doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.23.026

盐酸丁螺环酮联合利培酮改善首发精神分裂症患者认知功能效果研究*

蔺华利[1],姚 艳[2],张海艳[1],刘祥芹[1],王 锦[1],张宏伟[2],石锦娟[1△]

(1. 陕西省西安市精神卫生中心,陕西 西安 710061; 2. 西安医学院,陕西 西安 710068)

摘要:目的 探讨盐酸丁螺环酮联合利培酮改善首发精神分裂症患者认知功能的临床效果。**方法** 选取陕西省西安市精神卫生中心2018年5月至2020年6月收治的首发精神分裂症患者100例,按随机数字表法分为研究组和对照组,各50例。两组患者均予利培酮治疗,研究组患者加用盐酸丁螺环酮。治疗前、治疗8周末及治疗12周末,采用精神分裂症认知功能成套测验共识版(MCCB)评估认知功能,以阳性和阴性症状量表(PANSS)评估临床症状,以副反应量表(TESS)评估不良反应。**结果** 研究组失访1例、存在顾虑2例,对照组肝功能异常1例、视物不清1例,均予以剔除。与治疗前相比,治疗8周末和治疗12周末,研究组患者的所有认知维度评分均明显改善($P<0.05$),对照组患者仅信息处理速度评分和所有维度总分均明显改善($P<0.05$);与治疗8周末相比,治疗12周末研究组患者除工作记忆及语言学习外,其他认知维度评分均明显改善($P<0.05$),对照组患者仅信息处理速度评分和所有维度总分均明显改善($P<0.05$);与对照组相比,治疗8周末和治疗12周末,研究组患者仅注意/警觉评分明显改善($P<0.05$);与治疗前相比,治疗8周末和治疗12周末,两组患者的阳性症状、阴性症状和一般精神症状评分均明显下降($P<0.05$),但治疗12周末研究组仅阳性症状评分明显低于对照组($P<0.05$);治疗前、治疗8周末、治疗12周末,研究组患者的注意/警觉与阳性症状评分间均无相关性($r=-0.38$, -0.19, -0.47, $P>0.05$)。治疗期间,研究组和对照组患者不良反应发生率相当(17.02%比22.92%, $P>0.05$)。**结论** 盐酸丁螺环酮联合利培酮改善首发精神分裂症患者的认知功能效果显著,尤其在注意/警觉和阳性症状评分方面优于单用利培酮。

关键词:利培酮;盐酸丁螺环酮;首发精神分裂症;认知功能

中图分类号:R969.4;R971+.41 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)23－0089－04

Effect of Buspirone Hydrochloride Combined with Risperidone on Cognitive Function in Patients with First－Episode Schizophrenia

LIN Huali[1], *YAO Yan*[2], *ZHANG Haiyan*[1], *LIU Xiangqin*[1], *WANG Jin*[1], *ZHANG Hongwei*[2], *SHI Jinjuan*[1]

(*1. Xi'an Mental Health Center, Xi'an, Shaanxi, China 710061; 2. Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi, China 710068*)

Abstract: Objective To investigate the effect of buspirone hydrochloride combined with risperidone on cognitive function in patients

*基金项目:陕西省重点研发计划项目[2017SF－293];陕西省西安市卫计委卫生科研人才培训项目[J201803044]。

第一作者:蔺华利,女,博士,主任医师,研究方向为精神疾病的认知功能,(电子信箱)linhuali7202@163.com。

△通信作者:石锦娟,女,大学本科,主管护师,研究方向为流行病学,(电子信箱)2240145885@qq.com。

[4] 何娅妮,张炜炜. 肾病综合征的流行病学现状[J]. 中华肾病研究电子杂志,2017,6(4):149－153.

[5] 王 猛. 他克莫司治疗老年激素抵抗型肾病综合征临床随机对照研究[J]. 中国药业,2016,25(8):50－53.

