

齐拉西酮联合奥氮平治疗老年难治性精神分裂症的临床观察

郝金玉^{1*}, 陈斌华², 秦天星¹, 王丽荣¹, 闻建刚¹(1.宁波市精神病院老年科二病区, 浙江宁波 315032; 2.杭州市第七医院七病区, 杭州 310007)

中图分类号 R749.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)33-4652-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.33.16

摘要 目的:观察齐拉西酮联合奥氮平治疗老年难治性精神分裂症的疗效和安全性。方法:120例老年精神分裂症患者随机分为对照组和研究组。对照组患者给予奥氮平片10~20 mg,口服,每日1次;研究组患者给予盐酸齐拉西酮胶囊80~120 mg,口服,每日2次+奥氮平片(用法同对照组)。观察两组患者用药12周后的临床疗效,治疗前后阳性和阴性症状量表(PANSS)总评分、血糖指标[空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 h PG)]、血脂指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、体质量、体质量指数(BMI)及不良反应发生情况。结果:两组患者总有效率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者PANSS总评分均显著低于同组治疗前,且12周<8周<4周<2周,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组患者治疗前后血糖指标、血脂指标、体质量、BMI比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);对照组患者治疗8、12周后的血糖指标,治疗4、8、12周后LDL-C、TG、TC、体质量、BMI均显著高于同组治疗前及研究组同期,HDL-C均显著低于同组治疗前及研究组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:齐拉西酮联合奥氮平与单用奥氮平治疗老年难治性精神分裂症的疗效和安全性均相当,但联合用药在糖脂代谢影响方面小于单用奥氮平。

关键词 齐拉西酮;奥氮平;精神分裂症;糖脂代谢;疗效;安全性

Clinical Observation of Ziprasidone Combined with Olanzapine in the Treatment of Refractory Schizophrenia in Elderly Patients

HAO Jin-yu¹, CHEN Bin-hua², QIN Tian-xing¹, WANG Li-rong¹, WEN Jian-gang¹(1.Ward 2, Dept. of Geriatrics, Ningbo Mental Hospital, Zhejiang Ningbo 315032, China; 2.Ward 7, Hangzhou Seventh Hospital, Hangzhou 310007, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of olanzapine combined with ziprasidone in the treatment of refractory schizophrenia in elderly patients. METHODS: 120 elderly patients with schizophrenia were randomly divided into control group and study group. Control group was orally treated with Olanzapine tablet 10-20 mg, once a day; study group was orally treated with Ziprasidone hydrochloride capsule 80-120 mg, twice a day+Olanzapine tablet(the usage was the same as control group). The clinical efficacy in 2 groups was evaluated after 2 weeks, PANSS score, FPG, 2 h PG, TC, TG, HDL-C, LDL-C, body weight, BMI before and after treatment and incidence of adverse reactions were observed. RESULTS: There were no significant difference in the total efficacy and incidence of adverse reactions between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the PANSS scores at different time point in 2 groups were significantly lower than before, and 12 weeks<8 weeks<4 weeks<2 weeks, the differences were statistically significant ($P<0.05$), however, there was no significant difference between 2 groups ($P>0.05$). There were not significant differences in the indexes of blood glucose and lipid, body mass and BMI in study group before and after treatment ($P>0.05$); after treatment, the blood glucose after 8 and 12 weeks and LDL-C, TG, TC, body mass and BMI after 4, 8 and 12 weeks in control group were significantly higher than before and study group same time, the HDL-C was significantly lower than before and research group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The efficacy and safety of both olanzapine combined with ziprasidone and olanzapine alone in the treatment of refractory schizophrenia in elderly patients is similar, however, it is better than olanzapine alone in terms of controlling blood glucose and lipid.

KEYWORDS Ziprasidone; Olanzapine; Schizophrenia; Glucose and lipid metabolism; Efficacy; Safety

精神分裂症是一种病因未明的重性精神疾病,具有病程迁延、病情反复,同时伴有社会功能明显受损等特点,临床主要依靠药物治疗,而难治性精神分裂症患者大多需要联合用药。非典型抗精神病药因其较好的疗效、较少的不良反应而取代典型抗精神病药成为治疗该病的一线用药^[1]。已有研究表明,齐拉西酮与奥氮平对于难治性精神分裂症均具有较好

