

舒血宁合并奥氮平治疗慢性精神分裂症的对照研究

王鹤秋, 顾成宇, 任志斌, 李冰凌(浙江省立同德医院精神卫生中心, 杭州 310012)

摘要: **目的** 比较舒血宁合并奥氮平与单用奥氮平治疗慢性精神分裂症的疗效。**方法** 将 2009 年 1 月—2011 年 6 月我院 86 例慢性精神分裂症患者分为奥氮平合并用舒血宁治疗组(联合用药组)和单纯服奥氮平治疗组(对照组), 各 43 例。选用阳性与阴性症状评定量表(PANSS)和精神药物不良反应量表(TESS)评定临床疗效和不良反应。评价治疗前和治疗后第 4, 8, 12 周的病情变化。**结果** 联合用药组对慢性精神分裂症的有效率为 34.88%, 而对照组的有效率为 20.93%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应比较: 头晕、嗜睡、心动过速、体重增加方面差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 对慢性精神分裂症患者采用奥氮平联合舒血宁治疗比单用奥氮平疗效更好, 且不良反应更小。

关键词: 舒血宁; 奥氮平; 慢性精神分裂症

中图分类号: R971.41

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)06-0550-05

Comparative Study of Olanzapine Combined with Shuxuening Versus Olanzapine in the Treatment of Chronic Schizophrenia Patients

WANG Heqiu, GU Chengyu, REN Zhibin, LI Bingling(Tongde Hospital of Zhejiang Mental Health Center, Hangzhou 310012, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the efficacy and safety of olanzapine combined with Shuxuening versus olanzapine in the treatment of chronic schizophrenia inpatients. **METHODS** Eighty-six patients were recruited in our hospital and randomly assigned to receive olanzapine combined with Shuxuening, or olanzapine for up to 12 weeks. All patients were checked by the scale of PANSS and TESS before treatment and at 4, 8 and 12 weeks during treatment. **RESULTS** There were statistically significant differences between the trial group and the control group in efficacy and adverse reactions($P<0.05$). The effective rate of the research group was 34.88%, the control group was 20.93%. The incidence rates of adverse reactions in research group were lower than those in control group in dizziness, drowsiness, tachycardia and weight gain. **CONCLUSION** Olanzapine combined with Shuxuening may be more efficacious than olanzapine lonely in the treatment of chronic schizophrenia patients, and be much lower in adverse reactions.

KEY WORDS: Shuxuening; olanzapine; chronic schizophrenia

目前对精神分裂症主要采用非典型抗精神病药治疗, 大部分可以缓解症状, 是较为理想的治疗方式。大量的研究证明, 新一代抗精神病药奥

氮平不仅可以改善精神分裂症的阳性症状、还可以改善阴性症状和认知损害^[1], 慢性精神分裂症病情迁延, 经过多种抗精神病药治疗疗效仍不理想,

作者简介: 王鹤秋, 男, 副主任医师

Tel: (0571)88695639

E-mail: wangheqiu2008@163.com

且有日渐衰退和加重的趋势,目前尚无理想的治疗方法,罗和春等^[1]研究证实,舒血宁可与任何抗精神病药物合用,可提高慢性精神分裂症的疗效,国外文献报告^[2-4],舒血宁与奥氮平合用可以提高慢性精神分裂症的临床疗效,但样本量太小、用药疗程较短^[2-3],笔者扩大了样本和研究时间,对86例患者随机采用舒血宁联合奥氮平和奥氮平单药治疗,进行了12周的比较研究,结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 一般资料

2009年1月—2011年6月在本院住院的男性患者。①诊断符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第三版(CCMD-3)关于精神分裂症的诊断标准^[5];②接受过3种以上抗精神病药物治疗,精神病史时间在2年以上;③无严重躯体疾病,无智能障碍,无酒精等精神活性物质依赖或滥用;④血、尿常规、肝功及心电图无明显异常。⑤无氯氮平和奥氮平系统治疗史;⑥入组时未达到临床显效水平,⑦签署知情同意书能够继续住院接受舒血宁联合奥氮平或奥氮平系统治疗者共有86例,根据住院号的顺序按随机数字法分组(按住院号顺序标记,再按随机数字表对照其标号分为两组),分为舒血宁联合奥氮平组(联合用药组)和奥氮平治疗组(对照组)各43例。两组患者的人口学特点见表1。两组患者在年龄、病程、受教育年限、药量、病情的严重程度方面差异无统计学意义。

