

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2016.04.016

抗精神病药物联合应用治疗精神分裂症

陈进[▲] 综述 王克勤[△] 审校

(济宁医学院;济宁医学院精神卫生学院,济宁 272067)

摘要 各种精神分裂症治疗指南均推荐使用单一抗精神病药治疗,但在实际临床工作中,联合使用多种抗精神病药物治疗精神分裂症非常普遍。目前使用多种抗精神病药联合治疗精神分裂症的利弊研究结果尚不一致。本文依据近年国内外文献资料,对精神分裂症患者联合用药的使用时机、适合的症状、疗效及安全性等作一综述,供临床医生用药参考。

关键词 精神分裂症;抗精神病药物;联合治疗

中图分类号:R749.05 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2016)08-283-05

Antipsychotic combination therapy for schizophrenia

CHEN Jin, WANG Keqin

(Jining Medical University; School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Using a single antipsychotic drug therapy is recommended in many guidelines for treatment of schizophrenia. However, in actual clinical practice, antipsychotic combination therapy is very common. At present, the research results of combined treatment of antipsychotic are not consistent. This review describes the timing and symptoms of choice, the efficacy and safety of antipsychotic combination therapy for schizophrenia.

Keywords: schizophrenia; antipsychotic agent; combination therapy

精神分裂症是一种严重致残性精神疾病,终生患病率约为 1%。目前抗精神病药仍是治疗精神分裂症的主要手段,使用一种抗精神病药称为单一抗精神病药治疗,同时使用两种及两种以上的抗精神病药称为抗精神病药联合治疗。

为了安全有效的治疗精神分裂症患者,许多国家和地区发布了精神分裂症治疗指南,各指南中均推荐使用单一抗精神病药治疗精神分裂症,而将抗精神病药联合治疗作为最后一级推荐^[1-2]。但在实际临床工作中,联合使用多种抗精神病药物治疗精神分裂症非常普遍,并且有调查发现联合用药的使用率逐年上升^[3]。联合治疗时抗精神病药间的相互作用可能导致药物疗效的降低、药物不良反应发生率增加及程度加重。现对国内外精神分裂症患者使用抗精神病药物联合治疗的使用时机、适合

症状、疗效及安全性等作一综述,供临床医生用药参考。

1 联合治疗使用时机及适合症状

精神分裂症的治疗应遵循指南推荐首选使用单一用药,若单一用药疗效欠佳或患者不能耐受则换药,换药后仍对疗效不满意或不能耐受时才考虑使用联合用药治疗。

在使用联合治疗前需明确治疗的靶症状,并不是所有的精神症状均适合使用抗精神病药联合治疗。Stahl 等^[4]研究表明抗精神病药的联合治疗对精神分裂症患者的阳性症状、攻击暴力等激越症状有效,而对阴性症状及认知症状无效。有学者研究发现抗精神病药联合治疗可改善精神分裂症患者的阴性症状及认知障碍^[5],这可能与抗精神病药联合治疗方案减轻患者的锥体外系反应及抗胆碱能药物的使用量下降有关。

△ [通信作者]王克勤, E-mail: wkqin@126.com

▲ 陈进, 济宁医学院 2013 级研究生

2 联合治疗的疗效

目前临床研究发现,抗精神病药中以氯氮平的疗效最佳,并且精神分裂症的联合治疗方案中以氯氮平与其它抗精神病药的联用最为常见,故将联合用药的疗效评价分为氯氮平与其他抗精神病药的联用及除氯氮平以外的抗精神病药间的联用两部分。

2.1 氯氮平与其它抗精神病药的联用

大部分抗精神病药在对脑内多巴胺 D2 受体阻滞 65% 以上时才产生治疗精神症状的效果^[6],而引起锥体外系反应的多巴胺 D2 受体的阻滞率约在 80% 以上。氯氮平对多巴胺 D2 受体的阻滞率较低,与其它抗精神病药联用时可提高多巴胺 D2 受体的阻滞率,从而提高疗效。因联用的抗精神病药物剂量较小,故很少导致药物不良反应发生率增加。

