

奥氮平与利培酮在精神分裂症治疗中疗效差异分析

张云飞, 马长林, 彭晓晔

(上海市嘉定区精神卫生中心 精神科, 上海 201800)

【摘要】 目的: 比较奥氮平与利培酮在治疗精神分裂症中的效果差异。**方法:** 选取2017年1月至2018年2月上海市嘉定区精神卫生中心收治的精神分裂症患者为研究对象, 分别接受奥氮平、利培酮药物干预, 对比2组患者治疗前后阳性与阴性症状量表(PANSS)评分, 治疗有效率和不良反应发生情况。**结果:** 共纳入86位研究对象, 所有患者用药依从性较好, 仅在第6个月时利培酮组有1位患者失访。治疗后1、3和6个月时奥氮平组的阳性症状、阴性症状、一般精神病理评分均显著低于利培酮组(均 $P < 0.05$); 利培酮组的总体有效率为93.75%, 奥氮平组的总体有效率为92.65%, 2组患者治疗总体有效率无显著差异($P = 0.09$); 奥氮平组发生体质量增加、嗜睡、头痛头晕、心动过速、锥体外系反应和便秘的次数显著高于利培酮组(均 $P < 0.05$)。**结论:** 奥氮平和利培酮在治疗精神分裂症上的疗效相当, 但是奥氮平的体质量增加等不良反应的发生率相对更高, 有待后续大样本和多中心的研究进一步证实。

【关键词】 精神分裂症; 奥氮平; 利培酮; 疗效

【中图分类号】 R971.41

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)12-0034-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.12.008

Comparison of the efficacy of olanzapine and risperidone in the treatment of schizophrenia

ZHANG Yun-fei, MA Chang-lin, PENG Xiao-ye

(Department of Psychiatry, Shanghai Jiading District Mental Health Center, Shanghai 201800, China)

【Abstract】 Objective: This study was designed to compare the effects of olanzapine and risperidone in the treatment of schizophrenia. **Methods:** Patients with schizophrenia admitted to Shanghai Jiading District Mental Health Center from January 2017 to February 2018 were selected as study subjects. They were treated with olanzapine and risperidone respectively, and the positive and negative symptoms before and after treatment, PANSS scores, treatment effectiveness and occurrence of adverse reactions were observed and compared. **Results:** A total of 86 patients were included. All patients had better medication adherence, and only one patient in the risperidone group was lost to follow-up at the sixth month. At 1 month, 3 months and 6 months after treatment, the positive, negative and general psychopathological scores of olanzapine group were significantly lower than those of risperidone group (all $P < 0.05$). For risperidone group, the overall effective rate was 93.75%, and the total effective rate was 92.65% in the olanzapine group. There was no significant difference in overall efficacy between the two groups ($P = 0.09$). The olanzapine group experienced increased body mass, lethargy, headache, dizziness, and heartbeat. The number of tachycardia, extrapyramidal reactions and constipation was significantly higher than that of risperidone (all $P < 0.05$). **Conclusion:** The efficacy of olanzapine and risperidone in the treatment of schizophrenia is comparable, but the incidence of adverse reactions such as increased body weight of olanzapine is relatively higher, and it needs to be further confirmed by subsequent large-sample and multi-center studies.

【Key words】 schizophrenia; olanzapine; risperidone; efficacy

精神分裂症是临床上常见的一种发病较慢、病程较长、病因复杂的精神类疾病, 其预后相对较差, 主要变现为情感淡漠、意志缺失和存在妄想、幻觉等潜在认知功能障碍^[1], 其发病多见于

青壮年男性患者^[2]。研究报道, 男性精神分裂症的发病年龄显著早于女性, 其年发病率约为0.10%^[3]。精神分裂症对患者的劳动能力、社会功能存在显著负面影响, 大部分患者的精神病的

