

牛黄宁宫片联合帕利哌酮治疗青少年精神分裂症的临床研究

景 兰¹, 李志军², 李浩军³

1. 内蒙古自治区精神卫生中心 儿童青少年心理卫生医疗中心, 内蒙古 呼和浩特 010010

2. 内蒙古自治区精神卫生中心 精神六科, 内蒙古 呼和浩特 010010

3. 内蒙古自治区精神卫生中心 精神一科, 内蒙古 呼和浩特 010010

摘要: **目的** 探讨牛黄宁宫片联合帕利哌酮治疗青少年精神分裂症的临床疗效与安全性。**方法** 选取内蒙古自治区精神卫生中心 2017 年 3 月—2018 年 3 月收治的青少年精神分裂症患者 141 例, 随机分成对照组 (70 例) 和治疗组 (71 例)。对照组口服帕利哌酮缓释片, 1 片/次, 1 次/d; 治疗组患者在对照组基础上口服牛黄宁宫片, 3 片/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 6 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者阳性与阴性症状量表 (PANSS)、个人与社会表现 (PSP) 和简明精神病评定量表 (BPRS) 评分, 血清指标水平及不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 84.29% 和 95.77%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 PANSS 和 BPRS 评分均显著降低 ($P < 0.05$), PSP 评分显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 PANSS、PSP 和 BPRS 评分明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、同型半胱氨酸 (Hcy) 以及 D-二聚体 (D-D) 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 NSE、Hcy 及 D-D 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组不良反应发生率为 2.82%, 显著低于对照组的 12.86%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 牛黄宁宫联合帕利哌酮治疗青少年精神分裂症疗效好, 安全性高, 同时能够显著减轻青少年精神分裂症病情, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 牛黄宁宫片; 帕利哌酮缓释片; 青少年精神分裂症; 简明精神病评定量表; 神经元特异性烯醇化酶; 不良反应

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)07-2107-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.038

Clinical study on Niu Huang Ning Gong Tablets combined with paliperidone in treatment of adolescent schizophrenia

JING Lan¹, LI Zhi-jun², LI Hao-jun³

1. Children and Adolescents Mental Health Center, Mental Health Center of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010010, China

2. NO.6 Department of Psychiatry, Mental Health Center of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010010, China

3. NO.1 Department of Psychiatry, Mental Health Center of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010010, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of Niu Huang Ning Gong Tablets combined with paliperidone in treatment of adolescent schizophrenia. **Methods** Patients (141 cases) with schizophrenia in Mental Health Center of Inner Mongolia Autonomous Region from March 2017 to March 2018 were randomly divided into control (70 cases) and treatment (71 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Paliperidone Extended-Release Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Niu Huang Ning Gong Tablets on the basis of the control group, 3 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the PANSS, PSP and BPRS scores, the serum indicators levels and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 84.29% and 95.77% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the PANSS and BPRS scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but PSP scores were significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum NSE, Hcy and D-D levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the

收稿日期: 2019-01-02

作者简介: 景 兰, 副主任医师, 主要从事儿童青少年心理卫生学研究。E-mail: 13204711990@163.com

adverse reactions rate in the treatment group was 2.82%, which was significantly lower than 12.86% in treatment the group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Niu Huang Ning Gong Tablets combined with paliperidone is effective and safe in treatment of adolescent schizophrenia, can significantly reduce the schizophrenia, which has a certain clinical application value.

Key words: Niu Huang Ning Gong Tablets; Paliperidone Extended-Release Tablets; adolescent schizophrenia; BPRS; NSE; adverse reaction

精神分裂症是一组病因不明的体征和症状的集合,包括幻觉、认知、妄想、情感障碍等,多数患者意识清晰、智力不受影响,但少部分患者具有认知功能损害的情况^[1]。研究显示精神分裂症的发病率在1%左右,常伴随有自杀的想法,同时又缺乏医疗照顾,因此患病者的寿命及生活质量均大大降低^[2]。目前临床上对于精神分裂症的治疗主要依靠抗精神病药物进行,其中帕利哌酮是抗精神病药利培酮的代谢产物,对精神分裂症具有较好的治疗作用^[3]。牛黄宁宫片属于中成药范畴,具有清热解毒、镇静安神、息风止痛的功效,对精神分裂症具有显著效果^[4]。本研究将帕利哌酮和牛黄宁宫片联合用于青少年精神分裂症的治疗,取得了一定研究成果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取内蒙古自治区精神卫生中心2017年3月—2018年3月接诊的青少年精神分裂症患者141例为研究对象,均符合《中国精神分裂症防治指南》中对精神分裂症的诊断^[5],无其他严重器质性疾病,且患者入组前均通过内蒙古自治区精神卫生中心伦理委员会的审查并自愿签订了知情同意书。141例患者中男82例,女59例,年龄12~18岁,平均年龄(14.75 ± 3.16)岁,病程6个月~2年,平均病程(8.76 ± 4.11)月。