谢玲银等^[7]报道了一项 12 周随机对照研究,100 例难治性精神分裂症患者随机分为对照组与观察组,观察组 50 例患者使用利培酮联合氯氮平治疗,对照组 50 例患者只服用氯氮平治疗,分别于入组前、治疗 6 周末、12 周末评定简明精神病评定量表(BPRS)、副反应量表(TESS),结果显示观察组疗效显著优于对照组且两组间副反应无显著性差异。一项 16 周随机双盲安慰剂对照研究对单一用药(氯氮平+安慰剂)与联合用药(齐拉西酮+

氯氮平)的疗效进行比较分析^[8],结果显示联合用药组疗效显著优于单一用药组,两组间药物副反应发生率无显著差异。Tracy 等研究认为对单用氯氮平疗效欠佳的精神分裂症患者联用氨磺必利或喹硫平后可显著改善患者的精神症状^[9]。

2.2 除氯氮平以外其它抗精神病药间的联用

精神分裂症患者使用除氯氮平以外其它抗精神病药联用的疗效研究仍较为少见。Toledo 等^[10]调查发现对使用利培酮单一治疗无效或部分有效的精神分裂症患者,在联用氨磺必利治疗 3 个月,患者的精神症状得到显著改善。国内有研究认为氨磺必利与奥氮平联用^[11]及喹硫平与奥氮平联用^[12]的疗效优于使用单一抗精神病药治疗。

3 联合治疗的安全性

3.1 代谢内分泌改变

抗精神病药常导致精神分裂症患者血泌乳素增高及代谢异常。在抗精神病药的联合治疗方案中,不同的联用方式对代谢及内分泌影响不同。例如利培酮、氟哌啶醇及氯丙嗪等药物导致血泌乳素增加的风险较高,氯氮平、奥氮平及喹硫平等药物导致代谢异常的风险较高,这些药物相互联用时发生代谢内分泌异常的风险更高,而有研究表明阿立哌唑与这类抗精神病药联用时可改善精神分裂症患者的血泌乳素增高及代谢异常。见表 1^[13-18]。

表 1 阿立哌唑与其它抗精神病药联用时对副反应的影响

作者(年份)	n	时间	原 AP	联用 AP	泌乳素	代谢指标	EPS
Shim et al. (2007)	56	8 周	氟哌啶醇	阿立哌唑	↓	n. a.	n. s.
Henderson et al. (2009)	16	10 周	奥氮平	阿立哌唑 安慰剂	n. a.	BW ↓ TG ↓ VLDL ↓	n. s. .
Kane et al. (2009)	323	16 周	利培酮 喹硫平	阿立哌唑 安慰剂	利培酮组 ↓	n. s.	n. s.
Fan et al. (2013)	30	8 周	氯氮平	阿立哌唑 安慰剂	n. a.	Glu ↓ LDL ↓	n. s. .
Zhao et al. (2015)	113	8 周	利培酮	阿立哌唑	↓	n. s.	n. s.
Chen et al. (2015)	119	8 周	利培酮	阿立哌唑 安慰剂	↓	n. s.	n. s.

注:AP,抗精神病药;n,病例数;EPS,锥体外系反应;BW,体重;TG,甘油三酯;VLDL,极低密度脂蛋白;Glu,血糖;LDL,低密度脂蛋白;n. a.,缺失;n. s.,无显著差异

Chen 等^[17]报道一项为期 8 周的随机对照研究,受试者均为伴有血泌乳素增高的精神分裂症患者,每日使用固定剂量的利培酮治疗。在第 2、4、8

周检查患者血泌乳素水平,发现联用阿立哌唑组血泌乳素水平显著低于联用安慰剂组,而其它药物副反应发生率在两组间无显著性差异。另一项纳入

了 21 个调查研究的荟萃分析表明,使用抗精神病药导致泌乳素增高的患者在联用阿立哌唑辅助治疗后,患者的泌乳素水平显著降低^[19]。Henderson 等^[14]报道的一项持续 10 周的双盲安慰剂对照研究发现阿立哌唑与奥氮平联用后患者的总胆固醇、极低密度脂蛋白及体重均显著降低。

3.2 等效氯丙嗪剂量增加

临床医生选择使用联合治疗的常见目的之一是降低抗精神病药的使用剂量。但多个研究结果显示,患者使用联合治疗方案时的等效氯丙嗪剂量(即折算为相同效价的氯丙嗪剂量)显著高于单一用药治疗的等效氯丙嗪剂量。

