

· 临床研究 ·

doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2018.24.014

疏肝解郁胶囊联合阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效 及对脑损伤标志物水平的影响研究*

王 彬, 杨开波, 刘光美

(四川省攀枝花市第三人民医院, 四川 攀枝花 617061)

摘要:目的 探讨疏肝解郁胶囊联合阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效及对血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100 β 钙结合蛋白(S100 β)及脑源性神经营养因子(BDNF)水平的影响。方法 选择医院2015年1月至2017年12月收治的精神分裂症患者97例,随机分为对照组(48例)和治疗组(49例)。对照组患者给予阿立哌唑治疗,治疗组患者加用疏肝解郁胶囊治疗,两组均连续治疗2个月。结果 治疗组总有效率为95.92%,明显高于对照组的75.00%($\chi^2=8.591, P=0.003 < 0.01$);治疗后,两组患者匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)及简明精神病评定量表(BPRS)评分均明显降低($P < 0.05$),且治疗组明显低于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组患者血清S100 β 及NSE水平均明显降低,血清BDNF水平明显升高,且治疗组变化均优于对照组($P < 0.05$);两组治疗过程中的不良反应发生率相当(10.42%比12.24%, $\chi^2=0.081, P=0.777 > 0.05$)。结论 疏肝解郁胶囊联合阿立哌唑治疗精神分裂症临床疗效显著,能提高睡眠质量和精神状态,改善血清NSE, S100 β , BDNF水平,且安全性较好,值得临床推广。

关键词:精神分裂症;疏肝解郁胶囊;阿立哌唑;临床疗效;神经元特异性烯醇化酶;S100 β 钙结合蛋白;脑源性神经营养因子

中图分类号:R969.4;R2-031;R971+.41

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)24-0046-03

Clinical Efficacy of Shugan Jieyu Capsules Combined with Aripiprazole in the Treatment of Schizophrenia and Its Effect on the Levels of Brain Injury Markers

Wang Bin, Yang Kaibo, Liu Guangmei

(The Third People's Hospital of Panzhihua, Panzhihua, Sichuan, China 617061)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Shugan Jieyu Capsules combined with aripiprazole in the treatment of schizophrenia and its effect on the levels of serum neuron specific enolase(NSE), S100 β calcium binding protein(S100 β) and brain-derived neurotrophic factor(BDNF). **Methods** Totally 97 patients with schizophrenia admitted to our hospital from January 2015 to December 2017 were selected and randomly divided into the control group(48 cases) and the treatment group(49 cases). The control group was treated with aripiprazole, while the treatment group was treated with Shugan Jieyu Capsules combined with aripiprazole. The two groups were treated for 2 months. **Results** The total effective rate of the treatment group was 95.92%, which was significantly higher than 75.00% of the control group($\chi^2=8.591, P=0.003 < 0.01$). After treatment, the scores of PSQI and BPRS in the two groups were significantly decreased($P < 0.05$), and those in the treatment group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum S100 β and NSE in the two groups were significantly decreased, while the levels of serum BDNF in the two groups were significantly increased, and the change in the treatment group was better than that in the control group($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the two groups was similar(10.42% vs. 12.24%, $\chi^2=0.081, P=0.777 > 0.05$). **Conclusion** Shugan Jieyu Capsules combined with aripiprazole in the treatment of schizophrenia have significant clinical effect and safety, they can improve sleep quality and mental state, improve the levels of serum NSE, S100 β and BDNF, which are worthy of clinical promotion.

