

布南色林对利培酮治疗早期无应答首发精神分裂症患者临床及血清 BDNF 水平的影响

知情同意书

2.0 版及 2021.11.30

尊敬的患者：

我们邀请您参加一项“布南色林对利培酮治疗早期无应答首发精神分裂症患者临床及血清 BDNF 水平的影响”的临床研究，在您决定是否参加这项研究之前，请仔细阅读以下内容，它可以帮助您了解该项研究以及为什么要进行这项研究，研究的程序和期限，参加研究后可能给您带来的益处、风险和不便。

以下是本项研究的介绍：

一、研究背景和研究目的（研究药物/器械的情况、研究背景及目的意义等）

● 研究药物：利培酮、布南色林、氯氮平

1.利培酮是一种选择性的单胺能拮抗剂,对 5-HT₂ 受体、D₂ 受体、 α 1 及 α 2 受体和 H₁ 受体亲和力高。对其他受体亦有拮抗作用,但较弱。对 5-HT_{1c},对 5-HT_{1 D}, 和对 5-HT_{1A} 有低到中度的亲和力, 对 D₁ 及氟哌丁苯敏感的 σ 受体亲和力弱, 对 M 受体或 β 1 及 β 2 受体没有亲和作用。利培酮治疗精神分裂症的机制尚不清楚。据认为其治疗作用是对 D₂ 受体及 5-HT₂ 受体拮抗联合效应的结果,对 D₂ 受体及 5-HT₂ 以外其他受体的拮抗作用可能与利培酮的其他作用有关。

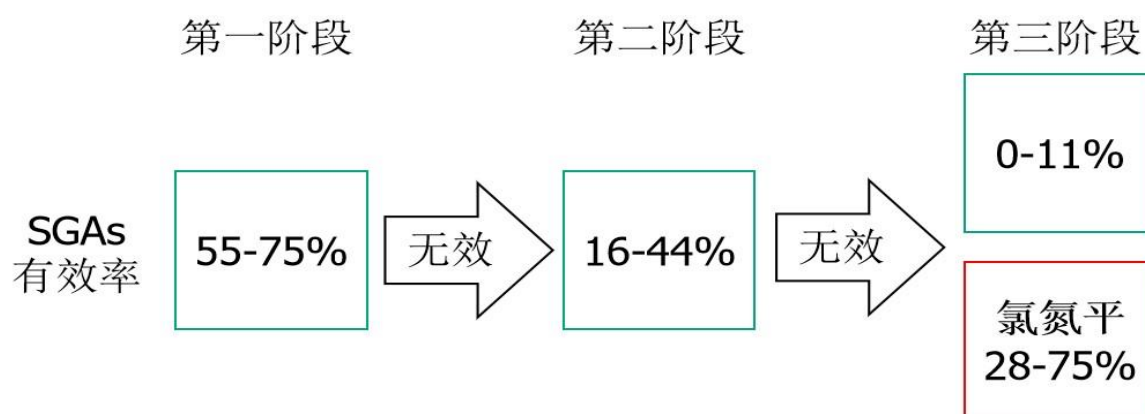
2.布南色林为多巴胺受体及 5-羟色胺受体拮抗剂。体外受体结合试验结果显示,布南色林对于多巴胺 D₂ 受体亚型 (D₂、D₃) 及 5-HT_{2A} 受体表现出亲和性。其主要代谢产物 N-脱乙基体对于多巴胺 D₂ 受体亚型 (D₂、D₃) 及 5-HT_{2A} 受体也表现出亲和性,但对多巴胺 D₂ 受体的亲和性仅为布南色林的 1/10 左右。另外, N-脱乙基体对于 5-HT_{2C} 受体及 5-HT₆ 受体也表现出亲和性。但布南色林及 N-脱乙基体对于肾上腺素 α 1、组胺 H₁、蕈毒碱 M₁ 等受体的亲和性较低。

3.氯氮平为二苯二氮杂类抗精神病药。对脑内 5-羟色胺(5-HT_{2A})受体和多巴胺(DA₁)受体的阻滞作用较强,对多巴胺(DA₄)受体也有阻滞作用,对多巴胺(DA₂)受体的阻滞作用较弱,此外还有抗胆碱(M₁),抗组胺(H₁)及抗 α -肾上腺素受体作用,极少见锥体外系反应,一般不引起血中泌乳素增高。能直接抑制脑干网状结构上行激活系统,具有强大镇静催眠作用。

