

利培酮联合拉莫三嗪治疗苯丙胺所致幻听症状的 随机对照研究

丛伟东 邹敏 江其峰 陈彬 潘品星 俞乐生

350008 福建医科大学附属福州神经精神病医院(丛伟东); 350109 福州, 福建省女子司法强制隔离戒毒所(邹敏、潘品星); 350014 福州, 福建省榕城司法强制隔离戒毒所(江其峰、陈彬、俞乐生)

通信作者: 丛伟东, Email: 13906907704@139.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.12.008

【摘要】目的 探讨利培酮联合拉莫三嗪治疗苯丙胺所致幻听症状的临床疗效。**方法** 108 例以幻听为主要症状的苯丙胺滥用患者随机分为研究组(54 例)与对照组(54 例)。研究组给予利培酮联合拉莫三嗪治疗, 对照组只给利培酮治疗, 连续观察 8 周。疗效与不良反应的评定工具是阳性症状量表的幻觉分量表(SAPS 幻觉)、简明精神病量表(BPRS, 18 项)以及治疗时出现的症状量表(TESS)。评定时间为治疗前(基线)和治疗后 4、8 周。**结果** 研究组 SAPS 幻觉总分在治疗 4、8 周时[$(9.35 \pm 2.16), (1.80 \pm 1.02)$ 分]均显著低于对照组[$(10.82 \pm 3.74), (2.96 \pm 2.53)$ 分], 组间主效应明显($F=996.98, P < 0.01$); 而两组静坐不能、泌乳及月经不调的不良反应发生率差异无统计学意义。**结论** 利培酮联合拉莫三嗪治疗能够显著地改善苯丙胺滥用患者幻听症状, 且未发现主要不良反应发生率增高情形。

【关键词】 苯丙胺; 幻听; 利培酮; 拉莫三嗪

基金项目: 福州市临床重点专科建设项目(201710271)

A randomized controlled study: risperidone combined with lamotrigine to treat the auditory hallucinatory symptoms in patients with abuse of methamphetamine Cong Weidong, Zou Min, Jiang Qifeng, Chen Bin, Pan Pinxing, Yu Lesheng
Fuzhou Neuropsychiatric Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350008, China (Cong WD); Fujian Province Women's Compulsory Isolation Drug Treatment Center, Fuzhou 350109, China (Zou M, Pan PX); Fujian Province Rongcheng Compulsory Isolation Drug Treatment Center, Fuzhou 350014, China (Jiang QF, Chen B, Yu LS)

Corresponding author: Cong Weidong, Email: 13906907704@139.com

【Abstract】Objective To explore the clinical efficacy of risperidone combined with lamotrigine in the treatment of the symptoms of auditory hallucination in patients with the abuse of amphetamine. **Methods** A total of 108 cases of amphetamine abuse patients with auditory hallucination as the main symptom were divided into study group (54 cases) and control group (54 cases) randomly. The study group was treated with risperidone combined with lamotrigine, while the control group was treated with risperidone only for 8 weeks. Efficacy and adverse reactions were assessed using the Positive Symptom Scale (SAPS) hallucination subscale, the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS, 18 items) and the Treatment Emergent Symptom Scale (TESS). The evaluation time was before treatment (baseline) and the 4th or 8th week after treatment. **Results** The total score of SAPS hallucination in the study group at the 4th and 8th week after treatment were (9.35 ± 2.16) and (1.80 ± 1.02) , which were significantly lower than those in the control group (10.82 ± 3.74) and (2.96 ± 2.53) , and the group main effect was significant ($F=996.98, P < 0.01$). There was no statistically significant difference in the incidence of akathisia, lactation or irregular menstruation between the two groups. **Conclusions** Risperidone combined with lamotrigine can significantly improve the auditory hallucinatory symptoms in patients with amphetamine abuse.

【Key words】 Amphetamine; Hallucinatory; Risperidone; Lamotrigine

Fund program: Key Clinical Specialty Discipline Construction Program of Fuzhou (201710271)

