

· 精神分裂症专题 ·

帕利哌酮和阿立哌唑对首发急性期精神分裂症的临床疗效 及相关机制

宋佳 黄卓玮 柳小波 钟宝亮

430012 武汉市精神卫生中心精神科(宋佳、黄卓玮、柳小波), 科教科(钟宝亮)

通信作者: 柳小波, Email: 68084478@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.05.006

【摘要】目的 探究帕利哌酮和阿立哌唑对首发急性期精神分裂症的临床疗效、社会功能恢复及血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平、事件相关脑电位N400的影响。**方法** 应用随机、双盲、对照的研究方法,选取2016年8月至2018年8月于武汉市精神卫生中心就诊的首发急性期精神分裂症患者80例,按随机数字表法将患者分为观察组和对照组,各40例。对照组患者给予阿立哌唑片,初始剂量每日10 mg,根据病情每周每日增加5 mg,最大剂量为每日30 mg。观察组患者给予帕利哌酮缓释片,初始剂量每日6 mg,根据病情每周每日增加3 mg,最大剂量为每日12 mg。连续治疗8周,观察两组患者临床疗效及不良反应,比较两组患者社会功能恢复情况、BDNF水平及事件相关电位N400变化。**结果** 观察组患者总有效率(92.50%)显著高于对照组(75.00%) ($P < 0.05$)。治疗后两组患者阳性与阴性症状量表(PANSS)评分显著低于治疗前,个人和社会功能量表(PSP)评分显著高于治疗前($P < 0.01$);治疗后观察组患者PANSS评分显著低于对照组, PSP评分显著高于对照组($P < 0.01$)。治疗后两组患者BDNF水平均显著高于治疗前($P < 0.05$);且观察组患者BDNF水平显著高于对照组($P < 0.05$)。在匹配条件下,治疗后两组患者N400潜伏期显著短于治疗前($P < 0.01$),波幅高于治疗前($P < 0.01$);在非匹配条件下,治疗后观察组患者N400潜伏期显著短于治疗前($P < 0.05$)。治疗后观察组和对照组TESS评分分别为(4.87 ± 1.28)、(5.01 ± 1.34)分,差异无统计学意义。观察组患者不良反应发生率(27.50%)与对照组(22.50%)相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 帕利哌酮和阿立哌唑治疗精神分裂症患者疗效显著,可有效改善患者社会功能及认知功能,有效调节BDNF水平及事件相关电位N400变化,耐受性好,值得临床推广。

【关键词】 精神分裂症; 脑源性神经营养因子; 帕利哌酮; 阿立哌唑; 社会功能; 事件相关电位

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(71774060)

Effect of paliperidone and aripiprazole on the clinical efficacy, social function recovery, serum BDNF level and event-related brain potential N400 in first-episode acute schizophrenia Song Jia, Huang Zhuowei, Liu Xiaobo, Zhong Baoliang
Department of Psychiatry, Wuhan Mental Health Center, Wuhan 430012, China (Song J, Huang ZW, Liu XB); Department of Science and Education, Wuhan Mental Health Center, Wuhan 430012, China (Zhong BL)
Corresponding author: Liu Xiaobo, Email: 68084478@qq.com

【Abstract】 Objectives To explore the effect of Paliperidone and Aripiprazole on the clinical efficacy, social function recovery, serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) level and event-related brain potential N400 in first-episode acute schizophrenia. **Methods** This is a randomized, double-blind, controlled study. A total of 80 patients with first-episode acute schizophrenia who were treated in our hospital from August 2016 to August 2018 were selected and divided into observation group and control group according to random number table method, with 40 cases in each group. The patients in the control group were given Aripiprazole tablets with an initial dose of 10 mg per day, which was later increased by 5 mg per week according to their condition. The maximum dose was 30 mg per day. The patients in the observation group were given Paliperidone sustained-release tablets with an initial dose of 6 mg per day, which was increased by 3 mg per week according to their condition. The maximum dose was 12 mg per day. Both groups were treated continuously for 8 weeks. The clinical efficacy and adverse reactions in the two groups were observed. The recovery of social function, the level of BDNF and the change of event-related potential N400 were compared between the two groups.

