

## 4种第二代抗精神病药物治疗精神分裂症急性期的临床观察<sup>Δ</sup>

赵晶媛\*, 黄光彪, 顾小静, 艾小青, 杨淑珍, 华婷婷, 吕路线<sup>#</sup>(新乡医学院第二附属医院/河南省精神卫生中心, 河南新乡 453002)

中图分类号 R749.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)20-2790-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.20.17

**摘要** 目的:考察4种第二代抗精神病药物治疗精神分裂症急性期的临床疗效及不良反应。方法:将159例精神分裂症患者按照随机数字表法分为利培酮组(40例)、奥氮平组(40例)、阿立哌唑组(39例)和齐拉西酮组(40例),每组患者按常规用法用量给予对应的药物,进行为期6周的临床研究。治疗前和治疗2、4、6周末采用阳性与阴性症状量表对各组患者的精神状况进行评定;同时进行血糖、血脂、泌乳素等代谢和生物学指标检测;并采用锥体外系副反应量表、静坐不能评定量表、精神性不良反应量表评定不良反应。结果:共计137例患者完成研究。利培酮组和奥氮平组对精神症状的控制,尤其是对阳性症状的控制起效快于阿立哌唑组和齐拉西酮组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,奥氮平组患者的体质量指数和腹围增加数明显大于其他3组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );该组患者的低密度脂蛋白也明显增高,与齐拉西酮组和阿立哌唑组比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );利培酮组患者的泌乳素水平明显高于其他3组,阿立哌唑组患者的泌乳素水平明显低于其他3组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。4种药物的不良反应多数为轻度或中度,对症处理后大多可缓解。结论:4种第二代抗精神病药物对精神分裂症急性期精神症状的控制疗效相当,其中利培酮、奥氮平控制阳性症状的起效时间较早,与糖脂代谢和泌乳素有关的不良反应也出现较多;阿立哌唑、齐拉西酮的不良反应相对较少,患者的耐受性较好。用药时应全面考虑各种因素,制订个体化的治疗方案。

**关键词** 第二代抗精神病药物;精神分裂症;急性期;利培酮;奥氮平;阿立哌唑;齐拉西酮;临床疗效;不良反应

### Clinical Observation of 4 Kinds of the Second-generation Antipsychotic Drugs in the Treatment of Acute Phase of Schizophrenia

ZHAO Jingyuan, HUANG Guangbiao, GU Xiaojing, AI Xiaoqing, YANG Shuzhen, HUA Tingting, LYU Luxian (The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College/Henan Mental Health Center, Henan Xinxiang 453002, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate clinical efficacy and adverse reactions (ADRs) of 4 kinds of the second-generation antipsychotic drugs in the treatment of acute phase of schizophrenia. **METHODS:** 159 patients with schizophrenia were randomly divided into risperidone group (40 cases), olanzapine group (40 cases), aripiprazole group (39 cases) and ziprasidone group (40 cases). All groups were given routine dosage of relevant medicine by routine usage for 6 weeks. Mental status of patients were measured by PANSS before treatment and after 2, 4 and 6 weeks of treatment. At the same time, blood glucose, blood lipid, prolactin and other metabolic and biological indicators were all detected. RSESE, BARS and UKU were adopted to evaluate ADR. **RESULTS:** A total of 100 patients completed the study. Compared with aripiprazole group and ziprasidone group, risperidone and olanzapine inhibited symptom more rapidly, with statistical significance ( $P<0.05$ ). After treatment, body mass index and abdominal circumference of olanzapine group were significantly higher than those of other 3 groups, with statistical significance ( $P<0.05$ ). Low density lipoprotein of olanzapine group was increased significantly, there was statistical significance compared to ziprasidone group and aripiprazole group ( $P<0.05$ ). Prolactin level of risperidone group was significantly higher than those of other 3 groups, while that of aripiprazole group was significantly lower than those of other 3 groups, with statistical significance ( $P<0.05$ ). ADRs of 4 drugs were mild or moderate, most of whom could be alleviated by symptomatic treatment. **CONCLUSIONS:** In the treatment of acute phase schizophrenia, 4 drugs of the second-generation have similar curative effect in symptoms control, among which risperidone and olanzapine inhibit positive symptom more rapidly while more ADRs that related to lipid and glucose metabolism and prolactin also show. Aripiprazole and ziprasidone induce less ADRs relatively, and patients show better tolerability. Physicians should consider all kinds of factors in drugs selection, and make individualized treatment plan.