● 研究背景：

精神分裂症是一种常见的、病因未明、严重致残的慢性精神疾病，会给患者带来广泛的损害，且治疗康复的期望值低。纵观整个病程，患者在发病前即已出现功能损害，病程贯穿一生，而只有不到 1/6 的患者可得到真正意义上的痊愈。精神分裂症的治疗目标不能仅限于控制症状、预防复发复燃，更重要的是帮助患者恢复功能并回归社会。为达到这一目标，越来越多的临床专家和研究者开始关注精神分裂症的早期干预。早期干预对于改善转归至关重要。自上世纪九十年代以来，澳大利亚、英国、美国、德国、新加坡、加拿大及中国香港等地已纷纷开展针对首次发病精神患者的早期干预项目，包括疾病的早期识别和/或早期整合干预。研究发现，与接受常规干预的患者比较，加入早期干预项目的患者坚持治疗的时间更长、症状的缓解更显著、生活质量更高、学习或工作的参与率/康复率更好。

针对治疗抵抗精神分裂症患者的前瞻性临床研究提示（如下图）：



提示在经历第一次药物治疗失败后，这些患者的后续药物治疗选择尤其重要。且换药的成功率很低，在治疗精神分裂症患者中改用其他抗精神病药，只有氯氮平显示出一定优势。在第 2 阶段的低有效率和换用氯氮平后的高有效率提示首发患者中早期换药可能具有重要价值，可以减少不必要的治疗时间。同时也表明抗精神病药有效性可以在治疗开始后不久进行评估，无需延伸到 6 周或 8 周再进行，早期抗精神病药起效已经成为治疗结果的有力预测因子，早期利培酮治疗无效患者及早换药可能更有利于患者的症状改善及功能康复。

且目前国内外多项研究表面早期换药干预策略在精神分裂症临床治疗学研究的进展提示国内外多项研究表明有效的早期干预可以阻止患者生物学变化的进展、防止慢性症状的产生、减缓衰退、提高生活治疗，使之及早回归社会。

研究发现，首发未治疗精神分裂症患者血清 BDNF 水平显著低于健康人群，BDNF 可能是精神分裂症诊断和治疗评价的候选生物标志物。但少数研究报告精神分裂症与血清 BDNF 水平没有关联，不支持将 BDNF 作为精神分裂症生物标志物。故探究不同治疗阶段精神分裂症患者血清 BDNF 水平及其影响因素也将是今后精神分裂症临床治疗学进一步研

究的方向。

研究目的及意义：

1.比较布南色林和活性对照药物氯氮平对早期利培酮治疗无应答首发精神分裂症患者的临床疗效和安全性；

2.探讨首发精神分裂症患者早期药物干预期间血清 BDNF 水平低下与药物治疗抵抗的关联性；

二、具体程序和流程（包括研究起讫时间和随访时间）

2022.01.01 开始搜集首发精神分裂症的患者，并进行详细的病例采集及完善相关检查，排除禁忌症（合并器质性精神障碍、情感性精神障碍等其它精神障碍者；有严重的躯体疾病或可能干扰评估的疾病，如明确的肥胖、饮食障碍、糖尿病、高血压和心脏病史；近 1 年有物质滥用或物质依赖者；妊娠或哺乳期妇女）后予评定 PANSS 量表，此后使用利培酮足量治疗 2 周后再次评定 PANSS 量表，计算减分率，若 $<20\%$ ，提示无应答后入组（RIS-NRs）。

入组本研究后开始为期 12 周的的前瞻性、双盲、随机对照研究，拟入组 120 例，病例来自于到本院就诊的 RIS-NRs 患者。应用随机数字表方法将研究对象分为三组，第一组为继续利培酮治疗组，第二组为早期换药干预组，第二组为活性药物氯氮平对照组。每周进行 1 次随访，每次随访将进行量表评定：阳性及阴性症状量表(PANNS)、功能整体评定量表(GAF)、药物不良反应测验量表(TESS)，并查血清 BDNF 水平。

二、如果参加研究您需要做什么（需要注意和配合的事项）

参加本研究患者需要每 2 周复诊一次完成常规检查，如血常规、血生化、甲状腺功能、生殖激素及心电图，每 1 周配合完成研究相关量表：阳性及阴性症状量表(PANNS)、功能整体评定量表(GAF)、药物不良反应测验量表(TESS)，以及血清 BDNF 水平检测。

四、参加本研究可能给您带来的受益

如果您同意参加本研究，您将有可能获得直接的医疗受益，促进您疾病的更快康复，缩短精神分裂症急性期不必要的治疗时间，尽早提高疗效及功能康复。并且我们希望从您参与的本研究中得到的信息在将来能够使与您病情相同的病人获益。除此之外，在整个研究阶段，还将有专业的医生为您进行疾病诊断、病情追踪和治疗指导，您将得到密切的医学咨询和监测。

