

塞来昔布联合阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效及其对患者血清炎症因子水平的影响

高泰嵩¹, 叶军英², 李宝玉¹, 刘妍²
(哈尔滨市第一专科医院, 1. 三病房; 2. MECT 科, 黑龙江 哈尔滨 150056)

【摘要】目的: 探讨塞来昔布联合阿立哌唑对精神分裂症的治疗效果及其对患者血清炎症因子水平的影响。**方法:** 选取 181 例精神分裂症患者为研究对象, 依据治疗方案不同分为对照组 ($n=91$) 与观察组 ($n=90$)。对照组患者予以阿立哌唑治疗; 观察组患者予以塞来昔布联合阿立哌唑治疗, 疗程均为 8 周。比较两组患者临床疗效、精神症状[阳性与阴性症状量表 (PANSS) 评分]、认知功能[可重复成套神经心理状态测量 (RBANS) 评分]、炎症因子[白细胞介素 6 (IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]水平及不良反应发生情况。**结果:** 观察组患者临床总有效率高于对照组 (94.44% vs. 76.67%, $P<0.05$)。治疗后, 相较于对照组, 观察组患者阳性因子评分、阴性因子评分和 PANSS 总分均更低 ($P<0.05$); RBANS 评分更高 ($P<0.05$); 血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平更低 ($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率无统计学差异 ($P>0.05$)。**结论:** 塞来昔布联合阿立哌唑治疗精神分裂症能够改善患者精神症状和认知功能, 提高疗效的机制可能与降低炎症水平有关。

【关键词】 精神分裂症; 塞来昔布; 阿立哌唑; 认知功能; 炎症因子
【中图分类号】 R749.3 **【文献标志码】** A

Efficacy of celecoxib combined with aripiprazole in the treatment of schizophrenia and its effect on serum inflammatory factor levels

GAO Tai-song¹, YE Jun-ying², LI Bao-yu¹, LIU Yan²
(1. Ward III; 2. Department of MECT, Harbin First Specialized Hospital, Harbin 150056, Heilongjiang, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy of celecoxib combined with aripiprazole in the treatment of schizophrenia and its effect on serum inflammatory factor levels. **Methods:** 181 patients with schizophrenia were divided into control group ($n=91$) and observation group ($n=90$) according to different treatment methods. The control group was treated with aripiprazole and the observation group was treated with celecoxib combined with aripiprazole for a course of 8 weeks. Before and after treatment, the patients were assessed with Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), and the levels of serum interleukin-6 (IL-6), IL-1 β and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected. The efficacy and adverse reactions of the two groups were compared. **Results:** Compared with the control group, the total effective rate of the observation group was higher (94.44% vs. 76.67%, $P<0.05$). After treatment, compared with the control group, the positive factor score, negative factor score and PANSS total score of the observation group were lower ($P<0.05$), and the RBANS score of the observation group was higher ($P<0.05$). After treatment, the observation group had lower serum IL-6, IL-1 β and TNF- α levels than the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Celecoxib combined with aripiprazole in the treatment of schizophrenia can improve the mental symptoms and cognitive function of patients, and the mechanism of improving the curative effect may be related to the reduction of inflammation level.

【Key words】 Schizophrenia; Celecoxib; Aripiprazole; Cognitive function; Inflammatory factors

精神分裂症是常见的慢性精神障碍疾病, 可引起幻觉、妄想和思维、情感能力退化等。该病的终生患病率在全球为 0.30%~0.66%, 复发率及致残率高, 给家庭及社会造成沉重负担^[1]。抗精神病药是精神分裂症的主要治疗手段, 通常推荐单药使用, 其中阿

立哌唑作为非典型抗精神病药物, 在临床有着广泛应用, 但疗效有限, 且增加剂量或联用其他抗精神病药物不良反应明显^[2]。因此, 探寻安全有效的辅助治疗手段有着重要意义。研究^[3-4]表明, 免疫炎症失衡参与了精神分裂症的病理机制, 且与治疗反应密切关

联,故抗炎药物被认为对精神分裂症有辅助治疗价值,并被积极探索。塞来昔布是一种非甾体抗炎药,可通过阻断环氧合酶 2(COX-2)而使炎性介质合成抑制,产生抗炎功效。有研究^[5-6]发现,塞来昔布对精神分裂症患者精神症状有改善作用,但疗效仍有争议。本研究旨在探讨塞来昔布联合阿立哌唑对精神分裂症的治疗效果对患者血清炎症因子水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 7 月至 2024 年 6 月哈尔滨市第一

