

DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2024.11.016

· 临床研究 ·

盐酸哌罗匹隆联合小剂量氨磺必利对难治性精神分裂症糖脂代谢水平的影响

陈坤玲

(驻马店市第二人民医院 药学部, 河南 驻马店 463000)

摘要: **目的** 旨在观察盐酸哌罗匹隆联合小剂量氨磺必利对难治性精神分裂症的影响效果, 并探讨其应用价值。**方法** 选取2022年2月至2023年2月在驻马店市第二人民医院接受治疗的120例难治性精神分裂症, 根据随机数字表法将其分为对照组 ($n=60$) 给予盐酸哌罗匹隆治疗, 观察组 ($n=60$) 给予盐酸哌罗匹隆联合小剂量氨磺必利治疗, 比较两组患者精神症状、空腹血糖 (FBG)、血清泌乳素 (PRL)、血脂水平和社会功能改善情况。**结果** 干预3个月后, 阳性与阴性症状量表 (PANSS) 中3个维度的评分在两组患者中均降低, 观察组均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 干预3个月后, FBG、PRL、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 水平在两组患者中均升高, 观察组FBG、TC、TG水平均低于对照组, PRL水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 干预3个月后, 个人和社会功能量表 (PSP) 中4个维度的评分在两组患者中均升高, 观察组均高于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 盐酸哌罗匹隆联合小剂量氨磺必利有利于难治性精神分裂症患者临床症状的改善, 可维持糖脂代谢稳定, 还有利于患者社会功能情况的改善。

关键词: 哌罗匹隆; 小剂量氨磺必利; 难治性精神分裂症; 糖脂代谢

中图分类号: R749.05

Effect of perospirone hydrochloride combined with low dose amisulpride on glucose and lipid metabolism in refractory schizophrenia

CHEN Kunling

(Department of Pharmacy, Zhumadian Second People's Hospital, Zhumadian, Henan 463000, China)

Abstract: **[Objective]** To observe the effect of perospirone hydrochloride combined with low dose amisulpride on refractory schizophrenia and explore its application value. **[Methods]** A total of 120 patients with refractory schizophrenia who received treatment in Zhumadian Second People's Hospital from February 2022 to February 2023 were selected and divided into control group ($n=60$) and observation group ($n=60$), respectively. The improvement of psychiatric symptoms, fasting blood glucose (FBG), serum prolactin (PRL), blood lipids and social function were compared between the two groups. **[Results]** After 3 months of intervention, the scores of the three dimensions of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) decreased in both groups, the observation group was lower than the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 3 months of intervention, the levels of FBG, PRL, total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) increased in both groups. The levels of FBG, TC and TG in the observation group were lower than those in the control group, and the level of PRL was higher than that in the control group ($P<0.05$). After 3 months of intervention, the scores of four dimensions in the Personal and Social Performance (PSP) scale increased in both groups, and the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). **[Conclusion]** Perospirone hydrochloride combined with low dose amisulpride is beneficial to the improvement of clinical symptoms in patients with refractory schizophrenia, which can maintain the stability of glucose and lipid metabolism, and is also conducive to the improvement of patients' social function.

Keywords: perospirone; low dose amisulpride; refractory schizophrenia; glycolipid metabolism

收稿日期: 2023-11-14

精神分裂症是一种复杂、进行性和严重的精神障碍，以思维、感知、情感、语言、自我意识和行为的扭曲为特征。据估计，全世界有超过 2 100 万人患有精神分裂症，其中多达三分之一的患者符合难治性精神分裂症的标准，即对≥2 种不同的非氯氮平抗精神病药物以适当的剂量、持续时间给药的连续试验后，阳性症状无显著改善^[1]，有治疗率低、复发率高的特点，可致终生患病，造成精神残疾，对远期生活质量存在严重不良影响。氯氮平是唯一被批准用于治疗难治性精神分裂症的药物，但可导致癫痫发作、二尖瓣关闭不全等疾病的发生^[2]，且长期服用还会引起血糖、血脂代谢的紊乱，出现高血糖及高血脂等情况。而氨磺必利的疗效仅次于氯氮平，在阴性症状方面，比经典和非典型抗精神病药物有更好的疗效，并具有剂量依赖性的锥体外系症状发生率小的优势，其治疗中断率在常用于精神分裂症治疗的 15 种抗精神病药物中也最低^[3]。但难治性精神分裂症患者病情反复发作，单药作用有限，难以取得理想治疗效果。哌罗匹隆可通过阻断多巴胺 D2 受体，减轻患者的阳性症状和认知缺陷。且有研究发现哌罗匹隆和奥氮平治疗精神分裂症的效果相似，但奥氮平对糖脂代谢水平影响比哌罗匹隆的大^[4]。鉴于此，本研究将盐酸哌罗匹隆和小剂量氨磺必利联合使用，探讨其联合应用是否有进一步的改善作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将于 2022 年 2 月至 2023 年 2 月在驻马店市第二人民医院接受治疗的 120 例难治性精神分裂症，采用随机数表法分为对照组（n=60）和观察组（n=60），见表 1。两组年龄、性别、就诊次数等一般资料比较，差异无统计学意义（P>0.05），具有可比性。本研究通过驻马店市第二人民医院伦理委员会审批，患者均知悉并签署知情同意书。

