

儿童青少年精神分裂症患者联合用药合理性及其影响因素

赵永华 刘 音 陈长浩

【摘要】目的 调查儿童青少年精神分裂症患者联合用药的合理性,并分析其影响因素。**方法** 回顾性纳入2017年5月至2019年5月宿州市第二人民医院收治的120例儿童青少年精神分裂症患者,按照是否联合用药分为单一用药组($n=64$)与联合用药组($n=56$);以联合药物治疗疗效、适应症及不良反应(安全性)发生情况评判药物联合合理性;采用logistic回归方程分析主治医师选用联合用药及风险联用的影响因素。**结果** 120例患者中联合用药56例(46.67%),合理联用8例(14.29%),不合理联用27例(48.21%),风险联用21例(37.50%);logistic回归分析显示始发年龄($OR=0.482, 95\% CI: 0.311 \sim 0.896$)、住院次数($OR=1.295, 95\% CI: 1.085 \sim 1.583$)、住院天数($OR=1.137, 95\% CI: 1.022 \sim 1.279$)是主治医师选用联合用药的影响因素($P<0.05$);始发年龄($OR=0.031$)、住院次数($OR=1.597$)、住院天数($OR=1.867$)是不合理联用的影响因素($P<0.05$);始发年龄($OR=0.046$)、住院次数($OR=1.294$)、住院天数($OR=1.217$)、苯二氮卓类药物($OR=1.123$)是风险联用的影响因素($P<0.05$)。**结论** 儿童青少年精神分裂症患者联合用药的比例较高,合理联用处低水平。其中始发年龄、住院次数、住院天数是不合理联用的影响因素,始发年龄、住院次数、住院天数、苯二氮卓类药物是风险联用的影响因素。

【关键词】 儿童青少年;精神分裂症;抗精神病药;用药合理性;影响因素

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.10.003

Investigation on rationality of combined medication in children and adolescents with schizophrenia and analysis of its influencing factors

ZHAO Yonghua, LIU Yin, CHEN Changhao

Ward III, Suzhou Second People's Hospital, Suzhou 234000, China

【Abstract】Objective To investigate the rationality of combined medication in children and adolescents with schizophrenia, and to analyze its influencing factors. **Methods** A total of 120 children and adolescents with schizophrenia who were admitted to the Second People's Hospital of Suzhou City from May 2017 to May 2019 were retrospectively selected and divided into single drug group ($n=64$) and combined drug group ($n=56$) according to whether or not with use of combined drug. The rationality of the drug combination was judged by the

基金项目: 2021年度安徽省卫生健康委科研项目(项目编号:AHWJ2021a044)

作者单位: 234000 安徽宿州 宿州市第二人民医院三病区

- 阿扎胞苷治疗的骨髓增生异常综合征患者预后的相关性[J]. 临床血液学杂志, 2020, 249(3): 43-46.
- [11] 曾维斌, 刘少平, 许家健. 阿扎胞苷治疗老年中高危骨髓增生异常综合征的疗效和安全性分析[J]. 老年医学与保健, 2019, 12(6): 451-453.
- [12] 刘静, 贾晋松, 宫立众. 地西他滨联合半量CAG方案治疗骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多和急性髓系白血病伴骨髓增生异常相关改变[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(9): 734-738.
- [13] EFFICACE F, NISCOLA P, PATRIARCA A, et al. Pretreatment symptom prevalence in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) across all disease risk categories: analysis of 914 patients[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15): 182-185.
- [14] 杨倩, 聂淑敏, 李田兰. 中高危骨髓增生异常综合征转化为急性髓系白血病的高危因素[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 144(2): 212-220.
- [15] 周栋, 慕俐君, 张旗, 等. 133例老年大细胞性贫血的病因分析及实验室指标的诊断价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(1): 214-219.
- [16] 柳萍, 曹海武, 赵晓红. 血清铁蛋白水平评估急性髓性白血病患者病情的应用价值[J]. 江苏医药, 2019, 45(8): 808-810.
- [17] 韩颖, 张晋, 季静, 等. 骨髓增生异常综合征患者SHP-1基因甲基化和STAT3磷酸化与预后的关系[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(36): 2811-2815.
- [18] 邓春阳, 陈双, 江明, 等. p15和SOCS1基因甲基化在骨髓增生异常综合征患者中的表达及其临床意义[J]. 中华全科医学, 2018, 16(5): 712-715.