专科医院收治的 181 例精神分裂症患者为研究对象,依据治疗方案不同分为对照组($n=91$)与观察组($n=90$)。本研究经医院伦理委员会批准,患者家属知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)参照指南^[7],诊断为精神分裂症;(2)阳性与阴性症状量表(PANSS)评分 >60 分;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)近 2 周内未进行相关治疗。排除标准:(1)器质性精神疾病;(2)同时患有其它精神疾病;(3)严重心肝肾功能不全;(4)近 2 周内有使用过抗炎药物;(5)过敏体质;(6)孕妇或哺乳期妇女。

表 1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x}\pm s,n(\%)]$

组别	性别		年龄(岁)	病程(月)	体质量指数(kg/m ²)	受教育年限(年)	PANSS 评分(分)
	男	女					
观察组($n=90$)	51(56.67)	39(43.33)	32.45 $\pm$ 8.14	14.36 $\pm$ 3.15	23.87 $\pm$ 3.68	12.21 $\pm$ 2.68	89.46 $\pm$ 10.25
对照组($n=91$)	55(60.44)	36(39.56)	31.26 $\pm$ 7.45	13.78 $\pm$ 3.27	23.46 $\pm$ 3.25	12.47 $\pm$ 2.57	88.79 $\pm$ 9.92
t/χ^2 值	0.265		1.026	1.215	0.795	0.666	0.447
P 值	0.606		0.306	0.226	0.428	0.506	0.656

1.2 方法

对照组患者予以阿立哌唑片(厂家为浙江大冢制药有限公司)口服治疗,10 mg/次,1 次/d,2 周后可将剂量逐渐增大,最大不超过 30 mg。观察组患者在服用阿立哌唑(方法同对照组)基础上,另予以塞来昔布胶囊(四川国为制药有限公司)口服治疗,200 mg/d。两组患者均连续治疗 8 周。

1.3 观察指标

(1)临床疗效^[8]:PANSS 评分下降率 $\geq 75\%$ 为治愈; $50\%\leq$ PANSS 评分下降率 $<75\%$ 为显效; $25\%\leq$ PANSS 评分下降率 $<50\%$ 为有效;PANSS 评分下降率 $<25\%$ 为无效。总有效率=治愈率+显效率+有效率。(2)精神症状:治疗前及治疗 8 周后采用 PANSS 评分^[9]评估,包括阳性因子、阴性因子及一般精神病理三个维度,评分越高,则相应症状越严重。(3)认知功能:治疗前及治疗 8 周后采用可重复成套神经心理状态测量(RBANS)^[10]评分评估,包括记忆(即刻、延迟)、注意力、空间和言语等内容,评分越高,提示认知功能越好。(4)炎症因子水平:采集患者空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心,采用酶联免疫吸附法测定白细胞介素 6(IL-6)、IL-1 β 、肿

瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。(5)不良反应发生情况:包括便秘、腹泻、恶心呕吐、头晕、嗜睡等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=11.508,P=0.001$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=90$)	6(6.67)	54(60.00)	25(27.78)	5(5.56)	85(94.44)
对照组($n=91$)	3(3.30)	43(47.25)	23(25.56)	21(23.33)	69(76.67)

2.2 两组患者精神症状比较

治疗 8 周后,两组患者阳性因子及阴性因子评分、PANSS 总分均下降($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者精神症状比较 $(\bar{x}\pm s,分)$

组别	阳性因子		阴性因子		一般精神病理		PANSS 总分	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组($n=90$)	20.34 $\pm$ 4.78	14.25 $\pm$ 4.45 ^①	23.76 $\pm$ 5.06	15.36 $\pm$ 4.78 ^①	45.36 $\pm$ 6.41	26.54 $\pm$ 5.62 ^①	89.46 $\pm$ 10.25	56.15 $\pm$ 9.65 ^①
对照组($n=91$)	20.25 $\pm$ 5.11	16.47 $\pm$ 4.62 ^①	23.42 $\pm$ 4.89	18.68 $\pm$ 4.21 ^①	45.12 $\pm$ 5.98	26.32 $\pm$ 5.38 ^①	88.79 $\pm$ 9.92	61.47 $\pm$ 10.11 ^①
t 值	0.122	3.292	0.460	4.960	0.260	0.269	0.447	3.621
P 值	0.903	0.001	0.646	<0.001	0.795	0.788	0.656	<0.001

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者认知功能比较

治疗 8 周后,两组患者 RBANS 评分均升高($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者炎症因子水平比较

治疗 8 周后,两组患者血清 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平均下降($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 5。

