

· 论著 ·

哌罗匹隆治疗精神分裂症临床疗效及安全性观察

刘志刚*

天津建华医院精神科三病区(天津 300380)

【摘要】目的 浅析哌罗匹隆治疗精神分裂症的疗效和安全性。**方法** 采取前瞻性研究,时间为2021年1月至2022年12月,样本量80例,均为本院收治的首发阴性症状精神分裂症患者;随机数字表法分组,其中一组接受常规利培酮治疗,为对照组(n=40),另一组接受哌罗匹隆治疗,为观察组(n=40);比较两组疗效、阳性和阴性症状量表(PANSS)中阴性症状得分、血清泌乳素(PRL)水平、生活质量综合评定问卷(GQOLI-74)评分和不良反应差异。**结果** (1)观察组治疗总有效率95.00%,对照组治疗总有效率90.00%,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(2)两组用药前、用药1个月后及用药2个月后的PANSS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。(3)两组用药前的PRL水平和GQOLI-74评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);用药1个月后及用药2个月后,观察组PRL水平较之对照组同期水平更低,观察组GQOLI-74评分较之对照组同期评分更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。(3)两组体重增加发生率、女性月经紊乱发生率、静坐不能发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 哌罗匹隆治疗精神分裂症的疗效确切,有助于改善患者的疾病症状,帮助患者重建良好的生活质量,且长期用药不会对患者的PRL水平造成显著影响;不良反应方面可能优于利培酮,但仍需加大样本量追加观察。

【关键词】 哌罗匹隆;精神分裂症;利培酮;安全性

【中图分类号】 R749.3

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.11.012

Clinical Efficacy and Safety Observation of Perospirone in the Treatment of Schizophrenia

LIU Zhi-gang*

The Third Ward of Psychiatric Department, Tianjin Jianhua Hospital, Tianjin 300380, China

Abstract: Objective To analyze the efficacy and safety of Perospirone in the treatment of schizophrenia. **Methods** In the prospective study, 80 patients with first-episode negative symptoms of schizophrenia treated from January 2021 to December 2022 in our hospital were selected. According to the random number table, patients were assigned to control group(n=40, Risperidone) and observation group (n=40, Perospirone). negative symptom scores, serum prolactin (PRL) level, quality of life comprehensive assessment questionnaire (GQOL I-74) scores and adverse effects were compared in the efficacy, positive and negative symptom scales (PANSS). **Results** (1) Overall response rate in the observation group 95.00%, and the control group total treatment response rate 90.00%, comparing the two groups, there was no statistically significant difference ($P>0.05$). (2) Two groups before the medication, 1 month after medication and 2 months after medication PANSS for score comparison, no difference was statistically significant ($P>0.05$). (3) Two groups before medication neither PRL level nor GQOL I-74 score were significant ($P>0.05$); after 1 month and 2 months, PRL levels were lower in the observation group than in the control group, and the GQOLI-74 score was higher in the observation group, statistically significant ($P<0.05$). (3) Two groups the incidence of weight gain, incidence of menstrual disorders in women, and incidence of sedentary inability in comparison, there was no statistically significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** The efficacy of piperoperillone in schizophrenia helps to improve the disease symptoms and help patients to rebuild a good quality of life, and long-term medication will not significantly affect the PRL level; adverse effects may be better than risperidone, but the sample size should be increased.

