

盐酸硫必利与异丙嗪治疗迟发性运动障碍的疗效及持久性

阮召锐¹ 何舒萍¹ 林美金²

1. 福建省福州神经精神病防治院, 福建 福州 350000;

2. 福建省宁德市康复医院, 福建 宁德 352100

【摘要】 目的 探讨盐酸硫必利与异丙嗪治疗迟发性运动障碍(TD)的疗效及持久性。方法 选取2020年1月—2022年12月收治的TD患者68例,将其随机分为两组,即治疗组和对照组(每组34例)。对照组采用盐酸硫必利治疗,治疗组采用盐酸硫必利与异丙嗪治疗。分别在治疗前与治疗2周、4周、8周、12周、6个月、12个月、24个月及36个月对两组患者采用异常不自主运动评定量表(AIMS)进行评估,并对比两组的评估分值。结果 经治疗后,两组的AIMS评分均降低,其中治疗组在治疗后6个月内的AIMS评分低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后12个月时,两组的AIMS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后24个月及36个月,对照组的AIMS评分有所上升,且高于治疗组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗组的治疗有效率高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 与单独使用盐酸硫必利治疗相比,盐酸硫必利联合异丙嗪治疗的效果更显著,且效果更持久。

【关键词】 迟发性运动障碍;盐酸硫必利;异丙嗪;疗效分析

迟发性运动障碍(tardivedyskinesia, TD)是一种特殊而持久的锥体外反应,也叫迟发性多动症,由抗精神病性的药物诱发,一种表现为比较刻板、重复的、而且非常持久的异常不自主运动。迟发性运动障碍是一个锥体外系的反应,由长期大量使用抗精神病性的药物所导致,起码一年以上的患者在减药或者停药之后出现的症状,一般在老年女性中比较多见。这种发病机制可能和长期服药阻止纹状体多巴胺能的受体、导致患者长期处在超敏状态有关系,也可能和基底节 γ -氨基丁酸神经元功能受损有关系。多见于吩噻嗪类和丁酰苯类药物使用之后,发生率可能是20%~40%,长期使用大概有50%以上的发生率。通常表现为舌头、口唇、口、躯干的异常不自主缓慢的不规则运动,或者呈舞蹈样、手足徐动样的动作。口周的迟发性运动障碍是最常见的,表现为舌头在口腔里不停转动、伸舌,下颌咀嚼样的动作,或者噘嘴等表现,可累及身体的任一肌群。TD的发生率高,治疗困难,本文探讨盐酸硫必利与异丙嗪的治疗疗效及效果的持久性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料 选择2020年1月—2022年12月就诊的门诊及住院患者。根据Schooler和Kane制定的研究用持续性TD的诊断标准^[1],即异常不自主运动评定量表(AIMS),至少1项评分3分或2项评分2分,且持续时间3个月。所有参与研究的患者均排除其他原因所致的口面部异常运动及伴有脑部器质性疾病者、严重躯体疾病者、目前服用抗癫痫药及痴呆患者,均无肝肾肿瘤、内分泌、血液、风湿病、消化系统疾病与营养不良性疾病,且未接受多巴胺或其受体激动剂,维生素E、钙通道阻滞剂的治疗。选取TD患者68例,将其随机分为两组,即治疗组和对照组。治疗组患者:男性18例,女性16例,年龄为35~61岁,平均年龄为(48.12±12.37)岁,病程为1~8年,平均病程为(4.22±2.17)年,原有精神疾病类型:焦虑症15例,双相情感障碍19例,引起TD的药物种类:黛力新8例,奥氮平12例,氟哌啶醇14例;对照组患者:男性15例,女性19例,年龄为32~62岁,平均年龄为(47.28±13.85)岁,病程为1~9年,平均病程为(4.41±1.96)年,原有精神疾病类型:焦虑症17例,双相情感障碍17例,引起TD的药物种类:黛力新10例,奥氮平11例,氟哌啶醇13

例。两组一般资料比较差异不大, $P>0.05$, 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组均不改变或略减少原有的抗精神病药量, 停用苯海索, 对照组在此基础上采用盐酸硫必利治疗(盐酸硫必利 0.3g/d), 治疗组采用盐酸硫必利与异丙嗪治疗(盐酸硫必利 0.3g/d, 异丙嗪 25 ~ 75mg/d)。

