

奥氮平与利培酮治疗精神分裂症患者认知功能的疗效比较

王莹^{1*}, 边艳辉², 江芮²(1.天津市安定医院药剂科, 天津 300222; 2.天津市安定医院精神科, 天津 300222)

中图分类号 R749.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)36-5083-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.36.12

摘要 目的:比较奥氮平与利培酮治疗精神分裂症患者认知功能的疗效和安全性。方法:回顾性分析98例精神分裂症患者资料,按治疗方案的不同分为对照组(49)和观察组(49)。正在接受抗精神病药物治疗者,停药洗脱7 d后入组。对照组患者给予利培酮片起始剂量1 mg,口服,每日2次,1周内增加剂量至4~6 mg,每日2次,并维持连续用药6个月。观察组患者给予奥氮平片起始剂量5 mg,口服,每日2次,1周内增加剂量至15~20 mg,每日2次,并维持连续用药6个月。观察两组患者的临床疗效,治疗前后阳性与阴性症状量表(PANSS)评分、韦氏记忆量表(WMS)评分[总记忆商(MQ)评分]、连线测验(TMT)评分(TMT-A连线时间、TMT-A错误数、TMT-B连线时间、TMT-B错误数评分)、威斯康星卡片分类测验(WCST)评分(完成分类数、持续应答数、总错误数、持续错误数及总正确数),并记录不良反应发生情况。结果:两组患者总有效率比较,差异无统计学意义(93.88% vs. 97.96%, $P>0.05$)。治疗后,两组患者PANSS评分、TMT-A连线时间、TMT-A错误数、TMT-B连线时间、TMT-B错误数、持续应答数、总错误数及持续错误数评分均显著低于同组治疗前,且观察组PANSS评分显著低于对照组,其余指标组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者MQ评分、完成分类数、总正确数评分均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者体质量增加、嗜睡发生率均显著高于对照组,锥体外系反应、失眠、头痛头晕、口干发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:奥氮平与利培酮治疗精神分裂症的疗效相当,均可有效改善患者认知功能,而奥氮平在改善精神症状方面优于利培酮,但体质量增加、嗜睡发生率较高。

关键词 精神分裂症;奥氮平;利培酮;精神症状;认知功能;疗效;安全性

Comparison of Therapeutic Efficacy of Olanzapine and Risperidone in the Treatment of Cognitive Function in Schizophrenia Patients

WANG Ying¹, BIAN Yanhui², JIANG Rui²(1.Dept. of Pharmacy, Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China; 2.Dept. of Psychiatry, Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the therapeutic efficacy and safety of olanzapine and risperidone in the treatment of cognitive function in schizophrenia patients. METHODS: The information of 98 patients with schizophrenia were analyzed retrospectively and divided into control group and observation group according to therapy method, with 49 cases in each group. The patients receiving antipsychotic drugs were included in study after 7 d of drug withdrawal and cleaning. Control group received Risperidone tablet with initial dose of 1 mg, twice a day, orally, increasing to 4-6 mg within a week, twice a day, for consecutive 6 months. Observation group was given Olanzapine tablet with initial dose of 5 mg, twice a day, orally, increasing to 15-20 mg within a week, twice a day, for consecutive 6 months. Clinical efficacies of 2 groups were observed, and PANSS, WMS score (MQ score), TMT score (TMT-A connection time, TMT-A error number, TMT-B connection time, TMT-B error number score), WCST score (the number of completion classification, the number of sustained response, total number of errors, the number of persistent error and total correct number) were observed before and after treatment. The occurrence of ADR was recorded. RESULTS: There was no statistical significance in total response rate between 2 groups (93.88% vs. 97.96%, $P>0.05$). After treatment, PANSS score, TMT-A connection time, TMT-A error number, TMT-B connection time, TMT-B error number, sustained response number, total error number and persistent error number scores in 2 groups were significantly lower than before treatment; PANSS score of observation group was significantly lower than that of control group; there was no statistical significance in other indexes between 2 groups. MQ score, the number of completion classification and total correct number score of 2 groups were significantly higher than before treatment, with statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$); but there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). The incidence of weight gain and lethargy in observation group was significantly higher than control group, and the incidence of extrapyramidal reaction, insomnia, headache, dizziness and dry mouth were significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy of olanzapine is similar to that of risperidone in the treatment of schizophrenia. Both of them can effectively improve cognitive function. Olanzapine is better than risperidone in improving psychiatric symptoms, but it increases the incidence of body weight gain and lethargy.

