

清心滚痰丸联合齐拉西酮治疗精神分裂症的临床研究

王妮娜¹, 刘启龙¹, 王立钢²

1. 青岛市精神卫生中心 药剂科, 山东 青岛 266034

2. 青岛市精神卫生中心 精神科, 山东 青岛 266034

摘要: **目的** 探讨清心滚痰丸联合盐酸齐拉西酮片治疗精神分裂症的临床疗效。**方法** 选取2017年2月—2018年2月在青岛市精神卫生中心进行治疗的90例精神分裂症患者作为研究对象,根据用药差别将患者分为对照组(45例)和治疗组(45例)。对照组口服盐酸齐拉西酮片,初始剂量20 mg/次,2次/d,视病情可增至80 mg/次,2次/d,待病情稳定后20 mg/次,2次/d维持治疗。治疗组在对照组治疗的基础上口服清心滚痰丸,6 g/次,1次/d。两组均治疗8周。观察两组的临床疗效,比较两组患者治疗前后的相关评分、神经营养因子和脂肪因子水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为80.00%、95.56%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组阴性与阳性症状量表(PANSS)评分明显降低,简易智力状态检查量表(MMSE)评分、生活质量综合评定问卷(GQOLI-74)评分、个人和社会功能量表(PSP)评分均明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组相关评分显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、碱性髓鞘蛋白(MBP)水平均明显降低,神经营养因子-3(NT-3)、脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质细胞系来源神经营养因子(GDNF)水平均明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组神经营养因子水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组血清瘦素(LEP)、激素结合蛋白(SHBG)和视黄醇结合蛋白4(RBP4)水平均明显降低,脂联素(APN)水平明显均升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组脂肪因子水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 清心滚痰丸联合盐酸齐拉西酮片治疗精神分裂症可有效改善患者阳性和阴性症状,改善患者神经功能,降低机体脂肪细胞因子水平,减少不良反应发生,具有一定的临床应用价值。

关键词: 清心滚痰丸; 盐酸齐拉西酮片; 精神分裂症; PANSS评分; GQOLI-74评分; 神经营养因子; 脂肪因子

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)11-2862-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.022

Clinical study on Qingxin Guntan Pills combined with Ziprasidone in treatment of schizophrenia

WANG Ni-na¹, LIU Qi-long¹, WANG Li-gang²

1. Department of Pharmacy, Qingdao Mental Health Center, Qingdao 266034, China

2. Department of Psychiatry, Qingdao Mental Health Center, Qingdao 266034, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Qingxin Guntan Pills combined with Ziprasidone Hydrochloride Tablets in treatment of schizophrenia. **Methods** Patients (90 cases) with schizophrenia in Qingdao Mental Health Center from February 2017 to February 2018 were divided into control (45 cases) and treatment (45 cases) groups according to the difference of medication. Patients in the control group were *po* administered with Ziprasidone Hydrochloride Tablets, and the starting dosage was 20 mg/time, twice daily, then increased to 80 mg/time according to the condition, twice daily, and 20 mg/time for maintaining treatment after stable condition, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Qingxin Guntan Pills on the basis of the control group, 6 g/time, once daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the correlation scores, neurotrophic factors levels, and adipose factor levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 80.00% and 95.56%, respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the PANSS scores in two groups were significantly decreased, but

收稿日期: 2018-06-12

作者简介: 王妮娜(1979—)女,山东人,主管药师,本科,研究方向为临床药学。E-mail: 18765691339@163.com

*通信作者 王立钢(1975—),男,辽宁抚顺人,副主任医师,本科,从事抑郁症、焦虑症、老年期精神障碍、失眠等疾病的治疗。

MMSE scores, GQOLI-74 scores, and PSP scores were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NSE and MBP levels in two groups were significantly decreased, but NT-3, BDNF, and GDNF in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the neurotrophic factors levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, LEP, SHBG, and RBP4 levels in two groups were significantly decreased, but APN levels in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the adipose factor levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Qingxin Guntan Pills combined with Ziprasidone Hydrochloride Tablets can effectively improve the positive and negative symptoms of patients, improve the neurological function, decrease adipose factor levels, and reduce the occurrence of adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Qingxin Guntan Pills; Ziprasidone Hydrochloride Tablets; schizophrenia; PANSS score; GQOLI-74 score; neurotrophic factor; adipose factor