1.2.2 研究用药物 盐酸硫必利: 江苏恩华药业股份有限公司生产。规格: 0.1g/片, 100片/瓶。异丙嗪: 天津力生制药股份有限公司生产。规格: 25mg/片, 100片/瓶。

1.2.3 评定工具 用 AIMS 评定疗效, 共 12 个评估项目, 其中有 9 项按 0 ~ 4 分的 5 级评分法, 即 0 分表示无或正常, 1 分表示极轻, 2 分表示轻度, 3 分表示中度, 4 分表示重度; 3 项按说明评分; 总分范围为 0 ~ 42 分, 分值越低者表示其病情越轻。分别在治疗前与治疗 2 周、4 周、8 周、12 周、6 个月、12 个月、24 个月及 36 个月对治疗组与对照组进行 AIMS 评估。

1.3 疗效评定标准 痊愈: 减分率 $>60\%$ (不自主运动完全消失); 显效: 减分率为 $41\% \sim 60\%$ (不自主运动基本消失); 进步: 减分率为 $20\% \sim 40\%$ (不自主运动减轻或部分消失); 无效: 减分率

$<20\%$ (不自主运动无改善或加重)。有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 进步例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学方法 用 SPSS20.0 软件对所统计的研究数据进行处理和分析, 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表达, 采用 t 检验; 计数资料用率 (%) 表达, 采用 χ^2 检验。如果 $P<0.05$, 则说明差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 AIMS 评分对比 治疗前, 治疗组与对照组的 AIMS 评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 两组患者的 AIMS 评分均降低, 其中治疗组在治疗后 6 个月内的 AIMS 评分低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后 12 个月时, 两组的 AIMS 评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后 24 个月及 36 个月, 对照组的 AIMS 评分有所上升, 且高于治疗组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗 3 年后的有效率对比 治疗 3 年后, 治疗组的治疗有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组 AIMS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

时间	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 8 周	治疗后 12 周
治疗组 (n=34)	4.92 \pm 1.27	2.90 \pm 0.84	2.20 \pm 0.89	1.90 \pm 0.96	1.60 \pm 0.81
对照组 (n=34)	5.64 \pm 2.56	3.43 \pm 0.91	2.86 \pm 0.84	2.36 \pm 0.82	2.14 \pm 0.75
t	1.469	2.495	3.145	2.124	2.852
p	0.147	0.015	0.002	0.037	0.006

续表 1

时间	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月	治疗后 24 个月	治疗后 36 个月
治疗组 (n=34)	1.20 \pm 0.89	1.18 \pm 0.59	1.22 \pm 0.68	1.19 \pm 0.62
对照组 (n=34)	1.79 \pm 0.87	1.51 \pm 0.89	1.67 \pm 0.72	1.95 \pm 0.81
t	2.764	1.802	2.649	4.344
p	0.007	0.076	0.010	0.001

表 2 两组治疗 3 年后的有效率比较 [n (%)]

组别	例数	痊愈	显效	进步	无效	有效率
治疗组	34	12 (35.29)	12 (35.29)	8 (23.53)	2 (5.88)	32 (94.12)
对照组	34	7 (20.59)	9 (26.47)	10 (29.41)	8 (23.53)	26 (76.47)
χ^2						4.221
p						0.040