众所周知,除大麻外,甲基苯丙胺是世界上滥用最广泛的非法药物。一些研究表明,随着时间的推移,大约 30% 的甲基苯丙胺引发的精神病患者最终会出现原发性精神病,如精神分裂症等^[1]。国内徐建雄等^[2]研究指出苯丙胺相关精神病性障碍(mental disorders due to amphetamine-related psychosis, MAP)主要表现为幻听等知觉障碍、以被害妄想为主的思维内容障碍、以易激惹为主的情感障碍以及兴奋及冲动等行为,Zarrabi 等^[3]研究发现在伊朗的住院戒毒患者中幻听的发生率是 53.1%。但目前全球范围内,由于缺乏大型随机对照研究,从循证依据角度讲,对于苯丙胺所致的精神病性症状,还未制定出治疗指南级别的处置规范^[4]。少数研究提示奥氮平、利培酮、氟哌啶醇等多巴胺阻滞剂有效^[5-6],但临床上滥用者最常出现的幻听症状相当一部分案例治疗效果不理想,甚至幻听成为唯一残留症状。McKetin 等^[7]研究显示 MAP 和原发性精神病有关,而目前原发性精神病之一的分裂症患者幻听症状药物治疗仍有 25%~30% 的患者对抗精神病药物治疗无效而迁延不愈^[8]。拉莫三嗪辅助治疗分裂症患者有效^[9],提示我们有可能通过二者联合治疗提高苯丙胺滥用者幻听症状的治愈率。因此,本研究对临床上以幻听症状为主的苯丙胺滥用患者施以利培酮联合拉莫三嗪治疗,评估其治疗效果与安全性。

一、对象与方法

1. 研究对象:经福建省福州神经精神病防治院 2016 年 9 月院伦理委员会讨论批准,通过 3 个月预试验,将统计学水平 α 定为 0.05,计算出样本量并考虑期满出所等脱落情形,最后选取 108 例福建省女子司法强制隔离戒毒所与福建省榕城司法强制隔离戒毒所苯丙胺强制戒除人员作为研究对象。样本为 2017 年 1 月—2018 年 3 月入所且观察时间 ≥ 3 个月,按随机数字表序贯进入研究组与对照组,各入组 54 例,均为男 30 例,女 24 例。入组标准:(1)符合 DSM-5 物质/药物所致精神障碍的诊断标准^[10];(2)年龄 18~45 岁;(3)知情同意并有能力配合访谈检查与治疗者;(4)临床以幻听症状为主(非残留症状),阳性症状量表(SAPS)听幻觉因子(听幻觉、评论性幻听、对话性幻听及幻觉总评)评分 ≥ 3 分。排除标准:(1)有甲状腺功能亢进等躯体疾病者;(2)有合并精神分裂症、双相障碍等重性精神病;(3)其他引起幻觉发生的情形,如听力受损,合并酒精依赖等情形。

2. 方法:研究组的干预药物为利培酮(西安杨森制药有限公司;规格:1 mg/片;批号:160510619;剂

量:2~6 mg/d)与拉莫三嗪(湖南三金制药有限公司;规格:25 mg/片;批号:160401;剂量:25~100 mg/d),与对照组的干预药物利培酮(药厂、规格、批号及剂量范围同研究组)一样允许根据个体需要在 2 周内由起始量滴定至治疗量,出现失眠、静坐不能等不良反应时允许使用苯二氮草类及苯海索等药物对症,不允许联用其他抗精神病药物。两组样本入组前因未服药,所以没有药物清洗期,入组后直接进行药物干预 8 周至研究终点。在入组前及入组后 4 周及 8 周时运用量表评定疗效与不良反应情况。

评定工具包括 SAPS 的幻觉分量表(简称 SAPS 幻觉)、简明精神病量表(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS, 18 项)以及治疗时出现的症状量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)^[11]。评定人员是一名精神科副主任医师,对其评定采用盲法,不使其了解诊断与治疗分组情况。

3. 统计学方法:采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内计量资料比较采用重复资料方差分析;计数资料行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组戒除人员一般资料及服药剂量情况:见表 1。两组样本在年龄、受教育年限、苯丙胺滥用时长及治疗 4 周与 8 周时利培酮剂量方面,经独立样本 *t* 检验,差异均无统计学意义,具有可比性。治疗 4 周时拉莫三嗪平均剂量为(40.28 \pm 15.67)mg/d,治疗 8 周时则为(50.46 \pm 19.72)mg/d。

2. 两组戒除人员量表评分比较:见表 2。结果显示治疗 4 周与 8 周时研究组 SAPS 幻觉评分低于对照组,差异有统计学意义;而 BPRS 评分的差异则无统计学意义。组间数据经重复测量方差分析,SAPS 幻觉主体内效应检验 $F=996.984$, $P < 0.01$; BPRS 主体内效应检验 $F=910.569$, $P < 0.01$ 。

3. 两组戒除人员不良反应比较:见表 3。治疗时出现的症状评分,只有静坐不能、泌乳及月经不凋 3 项因子的发生率超过 5%,且程度为轻、中度。治疗 4 周与 8 周时这 3 项因子的发生率组间差异无统计学意义。

