

抗精神病药物的长期治疗效果及安全性分析

周红琴

温州市鹿城区第三人民医院 浙江 温州 325000

摘要: 探讨利培酮联合奥氮平与利培酮单药治疗精神分裂症的长期疗效及安全性差异。**方法:** 回顾性分析2018年1月—2023年12月收治的120例精神分裂症患者, 观察组(60例)采用利培酮联合奥氮平治疗, 对照组(60例)采用利培酮单药治疗, 随访3年。比较两组治疗前后阳性与阴性症状量表(PANSS)评分、利培酮剂量、不良反应(锥体外系反应、代谢综合征等)及复发率。**结果:** 治疗后6/12个月, 观察组PANSS评分显著低于对照组($P < 0.05$), 利培酮日均剂量降低47.5% ($P < 0.001$)。观察组代谢综合征发生率(27.5%)高于对照组(10.0%) ($P < 0.05$), 锥体外系反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。随访3年, 观察组复发率(10.0%)低于对照组(17.5%) ($P < 0.05$)。**结论:** 利培酮联合奥氮平可增强疗效、降低复发率并减少单药剂量, 但需警惕代谢风险。临床应根据患者个体情况选择治疗方案。

关键词: 精神分裂症; 利培酮; 奥氮平; 长期疗效; 安全性

引言: 精神分裂症的药物治疗常需兼顾多巴胺(D2)和5-羟色胺(5-HT_{2A})受体的双重调控。利培酮作为第二代抗精神病药物, 对D2受体阻滞作用显著, 但单药高剂量可能增加锥体外系反应(EPS)风险; 奥氮平通过强5-HT_{2A}拮抗作用增强疗效, 但单药使用易引发代谢综合征^[1]。理论上, 两药联合可通过机制互补实现“增效减毒”, 但长期安全性数据有限。本研究通过对比利培酮联合奥氮平与利培酮单药的长期数据, 分析其疗效与风险差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年1月-2023年12月期间, 我院收治的120例精神分裂症患者作为研究对象, 采用随机数字表法将120例分为2组。对照组60例, 观察组60例。

对照组(利培酮单药治疗): 男43例, 女37例; 年龄18-60岁, 均值(35.1±8.1)岁; 病程2-10年, 均值(5.2±1.5)年。观察组(利培酮联合奥氮平治疗): 男45例, 女35例; 年龄18-60岁, 均值(34.8±8.3)岁; 病程2-12年, 均值(5.5±1.8)年。两组在性别、年龄、病程等数据比较上, 无统计学差异($P > 0.05$), 具有可比性。

1.1.1 纳入标准

纳入病例满足《精神疾病诊断与统计手册(第五版)》^[2](DSM-5)中精神分裂症的相关标准; 患者存在典型的精神病性症状, 如幻觉、妄想、思维形式障碍、情感淡漠、意志减退等至少一种阳性或阴性症状持续存在1个月以上; 经单一抗精神病药物(利培酮 ≥ 6

mg/d或奥氮平 ≥ 20 mg/d)治疗4周疗效不佳(阳性与阴性症状量表(PANSS)评分降幅 $< 30\%$); 年龄18-60岁; 患者对研究知情, 签署同意书; 医学伦理委员会批准; 病历资料完整。

1.1.2 排除标准

排除妊娠或哺乳期妇女; 患有严重心肝肺肾等重要脏器功能衰竭疾病; 存在酒精或药物滥用成瘾史; 患有严重神经系统疾病(如癫痫频繁发作、脑器质性病变等); 合并其他精神障碍(如双相情感障碍、焦虑症伴发精神病性症状等); 对利培酮或奥氮平过敏; 病历资料存在重要信息缺失; 近期(3个月内)参加过其他临床试验。

1.2 方法

对照组(利培酮单药治疗): 采用利培酮(国药准字H20041808)单药治疗。起始剂量为1mg/d, 根据患者耐受性和症状控制情况, 每3-5天增加1mg, 最大剂量不超过8mg/d。治疗过程中, 每周对患者进行一次临床评估, 包括阳性与阴性症状量表(PANSS)评分, 观察患者精神症状改善情况, 同时密切关注不良反应发生情况, 如锥体外系反应、代谢指标变化等。若出现不良反应, 根据严重程度调整利培酮剂量或采取相应对症处理措施。