表1 两组患者的人口学特点比较

Tab 1 Demographic features of two groups

项 目	联合用药组	对照组
年龄/岁	42.30±8.67	41.98±8.10
病程/年	15.07±6.37	14.35±6.74
受教育/年	8.89±3.76	9.18±3.57

1.2 治疗方法

联合用药组使用奥氮平剂量根据治疗需要在7~10 d内滴定到治疗量(5~25 mg·d⁻¹),静脉滴注舒血宁针(产地:上海新先锋,规格:每支2 mL)10 mL加入5%葡萄糖盐水250 mL,每日1次,疗程12周。对照组只使用奥氮平,根据治疗需要在7~10 d内剂量逐渐滴定(5~25 mg·d⁻¹)。两组患者均不再换用其他抗精神病药治疗12周。

1.3 心理测量工具

由2名经过一致性检验的高年资主治医师进

行阳性与阴性症状评定量表(PANSS)和精神药物副反应量表(TESS),在治疗前及治疗后第4,8,12周分别评定1次。评定中使用统一评定标准,2名评定者的平均评分为患者的得分。

1.4 疗效评估和比较

以PANSS减分率≥75%为痊愈,50~74%为显效,25%~49%为好转,<25%为无效。治疗期间可以根据治疗需要临时使用安定或抗组胺药,用药后第4,8,12周复查血常规、肝功和心电图。

1.5 统计方法

对人口学特征、疗效和不良反应发生的比较,计数资料采用 t 检验,计量资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经过12周治疗后显示,联合用药组有效率为34.88%,对照组有效率仅为20.93%,经 χ^2 检验,两组间有效率差异有统计学意义($P<0.05$),结果见表2。

表2 两组临床疗效比较/例

Tab 2 Efficacy of two groups

组 别	例数	痊愈	显效	好转	无效	有效率/%
联合用药组	43	1	6	8	26	34.88 ¹⁾
对照组	43	0	4	5	34	20.93

注:与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$

2.2 两组治疗前后 PANSS 总分及各因子分的评分比较

联合用药组和对照组在治疗第4,8,12周均有下降,联合用药组在第4周总分及各因子分的减分幅度明显优于对照组,尤其是在阴性症状量表的减分显著,而对照组在第4周和第8周总分有减分的趋势,在4周后的阳性症状、阴性症状及一般病理学症状减分不明显。具体减分情况见表3和表4。

2.3 两组不良反应发生情况的比较

不良反应发生情况见表5。

3 讨论

精神分裂症的病因学假说:中枢神经系统功能的紊乱尤其其中脑边缘通路受体功能亢进时,出现阳性症状。中脑皮质通路受体功能低下,导致前额皮质背外侧功能低下,出现阴性症状。研究证实局部脑血流量变慢的改变及大脑额叶供血量相对不足,也是长期住院患者慢性化因素^[6-7]。

表 3 联合用药组治疗前后 PANSS 评分比较($\bar{x} \pm s$)/分

Tab 3 Comparisons of the scores of PANSS of olanzapine combined with Shuxuening at baseline, the 4th weekend, 8th weekend and 12th weekend after therapy

项 目	治疗前	4 周末	8 周末	12 周末
总分	74.85±20.38	55.76±23.75 ¹⁾	54.86±22.88 ¹⁾	54.62±24.56 ¹⁾
阳性症状量表分	25.87±7.62	19.78±7.87 ¹⁾	15.67±8.78 ¹⁾	14.89±8.03 ^{1) 2)}
阴性症状量表分	26.46±6.71	17.64±8.83 ¹⁾	14.62±8.81 ¹⁾	14.12±8.34 ¹⁾
一般精神病理症状量表分	33.32±8.33	26.55±9.12 ¹⁾	24.97±9.02	22.54±8.28 ^{1) 2)}