的疗效^[2-3],但在临床中发现奥氮平对糖脂代谢的影响较大。为更好地指导临床用药,在本研究中笔者观察了齐拉西酮联合奥氮平治疗老年难治性精神分裂症患者的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2013年1月—2014年7月宁波市精神病院收治的120例老年难治性精神分裂症患者。纳入标准:(1)均符合《美国精神障碍诊断与统计手册》(第4版)(DSM-IV)中精神分裂

* 主治医师。研究方向:老年精神医学。E-mail:3948448@qq.com

症的诊断标准;(2)符合 Kane 1996 年创建的难治性精神分裂症的定义标准;(3)年龄 ≥ 60 岁,阳性和阴性症状量表(PANSS)总评分 ≥ 60 分,近 1 个月内未使用抗精神病药;(4)血常规、肝肾功能、心电图、血糖和血脂检查均正常;(5)无心脑血管疾病、糖尿病、甲状腺功能减退。排除标准:(1)失访者;(2)严重躯体疾病者;(3)合并其他抗精神病药物治疗者。按随机数字表法将所有患者均分为研究组和对照组。研究组男性 32 例、女性 28 例,年龄(68.4 ± 7.8)岁,病程(31.5 ± 9.3)年;对照组男性 34 例、女性 26 例,年龄(67.6 ± 8.3)岁,病程(30.7 ± 8.6)年。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案经该院医学伦理委员会批准,所有监护人或法定代理人均签署了知情同意书。

1.2 给药方法

对照组患者给予奥氮平片(美国礼来公司,规格:5 mg/片)10~20 mg,口服,每日 1 次;研究组患者给予盐酸齐拉西酮胶囊(Pfizer Australia Pty Limited,规格:20 mg/粒)80~120 mg,口服,每日 2 次+奥氮平片(用法同对照组)。两组患者均用药 12 周,用药期间可根据病情需要加服苯二氮草类、盐酸苯海索及普茶洛尔治疗,禁用其他抗精神病药、抗抑郁药、心境稳定剂药物。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后 PANSS 总评分、血糖指标[空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)]、血脂指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、体质量、体质量指数(BMI)及不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准

痊愈: PANSS 减分率 $\geq 75\%$; 显著进步: PANSS 减分率为 $50\% \sim 74\%$; 进步: PANSS 减分率为 $25\% \sim 49\%$; 无效: PANSS 减分率 $< 25\%$ 。PANSS 减分率 = (治疗前 PANSS 总评分 - 治疗后 PANSS 总评分) / 治疗前 PANSS 总评分 $\times 100\%$ 。总有效率 = (痊愈例数 + 显著进步例数 + 进步例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

表 3 两组患者治疗前后血糖指标比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab 3 Comparison of blood glucose index between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	治疗前		治疗 2 周后		治疗 4 周后		治疗 8 周后		治疗 12 周后	
		FPG	2 h PG	FPG	2 h PG	FPG	2 h PG	FPG	2 h PG	FPG	2 h PG
研究组	60	4.20 \pm 0.65	6.90 \pm 0.68	4.20 \pm 0.43	6.98 \pm 0.82	4.16 \pm 0.37	7.06 \pm 0.70	4.28 \pm 0.66	7.09 \pm 0.81	4.35 \pm 0.76	7.98 \pm 1.15
对照组	60	4.26 \pm 0.74	6.86 \pm 0.79	4.28 \pm 0.43	6.99 \pm 0.87	4.48 \pm 0.65	7.09 \pm 0.78	5.06 \pm 0.79*	8.12 \pm 0.83*	5.12 \pm 0.83*	10.66 \pm 1.05*

注:与治疗前及研究组比较, * $P < 0.05$

Note: vs. before treatment and study group, * $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后血脂指标比较

研究组患者治疗前后血脂指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 4、8、12 周后,对照组患者 LDL-C、TG、TC 均显著高于同组治疗前及研究组同期, HDL-C 低于同组治疗前及研究组同期,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 4。

2.5 两组患者治疗前后体质量和 BMI 比较

研究组患者治疗前后体质量、BMI 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 4、8、12 周后,对照组患者体质量、BMI 均显著高于同组治疗前及研究组同期,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 5。

2.6 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P >$

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 PANSS 总评分比较

治疗前,两组患者 PANSS 总评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后,两组患者各时间点 PANSS 评分均显著低于同组治疗前,且 12 周 < 8 周 < 4 周 < 2 周,各时间点比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 PANSS 总评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 1 Comparison of PANSS scores between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后	治疗 8 周后	治疗 12 周后
研究组	60	87.76 \pm 14.32	75.26 \pm 12.71*	61.38 \pm 11.94*	48.38 \pm 10.82*	43.78 \pm 10.52*
对照组	60	88.21 \pm 11.85	76.52 \pm 14.20*	61.41 \pm 12.33*	47.87 \pm 9.86*	42.98 \pm 12.57*

