

# 奎硫平与氯氮平治疗首发精神分裂症的疗效比较

王曼, 韩峰, 马欢

中国医科大学精神医学教研室, 沈阳 110000, 辽宁

**摘要** 目的: 比较奎硫平与氯氮平治疗首发精神分裂症的疗效与安全性。方法: 将首发精神分裂症患者 85 例随机分为 2 组, 分别给予奎硫平与氯氮平治疗, 其中奎硫平组 43 例, 平均剂量为  $425 \pm 56 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ; 氯氮平组 42 例, 平均治疗剂量为  $350 \pm 73 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 疗程共 8 周。采用阳性与阴性症状量表 (PANNS) 及副反应量表 (TESS) 在治疗前和治疗后第 1、2、4、6、8 周末分别评定疗效和不良反应。结果: 两组治疗后第 1、2、4、6、8 周末的 PANNS 评分分别与治疗前比较, 均有显著减少 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。奎硫平与氯氮平有效率分别为 88.4% 和 83.3%, 两者治疗剂量范围分别为 375 ~ 600 和 300 ~ 475  $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。TESS 量表评定奎硫平组的不良反应明显小于氯氮平组。结论: 奎硫平治疗精神分裂症的起效时间与疗效与氯氮平相当, 不良反应明显小于氯氮平。

**关键词** 奎硫平; 氯氮平; 精神分裂症; 疗效

中图分类号: R971.41

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2004)05-0551-04

精神分裂症是一种致残率很高的精神疾病, 其治疗是否及时和彻底尤为关键。目前氯氮平是治疗精神分裂症阴性与阳性症状皆有较好疗效的药物之一, 但氯氮平的不良反应广泛且程度较重, 如白细胞减少、体重增加、嗜睡、流涎等<sup>[1]</sup>。奎硫平是继利培酮、奥氮平之后问世的又一种新型非典型抗精神病药, 国外报道该药物效果良好<sup>[2]</sup>。本院从 2002 年 1 月开始以氯氮平为对照, 分析奎硫平治疗首发精神

分裂症的疗效及不良反应, 现报道如下。

## 1 资料和方法

**1.1 研究对象** 研究对象均来自 2002 年 1 月至 2003 年 8 月在我院住院的精神病人, 符合 CCMD-3 和 DSM-IV 关于精神分裂症的诊断标准: 年龄 18 ~ 50 岁; 首次发病; 病程  $\leq 5$  年; 阳性与阴性症状量表 (Positive And Negative Symptom Scale, PANSS) 评分  $> 60$  分; 未用过抗精神病药物; 排除严重器质性疾病者、妊娠期及哺乳期妇女、药物过敏者; 入组前血常规、生化、尿常规、肝功能、心电图、脑电图检查均正常。共有 85 例患者入组, 按其入院的先后顺序随机分为 2 组, 分别给予奎硫平和氯氮平治疗。奎硫平组 43 例, 男 23 例, 女 20 例; 年龄 18 ~ 50 岁, 平均  $27.1 \pm 8.6$  岁; 病程 3 个月 ~ 4.5 年, 平均  $3.3 \pm 1.5$  年; 诊断亚型中 I 型精神分裂症 24 例, II 型精神分裂症 19 例。氯氮平组 42 例, 男 19 例, 女 23 例; 年龄 20 ~ 47 岁, 平均  $28.4 \pm 5.2$  岁; 病程 1 ~ 5 年, 平均  $2.6 \pm 1.7$  年; 诊断亚型中 I 型精神分裂症 22 例, II 型精神分裂症 20 例。两组间一般资料均无显著的统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 给药方法** 奎硫平组采用阿斯利康制药公司生产的奎硫平 (商品名: 思瑞康, 25、100、200 mg 片剂), 起始剂量为  $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 根据病情改善和/或不良反应情况调整剂量, 至第 2 周末均加至治疗剂量 375 ~ 600  $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 平均为  $425 \pm 56 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。氯氮平组采用上海九福药业公司生产的氯氮平片剂 (每片含量为 25 mg), 起始剂量也为  $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 根据病情改善和/或不良反应情况调整剂量, 至第 2 周末均加至治疗剂量 300 ~ 525  $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 平均为  $350 \pm 73 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。两组疗程均为 8 周, 在治疗中如有焦虑、失眠者可短期合用苯二氮卓类药物, 有锥体外系副反应 (EPS) 者合用安坦, 心动过速者合用阿替洛尔。

