

氨磺必利对不同亚型精神分裂症的治疗效应

刘舜华 李礼博

【摘要】目的 探讨氨磺必利对不同亚型精神分裂症治疗效应的差异。方法 将 150 例符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(CCMD-3) 诊断标准的首发住院精神分裂症患者按临床亚型和阳、阴性症状分型(分别为 I 型和 II 型)进行分组,全部根据临床用药原则结合病情给予氨磺必利治疗,第一天 200mg/d,第二天 300mg/d,第三、四天 300~400mg/d,第五天起根据病情及用药后的感受调整剂量至 400~1000mg/d,分 2 次服用,观察 8 周。于治疗前及治疗第 1、4、8 周末采用阳性与阴性症状量表(PANSS)评定各时点的病情,按四级临床疗效标准评定治疗第 8 周末的疗效,比较不同亚型之间 PANSS 总分减分率、剂量、疗效的差异。结果 4 周末和 8 周末不同亚型患者的 PANSS 总评分均低于治疗前($P < 0.01$)。治疗 1 周末偏执型、未定型、青春型和 I 型患者的 PANSS 总评分低于治疗前($P < 0.05$ 或 0.01)。治疗第 1、4、8 周末 PANSS 减分率偏执型组高于紧张型组、I 型组高于 II 型组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。不同亚型之间 8 周末的疗效和显效率差异无统计学意义($P > 0.05$)。但氨磺必利的平均等效用量以偏执型和 I 型较高,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。结论 氨磺必利对各亚型精神分裂症患者均有较好的效果,需根据患者的亚型特点调整个体化的治疗剂量。

【关键词】 精神分裂症; 临床亚型; 氨磺必利; 疗效

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.02.015

Study on the treatment effects of amisulpiride on different subtypes of schizophrenia

LIU Shun-hua LI Li-bo

The third people's hospital of Meizhou, Meizhou 514089, China

【Abstract】Objective To study on the treatment effects of amisulpiride on different subtypes of schizophrenia. **Methods** Totally 150 cases of first-episode schizophrenic inpatients who met criteria for schizophrenia as defined by the Chinese Classification of Mental Disorders - third edition (CCMD-3) were grouped according to clinical subtype and positive and negative symptoms types. All of them were treated with appropriate dose amisulpiride 200mg/d on the first day, and the next day 300mg/d, 300~400mg/d third day, fifth day, according to the illness and felt after adjusting the dose of medication to 400~1000mg/d, divided into 2 doses. They were treated based on the principles of clinical medicine and illness conditions for 8 weeks. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was tested before treatment and 1, 4, and 8 weeks after treatment. The curative effects of 8 weeks' treatment were evaluated according to four levels of clinical efficacy criteria. The differences of PANSS total score deduction rate, dosage and curative effects were compared among different subtypes. **Results** After 4 and 8 weeks of treatment, PANSS total scores of different subtypes were significantly lower than those before treatment ($P < 0.01$). In first week of treatment, the total scores of PANSS in paranoid, undifferentiated, hebephrenic type and type I showed significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$ or 0.01). PANSS total score deduction rates of 1, 4, 8 weeks' treatment showed higher in paranoid type group than in catatonic type group, and in type I than in type II group. The differences were statistically significant ($P < 0.01$). The differences of efficacy and curation rates of 8 weeks' treatment were not statistically significant among different subtypes ($P > 0.05$). But the average doses of amisulpiride in paranoid type and type I were markedly higher, the differences were statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** Amisulpiride has better effects on the subtypes of schizophrenia patients. It's important to adjust individual therapeutic doses according to subtypes' characteristics.