精神分裂症是临床上常见的一种病因尚不明确的精神疾病,该病多发生于青壮年,具有起病缓慢、迁延难愈、复发率高等特点,临床上以情感迟钝、思维扭曲、抑郁、焦虑等为主要表现,对患者及其家庭造成严重危害^[1]。齐拉西酮能够抑制突触 5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)的再摄取,有效改善精神分裂症患者的症状和体征,缓解认知功能障碍^[2]。清心滚痰丸具有清心涤痰、泻火通便等功效^[3]。因此本研究选取青岛市精神卫生中心治疗的 90 例精神分裂症患者,采用清心滚痰丸联合盐酸齐拉西酮片治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月—2018 年 2 月在青岛市精神卫生中心进行治疗的 90 例精神分裂症患者作为研究对象,其中男 44 例,女 46 例;年龄 22~66 岁,平均年龄(34.35 ± 3.72)岁;病程 2~18 个月,平均病程(12.47 ± 1.36)个月。

纳入标准:(1)患者均符合精神分裂症的诊断标准^[4];(2)阴性与阳性症状量表(PANSS)评分大于 60 分;(3)所有患者均取得知情同意。

排除标准:(1)伴有严重肝肾功能异常者;(2)过敏体质者;(3)正在接受其他治疗方案治疗者;(4)其他类型精神病患者;(5)有精神药物滥用史者;(6)妊娠、哺乳期女性;(7)伴有自身免疫缺陷病、恶性肿瘤者;(8)伴有精神系统疾病、脑器质性疾病者;(9)伴有造血系统疾病和自身免疫系统疾病者;(10)未获得患者知情同意者。

1.2 分组和治疗方法

根据用药差别将所有患者分为对照组(45 例)和治疗组(45 例)。对照组男 23 例,女 22 例;年

龄 22~65 岁,平均(34.26 ± 3.68)岁;病程 2~17 个月,平均(12.32 ± 1.27)个月。治疗组男 21 例,女 24 例;年龄 22~66 岁,平均(34.47 ± 3.85)岁;病程 2~18 个月,平均(12.58 ± 1.42)个月。两组一般临床资料比较无明显差别,具有可比性。

对照组患者口服盐酸齐拉西酮片(重庆圣华曦药业股份有限公司生产,规格 20 mg/片,产品批号 170106),初始剂量为 20 mg/次,2 次/d,视病情可增至 80 mg/次,2 次/d,病情稳定后 20 mg/次,2 次/d 维持治疗。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服清心滚痰丸(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产,规格 3 g/丸,产品批号 170103),6 g/次,1 次/d。两组均治疗 8 周后进行效果评价。

1.3 疗效评价标准^[5]

用 PANSS 减分率来评价患者治疗效果。显效:经治疗 PANSS 减分率 $\geq 50\%$;有效:25% \leq 经治疗 PANSS 减分率 $< 50\%$;无效:经治疗 PANSS 减分率 $< 25\%$ 。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 PANSS 评分^[5] 对患者阴性症状、阳性症状进行评估,得分越高则病情越严重。

1.4.2 简易智力状态检查量表(MMSE)评分^[6] 总分为 30 分,分值越高说明智力越高。

1.4.3 生活质量综合评定问卷(GQOLI-74)评分^[7] 该量表有 74 个条目,分成躯体功能、心理功能、社会功能和物质生活状态 4 个方面,得分越高表明生活质量越高。

1.4.4 个人和社会功能量表(PSP)评分^[5] 包括社会中有意义活动、个人和社会关系、自我照料、干扰和攻击行为 4 个维度,每个维度按照 0~5 分进行评

价, 总分 100 分, 分数越高, 表示社会功能越好。

1.4.5 血清因子测定 采用 ELISA 法测定神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、碱性髓鞘蛋白 (MBP)、神经营养因子-3 (NT-3)、脑源性神经营养因子 (BDNF)、胶质细胞系来源神经营养因子 (GDNF)、瘦素 (LEP)、激素结合蛋白 (SHBG)、视黄醇结合蛋白 4 (RBP4)、脂联素 (APN) 水平。

1.5 不良反应观察

应用 TESS 评分评价患者药物不良反应^[8]。

1.6 统计学分析

统计分析软件为 SPSS 19.0。两组相关评分、神经营养因子水平、脂肪细胞因子水平行 t 检验, 采用 χ^2 检验来评价有效率。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 29 例, 有效 7 例, 无效 9

例, 总有效率为 80.00%; 治疗组显效 34 例, 有效 9 例, 无效 2 例, 总有效率为 95.56%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组相关评分比较

治疗后, 两组 PANSS 评分明显降低, MMSE 评分、GQOLI-74 评分、PSP 评分均明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组相关评分显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组神经营养因子水平比较

