

美金刚辅助治疗精神分裂症阴性症状的对照研究

刘乘洋^{1,2}, 李健杰², 李琳², 孙平^{3*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²淄博市精神卫生中心精神科, 山东 淄博

³青岛市精神卫生中心心境障碍科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年9月17日; 录用日期: 2023年10月11日; 发布日期: 2023年10月18日

摘要

目的: 观察美金刚辅助治疗精神分裂症阴性症状的有效性及安全性。方法: 通过随机数字表法, 我们选取64名阴性症状为主的精神分裂症患者随机分为两组, 维持原有的抗精神病药物不变, 一组联用美金刚, 另一组联用安慰剂, 美金刚第一周10 mg/d, 第二周20 mg/d, 疗程12周, 最终完成60例。分别于治疗前和治疗第4、8、12周末使用阴性症状量表(SANS)及阳性和阴性症状量表(PANSS)评估治疗效果, 同时使用简易智力状态检查量表(MMSE)评估认知改变, 并使用不良反应量表(TESS)评估安全性。结果: 研究组SANS总分、思维贫乏分量表、注意障碍分量表及PANSS总分、PANSS阴性因子总分均在第12周末显著低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 研究组SANS总分、思维贫乏分量表、注意障碍分量表及PANSS总分、PANSS阴性因子总分从第8周末开始显著低于治疗前($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。研究组MMSE得分在第12周末显著高于对照组($P < 0.05$)及治疗前($P < 0.01$), 两组间不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 美金刚辅助治疗对治疗精神分裂症阴性症状有增效作用, 安全性好。

关键词

美金刚, 精神分裂症, 阴性症状

Accessory Effect of Memantine on Negative Symptoms of Schizophrenia Patients: A Controlled Study

Chengyang Liu^{1,2}, Jianjie Li², Lin Li², Ping Sun^{3*}

¹Medical Department, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Psychiatry, Zibo Mental Health Center, Zibo Shandong

*通讯作者。

³Department of Mood Disorders, Qingdao Mental Health Center, Qingdao Shandong

Received: Sep. 17th, 2023; accepted: Oct. 11th, 2023; published: Oct. 18th, 2023

Abstract

Objective: To observe the efficacy and safety of memantine in the adjunctive treatment of negative symptoms in schizophrenia. **Methods:** By means of randomized numerical table method, we selected 64 schizophrenic patients with predominantly negative symptoms and randomly divided them into two groups, maintaining the original antipsychotic medication unchanged, one group was combined with memantine, and the other group was combined with a placebo, with memantine 10 mg/d in the first week and 20 mg/d in the second week, for a 12-week course of treatment, and 60 cases were finally completed. Efficacy was assessed before treatment and at the end of the 4th, 8th and 12th week of treatment using the negative symptom scale (SANS) and the positive and negative symptom scale (PANSS), cognitive change using the brief mental status examination scale (MMSE) and safety using the treatment emergent symptoms scale (TESS). **Results:** The total SANS score, alogia subscale, attention deficit subscale and PANSS total score, and total PANSS negative factor score of the study group were all significantly lower than those of the control group at the end of the 12th week ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); and the total SANS score, alogia subscale, attention deficit subscale, the total PANSS score, and total PANSS negative factor score of the study group were significantly lower from the end of the 8th week than before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). MMSE scores were significantly higher in the study group than in the control group at the end of the 12th week ($P < 0.05$) and before treatment ($P < 0.01$) and the differences in adverse effects between the two groups were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** Memantine adjunctive therapy has a potentiating effect on the treatment of negative symptoms of schizophrenia with a good safety profile.

Keywords

Memantine, Schizophrenia, Negative Symptoms

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

精神分裂症是一组终身发病率约为 1% 的精神谱系障碍，它的发病原因并不明确，可能与遗传、发育、精神刺激等多因素有关。它主要的临床表现包括阳性症状(妄想、幻觉和言语行为紊乱)、阴性症状(情感表达减弱或消失)和认知功能障碍(注意力、工作记忆和执行功能方面的缺陷) [1]。其中，阴性症状被认为是该病的核心特征，有研究报告，50% 以上的精神分裂症患者至少有一种阴性症状，它们与不良的功能结果有关，并对精神分裂症患者、他们的家庭和卫生保健系统带来了巨大的负担[2]。目前治疗精神分裂症的主要方法是使用抗精神病药物，然而大多数现有的药物对精神分裂症的原发阴性症状治疗效果有限，分析显示有三分之一的患者经过积极治疗后仍存有显著的阴性症状[3]。根据国内外的研究报道，美金刚被认为可能作为精神分裂症阴性症状的辅助治疗药物，但不同研究结果存在一些差异。因此，为了更深入地探讨美金刚在治疗精神分裂症阴性症状方面的有效性和安全性，本研究采用了随机对照设计，这将有助于提供更可靠的科学依据，并为临床实践提供指导。

