

小剂量氯氮平联合阿立哌唑治疗精神分裂症的临床效果及安全性分析

孙金磊

吉林市精心康复医院

DOI:10.32629/ffcr.v4i1.19933

[摘要] 目的：探究小剂量氯氮平+阿立哌唑治疗精神分裂症的临床疗效及药物安全性。方法：于2024年1月-2025年11月本院收治的精神分裂症患者中筛选66例入组研究，随机分为对照组（33例，单用氯氮平治疗）和观察组（33例，小剂量氯氮平+阿立哌唑治疗），疗程8周。采用阳性与阴性症状量表（PANSS）评估精神症状变化、治疗有效率及不良反应发生率。结果：治疗第8周末，观察组33例患者总有效率为96.97%，对照组总有效率为75.76%，组间比较差异显著（ $P < 0.05$ ）。观察组治疗后PANSS总分（ 49.84 ± 10.52 ）分显著低于对照组（ 57.34 ± 11.82 ）分（ $P < 0.05$ ）；在症状维度上，观察组在阴性症状分减分率（ 42.50 ± 7.85 ）%较对照组（ 31.25 ± 8.90 ）%更显著（ $P < 0.001$ ）。在不良反应方面，观察组总发生率为9.09%，对照组总发生率为30.30%，组间比较观察组更低于对照组（ $P < 0.05$ ）。结论：小剂量氯氮平联合阿立哌唑治疗精神分裂症可显著提升总有效率，尤其在改善阴性症状方面效果突出，并降低不良反应发生率，安全有效。

[关键词] 精神分裂症；氯氮平；阿立哌唑；联合用药；安全性

中图分类号：R749.3 文献标识码：A

Clinical Effect and Safety Analysis of Low-Dose Clozapine Combined with Aripiprazole in the Treatment of Schizophrenia

Jinlei Sun

Jilin City Xinqing Rehabilitation Hospital

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy and drug safety of low-dose clozapine combined with aripiprazole in the treatment of schizophrenia. Method

From January 2024 to November 2025, 66 patients with schizophrenia admitted to our hospital were selected for the study. They were randomly divided into the control group (33 cases, treated with clozapine alone) and the observation group (33 cases, treated with low-dose clozapine + aripiprazole), with a treatment course of 8 weeks. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was used to evaluate the changes in mental symptoms, treatment effectiveness rate, and incidence of adverse reactions. Results: At the end of the 8th week of treatment, the total effective rate of the observation group was 96.97%, while that of the control group was 75.76%. There was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The total PANSS score of the observation group after treatment (49.84 ± 10.52) was significantly lower than that of the control group (57.34 ± 11.82) ($P < 0.05$); in the symptom dimension, the reduction rate of negative symptoms in the observation group (42.50 ± 7.85)% was more significant than that in the control group (31.25 ± 8.90)% ($P < 0.001$). In terms of adverse reactions, the total incidence rate of the observation group was 9.09%, and that of the control group was 30.30%. There was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). Conclusion: The combination of low-dose clozapine and aripiprazole for the treatment of schizophrenia can significantly improve the total effective rate, especially in improving negative symptoms, and reduce the incidence of adverse reactions, being safe and effective.

Keywords: Schizophrenia; Clozapine; Aripiprazole; Combination therapy; Safety

引言

精神分裂症是一种病因复杂、病程迁延的重性精神障碍，

患病后可表现为幻觉妄想等阳性症状、情感淡漠等阴性症状，以及认知功能障碍，对患者的社会功能造成严重损害^[1]。氯氮平作为经典非典型抗精神病药，虽治疗效果较好，但单一药物常需给予较高的治疗剂量，易引发代谢紊乱或过度镇静等不良反应，限制其治疗时限^[2]。阿立哌唑作为多巴胺部分激动剂，兼具 D₂ 受体部分激动和 5-HT_{1A} 受体激动作用，对阴性症状改善显著且代谢风险较低^[3]。随着医疗理念更新，小剂量药物联用策略成为优化治疗的重要方向，阿立哌唑可部分抵消氯氮平所致的高泌乳素血症和体重增加，而氯氮平能弥补阿立哌唑对阳性症状控制的不足，二者可通过双重机制协同增效，但该方案对精神症状的整体改善程度、安全性及适用人群仍需临床证据支持。本研究通过随机对照试验，匹配单一药物和联合药物治疗组别比较，深入分析小剂量氯氮平+阿立哌唑治疗精神分裂症的临床疗效、安全性，为临床治疗提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

于 2024 年 9 月-2025 年 11 月本院收治的精神分裂症患者中筛选 66 例入组研究，计算机生成随机数列分组，对照组与观察组各 33 例。对照组男性、女性分别 18 例、15 例，年龄范围介于 25-42 (35.24±6.87) 岁，病程范围 1-4.2 (2.58±1.12) 年；观察组男性、女性分别 17 例、16 例，年龄范围介于 23-45 (35.24±6.87) 岁，病程范围 1.1-4.5 (2.63±1.25) 年。经统计学分析，两组上述基线资料差异均无统计学意义 (P>0.05)。