治疗后, 两组患者血清 NSE、MBP 水平均明显降低, NT-3、BDNF、GDNF 水平均明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组患者神经营养因子水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	29	7	9	80.00
治疗	45	34	9	2	95.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组相关评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 2 Comparison on correlation scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	PANSS 评分	MMSE 评分	GQOLI-74 评分	PSP 评分
对照	治疗前	47.97 \pm 12.38	17.57 \pm 2.47	35.72 \pm 3.79	34.76 \pm 7.52
	治疗后	16.58 \pm 1.23*	23.84 \pm 3.16*	44.53 \pm 5.32*	56.43 \pm 9.28*
治疗	治疗前	47.94 \pm 12.36	17.54 \pm 2.43	35.69 \pm 3.74	34.72 \pm 7.46
	治疗后	4.62 \pm 1.14* [▲]	28.53 \pm 3.25* [▲]	58.76 \pm 5.38* [▲]	70.84 \pm 9.37* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组神经营养因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 3 Comparison on neurotrophic factors levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	NSE/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	MBP/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	NT-3/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	BDNF/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	GDNF/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	32.87 \pm 5.38	2.87 \pm 0.37	112.46 \pm 24.42	3.28 \pm 0.47	396.61 \pm 86.72
	治疗后	22.58 \pm 3.69*	2.42 \pm 0.14*	127.48 \pm 26.64*	5.83 \pm 0.58*	532.47 \pm 92.24*
治疗	治疗前	32.84 \pm 5.36	2.84 \pm 0.35	112.43 \pm 24.38	3.25 \pm 0.45	396.53 \pm 86.75
	治疗后	16.43 \pm 3.65* [▲]	2.01 \pm 0.11* [▲]	145.62 \pm 26.72* [▲]	9.68 \pm 0.52* [▲]	568.74 \pm 92.35* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组脂肪因子水平比较

治疗后, 两组血清 LEP、SHBG 和 RBP4 水平均明显降低, APN 水平均明显升高, 同组治疗前后

比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组脂肪因子水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 两组脂肪因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 4 Comparison on adipose factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	观察时间	LEP/(mg·L ⁻¹)	SHBG/(ng·L ⁻¹)	RBP4/(ng·L ⁻¹)	APN/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	30.72±2.43	227.52±25.31	62.86±5.74	3.46±0.44
	治疗后	25.83±3.42*	137.47±17.15*	43.72±3.53*	4.75±0.51*
治疗	治疗前	30.68±2.46	227.57±25.36	62.84±5.72	3.43±0.48
	治疗后	21.75±3.34*▲	98.46±16.93*▲	38.25±3.45*▲	6.92±0.53*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

经过 6 周治疗, 对照组患者的 TESS 评分为 (4.53 ± 0.25) 分, 明显高于治疗组的 (3.02 ± 0.18) 分, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

3 讨论

精神分裂症的发病隐匿、病程迁延, 临床上主要以社交兴趣缺乏、认知功能损害、幻觉妄想、情感障碍等为主要表现。若得不到及时控制, 不仅给患者本身带来极大痛苦, 影响其工作、学习, 随着病情发展可造成精神残疾, 甚至出现伤害自己和他人的行为^[9]。因此寻找积极有效的治疗措施是极为重要的。

盐酸齐拉西酮是一种结构同吩噻嗪类不同的非典型抗精神病药, 其对多巴胺 D₂、D₃、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT_{1A}、5-HT_{1D}、 α 1-肾上腺素能受体具有较高的亲和力, 并拮抗 D₂、5-HT_{2A}、5-HT_{1D} 受体, 对 5-HT_{1A} 受体具有激动作用, 并可抑制突触 5-HT 和 NE 的再摄取, 从而有效改善精神分裂症患者的症状和体征, 缓解认知功能障碍^[2]。清心滚痰丸由金礞石、水牛角浓缩粉、牵牛子、人参、黄芩、金钱白花蛇、冰片、马舌子、沉香、人工牛黄、大黄、甘遂、猪牙皂、肉桂、朱砂粉、羚羊角粉、珍珠粉等制成的中药制剂, 具有清心涤痰、泻火通便等功效, 临床用于顽痰蒙蔽心窍引起的神志错乱、语无伦次、哭笑无常、疯狂打闹、羊痫风症^[3]。因此, 本研究对精神分裂症患者采用清心滚痰丸联合盐酸齐拉西酮片治疗。经治疗, 对照组有效率为 80.00%, 明显低于治疗组的 95.56% ($P<0.05$)。经治疗, 两组 PANSS 评分、MMSE 评分、GQOLI-74 评分、PSP 评分均明显改善, 且改善程度以治疗组

更显著 ($P<0.05$)。经过 6 周治疗, 对照组 TESS 评分明显高于治疗组 ($P<0.05$), 提示清心滚痰丸联合盐酸齐拉西酮片治疗精神分裂症效果显著。