**KEYWORDS** The second-generation antipsychotic drugs; Schizophrenia; Acute phase; Risperidone; Olanzapine; Aripiprazole; Ziprasidone; Clinical efficacy; Adverse reactions

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院  
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81371472);河南省科技项目(No.124200510019)

\* 副主任医师,讲师,硕士。研究方向:精神分裂症的分子病理与临床研究。电话:0373-3373606。E-mail:Zhaojy2fy@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任医师,博士。研究方向:精神分裂症的分子病理与临床研究。电话:0373-3373606。E-mail:Lvx928@126.com

精神分裂症是发病率较高的重性精神疾病之一,抗精神病药物对其治疗有效,但需长期坚持。非典型抗精神病药物(第二代)因其较好的疗效及相对较少的不良反应而被广泛应用于临床,但不同的第二代抗精神病药物的起效时间、急性期疗效、早期的不良反应各有差异;且在长期应用中发现,糖脂代谢异常及高泌乳素血症等不良反应会直接影响患者长期服药的依从性及生活质量,部分患者短期即可出现相关临床症状从而导致服药不依从。为此,本研究对4种常用第二代抗精神病药物(利培酮、奥氮平、阿立哌唑、齐拉西酮)进行为期6周的临床对照研究,观察其急性期疗效、安全性及其对糖脂代谢、泌乳素产生的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入、排除与中止标准

纳入标准:(1)符合美国精神病学学会(APA)1987年制定的第4版《精神障碍诊断与统计手册》(DSM-IV)<sup>[1]</sup>关于精神分裂症的临床诊断标准的住院患者;(2)年龄18~65周岁;(3)生物学父母均为汉族;(4)阳性与阴性症状量表评分表(PANSS)<sup>[2]</sup>的总分 $\geq 70$ 分(1~7分制),其中7项阳性症状条目中评分 $\geq 4$ 分的条目必须 $\geq 3$ 项;(5)患者或其法定监护人知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)对利培酮、奥氮平、齐拉西酮、阿立哌唑任

何一种药物过敏者;(2)严重兴奋、激越或具有危害倾向或行为(伤害他人或自残/自杀)的患者;(3)过去2年内曾使用两种或两种以上的抗精神病药物足量足疗程进行治疗,但未取得明显疗效者;(4)既往有迟发性运动障碍(TD)或恶性综合征病史者;(5)最近1年诊断有酒精或药物依赖史(不包括咖啡因和尼古丁)的患者;(6)妊娠或哺乳期妇女;(7)既往有脑器质性疾病史或合并症,如帕金森病的患者;(8)伴有严重的不稳定的心血管疾病、肝脏病、肾脏病、血液病、内分泌疾病等躯体病或病史者;(9)既往有癫痫病史(儿童时期高热惊厥史除外)的患者;(10)其他严重神经系统等躯体疾病或可能干扰试验评估的疾病患者。

中止标准:(1)发生严重不良事件或因不良事件要求停药者;(2)撤回知情同意书者;(3)研究者从安全性考虑认为应退出者;(4)入组后出现非药物性原因的严重躯体疾病的患者。

### 1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准后,选取2012年10月—2013年12月我院精神分裂症住院患者159例作为研究对象,采用随机数字表法分为利培酮组(40例)、奥氮平组(40例)、阿立哌唑组(39例)、齐拉西酮组(40例),进行为期6周的非盲、平行对照研究。4组患者的年龄、性别、病程、受教育年限、吸烟史、婚姻史等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,详见表1。

表1 4组患者的一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information among 4 groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	年龄,岁	性别,例(%)		婚姻史,例(%)			受教育年限,年	是否吸烟,例(%)		总病程,年
			男	女	未婚	有配偶	离婚		是	否	
利培酮组	40	29.43 ± 7.60	19(47.50)	21(52.50)	18(45.00)	17(42.50)	5(12.50)	9.48 ± 3.15	14(35.00)	26(65.00)	4.33 ± 5.45
奥氮平组	40	29.13 ± 7.08	20(50.00)	20(50.00)	18(45.00)	20(50.00)	2(5.00)	9.73 ± 2.94	12(30.00)	28(70.00)	5.28 ± 5.19
阿立哌唑组	39	30.87 ± 7.76	18(46.15)	21(53.85)	17(43.59)	19(48.72)	3(7.69)	9.54 ± 3.20	12(30.77)	27(69.23)	3.54 ± 4.41
齐拉西酮组	40	29.58 ± 6.92	18(45.00)	22(55.00)	16(40.00)	19(47.50)	5(12.50)	9.82 ± 2.96	10(25.00)	30(75.00)	5.40 ± 5.23
$F\chi^2$		0.434		0.222		2.299		0.112		0.957	1.165
P		0.792		0.974		0.890		0.953		0.812	0.325

