

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.24.007

文章编号 : 1005-8982 (2025) 24-0039-08

临床药学·论著

氨磺必利联合氯氮平治疗精神分裂症：剂量优化与疗效评估的个体化治疗研究*

肖鹏^{1,2}, 魏辰², 李燕飞², 贾秀珍², 田博³

(1. 青岛大学医学部, 山东 青岛 266000; 2. 山东省戴庄医院 精神科, 山东 济宁 272000;
3. 青岛市精神卫生中心 儿少科, 山东 青岛 266034)

摘要：目的 探讨在精神分裂症治疗中，氨磺必利联合氯氮平方案的剂量优化策略及其对疗效和安全性的影响，为实现个体化治疗提供临床依据。**方法** 选取2021年1月—2024年11月山东省戴庄医院精神科收治的102例精神分裂症患者为研究对象，采用随机数字表法分为A组（常规剂量氯氮平）、B组（常规剂量氯氮平+常规剂量氨磺必利）和C组（低剂量氯氮平+常规剂量氨磺必利），各34例。3组疗程均为12周，比较3组治疗12周后的剂量调整情况、临床疗效及安全性〔不良反应发生率（TESS）评分〕，治疗前后精神症状〔阳性及阴性症状量表（PANSS）评分〕、社会功能〔人与社会功能量表（PSP）〕、认知功能〔MATRICS成套测试共识版量表（MCCB）〕及精神疾病相关递质〔多巴胺（DA）与5-羟色胺（5-HT）〕水平。**结果** A组氯氮平基线剂量与最终剂量均高于B组和C组（ $P<0.05$ ）。B组氨磺必利基线剂量高于C组（ $P<0.05$ ）。B组剂量调整率高于A组和C组（ $P<0.05$ ）。3组总有效率比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。B组和C组治疗前后PANSS中阴性症状、一般精神病理维度及总分的差值均大于A组（ $P<0.05$ ），B组治疗前后PANSS中阳性症状维度评分的差值大于A组和C组（ $P<0.05$ ）。C组治疗前后PSP、MCCB评分的差值均大于A组和B组（ $P<0.05$ ）。C组治疗前后DA、5-HT水平的差值均大于B组和A组（ $P<0.05$ ）。B组不良反应总发生率高于A组和C组（ $P<0.05$ ）。**结论** 氨磺必利联合氯氮平治疗精神分裂症可显著改善精神症状、社会功能和认知功能，并能有效调节DA和5-HT水平。低剂量氯氮平联合方案在保持与常规剂量联合方案相当疗效的同时，显著减少剂量调整需求，并降低不良反应发生率。该方案通过优化用药剂量，在确保疗效的基础上提高了治疗安全性，适合于个体化治疗中对副作用有较高敏感性的患者，可为精神分裂症患者提供更精细化的治疗选择。

关键词：精神分裂症；氯氮平；氨磺必利；剂量优化

中图分类号：R749.3

文献标识码：A

Amisulpride combined with clozapine in the treatment of schizophrenia: A personalized therapeutic study on dose optimization and efficacy evaluation*

Xiao Peng^{1,2}, Wei Chen², Li Yan-fei², Jia Xiu-zhen², Tian Bo³

(1. School of Medicine, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China; 2. Department of Psychiatry, Daizhuang Hospital, Jining, Shandong 272000, China; 3. Department of Pediatric and Adolescent Health, Qingdao Mental Health Center, Qingdao, Shandong 266034, China)

Abstract: Objective To explore the dose optimization strategy of amisulpride combined with clozapine in the treatment of schizophrenia and its impact on efficacy and safety, so as to provide clinical evidence for