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

2.2 两组患者临床疗效比较

两组患者总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	痊愈	显著进步	进步	无效	总有效率, %
研究组	60	0(0)	20(33.33)	27(45.00)	13(21.67)	78.33
对照组	60	0(0)	21(35.00)	24(40.00)	15(25.00)	75.00

2.3 两组患者治疗前后血糖指标比较

研究组患者治疗前后血糖指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 8、12 周后,对照组患者血糖指标均显著高于同组治疗前,且高于研究组同期,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血糖指标比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab 3 Comparison of blood glucose index between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	治疗前		治疗 2 周后		治疗 4 周后		治疗 8 周后		治疗 12 周后	
		FPG	2 h PG	FPG	2 h PG	FPG	2 h PG	FPG	2 h PG	FPG	2 h PG
研究组	60	4.20 \pm 0.65	6.90 \pm 0.68	4.20 \pm 0.43	6.98 \pm 0.82	4.16 \pm 0.37	7.06 \pm 0.70	4.28 \pm 0.66	7.09 \pm 0.81	4.35 \pm 0.76	7.98 \pm 1.15
对照组	60	4.26 \pm 0.74	6.86 \pm 0.79	4.28 \pm 0.43	6.99 \pm 0.87	4.48 \pm 0.65	7.09 \pm 0.78	5.06 \pm 0.79*	8.12 \pm 0.83*	5.12 \pm 0.83*	10.66 \pm 1.05*

注:与治疗前及研究组比较, * $P < 0.05$

Note: vs. before treatment and study group, * $P < 0.05$

0.05),详见表 6。

3 讨论

有学者认为,非典型抗精神病药在提高精神分裂症的治愈率的同时也可减少传统抗精神病药物引起的不良反应^[4-6],非典型抗精神病药物已成为治疗精神分裂症的首选药物^[7]。此类药物不仅在精神分裂症的阳性症状治疗方面疗效确切,还能有效改善患者的阴性症状及认知障碍^[8]。

对于老年患者来说,奥氮平存在一些显著的不良反应,如体质量增加、糖脂代谢紊乱、脑血管意外风险增加等,且其不良反应与药物剂量呈正相关^[9]。奥氮平引起血糖、血脂升高的机制可能为:该药具有较强的 5-羟色胺(5-HT)受体亲和力,而 5-HT_{2A} 受体被拮抗与血糖升高相关;奥氮平对 H₁ 受体有较强

表4 两组患者治疗前后血脂指标比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab 4 Comparison of blood lipid index between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	指标	治疗前	治疗2周	治疗4周	治疗8周	治疗12周
研究组	60	HDL-C	1.32±0.31	1.26±0.21	1.28±0.17	1.23±0.22	1.22±0.34
		LDL-C	2.15±0.46	2.20±0.54	2.18±0.41	2.16±0.52	2.22±0.43
		TG	1.43±0.32	1.45±0.41	1.41±0.27	1.44±0.25	1.47±0.58
		TC	3.28±0.75	3.36±0.84	3.34±0.71	3.43±0.64	3.48±0.52
对照组	60	HDL-C	1.32±0.48	1.30±0.33	1.29±0.25	1.23±0.36	1.21±0.17
		LDL-C	2.13±0.65	2.21±0.47	2.39±0.73*	2.52±0.54*	2.61±0.74*
		TG	1.37±0.51	1.58±0.78	1.91±0.86*	2.26±1.03*	2.34±1.07*
		TC	3.34±0.69	3.57±0.59	3.88±0.62*	4.08±0.96*	4.14±0.96*

注:与治疗前及研究组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment and study group, * $P < 0.05$

表5 两组患者治疗前后体质量和BMI比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of body mass and BMI between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	指标	治疗前	治疗2周	治疗4周	治疗8周	治疗12周
研究组	60	体质量,kg	60.58±4.32	60.60±14.24	60.95±4.26	60.40±4.28	60.47±5.19
		BMI,kg/m ²	21.30±3.49	22.29±3.47	22.25±3.23	21.18±3.06	22.38±3.56
对照组	60	体质量,kg	62.49±6.64	64.66±6.38	67.07±6.07*	68.54±6.02*	69.78±7.13*
		BMI,kg/m ²	22.35±3.36	23.47±3.52	25.13±4.29*	25.99±4.63*	26.37±4.75*