### 1.3 治疗方法

利培酮组患者给予利培酮片(商品名:单克,常州四药制药有限公司,批准文号:国药准字H20050410,批号:20120131,规格:1 mg)口服,起始剂量为1 mg/d,每隔1~3 d增加剂量1次,增幅为每次1 mg,2周内根据患者临床情况和对药物的耐受情况增加至4~6 mg/d。奥氮平组患者给予奥氮平片(商品名:欧兰宁,江苏豪森药业集团有限公司,批准文号:国药准字H20052688,批号:130612,规格:5 mg)口服,起始剂量为5 mg/d,每隔1~3 d增加剂量1次,增幅为每次5 mg,2周内根据患者临床情况和对药物的耐受情况增加至15~20 mg/d。阿立哌唑组患者给予阿立哌唑口崩片(商品名:博思清,成都康弘药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字H20060521,批号:121105,规格:5 mg)口服,起始剂量为5 mg/d,每隔1~3 d增加剂量1次,增幅为每次5 mg,2周内根据患者临床情况和对药物的耐受情况增加至20~30 mg/d。齐拉西酮组患者给予盐酸齐拉西酮胶囊(商品名:思贝格,江苏恩华药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20061142,批号:20130203,规格:20 mg)口服,起始剂量为20 mg/d,每隔1~3 d增加剂量1次,增幅为每次20 mg,2周内根据患者临床情况和对药物的耐受情况增加至120~160 mg/d。4组疗程均为6周。

合并用药:研究期间禁用其他抗精神病药物、抗抑郁药和心境稳定药;可临时或短期使用苯二氮䓬类药物帮助睡眠,但用药时间不能超过1周,且评估前12 h禁止使用;苯海索可作

为缓解锥体外系症状的拮抗药物,不作预防性使用;普萘洛尔仅可作为治疗窦性心动过速的药物使用。

### 1.4 疗效和安全性指标

2名经过培训的精神科主治医师在基线和治疗第2、4、6周末,对患者的精神状况进行PANSS评分,以阳性症状分、阴性症状分、精神病理分及PANSS总分作为评价指标。同时,采用锥体外系副反应量表(RSESE)、静坐不能评定量表(BARS)、精神性不良反应量表(UKU)评定不良反应。

### 1.5 生物学检测指标

所有患者于入组后第2天(基线)、4周末和6周末清晨6:00抽取空腹静脉血,检查血脂组合、空腹血糖、血常规、泌乳素水平;同时,检查心电图,测量身高、腹围、体质量,计算体质量指数(BMI): $BMI(kg/m^2) = \text{体质量}/\text{身高}^2$ 。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。对各组患者的年龄、病程、受教育年限、PANSS评分、生物学检测指标等计量资料采用单因素方差分析进行比较;对性别、婚姻、吸烟情况等计数资料采用 $\chi^2$ 检验进行比较;用LSD法对有差异的变量进行两两比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本情况

一共有137例患者完成了整项研究,分别为利培酮组35例、奥氮平组36例、阿立哌唑组33例、齐拉西酮组33例,另外

22例患者因不同原因(不良反应16例、疗效欠佳4例、撤回知情同意书2例)未完成研究。4组患者的基线症状评分、基线代谢和内分泌指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表2、表3。

### 2.2 4组患者的PANSS评分比较

治疗第2、4、6周末,4组患者的PANSS总分、阳性症状分、阴性症状分和精神病理分均较基线值明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。组间比较:第2周末,4组患者的PANSS总分( $F_{(143,3)}=9.916, P<0.001$ )、阳性症状分( $F_{(143,3)}=5.781, P=$

表2 4组患者的基线症状评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

Tab 2 Comparison of baseline symptom score among 4 groups( $\bar{x}\pm s$ , score)

组别	n	PANSS总分	阳性症状分	阴性症状分	精神病理分
利培酮组	35	88.45±8.89	24.38±3.42	23.08±5.11	41.00±5.50
奥氮平组	36	88.83±10.88	24.40±4.00	23.13±5.28	41.30±6.05
阿立哌唑组	33	89.33±8.75	23.92±2.80	23.69±5.49	41.72±5.57
齐拉西酮组	33	88.93±10.20	23.05±4.09	24.63±6.47	41.45±6.12
$F_{(133,3)}$		0.055	1.214	0.659	0.105
P		0.983	0.307	0.579	0.957

