

安非他酮联合纳曲酮戒烟和减肥时对精神分裂症患者症状的影响及安全性*

许春丽¹ 杜江² 吕雪婵² 何益群¹

【摘要】 目的 探讨安非他酮联合纳曲酮用于戒烟和减肥时对精神分裂症患者精神症状的影响及药物使用的安全性。**方法** 选取精神分裂症患者 39 例,随机分为研究组(20 例)和对照组(19 例)。两组患者均接受对精神分裂症的常规药物治疗和心理治疗,同时研究组给予安非他酮合并纳曲酮,对照组给予由淀粉制成的与安非他酮和纳曲酮相同剂量和剂型的模拟片。于治疗前及治疗后第 4、12 周末对患者进行抑郁自评量表(SDS)、焦虑自评量表(SAS)、阳性和阴性综合征量表(PANSS)及临床总体印象量表(CGI-S)的评定,并对谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、Y-谷氨酰转肽酶(Y-GT)、肌酐(CR)、尿素(BUN)、甘油三酯(TG)及空腹血糖(GLU)进行测定。**结果** 两组患者治疗前后 ALT、AST、Y-GT、CR、BUN、TG 和 GLU 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。方差分析结果显示,两组患者的 SAS 评分、PANSS 总分及阳性症状量表、一般精神病理分、CGI-S 评分的时间主效应差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前后两组患者 SAS 评分、PANSS 总分及阳性症状量表评分、一般精神病理分、CGI-S 评分的时间与分组无交互效应($P > 0.05$)。**结论** 安非他酮联合纳曲酮对精神分裂症患者的精神症状无明显的影响。两种药物联用在精神分裂症患者中的耐受性良好,未出现明显的不良反应。

【关键词】 精神分裂症 安非他酮 纳曲酮

【中图分类号】R749.3 **【文献标识码】**A **【文章编号】** 2095-9346(2019)-01-0022-04

doi:10.3969/j.issn.2095-9346.2019.01.007

Effect and safety of bupropion combined with naltrexone on psychotic symptoms in patients with schizophrenia during smoking cessation and weight loss. XU Chunli, DU Jiang, LV Xuechan, et al. Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453000, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of bupropion combined with naltrexone on psychotic symptoms and the safety of drug use in patients with schizophrenia after quitting smoking and losing weight. **Methods** A total of 39 patients with schizophrenia were randomly divided into study group (20 cases) and control group (19 cases). Both groups received routine medication and psychotherapy for schizophrenia; and at the same time, study group was given bupropion with naltrexone, and control group was given a mock-up of the same dose and dosage form made of starch and bupropion and naltrexone. Both groups were assessed with Self-rating Depression Scale(SDS), Self-rating Anxiety Scale(SAS), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Clinical Global Impression Scale (CGI-S) and measured with alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase(AST), Y-glutamyltranspeptidase (Y-GT), creatinine(CR), urea(BUN), triglycerides(TG) and fasting blood glucose(GLU) before treatment and at the 4th and 12th weekends after treatment. **Results** After treatment, the levels of ALT, AST, Y-GT, CR, BUN, TG, and GLU in both groups showed no significant differences compared with those before treatment ($P > 0.05$). Variance analysis of the main effect of time revealed that there existed significant differences between two groups in the total score of SAS, the total score and factor scores of positive symptom and general psychopathological of PANSS and the total score of CGI-S ($P < 0.05$). However, with the change of time, there were no statistically significant differences in the total score of SAS, the total score and factor scores of positive symptom and general psychopathological of PANSS and the total score of CGI-S between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Bupropion combined with naltrexone has no significant effect on the psychotic symptoms in patients with schizophrenia. The combination of the two medications is well tolerated in patients with schizophrenia with no obvious adverse reactions reported.

