

氨磺必利治疗酒精所致精神障碍患者的疗效及对生活质量的改善作用

张玘¹, 徐亚辉², 王崇¹, 马敬²

1. 河南省洛阳荣康医院精神科五病区, 河南 洛阳 471013;

2. 河南省精神病医院, 河南 新乡 453000

摘要: **目的** 观察氨磺必利治疗酒精所致精神障碍的临床疗效和不良反应以及对生活质量的改善作用,旨在为临床提供参考和借鉴。**方法** 选取 2012 年 1 月至 2015 年 1 月精神科收治的 120 例酒精所致精神障碍患者,随机分为两组,每组 60 例。对照组在常规治疗基础上给予奋乃静,治疗组在常规治疗基础上给予氨磺必利,对比两组患者治疗前后阳性和阴性综合征(PANSS)量表各因子评分和总评分、临床疗效、不良反应及不良反应症状量表(TESS)评分、世界卫生组织生存质量量表中文版(WHOQOL-BREF)评分。**结果** 两组治疗后 PANSS 量表各因子评分和总评分较治疗前均呈逐渐降低趋势,治疗组治疗后不同时间点阴性症状、精神病理评分和总评分均明显低于对照组(P 均 <0.05);治疗组治疗 4、8、12 周总有效率均明显高于对照组($P < 0.05, P < 0.01$);治疗组不良反应发生率 16.67% 明显低于对照组的 41.67% ($\chi^2 = 9.076, P = 0.003$),且程度轻微,治疗 1、2、4、8、12 周 TESS 评分均明显低于对照组(P 均 <0.01);两组患者治疗后 WHOQOL-BREF 量表各因子评分均明显高于治疗前(P 均 <0.05),且治疗组高于对照组(P 均 <0.05)。**结论** 氨磺必利治疗酒精所致精神障碍疗效确切,不良反应少且轻微,明显改善患者生活质量,可作为临床安全有效的治疗方案。

关键词: 氨磺必利; 奋乃静; 酒精所致精神障碍; 不良反应; 生活质量

中图分类号: R 749.6⁺2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2016)03-0308-04

Efficacy of amisulpride for the treatment of alcohol induced mental disorders and its effect on improvement of life quality

ZHANG Ji*, XU Ya-hui, WANG Chong, MA Jing

* Fifth Ward of Psychiatric Department, Luoyang Rongkang Hospital, Luoyang, Henan 471013, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and adverse reactions of amisulpride (ASP) in the treatment of mental disorders caused by alcohol and its influence on the quality of life to provide a reference for the future clinical treatment. **Methods** A total of 120 patients with alcohol induced mental disorders treated in the psychiatric department of Rongkang hospital from January 2012 to January 2015 were selected and randomly divided into treatment group and control group ($n = 60$ each). Based on the conventional treatment, the patients of control group were given perphenazine, and the patients of treatment group were given ASP. Each factor score and total score of positive and negative syndrome scale (PANSS), clinical efficacy, adverse reactions, treatment emergent symptoms scale (TESS) score, the score of World Health Organization Quality of life scale list (WHOQOL-BREF) for Chinese version before and after treatment were compared between two groups. **Results** Compared with pre-treatment, each factor score and total score of PANSS in two groups gradually decreased after treatment, and the negative symptom score, psychopathological score and total score of PANSS in treatment group were significantly lower than those in control group (all $P < 0.05$). At 4-, 8- and 12-week after treatment, the total effective rates in treatment group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in treatment group was significantly lower than that in control group (16.67% vs 41.67%, $P = 0.003$), and its degree was light. TESS scores at 4-, 8- and 12-week after treatment in treatment group were obviously lower than those in control group (all $P < 0.05$). The scores of each factor of WHOQOL-BREF after treatment in two groups were significantly higher than those before treatment (all $P < 0.05$) and were obviously higher in treatment group than those in control group (all $P < 0.05$). **Conclusion** For the treatment of alcohol induced mental disorders, amisulpride has

advantages of definite therapeutic effect and less adverse reactions and can improve life quality of patients, therefore it can serve as a preferred safe and effective treatment option.