[6] ZHAO JH, LIU ZH. Treatment of nephrotic syndrome: going beyond immunosuppressive therapy[J]. Pediatric Nephrology, 2020, 35(4):569－579.

[7] SOLOMON N, LALAYIANNIS AD. Rituximab is more effective than tacrolimus in steroid－dependent nephrotic syndrome[J]. Archives of Disease in Childhood－Education and Practice, 2019,104(5):279－280.

[8] 谌贻璞. 肾内科学(第2版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:218－219.

[9] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J]. 中华肾脏病杂志,2014,30(6):467－474.

[10] PRASAD N, MANJUNATH R, RANGASWAMY D, et al. Efficacy and Safety of Cyclosporine Versus Tacrolimus in Steroid and Cyclophosphamide Resistant Nephrotic Syndrome: A Prospective Study[J]. Indian Journal of Nephrology, 2018, 28(1):46－52.

[11] 张 涛,沈 茜,徐 虹,等. 利妥昔单抗治疗儿童原发性难治性肾病综合征疗效及其影响因素的自身前后对照研究[J]. 中国循证儿科杂志,2018,13(3):161－165.

[12] 方 香,高春林,夏正坤,等. 利妥昔单抗治疗儿童频繁复发型肾病综合征的远期观察[J]. 中华实用儿科临床杂志,2019,34(5):352－354.

[13] 徐石张,谢敏娟,徐高四. 利妥昔单抗治疗儿童难治性肾病综合征疗效的meta分析[J]. 中国现代应用药学,2019,36(9):1097－1101.

[14] 郑 悦,郭金杰,黄晓金,等. KIM－1和NGAL对儿童紫癜性肾炎后急性肾损伤的诊断价值[J]. 中国医科大学学报,2019,49(2):156－160.

[15] LEI L, LI LP, ZENG Z, et al. Value of urinary KIM－1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1):7962－7968.

(收稿日期:2020－12－17;修回日期:2021－06－05)

with first-episode schizophrenia. **Methods** A total of 100 patients with first-episode schizophrenia admitted to the Xi'an Mental Health Center from May 2018 to June 2020 were selected and divided into the study group and the control group by the random number table method, 50 cases in each group. The patients in the two groups were treated with risperidone, on this basis, the patients in the study group were treated with buspirone hydrochloride. Before treatment, at the end of the 8th week and the 12th week of treatment, the patients' cognitive function was assessed by the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), the patients' clinical symptoms were assessed by the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS), and the adverse drug reactions were assessed by the Treatment Emergent Symptom Scale (TESS). **Results** One case was lost to follow-up and two cases had apprehension in the study group, one case of abnormal liver function and one case of unclear vision in the control group, all of them were excluded. Compared with those before treatment, the scores of all cognitive dimensions in the study group were significantly improved at the end of the 8th and 12th weeks of treatment ($P < 0.05$), while only the score of information processing speed and total score of all cognitive dimensions in the control group were significantly improved ($P < 0.05$). Compared with those at the end of the 8th week of treatment, the scores of cognitive dimensions except working memory and language learning in the study group were significantly improved ($P < 0.05$), while only the score of information processing speed and total score of all cognitive dimensions in the control group were significantly improved ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the score of attention/alertness of patients in the study group was significantly improved at the end of the 8th and 12th weeks ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the scores of positive symptoms, negative symptoms and general mental symptoms in the two groups decreased significantly at the end of the 8th and 12th weeks of treatment ($P < 0.05$), but only the score of positive symptoms in the study group was significantly lower than that in the control group at the end of the 12th weeks of treatment ($P < 0.05$). There was no correlation between attention/alertness and positive symptom scores in the study group before treatment, at the end of the 8th and 12th weeks of treatment ($r = -0.38, -0.19, -0.47$, $P > 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the study group was similar to that in the control group (17.02% *vs.* 22.92%, $P > 0.05$). **Conclusion** Buspirone hydrochloride combined with risperidone can significantly improve cognitive function in patients with first-episode schizophrenia, which was superior to risperidone alone in improving the patients' attention/alertness and positive symptom score.