注:与治疗前及研究组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment and study group, * $P < 0.05$

表6 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of incidence of adverse reactions between 2 groups[case(%)]

组别	n	思睡	口干/便秘	锥体外系反应	心动过速	恶心、消化不良	总发生率,%
研究组	60	4(6.67)	3(5.00)	6(10.00)	3(5.00)	5(8.33)	35.00
对照组	60	6(10.00)	5(8.33)	4(6.67)	3(5.00)	4(6.67)	36.67

的亲合力,有明显的镇静作用,但患者易出现思睡、食欲增加、活动减少等现象,从而诱发肥胖,出现高血脂和血糖升高。Ryan MC等^[10]研究认为,奥氮平可通过抑制松果体素分泌而导致体质量异常增加及内脏脂肪分布异常。Russell AP^[11]提出,奥氮平等药物可诱发低水平炎症而致胰岛素抵抗,最终导致代谢综合征。增高的低密度脂蛋白粒子数被一致认为与增高的心血管疾病密切相关,并且是独立于其他血脂指标的危险因素;TC水平也是心血管事件的预测因子^[12]。

本研究结果显示,两组患者总有效率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。治疗后,两组患者PANSS总评分均显著低于同组治疗前,且12周<8周<4周<2周,差异均有统计学意义。研究组患者治疗前后血糖指标、血脂指标、体质量、BMI比较,差异均无统计学意义;治疗8、12周后对照组患者的血糖指标,治疗4、8、12周后对照组患者的LDL-C、TG、TC、体质量、BMI均显著高于同组治疗前及研究组同期,HDL-C均显著低于同组治疗前和研究组同期,差异均有统计学意义。该结果与相关研究结果一致^[13]。

综上所述,齐拉西酮联合奥氮平与单用奥氮平治疗老年难治性精神分裂症的疗效和安全性均相当,但联合用药在糖脂代谢影响方面小于单用奥氮平。由于本研究纳入的样本量

较小,此结论有待大样本、多中心试验进一步验证。

参考文献

- [1] 李思远,董碧蓉,李峻.初诊精神分裂症患者的循证治疗[J].中国全科医学,2012,15(33):3 818.
- [2] 郭雪梅,陈岩,李萍,等.齐拉西酮联合氯氮平治疗难治性精神分裂症疗效观察[J].中国民康医学,2012,24(23):2 872.
- [3] 成军,李红,石玉中.高剂量奥氮平治疗难治性精神分裂症的疗效[J].中国健康心理学杂志,2013,21(9):1 287.
- [4] 杜彪,李庆平,母波,等.阿立哌唑与氯丙嗪治疗精神分裂症的安全性系统评价[J].中国临床药理学杂志,2012,28(9):682.
- [5] 李英,叶莉英,童梓顺.喹硫平与传统抗精神病药治疗精神分裂症临床效果比较研究[J].中国医药导刊,2011,13(9):1 535.
- [6] 邝云航,赵莉.利培酮与氯丙嗪治疗精神分裂症靶症状对照研究[J].临床疾病杂志,2011,17(2):97.
- [7] 张云淑,司天梅,栗克清,等.中国十省市第一代及第二代抗精神病药使用现状调查[J].中国心理卫生杂志,2012,26(10):736.
- [8] 刘增龙,崔利军,苏丽惠,等.经络氧疗法联合利培酮治疗难治性精神分裂症对照研究[J].中国全科医学,2010,13(2):546.
- [9] 龚坚,宋伟明.奥氮平治疗精神分裂症血药浓度、剂量与临床疗效、不良反应的相关性分析[J].海峡药学,2010,22(1):161.
- [10] Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U, et al. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naive patients with schizophrenia [J]. *Life Sci*, 2004, 74(16):1 999.
- [11] Russell AP. PGC-1 alpha and exercise: important partners in combating insulin resistance [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2005, 1(2):175.
- [12] Ip S, Lichtenstein AH, Chung M, et al. Systematic review: association of low-density lipoprotein subfractions with cardiovascular outcomes [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(7):474.
- [13] Grootens KP, van Veelen NM, Peuskens J, et al. Ziprasidone vs olanzapine in recent-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: results of an 8-week double-blind randomized controlled trial[J]. *Schizophr Bull*, 2011, 37(2):352.

(收稿日期:2014-12-10 修回日期:2015-08-29)

(编辑:陈 宏)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊,欢迎投稿、订阅