

第三章 医疗保健领域的案例(二)

米里亚姆·亚当斯(Miriam E. Adams)

霍华德·常(Howard Chang)

霍华德·弗雷泽(Howard S. Frazier)

译者按：本章描述的也是医疗保健领域个体层面决策的案例，但是不同于第二章所展示的案例。在该案例中，个体是精神分裂症患者，他们的决策能力是受疾病影响的。对于难治性精神疾病患者，传统的抗精神病药物疗效不佳，氯氮平这种药物的引入给患者带来了希望，在治疗难治性精神疾病方面疗效甚好，但是副作用也比较严重，可能会引发粒细胞缺乏症，影响骨髓的造血功能，导致白细胞减少，容易感染致死。但是通过定期监测血液中的白细胞数，可以及早发现粒细胞缺乏症，发现粒细胞缺乏症后停用氯氮平，粒细胞缺乏症就会自行痊愈。制药企业与食品药品监督管理局一起提供了降低氯氮平副作用的方案，使得难治性精神疾病患者在决策能力受到影响的情况下，既享受氯氮平治疗带来的疗效也将氯氮平治疗带来的副作用降低到可接受的程度。

一、引言

如果一种新药有望治愈一种疾病,并且其副作用已知,患者在咨询医生后就会做出是否使用新药的决定。如果患者自己没有能力做出这样的决定会怎么样?在本章,我们围绕一种名为氯氮平的新药^①来探讨这个复杂的问题。氯氮平是一种用于治疗难治性精神分裂症的药物。本章的案例是比较令人鼓舞的,让我们看到在病人决策受限情况下,生物医药领域的进步和医疗监控措施在降低目标风险的同时识别和控制次生风险的可能。

在本章,我们先以一位名叫玛格丽特·汤普森(Margaret Thompson)的精神分裂症患者为例来描述精神分裂症的患病和治疗过程。玛格丽特·汤普森是个虚构的人物,但是她的故事是由若干真实患者的经历组合而成的。这份病历描述了精神分裂症对患者生活许多方面的影响,以及现有治疗方法的利弊。接着,我们阐释什么是精神分裂症,然后讨论这种疾病带来的风险以及治疗方案的选择——主要是在传统的抗精神病药物和非典型抗精神病药物氯氮平之间的选择。随后我们详述需要进行风险权衡的几个决策方:食品药品监督管理局、制药企业、医生、患者及其亲属。最后呈现已经接受氯氮平治疗患者的访谈结果,他们对治疗的认识和担忧有了新的了解。

二、关于精神分裂症

我们在此用一个病例来展示难治性精神分裂症的发病过程。玛格丽特·汤普森在她16岁读高二时被确诊患有精神分裂症。在那之前,她一直是一名优秀的学生——文静,内向,几乎没有朋友。高二那年,她的学习成绩明显下降,行为也变得越来越古怪。她听到周围的人对她的每个动作都议论纷纷,她认为学校的老师写了关于她的文章并且发表在当地的报纸上。

^① 译者注:在本书写作的时候,氯氮平是新药,二十几年过去了,氯氮平已经不再是新药。

她不再洗澡,变得衣冠不整,也不再参加学校的社交活动。放学后她都是独自坐在自己卧室里。她的作业和试卷变得杂乱无章、不合逻辑,课上回答老师的提问也是语无伦次。她总是在一个想法还没有表达完时就会突然转向其他不相干的事情。

玛格丽特第一次住院治疗持续了6个月,被诊断为难治性精神分裂症,开始用抗精神病药物氟哌啶醇进行治疗。她出院回家的时候,已经康复得差不多了。她不再对那些声音感到焦虑,独处的时间也变少了,也能够很好地照顾自己,她的思维和讲话也变得有逻辑、有组织。随着精神分裂症症状的减轻,药物治疗的副作用成了棘手的问题。她的四肢变得僵硬,手也抖得厉害。由于肌肉僵硬,她的行动和姿势看起来有些笨拙,只能依靠另一种药物帮助减缓这些副作用。