Roh 等^[20]对 2005 年(194 例)及 2010 年(201 例)精神分裂症住院患者调查发现联合用药患者使用的等效氯丙嗪剂量较大,回归分析发现使用大剂量的抗精神病药与抗精神病药的联合使用高度相关。Patel 等^[21]对 409 例住院精神分裂症患者调查发现联合用药患者的等效氯丙嗪剂量显著高于使用单一用药治疗的患者。使用较大剂量的抗精神病药会导致与抗精神病药剂量相关的药物不良反应发生率增加,如锥体外系反应及认知功能下降^[22]。

3.3 药物间的相互作用

抗精神病药物主要经肝脏由细胞色素 P450 同工酶代谢,使用抗精神病药联合治疗可能会导致药物的药代动力学改变。Fleischacker 等^[22]报道抗精神病药物间的相互作用可能会影响药物的代谢而使血药浓度发生改变,导致药物不良反应的发生率增加或程度加重。

3.4 猝死及死亡的风险增加

在使用抗精神病药联合治疗时,可能因药物间的相互作用或使用较大等效氯丙嗪剂量而导致 QTc 间期延长,甚至可能导致尖端扭转型室性心动过速及心源性猝死^[23]。

Joukamaa 等^[24]在芬兰进行的用药情况调查,发现即使是在排除躯体疾病、年龄、性别、教育程度和其它已知的健康风险因素后,使用抗精神病药联合治疗仍会导致患者的死亡率增加。Torniaainen 等^[25]对瑞典在 2006 年至 2010 年发病的精神分裂症患者随访调查,发现使用大剂量抗精神病药的患者死亡率显著高于使用低剂量及中等剂量的患者。抗精神病药联用治疗可导致等效氯丙嗪剂量增加,由此也可推测抗精神病药联合治疗可能会导致患

者死亡率增加。

3.5 治疗依从性下降

治疗依从性是影响精神分裂症复发的关键因素,而复杂的联合治疗方案可能会降低患者对治疗的依从性。Katona 等调查发现,使用抗精神病药联合治疗的患者全因停药率显著高于使用单一抗精神病药治疗的患者^[2]。

3.6 其它药物副反应

使用抗精神病药联合治疗可能会增加髋关节骨折^[26]、麻痹性肠梗阻^[27]及癫痫发作^[28]的发生率。

4 从联合用药转向单一用药治疗

Borlido 等^[29]进行的一项 12 周的随机双盲安慰剂对照研究结果显示,在使用联合治疗的稳定期精神分裂症或分裂情感性障碍患者中,约有 80% 的患者可替换为使用单一抗精神病药治疗,并且简明精神病量表(BPRS)及临床疗效总评量表(CGI)评分均无显著性差异。Hikaru 等研究发现,与继续使用抗精神病药联合治疗的患者相比,将抗精神病药联合治疗转向使用单一药物治疗后患者的注意力、生活质量及工作技能等方面得到明显改善且精神症状无显著变化^[30]。

现有的研究证据表明,对处于稳定期的精神分裂症患者,临床医生可尝试将处于稳定期精神分裂症患者的治疗方案从联合用药缓慢换为单一用药治疗。若在替换过程中患者的病情加重,临床医生可选择恢复先前的联合治疗方案。

5 小结与展望

部分研究结果支持使用联合用药治疗,例如氯氮平与利培酮、氨磺必利等药物联用可提高疗效,阿立哌唑与其它抗精神病药联用可改善患者的代谢内分泌异常。尽管如此,考虑到联合用药安全性方面的众多风险,故抗精神病药的联合治疗仍不应作为精神分裂症患者的常规治疗方案。在使用抗精神病药联合治疗前需充分考虑联用的时机、患者的主要症状、药物的疗效及安全性。对正在使用抗精神病药联合治疗的患者,需定期评估患者的药物不良反应、病情变化等因素,判断患者是否适合继续使用联合治疗。

目前对抗精神病药联合治疗的研究多为回顾性研究且大部分研究样本偏小,这些都影响了研究

的结果和结论。下一步研究应进行前瞻性研究并扩大研究样本范围,并涵盖不同地区不同等级的研究中心,以得到更为可靠的结论。另外,鉴于精神分裂症患者从抗精神病药联合治疗转为单一治疗的可行性及潜在的优点,预判何种患者适合联合治疗及何种患者适合转为单一治疗值得进一步研究。

