

塞来昔布辅助治疗精神分裂症的有效性和安全性及机制分析

匡秀林

黄冈市罗田精神病医院 湖北 黄冈 438600

【摘要】目的：探究塞来昔布辅助治疗精神分裂症的临床效果、安全性及潜在作用机制。方法：选取2022年1月—2024年12月某三甲医院精神科收治的80例精神分裂症患者，随机分为实验组（利培酮+塞来昔布，40例）与对照组（利培酮+安慰剂，40例），疗程8周。比较两组治疗前后阳性与阴性症状量表（PANSS）、临床总体印象量表-严重程度（CGI-SI）评分，记录不良反应，检测血清白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）及脑源性神经营养因子（BDNF）水平。结果：治疗8周后，实验组PANSS总分（ 49.1 ± 5.2 vs. 56.7 ± 5.8 , $P < 0.001$ ）、CGI-SI评分（ 2.8 ± 0.6 vs. 3.5 ± 0.7 , $P < 0.001$ ）显著低于对照组；实验组血清IL-6（ 11.2 ± 2.5 pg/mL vs. 治疗前 18.5 ± 3.2 pg/mL, $P < 0.001$ ）、TNF- α （ 16.7 ± 3.3 pg/mL vs. 治疗前 25.3 ± 4.1 pg/mL, $P < 0.001$ ）水平下降，BDNF（ 25.6 ± 3.5 ng/mL vs. 治疗前 18.7 ± 3.0 ng/mL, $P < 0.001$ ）水平升高，且变化幅度优于对照组（均 $P < 0.05$ ）。两组不良反应发生率无显著差异（15.0% vs. 12.5%, $P = 0.65$ ）。结论：塞来昔布辅助治疗可改善精神分裂症症状，机制可能与抑制炎症、促进神经修复相关，短期安全性良好。

【关键词】精神分裂症；塞来昔布；疗效；安全性；炎症机制

DOI:10.12417/2811-051X.25.11.018

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准：①符合《精神疾病诊断与统计手册（第五版）》^[1]（DSM-5）精神分裂症诊断^[2]；②年龄18~60岁；③PANSS^[3]总分 ≥ 60 分；④近2周未用非甾体抗炎药（NSAIDs）、糖皮质激素。排除标准：①严重肝肾功能不全、心血管疾病或感染；②NSAIDs过敏；③妊娠/哺乳期。

80例患者随机分为实验组（40例）与对照组（40例），基线资料（性别、年龄、病程、PANSS评分）无显著差异（ $P > 0.05$ ，表1）。

表1 两组患者基线资料比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

指标	实验组 (n=40)	对照组 (n=40)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	32.5 ± 7.8	31.9 ± 8.2	0.36	0.72
性别(男/女)	28/12	26/14	0.20	0.65
病程(年)	4.2 ± 2.1	4.5 ± 2.3	0.63	0.53
PANSS总分	72.3 ± 6.5	71.8 ± 6.8	0.32	0.75

1.2 干预方案

对照组：利培酮^[4]（初始2 mg/d，1周内调至4~6 mg/d）+安慰剂（200 mg/d，模拟塞来昔布剂型）。实验组：利培酮（剂量同对照组）+塞来昔布^[5]（200 mg/片，200 mg/d）。

疗程8周，禁用其他抗精神病药或抗炎药，必要时短期用苯二氮草类药物。

1.3 评估指标

（1）疗效评估

PANSS评分：治疗前、第4周、第8周评估，总分及阳性症状、阴性症状、一般精神病因子（得分越低症状越轻）^[6]。CGI-SI评分：治疗前、第8周评估（1分=正常，7分=极严重）。

（2）安全性

记录胃肠道反应、心血管事件、肝肾功能异常等不良反应。

（3）机制指标

治疗前、第8周采空腹静脉血，ELISA法检测血清IL-6、TNF- α 、BDNF水平（试剂盒购自R&D Systems，严格按流程操作）^[7]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0分析，计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较用独立样本t检验，组内前后比较用配对样本t检验；计数资料用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