表 1 两组一般资料比较 （n=60）

组别	年龄/ ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别[n(%)]		就诊次数/ ($\bar{x} \pm s$, 次)
		男	女	
对照组	42.45±6.48	34(56.67)	26(43.33)	5.57±1.53
观察组	41.96±6.32	36(60.00)	24(40.00)	5.68±1.36
t/χ^2	0.365	0.137		-0.363
P	0.716	0.711		0.718

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：①符合难治性精神分裂症的诊断标准；②阳性与阴性症状量表（positive and negative syndrome scale, PANSS）评分≥60 分；③年龄>18 岁。

排除标准：①对研究药物过敏；②合并恶性肿瘤；③合并重要脏器功能不全；④合并其他类型精神疾病；⑤合并脑器质性疾病。

1.3 方法

对照组：给予口服盐酸哌罗匹隆治疗（国药准字 H20080217，生产企业：丽珠集团丽珠制药厂，规格：4 mg/片×30 片），4 mg/次×3 次/d，根据病情变化酌情增加药量，2 周内达到 4~8 mg/次×3 次/d。观察组：给予盐酸哌罗匹隆联合小剂量氨磺必利治疗，其中盐酸哌罗匹隆用药与对照组一致，口服氨磺必利（国药准字 H20113230，生产企业：齐鲁制药有限公司，规格：50 mg/片×20 片），50 mg/d×1 次/d，根据病情变化酌情增加药量，2 周内达到 0.1~0.2 g/次×1 次/d。

1.4 观察指标

①精神症状：干预前及干预 3 个月后，使用 PANSS 评估两组患者的精神症状。由 7 项阳性和阴性量表以及 16 项的一般精神病量表所组成，每项分值为 1~7 分，评分与精神分裂症状明显度呈正相关^[5]。②空腹血糖、血清泌乳素和血脂：干预前及干预 3 个月后，抽取晨起空腹静脉血，采用紫外分光光度法检测患者空腹血糖（fasting blood glucose, FBG）、电化学发光法检测血清泌乳素（prolactin, PRL），采用 HF240-300 全自动生化分析仪测定总胆固醇（total cholesterol, TC）、甘油三酯（triglyceride, TG）水平。③社会功能改善情况：干预前及干预 3 个月后，使用个人和社会功能量表（Personal and Social Performance Scale, PSP）^[6] 进行社会功能的评估，包括个人关系与社会关系、自我照料等 4 个维度，每个维度满分为 100 分，评分与社会功能呈正相关。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件分析数据，性别等计数资料以百分率（%）表示，行 χ^2 检验；年龄、病程、量表评分、糖脂代谢水平指标等计量资料以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，行 t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 PANSS 评分比较

干预 3 个月后, PANSS 中 3 个维度的评分在两组患者中均降低, 且观察组均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组 FBG、PRL、TC、TG 水平比较

干预 3 个月后, FBG、PRL、TC、TG 水平在

两组患者中均升高, 观察组中 FBG、TC、TG 均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); PRL 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.3 两组社会功能改善情况比较

干预 3 个月后, PSP 中 4 个维度的评分在两组患者中均升高, 且观察组均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 2 两组 PANSS 评分比较 ($n=60, \bar{x} \pm s$, 分)

组别	阳性症状		阴性症状		一般精神病理症状	
	干预前	干预3个月后	干预前	干预3个月后	干预前	干预3个月后
对照组	23.52±5.14	15.13±2.38 [†]	22.26±7.74	16.30±3.16 [†]	41.25±7.68	25.84±5.42 [†]
观察组	23.46±5.17	11.51±1.82 [†]	22.35±7.83	11.42±2.54 [†]	41.13±6.97	22.30±3.32 [†]
<i>t</i>	0.056	8.161	-0.055	8.128	0.078	3.766
<i>P</i>	0.956	<0.001	0.956	<0.001	0.938	<0.001