收稿日期：2025-07-21

* 基金项目：山东省医药卫生科技发展计划项目（No: 202203090225）；济宁市重点研究项目（No: 202203090679）

[通信作者] 田博, E-mail: boyangqd@163.com; Tel: 13953290918

personalized treatment. **Methods** A total of 102 patients with schizophrenia admitted to the Department of Psychiatry at Daizhuang Hospital from January 2021 to November 2024 were enrolled. They were assigned into the Group A (standard-dose clozapine, $n = 34$), Group B (standard-dose clozapine plus standard-dose amisulpride, $n = 34$), and Group C (low-dose clozapine plus standard-dose amisulpride, $n = 34$) using the random number table method. All groups underwent a 12-week treatment course. Comparisons among the three groups were made regarding dose adjustments, clinical efficacy, and safety [Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) scores] after 12 weeks of treatment, and psychiatric symptoms [Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores], social functioning [Personal and Social Performance (PSP) scale], cognitive function [MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) scores], and neurotransmitter levels [dopamine (DA) and 5-hydroxytryptamine (5-HT)] before and after treatment. **Results** Group A had higher baseline and final doses of clozapine compared to Groups B and C ($P < 0.05$). Group B had a higher baseline dose of amisulpride than Group C ($P < 0.05$). The dose adjustment rate in Group B was higher than that in Groups A and C ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the overall effective rate among the three groups ($P > 0.05$). The differences in PANSS negative symptoms, general psychopathology, and total scores before and after treatment were greater in Groups B and C than in Group A ($P < 0.05$). The difference in PANSS positive symptoms scores before and after treatment was greater in Group B than in Groups A and C ($P < 0.05$). The differences in PSP and MCCB scores before and after treatment were greater in Group C than in Groups A and B ($P < 0.05$). The differences in DA and 5-HT levels before and after treatment were greater in Group C than in Groups B and A ($P < 0.05$). The overall incidence of adverse reactions in Group B was higher than that in Groups A and C ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of amisulpride and clozapine significantly improves psychiatric symptoms, social functioning, and cognitive performance while effectively modulating DA and 5-HT levels. The low-dose clozapine regimen maintained comparable efficacy to standard-dose combinations while reducing dose adjustment needs and adverse events. This optimized dosing strategy enhances treatment safety without compromising efficacy, making it particularly suitable for patients with heightened sensitivity to side effects and offering a refined therapeutic approach for schizophrenia.

Keywords: schizophrenia; clozapine; amisulpride; dose optimization

精神分裂症是一种慢性、致残性精神障碍，起病隐匿、病程迁延，常以思维障碍、情感淡漠、认知功能损害和社会功能退化为主要临床表现^[1]。该病多发于青壮年人群，不仅严重影响患者的社会功能和生活质量，而且给家庭及社会带来沉重的经济负担^[2]。尽管抗精神病药物是治疗精神分裂症的主要手段，但单一用药往往难以全面改善症状，尤其是阴性症状和认知障碍，且部分患者对传统抗精神病药反应不佳或无法耐受其不良反应（如代谢综合征、锥体外系反应等）^[3-4]。因此，探索更有效的联合用药方案，优化剂量策略，成为临床研究的重要方向。氯氮平作为非典型抗精神病药的代表，对难治性精神分裂症具有显著疗效，但其单独使用可能影响患者骨密度及泌乳素分泌等，限制其长期应用^[5-6]。氨磺必利是一种高选择性多巴胺（Dopamine, DA）D2/D3受体拮抗剂，对阴性症状的改善作用较为突出，且对代谢影响相对较小^[7]。既往研究表明，氨磺必利与氯氮平联用可发挥协同作用，弥补单一药物的局限性，但目

前关于两药联用的剂量优化、疗效评估及个体化治疗策略的研究仍较缺乏^[8]。本研究旨在探讨氨磺必利联合氯氮平治疗精神分裂症的剂量优化策略及个体化疗效评估，比较不同剂量组合对症状改善、认知、社会功能及不良反应的影响，为临床提供更精准的联合用药方案，优化治疗决策，为精神分裂症的精准治疗提供理论支持，具有重要的临床意义和社会价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月—2024年11月山东省戴庄医院精神科收治的102例精神分裂症患者，采用随机数字表法分为A组（常规剂量氯氮平）、B组（常规剂量氯氮平+常规剂量氨磺必利）和C组（低剂量氯氮平+常规剂量氨磺必利），各34例。A组男性20例，女性14例；年龄（ 31.86 ± 6.21 ）岁；病程（ 6.42 ± 2.95 ）年；住院（ 3.57 ± 1.14 ）次。B组男性22例，女性12例；年龄（ 32.19 ± 6.38 ）岁；

病程(6.57 ± 3.08)年;住院(3.49 ± 1.23)次。C组男性21例,女性13例;年龄(31.492 ± 6.76)岁,病程(6.53 ± 3.21)年,住院(3.45 ± 1.32)次。3组性别构成、年龄、病程、住院次数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准(No: 2020科研第37号-202011KS-1),所有患者及其家属签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《国际疾病分类第11版》^[9]精神分裂症诊断标准;②年龄18~65岁;③病情稳定,无严重自伤或冲动行为,可配合评估及治疗。