2. 对象和方法

2.1. 对象

本研究选取了在淄博市精神卫生中心 2022 年 1 月至 2023 年 1 月期间住院的 64 例精神分裂症患者作为研究对象。入组标准：① 符合《国际疾病分类》第 10 版(ICD-10)精神分裂症诊断标准；② 年龄范围为 18 至 60 岁；③ 入组前已服用稳定剂量的抗精神病药物超过 3 个月；④ 阳性和阴性症状量表(PANSS) ≥ 60 分，阴性症状量表(SANS) ≥ 40 分；⑤ 在本研究中，参与者以及他们的监护人都被充分告知研究的目的、过程、风险和利益并签署知情同意书。排除标准：① 酒精依赖或药物滥用；② 有严重的躯体疾病或躯体状况较差；③ 有癫痫或惊厥发作病史；④ 妊娠或哺乳期妇女；⑤ 对美金刚有过敏史或不耐受；⑥ 有精神发育迟滞或智力障碍病史；⑦ 抑郁障碍、分裂情感障碍或曾被诊断为其他精神障碍。退出标准：① 要求提前退出研究；② 病情变化需要调整抗精神病药物种类或剂量；③ 不能耐受研究，出现严重不良反应。

在本研究中，入组患者按照随机数字表法分为研究组和对照组，对照组共 32 例患者，脱落 2 例，最终完成 30 例，其中男 18 例，女 12 例；平均年龄(43.13 ± 10.41)岁；平均病程(22.25 ± 6.21)年；入组前 5 例患者应用一种抗精神病药物，25 例患者应用两种抗精神病药物联合治疗，折合氯丙嗪剂量平均(415.25 ± 179.09) mg/d。研究组 32 例，脱落 2 例，完成 30 例，其中男 20 例，女 10 例；平均年龄(44.47 ± 9.62)岁；平均病程(21.15 ± 6.64)年；入组前 8 例患者应用一种抗精神病药物，22 例患者应用两种抗精神病药物联合治疗，折合氯丙嗪剂量平均(412.83 ± 198.79) mg/d。在上述各项比较中，两组之间没有明显的统计学差异($P > 0.05$)。本研究通过淄博市精神卫生中心医学伦理委员会审核批准。

2.2. 方法

2.2.1. 给药方法

在原抗精神病药物基础上，研究组加用美金刚，第一周 10 mg/d，第二周加量至 20 mg/d，对照组选用与美金刚外观、数量相同的安慰剂，共治疗 12 周。研究期间禁止更改药物剂量和治疗方案。

2.2.2. 评估工具

由经过培训的专业人员分别在治疗前及治疗第 4、8、12 周末使用 SANS、PANSS、简易智力状态检查量表(MMSE)及不良反应量表(TESS)评定疗效及药物副反应，并同步检测血常规、血生化及心电图等。

2.2.3. 统计学方法

入组病例均采用符合方案集分析，使用 SPSS26.0 统计软件对所有数据进行处理，采用重复测量方差分析或 t 检验用来分析计量资料并采用 χ^2 检验来分析计数资料和分类变量。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组 SANS 评分比较

统计分析结果显示，两组患者治疗前 SANS 总分和各分量表的综合评价分没有显著差异($P > 0.05$)。与治疗前相比，研究组 SANS 总分、思维贫乏分量表及注意障碍分量表综合评价分从第 8 周末开始降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)；与对照组相比，研究组 SANS 总分、思维贫乏分量表及注意障碍分量表综合评价分在第 12 周末均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。重复测量方差分析显示，两组患者 SANS 总分、思维贫乏分量表及注意障碍分量表综合评价分具有交互效应(P 均 < 0.05)，差异均具有统计学意义。见表 1。