纳入标准：①年龄范围 18-60 周岁；②符合《精神分裂症维持治疗中国专家共识 (2024)》^[4] 诊断，病程 3 个月-5 年；③首次发病或复发但未系统接受抗精神病药物治疗超过 2 周者；④阳性与阴性症状量表 (PANSS) 总分≥60 分；⑤知情同意。以下情况予以排除：①伴有严重躯体疾病 (如心、肝、肾功能不全，严重血液系统疾病等)；②已知对氯氮平或阿立哌唑过敏者；③妊娠期或哺乳期；④合并重度抑郁等其他精神障碍；⑤自杀高风险或攻击行为难以控制者。

1.2 方法

对照组接受氯氮平 (江苏恩华药业股份有限公司，国药准字 H32022963，规格 25mg*100 片) 单药治疗：起始剂量为首日 25 mg/d，晚餐后口服，基于耐受性每 3 d 递增 25 mg，目标治疗剂量为 200-300 mg/d。第 2 周根据 PANSS 评分及不良反应动态调整剂量：PANSS 阳性子项降幅在 20% 以下，则给药剂量上限提升至 350 mg/d；发生嗜睡或直立性低血压，剂量回调至前次耐受水平。疗程 8 周。

观察组予小剂量氯氮平+阿立哌唑 (浙江大家制药有限公司，国药准字 H20061304，规格 5mg*10 片) 方案：氯氮

平剂量：起始剂量 50 mg/d，晚餐后服用，1 周内滴定至 100-150 mg/d，上限不得超过 200 mg/d。阿立哌唑：第 2 周起联合阿立哌唑 5 mg/d，晨起服用，每周递增 5 mg，最终维持剂量 10-20 mg/d。若 PANSS 阴性子项≥20 分，阿立哌唑剂量优先上调至 30 mg/d；若氯氮平引发代谢异常 (如体重增幅≥5%)，阿立哌唑剂量上调至 15 mg/d 以拮抗不良反应。如发生粒细胞缺乏或严重心律失常者终止试验。

1.3 观察指标

(1) 阳性与阴性症状量表 (PANSS) 评分。于治疗前、治疗第 8 周末采用 PANSS 量表评估精神症状变化，共 30 个条目，分数高症状重。

(2) 临床疗效。根据 PANSS 减分率评估，减分率≥50% 为显著有效，≥25% 为有效，无效 25% 为无效。总有效率= (显著有效例数+有效例数) / 总例数×100%。

(3) 安全性指标：观察治疗期间包括嗜睡、流涎、便秘、锥体外系反应等不良反应发生率。

1.4 统计学方法

此次研究数据的统计学分析使用 SPSS 27.0 软件，用 $\bar{x} \pm s$ 对计量资料进行表示，行两独立样本 t 检验；用数量 (构成比) 对计数资料进行描述，行 χ^2 检验。以 P<0.05 认为研究结果存在统计学意义。

2 结果

2.1 两组 PANSS 评分比较

PANSS 评分变化：治疗前观察组与对照组相比 (78.62±12.38 vs 80.42±11.74) 差异不明显 (t=0.606, P=0.547, P>0.05)；治疗第 8 周末，观察组治疗后 PANSS 总分 (49.84±10.52) 分显著低于对照组 (57.34±11.82) 分 (t=2.723, P=0.008, P<0.05)。观察组 PANSS 总分减分率 (37.94±8.42)% 显著高于对照组 (27.07±9.13)% (t=5.028, P<0.001)。在症状维度上，观察组在阴性症状减分率 (42.50±7.85)% 较对照组 (31.25±8.90)% 更显著 (t=5.446, P<0.001)。

2.2 两组患者临床疗效比较

如下表 1，观察组 33 例患者总有效率为 96.97%，对照组总有效率为 75.76%，组间比较差异显著 (P<0.05)，表明观察组疗效更优。

表 1 两组患者疗效指标比较 [m (%)]

组别	n	显著有效	有效	无效	总有效
对照组	33	15 (45.45)	10 (30.30)	10 (30.30)	25 (75.76)
观察组	33	20 (60.61)	12 (36.36)	1 (3.03)	32 (96.97)
χ^2	—				6.304
P	—				0.012

2.3 两组患者安全性指标比较

在不良反应方面，对照组总发生率为 30.30% (10/33)，

具体包括嗜睡4例(12.12%)、便秘3例(9.09%)及锥体外系反应3例(9.09%)。观察组总发生率为9.09%(3/33),表现为嗜睡1例(3.03%)、便秘2例(6.06%)。组间比较观察组更低于对照组($\chi^2=4.694$, $P=0.030$, $P<0.05$)。

3 讨论

精神分裂症患者常伴随幻觉、妄想、情感淡漠社交退缩等症状,以及认知功能下降,半数以上的患者因症状反复发作导致社会功能衰退,不仅加重家庭照护负担,还显著增加心血管疾病等共病风险,增加医疗成本^[5]。故早期干预和优化治疗对改善患者预后、减轻社会疾病负担至关重要。氯氮平作为精神分裂症的主要治疗药物,虽对阳性症状控制率较好,但单一用药仍存在一定的缺陷,为达到治疗阈值,需增加药物服用剂量,引发剂量依赖性问题,患者可能出现过度镇静、流涎等不良反应,甚至出现体重增加或糖脂代谢紊乱,导致治疗中断^[6]。且氯氮平对多巴胺 D₂ 受体拮抗作用虽强,但 5-HT 调控不足,阴性症状缓解效果不足。

