

雷洛昔芬治疗精神分裂症阴性症状的随机双盲对照研究

孙秋芳 施慎逊 褚庆文

201900 上海市宝山区精神卫生中心精神科(孙秋芳、褚庆文); 200040 上海, 复旦大学附属华山医院精神科(施慎逊)

通信作者: 褚庆文, Email: owen045@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.06.003

【摘要】目的 探讨雷洛昔芬联合奥氮平治疗对绝经后女性精神分裂症患者阴性症状的影响, 并进一步分析治疗过程中血清雌二醇水平的改变与患者阴性症状的关系。**方法** 连续入组绝经后女性精神分裂症患者 80 例, 按照随机数字表分为研究组和对照组, 研究组给予 12 周的奥氮平和雷洛昔芬 (60 mg/d) 治疗, 对照组给予奥氮平和安慰剂治疗, 在治疗前和治疗 12 周检测患者血清雌二醇水平, 同时采用阳性和阴性症状量表(PANSS) 评估患者的精神症状。**结果** 研究组和对照组治疗前 PANSS 总分、阳性症状分、阴性症状分、一般精神病性症状及血清雌二醇水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 12 周后, 研究组 PANSS 总分及阴性症状因子分显著低于对照组 ($P < 0.05$), 而血清雌二醇水平显著高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗前后研究组血清雌二醇水平差值与 PANSS 阴性症状分差值呈显著正相关 ($r=0.434$, $P=0.005$)。 **结论** 加用雷洛昔芬可以显著改善绝经后女性精神分裂症患者的阴性症状以及升高血清雌二醇含量, 并且体内雌二醇含量的变化可能与阴性症状的改善有关。

【关键词】 精神分裂症; 雌二醇; 雷洛昔芬; 临床症状; 阴性症状

基金项目: 上海市宝山区科学技术委员会科技创新专项资金项目(16-E-36)

Randomized double-blind controlled study of raloxifene on negative symptoms of schizophrenia

Sun Qiufang, Shi Shenxun, Chu Qingwen

Department of Psychiatry, Shanghai Baoshan District Mental Health Center, Shanghai 201900, China (Sun QF, Chu QW); Department of Psychiatry, Affiliated Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China (Shi SX)

Corresponding author: Chu Qingwen, Email: owen045@126.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of raloxifene combined with olanzapine on negative symptoms in postmenopausal women with schizophrenia, and to further analyze the relationship between serum estradiol levels and negative symptoms during treatment. **Methods** A total of 80 consecutive postmenopausal women with schizophrenia were randomly divided into the study group and the control group according to the random number table. The study group received 12 weeks of olanzapine and raloxifene (60 mg/d) treatment, and the control group received olanzapine and placebo treatment. Serum estradiol levels were measured before treatment and at 12 weeks of treatment. Psychiatric symptoms were assessed using the Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS). **Results** There was no significant difference in total score of PANSS, positive symptom score P, negative symptom score N, general psychiatric symptom G and serum estradiol level between the study group and the control group before treatment ($P > 0.05$); after 12 weeks of treatment, total score of PANSS and negative symptom score N in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), while serum estradiol level was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). The difference of serum estradiol level before and after the treatment in the study group was positively related to the difference of the negative symptom scores N ($r=0.434$, $P < 0.05$). **Conclusions** Raloxifene can significantly improve the negative symptoms of postmenopausal women with schizophrenia and change the serum estradiol content, and the change of estradiol content in vivo may be related to the improvement of negative symptoms.

【Key words】 Schizophrenia; Estradiol; Raloxifene; Clinical symptoms; Negative symptoms

Fund Program: Technology Innovation Funded Program of Science and Technology Committee of Baoshan District, Shanghai (16-E-36)

精神分裂症是一种常见的重性精神障碍,全球患病率大约1%,给患者家庭和社会造成极大危害^[1-2]。精神分裂症的症状复杂多样,主要包括阳性症状、阴性症状和认知缺损等^[3]。药物作为临床上治疗精神分裂症的主要手段,临床医生发现阴性症状对药物的治疗效果欠理想,预后不佳,是导致患者社会功能下降的关键原因之一。因此,阴性症状一直是精神分裂症研究中的难点问题^[4]。