1.2.2 排除标准 ①合并其他严重精神障碍,如双相情感障碍、精神发育迟滞、癫痫性精神障碍等;②合并严重躯体疾病或神经系统疾病,如脑卒中、严重心肝肾功能不全等;③妊娠或哺乳期女性;④既往对氯氮平或氨磺必利有过敏或不良反应史;⑤既往服药依从性极差或难以完成随访;⑥近期1个月内使用其他精神药物未能完全洗脱;⑦药物或酒精依赖史。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 所有患者经1周清洗期后入组。A组(常规剂量氯氮平):氯氮平(山东仁和堂药业有限公司,国药准字H37021530,规格:25 mg)初始剂量25 mg/d,分早晚2次服用,最大剂量25~50 mg/2 d递增,目标剂量为300~450 mg/d,最大剂量≤600 mg/d。根据临床反应进行个体化调整,维持剂量300~450 mg/d。B组(常规剂量氯氮平+常规剂量氨磺必利):氯氮平用法同A组。氨磺必利(山东齐鲁制药有限公司,国药准字H20113231,规格:0.2 g)起始剂量为200 mg/d,分早晚2次口服,第3天起每2 d增加100 mg,维持剂量为400~600 mg/d,最大剂量≤800 mg/d。C组(低剂量氯氮平+常规剂量氨磺必利):氯氮平初始剂量25 mg/d,按25 mg/2 d递增,目标剂量150~250 mg/d,最大剂量≤300 mg/d。氨磺必利用法同B组。

1.3.2 剂量调整与监测 所有患者治疗12周。A组和B组氯氮平目标剂量为400~600 mg/d;C组氯氮平目标剂量为200~300 mg/d。第7天起首次检测血药浓度,之后每周空腹抽血采用高效液相色谱法检测1次。若浓度低于目标范围下限,分别按A组

和B组25 mg/d、C组12.5 mg/d调整;若高于上限,按A组和B组减量50 mg、C组减量25 mg。嗜睡者可将70%剂量安排于夜间。B组和C组氨磺必利根据阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)的阴性症状减分率调整剂量^[10]:≥20%维持,10%~19%增加200 mg/d,<10%增加400 mg/d,最大剂量≤800 mg/d。阴性症状减分率(%)=(相邻两次阴性症状评分之差/(上一次阴性症状评分-7))×100%。所有患者每周监测体重、血常规、十二导联心电图等;第0、4、8、12周检测代谢指标及肝肾功能。所有调整和不良反应均记录于电子系统中,确保数据规范与安全性监测的实时反馈。

1.4 观察指标

1.4.1 剂量调整情况 记录氯氮平和氨磺必利的基线剂量(滴定结束后首次达到稳定剂量)和最终剂量,以及总调整例数(治疗期间所有发生剂量调整的患者例数)。

1.4.2 临床疗效 依据参考文献[11],基于PANSS减分率评估患者用药12周后的疗效。PANSS减分率(%)=(基线总分-治疗后总分)/(基线总分-30)×100%。无效:PANSS减分率<25%;有效:≤PANSS减分率25%~<50%;显效:PANSS减分率50%~<75%;痊愈:PANSS减分率≥75%。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.4.3 精神症状 采用PANSS评分^[11]进行评估,包括阴性、阳性和一般精神病理,各条目1~7分,分值越高表示症状越严重。

1.4.4 社会功能 采用人与社会功能量表(personal and social performance scale, PSP)^[12]进行评估,包括社会有用活动、人际关系、自我照料、扰乱行为,各条目1~6分,分值越高表示社会功能越差。

1.4.5 认知功能 采用MATRICS成套测试共识版(MATRICS consensus cognitive battery, MCCB)^[13]进行评估,包括专注力与警觉性、语言信息处理、视觉信息整合、信息处理速度、问题解决能力,根据原始评分转换为T分数,T分数=50+(原始分-常模均值)/常模标准差×10。

1.4.6 精神疾病相关递质 治疗前、治疗12周后使用脑涨落图仪检测患者空腹、静息状态下的DA、

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平。

1.4.7 安全性 记录代谢异常(体重增加、血糖升高)、泌乳素升高、锥体外系反应(静坐不能、肌张力障碍)、心血管事件(QTC延长)等不良反应,经副作用量表(treatment emergent symptom scale, TESS)^[14]评估,TESS≥3分者纳入相应不良反应发生例数。统计总发生率时,同1名患者无论发生几种不良反应均计为1例。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 26.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用t检验或方差分析,两两比较用LSD-t检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验,两两比较用Bonferroni校正法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组剂量调整情况比较