【Key words】 Schizophrenia; Clinical subtype; Amisulpiride; Efficacy

精神分裂症有多种不同亚型,是一组异质性精神疾病,不同的亚型有其不同的精神症状特点及临床相,在治疗上也需要区别对待^[1]。尽管不同的

抗精神病药对精神分裂症多数亚型有一定的效果,但每种抗精神病药是否对不同亚型患者都有相同的治疗效应?这是近年来国内外研究和争论的焦点,也是精神科医生关心的问题。氨磺必利是非典型抗精神病药之一,它对不同亚型精神分裂症的治疗效应有何特点,未见专题报道,故此开展本研究,为临床

作者单位: 514089 广东省梅州市第三人民医院

积累资料。

1 对象与方法

1.1 对象 为 2014 年 1 月 - 11 月在梅州市第三人民医院住院的首发精神分裂症患者 150 例, 入组标准: ①符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disease, third edition, CCMD-3) [2] 精神分裂症诊断标准; ②阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [3] 评分 ≥ 60 分; ③首次发病, 年龄 18 ~ 60 岁; ④入组前 3 天未用过抗精神病药, 已用药者予 3 天安慰剂冲洗期; ⑤研究期间以氨磺必利单一用药, 失眠焦虑者可 1 周内短期合用苯二氮草类药物; ⑥患者及家属对本研究知情同意并签署书面知情同意书。排除标准: ①伴严重躯体疾病、脑器质性疾病或药物依赖; ②有氨磺必利药物过敏史; ③妊娠或哺乳期妇女。考虑到临床上青春型和紧张型例数较少的事实, 为满足本研究各亚型组对样本量的要求, 在入组后期只把青春型和紧张型的病例入组。本研究经梅州市第三人民医院医学伦理委员会同意。

1.2 临床类型及阴阳性分型标准 以 CCMD-3 精神分裂症及其临床亚型的诊断标准划分临床亚型, 包括偏执型、未定型、青春型、紧张型、其它型。以 N Andreason 阴阳性症状分型的诊断标准划分 I、II 型和混合型, 即按“突出症状群”及其组合分为三型: I 型以阳性症状为突出者, II 型以阴性症状为突出者; 混合型为阴阳性症状均突出或均不突出者。

1.3 治疗方法 入组对象给予氨磺必利(Amisulpride, 帕可 齐鲁制药有限公司生产 0.2g/片, 3110151LL) 治

疗, 第一天 200mg/d, 第二天 300mg/d, 第三、四天 300 ~ 400mg/d, 第五天起, 根据病情及用药后的感受调整剂量至 400 ~ 1000mg/d, 分二次服用, 达有效剂量后稳定剂量维持治疗, 观察 8 周。

1.4 疗效评定 于治疗前及治疗第 1、4、8 周末分别进行 PANSS 评定, 采用晤谈与观察相结合的方法, 由经培训的一名主管医师和一名心理科医师, 根据患者家属的反映和询问及对病人的观察评定, 按症状严重程度从无症状到极重分别按 1 ~ 7 评分。PANSS 减分率 = (治疗前评分 - 治疗后评分) \div (治疗前评分 - 30) $\times 100\%$; 治疗第 8 周末的疗效按四级临床疗效标准进行评定, 痊愈: PANSS 减分率 $\geq 75\%$, 精神症状完全消失, 对症状有自知力; 显著进步: PANSS 减分率为 74% ~ 50%, 精神症状大部分消失, 对症状有部分自知力; 进步: PANSS 减分率为 49% ~ 25%, 精神症状部分减轻, 自知力肤浅; 无效: PANSS 减分率 $< 25\%$, 精神症状基本存在, 对症状无自知力。

1.5 统计方法 应用 SPSS12.0 软件包进行分析, 比较治疗过程中不同亚型之间量表评分的差异以及 8 周末疗效的差异, 计数资料用 χ^2 检验, 计量资料用重复测量方差分析和配对 t 检验, 疗效比较采用 Ridit 分析。以 $P < 0.05$ 认为有差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同亚型精神分裂症患者的一般资料比较 精神分裂症不同亚型患者组间的脱落率、平均年龄、性别构成、婚姻状况、受教育程度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 不同亚型精神分裂症患者一般资料比较

