

乌灵胶囊联合帕利哌酮对精神分裂症患者血清炎症因子和神经功能的影响

李和军

唐山市第五医院 预防保健科, 河北 唐山 063000

摘要: 目的 探讨乌灵胶囊联合帕利哌酮对精神分裂症患者血清炎症因子和神经功能的影响。方法 选择2018年4月—2019年10月在唐山市第五医院就诊的精神分裂症患者82例作为本实验对象, 根据随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组, 每组各41例。对照组口服帕利哌酮缓释片, 首次剂量为3 mg, 1周后持续剂量6 mg, 1次/d。观察组在对照组患者治疗的基础上口服乌灵胶囊, 3粒/次, 3次/d。两组患者连续治疗8周。对比两组的临床疗效, 检测两组患者治疗前后血清因子水平, 运用阳性和阴性症状量表(PANSS)评估患者的病情程度, 不良反应症状量表(TESS)评估患者不良反应的发生状态。**结果** 治疗后, 观察组的总有效率为87.80%, 显著高于对照组的68.29%, 两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-17 (IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)均明显低于治疗前($P < 0.05$), 且观察组的IL-1 β 、IL-17、TNF- α 比对照组低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的髓鞘碱性蛋白(MBP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)明显降低, 脑源性神经营养因子(BDNF)明显升高($P < 0.05$); 治疗后, 观察组的MBP、NSE比对照组低, BDNF比对照组高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组PANSS评分明显低于治疗前($P < 0.05$); 治疗后, 观察组的PANSS评分比对照组低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组主要不良反应的发生率与TESS评分比较, 差异无统计学意义。**结论** 乌灵胶囊联合帕利哌酮可提高精神分裂症的疗效, 减轻患者的临床症状, 降低血清炎症因子的水平, 保护神经功能, 具有重要临床研究价值。

关键词: 乌灵胶囊; 帕利哌酮; 精神分裂症; 炎症因子; 神经功能

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)06-1086-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.06.018

Effect of Wuling Capsules combined with paliperidone on serum inflammatory factors and nerve function in schizophrenic patients

LI Hejun

Department of Prevention and Health Care, Tangshan Fifth Hospital, Tangshan 063000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Wuling Capsules combined with paliperidone on serum inflammatory factors and nervous function in schizophrenics. **Methods** A total of 82 schizophrenics in Tangshan Fifth Hospital from April 2018 to October 2019 were randomly divided into control group and observation group, each group had 41 cases. Patients in the control group were *po* administered with Paliperidone Extended-Release Tablets, the first dose was 3 mg, and the continuous dose was 6 mg after 1 week, once daily. Patients in the observation group were *po* administered with Wuling Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. The clinical efficacy in two groups was compared, and the serum factor levels were detected before and after treatment. The severity of the patients' illness was assessed by using PANSS, and the occurrence status of the patients' adverse reactions was assessed by using the TESS. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the observation group was 87.80%, which was higher than 68.29% of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-1 β , IL-17, and TNF- α in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of IL-1 β , IL-17, and TNF- α in the observation group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of MBP and NSE in two groups were decreased significantly, but BDNF was increased ($P < 0.05$). After treatment, MBP and NSE levels in the observation group were lower than those in the control group, but BDNF was higher than that in the control group, the difference was statistically

收稿日期: 2020-02-13

基金项目: 卫生部医药卫生科技项目(13010520111109); 唐山市科技局计划项目(101302229)

第一作者: 李和军(1971—), 女, 河北唐山人, 副主任医师, 本科, 研究方向为精神科临床、精神康复。E-mail: 3351322340@qq.com

significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between two groups in the incidence of major adverse reactions and the TESS score. **Conclusion** Wuling Capsules combined with paliperidone can improve the efficacy of schizophrenia, reduce the clinical symptoms of patients, reduce the level of serum inflammatory factors, and protect the neurological function, has important clinical research value.