A组、B组和C组氯氮平基线剂量与最终剂量比较,经方差分析,差异均有统计学意义($P < 0.05$);A组氯氮平基线剂量与最终剂量均高于B组和C组。B组与C组氨磺必利基线剂量比较,经t检验,差异有统计学意义($P < 0.05$);B组氨磺必利基线剂量高于C组。B组与C组氨磺必利最终剂量比较,经t检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。A组、B组和C组调整率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$);B组剂量调整率高于A组和C组。见表1。

表1 3组剂量调整情况比较 ($n=34$)

组别	氯氮平/(mg/d, $\bar{x} \pm s$)		氨磺必利/(mg/d, $\bar{x} \pm s$)		调整率 例(%)
	基线剂量	最终剂量	基线剂量	最终剂量	
A组	350.12 ± 40.23	382.57 ± 51.28 [†]	-	-	20(58.82)
B组	325.47 ± 38.52	238.42 ± 47.16 [†]	450.25 ± 90.15	402.47 ± 91.35 [†]	31(91.18)
C组	221.04 ± 26.38	225.89 ± 30.47	410.66 ± 62.74	408.75 ± 86.32	16(47.06)
F/t/ χ^2 值	126.107	133.730	2.102	-0.291	15.746
P值	0.000	0.000	0.039	0.772	0.000

注: †与基线剂量比较, $P < 0.05$ 。

2.2 3组临床疗效比较

A、B、C组总有效率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.204$, $P=0.903$),见表2。

表2 3组临床疗效比较 [$n=34$, 例(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
A组	5(14.70)	12(35.29)	13(38.34)	4(11.76)	30(88.24)
B组	8(23.53)	14(41.18)	8(23.53)	4(11.76)	30(88.24)
C组	7(20.59)	15(44.12)	9(26.47)	3(8.82)	31(91.18)

2.3 3组精神症状比较

A组、B组和C组治疗前PANSS各维度评分及总分比较,经方差分析,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。A组、B组和C组治疗后PANSS各维度评分及总分比较,经方差分析,差异均有统计学意义($P < 0.05$);B组和C组治疗后阴性症状、一般精神病理维度及总分均低于A组($P < 0.05$),B组治疗后阳性症状维度评分低于A组和C组($P <$

0.05)。A组治疗前与治疗后阴性症状、阴性症状、一般精神病理维度及总分比较,经t检验,差异均有统计学意义($t = 15.825$ 、 20.931 、 24.104 、 31.316 , 均 $P = 0.000$);B组治疗前与治疗后阴性症状、阴性症状、一般精神病理维度及总分比较,经t检验,差异均有统计学意义($t = 20.626$ 、 24.089 、 27.915 、 37.283 , 均 $P = 0.000$);C组治疗前与治疗后阴性症状、阴性症状、一般精神病理维度及总分比较,经t检验,差异均有统计学意义($t = 21.701$ 、 19.412 、 28.233 、 35.936 , 均 $P = 0.000$);3组治疗后阴性症状、阴性症状、一般精神病理维度及总分均降低。A组、B组和C组治疗前后PANSS各维度评分及总分的差值比较,经方差分析,差异均有统计学意义($P < 0.05$);B组和C组治疗前后阴性症状、一般精神病理维度及总分的差值均大于A组,B组治疗前后阳性症状维度评分的差值大于A组和C组。见表3。

表3 3组PANSS评分比较 (n=34, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	阴性症状			阳性症状		
	治疗前	治疗12周后	差值	治疗前	治疗12周后	差值
A组	32.47 ± 5.28	18.62 ± 4.73 [†]	13.85 ± 3.97	31.85 ± 4.97	15.43 ± 3.82 [†]	16.42 ± 3.87
B组	33.15 ± 5.62	15.28 ± 3.85 [†]	17.87 ± 3.18	32.42 ± 5.13	13.57 ± 3.25 [†]	18.85 ± 3.98
C组	32.89 ± 5.37	14.97 ± 3.62 [†]	16.92 ± 3.55	31.93 ± 5.04	16.42 ± 3.94 [†]	15.51 ± 3.76
F值	0.136	8.305	11.703	0.127	5.250	6.765
P值	0.873	0.000	0.000	0.881	0.007	0.002