阿立哌唑作为 D₂ 受体部分激动剂和 5-HT_{1A} 受体激动剂/5-HT_{2A} 受体拮抗剂,具有“稳定剂”作用,能改善精神分裂症状,减少代谢风险。研究发现,观察组总有效率为 96.97%,高于对照组总有效率 75.76% ($P<0.05$),观察组治疗后 PANSS 总分低于对照组 ($P<0.05$),在症状维度上,观察组在阴性症状分减分率较对照组更显著 ($P<0.001$)。这可能是由于联合给药过程中,阿立哌唑作为 D₂/5-HT_{1A} 部分激动剂,可激活前额叶 DA 通路改善阴性症状,同时通过 5-HT_{1A} 激动拮抗氯氮平所致的 D₂ 过度抑制,达到受体互补的作用,减少高泌乳素血症风险^[7]。此外,氯氮平低剂量已覆盖 D₄、5-HT_{2A} 等靶点,强化控制阳性症状,使联合后 PANSS 总分较单药组降低,尤其对顽固性幻觉的改善更显著。在不良反应方面,对照组嗜睡、便秘及锥体外系反应的总发生率为 30.30%,而观察组仅为总发生率为 9.09% (3/33),组间比较观察组更低于对照组 ($P<0.05$),这得益于联合给药的受体互补效应和剂量依赖性毒性规避。氯氮平作为多受体拮抗剂,对组胺 H₁ 受体、毒蕈碱 M₃ 受体及多巴胺 D₂ 受体均有强亲和力,而阿立哌唑作为 D₂/5-HT_{1A} 部分激动剂,通过平衡 D₂ 受体功能,显著降低锥体外系反应风险,印证了该机制对运动障碍的改善作用^[8]。同时,对照组氯氮平剂量达 200-300mg/d,而观察组通过阿立哌唑强化 D₂ 受体调控,将氯氮平剂量压缩至 100-200mg/d,联合用药使氯氮平维持于低治疗窗,既保证疗效又避免过度暴露导致的抗胆碱能效应和中枢抑制,进而使二者发生率分别降低。因此,可以看出小剂量氯氮平联合阿立哌唑不仅有助于改善阴性

症状、降低不良反应,还对提高患者服药依从性具有积极意义。有部分患者使用氯氮平后因出现代谢紊乱、嗜睡、体重增加等而中断治疗,而阿立哌唑的使用可在一定程度上起到调节体重、泌乳素水平的作用,不仅可以弥补氯氮平治疗的不足,还能改善患者的整体耐受性,说明该联合方案也为患者提供了新的治疗选择。但本研究样本量较小,未能亚组分析不同临床分型的疗效差异,导致研究结果存在一定局限。未来研究还需着力于扩大样本量、延长随访时间以验证联合用药对认知功能的改善作用,明确代谢保护的持久性。

综上所述,小剂量氯氮平联合阿立哌唑通过多靶点协同,显著提升疗效,尤其强化阴性症状改善,还可降低不良反应,具有重要临床价值。

[参考文献]

- [1]吴三霞,刘金荣,刘春艳,等.阿立哌唑联合小剂量氯氮平在慢性精神分裂症患者疗效以及血液流变学指标的影响[J].中国血液流变学杂志,2025,35(2):264-267.
- [2]林蒙蜜,陈丽玲,等.氯氮平对精神分裂症患者内分泌激素水平影响及并发代谢异常的因素分析[J].中国基层医药,2024,31(8):1154-1159.
- [3]徐梦菁,王国民,等.高频重复经颅磁刺激联合阿立哌唑改善残留型精神分裂症患者生存质量和认知功能效果探讨[J].中国基层医药,2022,29(9):1394-1397.
- [4]中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组,中国神经科学学会精神病学基础与临床分会精神分裂症临床研究联盟.精神分裂症维持治疗中国专家共识(2024)[J].中华精神科杂志,2024,57(7):397-406.
- [5]高泰嵩,叶军英,李宝玉,等.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[J].川北医学院学报,2025,40(10):1342-1345.
- [6]李公权,曹琳佳,谢清芳.氯氮平个体化剂量优化治疗难治性精神分裂症患者的临床疗效与安全性[J].医学临床研究,2025,42(5):837-840.
- [7]王智超,吴国富,张蕊,等.阿立哌唑联合无抽搐电休克治疗精神分裂症患者的效果及对神经因子水平的影响[J].国际精神病学杂志,2025,52(4):1066-1069.
- [8]姚明仕,覃柳馨,刘慧华,等.氯氮平联合阿立哌唑对难治性精神分裂症患者糖脂代谢影响的Meta分析[J].中国医院用药评价与分析,2025,25(5):590-594.

作者简介:

孙金磊(1979.11-),女,汉族,吉林省吉林市人,大专,主治医师,研究方向为精神科。