注: 与治疗前比较, ¹⁾P<0.05; 与治疗 4 周末比较, ²⁾P<0.05

Note: Compared with the pretherapy, ¹⁾P<0.05; compared with the 4th weekend, ²⁾P<0.05

表 4 对照组治疗前后 PANSS 评分比较($\bar{x} \pm s$)/分

Tab 4 Comparisons of the scores of PANSS of olanzapine at baseline, the 4th weekend, 8th weekend and 12th weekend after therapy

项 目	治疗前	4 周末	8 周末	12 周末
总分	74.68±22.53	64.15±22.77 ¹⁾	60.03±20.78 ¹⁾	56.62±22.36 ^{1) 2)}
阳性症状量表分	25.92±7.82	18.01±7.87 ¹⁾	18.67±9.87 ¹⁾	14.15±8.42 ^{1) 2)}
阴性症状量表分	25.46±7.68	23.44±9.32	22.97±10.05	21.64±8.11 ¹⁾
一般精神病理学	33.89±8.69	27.85±9.46 ¹⁾	27.97±9.44	27.39±8.72 ¹⁾

注: 与治疗前比较, ¹⁾P<0.05; 与治疗 4 周末比较, ²⁾P<0.05

Note: Compared with pretherapy, ¹⁾P<0.05; compared with 4th weekend, ²⁾P<0.05

表 5 联合用药组与对照组不良反应比较(n=43)

Tab 5 Adverse reactions in trial and control group(n=43)

不良反应	联合用药组 例数(%)	对照组 例数(%)	P 值
嗜睡	4(9.30)	8(18.60)	<0.05
头晕头痛	1(2.32)	4(9.30)	<0.05
体重增加	7(16.28)	12(27.91)	<0.05
口干	0(0.00)	0(0.00)	>0.05
便秘	3(6.98)	4(9.30)	>0.05
心动过速	3(6.98)	5(11.63)	<0.05
心电图异常	4(9.30)	5(11.63)	>0.05
肝功能异常	5(11.63)	6(13.95)	>0.05
恶心呕吐	4(9.30)	5(11.63)	>0.05
记忆下降	2(4.65)	5(11.63)	<0.05
静坐不能	4(9.30)	6(13.95)	>0.05

奥氮平是二苯二氮平类的衍生物, 由氯氮平分子结构发展而来, 是对 5-HT 和 DA 具有双重作用机制的新型抗精神病药, 根据其药理作用和临床证实, 对精神分裂症的阳性症状和阴性症状均有效^[1]。国外文献报道^[8-9], 奥氮平对难治性精神分裂症的疗效优于传统抗精神病药, 在其他药物治疗无效时换用奥氮平, 仍可提高有效率。舒血宁的主要成分有黄酮醇甙类、萜类、有机酸类等, 具有多种药理学活性: ①能有效改善大脑能量代谢、抗缺血、抗水肿、松弛血管、改善局部血液循环和微循环, 而以阴性症状为主的精神分裂症患者恰好存在额叶皮层血液明显下降等异常改变^[3]。②能捕获消除自由基、促进与认知功能有关酶的

作用, 如抑制 COMT 或 MAO, 使突触间隙儿茶酚胺浓度升高, 加强海马和纹状体 Ach 的释放, 对行为、学习、记忆有改善作用^[10]。③最近发现, 有激活 NMPA 型谷氨酸受体作用, 能增加记忆和改善认知功能^[4]。④大脑能量代谢的改善及局部血液循环和微循环的好转可减轻奥氮平的过度镇静作用导致的不良反应。这种改善中枢供氧、神经递质和受体功能的作用, 提高了药物对受体的反应能力, 改善精神分裂症患者的阴性症状^[7]。精神分裂症的阴性症状与慢性化密切相关^[11]。舒血宁通过多种途径改善阴性症状来提高慢性精神分裂症的治疗效果^[12-14]。