（1）PANSS评分变化

治疗前两组评分无差异（ $P > 0.05$ ）。治疗8周后，实验组PANSS总分、阳性症状、阴性症状因子评分均显著低于对照组（ $P < 0.001$ ，表2）^[8]。

表2 两组治疗8周前后PANSS评分比较（ $\bar{x} \pm s$ ，分）

指标	时间	实验组	对照组	组内t	组间	P值
		(n=40)	(n=40)	值	t值	
PANSS	治疗前	72.3 ± 6.5	71.8 ± 6.8	-	0.32	0.75
	治疗后	49.1 ± 5.2	56.7 ± 5.8	15.34	5.82	<0.001

阳性	治疗前	22.7±3.1	22.4±3.3	-	0.41	0.68
症状	治疗后	14.5±2.8	17.9±3.2	12.47	4.89	<0.001
因子	治疗前	21.5±2.9	21.2±3.1	-	0.45	0.65
阴性	治疗后	13.2±2.5	16.8±2.9	11.36	5.31	<0.001
症状	因子					

(2) CGI-SI 评分

治疗前两组评分相近 (5.6±0.8 vs.5.5±0.9, P=0.73); 治疗 8 周后, 实验组评分 (2.8±0.6) 显著低于对照组 (3.5±0.7, t=4.82, P<0.001)。

2.2 安全性分析

实验组不良反应发生率 15.0% (6/40), 包括胃肠道不适 3 例、头痛 2 例、转氨酶轻度升高 1 例; 对照组 12.5% (5/40), 包括胃肠道不适 2 例、头痛 1 例、嗜睡 2 例。两组发生率无显著差异 ($\chi^2=0.21$, P=0.65), 均无严重不良事件。

2.3 机制指标变化

治疗前两组 IL-6、TNF- α 、BDNF 水平无差异 (P>0.05)。治疗 8 周后, 实验组 IL-6、TNF- α 显著下降, BDNF 显著升高 (均 P<0.001); 对照组仅 TNF- α 轻度下降 (P<0.05), IL-6、BDNF 无显著变化 (P>0.05)。组间比较, 实验组炎症因子下降及 BDNF 升高幅度均优于对照组 (均 P<0.05, 表 3)^[9]。

表 3 两组治疗 8 周前后炎症因子及 BDNF 水平比较 (x±s)

指标	时间	实验组 (n=40)	对照组 (n=40)	组内 t 值	组间 t 值	P 值
IL-6 (pg/mL)	治疗前	18.5±3.2	17.9±3.5	-	0.78	0.44
	治疗后	11.2±2.5	16.8±3.1	14.32	6.21	<0.001
TNF- α (pg/mL)	治疗前	25.3±4.1	24.8±4.3	-	0.56	0.58
	治疗后	16.7±3.3	22.5±3.8	10.89	5.94	<0.001
BDNF (ng/mL)	治疗前	18.7±3.0	19.1±3.2	-	0.54	0.59
	治疗后	25.6±3.5	20.2±3.1	12.56	6.08	<0.001

参考文献:

[1] 卞修武, 朴月善. 神经与精神系统疾病[M]. 人民卫生出版社:202204.324.
[2] Walker S. Modern Mental Health: Critical Perspectives on Psychiatric Practice[M]. Critical Approaches to Mental Health:2025-02-28. DOI:10.4324/9781041056270.

3 讨论

3.1 疗效优势与临床意义

本研究显示, 塞来昔布联合利培酮治疗 8 周后, 患者 PANSS 总分及 CGI-SI 评分改善更显著, 提示其可增强抗精神病药物疗效。这可能与精神分裂症的神经炎症机制相关——中枢炎症可通过激活小胶质细胞、干扰多巴胺能传递加剧症状, 而塞来昔布作为选择性环氧酶-2 (COX-2) 抑制剂, 能抑制脑内炎症反应, 改善前额叶-边缘系统功能。本研究中, 实验组炎症因子 IL-6、TNF- α 水平显著下降, 与症状改善一致, 进一步支持“抗炎-症状缓解”的关联^[10]。