* 副主任药师。研究方向:药事管理和精神科临床药学。
E-mail:2070113597@qq.com

KEYWORDS Schizophrenia; Olanzapine; Risperidone; Psychiatric symptoms; Cognitive function; Therapeutic efficacy; Safety

精神分裂症患者普遍存在认知功能障碍,主要表现在记忆力、注意力、信息整合、抽象思维及执行方面,其中记忆力损害是认知功能障碍的重要组成部分。随着抗精神病药物研究的深入,对患者认知功能的研究也越来越多^[1]。奥氮平和利培酮均为第二代非典型抗精神病药物,对精神分裂症患者认知功能有一定的改善作用^[2],然而两者对认知功能改善情况的比较结论不一。李净等^[3]研究显示,奥氮平对精神分裂症患者认知功能的改善程度优于利培酮;王长虹等^[4]研究认为,奥氮平与利培酮对精神分裂症患者认知功能的改善没有明显差异。为此,在本研究中笔者比较了奥氮平与利培酮治疗精神分裂症的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2014年2月—2016年10月我院收治的98例精神分裂症患者资料,均符合《中国精神障碍分类与诊断标准第三版:精神障碍分类》^[5]中的相关诊断标准。根据治疗方案的不同将所有患者分为对照组(49例)和观察组(49例)。对照组男性27例,女性22例;年龄34~56岁,平均(46.30±3.61)岁;病程3~10年,平均病程(7.20±2.01)年。观察组男性24例,女性25例;年龄31~58岁,平均(47.20±3.91)岁;病程3~12年,平均病程(7.61±2.20)年。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄30~60岁;(2)阳性与阴性症状量表(PANSS)评分>65分;(3)可以配合完成相关研究。排除标准:(1)阿尔茨海默病导致认知功能障碍者;(2)先天性神经发育迟缓者;(3)脑损伤等器质性病变导致精神障碍者;(4)严重躯体疾病导致精神障碍者;(5)有精神药物滥用史者;(6)对精神活性物质或酒精等严重依赖者;(7)有明显暴力行为或自杀倾向者;(8)妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

正在接受抗精神病药物治疗者,停药洗脱7 d后入组。对照组患者给予利培酮片(江苏恩华药业股份有限公司,规格:1 mg/片,批准文号:国药准字H20050160)起始剂量1 mg,口服,每日2次,1周内增加剂量至4~6 mg,每日2次,并维持连续用药6个月。观察组患者给予奥氮平片(江苏豪森药业集团有限公司,规格:5 mg/片,

批准文号:国药准字H20052688)起始剂量5 mg,口服,每日2次,1周内增加剂量至15~20 mg,每日2次,并维持连续用药6个月。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后PANSS评分、韦氏记忆量表(WMS)评分、连线测验(TMT)评分、威斯康星卡片分类测验(WCST)评分,并记录不良反应发生情况。PANSS评分包括阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理评分。WMS评分包括逻辑记忆、词语配对、图形重叠、视觉再现、空间叠加5个分量表,并最终合成总记忆商(MQ)评分。TMT评分包括TMT-A连线时间、TMT-A错误数、TMT-B连线时间、TMT-B错误数评分。WCST评分包括完成分类数、持续应答数、总错误数、持续错误数及总正确数评分。

1.5 疗效判定标准

痊愈: PANSS减分率 $\geq 75\%$;显著: PANSS减分率50%~74%;好转: PANSS减分率25%~49%;无效: PANSS减分率 $< 25\%$ ^[6]。总有效率=(痊愈例数+显著例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。PANSS减分率=(治疗前PANSS评分-治疗后PANSS评分)/治疗前PANSS评分 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	痊愈	显著	好转	无效	总有效率, %
对照组	49	6(12.25)	16(32.65)	24(42.98)	3(6.12)	93.88
观察组	49	10(20.41)	21(42.86)	17(34.69)	1(2.04)	97.96

2.2 两组患者治疗前后PANSS评分比较

治疗前,两组患者PANSS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者PANSS评分均显著低于同组治疗前,随时间延长逐渐降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),详见表2。

