

不同剂量托吡酯联合喹硫平用于精神分裂症的效果及 对血清神经损伤因子的影响

姬祥利¹ 位玲¹ 张冉冉² 沈子童¹ 徐莉莎¹

【摘要】目的 探讨不同剂量托吡酯联合喹硫平治疗精神分裂症的临床疗效及对血清神经损伤因子的影响。**方法** 选取2022年12月—2024年10月医院精神分裂症患者96例。按随机数字表法分为对照组(喹硫平单用, $n=32$)、低剂量组(托吡酯100 mg/d联合喹硫平, $n=32$)和高剂量组(托吡酯200 mg/d联合喹硫平, $n=32$), 疗程均为8周。比较三组阳性与阴性症状量表(PANSS)、世界卫生组织生活质量量表简表(WHOQOL-BREF)评分, 检测血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)与S100B蛋白水平变化, 并记录不良反应。**结果** 高剂量组治疗后总有效率高于低剂量组、对照组($P<0.05$)。三组PANSS总分及各分量表评分较治疗前均显著降低($P<0.05$), 且高剂量组改善幅度优于低剂量组和对照组($P<0.05$)。三组治疗后血清NSE、S100B水平下降, 且高剂量组更低($P<0.05$)。治疗后, 高剂量组WHOQOL-BREF各维度评分高于低剂量组和对照组($P<0.05$)。三组不良反应总发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 托吡酯联合喹硫平治疗精神分裂症具有良好疗效, 其中高剂量托吡酯可显著改善精神症状, 降低血清NSE、S100B水平, 安全性较好。

【关键词】托吡酯; 喹硫平; 精神分裂症; 神经元特异性烯醇化酶; S100B

【中图分类号】R749 【文献标识码】A 【文章编号】1673-2952(2026)01-0061-05

Effects of Different Doses of Topiramate Combined with Quetiapine on Schizophrenia and Their Influence on Serum Neurotrauma Markers

Ji Xiangli, WEI Ling, ZHANG Ranran, et al. Department of Psychiatry, the Second People's Hospital of Suzhou City, Suzhou 234000, China

【Abstract】Objective To investigate the clinical efficacy of different doses of topiramate combined with quetiapine in treating schizophrenia and its effects on serum neurotrauma factors. **Methods** A total of 96 patients with schizophrenia admitted to our hospital from December 2022 to October 2024 were enrolled. Participants were randomly assigned using a random number table to the control group (quetiapine monotherapy, $n=32$), low-dose group (topiramate 100 mg/day combined with quetiapine, $n=32$), and high-dose group (topiramate 200 mg/day combined with quetiapine, $n=32$). All groups underwent a 8-weeks treatment course. Compare the scores of the positive and negative symptom scale (PANSS) and the world health organization quality of life-BREF (WHOQOL-BREF) among three groups. Changes in serum neuron-specific enolase (NSE) and S100B levels were measured, and adverse reaction rates were recorded. **Results** A significantly higher overall response rate was observed in the high-dose group compared to the low-dose and control groups ($P<0.05$). All groups showed significant reductions in PANSS total scores and subscale scores compared to baseline ($P<0.05$), with greater improvement in the high-dose group than in the low-dose and control groups ($P<0.05$). Serum NSE and S100B levels in all groups decreased after treatment, and even lower in the high-dose group ($P<0.05$). After treatment, the scores of each dimension of WHOQOL-BREF in the high-dose group were higher than those in the low-dose group and control group ($P<0.05$). Comparison of the three groups revealed no sta-

【基金项目】宿州市卫生健康委科研项目(编号:SZWJ2022a004)。

【作者工作单位】1. 安徽省宿州市第二人民医院精神科(宿州, 234000); 2. 安徽省宿州市第二人民医院焦虑抑郁障碍科。

【第一作者简介】姬祥利(1989.01-), 女, 安徽淮北人, 本科, 主治医师, 研究方向: 精神分裂症。

【通信作者】徐莉莎 (Email: 15399524035@163.com)。

tistically significant differences in the overall incidence of adverse reactions ($P>0.05$). **Conclusion** The combination of topiramate and quetiapine demonstrates favourable efficacy in treating schizophrenia. High-dose topiramate has been demonstrated to significantly improve psychotic symptoms, reduce the levels of serum NSE and S100B, and exhibit a favourable safety profile.

