

· 精神分裂症专题 ·

不同半衰期帕利哌酮治疗精神分裂症依从性、疗效 和安全性的比较

段蕾梅 李天舒 李娜 丁莉莉 尤红 金圭星 徐丽芬

056001 邯郸, 华北医疗健康集团峰峰总院精神卫生中心(段蕾梅); 050301 石家庄, 河北医科大学第一医院精神科(李天舒、李娜、尤红、金圭星、徐丽芬); 056001 邯郸市精神病医院精神一科(丁莉莉)

通信作者: 徐丽芬, Email: 1149110585@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.03.003

【摘要】 目的 比较3种不同半衰期帕利哌酮治疗精神分裂症的依从性、疗效和安全性。方法 采用方便抽样法, 选取2019年8月至2020年8月在河北医科大学第一医院精神科及邯郸市中心医院心理科住院或门诊治疗的187例精神分裂症患者为研究对象。按照患者和医生的意愿分为帕利哌酮缓释片组(Pali-ER, $n=65$)、棕榈酸帕利哌酮注射液组(PP1M, $n=67$)和棕榈酸帕利哌酮酯注射液组(PP3M, $n=55$), 并进行为期12个月的治疗。分别于治疗前及治疗第3、6、9、12个月采用阳性与阴性症状量表(PANSS)比较不同时间点3组患者的临床症状, 比较3组患者的持续治疗时间、不良反应发生情况。结果 研究过程中, Pali-ER组共有27例患者退出研究, 其中21例停止治疗, 4例更换药物, 2例住院; PP1M组共17例患者退出, 其中9例停止治疗, 4例更换药物, 4例住院; PP3M组共6例患者退出, 其中5例停止治疗, 1例更换药物。Pali-ER组的持续治疗时间为(9.169 ± 0.506)个月(95%CI: 8.178 ~ 10.161), 短于PP1M组的(10.254 ± 0.425)个月和PP3M组的(11.455 ± 0.219)个月(95%CI: 11.024 ~ 11.885), 3组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。3组患者不同时间点的PANSS得分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。3组患者锥体外系反应和不良反应总发生情况比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 不同半衰期的帕利哌酮疗效相当, 使用半衰期更长的帕利哌酮治疗的患者, 其依从性更好, 安全性更高。

【关键词】 精神分裂症; 帕利哌酮; 依从性; 疗效; 安全性

基金项目: 河北省卫生健康委科研基金项目(20201168); 河北省邯郸市科技局基金项目(19422083009-5)

Comparison of compliance, efficacy and safety of paliperidone with different half-life in the treatment of schizophrenia

Duan Leimei, Li Tianshu, Li Na, Ding Lili, You Hong, Jin Guixing, Xu Lifen
Mental Health Center, North China Medical and Health Group Fengfeng General Hospital, Handan 056001, China (Duan LM); Department of Psychiatry, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050301, China (Li TS, Li N, You H, Jin GX, Xu LF); Department of Psychiatry I, Handan Psychiatric Hospital, Handan 056001, China (Ding LL)

Corresponding author: Xu Lifen, Email: 1149110585@qq.com

【Abstract】 Objective To compare the compliance, efficacy and safety of three different half-lives of paliperidone in the treatment of schizophrenia. **Methods** A total of 187 schizophrenic patients who were hospitalized or outpatient treated in the Department of Psychology in the First Hospital of Heber Medical University and Department of Psychiatry in Handan Central Hospital from August 2019 to August 2020 were selected as the study subjects by convenience sampling method. All the patients were assigned to paliperidone sustained-release tablets (Pali-ER, $n=65$), one-month paliperidone palmitate (PP1M, $n=67$), and 3-month paliperidone palmitate (PP3M, $n=55$) according to wills of patients and physician, and underwent a 12 months' treatment. Patients were assessed with the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) at baseline, 3, 6, 9, and 12 months, and adverse events and duration of treatment. **Results** During the study, a total of 27 patients in the Pali-ER group withdrew from the study, of which 21 stopped treatment, 4 changed

medication, and 2 were hospitalized; 17 patients in the PP1M group withdrew from the study, of which 9 stopped treatment, 4 changed medication, and 4 were hospitalized; 6 patients in the PP3M group withdrew from the study, of which 5 stopped treatment and 1 changed medication. The mean duration of treatment in Pali-ER group was (9.169 ± 0.506) months ($95\%CI=8.178-10.161$), which was shorter than that of PP1M group [(10.254 ± 0.425) months, $95\%CI=9.421-11.087$] and PP3M group [(11.455 ± 0.219) months, $95\%CI=11.024-11.885$], and the differences among the 3 groups were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in PANSS scores among the three groups at different time periods ($P > 0.05$). There were statistically significant differences in the occurrence of extrapyramidal reactions and adverse reactions among three groups of patients ($P < 0.05$). **Conclusions** Paliperidone with different half-life has the same efficacy. Patients treated with paliperidone with longer half-life have better compliance and higher safety.

