

# 生脉胶囊对中、高剂量氨磺必利治疗精神分裂症致心率变异性的影响

濮正平, 周勇\*, 江红霞(嘉兴市康慈医院精神科, 浙江 嘉兴 314500)

**摘要:** 目的 探讨生脉胶囊对中高剂量氨磺必利治疗精神分裂症致心率变异性(HRV)的影响。方法 将100例精神分裂症患者随机分为研究组(氨磺必利联用生脉胶囊治疗)和对照组(单用氨磺必利治疗), 每组50例。在治疗前及12周疗程结束后分别收集HRV时域指标(SDNN、SDANN index、SDNN index、RMSSD、pNN50)、潘氏阳性与阴性症状量表评分及心血管不良反应发生率进行对比分析。结果 对照组SDNN、SDNN index、RMSSD和pNN50指标均高于研究组( $P<0.05$ ); 对照组患者疗程结束后, 其SDNN、SDNN index、RMSSD和pNN50指标均高于治疗前( $P<0.05$ ), 对照组心血管不良反应发生率高于研究组( $P<0.05$ ), 2组患者临床疗效无统计学差异。结论 中、高剂量氨磺必利可使患者HRV增高, 影响心脏自主神经功能, 导致心血管不良反应发生率增高; 联用生脉胶囊可明显降低上述风险。

**关键词:** 精神分裂症; 氨磺必利; 生脉胶囊; 心率变异性

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2017)08-1180-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.08.024

引用本文: 濮正平, 周勇, 江红霞. 生脉胶囊对中高剂量氨磺必利治疗精神分裂症致心率变异性的影响[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(8): 1180-1183.

## Effect of Shengmai Capsule on Heart Rate Variability in Patients with Schizophrenia Who Administered with Megadose Amisulpride

PU Zhengping, ZHOU Yong\*, JIANG Hongxia(Department of Psychiatry, Kang-ci Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314500, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the effect of Shengmai Capsule(SMC) on heart rate variability in patients with schizophrenia who administered with megadose amisulpride. **METHODS** 100 patients with schizophrenia were randomly divided into the experimental group (50 cases medicated with amisulpride and SMC) and the control group (50 cases medicated only with amisulpride). Time domain analyses including SDNN, SDANN index, SDNN index, RMSSD and pNN50 were adopted to assess differences in HRV before and after 12 week of treatment between the two groups. The positive and negative symptom scale (PANSS) was used in evaluating the clinical efficacy of different groups. The incidence rate of cardiovascular adverse reactions of two groups after treatment was also calculated. **RESULTS** The SDNN, SDNN index, RMSSD and pNN50 of control group were higher than experimental group ( $P<0.05$ ). Patients in control group exhibited an increase at SDNN, SDNN index, RMSSD and pNN50 in comparison with pre-treatment ( $P<0.05$ ). The total incidence rate of cardiovascular adverse reactions in control group was higher than control group after treatment ( $P<0.05$ ). The clinical efficacy of both two groups had no statistical significance. **CONCLUSION** The use of megadose amisulpride can increase patients' HRV and result in dysfunction of the cardiac autonomic nervous system. The plus of SMC would obviously reduce those risks.

**KEY WORDS:** schizophrenia; amisulpride; Shengmai Capsule; heart rate variability

研究人员发现, 使用抗精神病药物的精神分裂症患者因心脏病猝死的风险是未使用该类药物患者的2倍<sup>[1]</sup>。而近年来的研究也大多认为抗精神病药物引起的心脏自主神经功能紊乱是导致患者发生潜在致命性心律失常的重要因素<sup>[2]</sup>。研究显示<sup>[3]</sup>氨磺必利在新型抗精神病药中安全性相对较高, 但中、高剂量使用时, 仍不乏有诸如QT间期延长、心率减慢、血压降低等心血管方面的不良反应。心率变异性(heart rate variability, HRV)分析常用于

评估心脏自主神经功能, 目前已普遍将HRV异常与否作为评判是否存在自主神经系统损害最准确、最敏感的指标之一。通过对HRV的研究, 可以了解患者心脏迷走神经和交感神经的功能状态, 而HRV异常常被视为心脏病患者死亡的独立危险因素, 国内外研究资料中将之作为心源性猝死的预测因素<sup>[4]</sup>。同时长期的研究也发现生脉相关中药制剂对于心血管疾病如慢性心衰、冠心病、心律失常等具有独特的治疗作用<sup>[5-6]</sup>。因此本研究

基金项目: 桐乡市科技计划项目(201203157)

作者简介: 濮正平, 男, 硕士, 主治医师 Tel: 13806717447  
(0573)88083782 E-mail: 13806717447@139.com

E-mail: 440391221@qq.com

\*通信作者: 周勇, 男, 副主任医师 Tel:

以中、高剂量氨磺必利和生脉胶囊为例，来论述其对精神分裂症患者的 HRV 影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 诊断标准

依据《中国精神疾病分类方案与诊断标准》第三版(CCMD-3)<sup>[7]</sup>精神分裂症的诊断标准。

### 1.2 纳入标准

①符合上述诊断标准；②年龄 20~65 岁，性别不限；③患者本人或其法律监护人签署知情同意书。

### 1.3 排除标准

①有严重的冲动伤人倾向者；②有严重的自伤自杀倾向者；③入选前 1 周内存在剧烈情绪波动；④同时服用其他精神类药物者；⑤伴有严重心、肺、肝、肾、内分泌、血液等内科疾病者；⑥哺乳期、妊娠或有可能在试验期间怀孕的妇女；⑦无人监护或服药依从性差者。

### 1.4 一般资料

全部病例来源于 2013 年 8 月—2015 年 8 月在浙江省嘉兴市康慈医院精神科住院的符合上述诊断标准、纳入标准和排除标准的精神分裂症患者。本次研究共纳入患者 100 名，按随机数字表以 1:1 比例随机分配至研究组和对照组各 50 例。2 组患者各一般指标的分布情况无统计学差异。结果见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

Tab. 1 Baseline characteristics of patients in two groups

项目	研究组	对照组	$\chi^2$ 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄/岁(范围)	37.13(20~65)	35.25(23~67)	-	0.641	0.523
性别/例					
男	29	27		-	
女	21	23	0.162	-	0.840
病程/年(范围)	6.72(2~18)	6.43(3~21)	-	0.584	0.560

### 1.5 治疗方法

研究组口服氨磺必利片(山东齐鲁制药有限公司, 药品批号: H44021812, 每片 200 mg), 从 400 mg·d<sup>-1</sup> 开始, 1 周内根据病情加至 800~1 200 mg·d<sup>-1</sup>, 平均(1 068.35±237.11)mg·d<sup>-1</sup>, bid, 饭后服用; 生脉胶囊(含有人参、麦冬、五味子, 广东环球制药有限公司, 药品批号: Z44023258, 每粒 500 mg)每次 1.5 g, tid, 饭后服用。对照组仅单用氨磺必利片, 服用方法与研究组相同, 平均(1 047.69±241.36)mg·d<sup>-1</sup>, 2 组患者

氨磺必利日均剂量对比无统计学差异。2 组患者疗程均为 12 周。观察期间禁止使用其他精神类药物, 禁止使用其他中药或中成药制剂, 禁止使用电休克等物理治疗。由嘉兴市康慈医院伦理委员会审核通过并监督执行本试验方案, 针对生脉胶囊超说明书用药, 已通过嘉兴市康慈医院用药伦理批准。研究方案按照《药物临床质量管理规范》的要求执行。

### 1.6 观察指标

1.6.1 HRV 指标分析 2 组患者均观察 12 周, 选用美国 Ge 公司的 Mars 8000 Unity Workstation 24 h 连续动态心电图记录仪来分别采集治疗前及疗程结束后入组患者的 24 h 动态心电图, 选取以下 HRV 时域分析常用指标: ①24 h 内全部正常心动周期的标准差(SDNN); ②24 h 内每 5 min 节段中正常心动周期均值的标准差(SDANN index); ③24 h 内每 5 min 节段中正常心动周期的标准差的平均值(SDNN index); ④正常相邻心动周期差值的均方根(RMSSD); ⑤正常相邻心动周期差值>50 ms 的个数所占百分率(pNN50)。

1.6.2 潘氏阳性与阴性症状量表(Pan positive and negative symptom scale, PANSS)评定 选用 PANSS 分别对 2 组患者治疗前及疗程结束后的精神状态进行评定。规定 PANSS 评分减分率≥75%为临床治愈; PANSS 评分减分率 50%~<75%为显著进步; PANSS 评分减分率 25%~<50%为进步; PANSS 评分减分率<25%为无效; 同时规定“显效”为临床治愈与显著进步之和。

1.6.3 心血管不良反应的评估 分别统计 2 组患者治疗前及结束治疗后出现心率异常、心电图异常、血压异常等心血管症状的人数。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计分析软件, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 计数资料用绝对数(相对百分比)表示; 同一样本内的配对计量资料差异(即同组患者治疗前后的差异)应用配对资料 *t* 检验, 2 组样本间的计量资料差异(即对照组与治疗组间的差异)应用独立样本 *t* 检验; 计数资料差异采用  $\chi^2$  检验; *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HRV 时域指标的比较

对照组患者疗程结束后, SDNN、SDNN index、RMSSD、pNN50 4 项 HRV 时域指标值较研究组增

高( $P<0.05$ ); 对照组 SDNN、SDNN index、RMSSD、pNN50 4 项 HRV 时域指标值高于治疗前( $P<0.05$ );