Key words: risperidone; buspirone hydrochloride; first-episode schizophrenia; cognitive function

认知功能障碍为精神分裂症患者的核心症状，且该症状与患者总体认知功能转归密切相关，非典型抗精神病药物、胆碱能药物和5-羟色胺(5-HT)受体类药物(5-HT_{1A}激动剂和5-HT_{2A}拮抗剂)对改善其认知功能有一定作用[1-4]，部分5-HT_{1A}激动剂如盐酸丁螺环酮和坦度螺酮备受关注。本研究中探讨了盐酸丁螺环酮联合利培酮改善首发精神分裂症患者认知功能的临床效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合《精神障碍诊断与统计手册(第五版)》精神分裂症诊断标准；首发精神分裂症；近2周内未规律口服任何抗精神病药物；年龄18~40岁；阳性和阴性症状量表(PANSS)评分≥60分；理解测试内容，可配合完成认知测验。本研究方案经医院医学伦理委员会批准，患者家属签署知情同意书。

排除标准：精神发育迟滞；合并其他精神障碍；既往脑外伤或其他中枢神经系统相关器质性疾病；严重或不稳定躯体疾病；物质依赖或滥用、精神活性物质所致精神障碍；存在明显自杀、自伤或伤害他人的风险。

病例选择与分组：以差异性检验计算样本量(Power=0.8011)[5-6]，共需86例患者，考虑脱落、退出等情况，选取陕西省西安市精神卫生中心2018年5月至2020年6月收治的首发精神分裂症患者100例，按随机数字表法分为研究组和对照组，各50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($n=50$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n=50$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X}\pm s$,岁)	受教育年限($\bar{X}\pm s$,年)	病程($\bar{X}\pm s$,年)	基线PANSS评分($\bar{X}\pm s$,分)
研究组	11/39	32.12±8.49	13.10±3.18	2.32±1.35	103.62±10.42
对照组	10/40	30.00±6.45	12.56±4.32	1.97±1.27	105.60±7.21
χ^2/t值	0.09	1.34	0.69	1.30	-1.08
P值	0.76	0.17	0.49	0.20	0.28

1.2 方法

根据患者的病情和耐受情况，两组患者均口服利培酮片(江苏恩华药业股份有限公司，国药准字H20050160，规格为每片1 mg)，每次1 mg，每日2次，2周内加量至2~6 mg/d。研究组患者加服盐酸丁螺环酮片(江苏恩华药业股份有限公司，国药准字H19991024，规格为每片5 mg)，每次5 mg，每日3次；1周后每次10 mg，每日3次；2周后每次20 mg，每日2次。期间不允许合用其他抗精神病、抗抑郁、抗焦虑(镇静催眠药物

除外）、抗痴呆药物、心境稳定剂等，禁止合用无抽搐电休克治疗。严重失眠者可服用镇静催眠药物，发生锥体外系反应者可服用苯海索片，但认知功能测试需在用药 12 h 后进行。

1.3 观察指标

治疗前、治疗 8 周末及治疗 12 周末，采用精神分裂症认知功能成套测验共识版（MCCB）评估患者的认知功能[7-8]，评估内容包括信息处理速度、工作记忆、语言学习、视觉学习、推理及问题解决、注意/警觉和社会认知 7 项认知功能维度，测试内容包括语义流畅性、连线、符号编码、空间广度、言语记忆、视觉记忆、迷宫、持续操作及情绪管理 9 项；采用 PANSS 评估临床症状，包括阳性症状、阴性症状、一般精神症状；采用副反应量表（TESS）评估不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计数资料以率（%）表示，行 χ^2 检验；计量资料以 $\overline{X} \pm s$ 表示，行 t 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

