336.
- [23] Temmingh H, Stein D J. Anxiety in patients with schizophrenia: epidemiology and management [J]. CNS Drugs, 2015, 29(10): 819-832.
- [24] 刘永红, 杨 坤, 杜恩杰. 早期合用丁螺环酮对抗抑郁剂西酞普兰所致性功能障碍的影响 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16(5): 522-523.