(2021-09-27收稿)

(本文编校:刘菲,胡欣)

therapeutic efficacy, indications and adverse reactions (safety) of the combination drug. Logistic regression equation was used to analyze the influencing factors of the attending physicians' choice of the combination drug and the risk combination. **Results** Among the 120 patients, 56 cases (46.67%) received combined medication, with 8 cases (14.29%) of reasonable combination, 27 cases (48.21%) of unreasonable combination, and 21 cases (37.50%) of risk combination. Logistic regression analysis showed that the age of onset ($OR = 0.482$, 95% CI: $0.311 \sim 0.896$), the number of hospitalizations ($OR = 1.295$, 95% CI: $1.085 \sim 1.583$), and the days of hospitalization ($OR = 1.137$, 95% CI: $1.022 \sim 1.279$) were the attending physicians' influencing factors of combined drug use in health care ($P < 0.05$); age of onset ($OR = 0.031$), hospitalization times ($OR = 1.597$), and hospitalization days ($OR = 1.867$) were the influencing factors for unreasonable combination therapy ($P < 0.05$); Onset age ($OR = 0.046$), number of hospitalizations ($OR = 1.294$), length of hospital stay ($OR = 1.217$), and benzodiazepines ($OR = 1.123$) were the influencing factors of risk combination ($P < 0.05$). **Conclusions** The proportion of combined drug use in children and adolescents with schizophrenia is high, but the level of reasonable combined use is low. Among them, the age of onset, the number of hospitalizations, and the number of days of hospitalization are the influencing factors for unreasonable combined use.

[Key words] Children and adolescents; Schizophrenia; Antipsychotics; Rationality of drug use; Influencing factors

精神分裂症是临床常见的精神疾病,多起病于青少年,以感知、思维、情感、行为等障碍和精神活动的不协调为主要临床表现^[1-3]。目前,药物治疗仍是精神分裂症治疗的首选,并以精神分裂症防治指南为指导,建议优先采用一种抗精神药物单一治疗,但在临床实际应用过程中,多数临床医生考虑到治疗疗效及疗程问题,多采用多种抗精神药物联合应用治疗^[4-5]。然而证据显示,联合用药虽可以取得更快的治疗效果^[6],但可能增加患者不良反应的风险,并不推荐用于精神科的常规治疗。另外,部分联合用药使用时机不恰当,会降低疗效,增加药物不良反应^[7]。目前,国内对联联合用药的机制及其合理性的研究较少,且结果并不统一。基于此,本研究通过调查儿童青少年精神分裂症患者联合用药情况及联合用药合理性,并探讨联合用药及联合用药合理的影响因素,为临床合理用药及医疗质量的提升提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2017年5月至2019年5月宿州市第二人民医院收治的120例精神分裂症儿童青少年患者的临床资料,按照是否联合用药分为单一用药组($n = 64$)与联合用药组($n = 56$)。单一用药组男性34例,女性30例;年龄11~18岁,平均(13.47 ± 2.26)岁;病程22~34月,平均(28.55 ± 4.37)月。联合用药组男性36例,女性20例;年龄11~18岁,平均(13.58 ± 2.70)岁;病程36~53月,平均(44.90 ± 7.58)月。纳入标准:①符合《国际疾病分类手册(第十版)ICD-10精神与行为障碍分类》中关于精神分裂症的诊断标准;②年龄 ≤ 18 岁;排除标准:①合并恶性肿