五、参加本研究可能发生的不良反应、风险以及风险防范措施

本研究受试者需要服用治疗药物足为利培酮、布南色林及氯氮平，但任何药物均有不良反应，服用利培酮可能出现失眠、焦虑、激越、头痛、头晕、口干、嗜睡、疲劳、注意力下

降、便秘、性功能障碍、消化不良、恶心、呕吐、腹痛、视物模糊、尿失禁、鼻炎、皮疹以及其他过敏反应，可能引起锥体外系症状等不良反应。服用布南色林可能出现震颤、运动迟缓、唾液分泌过多等帕金森综合征、静坐不能、失眠、催乳素升高、运动障碍、嗜睡、焦虑、烦躁、易激惹等不良反应。服用氯氮平可能出现镇静、头晕、无力、嗜睡多汗、流涎、恶心、呕吐、口干、便秘、体位性低血压、心动过速、食欲增加和体重增加、心电图异常改变、脑电图改变或癫痫发作、血糖增高、粒细胞缺乏症及继发性感染等不良反应。

课题组将根据严重程度分别给予继续观察、减药或停药方式缓解受试者不适体验。如有不良事件发生，会及时呈报上级主管部门。加入本研究不一定能治愈您的精神疾患，因而您参与本研究期间，您的病情可能保持不变，也可能会有进展。

六、费用情况说明(任何因研究为目的而进行的程序，受试者是否需支付其他额外费用)

任何因研究为目的而进行的医疗程序，不会让受试者额外支付费用，本次用药费用：利培酮、布南色林、氯氮平；相关检查费用：每2周进行一次血常规、血生化、甲状腺功能、生殖激素、心电图。受试者可免费获得与治疗药物相关量表评估：阳性及阴性症状量表(PANNS)、功能整体评定量表(GAF)、药物不良反应测验量表(TESS)，以及血清BDNF水平的检测。复诊时交通费用需要自理。

七、替代方案

如果不参加本研究，不影响患者治疗，仍能接受规范化治疗。

八、妊娠风险（对可能涉及妊娠风险的研究适用，无不涉及妊娠风险，请说明）

本试验可能涉及妊娠风险。如果您或您的伴侣怀孕或您认为您或您的伴侣可能怀孕，请立即告知您的研究医生。您的研究医生将与您或您的伴侣讨论试验药物和相关检查、治疗对胎儿可能存在的或潜在的风险，并提出处理建议，或者建议您或您的伴侣咨询生殖专业的医生。如您或您的伴侣拒绝，将要承担相应的风险。

九、您个人信息的保密

您的医疗记录（包括研究病历及理化检查报告等）将按规定保存在医院。除研究者、伦理委员会、监查、稽查、药政管理部门等相关人员将被允许查阅您的医疗记录外，其他与研究无关的人员在未得到允许的情况下，无权查阅您的医疗记录。本研究结果将会用于在专业期刊发表文章，但将不会披露您的个人身份。我们将在允许的范围内，尽一切努力保护您个人医疗资料的隐私。

十、终止参加研究

是否参加本项研究完全取决于您的自愿。您可以拒绝参加此项研究，或在研究过程中的任何时间无理由退出研究，这都不会影响您和医生的关系，都不会影响对您的医疗或有其他方面利益的损失。此外，由于以下原因，可能会终止您参与本研究：

1. 您未遵从研究医生的医嘱。
2. 您发生了可能需要治疗的严重情况。
3. 研究医生认为，终止研究对您的健康和福利最有利。

十一、伦理委员会

本研究已向湖州市第三人民医院医学伦理委员会报告，经委员会的审查并获得了批准。在研究中过程中，有关伦理和权益事宜可联系湖州市第三人民医院医学伦理委员会。

电话 邮箱地址：

我确认已阅读并理解了本研究的知情同意书，自愿接受本研究中的治疗方法，并同意将我的医疗数据用于本研究的发表。

受试者签名： _____ 签名日期： _____年____月____日

受试者联系电话： _____

如果受试者目前自知力不全或没有行为能力，应该有其监护人签字

监护人签名： _____ 签名日期： _____年____月____日

监护人联系电话： _____

见证人签名： _____ 签名日期： _____年____月____日

我确认已向患者解释了本研究的详细情况，包括其权利以及可能的受益和风险，并给其一份签署过的知情同意书副本。

研究者签名： _____ 签名日期： _____年____月____日

研究者联系电话： _____