3.2 安全性特征与适用人群

塞来昔布组不良反应与安慰剂组无差异, 且以轻度胃肠道反应为主, 未出现严重心血管事件, 短期安全性良好。这与其选择性抑制 COX-2、减少胃黏膜 COX-1 损伤有关。但需注意, 长期使用 COX-2 抑制剂可能增加血栓风险, 临床应避免用于冠心病、脑卒中高危患者, 并监测血压及凝血指标。

3.3 潜在作用机制解析

(1) 抑制炎症级联反应

精神分裂症患者常存在外周及中枢炎症因子升高, 且炎症程度与症状严重程度相关。COX-2 过度表达可激活 NF- κ B 通路, 促进 IL-6、TNF- α 释放, 加重神经突触损伤。塞来昔布通过阻断 COX-2, 抑制前列腺素 E2 合成, 进而减轻小胶质细胞活化, 修复神经炎症损伤。本研究中, 实验组炎症因子降幅显著, 提示其对中枢炎症的调控作用^[11]。

(2) 促进神经营养与突触修复

BDNF 是神经元存活和突触可塑性的关键因子, 其水平低下与精神分裂症认知功能损害相关。本研究发现, 塞来昔布可显著升高 BDNF 水平, 可能通过激活 TrkB 受体通路, 促进突触后致密蛋白表达, 修复前额叶-纹状体环路功能^[6]。这一机制解释了其对阴性症状及认知功能的改善作用^[12]。

4 研究局限与展望

本研究为单中心、小样本短期试验, 未探讨炎症表型差异对疗效的影响, 且缺乏长期随访数据 (如代谢指标、心血管安全性)。未来需开展多中心、大样本研究, 结合基因检测 (如 COX-2 基因多态性) 及功能影像学 (如脑内 COX-2 活性成像), 进一步明确塞来昔布的个体化治疗价值及长期安全性。

- [3] Bofí L V ,Garriga M ,Bioque M , et al.Making symptom measurement feasible: The clinical case for PANSS-6[J].European Neuropsychopharmacology,2025,9667-68.
- [4] 林梅香,林永和,陈丽娟.利培酮联合氯丙嗪治疗精神分裂症的效果[J].中国药物滥用防治杂志,2024,30(11):1980-1982+1985.2024.11.004.
- [5] 袁六六,王俊霞,王米香,等.塞来昔布联合利培酮对首发精神分裂症患者的疗效及炎症细胞因子的影响[J].国际精神病学杂志,2019,46(06):1000-1002.
- [6] Tatsumi K ,Parfitt A ,Weissfeld L , et al.Assessing negative symptoms of schizophrenia in the context of remote independent ratings: a psychometric evaluation of BNSS and PANSS.[J].Schizophrenia research,2025,281108-114.
- [7] 刘春晓,朱盼盼,余爱花,等.血清 NCAM、 Netrin-1 在首发精神分裂症患者中的表达及与 PANSS 评分的相关性[J].海南医学,2025,36(03):343-347.
- [8] 施卉,李海娟,顾玲琪,等.用 LC-MS/MS 法检测血清中维生素 D 的含量[J].中国临床药理学杂志,2025,41(06):866-871.DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.06.022.
- [9] Guo M ,Ye Y ,Li X , et al.Kirenol alleviates cerebral ischemic injury by promoting synaptic plasticity via HDAC2-mediated BDNF expression[J].Phytomedicine,2025,143156605-156605.
- [10] 王安珍,张许来,严凡凡,等.精神分裂症患者不同阶段血清 IL-1 β 、 IL-16 水平与阴性症状相关性研究[J].安徽医科大学学报,2024,59(04):703-708.
- [11] 熊小红.联合使用利培酮和塞来昔布治疗首发精神分裂症的效果观察[J].海峡药学,2018,30(02):106-107.
- [12] 杜颖,李旭丹,张士巧,等.血清 BDNF、 GDNF、 DCN、 NRG-1 与精神分裂症患者病情进展、 认知功能及临床疗效的关系研究[J].中华保健医学杂志,2025,27(01):94-98.