舒血宁与奥氮平联用取得较好疗效可能与以下机制有关: ①舒血宁可改善大脑能量代谢及局部血液循环和微循环, 对多种中枢神经递质和受体均能产生作用。增强胆碱能受体的结合, 增加乙酰胆碱(Ach)的释放可消除奥氮平所致的过度镇静作用导致的不良反应^[2-3]。②舒血宁提高去甲肾上腺素(NE)的更新率和多巴胺(DA)的含量, 与奥氮平对多巴胺和五羟色胺两组受体均有亲和力相互协调, 更有效治疗精神分裂症阴性症状。③舒血宁抑制生物胺(NE、DA 和 5HT)的摄取, 对神经递质和受体功能的作用, 提高了药物对受体的反应能力, 改善精神分裂症患者的阴性症状^[7]。④舒血宁还通过提高抗氧化酶活性, 清除氧自由基等多种途径改善阴性症状来提高慢性精神分裂症的

治疗效果^[12-14]。⑤此外,可能中药本身与奥氮平相互作用的复杂机制有待进一步研究探明。

笔者研究结果显示,两组患者在使用奥氮平治疗后疗效都有增加,合用舒血宁组有 34.88% 的患者获得改善,显著好于单用奥氮平组(20.93%)。可见奥氮平无论联用还是单用均有提升治疗机会。合用舒血宁组入组前及治疗的第 4, 8, 12 周末的 PANSS 总分、阳性因子分、阴性因子分及精神病理学症状评分显著降分,12 周末评分较入组前差异有统计学意义($P<0.05$)。在起效及治疗时间上合用组在总分、阳性、阴性因子分及精神病理分在第 4 周末减分显著,阴性因子分尤其明显,第 8, 12 周后阴性症状减分与第 4 周比较差异无统计学意义。这可能与舒血宁具有改善中枢神经递质和受体功能、提高药物对受体的反应能力的药理机制有关,提示医生在临床治疗的前 4 周积极合用舒血宁获得改善的机会较多。单用奥氮平组在治疗的第 12 周末的 PANSS 总分、阳性因子分、阴性因子分及精神病理学症状评分显著降分,12 周末评分较入组前差异有统计学意义($P<0.05$)。在起效及治疗时间上单用组在第 4 周末总分、阳性、及精神病理分减分显著,第 12 周后与入组前比较差异有统计学意义。这些差异的产生与既往的研究报告相似^[15-16]。

在合用舒血宁治疗的 43 例患者中未出现严重不适主诉的病例,治疗前后比较不良反应较集中的体现在体重增加、嗜睡、恶心、肝功能异常、记忆力下降。两组间比较单用奥氮平组在头晕头痛、体重增加、心动过速、记忆下降方面差异有统计学意义($P<0.05$)。这种差异的产生与奥氮平对代谢的影响机制和舒血宁的药理机制有关^[12,16-17]。两组患者体重增加的比例都较高,其中奥氮平组较为显著($P<0.05$),可能与奥氮平阻断 α_1 受体的作用可以抵抗静脉血管平滑肌收缩,导致水肿有关。也有较多学者认为除上述机制外还有多种机制^[17-18]:

①在突触后膜阻断 M_1 、 H_1 和 $5-HT_{2A}$ 受体可进一步减弱血管平滑肌的反应,致静脉血管舒张;②从生物学机制上阻止 IP_3 的增加,抑制 ATP 依赖的 Ca^{2+} 泵功能阻止钙内流,减轻血管平滑肌的收缩。③ $5-HT_{2A}$ 受体的阻断能潜在性地增加 CAMP 循环,血浆中 CAMP 浓度增加使血管平滑肌松弛,发生卧位或直立性的水肿。合用舒血宁组发生体重增加的比例低于单用组,舒血宁是否具有降低

血管平滑肌的反应,致静脉血管收缩机制有关,值得进一步研究。罗和春等^[14]研究认为舒血宁是一个适于各种抗精神病药物合并使用治疗精神分裂症阴性症状的有效治疗药物,不仅在治疗剂量范围内无严重不良反应,还会对年龄较大、伴有心、脑血管疾病的老年患者的头部不适、头晕有较好的治疗作用。本研究也验证了该结果。

本研究的病例数较少且局限为男性住院患者,对症状的评估限于住院治疗的 12 周变化,对后期停用针剂后改用口服银杏叶胶囊未能作出长期的观察,有待于后续研究中进行长期观察,评估效果。

