doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.22.026

小剂量帕利哌酮联合经颅电刺激治疗顽固性幻听临床观察*

孙玉涛,卢秀春△,刘彦彬

(河北省唐山市第五医院,河北 唐山 063000)

摘要:目的 探讨小剂量帕利哌酮联合经颅电刺激治疗顽固性幻听的临床疗效。**方法** 选取医院 2017 年 12 月至 2020 年 12 月收治的顽固性幻听患者 120 例,按治疗方法的不同分为观察组和对照组,各 60 例。两组患者均予经颅电刺激治疗,观察组患者加服帕利哌酮缓释片,每次 3 mg,每日 1 次。两组均以 4 周为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程。**结果** 观察组总有效率为 93.33%,显著高于对照组的 73.33%($P<0.05$);观察组患者治疗后的阳性症状和阴性症状量表、听幻觉量表、社会功能缺陷量表评分,*N*－甲基天冬氨酸、5－羟色胺、多巴胺水平均显著低于对照组($P<0.05$),神经电生理指标 P300,N2－P3,ERN 水平均显著高于对照组($P<0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(13.33% 比 10.00%,$P>0.05$)。**结论** 小剂量帕利哌酮联合经颅电刺激治疗顽固性幻听,可明显改善患者的症状评分、神经递质水平和神经电生理指标。

关键词:小剂量;帕利哌酮;经颅电刺激;顽固性幻听;电生理指标;神经递质;临床疗效

中图分类号:R969.4;R971⁺.41　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1006－4931(2021)22－0101－03

Clinical Observation of Low－Dose Paliperidone Combined with Transcranial Electrical Stimulation in the Treatment of Intractable Auditory Hallucinations

SUN Yutao, LU Xiuchun, LIU Yanbin

(*Tangshan Fifth Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000*)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of low－dose paliperidone combined with transcranial electrical stimulation in the treatment of intractable auditory hallucinations. **Methods** A total of 120 patients with intractable auditory hallucinations admitted to our hospital from December 2017 to December 2020 were selected and divided into the observation group and the control group according to the different treatment methods, 60 cases in each group. The patients in the two groups were treated with transcranial electrical stimulation, on this basis, the patients in the observation group were treated with low－dose paliperidone (3 mg each time, once a day). Both groups were treated for three consecutive courses with four weeks as a course of treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was 93.33%, which was significantly higher than 73.33% of the control group ($P<0.05$). After treatment, the scores of the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS), Auditory Hallucinations Rating Scale (AHRS) and Social Disability Screening Schedule (SDSS), and the levels of *N*－methyl－*D*－aspartic acid (NMDA), 5－hydroxytryptamine (5－HT) and dopamine (DA) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), while the levels of neuroelectrophysiological indexes [P300, N2－P3 and error－related negativity (ERN)] were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (13.33% *vs.* 10.00%, $P>0.05$). **Conclusion** Low－dose paliperidone combined with transcranial electrical stimulation in the treatment of patients with intractable auditory hallucinations can significantly improve the symptom score, neurotransmitter level and neuro electrophysiological indexes.

Key words: low－dose; paliperidone; transcranial electrical stimulation; intractable auditory hallucination; electrophysiological indexes; neurotransmitters; clinical efficacy

精神分裂症多伴认知功能损害[1－2],幻听为其常见症状[3]。部分慢性精神分裂症患者经治疗后大部分症状可缓解,但残留幻听症状,对于顽固性幻听需积极治疗[4]。既往临床常用经颅电刺激治疗,该法属无创性物理治疗,通过对大脑相应功能区域的电信号刺激,产生大脑功能的兴奋或抑制效应,从而发挥治疗作用,但单用效果欠佳,难以根治,且易复发[5－6]。帕利哌酮对精神分裂症有良好的治疗作用[7]。本研究中探讨了小剂量帕利哌酮联合经颅电刺激治疗顽固性幻听的临床疗效,现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

纳入标准:符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》(CCMD－3)中的诊断标准并确诊[8];均伴有顽固性幻听;年龄 30～70 岁;对经颅电刺激治疗耐受;对帕利哌酮无禁忌证。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。

