

· 论著 · 头颈部 ·

药物联合对难治性精神分裂症患者记忆力、认知功能的影响

杨新民 祝希泉 段惠峰 梁学军*

中国人民解放军联勤保障部队第九八八医院精神科(河南 焦作 454003)

【摘要】目的 分析盐酸哌罗匹隆片(PHP)联合小剂量氯氮平片(CPZ)对难治性精神分裂症(TRS)患者记忆力、认知功能的影响。方法 按回顾性分析法选取2022年1月至2024年1月80例TRS患者的临床资料,依据治疗方式不同进行分组,CPZ组实施CPZ治疗,PHP联合CPZ组则予以PHP联合小剂量CPZ治疗,各40例,选择威斯康星分类测验(WCST)、韦氏记忆量表(WMS)、阳性与阴性症状量表(PANSS)量表对患者预后状况进行评估,并分析2组血清脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质源性神经营养因子(GDNF)、5-羟色胺(5-HT)水平。结果 治疗后PHP联合CPZ组正常次数明显多于CPZ组,随机错误数、持续错误数明显少于CPZ组($P<0.05$);治疗后PHP联合CPZ组各项评分均明显高于CPZ组($P<0.05$);治疗后PHP联合CPZ组PANSS评分均明显低于CPZ组($P<0.05$);治疗后PHP联合CPZ组BDNF、GDNF、5-HT水平均高于CPZ组($P<0.05$)。结论 TRS患者采用PHP联合小剂量CPZ治疗效果显著,既能改善其认知功能,提高记忆力,还有效维持良好血清中神经递质水平。

【关键词】盐酸哌罗匹隆片;氯氮平片;难治性精神分裂症;记忆力;认知功能

【中图分类号】R749.3

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.8.014

Effect of Drug Combination on Memory and Cognitive Function in Patients with Refractory Schizophrenia

YANG Xin-min, ZHU Xi-quan, DUAN Hui-feng, LIANG Xue-jun*

Department of Psychiatry, 988 Hospital, Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Jiaozuo 454003, Henan Province, China

Abstract: Objective To analyze the effects of perospirone hydrochloride tablets (PHP) combined with clozapine tablets (CPZ) on memory and cognitive function in patients with refractory schizophrenia (TRS). **Methods** The clinical data of 80 patients with TRS from January 2022 to January 2024 were selected by retrospective analysis, and grouped according to the different treatment modalities; the reference group was treated with CPZ, while the observation group was treated with PHP in combination with CPZ, with 40 cases each, and selected the Wisconsin Categorical Test (WCST), Wechsler Memory Scale (WMS), Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) were chosen to assess the prognosis of the patients, and the serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial-derived neurotrophic factor (GDNF), and 5-HT were analyzed in the two groups. **Results** There was no statistical significance in the comparison of cognitive function between the 2 groups before treatment, and there was no difference in the comparison of the number of completed classifications between the 2 groups after treatment ($P>0.05$); the number of normal times in the observation group was significantly higher than that of the reference group, and the number of random errors and the number of persistent errors was significantly lower than that of the reference group after treatment ($P<0.05$); there was no statistical significance in the comparison of memory between the 2 groups before treatment ($P>0.05$), and the scores of all the scores of the observation group were significantly higher than that of the reference group after treatment ($P<0.05$). The comparison of memory between the two groups before treatment was not statistically significant ($P>0.05$), but the scores of the observation group after treatment were significantly lower than those of the reference group ($P<0.05$); the comparison of serum indexes between the two groups before treatment was not statistically significant ($P>0.05$), and the levels of BDNF, GDNF, and 5-HT were higher in the observation group than those in the reference group ($P>0.05$) after treatment. ($P<0.05$). **Conclusion** The treatment effect of PHP combined with CPZ in TRS patients is remarkable, which can not only improve their cognitive function and memory, but also effectively maintain good serum neurotransmitter levels.