Keywords: Piperoperillone; Schizophrenia; Risperidone; Safety

精神分裂症是一类十分常见的精神疾病,发病因素尚未明确,但多数学者认为,疾病的发生与遗传、心理、神经递质功能、环境等因素有关^[1]。精神分裂症患者的生活质量低,首次发病后若得不到规范治疗,患者有较高几率复发疾病;即使首发后规范用药,疾病得到良好缓解,但停药后仍旧有几率复发,或病情缓解状态中止^[2-3]。何兆宇等学者^[4]针对市域流动人口精神分裂症问题进行流调,发现现阶段,精神分裂症患者的发病年龄呈下降趋势,且疾病普遍治疗效果欠佳,导致患者长期因疾病复发而住院,加重患者与社会医疗资源的负担。综上所述,精神分裂症的治疗是一项复杂工作,思考精神分裂症治疗提质增效的对策,具备较高的现实意义。目前针对精神分裂症的治疗主张药物干预,常规药物为利培酮,整体疗效经临床观察,表现虽较为理想,但长期用药的不良反应难令人满意^[5-6]。笔者经学习研究、临床调研、谨慎用药,发现哌罗匹隆治疗精神分裂症的整体收效较理想^[7-8]。为进一步论证上述发现的客观性,开展如下研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2021年1月至2022年12月,将本院收治的80例精神分裂症患者依照随机数字表法分为两组,对照组与观察组具体情况见表1,两组一般资料间的差异无统计学意义($P>0.05$)。本次

研究取得单位伦委会批准。

纳入标准:符合《精神病学》中关于精神分裂症的诊断依据^[9];首诊;首发阴性症状;知晓本次研究内容,同意入组,签署同意书;全程参与治疗;耐受相应药物。排除标准:合并其他精神病;合并严重脏器疾病;具有攻击意图;依从性欠佳;严重全身性感染;妊娠、哺乳期女性。

1.2 方法 对照组予以利培酮方案:利培酮片(常州四药制药有限公司,国药准字H20050410)首日bid, 1mg/次;次日调整为bid, 2mg/次;后续根据患者病情,控制日总剂量在3-6mg。观察组予以哌罗匹隆方案:哌罗匹隆片(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字H20080217)初始剂量tid, 4mg/次;后续根据患者病情,控制日总剂量在12-48mg。两组均观察用药2个月后的指标变化情况。

1.3 观察指标 (1)疗效:主要参考阳性和阴性症状量表(PANSS)中阴性症状得分,以用药前后患者的PANSS分值改善幅度界定疗效分级,其中改善 $\geq 75\%$ 为显效,50%-74%为有效,25%-49%为一般,反之无效;总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ ^[10]。

(2)PANSS评分:评估患者语言交流障碍、思维刻板、情感交流障碍、情感迟钝等7个阴性症状维度得分,每个小条目1-7分,分值与阴性症状严重程度成正比^[11]。

【第一作者】刘志刚,男,医师,主要研究方向:精神疾病。E-mail: juanlin201802@sina.com

【通讯作者】刘志刚

(3)血清泌乳素(PRL):空腹下采取3mL肘静脉血,常规离心5min,血清及时送检,经电化学发光免疫分析技术检测该值变化情况;该指标男性正常值2.1-17.7ng/mL,未孕女性正常值2.8-29.2ng/mL。

(4)生活质量综合评定问卷(GQOLI-74)评分:主要包括生理功能、心理健康、生理职能和总体健康4个维度,总分100,分值与生活质量改善情况成正比^[12]。

(5)不良反应:主要调查患者用药2个月期间,出现的各种不良反应。

1.4 统计学方法 经SPSS 21.0统计软件处理所得数据,计数资料用例(%)表示, χ^2 检验;计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示, t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组一般资料比较[例(%)]

组别	n	男(%)	女(%)	年龄(周岁)	病程(月)
观察组	40	16	24	38.91±11.20	5.05±1.08
对照组	40	18	22	39.02±11.48	4.96±1.10
χ^2/t	-	0.205		0.043	0.369
P	-	0.651		0.966	0.713

2.2 两组疗效比较 两组治疗总有效率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 两组疗效比较例(%)

组别	n	显效	有效	一般	无效	总有效率
观察组	40	18	20	2	0	38(95.00)
对照组	40	17	19	4	0	36(90.00)
χ^2	-	-	-	-	-	0.180
P	-	-	-	-	-	0.671

2.3 两组PANSS评分比较 两组用药前、用药1个月后及用药2个月后的PANSS评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 两组PANSS评分比较(分)

组别	n	用药前	用药1个月后	用药2个月后
观察组	40	33.85±3.84	25.01±3.48	17.15±3.28
对照组	40	33.70±3.71	26.14±3.65	18.05±3.71
t	-	0.178	1.417	1.149
P	-	0.859	0.160	0.254