【Key words】Topiramate; Quetiapine; Schizophrenia; Neuron-specific enolase; S100B

精神分裂症是一种以思维、情感及行为障碍为主要特征的重性精神疾病，以抗精神病药为主要治疗方式^[1]。喹硫平临床应用中仍存在疗效不佳的问题，需联合辅助药物提升疗效^[2]。托吡酯是一种广谱抗癫痫药，具有调节谷氨酸与 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric Acid, GABA)平衡、神经保护等作用，近年来在精神疾病辅助治疗中显示出一定潜力^[3]。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)与S100B蛋白是反映神经元及星形胶质细胞损伤的敏感生化指标，其水平升高与精神分裂症的疾病活动度及预后不良相关^[4]。本研究旨在探讨不同剂量托吡酯联合喹硫平治疗精神分裂症的临床疗效及对血清NSE、S100B水平的影响，为临床优化联合用药方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年12月—2024年10月收治的精神分裂症患者96例。纳入标准：①符合ICD-10精神分裂症标准^[5]；②年龄18~65岁；③阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)总分 ≥ 60 分；④近1个月未使用抗精神病药；⑤患者知情同意。排除标准：①妊娠期女性；②严重躯体疾病；③合并其他精神障碍或器质性脑病；④既往抗精神病药治疗无效史；⑤随访失访者。按随机数字表法分为三组，各32例。本研究采用双盲法设计：依据就诊次序获取信封，按照药物编号发放外包装一致的富马酸喹硫平片或托吡酯，研究者及受试者对治疗分配均不知情。直至整个研究结束、数据锁定后才揭盲。三组性别、年龄、病程、体质指数(body mass index, BMI)及基线PANSS评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)，见表1。研究经医院伦理委员会批准(SZEYLL202003)。

表1 三组一般资料比较

组别	例数	性别		年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m ²)	基线PANSS总分(分)
		男	女				
对照组	32	19	13	31.43±8.45	5.16±1.07	22.25±3.45	83.27±8.74
低剂量组	32	16	16	33.68±8.95	5.02±1.13	22.31±3.47	82.68±8.46
高剂量组	32	15	17	33.29±9.06	5.08±1.10	21.86±3.28	81.95±8.03
χ^2/F		1.085		0.594	0.130	0.165	0.198
P		0.581		0.554	0.878	0.848	0.821

1.2 治疗方法

三组均予富马酸喹硫平片口服：前4天剂量依次为50 mg、100 mg、200 mg、300 mg，第5 d起根据病情与耐受性逐渐加至300~450 mg/d的维持剂量至疗程结束。三组患者富马酸喹硫平片的平均维持剂量分别为：对照组(417.65±38.47) mg/d，低剂量组(407.39±32.18) mg/d，高剂量组(411.93±33.72) mg/d。三组间喹硫平剂量比较差异无统计学意义($F=0.695$, $P=0.502$)，具有可比性。对照组：维持喹硫平单药治疗。低剂量组：在对照组基础上，联合托吡酯治疗，起始剂量12.5 mg/d，每1周增加

25~50 mg/d，维持最大剂量100 mg至疗程结束。高剂量组则维持最大剂量200 mg至疗程结束。三组疗程均为8周。

1.3 观察指标

(1) 疗效评价^[6]：显效：PANSS评分减少 $\geq 75\%$ ；有效：25% \leq PANSS评分减少 $< 75\%$ ；无效：PANSS评分减少 $< 25\%$ 。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2) 精神症状：采用PANSS^[7]评估，包含阳性症状、阴性症状、一般精神病理3个维度共30个条目。根据严重程度按1~7分评分，总分210分。得分与病情呈正相关。(3) 神经损伤因

子：治疗前后分别采集患者空腹静脉血 5 mL。样本经 3000 × g 离心 15 min 后，取上清待测。应用全自动酶标仪对 NSE 与 S100B 蛋白定量检测。(4) 生活质量：采用世界卫生组织生活质量量表简表 (the world health organization quality of life-BREF, WHOQOL-BREF)^[8] 评估。包含生理、心理、社会关系、环境 4 个领域共 24 个条目。得分经转换后以百分制表示，与生活质量呈正相关。(5) 安全性：记录头晕、嗜睡、食欲减退、体重下降等不良反应。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件分析。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析，组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验；计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

