临床研究 文章编号：0253-3626（2011）05-0621-03

利培酮治疗精神分裂症长期疗效及安全性临床观察

曹国兴，曹华琼
（重庆市精神卫生中心，重庆 401147）

【摘 要】目的：观察利培酮片对精神分裂症长期治疗的有效性、安全性及对社会功能的影响。方法：212 例使用利培酮片剂治疗患者。平均剂量为（2.35 ± 2.61）mg/d，疗程 2 年。用简明精神病量表（Brief psychiatric rating scale，BPRS）评定疗效。用不良反应症状量表（Treatment emergent symptoms scale，TESS）评价药物副反应严重程度。用社会功能缺陷评定量表（Social disbility screening schedule，SDSS）评定社会功能的影响程度。结果：利培酮具有良好疗效，有效率 83.6%。SDSS 量表评定：治疗前后比较有明显差异（$P<0.01$）。药物不良反应主要为锥体外系副反应（Extrapyramideal side effects，EPS）中静坐不能、抗胆碱能反应（视物模糊）、窦性心动过速，症状程度较轻；白细胞减少症 1 例，约 10% 患者体重增加（体重增加超过 5%）与治疗前有显著性差异（$P<0.01$）。结论：利培酮长期治疗精神分裂症有效且安全，长期服用能够保持良好的社会功能。

【关键词】利培酮；精神分裂症；长期疗效；社会功能
【中国图书分类法分类号】R749.3 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-02-14

Observation on long time curative effect and safety of risperidone in treatment of schizophrenia

CAO Guo-xing, CAO Hua-qiong
(*Chongqing Mental Health Center*)

【Abstract】*Objective*: To observe the long time curative effect and safety of risperidone in treatment of schizophrenia. *Methods*: 212 schizophrenia patients were treated with risperidone for two years, the average therapeutic dose was (2.35 ± 2.61) mg/d. BPRS and SDSS were used to evaluste the therapeutic effect and TESS was used to evaluate the drug side effects. *Results*: Risperidone had saftisfactory effect on schizophrenia, 83.6% of the patients was improved, compared with treatment before, there were significant improve on BPRS and SDSS ($P<0.01$). The main side effects were EPS、anti-AchE response and sinus tachycardia; a patient was diagnosed leukopenia, about 10% patients body weight gain ($P<0.01$). *Conclusion*: Risperidone can effectively and safely improve the symptoms of the patients with schizophrenia, patients can hold healthily social function during the long time curative.

【Key words】risperidone; schizophrenia; long time curative effect; social function

我们于 2000 年 3 月至 2002 年 3 月，对住院及门诊精神病患者 225 例进行了 2 年的跟踪随访观察，其中有 13 例脱落。评价利培酮片长期治疗精神分裂症的有效性、安全性及对社会功能影响，现将结果报道如下。

作者介绍：曹国兴（1976-），男，主治医师，研究方向：临床精神病学。

1 材料与方法

1.1 临床材料

入组标准：符合中国精神障碍分类及诊断标准第 3 版（CCMD-3）中精神分裂症诊断标准；年龄 18~60 岁；男女不限；住院或门诊患者；简明精神病量表（Brief psychiatric rating scale，BPRS）≥36 分。排除标准：孕妇、哺乳者；严重心、肝、

research priorities for the 2009[J]. Environ Health Perspect, 2008, 102(12):358-361.

[7] Walravens P A. Zinc supplements in breast fed infants[J]. Lance, 2010, 340:683-685.

[8] Shankar A H, Prasad A S. Zinc and immune fumction: the biological basis of altered resistance to infection[J]. Am J Clin Nutr, 2009, 68: 447s-463s.

[9] 孙海丽，刘亚玲，李佩玲. 儿童微量元素含量分析[J]. 中国妇幼保健，2007，20(9)：1138-1139.

[10] 杨慧明，姚裕家. 锌的生物学作用及其与婴幼儿腹泻的关系[J]. 实用儿科临床杂志，2009，1(15)：53-54.

[11] 姚英民. 轮状病肠炎伴病毒血症与微量元素的关系[J]. 世界华人消化杂志，2010，13(11)：1358-1360.

[12] Bitarakwate E, Brown M H, Sandstead D H, et al. Serum zinc status of children with persistent Diarrhoea[J]. J Pediar, 2010, 3(2):54-60.