【Key words】 Schizophrenia; Paliperidone; Compliance; Efficacy; Safety

Fund programs: Hebei Provincial Health Commission Research Fund Project (20201168); Hebei Handan Science and Technology Bureau Fund Project (19422083009-5)

精神分裂症是一种严重且常见的精神疾病,以思维、感知和情绪障碍为特征。2019年的研究显示,我国精神分裂症患者的终身患病率为0.6%^[1]。精神分裂症影响患者的日常生活和人际交往,严重损害患者的社会功能,被WHO列为全球疾病负担前10位的疾病之一^[2-3]。尽管有多种治疗方案可用于精神分裂症的治疗,但由于使用抗精神病药物的依从性较差,导致病情迁延或者缓解后复发,增加患者自杀风险和疾病负担^[4]。因此,长期、持续的药物治疗是精神分裂症治疗的主要手段^[5]。

研究表明,具有更长半衰期和缓慢释放曲线的抗精神病药物制剂可以在体内长时间维持治疗水平的血药浓度,从而改善药物依从性和治疗的持续性^[6]。第2代抗精神病药物帕利哌酮有2种不同的剂型^[7],分为1次/d的帕利哌酮缓释片(Pali-ER,半衰期为23 h)和长效注射针剂(long-acting injectables, LAIs),其中LAIs又分为半衰期1个月制剂的棕榈酸帕利哌酮(PP1M,半衰期为25~49 d)和半衰期3个月制剂的棕榈酸帕利哌酮(PP3M,三角肌注射半衰期为84~95 d,臀肌注射半衰期为118~139 d)。既往研究表明,使用帕利哌酮的LAIs组与口服Pali-ER组比较,可以有效推迟患者的复发时间并降低复发风险,而且具有较长半衰期的药物即使治疗中断后仍能长时间维持体内的血药浓度^[6-8]。因此,本研究比较精神分裂症患者使用3种不同半衰期帕利哌酮的依从性、疗效和安全性,旨在为精神分裂症的治疗提供参考。

一、对象与方法

1. 研究对象:采用方便抽样法,选取2019年8月至2020年8月在河北医科大学第一医院精神科及邯郸市中心医院心理科住院或门诊治疗的187例精神分裂症患者为研究对象。按照患者和医生的意愿

分为帕利哌酮缓释片组(Pali-ER组, $n=65$)、棕榈酸帕利哌酮注射液组(PP1M组, $n=67$)和棕榈酸帕利哌酮酯注射液组(PP3M组, $n=55$),并进行为期12个月的治疗。纳入标准:(1)年龄18~65岁;(2)符合ICD-10中精神分裂症的诊断标准^[9];(3)处于稳定期, PANSS总分 ≤ 70 分^[10];(4)正在接受帕利哌酮缓释片或利培酮治疗,且单药治疗时间 ≥ 4 周;(5)育龄期女性尿妊娠试验结果阴性;(6)能够完成问卷评估;(7)可接受注射治疗;(8)能够完成方案所要求的研究访视;(9)受试者或其法定监护人自愿参与本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)过去3个月内规律使用氯氮平;(2)入组前12个月内企图自杀或访视时被临床评估为具有自杀或暴力行为的严重倾向;(3)既往患有恶性综合征或迟发性运动障碍;(4)入组前30 d内进行过电休克治疗;(5)使用其他抗精神病药。本研究已通过河北医科大学第一医院伦理委员会的审核批准(批号:20190442)。

2. 药物治疗: Pali-ER组患者的起始剂量为6 mg/d,推荐的最大剂量为12 mg/d,研究期间可根据患者病情调整剂量。PP1M组根据患者的病情调整剂量,使用剂量为75~150 mg/月。PP3M组患者在满足维持PP1M治疗至少4个月、临床疗效和安全性均满意、最后2次PP1M治疗剂量相同的条件下,每3个月注射1针PP3M,每针剂量为263~525 mg。