表3 4组患者的基线代谢和内分泌指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 3 Comparison of baseline metabolism and endocrine indexes among 4 groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	三酰甘油,mmol/L	总胆固醇,mmol/L	低密度脂蛋白,mmol/L	高密度脂蛋白,mmol/L	空腹血糖,mmol/L	BMI,kg/m <sup>2</sup>	腹围,cm	泌乳素,ng/ml
利培酮组	35	1.09±0.38	3.82±0.58	2.16±0.47	1.17±0.20	4.36±1.05	21.92±3.05	79.21±8.21	20.16±12.02
奥氮平组	36	1.02±0.35	3.84±0.72	2.106±0.49	1.16±0.22	4.45±0.70	21.28±3.79	77.68±9.09	20.38±12.04
阿立哌唑组	33	1.07±0.56	3.90±0.68	2.14±0.51	1.16±0.23	4.50±0.72	21.57±3.11	79.56±8.72	21.15±10.68
齐拉西酮组	33	1.07±0.58	3.80±0.96	2.14±0.71	1.16±0.21	4.43±0.70	21.29±2.96	77.11±9.63	20.97±10.48
$F_{(133,3)}$		0.287	0.447	0.163	0.618	0.147	0.187	0.161	1.153
P		0.835	0.720	0.921	0.604	0.931	0.925	0.923	0.330

0.001)、阴性症状分( $F_{(143,3)}=3.092, P=0.029$ )和精神病理分( $F_{(143,3)}=9.726, P<0.001$ )的差异均有统计学意义;第4周末,4组患者的PANSS总分( $F_{(137,3)}=4.606, P=0.004$ )和阳性症状分( $F_{(137,3)}=7.669, P<0.001$ )的差异有统计学意义,但阴性症状分( $F_{(137,3)}=1.206, P=0.310$ )和精神病理分( $F_{(137,3)}=2.568, P=0.057$ )的差异无统计学意义;第6周末,4组患者的PANSS总分

( $F_{(136,3)}=0.805, P=0.493$ )、阳性症状分( $F_{(136,3)}=2.528, P=0.060$ )、阴性症状分( $F_{(136,3)}=0.736, P=0.532$ )和精神病理分( $F_{(136,3)}=0.431, P=0.731$ )的差异均无统计学意义。提示4组药物中,利培酮和奥氮平对患者精神症状的控制,特别是阳性症状的控制起效快于阿立哌唑和齐拉西酮,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后4组患者的PANSS评分比较见表4。

表4 治疗后4组患者的PANSS评分减分值比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

Tab 4 Comparison of PANSS score minus score among 4 groups( $\bar{x}\pm s$ , score)

组别	n	第2周末				第4周末				第6周末			
		PANSS总分	阳性症状分	阴性症状分	精神病理分	PANSS总分	阳性症状分	阴性症状分	精神病理分	PANSS总分	阳性症状分	阴性症状分	精神病理分
利培酮组	35	14.69±10.13	5.06±3.93	2.94±2.62	6.69±5.54	29.74±9.71	12.26±3.25	5.80±3.83	11.69±6.19	33.42±13.52	12.58±4.19	7.11±4.90	13.74±7.50
奥氮平组	36	17.68±8.78	6.11±3.70	3.84±3.95	7.73±4.23	29.86±11.07	12.22±4.04	6.14±3.53	11.51±5.84	36.17±10.30	12.81±4.07	8.78±4.20	14.58±5.26
阿立哌唑组	33	9.27±7.52***	4.08±3.55*	2.11±3.03*	3.08±3.56***	23.46±12.25**	10.09±4.01**	4.54±4.09	8.83±6.19	34.91±12.92	11.88±3.98	7.94±5.84	15.09±5.83
齐拉西酮组	33	8.81±6.37***	2.92±2.41***	1.89±2.41*	4.00±3.47***	26.57±10.96**	8.76±3.18***	5.21±3.82	8.97±4.76	31.52±15.23	10.24±4.78	7.85±4.33	13.42±8.15

注:与利培酮组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与奥氮平组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

Note: vs. risperidone group, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ ; vs. olanzapine group, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$

