

(1):29-34.

[3] GRUNDY S M, CLEEMAN J I, BAIREY N M, *et al.* Implication of recent trails for the national cholesterol education program adult treatment paneo III guideline[J]. *Circulation*, 2004,110(2):227-239.

[4] NIHAT K, YAKUP C, EMRULLAH B, *et al.* Use of ischেমamodified albumin in diagnosis of coronary artery disease[J]. *Coron Artery Dis*, 2007,18(8):633-637.

[5] PACKARD R R S, LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction[J]. *Clin Chem*, 2008,54(1):24-38.

[6] MADAMANCHI N R, VENDROV A, RUNGE M S. Oxidative stress and vascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005,25(1):29-38.

[7] DUARTE M M, ROCHA J B, MORESCO R N, *et al.* Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia[J]. *Clin Biochem*, 2009,42(7-8):666-671.

[8] ARMSTRONG E J, MORROW D A, SABATINE M S. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes, part I: introduction and cytokines[J]. *Circulation*, 2006,113(6):72-75.

[9] KASAP S, G NEN A, SENER D E, *et al.* Serum cardiac markers in patients with acute myocardial infarction: oxidative stress, C-reactive protein and N-terminal probrain natriuretic peptide[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2007,41(1):50-57.

[10] DEFILIPPI I C, YOON S, RO A, *et al.* Early detection of myocardial ischemia by a novel blood based biomarker: the kinetics of ischemia modified albumin[J]. *JACC*, 2003,41(SupplA):A340.

[11] BOGAVAC-STANOJEVIC N, JELIC-IVANOVIC Z, SPASOJEVIC K, *et al.* Lipid and inflammatory markers for the prediction of coronary artery disease: a multi-marker approach[J]. *Clin Biochem*, 2007,40(13-14):1000-1006.

[12] FERRONI P, BASILI S, DAVI G. New insights in the pathogenesis of prothrombotic state associated with hypercholesterolemia [J]. *Recenti Prog Med*, 2004,95(3):169-178.

[13] CHEN K, FEBBRAIO M, LI W, *et al.* A specific CD36-dependent signaling pathway is required for platelet activation by oxidized low-density lipoprotein[J]. *Circ Res*, 2008,102(12):1512-1519.

[14] WADHAM C, ALBANESE N, ROBERTS J, *et al.* High-density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity[J]. *Circulation*, 2004,109(17):2116-2122.

[15] MINEO C, DEGUCCI H, GRIFFIN J H, *et al.* Endothelial and antithrombotic actions of HDL[J]. *Circ Res*, 2006,98(11):1352-1364.

[16] ASSMANN G, GOTTO A M. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2004,109(Suppl1):8-14.

[17] PUC CETTI L, BRUNI F, BOVA G, *et al.* Role of platelets in tissue factor expression by monocytes in normal and hypercholesterolemic subjects. in vitro effect of cerivastatin[J]. *Int J Clin Lab Res*, 2000,30(3):147-156.

[18] CIPOLLONE F, MEZZETTI A, PORRECA E, *et al.* Association between enhanced soluble CD40L and prothrombotic state in hypercholesterolemia: effects of statin therapy [J]. *Circulation*, 2002,106(4):399-402.

## 齐拉西酮联合小剂量氯氮平治疗 难治性精神分裂症 30 例

任 列,朱毅平,孙菊水

(浙江省湖州市第三人民医院,湖州 313000)

**[摘要]** **目的** 探讨齐拉西酮联合小剂量氯氮平治疗难治性精神分裂症的疗效及安全性。**方法** 按随机分组法,将符合难治性精神分裂症条件的 60 例患者,分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组给予齐拉西酮 160 mg · d<sup>-1</sup>,氯氮平 150 mg · d<sup>-1</sup>。对照组给予氯氮平 500 mg · d<sup>-1</sup>。研究周期为 8 周。治疗前、治疗后第 2,4,8 周末评定阳性与阴性症状量表评分(PANSS)、不良反应量表评分(TESS)。治疗前后均测定血、尿常规;肝、肾功能;心、脑电图。**结果** 治疗 2 周后两组患者的 PANSS 总分、阳性症状分都明显下降(P<0.05)。治疗组阴性症状分第 2 周开始下降,对照组从第 4 周开始下降,提示治疗组对缓解阴性症状的作用更为迅速。第 8 周末两组临床痊愈率、有效率相当(P>0.05)。对照组嗜睡、流涎、便秘、头昏的出现率、脑电图异常率、体质量、体质量指数(BMI)增加要明显高于治疗组(P<0.01 或 P<0.05)。**结论** 小剂量氯氮平联合齐拉西酮和大剂量的氯氮平治疗难治性精神分裂症同样有效,而且不良反应相对较轻且少。