3. 评估指标:(1)一般资料。采用自行设计的一般人口学资料调查表,以一对一访谈的方式对受试者进行调查,内容包括年龄、受教育水平、婚姻状况、居住状况、躯体疾病。(2)临床症状严重程度。采用PANSS评估3组患者的临床症状严重程度。PANSS包含阳性(7个条目)、阴性(7个条目)、一般精神病理(16个条目)3个分量表,30个条目。每个条目从“没有”到“极其严重”分别计1~7分,总分30~210分^[10]。

在治疗过程中,若患者的PANSS总分 ≥ 70 分,或PANSS阳性、阴性分量表中 ≥ 2 个条目得分 ≥ 4 分,或一般精神病理分量表中 ≥ 3 个条目得分 ≥ 4 分为治疗效果不佳或疾病复发,根据患者的病情给予换药或者住院处理。(3)用药依从性。采用药物依从性评定量表(Medication Adherence Rating Scale, MARS)评估3组患者治疗前的药物依从性。MARS为患者自评量表,由Thompson等于2000年综合Morisky药物依从性问卷和药物态度量表编制而成,包括10个条目,每个条目回答“是”或“否”^[11]。使用患者持续治疗时间比较治疗期间患者的用药依从性。(4)用药不良反应。通过临床评估、患者自我报告、血液学检查和心电图判断患者的不良反应。采用不良反应记录表记录3组患者治疗期间的不良反应,包括锥体外系反应、泌乳素增高、心血管不良事件。3组患者分别于治疗前、第3个月、第6个月、第9个月、第12个月进行疗效、依从性、安全性的评定。

4. 质量控制方法:对调查人员进行一致性培训,并制订统一的调查标准及标准化指导语进行量表评

估,以确保调查结果的一致性。研究中若受试者出现较为严重的药物不良反应、严重的方案偏离事件、因病情波动住院、研究者认为目前治疗对患者没有获益、患者及家属要求撤回知情同意书、妊娠等情况,患者可以从研究中退出。

5. 统计学方法:采用Epidata 3.1数据库双人校对录入数据,采用SPSS 22.0统计学软件对数据进行分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;不满足正态分布的计量资料用中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Kruskal-Wallis检验。计数资料用频数或百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法比较3组患者持续治疗时间。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

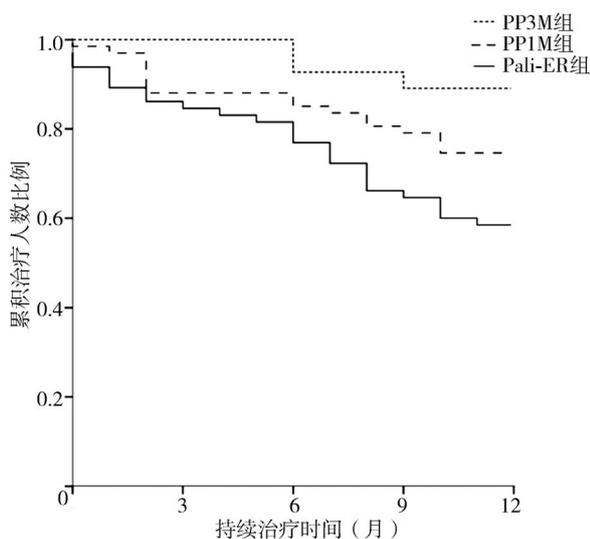
1. 3组精神分裂症患者一般资料、治疗前临床症状比较:治疗前,3组患者的一般资料及临床症状比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

