

难治性精神分裂症药物治疗进展

陆钺¹, 马瑞², 高华¹, 贾乐川^{1*}

1. 宁夏医科大学总医院 药剂科, 2. 心理卫生中心, 银川 750001

【摘要】精神分裂症是临床常见的精神疾病之一,以思维、行为、情感障碍、精神活动不协调为主要临床表现,具有病情迁延、复发率高、预后差等特点,临床多采用药物治疗,控制患者病情,改善临床症状。难治性精神分裂症是更为严重的一种精神分裂症,其发生率占精神分裂症的20%~30%。难治性精神分裂症复发率和致残率更高,预后更差且治疗难度也大,给患者及社会带来了严重负担。因此,积极探讨安全、合理、有效的药物治疗方案,尽可能减少复发频率、控制临床症状即显得尤为重要。本文就难治性精神分裂症药物治疗进展进行综述,为临床合理用药提供参考。

【关键词】精神分裂症;难治性精神分裂症;药物治疗;治疗进展

【中图分类号】 R971.4

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)09-0001-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.09.001

Advances in the pharmacologic treatment of refractory schizophrenia

LU Cheng¹, MA Rui², GAO Hua¹, JIA Le-chuan^{1*}

1. Department of Pharmacy, 2. Mental Health Center, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750001, China

【Abstract】 Schizophrenia is one of the common clinical mental system diseases, with thinking, behavior, emotional disorders, mental activity incoordination as the main clinical manifestations, and the characteristics of prolongation, high recurrence rate and poor prognosis. Clinical drug treatment is often used to control patients' conditions and improve patients' clinical symptoms. Refractory schizophrenia is a more serious type of schizophrenia, with accounts for 20% to 30% of schizophrenia, with a higher recurrence rate, disability rate, worse prognosis, and greater difficulty in treatment, which brings serious burden to patients and society. Therefore, it is particularly important to explore safe, reasonable and effective drug treatment regimens to reduce the frequency of recurrence and control clinical symptoms as much as possible. This article reviews the progress of drug treatment for refractory schizophrenia to provide reference for clinical rational drug use.

【Key words】 schizophrenia; refractory schizophrenia; drug therapy; treatment progresses

精神分裂症是一组病因尚未明确的精神疾病,具有知觉、思维、情感、行为等方面的障碍,临床以精神活动及环境不协调为特征^[1]。患者多起病于青壮年,病情迁延,有慢性化倾向,约一半患者的最终结局为精神残疾,给社会、患者及家属带来严重的负担^[2]。精神分裂症病程长、复发率高,临床主要遵循早期、有效和维持原则进行治疗^[3-4]。虽经规律治疗,仍有部分患者对抗精神病药出现治疗抵抗^[5],称为治疗抵抗精神分裂症,又称为难治性精神分裂症(treatment re-

sistant schizophrenia, TRS)。此类患者复发率更高、治疗难度更大、预后更差,因此加强对TRS患者的治疗研究显得尤为重要^[6]。本文就TRS药物治疗进展进行综述,旨在为临床安全合理用药提供参考。

1 氯氮平

1.1 单药治疗

氯氮平是临床治疗 TRS 常用的一种抗精神病药,

*通信作者:贾乐川,本科,主任药师,研究方向:临床药学。E-mail: ycllyuwei@163.com

其对脑内5-羟色胺2A(5-hydroxytryptamine 2A, 5-HT_{2A})受体和多巴胺D₁受体具有较强的阻滞作用,对多巴胺D₄受体也有一定的阻滞作用,对幻觉和妄想症状有较好的疗效。既往研究显示,氯氮平对不同年龄、不同性别和不同种族TRS患者的临床疗效无明显差异,但对30~40岁的患者可有效改善其冲动行为及激越活动过多等^[7];同时,在治疗过程中还可有效改善患者的自杀风险和攻击性行为^[8]。目前国内外指南均推荐氯氮平为TRS的首选治疗药物^[2, 9-10],其可有效改善患者的临床症状,尤其是控制患者阳性及阴性症状疗效显著^[11]。尽管氯氮平治疗TRS疗效较好,但仍有30%左右的患者对氯氮平治疗不敏感^[12],且氯氮平不良反应较多,如心血管风险、粒细胞缺乏、嗜睡、头晕、呕吐等^[13],因此单独应用氯氮平治疗TRS存在一定的局限性。