Keywords: Perospirone Hydrochloride Tablets; Clozapine Tablets; Refractory Schizophrenia; Memory; Cognitive Function

精神分裂症(SZ)已被归纳为行为、生物化学异质性的慢性疾病之一,其病因临床尚未明确,但临床表现多样化,即行为、情感、思维混乱等障碍,且伴有不同程度的精神状况失衡。经世界卫生组织在2001年发现^[1],SZ属于精神疾病中患病率最高的一类,占全球疾病的2.80%。据不完全统计^[2],全球约计2300多万人口患有SZ,影响世界约1%人口,且有30%患者于出院1年后复发。现阶段,临床以抗精神病药物为SZ常用治疗方案,但受到病情机制复杂、病程长等多因素的影响,使诸多患者经常规药物治疗后,仍伴有认知功能障碍、记忆力减退,且残留明显阳性、阴性症状,因此临床又将其称

之为难治性精神分裂症(TRS)^[3]。TRS尚未统一定论,通常将病程>5年,联合服用不同抗精神药物病情尚未好转者称之为TRS,且经相关数据统计,SZ中具有20%~30%患者最终进展为TRS^[4]。

氯氮平片(CPZ)在美国已被归纳为治疗TRS“金标准”,也是该疾病首选治疗药物,虽获得较高临床疗效,但仍有40%~70%患者残留明显的认知功能障碍^[5]。近年来,美国精神病组织发表《难治性精神分裂定义共识指导意见》^[6]对TRS治疗提出针对性治疗方案,对于TRS阳性症状者,建议CPZ联合第二种抗精神药物进行治疗。因此在CPZ基础上联合盐酸哌罗匹隆

【第一作者】杨新民,男,主治医师,主要研究方向:难治性精神分裂症、青少年抑郁症。E-mail: y15938136811@163.com

【通讯作者】梁学军,男,副主任医师,主要研究方向:重症精神疾病的诊治与康复。E-mail: llz8191@163.com

片(PHP)进行治疗显得十分必要,其为临床常见的非典型抗精神病药物,能够直接影响中枢多巴胺分泌,取得较高临床疗效,且在维持合理的5-羟色胺(5-HT)含量方面也发挥重要作用,从而改善患者认知缺陷,减少症状发作频率。岳佳^[7]学者研究发现,PHP治疗SZ可获得较好疗效,能够有效改善患者阳性、阴性症状,且药物安全性强。但临床学者尚未将CPZ联合PHP开展针对性分析,基于此本文深入探究PHP联合小剂量CPZ对TRS的效果,有望提高患者记忆力,改善认知功能,并为TRS治疗方案提供一定指导基础,以期获得更好的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按回顾性分析法选取2022年1月至2024年1月80例TRS患者的临床资料,依据治疗方式不同进行分组,CPZ组实施CPZ治疗,PHP联合CPZ组则予以PHP联合小剂量CPZ治疗,各40例。本研究已获得本院伦理委员会的批准,但作为回顾性研究设计,无需获得患者及家属的知情同意。

纳入标准:符合关于TRS诊断标准^[8];病程≥5年;阳性与阴性症状量表(PANSS)评分≥60分^[9];经两类不同抗精神药物规范性治疗2年,症状仍未好转者;无躯体疾病和物质依赖。排除标准:存在精神发育迟滞者;伴有严重器质性病变者;合并其他精神疾病者;对本次研究药物存在过敏者;妊娠或哺乳期妇女;曾有恶性综合征病史者。

1.2 方法 CPZ组实施CPZ(江苏恩华药业集团有限公司,国药准字H32022963,规格25mg)治疗,口服,首次剂量为25mg/次,依据病情状况,规范性增加至常用治疗量200~400mg/d, 2~3次/d。

PHP联合CPZ组予以小剂量CPZ(100~150mg)联合PHP(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字H20080217,规格:4mg)治疗,口服,初始治疗剂量为4mg,每日服用3次,后期依据病情程度合理调整剂量,以12~48mg为宜。

2组均持续治疗8周,治疗过程中禁止使用其他抗精神药物治疗。

1.3 观察指标 (1)认知功能,于医治前、医治后8周使用威斯康星分类测验(WCST)实施判断^[10],总正确次数和完成分类数越多越好,持续错误次数及随机错误数越少越好,经计算机自动判断获取报告。

(2)记忆力,于医治前、医治后8周选择韦氏记忆量表(WMS)进行评估^[11],包括背数记忆、图片记忆、联想、再认4个维度,每项总分为17、20、21、16分,评分越高则表明记忆力越好。该量表总体Cronbach's系数为0.878,信度和效度较好。

(3)PANSS,于医治前、医治后8周通过PANSS量表进行评估,包括阳性症状、阴性症状、一般精神病理症状三个维度,分值范围为0~42分、0~42分以及0~96分,分值越低则表示患者精神状态越佳。该量表总体Cronbach's系数为0.874,信度和效度较好。