表1 3组精神分裂症患者一般资料及临床症状比较

项目	Pali-ER组(n=65)	PP1M组(n=67)	PP3M组(n=55)	Z/ χ^2 值	P值
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	31.00(24.00, 40.00)	33.00(27.00, 46.00)	34.00(31.00, 43.00)	4.733	0.094
性别[例(%)]					
男	24(36.92)	23(34.33)	23(41.82)	0.735	0.693
女	41(63.08)	44(65.67)	32(58.18)		
文化程度[例(%)]					
初中及以下	7(10.77)	10(14.93)	4(7.27)	4.442	0.109
高中或中专	37(56.92)	36(53.73)	25(45.45)		
大专及以上	21(32.31)	21(31.34)	26(47.27)		
婚姻状况[例(%)]					
未婚	35(53.85)	27(40.30)	24(43.64)	2.612	0.273
已婚	30(46.15)	40(59.70)	31(56.36)		
居住地[例(%)]					
城市	56(86.15)	61(91.04)	44(80.00)	3.078	0.215
农村	9(13.85)	6(8.96)	11(20.00)		
职业状况[例(%)]					
无业	44(67.69)	44(65.67)	41(74.55)	3.327	0.505
脑力劳动	13(20.00)	9(13.43)	14(25.45)		
体力劳动	6(9.23)	10(14.93)	0(0)		
退休	2(3.08)	4(5.97)	0(0)		
是否伴随躯体疾病[例(%)]					
是	8(12.31)	8(11.94)	2(3.64)	3.201	0.202
否	57(87.69)	59(88.06)	53(96.36)		
治疗前MARS总分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	8.00(7.00, 8.00)	8.00(7.00, 8.00)	8.00(7.00, 9.00)	1.843	0.398
治疗前PANSS总分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	52.00(43.00, 63.00)	54.00(47.00, 65.00)	54.00(48.00, 63.00)	2.080	0.354

注: Pali-ER 帕利哌酮缓释片; PP1M 1个月棕榈酸帕利哌酮; PP3M 3个月棕榈酸帕利哌酮; MARS 药物依从性评定量表; PANSS 阳性与阴性症状量表

2. 3组精神分裂症患者持续治疗时间: 研究过程中, Pali-ER组共有27例患者退出研究, 其中21例停止治疗, 4例更换药物, 2例住院; PP1M组共17例患者退出, 其中9例停止治疗, 4例更换药物, 4例住院; PP3M组共6例患者退出, 其中5例停止治疗, 1例更换药物。Pali-ER组的持续治疗时间为(9.169 ± 0.506)个月(95%CI: 8.178 ~ 10.161), PP1M组为(10.254 ± 0.425)个月(95%CI: 9.421 ~ 11.087), PP3M组为(11.455 ± 0.219)个月(95%CI: 11.024 ~ 11.885), 3组患者持续治疗时间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图1。



注: Pali-ER 帕利哌酮缓释片; PP1M 1个月棕榈酸帕利哌酮; PP3M 3个月棕榈酸帕利哌酮

图1 3组精神分裂症患者持续治疗时间比较

3. 3组精神分裂症患者不同时间点 PANSS 总分比较: 3组患者治疗前、第3个月、第6个月、第9个月、第12个月 PANSS 总分组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表2。

4. 3组精神分裂症患者治疗期间不良反应发生情况比较: 3组患者不良反应总发生情况及锥体外系反应发生情况比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。PP3M组与Pali-ER组、PP1M组锥体外系反应发生情况比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。3组之间不良反应总发生情况两两比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

讨论 治疗使用的帕利哌酮的半衰期越长, 患者的依从性越好。本研究结果显示, Pali-ER组的持续治疗时间为(9.169 ± 0.506)个月(95%CI: 8.178 ~ 10.161), PP1M组为(10.254 ± 0.425)个月(95%CI: 9.421 ~ 11.087), PP3M组为(11.455 ± 0.219)个月(95%CI: 11.024 ~ 11.885)。一项回顾性研究分析了使用LAI和口服帕利哌酮的精神分裂症患者的治疗依从性、持久性和停药情况, 得出的结果与本研究结果基本一致, 与口服帕利哌酮使用者相比, LAIs使用者经过1年治疗后有更好的药物治疗依从性和持久性^[12]。相关研究表明, 从口服帕利哌酮改用PP1M后患者的依从性增加^[13]。Joshi等^[14]报告, 与PP1M相比, 使用PP3M治疗的患者的持续治疗人数更多, 时间更长。可能的原因是PP3M和PP1M都属于LAI, 而患者需前往医院注射LAI, 这种规律的治疗模式增加了患者和医生之间的接触, 而这种接触也有利于发现患者是否按时接受LAI的注射^[15]。如果临床医生发现患者没有按时接受注射治疗可以及时对其进行干预, 以此提高患者的依从性, 预防疾病的复发。此外, 肌肉注射的给药途径避免了肝脏中的首过代谢, 从而降低了药物相互作用的风险, 改善了生物利用度, 增加了药物的安全性和耐受性。同样重要的是, 肌肉注射的给药途径提供了稳定的血浆浓度, 避免了血药浓度的频繁波动, 降低了药物水平波动带来的风险^[6]。与PP1M相比, PP3M相关的其他优势在于每年只需要4次注射, PP3M的半衰期更长, 可在更长的时间内提供有效的帕利哌酮血浆浓度, 允许药物暴露时间超过预定的注射间隔以及停药后的症状稳定期更长^[16]。