Key words: schizophrenia; Shugan Jieyu Capsules; aripiprazole; clinical effect; neuron specific enolase; S100 β calcium binding protein; brain-derived neurotrophic factor

精神分裂症为临床常见的重性精神病,发病机制复杂,具有致残率高、难治愈、需终身治疗的特点,临床表现为精神活动的不协调和知觉、行为、思维、情感等多方面的障碍^[1]。近年来的发病率逐年增高,且有年轻化趋势,严重影响健康^[2]。目前,本病临床治疗以药物为主,传统的抗精神病药物疗效虽好,但随着发病次数的增加,疗效也逐渐下降,且逐渐出现明显的不良反应,限制

了进一步治疗^[3]。阿立哌唑为新型抗精神病药物,是5-羟色胺2A(5-HT_{2A})受体拮抗剂,有抗抑郁、抗焦虑、控制激烈行为的作用,能明显改善精神分裂症患者的临床症状^[4]。疏肝解郁胶囊是由贯叶金丝桃和刺五加经现代工艺制备而成的纯中药制剂,有疏肝健脾、补肾益智、安神清心的作用,对睡眠障碍、神经衰弱、精神分裂症等精神类疾病均有较好疗效^[5]。本研究中观察了疏

*基金项目:2016年四川省卫生和计划生育委员会科研课题[16PJ224]。

第一作者:王彬,女,大学本科,副主任药师,研究方向为药学,(电子信箱)YKB2007@126.com。

肝解郁胶囊联合阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效及对血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100 β 钙结合蛋白(S100 β)及脑源性神经营养因子(BDNF)水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国精神障碍诊断与分类标准》诊断标准^[6];简明精神病评定量表(BPRS)评分高于35分;初次发病;治疗前2周内未服用过其他抗精神病药物;本研究经我院医学伦理委员会批准,患者家属知情同意且签署知情同意书。

排除标准:重症肌无力;严重心、肝、肾等脏器疾病;严重躯体疾病;有严重自杀念头;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选择我院2015年1月至2017年12月收治的精神分裂症患者97例,按随机数字表法分为对照组(48例)和治疗组(49例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,年)
对照组($n=48$)	27/21	29.27 $\pm$ 10.80	0.64 $\pm$ 0.19
治疗组($n=49$)	26/23	30.15 $\pm$ 11.64	0.68 $\pm$ 0.23
χ^2/t 值	0.099	0.386	0.933
P 值	0.753	0.350	0.177

1.2 方法

对照组患者给予阿立哌唑片(浙江大冢制药有限公司,国药准字H20061304,规格为每片5mg)口服,起始剂量为5mg/d,1次/日,其后根据病情1周内逐渐加量至20mg/d,1次/日。治疗组患者在此基础上加服疏肝解郁胶囊(成都康弘药业集团股份有限公司,国药准字Z20080580,规格为每粒0.36g)2粒/次,1次/日,每晚睡前服用。两组患者均连续治疗2个月。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:睡眠质量评价,应用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表评价并比较,量表包含入睡时间、睡眠时间、睡眠质量、睡眠障碍、睡眠效果、催眠药物、日间功能7个方面,分别评0~3分,满分为21分,总分越高表示

睡眠质量越差^[7];精神状态评价,应用BPRS量表评价并比较,量表包括思维障碍、缺乏活力、激活性、焦虑抑郁、敌对猜疑5个方面,分别评0~15分,满分为75分,总分越高表示精神状态越差^[8];神经功能相关指标,采集两组患者空腹静脉血5mL,以2000r/min的转速,13.5cm的离心半径,离心15min以分离血清,2~8℃冰箱中保存,备用,检测并比较神经功能相关指标,包括S100 β ,NSE,BDNF。均采用双抗夹心酶联免疫(ELISA)法测定,检测试剂盒均购自上海盈公酶联检测试剂有限公司,操作严格按试剂盒说明书进行。

临床疗效^[9]:显效,狂躁不安、偏执、抑郁、焦虑、幻听幻觉、敏感多疑、强迫急躁等临床症状完全好转,BPRS和PSQI评分降低80%以上;有效,前述症状有改善,BPRS和PSQI评分降低30%~80%;无效,前述症状无改善,甚至有所加重,BPRS和PSQI评分降低30%以下。总有效=显效+有效。

安全性评价:记录并比较患者治疗过程中口苦、头晕头痛、视物模糊、嗜睡等不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件进行分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,数据呈正态分布,方差齐性,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。

3 讨论

研究认为,精神分裂症为伴脑器质性改变的疾病,

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=48$)	14(29.17)	22(45.83)	12(25.00)	36(75.00)
治疗组($n=49$)	23(46.94)	24(48.98)	2(4.08)	47(95.92)*

