

中图分类号: R969.3; R749.05 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)04-0136-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.04.027



某院精神分裂症患者氯氮平联合用药调查与分析*

郑财济, 沈小丹, 王娟, 陈政

(广东省深圳市康宁医院·广东省深圳市精神卫生中心, 广东 深圳 518020)

摘要:目的 分析精神分裂症出院患者氯氮平联合用药情况。方法 选取医院2018年至2022年精神分裂症出院患者793例,按用药方案的不同分为单药组(579例,73.01%)和联合组(214例,26.98%),通过医院电子病历系统,提取患者的社会人口学资料及疾病特征,分析氯氮平联合用药情况。结果 与单药组比较,联合组未婚和无业更多,住院天数更长,合并疾病数,合并高泌乳素血症,合并高脂血症,合并用药品种数,合并苯海索和合并镇静催眠药物更多;合并心境稳定剂更少,氯丙嗪当量更大,使用氯氮平剂量更少,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 住院患者采用氯氮平联用方案时可能存在社会支持功能不足,住院天数更长,更易合并高泌乳素血症的情况,但使用氯氮平剂量更低。

关键词:精神分裂症;出院患者;氯氮平;联合用药

Survey and Analysis of Clozapine Combination Therapy in Schizophrenia Patients at a Hospital

ZHENG Caiji, SHEN Xiaodan, WANG Juan, CHEN Zheng

(Shenzhen Kangning Hospital · Shenzhen Mental Health Center, Shenzhen, Guangdong 518020, China)

Abstract: Objective To analyze the status of clozapine combination therapy in discharged patients with schizophrenia. **Methods** A total of 793 patients diagnosed with schizophrenia and discharged from the hospital between 2018 and 2022 were selected and divided into the monotherapy group (579 cases, 73.01%) and the combination therapy group (214 cases, 26.98%) according to different medication regimens. The sociodemographic data and disease characteristics of the patients were extracted from the hospital electronic medical record system, and the use of clozapine combination therapy was analyzed. **Results** Compared with the monotherapy group, the proportion of unmarried and unemployed patients in the combination therapy group was higher, hospital stays were longer, and the proportion of comorbid diseases, comorbid hyperprolactinemia, comorbid hyperlipidemia, concomitant medication types, concomitant use of trihexyphenidyl, concomitant use of sedative-hypnotic drugs were higher, concomitant use of mood stabilizers was lower, doses of chlorpromazine equivalents were higher, and doses of clozapine were lower, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** In hospitalized patients, the use of clozapine combination regimens may be associated with insufficient social support, longer hospital stays, and a higher incidence of hyperprolactinemia, while doses of the clozapine are lower.

Key words: schizophrenia; discharged patients; clozapine; combination therapy

精神分裂症属慢性、复杂性疾病,我国精神分裂症12月患病率0.6%^[1],多个指南均推荐抗精神病药物单药用于该病的一线治疗^[2-4]。抗精神病药物能改善精神分裂症症状,但仍有25%患者存在治疗抵抗问题并发展为难治性精神分裂症^[5]。难治性精神分裂症多推荐氯氮平治疗^[3-4],但仅40%的患者有效^[6],而治疗过程中患者也会产生便秘、流涎、体质量增加,甚至癫痫、粒细胞减少等副作用。面对单一用药无效或不耐受情况,氯氮平联合用药(如联合其他抗精神病药物)已成为研究热点^[7-8],既往国内关于精神分裂症联合用药的研究^[9-10]主要集中于单药与联合用药比较,缺少聚焦以氯氮平为基础的联合方案的分析。有国外指南指出,对

于氯氮平治疗欠佳的患者,推荐联合用药主要集中在个别抗精神病药物,如阿立哌唑、利培酮等^[11]。国内缺少相关临床实践报告。为此,本研究中对医院2018年至2022年出院诊断为精神分裂症的患者使用氯氮平情况进行调查分析,以期为该病住院患者用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 基线资料