### 2.3 4组患者的代谢指标及泌乳素水平比较

治疗第4、6周末,4组患者的三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、空腹血糖、泌乳素、BMI、腹围等分别与基线组内比较,结果可得,利培酮组患者的三酰甘油(4、6周末)、低密度脂蛋白(6周末)、泌乳素(4、6周末)、BMI(4、6周末)、腹围(6周末)均较基线值明显增加,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );奥氮平组患者的三酰甘油(4、6周末)、总胆固醇(4周末)、低密度脂蛋白(4、6周末)、泌乳素(6周末)、BMI(4、6周

末)、腹围(4、6周末)均较基线值明显增加,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );阿立哌唑组患者的高密度脂蛋白(6周末)较基线值明显增高,泌乳素(4、6周末)较基线值明显降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );齐拉西酮组患者的各代谢及内分泌指标治疗前后比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后4组患者的代谢指标及泌乳素水平比较见表5。

治疗第4、6周末,4组患者低密度脂蛋白( $F_{(140,3)}=5.786, P=0.001$ ;  $F_{(133,3)}=5.786, P<0.001$ )、泌乳素( $F_{(134,3)}=14.659,$

表5 治疗后4组患者的代谢指标及泌乳素水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 5 Comparison of metabolism indexes and prolactin level among 4 groups( $\bar{x}\pm s$ )

时间	组别	n	三酰甘油,mmol/L	总胆固醇,mmol/L	低密度脂蛋白,mmol/L	高密度脂蛋白,mmol/L	空腹血糖,mmol/L	BMI,kg/m <sup>2</sup>	腹围,cm	泌乳素,ng/ml
第4周	利培酮组	35	1.24±0.31*	3.89±0.56	2.30±0.53	1.17±0.24	4.19±0.44	22.41±3.10**	79.54±8.64	38.17±21.34**
	奥氮平组	36	1.33±0.52**	4.19±0.72**	2.64±0.80**	1.19±0.28	4.31±0.54	22.01±3.36**	79.34±9.19**	24.83±12.46
	阿立哌唑组	33	1.07±0.34	3.83±0.80	2.19±0.70	1.17±0.27	4.37±0.37	21.43±3.06	79.92±8.89	13.38±7.35**
	齐拉西酮组	33	1.09±0.42	3.85±0.72	2.15±0.62	1.15±0.22	4.34±0.58	20.89±3.05	77.18±9.37	26.09±12.27
第6周	利培酮组	35	1.29±0.38*	4.05±0.61	2.42±0.55*	1.14±0.23	4.45±0.49	22.53±2.91**	79.86±8.43*	41.22±18.50**
	奥氮平组	36	1.33±0.61*	4.12±0.79	2.79±0.75**	1.17±0.27	4.41±0.62	22.51±3.15**	80.22±9.16**	27.63±12.26*
	阿立哌唑组	33	1.09±0.36	3.86±0.66	2.13±0.50	1.26±0.32*	4.46±0.54	21.39±3.09	79.92±8.64	6.53±5.01**
	齐拉西酮组	33	1.13±0.34	3.98±0.74	2.28±0.68	1.21±0.25	4.60±0.86		77.44±9.47	27.89±16.46

注:与基线值(表3)比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

Note: vs. baseline value (tab 3), \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$

$P < 0.001$ ;  $F_{(133,3)} = 26.562, P < 0.001$ 、BMI ( $F_{(136,3)} = 5.615, P = 0.001$ ;  $F_{(135,3)} = 6.475, P < 0.001$ )、腹围 ( $F_{(137,3)} = 5.097, P = 0.002$ ;  $F_{(140,3)} = 7.724, P < 0.001$ )的减分值组间比较差异均有统计学意义。对有差异的项目进行两两比较,结果显示:奥氮平组患者的BMI、腹围增加数明显大于其他3组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );奥氮平组患者的低密度脂蛋白明显增高,与

阿立哌唑组和齐拉西酮组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );利培酮组患者的泌乳素水平有增高的趋势,且明显高于其他3组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );阿立哌唑组患者的泌乳素水平有下降趋势,且明显低于其他3组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后4组患者各时点代谢指标减分值及泌乳素减分值比较见表6。

表6 治疗后4组患者各时点代谢指标减分值及泌乳素减分值比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 6 Comparison of metabolism indexes deduction value and prolactin deduction value among 4 groups( $\bar{x} \pm s$ )