Key words: Amisulpride; Perphenazine; Alcohol induced mental disorder; Adverse reaction; Quality of life

近年来,酒精滥用和酒精依赖已经成为重要的社会问题和医学问题^[1],据统计数据显示,酒精所致精神障碍处于精神疾病第二位,酒精依赖及相关问题居公共卫生问题第三位,仅次于心血管疾病和肿瘤,因酗酒所致寿命减少较心血管疾病更明显^[2]。我国酒精依赖患病率高达 37.2%,其中约 27.9% 发生精神障碍,27.3% 发生躯体疾病,30.8% 发生家庭和社会功能损害。酒精所致精神障碍(mental disorder induced by alcohol, MDIA)主要包括依赖、戒断综合征以及精神病性症状^[3]。目前普遍认为精神紧张是诱发过度饮酒最常见的因素,长期持续饮酒其作用在神经组织内蓄积,抑制效用逐渐递增,患者精神症状日益加重,进而产生神经过敏,饮酒量逐渐增大,形成恶性循环,在精神症状基础上出现神经损伤表现,严重者可出现幻觉,对患者自身及亲属产生极大影响,生活质量低下^[4]。氨磺必利(amisulpride, ASP)为新型的非典型广谱抗精神病药物^[5],对精神分裂症阳性和阴性症状均具有显著治疗效果,但关于其治疗 MDIA 疗效报道鲜有,笔者采用 ASP 治疗 MDIA 取得显著效果,且明显改善患者生活质量。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经本院医学伦理委员会审核批准,在患者及家属知情同意并签署知情同意书前提下,前瞻性选取 2012 年 1 月至 2015 年 1 月本院精神科门诊或住院部收治的 120 例 MDIA 患者为研究对象,采用随机数字表法将其分为两组,每组 60 例。对照组中男 48 例,女 12 例;年龄 35 ~ 75 (43.58 ± 6.84) 岁;饮酒时间 6 ~ 48 (20.35 ± 5.26) 年;日饮酒量 100 ~ 500 (274.58 ± 72.56) g;精神障碍病程 1 ~ 22 (6.58 ± 2.36) 年。治疗组中男 47 例,女 13 例;年龄 32 ~ 76 (44.65 ± 6.88) 岁;饮酒时间 5 ~ 46 (21.05 ± 5.28) 年;日饮酒量 100 ~ 600 (275.25 ± 73.08) g;精神障碍病程 1 ~ 23 (6.82 ± 2.35) 年。两组患者性别、年龄、饮酒时间、日饮酒量、精神障碍病程等基线资料比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性。

1.2 纳入、排除及退出标准 纳入标准:(1) 年龄 30 ~ 80 岁,不限男女;(2) 符合中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)酒精所致精神病性障碍诊断标准^[6];(3) 饮酒史 > 5 年;(4) 除烟草外无其他精神活性物质依赖;(5) 阳性和阴性综合征量表(PANSS)总

分 ≥ 60 分;(6) 简明精神状态检查量表(MMSE) ≤ 24 分;(7) 依从性良好,遵医嘱用药;(8) 临床资料齐全。排除标准:(1) 合并严重躯体疾病;(2) 合并脑器质性疾病;(3) 合并器质性病变所致精神障碍者;(4) 2 周内服用过抗精神病药物者;(5) 合并严重中枢神经系统疾病和原发性精神疾病者;(6) 过敏体质,对本次用药过敏者。退出标准:(1) 试验期间患者依从性差,不遵医嘱用药;(2) 用药后出现严重的毒副作用,不耐受要求停止用药者;(3) 出现严重并发症或者特殊生理变化者,不宜继续接受治疗者;(4) 治疗期间发生其他脏器或系统重大疾病者;(5) 病情加重需要更改治疗方案者;(6) 患者及家属自愿要求退出试验或者自行退出者。

1.3 治疗方法 两组患者均先接受住院治疗,戒酒同时严格遵循 MDIA 诊疗常规给予治疗和护理,主要措施包括:补充维生素、营养支持、纠正水电解质和酸碱平衡紊乱、对症处理等,肝功能异常者给予保肝、胃炎患者治疗胃炎,另外,给予患者系统健康教育和心理干预。对照组给予奋乃静(上海朝晖药业有限公司;商品编号:330123;批准文号:国药准字 H31021083;规格:2 mg × 100 片 × 盒),首次剂量 4 mg/d,早晚 2 次口服,根据患者临床反应酌情调节剂量,最高剂量可至 40 mg/d;治疗组给予 ASP(帕可)(齐鲁制药有限公司;产品编码:C14202170762;批准文号:国药准字 H20113231;产品规格:0.2 g × 10 片 × 2 板),首次剂量 100 mg/d,最高剂量可至 800 mg/d。两组均不联用其他抗精神病药物、抗抑郁药、心境稳定剂和物理治疗。治疗期间兴奋躁动者静脉滴注氯硝西洋,严重失眠者可短期应用改善睡眠药物(唑吡坦、佐匹克隆等)。对不良反应不预防用药,不耐受者再对症处理。待患者病情缓解后根据患者及家属意愿可出院继续治疗,愿意继续住院或者病情未控制者继续住院治疗,持续用药 12 周为 1 个疗程。

