

[文章编号] 1007-0893(2023)16-0125-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.16.039

帕利哌酮联合阿立哌唑治疗早期精神分裂症对患者认知功能的影响

王莉丽 崔向波 蔡效红

(河南省荣康医院, 河南 洛阳 471000)

[摘要] 目的: 探究帕利哌酮联合阿立哌唑治疗早期精神分裂症对患者认知功能的影响。方法: 选取河南省荣康医院 2021 年 1 月至 2022 年 12 月期间收治的 92 例早期精神分裂症患者, 采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组, 各 46 例。对照组患者服用帕利哌酮治疗, 观察组患者服用帕利哌酮联合阿立哌唑治疗。比较两组患者精神症状改善情况、认知功能、糖脂代谢和血清催乳素 (PRL) 水平。结果: 治疗后两组患者阳性与阴性症状量表 (PANSS) 各项评分比治疗前降低, 且治疗后观察组患者 PANSS 各项评分均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者 MATRICS 共识精神分裂症认知成套测验 (MCCB) 各项评分比治疗前提高, 且治疗后观察组患者 MCCB 各项评分比对照组评分更高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者催乳素 (PRL)、三酰甘油 (TG) 比治疗前提高, 且观察组患者治疗后 PRL 比对照组低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后观察组患者空腹血糖 (GLU) 比治疗前提高, 且高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 帕利哌酮联合阿立哌唑在治疗早期精神分裂症中, 可提升患者认知功能, 改善精神分裂症状, 降低高 PRL 血症发生, 有利于控制精神分裂疾病发展。

[关键词] 精神分裂症; 认知功能; 帕利哌酮; 阿立哌唑**[中图分类号]** R 749.3 **[文献标识码]** B

精神分裂症以阳性症状 (幻觉、言行紊乱、妄想等)、阴性症状 (情感迟钝、社交障碍、失语贫乏、意志消沉等) 和认知功能障碍 (注意力缺陷、思维障碍、记忆障碍、执行障碍等) 为主要症状的常见精神疾病, 其低治愈率和高复发率给患者带来了极大折磨, 导致较高的自残率、自杀率, 好发于青壮年^[1]; 其中, 精神分裂症核心特征是认知功能障碍^[2]。精神分裂症早期是治疗的黄金时期, 具有较高药物治疗敏感度, 后期会增加药物治疗难度, 目前药物治疗常使用疗效直接、价格便宜的氯氮平, 但氯氮平引起的粒细胞缺乏症、癫痫、心肌炎、便秘等药物副反应较为严重, 会降低患者治疗依从性, 不利于改善预后效果, 且服药期间需要进行血常规监测, 增加患者看病成本, 故氯氮平无法成为我国精神分裂症防治指南中作为治疗精神分裂症一线用药^[3], 所以现在新型非典型抗精神病药物成为临床治疗精神分裂症患者的手段。本研究分析帕利哌酮联合阿立哌唑治疗早期精神分裂症对患者认知功能的影响, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取河南省荣康医院 2021 年 1 月至 2022 年 12 月期

间收治的 92 例早期精神分裂症患者, 采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组, 各 46 例。观察组中女性 23 例, 男性 23 例; 年龄 35 ~ 65 岁, 平均年龄 (50.21 ± 10.73) 岁; 病程 0.6 ~ 5 年, 平均病程 (3.41 ± 1.48) 年; 观察组女性 21 例, 男性 25 例; 年龄 35 ~ 67 岁, 平均年龄 (51.84 ± 10.45) 岁; 病程 0.6 ~ 5 年, 平均病程 (3.30 ± 1.51) 年。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准通过 (rk20230022)。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 近期未使用抗精神治疗药物; (2) 符合精神分裂症的临床诊断标准^[4]; (3) 患者及患者家属知情同意; (4) 认知正常者; (5) 阳性与阴性症状量表 (positive and negative symptom scale, PANSS)^[5] 评分 ≥ 50 。

1.2.2 排除标准 (1) 对本研究受试药物过敏者; (2) 严重肝功能损害者; (3) 合并其他精神障碍者; (4) 妊娠期或哺乳期女性; (5) 自杀倾向者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 每日口服帕利哌酮片 (西安杨森制药有限公司, 国药准字 HJ20160549) 6 mg · 次⁻¹, 2 次 · d⁻¹,