高剂量组总有效率高于低剂量组、对照组，且高剂量组与对照组相比，组间差异显著 ($P < 0.05$)，见表 2。

表2 三组治疗效果比较 [n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	32	14(43.75)	9(28.13)	9(28.12)	23(71.88)
低剂量组	32	18(56.25)	10(31.25)	4(12.50)	28(87.50)
高剂量组	32	23(71.88)	8(25.00)	1(3.12)	31(96.88)
χ^2					8.195
<i>P</i>					0.017

2.2 精神症状

治疗后，三组 PANSS 评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$)，且高剂量组下降幅度更大 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.3 血清 NSE、S100B 水平比较

治疗后，三组血清 NSE、S100B 水平均较治疗前

显著降低，且高剂量组低于其他两组 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.4 生活质量

治疗后，三组 WHOQOL-BREF 各维度评分均较治疗前增加，且高剂量组生理、心理、社会关系、环境维度评分均高于其他两组 ($P < 0.05$)，见表 5。

2.5 不良反应

对照组、低剂量组、高剂量组不良反应总发生率分别为 9.38% (2 例嗜睡、1 例头晕)、15.63% (2 例嗜睡、2 例头晕、1 例口干)、18.75% (3 例嗜睡、1 例头晕、1 例口干、1 例食欲减退伴体重下降)，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。研究期间监测血常规、肝功能及电解质，三组均未出现明显异常。

3 讨论

精神分裂症发病机制尚未完全阐明。近年研究表明，精神分裂症不仅表现为多巴胺能系统过度活跃，还涉及谷氨酸能通路功能紊乱、GABA 能抑制系统减弱以及神经炎症反应、氧化应激等神经生物学异常^[9]。喹硫平对精神分裂症阳性症状改善与疾病进程的延缓作用明确，托吡酯可增强抗精神病药物的治疗反应并具有一定的机体代谢调节作用^[10]。

本研究显示，高剂量组 PANSS 评分均低于低剂量组及对照组，且总有效率更高，表明托吡酯联合喹硫平能有效改善精神分裂症患者精神症状，而高剂量组更具优势。精神分裂症涉及神经递质系统失衡，托吡酯可通过调节谷氨酸能系统、增强 GABA 能神经传递等，从而恢复神经递质平衡^[11]。这与喹硫平的多巴胺、5-羟色胺受体阻断效应协同作用，使得高剂量组在精神症状改善效果更佳。NSE 与 S100B 蛋白是反映中枢神经系统损伤的重要标志物，二者在神经损伤或血脑屏障破坏时释放入血，其水平变化可反映神经元损伤程度^[12]。本研究发现，高剂量组治疗后 NSE、S100B 水平低于其他两组，这提示高

表3 三组PANSS评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	阳性症状		阴性症状		一般精神病理		总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32	24.56±3.97	19.37±2.84*	22.98±4.05	18.64±2.75*	35.73±5.65	33.34±4.53*	83.27±8.74	71.35±7.65*
低剂量组	32	25.13±4.12	17.95±2.49 ^{a*}	21.46±3.84	15.13±2.62 ^{a*}	36.09±5.03	30.78±4.26 ^{a*}	82.68±8.46	63.86±7.32 ^{a*}
高剂量组	32	23.39±3.76	15.48±2.16 ^{ab*}	22.34±4.18	13.85±2.08 ^{ab*}	36.22±5.37	28.06±3.67 ^{ab*}	81.95±8.03	57.39±6.84 ^{ab*}
<i>F</i>		1.612	19.649	1.150	31.485	0.072	12.837	0.198	29.489
<i>P</i>		0.205	<0.001	0.321	<0.001	0.931	<0.001	0.821	<0.001

注：*表示与同组治疗前比较， $P < 0.05$ ；^a表示与对照组比较， $P < 0.05$ ；^b表示与低剂量组比较， $P < 0.05$

表4 三组神经损伤因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	NSE(μg/L)		S100B(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32	15.72±3.47	9.64±2.28 ^a	124.50±10.64	70.23±9.46 ^c
低剂量组	32	16.26±3.66	8.08±2.06 ^{a*}	124.79±11.39	61.98±8.74 ^{a*}
高剂量组	32	15.95±3.29	6.49±1.34 ^{ab*}	125.37±10.05	53.84±7.42 ^{ab*}
F		0.194	21.192	0.055	29.182
P		0.824	<0.001	0.947	<0.001