2004-02-21 收稿 2004-03-10 修回

王曼, 通讯作者, 女, 助教, 研究方向: 精神药理学。

Tel.: 024-23256666-5355 E-mail: wangman1976@126.com

**1.3 评定时间** 在治疗前及治疗后第 1、2、4、6、8 周末进行疗效及不良反应评定, 同时在治疗前和治疗后每周均进行血常规、尿常规、生化、肝功能及心电图检查。

**1.4 评定工具** 采用 PANSS 量表<sup>[3]</sup> 来评定疗效, 采用 TESS 量表<sup>[4]</sup> 来评定药物的不良反应, 量表均有两名未参加治疗的高年资主治医师分别进行评定, 一致性检验 Kappa=0.75~0.84。

**1.5 疗效评定** 以 PANSS 减分率作为评定依据: 减分率≥80%为痊愈, ≥50%为显效, ≥30%为有效, <30%为无效。

**1.6 统计分析** 所有资料使用 SPSS 10.0 软件处理, 组间比较采用 *t* 检验。

2 结果

**2.1 奎硫平组与氯氮平组各时点 PANSS 评分比较**  
两组治疗前 PANSS 总分、阴性症状分和一般病理分比较均无显著性差异( $P>0.05$ )。组内治疗后第 1、2、4、6、8 周末的各项评分均比治疗前有显著减少( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ); 两组间治疗后各时点的 PANSS 总分及各因子分比较均无显著性差异( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 奎硫平组与氯氮平组阳性与阴性症状量表(PANSS)评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	治疗前	治疗后				
		1 wk	2 wk	4 wk	6 wk	8 wk
奎硫平组( $n=43$ )						
阳性症状评分	23±6	21±6 <sup>b</sup>	19±7 <sup>b</sup>	17±7 <sup>b</sup>	15±9 <sup>c</sup>	13±4 <sup>c</sup>
阴性症状评分	20±6	17±6 <sup>b</sup>	16±6 <sup>b</sup>	14±4 <sup>c</sup>	13±4 <sup>c</sup>	13±4 <sup>c</sup>
一般病理症状评分	38±7	36±7 <sup>b</sup>	33±7 <sup>b</sup>	30±7 <sup>b</sup>	29±6 <sup>c</sup>	27±6 <sup>c</sup>
总评分	83±16	73±8 <sup>b</sup>	68±10 <sup>c</sup>	60±8 <sup>c</sup>	55±4 <sup>c</sup>	44±7 <sup>c</sup>
氯氮平组( $n=42$ )						
阳性症状评分	24±6	22±6 <sup>b</sup>	21±6 <sup>b</sup>	18±8 <sup>b</sup>	17±7 <sup>c</sup>	13±7 <sup>c</sup>
阴性症状评分	20±7	18±8 <sup>b</sup>	17±8 <sup>b</sup>	16±6 <sup>b</sup>	15±9 <sup>c</sup>	14±7 <sup>c</sup>
一般病理症状评分	37±7	35±6 <sup>b</sup>	32±5 <sup>b</sup>	29±5 <sup>b</sup>	27±8 <sup>c</sup>	27±5 <sup>c</sup>
总评分	82±13	74±8 <sup>b</sup>	68±8 <sup>c</sup>	60±6 <sup>c</sup>	55±7 <sup>c</sup>	45±5 <sup>c</sup>

与治疗前比较<sup>b</sup> $P<0.05$ , <sup>c</sup> $P<0.01$

**2.2 两组用药剂量与疗效的比较** 奎硫平组平均治疗剂量为  $425\pm56\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ , 治疗剂量范围是 375~600  $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ , 43 例中显效 32 例, 有效 6 例, 无效 5 例, 显效率为 74.4%, 有效率为 88.4%; 氯氮平组平均治疗剂量为  $350\pm73\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ , 治疗剂量范围是 300~525  $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ , 42 例中显效 30 例, 有效 5 例, 无效 7 例, 显效率为 71.4%, 有效率为 83.3%, 在治疗剂量范围内, 两组疗效无明显差异( $P>0.05$ ) (图 1)。

**2.3 两组不良反应发生情况比较** 除失眠、白细胞减少和神经系统的副反应外, 两组在其余各项的发生率均有显著性差异( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。氯氮平组的不良反应广泛且严重, 有植物神经系统、心血管系统、体重增加等。而奎硫平组的副反应多为嗜睡、头晕、体位性低血压、体重增加, 且不良反应的程度较轻。奎硫平组的不良反应没有随时间增加而明显加重的趋势, 而氯氮平组则随治疗时间延长而显著增加(表 2)。