Results The total effective rate was 92.50% in the observation group, which was significantly higher than the 75% effective rate in the control group ($P < 0.05$). After the treatment, the positive and negative symptoms scale (PANSS) scores of the two groups were both significantly lower than before the treatment, and the personal and social function scale (PSP) scores of the two groups were both significantly higher than before the treatment ($P < 0.01$). After the treatment, the PANSS score of the observation group was significantly lower than the control group, and the PSP score was significantly higher than the control group ($P < 0.01$). After the treatment, the levels of BDNF in both groups were significantly higher than before the treatment ($P < 0.05$), and the levels of BDNF in the observation group were significantly higher than the control group ($P < 0.05$). Under the matching conditions, the N400 latencies after the treatment were significantly shorter than before the treatment in both groups ($P < 0.01$), and the amplitude was higher than before the treatment ($P < 0.01$). Under the non-matching conditions, the N400 latency of the observation group after treatment was significantly shorter than before the treatment ($P < 0.05$). After the treatment, the Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) scores were (4.87 ± 1.28) in the observation group, and (5.01 ± 1.34) in the control group which showed no significant difference ($P > 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the observation group (27.50%) and the control group (22.50%) ($P > 0.05$). **Conclusions** Paliperidone is effective in the treatment of schizophrenia. It can effectively improve the social and cognitive functions of patients, effectively regulate the level of BDNF and the change of event-related potential N400. It is well tolerated and worthy of clinical promotion.

【Key words】 Schizophrenia; Brain-derived neurotrophic factor; Paliperidone; Aripiprazole; Social function; Event-related potential

Fund Program: National Natural Science Foundation of China (71774060)

精神分裂症是由一组症状群组成的临床综合征,其病因尚未明确,多发于青壮年^[1]。其临床上常表现为不同症状的综合征,包括感知觉、思维、情感、意志和行为及认知功能等多方面障碍及精神活动不协调^[2]。该病多呈缓慢或亚急性起病,病程迁延,易反复发作、加重、恶化,部分患者甚至会出现衰退和精神残疾,但经治疗后有的患者可痊愈或基本痊愈^[3]。精神分裂症主要有偏执型、青春型、紧张型、单纯型、未分化型、残留型6种类型,其中偏执型是最常见的一种,以幻听、妄想为主要临床表现^[4]。目前临床上把非典型抗精神病药物作为治疗精神分裂症的一线药物,帕利哌酮和阿立哌唑均是可有效改善精神分裂症的非典型抗精神病药物^[5],但多数临床研究显示使用非典型性抗精神病药物可导致诸多不良反应,如糖脂代谢紊乱、代谢综合征等^[6]。因此,迅速缓解精神分裂症患者临床症状,提高其认知功能,防止症状反复发作及相关功能下降是治疗精神分裂症的关键。脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)是在脑内合成的一种对神经元存活、分化、生长起重要作用的蛋白质,临床研究显示,BDNF浓度异常与精神分裂症患者精神症状及认知损害密切相关,在一定程度上非典型抗精神病药物可影响BDNF水平及改善其认知功能^[7]。时间相关脑电位N400是一种可用于精神分裂症患者伴语言障碍的辅助诊断,还可用于评估精神分裂症患者语言缺陷改善程度^[8]。因此,本研究通过帕利哌酮和阿立哌唑治疗首发急性期精

神分裂症患者,旨在探究两者对临床疗效、社会功能恢复及血清BDNF水平及事件相关电位N400的影响。

一、资料与方法

1. 一般资料:应用随机、双盲、对照的研究方法,选取2016年8月至2018年8月于武汉市精神卫生中心就诊的首发急性期精神分裂症患者80例,纳入标准:(1)年龄18~56岁;(2)均符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》中关于精神分裂症诊断标准;(3)均为首次发病;(4)阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Symptoms Scale, PANSS)总分 ≥ 60 分;(5)未使用过抗精神病类药物;(6)患者及家属均同意参加本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)帕利哌酮、阿立哌唑等相关药物过敏者;(3)严重攻击行为或自杀企图者;(4)心、肝、肾等躯体疾病及内分泌及免疫系统疾病、营养不良者;(5)伴精神发育迟滞、脑器质性精神障碍;(6)有药物依赖及滥用史者。按随机数字表法将患者分为对照组和观察组,其中对照组患者40例,男性25例,女性15例,平均年龄(28.61 ± 5.78)岁,病程0.55~2.23年,中位病程1.5年;观察组患者40例,男性20例,女性20例,平均年龄(28.43 ± 5.62)岁,病程0.64~2.68年,中位病程1.5年,两组患者在一般资料方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经院伦理委员会审批。