注:与对照组比较, $\chi^2=8.591$,* $P=0.003 < 0.01$ 。

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	口苦	头晕头痛	视物模糊	嗜睡	合计
对照组($n=48$)	1(2.08)	1(2.08)	1(2.08)	2(4.17)	5(10.42)
治疗组($n=49$)	2(4.08)	2(4.08)	1(2.04)	1(2.04)	6(12.24)*

注:与对照组比较, $\chi^2=0.081$,* $P=0.777 > 0.05$ 。

表4 两组患者PSQI和BPRS评分及脑损伤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	PSQI评分(分)		BPRS评分(分)		S100 β (ng/mL)		NSE(μ g/L)		BDNF(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	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($n=48$)	16.10 $\pm$ 4.25	12.07 $\pm$ 3.18*	56.84 $\pm$ 8.12	39.03 $\pm$ 5.20*	0.50 $\pm$ 0.05	0.35 $\pm$ 0.03*	16.91 $\pm$ 1.34	12.48 $\pm$ 1.05*	6.02 $\pm$ 0.54	8.34 $\pm$ 0.67*
治疗组($n=49$)	15.98 $\pm$ 4.84	7.15 $\pm$ 2.67*	56.05 $\pm$ 8.33	28.42 $\pm$ 4.36*	0.49 $\pm$ 0.06	0.19 $\pm$ 0.02*	16.85 $\pm$ 1.40	8.51 $\pm$ 0.86*	6.13 $\pm$ 0.61	9.96 $\pm$ 0.70*
t 值	0.130	8.259	0.473	10.898	0.891	30.965	0.216	20.391	0.940	11.640
P 值	0.449	0.000	0.319	0.000	0.188	0.000	0.415	0.000	0.175	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

存在神经髓鞘脱失、神经元坏死和神经元细胞膜完整性与血脑屏障破坏^[10]。NSE, S100 β , BDNF 是临床评估脑损伤的标志物,其水平能用于评价药物治疗精神分裂症的疗效和患者预后情况^[11]。阿立哌唑是多巴胺 D₂ 受体的部分激动剂,当脑区中有过量多巴胺存在时,能对多巴胺发挥下调作用,改善阳性症状;但脑区中多巴胺不足时,能对多巴胺发挥上调作用,从而改善阴性症状和认知功能,发挥治疗精神分裂症的作用^[12]。祖国传统医学认为,精神分裂症是由于情志不舒、气机郁滞、脏腑功能失调所致,治疗应以疏肝健脾、怡情易性、理气开郁为宜^[13]。疏肝解郁胶囊含贯叶金丝桃和刺五加 2 种中药,主要成分有间苯三酚类、苯并二萜酮类、黄酮类化合物等,临床主要用于神经衰弱、神经官能症、抑郁性神经症、精神分裂症等疾病的治疗^[14]。

本研究结果显示,治疗组总有效率显著高于对照组 ($P < 0.01$),提示联合用药的临床疗效显著,这可能是由于两药具有协同作用;治疗后,两组患者 PSQI 及 BPRS 评分均明显低于治疗前 ($P < 0.05$),且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$),提示联合用药能进一步提高精神分裂症患者的睡眠质量和精神状态。疏肝解郁胶囊中贯叶金丝桃具有凉血养阴、清热解毒、开郁安神功效,刺五加具有补肾安心、益气健脾功效^[15]。现代药理学研究表明,疏肝解郁胶囊中黄酮类、间苯三酚类等化合物能抑制神经中枢的多巴胺、5-HT、去甲肾上腺素等神经递质的再摄取,提高突触间隙中的单胺递质浓度,从而改善患者的精神状态和睡眠质量^[16]。两组患者治疗后血清 S100 β 及 NSE 水平均明显低于治疗前,血清 BDNF 水平均明显高于治疗前,且治疗组水平变化均优于对照组 ($P < 0.05$),提示联合用药能改善精神分裂症患者脑损伤程度。NSE 是由神经元和神经内分泌细胞生成的酸性胞浆蛋白,在中枢神经元受到损伤时,其从神经元内漏出至脑脊液中,经血脑屏障进入血液,导致血清 NSE 水平明显升高^[17];S100 β 是由大脑胶质细胞生成的蛋白质,在中枢神经元受到损伤时,进入血液,其血清水平明显上升^[18];BDNF 是广泛分布于中枢神经系统的神经营养因子,能调节神经元的可塑性,对神经元有修复和保护作用^[19]。疏肝解郁胶囊可能通过调节三者水平来发挥治疗精神分裂症的作用^[20]。两组患者治疗过程中不良反应发生率均较低且相当,提示联合用药安全性较好。