NSE 是由神经元、神经内分泌细胞所释放的一种酸性胞浆蛋白, 在中枢神经元发生损伤时, NSE 会从损伤的包膜处漏入脑脊液中, 并通过血脑屏障入血, 使其水平增高, 所以可作为间接判断中枢神经受损的一个指标^[10]。MBP 为膜蛋白成分, 若中枢神经受损或髓鞘病变时, 其可进入脑脊液和血液中, 其水平高低同损伤程度呈正比, 为神经系统损伤的标志蛋白^[11]。NT-3 在神经元细胞增殖、转移、分化过程中起到营养作用^[12]。BDNF 是在脑内合成的一种蛋白质, 能防止神经元受损伤死亡、改善神经元的病理状态、促进受损伤神经元再生和分化等作用^[13]。GDNF 有着营养作用, 具有促进神经元存活和再生功能, 并可避免因损伤导致神经元凋亡等作用^[14]。本研究, 与治疗前比较, 两组血清 NSE、MBP 水平均降低, NT-3、BDNF、GDNF 水平均升高, 且改善程度以治疗组更显著 ($P<0.05$), 提示清心滚痰丸联合盐酸齐拉西酮片对精神分裂症患者神经元有保护作用。

LEP 是一种可调控脂肪代谢和机体发育蛋白质, 与其受体结合后能抑制神经肽分泌, 从而影响了中枢神经系统发育和大脑发育及思维活动。SHBG 是一种类固醇结合球蛋白, 由肝脏合成、分泌, 可与睾酮合成后调节雌雄激素、胰岛素表达。RBP4 是近年来新发现和研究的一个脂肪细胞因子, 同机体糖代谢异常、炎症反应有关, 能够引起机体内细胞因子发生改变, 进而对神经系统产生影响或损伤。APN 是一种激素类蛋白, 由脂肪细胞释放, 具有拮

抗机体炎症因子的作用^[15]。本研究中,与治疗前对比,两组血清 LEP、SHBG 和 RBP4 水平均降低, APN 水平均升高,且改善程度以治疗组更显著 ($P < 0.05$),提示清心滚痰丸联合盐酸齐拉西酮片可降低精神分裂症患者体内脂肪因子水平。

综上所述,清心滚痰丸联合盐酸齐拉西酮片治疗精神分裂症可有效改善患者阳性和阴性症状,改善患者神经功能,降低机体脂肪细胞因子水平,减少不良反应发生,具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] 管丽丽,杜立哲,马 弘.精神分裂症的疾病负担(综述)[J].中国心理卫生杂志,2012,26(12):913-919.
- [2] 徐德峰,宓为峰,李玲芝,等.齐拉西酮临床研究进展[J].中国临床药理学杂志,2014,30(1):63-65.
- [3] 魏绪华,赵长印,哈保卫,等.清心滚痰丸合并氯丙嗪治疗首发精神分裂症 55 例临床观察[J].中医杂志,2008,49(3):237-238.
- [4] 中华医学会精神医学分会.中国精神疾病分类方案及诊断标准[M].第3版.济南:山东科学技术出版社,2002:100-101.
- [5] 张明圆.精神科评定量表手册[M].长沙:湖南科学技术出版社,1998:33-197.
- [6] 杨德森.基础精神医学[M].长沙:湖南科学技术出版社,1998:81-112.
- [7] 谢国建,卢殿军,吴 胜,等.慢性精神分裂症家庭照料者心理健康及生活质量分析[J].现代医药卫生,2017,33(24):3704-3706.
- [8] 张明圆.副反应量表(TESS)[J].上海精神医学,1984,2(2):77-80.
- [9] 宋振华,盛建华,施慎逊.精神分裂症国内认知功能研究现状[J].上海精神医学,2005,17(6):360-362.
- [10] 郑玉萍.血清神经功能相关指标及体液免疫指标与精神分裂症的关系研究[J].临床和实验医学杂志,2014,13(18):1527-1529.
- [11] 熊 鹏,吴秋霞,王继才,等.精神分裂症患者血清 GFAP 与 MBP 水平的变化[J].中国神经精神疾病杂志,2013,39(1):44-47.
- [12] 姚传斌,胡乃启,王志广,等.外周血氧化应激因子、IL-6、S100- β 、NT-3 与精神分裂症症状的相关性研究[J].国际精神病学杂志,2018,45(2):237-239.
- [13] 崔慧茹,金 一,王继军,等.精神分裂症与外周血清 BDNF 水平关系的系统综述(英文)[J].上海精神医学,2012,24(5):250-261.
- [14] 肖文焕,李 金,张晓斌,等.胶质源性神经营养因子和精神分裂症相关性的研究进展[J].国际精神病学杂志,2015,42(2):113-116.
- [15] 卢艳春,何 如,印文娜,等.首发精神分裂症患者血清脑源性营养因子与脂肪细胞因子及认知功能相关性分析[J].国际精神病学杂志,2018,45(2):233-236.