

养血清脑颗粒联合阿立哌唑治疗精神分裂症的临床研究

秦琼¹, 杨灿², 冯晓薇¹, 李清³, 朱倩芸¹

1. 武汉市优抚医院 精神科, 湖北 武汉 430023
2. 武汉大学人民医院 精神科, 湖北 武汉 430060
3. 武汉市优抚医院 中西医结合科, 湖北 武汉 430023

摘要: **目的** 探讨养血清脑颗粒联合阿立哌唑治疗精神分裂症的临床疗效。**方法** 选择2016年1月—2018年5月武汉市优抚医院收治的精神分裂症患者94例, 随机分为对照组(47例)和治疗组(47例)。对照组患者口服阿立哌唑片, 第一周剂量为5 mg/d, 第二周剂量为10 mg/d, 然后依据患者的耐受情况增加剂量至15 mg/d, 1次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服养血清脑颗粒, 4 g/次, 3次/d。两组患者均连续治疗8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和阴性症状评定量表(PANSS)评分、社会认知功能评分及血清白细胞介素-2(IL-2)、IL-6、神经生长因子(NGF)及脑源性神经营养因子(BDNF)水平。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为76.60%, 显著低于治疗组的93.62%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组PANSS和社会认知功能评分均明显小于治疗前($P < 0.05$), 且治疗组患者这些评分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清IL-2、IL-6、NGF及BDNF水平均明显低于治疗前($P < 0.05$), 且治疗组血清IL-2、IL-6、NGF及BDNF水平明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 养血清脑颗粒联合阿立哌唑治疗精神分裂症的临床疗效显著, 能够明显改善临床症状和社会认知功能, 且安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 养血清脑颗粒; 阿立哌唑片; 精神分裂症; 阳性和阴性症状评定量表; 社会认知功能; 脑源性神经营养因子

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)08-2361-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.08.024

Clinical study on Yangxue Qingnao Granules combined with aripipratole in treatment of schizophrenia

QIN Qiong¹, YANG Can², FENG Xiao-wei¹, LI Qing³, ZHU Qian-yun¹

1. Department of Psychiatry, Wuhan Excellent Hospital, Wuhan 430023, China
2. Department of Psychiatry, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China
3. Department of Integrated TCM & Western Medicine, Wuhan Excellent Hospital, Wuhan 430023, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Yangxue Qingnao Granules combined with aripipratole in treatment of schizophrenia. **Methods** Patients (94 cases) with schizophrenia in Wuhan Excellent Hospital from January 2016 to May 2018 were randomly divided into control (47 cases) and treatment (47 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Aripiprazole Tablets, 5 mg/time for the first week, 10 mg/time for the first week, then the dose was increased to 15 mg/d, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yangxue Qingnao Granules on the basis of the control group, 4 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the PANSS scores, the social cognitive function scores, the serum IL-2, IL-6, NGF, BDNF levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 76.60%, which was significantly lower than 93.62% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, PANSS and the social cognitive function scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum IL-2, IL-6, NGF, BDNF 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 ($P < 0.05$). **Conclusion** Yangxue Qingnao Granules combined with aripipratole has a good efficacy and low adverse reactions in

收稿日期: 2018-12-28

基金项目: 武汉市卫生和计划生育委员会科研项目(WX17C35)

作者简介: 秦琼, 本科, 主要从事精神科工作。E-mail: njw781@163.com

treatment of schizophrenia, can significantly improve the clinical symptoms and social cognitive function, which has a certain clinical application value.

Key words: Yangxue Qingnao Granules; Aripiprazole Tablets; schizophrenia; PANSS; social cognitive function; BDNF

精神分裂症是常见的一种临床精神疾病,好发于青壮年人群,临床主要表现为知觉障碍、情感行为不协调、特征性思维、脱离现实等,具有病程长、难治愈、致残率高的特点^[1]。据统计,精神分裂症在全球的终身患病率为 0.38%~0.84%,且近年来随着生活压力的增大,精神分裂症的发病率逐年增高,严重影响人们的身体健康和日常生活^[2]。目前,临床治疗精神分裂症主要采用药物治疗的保守措施。阿立哌唑是一种新型的非典型抗精神病药物,属于多巴胺稳定剂,通过激活多巴胺受体来发挥作用,疗效明确,然而其副作用较大,导致患者的耐受性和依从性差^[3]。养血清脑颗粒具有通络活血、养血平肝的功效,临床上多用于血虚肝旺所导致的失眠多梦、心烦易怒、眩晕眼花、头痛等症状的治疗^[4]。研究认为养血清脑颗粒能够改善患者的认知功能障碍,提高记忆和认知能力^[5]。本研究着重探讨了养血清脑颗粒联合阿立哌唑治疗精神分裂症的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 5 月武汉市优抚医院收治的精神分裂症患者 94 例为研究对象,本研究经医院医学伦理委员会批准。94 例患者中男 43 例、女 51 例;年龄 30~49 岁,平均年龄(41.69±7.45)岁;病程 3.0~5.8 个月,平均病程(4.19±1.10)个月;偏执型 54 例、青春型 9 例、未定型 31 例。

