

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.03.018

❖ 临床研究 ❖

# 阿立哌唑联合帕罗西汀治疗精神分裂症阴性症状的疗效及对脑电图和认知功能的影响

杨菊, 罗兴刚, 黎娅

(重庆市精神卫生中心精神科, 重庆 404100)

**【摘要】目的:** 探究阿立哌唑联合帕罗西汀治疗精神分裂症患者阴性症状的疗效, 分析其对患者脑电图和认知功能的影响。**方法:** 将 132 例精神分裂症患者随机分为观察组 ( $n = 66$ ) 和对照组 ( $n = 66$ )。对照组采用阿立哌唑治疗, 观察组采用阿立哌唑联合帕罗西汀治疗。比较两组临床疗效, 治疗前后阴性症状改善情况、脑电图和认知功能的变化, 记录治疗期间不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 两组患者的阴性症状评分、阳性和阴性症状量表 (PANSS) 总分均较治疗前下降 ( $P < 0.05$ ), 且观察组的阴性症状评分、PANSS 总分均低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组的治疗总有效率高于对照组 (75.76% vs. 59.09%,  $P < 0.05$ )。治疗后, 两组的脑电图总异常检出率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者的精神分裂症认知功能成套测验 (MCCB) 中的连线测验、空间广度、情绪管理和持续操作均较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ), 且观察组的连线测验、空间广度、情绪管理和持续操作评分均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗期间, 两组患者均出现不良反应, 但两组间不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:** 阿立哌唑联合帕罗西汀在治疗精神分裂症方面疗效较确切, 能有效改善患者的阴性症状和认知功能障碍, 同时不会增加治疗期间的不良反应, 对患者脑电图影响较小。

**【关键词】** 精神分裂症; 阴性症状; 阿立哌唑; 帕罗西汀; 脑电图; 认知功能

**【中图分类号】** R749.3 **【文献标志码】** A

## Curative effect of aripiprazole combined with paroxetine on negative symptoms and its influences on electroencephalogram and cognitive function in patients with schizophrenia

YANG Ju, LUO Xing-gang, LI Ya

(Department of Psychiatry, Chongqing Mental Health Center, Chongqing 404100, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the curative effect of aripiprazole combined with paroxetine on negative symptoms, and analyze its influences on electroencephalogram and cognitive function in patients with schizophrenia. **Methods:** 132 patients with schizophrenia were randomly divided into observation group ( $n = 66$ ) and control group ( $n = 66$ ). The control group was treated with aripiprazole, while the observation group was additionally treated with paroxetine. The clinical curative effect, improvement of negative symptoms before and after treatment, and changes in electroencephalogram and cognitive function were compared between the two groups. The occurrence of adverse reactions during treatment was recorded. **Results:** After treatment, total scores of negative symptoms, positive and negative symptom scale (PANSS) in both groups were decreased ( $P < 0.05$ ), which were lower in observation group than in control group ( $P < 0.05$ ). The total response rate of treatment in observation group was higher than that in control group (75.76% vs. 59.09%,  $P < 0.05$ ). After treatment, there was no significant difference in the total abnormal detection rate of EEG between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, scores of trail making test, spatial breadth, emotional management and continuous operation in Matrices Consensus Cognitive Battery (MCCB) were increased in both groups ( $P < 0.05$ ), which were higher in observation group than in control group ( $P < 0.05$ ). During treatment, there were adverse reactions in both groups. However, there was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The curative effect of aripiprazole combined with paroxetine is significant on schizophrenia, which can effectively improve negative symptoms and cognitive function of patients, without increasing adverse reactions during treatment, and has little impact on the electroencephalogram activities.