大量证据显示精神分裂症在发病年龄、治疗反应、病程特征等方面存在明显的性别差异^[5-6]。男性患者的发病年龄更早,而女性患者在激素变化的两个重要时期发生精神疾病和旧病复发的易感性更高,分别是产后和绝经期^[7]。越来越多的证据表明40岁以后,女性精神分裂症的发病率明显高于男性,且女性患者的病程更长、症状更为严重^[8]。因此,有学者提出了雌激素功能不足假说,认为女性更年期或更年期前期雌激素水平降低可能与该时期女性精神分裂症高发有关^[9];辅助雌激素或雌激素受体调节剂治疗可以显著改善精神分裂症患者的精神症状^[10]。

雷洛昔芬作为一种选择性雌激素受体调节剂,主要用于治疗绝经后女性骨质疏松和乳腺癌等^[11],近年来越来越多的研究提示其在中枢神经系统可能具有神经元保护作用^[12]。文献报道雷洛昔芬可治疗精神分裂症,但对阳性和阴性症状的效果,结论不一致。为此,本研究目的为了解选择性雌激素受体调节剂雷洛昔芬对绝经后女性精神分裂症患者临床症状,尤其是阴性症状的治疗效果,为临床改善精神分裂症患者的临床症状提供科学依据。

对象与方法

1.研究对象:根据纳入和排除标准,2018年2—10月在上海市宝山区精神卫生中心精神科病房连续入组以阴性症状为主的长期服用奥氮平治疗的女性精神分裂症患者共计80例。入组标准:符合《国际疾病分类第十次修订本》(ICD-10)精神分裂症诊断标准;绝经后女性(绝经是连续停经1年以上);持续接受抗精神病药物奥氮平治疗>6个月,稳定至少1个月;存在重要的阴性症状[阳性和阴性症状量表(Postive and Negative Syndrome Scale, PANSS)量表中一个或一个以上阴性症状评分 ≥ 4 分]。排除标准:严重的躯体疾病;血栓性疾病;雌激素依赖性肿瘤患者;子宫异常出血;服用激素替代疗法;其他精神障碍患者。所有患者由两名精神科医师进行独立诊断。本研究获得本中心伦理委员会批准,所有患者在入组前均签署书面知情同意书,所有资料收集均在本中心完成。

2.方法:患者分组及干预方法:采用随机数字表法将入组患者分为两组,分别为研究组和对照组各40例。研究组给予奥氮平联合雷洛昔芬(60 mg/d)治疗,对照组给予奥氮平联合安慰剂治疗,安慰剂与雷洛昔芬在外观上无区别,患者在研究期间需规律用药,奥氮平的治疗剂量不能改变,可以小剂量合并使用苯二氮草类镇静催眠药和苯海索。随访治疗12周后,两组共有5例患者脱落(研究组3例,对照组2例)。3例患者更换了抗精神病药物,1例患者入组拒绝参加后续随访,1例患者因出院未按规定服用雷洛昔芬。

一般资料及临床信息收集:在入组前通过自制问卷收集精神分裂症患者人口学资料包括年龄、体重指数、受教育程度、婚姻状况,以及疾病相关信息包括发病年龄、精神疾病家族史、总病程、奥氮平使用剂量等。

临床评估:分别在基线期和随访12周末采用PANSS评估患者的精神症状,该量表包括阳性症状分、阴性症状分、一般精神病理症状分,同时采用不良反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评估患者的不良反应。以上量表在患者入组当天及随访12周末由2名经过一致性培训的主治医生独立评估,2名评估员组内相关系数(ICC) > 0.80 。

雌二醇血清水平测定:所有入组患者分别在基线期与12周末,经8~12 h禁食,于次日晨6:00—8:00抽取5 ml空腹肘静脉血,放置于4℃冰箱静置2 h,待充分凝固后离心处理(3 000 r/min, 10 min),分离血清后储存于-20℃冰箱冷冻保存。采用美国BECKMAN COULTER公司生产的ACCESS型全自动微粒子化学发光免疫分析系统检测血清雌二醇水平。