2. 方法:对照组患者给予阿立哌唑片(规格:10 mg/片,国药准字:24521507,上海上药中西制药

有限公司生产), 初始剂量每日 10 mg, 根据病情每周每日增加 5 mg, 最大剂量为每日 30 mg, 连续观察 8 周。观察组患者给予帕利哌酮缓释片(规格: 3 mg/片, 国药准字: 20170010, 西安杨森有限公司生产), 初始剂量每日 6 mg, 根据病情每周每日增加 3 mg, 最大剂量为每日 12 mg, 连续观察 8 周。不可合用其他抗精神病类药物及抗抑郁药物, 若出现锥体外系反应可合用苯海索等对症处理。

3. 观察指标: (1) 比较两组患者临床疗效: 采用 PANSS 评估两组患者治疗后临床效果, 痊愈: 减分率 $\geq 75\%$; 显著进步: 减分率 $50\% \sim 74\%$; 进步: 减分率 $25\% \sim 49\%$; 无效: 减分率 $< 25\%$ 。(2) 采用个人和社会功能量表(Personal and Social Performance Scale, PSP) 评价两组患者社会功能, 无困难或轻微困难: PSP 评分 71 ~ 100 分; 社会功能不同程度的缺损: PSP 评分 31 ~ 70 分; 社会功能低下: PSP 评分 < 30 分。(3) 采用酶联免疫吸附法(ELISA) 检测两组患者治疗前后血清 BDNF 浓度。(4) 采用 WJ-1 型事件相关电位仪测定事件相关电位 N400。成语中第四个字是目标关键词。第一组 38 个成语有正确的词尾, 如“爱不释手”被称为匹配字。第二组 38 个成语第四个词尾的发音、形态或意思与正常字有差异, 如“触目惊心”被称为非匹配字。(5) 采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS) 评估两组患者不良反应发生情况。

4. 统计学方法: 采用 SPSS 23.0 软件对数据进行分析, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内治疗前后数据对比采用配对 t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验, 计数资料以例(%) 表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组患者临床疗效比较: 见表 1。观察组患者总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。

2. 两组患者社会功能恢复情况比较: 见表 2。治疗后, 两组患者 PANSS 评分显著低于治疗前, PSP 评分显著高于治疗前($P < 0.01$); 观察组患者 PANSS 评分显著低于对照组, PSP 评分显著高于对照组($P < 0.01$)。

3. 两组患者 BDNF 水平变化比较: 见表 3。治疗后, 两组患者 BDNF 水平均显著高于治疗前($P < 0.05$), 且观察组显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4. 两组患者事件相关电位 N400 比较: 见表 4。在匹配条件下, 治疗后两组患者 N400 潜伏期显著短于治疗前($P < 0.01$), 波幅高于治疗前($P < 0.01$); 在非匹配条件下, 治疗后观察组患者 N400 潜伏期显著短于治疗前($P < 0.05$)。

5. 两组患者不良反应发生情况比较: 见表 5。治疗后观察组和对照组 TESS 评分分别为(4.87 ± 1.28)、(5.01 ± 1.34) 分, 差异无统计学意义。观察组患者不良反应发生率与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。不良反应均轻微, 经对症处理后均可消失。

讨论 目前普遍观点认为精神分裂症的发病机制与遗传因素密切相关, 且环境中的生物、心理、社会也是导致其发作的重要诱因^[9]。以往认为精神分裂症患者脑部无明显异常, 但神经影像学及神经生理学临床研究显示其神经结构异常。帕利哌酮是发展最快的非典型抗精神病药物, 作为利培酮的主要代谢产物, 其将利培酮的活性代谢产物与控制释放的口服给药系统结合在一起, 使高峰到低谷的波动

表 1 两组患者临床疗效比较(例, %)

组别	例数	痊愈	显著进步	进步	无效	总有效
对照组	40	10(25.00)	7(17.50)	13(32.50)	10(25.00)	30(75.00)
观察组	40	18(45.00)	12(30.00)	7(17.50)	3(7.50)	37(92.50)
χ^2 值						4.501
P 值						0.034

表 2 两组患者社会功能恢复情况比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PANSS				PSP			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	40	87.19 \pm 11.19	67.48 \pm 9.56	8.167	< 0.001	27.16 \pm 7.99	37.43 \pm 9.54	7.245	< 0.001
观察组	40	87.49 \pm 11.23	54.03 \pm 11.25	12.310	< 0.001	27.86 \pm 8.03	55.46 \pm 12.52	11.736	< 0.001
t 值		0.119	5.762			0.391	7.245		
P 值		0.905	< 0.001			0.697	< 0.001		