分 型	脱落例数 (脱落率%)	实际完成	年龄(岁)	男性	女性	已婚	未婚	受教育 年限(年)
偏执型($n=64$)	5(7.8)	59	34.9 \pm 11.3	32	27	25	34	9.3 \pm 2.5
未定型($n=36$)	3(8.3)	33	31.8 \pm 9.6	18	15	14	19	9.1 \pm 2.9
青春型($n=21$)	3(14.3)	18	32.4 \pm 10.7	10	8	7	11	7.7 \pm 2.4
紧张型($n=15$)	2(13.3)	13	33.1 \pm 10.4	7	6	6	7	9.3 \pm 3.1
其它型($n=14$)	2(14.3)	12	31.7 \pm 9.5	7	5	5	7	9.6 \pm 1.9
F/χ^2	1.35		3.41		0.08		0.17	3.09
P	> 0.05		> 0.05		> 0.05		> 0.05	> 0.05

续表 1:

I 型(<i>n</i> = 75)	6(8.0)	69	32.9 ± 9.7	39	30	32	37	10.6 ± 2.8
II 型(<i>n</i> = 34)	4(11.8)	30	34.8 ± 10.3	16	14	12	18	9.2 ± 2.6
混合型(<i>n</i> = 41)	5(12.2)	36	32.3 ± 10.4	19	17	13	23	8.9 ± 2.4
<i>F/χ</i> ²	0.67		0.46	0.17		1.11		3.25
<i>P</i>	>0.05		>0.05	>0.05		>0.05		>0.05

2.2 不同亚型患者 PANSS 总评分及减分率比较
不同亚型患者治疗 4 周末和 8 周末的 PANSS 总评分均低于治疗前(*P* < 0.01),偏执型、未定型、青春型和 I 型患者治疗 1 周末的 PANSS 总评分已开始

低于治疗前(*P* < 0.05 或 0.01); 治疗第 1、4、8 周末 PANSS 减分率偏执型组高于紧张型组、I 型组高于 II 型组,差异均有统计学意义(*P* < 0.01)。见表 2。

表 2 不同亚型患者治疗过程中 PANSS 总评分及减分率比较($\bar{x} \pm s$, 分)

分型	例数	PANSS						
		治疗前	1 周末	减分率(%)	4 周末	减分率(%)	8 周末	减分率(%)
偏执型	59	82.6 ± 17.3	68.5 ± 13.4 ^a	26.8 ± 7.5	53.7 ± 10.3 ^a	54.9 ± 11.3	40.7 ± 9.6 ^a	79.7 ± 18.1
未定型	33	82.3 ± 15.8	71.6 ± 14.2 ^a	20.5 ± 6.8	55.2 ± 10.6 ^a	51.8 ± 10.5	42.4 ± 9.8 ^a	76.3 ± 16.7
青春型	18	83.7 ± 16.4	72.3 ± 14.6 ^b	21.2 ± 6.3	57.6 ± 11.2 ^a	48.6 ± 11.2	44.1 ± 10.2 ^a	73.7 ± 16.3
紧张型	13	79.2 ± 15.6	73.8 ± 13.7	11.0 ± 5.1	59.3 ± 10.9 ^a	40.4 ± 10.8	41.5 ± 9.6 ^a	76.6 ± 17.8
其它型	12	80.5 ± 14.9	71.7 ± 12.5	17.4 ± 5.6	58.8 ± 10.4 ^a	43.0 ± 11.4	43.9 ± 10.4 ^a	72.5 ± 16.9
<i>F/χ</i> ²		0.72	1.93	62.45	3.54	21.19	1.90	1.81
<i>P</i>		>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05