研究组失访 1 例、存在顾虑 2 例，对照组肝功能异常 1例、视物不清 1 例，均予以剔除。结果见表 2 至表 5。

表 2 两组患者认知功能评分比较（$\overline{X} \pm s$，分）

Tab. 2 Comparison of cognitive function scores between the two groups（$\overline{X} \pm s$，point）

认知维度	研究组（n=47）			对照组（n=48）		
	治疗前	治疗 8 周末	治疗 12 周末	治疗前	治疗 8 周末	治疗 12 周末
信息处理速度	39.67±7.28	42.00±12.45*	50.75±14.26*#	38.24±6.85	43.31±11.67*	48.26±10.83*#
注意/警觉	34.10±4.64	38.70±5.31*▲	45.60±10.26*#■	35.68±5.28	33.25±8.82	35.57±16.23
工作记忆	38.56±8.24	45.60±7.20*	46.30±6.52*	38.59±6.34	37.43±5.53	38.25±5.83
语言学习	36.74±12.39	54.80±12.65*	51.50±7.60*	38.26±16.21	42.45±12.67	43.27±11.28
视觉学习	39.00±13.51	45.56±9.52*	50.10±9.73*#	40.78±14.57	45.24±16.68	46.91±17.28
推理及问题解决	38.00±10.35	43.20±6.73*	47.00±8.69*#	40.20±11.29	44.32±13.63	43.80±10.27
社会认知	43.64±9.04	45.68±6.98*	46.60±8.72*#	43.62±9.64	46.73±10.13	48.20±16.46
总分	30.80±6.42	41.30±9.42*	45.12±11.54*#	32.27±10.31	40.21±10.45*	44.82±10.61*#

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$；与本组治疗 8 周末比较，#$P<0.05$；与对照组治疗 8 周末比较，▲$P<0.05$；与对照组治疗 12 周末比较，■$P<0.05$。表 3 同。

Note: Compared with those before treatment, *$P<0.05$; compared with those at the end of the 8th week of treatment, #$P<0.05$; compared with those in the control group at the end of the 8th week of treatment, ▲$P<0.05$; compared with those in the control group at the end of the 12th week of treatment, ■$P<0.05$; as well as Tab. 3.

3 讨论

认知功能缺陷的严重程度与精神分裂症患者在社会心理康复、社区适应及工作能力方面获得技巧的程度有关。因此，改善认知功能是减轻精神分裂症特征性的长期功能残疾的最好方法。

作为 5-HT_{1A} 受体激动剂，盐酸丁螺环酮具有激活 5-HT_{1A} 受体和 D_3 受体的拮抗作用，且 5-HT_{1A} 受体的刺激可改善精神分裂症认知障碍[9-12]。盐酸丁螺环酮改善认知可能与以下作用机制有关：1）5-HT_{1A} 受体在前额叶皮质高度表达，丁螺环酮通过激活该受体提高前额叶多巴胺水平以改善认知功能[13]；D_3 受体在伏隔核和内侧前额叶皮质呈高度表达，盐酸丁螺环酮具有 D_3 受体拮抗作用，可改善精神分裂症患者的认知功能[14-15]。有研究指出，盐酸丁螺环酮是否改善小鼠认知功能主要取决于 D_3 受体[16]。2）海马神经是精神分裂症认知功能损害环路中的重要部分，采用坦度螺酮治疗可增加单位体积齿状回双皮质素阳性细胞数，表明部分 5-HT_{1A}

表 3 两组患者 PANSS 总分及各因子评分比较（$\overline{X} \pm s$，分）

Tab. 3 Comparison of total score of PANSS and scores of each dimension between the two groups（$\overline{X} \pm s$，point）