**【Key words】** Schizophrenia; Negative symptom; Aripiprazole; Paroxetine; Electroencephalogram; Cognitive function

基金项目: 重庆市精神卫生中心科研课题 (2019-yjkt-14)

作者简介: 杨菊 (1978 -), 女, 主治医师。E-mail: yj1234569872021@163.com

通讯作者: 罗兴刚。E-mail: 1171082203@qq.com

精神分裂症多合并认知功能障碍,不仅影响患者身体健康,还给患者家庭乃至社会造成严重负担<sup>[1-2]</sup>。临床多采用药物治疗精神分裂症,相比于阳性症状患者,在接受多种药物治疗方案治疗后阴性症状患者往往预后不佳<sup>[3]</sup>。5-羟色胺是精神分裂症阴性症状发生发展的重要物质,使用 5-羟色胺再摄取抑制剂辅助常规药物治疗,可明显改善患者的临床症状<sup>[4]</sup>。帕罗西汀是一种苯基哌啶衍生物,可选择性地抑制 5-羟色胺转运体,临床主要用于抑郁症的治疗<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>证实,帕罗西汀对精神分裂症伴抑郁症具有较高的疗效,但目前改善精神分裂症阴性症状、认知功能及其对神经电生理活动的影响报道较少。本研究拟探讨阿立哌唑联合帕罗西汀在治疗精神分裂症患者阴性症状方面的应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月至 2021 年 6 月重庆市精神卫生中心收治的 132 例精神分裂症患者,随机数表法分为观察组( $n=66$ )和对照组( $n=66$ )。纳入标准:(1)临床检查符合精神分裂症的相关诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)性别不限,年龄 $\geq 18$ 岁,病程 $\geq 1$ 年;(3)阴性症状稳定;(4)现接受单一抗精神药物(阿立哌唑)治疗。排除标准:(1)存在免疫性疾病、重要脏器功能障碍患者;(2)合并其他类型精神障碍患者;(3)药物依赖者。本研究经医院伦理委员会批准,患者家属知情同意。两组患者一般临床资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较 $[\bar{x}\pm s, n(\%)]$

指标	观察组( $n=66$ )	对照组( $n=66$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
性别			0.779	0.377
男	30(45.45)	25(37.88)		
女	36(54.55)	41(62.12)		
年龄(岁)	36.76 $\pm$ 10.43	38.25 $\pm$ 11.38	0.784	0.434
病程(年)	6.27 $\pm$ 1.63	6.49 $\pm$ 2.18	0.657	0.513
受教育年限(年)	11.63 $\pm$ 5.27	10.42 $\pm$ 6.03	1.227	0.222

### 1.2 治疗方法

对照组采用阿立哌唑(成都康弘集团股份有限公司)治疗,初始剂量为 10 mg/d,根据患者病情在两周内增加至 10~30 mg/d,连续治疗 12 周。观察组在对照组的基础上加用帕罗西汀(浙江华海药业股份有限公司)治疗,初始剂量为 10 mg/d,根据患者病情以 10 mg/周为阶梯逐渐递增,控制治疗剂量为 20~50 mg/d,连续治疗 12 周。

### 1.3 观察指标

(1)床症状改善情况及疗效:采用阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评估两组患者治疗后临床症状改善情况。该量表包括 30 项条目,其中阴性症状 7 项(N1 情感迟钝、N2 情绪退缩、N3 情感交流障碍、N4 被动/淡漠、N6 言谈缺乏主动性和流畅性、G13 意志障碍、G16 主动回避社交),各项条目采用 7 级评分制,分值越高,表明患者临床症状越严重。根据治疗前后患者的 PANSS 总分评估临床疗效,计算总有效率。其中,治疗后 12 周 PANSS 评分下降 $>75\%$ 为痊愈,下降 $50\% \sim 75\%$ 为显效,下降 $25\% \sim 49\%$ 为有效,下降 $<25\%$ 为无效。(2)脑电图活动:分别于治疗前后采用定量数字脑电图仪(北京太阳电子科技有限公司)行脑电图检查。采集频率 500 Hz,阻抗水平 $\leq 5$  k $\Omega$ ,记录速度 3 cm/s,描记时间 5~10 min,时间常数 0.3 s,滤波 30 Hz。脑电图的判读标准参考《临床脑电图培训教程》<sup>[8]</sup>,根据脑电表现可分为正常、轻度异常、中度异常和重度异常。(3)认知功能:分别于治疗前后采用精神分裂症认知功能成套测验(MATRICES consensus cognitive battery, MCCB)评估两组患者认知功能。该量表包括 7 个维度,本研究选取 9 项测验(连线测验、符号编码、霍普金斯词语学习、空间广度、迷宫测验、范畴流畅性测验、情绪管理、持续操作和视觉空间记忆),所得分值经人种、性别、年龄及受教育年限进行矫正后获得 T 分, T 分越高,表明患者认知功能越好。(4)记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较行独立样本  $t$  检验,同组治疗前后比较行配对  $t$  检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床症状改善情况比较