[收稿日期] 2023 - 06 - 07

[作者简介] 王莉丽, 女, 主治医师, 主要研究方向是精神疾病。

持续 8 周。

1.3.2 观察组 在对照组的基础上口服阿立哌唑片（浙江大冢制药有限公司，国药准字 H20061304） $10\text{ mg} \cdot \text{次}^{-1}$ ， $2\text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ ，持续 8 周。

1.4 观察指标

(1) 精神症状 PANSS 评分分为阳性症状、阴性症状及一般精神病理症状 3 个维度，共 33 个项目，每一项按 1~7 级评分，1 分为基本无症状，7 分为极重症状，总分为 210 分，总分与精神分裂症状成反比^[5]。(2) 认知功能 MATRICS 共识精神分裂症认知成套测验 (MATRICS consensus cognitive battery, MCCB)^[6] 评分涉及推理和问题解决、信息处理、注意警觉、词语学习、视觉学习、工作记忆、社会认知 7 个维度，总分与精神分裂症认知功能成正比。(3) 糖脂代谢及催乳素水平 测量两组治疗前后血清催乳素 (prolactin, PRL)、三酰甘油 (triacylglycerol, TG)、空腹血糖 (glucose, GLU) 的含量^[7]。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 PANSS 各项评分比较

治疗后两组患者 PANSS 各项评分比治疗前降低，且治疗后观察组患者 PANSS 各项评分均低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 PANSS 各项评分比较
($n = 46, \bar{x} \pm s, \text{分}$)

组别	时间	阳性症状	阴性症状	一般精神病理症状
对照组	治疗前	28.15 ± 4.52	24.26 ± 4.74	45.45 ± 6.47
	治疗后	13.56 ± 3.15 ^a	13.84 ± 3.05 ^a	28.47 ± 3.57 ^a
观察组	治疗前	27.02 ± 4.44	25.45 ± 4.37	43.58 ± 6.41
	治疗后	10.87 ± 3.06 ^{ab}	10.61 ± 2.85 ^{ab}	25.36 ± 3.70 ^{ab}

注：PANSS — 阳性与阴性症状量表。
与同组治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^b $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后 MCCB 各项评分比较

治疗后两组患者 MCCB 各项评分比治疗前提高，且治疗后观察组患者 MCCB 各项评分比对照组评分更高，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 MCCB 各项评分比较
($n = 46, \bar{x} \pm s, \text{分}$)

组别	时间	推理和问题解决	信息处理	注意警觉	词语学习	视觉学习	工作记忆	社会认知
对照组	治疗前	42.54 ± 3.41	40.41 ± 4.52	42.74 ± 5.72	30.37 ± 5.14	45.15 ± 4.22	37.54 ± 5.32	48.54 ± 5.37
	治疗后	52.41 ± 5.43 ^c	48.25 ± 4.68 ^c	48.16 ± 5.56 ^c	45.41 ± 5.26 ^c	50.65 ± 8.54 ^c	44.54 ± 5.87 ^c	48.54 ± 5.37 ^c
观察组	治疗前	41.59 ± 3.65	41.54 ± 4.57	43.98 ± 5.43	31.45 ± 5.16	44.15 ± 4.85	38.70 ± 5.26	34.12 ± 3.75
	治疗后	55.84 ± 5.96 ^{cd}	55.78 ± 5.47 ^{cd}	56.44 ± 7.84 ^{cd}	48.15 ± 5.63 ^{cd}	55.26 ± 8.41 ^{cd}	53.14 ± 5.68 ^{cd}	53.15 ± 5.17 ^{cd}

注：MCCB — MATRICS 共识精神分裂症认知成套测验。
与同组治疗前比较，^c $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^d $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后 PRL、TG、GLU 水平比较