**2.4 两组治疗后实验室检查** 氯氮平组谷丙转氨酶升高者( $45\sim108\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 有 14 例, 奎硫平组有 1 例( $51\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ )。氯氮平组心电图异常者(心动过速、Q-T 间期延长)有 9 例, 奎硫平组有 1 例。以上患者在治疗 8 周后分别给予肝脏保护药, 控制饮食及降糖药、心脏保护药治疗后复查均正常, 其余项目检查未见异常。

**2.5 合并用药情况** 氯氮平组合用阿替洛尔者 20 例(47.62%), 显著高于奎硫平组 2 例( $P<0.01$ ), 两组使用安坦与苯二氮卓类药物的例数的差异无显著性( $P>0.05$ )。

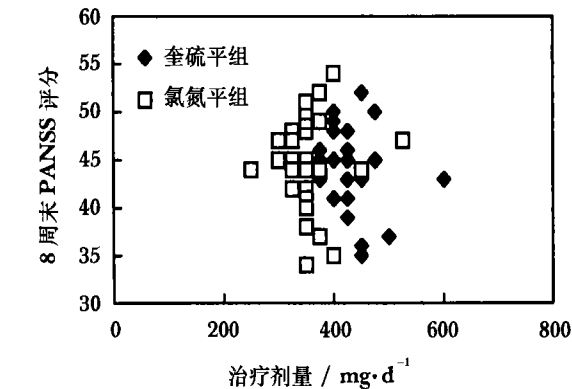


图 1 奎硫平及氯氮平治疗剂量与第 8 周末 PANSS 总评分关系散点图

表 2 奎硫平组与氯氮平组不良反应比较[ 例( % )]

症状	奎硫平组 ( n = 43 )	氯氮平组 ( n = 42 )
中毒行为		
活动减少	0 ( 0 )	8 ( 19 . 0 ) <sup>b</sup>
嗜睡	10 ( 20 . 9 )	29 ( 69 . 0 ) <sup>c</sup>
失眠	2 ( 4 . 7 )	0 ( 0 )
神经系统		
静坐不能	2 ( 4 . 6 )	0 ( 0 )
肌强直	0 ( 0 )	0 ( 0 )
震颤	3 ( 7 . 0 )	5 ( 11 . 9 )
扭转性运动	0 ( 0 )	0 ( 0 )
植物神经系统		
口干	2 ( 4 . 6 )	20 ( 47 . 6 ) <sup>c</sup>
便秘	1 ( 2 . 3 )	23 ( 54 . 8 ) <sup>c</sup>
流涎	1 ( 2 . 3 )	27 ( 64 . 3 ) <sup>c</sup>
视物模糊	6 ( 14 . 0 )	15 ( 35 . 7 ) <sup>b</sup>
心血管系统		
心动过速	2 ( 4 . 6 )	20 ( 47 . 6 ) <sup>c</sup>
头晕	9 ( 20 . 9 )	24 ( 57 . 1 ) <sup>c</sup>
体位性低血压	8 ( 18 . 6 )	22 ( 52 . 4 ) <sup>c</sup>
其它		
体重增加	7 ( 16 . 3 )	35 ( 83 . 3 ) <sup>c</sup>

以上不良反应统计是观察期内累计出现的例数, 但同一症状持续存在时不重复统计与奎硫平组比较<sup>b</sup>  $P < 0. 05$ , <sup>c</sup>  $P < 0. 01$

3 讨论

尽管人们对精神分裂症的生物学机制尚不完全明了, 但目前普遍认为阳性症状的产生是中脑边缘系统多巴胺通路的过度活动所致, 而阴性症状的产生则与前额叶皮层多巴胺功能低下及中枢 5-HT 机制有关<sup>[5]</sup>。非典型抗精神病药能够选择性地拮抗多巴胺与 5-HT 受体, 并平衡二者间的相互作用, 因此对于精神分裂症的阳性与阴性症状均有疗效。奎硫平是一种新型非典型抗精神病药, 可与 DA -1 受体、DA-2 受体、5-HT 2A 受体、 $\alpha_1$  受体、 $H_1$  受体等多种受体结合, 但对胆碱能受体无结合力, 它在化学结构上类似氯氮平和奥氮平, 它对 5-HT<sub>2A</sub> 受体的亲和力高于  $D_1$ 、 $D_2$  受体, 5-HT/DA 受体结合之比为 2<sup>[6]</sup>。因此奎硫平不但可以治疗阳性与阴性症状, 而且对精神分裂症患者的认知功能受损、情感症状等均优于传统的抗精神病药<sup>[7]</sup>。本研究显示奎硫平对精神分裂症的阳性与阴性症状具有良好疗效, 治疗 8 周的有效率为 88.4%, 但对认知缺损情感症状的作用未进行研究, 有待进一步验证。

