

鲁拉西酮对精神分裂症患者疗效和认知功能的影响

薛 婧¹, 肖文焕², 姚 静², 张 俊³

(1. 江苏省扬州市精神卫生防治中心 精神科, 江苏 扬州, 225003;

2. 江苏省扬州五台山医院 精神科, 江苏 扬州, 225003;

3. 扬州大学附属医院 输血科, 江苏 扬州, 225100)

摘要: **目的** 探讨鲁拉西酮对精神分裂症的临床疗效、安全性和认知功能的影响。**方法** 选取 80 例精神分裂症患者, 随机分为研究组(给予鲁拉西酮治疗)、对照组(给予喹硫平治疗), 每组 40 例。治疗 12 周后, 采用阳性和阴性症状量表(PANSS)评价药物的疗效。采用威斯康星卡片分类测验(WCST)、定步调连续加法任务测验(PASAT)评价患者的神经认知功能。**结果** 治疗后, 2 组患者的治疗有效率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 但过度镇静、嗜睡、心电图异常、肝功能异常、体质量增加等不良反应比较差异有统计学意义($P<0.05$)。在 WCST 总数、持续错误数方面, 研究组在治疗前后有显著改变, 而治疗后研究组较对照组改善更显著。**结论** 鲁拉西酮和喹硫平在治疗精神分裂症临床疗效相当, 但鲁拉西酮对精神分裂症的认知缺陷改善和副作用方面改善更加显著。

关键词: 鲁拉西酮; 喹硫平; 精神分裂症; 认知功能; 不良反应; 副作用

中图分类号: R 749.3; R 971 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)13-057-04 DOI: 10.7619/jcmp.20231119

Effects of lurasidone on efficacy and cognitive function of patients with schizophrenia

XUE Jing¹, XIAO Wenhuan², YAO Jing², ZHANG Jun³

(1. Department of Psychiatry, Yangzhou City Prevention and Control Center for Mental Health, Yangzhou, Jiangsu, 225003; 2. Department of Psychiatry, Yangzhou Wutai Mountain Hospital in Jiangsu Province, Yangzhou, Jiangsu, 225003; 3. Department of Blood Transfusion, the Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225100)

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy and safety of lurasidone in treating patients with schizophrenia and its influence on cognitive function. **Methods** A total of 80 patients with schizophrenia were selected and randomly divided into study group (treated with lurasidone) and control group (treated with quetiapine), with 40 cases in each group. After 12 weeks of treatment, the efficacy of the drugs was evaluated by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). The patient's neurocognitive function was evaluated by the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). **Results** After treatment, there was no significant difference in the therapeutic effective rate between the two groups ($P>0.05$), but there were significant between-group differences in adverse reactions such as excessive sedation, drowsiness, abnormal electrocardiogram, abnormal liver function and weight gain ($P<0.05$). The study group showed significant improvements in WCST total scores and perseverative errors before and after treatment, and the improvements in the study group were also significantly better than those in the control group after treatment. **Conclusion** Lurasidone and quetiapine have similar clinical efficacy in the treatment of schizophrenia, but lurasidone is able to achieve more significant improvement in cognitive impairments and adverse effects related to schizophrenia.

Key words: lurasidone; quetiapine; schizophrenia; cognitive function; adverse reactions; side effects

收稿日期: 2023-04-10 修回日期: 2023-06-01

基金项目: 江苏省老年健康科研项目重点课题(LKZ2023020); 江苏省卫生健康委科研面上项目(M2020031);

江苏省老年健康科研项目(LR2022015); 江苏省老年健康科研项目(LKM2022080)

通信作者: 张俊, E-mail: 492065642@qq.com

精神分裂症的认知功能损害会贯穿患者的整个病程,表现为注意力、记忆力和执行功能的全面受损,导致患者社会功能、生活质量降低,影响患者回归社会并造成精神残疾。认知功能损害是精神分裂症的核心症状之一,是影响患者长期预后的关键因素之一^[1]。第一代抗精神病药物副作用明显,甚至会加重精神分裂症患者的认知损害,临床已较少使用。第二代抗精神病药物相对于第一代抗精神病药物副作用小,尤其对认知功能影响较小,甚至具有一定改善认知功能障碍的效果,已逐渐成为首选的临床一线药物。鲁拉西酮为高选择性多巴胺(DA)D₂、5-羟色胺(5-HT)2A及5-HT₇受体拮抗剂、5-HT_{1A}部分激动剂。研究^[2-4]显示,鲁拉西酮可以改善动物认知功能缺陷症状,提示鲁拉西酮可能有助于改善精神分裂症患者的认知功能损害。本研究探讨鲁拉西酮治疗临床有效和安全性以及对神经认知功能的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月—2022年12月在扬州市精神卫生中心、江苏省扬州五台山医院住院治疗的精神分裂症患者,本研究为开放性对照研究。纳入标准:①患者年龄>17岁;②入组患者符合第5版美国精神障碍诊断与统计手册(DSM-V)精神分裂症的诊断标准;③阳性与阴性症状量表(PANSS)总分>60分者;④入组前2周末使用任何抗精神病药物者;⑤无严重的器质性疾病和精神活性物质滥用史者,不在妊娠期或哺乳期的妇女;⑥征得患者和其监护人知情,并签署知情同意书。治疗中止标准:①出现严重药物不良反应且无法耐受者;②治疗3周时间内患者精神症状几乎无改善者;③其监护人要求中止临床治疗者;④未能完成12周治疗者;⑤出现相关药物过敏者。