Key words: Wuling Capsules; paliperidone; schizophrenia; inflammatory factors; neurological function

精神分裂症是重性精神病,临床主要表现为感知觉、情感、行为、思维等方面障碍或精神活动不协调,呈反复发作,病程迁延难愈^[1]。目前精神分裂症的临床治疗首选抗精神病药物,帕利哌酮是利培酮的代谢产物,可通过拮抗中枢5-羟色胺2、多巴胺2受体的作用发挥疗效,可有效减轻患者的临床症状^[2]。乌灵胶囊是由乌灵菌粉组成的中药制剂,具有清火祛痰、安神养心、补肾健脑等功效,适用于精神分裂症的多种症状^[3]。本研究中对82例精神分裂症患者采用乌灵胶囊联合帕利哌酮治疗,分析其临床运用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年4月—2019年10月在唐山市第五医院就诊的精神分裂症患者82例作为本实验对象,其中女34例,男48例;年龄19~53岁,平均年龄(38.81±6.21)岁;病程1~6年,平均(3.09±0.0.89)年;体质指数(24.15±2.34)kg/m²,临床分型可分为单纯型7例、青春型12例、偏执型63例。

纳入标准:满足精神分裂症的诊断标准^[4];患者的肝肾功能无明显异常;自愿签订知情同意书。

排除标准:药物禁忌,或对药物过敏者;机体中心、肝、肺等重要器官严重功能不全;备孕、妊娠、哺乳的妇女;依从性差,无配合治疗;脑部器质性病变;3个月精神类药物治疗史;伴有其他急慢性感染病变。

1.2 分组方法

根据随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组,每组各41例。对照组女16例,男25例;年龄19~51岁,平均年龄(38.72±6.36)岁;病程1~6年,平均(3.13±0.91)年;体质指数(24.15±2.34)kg/m²;临床分型可分为单纯型4例、青春型5例、偏执型32例。观察组中女18例,男23例;年龄19~53岁,平均年龄(38.92±6.04)岁;病程1~6年,平均(3.02±0.87)年;体质指数(24.01±2.27)kg/m²;临床分型可分为单纯型3例、青春型7例、偏执型31例。两组的性别、年龄、病程、体质指数、临床分型等资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.3 治疗方法

对照组口服帕利哌酮缓释片(Janssen-Cilag International NV,规格6 mg/片,产品批号20180301),首次剂量为3 mg,1周后持续剂量6 mg,1次/d。观察组在对照组患者治疗的基础上口服乌灵胶囊(浙江佐力药业股份有限公司,规格0.33 g/粒,产品批号20180220),3粒/次,3次/d。两组患者连续治疗8周。

1.4 临床疗效评价标准

参考《常见疾病的诊断与疗效评定》中相关疗效标准^[5]规定。治愈:症状全部消失,可恢复正常生活或工作,对病情批判能力和社会功能良好;显著好转:症状大部分消失,对病情有一定批判能力,可进行简单劳动,有部分自知力;好转:症状减轻,无自知力和批判能力,需他人监督进行劳动;无效:上述标准均未达到。

总有效率=(治愈+显著好转+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 阳性和阴性症状量表评分(PANSS) 运用PANSS评估患者的病情程度,包括阳性症状、阴性症状等共30项内容,每项分为1~7级,分值越高则病情越严重^[6]。

1.5.2 血清因子水平 于治疗前后,采集两组患者晨起空腹时的肘正中的静脉血8 mL,运用酶联免疫吸附法测定血清中髓鞘碱性蛋白(MBP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、脑源性神经营养因子(BDNF)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平。

1.6 不良反应观察

运用不良反应症状量表(TESS)评估患者不良反应的发生状态,评分0~100分,分值与严重程度成正比^[7]。主要不良反应包括静坐不能、锥体外系障碍、中枢神经病变、呕吐等。

1.7 统计学处理

所有数据录入SPSS 22.0软件进行处理,以百分率表示计数资料,以 χ^2 检验进行组间比较,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,以 t 检验进行两两比较。

2 结果

2.1 两组的临床疗效对比

治疗后,观察组总有效率为87.80%,显著高于对照组的68.29%,两组差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组的炎症因子水平比较

治疗后,两组 IL-1 β 、IL-17、TNF- α 均明显降低($P < 0.05$),且观察组的 IL-1 β 、IL-17、TNF- α 比对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组的神经功能因子水平比较

治疗后,两组 MBP、NSE 明显降低,BDNF 明显

升高($P < 0.05$);治疗后,观察组的 MBP、NSE 比对照组低,BDNF 比对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组的 PANSS 评分比较

治疗后,两组 PANSS 评分明显低于治疗前($P < 0.05$);治疗后,观察组 PANSS 评分显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组的不良反应比较