*基金项目:河北省医学科学研究课题[20201466]。

第一作者:孙玉涛,男,硕士,副主任医师,研究方向为精神药物治疗安全性,(电子信箱)sunyutao19_79@163.com。

△通信作者:卢秀春,女,大学本科,主任医师,研究方向为心身精神医学,(电子信箱)luxiuchun780@sohu.com。

排除标准：合并其他精神障碍性疾病；病历资料不全；未严格执行本方案；妊娠期或哺乳期；肝肾功能不全；入组前已使用其他药物治疗。

病例选择与分组：选取医院2017年12月至2020年12月收治的顽固性幻听患者120例，按治疗方法的不同分为观察组和对照组，各60例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较（$n=60$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups（$n=60$）

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\bar{X}\pm s$，岁）	病程（$\bar{X}\pm s$，年）	体质量指数（$\bar{X}\pm s$，kg/m²）	基础疾病（例）		
					高血压	糖尿病	高脂血症
观察组	29/31	51.02±10.03	9.11±2.98	22.41±2.29	10	7	5
对照组	27/33	49.45±10.14	9.65±2.91	22.80±2.39	6	8	7
χ^2/t值	0.772	0.817	0.909	1.411	1.377		
P值	0.391	0.410	0.385	0.122	0.502		

1.2 方法

两组患者均予YRD－10型经颅电刺激治疗仪（北京依瑞德科技有限公司）行电刺激治疗，选用8字型线圈，刺激患者左侧前额叶外侧皮质投射区域；治疗参数设置：刺激频率10 Hz、刺激强度80%～120%运动阈值，治疗序列共30组，每个序列电刺激时间为5 s，间隔30 s，每日1次，每周治疗5 d后休息2 d，观察患者的耐受情况。观察组患者每日晨加服帕利哌酮缓释片（江苏豪森药业集团有限公司，国药准字H20203265，规格为每片3 mg），每次1片。两组均以4周为1个疗程，连续治疗3个疗程。

1.3 观察指标与疗效判定标准

症状评分：以阳性症状和阴性症状量表（PANSS）、听幻觉量表（AHRS）、社会功能缺陷量表（SDSS）评分评估症状改善情况。PANSS量表满分为100分，分值越高表明精神症状越严重；AHRS量表满分为30分，分值越高表明幻听症状越严重；SDSS量表满分为30分，分值越高表明社会功能缺陷越严重。

神经递质水平：采集患者空腹静脉血各约3 mL，抗凝，3 000 r/min离心15 min，分离，得血清。采用imark 20型多功能酶标仪（美国BioTek公司），以酶联免疫吸附法检测患者血清的N－甲基天冬氨酸（NMDA）、5－羟色胺（5－HT）、多巴胺（DA）水平，检测试剂盒均购自广州达瑞生物科技公司，严格按试剂盒说明书操作。

神经电生理指标：采用DB1020型听觉脑干诱发电位仪（丹麦Radiometer公司）检测患者的P300，N2－P3，ERN水平。

疗效判定[9]：显效，幻听症状消退，听力恢复正常水平，AHRS评分降幅＞80%；有效，幻听症状、听力水平均有显著改善，AHRS评分降幅≥30%且≤80%；无效，幻听症状、听力水平和AHRS评分均无改善。总有效＝显效＋有效。

安全性：观察患者治疗期间恶心呕吐、腹泻腹痛、肝功能异常、血压异常等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料以$\bar{X}\pm s$表示，行t检验；计数资料以率（%）表示，行χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者各项症状评分比较（$\bar{X}\pm s$，分，$n=60$）

Tab. 2 Comparison of symptom scores between the two groups（$\bar{X}\pm s$，point，$n=60$）

组别	PANSS		AHRS		SDSS	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	72.38±9.12	45.12±5.38*	23.54±4.12	11.30±3.01*	25.76±4.15	14.87±3.62*
对照组	74.02±9.04	51.32±5.89*	24.14±4.56	14.35±3.56*	25.01±4.58	17.93±3.81*
t值	0.989	6.020	0.756	5.068	0.940	4.510
P值	0.325	0.000	0.451	0.000	0.349	0.000

注：与本组治疗前比较，* $P<0.05$。表3和表4同。

Note: Compared with those before treatment, * $P<0.05$, as well as Tab. 3 and Tab. 4.