【Key words】 Schizophrenia Bupropion Naltrexone

* 基金项目:上海市教育委员会高峰高原学科建设计划(编号:20152235)

作者单位:1. 453000 河南新乡,新乡医学院第二附属医院 2. 上海市精神卫生中心

通讯作者:何益群, E-mail: yiqunhe@163.com

精神分裂症患者的吸烟率远高于一般人群,从 58%~90%^[1]不等,并且较常人更难戒烟。最近一项普通人群的荟萃分析表明,人们在戒烟后的 12 个月内体重通常会获得 4.67 公斤(95% CI:3.96~5.38)的增加^[3],这可能与烟草戒断后的不良反应有关。安非他酮是一种多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,具有安全性好,不良反应轻的特点,是目前协助戒烟的药物干预措施之一^[2,3]。纳曲酮作为阿片受体拮抗剂可能通过影响阿片通路及中脑多巴胺的奖赏通路^[4],达到抑制食欲、控制体质量的目的。有文献报道^[5],安非他酮联合纳曲酮治疗在精神分裂症患者中耐受性良好,不会加重患者的精神症状。本研究旨在了解安非他酮联合纳曲酮用于戒烟和减肥时对精神分裂症患者精神症状的影响及两种药物联用的安全性。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2016 年 4 月~2017 年 12 月在上海市精神卫生中心及新乡医学院第二附属医院住院的男性精神分裂症患者。入组标准:(1)根据国际疾病分类第 10 版(ICD-10)诊断为精神分裂症;(2)年龄 18~65 岁;(3)规律服用抗精神病药物治疗 >1 个月;(4)烟草使用至少 10 根/天,总使用年限 >1 年;(5)体质量指数(BMI)根据中国人群中肥胖的标准 ≥ 24 ^[9]。排除标准:(1)暴食或有其他进食障碍者;(2)目前正在服用减肥药物;(3)除尼古丁和咖啡因外,还有其他物质成瘾;(4)有癫痫病史,或其他严重躯体疾病;(5)治疗依从性差或服药欠规律者;(6)备孕期间的男性。共纳入符合标准的男性精神分裂症患者 42 例,脱落 3 例,脱落原因均为出院后失访。最终共 39 例患者(其中研究组 20 例,对照组 19 例)完成 12 周试验并纳入最终统计分析。研究组患者平均年龄(44.45 ± 12.94)岁,BMI 为(27.02 ± 2.57) kg/m^2 ,平均病程(20.59 ± 11.85)年,规律吸烟年限(20.50 ± 11.51)年;对照组患者平均年龄(42.74 ± 15.29)岁,BMI 为(27.69 ± 3.35) kg/m^2 ,平均病程(18.42 ± 11.48)年,规律吸烟年限(20.89 ± 13.29)年。两组患者之间的年龄、BMI、病程、规律吸烟年限方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究方案得到上海市精神卫生中心及河南省精神病医院伦理委员会批准。所有入组患者及其监护人均在充分知情后签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 用药方法 将符合纳入标准的男性精神分裂症患者按照随机数字表法分为研究组和对照组,两组患者均接受对精神分裂症的常规药物治疗和心理治疗。研究组患者给予安非他酮(片剂)联合纳曲酮(片剂)药物治疗,在治疗后第 1、2 周服用纳曲酮 15 mg/d,安非他酮 150 mg/d,每日 1 次;治疗后第 3 周起服用纳曲酮 25 mg/d,安非他酮 300 mg/d,分 2 次服用,

间隔大于 8 h;对照组患者给予由淀粉制成的与安非他酮和纳曲酮相同剂量及剂型的模拟片,疗程均为 12 周。药物的分发由不知晓分组情况的工作人员进行。剂量的选择是根据研究(Anderson JW 等^[6],Greenway FL 等^[7])报道的各种剂量策略的有效性和不良反应来确定的。

1.2.2 安全性评估 于治疗前及治疗后第 4、12 周末进行随访评估、检测。评估内容包括抑郁自评量表(SDS)、焦虑自评量表(SAS)、阳性和阴性综合征量表(PANSS)及临床总体印象量表(CGI-S),并对谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、Y-谷氨酰转肽酶(Y-GT)、肌酐(CR)、尿素(BUN)、甘油三酯(TG)及空腹血糖(GLU)进行测定。SDS:含有 20 个项目,分为 4 级评分的自评量表,能直观地反映抑郁患者的主观感受;SAS:由 Zung 于 1971 年编制而成的,与 SDS 相似,它也是一个含有 20 个项目,分为 4 级评分的自评量表,用于反映焦虑患者的主观感受;PANSS:主要包括阳性症状量表(7 个条目)、阴性症状量表(7 个条目)和一般精神病理量表(16 个条目),共 30 个条目,评分为 1~7 分共 7 级,用于评定精神分裂症患者的病情严重程度和疗效;CGI:有三项评定指标:严重度、改善度和有效性,由美国国立精神卫生研究所创建,运用于早期临床药物评估单位,主要用来全面评估患者在某个时间里症状、行为和疾病对功能的影响。本研究仅评定严重性指标。SDS、SAS 量表评定由患者本人根据自己的主观感受完成,PANSS 和 CGI-S 量表由不知晓患者分组情况的精神科医生进行评定。实验室分析:由上海市精神卫生中心生物化学实验室和河南省精神病医院检验室完成 ALT、AST、Y-GT、CR、BUN、TG 及 GLU 的测定。