表 4 两组患者认知功能比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	RBANS 评分	
	治疗前	治疗 8 周后
观察组($n=90$)	79.35 $\pm$ 9.46	90.24 $\pm$ 10.36 ^①
对照组($n=91$)	80.12 $\pm$ 10.39	86.69 $\pm$ 11.43 ^①
t 值	0.521	2.189
P 值	0.603	0.030

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

表 5 两组血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	IL-6		IL-1 β		TNF- α	
	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后
观察组($n=90$)	41.25 $\pm$ 10.34	30.34 $\pm$ 8.25 ^①	38.46 $\pm$ 11.22	24.65 $\pm$ 9.12 ^①	48.31 $\pm$ 12.76	36.75 $\pm$ 13.27 ^①
对照组($n=91$)	40.37 $\pm$ 9.67	34.51 $\pm$ 7.92 ^①	37.59 $\pm$ 10.63	29.18 $\pm$ 8.74 ^①	47.69 $\pm$ 11.45	40.91 $\pm$ 11.89 ^①
t 值	0.591	3.469	0.536	3.412	0.344	2.222
P 值	0.555	0.001	0.593	0.001	0.731	0.028

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者发生率总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.218$, $P=0.640$)。见表 6。

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[$n(\%)$]

组别	便秘	腹泻	恶心呕吐	头晕	嗜睡	合计
观察组($n=90$)	3(3.33)	3(3.33)	4(4.44)	1(1.11)	2(2.22)	13(14.43)
对照组($n=91$)	4(4.40)	2(2.20)	2(2.20)	2(2.20)	1(1.10)	11(12.10)

3 讨论

目前,临床以使用抗精神病药来缓解患者精神症状为主要原则,其中阿立哌唑作为新型抗精神病药物,能够通过调节多巴胺受体,阻断 5-羟色胺 2A 受体,有效缓解患者精神症状,临床应用广泛,但单一用药的疗效有限,甚至对部分患者无效^[11]。因此,寻找能够改善患者症状的安全有效措施是临床研究的热点。本研究发现,塞来昔布辅助使用对精神分裂症有效,可改善患者阳性症状和阴性症状。

精神分裂症的发病机制尚未完全清楚,有证据表明,免疫炎症反应与精神分裂症的发病密切相关。免疫失衡可通过损害胶质细胞的神经营养功能、抑制神经元增殖等方式诱发精神症状或使患者症状加重;另外,小胶质细胞异常活化可造成多巴胺能神经传导功能的损害^[12],这一免疫炎症假说为精神分裂症的治疗提供了新的方向。研究^[13]证实,抗炎药物辅助使用对精神分裂症患者有益。塞来昔布是临床上应用普遍的非甾体抗炎药,属于 COX-2 抑制剂,其在精神分裂症上的作用机制涉及多个方面,如抑

制促炎前列腺素的产生,调控细胞因子的表达,以及纠正免疫应答失衡等^[5]。同时,塞来昔布还能够通过抑制 N-甲基-D-天冬氨酸受体所致的神经毒性,从而产生神经保护作用,这是其治疗精神分裂症的非免疫调节机制^[14]。关于塞来昔布辅助治疗精神分裂症,在欧洲人群^[14]和亚洲人群^[15]中均验证了其有效性。虽然较多研究得出塞来昔布对精神分裂症有治疗价值的结论,但也有一些研究^[16]认为该药对患者精神症状无改善作用。本研究发现,治疗后,观察组较对照组 PANSS 阳性因子、阴性因子评分及总分均更低($P<0.05$),且观察组获得了更高的总有效率($P<0.05$),表明塞来昔布联合阿立哌唑治疗能够改善精神分裂症精神症状,提高疗效。

本研究结果显示,观察组患者治疗后有更高的 RBANS 评分($P<0.05$),表明塞来昔布联合阿立哌唑能够改善患者认知功能,与史晗^[17]报道塞来昔布辅助使用能够改善精神分裂症患者认知功能的结论相似。塞来昔布能够抑制小胶质细胞活化,对多巴胺能神经元变性有保护作用,故而可发挥改善认知功能的效果^[18]。

炎症细胞因子表达失衡参与了精神分裂症的病理改变,炎症损伤是造成情感障碍以及认知损害的重要机制^[19]。研究^[20]表明,精神分裂症患者外周血 IL-6、IL-1 β 等促炎因子水平增高与精神症状和认知功能障碍紧密关联。有研究^[21]发现,TNF- α 水平与精神分裂症阴性症状相关。一项 Meta 分析^[22]显示,患者在经抗精神病药物治疗后血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子水平会出现下降,本研究结果与之一致。本研究还显示,塞来昔布联合阿立哌