**[关键词]** 齐拉西酮;氯氮平;精神分裂症,难治性

**[中图分类号]** R971.41;R749.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2009)07-0872-03

精神分裂症是一种病因不明的重症精神疾病,有 30% ~ 60% 患者对药物治疗发生抵抗,治疗效果不理想,被称为难治性精神分裂症。氯氮平是治疗难治性精神分裂症最有效的抗精神病药物之一。单独使用氯氮平治疗难治性精神分裂症常

需要较高剂量,因其毒副作用增大(多),患者难以忍受或坚持治疗,导致治疗失败<sup>[1]</sup>。齐拉西酮为新型非典型抗精神病药,能有效地改善精神分裂症患者的阳性症状和阴性症状,而且不良反应轻微。2007 年 6 月 ~ 2008 年 6 月,笔者用较高剂量氯氮

平作为对照,使用齐拉西酮联合小剂量氯氮平来评价难治性精神分裂症的疗效及安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 我院住院难治性精神分裂症患者 60 例。入组标准:①符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第 3 版(CCMD-3)精神分裂症诊断标准<sup>[2]</sup>。②满足 Conley 提出的难治性精神分裂症条件<sup>[3]</sup>,近 5 a 内用过 >2 种化学类别不同的抗精神病药物,折合氯丙嗪剂量  $\geq 600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,每种药物连续应用时间 >6 周,疗效极差或无效;社会适应功能不良,阳性与阴性症状量表(PANSS)总分 >60 分<sup>[4]</sup>。③排除严重的躯体、脑器质性疾病及乙醇、药物滥用史,妊娠、哺乳期妇女。④经我院伦理委员会同意,全体参加者(治疗组和对照组)均签署书面知情同意书。⑤入组患者血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心电图、脑电图检查正常。采用随机分组法,将入选患者随机分成两组。治疗组 30 例,男 11 例,女 19 例;年龄 22~61(36.3 ± 10.8)岁;病程(83.8 ± 21.2)个月;住院 2~5(2.5 ± 2.5)次。对照组 30 例,男 14 例,女 16 例;年龄 25~60(37.5 ± 11.2)岁,病程(85.2 ± 20.8)个月;住院 2~5(2.4 ± 2.7)次。两组患者的性别、年龄、病程、住院次数等比较差异无显著性( $P > 0.05$ ),资料具有可比性。

**1.2 治疗方法** 研究周期为 8 周,两组治疗前先用安慰药清洗 1 周。治疗组给予齐拉西酮(江苏恩华药业,批准文号:国药准字 H20061142),起始剂量为  $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,氯氮平(江苏恩华药业,批准文号:国药准字 H32022963),起始剂量为  $25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,根据患者的具体情况在 2 周内将齐拉西酮增加到  $160 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,氯氮平  $150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。对照组氯氮平起始剂量为  $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,按患者的具体情况在 2 周内将氯氮平增加到  $500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。治疗期间不合用其他抗精神病药,严重失眠或有锥体外系反应者酌情给予苯二氮口类药物或抗胆碱类药物。

**1.3 观察指标** 由 1 名精神科副主任及 1 名精神科主治医师对患者进行确诊,疗前、疗后第 2,4,8 周末分别由两名高年制主治医师交叉对患者进行 PANSS、不良反应量表(TESS)评定。各量表事先一致性检验  $\kappa = 0.86 \sim 0.88$ 。治疗前及治疗后的第 8 周查脑电图,测体质量,计算体质量指数(BMI)。治疗前及治疗后每周检查血常规;治疗前及治疗后第 4,8 周末测查生殖激素、肝功能、肾功能;治疗后第 4,8 周末测查氯氮平血药浓度及去甲氯氮平血药浓度;尿常规;心电图。