注: †与同组干预前比较, $P<0.05$ 。

表 3 两组 FBG、PRL、TC、TG 水平比较 ($n=60, \bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	FBG		PRL		TC		TG	
	干预前	干预3个月后	干预前	干预3个月后	干预前	干预3个月后	干预前	干预3个月后
对照组	4.21±0.88	5.33±1.41 [†]	11.24±4.32	12.34±3.77 [†]	4.13±0.52	4.45±0.26 [†]	0.92±0.31	1.29±0.33 [†]
观察组	4.24±0.79	4.46±0.67 [†]	10.79±3.91	14.41±4.03 [†]	4.15±0.27	4.31±0.27 [†]	0.96±0.27	1.15±0.32 [†]
<i>t</i>	-0.171	3.772	0.521	-2.529	-0.231	2.519	-0.657	2.055
<i>P</i>	0.864	<0.001	0.604	0.013	0.818	0.014	0.513	0.043

注: †与同组干预前比较, $P<0.05$ 。

表 4 两组社会功能改善情况比较 ($n=60, \bar{x} \pm s$, 分)

组别	对社会有益的活动		个人关系与社会关系		自我照料		扰乱及攻击行为	
	干预前	干预3个月后	干预前	干预3个月后	干预前	干预3个月后	干预前	干预3个月后
对照组	63.96±4.43	70.57±5.81 [†]	64.62±4.67	70.87±5.13 [†]	64.53±3.41	70.62±4.93 [†]	64.85±4.60	71.25±4.76 [†]
观察组	63.88±4.41	76.79±6.94 [†]	64.65±4.63	78.36±5.91 [†]	64.62±3.41	78.15±5.76 [†]	64.81±4.57	77.75±5.83 [†]
<i>t</i>	0.086	4.640	-0.031	6.460	-0.126	6.705	0.042	5.832
<i>P</i>	0.931	<0.001	0.976	<0.001	0.900	<0.001	0.967	<0.001

注: †与同组干预前比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

精神分裂症具有高发病率、病程长、高致残率和高复发率的特点, 导致其比其他类型精神疾病有更大的功能限制和更高的医疗费用。约有 30% 的患者会在精神分裂症的病程中发展成难治性精神分裂症, 其潜在神经生物学机制有高多巴胺能、正常多巴胺能亚型、谷氨酸盐等多种假说, 且难治性精神分裂症还具有可遗传性^[7], 这使得该疾病的治疗更具有紧迫感。氨磺必利是一种取代的苯甲酰胺衍生物, 对边缘结构而不是黑质纹状体结构中的多巴胺 D2/D3 受体具有更高的亲和

力, 这与锥体外系副作用的低发生率有关, 在较低剂量 (50~300 mg/d) 下, 选择性拮抗突触前自身受体以增强多巴胺传递, 进而改善阴性症状^[8]。盐酸哌罗匹隆也是一种抗精神病药, 其可以影响多巴胺的代谢, 阻断多巴胺 2 受体和 5-羟色胺 2 受体, 进而能发挥比较显著的改善阳性症状的抗精神病性作用。本研究将二者联合使用, 探讨其对难治性精神分裂症患者的影响作用。

精神分裂症是一种异质性疾病, 具有妄想、幻觉、思维障碍的阳性症状和快感缺失、自诉、社交退缩、思维贫乏的阴性症状。阴性症状越严重, 治疗难度越大, 远期预后越不理想, 可导致

精神残疾的发生。干预 3 个月后,阳性症状、阴性症状和一般精神病理症状的评分在两组患者中均降低,且观察组均低于对照组 ($P<0.05$),提示盐酸哌罗匹隆和小剂量氨磺必利联合使用可改善患者的阳性症状和阴性症状。究其原因因为本研究中两组患者均使用的盐酸哌罗匹隆仅有改善阳性症状的作用,而观察组多使用了小剂量的氨磺必利,其可弥补盐酸哌罗匹隆没有的阴性症状的改善作用。吴海莲等^[9]将利培酮治疗和小剂量氨磺必利分别应用于精神分裂症患者中,发现小剂量氨磺必利较之利培酮,可有效改善其阴性症状,与本研究结果类似。

PRL 是一种垂体前叶激素,高水平 PRL 是大多数抗精神病药的常见副作用,水平 >60 ng/mL 便可引起男性性功能障碍,女性月经失调、溢乳、不孕和骨密度降低等症状。抗精神病药物可抑制阻断葡萄糖转运蛋白 4 和五羟色胺受体 2 表达,降低胰岛素 B 细胞反应性,导致血糖升高,还可破坏外周脂肪组织胰岛素功能,从而导致脂肪在非脂肪组织器官中的异常沉积。本研究中,干预 3 个月后,FBG、PRL、TC、TG 水平在两组患者中均升高,但观察组中 FBG、TC、TG 水平均低于对照组 ($P<0.05$),而观察组中的 PRL 水平高于对照组 ($P<0.05$),提示盐酸哌罗匹隆和小剂量氨磺必利的联合应用可改善患者的糖脂代谢水平,但会增加高泌乳素血症的风险。在一项为期 2 周的精神分裂症患者研究中,氨磺必利的 PRL 水平明显高于其他非典型药物^[10],与本研究结果相同,氨磺必利引起的 PRL 升高可能与下丘脑多巴胺受体阻断有关。而观察组的糖脂代谢水平均低于对照组,其原因可能为氨磺必利属于苯甲酰胺的衍生物,对五羟色胺、 α -肾上腺素、组胺 H 及胆碱能受体都不具有亲和力。而哌罗匹隆选择性阻断神经递质受体发挥作用,对多巴胺 D2 受体和五羟色胺受体 2 有高度的亲和力,二者的联合使用,有助于进一步维持糖脂代谢的稳定。