分型	例数	PANSS						
		治疗前	1 周末	减分率(%)	4 周末	减分率(%)	8 周末	减分率(%)
I 型	69	85.3 ± 17.6	69.6 ± 15.9 ^a	28.4 ± 7.2	55.2 ± 13.6 ^a	54.4 ± 17.2	40.3 ± 12.4 ^a	81.4 ± 22.3
II 型	30	77.9 ± 15.8	72.5 ± 14.2	11.3 ± 4.7	57.0 ± 14.2 ^a	43.6 ± 14.8	44.9 ± 11.5 ^a	68.9 ± 20.7
混合型	36	80.1 ± 16.5	71.7 ± 14.6	16.8 ± 5.4	55.8 ± 13.9 ^a	48.5 ± 15.0	42.9 ± 11.2 ^a	74.3 ± 21.9
<i>F/χ</i> ²		3.41	1.65	158.62	0.37	9.96	3.31	7.54
<i>P</i>		>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

注: 各亚型治疗后分别与治疗前比较, 经配对 *t* 检验, ^a*P* < 0.01, ^b*P* < 0.05。

2.3 氨磺必利的平均剂量及 8 周末疗效比较
不同亚型之间 8 周末的疗效和显效率差异无统计学意义(*P* > 0.05), 在同等疗效下, 各亚型两两比较, 经 *t*

检验, 氨磺必利的平均用量以偏执型和 I 型较高, 差异均有统计学意义(*P* < 0.01)。见表 3。

表 3 氨磺必利的平均剂量及 8 周末疗效比较 [*n*(%)]

分型	例数	氨磺必利 剂量 (mg/d)	疗效				显效率
			痊愈	显著进步	好转	无效	
偏执型	59	697.5 ± 102.6 ^a	20(33.9)	30(50.8)	9(15.3)	0(0.0)	50(84.7)
未定型	33	621.3 ± 108.2	9(27.3)	16(48.5)	8(24.2)	0(0.0)	25(75.8)
青春型	18	603.2 ± 104.5	6(33.3)	8(44.4)	4(22.2)	0(0.0)	14(77.8)
紧张型	13	504.9 ± 105.0	4(30.8)	7(53.8)	2(15.4)	0(0.0)	11(84.6)
其它型	12	205.1 ± 55.2	3(25.0)	5(41.7)	3(25.0)	1(8.3)	8(66.7)
<i>F/Ridit</i>		16.37	0.53	-	-	-	2.76
<i>P</i>		<0.01	>0.05	-	-	-	>0.05

续表 3:

分型	例数	氨磺必利 剂量(mg/d)	疗效				显效(显效率)
			痊愈	显著进步	好转	无效	
I 型	69	675.3 ± 114.3 ^b	25(36.2)	33(47.8)	11(15.9)	0(0.0)	58(84.1)
II 型	30	204.1 ± 60.8	7(23.3)	13(43.3)	9(30.0)	1(3.3)	20(66.7)
混合型	36	621.3 ± 104.5	10(27.8)	20(55.6)	6(16.7)	0(0.0)	30(83.3)
F/Ridit		23.16	1.18	-	-	-	4.29
P		<0.01	>0.05	-	-	-	>0.05

注: 偏执型与其它各亚型两两比较, 经 t 检验, ^a $P < 0.01$; I 型与 II 型、混合型两两比较, 经 t 检验, ^b $P < 0.01$ 。

3 讨 论

循证医学显示: 非典型抗精神病药氨磺必利对精神分裂症患者的疗效显著优于传统抗精神病药及其它非典型抗精神病药^[4-5], 非典型抗精神病药弥补了传统抗精神病药的不足, 对多数亚型有效, 但不同亚型患者是否有相同的治疗效应或是否需要不同的剂量? 本研究发现, 经氨磺必利治疗 4 周末和 8 周末, 各亚型之间的 PANSS 总评分低于治疗前, 尽管治疗第 1、4、8 周末 PANSS 减分率偏执型组高于紧张型组、I 型组高于 II 型组, 但氨磺必利治疗 8 周末的疗效和显效率各亚型之间有差异并无统计学意义, 本研究结果发现, 各亚型两两比较, 经 t 检验, 偏执型的氨磺必利剂量高于其它各型, I 型高于 II 型和混合型, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 支持在同等疗效的背景下以偏执型和 I 型需要较高的氨磺必利剂量的观点^[4, 6-7], 也与文献报道基本相符^[7-8]。