组别	PANSS 总分			阳性症状评分			阴性症状评分			一般精神症状评分		
	治疗前	治疗 8 周末	治疗 12 周末	治疗前	治疗 8 周末	治疗 12 周末	治疗前	治疗 8 周末	治疗 12 周末	治疗前	治疗 8 周末	治疗 12 周末
研究组（n=47）	103.62±10.42	66.00±9.30*	56.80±5.78*#	32.50±5.30	19.60±2.55*	13.20±3.05*#	25.80±6.60	15.90±3.70*	15.52±2.31*#	51.72±5.67	29.47±5.83*	25.36±5.93*#
对照组（n=48）	105.60±7.21	65.37±8.50*	57.42±7.89*	28.23±14.72	16.93±9.79*	14.43±2.82*	24.71±5.85	16.29±3.25*	14.82±2.57*	52.82±6.58	30.61±4.48*	27.61±5.89*
t 值	-1.08	0.34	-0.44	1.87	1.81	-2.04	0.85	-0.55	1.40	-0.87	-1.07	-1.86
P 值	0.28	0.73	0.66	0.06	0.07	0.04	0.40	0.59	0.17	0.39	0.32	0.07

表 4 患者注意/警觉与阳性症状评分 Pearson 相关性分析（$\overline{X} \pm s$，分）

Tab. 4 Pearson correlation analysis between patients' attention/alertness and positive symptom scores（$\overline{X} \pm s$，point）

时间	阳性症状评分	注意/警觉评分	r 值	P 值
治疗前	30.06±4.66	33.24±5.23	-0.38	0.14
治疗 8 周末	18.29±3.53	37.18±6.12	-0.19	0.45
治疗 12 周末	14.53±3.29	41.06±7.68	-0.47	0.06

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[例（%）]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups[case（%）]

组别	肝功能异常	QTc 延长	锥体外系反应	合计
研究组（n=47）	3(6.38)	3(6.38)	2(4.26)	8(17.02)
对照组（n=48）	2(4.17)	1(2.08)	8(16.67)	11(22.92)
χ^2 值	0.23	1.01	0.30	0.52
P 值	0.63	3.88	0.05	0.47

受体激动剂将通过促进海马神经再生以改善认知功能[17]。3）5－HT_{1A}，5－HT_{2A}，5－HT_{2C}受体与认知功能有关，5－HT_{1A}受体对认知的影响最明显，且广泛分布于大脑皮层、海马神经和杏仁核认知相关区域，激活后，脑组织的谷氨酸、类胆碱、γ－氨基丁酸神经元的活动发生变化，进而改变认知功能[18]。

本研究结果显示，与对照组相比，研究组患者的阳性症状改善更显著，且认知功能改善更明显，尤其是注意/警觉方面。此外，研究组患者注意/警觉和阳性症状分值间无相关性，表明精神分裂症患者的认知功能损害并非继发于阳性症状。研究组的锥体外系反应发生率更低，可能与盐酸丁螺环酮提高了黑质－纹状体通路中的多巴胺水平有关，故刺激5－HT_{1A}受体可改善抗精神病药物诱导的锥体外系反应[19]。

综上所述，盐酸丁螺环酮联合利培酮改善首发精神分裂症患者的认知功能效果显著，尤其在注意/警觉和阳性症状方面优于单用利培酮。盐酸丁螺环酮可能是潜在的治疗精神分裂症患者认知功能障碍的药物，但本研究样本量较小，且观察时间仅12周，后续研究应延长观察时间、增加样本量。

参考文献

[1] 苏明兵，赵 霞，张璐平，等. 非典型抗精神病药合并丁螺环酮治疗精神分裂症患者的对照研究[J]. 临床精神医学杂志，2017，27(5)：337－339.

[2] GUO XF，ZHAI JG，WEI QL，et al. Neurocognitive effects of first－and second－generation antipsychotic drugs in early－stage schizophrenia：a naturalistic 12－month follow－up study[J]. Neuroscience Letters，2011，503(2)：141－146.

[3] 杨亚妮，蔺华利，张海艳. 帕利哌酮缓释片和奋乃静对首发精神分裂症患者认知功能的影响[J]. 陕西医学杂志，2013，42(9)：1195－1197.