**1.4 疗效判定标准** 以 PANSS 总减分率评定疗效: PANSS 总减分率  $\geq 75\%$  为痊愈,  $50\% \sim 75\%$  为显效,  $25\% \sim 50\%$  为有效,  $< 25\%$  为无效<sup>[5]</sup>。

**1.5 统计学方法** 治疗前后的数据用 SPSS11.0 统计软件包进行  $\chi^2$  及  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 2 结果

**2.1 量表评分** 结果见表 1。表 1 提示:两组患者治疗前

PANSS 总分、阳性症状分、阴性症状分及精神病理评分差异无显著性( $P > 0.05$ ),显示两组患者精神症状的严重程度处于相同的水平。两组患者在治疗的第 2 周开始 PANSS 总分、阳性症状分都出现显著性下降,差异有显著性或极显著性( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。治疗组阴性症状分第 2 周开始下降,对照组从 4 周开始下降,差异有显著性或极显著性( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。提示治疗组对缓解阴性症状的作用更为迅速。两组患者在治疗的第 4 周一般精神病理症状才开始得到有效的缓解,差异有显著性或极显著性( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

表 1 两组患者治疗前后 PANSS 评分比较

组别与时间	例数	总分	阳性症状	阴性症状	精神病理
治疗组	30				
治疗前		89.5 ± 14.7	24.2 ± 7.5	24.6 ± 6.4	40.3 ± 8.2
治疗后 2 周		77.6 ± 12.2 <sup>*1</sup>	18.6 ± 6.1 <sup>*1</sup>	21.1 ± 5.6 <sup>*2</sup>	37.5 ± 7.6
治疗后 4 周		65.1 ± 11.5 <sup>*1</sup>	15.4 ± 5.1 <sup>*2</sup>	17.2 ± 4.0 <sup>*1</sup>	32.2 ± 6.3 <sup>*1</sup>
治疗后 8 周		49.4 ± 10.7 <sup>*1</sup>	11.0 ± 3.9 <sup>*1</sup>	11.3 ± 2.8 <sup>*1</sup>	27.1 ± 5.6 <sup>*1</sup>
对照组	30				
治疗前		89.1 ± 16.4	24.3 ± 8.3	24.4 ± 6.6	40.4 ± 8.2
治疗后 2 周		76.4 ± 14.8 <sup>*1</sup>	17.2 ± 5.7 <sup>*1</sup>	21.6 ± 3.9	37.7 ± 6.2
治疗后 4 周		64.6 ± 12.3 <sup>*1</sup>	13.4 ± 3.6 <sup>*1</sup>	17.5 ± 3.1 <sup>*1</sup>	34.0 ± 5.9 <sup>*2</sup>
治疗后 8 周		48.3 ± 6.6 <sup>*1</sup>	9.8 ± 2.2 <sup>*1</sup>	12.4 ± 2.9 <sup>*1</sup>	26.3 ± 5.0 <sup>*1</sup>

与治疗前比较, \*<sup>1</sup> $P < 0.01$ , \*<sup>2</sup> $P < 0.05$

**2.2 临床疗效** 两组临床疗效比较见表 2。

表 2 两组临床疗效比较

组别	例数	痊愈		显著进步		进步		无效		总有效率/ %
		例	%	例	%	例	%	例	%	
治疗组	30	8	26.7	5	16.7	6	20.0	11	36.7	63.3
对照组	30	7	23.3	5	16.7	8	26.7	10	33.3	66.7