治疗前,两组患者的阴性症状和 PANSS 评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者的阴性症状和 PANSS 总分均较治疗前下降( $P<0.05$ ),且观察组的阴性症状和 PANSS 总分均低于对照组( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.2 两组患者临床疗效比较

观察组的治疗总有效率为 75.76%,高于对照组的 59.09% ( $P<0.05$ )。见表 3。

表2 治疗前后两组患者阴性症状和 PANSS 总分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	阴性症状		PANSS 总分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n=66$ )	17.63 ± 5.27	9.78 ± 2.91 *	49.51 ± 7.25	44.01 ± 5.81 *
对照组 ( $n=66$ )	18.15 ± 5.39	11.64 ± 3.27 *	49.32 ± 6.84	46.32 ± 6.04 *
$t$ 值	0.560	3.452	0.155	2.239
$P$ 值	0.576	0.001	0.877	0.027

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。表3 两组患者临床疗效比较 [ $n$  (%) ]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组 ( $n=66$ )	13(19.70)	19(28.79)	18(27.27)	16(24.24)	50(75.76)
对照组 ( $n=66$ )	9(13.64)	16(24.24)	14(21.21)	27(40.91)	39(59.09)
$\chi^2$ 值					4.174
$P$ 值					0.041

### 2.3 治疗前后两组患者脑电图活动比较

治疗前,两组患者的脑电图总异常检出率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.328, P = 0.567$ )。治疗后,两组的脑电图总异常检出率较治疗前升高,但差

异均无统计学意义( $\chi^2 = 1.257, 0.534, P = 0.262, 0.465$ );观察组和对照组的脑电图总异常检出率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.032, P = 0.857$ )。见表4。

表4 治疗前后两组患者脑电图活动比较 [ $n$  (%) ]

脑电图活动	观察组 ( $n=66$ )		对照组 ( $n=66$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
正常	48(72.73)	42(63.64)	45(68.18)	41(62.12)
轻度异常	9(13.64)	13(19.70)	11(16.67)	13(19.70)
中度异常	8(12.12)	10(15.15)	7(10.61)	9(13.64)
重度异常	1(1.52)	1(1.52)	3(4.55)	3(4.55)
总异常率	18(24.27)	24(36.36)	21(31.82)	25(37.88)

### 2.4 治疗前后两组患者认知功能比较

治疗前,两组患者的 MCCB 各项测验评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者的连线测验、空间广度、情绪管理和持续操作均较治疗前升高( $P < 0.05$ ),且观察组的连线测验、空间广度、情绪管理和持续操作评分均高于对照组( $P < 0.05$ )。见表5。

表5 治疗前后两组患者 MCCB 各项测验评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	连线测验		符号编码		霍普金斯词语学习		空间广度	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n=66$ )	12.91 ± 3.67	14.98 ± 4.17 *	19.82 ± 5.61	20.67 ± 4.49	25.71 ± 5.74	26.69 ± 4.28	39.22 ± 9.48	42.83 ± 5.69 *
对照组 ( $n=66$ )	12.57 ± 2.81	13.61 ± 3.31 *	18.76 ± 5.23	19.83 ± 5.04	25.03 ± 4.28	25.94 ± 3.91	38.18 ± 5.29	40.51 ± 7.04 *
$t$ 值	0.597	2.197	1.123	1.011	0.772	1.051	0.778	2.082
$P$ 值	0.551	0.039	0.264	0.314	0.442	0.295	0.438	0.039