表2 不同时间点3组精神分裂症患者PANSS总分比较[分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	治疗前	第3个月	第6个月	第9个月	第12个月
Pali-ER组	50.50(41.00, 65.00)	45.00(38.00, 55.00)	43.00(35.00, 75.50)	41.00(35.75, 46.50)	39.50(35.00, 46.50)
PP1M组	55.00(46.75, 65.00)	51.00(44.50, 58.00)	47.50(38.00, 54.25)	45.00(38.00, 50.50)	45.00(35.75, 50.25)
PP3M组	54.00(48.50, 63.00)	50.00(44.00, 57.00)	48.00(40.00, 52.00)	43.00(37.00, 46.00)	40.00(36.00, 46.00)
Z值	2.312	4.473	4.444	2.372	3.206
P值	0.315	0.107	0.108	0.305	0.201

注: 治疗前Pali-ER组n=65, PP1M组n=67, PP3M组n=55; 第3个月Pali-ER组n=56, PP1M组n=59, PP3M组n=55; 第6个月Pali-ER组n=53, PP1M组n=59, PP3M组n=55; 第9个月Pali-ER组n=43, PP1M组n=54, PP3M组n=51; 第12个月Pali-ER组n=38, PP1M组n=50, PP3M组n=49; PANSS阳性与阴性症状量表; Pali-ER 帕利哌酮缓释片; PP1M 1个月棕榈酸帕利哌酮; PP3M 3个月棕榈酸帕利哌酮

表3 3组精神分裂症患者不良反应发生情况比较

组别	例数	锥体外系反应(例)	泌乳素增高(例)	心血管事件(例)	不良反应总发生情况[例(%)]
Pali-ER组	65	29	20	5	39(60.0)
PP1M组	67	19	13	5	27(40.3) ^a
PP3M组	55	11 ^a	8	3	11(20.0) ^{ab}
χ^2 值		8.851	4.969	0.219	19.713
P值		0.012	0.083	0.640	<0.001

注：^a与Pali-ER组比较， $P < 0.05$ ；^b与PP1M组比较， $P < 0.05$ ；Pali-ER帕利哌酮缓释片；PP1M 1个月棕榈酸帕利哌酮；PP3M 3个月棕榈酸帕利哌酮

在疗效方面，3组治疗方案对精神分裂症患者均有较好的疗效，且疗效相当。Savitz等^[17]于2016年发表的一项关于PP3M与PP1M的非劣性研究表明，两组之间的疗效相当，且未出现新的不良事件。另一项对PP3M在510例精神分裂症患者中有效性和安全性的亚组分析研究显示，PP3M(10.2%)和PP1M(11.8%)患者复发率、症状减轻情况差异无统计学意义^[18]。可能原因为3种治疗方案虽然药物代谢动力学不同，但是都具有相同的药理学特性，主要有效成分均为帕利哌酮^[19]。帕利哌酮的疗效可能是通过其对中枢多巴胺D₂受体和血清素5-HT_{2A}受体的拮抗作用而产生的^[20]。

本研究结果显示，PP3M组与Pali-ER组、PP1M组的不良反应总发生率比较，差异有统计学意义。3组均有锥体外系反应、泌乳素增高以及心血管事件的发生，但是只有Pali-ER组与PP1M组锥体外系反应发生情况的差异有统计学意义。据估计，血浆浓度达到10~17 ng/ml时多巴胺D₂受体的利用率为70%~80%，当利用率为65%~80%被认为是最佳，超过这个水平会增加锥体外系症状的风险^[21]。Pali-ER与PP1M的锥体外系反应产生差异的原因可能与给药途径相关的药物代谢动力学差异有关，波谷血药浓度波动较大可能会对临床反应和耐受性产生负面影响。PP1M和PP3M通过肌肉注射，药物从注射部位缓慢吸收进入循环，并且与Pali-ER相比，PP1M和PP3M的吸收速率较慢，可以使血药浓度的峰值降低，减少了与波谷之间的血药浓度差异，进而减少不良反应的发生^[22]。此外，由于PP1M和PP3M具有较高生物利用度，其有效剂量随之降低，能够避免药物剂量过大而导致的不必要的药物毒性反应。此外，帕利哌酮的血药浓度越稳定，与受体的结合也更加稳定，可以减少不良事件的发生^[13]。即便在治疗突然中断的情况下，血药浓度不会突然