(4)血清指标,于医治前、医治后8周采取患者空腹外周静脉血3mL,离心10min,以3500r/mim速度,完成后取上层清液保存,等待检测,通过化学发光法对5-HT、胶质源性神经营养因子(GDNF)以及脑源性神经营养因子(BDNF)水平检测,试剂盒选择泰州亿康医学检验有限公司。

1.4 统计学方法 本文使用SPSS 25.0统计软件计算数据,计数资料采用百分比表示,采取 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采取t检验,不符合的使用中位数和四分位间距[M(P₂₅, P₇₅)]表示, P<0.05即差异有统计学意义。

2 结果

2.1 资料对比 两组一般资料比较无显著差异(P>0.05),见表1。
2.2 2组认知功能比较 医治后PHP联合CPZ组正常次数明显多于CPZ组,随机错误数、持续错误数明显少于CPZ组(P<0.05),详情见表2。

表1 资料对比

临床资料		PHP联合CPZ组(n=40)	CPZ组(n=40)	χ^2/Z	P
性别(例)	男	19(47.50)	18(45.00)	0.050	0.823
	女	21(52.50)	22(55.00)		
年龄	[岁, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	53.50(47.00,57.00)	53.00(48.00,56.00)	-0.092	0.927
病程	[年, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	4.95(4.00,6.10)	5.20(4.40,6.50)	-0.327	0.743
疾病类型	单纯型	14(35.00)	13(32.50)	0.228	0.892
	偏执型	12(30.00)	14(35.00)		
	残留型	14(35.00)	13(32.50)		

表2 2组认知功能比较(次)

组别	n	完成分类数		正常次数		随机错误数		持续错误数	
		医治前	医治后	医治前	医治后	医治前	医治后	医治前	医治后
PHP联合CPZ组	40	3.08±1.12	3.48±1.52	26.25±3.34	30.78±3.98	19.87±10.13	8.87±2.98	20.02±10.15	13.15±5.89
CPZ组	40	3.09±1.11	3.14±1.18	26.32±3.67	27.02±3.76	19.92±10.03	11.01±3.13	21.03±9.17	16.72±5.81
t	-	0.040	1.118	0.089	4.343	0.022	3.132	0.467	2.729
P	-	0.968	0.267	0.929	<0.001	0.982	0.002	0.642	0.008

2.3 2组记忆力比较 医治后PHP联合CPZ组各项评分均明显高于CPZ组($P<0.05$), 详情见表3。

2.4 2组PANSS评分比较 医治后PHP联合CPZ组PANSS评分均明显低于CPZ组($P<0.05$), 详情见表4。

2.5 2组血清指标比较 医治后PHP联合CPZ组BDNF、GDNF、5-HT水平均高于CPZ组($P<0.05$), 详情见表5。

表3 2组记忆力比较(分)

组别	n	背数记忆		图片记忆		联想		再认	
		医治前	医治后	医治前	医治后	医治前	医治后	医治前	医治后
PHP联合CPZ组	40	7.56±2.52	14.15±2.36	5.95±2.63	11.76±3.63	9.56±2.52	15.25±2.36	9.95±2.63	13.28±2.23
CPZ组	40	7.46±2.69	10.25±2.63	5.65±2.45	9.25±3.43	9.46±2.69	13.95±2.63	9.65±2.45	11.14±2.43
t	-	0.172	6.980	0.528	3.179	0.172	2.327	0.528	4.103
P	-	0.864	<0.001	0.599	0.002	0.864	0.023	0.599	<0.001

表4 2组PANSS评分比较(分)

组别	n	阳性症状		阴性症状		一般精神病理症状	
		医治前	医治后	医治前	医治后	医治前	医治后
PHP联合CPZ组	40	32.25±3.66	12.54±2.54	30.54±2.66	13.55±2.63	64.25±11.26	21.25±4.54
CPZ组	40	32.54±3.26	15.25±5.41	30.41±2.65	16.54±2.66	63.54±11.41	24.25±4.24
t	-	0.374	2.868	0.219	5.055	0.280	3.054
P	-	0.709	0.005	0.827	<0.001	0.780	0.003