  

组别	迷宫测验		范畴流畅性测验		情绪管理		持续操作		视觉空间记忆	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n=66$ )	27.38 ± 5.91	29.34 ± 4.46	33.61 ± 6.73	34.25 ± 5.31	25.18 ± 4.63	28.53 ± 4.89 *	19.81 ± 4.69	22.31 ± 3.14 *	30.52 ± 8.61	31.67 ± 5.38
对照组 ( $n=66$ )	26.14 ± 5.52	28.71 ± 5.02	34.02 ± 7.55	35.57 ± 4.22	25.26 ± 3.87	26.81 ± 3.04 *	19.72 ± 4.54	21.07 ± 3.28 *	29.18 ± 6.71	30.91 ± 5.53
$t$ 值	1.246	0.762	0.329	1.581	0.109	2.500	0.112	2.219	0.997	0.800
$P$ 值	0.215	0.447	0.742	0.116	0.914	0.014	0.911	0.028	0.321	0.425

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

### 2.5 治疗期间两组患者不良反应发生情况比较

两组间不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表6。

表6 治疗期间两组患者不良反应发生情况比较 [ $n$  (%) ]

组别	锥体外系反应	头晕头痛	心动过速	失眠	便秘	口干干燥	总发生率
观察组 ( $n=66$ )	2(3.03)	3(4.55)	2(3.03)	1(1.52)	3(4.55)	3(4.55)	14(21.21)
对照组 ( $n=66$ )	1(1.52)	2(3.03)	3(4.55)	1(1.52)	2(3.03)	3(4.55)	12(18.18)
$\chi^2$ 值							0.192
$P$ 值							0.662

## 3 讨论

以阴性症状为主的精神分裂症患者往往合并更严重的认知功能障碍,尽管临床应用的利培酮、阿立哌唑等非典型抗精神病药物可在一定程度上改善患者的症状,但对认知功能障碍的改善效果欠佳<sup>[9]</sup>。因此,寻找更为有效的治疗干预方法是改善患者阴性症状、缓解其认知功能障碍的关键。帕罗西汀可通过抑制的5-羟色胺的转运、再摄取等,发挥抗抑郁作用,是临床常用的抗抑郁药物<sup>[5]</sup>。

本研究采用阿立哌唑联合帕罗西汀治疗精神分

裂症,并与单用阿立哌唑治疗对比。研究结果显示,观察组的治疗总有效率高于对照组,且治疗后观察组的临床症状改善情况优于对照组,提示帕罗西汀可起到辅助治疗的效果,有助于提高患者临床疗效和改善阴性症状。其原因可能为:(1)帕罗西汀可阻断突触前膜对 5-羟色胺的再摄取,达到改善患者阴性症状的作用<sup>[10]</sup>; (2)帕罗西汀可上调脑源性神经营养因子及受体蛋白的表达,发挥抗抑郁作用<sup>[10]</sup>。胡江<sup>[11]</sup>分析帕罗西汀对难治性精神分裂症阴性症状的影响,发现在氯氮平的基础上辅以帕罗西汀口服治疗,能显著提高患者的阴性症状评分,临床总有效率可达 75.61%,与本研究结果类似,进一步表明帕罗西汀可提高常规精神药物的临床治疗效果。

认知功能损伤是精神分裂症的核心症状,一项有关阳性和阴性症状为主首发精神分裂症患者血脂水平与认知功能的相关性研究<sup>[12]</sup>发现,以阳性和阴性症状为主的患者在认知功能上存在相似的损害维度,但阴性症状与认知功能损害关系更为密切。本研究发现,阿立哌唑联合帕罗西汀对患者认知功能中的连线、空间广度、情绪管理、持续操作方面具有良好的改善作用。5-羟色胺受体在脑内前额叶皮层和海马等涉及认知领域的脑区中高度表达,其水平减少是精神分裂症患者认知功能损伤的基础<sup>[13]</sup>。帕罗西汀可通过调节 5-羟色胺浓度,在影响中枢神经递质稳态的同时,增强中枢神经功能,进而发挥改善认知功能的作用。