3.统计学方法:采用Epidata 3.1进行数据双录入,使用SPSS 23.0进行统计分析。正态分布数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布数据以中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示。分别采用独立样本 t 检验或秩和检验、 χ^2 检验比较基线期研究组和对照组之间人口学资料、临床相关资料以及血清雌二醇水平之间的差异;采用配对样本 t 检验分析治疗前后PANSS得分和雌二醇水平的差异;使用Spearman相关分析探讨临床症状改变与雌二醇水平变化之间的关系。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1.两组患者人口学和临床基本信息比较:见表1。两组之间年龄、受教育程度、体重指数、发病年龄、婚姻状况、精神疾病家族史、奥氮平使用剂量差异

均无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

一直以来,精神分裂症的治疗专注于控制患者的阳性症状,以控制幻觉、妄想、混乱的思想和行为,以及相关的激越和攻击为主,大部分患者的阳性症状经抗精神病药物治疗后都能得到有效的控制,但是阴性症状持续存在,严重加重患者的认知损害和功能残疾^[13]。因此,临床上致力于改善精神分裂症患者的认知策略。与最近的一项荟萃分析结果一致^[14],在本研究中,发现辅助雷洛昔芬可以显著改善患者的阴性症状,但是对阳性症状和一般精神病性症状的改善与对照组无明显差异。而国外研究者发现雷洛昔芬不仅能改善精神分裂症患者的阴性症状,而且对阳性症状也具有较好的疗效^[10]。与之不同的是, Kianimehr 等^[15]却发现雷洛昔芬仅能改变绝经后女性精神分裂症患者的阳性症状。与本研究结论存在差异的可能原因是纳入人群的差异,本研究主要纳入的是以阴性症状为主的绝经后女性精神分裂症患者,并且患者已接受抗精神病药物奥氮平单药治疗,其阳性症状已经得到一定程度的控制,旨在重点探索雷洛昔芬对精神分裂症患者阴性症状改善的临床效果。因此,将来需要进一步探索雷洛昔芬对精神分裂症患者阳性症状的疗效。

雷洛昔芬作为选择性雌激素受体调节剂,可以在一定程度上升高女性雌二醇水平^[16]。本研究也发现雷洛昔芬治疗12周后,患者血清雌二醇水平显著升高,并且雌二醇水平的改变与患者阴性症状的改善存在明显正相关。Gurvich 等^[17]也发现12周的雷洛昔芬辅助治疗可以显著提高绝经期精神分裂症患者的雌二醇水平。既往研究发现,绝经后女性罹患精神分裂症的风险显著升高,可能与该时期雌激素功能不足有关^[18-19];给予外源性雌激素或雌激素受体调节剂补充后,可以改善患者的精神症状^[17, 20]。结合本研究结果,进一步证实了雌激素在精神分裂症发生发展中的重要作用。

表1 两组精神分裂症患者一般资料比较

项目	研究组 (n=40)	对照组 (n=40)	t/χ ² 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	55.90 ± 6.86	56.28 ± 6.69	0.247	0.805
受教育程度(年, $\bar{x} \pm s$)	9.65 ± 1.98	9.85 ± 2.97	0.355	0.724
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.72 ± 3.47	23.52 ± 3.78	0.238	0.812
婚姻状况(例)				
未婚	20	20		
已婚	7	4	1.895	0.594
离异	6	10		
丧偶	7	6		
精神疾病家族史(例)				
无	29	32	0.621	0.431
有	11	8		
奥氮平使用剂量 (mg/d, $\bar{x} \pm s$)	13.75 ± 3.88	14.63 ± 3.99	0.995	0.323
发病年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	23.95 ± 5.61	25.90 ± 5.87	1.520	0.133

2. 两组患者临床症状以及血清雌二醇水平的比较:见表2、3。基线期两组PANSS总分、阳性症状因子分、阴性症状因子分、一般精神病性症状因子分、血清雌二醇水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗12周后研究组PANSS总分及阴性症状因子分显著低于对照组($P < 0.05$),而血清雌二醇水平显著高于对照组($P < 0.05$),两组之间阳性症状因子分和一般精神病性症状因子分的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3. 患者治疗前后雌二醇水平的改变与临床症状改善的关系:血清雌二醇水平差值与PANSS阴性症状分差值呈正相关($r=0.434, P=0.005$),而与阳性症状和一般精神病性症状分差值无明显相关性($P > 0.05$)。