组别	一般精神病理			总分		
	治疗前	治疗12周后	差值	治疗前	治疗12周后	差值
A组	68.53 ± 8.47	36.28 ± 6.53 [†]	32.25 ± 6.45	132.85 ± 12.37	70.33 ± 10.28 [†]	62.52 ± 9.38
B组	67.89 ± 8.25	32.15 ± 5.87 [†]	35.74 ± 4.00	133.46 ± 12.58	61.00 ± 8.73 [†]	72.46 ± 9.14
C组	68.12 ± 8.36	31.84 ± 5.62 [†]	36.28 ± 6.22	132.94 ± 12.41	63.23 ± 9.15 [†]	69.71 ± 9.50
F值	0.049	5.767	5.069	0.024	9.116	10.265
P值	0.952	0.004	0.008	0.976	0.000	0.000

注: †与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.4 3组社会功能及认知功能比较

A组、B组和C组治疗前PSP、MCCB评分比较, 经方差分析, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。A组、B组和C组治疗后PSP、MCCB评分比较, 经方差分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；B组和C组治疗后PSP、MCCB评分均高于A组。A组治疗前与治疗后PSP、MCCB评分比较, 经t检验, 差异均有统计学意义 ($t = 9.233, 8.588$, 均 $P = 0.000$)；B组治疗前与治疗后PSP、MCCB评

分比较, 经t检验, 差异均有统计学意义 ($t = 14.822, 15.696$, 均 $P = 0.000$)；C组治疗前与治疗后PSP、MCCB评分比较, 经t检验, 差异均有统计学意义 ($t = 17.067, 20.240$, 均 $P = 0.000$)；3组治疗后PSP、MCCB评分均升高。A组、B组和C组治疗前后PSP、MCCB评分的差值比较, 经t检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；C组治疗前后PSP、MCCB评分的差值均大于A组和B组。见表4。

表4 3组PSP、MCCB评分比较 (n=34, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	PSP			MCCB		
	治疗前	治疗12周后	差值	治疗前	治疗12周后	差值
A组	51.23 ± 8.37	65.47 ± 9.28 [†]	14.24 ± 4.04	37.89 ± 4.28	45.24 ± 5.37 [†]	7.35 ± 2.39
B组	50.87 ± 8.15	72.53 ± 8.62 [†]	21.66 ± 4.76	37.62 ± 4.15	50.42 ± 5.08 [†]	12.80 ± 3.31
C组	50.15 ± 8.26	74.16 ± 7.89 [†]	24.01 ± 4.28	36.48 ± 4.23	52.63 ± 4.87 [†]	16.15 ± 3.02
F值	0.151	9.773	46.294	0.256	18.729	78.027
P值	0.860	0.000	0.000	0.774	0.000	0.000

注: †与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.5 3组精神疾病相关递质比较

A组、B组和C组治疗前DA、5-HT水平比较, 经方差分析, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。A组、B组和C组治疗后DA、5-HT水平比较, 经方差分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；B组和C组治疗后DA水平低于A组, 5-HT水平高于A组

($P < 0.05$)。A组治疗前与治疗后DA、5-HT水平比较, 经t检验, 差异均有统计学意义 ($t = 11.778, 16.482$, 均 $P = 0.000$)；B组治疗前与治疗后DA、5-HT水平比较, 经t检验, 差异均有统计学意义 ($t = 16.666, 22.714$, 均 $P = 0.000$)；C组治疗前与治疗后DA、5-HT水平比较, 经t检验, 差异均有统

计学意义 ($t=20.528$ 、 27.617 , 均 $P=0.000$) ; 3组治疗后DA水平均降低, 5-HT水平均升高。A组、B组和C组治疗前后DA、5-HT水平的差值比较,

经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$) ; C组治疗前后DA、5-HT水平的差值均大于B组和A组。见表5。

表5 3组DA、5-HT水平比较 ($n=34$, $\bar{x} \pm s$)

组别	DA/(ng/mL)			5-HT/(ng/L)		
	治疗前	治疗12周后	差值	治疗前	治疗12周后	差值
A组	211.07 ± 20.15	170.28 ± 19.63 [†]	31.79 ± 6.92	38.12 ± 5.47	56.37 ± 6.98 [†]	18.25 ± 3.89
B组	210.45 ± 22.08	152.47 ± 16.85 [†]	57.98 ± 7.82	38.93 ± 5.72	63.12 ± 6.45 [†]	24.19 ± 4.51
C组	212.41 ± 19.72	147.89 ± 15.72 [†]	64.52 ± 8.01	37.97 ± 5.15	65.24 ± 6.08 [†]	27.27 ± 4.56
F值	0.175	15.574	176.670	0.305	17.193	38.109
P值	0.840	0.000	0.000	0.738	0.000	0.000