治疗后两组患者 PRL、TG 比治疗前提高，且观察组患者治疗后 PRL 比对照组低，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后观察组患者 GLU 比治疗前提高，且高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 PRL、TG、GLU 水平比较
($n = 46, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	PRL/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	GLU/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	治疗前	27.25 ± 5.41	0.61 ± 0.24	4.52 ± 0.85
	治疗后	63.41 ± 7.15 ^e	1.62 ± 0.21 ^e	4.60 ± 0.88
观察组	治疗前	29.44 ± 5.84	0.55 ± 0.23	4.30 ± 0.80
	治疗后	45.18 ± 3.40 ^{ef}	1.54 ± 0.25 ^e	5.49 ± 0.84 ^{ef}

注：PRL — 催乳素；TG — 三酰甘油；GLU — 空腹血糖。
与同组治疗前比较，^e $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^f $P < 0.05$ 。

3 讨论

依据有关研究^[8]，精神分裂症发病机制主要分为：
(1) 人体免疫力下降、神经系统异常发育、感染病毒等，

导致脑结构异常，影响多巴胺功能，多巴胺功能亢进可以引起精神分裂症患者出现阳性症状，多巴胺功能低下可以引起精神分裂症患者出现阴性症状。(2) 中枢神经系统中的 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺 3 (dopamine 3, D3) 受体通过调节多巴胺释放，控制机体正常的行为活动、情感变化，若神经递质 5-HT、D3 分泌异常时，会导致影响患者的行为情感。(3) 中枢神经系统中的 Sigma 受体在调节多巴胺能、神经肽、神经甾体激素功能、胆碱能神经系统等方面发挥着重要作用，参与调节恐惧应激反应，调整精神分裂症的学习记忆。

抗精神分裂症药物作用于中脑边缘系统，抑制 D2 受体，而结节-漏斗 D2 受体被阻断，会升高 PRL 水平，出现高 PRL 血症，故任何阻断 D2 受体的抗精神病药都有可能引起 PRL 升高^[9]。帕利哌酮、阿立哌唑分别作为的第 2 代抗精神病药 (second-generation antipsychotics, SGAs) 和第 3 代抗精神病药 (third-generation antipsychotics,

TGAs), 在目前治疗精神分裂症中较为常用, 二者锥体外系反应较少; 相比于第 1 代抗精神病药 (first-generation antipsychotics, FGAs), SGAs 作用于多巴胺和 5-HT 系统, 偏重于改善精神分裂症阴性症状、清除认知障碍, 但易引起代谢功能障碍; TGAs 可部分激动多巴胺 D2 受体, 调节多巴胺释放^[10]。

属于新型抗精神病非典型药物的帕利哌酮是利培酮活性代谢产物, 拮抗中枢 D2 受体与 5-HT_{2A} 受体, 阻断去甲肾上腺素能和 5-HT_{2C} 受体, 增强神经传递, 阻断 D3 受体, 改善前额叶与前扣带回的乙酰胆碱水平, 改善精神分裂症阳、阴性症状、认知维度, 缓解情感认知, 利用渗透性控释给药系统, 平缓释放活性, 锥体外系反应少于利培酮^[11], 但长期使用帕利哌酮将会带来不良反应, 影响内分泌系统, 主要不良并发症为高 PRL 血症^[12], 导致月经紊乱, 引起性功能障碍, 影响治疗依从性。阿立哌唑是 D2 受体的部分激动剂和 5-HT_{2A} 受体的拮抗剂, 具有非剂量依赖性, 活动于中皮层通路, 可激动以上受体改善患者精神症状, 调节大脑多巴胺能活动, 生成海马神经, 控制精神分裂症发展^[13], 同时, 阿立哌唑作为 D2 受体部分激动剂可降低 PRL 水平^[14], 可联合其他抗精神病药物一同使用。

本研究结果显示: 治疗后, 两组患者精神症状、认知功能均得到改善, 治疗后观察组患者比对照组表现更好; 治疗后观察组 PRL 比对照组更低, GLU 比治疗前升高明显, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后两组患者 TG 比治疗前提高, 但组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。原因在于: 帕利哌酮、阿立哌唑都是有效改善精神分裂的新型抗精神病药, 提高患者认知功能, 升高 TG 改变脂代谢, 但应用了阿立哌唑的观察组出现了 GLU 升高的现象, 有研究表明阿立哌唑不仅可以减缓帕利哌酮带来的 PRL 升高, 还会损伤糖代谢水平^[15]。药物动力学认为药物在体内代谢的过程相对复杂, 合并使用药物治疗精神分裂会有一些风险, 相互作用影响药物分布、吸收、代谢和排出, 浓度降低影响疗效或药物蓄积发生不良反应 (高 PRL 血症、血糖升高等)^[16]。