将住院的精神分裂症患者80例分为研究组和对照组,研究组给予鲁拉西酮治疗,对照组给予喹硫平治疗,每组40例。经过12周临床治疗,所有入组患者全部收集到完整资料。研究组男25例,女15例;平均年龄(25.6±7.5)岁,发病年龄(21.3±4.9)岁,总病程(56.5±32.3)个月,发作次数(3.2±1.5)次,受教育年限(10.5±3.1)年。对照组男26例,女14例;平均年龄(26.3±7.3)

岁,发病年龄(21.3±5.3)岁,总病程(58.2±35.6)个月,发作次数(3.1±1.4)次,受教育年限(10.7±2.9)年。2组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 研究组:鲁拉西酮的初始剂量为40 mg/d,治疗1周后根据情况调整剂量,最大剂量不超过80 mg/d。

1.2.2 对照组:喹硫平初始剂量50 mg/d,10 d内根据患者实际情况加至300~750 mg/d。疗程12周。

2组患者均使用单一抗精神病药物治疗,对常见的不良反应进行对症处理。

1.3 观察指标

1.3.1 临床症状评定:患者精神症状的评定采用阳性与阴性症状量表(PANSS),PANSS减分率≥50%评定为临床有效。

1.3.2 认知功能评定:采用威斯康星卡片分类测验(WCST)、定步调连续加法任务测验(PASAT)评定精神分裂症患者的神经认知功能。认知功能评定由2名固定的副主任医师职称的精神科医师完成。

1.3.3 药物不良反应评定:采用治疗副反应量表(TESS)评定药物不良反应。

1.4 统计学方法

采用SPSS12.0统计软件包进行处理,根据数据的性质分别采用 t 检验 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较

研究组临床有效29例,有效率72.5%,对照组临床有效28例,有效率70.0%。2组临床疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 2组治疗前后神经认知功能比较

研究组治疗前后WCST总数、持续错误数、PASAT正确数、PASAT尝试数比较差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组治疗前后PASAT正确数、PASAT尝试数比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后研究组WCST总数、持续错误数低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.3 2组治疗前后药物不良反应比较

2组在过度镇静、嗜睡、心电图异常、肝功能

表 1 2 组治疗前后认知功能比较($\bar{x} \pm s$)

个

项目	研究组($n=40$)		对照组($n=40$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
WCST 总数	75.48 ± 27.22	53.43 ± 25.03* [#]	74.99 ± 26.76	66.12 ± 28.98
正确数	24.97 ± 2.19	24.02 ± 2.47	25.03 ± 1.97	24.21 ± 2.34
持续错误数	22.87 ± 13.48	14.21 ± 12.23* [#]	22.04 ± 13.55	21.20 ± 12.92
随机错误数	21.67 ± 15.13	16.15 ± 13.50	20.56 ± 13.30	18.32 ± 15.43
分类数	4.87 ± 0.61	5.01 ± 0.32	4.82 ± 0.51	4.92 ± 0.67
PASAT 正确数	13.06 ± 6.89	25.89 ± 10.15*	13.90 ± 7.02	24.55 ± 11.12*
PASAT 尝试数	15.78 ± 7.88	28.76 ± 11.75*	15.21 ± 6.97	28.93 ± 10.02*

WCST: 威斯康星卡片分类测验; PASAT: 定步调连续加法任务测验。

与治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, [#] $P<0.05$ 。

异常、体质量增加等药物不良反应指标方面比较差异有统计学意义($P<0.05$), 且研究组药物不良反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组药物不良反应比较[$n(\%)$]