4. 两组12周的安全性评估:在整个试验过程中,研究组和对照组共有7例患者出现轻微的不良反应(研究组4例、对照组3例),无严重的不良反应,两组之间不良事件的发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.157, P=0.692$)。

表2 两组精神分裂症患者治疗前后临床症状的比较(分)

组别	例数	治疗前				治疗12周			
		PANSS总分 ($\bar{x} \pm s$)	阳性症状分 [$M(P_{25}, P_{75})$]	阴性症状分 ($\bar{x} \pm s$)	一般精神病性症状分 [$M(P_{25}, P_{75})$]	PANSS总分 ($\bar{x} \pm s$)	阳性症状分 [$M(P_{25}, P_{75})$]	阴性症状分 ($\bar{x} \pm s$)	一般精神病性症状分 ($\bar{x} \pm s$)
研究组	40	72.08 ± 9.94	13.50(11.00, 17.75)	23.95 ± 4.87	33.00(29.50, 37.00)	57.68 ± 7.73	12.00(12.00, 14.00)	17.08 ± 4.62	27.20 ± 5.44
对照组	40	70.88 ± 13.51	12.00(11.00, 17.00)	24.45 ± 6.44	32.00(28.75, 38.00)	63.88 ± 10.88	12.50(12.00, 14.00)	21.68 ± 6.15	29.45 ± 6.33
t/Z值		0.453	1.188	1.392	0.608	2.655	0.940	3.782	1.706
P值		0.652	0.235	0.696	0.543	0.010	0.347	<0.001	0.092

表3 两组精神分裂症患者治疗前后血清雌二醇水平的比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗12周
研究组	40	27.24 ± 2.29	32.63 ± 2.57
对照组	40	27.77 ± 4.17	28.55 ± 4.11
t值		0.699	0.487
P值		5.326	<0.001

综上所述,本研究结果提示雷洛昔芬辅助奥氮平治疗,可以显著提升绝经后女性精神分裂症患者血清雌二醇水平,同时改善患者的阴性症状,并且血清雌二醇水平的改变与阴性症状的改善呈明显正相关。然而,本研究仍有不足之处,首先,本研究的随访时间较短,缺乏证据支撑雌激素或雌激素受体调节剂在精神分裂症临床改善的长期效应。其次,本研究观察点较少,只有基线和12周,不能动态观察雷洛昔芬对精神分裂症临床症状的疗效。最后,未设置雷洛昔芬不同的浓度梯度作为对照。因此,将来需要进一步扩大样本量,通过设置雷洛昔芬不同浓度梯度的随访点,对绝经后女性精神分裂症患者进行长期随访队列研究,以期动态观察并明确雷洛昔芬对精神分裂症临床症状改善的作用。

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 研究实施及论文撰写为孙秋芳,论文修订为褚庆文,施慎逊审校

参 考 文 献

[1] Yang CP, Li X, Wu Y, et al. Comprehensive integrative analyses identify GLT8D1 and CSNK2B as schizophrenia risk genes[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 838. DOI: 10.1038/s41467-018-03247-3.

[2] Fang X, Zhang Y, Fan W, et al. Interleukin-17 Alteration in First-Episode Psychosis: A Meta-Analysis[J]. Mol Neuropsychiatry, 2018, 3(3): 135-140. DOI: 10.1159/000481661.

[3] Koola MM. Antipsychotic-minocycline-acetylcysteine combination for positive, cognitive, and negative symptoms of schizophrenia[J]. Asian J Psychiatr, 2019, 40: 100-102. DOI: 10.1016/j.ajp.2019.02.007.

[4] Dollfus S, Lyne J. Negative symptoms: History of the concept and their position in diagnosis of schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2017, 186: 3-7. DOI: 10.1016/j.schres.2016.06.024.

[5] Yang F, Wang K, Du X, et al. Sex difference in the association of body mass index and BDNF levels in Chinese patients with chronic schizophrenia[J]. Psychopharmacology (Berl), 2019, 236(2): 753-762. DOI: 10.1007/s00213-018-5107-1.