1.4 评价标准 采用 PANSS 量表于治疗前和治疗后 1、2、4、8、12 周评估患者精神症状严重程度,根据 PANSS 总分减分率[(治疗前 PANSS 总分 - 治疗后 PANSS 总分)/(治疗前 PANSS 总分 - 30) × 100.00%]评价疗效^[7],临床痊愈:减分率 $\geq 75\%$,显著进步:50% \leq 减分率 $\leq 74\%$;进步:25% \leq 减分率 $\leq 49\%$;无效:减分率 < 25%;总有效率 = 临床痊愈率 + 显著进步率 + 进步率。采用不良反应症状量表

(TESS) 评估用药安全性, 共计 35 项, 按症状严重程度 0~4 分 5 级评分, 得分越高则提示不良反应越重^[8]。采用世界卫生组织生存质量量表简表中文版 (WHOQOL-BREF) 评估治疗前后生存质量状况^[9], 该量表由 26 个条目构成, 包括总的生存治疗和总的健康状况 (共 2 个条目) 以及生理领域、心理领域、社会关系领域、环境领域 4 个维度 (共 24 个条目), 每条目按 1~5 级计分 1~5 分, 得分越高提示生存质量越好。

1.5 统计学处理 所得数据均录入 Excel 2007, 整理后导入 SPSS 18.0 软件进行统计处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用多因素重复测量方差分析以及两两比较的 LSD-*t* 检验; 计数资料用百分率表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 两组患者治疗期间均无 1 例退出试验, 两组治疗后 PANSS 量表各因子评分和总评分较治疗前均呈逐渐降低趋势, 但治疗组更明显; 治疗组

治疗后不同时间点阴性症状、精神病理评分和总评分均明显低于对照组 (P 均 < 0.05)。治疗组治疗 4、8、12 周总有效率均明显高于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1、表 2。

2.2 不良反应 治疗组中 10 例 (16.67%) 发生失眠、恶心呕吐不良反应但程度较轻; 对照组中 25 例 (41.67%) 发生锥体外系反应和植物神经症状, 程度较重需对症处理, 两组不良反应发生率比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.076, P = 0.003$)。治疗组治疗 1、2、4、8、12 周 TESS 评分均明显低于对照组 (P 均 < 0.01)。见表 3。

2.3 生活质量改善情况 两组患者治疗后 WHOQOL-BREF 量表各因子评分均明显高于治疗前 (P 均 < 0.05), 且治疗后治疗组高于对照组 (P 均 < 0.05)。见表 4。

3 讨论

酒精为水溶性物质, 具有神经毒性, 可明显抑制中枢神经系统功能^[10]。长期过量饮酒可导致维生素

表 1 两组患者不同时点 PANSS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	因子	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
对照组	阳性症状	24.65 ± 6.58	20.48 ± 5.36 ^a	18.65 ± 4.38 ^a	13.45 ± 3.68 ^a	12.24 ± 3.18 ^a	9.62 ± 3.14 ^a
	阴性症状	21.38 ± 4.26	19.86 ± 4.38 ^a	16.54 ± 3.12 ^a	14.98 ± 3.62 ^a	11.46 ± 3.25 ^a	11.65 ± 3.12 ^a
	精神病理	40.85 ± 8.26	38.25 ± 8.15 ^a	36.48 ± 4.85 ^a	31.75 ± 4.44 ^a	26.35 ± 4.14 ^a	24.32 ± 3.18 ^a
	总分	86.88 ± 9.86	78.59 ± 8.35 ^a	71.67 ± 6.65 ^a	60.18 ± 6.26 ^a	50.05 ± 5.82 ^a	45.59 ± 5.38 ^a
治疗组	阳性症状	24.58 ± 5.66	19.05 ± 5.04 ^{ab}	18.24 ± 4.18 ^a	13.25 ± 3.28 ^a	11.28 ± 3.16 ^a	9.32 ± 3.18 ^{ab}
	阴性症状	21.38 ± 4.24	17.36 ± 4.25 ^{ab}	14.36 ± 3.25 ^{ab}	11.22 ± 3.25 ^{ab}	9.64 ± 2.05 ^{ab}	9.34 ± 2.56 ^{ab}
	精神病理	40.89 ± 9.76	36.25 ± 8.18 ^{ab}	33.46 ± 3.98 ^{ab}	27.68 ± 4.65 ^{ab}	22.28 ± 4.06 ^{ab}	20.12 ± 3.06 ^{ab}
	总分	86.85 ± 9.78	72.66 ± 7.68 ^{ab}	66.06 ± 7.24 ^{ab}	52.15 ± 6.58 ^{ab}	43.20 ± 5.14 ^{ab}	38.78 ± 5.14 ^{ab}