[收稿日期] 2018-05-18

[作者简介] 张云飞, 男, 大学本科, 医师; 研究方向: 精神卫生; E-mail: 842630809@qq.com

治疗效果相对较差,患者容易出现社会退缩、劳动力丧失等不良表现,给家庭和社会带来巨大的心理和经济负担^[4-5]。因此,寻求及时有效的药物治疗是精神分裂症治疗中的重点。随着近些年抗精神病药物相关研究发展,目前对精神分裂症状功能的相关研究也变得越来越来多。其中,奥氮平和利培酮是目前临床上使用的第二代非典型性的抗精神病药物,其对精神分裂症患者的认知功能有一定的治疗作用^[6-7],但是目前有关两者对精神分裂症治疗效果差异的研究相对不足。何种药物更适合精神分裂症的治疗,两者在治疗精神分裂症中利弊有待进一步论证。为此,本文比较并探讨了奥氮平与利培酮在治疗精神分裂症上的疗效和安全性,旨在为临床治疗精神分裂症的治疗提供相关参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2017年1月至2018年2月上海市嘉定区精神卫生中心收治的精神分裂症患者86例为研究对象。精神分裂症的诊断标准参考目前国内推行的相关诊断标准^[8]。本研究通过了本院医学伦理委员会的严格审核,并且患者及其家属均知情同意参加本研究。纳入标准:研究对象的年龄在25~60岁,同时患者的阳性和阴性症状量表(PANSS)评分应当不低于55分,患者可以配合本研究的相关要求。排除标准:因阿尔茨海默病而导致相关认知功能障碍的患者;有先天性神经发育迟缓的患者;因脑损伤等器质性病变而导致的精神障碍的患者;有过往精神药物滥用史的患者等。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 按数字表法随机分为利培酮组42例和奥氮平组44例。本研究中样本量确定以计量型统计资料为主。根据先前研究以及临床经验,以1作为可识别的均值差,以2.5为检测方法的标准偏差,通过最小样本量计算公式计算:

$$n = \left(\sigma \frac{z_1 - \alpha/2 + z_1 - \beta}{\mu - \mu_0} \right)^2$$

其中 z 为标准正态分布的置信区间,本研究中选择的显著性为0.05,效能为0.75,根据上述公式,计算得到理论最小样本量为43。因此,2组别的样本容量分别确定为42与44。

1.2.2 治疗方法 利培酮组的患者接受利培酮片(生产厂家:江苏恩华药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20050160,规格:每片1mg)治疗,其起始剂量为1mg,口服,每日2次,后1周内逐渐增加剂量至4~6mg,每日2次,维持该用法用量6个月;奥氮平组的患者则接受奥氮平片(生产厂家:江苏豪森药业集团有限公司,批准文号:国药准字H20052688,规格:每片5mg)治疗,其起始剂量为5mg,口服,每日2次,后1周内增加剂量至15~20mg,每日2次,维持该用法用量6个月。

1.2.3 研究指标 观察、评估和记录2组患者治疗前、治疗后1、3、6个月的PANSS评分,并在第6个月时根据其PANSS评分大小判定药物治疗结果。PANSS评分主要包括阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理评分3部分,本研究中的治疗效果的判定标准为:当PANSS的减分率 $\geq 75\%$ 时则为痊愈,当PANSS减分率 $50\% \sim 74\%$ 时则为治疗效果显著,当PANSS减分率 $25\% \sim 49\%$ 时则为治疗好转,当PANSS减分率 $< 25\%$ 则认定为无效,其中PANSS减分率($\%$) = (治疗前PANSS评分 - 治疗后PANSS评分) / 治疗前PANSS评分 $\times 100\%$,最后计算2组的总有效率($\%$) = (痊愈例数 + 显著例数 + 好转例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。观察记录了2组患者的不良反应情况,包括患者的体质量增加、失眠、嗜睡、头痛头晕、心动过速、锥体外系反应、口干和便秘情况。

1.2.4 统计分析 数据均使用SPSS 23.0统计软件进行处理分析,其中计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,选用 t 检验方法进行组间比较,计数资料则以百分比($\%$)表示,选用 χ^2 检验进行组间比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

共纳入患者86例,其中利培酮组42例,男性29例,女性13例,平均年龄为 (45.53 ± 2.56) 岁,病程在2~11年,平均病程为 (4.62 ± 2.46) 年;奥氮平组44例,其中男性31例,女性13例,平均年龄为 (47.05 ± 4.26) 岁,病程在1~8年,平均病程为 (5.45 ± 2.84) 年。2组患者的性别、

年龄和病程等基线资料相比其差异均无统计学意义,基线具有良好的可比性。在治疗后 1、3 个月时均未出现失访,在第 6 个月时利培酮组有 1 例患者失访。

2.2 治疗前后 2 组患者 PANSS 评分情况

治疗前,利培酮组和奥氮平组患者的阳性症状、阴性症状、一般精神病理评分差异均无统计学意义;治疗后 1、3 和 6 个月 2 组患者的 PANSS 评分差异均有统计学意义,其中各个时间点奥氮平组的阳性症状、阴性症状、一般精神病理评分均显著低于利培酮组 (均 $P < 0.05$),见表 1。

2.3 2 组患者药物治疗效果比较

接受药物治疗 6 个月后,利培酮组的总体有效率为 92.86%,奥氮平组的总体有效率为 90.91%,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 9.08$, $P = 0.08$),见表 2。

