

氯氮平联合阿立哌唑治疗难治性精神分裂症的疗效 及对患者糖脂代谢影响

王建刚

(河南省周口市第六人民医院精神科 周口 466000)

摘要:目的:分析难治性精神分裂症患者采用氯氮平联合阿立哌唑治疗临床效果。方法:选取 2018 年 2 月至 2020 年 6 月收治的 100 例难治性精神分裂症患者,根据随机分配原则将其分为常规组和研究组,每组 50 例。常规组采用单一氯氮平治疗,而研究组采用氯氮平联合阿立哌唑治疗,比较两组临床疗效、治疗前后糖脂代谢相关指标水平。结果:研究组治疗总有效率为 94.00%,高于常规组的 80.00%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后研究组空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)水平均明显低于常规组($P<0.05$)。结论:难治性精神分裂症患者采用氯氮平联合阿立哌唑治疗,能有效减轻其精神病症状,改善糖脂代谢,提高临床疗效。

关键词:难治性精神分裂症;氯氮平;阿立哌唑;糖脂代谢

中图分类号:R749.3

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.01.026

精神分裂症是一种严重的慢性精神疾病,主要由遗传、大脑结构异常、环境影响等因素导致^[1]。目前,临床治疗精神分裂症主要以抗精神病药物为主,目的在于控制疾病症状,延缓疾病持续恶性发展。经过多种药物治疗后,部分患者的精神分裂症状并未得到改善,在临床上被称为难治性精神分裂症^[2]。针对难治性精神分裂症,临床治疗难度相对较大,且长期使用药物治疗会影响患者血糖、血脂代谢及胰岛素水平,增加治疗难度。氯氮平是临床治疗精神分裂症常用药物,虽能在一定程度上减轻患者临床症状,但为了有效控制患者病情常采用大剂量用药,导致糖脂代谢异常,最终降低治疗效果^[3]。阿立哌唑是一种多巴胺和 5-羟色胺(5-HT)受体部分激动剂,能直接作用于下丘脑,改善患者糖脂代谢异常。基于此,本研究选取难治性精神分裂症患者为研究对象,分析难治性精神分裂症患者采用氯氮平联合阿立哌唑治疗临床效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2018 年 2 月至 2020 年 6 月我院收治的 100 例难治性精神分裂症患者,根据随机分配原则分为常规组和研究组,每组 50 例。常规组男 27 例,女 23 例;年龄 24~61 岁,平均(40.22±10.19)岁;病程 2~8 年,平均(4.86±2.13)年;体质指数 20~24 kg/m²,平均(22.68±1.12)

kg/m²。研究组男 29 岁,女 21 岁;年龄 23~60 岁,平均(40.18±10.15)岁;病程 2~9 年,平均(4.89±2.15)年;体质指数 21~24 kg/m²,平均(22.70±1.14) kg/m²。两组性别、年龄、病程、体质指数等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:符合《中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)》^[4]中精神分裂症相关诊断标准;使用过 3 种以上抗精神病药物,且每种药物治疗时间>2 个月,但精神病症状无明显缓解;阳性与阴性症状量表(PANSS)评分>60 分;患者及其家属对本研究目的、意义及相关措施等均已了解并已签署知情同意书。排除标准:合并严重躯体性疾病者;有药物滥用或酒精依赖史者;处于妊娠期或哺乳期女性;对氯氮平、阿立哌唑存在过敏史者。本研究已获得医院医学伦理委员会审批。

1.2 治疗方法 入组前,提醒两组患者停止目前所服用的抗精神类药物至少 2 周。常规组采用单一氯氮平片(国药准字 H32022963)治疗,口服,起始剂量为 50 mg/d,随后根据患者病情变化调整用药剂量,最大剂量为 400 mg/d。连续治疗 8 周。研究组采用氯氮平联合阿立哌唑片(国药准字 H20061304)治疗,氯氮平用药方法剂量与常规组一致,阿立哌唑口服,起始剂量为 5 mg/d,随后根据患者病情变化调整用药剂量,最大剂量为 20 mg/d。连续治疗 8 周。在治疗

期间,两组患者均禁止合用其他抗精神病药物、心境稳定剂、抗抑郁药物等,禁止使用电休克治疗。

1.3 观察指标 (1)比较两组临床疗效。疗效判定标准:治疗结束后进行评估。显效:患者临床症状消失,PANSS 评分降低 $\geq 50\%$;有效:患者临床症状明显改善,PANSS 降低 25%~49%;无效:患者的临床症状与治疗前无明显变化,PANSS 降低 $<25\%$ 。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)比较两组糖脂代谢相关指标。分别于治疗前、治疗后采集患者清晨空腹静脉血 5 ml,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,常规检测空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件分析处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验,计