（责任编辑：冉明会）

肾、呼吸系统等严重躯体疾病者；白细胞(WBC)计数 $< 4.0 \times 10^9$ 个/L 或有过药物所致粒细胞减少者；存在具有临床意义的实验室检查异常者；观察期间有使用其它抗精神病药物者；药物治疗时间 2 年以下。

病例来自重庆市精神卫生中心住院及门诊患者，共 212 例，男 110 例，女 102 例；年龄 19~58 岁，平均（30.65 ± 10.62）岁；病程 3 月 ~ 11 年，平均（3.48 ± 2.32）年。

1.2 方法

药物均从 0.5 mg，2 次/d，1~2 周渐增至治疗剂量。药物剂量 1~8 mg/d，平均（2.35 ± 2.61）mg。疗程均为 2 年。不合用其他抗精神病药物。在治疗过程中视情况给予安坦、苯二氮䓬类药或心得安等，并做记录。

1.3 疗效评价标准

治疗前及治疗后 4、8、12 周末，0.5、1、1.5、2 年底用 BPRS 评定疗效，于治疗前及治疗后 4、8、12 周末，0.5、1、1.5、2 年底用不良反应症状量表(Treatment emergent symptoms scale，TESS) 评定药物副作用。疗效评定标准为BPRS 减分率≥75%为痊愈，减分率≥50%为显著进步，减分率≥25%为好转，减分率 < 25%为无变化，以≥25%计算有效率。治疗前及治疗第 12 周末、0.5、1、2 年分别进行血常规、血糖、肝功能、心电图检查，半年以后检查时间可以相差 2 周。

1.4 统计分析

连续性变量用方差分析，非连续变量采用 χ^2 检验。采用 SPSS 8.0 统计软件处理。

2 结 果

2.1 临床疗效

由表 1 可见利培酮治疗 4~12 周后 BPRS 评分与治疗前比较，差异有非常显著性（$P<0.01$），有效率 83.6%。

2.2 TESS 评价利培酮长期治疗不良反应(表 2)

由表 2 可见利培酮治疗过程中：早期以锥体外系不良反应的震颤 12 例（9.6%），静坐不能 30 例（14.2%）以及植物神经系统的心动过速 13 例（6.1%）相对较多，通过予以安定、心得安、安坦等拮抗药物或减药维持治疗多可缓解。抗胆碱能不良反应的视物模糊 12 例（9.6%），予以安坦等药物对症处理可改善。其它方面：嗜睡、失眠、活动减退、食欲减退及便秘各 6 例（2.8%），头晕（或头痛）3 例（1.4%），口干 7 例（3.3%），恶心（或呕吐）及流涎各 2 例（0.9%），发现白细胞减少 1 例（0.2%）（批号：010319832），未发现扭转性运动及肌强直。后期以体重增加为主，在 8 周及以后与治疗前比较均有统计学意义（$P<0.05$ 或 $P<0.01$），尤其在 3 月至 1 年间有增加趋势，半年时有 21 例（9.9%）体重增加超过5%，与治疗前比较有统计学意义（$P<0.01$，$t=2.840$），通过维持过程减药、适当体育锻炼等措施有所改善，再长期锻炼及调整饮食等综合处理，体重可能会进一步下降。有 1 例半年后出现血糖升高，考虑与药物可能关系，后通过调整饮食，血糖得到控制，并且以后复查血糖正常。有 8 例（3.8%）出现月经紊乱，4 例（1.9%）泌乳闭经予以中药治疗渐好转，其余患者一年后未行特殊处理，都基本恢复正常。

治疗期间及结束末，未再出现粒细胞减少。复查肝功能未出现转氨酶增高，肝功能与治疗前无显著性差异（$P>0.05$）。

2.3 社会功能缺陷评定量表(Social disbility screening schedule，SDSS)评定社会适应功能恢复情况

见表 3。

2.4 合并用药

在治疗过程中视情况给予安坦、苯二氮䓬类药或心得安等，并做记录。

表 1 利培酮各时点 BPRS 评分比较（分，$\bar{x} \pm s$）

例数	治疗前	治疗时间						
		4周	8周	12周	0.5 年	1年	1.5 年	2年
212	54.6 ± 8.1	34.2 ± 5.2**	27.6 ± 4.5**	22.8 ± 3.6**	20.4 ± 4.0**	20.0 ± 3.0**	20.4 ± 3.1**	20.8 ± 3.5**