纳入标准:出院诊断符合《国际疾病分类》第10版(ICD-10)精神分裂症诊断标准;年龄 ≥ 16 岁;入院时单一使用抗精神病药物,但出院时使用2种及以上抗精神病药物(包括氯氮平);或出院时仅使用氯氮平。

*基金项目:广东省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)项目[SZGSP013]。

第一作者:郑财济,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为精神药理学,(电子信箱)659749312@qq.com。

排除标准:精神活性物质滥用或依赖,心境障碍,合并脑器质性疾,精神发育迟滞;住院时间 < 15 d 或 > 365 d;住院期间参加临床药物试验;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取医院2018年至2022年精神分裂症出院患者793例(如患者在调查期间多次入院,仅纳入第1次入院病例)。按用药方案的不同分为联合组(214例,26.99%)和单药组(579例,73.01%)。

1.2 方法

通过医院电子病历系统,提取患者的社会人口学资料及疾病特征,包括住院次数,病程,起病年龄,住院天数,住院期间行改良电休克治疗,出院时合并疾病数量与病种,合并用药(指抗精神病药物与其他精神药物组合)品种数,合并苯海索,抗抑郁药物,心境稳定剂(碳酸锂片、碳酸锂缓释片、丙戊酸钠缓释片、奥卡西平片、拉莫三嗪片),镇静催眠药物,抗精神病药物的氯丙嗪当量^[12-13],出院时氯氮平用药剂量。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料正态分布时以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行独立样本 t 检验;非正态分布时以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,行Mann-Whitney U 检验。采用多因素Logistic回归分析氯氮平联合用药的相关因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

与单药组比较,联合组在性别、年龄、家族史、教育年限、起病年龄、病程、住院次数、住院期间行改良电休克治疗比例比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。联合组未婚和无业更多,住院天数更长,合并疾病数、合并高泌乳素血症、合并高脂血症、合并用药品种、合并(使用)镇静催眠药物更多($P < 0.05$),合并(使用)心境稳定剂更少,氯丙嗪当量更大,使用氯氮平剂量更小($P < 0.05$)。详见表1。

2.2 氯氮平联合用药组合方式

联合组用药方案包括二联抗精神病药物210例(98.13%),排名前3的组合分别是氯氮平+利培酮、氯氮平+氨磺必利、氯氮平+舒必利;三联抗精神病药物4例(1.86%)。详见表2。

2.3 氯氮平联合用药影响因素分析

以氯氮平是否联合用药为因变量(0=单用组,1=联合组),将婚姻(0=已婚,1=未婚),工作状况(0=在岗,1=无业),住院天数,高脂血症(0=无,1=有),高泌乳素血症(0=无,1=有)及氯氮平剂量作为自变量,