Table 1. The comparison of SANS scores at each treatment point between the two groups ($\bar{x} \pm s$)**表 1.** 两组各治疗点 SANS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别时间	SANS 总分	情感平淡 总评	思维贫乏总评	意志缺乏 总评	兴趣/社交 缺乏总评	注意障碍总评
对照组(n = 30) 治疗前	65.20 ± 2.60	3.47 ± 0.73	3.10 ± 0.80	2.70 ± 0.75	2.60 ± 0.77	2.80 ± 0.85
治疗 4 周	65.17 ± 2.61	3.40 ± 0.72	3.10 ± 0.76	2.80 ± 0.76	2.73 ± 0.83	2.83 ± 0.79
治疗 8 周	64.40 ± 2.64	3.47 ± 0.73	3.10 ± 0.71	2.73 ± 0.74	2.53 ± 0.82	2.77 ± 0.73
治疗 12 周	64.67 ± 2.65	3.47 ± 0.63	3.17 ± 0.75	2.73 ± 0.83	2.53 ± 0.78	2.90 ± 0.85
研究组(n = 30) 治疗前	64.87 ± 3.24	3.20 ± 0.85	3.03 ± 0.89	2.70 ± 0.92	2.63 ± 0.96	2.73 ± 0.79
治疗 4 周	64.73 ± 3.19	3.20 ± 0.85	2.97 ± 0.89	2.67 ± 0.88	2.67 ± 0.92	2.77 ± 0.77
治疗 8 周	61.27 ± 3.13 ^{##}	3.13 ± 0.73	2.90 ± 0.85 [#]	2.60 ± 0.77	2.70 ± 0.88	2.57 ± 0.73 [#]
治疗 12 周	56.40 ± 3.04 ^{##△}	3.13 ± 0.82	2.47 ± 0.82 ^{##△△}	2.60 ± 0.77	2.63 ± 0.77	1.93 ± 0.45 ^{##△△}
F 值(时间)	134.80 [*]	0.15	5.37 [*]	0.46	1.18	9.99 [*]
F 值(组别)	0.55	2.44	2.05	0.27	0.08	3.67
F 值(交互)	102.76 [*]	0.54	8.96 [*]	0.50	1.18	15.53 [*]

注: 重复测量方差分析, * $P < 0.05$; 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与治疗前比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$ 。

3.2. 两组 PANSS 评分比较

结果显示, 两组治疗前 PANSS 总分及各分量表总分在统计学上没有明显差异($P > 0.05$)。与治疗前相比, 研究组 PANSS 总分及阴性因子总分、一般精神病理因子总分从第 8 周末开始降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与对照组相比, 研究组 PANSS 总分及阴性因子总分在第 12 周末降低($P < 0.05$)。重复测量方差分析显示, 两组中 PANSS 总分及阴性因子总分、一般精神病理因子总分均具有交互效应($P < 0.05$), 差异均有统计学意义。见表 2。

Table 2. Comparison of PANSS subscale and MMSE scale scores at each treatment point between the two groups ($\bar{x} \pm s$)**表 2.** 两组各治疗点 PANSS 各分量表及 MMSE 量评分比较($\bar{x} \pm s$)

	PANSS 量表总分	阳性量表阴性量表		一般精神病理量表	MMSE 得分
对照组(n = 30) 治疗前	96.27 ± 11.20	18.37 ± 3.11	30.07 ± 6.58	48.17 ± 9.75	20.13 ± 6.73
治疗 4 周	96.40 ± 11.72	18.50 ± 3.34	30.00 ± 6.51	47.90 ± 9.93	20.13 ± 6.73
治疗 8 周	95.90 ± 11.87	18.53 ± 3.10	29.67 ± 6.73 [#]	47.70 ± 10.15	20.47 ± 6.47 [#]
治疗 12 周	95.67 ± 12.11	18.23 ± 3.06	29.77 ± 6.83	47.60 ± 10.28	20.60 ± 6.18 [#]
研究组(n = 30) 治疗前	96.97 ± 13.24	18.60 ± 3.34	29.90 ± 7.49	48.47 ± 8.32	18.47 ± 7.43
治疗 4 周	97.07 ± 13.11	18.87 ± 3.50	29.77 ± 7.46	48.43 ± 8.28	18.87 ± 7.18
治疗 8 周	94.97 ± 13.13 ^{##}	18.77 ± 3.38	28.17 ± 7.25 ^{##}	48.07 ± 8.07 [#]	20.40 ± 6.90 ^{##}