后来,玛格丽特回到了学校,虽然在高三那年第二次入院治疗,但她还是拿到了高中毕业证。其后的6年中,她一直和父母生活在一起,在本地的一所大学拿到了学士学位,这期间她的社交活动非常有限。在这6年当中,玛格丽特反复入院治疗。她持续服用抗精神病药物,当药物的副作用太过严重时,就停止用药,然后病情加重时就入院治疗,入院治疗一段时间后,病情好转出院,如此反复。

大学毕业后,玛格丽特在当地一家公共图书馆找到了工作。她从父母家里搬了出来,在图书馆附近租了一套单间公寓。她作为助理图书管理员工作了1年,在工作的前6个月她表现非常好,但随后病情开始恶化,出现明显的精神错乱症状,再次入院。玛格丽特用了其他药物,并且取得一定的疗效。大约8周后她又回到工作岗位,不过这次她没有住回自己的公寓,而是搬去和父母同住。不幸的是,这时的玛格丽特脑子有些不太清楚,总说一些奇怪的话,这直接妨碍了她的工作。在公共图书馆工作1年后她被辞退了。失业5个月后,她在附近大学的图书馆找到了一份书籍上架的工作,不过由于经常缺勤和糟糕的工作表现,9个月后她再次失业。

打那以后,玛格丽特没能再找到工作。在其后的4年里,也就是从27~30岁,玛格丽特的身体状况持续恶化,一直往返于医院和父母家中。尽管每次入院治疗她都能康复到可以出院,但从身体到精神都是每况愈下。由于服用氯丙嗪,她经常出现无意识的面部痉挛、嘴角抽搐,这些都是药物不

良反应的特征,称为迟发性运动障碍。氯丙嗪在减轻精神分裂症症状方面似乎比玛格丽特过去几年服用的其他几种药物都有效,但由于其严重的副作用,她时常得停用氯丙嗪。停药后她的精神病症状会迅速再次出现,一两周之内就需要再次入院治疗。

1989年3月,在玛格丽特31岁时,她第23次入院就医。医院恰好开始招募病人参加氯氮平的临床试验,氯氮平可用于治疗难治性精神分裂症。玛格丽特参加了这项临床试验,同年4月开始服用氯氮平。

1989年6月,玛格丽特从医院的住院部转为在医院监视居住。1990年2月,她搬到了社区的“中途之家”(又称重返社会训练所),在一所小学的图书馆兼职做自愿服务。1990年9月,她参加了当地一所社区大学为期6个月的花卉设计课程。1990年10月,她搬回了自己在大学附近租住的单间公寓。1991年4月,玛格丽特完成她的学习后,被当地1名花卉商人聘请担任花艺设计师。尽管仍然受注意力和记忆力方面问题的困扰,但玛格丽特已经很少出现精神分裂症的症状。她不再幻听,思维也变得清晰,妄想似乎也消散了。随着这些症状的消失,玛格丽特之前服用的抗精神病药物引起的运动障碍等不良反应也消失了。她的四肢不再僵硬,步态也恢复了正常,面部痉挛、嘴角抽搐等症状也消失了。玛格丽特的社交生活也有了极大的改善,她有了来自学校的朋友圈,开始与在学校遇见的男生约会。她的自我感觉变得越来越好,变得更加自信,逐渐展现出个人魅力和幽默感。

玛格丽特留意到了服用氯氮平的一些副作用。服药期间大部分时间她都感觉很疲倦,每天至少需要10个小时的睡眠时间,经常在教堂、电影院、课堂上睡着。另一个副作用是流涎,这令她相当尴尬,因为在睡觉时经常会流口水。因服用氯氮平而困扰她的其他方面就是每周都要验血,但她知道她必须忍受这个过程,因为定期检查她血液中的白细胞数目非常重要。

三、精神分裂症的风险

玛格丽特的故事表明,慢性精神分裂症是一种灾难性的疾病,它可以影响一个人生活的方方面面。它会造成精神错乱,严重干扰病人的知觉、认

知、情绪和行为。^① 这种疾病一般发生在青壮年身上,男性和女性没有区别,都可能患上这种疾病。相较而言,这种疾病不算罕见,美国 1%~2% 的人受其困扰。^{②③④} 不同的人精神分裂症的临床表现可能不同,实际上,精神分裂症是一组紊乱性症状。