不良反应	研究组 ($n=40$)	对照组 ($n=40$)
过度镇静	2(5.0)*	11(27.5)
头晕	2(5.0)	5(12.5)
嗜睡	3(7.5)*	12(30.0)
恶心	3(7.5)	5(12.5)
口干	2(5.0)	0
腹泻	1(2.5)	4(10.0)
静坐不能	4(10.0)	3(7.5)
心电图异常(窦性心动过速和 ST 段改变)	6(15.0)*	20(50.0)
便秘	4(10.0)	2(5.0)
流涎	1(2.5)	1(2.5)
血常规异常	1(2.5)	2(5.0)
肝功能异常	2(5.0)*	9(22.5)
血糖异常	0	2(6.3)
体质量增加 >7%	2(5.0)*	12(30.0)
震颤	3(7.5)	3(7.5)
月经紊乱	2(5.0)	2(5.0)

与对照组比较, * $P<0.05$ 。

3 讨论

目前研究关于精神分裂症认知功能障碍的确切机制仍不明确, 而认知功能损伤是精神分裂症的核心症状之一, 严重影响精神分裂症患者的长期预后和社会功能恢复。文献^[5]报道, 5-HT、DA 和谷氨酸等神经递质可能参与了精神分裂症的认知功能障碍过程。5-HT 主要通过作用于 5-HT1A、5-HT2A 等相关受体, 调节大脑皮质、海马等结构的谷氨酸、类胆碱和 GABA 神经元的活动, 对认知功能具有调节作用^[6]。5-HT7 受体可能成为改善精神分裂症患者认知功能的一个新作用靶点, 因为其对睡眠、情绪以及认知功能的学

习、记忆等均具有调节作用, 尤其与认知功能的记忆功能密切相关^[7]。DA 可通过作用于 D1、D2 和 D3 受体而参与认知功能相关过程, 而中脑-边缘通路 D2 受体功能的紊乱也可使患者表现出选择性注意及工作记忆损害等认知功能障碍症状^[8]。鲁拉西酮可选择性激动 D2 受体及 5-HT2A 和 5-HT7 受体, 并部分激动 5-HT1A 受体, 而对脑内其他受体几乎无亲和力。本研究发现, 经过 12 周治疗, 鲁拉西酮疗效与喹硫平相当, 能够显著改善精神分裂症患者的精神症状, 是临床首选的一线药物之一, 这与既往报道^[9]相似。在认知功能方面, WCST 测验常用来测验受试者执行功能, 能够反映额叶功能; PASAT 测验用来测验受试者记忆功能。经过 12 周治疗, 2 组精神分裂症患者的部分认知功能损害均有所改善, 2 组患者 PASAT 测验成绩均较治疗前好转, 而喹硫平治疗后在 WCST 测验各项评分较治疗前比较差异无统计学意义。在 WCST 总数、持续错误数方面鲁拉西酮治疗前后有显著改善, 而治疗后鲁拉西酮也较喹硫平改善显著。因此鲁拉西酮在改善精神分裂症患者认知功能方面相对优于喹硫平。既往研究^[2-3]发现鲁拉西酮可以通过部分激动 5-HT1A 和拮抗 5-HT7 受体改善由苯环己哌啶(PCP)诱导的精神分裂症模型大鼠的认知功能损害, 也能改善由 MK-801 诱导的精神分裂症模型大鼠认知功能的学习、记忆缺陷症状。此外, 还能够逆转亚慢性 PCP 处理后小鼠的学习缺陷, 这可能与 5-HT7 拮抗及 5-HT1A 部分激动双重作用有关^[4]。鲁拉西酮对 D4 受体的低亲和力, 可能与实验狨猴的执行功能改善密切相关^[10]。因此, 与喹硫平相比, 鲁拉西酮有更好的认知功能改善效果, 可能与 5-HT7 受体及其他受体之间存在相互作用有关。

本研究中, 无患者因严重药物不良反应退出,

这表明在药物安全性和治疗依从性方面鲁拉西酮和喹硫平均较好。鲁拉西酮在显著改善精神分裂症患者认知损害的同时较少产生药物不良反应,可能与其对受体的高选择性有关^[11]。本研究也发现鲁拉西酮在过度镇静、嗜睡、心电图异常、肝功能异常、体质量增加等不良反应的发生率低于喹硫平。

综上所述,鲁拉西酮和喹硫平在改善精神分裂症患者精神症状方面总体临床疗效相当,但鲁拉西酮对认知功能的改善作用更强。

参考文献

[1] 张晨熹,刘登堂. 精神分裂症的神经心理学测评研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(12): 899-903.

[2] YUEN E Y, LI X N, WEI J, *et al.* The novel antipsychotic drug lurasidone enhances N-methyl-D-aspartate receptor-mediated synaptic responses[J]. *Mol Pharmacol*, 2012, 81(2): 113-119.