注：经 t 检验，与治疗前比较，**$P<0.01$

表 2 TESS 评价治疗不良反应发生率（例）

副反应	治疗前	4周	8周	12周	0.5 年	1年	1.5 年	2年
震颤	0	12	7	4	2	1	0	0
静坐不能	0	30	20	15	5	1	0	1
视物模糊	0	12	6	1	0	0	0	0
心动过速	0	13	6	0	0	0	0	0
体重增加大于 5%例数	0	0	5	12	21	20	17	14
体重（kg）	55.06±10.40	55.82±10.30	57.02±10.10*	57.66±10.03**	57.88±10.10**	58.12±10.50**	57.99±10.30**	57.83±10.00**
t 值		0.756	1.973	2.623	2.840	2.970	2.901	2.820
泌乳、月经紊乱或闭经	0	0	0	12	4	0	0	0

注：经 t 检验，与治疗前比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$

表 3 SDSS 治疗前后结果（$\bar{x}$+s）

例数	治疗前	治疗时间						
		4周	8周	12周	0.5 年	1年	1.5 年	2年
212	17.9 ± 4.8	12.2 ± 4.2*	11.6 ± 4.1*	10.8 ± 3.9**	7.4 ± 3.2**	4.5 ± 2.6**	4.4 ± 2.3**	3.7 ± 2.5**

注：经 t 检验，与治疗前比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$

3 讨 论

本文结果显示利培酮治疗精神分裂症的疗效是肯定的，治疗 4~12 周后 BPRS 评分与治疗前比较，差异有非常显著性（$P<0.01$），有效率 77.3%，患者的社会功能 SDSS 评分提示，12 周后社会适应功能得到明显改善，与治疗前比较有显著性差异（$P<0.01$）。国内外大量文献表明，利培酮能提高患者已受损的认知功能水平，改善社会功能[1-3]。

在长期治疗安全性方面：利培酮的药物剂量在(1~8) mg/d，平均（2.35 ± 2.61）mg/d，早期以锥体外系不良反应的震颤、静坐不能相对较多，通过处理多可缓解。抗胆碱能不良反应以视物模糊多见，予以安坦等药物对症处理，不久都可改善。有 1 例患者出现白细胞减少（WBC 2.5×10^9 个/L，治疗前为 WBC 8.3×10^9 个/L），予以停用利培酮，改为氟哌啶醇 10 mg 肌肉注射，1 次/日，同时予以利血生、维生素 B4、鲨肝醇治疗渐好转，之后维持使用利血生，逐渐加利培酮至 4 mg/d，复查白细胞均在正常范围[4]。后期可见体重增加，大多出现在半年左右，比例在 5%~10%间体重增加超过 5%，通过维持过程减药、适当体育锻炼等措施有所改善，国内亦有相关报道，考虑利培酮影响血瘦素和胰岛素水平有关[5]。总体上利培酮长期治疗，药物副反应较少，且严重程度轻，国内外有不少与传统药物比较的报道，利培酮优于传统药物[6-9]。治疗过程，有 1 例半年后出现血糖升高（空腹 7.4 mmol/L，餐后 2 h 14.3 mmol/L），考虑与药物有关，后通过调整饮食，予以立克糖等降糖药，4 周后血糖基本得到控制，1 年后停降糖药，改为控制饮食治疗，空腹血糖控制在 5.1~7.52 mmol/L，本研究提示利培酮长期使用有极少数出现血糖升高与国内外一些报道接近[10-13]，Smith 等认为抗精神病药物影响糖脂代谢机制可能为对 5-HT2、H1、M1 受体的阻断而导致食欲增加和镇静有关[14]，利培酮对于 H1、M1 受体的阻断均较弱，而对 5-HT2 受体的作用可能是导致肥胖、产生胰岛素抵抗、胰岛素相对不足而导致血糖升高的主要原因，或者利培酮拮抗 5-HT1A 受体使胰岛 β 细胞对血糖水平的反应能力下降，使胰岛素分泌减少而发生高血糖症；胰岛素耐受及糖利用度下降，影响了胰岛素对脂类代谢的调节作用，最终使脂类分解加强和脂类代谢异常，进而导致精神分裂症患者的甘油三酯（TG）和 LDL-C 升高，HDL-C 下降。有 8 例出现月经紊乱，4 例泌乳或闭经，闭经患者予以中药治疗渐恢复月经，其余 1 年后未行特殊处理，都恢复正常，考虑是利培酮对多巴胺受体的阻断较强有关，使下丘脑漏斗结节多巴胺系统产生多巴胺减少，使催乳素抑制激素分泌减少，从而增加催乳素的分泌[15,16]，但后期多数患者自行好转与国内外一些报道一致[17,18]。由于患者住所、文化程度、患者住院医疗付费情况、经济水平不同而选择医院存在差异，故本研究仅从一个医院选择患者，可能导致患者所覆盖的层次较局限，对研究结果可能有一定影响。还有本研究对患者反复使用 SDSS 评定，对于该评定结果可能亦会造成影响，但影响如何在既往研究中对于此无相关报道，近年随着个体社会行为量表的使用对患者的社会功能的评定，因此量表的评定是多方面人员采集患者的情况，对患者进行多方面的评定，故此评定结果就受反复评定的影响就较少，希望以后能进行相关研究。