注: [†]与治疗前比较, $P<0.05$ 。

2.6 3组安全性比较

A组、B组和C组不良反应总发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.766$, $P=0.034$), B组不良反应总发生率高于A组和C组。见表6。

表6 3组患者不良事件发生率比较 [$n=34$, 例(%)]

组别	代谢异常 升高	泌乳素 系反应	锥体外 系事件	心血管 事件	合计
A组	5(14.70)	2(5.88)	1(2.94)	1(2.94)	7(20.59)
B组	11(32.35)	7(20.59)	3(8.82)	3(8.82)	16(47.06)
C组	5(14.70)	4(11.76)	2(2.94)	1(2.94)	8(23.53)

3 讨论

近年来, 随着对精神分裂症病理机制认识的不断深入, 治疗策略逐步从单一药物控制症状, 向多维干预、精准个体化治疗过渡。传统中, 氯氮平因其优异的疗效, 尤其在难治性精神分裂症中被视为金标准, 但其剂量依赖的不良反应限制了广泛应用^[15]。而氨磺必利作为选择性多巴胺D2、D3受体拮抗剂, 具有起效快、耐受性好、对阴性症状改善明显的优势。研究指出, 联合用药不仅可增强疗效、减少单药高剂量带来的副作用, 还可能对认知功能、社会功能恢复等产生协同促进作用^[16]。在此背景下, 如何在疗效与安全性之间取得最佳平衡, 成为精神分裂症药物治疗优化的新方向。

本研究通过将患者随机分为氯氮平单药 (A

组)、氯氮平+氨磺必利常规剂量 (B组) 及低剂量氯氮平+氨磺必利 (C组) 3组, 创新性地探讨了不同组合的剂量优化策略, 不仅关注症状控制和安全性, 更聚焦于社会功能、认知功能和神经递质调控等维度。在剂量调整方面, 结果显示B组剂量调整率最高, 提示常规剂量联合用药方案在临床实践中需更多动态调整以兼顾疗效与不良反应控制; 而C组剂量稳定性较好, 说明在控制总药物负荷的同时也可获得稳定治疗效果。A组则因缺乏联用支持, 其氯氮平最终剂量较基线显著增加, 可能为控制症状所需的剂量补偿。这一结果也提示, 单用氯氮平在部分治疗抵抗型精神分裂症患者中的疗效存在局限。一项随机、双盲、安慰剂对照研究进一步支持了本研究的观察结论: 联合氨磺必利治疗能显著改善患者的PANSS总分、阳性症状和一般精神病理评分, 其疗效优于单用氯氮平^[17]。疗效方面, 3组总有效率无差异, 但B组与C组在PANSS评分中表现出更显著的改善, 尤其在阴性症状、一般精神病理维度评分方面优于A组。B组在阳性症状改善上亦优于其他两组, 提示联合治疗对阳性症状也具协同增强效应。上述结果与赵虎等^[18]研究相符, 其指出氨磺必利在控制阴性症状方面作用突出, 联合氯氮平可实现双向调节。

本研究中, B组和C组治疗12周后的PSP、MCCB评分显著高于A组, 这一结果表明联合用药不仅能够改善精神症状, 也有助于患者的社会功能和认知功能的恢复。PSP评分是衡量精神分裂症患者社会功能的重要指标, 而MCCB评分则是评估

认知功能的工具。精神分裂症患者不仅面临显著的阳性和阴性症状困扰, 还常伴随认知缺损, 这些认知障碍对患者的社会功能和生活质量有着长期影响^[19]。因此, 改善认知功能和社会功能不仅是控制精神症状的需要, 也是提高患者整体生活质量的关键所在。氨磺必利作为一种非典型抗精神病药物, 在执行功能、注意力和工作记忆等方面表现突出^[20]。这些认知领域的改善可能有助于患者恢复日常生活和社会交往能力, 从而提升PSP、MCCB评分。此外, 氨磺必利对多巴胺系统的调节作用, 也可能通过减少DA的过度激活, 进而改善患者的思维和行为功能。LIU等^[21]研究证实, 氨磺必利在认知功能改善方面具有显著作用, 尤其是对执行功能和工作记忆的正向影响^[3]。因此, 在本研究中, B组和C组的PSP和MCCB评分提高, 正是氨磺必利通过改善认知缺陷和社会功能, 协同氯氮平的作用所致。进一步分析神经递质的变化, 研究发现B组和C组的DA水平显著低于A组, 而5-HT水平则显著升高。这一结果与氯氮平和氨磺必利的药理作用密切相关。氯氮平通过对5-HT2A受体和D4受体的拮抗作用发挥疗效, 同时也能有效抑制过度活跃的多巴胺系统, 减少因DA过度释放导致的精神症状^[22]。另一方面, 氨磺必利则主要通过选择性拮抗多巴胺D2和D3受体, 减少DA的活动, 尤其是在中枢神经系统的前额叶区域, 这对于改善阴性症状和认知功能至关重要^[23]。两者的联用在调节多巴胺系统的同时, 通过增强5-HT系统的活性, 进一步改善认知功能和社会功能。这种协同作用可能是疗效改善的原因之一。