2.4 两组PRL比较 两组用药前的PRL水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);用药1个月后及用药2个月后,观察组PRL水平均较之对照组同期水平更低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表4 两组PRL比较 (ng/mL)

组别	n	用药前	用药1个月后	用药2个月后
观察组	40	19.14±3.36	21.95±4.05	23.87±4.26
对照组	40	19.08±2.94	26.94±5.17	29.57±5.88
t	-	0.085	4.805	4.965
P	-	0.932	<0.001	<0.001

2.5 两组GQOLI-74评分比较 两组用药前的GQOLI-74评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);用药1个月后及用药2个月后,观察组GQOLI-74评分均较之对照组同期评分更高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表5。

表5 两组GQOLI-74评分比较(分)

组别	n	用药前	用药1个月后	用药2个月后
观察组	40	48.65±8.61	70.25±12.08	81.54±13.05
对照组	40	49.61±9.71	61.81±10.28	73.66±12.47
t	-	0.468	3.365	2.761
P	-	0.641	<0.001	0.007

2.6 两组不良反应比较 观察组体重增加发生率略高于对照组,女性月经紊乱发生率、静坐不能发生率均略低于对照组,但两组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表6。

表6 两组不良反应比较[例(%)]

组别	n	体重增加	女性月经紊乱	静坐不能
观察组	40	2(5.00)	0(0.00)	0(0.00)
对照组	40	1(2.50)	3(7.50)	2(5.00)
χ^2	-	0.001	1.622	0.513
P	-	1.000	0.203	0.474

注:女性月经紊乱指标中,观察组总观察样本24例,对照组总观察样本22例。

3 讨论

精神分裂症是一类严重的精神疾病,其中阳性症状下,患者会出现异常心理过程,表现为妄想、行为紊乱等症状,有更大几率的伤人倾向^[13]。而阴性症状与抑郁等心理疾病类似,患者表现为社交孤僻,有失眠、注意力易分散等症状^[14]。一般首发精神分裂症患者中,阳性症状偏少,且与阴性症状有所区分,因此为更好地控制样本差异性,同时提高样本采集率,本次研究选择将首发阴性症状患者纳入研究。

本次研究,未采用联合用药的原因,一是为了更加直观地对比两药在实际应用下的具体疗效表现差异,二是赵雪等学者^[15]的研究发现,多药联用虽然能够在一定程度上改善患者的疾病情况,但亦有可能导致不良预后。赵雪等通过总结临床一些典型报道,发现抗精神病药与苯二氮类合用会导致患者死亡率增加,与心境稳定剂合用会导致患者自杀风险增加,多种抗精神病药物联用,患者不良反应会增加,容易引发私自断药风险等。临床制定联合用药方案,还需要依托具体指南,并在临床实践观察结果上谨慎用药。

分析本次研究结果,整体上看,观察组患者在接受哌罗匹隆治疗方案后,表现的整体疗效与安全性,均优于对照组的利培酮治疗方案。(1)两组用药前的PANSS评分、PRL水平和GQOLI-74评分比较,均无显著差异,这表明两组患者用药前的病情基本一致,具有可比性。(2)用药后,两组PANSS评分、治疗总有效率比较,均无显著差异。分析原因,哌罗匹隆与利培酮均属于第二代非典型抗精神病药物,为多受体作用药。利培酮属于苯乙噁唑衍生物,服用后的椎体外系反应风险优于典型抗精神分裂症药物。利培酮在人体内的半衰期约22h,无抗胆碱能效果,能够有效抑制5-羟色胺、多巴胺受体表达,进而发挥抗精神分裂症疗效^[16]。哌罗匹隆为丁酰苯类药物,其同样通过对5-羟色胺、多巴胺受体表达进行抑制,发挥与利培酮相近的疗效。哌罗匹隆上调前额叶多巴胺浓度,还有利于进一步改善患者认知功能^[17]。(3)用药后,观察组患者的PRL水平优于对照组,有显著差异。朱晓晨等学者^[18]研究哌罗匹隆治疗精神分裂症的药经济学情况,发现利培酮会导致患者PRL水平异常升高,导致男性乳房发育、女性泌乳,甚至引发高催乳素血症。而哌罗匹隆影响精神分裂症患者PRL浓度的程度较小,且上述用药不良反应问题较少,这与本次研究结果一致。分析原因,或许是由于哌罗匹隆治疗精神分裂症,药效机制更倾向于干预5-羟色胺受体。而利培酮对抑制5-羟色胺、多巴胺受体表达无明显的偏向性,因此可能存在多巴胺受体过度抑制的情况,并减少对5-羟色胺受体的抑制,这不利于患者陈述性、非陈