**2.3 体质量和 BMI** 治疗组治疗前体质量平均(58.1 ± 10.2) kg, BMI 平均(26.2 ± 8.4);治疗后体质量平均(59.4 ± 6.1) kg, BMI 平均(26.9 ± 4.3)。对照组治疗前体质量平均(58.6 ± 10.4) kg, BMI 平均(26.7 ± 5.8);治疗后体质量平均(63.2 ± 5.2) kg, BMI 平均(29.5 ± 5.1)。治疗组治疗前后体质量、BMI 虽然都有所增加,但差异无显著性( $P > 0.05$ )。对照组治疗前后体质量、BMI 增加明显,差异均有显著性(均  $P < 0.05$ )。两组治疗前体质量、BMI 比较差异无显著性( $P > 0.05$ )。治疗后对照组的体质量、BMI 都比治疗组增加,差异均有显著性(均  $P < 0.05$ )。

**2.4 血药浓度** 两组氯氮平和去甲氯氮平血药浓度见表 3。从表 3 可以看出对照组的血药氯氮平浓度、去甲氯氮平浓度均高于治疗组,差异有极显著性( $P < 0.01$ )。

**2.5 生殖激素比较** 两组治疗前后生殖激素比较见表 4,治疗前、后两组患者生殖激素中各个项目都有所增高,但是组内及组间比较均差异无显著性(均  $P > 0.05$ )。

**2.6 不良反应** 结果见表 5。对照组患者嗜睡、流涎、便秘、头昏的出现率要明显高于治疗组,均差异有极显著性(均  $P < 0.01$ )。治疗组患者静坐不能的出现率高于对照组,但差异无显著性( $P > 0.05$ )。其他观察到的不良反应两组之间均差异无显著性(均  $P > 0.05$ )。治疗组脑电图异常 2 例,对照组 7 例,对照组脑电图异常率高于治疗组,差异有显著性(均  $P < 0.05$ )。

[收稿日期] 2008-11-27

[作者简介] 任 列(1975-),女,浙江湖州人,主治医师,硕士,从事精神药理学研究及精神分裂症治疗。电话:(0)13857292680, E-mail:ljf@mizuda.net。

表3 两组患者氯氮平血药浓度及去甲氯氮平浓度比较  $\bar{x} \pm s$

组别	例数	氯氮平		去甲氯氮平	
		4周末	8周末	4周末	8周末
治疗组	30	285 ± 58 <sup>*1</sup>	251 ± 49 <sup>*1</sup>	22 ± 62 <sup>*1</sup>	135 ± 52 <sup>*1</sup>
对照组	30	472 ± 108	506 ± 97	184 ± 66	169 ± 57

与对照组比较, <sup>\*1</sup>P < 0.01

### 3 讨论

氯氮平不仅对精神分裂症的阳性症状有效,同样能有效地

改善精神分裂症的阴性症状,几乎不引起锥体外系不良反应。因此,氯氮平被公认为是治疗难治性精神分裂症最有效的药物之一。齐拉西酮通过对中枢神经系统的多巴胺 D<sub>2</sub>受体(DA- D<sub>2</sub>R)、5羟色胺-2A受体(5-HT<sub>2</sub>A-R)、5羟色胺-2C受体(5-HT<sub>2</sub>C-R)及5羟色胺-1B/1D受体(5-HT<sub>1</sub>B/1D-R)等联合阻断,发挥强大的抗精神分裂症阳性症状、阴性症状作用。而且发生锥体外系不良反应的概率小,是一种新近应用于临床的新

表4 两组患者治疗前后生殖激素比较  $\bar{x} \pm s$

项目	例数	E <sub>2</sub> /	FSH/	LH/	TESTO/	PRL/
		(pg · mL <sup>-1</sup> )	(mU · mL <sup>-1</sup> )	(mU · mL <sup>-1</sup> )	(nmol · mL <sup>-1</sup> )	(ng · mL <sup>-1</sup> )
治疗组	30					
治疗前		29.3 ± 4.2	17.1 ± 5.5	11.3 ± 6.1	16.2 ± 6.9	19.3 ± 6.5
4周末		31.1 ± 4.0	18.2 ± 4.9	12.1 ± 5.8	17.3 ± 6.4	18.9 ± 6.1
8周末		31.8 ± 4.4	18.4 ± 4.6	12.5 ± 4.9	17.7 ± 6.9	19.1 ± 7.0
对照组	30					
治疗前		30.3 ± 5.4	18.3 ± 4.8	12.8 ± 5.7	17.8 ± 5.5	20.1 ± 5.9
4周末		31.8 ± 4.2	18.8 ± 4.7	12.4 ± 5.2	17.6 ± 5.9	20.1 ± 6.3
8周末		31.3 ± 4.5	18.7 ± 4.2	12.3 ± 5.8	18.1 ± 6.2	21.0 ± 8.4