在抗精神病治疗中, 安全性问题始终是临床关注的重点。本研究结果显示, B组不良反应发生率最高, 提示联合治疗在增强疗效的同时, 其安全性并非线性提高, 尤其在药物剂量接近常规最大使用范围时, 更容易诱发不良反应的累加效应。这一结果虽然达到了统计学显著性阈值, 但其P值接近临界水平(0.034), 提示组间差异是真实存在的, 但其强度可能受到样本量的限制。氯氮平的不良反应谱较广, 常见包括镇静、体重增加、代谢异常、心律失常及粒细胞减少等, 部分为剂量相关性反应。氨磺必利虽然相对安全, 但也报道过包括锥体外系反应、高泌乳素血症及QT间期延

长等副作用^[24]。因此, 常规剂量的双药联用可能在产生协同疗效的同时, 也增加了对多个靶点的影响, 从而提升了整体不良反应风险。相比之下, C组采用低剂量氯氮平联合氨磺必利的方案, 在保证治疗效果的基础上显著降低了不良反应发生率, 其发生率与A组更为接近, 这一结果提示减量策略在临床中具有可行性。这与KORKMAZ等^[25]研究结论一致, 低剂量联合用药可维持疗效并减少不良反应, 通过优化剂量结构, 可以在疗效与安全性之间实现更合理的平衡。尽管整体显著性水平接近临界值, 但B组与A组、C组在不良反应模式上的差异, 为本研究提供了一个清晰的安全性梯度: B组>C组≈A组。这种梯度关系表明, 通过降低氯氮平剂量可以有效减轻因联合用药所带来的额外安全风险, 这对于临床决策具有重要的指导价值。

综上所述, 氨磺必利联合氯氮平治疗精神分裂症可实现疗效增强、递质调控与功能恢复的多重目标。常规剂量联合用药尽管疗效最强, 但不良反应负担较大; 而低剂量联合方案则在疗效、安全性和剂量稳定性之间达成较好平衡, 适用于对药物敏感或耐受性差的患者, 为实现精神分裂症治疗的个体化、精准化提供了新方向。本研究亦存在一定局限性。首先, 样本量相对有限, 纳入病例均来自单中心, 可能影响结果的代表性和推广性。其次, 随访时间仅为12周, 尚不足以评估长期疗效维持与不良反应累积风险, 且主要基于临床医生观察指标, 未能涵盖患者自我报告结局。未来研究应扩大样本规模, 延长观察周期, 并设立包括氨磺必利单药组在内的更全面的对照组, 结合药物基因组学检测与治疗药物监测, 并探索更精细的分层用药策略, 同时应加强对药物间相互作用机制的基础研究, 尤其关注D2/D3、5-HT2A等靶点在不同剂量组合下的协同效应, 从而为制订更科学的联合用药指南提供依据。

参 考 文 献 :

- [1] JAUHAR S, JOHNSTONE M, MCKENNA P J. Schizophrenia[J]. Lancet, 2022, 399(10323): 473-486.
- [2] 吴曼熹, 洪语欣, 黄夏仪, 等. 精神分裂症的病理机制及治疗方法进展[J]. 广东药科大学学报, 2024, 40(6): 136-143.
- [3] 穆燕, 岳磊干, 余建英, 等. 长期抗精神病药物治疗对精神分裂症患者骨代谢异常的研究进展[J]. 成都医学院学报, 2023, 18(5): 675-680.