1.2.3 统计学方法 所有数据采用 SPSS 20.0 统计软件处理。检验方法采用独立样本 t 检验,重复测量设计的方差分析,检验水准 α 为 0.05,双侧检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后生化指标测量值比较 两组患者治疗前后 ALT、AST、Y-GT、CR、BUN、TG 和 GLU 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后生化指标测量值比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前		12 周末	
	研究组($n=20$)	对照组($n=19$)	研究组($n=20$)	对照组($n=19$)
ALT(U/L)	37.70 \pm 13.95	39.74 \pm 21.32	31.25 \pm 13.78	34.42 \pm 27.63
AST(U/L)	23.85 \pm 10.14	25.37 \pm 7.73	21.05 \pm 6.72	21.68 \pm 8.17
Y-GT(mmol/L)	31.05 \pm 12.00	32.47 \pm 13.21	28.50 \pm 11.53	29.84 \pm 19.08
CR($\mu\text{mol}/\text{L}$)	33.01 \pm 32.51	32.55 \pm 32.73	35.42 \pm 35.55	33.39 \pm 34.02
BUN(mmol/L)	4.55 \pm 1.25	4.15 \pm 1.04	4.83 \pm 1.49	4.38 \pm 1.11
TG(mmol/L)	2.13 \pm 1.09	1.71 \pm 0.64	1.61 \pm 0.70	1.53 \pm 0.74
GLU(mmol/L)	5.40 \pm 1.31	5.32 \pm 1.71	5.33 \pm 1.07	5.24 \pm 1.88

2.2 两组治疗前后各量表评分比较 经重复测量方差分析,两组患者的 SAS 评分、PANSS 总分及阳性症状量表、一般精神病理分、CGI-S 评分的时间主效应差异有

统计学意义($P < 0.05$)。治疗前后两组患者 SAS 评分、PANSS 总分及阳性症状量表评分、一般精神病理分、CGI-S 评分的时间与分组无交互效应($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后各量表评分比较($\bar{x} \pm s$)

量表	研究组($n=20$)			对照组($n=19$)			F_1 值	P_1 值	F_2 值	P_2 值
	治疗前	4 周末	12 周末	治疗前	4 周末	12 周末				
SDS	45.20 ± 12.22	41.05 ± 11.53	42.50 ± 12.41	48.16 ± 12.46	45.89 ± 15.73	44.37 ± 14.00	2.960	0.062	0.484	0.607
SAS	39.70 ± 11.20	36.30 ± 12.60	35.60 ± 9.92	41.79 ± 12.74	38.05 ± 12.26	36.21 ± 12.63	9.871	0.000	0.236	0.747
PANSS										
阳性症状	15.30 ± 8.26	13.90 ± 6.57	11.05 ± 3.99	15.47 ± 7.72	13.63 ± 6.96	12.16 ± 5.46	7.668	0.002	0.263	0.716
阴性症状	19.10 ± 6.54	18.35 ± 5.09	17.50 ± 4.80	21.53 ± 6.93	20.63 ± 6.64	20.94 ± 7.74	1.259	0.281	0.394	0.600
一般精神病理	35.15 ± 15.02	35.75 ± 13.04	30.15 ± 9.06	33.95 ± 14.34	32.11 ± 11.09	31.68 ± 11.66	3.648	0.047	1.623	0.211
总分	70.30 ± 28.25	67.75 ± 22.50	58.70 ± 15.74	70.68 ± 20.01	66.53 ± 20.52	64.79 ± 22.86	5.045	0.020	0.957	0.360
CGI-S	4.40 ± 0.75	4.30 ± 0.73	4.15 ± 0.88	4.58 ± 1.02	4.16 ± 0.69	4.05 ± 1.08	4.623	0.023	0.893	0.387