[3] HORISAWA T, NISHIKAWA H, TOMA S, *et al.* The role of 5-HT7 receptor antagonism in the amelioration of MK-801-induced learning and memory deficits by the novel atypical antipsychotic drug lurasidone[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 244: 66-69.

[4] RAJAGOPAL L, MASSEY B W, MICHAEL E, *et al.* Serotonin (5-HT)_{1A} receptor agonism and 5-HT7 receptor antagonism ameliorate the subchronic phencyclidine-induced deficit in executive functioning in mice[J]. *Psychopharmacology*, 2016, 233(4): 649-660.

[5] 胡森文,朱浩,魏宇梅,等. 精神分裂症认知功能障碍的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2021, 21(2): 128-133.

[6] 郑琪,刘帮杉,徐抒音,等. 布南色林和鲁拉西酮改善精神分裂症患者认知功能的机制及临床应用研究进展[J]. 中南大学学报: 医学版, 2017, 42(4): 476-480.

[7] GASBARRI A, POMPILI A. Serotonergic 5-HT7 receptors and cognition[J]. *Rev Neurosci*, 2014, 25(3): 311-323.

[8] 雷启佳,郭文斌,黄敏儿. 精神分裂症多巴胺 D₂ 族受体研究进展[J]. 中国临床康复, 2004, 8(36): 8345-8347.

[9] 杨翠,赵颖,胡小斐. 布南色林联合鲁拉西酮治疗精神分裂症的临床疗效及其对认知功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(36): 71-73.

[10] MURAI T, NAKAKO T, IKEDA K, *et al.* Lack of dopamine D4 receptor affinity contributes to the procognitive effect of lurasidone[J]. *Behav Brain Res*, 2014, 261: 26-30.

[11] ICHIKAWA O, OKAZAKI K, NAKAHIRA H, *et al.* Structural insight into receptor-selectivity for lurasidone[J]. *Neurochem Int*, 2012, 61(7): 1133-1143.

(本文编辑:吕振宇 钱锋)

(上接第 56 面)

[8] 陈淦,吴卫娟,严梓乐,等. 小剂量替罗非班联合双抗血小板治疗进展性脑梗死的临床效果[J]. 中国当代医药, 2020, 27(15): 83-85, 89.

[9] PARK H K, LEE H J, LEE S J, *et al.* Land-based and aquatic trunk exercise program improve trunk control, balance and activities of daily living ability in stroke: a randomized clinical trial[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2019, 55(6): 687-694.

[10] MADHURANGA P V H, MATHANGASINGHE Y, ANTHONY D J. Improving balance with wobble board exercises in stroke patients: single-blind, randomized clinical trial[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2019, 26(8): 595-601.

[11] 缪鸿石朱辅连. 脑卒中的康复评定和治疗[M]. 北京: 华夏出版社, 1996: 149-150.

[12] 陈士炯,倪凌雁,任超,等. 针刺配合补阳还五汤加减治疗对中风后肢体偏瘫患者康复的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(22): 106-108, 125

[13] PHONGAMWONG C, ROWE P, CHASE, *et al.* Treadmill training augmented with real-time visualisation feedback and function electrical stimulation for gait rehabilitation after stroke: a feasibility study[J]. *BMC Biomed Eng*, 2019, 1: 20.

[14] 黄洪,吴友飞,胡蓉,等. 益气化痰法联合针灸对脑卒中

偏瘫患者血液流变学指标、平衡与功能性步行能力及生活质量的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(4): 18-21.

[15] 封艳,赵丽,侯可强,等. 扶正补土针灸法联合经皮穴位电刺激对脑卒中后偏瘫患者运动功能及步行能力的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(10): 1478-1480.

[16] 李昌欣,董观记,郑通. 扶正补土针灸法结合任务导向性训练治疗脑卒中后偏瘫的临床效果观察[J]. 贵州医药, 2022, 46(4): 610-611

[17] 莫贺龙,李祖虹,王赛华,等. 呼吸训练联合核心稳定训练治疗脑卒中后偏瘫患者的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2021, 43(8): 690-692.

[18] 徐磊,李琳,杜俊涛,等. 针刺华佗夹脊穴结合核心肌群训练对脑卒中偏瘫患者下肢运动功能的影响[J]. 针刺研究, 2022, 47(2): 154-159.

[19] 董庆. 扶正补土针灸疗法治疗缺血性脑卒中效果及对平衡功能的影响[J]. 中国全科医学, 2019(S1): 170-172.

[20] 刘兰兰,符诗祎,李民. 对中风偏瘫针刺背腧穴联合躯干训练康复两年的随访研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(7): 1689-1690.

(本文编辑:周冬梅 钱锋)