- [4] FADEN J, CITROME L. Schizophrenia: one name, many different manifestations[J]. Med Clin North Am, 2023, 107(1): 61-72.
- [5] 覃文刚, 韩翠兰, 肖攀攀, 等. 难治性精神分裂症氯氮平联合用药的疗效及安全性研究[J]. 临床精神医学杂志, 2022, 32(3): 231-235.
- [6] 王朔, 江涛, 余燕萍. 氯氮平对精神分裂症患者骨密度、睾酮、泌乳素及骨质疏松的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(19): 78-81.
- [7] KARAL B N, ÖZDEMİR Y E, KARAYAĞMURLU A. The management of very early-onset schizophrenia with an olanzapine and amisulpride combination[J]. J Clin Psychopharmacol, 2024, 44(4): 427-429.
- [8] POPA A V, PETRIC P, TEODORESCU A, et al. Changes in clozapine dose and concomitant medication - a 10-year comparative study[J]. Eur Psychiatry, 2024, 67(S1): S209-S210.
- [9] BIEDERMANN F, FLEISCHHACKER W W. Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11[J]. CNS Spectr, 2016, 21(4): 349-354.
- [10] HOPKINS S C, OGIRALA A, LOEBEL A, et al. Transformed PANSS factors intended to reduce pseudospecificity among symptom domains and enhance understanding of symptom change in antipsychotic-treated patients with schizophrenia[J]. Schizophr Bull, 2018, 44(3): 593-602.
- [11] HARVEY P D, KHAN A, KEEFE R S E. Using the positive and negative syndrome scale (PANSS) to define different domains of negative symptoms: prediction of everyday functioning by impairments in emotional expression and emotional experience[J]. Innov Clin Neurosci, 2017, 14(11/12): 18-22.
- [12] 司天梅, 舒良, 田成华, 等. 个体和社会功能量表中文版在精神分裂症患者中的信效度[J]. 中国心理卫生杂志, 2009, 23(11): 790-794.
- [13] LINGJAERDE O, AHLFORS U G, BECH P, et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients[J]. Acta Psychiatr Scand Suppl, 1987, 334: 1-100.
- [14] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2003: 81-201.
- [15] 马相宜, 张秀, 薛菁心, 等. 难治性精神分裂症中国专家共识(2025)[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2025, 51(4): 193-210.
- [16] ELAHI A, IMTIAZ A, BERHANE A, et al. Alternative psychopharmacology regimens in clozapine-resistant schizophrenia patients: a scoping review of PubMed[J]. CNS Spectr, 2024, 29(5): 475.
- [17] ZHU M H, LIU Z J, HU Q Y, et al. Amisulpride augmentation therapy improves cognitive performance and psychopathology in clozapine-resistant treatment-refractory schizophrenia: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 59.
- [18] 赵虎, 陈平. 小剂量氨磺必利对长期住院精神分裂症患者阴性症状及认知功能影响分析[J]. 国际精神病学杂志, 2022, 49(1): 28-30.
- [19] 刘冰倩, 郁昊, 季善玲, 等. 精神分裂症认知障碍的脑机制及干预措施[J]. 精神医学杂志, 2024, 37(3): 319-324.
- [20] RAAFAT R S, HABIB M Z, HENDAWY N, et al. Amisulpride ameliorates 5-fluorouracil-induced memory deficits in Wistar rats[J]. QJM, 2024, 117(S2): hcae175.864.
- [21] LIU J L, TAN Z M, JIAO S J. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with olanzapine and amisulpride for treatment-refractory schizophrenia[J]. World J Psychiatry, 2023, 13(7): 453-460.
- [22] TABARA M F, AKAR C B, ATDAGI M K, et al. Significant haematological alterations in clozapine-treated patients: prevalence and clinical correlation[J]. Acta Neuropsychiatr, 2024, 37: e41.
- [23] 森慕黎, 刘洋, 刘憬瞳, 等. 10种抗精神病药物对多巴胺D2受体占有率的模拟分析[J]. 药物评价研究, 2022, 45(4): 633-641.
- [24] KIM S, JEONG J H, UM Y H, et al. Prolactin level changes according to atypical antipsychotics use: a study based on clinical data warehouse[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2023, 21(4): 769-777.
- [25] KORKMAZ Ş A, KOCA E, YILMAZ Ö, et al. Real-world evidence of antipsychotic monotherapy versus polypharmacy in the treatment of schizophrenia spectrum disorders[J]. J Clin Psychopharmacol, 2024, 44(3): 250-257.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 肖鹏, 魏辰, 李燕飞, 等. 氨磺必利联合氯氮平治疗精神分裂症: 剂量优化与疗效评估的个体化治疗研究[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(24): 39-46.

Cite this article as: XIAO P, WEI C, LI Y F, et al. Amisulpride combined with clozapine in the treatment of schizophrenia: A personalized therapeutic study on dose optimization and efficacy evaluation[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(24): 39-46.