[6] Shimamoto A, Rappeneau V. Sex-dependent mental illnesses and mitochondria[J]. Schizophr Res, 2017, 187: 38-46. DOI: 10.1016/j.schres.2017.02.025.

[7] Fuermetz A, Schoenfeld M, Ennemoser S, et al. Change of steroid receptor expression in the posterior vaginal wall after local

estrogen therapy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015, 187: 45-50. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.02.021.

[8] 吕钦渝, 易正辉. 精神分裂症雌激素功能不足假说与选择性雌激素受体调节剂研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2018, 51(6): 385-388. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1006-7884.2018.06.010.

[9] Riecher-Rössler A, Kulkarni J. Estrogens and gonadal function in schizophrenia and related psychoses[J]. Curr Top Behav Neurosci, 2011, 8: 155-171. DOI: 10.1007/7854_2010_100.

[10] Usall J, Huerta-Ramos E, Labad J, et al. Raloxifene as an Adjunctive Treatment for Postmenopausal Women With Schizophrenia: A 24-Week Double-Blind, Randomized, Parallel, Placebo-Controlled Trial[J]. Schizophr Bull, 2016, 42(2): 309-317. DOI: 10.1093/schbul/sbv149.

[11] 高峰, 衣志勇, 曲建昌. 雷洛昔芬防治绝经后妇女骨质疏松症的研究进展[J]. 医学综述, 2005, 11(7): 653-655. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2005.07.037.

[12] 张雪皎, 季晖, 唐苏苏, 等. 雌激素受体在中枢神经系统疾病中的作用[J]. 药学研究, 2018, 37(4): 221-225, 248. DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2018.04.010.

Zhang XJ, Ji H, Tang SS, et al. The role of estrogen receptor in central nervous system diseases[J]. Journal of Pharmaceutical Research, 2018, 37(4): 221-225, 248.

[13] Fervaha G, Foussias G, Agid O, et al. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia[J]. Eur Psychiatry, 2014, 29(7): 449-455. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2014.01.007.

[14] Heringa SM, Begemann MJ, Goverde AJ, et al. Sex hormones and oxytocin augmentation strategies in schizophrenia: A quantitative review[J]. Schizophr Res, 2015, 168(3): 603-613. DOI: 10.1016/j.schres.2015.04.002.

[15] Kianimehr G, Fatehi F, Hashemipoor S, et al. Raloxifene adjunctive therapy for postmenopausal women suffering from chronic schizophrenia: a randomized double-blind and placebo controlled trial[J]. Daru, 2014, 22: 55. DOI: 10.1186/2008-2231-22-55.

[16] 刘震忠. 雷洛昔芬联合坤泰胶囊治疗对多囊卵巢综合征不孕妇女性激素水平及妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(12): 2774-2777.

Liu ZZ. Effect of raloxifene combined with Kuntai capsule on sex hormone levels and pregnancy outcomes of women with polycystic ovary syndrome combined with infertility[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2018, 33(12): 2774-2777.

[17] Gurvich C, Hudaib A, Gavrilidis E, et al. Raloxifene as a treatment for cognition in women with schizophrenia: the influence of menopause status[J]. Psychoneuroendocrinology, 2019, 100: 113-119. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.001.

[18] Begemann MJ, Dekker CF, van Lunenburg M, et al. Estrogen augmentation in schizophrenia: a quantitative review of current evidence[J]. Schizophr Res, 2012, 141(2/3): 179-184. DOI: 10.1016/j.schres.2012.08.016.

[19] Vita A, De Peri L, Deste G, et al. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies[J]. Transl Psychiatry, 2012, 2: e190. DOI: 10.1038/tp.2012.116.

[20] Weickert TW, Allen KM, Weickert CS. Potential Role of Oestrogen Modulation in the Treatment of Neurocognitive Deficits in Schizophrenia[J]. CNS Drugs, 2016, 30(2): 125-133. DOI: 10.1007/s40263-016-0312-0.

(收稿日期: 2019-04-06)

(本文编辑: 戚红丹)