1.2 药物

牛黄宁宫片是由大连美罗中药厂有限公司生产,规格0.34 g/片,产品批号20161108;帕利哌酮缓释片是由 Janssen Cilag Manufacturing L.L.C.生产,规格6 mg/片,产品批号16102004。

1.3 分组及治疗方案

141例患者随机分成对照组(70例)和治疗组(71例),其中对照组男40例,女30例,年龄12~18岁,平均年龄(14.87 ± 3.09)岁,病程6个月~2年,平均病程(8.66 ± 4.18)年;治疗组男42例,女29例,年龄12~17岁,平均年龄(14.46 ± 3.27)岁,病程6个月~2年,平均病程(8.85 ± 4.04)年。两组患者性别、年龄等一般资料间比较差异无具有

统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服帕利哌酮缓释片,1片/次,1次/d;治疗组患者在对照组基础上口服牛黄宁宫片,3片/次,3次/d。两组患者均连续治疗6周。

1.4 疗效评价标准^[6]

治愈:治疗后患者精神症状均完全消失,自知力恢复至正常水平,能适应现实生活,同时具有一定的工作和学习能力;好转:治疗后患者主要精神症状消失,恢复部分自知力,虽然残存部分幻觉或性格改变,但不影响现实生活能力;无效:治疗后患者均未达到上述标准。

有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 阳性与阴性症状量表(PANSS)^[7] 根据患者治疗前后 PANSS 的得分情况对其精神症状进行评价,该量表总分16~112分,患者精神症状严重程度与得分高低成正比。

1.5.2 个人与社会表现(PSP)量表^[8] 采用 PSP 评分量表评价两组患者治疗前后的社会功能情况,总分0~100分,分数越高表明患者社会功能越好。

1.5.3 简明精神病评定量表(BPRS)^[9] 采用 BPRS 对两组患者治疗前后的精神病性症状严重程度进行评价,总分18~126分,总分反映疾病的严重性,总分越高,病情越重。

1.5.4 血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、同型半胱氨酸(Hcy)以及D-二聚体(D-D)水平 分别于治疗前后采用NSE、Hcy及D-D检测试剂盒对两组患者血清NSE、Hcy和D-D水平进行检测,均采用酶联免疫吸附法进行检测,具体操作步骤按照试剂盒进行。

1.6 不良反应

密切留意治疗期间两组患者的药物相关不良反应并及时记录。

1.7 统计学处理

本次研究的数据采用了SPSS 22.0软件包进行分析处理,计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行差异比较,计数资料则使用百分率表示,组间

差异采用卡方检验进行比较。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组治愈 33 例, 好转 26 例, 无效 11 例, 有效率为 84.29%; 治疗组治愈 38 例, 好转 30 例, 无效 3 例, 有效率为 95.77%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者 PANSS、PSP 和 BPRS 比较

治疗后, 两组患者 PANSS 和 BPRS 评分均显著降低, PSP 评分显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 PANSS、PSP 和 BPRS 评分明显好于对照组, 两组

比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者血清指标水平比较

治疗后, 两组患者血清 NSE、Hcy 及 D-D 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 NSE、Hcy 及 D-D 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间, 两组患者均出现了一系列的药物毒副作用, 其中治疗组不良反应发生率为 2.82%, 显著低于对照组患者的 12.86%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	有效率/%
对照	70	33	26	11	84.29
治疗	71	38	30	3	95.77*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 PANSS、PSP 和 BPRS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on PANSS, PSP, and BPRS between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PANSS 评分		PSP 评分		BPRS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	70	96.12 ± 9.12	77.68 ± 8.02*	62.05 ± 5.19	73.42 ± 6.16*	107.54 ± 12.05	85.34 ± 6.77*
治疗	71	95.78 ± 10.36	63.42 ± 6.13* [▲]	61.78 ± 5.34	81.42 ± 6.67* [▲]	108.37 ± 11.34	59.73 ± 5.17* [▲]

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 两组血清指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum indicators levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NSE/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		Hcy/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)		D-D/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	70	33.06 ± 4.98	21.42 ± 3.05*	34.07 ± 5.26	20.43 ± 3.16*	0.92 ± 0.24	0.33 ± 0.11*
治疗	71	32.78 ± 5.13	16.13 ± 2.76* [▲]	33.75 ± 5.42	13.51 ± 2.63* [▲]	0.89 ± 0.25	0.14 ± 0.08* [▲]

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 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	迟发性运动障碍/例	耳鸣/例	四肢水肿/例	狂躁/例	肺栓塞/例	发生率/%
对照	70	3	2	2	1	1	12.86
治疗	71	1	1	0	0	0	2.82*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