两组主要不良反应的发生率与 TESS 评分比较,差异无统计学意义,见表5。

表1 两组的总有效率对比

Table 1 Comparison of total effective rates between two groups

组别	n/例	治愈/例	显著好转/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	4	10	14	13	68.29
观察	41	6	14	16	5	87.80*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组的 IL-1 β 、IL-17、TNF- α 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of IL-1 β , IL-17 and TNF- α between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)	IL-17/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
对照	41	治疗前	45.37 \pm 9.82	42.06 \pm 7.81	51.90 \pm 8.42
		治疗后	39.04 \pm 7.38*	35.34 \pm 5.90*	27.14 \pm 6.78*
观察	41	治疗前	45.92 \pm 9.75	42.10 \pm 7.69	52.49 \pm 8.26
		治疗后	32.86 \pm 6.41**	29.08 \pm 5.24**	20.87 \pm 5.35**

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

表3 两组的 MBP、NSE 和 BDNF 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of MBP, NSE, and BDNF between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MBP/(μ g·L ⁻¹)	NSE/(μ g·L ⁻¹)	BDNF/(μ g·L ⁻¹)
对照	41	治疗前	2.79 \pm 0.65	14.26 \pm 2.51	21.15 \pm 3.97
		治疗后	2.40 \pm 0.53*	9.78 \pm 2.04*	26.97 \pm 4.65*
观察	41	治疗前	2.82 \pm 0.63	14.75 \pm 2.40	20.46 \pm 3.91
		治疗后	2.09 \pm 0.41**	8.15 \pm 1.69**	33.03 \pm 5.18**

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 两组的 PANSS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on PANSS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PANSS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	41	80.12 \pm 15.06	68.75 \pm 10.23*
观察	41	80.39 \pm 14.72	60.54 \pm 9.07**

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 两组的不良反应比较

Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups

组别	n/例	主要不良反应					TESS评分
		静坐不能/例	锥体外系障碍/例	中枢神经病变/例	呕吐/例	发生率/%	
对照	41	5	5	2	1	31.71	64.07±9.68
观察	41	4	3	1	2	24.39	62.84±9.35

3 讨论

精神分裂症是种严重、复杂的精神障碍性疾病,其发病机制尚未完全明确,好发于青壮年人,随着生活和工作压力的提高,精神分裂症的发病率呈逐年上升趋势,给患者的家庭、社会带来了沉重的负担^[8]。

帕利哌酮是临床常用的抗精神病药物,可对5-羟色胺2、多巴胺2产生拮抗作用,对5-羟色胺1产生部分激动作用,有效改善精神分裂症患者的临床症状^[9]。但长期服用帕利哌酮可引起不同程度的不良反应,给患者的生活质量及服用依从性造成影响。中医认为精神分裂症属于“癫狂”等范畴,其病机为患者心脾两虚,气血不足,脾失健运,痰湿结于心胸,蒙蔽神明,阴虚火旺,痰火互结,上扰神明,痰多夹瘀,瘀阻脉络,发为此症^[10]。乌灵胶囊是由乌灵菌粉中提取的有效成分,不仅可健脾补肾,还能降火祛痰,以宁心安神,祛除邪毒^[11]。乌灵胶囊还能提高谷氨酸脱氢酶的活性,促进谷氨酸、 γ -氨基丁酸的分泌,增强中枢的镇静作用,改善记忆功能,保护脑组织,临床广泛用于失眠、神经官能症、焦虑、心理障碍、偏头痛、神经衰弱、抑郁、神经分裂症等病变^[12]。有研究结果发现,乌灵胶囊可改善机体免疫功能,增强巨噬细胞的吞噬功能,减轻炎症反应^[13]。本研究结果发现,观察组的临床疗效比对照组高,治疗后观察组的PANSS评分比对照组低。结果提示,乌灵胶囊联合帕利哌酮可提高精神分裂症的临床疗效,有助于改善患者的临床症状。