3 讨 论

3.1 迟发性运动障碍(迟发性多动障碍)是一种特殊而持久的锥体外系反应,主要见于长期(一年以上)服用大剂量抗精神病药物的患者。最有可能发生在减少剂量或停药后^[2-3]。目前,关于 TD 的机制不明确,有各种假说,如多巴胺受体超敏假说、神经元变性凋亡假说、氧化应激、遗传因素以及 γ -氨基丁酸(GABA)、5-HT、去甲肾上腺素等假说^[4]。因此,目前出现了多种治疗方案,但仍然以药物治疗居多^[5-7]。目前,关于 TD 治疗的治疗效果报告不一,短期研究较多,而长期研究相对较少。抗精神病药物仍然是 TD 的主要治疗药物,然而 TD 的发生与大脑中的纹状体功能障碍有密切关联,纹状体由多巴胺能神经与胆碱能神经二者互相制约,当多巴胺受体被阻断时,胆碱能神经则会占据相对的优势而引起 TD。若单纯换抗精神病药物种类继续治疗时,多巴胺能神经与胆碱能神经二者之间的失衡状态仍然难以得到改善,纹状体功能障碍难以恢复,进而可能出现药效持续时间不长的情况。因此,在运用抗精神病药物治疗 TD 的过程中,配合使用具有抗胆碱作用的药物能够提升治疗效果。本文就以盐酸硫必利及盐酸异丙嗪治疗就上述问题进行临床观察。

3.2 盐酸硫必利属于苯酰胺类抗精神病药物,主要用于抽动秽语综合征、舞蹈症,也用于头痛、神经肌肉痛以及乙醇中毒这些疾病。盐酸硫必利的不良反应包括常见的嗜睡,发生率不是很高,约 2.5%。盐酸异丙嗪是一种有机物质,化学式为 $C_{17}H_{20}ClN_2S$,是一种常见的镇咳药和抗组胺药,具有抗胆碱的作用。在用于 TD 患者治疗中,有助于改善多巴胺能神经与胆碱能神经二者相互之间的制约关系,削弱胆碱能神经的相对优势,进而改善纹状体功能,缓解 TD 病情。

3.3 治疗后,两组患者的 AIMS 评分均降低,其中治疗组在治疗后 6 个月内的 AIMS 评分低于对照组,差异具有统计学意义;治疗后 12 个月时,两组的 AIMS 评分比较差异无统计学意义;治疗后 24 个月及 36 个月,对照组的 AIMS 评分有所上升,且高于治疗组,差异具有统计学意义。

由此可见与单独使用盐酸硫必利治疗相比,盐酸硫必利联合异丙嗪治疗的效果更持久。本文还显示,治疗 3 年后,治疗组的治疗有效率高于对照组。提示与单独使用盐酸硫必利治疗相比,盐酸硫必利联合异丙嗪治疗能够增强临床疗效。

3.4 体会 本病的发生与长期服用抗精神病药物密切相关,应在医生的指导下合理谨慎使用。小剂量或短疗程用药对预防 TD 有一定意义。尽量少用或不使用抗精神病药物。停止或更换抗精神病药物时,应逐渐减少剂量,不应突然停止用药;老年人、体弱者或患有器质性脑疾病的患者应给予最低剂量。越早治疗,效果越好,但长期疗效未见进一步改善,可能原因需进一步探讨研究,寻找长期疗效好的药物。抗精神病药物可能会造成患者中枢自由基增多,损害儿茶酚胺类及其他神经元而引起 TD,使用异丙嗪辅助治疗有助于减轻该种损害,促进患者病情改善。

参考文献

- [1] SCHOOLER N R, KANE J M. Research diagnosis for tardive dyskinesia [J]. Arch Gen psychiatry, 1982, 39(4): 486-487.
- [2] 陆颖,孙扬,朱丽萍.迟发性运动障碍的机制和治疗进展[J].精神医学杂志,2017,30(3):237-239.
- [3] 朱凤艳,石厦明,张建新,等.褪黑素治疗迟发性运动障碍的随机对照研究[J].中华精神科杂志,2010,4(1):28-30
- [4] 吕梦涵,郑军然,等.银杏叶提取物治疗迟发性运动障碍与血浆锰超氧化物酶的关系研究[J].中国神经精神科杂志,2019,45(11):657-661.
- [5] 庄红艳,刘珊珊,果伟,等.盐酸齐拉西酮胶囊致迟发性运动障碍 1 例[J].中国药业,2020,29(23):95-96.
- [6] 邓银华.马来酸桂哌齐特联合盐酸异丙嗪治疗急诊眩晕症患者的临床疗效分析[J].饮食保健,2019,6(45):57-58.
- [7] 龙胜,汪美霞.盐酸文拉法辛胶囊致迟发性运动障碍一例[J].中国药物与临床,2020,20(20):3539-3540.