精神分裂症是临床神经内科常见的一种精神类疾病,该病病情反复、迁延不愈,虽然大部分患者经过系统治疗后保持痊愈或基本痊愈的状态,但部分患者最终可出现精神残疾和精神衰退,严重影响着患者的身心健康和生命安全^[10]。临床研究表明精神分裂症病因复杂,其发生与社会不良因素和个人易感体质有着重要的联系,但患者的临床症状个体间差异较大,可涉及思维、情感、意志行为、感知觉以及认知功能等多方面^[11]。

帕利哌酮片是2006年美国FDA批准的一种新型抗精神病药物,其主要活性成分为利培酮在肝脏代谢生成的9-羟基利培酮,其主要作用机制是通过拮抗D₂和5-HT_{2A}受体来发挥抗精神病作用^[12]。中医临床认为精神分裂症属于“癫狂”“痴呆”的范畴,因此治疗时需要调和阴阳、宁心安神、定惊除烦。牛黄宁宫片是一种中成药,其主要组分包括人工牛黄、金银花、甘草、琥珀、蒲公英、板蓝根、朱砂等多种中草药,具有“清热解毒、镇静安神、息风止痛”的功效,对心烦不寐、癫痫狂燥具有一定的作用,同时也降低精神分裂症复发^[13]。本研究结果显示帕利哌酮片单独治疗的对照组临床有效率要明显低于治疗组,且不良反应发生率要明显高于联合用药组,说明中西药结合治疗青少年分裂症具有协同增效、降低毒副作用的功效。

NSE是判断大脑神经元坏死的客观指标,其水平在精神分裂症患者血清中可显著升高,对病情的评估有着积极意义^[14]。同型半胱氨酸在人体中的含量较低,但研究发现精神分裂症患者Hcy水平要明显高于健康者,这可能与Hcy水平过高导致谷氨酸能神经递质异常,进而引发精神疾病症状有关,因此其水平高低对临床疗效和疾病诊断均有积极意义^[15]。D-D是反映凝血、机体纤溶活性增强的重要血清标志物,精神分裂症患者血清内D-D水平可显著升高,这与精神分裂症发病期改变了血液流变学加重血运时微循环障碍有关^[16]。本研究结果发现,治疗后两组患者血清NSE、Hcy以及D-D水平均显著降低,其中治疗组患者降低的比较对照组更显著,说明帕利哌酮片与牛黄宁宫片的联用对改善机体内生物学指标有着积极意义。

综上所述,牛黄宁宫片联合帕利哌酮治疗青少

年精神分裂症疗效好,安全性高,同时能够显著减轻青少年精神分裂症病情,值得临床进一步多中心、大样本研究。

参考文献

- [1] 栗文靖,许培扬,纪志刚.精神分裂症研究进展[J].实用临床医药杂志,2011,15(5):123-125.
- [2] 刘秀芬,黄悦勤,李立明.国外精神分裂症的流行病学研究进展[J].中华流行病学杂志,1998,19(6):357.
- [3] 李继涛,司天梅.新型抗精神病药帕利哌酮的研究进展[J].中国新药杂志,2009,18(12):1095-1098,1104.
- [4] 高培玲,冯雅琪,高培鸿.牛黄宁宫片联合氨磺必利治疗精神分裂症的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(9):2231-2234.
- [5] 赵靖平,施慎逊.中国精神分裂症防治指南[M].第2版.北京:中华医学电子音像出版社,2015:18-47.
- [6] 孙传兴.临床疾病诊断依据治愈好转标准[M].北京:人民军医出版社,2002:220-221.
- [7] Kay S R, Fiszbein A, Opler L A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 1987, 13(2): 261-276.
- [8] 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.
- [9] Nicholson I, Chapman J E, Neufeld R W. Variability in BPRS definitions of positive and negative symptoms[J]. *Schizophr Res*, 1995, 17(2): 177-185.
- [10] 陈昌惠,沈渔村.中国七个地区精神分裂症流行病学调查[J].中华精神科杂志,1998,31(2):72.
- [11] 余波,徐方云.精神分裂症发病原因及与遗传关系的研究进展[J].南昌大学学报:医学版,2013,53(6):97-100.
- [12] 缪兴芳,宋杰,姜萍.新型抗精神病药帕利哌酮缓释片的临床研究进展[J].中国新药杂志,2011,20(22):2215-2220.
- [13] 童海静.牛黄宁宫片治疗精神分裂症临床分析[J].医药前沿,2012,(22):164.
- [14] 许丕江,马玉凤,李作佳.精神分裂症血清神经元特异性烯醇化酶研究[J].临床精神医学杂志,2003,13(1):15-16.
- [15] 李永峰,刘晓彤.血清同型半胱氨酸含量在早期诊断精神分裂症患者的临床意义[J].临床合理用药杂志,2018,11(6):93-94.
- [16] 虞莹,孙亚军,何泽.D-二聚体检测在精神分裂症诊断与治疗的研究进展[J].检验医学与临床,2016,13(z2):364-366.