表5 2组血清指标比较

组别	n	BDNF(ug·L-1)		GDNF(ug·L-1)		5-HT(umol·L-1)	
		医治前	医治后	医治前	医治后	医治前	医治后
PHP联合CPZ组	40	3.55±0.36	6.84±0.54	415.54±23.66	535.55±25.63	2.55±0.26	3.55±0.84
CPZ组	40	3.54±0.26	6.15±0.41	415.41±23.65	483.54±26.66	2.54±0.41	3.14±0.82
t	-	0.142	6.436	0.025	8.895	0.130	2.209
P	-	0.887	<0.001	0.981	<0.001	0.897	0.030

3 讨 论

TRS是神经发育、神经退行性的结果，临床症状以幻觉、妄想、情感淡漠以及动力减退为主要特征，该类患者社会功能、个人自主性均欠佳，且伴有易复发、迁延、致残等特点。而目前临床以CPZ为主要治疗药物，但事实上，TRS中关于该药物的疗效一直是精神科近年来探究的“热点”，即在CPZ基础上配合其他药物治疗。

Kim SJ等^[12]学者研究发现，TRS自我意识与认知和日常生活功能呈正相关性，而大脑器质性病变，可直接使患者产生不同程度的认知功能障碍，排除器质性疾病原因外，诸多患者认知功能障碍是由精神疾病所引起。另学者研究发现^[13]，与健康CPZ组相比较，TRS患者难以检索特定的自传体记忆，且表现出更早回忆颠簸，使其记忆受损。总体而言，记忆力减退和认知功能障碍在TRS患者中十分常见，从而凸显出针对该类缺陷展开研究的重要性。本文研究发现，医治后PHP联合

CPZ组正常次数明显多于CPZ组，随机错误数、持续错误数明显少于CPZ组，PHP联合CPZ组即刻逻辑、延迟逻辑、即刻视觉记忆、延迟视觉记忆评分均明显高于CPZ组($P<0.05$)，提示PHP联合小剂量CPZ治疗TRS效果显著，不仅能够改善其认知功能，还有效提高记忆力。卢鼎灿等^[14]学者研究发现，盐酸哌罗匹隆药物在一定程度上能够缓解SZ患者认知功能。另郭正梅等^[15]学者通过记忆力角度分析，发现PHP治疗TRS患者，其记忆力评分均高于医治前，且PHP联合CPZ组高于CPZ组，进一步证实该药物在改善记忆力方面具有较高潜力。CPZ对改善患者认知功能效果欠佳，该药物属于一类三环二苯二氮卓类药物，能够对大脑多类神经感受器产生影响，且与肾上腺素能受体、5-羟色胺受体、组胺(H1)受体均具备较高亲和力，主要经多巴胺受体作用，充分发挥抗精神病目的。尽管获得诸多学者认可，但仍高达70%患者经CPZ医治后临床症状改善轻微，故称之为TRS患者。因此在上述基础上联合盐酸哌罗匹隆治疗，

促进患者提高认知功能、记忆力显得十分关键,其对5-HT受体具有一定拮抗效果,将多巴胺合理性过渡为甘氨酸,有利于抑制神经递质释放,从而改善患者记忆力。同时盐酸哌罗匹隆还可促进前额叶皮质醇多巴胺释放,使患者认知功能恢复,规避多巴胺诱发的异常症状。因此PHP联合小剂量CPZ治疗可发挥协同作用。

Correll CU等^[16]学者研究发现,TRS患者阴性症状通常是指情感平淡、意志减退、社交退缩等,阳性症状则表现为幻觉、妄想、思维紊乱,而评估患者精神状况,对改善其预后显得十分关键。另Piotrowicz Z等^[17]学者研究显示,BDNF、GDNF是参与神经调控的神经营养因子,其水平减少可直接危及多巴胺神经元,影响神经元保护机制,使神经递质效应异常,从而诱发不同程度的精神失衡状况。5-HT则在改善情绪中起到核心机制,其水平递减,易使TRS患者产生攻击、易怒等风险,因此监测该类患者血清指标水平,对神经功能调节具有关键作用。本文研究发现,医治后PHP联合CPZ组PANSS评分均明显低于CPZ组,且PHP联合CPZ组BDNF、GDNF、5-HT水平均高于CPZ组($P<0.05$),说明PHP、CPZ联合治疗疗效较佳。董男等^[18]学者研究发现,哌罗匹隆治疗SZ能够有效改善血清中神经递质水平,提高BDNF、GDNF、5-HT水平,与本文研究结果相似。另徐磊等^[19]学者研究发现,CPZ治疗SZ能够有效改善患者精神状况,降低阳性症状、阴性症状评分。因CPZ可与多类神经递质受体亲和,维持神经递质的稳定,全面发挥抗精神病效果,同时CPZ对DRD2、5-HT也具备较高亲和力,从而有助于降低PANSS评分。而PHP能够第一时间与5-HT受体结合,控制5-HT受体,进一步阻断5-HT神经递质,从而提高神经递质水平。此外BDNF和5-HT作为关键神经生物学分子,其在PHP治疗机制中发挥关键辅助效果,特别是在调节情绪、促进神经可塑性方面效果更佳,从而改善患者精神状况,降低阳性症状、阴性症状评分。因此两者联合应用可获得较高价值,能够有效降低PANSS评分,提高神经递质水平。