述性记忆的恢复,不利于精神分裂症患者认知功能恢复。(4)用药后,观察组患者的体重增加发生率略高于对照组,女性月经紊乱发生率、静坐不能发生率均略低于对照组,但组间比较并不具备统计学意义。分析原因,哌罗匹隆更倾向于抑制5-羟色胺受体,导致人脑中5-羟色胺浓度下降;而5-羟色胺是控制人体食欲的特异性物质,其浓度降低,会导致人食欲增加,这会在一定程度上导致患者体质量增加。而PRL水平降低,同样也会导致肥胖问题,但可能影响不及5-羟色胺浓度下降引发的肥胖问题。利培酮长期用药下,阻断结节-漏斗部多巴胺神经元受体,影响性激素的合成与释放,进而导致人体PRL水平异常增加^[19],因此影响到一部分女性患者,导致其出现月经紊乱问题。加之利培酮长期用药下,作用于锥体外系,容易导致静坐不能等运动功能障碍。而哌罗匹隆与5-羟色胺受体亲和度更高,相应的锥体外反应较小。但本次研究中,两组三项不良反应比较,均差异无统计学意义,总体上哌罗匹隆安全性更优,这与朱晓晨等学者的研究观点一致。考虑本次研究在总样本量上有所不足,导致出现样本偏差。为了在未来更好地进行研究,笔者会在未来进一步扩大样本量,延长研究时间,积极探索两种药物在安全性上的差异。(5)用药后,观察组患者的GQOLI-74评分优于对照组,有显著差异。分析原因,正是由于哌罗匹隆给药的疗效确切,不良反应少,且用药期间患者的PRL水平无明显波动,因此观察组患者更有动力长期用药。Zipursky等学者^[20]通过研究发现,首发精神分裂症并接受治疗的患者中,四分之三的患者有望获得缓解。多达30%的患者可能在不复发的情况下停药;而停药研究发现,很少有患者在停药后仍处于缓解状态。Zipursky等学者建议,首发精神分裂症的患者复发风险极高,应建议其长期继续服用抗精神病药物。包括首发精神病但由其他原因导致者,在药物治疗后亦有很高的疾病复发风险。维持治疗的建议应根据首次发作精神病的特定原因、复发风险、相关复发后遗症等情况综合分析、综合调整,鼓励长期用药。因此,或许存在少数患者不规律用药情况,并间接导致自身生活质量下降。GQOLI-74评分中包含心理因素,而对照组患者由于PRL水平异常升高,导致泌乳,甚至男性乳房有发育倾向,这导致患者的心理受到影响,同样会导致综合生活质量下降。

综上,哌罗匹隆治疗精神分裂症的疗效确切,与利培酮一致,可用于精神分裂症患者的治疗领域。哌罗匹隆长期给药有利于患者PRL水平稳定,不良反应可能更少,生活质量良好,值得优先应用。未来,增加样本量、做好随访调查,有助于进一步完善研究。笔者未来还将进一步尝试对比联合用药与单一用药的疗效和安全性差异,希望为临床精神分裂症患者的治疗提供更多参照。

参考文献

[1] Seppala A, Pylvanainen J, Lehtiniemi H, et al. Predictors of response to pharmacological treatments in treatment-resistant schizophrenia - a systematic review and meta-analysis [J]. *Schizophr Res*, 2021, 236(10): 123-134.
 [2] Paris G, Bighelli I, Deste G, et al. Short-acting intramuscular second-generation antipsychotic drugs for acutely agitated patients with schizophrenia spectrum disorders. A systematic review and network meta-analysis [J]. *Schizophr Res*, 2021, 229(5): 3-11.