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者不同时点临床疗效比较 例 (%)

组别	例数	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
对照组	60	26(43.33)	34(56.67)	46(76.66)	51(85.00)	56(93.33)
治疗组	60	35(58.33)	40(66.67)	56(93.33)	59(98.33)	60(100.00)
χ^2 值		2.701	1.269	6.536	6.982	4.138
P 值		0.100	0.260	0.011	0.008	0.042

表 3 两组患者不同时点 TESS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
对照组	60	15.38 ± 4.64	14.25 ± 4.86	12.65 ± 3.68	10.95 ± 3.62	9.56 ± 3.25
治疗组	60	11.25 ± 3.28	10.26 ± 2.85	8.52 ± 2.18	7.68 ± 2.24	6.85 ± 1.68
<i>t</i> 值		5.630	5.486	7.479	5.950	5.738
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 两组患者治疗前后 WHOQOL-BREF 评分变化情况比较 (分, $\bar{x} \pm s, n = 60$)

项目	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
生存质量	2.34 ± 0.68	2.62 ± 0.74 ^a	2.28 ± 0.66	3.28 ± 1.05 ^{ab}
健康状况	2.38 ± 0.56	2.60 ± 0.64 ^a	2.42 ± 0.64	3.36 ± 0.98 ^{ab}
生理领域	12.75 ± 2.43	13.65 ± 2.08 ^a	12.82 ± 2.25	14.58 ± 2.16 ^{ab}
心理领域	12.45 ± 2.66	13.58 ± 1.66 ^a	12.68 ± 2.85	15.05 ± 2.54 ^{ab}
社会关系领域	9.23 ± 2.25	10.58 ± 1.36 ^a	9.42 ± 1.65	11.78 ± 1.26 ^{ab}
环境领域	11.36 ± 2.98	12.05 ± 2.38 ^a	11.25 ± 2.34	13.88 ± 2.16 ^{ab}

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$ 。

缺乏而导致营养不良,进而引发多器官出现器质性损害,尤其是神经系统,当作用于大脑皮质和皮质下区则可导致患者出现不同程度的精神障碍。酒精长期作用导致多器官功能损害和人格变化,影响正常生理活动,甚至危及患者生命安全^[11-12]。目前,MDIA 的严重危害受到社会各界高度重视,针对患者相关症状治疗尤为重要,但是关于药物选择和剂量尚无统一的标准,尚需进一步研究。

既往临床治疗 MDIA 首选药物为苯二氮草类药物,但疗效不佳且毒副作用大,患者依从性差^[13]。ASP 为苯胺替代物类精神抑制药物,其是一种选择性多巴胺能 D₂ 和 D₃ 受体阻断剂,可选择性和边缘系统 D₂、D₃ 多巴胺能受体特异性结合,低剂量时主要阻断 D₃/D₂ 突触自身受体,消除突触前抑制,增加多巴胺进入间隙量,缓解阴性症状;高剂量主要阻断突触后受体,减少多巴胺结合位点,缓解阳性症状^[14-15]。ASP 主要阻断中脑边缘系统中部多巴胺能神经元,对纹状体多巴胺能神经元阻断作用较弱,锥体外系不良反应少。另外,ASP 在体内可选择性拮抗 5-HT(7a) 受体,具有较强的抗抑郁作用^[16]。药动学研究显示 ASP 在体内分布不易受生理状况改变和合并用药而发生明显改变,重复给药时 ASP 各项药动学参数不会发生改变,较少在体内蓄积,多以原形经尿液排出,很少进肝代谢,故对于肝功能不全患者无需调整剂量,对于肾功能不全者慎用^[17-18]。