表1 两组患者基线资料比较

项目	单药组	联合组	χ^2/t 值	P 值
男性[例(%)]	246(42.49)	105(49.07)	2.741	0.098
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	39.12 \pm 12.50	36.41 \pm 12.15	0.06	0.806
未婚[例(%)]	292(50.43)	135(63.08)	10.065	0.002
无家族史[例(%)]	423(73.06)	155(72.43)	0.218	0.640
工作状况[例(%)]				
无业	457(78.93)	187(87.38)	7.318	0.007
在岗	122(21.07)	27(12.62)		
受教育年限($\bar{X} \pm s$,年)	10.16 \pm 3.35	10.37 \pm 3.26	0.033	0.856
起病年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	24.36 \pm 8.80	23.01 \pm 8.26	1.189	0.276
病程[$M(P_{25}, P_{75})$,年]	13.00(7,20)	11.00(6,19)	-1.873	0.061
住院天数[$M(P_{25}, P_{75})$,d]	37(28,53)	48.00(37.00,69.25)	-6.619	<0.001
住院次数[$M(P_{25}, P_{75})$,次]	2(1,5)	2(1,4)	-0.258	0.796
行改良电休克治疗[例(%)]	164(28.32)	61(28.50)	0.002	0.960
合并疾病数[$M(P_{25}, P_{75})$,种]	2(1,4)	3(1,4)	-2.122	0.034
合并肺部感染[例(%)]	54(9.33)	24(11.21)	0.628	0.428
合并精神发育迟滞[例(%)]	17(2.94)	5(2.34)	0.208	0.648
合并高泌乳素血症[例(%)]	47(8.12)	51(23.83)	35.624	<0.001
合并锥体外系综合征[例(%)]	28(4.84)	4(1.87)	3.551	0.059
合并高脂血症[例(%)]	84(14.51)	44(20.56)	4.229	0.040
合并糖尿病[例(%)]	47(8.12)	20(9.35)	0.305	0.581
合并用药品种数[$M(P_{25}, P_{75})$]	2(1,3)	2(1,3)	-3.169	0.002
合并苯海索[例(%)]	97(16.75)	81(37.85)	39.951	<0.001
合并抗抑郁药物[例(%)]	29(5.01)	14(6.54)	0.716	0.397
合并心境稳定剂[例(%)]	101(17.44)	24(11.21)	4.566	0.033
合并镇静催眠药物[例(%)]	62(10.71)	34(15.89)	3.940	0.047
氯丙嗪当量[$M(P_{25}, P_{75})$,mg]	600(400,800)	800(618.75,1002.27)	-10.459	<0.001
氯氮平[$M(P_{25}, P_{75})$,mg]	300(200,400)	200(100,300)	-8.653	<0.001

纳入Logistic回归模型,回归模型中列举的因素对选择氯氮平联合组具有78.2%的解释度(Nagelkerke $R^2 = 0.782$)。进一步分析发现,未婚[OR = 0.535, 95%CI (0.371, 0.770)]、无业[OR = 0.557, 95%CI (0.340, 0.914)]、长住院天数[OR = 1.010, 95%CI (1.005, 1.016)]、有高泌乳素血症[OR = 2.895, 95%CI (1.774, 4.723)]和氯氮平低剂量[OR = 0.993, 95%CI (0.992, 0.995)]是患者接受氯氮平联合治疗的影响因素($P < 0.05$)。详见表3。

3 讨论

3.1 社会人口学及住院天数分析

本研究中,联合组有更多未婚和无业状况,提示该类精神分裂症患者家庭社会环境支持不足可能进一步导致联合用药。联合组住院天数延长,可能由于治疗困难,更需要增加另一种抗精神病药物联合治疗,从而导致需更多时间来观察疗效;联合用药同时存在药品不良反应增加的风险^[14]。

表2 联合组用药方案(n=214)

Tab.2 Medication regimens in the combination therapy group (n = 214)

	组合	例数	构成比(%)
二联用药	氯氮平+利培酮	68	31.78
	氯氮平+氨磺必利	37	17.29
	氯氮平+舒必利	29	13.55
	氯氮平+阿立哌唑	22	10.28
	氯氮平+奥氮平	15	7.01
	氯氮平+奋乃静	14	6.54
	氯氮平+帕利哌酮	9	4.21
	氯氮平+喹硫平	5	2.34
	氯氮平+布南色林	3	1.40
	氯氮平+齐拉西酮	2	0.93
	氯氮平+哌罗匹隆	2	0.93
	氯氮平+鲁拉西酮	2	0.93
	氯氮平+氟哌啶醇	2	0.93
三联用药	氯氮平+利培酮+帕利哌酮	1	0.47
	氯氮平+奋乃静+癸酸氟哌啶醇	1	0.47
	氯氮平+舒必利+阿立哌唑	1	0.47
	氯氮平+利培酮+阿立哌唑	1	0.47

表3 氯氮平联合用药影响因素回归分析

Tab.3 Regression analysis of influencing factors clozapine combination therapy

项目	B	SE	P值	OR值	95%CI
婚姻	-0.626	0.186	0.001	0.535	(0.371,0.770)
工作状况	-0.585	0.252	0.020	0.557	(0.340,0.914)
住院天数	0.010	0.003	0.000	1.010	(1.005,1.016)
高脂血症	0.275	0.234	0.240	1.316	(0.832,2.082)
高泌乳素血症	1.063	0.250	0.000	2.895	(1.774,4.723)
氯氮平剂量	-0.007	0.001	0.000	0.993	(0.992,0.995)