瘤、感染、严重心脑血管疾病、肝肾功能不全等;②临床资料不完整;③近3个月使用共电休克疗法、抗精神病药物;④对抗精神病药物过敏者。本研究经过我院医学伦理委员会的审批(伦理审批文件号:SZEYLL202106)。

1.2 方法

1.2.1 调查方法 在患者就诊或入院时收集患者基本资料(年龄、性别、病程、文化程度);查询住院病例对患者的用药情况、不良反应发生率(头晕、乏力、心跳过速、便秘、流涎、血糖增高、体质量增加)进行统计分析。不良反应发生率 = 不良反应发生例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.2.2 评判方法 从治疗疗效、适应症及不良反应(安全性)发生情况对联联合用药合理性进行判定。以《精神分裂症防治指南》^[8]中治疗的证据分级标准与推荐分级标准为依据,将推荐分级标准中A级(1级证据+临床支持,疗效与安全性评价的平衡)、B级(3级或以上的证据+临床支持,疗效和安全性评价平衡)定义为合理联用,C级(4级或以上证据+临床支持,疗效和安全性评价不平衡)定义为不合理联用,D级(1级或2级证据但缺乏疗效)定义为风险联用。

1.3 统计学方法 利用EpiData 3.0软件进行数据录入,采用双人录入并进行一致性检验。采用SPSS 20.0软件进行数据处理,计量资料采用Kolomogorov-Smirnov检验进行正态性检验,符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的使用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,使用 U 检验;计数资料采用例和率表示,采用 χ^2 检验;等级资料使用秩和检验;多因素分析采用logistic回归处理;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 联合用药合理性结果 120 例患者中,64 例(53.33%)患者为单一用药,56 例(46.67%)患者为联合用药。56 例联合用药患者中,39 例(69.64%)患者为二联用药,17 例(30.36%)患者为三联及以上联合用药;8 例(14.29%)患者为合理联用,27 例(48.21%)患者为不合理联用,21 例(37.50%)患者为风险联用。

2.2 两组患者不良反应的比较 单一用药组共发生不良反应 15 例(23.44%),包括头晕 2 例、乏力 2 例、心跳过速 2 例、便秘 2 例、流涎 2 例、血糖增高 2 例、体

质量增加 3 例;联合用药组共发生不良反应 28 例(50.00%),包括头晕 3 例、乏力 3 例、心跳过速 3 例、便秘 4 例、流涎 4 例、血糖增高 3 例、体质量增加 4 例;联合用药组的不良反应发生率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 12.472, P < 0.001$)。

2.3 主治医生选用联合用药影响因素的单因素分析 单一用药组与联合用药组的始发年龄、总病程、住院次数、住院天数比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。单一用药组与联合用药组的其他因素比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 主治医生选用联合用药影响因素的单因素分析

项目	单一用药组($n = 64$)	联合用药组($n = 56$)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女,例)	34/30	36/20	1.255	0.218
年龄(岁)	13.47 $\pm$ 2.26	13.58 $\pm$ 2.70	0.429	0.571
一级亲属家族史[例(%)]			1.122	0.289
有	9(14.06)	12(21.43)		
无	55(85.94)	44(78.57)		
始发年龄(岁)	10.60 $\pm$ 1.44	6.84 $\pm$ 0.72	4.803	<0.001
总病程(月)	28.55 $\pm$ 4.37	44.90 $\pm$ 7.58	12.617	<0.001
住院次数(次)	2.65 $\pm$ 1.10	5.77 $\pm$ 2.26	3.319	<0.001
住院天数(d)	30.60 $\pm$ 7.21	48.50 $\pm$ 11.22	5.625	<0.001
苯二氮卓类药物[例(%)]			1.146	0.277
有	36(56.25)	26(46.29)		
无	28(43.75)	30(53.57)		