注: F_1 、 P_1 为随时间的变化两组患者各量表得分变化情况对应的方差值、概率, F_2 、 P_2 为各量表评分的变化趋势对应的方差值、概率

3 讨论

吸烟是导致精神分裂症患者死亡率升高的危险因素之一^[8]。同时,烟草戒断后引起的体质量增加是困扰临床研究的另一难题。安非他酮是一种去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂,作为一种有效的抗抑郁剂的同时也可作为戒烟的辅助药物^[9]。Contrave(安非他酮/纳曲酮的合剂)是美国食品和药物管理局(FDA)批准用于慢性体质量管理的药物之一。本试验采用随机、双盲、安慰剂对照研究的方法,了解安非他酮联合纳曲酮用于戒烟和减肥时对精神分裂症患者精神症状的影响及药物使用的安全性。

由 Orexigen 报道的关于 Contrave 的一项多中心随机双盲安慰剂对照研究显示,根据 SDS 总分的变化评估,安非他酮和纳曲酮的组合较单药或安慰剂相比并没有增加抑郁症状或自杀症状的报道,也没有加重患者精神症状的报道^[5]。另外,George TP 等^[10]对 32 例精神分裂症或分裂情感障碍的尼古丁依赖患者进行了一项为期 10 周的安非他酮与安慰剂的随机试验,观察药物对患者精神症状的影响。结果显示安非他酮不会加重患者的阳性精神症状,并且对阴性症状有改善。本研究结果与上述相一致。本研究显示:随时间的变化,两组患者在治疗前后 SDS、SAS、PANSS 总分及各分量表评分、CGI-S 评分比较差异无统计学意义,且总体得分情况呈下降趋势。疗效分析显示在安非他酮联合纳曲酮使用的过程当中并未影响到抗精神病药物治疗的临床疗效,对患者的精神症状无明显的影响,并且两种药物联用作用于精神分裂症患者并未出现有明显临床意义的生化指标的改变。安非他酮/纳曲酮组合常见的不良反应有恶心、呕吐、便秘、头痛、头晕和失眠^[11],其中恶心是报道最多的不良事件^[12],但大多程度较轻且患者能够耐受。另有研究报道^[13],安非他酮

可能会增加心率和血压,并可能导致心血管事件。但没有证据表明使用戒烟药物治疗增加了治疗期间或之后严重心血管不良事件的风险^[14]。本研究未对相关方面的不良反应进行有效评估,如果完善药物试验安全性的评估工具,延长药物治疗时间或停药的观察时间,可以更进一步地了解安非他酮/纳曲酮组合用药的安全性。

迄今为止,烟草依赖和肥胖仍是精神分裂症患者面临的两大临床挑战。欧洲精神病学协会的一项报告指出,目前的戒烟治疗是有用的,但对精神分裂症患者来说并不是非常有效^[15],因此找到安全、有效的能同时解决这两个问题的新策略将具有很大的临床意义和公共健康意义。本研究的不足之处在于研究样本量小,服药周期短,用于药物安全性的评估工具不够全面。未来的研究期望通过进一步扩大样本量,延长服药周期,完善试验评估工具,加强后期随访,以进一步探索安非他酮联合纳曲酮治疗对患者精神症状的影响及药物使用的安全性。

参考文献

- [1] Wu BJ. Predictors of smoking reduction outcomes in a sample of 287 patients with schizophrenia spectrum disorders [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2017, 267(1): 63-72.
- [2] 陈晋东,赵靖平,国效峰. 安非他酮缓释片戒除尼古丁依赖的多中心随机双盲对照试验 [J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(3) 161-164.
- [3] Stubbs B, Vancampfort D, Bobes J, et al. How can we promote smoking cessation in people with schizophrenia in practice? A clinical overview [J]. Acta Psychiatr Scand, 2015, 132(2): 122-130.
- [4] 李宁,牛军平,陈彬彬,等. 口服治疗肥胖药物-纳曲酮/安非他酮缓释片 [J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(2): 84-88.
- [5] Orexigen Therapeutics Inc. Orexigen(R) Therapeutics Announces