免疫炎症反应在精神分裂症的发病中发挥着非常重要的作用,机体免疫应激反应可释放大量的炎症因子,给神经细胞造成炎症损伤或刺激其过度生长,导致神经系统发生退行性病变,引起病变的发生^[14]。IL-1 β 是种促炎因子,可介导多种炎症因子的产生,其高表达可加重神经细胞的炎症损伤,同时还参与神经突触的重塑,可引起神经功能的退化^[15]。TNF- α 参与神经元的生长、分化和突触的重塑,高浓度的TNF- α 可加重神经细胞的炎症损伤^[16]。IL-17可促进IL-6、IL-8、TNF- α 等炎性因子

的分泌,提高中性粒细胞酶、基质金属蛋白酶活性,进一步引起血脑屏障损伤^[17]。NSE主要存在于脑脊液中的功能蛋白,当血脑屏障发生损伤后,大量的NSE可进入血液,引起其血清水平的升高^[18]。MBP存在于中枢神经髓鞘膜,在神经受损后,大量的MBP会释放入血^[19]。BDNF是维持中枢神经生长、发育的重要功能蛋白,能促进神经元增殖、分化、生长、发育,阻断神经元受损,促使神经功能恢复^[20]。本研究结果发现,治疗后观察组的IL-1 β 、IL-17、TNF- α 、MBP、NSE比对照组低,BDNF比对照组高。结果提示,乌灵胶囊联合帕利哌酮可减轻精神分裂症的炎症反应,有助于减轻神经细胞损伤,保护神经功能。

综上所述,乌灵胶囊联合帕利哌酮可提高精神分裂症的疗效,减轻患者临床症状,降低血清炎症因子水平,保护神经功能,具有重要临床研究价值。

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] 严峻,高作惠,李毅,等.长期服用帕利哌酮对首发精神分裂症患者社会认知功能的影响[J].中国医药,2015,10(4):532-536.
- [3] 陈向丽,陈晓青.乌灵胶囊合用银杏叶片治疗慢性精神分裂症疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2008,17(10):1500-1501.
- [4] 中华医学会精神病学分会.中国精神障碍分类与诊断标准[M].第3版.济南:山东科学技术出版社,2001:75-83.
- [5] 吴少祯,吴敏.常见疾病的诊断与疗效判定(标准)[M].北京:中困中医药出版社,1999:422-423.
- [6] 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.
- [7] 张明园.药物副反应量表(TESS)[J].上海精神医学,1984,2:77-80.
- [8] 奚巍.精神分裂症流行病学调查资料回顾[J].中国全科医学,2003,6(8):669-670.
- [9] 王颢,刘胜武.帕利哌酮治疗首发精神分裂症患者的疗效研究[J].神经损伤与功能重建,2014,9(4):320-323.

- [10] 白冰, 赵玉萍, 于明, 等. 基于因子分析和聚类分析的220例慢性精神分裂症中医证候规律研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(12): 5640-5644.
- [11] 王轶虎, 崔力军, 潘鑫, 等. 乌灵胶囊联合奥氮平对精神分裂症患者睡眠质量的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(1): 245-247.
- [12] 韩洁, 高素强. 乌灵胶囊的临床应用及不良反应 [J]. 中国药房, 2007, 18(15): 1184-1186.
- [13] 李振, 赵忠新. 乌灵胶囊基础及临床应用研究进展 [J]. 中成药, 2010, 32(1): 120-121.
- [14] 张绮航, 周福春, 王传跃. 精神分裂症各临床症状维度与炎症免疫机制 [J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46(2): 193-195, 205.
- [15] 宋学勤, 吕路线, 李文强, 等. 白介素-1 β 基因多态性及核因子- κ B对精神分裂症首次发病患者血清白介素-1 β 水平的影响 [J]. 中华精神科杂志, 2012, 45(1): 10-15.
- [16] 王立娟, 刘忠, 刘爱东. 精神分裂症患者血清IL-1 β 、IL-8和TNF- α 水平测定及分析 [J]. 山东医药, 2010, 50(51): 105-106.
- [17] 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.
- [18] 蓝永乐, 李介华, 温雪仪, 等. 血清Hcy和NSE水平与首发精神分裂症患者认知功能的相关性分析 [J]. 检验医学与临床, 2018, 15(18): 2791-2794.
- [19] 潘明. 首发精神分裂症患者血清NSE和MBP的变化 [J]. 中国热带医学, 2006, 6(4): 648.
- [20] 曾妍, 况利, 甘窈, 等. 精神分裂症患者血清BDNF的表达及相关研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(4): 476-478.