3.2 药品品种和剂量分析

单药组合并用药品种数平均2.0个,联合组平均2.4个,同时亚组分析发现单药组合并(使用)苯海索、镇静催眠药物也更少,这与1项精神分裂症患者处方氯氮平后的随访研究^[15]结论一致,即抗帕金森病药物,镇静催眠药物应用减少。提示氯氮平治疗稳定的患者,可减少合并用药。与单药组比较,联合组药物负担更重,再次入院风险更高^[16-17]。联合组合并疾病更多,也让临床平时应用氯氮更谨慎,结合联合组中氯丙嗪当量更大(建立氯丙嗪当量有助于使两组所用抗精神病药物剂量可比),氯氮平使用剂量反而更小,可能原因为联合组使用其他抗精神病药物分摊部分阻滞拮抗多巴胺功能作用^[18];部分患者可能使用氯氮平^[19]用于镇静,控制激越;可能存在氯氮平治疗量不足^[20]等。

3.3 抗精神病药物联合方式分析

从联合用药组合方式看, HUH N等^[21]的研究表明,氯氮平、氨磺必利、奥氮平等治疗精神分裂症疗效排名相对靠前药物更多应用于联合用药方案中。氯氮平对多巴胺DA受体的拮抗率较低,大部分抗精神病药物在对脑内多巴胺DA₂受体拮抗超过65%时才产生治疗精神症状的效果^[22]。故氯氮平通过与其他抗精神病药物联用时可提高多巴胺DA受体的拮抗率,从而提高疗效。故氯氮平+利培酮组合可协同增效,进一步控制阳性症状。

3.4 联合用药影响因素分析

本研究 Logistic 回归提示,氯氮平更易合并高泌乳素血症,这可能跟合并氨磺必利或舒必利有关。氨磺必利主要拮抗DA₂和DA₃受体。有研究提示,氨磺必利增效治疗对氯氮平难治性精神分裂症患者具有改善临床症状和认知功能,且耐受性和安全性高^[23]。WANG等^[24]的研究表明,氯氮平与舒必利联合有助于减少流涎比例和体质量增加风险。阿立哌唑具有降低泌乳素水平及代谢综合征发生率等作用,与氯氮平联用可减低体质量增加风险^[25];氯氮平+奥氮平的组合存在增加代谢综合征的风险;氯氮平与其他药物组合比例尚少,缺乏循证依据^[26]支持,也非临床主流联用方式。

3.5 本研究的局限性

本研究采集数据的时间点虽较靠前,但由于近3年以来,精神科药物进展主要为对长效制剂进行改良,新型口服抗精神病药物研发进展稍显缓慢,且未在国内上市。故本研究的时效性仍具有一定参考价值。本研究属于回顾性横断面研究,未能充分呈现住院期间用药医嘱轨迹,出院带药也存在交叉换药可能性,并不能完全代表巩固期用药方案;本研究中仅调查单个中心的出院患者抗精神病药物组合方式,结果缺乏外推性,尚需要联合不同地区精神专科医院开展研究。此外,联合用药方案是在单药治疗无效或不耐受情况下启用,但由于缺少疾病严重程度量表评估,未能评价单药组和联合组疗效差异,这也是今后研究重点方向。

3.6 小结

住院患者采用氯氮平联用方案时可能存在社会支持功能不足,住院天数更长,更易合并高泌乳素血症。氯氮平联合用药在临床实践广泛存在,应用不同作用机制联合方案对部分氯氮平治疗抵抗精神分裂症患者有一定临床疗效,也有改善部分副作用的效果。至于选用哪种联合用药方案仍有待临床开展进一步探究。