降低。既往研究表明，患者的依从性与药物不良反应密切相关，因此从不良反应方面也可以对半衰期越长，患者依从性越好作进一步解释^[23]。

本研究中共有35例患者停止治疗，其中Pali-ER组有21例，PP1M组有9例，PP3M组有5例。患者停止治疗的原因可能是患者对疾病的洞察力差、对药物治疗的消极态度、令人痛苦的药物不良反应、治疗联盟差和疾病的病耻感^[24]。面对以上这些问题，应该采取相对应的措施。因此，临床治疗中需改善患者和家属对服药依从性的认识，建立良好的治疗联盟进行心理干预、家庭干预、药物和综合技能干预，从而提高服药依从性^[25]。

本研究结果显示，在未能完成随访的患者中，有6例患者因为病情波动住院治疗，其中Pali-ER组有2例，PP1M有4例，PP3M组没有出现因为病情波动而住院的情况。精神分裂症患者依从性差与再住院风险增加相关^[26]。出现病情波动住院都是由于患者没有按时服药或者按照要求定期前往医院进行PP1M注射。帕利哌酮的长效制剂已经被证明可以推迟复发时间，并且可以提高患者的依从性。对于依从性高的精神分裂症患者，一生中较少复发和推迟复发，其可以避免大脑的异常变化并且能够保护大脑的正常功能^[27]。最近一项对相同研究的事后分析表明，停用Pali-ER患者的相对复发率较PP1M高2.27倍，停用Pali-ER的相对复发率较PP3M高4.47倍，停用PP1M患者的相对复发率较PP3M高2.08倍^[28]。Berwaerts等^[8]比较了PP3M与安慰剂在预防精神分裂症复发方面的效果，结果显示与安慰剂组相比，PP3M组首次复发的时间显著不同，PP3M组复发时间延迟。另外一项研究表明，PP1M、PP3M与Pali-ER相比，可以有效延长复发时间并且降低复发风险，这可能归因于PP1M和PP3M具有低水溶性和与Pali-ER药物代谢动力学特征的差异^[29]。

本研究的局限性：(1)本研究为现实世界的观察性研究，治疗方案无法做到随机双盲，因为伦理道德的要求以及安慰剂注射剂将会给受试者带来不必要的痛苦，如注射部位的疼痛、红肿、硬结等不适症状。(2)帕利哌酮缓释片组的脱落率>20%，有可能会对结果产生偏移。(3)本研究样本量小，后续将进一步扩大样本量持续研究，使结论更加可靠。(4)本研究只考虑了处于稳定期的患者，对于急性期的患者却没有纳入其中，因此在今后的研究中还将扩大研究范围。(5)使用口服药治疗的患者还要从用药期间血药浓度监测的客观指标加以验证。

综上所述,使用不同半衰期的帕利哌酮治疗精神分裂症患者的疗效相当,半衰期越长,安全性越高,依从性更好。但是本研究的研究对象相对局限,只纳入了稳定期的精神分裂症患者,并且样本量较小,因此在今后的研究中将进一步扩大样本量,纳入全病程的患者,对精神分裂症的全病程治疗提供治疗依据。

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 研究设计为段蕾梅,研究实施、资料收集为李天舒、李娜、丁莉莉,论文撰写为徐丽芬,论文修订为金圭星,尤红审核