2.4 主治医生选用联合用药影响因素的多因素分析 以始发年龄、总病程、住院次数、住院天数为自变量,以联合用药为因变量,赋值见表 2。进行多因素 logistic 回归分析,结果显示:始发年龄($OR = 0.482, 95\% CI: 0.311 \sim 0.896$)、住院次数($OR = 1.295, 95\% CI: 1.085 \sim 1.583$)、住院天数($OR = 1.137, 95\% CI: 1.022 \sim 1.279$)是联合用药的影响因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 赋值表

因素	符号	赋值
是否联合用药	Y	是 = 1, 否 = 0
始发年龄	X1	连续变量
总病程	X2	连续变量
住院次数	X3	连续变量
住院天数	X4	连续变量

表 3 主治医生选用联合用药影响因素的多因素分析

影响因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
始发年龄	-0.670	0.268	5.772	<0.001	0.482	0.311 $\sim$ 0.896
总病程	0.004	0.005	0.472	0.528	1.006	0.974 $\sim$ 1.102
住院次数	0.281	0.102	7.513	<0.001	1.295	1.085 $\sim$ 1.583
住院天数	0.143	0.063	6.244	<0.001	1.137	1.022 $\sim$ 1.279
常数	-13.043	6.809	5.836	0.015		

2.5 不合理联用影响因素的多因素分析 56 例联合用药患者中,8 例患者为合理联用为合理组,27 例患者为不合理联用为不合理组,21 例患者为风险联用为风险组。单因素分析显示合理组始发年龄大于不合理

组,住院天数及住院次数合理组均低于不合理组($P < 0.05$),多因素分析显示始发年龄($OR = 0.031$)、住院次数($OR = 1.597$)、住院天数($OR = 1.867$)是不合理联用的影响因素($P < 0.05$)。见表 4。

表4 不合理联用影响因素分析

影响因素	单因素分析			多因素分析		
	回归系数	P 值	OR 值(95% CI)	回归系数	P 值	OR 值(95% CI)
性别(男/女,例)	-0.223	0.782	0.800(0.165 ~ 3.885)			
年龄(岁)	-0.096	0.631	0.909(0.615 ~ 1.343)			
一级亲属家族史[例(%)]	-0.134	0.914	0.875(0.078 ~ 9.788)			
始发年龄(岁)	-2.290	0.008	0.101(0.019 ~ 0.543)	-3.471	0.017	0.031(0.001 ~ 0.394)
总病程(月)	0.130	0.061	1.139(0.994 ~ 1.304)			
住院次数(次)	0.384	0.047	1.468(1.127 ~ 1.638)	0.468	0.027	1.597(1.424 ~ 1.864)
住院天数(d)	0.198	0.021	1.219(1.030 ~ 1.444)	0.624	0.002	1.867(1.715 ~ 1.872)
苯二氮卓类药物(例)	0.585	0.479	1.795(0.356 ~ 9.054)			

2.6 风险联用影响因素的多因素分析 单因素分析 0.046)、住院次数($OR = 1.294$)、住院天数($OR = 1.217$)、苯二氮卓类药物($OR = 1.123$)是风险联用的影响因素($P < 0.05$)。见表5。

表5 风险联用影响因素分析

影响因素	单因素分析			多因素分析		
	回归系数	P 值	OR 值(95% CI)	回归系数	P 值	OR 值(95% CI)
性别(男/女,例)	0.095	0.909	1.100(0.216 ~ 5.609)			
年龄(岁)	0.021	0.897	1.021(0.73 ~ 1.404)			
一级亲属家属史[例(%)]	-0.305	0.815	0.737(0.057 ~ 9.457)			
始发年龄(岁)	-3.138	0.009	0.043(0.004 ~ 0.464)	-3.086	0.017	0.046(0.001 ~ 0.818)
总病程(月)	0.807	0.052	2.241(2.030 ~ 2.877)			
住院次数(次)	1.259	0.027	1.522(1.152 ~ 1.773)	1.416	0.049	1.294(0.507 ~ 1.390)
住院天数(d)	0.153	0.034	1.166(1.012 ~ 1.343)	0.017	0.196	1.217(1.148 ~ 1.320)
苯二氮卓类药物[例(%)]	1.958	0.033	1.183(1.172 ~ 1.793)	2.281	0.048	1.123(1.068 ~ 1.228)