综上所述,TRS患者采用PHP联合小剂量CPZ治疗效果显著,既能改善其认知功能,提高记忆力,还有效维持良好血清中神经递质水平。

参考文献

[1] 第3版《中国精神分裂症防治指南》编写组. 第3版《中国精神分裂症防治指南》计划书[J]. 中华精神科杂志, 2023, 56(5): 331-335.

- [2] 王瑶,柯晓燕.加拿大《儿童和青少年精神分裂症谱系和其他精神障碍治疗指南》介绍[J]. 中华精神科杂志, 2020, 53(6): 558-561.
- [3] 常巧华,刘聪丛,耿艺博,等. 静息态功能磁共振下难治性精神分裂症患者度中心性和镜像同伦连接研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2023, 49(7): 408-413.
- [4] 胡文芳,兰滨,黄丽. 基于PANSS评分、血清细胞因子水平评价齐拉西酮在难治性精神分裂症患者治疗中的效果[J]. 中国医学创新, 2023, 20(17): 157-161.
- [5] 覃文刚,韩翠兰,肖攀攀,等. 难治性精神分裂症氯氮平联合用药的疗效及安全性研究[J]. 临床精神医学杂志, 2022, 32(3): 231-235.
- [6] Kane EI 3rd, Daumit GL, Fain KM, et al. National institute of mental health recruitment monitoring policy and clinical trial impact[J]. Contemp Clin Trials, 2021, 103: 106312.
- [7] 岳佳. 盐酸哌罗匹隆与利培酮治疗首发精神分裂症的效果及安全性比较[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(12): 130-133.
- [8] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 第3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 75-83.
- [9] 汪卫东,刘寰忠,李文正,等. 精神分裂症患者发病前后饮酒行为与阳性和阴性症状量表评分的关联性研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(20): 2514-2519.
- [10] 谭云龙,邹义壮,屈英,等. 威斯康星卡片分类测验常用指标的稳定性分析[J]. 中国心理卫生杂志, 2002, 16(12): 831-833.
- [11] 刘山水,王燕,杨柳,等. MECT或rTMS分别联合氯氮平对难治性精神分裂症患者记忆和执行功能影响[J]. 新疆医科大学学报, 2024, 47(1): 92-97.
- [12] Kim SJ, Jung DU, Moon JJ, et al. Relationship between disability self-awareness and cognitive and daily living function in schizophrenia[J]. Schizophr Res Cogn, 2020, 23: 100192.
- [13] 滕军波,吕斌军,牛凯. 齐拉西酮联合奥氮平治疗难治性精神分裂症的效果及对患者认知功能、血清白蛋白、尿酸、总胆红素的影响[J]. 中国基层医药, 2020, 27(16): 2025-2027.
- [14] 卢鼎灿. 认知行为疗法联合哌罗匹隆治疗青少年精神分裂症对认知功能的效果分析[J]. 中外医疗, 2020, 39(4): 32-34.
- [15] 郭正梅,金新. 哌罗匹隆联合无抽搐电休克治疗难治性精神分裂症的效果[J]. 中国实用医刊, 2022, 49(8): 58-61. 94.
- [16] Correll CU, Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: a review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2020, 16: 519-534.
- [17] Piotrowicz Z, Chalimoniuk M, Poszczyca K K, et al. Acute normobaric hypoxia does not affect the simultaneous exercise-induced increase in circulating BDNF and GDNF in young healthy men: a feasibility study[J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0224207.
- [18] 董男,孟军勤. 丁螺环酮联合哌罗匹隆治疗精神分裂症疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(3): 257-261.
- [19] 徐磊,蔡茜,王定祥,等. CPZ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.

(收稿日期: 2025-01-10)

(校对编辑: 翁佳鸿、姚丽娜)