氨磺必利良好的疗效与其独特的药理特性有关, 氨磺必利对 D_2 、 D_3 有高度选择的亲和性, 氨磺必利具有双重作用机制^[9-10], 第一, 低剂量时(50 ~ 300mg/d) 就可以作用在中脑 - 额叶通路的突触前膜上, 阻断突触前多巴胺受体, 增加多巴胺的分泌, 主要控制阴性症状, 适应于以淡漠、退缩等阴性症状为主的患者, 如 II 型、紧张型、单纯型等; 第二, 高剂量时(600 ~ 1000mg/d) 作用在中脑 - 边缘通路的突触后膜上, 阻断突触后多巴胺受体, 抑制多巴胺传导信号, 主要控制阳性症状, 适应于以兴奋躁动、幻觉妄想等阳性症状为主的急性发作(包括重度和复发性) 患者, 如 I 型、偏执型、青春型等。氨磺必利对除多巴胺受体以外的受体没有显著的亲和性, 因此引起的副作用更少。本研究提示: 氨磺必利对精神分裂症不同亚型需要滴定不同的治疗剂量以期达到较好的临床效果, 尽管对各亚型的疗效未发现统计学差异, 但临床上仍需根据病情和亚型特点调整个

体化的治疗剂量。

影响本研究结果准确性的因素较多, 包括是否严格亚型诊断标准、量表评定的准确性和一致性、联合用药的控制、调整滴定剂量的快慢、时点的血药浓度、服药依从性的差异、病程的长短、各亚型入组样本量的要求等因素。本研究部分亚型样本量太小可能对结果分析有一定的影响; 其次, 本研究未能测定患者时点的血药浓度, 但本研究作为前瞻性设计的对照研究, 研究结果仍有较好的代表性和临床适用性, 对临床各亚型用药仍有一定的参考价值。一般而言, 病程长的患者疗效较差, 本研究没有控制各种亚型病程的差别, 这是一个重要疏漏, 对研究结果可能有一定的影响, 有待今后扩大样本进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 舒良. 精神分裂症防治指南 [M]. 北京: 北京大学出版社, 2007: 125.
- [2] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准 (CCMD-3) [M]. 3 版. 济南: 山东科技出版社, 2001: 75-78.
- [3] 何燕玲, 张明园. 阳性和阴性症状量表 (PANSS) 及其应用 [J]. 临床精神医学杂志, 1997, 7(6): 353-354.
- [4] 易峰, 蒋幸衍, 赵幸福, 等. 氨磺必利治疗精神分裂症阴性症状的疗效与安全性 Meta 分析 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2013, 22(9): 833-837.
- [5] 吴国伟, 张程赫. 氨磺必利与氯氮平对首发精神分裂症患者社会功能的影响 [J]. 临床心身疾病杂志, 2014, 20(5): 35-37.
- [6] 林涌超, 欧文前, 李凌恩, 等. 氨磺必利与氯氮平对阴性症状为主的精神分裂症患者临床疗效及生活质量的对照研究 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2012, 21(8): 705-708.
- [7] 刘林晶, 刘家洪, 唐伟, 等. 氨磺必利与利培酮治疗首发精神分裂症疗效和安全性对照研究 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(4): 249-252.
- [8] 孙霞, 杨建立. 氨磺必利与奥氮平治疗急性期精神分裂症的疗效分析 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21(3): 292-293, 296.
- [9] 龙青春, 张玉竹, 龙海睿. 精神科常用药物的联用与辅用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 32-33.
- [10] 孙淑云, 辛淑芹, 赵玉萍. 氨磺必利与利培酮治疗青少年精神分裂症的对照研究 [J]. 精神医学杂志, 2014, 27(4): 281-283.

(收稿日期: 2015-01-12)