3 讨论

以抗精神分裂防治指南为指导原则,建议优先采用单一用药,避免采用联合用药,只有在采用单一用药治疗无效,且明确采用联合用药有较好预后时,才可慎重使用联合用药,但近年来临床上采取联合用药的上升趋势越发明显,本研究选取的120例青少年精神分裂患者中,联合用药使用率为46.67%,表明治疗青少年精神分裂时采用联合用药的比例比较高,需要进行合理性及影响因素分析。

既往研究^[9]指出,苯二氮卓类药物使用是联合用药的影响因素,但本研究未得出相似结论,本研究结果显示两组患者苯二氮卓类药物使用无显著差异,可能的原因为纳入的样本量较小,还可能与《临床合理用药》等相关用药原则的出台及考虑到苯二氮卓类药物久服后依赖性和成瘾性的影响,临床苯二氮卓类药物使用相应减少有关。

本研究结果提示,住院时间长是联合用药的影响因素,陈健等^[10]学者也指出住院时间越长精神分裂症

患者接受联合用药风险越高。这与精神分裂患者住院治疗的药物治疗原则有关,精神分裂症急性期不同临床症状群为主的患者的药物及躯体治疗程序存在差异,但均分为2~3个步骤,首先选用典型或非典型抗精神病药治疗7~10 d,若第一步治疗无效后,考虑采用抗精神病药联合治疗或增效治疗如一种非典型药物合并一种典型药物或另一种非典型药物进行治疗,如第二步治疗无效,则需考虑是否联合电抽搐等治疗^[11-12]。因此,在治疗过程中患者住院时间越长,表明患者对单一抗精神病药物反应性越低,联合用药风险越高。

本研究结果提示,患者始发年龄越小,住院次数越多,患者联合用药风险越高。这与王倩等^[13]的研究一致。分析认为:虽关于精神分裂症起病因素尚未完全阐明,但最新研究^[14-16]认为该病是脑功能失调的一种神经发育性障碍,大脑神经发育障碍导致脑内存在微小的病理变化是发病的基础,精神病性症状性是发育早期病变直到发育晚期无法代偿时才表现出。因此,患者精神分裂症症状出现越早,患者神经发育性障碍

越明显,脑功能失调越严重,治疗后复发率更高,治疗药物选择较迟发性或首发患者更复杂。在本研究的分析中亦考虑了患者年龄与其起病年龄的相关性,故将就就诊时间与起病时间做差后产生变量病程放入模型中。多因素分析结果显示,病程长短与联合治疗无关。因此,患者起病年龄与联合用药的关系尚需进一步研究。

本研究中还分析了不合理联用、风险联用的影响因素,结果显示,不合理联用、风险联用影响因子为始发年龄、住院次数、住院天数,在风险联用影响因子中还包括苯二氮卓类药物应用。关于不合理联用、风险联用影响因子在苯二氮卓类药物应用中的差异,笔者认为:苯二氮卓类药物主要用作心理治疗(抗焦虑),但长期使用可引起躯体和心理依赖以及严重的戒断症状,增加患者自杀风险,导致患者原有症状再现、原有症状反跳、假性撤药症状以及真性撤药症状出现,增加患者改良电抽搐疗法、重复经颅磁刺激疗法等风险联用的机率^[17-20]。