2.4 2 组患者不良反应发生情况

2 组患者的药物治疗均存在一定的不良反应,其中奥氮平组发生体质量增加、嗜睡、头痛头晕、心动过速、锥体外系反应和便秘的次数显著高于利培酮组 (均 $P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

目前精神分裂症的治疗主要为长期服用相关抗精神病药。近些年许多新型的抗精神病药如利培酮、奥氮平等用于临床精神病的治疗,其治疗效果和潜在并发症尚不完全明确,有待研究不断论证。本研究结果提示,利培酮和奥氮平在治疗精神分裂症时效果相当,奥氮平的效果较利培酮可能起效更快,但是相关的并发症亦更多,使用奥氮平治疗容易出现体质量增加、嗜睡、头痛头晕、心动过速等不良并发症,这与以往相关研究报道^[9-12]较为一致。

表 1 治疗前后 2 组患者 PANSS 评分情况 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	阳性症状	阴性症状	一般精神病理
利培酮组 ($n=42$)	治疗前	37.48 \pm 2.66	24.05 \pm 2.25	52.92 \pm 4.95
	治疗 1 个月	33.41 \pm 2.65 [*]	20.16 \pm 4.22 [*]	40.26 \pm 3.65 [*]
	治疗 3 个月	19.90 \pm 2.49 [*]	18.07 \pm 3.26 [*]	35.38 \pm 3.52 [*]
	治疗 6 个月	12.05 \pm 2.55 [*]	10.07 \pm 2.12 [*]	14.93 \pm 4.04 [*]
奥氮平组 ($n=44$)	治疗前	36.98 \pm 3.15	25.26 \pm 3.19	52.25 \pm 4.96
	治疗 1 个月	32.45 \pm 2.99 ^{*#}	21.23 \pm 3.36 ^{*#}	26.16 \pm 4.06 ^{*#}
	治疗 3 个月	16.65 \pm 2.63 ^{*#}	14.15 \pm 2.72 ^{*#}	16.04 \pm 2.66 ^{*#}
	治疗 6 个月	10.73 \pm 2.52 ^{*#}	12.73 \pm 1.82 ^{*#}	10.64 \pm 2.24 ^{*#}

注: * 与本组治疗前相比, $P < 0.05$; # 与利培酮组相比, $P < 0.05$

表 2 2 组患者治疗 6 个月后效果比较 [$n(\%)$]

组别	痊愈	显著	好转	无效	总有效
利培酮组 ($n=42$)	8(19.04)	20(47.62)	11(26.19)	3(7.14)	39(92.86)
奥氮平组 ($n=44$)	10(22.72)	14(31.82)	16(36.36)	4(9.09)	40(90.91)

表 3 2 组患者不良反应发生情况

组别	体质量增加	失眠	嗜睡	头痛头晕	心动过速	锥体外系反应	口干	便秘
利培酮组 ($n=42$)	4	3	16	14	2	12	3	11
奥氮平组 ($n=44$)	10	4	18	24	7	15	5	18
χ^2 值	10.53	12.36	13.36	46.06	9.33	14.95	12.14	22.31
P 值	<0.001	0.160	0.005	0.040	0.045	0.048	0.094	0.035

利培酮的作用靶点为5-羟色胺(5-HT)和多巴胺受体,其不仅可以拮抗D₂受体,同时对α₁受体、5-HT_{2A}受体和H₁受体也具有一定的拮抗作用^[13],几乎没有拮抗M₁受体的作用,因此降低了锥体外系反应的发生。多项研究^[14-15]表明,利培酮可以阻断中脑边缘的D₂受体显著改善患者的注意力状态,同时可以阻断中脑皮质通路和黑质纹状体通路5-HT_{2A}受体,减少相关认知功能损害,改善患者的认知水平^[14-16]。同时有研究报道,利培酮不仅能有效改善精神分裂症患者的精神症状,同时可以提高患者对相关不良反应的耐受性,甚至可以降低精神分裂症的复发风险^[17]。

与利培酮不同,奥氮平对患者体内的5-HT、多巴胺D和组胺H等多种受体有很高的亲和力。多项研究表明,其对控制精神分裂症患者的一些阳性、阴性症状、认知水平以及不稳定的情绪等多种精神症状均具有良好的临床疗效^[18-19],本研究结果进一步证实这一点。奥氮平可以拮抗患者体内的组胺H受体,因此,其易影响患者体内的糖脂代谢,进而引起患者体重增加和血糖增高,患者的服药依从性相对较低^[20],本研究中,奥氮平的不良反应如体质量增加等显著较利培酮更多,进一步证实这一点。