参考文献:

- [1] 赵靖平,施慎逊. 中国精神分裂症防治指南[M]. 2 版. 中华医学电子音像出版社,2015:55-96.
- [2] Katona L, Czobor P, Bitter I. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy vs. polypharmacy in schizophrenia; to switch or to combine? A nationwide study in Hungary[J]. *Schizophr Res*, 2014, 152 (1): 246-254. DOI:10.1016/j.schres.2013.10.034.
- [3] Li Q, Xiang YT, Su YA, et al. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia patients in China and its association with treatment satisfaction and quality of life: findings of the third national survey on use of psychotropic medications in China[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2015, 49(2): 129-136.
- [4] Stahl SM. Emerging guidelines for the use of antipsychotic polypharmacy[J]. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 2013, 6(3): 97-100. DOI:10.1016/j.rpsm.2013.01.001.
- [5] Muscatello MR, Pandolfo G, Micò U, et al. Augmentation of clozapine with ziprasidone in refractory schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34 (1): 129-133. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000042.
- [6] Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review[J]. *Br Med Bull*, 2015, 114(1): 169-179. DOI:10.1093/bmb/ldv017.
- [7] 谢玲银,张智勇. 利培酮联合氯氮平治疗难治性精神分裂症的临床研究[J]. *中国医药科学*, 2015, 5(15): 88-90.
- [8] Muscatello MR, Pandolfo G, Micò U, et al. Augmentation of clozapine with ziprasidone in refractory schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34 (1): 129-133. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000042.
- [9] Tracy DK, Joyce DW, Sarkar SN, et al. Skating on thin ice: pragmatic prescribing for medication refractory schizophrenia[J]. *BMC Psychiatry*, 2015, 15: 174. DOI: 10.1186/s12888-015-0559-x.
- [10] Toledo-Romero F, Molina JD, López-Rodríguez E, et al. Augmentation with amisulpride for schizophrenic patients non-responsive to risperidone monotherapy[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2015, 48 (2): 51-57. DOI: 10.1055/s-0034-1395524.
- [11] 张展星,褚庆文,陆怡. 氯磺必利联合奥氮平改善精神分裂症患者认知功能的疗效观察[J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(6): 897-900.
- [12] 张静, 闵国庆. 奥氮平联合富马酸喹硫平治疗精神分裂症的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(9): 1173-1176.
- [13] Shim JC, Shin JG, Kelly DL, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164 (9): 1404-1410. DOI:10.1176/appi.ajp.2007.06071075.
- [14] Henderson DC, Fan X, Copeland PM, et al. Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2009, 29 (2): 165-169. DOI:10.1097/JCP.0b013e31819a8dbe.
- [15] Kane JM, Correll CU, Goff DC, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy[J]. *J Clin Psychiatry*, 2009, 70 (10): 1348-1357. DOI:10.4088/JCP.09m05154yel.
- [16] Zhao J, Song X, Ai X, et al. Adjunctive Aripiprazole Treatment for Risperidone-Induced Hyperprolactinemia: An 8-Week Randomized, Open-Label, Comparative Clinical Trial[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139717. DOI:10.1371/journal.pone.0139717.
- [17] Chen JX, Su YA, Bian QT, et al. Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 58: 130-140. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.04.011.
- [18] Fan X, Borba CP, Copeland P, et al. Metabolic effects of adjunctive aripiprazole in clozapine-treated patients with schizophrenia[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2013, 127(3): 217-226. DOI:10.1111/acps.12009.
- [19] Li X, Tang Y, Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70179. DOI:10.1371/journal.pone.0070179.
- [20] Roh D, Chang JG, Kim CH, et al. Antipsychotic polypharmacy and high-dose prescription in schizophrenia: a