1.2 联合用药治疗

为提高TRS患者药物治疗的耐受性及有效性,以氯氮平为基础,联合应用其他结构的抗精神病药也是目前临床的治疗策略之一^[14]。氯氮平联合利培酮的治疗方案在临床中应用较为广泛。徐铃^[15]及国外学者Taylor等^[16]均对利培酮联合氯氮平治疗TRS患者的有效性与安全性进行研究,结果显示,单独应用氯氮平与氯氮平联合利培酮治疗TRS患者相比,联合用药组阳性和阴性综合征量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评分显著降低,不良反应发生率两组差异无统计学意义。氯氮平与利培酮均可对多巴胺受体产生拮抗作用,但其作用靶点不同,两药联合应用可能产生协同作用,对TRS患者的临床症状加以改善,提高临床疗效。Leising等^[17]最新的临床研究表明,大剂量氟伏沙明联合氯氮平治疗时,可有效改善TRS患者的阳性及阴性症状,同时不良反应发生率并未明显升高。氟伏沙明与氯氮平联合应用时,氟伏沙明剂量增加50 mg,氯氮平的血药浓度平均升高约2.3倍。考虑氟伏沙明是CYP1A2的强效抑制剂,与氯氮平联合应用时,后者的血药浓度明显升高。另外由于氟伏沙明亦为选择性5-HT再摄取抑制剂,其与氯氮平联合应用时还具有协同作用。因此,氟伏沙明联合氯氮平治疗TRS也可作为临床治疗方案之一,尤其适用于伴有强迫、焦虑的TRS患者^[18]。Elias等^[19]对现有氯氮平耐药的精神分裂治疗策略进行回顾性

分析,结果表明,包括氟西汀、度洛西汀、西酞普兰等在内的抗抑郁药可作为辅助药物与氯氮平联合应用治疗TRS患者,但这些证据级别相对较低,临床应用时需关注患者临床症状改善及不良反应发生等情况。但并非所有的联合用药均会使患者获益,Antonio等^[20]对瑞波西汀联合氯氮平治疗精神分裂症进行为期12周的开放非对照试验,结果表明,瑞波西汀联合氯氮平治疗单用氯氮平疗效欠佳的精神分裂症,虽然患者的耐受性较好、不良反应发生率并未明显增加,但此治疗方案并不能有效改善患者的临床症状。

2 喹硫平

喹硫平也是临床常用的非典型抗精神病药之一,可拮抗中枢D₂受体和5-HT₂受体发挥抗精神分裂的作用,因其吸收迅速、血浆蛋白结合率高、对CYP450酶活性影响小、患者耐受性高等特点在临床中应用广泛。Mitesh等^[21]对喹硫平与氯氮平在TRS患者中的有效性与安全性进行为期14周的前瞻性随机对照研究,结果显示,氯氮平组总体疗效优于喹硫平组,氯氮平组PANSS总分、PANSS—般精神病理(PANSS—general psychopathology, PANSS—G)评分、PANSS—阳性症状(PANSS—positive, PANSS—P)评分显著降低,两组患者PANSS—阴性症状(PANSS—negative, PANSS—N)评分均显著降低,但氯氮平组不良反应发生率高于喹硫平组,差异均有统计学意义。林汉民等^[22]对喹硫平治疗TRS的安全性及有效性进行研究,选取47例TRS患者应用喹硫平进行治疗,36周后对患者PANSS减分率分析发现,总有效率为61.7%,显效率为19.14%,且不良反应轻微。贾竑晓等^[23]对15例TRS患者由氯氮平换为喹硫平治疗的效果进行研究,在这一小样本的换药治疗过程中,喹硫平替换氯氮平的完全成功率为26.7%,提示在氯氮平治疗无效的情况下换用喹硫平仍部分有效。但上述临床研究均存在一定的局限性,后期仍需进行大样本、多中心的随机对照研究以探寻喹硫平在TRS患者治疗过程中的有效性与安全性。