本研究将 ASP 和奋乃静治疗 MDIA 疗效对比发现两组患者 PANSS 量表各因子评分和总评分较治疗前呈逐渐降低趋势,但 ASP 对酒精所致精神障碍患者阴性症状、精神病理和总评分降低程度较奋乃静更为显著,用药 2 周后总有效率均明显提高,持续用药 12 周后总有效率高达 100.00%,此结果和徐民从^[19]报道结果基本一致,但本次研究疗效更佳,可能和患者依从性良好,遵医嘱用药等因素相关。同时研究发现 ASP 治疗患者不良反应发生率低且轻微,安全性高,另外,ASP 治疗可明显提高 MDIA 患者的生存质量,WHOQOL-BREF 量表各因子评分均明显高于治疗前且较对照组更为显著,和相关报道一致^[20-21]。

综上所述,ASP 治疗 MDIA 疗效确切,不良反应少且轻微,明显改善患者生活质量,为临床安全有效的治疗方案。

参考文献

[1] 吴强,连卓,李艳红.酒精所致精神障碍 230 例临床分析[J].中国药物依赖杂志,2010,19(3):200-202.

- [2] 常琦,毛富强,陈静医,等.内观认知疗法治疗酒依赖患者临床疗效研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2013,22(1):25.
- [3] Rachdaoui N,Sarkar DK.Effects of alcohol on the endocrine system[J].Endocrinol Metab Clin North Am,2013,42(3):593-615.
- [4] Thorsell A,Tapocik JD,Liu K,et al.A novel brain penetrant NPS receptor antagonist, NCGC00185684, blocks alcohol-induced ERK-phosphorylation in the central amygdala and decreases operant alcohol self-administration in rats[J].J Neurosci,2013,33(24):10132.
- [5] Mandal N,Singh OP,Sen S.Extrapyramidal side effects with low doses of amisulpride[J].Indian J Psychiatry,2014,56(2):197.
- [6] 中华医学会精神科分会.中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)[M].济南:山东科学技术出版社,2011:75-78.
- [7] 江长旺,朱春燕,徐婷婷,等.帕利哌酮缓释片治疗酒精所致精神障碍的临床分析[J].现代实用医学,2014,26(2):196-197.
- [8] 秦文,刘立恒,易军.氨磺必利治疗阿尔茨海默病行为和临床症状疗效与安全性对照研究[J].精神医学杂志,2015,28(4):262.
- [9] 李华芳.精神药物临床研究常用量表[M].上海:上海科技教育出版社,2011:1-3.
- [10] Paquot N,De Flines J,Scheen AJ.Alcoholism,an addiction leading to multiple somatic complications[J].Rev Med Liege,2013,68(5/6):272-280.
- [11] Michalak S,Micha owska-Wender G,Adamcewicz G,et al.Erythrocyte transketolase activity in patients with diabetic and alcoholic neuropathies[J].Folia Neuropathol,2013,51(3):222-226.
- [12] 魏文逸.酒精依赖治疗与护理的现状与展望[J].中国民康医学,2015,27(1):17-18,32.
- [13] Nuss P,Tessier C.Antipsychotic medication,functional outcome and quality of life in schizophrenia: focus on amisulpride[J].Curr Med Res Opin,2010,26(4):787-801.
- [14] 黄素培,张瑞岭,王来海,等.氨磺必利的药理学进展与临床应用评价[J].中国医院用药评价与分析,2011,11(8):679-683.
- [15] Goswami K,Saddichha S,Chaturvedi SK.Amisulpride treatment of somatoform disorders: not just chronic fatigue[J].Am J Ther,2014,21(2):e48-e49.
- [16] 孙振晓,于相芬.氨磺必利的临床应用及其不良反应[J].精神医学杂志,2014,27(5):392-397.
- [17] 焦家盛.氨磺必利及其有关物质的合成研究[D].石家庄:河北科技大学,2014.
- [18] 许可,王德燧,盛利.氨磺必利治疗痴呆精神行为症状疗效观察[J].中国健康心理学杂志,2015,23(3):321-323.
- [19] 徐民从.氨磺必利与丙戊酸镁缓释片治疗酒精性精神障碍的临床观察[J].河南科技大学学报(医学版),2014,32(4):285.
- [20] 徐裕,曾德志,胡伟明,等.氨磺必利与奋乃静治疗酒精所致精神障碍的研究[J].全科医学临床与教育,2014,12(4):389-391,404.
- [21] 徐裕,曾德志,胡伟明,等.氨磺必利治疗对酒精所致精神障碍患者生活质量的影响[J].实用预防医学,2015,22(5):579.

收稿日期:2015-11-21 编辑:王海琴