[3] 商月娇, 帕利哌酮缓释片与盐酸哌罗匹隆片治疗精神分裂症患者临床疗效观察 [J]. *国际精神病学杂志*, 2022, 49(2): 256-258.
 [4] 何兆宇, 吴胜, 曾真, 等. 重庆市流动人口精神分裂症患者的特征分析 [J]. *重庆医学*, 2023, 52(2): 266-269.
 [5] 解凯, 李德重, 刘树林, 等. 利培酮与氯氮平合并哌罗匹隆应用于难治性精神分裂症的疗效对比分析 [J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(3): 454-456.
 [6] Shakir M, Willems AE, Harten PNV, et al. The effect on relapse rate and psychiatric symptomatology: Switching a combination of first- and second-generation antipsychotic polypharmacy to antipsychotic monotherapy in long-term inpatients with schizophrenia and related disorders. A pragmatic randomized open-label trial (SwAP trial) [J]. *Schizophr Res*, 2022, 243(5): 187-194.
 [7] 张献强, 钟宇龙, 朱艳玲. 小剂量哌罗匹隆联合氟伏沙明治疗更年期抑郁的疗效观察 [J]. *广东药科大学学报*, 2021, 37(6): 111-114, 128.
 [8] 李晓红, 王学军, 吕晓静. 盐酸哌罗匹隆治疗首发精神分裂症患者的效果及不良反应 [J]. *国际精神病学杂志*, 2021, 48(4): 628-630, 636.
 [9] 郝伟, 陆林. *精神病学* [M]. 第八版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 135-142.
 [10] 孙亮, 刘志伟, 张雨龙, 等. 伴抑郁的稳定期精神分裂症患者细胞因子水平变化及其影响因素研究 [J]. *中国全科医学*, 2023, 26(6): 687-691, 698.
 [11] 冒海瀛, 周争秩, 杨建军. 行为矫正联合哌罗匹隆治疗对精神分裂症患者社会功能及泌乳素水平、体重的影响 [J]. *中国医药导刊*, 2022, 24(2): 152-155.
 [12] 李焕芬, 王金宝, 王来海, 等. 奥卡西平与奥氮平及哌罗匹隆联用致药物超敏反应综合征1例分析 [J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(1): 84-86.
 [13] Hogerzeil SJ, Hoek HW, Hemert AMV. The impact of study design on schizophrenia incidence estimates: A systematic review of Northern European studies 2008-2019 [J]. *Schizophr Res*, 2021, 231(5): 134-141.
 [14] Shimomura Y, Kikuchi Y, Suzuki T, et al. Antipsychotic treatment strategies for acute phase and treatment resistance in schizophrenia: a systematic review of the guidelines and algorithms [J]. *Schizophr Res*, 2021, 236(10): 142-155.
 [15] 赵雪, 袁锐, 禹顺英. 精神分裂症多药治疗现状 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2022, 48(1): 55-59.
 [16] Uçok A, Kara IA. Relapse rates following antipsychotic discontinuation in the maintenance phase after first-episode of schizophrenia: results of a long-term follow-up study [J]. *Schizophr Res*, 2020, 225(11): 31-38.
 [17] 栗永刚. 不同剂量氯氮平联合盐酸哌罗匹隆对难治性精神分裂症患者糖脂代谢的影响 [J]. *国际精神病学杂志*, 2022, 49(3): 433-435, 443.
 [18] 朱晓晨, 陈彦瑾, 韩晨. 哌罗匹隆治疗精神分裂症的药经济学评价——基于主要不良事件的研究 [J]. *中国药房*, 2021, 32(10): 1252-1256.
 [19] 祖国平, 汪彬, 王亚丽, 等. 哌罗匹隆治疗精神分裂症药理作用的理论研究 [J]. *当代化工*, 2019, 48(3): 481-483, 487.
 [20] Zipursky RB, Odejaye G, Agid O, et al. You say "schizophrenia" and I say "psychosis": just tell me when I can come off this medication [J]. *Schizophr Res*, 2020, 225(11): 39-46.

(收稿日期: 2020-04-25)

(校对编辑: 江丽华)