讨论 甲基苯丙胺等中枢兴奋剂产生幻听及其他精神病性症状的机制,目前还不十分清楚。因此有很多探讨性的研究结论。细胞学方面:Lee 等^[12]发现在没有刺激的情况下,被注射了甲基苯丙胺的海洋软体动物 Tritonia diomedea 偶尔会自发地逃离

表1 两组戒除人员一般资料及利培酮剂量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	受教育年限(年)	吸毒时长(年)	利培酮剂量(mg/d)	
					4周	8周
研究组	54	35.44 ± 8.67	6.72 ± 2.65	7.70 ± 6.40	3.57 ± 0.97	3.91 ± 0.77
对照组	54	34.11 ± 7.31	6.89 ± 2.69	7.48 ± 5.60	3.65 ± 1.07	4.14 ± 0.83
t值		2.44	0.02	2.13	0.44	0.82
P值		0.12	0.90	0.15	0.51	0.37

表2 两组戒除人员SAPS幻觉、BPRS评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SAPS幻觉			BPRS		
		基线	4周	8周	基线	4周	8周
研究组	54	13.46 ± 3.25	9.35 ± 2.16	1.80 ± 1.02	47.07 ± 5.38	35.61 ± 3.52	24.56 ± 4.16
对照组	54	14.15 ± 3.92	10.82 ± 3.74	2.96 ± 2.53	49.17 ± 6.79	37.33 ± 7.00	27.19 ± 4.67
t值		0.92	10.52	26.88	0.83	5.50	0.003
P值		0.34	<0.01	<0.01	0.36	0.02	0.958

表3 两组戒除人员TESS因子发生情况比较(例)

组别	例数	静坐不能		泌乳		月经不调	
		4周	8周	4周	8周	4周	8周
研究组	54	12	7	5	6	5	6
对照组	54	9	6	5	4	7	5
χ^2 值		0.53	0.09	0.00	0.51	0.54	0.10
P值		0.62	0.78	1.00	0.74	0.76	0.75

游泳。进一步的神经生理学研究揭示了逃离原因,即Tritonia自发的在甲基苯丙胺诱导下的游泳是对捕食者接触的错误感知(幻觉)所引发的,从而提出了甲基苯丙胺引起幻觉的潜在细胞机制。神经递质方面:甲基苯丙胺能抑制多巴胺(DA)再摄取,导致神经突触DA浓度增加,同时它通过与囊泡单胺转运蛋白2的相互作用,导致胞质中DA的增加可能是甲基苯丙胺引起幻觉的主要机制之一,陆林院士在《沈渔邨精神病学》中也有类似表述^[13]。我们知道,根据DA假说理论,正是由于中脑边缘系统DA亢进,患者才会出现幻觉等阳性症状^[14-15]。而谷氨酸能神经功能异常假说的有利证据是谷氨酸受体拮抗剂氯胺酮可在受试者身上引起幻觉及妄想,也可导致情感淡漠及退缩等阴性症状,提示中枢谷氨酸功能不足可能是幻听出现的原因之一^[7]。基因组学方面:Grant等^[16]已经确定了7个可能与MAP相关的候选基因。其中大多数与谷氨酸能神经传递有关,从基因组学方面证实了谷氨酸代谢与幻听发生有相关性。临床研究方面:Arunogiri等^[17]发现苯丙胺所致精神病症状最一致的相关因素是甲基苯丙胺使用频率的增加和对甲基苯丙胺的依赖程度,说明这两个因素也在苯丙胺致病机制中起作用。综合以上观

点,临床上药物若能拮抗中枢的DA亢进或提高中枢的谷氨酸功能代谢不足,就能改善幻听症状。

本次研究治疗药物利培酮是5-HT与DA的平衡阻滞剂,通过拮抗DA功能起到抗精神病性症状的作用。拉莫三嗪通过对钠通道和钙通道的抑制来减少突触前谷氨酸能的传递从而增强中枢谷氨酸功能,起到抗精神病作用。同时强化抗精神病药中枢效应^[9]。这可能是利培酮联合拉莫三嗪治疗幻觉症状有效的理论依据。

本次研究的结果数据表明,单用利培酮治疗苯丙胺所致的幻听症状有效,但不如利培酮联合拉莫三嗪治疗更有效,且不会增加不良安全事件的发生率。评定工具使用方面,若仅着眼幻觉症状转归,建议运用SAPS幻觉因子分量表疗效评定,因为它更敏感,效度高;若全方面评估转归,需结合BPRS量表为佳。