精神分裂症有其生物学根源,可能与大脑中的神经递质有关。比较流行的理论是精神分裂症的症状是由多巴胺分泌过多引起的,而诸如氯丙嗪这类药物能够阻断大脑中的多巴胺受体。其他生物化学因素和社会因素也可能是诱因,但是具体因素和机理尚不清楚。

精神分裂症的症状包括妄想、幻听、逻辑混乱、言行举止怪异、情感反应不协调、情绪迟钝、情感和社会退缩、表情呆滞、言行迟缓,极端情况下,表现为紧张性木僵。精神分裂症患者的治疗效果差异很大,有些人调适得很好,有些人几乎被毁。大约 50% 的病人病情发作起来比较严重、治疗不理想;大约 25% 的病人发病的过程比较缓和。^⑤ 这种慢性病不会是持续平稳的过程,而是会反复经历病愈与复发的过程。

大约 80% 的精神分裂症患者在他们的一生中都会入院治疗,其中 40%~50% 的患者会在他们第一次出院后 1 年内再次入院治疗,并且在这些出院的患者中,有 65%~85% 的人最终将会再次入院就医。^⑥ 在现有的医疗保健条件下,几乎没有精神分裂症患者一直入院就医。总是会经历住院一段时间然后出院一

① Tsuang M T, S V Faraone, M Day. 1988. Schizophrenic Disorders. Chapter 13 in A. M. Nicholi, ed., The New Harvard Guide to Psychiatry. Cambridge, Mass.; Harvard University Press.

② Neale J M, T F Oltmanns, G C Davison. 1982. Case Studies in Abnormal Psychology. New York: John Wiley & Sons.; 179.

③ Kane J, et al. 1988a. Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic: A Double-Blind Comparison with Chlorpromazine. Archives of General Psychiatry, 45: 789-796. Kane J, et al. 1988b. Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenics. Psychopharmacology Bulletin, 24(1): 62-67.

④ Bromet E, M Davies, S C Schulz. 1988. Basic Principles of Epidemiologic Research in Schizophrenia. Chapter 8 in M. T. Tsuang and J. C. Simpson, eds., Nosology, Epidemiology and Genetics of Schizophrenia, vol. 3 of Handbook of Schizophrenia, ed. H A Nasrallah. New York; Elsevier.

⑤ Westermeyer J F, M Harrow. 1988. Course and Outcome in Schizophrenia. Chapter 10 in M. T. Tsuang and J. C. Simpson, eds., Nosology, Epidemiology and Genetics of Schizophrenia, vol. 3 of Handbook of Schizophrenia, ed. H. A. Nasrallah. New York; Elsevier.

⑥ Westermeyer J F, M Harrow. 1988. Course and Outcome in Schizophrenia. Chapter 10 in M. T. Tsuang and J. C. Simpson, eds., Nosology, Epidemiology and Genetics of Schizophrenia, vol. 3 of Handbook of Schizophrenia, ed. H. A. Nasrallah. New York; Elsevier.

段时间,如此反复(“旋转门”患者),中间还可能断断续续回归到社会一段时间。

对于患者而言,精神分裂症对生活质量和寿命长度都有影响。患者的生活状况、家庭关系、社会关系、休闲活动、工作状况、财务状况、个人安全和健康都会受到影响^①。患病后,个体享受和参与生活的方方面面的能力都受到限制。治疗的一个主要目的就是从根本上改善患者的生活质量。

除了对生活质量的影响,精神分裂症还会增加死亡风险。大量研究表明精神分裂症患者比普通人群死亡率高。^{②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮} 精神分裂

① Lehman A F. 1983. The Well-Being of Chronic Mental Patients: Assessing Their Quality of Life. *Archives of General Psychiatry*, 40: 369-373.

② Alstrom C H. 1942. Mortality in Mental Hospitals with Especial Regard to Tuberculosis. *Acta Psychiatrica et Neurologica*, 24: 1-422.

③ Niswander G D, G M Haslerud, G D Mitchell. 1963. Changes in Cause of Death of Schizophrenic Patients. *Archives of General Psychiatry*, 9: 229-234.

④ Babigian H M, C L Odoroff. 1969. The Mortality Experience of a Population with Psychiatric Illness. *American Journal of Psychiatry*, 126: 470-480.