表5 两组患者不良反应比较

组别	例数	失眠	嗜睡	头晕	恶心 呕吐	流涎	肌紧张	震颤	静坐 不能	心电图 异常	白细胞 减少	便秘	肝功能异常 (ALT)
治疗组	30	2	3	2	2	3	1	3	5	8	2	10	3
对照组	30	0	15	9	3	21	0	1	1	11	3	22	3

型非典型抗精神病药<sup>[5]</sup>。本研究发现,小剂量氯氮平联合齐拉西酮组(治疗组)与单一大剂量氯氮平组(对照组),在治疗的第2周开始 PANSS 总分、阳性症状得分两组都开始显著性下降。阴性症状得分治疗组第2周开始下降,对照组从4周开始下降。提示小剂量氯氮平联合齐拉西酮对精神分裂症阴性症状的改善作用更迅速。这可能和齐拉西酮的强 5-HT<sub>2</sub>A-R 亲和性,及对 DA- D<sub>2</sub>R 弱亲和性的比值有关<sup>[5,6]</sup>。一般精神病理症状两组患者在治疗第4周开始同步下降。治疗第8周末两组临床痊愈率、临床总有效率差异无显著性。显示小剂量氯氮平联合齐拉西酮和大剂量氯氮平治疗难治性精神分裂症疗效相当。从治疗过程中出现的不良反应来看,对照组患者的嗜睡、流涎、便秘、头昏的出现率要明显高于治疗组。对照组脑电图异常率高于治疗组。这可能和对照组的血浆氯氮平浓度、去甲氯氮平浓度远高于治疗组有关。治疗组患者静坐不能的出现率稍高于对照组,显示齐拉西酮有锥体外系不良反应发生,由于本研究的样本较小,有待于扩大样本作进一步的研究。此外,对照组患者在治疗第8周体质量、BMI 都比治疗组增加。提示大剂量的氯氮平可能更使患者的体质量、BMI 增加。体质量、BMI 的增加除和氯氮平时间有密切相关外,是否还和氯氮平的剂量有关,这还有待于深入研究。本研究显示,在短期的治疗中,小剂量氯氮平联合齐拉西酮和大剂量的氯氮平对生殖激素中各个项目虽然都有所增高,但均无统计学意义(P > 0.05)。这和文献报道一致<sup>[7,8]</sup>。通过本研究,笔者认为,小剂量氯氮平联合齐拉西酮和大剂量的氯

氮平治疗难治性精神分裂症同样有效,而且不良反应相对较轻(少),可有效地避免(防止)长期大剂量应用氯氮平所导致的体质量、BMI 增加。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.07.022

#### [参考文献]

- [1] 沈渔邨. 精神病学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2002:674-677.
- [2] 中华医学会精神科分会. 中国精神疾病分类与诊断标准第3版修订版[M]. 山东:山东科学技术出版社,2001:75-76.
- [3] 汤宜朗,姜佐宁. 氯氮平治疗难治性精神分裂症的疗效及相关因素[J]. 中华精神科杂志,1997,30:162.
- [4] 朱庆元. 非典型抗精神病新药齐拉西酮[J]. 世界临床药物,2004,25(4):225
- [5] 封宇飞,雷静,吕俊玲,等. 新型非典型抗精神病药齐拉西酮[J]. 中国新药杂志,2003,12(10):817-820.
- [6] SIMPSON, GEORGE M. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder [J]. *Am J Psych*,2004,161(10):1837-1847.
- [7] 李小莲,陆小兵,郑胜云. 奥氮平与齐拉西酮治疗 SP 的对照研究[J]. 精神医学杂志,2007,(3):103-105.
- [8] HARVEY P D, BOWIE C R. Ziprasidone: efficacy, tolerability, and emerging data on wide-ranging effectiveness [J]. *Expert Opin Pharmacother*,2005,6(2):337.