参 考 文 献

- [1] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X.
- [2] Fitch K, Iwasaki K, Villa KF. Resource utilization and cost in a commercially insured population with schizophrenia[J]. *Am Health Drug Benefits*, 2014, 7(1): 18-26.
- [3] Baser O, Xie L, Pesa J, et al. Healthcare utilization and costs of Veterans Health Administration patients with schizophrenia treated with paliperidone palmitate long-acting injection or oral atypical antipsychotics[J]. *J Med Econ*, 2015, 18(5): 357-365. DOI: 10.3111/13696998.2014.1001514.
- [4] Deng M, Zhai S, Ouyang X, et al. Factors influencing medication adherence among patients with severe mental disorders from the perspective of mental health professionals[J]. *BMC Psychiatry*, 2022, 22(1): 22. DOI: 10.1186/s12888-021-03681-6.
- [5] Takahashi K, Yamazawa R, Suzuki T, et al. Gap between patients with schizophrenia and their psychiatrists on the needs to psychopharmacological treatment: a cross-sectional study[J]. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2020, 40(3): 232-238. DOI: 10.1002/npr.2.12118.
- [6] Weiden PJ, Kim E, Bermak J, et al. Does half-life matter after antipsychotic discontinuation? A relapse comparison in schizophrenia with 3 different formulations of paliperidone[J]. *J Clin Psychiatry*, 2017, 78(7): e813-e820. DOI: 10.4088/JCP.16m11308.
- [7] Mathews M, Gopal S, Singh A, et al. Comparison of relapse prevention with 3 different paliperidone formulations in patients with schizophrenia continuing versus discontinuing active antipsychotic treatment: a post-hoc analysis of 3 similarly designed randomized studies[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 1533-1542. DOI: 10.2147/NDT.S221242.
- [8] Berwaerts J, Liu Y, Gopal S, et al. Efficacy and safety of the 3-month formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(8): 830-839. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0241.
- [9] 范肖东,汪向东,于欣,等. ICD-10精神与行为障碍分类[M]. 北京:人民卫生出版社,1993.
- [10] 何燕玲,张明园.阳性和阴性症状量表的中国常模和因子分析[J]. *中国临床心理学杂志*, 2000, 8(2): 65-69. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3611.2000.02.001.
- He YL, Zhang MY. The Chinese norm and factor analysis of PANSS[J]. *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 2000, 8(2): 65-69.
- [11] 王勋,马宁,张五芳,等.精神分裂症患者服药依从性的评价方法(综述)[J]. *中国心理卫生杂志*, 2014, 28(1): 45-50. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2014.01.008.
Wang X, Ma N, Zhang WF, et al. Assessment of compliance with antipsychotic treatment in schizophrenic patients: a review[J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2014, 28(1): 45-50.
- [12] Mahlich J, Olbrich K, Wilk A, et al. Hospitalization rates and therapy costs of German schizophrenia patients who are initiated on long-acting injectable medication: a mirror-image study[J]. *Clin Drug Investig*, 2020, 40(4): 355-375. DOI: 10.1007/s40261-020-00900-y.
- [13] Patel C, Emond B, Lafeuille MH, et al. Real-world analysis of switching patients with schizophrenia from oral risperidone or oral paliperidone to once-monthly paliperidone palmitate[J]. *Drugs Real World Outcomes*, 2020, 7(1): 19-29. DOI: 10.1007/s40801-019-00172-9.
- [14] Joshi K, Lafeuille MH, Brown B, et al. Baseline characteristics and treatment patterns of patients with schizophrenia initiated on once-every-three-months paliperidone palmitate in a real-world setting[J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(10): 1763-1772. DOI: 10.1080/03007995.2017.1359516.
- [15] DerSarkissian M, Lefebvre P, Joshi K, et al. Health care resource utilization and costs associated with transitioning to 3-month paliperidone palmitate among US veterans[J]. *Clin Ther*, 2018, 40(9): 1496-1508. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.07.011.
- [16] Kishimoto T, Hagi K, Kurokawa S, et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis of randomised, cohort, and pre-post studies[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(5): 387-404. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00039-0.
- [17] Savitz AJ, Xu H, Gopal S, et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-month formulation for patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, noninferiority study[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19(7): pyw018. DOI: 10.1093/ijnp/pyw018.
- [18] Savitz AJ, Xu H, Gopal S, et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate three-monthly formulation in East Asian patients with schizophrenia: subgroup analysis of a global, randomized, double-blind, Phase III, noninferiority study[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 2193-2207. DOI: 10.2147/NDT.S134287.
- [19] Arakawa R, Ito H, Takano A, et al. Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2008, 197(2): 229-235. DOI: 10.1007/s00213-007-1029-z.
- [20] Toja-Camba FJ, Gesto-Antelo N, Maroñas O, et al. Review of pharmacokinetics and pharmacogenetics in atypical long-acting injectable antipsychotics[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(7): 935. DOI: 10.3390/pharmaceutics13070935.
- [21] Sheehan JJ, Reilly KR, Fu DJ, et al. Comparison of the peak-to-trough fluctuation in plasma concentration of long-acting injectable antipsychotics and their oral equivalents[J]. *Innov Clin Neurosci*, 2012, 9(7/8): 17-23.