Continued

治疗 12 周	88.00 ± 12.05 ^{##} _△	18.43 ± 3.35	24.40 ± 6.44 ^{##} _△	45.17 ± 7.82 ^{##}	24.23 ± 4.75 ^{##} _△
F 值(时间)	207.55 [*]	2.55	128.73 [*]	59.36 [*]	82.37 [*]
F 值(组别)	0.33	0.10	1.05	0.02	0.01
F 值(交互)	156.61 [*]	0.13	106.41 [*]	37.97 [*]	59.16 [*]

注：重复测量方差分析，^{*} $P < 0.05$ ；与对照组比较，_△ $P < 0.05$ ，^{△△} $P < 0.01$ ；与治疗前比较，[#] $P < 0.05$ ，^{##} $P < 0.01$ 。

3.3. 两组 MMSE 评分比较及安全性评估

两组患者 MMSE 评分治疗前对比差异无统计学意义($P > 0.05$)，研究组 MMSE 评分自第 8 周开始高于治疗前($P < 0.01$)，研究组 MMSE 评分在第 12 周末高于对照组($P < 0.05$)，差异有统计学意义，重复测量方差分析示两组 MMSE 总分具有交互效应($P < 0.05$) (见表 2)。研究过程中主要的药物不良反应发生例数：研究组失眠 4 例、头晕 3 例、恶心 2 例及头痛 1 例等；对照组失眠 3 例、头晕 4 例、恶心 3 例及头痛 2 例。总的药物不良反应发生率：研究组(20%)，对照组(23.3%)。两组间不良反应均无统计学差异($P > 0.05$)，治疗前及治疗后研究组与对照组 TESS 评分均无统计学差异($P > 0.05$)。

4. 讨论

临床上常用的抗精神病药物对精神分裂症阴性症状的疗效尚不理想。谷氨酸假说认为 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体的功能在精神分裂症中受到损害，谷氨酸对 NMDA 受体的过度刺激会导致细胞内的钙，一氧化氮和催化酶升高，增加蛋白酶的活性，导致神经元损伤和细胞死亡。谷氨酸假说激发了针对 NMDA 受体的开发新治疗方案的努力，美金刚是被批准用于治疗阿尔茨海默病的非选择性 NMDA 受体拮抗剂，被考虑作为治疗精神分裂症的潜在药物[4]。

国外有多项研究指出美金刚对治疗精神分裂症有增效作用，可以改善精神分裂症患者的阴性症状、阳性症状及整体症状等[4]-[9]。但有 meta 分析显示，美金刚辅助治疗可以改善阴性症状，在阳性症状方面没有增效作用[10]。也有结果不一致的研究[11] [12]，显示美金刚对改善精神分裂症阴性症状没有帮助，可能与样本量过小及研究时间过短有关。国内有两项研究均指出，美金刚联合氯氮平可以改善阴性症状及认知功能[13] [14]，近期一项研究显示，小剂量美金刚联合奥氮平治疗精神分裂症患者可以显著改善患者的认知功能[15]。有研究发现美金刚辅助治疗可以改善患者的听觉信息处理能力以达到改善症状的目的[16]，也有研究发现美金刚可以改善精神分裂症患者的皮质兴奋和抑制平衡异常[17]。但既往关于美金刚治疗阴性症状的研究均采用 PANSS 阴性症状总分作为评估结果，并没有对阴性症状各因子进行探讨。

本研究结果表明联用美金刚对治疗精神分裂症阴性症状有增效作用，安全性好，且对美金刚改善阴性症状的具体因子进行了分析。研究结果显示对改善精神分裂症思维贫乏和注意障碍的阴性症状有较好的效果，也可以帮助改善精神分裂症患者的认知功能，而在阳性症状方面并没有明显的改善，为美金刚辅助治疗改善阴性症状提供了新的依据。

本研究存在一定局限性，首先，本研究未限定抗精神病药，部分药物可能会对美金刚的增效作用产生影响；其次，本研究样本量较小，研究时间较短，未对后期治疗效果定期随访，今后仍需更多的、更全面的临床研究加以验证。