纳入标准:精神分裂症符合《中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)》中的相关规定^[6];阳性和阴性症状评定量表(PANSS)评分>60 分;知情同意且签订知情同意书患者。排除标准:伴有脑器质性疾病或躯体疾病患者;严重心、肝、肾等功能不全患者;对药物或酒精有依赖史患者;过敏体质患者;妊娠或哺乳期妇女。

1.2 药物

阿立哌唑片由上海中西制药有限公司生产,规格 5 mg/片,产品批号 20151008、20170221;养血清脑颗粒由天士力医药集团股份有限公司生产规格,4 g/袋,产品批号 20151114、20170319。

1.3 分组和治疗方法

随机将 94 例患者分为对照组(47 例)和治疗

组(47 例),其中对照组男 21 例、女 26 例;年龄 30~48 岁,平均年龄(41.15±6.28)岁;病程 3.0~5.5 个月,平均病程(4.18±0.83)个月;偏执型 28 例、青春型 4 例、未定型 15 例。治疗组男 22 例、女 25 例;年龄 31~48 岁,平均年龄(42.04±7.13)岁;病程 3.2~5.3 个月,平均病程(4.20±0.91)个月;偏执型 26 例、青春型 5 例、未定型 16 例。两组一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组口服阿立哌唑片,第 1 周剂量为 5 mg/d,第 2 周剂量为 10 mg/d,然后依据患者的耐受情况增加剂量至 15 mg/d,1 次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服养血清脑颗粒,4 g/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 8 周。

1.4 疗效评价标准^[7]

痊愈: PANSS 减分率>75%;显效: 50%<PANSS 减分率≤75%;有效: 25%<PANSS 减分率≤50%;无效: PANSS 减分率≤25%。

有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 阳性和阴性症状评定量表(PANSS)评分 PANSS 包括阳性症状、阴性症状、精神病症状、附加症状, PANSS 总分为 4 项症状评分总和,评分越高表示症状越严重^[8]。

1.5.2 社会认知功能评分 包括 4 项,分别为社会关系、自我照料、有益活动、攻击性,每项均采用 6 级评分法,评分越高表示认知功能越差^[9]。

1.5.3 血清指标 于早晨空腹状态下采集两组患者外周血 5 mL,以 2 000 r/min 的转速,离心 15 min 以分离血清,置于 4 ℃冰箱中备用。测量并比较两组治疗前后的血清白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、神经生长因子(NGF)及脑源性神经营养因子(BDNF)水平。检测方法均采用双抗夹心酶联免疫(ELISA)法,试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.6 不良反应观察

比较两组治疗过程中失眠、头痛、口干、便秘等不良反应的发生情况。

1.7 统计学处理

数据处理采用 SPSS 19.0 软件,计量资料经

Shapiro-Willktest 法行正态检验，经 Bartlett 验证方差齐性，结果符合正态分布，方差齐性，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，计数资料采用独立样本 *t* 检验，重复测量的计量资料采用重复测量方差分析，采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床有效率比较

治疗后，对照组痊愈 5 例，显效 14 例，有效 17 例，无效 11 例，有效率为 76.60%；治疗组痊愈 17 例，显效 16 例，有效 11 例，无效 3 例，有效率为 93.62%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组 PANSS 评分比较

治疗后，两组阳性症状评分、阴性症状评分、精神病理症状评分、附加症状评分及 PANSS 总分均明显小于治疗前，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组患者 PANSS 评分明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意

义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组社会认知功能评分比较

治疗后，两组社会关系评分、自我照料评分、有益活动评分、攻击性评分均明显小于治疗前，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组社会认知功能评分明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组血清 IL-2、IL-6、NGF 和 BDNF 水平比较

治疗后，两组血清 IL-2、IL-6、NGF 及 BDNF 水平均明显小于治疗前，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组血清 IL-2、IL-6、NGF 及 BDNF 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 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中，治疗组的不良反应发生率为 10.64%，对照组不良反应发生率为 6.38%，两组比较差异无统计学意义，见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	47	5	14	17	11	76.60
治疗	47	17	16	11	3	93.62*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 PANSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on PANSS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	阳性症状评分	阴性症状评分	精神病理症状评分	附加症状评分	PANSS 总分
对照	47	治疗前	22.57 ± 3.08	24.05 ± 3.61	38.87 ± 4.67	8.51 ± 1.14	94.10 ± 7.62
		治疗后	16.60 ± 2.35*	17.30 ± 3.12*	25.15 ± 3.07*	4.18 ± 0.63*	63.38 ± 6.05*
治疗	47	治疗前	22.46 ± 3.14	23.97 ± 3.55	38.94 ± 5.15	8.47 ± 1.05	93.95 ± 8.04
		治疗后	11.34 ± 1.56*▲	12.07 ± 1.56*▲	18.88 ± 1.60*▲	3.04 ± 0.41*▲	45.12 ± 5.56*▲