时间	组别	n	三酰甘油,mmol/L	总胆固醇,mmol/L	低密度脂蛋白,mmol/L	高密度脂蛋白,mmol/L	空腹血糖,mmol/L	BMI,kg/m <sup>2</sup>	腹围,cm	泌乳素,ng/ml
第4周	利培酮组	35	-0.14±0.42	-0.10±0.74	-0.14±0.48	-0.00±0.29	0.17±1.05	-0.49±0.87	-0.33±1.33	-18.01±20.72
	奥氮平组	36	-0.28±0.61	-0.35±0.66	-0.53±0.74**	-0.03±0.20	0.15±0.70	-0.73±1.32**	-1.66±1.85**	-4.45±17.16**
	阿立哌唑组	33	-0.02±0.41	0.70±0.89	-0.06±0.51**	-0.01±0.17	0.15±0.70	0.11±1.20***	-0.35±1.79**	7.59±9.05***
	齐拉西酮组	33	-0.13±0.53	-0.30±0.91	-0.01±0.59**	0.01±0.19	0.09±0.65	0.21±1.16***	-0.44±2.57**	-5.12±14.68***
第6周	利培酮组	35	-0.20±0.48	-0.23±0.85	-0.26±0.57	0.03±0.21	-0.12±0.98	-0.51±1.11	-0.58±1.57	-21.07±18.90
	奥氮平组	36	-0.31±0.71	-0.28±0.91	-0.68±0.89	-0.01±0.22	0.42±0.71	-1.23±1.60**	-2.55±2.79**	-7.24±16.52**
	阿立哌唑组	33	-0.02±0.72	-0.18±0.89	0.01±0.43**	-0.10±0.25*	-0.04±0.87	0.18±1.23***	-0.36±1.90**	14.63±9.80***
	齐拉西酮组	33	-0.06±0.61	-0.17±0.85	-0.14±0.65*	-0.50±0.27*	-0.02±0.82	-1.11±1.66***	0.33±2.73**	-6.91±19.59***

注:与利培酮组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与奥氮平组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与阿立哌唑组比较, $\Delta P < 0.05$ , $\Delta\Delta P < 0.01$

Note: vs. risperidone group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; vs. olanzapine group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; vs. aripiprazole group,  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$

#### 2.4 4组患者的药品不良事件比较

治疗过程中,4种药物中任何一种可能或很可能与药品不良事件相关的发生率 $\geq 5\%$ 的统计结果见表7。这些药品不良事件多数为轻度或中度,对症处理后大多可缓解。4种药物不良事件总发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.212, P = 0.75$ )。其中,利培酮组患者发生锥体外系不良事件(包括肌张力障碍、肌强直、活动减少/运动不能、震颤、类帕金森综合征等)18例、静坐不能8例,经苯海索或苯二氮草类药物对症处理后多数能缓解,但有3例(静坐不能2例、震颤1例)患者经对症处理后对多动不安的主观知觉仍明显存在,不能耐受而退出;该组患者还发生便秘3例、心动过速6例,经酚酞、普萘洛尔对症处理后缓解;另有乏力等轻度不良反应病例,未治疗,自行缓解。奥氮平组患者发生静坐不能11例、便秘8例,经苯海索或苯二氮草类药物、酚酞等对症处理后多数缓解,但有4例(静

坐不能2例、便秘1例、自觉体质量增加1例)患者不能耐受,退出;该组患者还发生心动过速9例,经普萘洛尔对症处理后复查心电图正常;另有体位性头晕13例、视物模糊6例、头痛1例,均为用药初期出现,未处理,渐减轻并消失。阿立哌唑组患者发生恶心/呕吐的病例较多,有15例,均在用药初期出现,经维生素B<sub>6</sub>对症处理或未处理,多数缓解,但有4例患者因恶心、进食明显减少,不能耐受而退出;该组患者还发生锥体外系不良事件16例、静坐不能11例、心动过速3例,经苯海索或苯二氮草类药物、普萘洛尔对症处理后缓解。齐拉西酮组患者发生锥体外系不良事件15例、静坐不能14例、头痛8例、心动过速5例、便秘2例,经相关药物对症处理后多数能缓解,但有5例(头痛3例、静坐不能2例)患者均因对症处理后不能缓解,不能耐受而退出。

#### 3 讨论

表7 4组患者的药品不良事件比较[例(%)]

Tab 7 Comparison of adverse events among 4 drugs[case(%)]