难治性精神分裂症患者通常表现为情感等精神活动紊乱,缺乏处理自身事务的能力,存在客观现实认知障碍,有攻击敌意行为,严重影响了工作、人际关系和日常生活活动,严重影响了形成和维持有意义的人际关系、与他人沟通能力有关的社会功能。且由于需要长时间封闭式住院治

疗,产生社会行为退缩,使得增加了社会功能障碍的发生风险^[11]。本研究中,干预 3 个月后,PSP 中 4 个维度的评分在两组患者中均升高,且观察组均高于对照组,表明盐酸哌罗匹隆联合小剂量氨磺必利可有效改善患者的社会功能。究其原因因为氨磺必利可对抑制脑内多种神经递质起到直接靶向的作用,对去甲肾上腺素及大脑乙酰胆碱释放有促进作用,从而可促进患者接受信息能力、记忆力、注意力的改变,进而改善社会功能^[12]。且小剂量氨磺必利通过阻断中脑皮质突触前膜受体的优先性,可促使胆碱能到突触间隙的正常释放,使得胆碱能神经元活性得以恢复正常,从而可缓解阴性症状,改善认知功能,而哌罗匹隆也可通过阻断多巴胺 D2 受体,减轻认知缺陷,进而可进一步改善其社会功能。

综上所述,本研究将可改善阳性症状和认知缺陷的哌罗匹隆和可改善阴性症状和认知障碍的小剂量氨磺必利合用,使得作用叠加,作用效果更为显著,可达到精神症状和社会功能得到进一步改善的目的。且两种药物对于糖脂代谢的影响均较小,二者合用,有助于进一步维持糖脂代谢的稳定。本研究存在局限性,表现为样本量较小,还缺乏对于不良反应的探讨,对结果的稳定性和推广性可能有一定的不良影响。后续研究应扩大样本范围,并对安全性方面进行探讨,以全面评估该方案的适用性。

参 考 文 献

- [1] KANE JM, AGID O, BALDWIN ML, et al. Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia[J]. J Clin Psychiatry, 2019, 80(2): 18com12123.
- [2] 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(7): 659-679.
- [3] HADRYŚ T, RYMASZEWSKA J. Amisulpride - is it as all other medicines or is it different? An update[J]. Psychiatr Pol, 2020, 54(5): 977-989.
- [4] 郭亮. 哌罗匹隆、利培酮、奥氮平对首发精神分裂症糖脂代谢和心理灵活性的影响[D]. 南昌: 南昌大学医学部, 2022.
- [5] 曹波. 比较氨磺必利及利培酮对于精神分裂症的疗效及对 PANSS 评分的影响[J]. 江西医药, 2022, 57(9): 1113-1116.
- [6] 司天梅, 舒良, 田成华, 等. 个体和社会功能量表中文版在精神分裂症患者中的信效度[J]. 中国心理卫生杂志, 2009, 23(11): 790-794.

[7] POTKIN SG, KANE JM, CORRELL CU, et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and A roadmap for future research[J]. Focus, 2020, 18(4): 456-465.

[8] POONIA S, SHARAF M, PROCYSHYN RM, et al. Amisulpride augmentation of clozapine in clozapine-resistant schizophrenia: a case series[J]. Can J Hosp Pharm, 2022, 75(3): 234-238.

[9] 吴海莲, 吴叶. 氨磺必利对精神分裂症患者阳性症状与阴性症状量表评分、催乳素水平、体质量及生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(20): 15-18.

[10] PRASANNAKUMAR A, SUHAS S, KUMAR V. Amisulpride-induced high elevation in prolactin levels[J]. Prim Care Companion CNS Disord, 2023, 25(1): 22cr03262.

[11] 杨蔚蔚, 房茂胜, 李彪, 等. 精神分裂症康复期患者心理状态调查及与服药信念、社会功能、精神状态的相关性[J]. 中国健康心理学杂志, 2023, 31(2): 168-172.

[12] 张杨正浩, 李杨, 谢莹. 氨磺必利联合碳酸锂治疗女性双相情感障碍的临床疗效及对社会功能的影响[J]. 药品评价, 2021, 18(16): 999-1001.

(龚仪 编辑)