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 两组社会认知功能评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on social cognitive function scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	社会关系评分	自我照料评分	有益活动评分	攻击性评分
对照	47	治疗前	4.38 ± 0.84	3.63 ± 0.81	4.59 ± 0.83	2.58 ± 0.63
		治疗后	3.46 ± 0.75*	2.40 ± 0.67*	3.58 ± 0.66*	2.19 ± 0.50*
治疗	47	治疗前	4.31 ± 0.93	3.60 ± 0.75	4.62 ± 0.90	2.52 ± 0.61
		治疗后	2.69 ± 0.61*▲	1.81 ± 0.55*▲	2.78 ± 0.52*▲	1.58 ± 0.43*▲

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 两组血清 IL-2、IL-6、NGF 和 BDNF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum IL-2, IL-6, NGF, BDNF levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-2/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-6/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	NGF/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	BDNF/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	47	治疗前	79.05 ± 3.25	24.14 ± 2.03	168.05 ± 3.07	6.23 ± 0.23
		治疗后	64.43 ± 2.11*	19.89 ± 1.75*	155.54 ± 2.45*	5.27 ± 0.14*
治疗	47	治疗前	78.84 ± 3.06	24.07 ± 2.12	167.73 ± 2.84	6.18 ± 0.17
		治疗后	47.43 ± 1.86* [▲]	16.63 ± 1.20* [▲]	118.84 ± 2.13* [▲]	3.26 ± 0.11* [▲]

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5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	失眠/例	头痛/例	口干/例	便秘/例	发生率/%
对照	47	1	1	1	0	6.38
治疗	47	1	2	1	1	10.64

3 讨论

研究认为精神分裂症的发病与遗传因素、环境因素、多巴胺活动过度、脑结构异常及神经发育迟缓等有关^[10]。精神分裂症在临床上表现有阳性症状、阴性症状、社会功能障碍、认知功能障碍等,并且与病情的迁延有关,社会功能障碍和认知功能障碍与阳性症状、阴性症状有一定相关性^[11]。数据显示精神分裂症患者的认知功能障碍发病率达到50%以上,社会功能障碍发病率达20%~80%^[12]。因此,给予系统的治疗,改善患者的认知功能和社会功能,是治疗精神分裂症的重点。

阿立哌唑是多巴胺系统稳定剂,对多巴胺和5-羟色胺(5-HT)受体有双重亲和力,能够通过调节多巴胺能传导亢进神经递质来改善阳性和阴性症状,还能够通过阻断中脑-皮质通路上的5-HT受体来改善认知和情感症状^[13]。中医认为,精神分裂症是由于思虑忧愁郁怒导致脾失运化、心神失养、肝失疏泄,久之则阴虚火旺,心脾俱亏,从而表现为失眠健忘、善悲欲哭、神疲倦怠、多思善虑、情感淡漠等^[14]。养血清脑颗粒中含有当归、白芍、川芎、熟地黄、决明子、珍珠母、鸡血藤、夏枯草、钩藤、延胡索、细辛等中药组分,具有通络活血、养血平肝、安神益智的功效^[15-16]。本研究探讨养血清脑颗粒联合阿立哌唑治疗精神分裂症的临床疗效,以期为临床治疗精神分裂症提供新的思路。