3 齐拉西酮

齐拉西酮作为新型第二代抗精神病药,可对多巴

胺等产生作用,调节神经递质水平,改善患者的精神症状,且不良反应较少。胡文芳等^[24]基于 PANSS 评分和血清细胞因子水平评价齐拉西酮在 TRS 患者治疗中的效果。选取 80 例 TRS 患者为研究对象,随机分为两组,对照组给予奥氮平 10~20 mg/d,观察组给予齐拉西酮 80~120 mg/次,每日 2 次,连续治疗 6 周。治疗结束后,两组 PANSS 总分、PANSS-G、PANSS-P、PANSS-N 均显著降低,且观察组各评分均低于对照组,差异有统计学意义;两组血清脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 和 5-HT 水平较治疗前升高,且观察组指标均高于对照组,两组胶质细胞原纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 水平较治疗前降低,且观察组低于对照组;两组血清 IL-2、IL-6、IL-7 和 TNF- α 水平均较治疗前降低,且观察组各指标均低于对照组;治疗期间,观察组不良反应总发生率低于对照组,差异有统计学意义。由此推断,齐拉西酮治疗 TRS 可有效改善患者的精神症状,缓解神经元应激反应,降低神经元损伤,减少炎症反应,疗效显著且安全。另外,Shi 等^[25]进行了一项为期 24 周的随机对照双盲临床研究,评估低剂量齐拉西酮 (60~80 mg/d) 联合舍曲林 (50 mg/d) 与单用齐拉西酮 (120~160 mg/d) 治疗 TRS 患者的疗效。通过对比两组 PANSS、汉密尔顿抑郁量表 (hamilton depression scale, HAMD)、临床总体印象量表 (clinical global impression, CGI)、个人和社会功能量表 (personal and social performance scale, PSP) 评分的差异以评估治疗的有效性。结果显示,联合用药组较单药治疗组患者 PANSS、HAMD 评分降低,CGI、PSP 评分增加,且不良反应发生率较低,差异均有统计学意义,提示与常规剂量的齐拉西酮相比,低剂量齐拉西酮联合舍曲林治疗 TRS 患者安全有效。但上述两项研究均存在样本量较小、随访时间较短等原因,后续仍需大样本、多中心、长期随访的随机对照研究以进一步证明齐拉西酮治疗 TRS 的疗效及临床价值。

4 奥氮平

奥氮平是治疗非 TRS 的有效药物,国内学者对奥

氮平治疗 TRS 进行研究,结果显示奥氮平可显著降低患者 PANSS 评分,且较利培酮、氯氮平等抗精神病药不良反应发生率无明显增加^[26-27]。国外学者对奥氮平治疗 TRS 的有效性进行研究,发现奥氮平治疗成人 TRS 疗效与氯氮平相似,但所纳入的研究存在一定的局限性,主要为药物治疗剂量不理想、研究对象对治疗药物不耐受等^[28-29]。Louisa 等^[30]对高剂量奥氮平治疗 TRS 进行系统评价,结果显示,奥氮平高剂量 (日均剂量 >20 mg) 与标准治疗剂量 (日均剂量 \leq 20 mg) 相比具有更好的临床效果,且不良反应发生率并未明显提高,但总体疗效不及氯氮平,提示相较于其他常用的第一代和第二代抗精神病药,大剂量奥氮平治疗 TRS 是安全有效的,当患者对氯氮平不耐受时可尝试应用大剂量奥氮平进行治疗。

5 阿立哌唑

阿立哌唑作为首个多巴胺系统稳定剂,与多巴胺 D₂、D₃ 受体和 5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 受体均具有高亲和力,同时也是多巴胺 D₂ 受体与 5-HT_{1A} 受体的部分激动剂^[31]。阿立哌唑在体内与多巴胺 D₂、D₃ 受体高效结合,稳定 5-HT 和多巴胺系统,下调多巴胺受体活性,纠正阳性症状;另外,还能上调处于低兴奋状态的多巴胺神经元,改善阳性症状和认知功能^[32]。单峰等^[33]对阿立哌唑与氯氮平治疗 TRS 对照研究进行 meta 分析,结果显示阿立哌唑治疗 TRS 的疗效与氯氮平相仿,但阿立哌唑的不良反应该较少。Manit 等^[34]对阿立哌唑联合氯氮平治疗精神分裂症的疗效与安全性进行 RCTs 及荟萃分析,发现阿立哌唑与氯氮平联合治疗精神分裂症时可有效改善患者的阳性及阴性症状,且患者的耐受性较好。另一项为期 12 个月的 RCTs 通过对比阿立哌唑与氟哌啶醇分别联合氯氮平治疗 TRS 患者的有效性及安全性,发现无论是阿立哌唑联合氯氮平还是氟哌啶醇联合氯氮平,均可显著减低患者的简明精神病评定量表 (brief psychiatric rating scale, BPRS) 总分,但两组间差异并无统计学意义,且患者对前者的耐受性更好^[35]。综合分析现有临床研究结果,提示阿立哌唑单药或联合用药亦可作为 TRS 临床治疗方案之一。