数资料以%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 两组临床疗效比较 研究组治疗总有效率高于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]					
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
常规组	50	15 (30.00)	25 (50.00)	10 (20.00)	40 (80.00)
研究组	50	17 (34.00)	30 (60.00)	3 (6.00)	47 (94.00)
χ^2					4.33
<i>P</i>					<0.05

2.2 两组治疗前后糖脂代谢相关指标水平比较 两组治疗后 FPG、TC、TG、LDL 均低于治疗前,且研究组低于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后糖脂代谢相关指标水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)						
组别	<i>n</i>	时间	FPG	TC	TG	LDL
常规组	50	治疗前	5.15 $\pm$ 1.01	5.02 $\pm$ 0.98	2.08 $\pm$ 0.53	3.90 $\pm$ 0.67
研究组	50		5.17 $\pm$ 1.03	5.01 $\pm$ 0.97	2.06 $\pm$ 0.50	3.92 $\pm$ 0.68
<i>t</i>			0.07	0.04	0.14	0.10
<i>P</i>			>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
常规组	50	治疗后	4.82 $\pm$ 1.08*	4.71 $\pm$ 1.10*	1.72 $\pm$ 0.61*	2.57 $\pm$ 0.73*
研究组	50		4.21 $\pm$ 1.05*	4.09 $\pm$ 1.01*	1.23 $\pm$ 0.55*	2.04 $\pm$ 0.65*
<i>t</i>			2.02	2.08	2.98	2.71
<i>P</i>			<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

难治性精神分裂症为一种顽固、治疗难度大的精神疾病,常规治疗方案难以发挥作用。目前,非典型性抗精神病药在难治性精神分裂症患者中获得了广泛应用,而氯氮平为临床常见的非典型性抗精神病药,效果较为理想,但长期服用可引起患者糖脂代谢异常,影响治疗效果。因此,针对难治性精神分裂症,临床认为在用药方面切忌单一性,需根据患者实际情况加减药物。

阿立哌唑是一种喹啉酮衍生物,属于第三代非典型抗精神分裂药物。该药物与多巴胺、5-HT 等受体具有良好的亲和力,能有效调节兴奋的多巴胺神经元,促使神经递质动态平衡,进而缓解临床症状^[9]。氯氮平是一种多巴胺和 5-HT 拮抗剂,能有效减少多巴胺神经元放电,纠正神经系统紊乱,减轻相关症

状^[6]。将阿立哌唑与氯氮平联合应用,两者能发挥协同效应,提高抗精神病效果,使患者阳性症状和阴性症状得到有效减轻。本研究结果显示,研究组治疗总有效率为 94.00%,高于常规组的 80.00%。表明氯氮平联合阿立哌唑联合应用临床效果显著。难治性精神分裂症需长期使用抗精神病药物,且使用剂量较大,极易引起患者糖脂代谢异常,这可能与用药导致患者日常活动减少、食欲增加有关。治疗后研究组 FPG、TC、TG、LDL 均低于常规组。表明两药联合对难治性精神分裂症患者糖脂代谢的改善具有显著效果。这一研究结果与吴兴曲等^[7]研究结果基本相符,进一步说明氯氮平联合阿立哌唑能改善难治性精神分裂症患者的糖脂代谢。究其原因,氯氮平对机体 5-HT 亲和力更高,单一应用该药物,为了尽可能控制患者病情,会予以相对较大的剂量,而长期服用较

大剂量的氯氮平,则会影响患者体质量和糖脂代谢。将氯氮平和阿立哌唑联合应用,能有效提高药物抗精神病作用,使患者病情得到进一步控制,进而减少氯氮平使用剂量,减轻糖代谢异常^[9]。同时,患者体内血糖、血脂水平与胰岛素密切相关,若糖代谢异常,则会产生胰岛素抵抗,减弱胰岛素的降糖作用,导致游离脂肪酸过度产生,加快血脂合成。可见,糖脂代谢异常和胰岛素相互影响、相互作用。

精神分裂症患者都存在胰岛素抵抗现象,而胰岛素抵抗是导致糖脂代谢异常的关键,当机体发生胰岛素抵抗时,骨骼肌的糖利用减退,肝糖释放量会有所增加,脂肪组织不能再继续储存脂肪,大量脂肪酸释放入血,造成血脂、血糖和胰岛素水平异常增加,最终增加心血管疾病发生风险。难治性精神分裂症患者采用氯氮平联合阿立哌唑能有效改善胰岛素抵抗,当患者机体胰岛素抵抗缓解时,也能在一定程度上减少血脂合成,进而缓解糖脂代谢异常。