本研究存在一些不足,受临床实际和相关条件限制,本文确实未采用严格的双盲设计,因而可能存在较大偏倚,为此,我们在结局评价治疗效果的时候,并非采用简单的评判有效无效,而是采用了PANSS评分作为客观数据,以减少相关偏倚。此外,以往相关研究表明奥氮平使用时的不良反应中血糖升高的发生率较高^[21],但本研究并未对2组的血糖情况进行追踪观察,有待后续研究进一步探讨完善。

【参考文献】

- [1] 吴越,杨雀屏,程灶火,等.社区慢性精神分裂症患者认知功能损害相关因素分析[J].中国公共卫生,2017,33(1):125-128.
- [2] 李清泉,韩增英,杨兴霞.影响慢性精神分裂症患者认知功能恢复的相关因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(8):64-65.
- [3] González-Ortega I, Mozos V D L, Echeburúa E, et al. Working memory as a predictor of negative symptoms and functional outcome in first episode psychosis[J].Psychiatry Res, 2013, 206(1):8-16.
- [4] 焦亚辉,王丽娜,周郁秋,等.精神分裂症恢复期患者与照顾者精神疾病相关知识及行为调查[J].广东医学,2017,38(17):2680-2683.
- [5] 黄雄,朱海兵,麦桂英.奥氮平和利培酮治疗首发儿童青少年精神分裂症疗效对比[J].广东医学,2006,27(2):270-272.
- [6] 漆琼蔚,罗艳琳,江毅敏,等.奥氮平治疗首发儿童青少年精神分裂症的临床疗效与安全性分析[J].国际精神病学杂志,2016,43(2):269-271.
- [7] Tandberg M, Sundet K, Andreassen O A, et al. Occupational functioning, symptoms and neurocognition in patients with psychotic disorders: investigating subgroups based on social security status[J].Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2013, 48(6):863-874.
- [8] 陈如梦,王琰,陈剑华,等.ICD-11精神与行为障碍(草案)关于精神分裂症和其他原发性精神障碍诊断标准的进展[J].中华精神科杂志,2017,50(5):24-29.
- [9] 林建葵,周永梅,严夏舒,等.康复期精神分裂症患者及其主要照顾者精神卫生知识需求的比较分析[J].中华现代护理杂志,2017,23(3):341-345.
- [10] 赵瑾,张燕,晁阳阳,等.利培酮和奥氮平对首发精神分裂症患者治疗前后认知功能的对比观察[J].中华医学杂志,2016,96(37):2960-2964.
- [11] 胡乃启,张朋,宋宁,等.利培酮联合奥氮平对首发精神分裂症患者血清同型半胱氨酸水平和认知功能及临床疗效的影响[J].河北医学,2016,22(11):1837-1839.
- [12] 吴荣艳,何勇,邹幸.抗精神病药奥氮平和利培酮对血清同型半胱氨酸水平的影响[J].当代医学,2017,23(32):88-89.
- [13] 金玲.奥氮平与利培酮对首发精神分裂症患者认知功能的影响价值评估[J].中国现代药物应用,2017,11(21):134-135.
- [14] 王培学.利培酮在精神分裂症全程治疗中的合理规范化应用[J].中华实用医药杂志,2006,12(4):84-87.
- [15] 徐晓夏.利培酮与氨磺必利在首发精神分裂症患者治疗中的应用[J].中国卫生标准管理,2017,8(26):73-74.
- [16] 何欣.利培酮和奥氮平在老年精神分裂症治疗中的应用分析[J].中国实用医药,2015,10(34):113-114.
- [17] 陈庆华,陈刚,唐海芸.利培酮长效注射剂的药理学特征和临床应用[J].中国新药杂志,2006,15(15):1235-1238.
- [18] 张明岛,陈兴时,王红星,等.奥氮平对精神分裂症患者睡眠脑电活动的影响[J].诊断学理论与实践,2004,3(2):103-105.
- [19] Lindberg N, Virkkunen M, Tani P, et al. Effect of a single-dose of olanzapine on sleep in healthy females and males[J].Int Clin Psychopharmacol, 2002, 17(4):177-184.
- [20] 程晓平,古梓婷,钱立豪,等.奥氮平对精神分裂症患者生活质量影响的Meta分析[J].中国民康医学,2016,28(12):63-66.
- [21] 王章元,贾小玲,张青青,等.齐拉西酮和奥氮平对老年精神分裂症患者脂代谢的影响[J].中国老年学,2016,36(9):2242-2244.