2.3 两组患者治疗前后WMS、TMT评分比较

表2 两组患者治疗前后 PANSS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 2 Comparison of PANSS scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	时段	阳性症状	阴性症状	一般精神病理
对照组	49	治疗前	35.58 ± 3.86	29.25 ± 4.12	51.24 ± 6.49
		治疗1个月	31.01 ± 3.55*	24.28 ± 3.96*	42.37 ± 5.27*
		治疗3个月	19.72 ± 3.16*	17.77 ± 2.56*	25.38 ± 4.15*
		治疗6个月	12.35 ± 2.67*	11.27 ± 2.22*	15.46 ± 4.37*
观察组	49	治疗前	35.96 ± 3.47	28.77 ± 3.57	50.28 ± 5.61
		治疗1个月	29.54 ± 3.46**	22.39 ± 3.22**	40.19 ± 5.14**
		治疗3个月	18.28 ± 3.29**	16.39 ± 2.99**	23.59 ± 4.05**
		治疗6个月	11.09 ± 2.94**	10.21 ± 2.09**	13.49 ± 4.09**

注:与治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组比较,# $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.01$; vs. control group, # $P < 0.05$

治疗前,两组患者 WMS、TMT 评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 MQ 评分均显著高于同组治疗前,TMT-A 连线时间、TMT-A 错误数、TMT-B 连线时间、TMT-B 错误数评分均显著低于同组

表3 两组患者治疗前后 WMS、TMT 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 3 Comparison of WMS and TMT scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	时段	MQ	TMT-A 连线时间	TMT-A 错误数	TMT-B 连线时间	TMT-B 错误数
对照组	49	治疗前	66.86 ± 13.29	79.26 ± 15.37	0.71 ± 0.86	116.59 ± 28.16	1.64 ± 1.05
		治疗后	70.27 ± 11.54*	72.61 ± 16.37*	0.37 ± 0.76*	88.67 ± 24.21#	0.97 ± 1.09#
观察组	49	治疗前	67.14 ± 10.35	80.15 ± 14.97	0.70 ± 0.75	118.57 ± 27.49	1.59 ± 0.95
		治疗后	72.19 ± 12.57*	70.46 ± 15.21#	0.35 ± 0.59*	86.14 ± 21.38#	1.03 ± 1.01*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,# $P < 0.01$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$,# $P < 0.01$

表4 两组患者治疗前后 WCST 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 4 Comparison of WCST scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	时段	完成分类数	持续应答数	总错误数	持续错误数	总正确数
对照组	49	治疗前	3.04 ± 1.09	68.46 ± 13.94	81.27 ± 12.55	69.47 ± 13.23	44.46 ± 8.38
		治疗后	3.56 ± 1.16*	63.04 ± 12.86*	75.55 ± 14.52*	60.17 ± 12.86#	47.69 ± 7.24*
观察组	49	治疗前	3.11 ± 1.15	69.11 ± 12.55	82.37 ± 13.76	69.04 ± 13.48	45.06 ± 7.56
		治疗后	3.68 ± 1.08*	63.52 ± 12.76*	76.14 ± 14.15*	61.11 ± 13.28#	47.99 ± 7.01*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,# $P < 0.01$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$,# $P < 0.01$

表5 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of ADR between 2 groups [case(%)]

组别	n	锥体外系反应	失眠	头痛头晕	心动过速	体质量增加	口干	便秘	嗜睡
对照组	49	11(22.45)	21(42.86)	18(36.73)	3(6.12)	3(6.12)	12(24.49)	3(6.12)	3(6.12)
观察组	49	3(6.12)*	8(16.33)*	2(4.08)*	4(8.16)	27(55.10)*	3(6.12)*	3(6.12)	34(69.39)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

3 讨论

利培酮和奥氮平是临床常用的非典型抗精神病药物。有研究显示,利培酮和奥氮平均可改善精神分裂症患者的认知功能,尤其对患者语言描述的流畅性及注意力改善较为明显^[7]。利培酮属苯丙异噻唑衍生物,其主要抑制 5-羟色胺 2A(5-HT_{2A})及多巴胺(DA)D₂受体,当

治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);但两组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

2.4 两组患者治疗前后 WCST 评分比较

治疗前,两组患者 WCST 评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者完成分类数、总正确数评分均显著高于同组治疗前,持续应答数、总错误数及持续错误数评分均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);但两组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

2.5 不良反应

观察组患者体质量增加、嗜睡发生率均显著高于对照组,锥体外系反应、失眠、头痛头晕、口干发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表5。

其阻断 5-HT_{2A}受体后,可引起 DA 脱抑制性释放增加,而改善患者阴性症状;当其阻断肾上腺素能 α_2 受体后,可产生拟谷氨酸能作用,而改善患者认知功能。与传统的抗精神病药物相比,利培酮既可明显改善精神分裂症患者幻觉、妄想、思维紊乱等阳性症状,又可改善情感迟钝、淡漠等阴性症状,且因其引起的锥体外系反应发生