氯氮平具有较强的抗精神病作用,但也有比较明显的不良反应,其中最常见的是代谢综合征。由于精神分裂症患者需要长期服药,糖脂代谢异常容易导致代谢性疾病发生风险升高。氯氮平长期服用也会导致心脑血管疾病发生风险升高,影响患者预后,导致治疗费用增加^[9]。因此如何控制氯氮平引起的糖脂代谢异常成为临床研究的重要课题。阿立哌唑是一种新型药物,是喹诺酮衍生物,具有独特药理作用,与其他类型的抗精神病药物相比,对糖脂代谢无明显影响,临床实验显示其引起锥体外系不良反应发生率较少,不会诱发催乳素释放,镇静作用相对较弱,因此可以改善患者认知能力。目前该药物已经成

为欧美国家抗精神病治疗的一线药物,具有经济实惠、耐受性好等优势。氯氮平引起糖脂代谢紊乱主要与抗组胺效应、抗毒蕈碱效应有关,而阿立哌唑则无抗组胺、抗毒蕈碱作用,具有激动 5-羟色胺 1A 受体的作用,能够降低精神分裂症患者血糖水平^[10]。表明在氯氮平治疗基础上加用阿立哌唑,能够进一步强化患者临床疗效,减少对糖脂代谢影响,改善预后。

综上所述,在难治性精神分裂症患者中采用氯氮平联合阿立哌唑治疗,能有效减轻精神病性症状,改善糖脂代谢和胰岛素抵抗,提高临床疗效。

参考文献

[1]蔡正茂,黄连丹.阿立哌唑对精神分裂症患者的疗效及对糖脂代谢的影响[J].现代实用医学,2018,30(8):1037-1038.
[2]刘群,张琦.氯氮平联合阿立哌唑、利培酮对首发精神分裂症患者疗效、血清心肌酶谱、IL-13 及 TNF-α 的影响[J].检验医学与临床,2019,16(19):2844-2847.
[3]左文博,胡光华,刘欢欢.利培酮、阿立哌唑和氯氮平治疗精神分裂症患者的临床效果比较[J].四川解剖学杂志,2019,27(4):127-128.
[4]中华医学会精神病学分会.中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J].中华精神科杂志,2001,34(3):184-188.
[5]李斌,王赞,贾静静,等.氯氮平联合低剂量阿立哌唑对难治性精神分裂症患者体质量及糖脂代谢影响的随机、单盲、前瞻性研究[J].四川精神卫生,2017,30(4):328-332.
[6]翟媛媛,敖磊,党伟,等.氯氮平联合阿立哌唑、利培酮治疗难治性精神分裂症的临床疗效对比及对患者糖脂代谢水平的影响[J].国际精神病学杂志,2018,45(6):1005-1007.
[7]吴兴曲,贾婷,禹晓东,等.氯氮平联合阿立哌唑治疗难治性精神分裂症的临床效果及对糖脂代谢和胰岛素抵抗的影响[J].解放军医药杂志,2019,31(10):71-75.
[8]李晓红.阿立哌唑联合小剂量氯氮平对首发精神分裂症患者 PANSS 评分及并发症发生率的影响[J].数理医药学杂志,2018,31(10):1533-1534.
[9]杨柳,肖湘凌.阿立哌唑联合小剂量氯氮平治疗精神分裂症的临床效果及不良反应发生率影响观察[J].当代医学,2020,26(2):77-79.
[10]周聪,鄢传东,王鹏.氯氮平与阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效及对肝功能的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(5):517-519.

(收稿日期:2021-09-10)

+++++

(上接第 71 页)养对老年进展期胃癌患者术后恢复的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(5):955-959.
[3]中华医学会肠外肠内营养学会老年营养支持学组.中国老年患者肠外肠内营养应用指南(2020)[J].中华老年医学杂志,2020,39(2):119-132.
[4]钱传云.2018 ESPEN 重症临床营养指南解读[J].中华重症医学电子杂志(网络版),2019,5(4):384.
[5]施婉露.重症脑卒中患者早期肠内与肠外营养支持的效果比较[J].中国基层医药,2020,27(5):577-580.
[6]郝小蕊,赵昌盛.肠内和肠外营养支持对早期重症脑卒中患者血清 ALT、SCr 浓度变化及并发症的影响[J].山东大学学报(医学版),2019,57(3):80-84.

[7]孙秀丽.早期低热量肠内营养支持对重症脑出血锥颅术后患者营养状况及预后的影响[J].中国民康医学,2020,32(19):131-133.
[8]孙新建,李文军,马海洋,等.序贯性肠内营养与肠外营养对重症脑出血患者营养状况改善的比较研究[J].实用临床医药杂志,2020,24(6):126-129.
[9]Fuente LE,Redondo REM,Corral NG,et al.Ischaemic stroke in a post-surgical patient after replacement of a parenteral nutrition bag [J].Neurologia (English Edition),2020,35(5):341-343.
[10]Damas V,Bataille J,Boehm V,et al .Activity evaluation of a home parenteral nutrition expert center after the creation of an intestinal stroke centre.[J].Clinical Nutrition ESPEN,2020,40:525.

(收稿日期:2021-07-18)