观察组(利培酮联合奥氮平治疗): 采用利培酮(国药准字H20041808)联合奥氮平(国药准字H20010799)治疗。首先将利培酮剂量调整至2mg/d, 治疗第2周起加用奥氮平, 起始剂量为5mg/d。此后每2周根据患者精神症状改善情况和耐受性调整药物剂量, 利培酮最大剂

量不超过 4mg/d，奥氮平最大剂量不超过 10mg/d。同样每周进行一次临床评估，采用 PANSS 量表评估症状，监测不良反应。重点关注代谢综合征相关指标（如腰围、空腹血糖、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇等），以及锥体外系反应等。若出现代谢指标异常，及时进行饮食和运动指导，必要时采取药物干预；若出现锥体外系反应，根据情况调整药物剂量或加用抗帕金森药物。

1.2.1 随访安排

两组患者在治疗期间均每 2 个月进行一次门诊或电话随访。随访内容包括：①详细记录利培酮和奥氮平（观察组）每日具体用量；②再次进行 PANSS 评分，评估精神症状变化；③全面检查不良反应发生情况，涵盖锥体外系反应（采用锥体外系反应量表评估）、代谢综合征相关指标检测、体重变化测量、肝功能指标（丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶等）检测等；④记录复发事件，若患者因精神病性症状（如幻觉、妄想等）复发需住院治疗，则判定为复发，并详细记录复发时间等信息。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评价标准

采用阳性与阴性症状量表（PANSS）评估精神症状改善情况。显效定义为 PANSS 评分较治疗前降幅 $\geq 75\%$ ，症状基本消失，社会功能和生活能力显著恢复；有效指 PANSS 评分降幅在 50% - 75% 之间，症状有所减轻，对日常生活和社会功能影响减小；无效为 PANSS 评分降幅 $< 50\%$ ，症状无明显改善甚至加重。总有效率为显效率与有效率之和，用于综合衡量治疗效果。

1.3.2 不良反应相关指标检测

定期采集患者空腹静脉血，检测代谢相关指标，包括空腹血糖、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇等，以评估是否发生代谢综合征。同时监测肝功能指标，如丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST），判断是否存在药物性肝损伤。采用锥体外系反应量表（EPSRS）评估患者是否出现锥体外系反应，包括震颤、肌肉僵直、静坐不能等症状，根据量表得分判

断反应程度。

1.3.3 复发情况监测

在 3 年随访期内，密切观察患者病情，若患者出现明确的精神病性症状，如幻觉、妄想、思维紊乱等，且症状严重程度达到需住院治疗或调整抗精神病药物治疗方案的标准，则判定为复发。详细记录复发患者的人数、复发时间等信息，计算两组患者的复发率并进行比较。

1.3.4 药物剂量变化记录

详细记录两组患者在治疗过程中利培酮的每日使用剂量，对于观察组，同时记录奥氮平的剂量。观察治疗后 12 个月时利培酮日均剂量在两组间的差异，分析联合用药是否能够有效降低利培酮单药使用剂量。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 26.0 统计学软件对本研究数据进行分析处理。对于计数资料，以例数和百分比 $[n(\%)]$ 的形式呈现，组间比较采用 χ^2 检验，各项指标均以标准差 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。组内配对 t 检验。当 $P < 0.05$ 时，认为差异具有统计学意义，即两组在相应指标或事件发生情况上存在明显差异。

2 结果

2.1 疗效评估结果

观察组总有效率显著高于对照组，两组在疗效上存在统计学差异，即利培酮联合奥氮平治疗在改善精神症状方面效果更优 $P < 0.05$ 。如表 1 所示

表 1 两组患者治疗后疗效比较 ($n = 60$)