- 5-year comparison[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2014, 48 (1): 52-60. DOI: 10. 1177/0004867413488221.
- [21] Patel MX, Bishara D, Jayakumar S, et al. Quality of prescribing for schizophrenia; evidence from a national audit in England and Wales[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2014, 24(4): 499-509.
- [22] Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2014, 17(7): 1083-1093. DOI: 10. 1017/S1461145712000399.
- [23] Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study[J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(2).
- [24] Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, et al. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality[J]. Br J Psychiatry, 2006, 188: 122-127. DOI: 10. 1192/bjp. 188. 2. 122.
- [25] Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia[J]. Schizophr Bull, 2015, 41(3): 656-663.
- [26] Sørensen HJ, Jensen SO, Nielsen J. Schizophrenia, antipsychotics and risk of hip fracture: a population-based analysis[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2013, 23(8): 872-878. DOI: 10. 1016/j. euroneuro. 2013. 04. 002.
- [27] Dome P, Teleki Z, Kotanyi R. Paralytic ileus associated with combined atypical antipsychotic therapy[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2007, 31(2): 557-560. DOI: 10. 1016/j. pnbp. 2006. 10. 012.
- [28] Hedges DW, Jeppson KG. New-onset seizure associated with quetiapine and olanzapine[J]. Ann Pharmacother, 2002, 36(3): 437-439. DOI: 10. 1345/aph. 1a207.
- [29] Borlido C, Remington G, Graff-Guerrero A, et al. Switching from 2 antipsychotics to 1 antipsychotic in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Clin Psychiatry, 2016, 77(1): e14-e20. DOI: 10. 4088/JCP. 14m09321.
- [30] Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, et al. Switching to antipsychotic monotherapy can improve attention and processing speed, and social activity in chronic schizophrenia patients[J]. J Psychiatr Res, 2013, 47(12): 1843-1848. DOI: 10. 1016/j. jpsy. 2013. 08. 024.

(收稿日期 2016-05-17)

(上接第 282 页)

- [13] Franois M, Caprini A, Hosking B, et al. Sox18 induces development of the lymphatic vasculature in mice[J]. Nature, 2008, 456(7222): 643-647. DOI: 10. 1038/nature07391.
- [14] Irrthum A, Devriendt K, Chitayat D, et al. Mutations in the transcription factor gene SOX18 underlie recessive and dominant forms of hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia[J]. Am J Hum Genet, 2003, 72(6): 1470-1478. DOI: 10. 1086/375614.
- [15] Wünnemann F, Kokta V, Leclerc S, et al. Aortic Dilatation Associated With a De Novo Mutation in the SOX18 Gene: Expanding the Clinical Spectrum of Hypotrichosis-Lymphedema-Telangiectasia Syndrome[J]. Can J Cardiol, 2016, 32(1): 135-131. DOI: 10. 1016/j. cja. 2015. 04. 004.
- [16] Moalem S, Brouillard P, Kuypers D, et al. Hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia-renal defect associated with a truncating mutation in the SOX18 gene[J]. Clin Genet, 2015, 87(4): 378-382. DOI: 10. 1111/cge. 12388.
- [17] Ornat M, Kobierzycki C, Grzegorzolka J, et al. SOX18 Expression in Non-melanoma Skin Cancer[J]. Anticancer Res, 2016, 36(5): 2379-2383.
- [18] Jethon A, Pula B, Olbromski M, et al. Prognostic significance of SOX18 expression in non-small cell lung cancer[J]. Int J Oncol, 2015, 46(1): 123-132. DOI: 10. 3892/ijo. 2014. 2698.
- [19] Pula B, Kobierzycki C, Solinski D, et al. SOX18 expression predicts response to platinum-based chemotherapy in ovarian cancer[J]. Anticancer Res, 2014, 34(8): 4029-4037.
- [20] Zhang J, Ma Y, Wang S, et al. Suppression of SOX18 by siRNA inhibits cell growth and invasion of breast cancer cells[J]. Oncol Rep, 2016, 35(6): 3721-3727. DOI: 10. 3892/or. 2016. 4746.
- [21] 马丽莉, 李建红, 王金胜, 等. SOX18 在胃腺癌中的表达及临床意义[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2015, 23(3): 233-236.
- [22] Duong T, Proulx ST, Luciani P, et al. Genetic ablation of SOX18 function suppresses tumor lymphangiogenesis and metastasis of melanoma in mice[J]. Cancer Res, 2012, 72(12): 3105-3114. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-11-4026.

(收稿日期 2016-05-09)