表3 两组患者BDNF水平变化比较(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	40	22.23 ± 5.52	28.31 ± 8.25	6.190	0.003
观察组	40	22.79 ± 5.44	32.73 ± 7.12	14.950	<0.001
t值		0.247	2.565		
P值		0.574	0.012		

大大减少^[10]。帕利哌酮具体作用机制尚未明确,但目前认为是通过对中枢多巴胺2受体和5-羟色胺2受体拮抗的联合作用介导的^[11]。帕利哌酮是目前唯一一种通过PSP量表证实可有效缓解精神分裂症患者临床症状及提高社会功能的新型抗精神分裂药物。阿立哌唑是一种可双向调节多巴胺能神经系统的非典型抗精神病药物,是喹诺啉酮衍生物,适用于各种类型的精神疾病,可有效治疗精神分裂症的阳性和阴性症状^[12]。既往研究曾比较帕利哌酮、阿立哌唑及齐拉西酮的疗效,对254例患者进行长达52周的随访,研究显示帕利哌酮及阿立哌唑均对首发精神分裂症患者有效,且帕利哌酮疗效优于阿立哌唑^[13],与本研究结果一致,观察组患者总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。观察组患者不良反应发生率与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示帕利哌酮临床疗效优于阿立哌唑,可有效改善精神分裂症患者症状,不良反应较轻。

本研究采用帕利哌酮和阿立哌唑对照治疗,治疗后观察组患者PANSS评分显著低于对照组,PSP评分显著高于对照组($P < 0.01$)。提示帕利哌酮对患者控制较阿立哌唑起效快,可有效改善精神分裂

症患者社会功能,这与国内外研究一致。临床研究显示BDNF与精神分裂症的临床症状在一定程度上相关,BDNF对认知功能的作用是通过影响脑内海马和大脑其他部位神经元的可塑性而发挥神经保护作用,且多种证据证明精神分裂症患者BDNF水平显著降低^[14]。非典型抗精神病药物均具有改善精神疾病患者认知功能的作用,但不同的药物对改善认知功能的程度不同。本研究结果显示,治疗后两组患者BDNF水平显著高于治疗前($P < 0.05$);且治疗后观察组患者BDNF水平显著高于对照组($P < 0.05$)。说明帕利哌酮、阿立哌唑均可改善精神分裂症患者认知功能,但帕利哌酮效果显著优于阿立哌唑。近几年,临床学者对精神分裂症认知障碍症状的研究越来越多,人们普遍认为,认知障碍不仅是患者的核心症状,也是精神分裂症的内在表现形式之一,其具有相对的稳定性,并且与预后密切相关。精神分裂症患者常出现严重的思维障碍,提示其语言认知功能明显异常^[15]。N400是近年来研究最广泛地与语言认知相关的暴露及反应预防(exposure and response prevention, ERP)成分,其已广泛应用于认知过程及相关心理活动的研究^[16]。20世纪90年代Koyama首次报道精神分裂症患者N400波幅降低,后来多项临床研究显示,精神分裂症患者N400波幅降低且潜伏期延迟^[17]。本研究结果显示,在匹配条件下,治疗后两组患者N400潜伏期显著短于治疗前($P < 0.01$),波幅高于治疗前($P < 0.01$);在非匹配条件下,治疗后观察组患者N400潜伏期显著短于治疗前($P < 0.05$)。说明阿立哌唑及帕利哌

表4 两组患者事件相关电位N400比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	匹配字		非匹配字	
		N400潜伏期(ms)	N400波幅(μV)	N400潜伏期(ms)	N400波幅(μV)
对照组	40				
治疗前		421.25 ± 116.18	4.85 ± 2.98	418.82 ± 114.41	5.92 ± 3.62
治疗后		406.27 ± 129.21 ^a	5.47 ± 4.21 ^a	425.25 ± 111.54	6.02 ± 4.09
观察组	40				
治疗前		413.51 ± 120.50	4.63 ± 4.75	416.42 ± 148.11	6.29 ± 5.62
治疗后		389.33 ± 133.63 ^a	5.64 ± 3.21 ^a	408.53 ± 155.71 ^b	6.45 ± 5.62

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

表5 两组患者不良反应发生情况比较(例,%)

组别	例数	锥体外系反应	失眠	头晕	不良反应发生情况
对照组	40	7(17.50)	3(7.50)	1(2.50)	11(27.50)
观察组	40	5(12.50)	2(5.00)	2(5.00)	9(22.50)
χ^2 值					0.267
P值					0.606