6 卢美哌隆

卢美哌隆是一种新型抗精神分裂症药物,可同时调节5-HT、多巴胺等精神分裂症所涉及的关键神经递质,FDA于2019年批准上市用于治疗成人精神分裂症^[36-37]。2项关于卢美哌隆治疗精神分裂症的有效性及安全性的随机对照临床研究均表明,该药物对精神分裂症疗效确切,且安全性较好,不易导致患者出现抗精神病药常见的不良反应,如头晕、体质量增加、粒细胞缺乏等^[38-39]。鉴于卢美哌隆特殊的作用机制,部分学者认为其可能是TRS新的治疗策略^[40]。但该药物新上市不久,关于其能否作为TRS新的治疗方案还有待进一步研究。

综上所述,氯氮平是目前治疗TRS的一线药物,但仍有部分患者对氯氮平的治疗不敏感,合理的联合用药有助于改善TRS患者的临床症状。利培酮、氟伏沙明、氟西汀、度洛西汀、西酞普兰、瑞波西汀等药物均可作为备选与氯氮平联合应用治疗TRS,但联合用药时需警惕潜在的药品不良反应。喹硫平、阿立哌唑、齐拉西酮、大剂量奥氮平等抗精神病药可用于TRS的治疗,且患者耐受性较好,不良反应发生率无明显增加,当TRS患者氯氮平疗效不佳或患者无法耐受时,可尝试应用上述药物进行治疗,以改善患者的临床症状。卢美哌隆作为新型的抗精神分裂症药物,其特殊的作用机制提示该药物对TRS可能有效。但上述临床研究均存在一定的局限性,故今后还需进行高质量的大样本多中心RCTs,以探讨针对TRS患者更为安全、有效的治疗方案。

【参考文献】

- [1] 李雄. 临床药物治疗学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1.
- [2] 中华医学会精神病学分会. 精神分裂症防治指南[M]. 2版. 北京: 北京大学医学出版社, 2015: 5.
- [3] 孙来顺. 精神分裂症的药物治疗[J]. 医学信息, 2021, 34(21): 42-45.
- [4] 赵辉. 抗精神病药物联合帕罗西汀治疗精神分裂症的效果分析[J]. 中国实用医药, 2022, 17(15): 157-160.
- [5] Edward M, Olga H, Lawrie SM, et al. Neuropsychological differences between treatment-resistant and treatment-responsive schizophrenia: a meta-analysis[J]. Psychol Med, 2022, 52: 1-13.
- [6] 李凌江. 精神分裂症长期药物治疗的依从性[J]. 中华精神科杂志, 2018, 51(1): 67-68.
- [7] 陈溪. 难治性精神分裂症治疗现状研究[J]. 心理月刊, 2022, 17(16): 238-240.
- [8] Kahn RS, Winter van RI, Leucht S, et al. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTiMiSE): a three-phase switching study[J]. Lancet Psychiatry, 2018, 5: 797-807.
- [9] Correll CU, Agid O, Crespo-Facorro B, et al. A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia[J]. CNS Drugs, 2022, 36: 659-679.
- [10] Japanese Society of Neuropsychopharmacology, Japanese Society of Neuropsychopharmacology. Guideline for Pharmacological Therapy of Schizophrenia[J]. Neuropsychopharmacol Rep, 2021, 41: 266-324.
- [11] Nucifora FC, Edgar W, Lee BJ, et al. Treatment resistant schizophrenia: clinical, biological, and therapeutic perspectives[J]. Neurobiol Dis, 2019, 131: 104257.
- [12] Luykx JJ, Gonzalez-Diaz JM, Guu TW, et al. An international research agenda for clozapine-resistant schizophrenia[J]. Lancet Psychiatry, 2023, 10(8): 644-652.
- [13] Bartolomeis de A, Mariateresa C, Licia V, et al. Update on novel antipsychotics and pharmacological strategies for treatment-resistant schizophrenia[J]. Expert Opin Pharmacother, 2022, 23(18): 2035-2052.
- [14] 翟兆琳, 杨志磊, 陈天意, 等. 难治性精神分裂症的药物随机平行对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2022, 32(5): 337-340.
- [15] 徐铃. 利培酮合并氯氮平治疗难治性精神分裂症临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(6): 206-208.
- [16] Taylor CG, Flynn SW, Altman S, et al. An open trial of risperidone augmentation of partial response to clozapine[J]. Schizophr Res, 2001, 48(1): 155-158.
- [17] Leising J, Barr AM, Procyshyn RM, et al. High-dose fluvoxamine augmentation to clozapine in treatment-resistant psychosis[J]. J Clin Psychopharmacol, 2021, 41(2): 186-190.
- [18] Lu ML, Lane HY, Lin SK, et al. Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances[J]. J Clin Psychiatry, 2004, 65(6): 766-771.
- [19] Elias W, Lisa L, Dan S, et al. Clozapine augmentation strategies—a systematic meta-review of available evidence treatment options for clozapine resistance[J]. J Psychopharmacol, 2019, 33(4): 423-435.
- [20] Antonio B, Rocco Z, Paolo BM, et al. Reboxetine adjuvant therapy in patients with schizophrenia showing a suboptimal response to clozapine: a 12-week, open-label, pilot study[J]. J Clin Psychopharmacol, 2014, 34(5): 620-623.
- [21] Mitesh K, Chavan BS, Ajeet S, et al. Efficacy and tolerability of clozapine versus quetiapine in treatment-resistant schizophrenia[J]. Indian J Psychol Med, 2017, 39(6): 770-776.
- [22] 林汉民, 廖锦仲, 王文军, 等. 喹硫平治疗难治性精神分裂症47例临床观察[J]. 医药产业资讯, 2006(18): 45-46.
- [23] 贾晓旋, 朱虹, 陈斌, 等. 15例难治性精神分裂症患者由氯氮平换用喹硫平治疗的临床报告[J]. 上海精神医学, 2011, 23(3): 180-181.
- [24] 胡文芳, 兰滨, 黄丽. 基于PANSS评分、血清细胞因子水平评价齐拉西酮在难治性精神分裂症患者治疗中的效果[J]. 中国医学创新, 2023, 20(17): 157-161.
- [25] Shi H, Xu J, Lang X, et al. Comparison of efficacy and safety