两组在治疗后第 1 周 PANSS 总分都有明显下降, 与治疗前相比均有明显差异, 表明二者的起效时

间都比较快, 适合急性期病人的治疗, 而在治疗 8 周后测定时点的 PANSS 评定呈持续下降趋势, 说明两种药物中监测副作用下, 延长疗程, 疗效更加显著, 进一步分析发现两组间在各测定时点的 PANSS 总分和各因子分的减分率无显著性差异, 说明两药的作用特点相似, 可能与二者的化学结构相似有关, 提示奎硫平在精神分裂症治疗上与氯氮平一样有肯定疗效。

同时, 本研究认为, 相对于氯氮平广泛而严重的副反应, 奎硫平是一种相对安全的药物, 尤其在植物神经系统、心血管系统和体重增加等方面, 两种药物具有显著的差异性。而使用奎硫平后产生的头晕、体位性低血压是由于阻断  $\alpha_1$  受体所致, 嗜睡是由于阻断  $H_1$  受体所致。此外, 由于氯氮平有可能导致白细胞减少, 后果严重, 需要每周监测血象, 同时氯氮平引起的体重增加, 程度较重会导致糖代谢异常, 还需要定期监测空腹血糖, 而奎硫平在以上两个方面的安全性较高<sup>[7]</sup>, 还需指出的是奎硫平不随疗程增加副反应程度而加重。

综上所述, 本研究认为奎硫平在精神分裂症阴、阳性症状方面与氯氮平疗效相当, 且不良反应明显少于氯氮平, 提高了药物的安全性和患者的生活质量, 增加了患者对药物的依从性。因此奎硫平有可能成为治疗精神分裂症的主要药物之一。

参 考 文 献

1 杨甫德, 吉中孚, 牛雅娟, 赵克新, 刘华清, 尚岚. 氯氮平与氯丙嗪治疗阴性型精神分裂症临床疗效对照研究[ J ]. 临床精神医学杂志, 1997; 7( 1 ) : 6—8

2 Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo seroquel study group[ J ]. Arch Gen Psychiatry, 1997; 54( 6 ) : 549—57

3 何燕玲, 张明园. 阳性和阴性综合征量表( PANSS ) 及其应用[ J ]. 临床精神医学杂志, 1997; 7( 6 ) : 353—5

4 朱昌明. 副反应量表: TESS 量表[ A ]. 见: 张明园. 精神科评定量表手册[ M ]. 第 2 版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 197—202

5 Mackay AV. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine[ J ]. Br J Psychiatry, 1980; 137( 10 ) : 379—83

6 Nemeroff CB, Kinkead B, Goldstein J. Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions, and dosing[ J ]. J Clin Psychiatry, 2002; 63( 13 ) : 5—11

7 Nasrallah HA, Tandon R. Efficacy, safety and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia[ J ]. J Clin Psychiatry, 2002; 63( 13 ) : 12—20

# Comparison of quetiapine and clozapine in treatment of patients with first-onset schizophrenia

WANG Man, HAN Feng, MA Huan

*Psychiatry Department of Chinese Medical University, Shenyang 110000, Liaoning, China*

**ABSTRACT** **AIM:** To compare the efficacy and safety between quetiapine and clozapine. **METHODS:** There were 85 patients with first on-set schizophrenia in this study, 43 patients treated with quetiapine  $425 \pm 56 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  and 42 patients treated with clozapine  $350 \pm 73 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ . The study lasted for 8 wk. The Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) and Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) were used to evaluate therapeutic and side effects. **RESULTS:** The PANSS scores in both groups decreased significantly after treatment with those two drugs ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The rates of

improvement were similar in quetiapine group and in clozapine group ( $88.4\%$  vs  $83.8\%$ ). The efficient dosages ranged from 375 to 600  $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$  for quetiapine and from 300 to 475  $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$  for clozapine. TESS showed quetiapine had fewer side effects than clozapine. **CONCLUSION:** Quetiapine has similar efficacy and the time before effect to clozapine in the treatment of schizophrenic with fewer side effects than clozapine.

**KEY WORDS** quetiapine; clozapine; schizophrenia; efficacy