表3 两组患者神经递质水平比较（$\bar{X}\pm s$，$n=60$）

Tab. 3 Comparison of neurotransmitter levels between the two groups（$\bar{X}\pm s$，$n=60$）

组别	NMDA（ng/L）		5－HT（ng/L）		DA（μg/L）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	122.38±10.76	65.78±6.38*	83.54±8.12	41.76±5.61*	7.76±1.35	4.07±0.69*
对照组	124.11±10.24	72.39±6.98*	84.14±8.13	47.35±5.96*	7.41±1.38	4.97±0.80*
t值	0.902	5.414	0.404	5.290	1.404	6.599
P值	0.369	0.000	0.687	0.000	0.163	0.000

表4 两组患者神经电生理指标水平比较（$\bar{X}\pm s$，mV，$n=60$）

Tab. 4 Comparison of neuro electrophysiological indexes between the two groups（$\bar{X}\pm s$，mV，$n=60$）

组别	P300		N2－P3		ERN	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	12.41±2.98	21.41±4.10*	8.17±1.98	14.26±3.01*	17.43±4.31	31.87±5.61*
对照组	12.11±2.74	18.09±3.32*	8.54±1.94	12.01±2.96*	18.41±4.38	27.54±4.82*
t值	0.574	4.875	1.034	4.128	1.235	4.535
P值	0.567	0.000	0.303	0.000	0.219	0.000

3 讨论

幻听是重性精神分裂症的常见症状，在精神科临床最常见，可作为临床诊断、判断精神分裂症严重程度及疗效的重要依据，患者的行为能力和生活质量均受到严重影响，应给予积极、有效的干预[10]。临床既往治疗顽

表 5 两组患者临床疗效比较[例(%),$n=60$]

Tab. 5 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n=60$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	31(51.67)	25(41.67)	4(6.67)	56(93.33)
对照组	24(40.00)	20(33.33)	16(26.67)	44(73.33)
χ^2 值				8.640
P 值				0.003

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),$n=60$]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), $n=60$]

组别	恶心呕吐	腹泻腹痛	肝功能异常	血压异常	合计
观察组	2(3.33)	2(3.33)	2(3.33)	2(3.33)	8(13.33)
对照组	2(3.33)	2(3.33)	1(1.67)	1(1.67)	6(10.00)
χ^2 值					0.323
P 值					0.570

固性幻听多是从精神分裂症的角度进行干预。经颅电刺激是目前临床常用的一种物理治疗手段,通过对患者颅脑部位给予低频脉冲电流刺激,电流在线圈中产生磁场,电刺激信号作用于患者大脑的相应功能区域,对大脑功能产生兴奋或抑制效应,从而改善神经功能细胞的紊乱状态,但经颅电刺激难以根治顽固性幻听,并易复发[11],仍需联合其他治疗方案以进一步提高疗效。

帕利哌酮为新型抗精神分裂症药物,是利培酮的活性代谢产物,治疗作用良好。本研究结果显示,观察组相比于对照组的临床疗效有明显提升,表明小剂量帕利哌酮对于顽固性幻听有良好的治疗效果;观察组患者的 PANSS,AHRS,SDSS 等症状评分均明显低于对照组,表明小剂量帕利哌酮的应用能改善患者的精神分裂症症状,降低幻听症状程度,进而改善患者的社交功能障碍。帕利哌酮通过拮抗机体的 5-HT_3 受体和 DA_2 受体,阻断突触前膜对 5-HT 的再摄取,延长和增强 5-HT 的作用[12-13]。另外,帕利哌酮对肾上腺素受体和组胺受体均有一定的阻断作用,可进一步增强对精神分裂症的治疗效果[14]。顽固性幻听的发生表明患者的精神分裂症症状加重,伴随着多种精神活动相关的神经递质(包括 NMDA,5-HT,DA)水平的异常改变[15]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的 NMDA,5-HT,DA 水平均低于对照组,表明帕利哌酮的应用能纠正患者神经递质水平的异常升高,从分子生物学角度证实了帕利哌酮对顽固性幻听的良好治疗作用。此外,顽固性幻听患者在病情进展过程中伴随着神经电生理活动的异常。本研究结果显示,观察组患者治疗后的神经电生理指标水平明显高于对照组,从电生理角度证实了联合治疗方案对顽固性幻听的良好效果[16]。且观察组加用小剂量帕利哌酮后,患者的不良反应未明显增加。