- First of Four Phase 3 Trials of Contrave (R) Meets Co-Primary and Key Secondary Endpoints[EB/OL]. (2009-01-08)[2018-04-09]. Http://www.orexigen.com.
- [6] Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, et al. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Obes Res*, 2012, 10(7):633-641.
- [7] Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity[J]. *Obesity*, 2008, 17(1):30-39.
- [8] Pasquale C, Roberta A, Cristina R, et al. Impact of an electronic cigarette on smoking reduction and cessation in schizophrenic smokers: a prospective 12-month pilot study [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10(2):446-461.
- [9] Ma H, Zhang W, Yang X, et al. Effects of genetic polymorphisms of CYP2B6 on the pharmacokinetics of bupropion and hydroxybupropion in healthy Chinese subjects[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:2158-2163.
- [10] George TP, Vessicchio JC, Termine A, et al. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2002, 52(1):53-61.
- [11] [No authors listed]. Naltrexone/bupropion for obesity[J]. *Drug Ther Bull*, 2017, 55(11):126-129.
- [12] Verpeut JL, Bello NT. Drug safety evaluation of naltrexone/bupropion for the treatment of obesity [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(6):831-841.
- [13] Sobieraj DM, White WB, Baker WL. Cardiovascular effects of pharmacologic therapies for smoking cessation [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2013, 7(1):61-67.
- [14] Benowitz NL, Pipe A, West R, et al. Car-diovascular safety of varenicline, bup-ropion, and nicotine patch in smokers: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178(5):622-631.
- [15] Ruther T, Bobes J, De Hert M, et al. EPA Guidance on tobacco dependence and strategies for smoking cessation in people with mental illness [J]. *Eur Psychiatry*, 2014, 29(2):65-82.

(收稿日期:2018-10-09)

《精神医学杂志》投稿要求和注意事项

1. 文稿要求内容新颖、论点明确、资料可靠、数据准确、统计学处理表述规范,能紧密结合临床、有较高的实用价值。获国家或省部级基金课题并符合本刊要求的来稿优先发表(需提供有关证明),并在文题页左下方注明。
2. 文稿力求文字精炼、准确、通顺;文题简明、醒目,反映出文章的主题。作者需仔细校对全文,并认真复核文稿内药物剂量、病例数、百分数等数据。勿用不规范字。
3. 论著稿件在文章开头请写 300 字以内中、英文的结构式摘要,按目的、方法、结果、结论的顺序书写。在摘要之后附上 3~5 个关键词(尽量使用主题词),并注明“中图分类号”及“文献标识码”。
4. 医学名词应以 1989 年及其以后由全国自然科学名词审定委员会审定,科学出版社的《医学名词》为准。
5. 文稿中表示年、月、日、时刻和计数、计量时,均用阿拉伯数字。计量单位一律按法定计量单位书写,具体使用参照中华医学会编辑的《法定计量单位在医学上的应用》(人民军医出版社,1992)。血压计量单位恢复使用毫米汞柱(mm Hg)。
6. 表格用白纸绘制,一律用三线表并附于正文相应位置,须有表格序号及表题。
7. 统计学符号:按 GB3358-82《统计学名词及符号》的有关规定书写,如样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数用 M),标准差用英文小写 s ;标准误用英文小写 S_x ; t 检验用英文小写 t , F 检验用英文大写 F ;卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;相关系数用英文小写 r ;自由度用希腊文小写 μ ;概率用英文大写 P (P 值前应标明具体检验值,如 t 值、 χ^2 值、 q 值等)。以上符号均用斜体。
8. 缩略语:文题一般不使用缩略语,正文内尽量少用。必须使用时于首次出现处先叙述其全称,然后括号注明中文或英文全称及其缩略语,后两者间用“,”分开(如该缩略语已公知,也可不注出英文全称)。缩略语不得移行。
9. 来稿文责由作者自负。文稿中摘编或引用他人作品,请按《著作权法》有关规定标明原作者姓名、作品名称及其来源,在参考文献中列出,否则责任由来稿作者自负。
10. 本刊有权对稿件做文字修改、删节(包括题目)。如作者不准许对内容进行修改,务请来稿时注明。无论刊登与否恕不退稿,请作者自留底稿。
11. 来稿须作者写明详细通讯地址(包括邮政编码)、单位全称、所在科室及联系人姓名、电话、电子邮箱。多位作者的,请排列好顺序。请勿一稿多投,曾在内部刊物发表者仍可投稿,但应注明。
12. 投稿手续:通过 E-mail 或登陆我刊官网:jsyxzz.paperopen.com 进行投稿,需附电子版单位推荐信,注明稿件真实性,来稿文责自负。作者投稿 3 个月后未收到处理意见,通知本刊后可自行处理。不退稿,请自留底稿。本刊 E-mail:jsyxzz@163.com。地址:250014 山东省济南市文化东路 49 号《精神医学杂志》编辑部。

《精神医学杂志》编辑部