⑤ Lindelius R, D W K Kay. 1973. Some Changes in the Pattern of Mortality in Schizophrenia, in Sweden. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 49: 315-323.

⑥ Tsuang M T, R F Woolson. 1977. Mortality in Patients with Schizophrenia, Mania, Depression and Surgical Conditions. *The British Journal of Psychiatry*, 130: 162-166.

⑦ Tsuang M T. 1978. Suicide in Schizophrenics, Manics, Depressives, and Surgical Controls: A Comparison with General Population Suicide Mortality. *Archives of General Psychiatry*, 35: 153-155.

⑧ Tsuang M T, R F Woolson, J A Fleming. 1980. Premature Deaths in Schizophrenia and Affective Disorders. *Archives of General Psychiatry*, 37: 979-983.

⑨ Herrman H E, J A Baldwin, D Christie. 1983. A Record-Linkage Study of Mortality and General Hospital Discharge in Patients Diagnosed as Schizophrenic. *Psychological Medicine*, 13: 581-593.

⑩ Martin R L, C R Cloninger, S B Guze, P J Clayton. 1985a. Mortality in a Follow-up of 500 Psychiatric Outpatients: I. Total Mortality. *Archives of General Psychiatry*, 42: 47-54.

⑪ Martin, R L, C R Cloninger, S B Guze, P J Clayton. 1985b. Mortality in a Follow-up of 500 Psychiatric Outpatients: II. Cause-Specific Mortality. *Archives of General Psychiatry*, 42: 58-66.

⑫ Black D W, G Warrack, G Winokur. 1985a. The Iowa Record-Linkage Study: I. Suicides and Accidental Deaths among Psychiatric Patients. *Archives of General Psychiatry*, 42: 71-75.

⑬ Black D W, G Warrack, G Winokur. 1985b. The Iowa Record-Linkage Study: II. Excess Mortality among Patients with Organic Mental Disorders. *Archives of General Psychiatry*, 42: 78-81.

⑭ Black D W, G Warrack, G Winokur. 1985c. The Iowa Record-Linkage Study: III. Excess Mortality among Patients with “Functional” Disorders. *Archives of General Psychiatry*, 42: 82-88.

⑮ Allebeck P, B Wistedt. 1986. Mortality in Schizophrenia: A Ten-year Follow-up Based on the Stockholm County Inpatient Register. *Archives of General Psychiatry*, 43: 650-653.

症患者人群由于各种原因的过早死亡率大约是普通人群的 2 倍,其中自杀引起的死亡率是普通人群的 10 倍或者更高。女性精神分裂症患者的自杀率异常高,是普通人群中女性自杀率的 18 倍。^① 总体上,大约 10% 的精神分裂症患者死于自杀。^② 精神分裂症患者由于其他原因(如心血管疾病、呼吸系统疾病、胃肠疾病)的死亡率也是普通人群的 2 倍。

精神分裂症患者中年轻人的死亡风险比普通人群高;60 岁以上的精神分裂症患者的死亡率和普通人群无异。^③ 此外,尚不清楚对精神分裂症的成功治疗和控制是否减少了额外的死亡。在追踪调查研究中,被研究的患者往往已经接受过治疗,至少包括住院治疗,还经常伴随药物治疗,但是在分析患者死亡率原因时,无法把精神分裂症的影响和治疗的影响分离出来。不过,很可能是成功的治疗降低了患者自杀的可能性。成功的治疗还能改善患者的生活质量,这些都是治疗带来的益处。

四、对精神分裂症的传统治疗方法

精神分裂症无法预防也无法根治。传统的治疗方法仅能缓减精神分裂症的病症,主要是服用抗精神病药物,并辅以社会心理干预帮助患者调适自己的疾病。当抗精神病药物无效时,尤其是在病人行为暴力、不受控制的情况下,也可用电击疗法来缓减精神病症状。在精神分裂症发作严重时,患者经常需要进行住院治疗。患者出院后,需要住在“中途之家”之类的地方作为从医院回到社会的过渡。

精神分裂症的传统药物治疗方法本质上是使用化学药剂阻断大脑中的多巴胺受体,从而减少由过量多巴胺引起的精神病症状。这些抗精神病药

① Allebeck P, B Wistedt. 1986. Mortality in Schizophrenia: A Ten-Year Follow-up Based on the Stockholm County Inpatient Register. Archives of General Psychiatry, 43: 650-653.