综上所述,儿童青少年精神分裂症患者联合用药在临床比较常见,始发年龄、住院次数、住院天数对联合用药有明显的影响。应尽早建立系统的用药标准,规范治疗,提高诊疗水平。本研究亦存在局限性。本研究为横断面调查,仅仅2017年5月~2019年5月间收治的120例首次入住本院的儿童青少年精神分裂症患者的联合用药合理性进行了回顾性调查,未对患者进行长期追踪随访,同时,纳入的样本量较小,故无法据此进行因果推断。

参考文献

- [1] 段侠霞,贺瑞峰,张燕,等.阿立哌唑、奥氮平、利培酮治疗儿童青少年精神分裂症的效果比较[J].中国当代医药,2018,25(4):8-11.
- [2] 王传跃,陈晓岗.精神分裂症的预防与治疗[J].中华医学杂志,2018,98(29):2314-2316.
- [3] 闫俊娟,崔永华.北京安定医院住院儿童青少年精神疾病患者抗精神病药临床使用情况分析[J].临床精神医学杂志,2017,27(1):20-23.
- [4] 王倩,安序菊,殷爱华,等.儿童青少年与成人精神分裂症临床用药现状对比分析[J].精神医学杂志,2017,30(5):354-357.
- [5] 李士龙.阿立哌唑和奥氮平治疗青少年精神分裂症阳性

症状患者的疗效及对糖脂代谢的影响[J].临床医学,2020,40(3):105-107.

- [6] 王鸣华,张俊俊,李雪,等.不同年龄段住院精神分裂症患者用药合理性调查[J].临床心身疾病杂志,2020,26(6):146-148.
- [7] 武勇法,吕斌军,贺恩彪.齐拉西酮与利培酮治疗首发精神分裂症的疗效及不良反应分析[J].中国药物与临床,2019,19(13):2209-2210.
- [8] 舒良.精神分裂症防治指南[M].北京:北京大学医学出版社,2007.
- [9] 孙燕.儿童青少年精神分裂症临床特征研究及用药[J].国际医药卫生导报,2019,25(22):3813-3814.
- [10] 陈健,潘志清,蔡方校.单一与联合用药对首次复发精神分裂症患者持续用药时间的影响及停药原因分析[J].广东医科大学学报,2018,36(3):81-83.
- [11] 陈贵娥,吴燕娟,陈晓艳,等.精神分裂症住院患者用药情况分析[J].海峡药学,2020,32(2):194-195.
- [12] 李维辰,彭晶晶,谢红涛,等.364例精神分裂症住院患者用药分析[J].上海医药,2020,41(19):45-49.
- [13] 王倩.儿童青少年与成人精神分裂症临床用药现状对比分析[D].济南:山东大学,2018.
- [14] 雷超彬.住院精神分裂症患者抗精神病药联合治疗的现状调查及其影响因素的研究[D].广州:广州医科大学,2017.
- [15] 黄春艳,冯杏,刘燕,等.住院精神分裂症患者抗精神病药联合使用合理性调查及影响因素[J].齐鲁护理杂志,2019,25(21):96-98.
- [16] 陈健,潘志清,蔡方校,等.单一与联合用药对首次复发精神分裂症患者持续用药时间的影响及停药原因分析[J].广东医科大学学报,2018,36(3):308-310.
- [17] 戴晓燕,桂格莉.抗精神病药物单用与联用对首次复发精神分裂症患者持续用药时间的影响及停药原因分析[J].中国药业,2019,28(22):77-79.
- [18] 马显明,史欣慰,黄龙辉,等.住院精神分裂症患者840例用药情况调查[J].医学综述,2019,25(20):4152-4155,4160.
- [19] 陈小华.精神科住院精神分裂症病人药物应用调查[J].医药前沿,2020,10(1):236-237.
- [20] 陈晓兰.住院精神分裂症患者抗精神病药联合使用合理性分析[J].白求恩医学杂志,2019,17(4):362-364.

(2022-03-16收稿)

(本文编校:崔月婷,张迪)