[4] 高粉霞，党 伟，蔺华利. 齐拉西酮和奋乃静对首发精神分裂症患者认知功能的影响[J]. 中国药业，2012，21(21)：68－70.

[5] 苏明兵，赵 霞，张璐平，等. 非典型抗精神病药合并丁螺环酮治疗精神分裂症患者的对照研究[J]. 临床精神医学杂志，2017，27(5)：337－339.

[6] CHOW SC，SHAO J，WANG HS，et al. Sample Size Calculations in Clinical Research(Third Edition)[M]. Boca Raton：Taylor & Francis Group，2018：265－266.

[7] NUECHTERLEIN KH，GREEN MF，KERN RS，et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery，Part 1：Test Selection，Reliability，and Validity[J]. The American Journal of Psychiatry，2008，165(2)：203－213.

[8] KERN RS，NUECHTERLEIN KH，GREEN MF，et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery，Part 2：co－Norming and Standardization[J]. The American Journal of Psychiatry，2008，165(2)：214－220.

[9] SHEIKHMOONESI F，ZARGHAMI M，BAHARI SARAVI SF，et al. A triple－blinded，randomized，placebo－controlled trial to examine the efficacy of buspirone added to typical antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia[J]. J Res Med Sci，2015，20(2)：140－145.

[10] SCHREIBER R，NEWMAN－TANCREDI A. Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5－HT_{1A} receptor activation[J]. Neurobiol Learn Mem，2014，110：72－80.

[11] BABA S，MURAI T，NAKAKO T，et al. The serotonin 5－HT_{1A} receptor agonist tandospirone improves executive function in common marmosets[J]. Behav Brain Res，2015，287：120－126.

[12] HORIGUCHI M，MELTZER HY. The role of 5－HT_{1A} receptors in phencyclidine（PCP）－induced novel object recognition（NOR）deficit in rats[J]. Psychopharmacology，2012，221(2)：205－215.

[13] HUANG M，PANOS JJ，KWON S，et al. Comparative effect of lurasidone and blonanserin on cortical glutamate，dopamine，and acetylcholine efflux：role of relative serotonin（5－HT）$_{2A}$ and DA D_2 antagonism and 5－HT_{1A} partial agonism[J]. J Neurochem，2013，128(6)：938－949.

[14] ZIMNISKY R，CHANG G，GYERTYÁN I，et al. Cariprazine，a dopamine D_3－receptor－preferring partial agonist，blocks phencyclidine－induced impairments of working memory，attention set－shifting，and recognition memory in the mouse[J]. Psychopharmacology，2013，226(1)：91－100.

[15] CLARKSON RL，LIPTAK AT，GEE SM，et al. D_3 Receptors Regulate Excitability in a Unique Class of Prefrontal Pyramidal Cells[J]. J Neurosci，2017，37(24)：5846－5860.

[16] TORRISI SA，SALOMONE S，GERACI F，et al. Buspirone Counteracts MK－801－Induced Schizophrenia－Like Phenotypes through Dopamine D_3 Receptor Blockade[J]. Front Pharmacol，2017，8：710.

[17] MORI M，MURATA Y，MATSUO A，et al. Chronic Treatment with the 5－HT_{1A} Receptor Partial Agonist Tandospirone Increases Hippocampal Neurogenesis[J]. Neurol Ther，2014，3(1)：67－77.

[18] PISKULIC D，OLVER JS，MARUFF P，et al. Treatment of cognitive dysfunction in chronic schizophrenia by augmentation of atypical antipsychotics with buspirone，a partial 5－HT_{1A} receptor agonist[J]. Hum Psychopharmacol，2009，24(6)：437－446.

[19] OHNO Y，SHIMIZU S，IMAKI J，et al. Evaluation of the anti-bradykinetic actions of 5－HT_{1A} agonists using the mouse pole test[J]. Progress in Neuro－Psychopharmacology and Biological Psychiatry，2008，32(5)：1302－1307.

（收稿日期：2020－12－28；修回日期：2021－05－26）