② Drake R E, C Gates, A Whitaker, P G Cotton. 1985. Suicide among Schizophrenics: A Review. Comprehensive Psychiatry, 26: 90-100.

③ Allebeck P, B Wistedt. 1986. Mortality in Schizophrenia: A Ten-Year Follow-up Based on the Stockholm County Inpatient Register. Archives of General Psychiatry, 43: 650-653.

物(如氯丙嗪、氟哌啶醇)能够减缓七成以上接受治疗的患者的症状。^① 如果不服用此类药物,有 17%~40%的患者会自行好转。^{②③④⑤⑥} 患者服用抗精神病药物病情好转后,在继续服用该药物的情况下,其中 19%左右患者的精神分裂症依然会复发;而好转后依靠安慰剂维系的患者中,会有 55%的概率再次发病。^⑦

五、传统疗法的副作用

抗精神病药物的多巴胺阻断机制,会产生从轻微不适到危及生命的副作用。常见的轻度不良反应包括镇静、体重增加、口干、视力模糊、便秘、低血压、心率过快。比较严重的副作用是“锥体外系”反应,通过影响神经造成运动障碍。副作用症状包括药源性帕金森综合征(手部震颤、行动迟缓、前冲样小步的步态、肌张力增加、垂涎)和躁动(静坐不能、坐立不安、手脚痉挛、嘴角抽搐)。更为严重且不太常见的“锥体外系”副作用包括肌张力障碍(持续性肌肉痉挛而导致的姿势异常以及吞咽困难)和迟发性运动障碍(面部和口部肌肉无意识重复性运动,如噉嘴咂嘴、咀嚼抽吸及下颌横向运动等)。在长期服用抗精神病药物的病人中,10%~15%的人会出现迟发性运

① Tsuang M T, S V Faraone, M Day. 1988. Schizophrenic Disorders. Chapter 13 in A. M. Nicholi, ed., The New Harvard Guide to Psychiatry. Cambridge, Mass.: Harvard University Press.

② Hastings D W. 1958. Follow-up Results in Psychiatric Illness. American Journal of Psychiatry, 114: 1057-1066.

③ Beck M N. 1968. Twenty-five and Thirty-five Year Follow Up of First Admissions to Mental Hospital. Canadian Psychiatry Association Journal, 13: 219-229.

④ Langfeldt G. 1969. Schizophrenia: Diagnosis and Prognosis. Behavioral Science, 14: 173-182.

⑤ Bleuler M. 1978. The Schizophrenic Disorders: Longterm Patient and Family Studies, trans. S Clemens. New Haven: Yale University Press.

⑥ Tsuang M T, S V Faraone, M Day. 1988. Schizophrenic Disorders. Chapter 13 in A. M. Nicholi, ed., The New Harvard Guide to Psychiatry. Cambridge, Mass.: Harvard University Press.

⑦ Davis J M, C B Schaffer, G A Killian, C Kinard, C Chan. 1980. Important Issues in the Drug Treatment of Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 6: 70-87.

动障碍。^①

传统的抗精神病药物也会有轻微的致死风险。药物可能诱发一种叫作神经阻滞剂恶性综合征的罕见的全身性反应。这种综合征患者的死亡率是 20%。

传统抗精神病药物的最大风险是上述那些副作用疾病而不是致死风险。这些药物的不良反应会严重影响生活质量。在服用这些药物的过程中,精神分裂症患者症状会得到改善,一段时间后,患者就不得不应对“锥体外系”副作用。为了对抗用药副作用,患者常常停止药物治疗,而这又导致精神分裂症的复发。

六、氯氮平治疗

1990 年,抗精神病药物氯氮平被引入美国市场,用来治疗难治性慢性精神分裂症。氯氮平为山德士制药公司生产,药名为氯氮平片。

与市场上其他抗精神病药物相比,氯氮平通过(些许)不同的多巴胺阻断机制发挥作用,它具有抗精神病疗效,但是比其他药物的副作用小。^② 服用氯氮平的最大的问题是在 1%~2% 服用该药的患者中引发骨髓造血功能紊乱,进而导致白血细胞严重匮乏(粒细胞缺乏症)。这种状况会使患者极易发生感染,终致死亡。由于这种严重的死亡风险,氯氮平仅限于服用其他药物未取得疗效的慢性精神分裂症患者。