唑能够进一步降低患者血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平,减轻炎症反应,可能是其改善患者精神症状和认知的作用机制之一。安全性上,本研究观察组患者不良反应相比对照组未增加($P>0.05$),说明塞来昔布的使用是安全的。

综上,在阿立哌唑基础上,联用塞来昔布治疗精神分裂症能够缓解患者精神症状,改善认知,减轻炎症可能为相关作用机制。

参考文献

[1] Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, *et al.* Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019[J]. *Molecular Psychiatry*, 2023, 28(12): 5319—5327.

[2] 赵雪, 袁铠, 禹顺英. 精神分裂症多药治疗现状[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2022, 48(1): 55—59.

[3] Sun HL, Bai W, Li XH, *et al.* Schizophrenia and inflammation research: a bibliometric analysis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 907851.

[4] Zheng W, Cai DB, Yang XH, *et al.* Adjunctive celecoxib for schizophrenia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials[J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2017, 92: 139—146.

[5] Akhondzadeh S, Tabatabaee M, Amini H, *et al.* Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial[J]. *Schizophrenia Research*, 2007, 90(1—3): 179—185.

[6] Çakici N, van Beveren NJM, Judge-Hundal G, *et al.* An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis [J]. *Psychological Medicine*, 2019, 49(14): 2307—2319.

[7] Valle R. Schizophrenia in ICD-11: comparison of ICD-10 and DSM-5[J]. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental (English Edition)*, 2020, 13(2): 95—104.

[8] Hasan A, Falkai P, Wobrock T, *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia - a short version for primary care[J]. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2017, 21(2): 82—90.

[9] 司天梅, 杨建中, 舒良, 等. 阳性和阴性症状量表(PANSS, 中文版)的信、效度研究[J]. *中国心理卫生杂志*, 2004, 18(1): 45—47.

[10] 杨贵刚, 田菊, 谭云龙, 等. 重复性成套神经心理状态测验在北京地区正常人群中的应用[J]. *中国心理卫生杂志*, 2010, 24

(12): 926—931.

[11] 惠玲利, 赵宏涛. 九味镇心颗粒联合阿立哌唑对精神分裂症氧化应激程度和内分泌激素水平的影响[J]. *贵州医药*, 2023, 47(3): 390—391.

[12] Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations [J]. *Schizophrenia Bulletin*, 2018, 44(5): 973—982.

[13] Cho M, Lee TY, Kwak YB, *et al.* Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials[J]. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2019, 53(8): 742—759.

[14] Laan W, Grobbee DE, Seltén JP, *et al.* Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2010, 71(5): 520—527.

[15] Zhang Y, Shi H, Yang G, *et al.* Associations between expression of indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme and inflammatory cytokines in patients with first-episode drug-naïve Schizophrenia[J]. *Translational Psychiatry*, 2021, 11: 595.

[16] Rapaport MH, Delrahim KK, Bresee CJ, *et al.* Celecoxib augmentation of continuously ill patients with schizophrenia[J]. *Biological Psychiatry*, 2005, 57(12): 1594—1596.

[17] 史哈. 塞来昔布联合利培酮治疗首发精神分裂症的临床疗效及血清炎症因子水平变化的随机、双盲、安慰剂对照研究[D]. 新乡: 新乡医学院, 2018.

[18] 任士卿, 张莉, 王彦永, 等. 塞来昔布对脂多糖诱导的多巴胺能神经元变性的保护作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2007, 9(7): 485—488.

[19] Jannati A, Oberman LM, Rotenberg A, *et al.* Assessing the mechanisms of brain plasticity by transcranial magnetic stimulation[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2023, 48(1): 191—208.

[20] Cheng X, Xie Y, Wang A, *et al.* Correlation between elevated serum interleukin-1 β , interleukin-16 levels and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia at different stages [J]. *BMC Psychiatry*, 2023, 23(1): 396.

[21] Goldsmith DR, Haroon E, Miller AH, *et al.* TNF- α and IL-6 are associated with the deficit syndrome and negative symptoms in patients with chronic schizophrenia[J]. *Schizophrenia Research*, 2018, 199: 281—284.

[22] Marcinowicz P, Więdołcha M, Zborowska N, *et al.* A meta-analysis of the influence of antipsychotics on cytokines levels in first episode psychosis[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(11): 2488.

(收稿日期: 2024—11—08 修回日期: 2025—04—06)