组别	n	总不良事件	锥体外系不良事件	静坐不能	便秘	乏力	恶心/呕吐	头痛	体位性头晕	心动过速	视物模糊
利培酮组	38	29(76.3)	18(47.4)	8(21.1)	3(7.9)	5(13.2)		3(7.9)	5(13.2)	6(15.8)	5(13.2)
奥氮平组	40	32(80.0)	1(2.5)	11(27.5)	8(20.0)	12(30.0)		1(2.5)	13(32.5)	9(22.5)	6(15.0)
阿立哌唑组	37	28(75.7)	16(43.2)	11(29.7)	2(5.4)		15(40.5)		3(8.1)	3(8.1)	5(13.5)
齐拉西酮组	38	30(78.9)	15(39.5)	14(36.8)	2(5.3)		3(7.9)	8(21.1)	6(15.8)	5(13.2)	4(10.5)

精神分裂症的治疗目标不仅仅是控制症状,较少的不良反应和功能康复也越来越受到重视<sup>[3-4]</sup>,急性期选用合理的药物可减少或避免不良反应的发生,对提高患者生活质量、服药依从性有着很大帮助。本研究的目的在于探讨4种第二代抗精神病药物对精神分裂症的急性期疗效及不良反应,至6周研究结束后发现,不同的药物控制急性期症状,及对糖脂代谢、泌乳素的影响有着各自的优势<sup>[5]</sup>。利培酮、奥氮平、阿立哌唑、齐拉西酮4种药物对精神分裂症的症状控制均有效;但在控制阳性症状起效时间方面,奥氮平和利培酮起效迅速,优于阿立哌唑和齐拉西酮。

在代谢及内分泌指标评估中,奥氮平组患者在治疗第6周的BMI和腹围增加数明显大于其他3组,与Kim SF等<sup>[6-7]</sup>研究结果一致;奥氮平组患者的低密度脂蛋白也明显增高,与阿立哌唑组和齐拉西酮组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。利培酮组患者的泌乳素水平在治疗第6周已经显示出有增高

的趋势,且明显高于其他3组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );虽然只有1例患者出现月经不调,但提示应及时发现高泌乳素血症的患者并及时对症处理,方可减少闭经、泌乳等情况的发生。阿立哌唑、齐拉西酮对患者代谢指标阿立哌唑对泌乳素有显著降低作用(表5)的影响相对较小,与Khanna P等<sup>[8-11]</sup>研究结论一致。

4种药物的不良反应多数患者可耐受,其中利培酮组有1例患者月经推迟,至6周研究结束仍未有月经;奥氮平组有1例患者在治疗第4周末查肝功能示丙氨酸转氨酶升高至65 U/L,未超过正常值2倍,患者无不适,暂未处理,至治疗第6周再次复查肝功能示丙氨酸转氨酶升高至78 U/L,给予对症处理;奥氮平组有2例患者自觉体质量明显增加,但监测体质量增加均 $\leq 5\%$ ,未处理,其中1例要求退出研究;其他药品不良事件经对症处理后均缓解。本研究虽然无一例患者出现体质量增加 $\geq 5\%$ ,无一例出现代谢综合征,但早期出现的代谢指标异

常仍提示患者应早期采取措施,如:改善生活方式、规范饮食和早期预防锻炼等,以预防代谢综合征的发生。

至6周研究结束,齐拉西酮组患者与其他3组比较,未发生心电图Q-T间期明显延长的改变,与官丹蕊等<sup>[12]</sup>研究结果不一致,可能与本研究病例样本较少、研究时间较短有关。从对患者应用齐拉西酮对心率变异性的影响<sup>[13]</sup>来看,应用齐拉西酮时应及时监测患者心电图变化。

综上所述,利培酮、奥氮平、阿立哌唑、齐拉西酮4种药物对精神分裂症急性期患者的精神症状控制疗效相当,但利培酮、奥氮平控制阳性症状的起效时间较早,与糖脂代谢和泌乳素有关的不良反应也出现较多;阿立哌唑、齐拉西酮的不良反映相对较少,患者的耐受性较好。临床医师应全面考虑各种因素,制订个体化的诊疗方案。本研究不足之处在于收集的病例数相对较少、观察时间较短,未能全面地观察长时间应用上述4种第二代抗精神病药物对患者代谢及泌乳素的影响,下一步应继续进行门诊随访,以获得长期考察数据,进一步验证本结论。

### 参考文献

[1] Hasin D, Hatzenbuehler ML, Keyes K, et al. Substance use disorders: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) and International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10)[J]. *Addiction*, 2006,101(Suppl 1):59.