氯氮平并非一种全新的药物,在全世界范围内,它有近 30 年的试验和临床应用史。美国引进氯氮平的案例展示了各方对风险所做的权衡,这些相关方包括制药企业、食品药品监督管理局、精神病治疗和护理机构以及患者个人和他们的法定监护人。为了降低服用氯氮平带来的副作用,制药企业和食品药品监督管理局在该药进入美国市场时就设计了一种与之匹配的

^① Davison G C, J M Neale. 1982. *Abnormal Psychology*, 3rd ed. New York: John Wiley & Sons: 663.

^② U.S. Food and Drug Administration (FDA), Department of Health and Human Services. 1990. Summary Basis of Approval, Clozaril, Sandoz Pharmaceutical.

安全监测机制——一个与氯氮平配售的血液监测系统。

若干临床试验结果显示,氯氮平比传统的抗精神病药物(如氯丙嗪和氟哌啶醇)的疗效好。^{①②③④⑤} 特别地,一项为期6周的跨中心临床试验对268例严重精神分裂症患者进行研究,证实氯氮平比氯丙嗪更为有效。^{⑥⑦} 这些患者之前至少用过3种不同的抗精神病药物,但均无效;服用氟哌啶醇6周的治疗对他们也没有疗效。但是,让他们服用氯氮平或氯丙嗪6周后发现,服用氯氮平的患者中有30%的人病症得到缓解,而服用氯丙嗪的患者中仅有4%的人病症有所改善。

除精神分裂症的临床表现之外,研究者利用生活质量量表^⑧去评估氯氮平在精神分裂症入院患者中的疗效。^⑨ 研究者测量了患者在服用氯氮平前后的若干方面状态,包括目的感、积极性、好奇心、是否缺乏乐趣、是否进行无意义的活动、共情能力、情感交流能力、人际关系状况、社交活动能力、职业角色、工作状态以及日常活动的参与等。通过测量这些指标,研究者发现服用氯氮平6个月后,随着精神病病理学方面症状的缓解,患者生活质量各

① Fischer-Cornelissen K A, U J Ferner. 1976. An Example of European Multicenter Trials: Multispectral Analysis of Clozapine. *Psychopharmacology Bulletin*, 12: 34-39.

② Honigfeld G, J Patin, J Singer. 1984. Clozapine: Antipsychotic Activity in Treatment-Resistant Schizophrenics. *Advances in Therapy*, 1: 77-97.

③ Marder S R, T Van Putten. 1988. Who Should Receive Clozapine? *Archives of General Psychiatry*, 45: 865-867.

④ Shopsin B, H Klein, M Aaronson, M Collora. 1979. Clozapine, Chlorpromazine, and Placebo in Newly Hospitalized, Acutely Schizophrenic Patients: A Controlled, Double-Blind Comparison. *Archives of General Psychiatry*, 36: 657-664.

⑤ Claghorn J, et al. 1987. The Risks and Benefits of Clozapine versus Chlorpromazine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 7: 377-384.

⑥ Kane J, G Honigfeld, J Singer, H Meltzer. 1988a. Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic: A Double-Blind Comparison with Chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 45: 789-796.

⑦ Kane J, G Honigfeld, J Singer, H Meltzer. 1988b. Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenics. *Psychopharmacology Bulletin*, 24(1): 62-67.

⑧ Heinrichs D W, E T Hanlon, W T Carpenter, Jr. 1984. The Quality of Life Scale: An Instrument for Rating the Schizophrenic Deficit Syndrome. *Schizophrenia Bulletin*, 10: 388-398.

⑨ Meltzer H Y, S Burnett, B Bastani, L F Ramirez. 1990. Effects of Six Months of Clozapine Treatment on the Quality of Life of Chronic Schizophrenic Patients. *Hospital and Community Psychiatry*, 41(8): 892-897.