注: *表示与同组治疗前比较, P<0.05; ^a表示与对照组比较, P<0.05; ^b表示与低剂量组比较, P<0.05

表5 三组WHOQOL-BREF评分比较($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	n	生理		心理		社会关系		环境	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32	14.27±1.49	20.65±3.48 ^a	16.75±1.49	19.54±2.80	6.37±1.64	8.49±1.73	18.93±2.45	24.48±3.18
低剂量组	32	15.06±1.85	22.79±4.10 ^a	17.12±1.37	21.47±3.04 ^a	6.08±1.52	10.72±2.06 ^a	19.24±2.64	26.92±3.60 ^a
高剂量组	32	14.74±1.63	27.28±4.54 ^{ab*}	17.06±2.05	23.52±3.41 ^{ab*}	6.29±1.55	12.53±2.79 ^{ab*}	19.17±2.67	29.86±3.95 ^{ab*}
F		1.826	15.653	0.456	13.246	0.291	26.173	0.126	18.013
P		0.167	<0.001	0.635	<0.001	0.748	<0.001	0.882	<0.001

注: *表示与同组治疗前比较, P<0.05; ^a表示与对照组比较, P<0.05; ^b表示与低剂量组比较, P<0.05

临床研究 Clinical research

剂量托吡酯联合喹硫平治疗可更有效减轻患者神经元的损伤, 有助于神经功能的恢复。这与托吡酯在镉所致大鼠神经损伤模型中的保护作用相一致, 为理解其在精神分裂症治疗中的潜在价值提供了生物标志物证据^[13]。本研究中, 高剂量组治疗后生活质量优于其他两组。分析原因为, 精神症状的改善使患者能够更好地参与社会活动、进行日常自理, 从而在生理、心理、社会关系和环境等多个维度上获得更好的生活体验。三组患者的不良反应总发生率差异无统计学意义, 提示不同剂量托吡酯联合喹硫平的安全性相对较好。

综上所述, 高剂量托吡酯联合喹硫平治疗精神分裂症具有更好疗效, 能改善精神症状、调节神经损伤因子、提升生活质量, 且安全性较好。

参考文献

[1] Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia [J]. Lancet, 2022, 399 (10323): 473-486.
 [2] 姜秋波, 王志敏, 徐伟平. 阿立哌唑联合富马酸喹硫平治疗老年精神分裂症患者的临床分析——评《精神分裂症》[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28 (4): 123.
 [3] Liang CW, Cheng HY, Tseng MM. Augmentation with glutamatergic modulators for schizophrenia: a network meta-analysis [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,

2025, 142: 111495.
 [4] 吴豪杰, 施振华, 姚赞芳, 等. 颅脑损伤患者血清 miRNA-124、miRNA-132、NSE 和 S100B 蛋白表达与病情严重程度关系 [J]. 广东医学, 2022, 43 (4): 466-470.
 [5] 范肖冬. ICD-10 精神与行为障碍分类-临床描述与诊断要点 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 72-76.
 [6] Wang ZP, Qiu JC, Zhang P, et al. Efficacy and influencing factors of modified electroconvulsive therapy for schizophrenia: a real-world retrospective observational study [J]. Front Psychiatry, 2025, 16: 1654151.
 [7] 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.
 [8] 都元涛, 方积乾. 世界卫生组织生存质量测定量表中文版介绍及其使用说明 [J]. 现代康复, 2000, 4 (8): 1127-1129, 1145.
 [9] Barone A, Vellucci L, Ciccarelli M, et al. Molecular underpinning of treatment-resistant schizophrenia: a putative different neurobiology from treatment-responsive schizophrenia [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26 (17): 8598.
 [10] 史翠路, 孙继北, 张春友. 托吡酯联合富马酸喹硫平对精神分裂症患者激越行为及糖脂代谢的影响 [J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51 (3): 304-307.
 [11] Morley KC, Kranzler HR, Luquin N, et al. Topiramate