REFERENCES

- [1] SHEN Y C. PSYCHIATRY(精神病学) [M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 856-857.
- [2] ATMACA M, TEZCAN E, KULOGLU M, et al. The effect of extract of ginkgo biloba addition to olanzapine on therapeutic effect and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia [J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2005, 59(6): 652-656.
- [3] VIDHI S, SURENDRA P, SINGH ET A L. Review and meta-analysis of usage of ginkgo as an adjunct therapy in chronic schizophrenia [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2010, 13(2): 257-271.
- [4] YANG Y L. A observational study of safety of risperidone combined with shuxuening in the treatment of negative symptom of chronic schizophrenia patients [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis(中西医结合心脑血管病杂志), 2006, 4(3): 269-270.
- [5] Psychiatric Branch of the Chinese Medical Association. CCMD-3(中国精神障碍分类与诊断标准) [M]. 3rd ed. Jinan: Shandong Science and Technology Press, 2001.
- [6] WANG F, JIN K H, DING B K, et al. Cognitive deficits and oxidative stress in schizophrenia: a preliminary study [J]. Chin J Psychiatry(中华精神科杂志), 2002, 35(1): 10-13.
- [7] HU F D, HE S L, MOU Z P, et al. A clinical study of regional cerebral blood volume of chronic schizophrenia patients [J]. Shandong Arch Psychiatry(山东精神医学), 2003, 16(1): 8-9.
- [8] XIANG W, YI Z H. A clinical study of olanzapine combined with clozapine in the treatment of negative symptom of chronic schizophrenia patients [J]. Chin J Mod Clin Med(中国现代临床医学), 2008, 10(7): 26-28.
- [9] LIU T B, ZANG D X. Refractory schizophrenia [J]. J Clin Psychopol Med(临床精神医学杂志), 2006, 10(2): 114-115.
- [10] LUO H C, SHEN Y C, ZHONG H W, et al. An analytic study of clinical efficacy of Shuxuening combined with antipsychotics for treatment of chronic schizophrenia [J]. Chin J Psychiatry(中华精神科杂志), 1996, 29(1): 31-34.
- [11] WANG H Q, YU E Y, CHEN H, et al. Combination of clomipramine on the quality of life of long-term hospitalized patients with schizophrenia [J]. Zhejiang Med J(浙江医学), 2005, 27(4): 253-255.
- [12] POYUROVSKY M, FUCHS C, PASHINIAN A, et al. Attenuating effect of reboxetine on appetite and weight gain in

- olanzapine treated schizophrenia patients: a double-blind placebocontrolled study [J]. *Psychopharmacology*, 2007, 192(3): 441- 448.
- [13] WANG H Q, XU B J, MA Y C, et al. The efficacy of Shuxuening combined with atypical antipsychotics in the treatment of chronic schizophrenia: clinical observation of 34 cases [J]. *Zhejiang J Tradit Chin Med*(浙江中医杂志), 2009, 44(9): 648-649.
- [14] LUO H C, SHENG Y C, MENG F Q, et al. Therapeutic effect of Shuxuening combining neuroleptics for the treatment of chronic schizophrenia – a double blind study [J]. *Chin J Integr Tradit Chin West Med*(中国中西医结合杂志), 1997, 17(3): 139-142.
- [15] JI L Y, XU Z L. A comparative study of clozapine combined with Shuxuening versus clozapine in the treatment of negative symptom of chronic schizophrenia patients [J]. *Sichuan Ment Health*(四川精神卫生), 2004, 17(2): 42-43.
- [16] ZHAO J P, YANG D S, LIU Z N, et al. A longitudinal study of cognitive function and regional cerebral blood flow in negative schizophrenia [J]. *Chin J Psychiatry*(中华精神科杂志), 2000, 33(3): 134-137.
- [17] NG B, POSTLETHWAIT A, ROLLNIK J. Peripheral oedema in patients taking olanzapine [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2003, 18(1): 57-59.
- [18] STAHL S M. *Antipsychotic Agents Essential Psychopharmacology* [M]. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2000: 401-458.

收稿日期: 2011-12-16