[2] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 1987,13(2):261.

[3] Burns T, Patrick D. Social functioning as an outcome measure in schizophrenia studies[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2007,116(6):403.

[4] Juckel G, Morosini PL. The new approach: psychosocial functioning as a necessary outcome criteria for therapeu-

tic success in schizophrenia[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2008,21(6):630.

[5] 耿立坚,李性天,李湘沙.新型抗精神病药物临床再评价[J].*中国药房*,2006,17(7):545.

[6] Kim SF, Huang AS, Snowman AM, et al. Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H<sub>1</sub> receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007,104(9):3 456.

[7] Ou JJ, Xu Y, Chen HH, et al. Comparison of metabolic effects of ziprasidone versus olanzapine treatment in patients with first-episode schizophrenia[J]. *Psychopharmacology(Berl)*, 2013,225(3):627.

[8] Khanna P, Suo T, Komossa K, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(1):CD006 569.

[9] 邵平,欧建君,吴仁容,等.齐拉西酮与奥氮平对首发精神分裂症患者糖脂代谢的影响[J].*中南大学学报:医学版*, 2013,38(4):365.

[10] Pae CU. A review of the safety and tolerability of aripiprazole[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2009,8(3):373.

[11] Zhao J, Song X, Ai X, et al. Adjunctive aripiprazole treatment for risperidone-induced hyperprolactinemia: an 8-week randomized, open-label, comparative clinical trial[J]. *Plos One*, 2015,10(10):e0 139 717.

[12] 官丹蕊,卓东炳.第二代抗精神病药物不良反应的比较研究[J].*海南医学*,2011,22(11):46.

[13] 邓文,徐彩霞,王建国,等.不同第二代抗精神病药物对精神分裂症患者心率变异性影响[J].*中国神经精神疾病杂志*,2012,38(11):680.

(收稿日期:2015-11-02 修回日期:2016-01-25)

(编辑:胡晓霖)

## “全国医疗机构用药安全与风险管理专题研讨会”在呼伦贝尔市召开

**本刊讯** 为总结医疗机构开展临床用药监测评价工作的经验,交流建立药品风险预警制度的思路和做法,并探索临床安全用药风险防范的策略,由中国药房杂志社主办、齐鲁制药有限公司独家协办的“全国医疗机构用药安全与风险管理专题研讨会”于2016年6月23日—6月27日在内蒙古自治区呼伦贝尔市成功召开。

出席本次会议的领导及嘉宾有国家卫生计生委药物政策与基本药物制度司基本药物使用管理处处长戚畅,国家卫生计生委医疗管理服务指导中心处长翟晓辉,国家食品药品监督管理局药品评价中心综合处处长李馨龄,中国药房杂志社社长李小兵、总编辑马劲,齐鲁制药有限公司销售总公司副总经理吴刚、任国松等。来自全国各级医院的药剂科管理及工作人员等近300人参加了会议。

会议开幕式由马劲总编辑主持,李小兵社长致开幕辞,吴刚副总经理致欢迎辞。国家卫生计生委医疗管理服务指导中心处长翟晓辉,国家卫生计生委药物政策与基本药物制度司基本药物使用管理处处长戚畅,国家食品与药品监督管理总

局药品评价中心综合处处长李馨龄,上海交通大学第六人民医院药理学部主任郭澄,首都医科大学宣武医院药理学部主任闫素英,天津医科大学总医院药理学部主任李正翔,第三军医大学附属新桥医院药理学部主任张蓉,北京医院药理学部质检室主任金鹏飞分别作题为“基于数据的医疗服务评价”“国家药物政策与药物使用管理”“医疗机构开展药品不良反应监测工作现状与展望”“中药注射剂应用风险与防范”“患者用药安全与实践”“医疗机构药师职业风险与防范”“从几个管理学理论看医院药剂科管理与建设”“强化医院药检功能,规避临床用药风险”的专题报告。天津市人民医院药理学部主任张惠娟作题为“吉非替尼的药学特性评价”的学术报告,齐鲁制药有限公司品牌与战略发展部经理赵斌作企业产品介绍。

此次会议传递了先进的医疗机构管理理念和科学的评价方法,分析了医院药学工作中普遍存在问题及原因等,探讨了药品零差价、药师执业风险、药剂科管理与建设等医药业界普遍关心的热点问题,指导临床药师如何配合临床医师完善药学工作、提高新药在临床的认知度等,参会者均表示受益匪浅。