本研究中,尽管两组患者治疗后脑电图总异常检出率较治疗前有所升高,但差异无统计学意义,且治疗后观察组和对照组的脑电图总异常检出率比较无明显差异,提示阿立哌唑联合帕罗西汀治疗对精神分裂症患者的脑电图影响不大,安全性较高。本研究还发现,阿立哌唑联合帕罗西汀治疗对患者的不良反应影响较小,不会增加治疗期间的不良反应发生率,这主要与帕罗西汀对于组胺、胆碱能和肾上腺能受体的亲和力较低,药物副作用较小有关<sup>[14]</sup>。

综上所述,阿立哌唑联合帕罗西汀在治疗精神分裂症方面疗效较确切,能有效改善患者的阴性症状,减轻脑电图异常活动,提高患者认知功能,同时不会增加治疗期间的不良反应。

## 参考文献

- [1] Bezdicek O, Michalec J, Kaliová L, et al. Profile of cognitive deficits in schizophrenia and factor structure of the Czech MATRICS consensus cognitive battery[J]. Schizophrenia Research, 2020, 218(1): 85-92.
- [2] Zakharyan R, Ghazaryan H, Kocourkova L, et al. Association of genetic variants of dopamine and serotonin receptors with schizophrenia[J]. Archives of Medicine Research, 2020, 51(1): 13-20.
- [3] Gasse C, Wimberley T, Wang Y, et al. Schizophrenia polygenic risk scores, urbanicity and treatment-resistant schizophrenia[J]. Schizophrenia Research, 2019, 212(1): 79-85.
- [4] Zhang C, Li Q, Meng L, et al. Design of novel dopamine D2 and serotonin 5-HT2A receptors dual antagonists toward schizophrenia: An integrated study with QSAR, molecular docking, virtual screening and molecular dynamics simulations[J]. Journal of Biomolecular Structure & Dynamics, 2020, 38(3): 860-885.
- [5] Dudnichenko T, Bereza Z, Mironova V, et al. Paroxetine with adjunctive vitamin D therapy more effectively corrects depression in young menopausal women[J]. Psychoneuroendocrinology, 2020, 119(1): 104919.
- [6] 周耀明, 陆峥, 马长林. 养血清脑颗粒联合帕罗西汀对急性精神分裂症合并抑郁患者脑源性神经营养因子表达的影响[J]. 海南医学, 2019, 30(7): 36-39.
- [7] 范肖冬, 汪向东, 于欣, 等. ICD-10 精神与行为障碍分类[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 72-73.
- [8] 中国抗癫痫协会, 脑电图和神经电生理分会. 临床脑电图培训教程[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 127-131.
- [9] 李婷, 康敏敏, 黄正元, 等. 首发精神分裂症血清神经调节蛋白-1、脑电图  $\gamma$  活动及认知功能相关研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(7): 390-394.
- [10] Borrelli J, Starr A, Downs DL, et al. Prospective study of the effectiveness of paroxetine on the onset of posttraumatic stress disorder, depression and health and functional outcomes after trauma[J]. Journal of Orthopaedic Trauma, 2019, 32(2): e58-e63.
- [11] 胡江. 帕罗西汀对难治性精神分裂症阴性症状临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(1): 108-110.
- [12] 杨树, 王志慧, 李美娟, 等. 阳性和阴性症状为主首发精神分裂症患者血脂水平与认知功能的相关性[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2019, 28(9): 811-816.
- [13] 李嘉慧, 刘建鹏, 潘智林, 等. 精神分裂症患者认知功能损伤的神经生物学基础和电生理表现[J]. 中国医学物理学杂志, 2020, 37(1): 115-121.
- [14] 刁红梅, 许海东, 张玉敏, 等. 氟哌噻吨美利曲辛片联合盐酸帕罗西汀治疗老年脑卒中后抑郁的效果[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(8): 115-117.

(收稿日期: 2021-09-22

修回日期: 2021-11-19)