综上所述,疏肝解郁胶囊联合阿立哌唑治疗精神分裂症临床疗效显著,能提高睡眠质量,改善血清 NSE, S100 β , BDNF 水平,且安全性较好,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 袁 春. 精神分裂症治疗依从性研究进展[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(29): 4051-4052.
- [2] 孙志刚, 王学义. 精神分裂症认知功能缺陷的药物治疗研究进展[J]. 临床精神医学杂志, 2017, 27(2): 140-142.
- [3] 杨飞瀑, 何 洋, 王 震, 等. 抗精神分裂症药物研究进展[J]. 药学报, 2016, 51(12): 1809-1821.
- [4] 张胜利. 阿立哌唑与利培酮治疗精神分裂症的疗效比较[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(19): 3563-3564.
- [5] 王孝阳, 林天凑, 沈鑫华. 舒肝解郁胶囊治疗精神分裂症临床研究[J]. 新中医, 2015, 47(12): 35-37.
- [6] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍诊断与分类标准[M]. 第3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 75-76.
- [7] 张 平, 杜文海. 匹兹堡睡眠质量指数的实际应用[J]. 疾病控制杂志, 2001, 5(4): 318-320.
- [8] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1993: 198-206.
- [9] 沈渔邨. 精神病学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 197-198.
- [10] 毛稚霞. 舌诊在精神疾病诊断中的研究现状[J]. 国际中医中药杂志, 2010, 32(3): 279-280.
- [11] 王云香. 精神分裂症患者血清 BDNF、GDNF 水平与认知功能的改变及抗精神药物和物理治疗对其的影响[J]. 中国健康心理学杂志, 2017, 25(10): 1457-1460.
- [12] 梁立侠. 阿立哌唑与喹硫平治疗精神分裂症的疗效与安全性[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(79): 80.
- [13] 陈 璇, 张宏耕, 宋炜熙. 精神分裂症的中医证候规律研究[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(9): 1-5.
- [14] 周元甲. 舒肝解郁胶囊联合阿立哌唑对精神分裂症患者认知功能的影响[J]. 中医临床研究, 2017, 9(6): 17-18.
- [15] 李 刚. 舒肝解郁胶囊联合阿立哌唑治疗老年精神分裂症阴性症状的临床研究[J]. 中国医药科学, 2014, 4(1): 96-130.
- [16] 杨润康. 舒肝解郁胶囊联合阿立哌唑治疗老年精神分裂症阴性症状 26 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(5): 39-40.
- [17] 王效德, 郭素香. NSE、S100B 蛋白在 CNS 损伤中的研究进展[J]. 中国现代医药杂志, 2011, 13(9): 121-124.
- [18] 陈兴阳, 许德河, 贾方增, 等. 阿立哌唑对精神分裂症患者血清神经元特异性烯醇化酶、S100B 蛋白和髓鞘碱性蛋白水平的影响及疗效观察[J]. 中国现代医生, 2017, 55(33): 1-4.
- [19] 孙萌萌, 刘兰芬. 脑源性神经营养因子 BDNF 与精神分裂症的关联性研究进展[J]. 精神医学杂志, 2011, 24(5): 392-394.
- [20] 陈 嘉, 黄海燕, 周伟东, 等. 疏肝解郁胶囊对精神分裂症合并长期失眠患者的睡眠指数和精神状态的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44(6): 1038-1044.

(收稿日期: 2018-01-10; 修回日期: 2018-06-09)