本研究结果显示,治疗组的总有效率明显高于对照组。治疗组治疗后阳性症状评分、阴性症状评

分、精神病理症状评分、附加症状评分、PANSS总分及社会关系评分、自我照料评分、有益活动评分、攻击性评分均小于对照组。提示养血清脑颗粒联合阿立哌唑治疗精神分裂症的临床疗效显著,能够明显改善临床症状和社会认知功能。有文献报道阿立哌唑能够缓解精神分裂症患者的临床症状,修复神经系统,改善认知功能^[17]。药理学研究表明养血清脑颗粒能够抑制血小板的聚集,从而发挥抗血栓的作用,还能够扩张脑部血管,提高脑部供血,减少脑部氧自由基生成,从而改善患者的神经功能,改善认知^[18]。因此,相比于单独应用阿立哌唑,养血清脑颗粒联合阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效更好,更有助于患者认知功能的改善。本研究结果显示,治疗组治疗后血清IL-2、IL-6、NGF及BDNF水平均明显小于对照组。提示养血清脑颗粒联合阿立哌唑治疗精神分裂症,能够调节血清IL-2、IL-6、NGF、BDNF等细胞因子水平。IL-2和IL-6是炎症因子,参与炎症反应和细胞生长的调节,两者表达水平增高与机体T细胞活动有关,表明患者的细胞免疫处于激活状态^[19]。NGF具有促进损伤神经细胞修复的作用,其表达水平与精神分裂症的发生发展有密切相关性^[20]。BDNF能够调节多巴胺的分泌,促进神经元的生长和修复神经元^[21]。文献报道精神分裂症患者的神经-内分泌-免疫系统处于紊乱状态,会导致IL-2、IL-6、NGF、BDNF等细胞因子表达水平增高^[22]。由本结果推测养血清脑颗粒联合阿立哌唑治疗精神分裂症,可能通过调节血清IL-2、

IL-6、NGF、BDNF等细胞因子水平来发挥作用。

综上所述,养血清脑颗粒联合阿立哌唑治疗精神分裂症的临床疗效显著,能够明显改善临床症状和社会认知功能,调节血清IL-2、IL-6、NGF、BDNF等细胞因子水平,且安全性较好。

参考文献

- [1] 林培珺,王鹏,陈静,等.精神分裂症患者执行功能、社会功能与共情能力的相关性研究[J].国际精神病学杂志,2018,45(5):841-843,854.
- [2] 张子迪.难治性精神分裂症的临床治疗进展[J].医疗装备,2018,31(20):202-203.
- [3] 刘丽红.阿立哌唑的药理作用及治疗精神分裂症的疗效观察[J].中国继续医学教育,2015,7(9):216-217.
- [4] 张玲,褚扬,马晓慧,等.养血清脑颗粒的药理作用研究进展[J].中国社区医师,2011,29(43):32-33.
- [5] 曲卓.养血清脑颗粒心脑血管保护作用及药效物质基础研究[D].天津:天津大学,2017.
- [6] 中华医学会精神科分会.中国精神障碍分类与诊断标准第3版(CCMD-3)[M].济南:山东科学技术出版社,2001.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Morosini P L, Magliano L, Brambilla L, et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2000, 101(4): 323-329.
- [10] 肖艳红,廖力维,胡嘉,等.精神分裂症发病及预后相关影响因素分析[J].国际精神病学杂志,2018,45(4):638-641.
- [11] 李晓英,张心华,李红梅,等.精神分裂症患者症状维度的临床研究[J].国际精神病学杂志,2018,45(5):844-846.
- [12] 王一鑫,张云淑,栗克清.精神分裂症患者生活质量的影响因素研究进展[J].医学研究与教育,2018,35(5):49-54.
- [13] 司珊珊.阿立哌唑对精神分裂症患者疗效、体重及糖脂代谢的影响[J].医疗装备,2018,31(20):116-117.
- [14] 徐义勇,艾志福,朱丽娟,等.精神分裂症中医药治疗概况[J].江西中医药大学学报,2018,30(6):121-124.
- [15] 徐丽莉,金培琪.养血清脑颗粒辅助治疗精神分裂症急性发作伴抑郁的研究[J].现代中西医结合杂志,2016,25(3):248-250.
- [16] 刘传珍,张其梅,李耀彩,等.联合应用养血清脑颗粒和西比灵治疗颈性眩晕临床观察[J].中草药,2005,36(10):1537-1538.
- [17] 段元东,张京学,韩成有,等.阿立哌唑联合艾司西酞普兰对首发精神分裂症患者认知功能及社会功能的疗效[J].国际精神病学杂志,2018,45(4):608-610,621.
- [18] 高爱民,刘永刚,齐伟静,等.养血清脑颗粒治疗急性脑梗死的临床效果及对血液流变学指标的影响[J].中国医药导报,2016,13(16):90-93,97.
- [19] 李泽兵,李冬,林萍,等.精神分裂症住院患者血清细胞因子和神经营养因子水平的辅助诊断价值[J].国际检验医学杂志,2017,38(6):725-728.
- [20] 牛莉莉,温科奇,熊鹏,等.首发精神分裂症治疗前后血清NGF、BDNF、GFAP与临床症状的相关性研究[J].精神医学杂志,2015,28(1):10-12.
- [21] 杨园园.精神分裂症住院患者血清细胞因子和神经营养因子水平的辅助诊断效果观察[J].临床检验杂志:电子版,2018,17(4):615-616.
- [22] 陈传刚,王静,尹晓煜,等.精神分裂症患者血清细胞因子水平变化及其与病情的关系[J].山东医药,2016,56(8):89-90.