综上所述，利培酮片长期疗效良好；不良反应少，程度轻微；长期治疗安全性高，依从性好；能够更好地保持患者的整体社会功能及社会适应能力；未发现明显肝功能变化值得临床推广应用。

参 考 文 献

[1] 唐茂芹，孟 健，赵贵芳，等.利培酮、氯氮平治疗对精神分裂症患者出院后生活质量的影响[J].中华精神科杂志，2002，35（1）：61.

[2] 金卫东，施建安，赵汉清，等.利培酮与氯氮平治疗精神分裂症对照研究的 Meta 分析[J].临床精神医学杂志，2000，10（4）：202-204.

[3] 梅其一，朱雄伟，沈建红.利培酮对精神分裂症患者社会功能的研究[J].临床精神医学杂志，2001，11（2）：83.

[4] 汪 涛，曹国兴.利培酮致白细胞减少 1 例[J].中国药业，2002，11（3）：67.

[5] 张志珺，姚志剑，刘 文，等.利培酮、氯丙嗪致腹部脂肪沉积及其与血瘦素相关性的研究[J].中华精神科杂志，2004，37（1）：22-25.

[6] 陈秋明.利培酮与舒必利治疗精神分裂症对照观察[J].临床精神医学杂志，2001，11（3）：191.

[7] 肖晓梅，宋学纯.利培酮与氯氮平治疗精神分裂症对照观察[J].临床精神医学杂志，2000，10（4）：229.

[8] Currier G W，Simpson G M.Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation[J].J Clin Psychiatry，2001，62：153-157.

[9] 王 刚，蔡焯基，王力芳，等.利培酮合并氯硝西泮治疗精神分裂症急性兴奋的研究[J].中华精神科杂志，2004，37（2）：88-91.

[10] 郑一瑾，王高华，程自立，等.氯氮平和利培酮对首发精神分裂症患者糖代谢影响的研究[J].中华精神科杂志，2003，36（4）：207-210.

[11] Newcomer J W.Second-generation catypical antipsychotics and metabolic effects:a comprehensive literature review[J].CNS Drugs，2005，19（1）：1-93.

[12] 张建新，朱凤艳，宋艳颖.利培酮对未经治疗首发精神分裂症患者血糖和血脂的影响[J].药物不良反应杂志，2007，69（5）：324-328.

[13] 焦玉梅，章连生，王立伟，等.利培酮、氯氮平、氯丙嗪长期治疗对糖脂代谢的影响[J].上海精神医学，2006，18（4）：217-221.

[14] Smith H，Kenney-Herdert J，Knowles L.Clozapine-induced diabetic ketoaeidesis[J].Aust New Zealand J Psychiatry，1999，33（1）：120-122.

[15] 于 靖，王传跃，林守清，等.利培酮对女性精神分裂症患者神经内分泌的影响[J].中国神经精神疾病杂志，2003，29（6）：445-447.

[16] 张文亮.利培酮对精神分裂症患者血清催乳素水平的影响[J].中国现代医生，2008，46（1）：112-113.

[17] Eberhard J.Prolactin level during 5 years of risperidone treatment in patients with psychotic disorder[J].Acta Psychiatry Scand，2007，115：268-276.

[18] 邓 文，徐彩霞，祁富生，等.利培酮和喹硫平对女性精神分裂症患者催乳素影响的两年随访研究[J].精神医学杂志，2010，23（2）：126-127.

（责任编辑：关蕴良）