- between low-dose ziprasidone in combination with sertraline and ziprasidone monotherapy for treatment-resistant patients with acute exacerbation schizophrenia: a randomized controlled trial[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 863588.
- [26] 黄银秋. 利培酮及奥氮平在难治性精神分裂症治疗中的效果观察[J]. *世界复合医学*, 2022, 8(10): 176-179.
- [27] 刘玲. 奥氮平治疗难治性精神分裂症的效果分析[J]. *中国现代药物应用*, 2021, 15(17): 191-193.
- [28] Leucht S, Crippa A, Sifakis S, et al. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(4): 342-353.
- [29] Fernandez-Miranda JJ, Diaz-Fernandez S, Lopez-Munoz F. High-doses of second generation long-acting antipsychotics in the treatment of patients with severe resistant schizophrenia: a six-year mirror-image study[J]. *Psychiat Clin Psychopharmacol*, 2020, 30: 335-345.
- [30] Louisa G, John R, Martin M, et al. High-dose olanzapine in treatment-resistant schizophrenia: a systematic review [J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2023, 13: 20451253231168788.
- [31] 刘登堂, 司天梅, 郑毅, 等. 阿立哌唑临床应用专家建议[J]. *临床精神医学杂志*, 2021, 31(5): 337-341.
- [32] 吴文波, 秦承花, 李燕芳. 阿立哌唑治疗难治性精神分裂症的可行性及安全性分析[J]. *中国医药科学*, 2019, 9(8): 61-64.
- [33] 单锋, 梁俊, 徐亚运, 等. 阿立哌唑与氯氮平治疗难治性精神分裂症对照研究的Meta分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(13): 27-32.
- [34] Manit S, Sirijit S, Narong M, et al. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trial[J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 62: 38-47.
- [35] Cipriani A, Accordini S, Nosè M, et al. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: a 12-month, randomized, naturalistic trial[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2013, 33(4): 533-537.
- [36] Orzelska-Górka J, Joanna M, Anna W, et al. New Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia and depression[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10624.
- [37] Snyder GL, Vanover KE, Robert DE, et al. A review of the pharmacology and clinical profile of lumateperone for the treatment of schizophrenia[J]. *Adv Pharmacol*, 2021, 90: 253-276.
- [38] Correll CU, Robert DE, Michal W, et al. Efficacy and safety of lumateperone for treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77(4): 349-358.
- [39] Christoph CU, Kimberly VE, Robert D, et al. Safety and tolerability of lumateperone 42 mg: an open-label antipsychotic switch study in outpatients with stable schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2021, 228: 198-205.
- [40] McCutcheon RA, Tiago RM, Howes OD. Schizophrenia—an overview[J]. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77(2): 201-210.

收稿日期: 2023-04-21 本文编辑: 杨昕