率较低,而成为临床治疗精神分裂症的一线药物^[8]。有研究显示,利培酮对难治性精神分裂症也有一定的疗效,临床总有效率约为35.3%~60.0%^[9]。奥氮平治疗精神分裂症的作用机制目前尚未完全阐明,可能与其对DA和5-HT_{2A}的拮抗作用有关^[10]。研究显示,奥氮平对精神分裂症患者阳性和阴性症状及认知功能均有较为明显的改善作用,对难治性精神分裂症的临床总有效率高达47.0%~62.5%^[11]。

本研究结果显示,两组患者总有效率比较,差异无统计学意义。治疗后,两组患者PANSS评分均显著低于同组治疗前,随时间延长逐渐降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。观察组患者体质量增加、嗜睡发生率均显著高于对照组,锥体外系反应、失眠、头痛头晕、口干发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,奥氮平与利培酮治疗精神分裂症的疗效相当,但奥氮平对精神分裂症患者阳性症状、阴性症状及一般精神病理改善情况优于利培酮。利培酮锥体外系反应发生率较高,可能与中枢神经递质DA减少或乙酰胆碱(Ach)相对增多有关,而嗜睡可能是由该药具有抗组胺H₁受体的作用引起^[12]。

WMS、TMT及WCST评分是临床常用的评估患者认知功能的指标,其对精神分裂症患者的特异性、灵敏度、临床符合率及可信度均较高^[13]。本研究结果显示,治疗后,两组患者MQ评分均显著高于同组治疗前,TMT-A连线时间、TMT-A错误数、TMT-B连线时间、TMT-B错误数评分均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义;但两组间比较,差异均无统计学意义。这说明,利培酮对精神分裂症患者记忆的改善作用与奥氮平相当。治疗后,两组患者完成分类数、总正确数评分均显著高于同组治疗前;两组患者持续应答数、总错误数及持续错误数评分均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义;但两组间比较,差异均无统计学意义。这提示,奥氮平与利培酮均可在一定程度上改善精神分裂症患者的认知功能。

综上所述,奥氮平与利培酮治疗精神分裂症的疗效相当,均可有效改善患者认知功能,而奥氮平在改善精神症状方面优于利培酮,但体质量增加、嗜睡发生率较高。由于本研究纳入的样本量较小,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 张毅,陈美娟,徐斐康,等.抗精神病药对精神分裂症患者认知功能的影响[J].临床精神医学杂志,2010,20(1):23-25.
- [2] 徐承裕.奥氮平与利培酮对慢性精神分裂症认知功能的疗效[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(16):1-3.
- [3] 李净,贾强,石夏明.奥氮平与利培酮对首发精神分裂症患者认知功能的影响[J].陕西医学杂志,2013,42(12):1622-1623.
- [4] 王长虹,李晏,苏林雁,等.奥氮平、利培酮对首发精神分裂症患者记忆功能及P300的影响[J].中国神经精神疾病杂志,2009,35(8):481-484.
- [5] 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.
- [6] 刘小林,唐玉冰,邓刚,等.氯氮平联合齐拉西酮治疗精神分裂症对照研究[C]//中华医学会第十三次全国精神医学学术会议论文汇编,2015.
- [7] Kim YT, Kang BJ. A preliminary study of the comparative effects of olanzapine and risperidone on cognition in schizophrenia[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2004, 19(4):265-269.
- [8] 王刚,舒良,范建华,等.利培酮临床治疗效应与5-HT_{2A}受体基因启动子多态性的关系[J].中国临床药理学杂志,2000,16(5):353-355.
- [9] 姚献虎,陈敬兰,沈建华.氯氮平联合利培酮治疗难治性精神分裂症临床对照研究[J].中华全科医学,2012,10(10):1526-1527.
- [10] 李华杰,吴爱勤.奥氮平的药理学及临床应用[J].临床精神医学杂志,2001,11(2):114-117.
- [11] 李晓菊,罗捷,段彪,等.国产奥氮平与氯氮平治疗难治性精神分裂症的对照研究[J].重庆医学,2009,38(7):783-784.
- [12] 喻东山,金华.精神药物的体重增加副作用[J].中华精神科杂志,2001,34(2):126-128.
- [13] 胡茂荣,陈晋东,李乐华,等.首发精神分裂症利培酮治疗前后认知功能的比较研究[J].国际精神病学杂志,2010,37(3):129-132.

(收稿日期:2017-05-04 修回日期:2017-11-01)

(编辑:陈宏)