综上所述,小剂量帕利哌酮联合经颅电刺激治疗顽固性幻听可明显改善患者的症状评分、神经递质水平和神经电生理指标。

参考文献

[1] JAIN M, KAR SK, KUMAR A. Auditory hallucination leading to compulsive washing behavior in schizophrenia: Unveiling the missing link[J]. Neurology Psychiatry and Brain Research, 2020, 37(12): 41-42.

[2] ROES MM, YIN J, TAYLOR L, et al. Hallucination-Specific structure-function associations in schizophrenia[J]. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2020, 305(Suppl 2): 111171.

[3] 肖慧琼,李冬凤,梁小丽,等. 氯氮平联合穴位埋线法对精神分裂症顽固性幻听患者的代谢影响及临床疗效[J]. 湖南中医药大学学报,2020,40(8):981-986.

[4] 苏丽娟. 氨磺必利联合低频重复经颅电刺激对首发精神分裂症患者血清 Leptin 水平及椎体外系不良反应的影响[J]. 国际医药卫生导报,2018,24(4):498-500.

[5] 陈红源,李明超,丁 迎,等. 不同模式的重复经颅磁刺激对精神分裂症阴性症状和社会功能的研究[J]. 中国社区医师,2019,35(3):15-16.

[6] 汪 毅,甘明远,刘华清,等. 帕利哌酮缓释片与阿立哌唑治疗青少年首发精神分裂症的疗效和催乳素变化[J]. 中国心理卫生杂志,2019,33(8):592-597.

[7] 冉曼利,王敏建,王大开. 阿立哌唑与帕利哌酮治疗孤独症伴精神发育迟滞疗效比较[J]. 中国药业,2019,28(14):66-68.

[8] 戴云飞,肖泽萍. 中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版与国际疾病分类第 10 版的比较[J]. 临床精神医学杂志,2013,23(6):426-427.

[9] 苏 邹,刘忠纯,王晓萍,等. 重复经颅磁刺激联合拉莫三嗪对精神分裂症顽固性幻听辅助治疗作用的对照研究[J]. 临床精神医学杂志,2016,26(3):159-161.

[10] GUO Q, HU Y, ZENG BT, et al. Parietal memory network and default mode network in first-episode drug-naive schizophrenia: Associations with auditory hallucination[J]. Human Brain Mapp, 2020, 41(8): 1973-1984.

[11] 土文珍,林小东,陈 策,等. 重复经颅磁刺激治疗慢性精神分裂症阴性症状的疗效研究[J]. 中华物理医学与康复杂志,2019,41(3):202-205.

[12] 张飞龙. 帕利哌酮对精神活性物质所致精神障碍患者血清 BDNF 表达的影响[J]. 中国合理用药探索,2019,16(5):85-87.

[13] ZHUO CJ, LI GY, JI F, et al. Differences in functional connectivity density among subtypes of schizophrenic auditory hallucination[J]. Brain Imaging and Behavior, 2020, 14(6): 2587-2593.

[14] 李志文,李然立,赵 鹏. 帕利哌酮缓释片治疗首发精神分裂症的疗效分析[J]. 中国处方药,2019,17(7):112-113.

[15] 季 磊,刘 超,王培涓. 重复经颅磁刺激对老年精神障碍顽固性幻听患者症状和血清 BDNF 水平的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志,2020,4(15):56-57.

[16] 田佩瑶. 阿立哌唑联合帕利哌酮治疗青年女性难治性精神分裂症的疗效分析[J]. 中国现代药物应用,2020,14(8):200-201.

(收稿日期:2021-06-11)