致 谢

感谢所有参加本研究的人员对工作的支持，感谢孙平老师的耐心指导。

参考文献

- [1] Wu, Q., Wang, X., Wang, Y., *et al.* (2021) Developments in Biological Mechanisms and Treatments for Negative Symptoms and Cognitive Dysfunction of Schizophrenia. *Neuroscience Bulletin*, **37**, 1609-1624. <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00740-6>
- [2] Galderisi, S., Mucci, A., Buchanan, R.W., *et al.* (2018) Negative Symptoms of Schizophrenia: New Developments and Unanswered Research Questions. *The Lancet Psychiatry*, **5**, 664-677. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30050-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30050-6)
- [3] Correll, C.U. and Schooler, N.R. (2020) Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **16**, 519-534. <https://doi.org/10.2147/NDT.S225643>
- [4] Mazinani, R., Nejati, S. and Khodaei, M. (2017) Effects of Memantine Added to Risperidone on the Symptoms of Schizophrenia: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Psychiatry Research*, **247**, 291-295. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.09.028>
- [5] Ghaleiha, A., Entezari, N., Modabbernia, A., *et al.* (2013) Memantine Add-On in Moderate to Severe Obsessive-Compulsive Disorder: Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Journal of Psychiatric Research*, **47**, 175-180. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychi.2012.09.015>
- [6] Kishi, T., Matsuda, Y. and Iwata, N. (2017) Memantine Add-On to Antipsychotic Treatment for Residual Negative and Cognitive Symptoms of Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Psychopharmacology (Berl)*, **234**, 2113-2125. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4616-7>
- [7] Omranifard, V., Rajabi, F., Mohammadian-Sichani, M., *et al.* (2015) The Effect of Add-On Memantine on Global Function and Quality of Life in Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Controlled, Clinical Trial. *Advanced Biomedical Research*, **4**, 211.
- [8] Veerman, S.R., Schulte, P.F., Deijen, J.B., *et al.* (2017) Adjunctive Memantine in Clozapine-Treated Refractory Schizophrenia: An Open-Label 1-Year Extension Study. *Psychological Medicine*, **47**, 363-375. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002476>
- [9] Veerman, S.R., Schulte, P.F., Smith, J.D., *et al.* (2016) Memantine Augmentation in Clozapine-Refractory Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. *Psychological Medicine*, **46**, 1909-1921. <https://doi.org/10.1017/S0033291716000398>
- [10] Zheng, W., Li, X.H., Yang, X.H., *et al.* (2017) Adjunctive Memantine for Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Psychological Medicine*, **48**, 72-81. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001271>
- [11] Lee, J.G., Lee, S.W., Lee, B.J., *et al.* (2012) Adjunctive Memantine Therapy for Cognitive Impairment in Chronic Schizophrenia: A Placebo-Controlled Pilot Study. *Psychiatry Investigation*, **9**, 166-173. <https://doi.org/10.4306/pi.2012.9.2.166>
- [12] Lieberman, J.A., Papadakis, K., Csernansky, J., *et al.* (2009) A Randomized, Placebo-Controlled Study of Memantine as Adjunctive Treatment in Patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, **34**, 1322-1329. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.200>
- [13] 曹江, 边艳辉, 周佳男. 氯氮平合并美金刚治疗难治性精神分裂症的疗效[J]. 中国慢性病预防与控制, 2018, 26(10): 767-769.
- [14] 顾君, 吴越, 汤莉. 氯氮平联合美金刚治疗精神分裂症阴性症状对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2012, 22(4): 261-263.
- [15] 王增旋, 陈燕华, 张程赫. 小剂量盐酸美金刚联合奥氮平治疗精神分裂症患者的效果分析[J]. 中外医学研究, 2022, 20(16): 43-46.
- [16] Swerdlow, N.R., Bhakta, S.G., Talledo, J., *et al.* (2020) Memantine Effects on Auditory Discrimination and Training in Schizophrenia Patients. *Neuropsychopharmacology*, **45**, 2180-2188. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00865-8>
- [17] Molina, J.L., Voytek, B., Thomas, M.L., *et al.* (2020) Memantine Effects on Electroencephalographic Measures of Putative Excitatory/Inhibitory Balance in Schizophrenia. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, **5**, 562-568. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.02.004>