由于本次研究样本量的限制以及苯丙胺滥用者个性特征等混杂因素的影响,在结论推广方面需相对谨慎。治疗剂量方面,联合拉莫三嗪有可能减少利培酮剂量,但本次研究两组的利培酮剂量差异无统计学意义,无法证实此猜测,需大样本研究进一步证实。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计及论文撰写为丛伟东,研究实施、资料收集为邹敏、江其峰、陈彬、潘品星及俞乐生,论文修订为丛伟东、邹敏、陈彬、潘品星

参 考 文 献

[1] 钟娜,阮晓璐,杜江.自愿戒毒机构使用苯丙胺类兴奋剂住院患者的临床特征和诊疗情况[J].神经疾病与精神卫生,2017,

- 17(8): 542-546. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.08.003.
- Zhong N, Ruan XL, Du J, et al. Clinical characteristic and diagnosis and treatment situation of patients using amphetamine-type stimulants in voluntary rehabilitation hospital[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2017, 17(8): 542-546.
- [2] 徐健雄, 段炼, 王达平, 等. 甲基苯丙胺所致精神病性障碍的临床特点分析[J]. 中国药物依赖性杂志, 2012, 21(5): 349-351.
- [3] Zarrabi H, Khalkhali M, Hamidi A, et al. Clinical features, course and treatment of methamphetamine-induced psychosis in psychiatric inpatients[J]. BMC Psychiatry, 2016, 16: 44. DOI: 10.1186/s12888-016-0745-5.
- [4] Härtel-Petri R, Krampe-Scheidler A, Braunwarth WD, et al. Evidence-Based Guidelines for the Pharmacologic Management of Methamphetamine Dependence, Relapse Prevention, Chronic Methamphetamine-Related, and Comorbid Psychiatric Disorders in Post-Acute Settings[J]. Pharmacopsychiatry, 2017, 50(3): 96-104. DOI: 10.1055/s-0043-105500.
- [5] Glasner-Edwards S, Mooney LJ. Methamphetamine psychosis: epidemiology and management[J]. CNS Drugs, 2014, 28(12): 1115-1126. DOI: 10.1007/s40263-014-0209-8.
- [6] Samiei M, Vahidi M, Rezaee O, et al. Methamphetamine-Associated Psychosis and Treatment With Haloperidol and Risperidone: A Pilot Study[J]. Iran J Psychiatry Behav Sci, 2016, 10(3): e7988. DOI: 10.17795/ijpbs-7988.
- [7] McKetin R, Baker AL, Dawe S, et al. Differences in the symptom profile of methamphetamine-related psychosis and primary psychotic disorders[J]. Psychiatry Res, 2017, 251: 349-354. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.02.028.
- [8] 权文香, 乔宏, 赵志宇, 等. 低频重复经颅磁刺激治疗精神分裂症患者的顽固性幻听[J]. 中国心理卫生杂志, 2012, 26(3): 204-208. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2012.03.009.
- Quan WX, Qiao H, Zhao ZY, et al. Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucination in patients with schizophrenia[J]. Chinese Mental Health Journal, 2012, 26(3): 204-208.
- [9] 徐西嘉, 赵靖平. 拉莫三嗪辅助治疗精神分裂症[J]. 临床精神医学, 2009, 19(1): 61-62.
- [10] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册(案头参考书)[M]. 5 版. 北京: 北京大学出版社, 2014: 45-48.
- [11] 张明园, 何燕玲. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2016: 68-81, 89-100, 421-428.
- [12] Lee AH, Brandon CL, Wang J, et al. An Argument for Amphetamine-Induced Hallucinations in an Invertebrate[J]. Front Physiol, 2018, 9: 730. DOI: 10.3389/fphys.2018.00730.
- [13] 陆林. 沈渔邨精神病学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 306-307, 652.
- [14] 江开达. 精神病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 7.
- [15] 李凡. 甲基苯丙胺所致精神障碍 1 例[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2008, 34(1): 22.
- [16] Grant KM, LeVan TD, Wells SM, et al. Methamphetamine-associated psychosis[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2012, 7(1): 113-139. DOI: 10.1007/s11481-011-9288-1.
- [17] Arunogiri S, Foulds JA, McKetin R, et al. A systematic review of risk factors for methamphetamine-associated psychosis[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2018, 52(6): 514-529. DOI: 10.1177/0004867417748750.

(收稿日期: 2018-09-07)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.ndmh.com)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

《神经疾病与精神卫生》杂志编辑部