· 精神分裂症专题 ·

住院精神分裂症患者伴发非酒精性脂肪肝相关因素的性别差异

孟美玲 韩艳丽 张袁杰 班春霞 陈翔春 于伟霞 王湖 汪崇泽 高存友
201823 上海市嘉定区精神卫生中心精神科四病区(孟美玲、班春霞、陈翔春、于伟霞、王湖), 医务部(张袁杰、高存友), 精神科二病区(韩艳丽); 201108 上海交通大学医学院附属精神卫生中心精神科(汪崇泽)

通信作者: 汪崇泽, Email: wangchongze@126.com; 高存友, Email: cygao91@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.03.004

【摘要】目的 探讨住院精神分裂症患者伴非酒精性脂肪肝(NAFLD)的患病率以及影响因素的性别差异。**方法** 选取2020年7月1日至2021年6月30日在上海市嘉定区精神卫生中心住院的316例精神分裂症患者为研究对象。采用多因素Logistic回归分析住院精神分裂症患者以及不同性别患者伴NAFLD的影响因素。**结果** 住院精神分裂症患者的NAFLD患病率为41.1%(130/316), 其中男性患者为42.1%(82/195), 女性患者为39.7%(48/121)。多因素Logistic回归分析显示, 女性($OR=2.345, 95\%CI=1.159 \sim 4.743$)、体重指数高($OR=1.445, 95\%CI=1.296 \sim 1.610$)、甘油三酯高($OR=2.715, 95\%CI=1.709 \sim 4.315$)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)高($OR=1.019, 95\%CI=1.002 \sim 1.037$)、住院时长长($OR=1.099, 95\%CI=1.040 \sim 1.162$)、合并糖尿病($OR=2.879, 95\%CI=1.225 \sim 6.768$)是住院精神分裂症患者伴NAFLD的危险因素($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示, 男性住院精神分裂症患者体重指数高($OR=1.524, 95\%CI=1.324 \sim 1.753$)、甘油三酯高($OR=2.841, 95\%CI=1.652 \sim 4.887$)是伴NAFLD的危险因素($P < 0.05$); 女性患者体重指数高($OR=1.370, 95\%CI=1.186 \sim 1.582$)、血糖高($OR=1.982, 95\%CI=1.218 \sim 3.225$)是伴NAFLD的危险因素($P < 0.05$), 发病年龄大($OR=0.939, 95\%CI=0.889 \sim 0.991$)是女性患者伴NAFLD的保护因素($P < 0.05$)。**结论** 住院精神分裂症患者的NAFLD患病率较高, 与性别、体重指数、甘油三酯、ALT、住院时长、是否患糖尿病相关, 且影响因素存在性别差异, 在临床中应重视防治住院精神分裂症患者发生NAFLD。

【关键词】 精神分裂症; 非酒精性脂肪肝; 患病率; 性别

基金项目: 上海市精神卫生中心院级课题(2020-YJ15)

- [22] Gefvert O, Eriksson B, Persson P, et al. Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta) in patients with schizophrenia[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2005, 8(1): 27-36. DOI: 10.1017/S1461145704004924.
- [23] Semahegn A, Torpey K, Manu A, et al. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Syst Rev*, 2020, 9(1): 17. DOI: 10.1186/s13643-020-1274-3.
- [24] Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A, et al. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2017, 11: 449-468. DOI: 10.2147/PPA.S124658.
- [25] Loots E, Goossens E, Vanwesemael T, et al. Interventions to improve medication adherence in patients with schizophrenia or bipolar disorders: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(19): 10213. DOI: 10.3390/ijerph181910213.
- [26] Subotnik KL, Casaus LR, Ventura J, et al. Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia. A randomized clinical trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(8): 822-829. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0270.
- [27] Laskaris LE, Di Biase MA, Everall I, et al. Microglial activation and progressive brain changes in schizophrenia[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(4): 666-680. DOI: 10.1111/bph.13364.
- [28] Schreiner A, Aadamsoo K, Altamura AC, et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2015, 169(1-3): 393-399. DOI: 10.1016/j.schres.2015.08.015.
- [29] Liu J. Balancing therapeutic safety and efficacy to improve clinical and economic outcomes in schizophrenia: a managed care perspective[J]. *Am J Manag Care*, 2014, 20 Suppl 8: S174-S183.

(收稿日期: 2022-09-06)

(本文编辑: 赵金鑫)