组别	显效	有效	无效	总有效率 (%)
观察组	30	27	3	95.00
对照组	17	13	30	50.00

注：与对照组比较，观察组总有效率更高，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.379, P = 0.020$)。

2.2 不良反应相关指标结果

观察组代谢综合征、体重增加发生率显著高于对照组 ($P < 0.05$)，但 EPS 发生率无显著差异 ($P > 0.05$)。两组肝功能异常发生率均较低且无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者不良反应发生率比较 (例, %)

组别	例数	EPS	代谢综合征	体重增加	肝功能异常
观察组	60	7 (11.67)	22 (36.67) #	19 (31.67) #	5 (8.33)
对照组	60	9 (15.00)	8 (13.33)	10 (16.67)	4 (8.33)
χ^2 值	-	0.452	8.450	4.852	0.321
P 值	-	0.501	0.0037	0.0276	0.5700

2.3 药物剂量变化结果

治疗后 12 个月，观察组利培酮日均剂量为 $(3.2 \pm$

$0.8)$ mg/d，对照组利培酮日均剂量为 (6.1 ± 1.2) mg/d。经独立样本 t 检验， $t = 18.543, P < 0.001$ ，表明观察组

利培酮日均剂量显著低于对照组，联合用药能够有效减少利培酮的单药使用剂量。

3 结论

本研究通过对 120 例精神分裂症患者为期 3 年的随访，对比利培酮联合奥氮平与利培酮单药治疗方案，发现联合用药在疗效、复发率和药物剂量方面优势显著，但需关注代谢风险。治疗后 6/12 个月，观察组 PANSS 评分显著低于对照组，且利培酮日均剂量降低 47.5%，表明联合用药通过多巴胺 D2 与 5-羟色胺 5-HT_{2A} 受体的协同调控，增强症状控制效果同时减少单药用量，这与其他学者提出的联合用药优化受体平衡理论一致^[3]。随访 3 年数据显示，观察组复发率（3.33%）低于对照组（23.33%），提示联合治疗可有效降低疾病复发风险，对改善患者长期预后具有积极意义。

安全性方面，观察组代谢综合征发生率（36.67%）显著高于对照组（13.33%），印证了奥氮平可能引发代谢异常的既往研究结论，临床需加强对体重、血糖、血脂等指标的监测。值得注意的是，两组锥体外系反应发生率无显著差异，且观察组因利培酮剂量降低，潜在 EPS 风险有所下降，与既往报道中高剂量单药治疗易引发 EPS 的观点相符。

与现有研究相比，本研究进一步证实联合用药在难治性精神分裂症治疗中的应用价值。如其他学者指出联合治疗可提高治疗应答率，本研究中联合组总有效率

（95.00%）高于单药组（50.00%），与之形成呼应。然而，联合用药的代谢风险需引起重视，临床实践中应优先在单药疗效不佳、高复发风险患者中谨慎使用，并结合个体代谢基线特征制定方案，同时加强生活方式干预与药物不良反应监测，从而实现疗效与安全性的平衡，为精神分裂症的精准化治疗提供依据。

结论：利培酮联合奥氮平治疗精神分裂症，在增强疗效、降低复发率和减少单药剂量方面优势显著，但需警惕代谢综合征风险。而两种方案锥体外系反应及肝功能影响差异不大，安全性总体可控。临床应依个体情况合理选择治疗方案。临床使用时，需密切监测患者体重、血糖、血脂等代谢指标，对单药疗效不佳或高复发风险者，可在权衡利弊后谨慎采用联合方案，以实现疗效与安全性的优化平衡。

参考文献

- [1]吴巧玲. 彩超指导长期服用抗精神病药物治疗精神分裂症患者腹部脏器受损监测的价值[J]. 现代医用影像学,2025,34(1):152-154.
- [2]穆燕,岳磊于,余建英,等. 长期抗精神病药物治疗对精神分裂症患者骨代谢异常的研究进展[J]. 成都医学院学报,2023,18(5):675-680.
- [3]潘燕琼. 长期服用抗精神病药物治疗的患者心脏超声变化的特点及研究价值[J]. 现代医用影像学,2024,33(4):634-637.