研究组患者疗程结束后各 HRV 时域指标值与治疗前相比无统计学差异。结果见表 2。

表 2 2 组患者 SDNN、SDANN index、SDNN index、RMSSD 和 pNN50 指标值比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of SDNN, SDANN index, SDNN index, RMSSD and pNN50 between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	SDNN/ms		SDANN index/ms		SDNN index/ms		RMSSD/ms		pNN50/%	
	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
研究组	112.1±25.4	110.9±24.8	99.6±15.3	100.2±8.9	82.6±16.7	81.9±9.5	47.5±16.3	44.5±16.2	9.4±13.2	9.2±11.5
对照组	114.3±25.7	125.7±26.8 <sup>1)2)</sup>	100.7±16.1	101.5±16.0	84.1±15.4	91.2±16.2 <sup>1)2)</sup>	45.8±15.8	52.2±15.7 <sup>1)2)</sup>	9.0±12.9	14.9±14.7 <sup>1)2)</sup>

注: 与治疗前比较, <sup>1)</sup> $P<0.05$ ; 与研究组比较, <sup>2)</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, <sup>1)</sup> $P<0.05$ ; compared with the experimental group, <sup>2)</sup> $P<0.05$ 。

## 2.2 不同的用药选择与疗程对 HRV 变异性的影响

通过两因素析因方差分析发现: 用药选择的不同(氨磺必利联用生脉胶囊或单用氨磺必利)对 HRV 变异性有明显影响( $P<0.05$ ); 但疗程长短对 HRV 变异性无明显影响; 另外药物的选择与疗程之间不存在交互作用。结果见表 3。

表 3 不同的用药选择与疗程对 HRV 得分的影响

Tab. 3 Efficacy of different medications and treatment courses on HRV

变异来源	自由度	SS	MS	F	P
总变异	99	7 592.844			
用药选择主效应	1	1 895.692	1 895.692	32.456	0.000 <sup>1)</sup>
治疗时间主效应	1	51.746	51.746	0.886	0.349
用药选择与治疗时间的交互效应	1	38.199	38.199	0.654	0.421
误差	96	5 607.207	58.408		

注: 不同的用药选择对 HRV 的影响存在统计学差异, <sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

Note: Efficacy of different medications on HRV had statistical difference, <sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

## 2.3 2 组患者临床疗效比较

研究组患者中临床治愈 12 例, 显著进步 26 例, 进步 7 例, 无效 5 例, 显效率为 76%; 对照组患者中临床治愈 11 例, 显著进步 29 例, 进步 5 例, 无效 3 例, 显效率为 80%; 2 组间的疗效无统计学差异。

## 2.4 心血管不良反应的比较

对照组患者治疗后出现心动过缓 10 例, 心电图异常 16 例, 血压异常 8 例, 合计出现心血管不良反应 22 例(包含兼有 2 项或 3 项前述不良反应者); 研究组患者治疗后出现心动过缓 3 例, 心电图异常 5 例, 血压异常 1 例, 合计出现心血管不良反应 6 例(包含兼有 2 项或 3 项前述不良反应者)。经检验认为研究组患者治疗后心血管病不良反应发生率显著低于对照组( $\chi^2=12.698$ ,  $P=0.000$ ); 研究组患者治疗后心动过缓发生率低于对照组

( $\chi^2=6.537$ ,  $P=0.011$ ); 研究组患者治疗后心电图异常发生率显著低于对照组( $\chi^2=7.294$ ,  $P=0.007$ ); 研究组患者治疗后血压异常发生率低于对照组( $\chi^2=4.396$ ,  $P=0.036$ )。

## 3 讨论

HRV 是指逐次心动周期之间的时间变异数, 其研究对象是逐次心动周期的时间差别, 心动周期的波动并非偶而是受体内自主神经(迷走神经和交感神经)的调控, 是为适应不同的生理状况或某些病理状态而做出的反应<sup>[8]</sup>。HRV 作为检测心血管系统自主神经功能的无创性指标, 对了解多种心血管病病情、评价药物作用、判断预后等具有重要价值, 其中 SDNN 主要反映交感和迷走神经总的活性变化, SDANN index 反映交感神经张力的变化, SDNN index 代表交感、迷走神经的双重作用, rMSSD 和 pNN50 主要反映迷走神经张力的变化。

HRV 增高是迷走神经活性增强与交感神经活力减弱的反应; 近年来许多研究证明恶性心律失常如室速室颤及猝死的发生与自主神经紧张性失衡有关。相关研究表明精神分裂症患者本身存在自主神经功能紊乱<sup>[9]</sup>, 随着剂量的增大与疗程的延长, 部分抗精神病药反而能加重自主神经功能紊乱, 使其心血管不良反应发生率增高。以中、高剂量氨磺必利为例, 它可引发体位性低血压、心动过缓、QT 间期延长等心血管不良反应<sup>[10]</sup>, 较易引起自主神经功能失调<sup>[11]</sup>, 导致 HRV 异常。