酮均可有效改善N400潜伏期及波幅。在非匹配条件下,观察组患者波幅较低可能是研究存在一定问题(如样本量不够)所致。

综上所述,帕利哌酮治疗精神分裂症患者疗效显著,可有效改善患者社会功能及认知功能,并提高BDNF浓度。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为宋佳,研究实施、资料收集为宋佳、黄卓玮、柳小波,论文撰写为宋佳,论文修订为柳小波、钟宝亮,宋佳、黄卓玮
审校

参 考 文 献

- [1] Huang H, Botao Z, Jiang Y, et al. Aberrant resting-state functional connectivity of salience network in first-episode schizophrenia[J]. Brain Imaging Behav, 2019(5/6): 1-11. DOI: 10.1007/s11682-019-00040-8.
- [2] Myhrman A, Rantakallio P, Isohanni M, et al. Unwantedness of a pregnancy and schizophrenia in the child[J]. Br J Psychiatry, 1996, 169(5): 637-640. DOI: 10.1192/bjp.169.5.637.
- [3] Amanda N, Vaughan C. Global economic burden of schizophrenia: response to authors' reply[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13: 457-458. DOI: 10.2147/NDT.S130372.
- [4] Aydın O, Balıkcı K, Taş C, et al. Assessing the relationship between attachment, parental attitude and plasma oxytocin in schizophrenia patients and their unaffected siblings[J]. Nord J Psychiatry, 2019, 73(1): 51-57. DOI: 10.1080/08039488.2018.1554698.
- [5] McCreadie RG. The Nithsdale Schizophrenia Surveys. 16. Breast-feeding and schizophrenia: preliminary results and hypotheses[J]. Br J Psychiatry, 1997, 170(4): 334-337. DOI: 10.1192/bjp.170.4.334.
- [6] Volavka J, Laska E, Baker S, et al. History of violent behaviour and schizophrenia in different cultures. Analyses based on the WHO study on Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders[J]. Br J Psychiatry, 1997, 171(2): 9-14. DOI: 10.1192/bjp.171.1.9.
- [7] Leal G, Bramham CR, Duarte CB. BDNF and Hippocampal Synaptic Plasticity[J]. Vitam Horm, 2017, 104: 153-195. DOI: 10.1016/bs.vh.2016.10.004.
- [8] Sujoy GH, Liu CC, Song X, et al. Multimodal characterization of the semantic N400 response within a rapid evaluation brain vital sign framework[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 151. DOI: 10.1186/s12967-018-1527-2.
- [9] Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, et al. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia[J]. Biol Psychiatry, 2017, 81(1): 9-20. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.07.014.
- [10] Bossie CA, Turkoz I, Alphas L, et al. Paliperidone Palmitate Once-Monthly Treatment in Recent Onset and Chronic Illness Patients With Schizoaffective Disorder[J]. J Nerv Ment Dis, 2017, 205(4): 324-328. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000646.
- [11] Cicek E, Cicek IE, Uguz F. Bilateral Pretibial Edema Associated with Paliperidone Palmitate Long-acting Injectable: A Case Report[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2017, 15(2): 184-186. DOI: 10.9758/cpn.2017.15.2.184.
- [12] Kiss Á, Menus Á, Tóth K, et al. Phenoconversion of CYP2D6 by inhibitors modifies aripiprazole exposure[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2019. DOI: 10.1007/s00406-018-0975-2.
- [13] Kane J, Canas F, Kramer M, et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial[J]. Schizophr Res, 2017, 90(1-3): 147-161. DOI: 10.1016/j.schres.2006.09.012.
- [14] Sasi M, Vignoli B, Canossa M, et al. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling[J]. Pflugers Arch, 2017, 469(5-6): 593-610. DOI: 10.1007/s00424-017-1964-4.
- [15] Abraham KR, Kulhara P. The efficacy of electroconvulsive therapy in the treatment of schizophrenia. A comparative study[J]. Br J Psychiatry, 1987, 151(2): 152-155. DOI: 10.1192/bjp.151.2.152.
- [16] Sorensen LC, Fox AM, Jung H, et al. Lead exposure and academic achievement: evidence from childhood lead poisoning prevention efforts[J]. Journal of Population Economics, 2018, 32(6): 1-40. DOI: 10.1007/s00148-018-0707-y.
- [17] Besche-Richard C, Iakimova G, Hardy-Baylé MC, et al. Behavioral and brain measures (N400) of semantic priming in patients with schizophrenia: test-retest effect in a longitudinal study[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2014, 68(5): 365-373. DOI: 10.1111/pcn.12137.

(收稿日期: 2019-03-20)

(本文编辑: 戚红丹)