综上所述, 阿立哌酮在联合帕利哌酮治疗精神分裂中有较好的疗效, 可改善精神症状, 恢复正常认知, 改变脂代谢, 帮助降低帕利哌酮带来的 PRL 并发症, 但同时需要注意的是阿立哌酮本身还会引起糖代谢紊乱。

[参考文献]

[1] 穆超, 邓红. 补充 B 族维生素对男性精神分裂症住院患者

精神症状及认知功能的影响 [J]. 四川医学, 2022, 43 (4): 351-356.

- [2] 徐磊, 蔡菡, 王定祥, 等. 氯氮平治疗精神分裂症对病人糖脂代谢、认知功能及相关因子水平的影响 [J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48 (2): 251-255.
- [3] 易文英, 吴海波, 余生林, 等. 住院未成年精神疾病患者抗精神病药物使用情况调查 [J]. 国际精神病学杂志, 2021, 48 (4): 615-619.
- [4] 李晓骝, 王克永, 董毅, 等. 安徽省精神分裂症分级诊疗指南 [J]. 安徽医学, 2018, 39 (2): 后插 1-后插 20, 封 3.
- [5] NICOTRA E F, LECCA D, CASU G, et al. Lights and shadows of schizophrenia therapy research: Lessons from oral risperidone and olanzapine [J]. J Psychopharmacol, 2020, 34 (5): 574-579.
- [6] SHI C, KANG L, YAO S, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Co-norming and standardization in China [J]. Schizophr Res, 2015, 169 (113): 109-115.
- [7] 翟瑛, 赵会芬, 耿小雨. 齐拉西酮联合奥氮平对早期精神分裂症患者的效果 [J]. 国际精神病学杂志, 2021, 48 (6): 1025-1027, 1042.
- [8] ITO M, KUNII Y, HORIKOSHI S, et al. Young patient with treatment-resistant schizophrenia drastically improved by combination of clozapine and maintenance electroconvulsive therapy: a case report [J]. Int Med Case Rep J, 2019, 21 (12): 185-188.
- [9] 朱肖飞, 陈长浩, 王钦文, 等. 利培酮、喹硫平、阿立哌唑治疗男性早期精神分裂症患者糖脂代谢的对照研究 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37 (7): 82-83.
- [10] 韦石凤, 马登磊, 李林, 等. 精神分裂症药物治疗研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42 (4): 209-215.
- [11] 王华阳, 张婕文, 杨献红, 等. 帕利哌酮缓释片与阿立哌唑对青年女性首发精神分裂症的疗效及社会功能的影响 [J]. 西部医学, 2021, 33 (11): 1628-1632.
- [12] 张瑞, 杨春. 帕利哌酮和阿立哌唑治疗精神分裂症患者的效果比较 [J]. 中国医药导报, 2022, 19 (22): 153-156.
- [13] 孙涵琪, 余腾飞, 王妹, 等. 阿立哌唑联合利培酮治疗 SCH 的效果及对认知功能和糖脂代谢的影响 [J]. 重庆医学, 2021, 50 (23): 3966-3969.
- [14] 张李婉, 陈方斌, 蔡占魁, 等. 氨磺必联合阿立哌唑治疗精神分裂症的效果及对血清催乳素水平的影响 [J]. 河北医药, 2023, 45 (6): 841-844.
- [15] NASRALLAH H A, AQUILA R, DU Y, et al. Long-term safety and tolerability of aripiprazole lauroxil in patients with schizophrenia [J]. CNS Spectr, 2019, 24 (4): 395-403.
- [16] 陈英颖, 孙赟冰, 许德河, 等. 氯氮平在精神分裂症患者中血药浓度 / 剂量比的影响因素研究 [J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18 (2): 88-91.