参考文献

- [1] HUANG YQ, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [2] 中华医学会精神医学分会. 中国精神分裂症防治指南第2版平装版[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 5.
- [3] KEEPERS G, FOCHTMANN L, ANZIA J, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(9): 868-872.
- [4] Japanese Society of Neuropsychopharmacology. Japanese Society of Neuropsychopharmacology: "Guideline for Pharmacological Therapy of Schizophrenia" [J]. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2021, 41(3): 266-324.
- [5] SISKIND D, ORR S, SINHA S, et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Psychiatry*, 2022, 220(3): 115-120.
- [6] CHIU YH, HSU CY, LU ML, et al. Augmentation Strategies for Clozapine-Resistant Patients with Schizophrenia [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(2): 218-227.
- [7] WAGNER E, KANE JM, CORRELL CU, et al. TRRIP Working Group. Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients With Schizophrenia - Recommendations From an International Expert Survey Among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group [J]. *Schizophr Bull*, 2020, 46(6): 1459-1470.
- [8] BARTOLI F, CROCAMO C, DIBRITA C, et al. Adjunctive second-generation antipsychotics for specific symptom domains of schizophrenia resistant to clozapine: A meta-analysis[J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 108: 24-33.
- [9] 张云淑, 司天梅, 栗克清. 2006年我国十省市抗精神病药联合用药情况调查及其影响因素分析[J]. *中华精神科杂志*, 2012, 45(4): 207-212.
- [10] 雷超彬, 张杰, 何红波, 等. 住院精神分裂症患者抗精神病药联合治疗的影响因素分析[J]. *临床精神医学杂志*, 2017, 27(2): 89-91.
- [11] TRRIP Working Group. Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients With Schizophrenia - Recommendations From an International Expert Survey Among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group [J]. *Schizophr Bull*, 2020, 46(6): 1459-1470.
- [12] LEUCHT S, SAMARA M, HERES S, et al. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method [J]. *Schizophr Bull*, 2016, 42(Suppl 1): S90-S94.
- [13] INADA T, INAGAKI A. Psychotropic dose equivalence in Japan[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 69(8): 440-447.
- [14] BARNES TR, DRAKE R, PATON C, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology [J]. *J Psychopharmacol*, 2020, 34(1): 3-78.
- [15] AKAMINE Y, KIKUCHI Y, MIURA M. Effects on monotherapy and reduction of antipsychotic drugs by clozapine therapy in Japanese patients with treatment-resistant schizophrenia [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(5): 1312-1318.
- [16] LÄHTEENVUO M, TIHONEN J. Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations [J]. *Drugs*, 2021, 81(11): 1273-1284.
- [17] KADRA G, STEWART R, SHETTY H, et al. Antipsychotic polypharmacy prescribing and risk of hospital readmission [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2018, 235(1): 281-289.
- [18] HASAN A, FALKAI P, WOBROCK T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2012, 13(5): 318-378.
- [19] MILLER BJ, MCEVOY JP, MCCALL WV. Meta-analysis of clozapine and insomnia in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2023, 252: 208-215.
- [20] RUBIO JM, KANE JM. How and when to use clozapine [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2020, 141(3): 178-189.
- [21] HUH N, NIKOLAKOPOULOU A, SCHNEIDER-THOMA J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Lancet*, 2019, 394(10202): 939-951.
- [22] LALLY J, MACCABE JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review [J]. *Br Med Bull*, 2015, 114(1): 169-179.
- [23] ZHU MH, LIU ZJ, HU QY, et al. Amisulpride augmentation therapy improves cognitive performance and psychopathology in clozapine-resistant treatment-refractory schizophrenia: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 59.
- [24] WANG J, OMORI I, FENTON M, et al. Sulpiride augmentation for schizophrenia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): CD008125.
- [25] REYNOLDS G. High dose antipsychotic polypharmacy and dopamine partial agonists - time to rethink guidelines? [J]. *J Psychopharmacol*, 2021, 35(9): 1030-1036.
- [26] BARBER S, OLOTU U, CORSI M, et al. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3(3): CD006324.

(收稿日期: 2024-04-13; 二次修回日期: 2025-09-12)