而本次研究结果显示, 联用生脉胶囊的患者的 HRV 增高的概率及其他心血管不良反应的发生率均显著低于单用氨磺必利者, 且不影响其治疗作用的发挥。生脉胶囊源自于著名中医古方——“生脉散”, 由人参、麦门冬、五味子构成, 现代医学发现其主要有效成分为人参皂苷、麦门冬皂

苷。已有研究表明生脉散能扩张冠状动脉, 加强心肌收缩, 提高心肌缺氧耐受能力, 有助于延缓心肌重构, 改善心脏自主神经的血供和氧供<sup>[12]</sup>。其中人参皂苷能促进前列腺素 I<sub>2</sub> 合成, 抑制血栓素生成; 麦门冬皂苷有消除自由基的作用; 五味子提取物有抑制脂质过氧化物的作用<sup>[13]</sup>; 另有动物实验表明人参与五味子能抑制心肌细胞膜三磷酸腺苷酶活性<sup>[14]</sup>, 对 2,3-二磷酸甘油酸有双向调节作用<sup>[15]</sup>, 并对血管紧张素 II 的生物活性具有抑制作用<sup>[16]</sup>; 上述机制综合作用, 保护心脏自主神经功能免受伤害, 也能避免过度异常激活自主神经活性, 从而维持正常的 HRV。

精神分裂症的治疗是一种全病程治疗, 用药周期较长, 为降低心血管不良反应的发生率, 保证疗效, 在运用抗精神病药物的同时, 可适当选用传统中药制剂以减少不良反应的发生。

## REFERENCES

- [1] HOANG U, STEWART R, GOLDAERE M J. Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics [J]. *BMJ*, 2011(343): d5422. Doi: 10.1136/bmj.d5422.
- [2] YANG H Z, ZHANG J, LU Y W. Relative risk factors of death in psychiatric inpatients [J]. *China Mod Doc*(中国现代医学), 2012, 50(19): 149-150, 152.
- [3] CHEN Y, CHEN M J. Amisulpride in the treatment of schizophrenia [J]. *Nerv Dis Ment Health*(神经疾病与精神卫生), 2011, 11(1): 83-85.
- [4] VESTERINEN V, HAKKINEN K, HYNYNEN E, et al. Heart rate variability in prediction of individual adaptation to endurance training in recreational endurance runners [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2013, 23(2): 171-180.
- [5] 曹海辉, 许桂炎. 中成药联用治疗缓慢性心律失常临床观察[J]. *新中医*, 2015, 47(3): 31-32.
- [6] 轩楠. 冠心病心力衰竭患者的治疗研究[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(26): 163-164.
- [7] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准 (CCMD)[M]. 第三版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001.
- [8] ZHANG Z L, MEI Z L, ZHOU S L. Predictive values of autonomic nerve function indexes in sudden cardiac death [J]. *Pract Clin Med*(实用临床医学), 2013, 14(10): 15-17.
- [9] ZHANG W W, WU H S, ZHU L P. Antipsychotic drugs use associated with changes in heart rate variability [J]. *J Psychiatry*(精神医学杂志), 2010, 23(6): 429-430.
- [10] 杨小波, 袁祖贻, 赵朝, 等. 4 种非经典抗精神病药对精神分裂症患者心电图校正 QT 间期的影响[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2012, 38(9): 544-547.
- [11] 刘林晶, 刘家洪, 唐伟, 等. 氨磺必利与利培酮治疗首发精神分裂症疗效和安全性对照研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2012, 38(4): 249-252.
- [12] CHENG G Y, JIN R, TAN J Y, et al. Research progress on modern pharmacological effects and mechanism of shengmai powder [J]. *J Liaoning Univ TCM*(辽宁中医药大学学报), 2016, 18(5): 253-256.
- [13] 刘小娟, 苏丹, 路秀云, 等. 生脉胶囊的临床应用研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19(19): 2467-2468.
- [14] 邓锡伟, 罗德成. 生脉饮对心绞痛患者左室功能运动耐量和氧自由基的影响[J]. *中华内科杂志*, 1992, 31(2): 113-115.
- [15] HE D T, WANG B, CHEN J M. Research progress on pharmacological effects of ginsenoside [J]. *J Liaoning Univ TCM*(辽宁中医药大学学报), 2012, 14(7): 118-119.
- [16] 刘光顺. 北五味子的抗氧化及抗疲劳作用[J]. *中华老年医学杂志*, 2013, 11(3): 111-113.

收稿日期: 2016-12-22  
(本文责编: 李艳芳)