

养心汤联合氯氮平治疗难治性精神分裂症安全性的随机对照研究

曹媛媛 王春生 高淑英 尹霞 柏林 李淑萍 张燕

(北京昌平区中西医结合医院,北京,102208)

摘要 目的:探讨养心汤联合氯氮平治疗难治性精神分裂症的安全性。方法:选取住院的难治性精神分裂症患者60例,按照随机数字表法分为实验组和对照组各30例。实验组给予养心汤联合氯氮平治疗,对照组给予单纯氯氮平治疗。治疗4周后观察2组安全性,安全性评价采用TESS量表,并监测白细胞、谷丙转氨酶(ALT)、心电图结果,检测血浆中多巴胺D1受体和五羟色胺(5-HT)受体水平。结果:对照组22例既往不良反应改善,实验组24例既往不良反应改善,实验组在兴奋或激越、失眠、视力模糊、便秘的改善方面优于对照组;实验组1例在基线期白细胞降低者在4周末恢复,ALT 4周末无异常。实验组心电图无异常。2组多巴胺D1受体水平在基线及4周末时,2组与健康组之间没有显著差异。5-HT受体水平在四周末阳性症状组与阴性症状组均低于健康对照,其中阴性症状组在4周末5-HT水平最低。结论:养心汤和氯氮平通过不同的机制治疗难治性精神分裂症,发挥了协同作用,实验组药物安全性高,值得临床推广应用。

关键词 养心汤;氯氮平;难治性精神分裂症

Safety Observation of Yangxin Decoction with Clozapine in Treating Recurrent Schizophrenia

Cao Yuan Yuan, Wang Chunsheng, Gao Shuying, Yin Xia, Bo Lin, Li Shuping, Zhang Yan

(Changping Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing 102208, China)

Abstract Objective: To observe the safety of Yangxin decoction and clozapine in the treatment of re-current schizophrenia. **Methods:** Sixty patients were recruited and randomly divided into 2 groups. The experimental group was treated by Yangxin decoction and clozapine and the control group by clozapine. The safety of the drug was observed after 4 weeks of treatment. TESS scale is used for safety evaluation. White blood cells, liver function, glutamic-pyruvic transaminase (ALT), electrocardiogram were monitored. Besides, dopamine D1 receptors and 5-HT receptor level in plasma were detected. **Results:** Twenty-two cases of adverse reaction from control group has improved and 24 cases of adverse reaction from the experimental group got better. The improvement of the experimental group is better than that of the control group in excitement or agitation, insomnia, blurred vision, and constipation. One case from experimental group recovered after 4 weeks of lower of white cells in baseline period. ALT had no abnormal conditions after 4 weeks. Electrocardiogram had no abnormal conditions. There were no significant differences at baseline, and after 4 weeks, there is no difference among the health group and the experimental group treatment group. The dopamine D1 receptor levels, 5-HT receptor levels of the negative group and positive group in four weekend were lower than that of healthy controls, and 5-HT receptor levels of negative symptoms group were lowest after 4 weeks of treatment. **Conclusion:** Yangxin decoction and clozapine can effectively improve the symptoms of recurrent Schizophrenia, especially for negative symptoms, and has great curative effect.

Key Words Recurrent Schizophrenia; Clozapine; Yangxin decoction

中图分类号:R74 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.02.019

精神分裂症是一种复发率高的疾病,药物维持治疗是防止该病复发最主要的手段。对于难治性精神分裂症,应用氯氮平治疗有效,但疗效仍不令人满意,并且氯氮平有严重的药物不良反应。中医学在治疗难治性精神分裂症方面有其独到的见解和优势,因此,我们根据中医辨证,自拟养心汤联合氯氮平治疗难治性精神分裂症,以改善疗效、增加耐受性,旨在为难治性精神分裂症患者提供更加安全的治疗,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 全部病例均为我院住院的难治性精神分裂症患者,共60例,随机分组,有2名受试者未进行干预及随访,给予剔除,实验组男16例、女14例,对照组男12例、女16例,总体受试者年龄平均为54岁,受教育年限平均10年,男女性别比接近1:1;实验组与对照组的一般情况之间均无统计学意义,具有可比性。

1.2 研究方法 实验组,养心汤与氯氮平联合治

疗。本方中药材饮片来自本院中药房,由制剂室统一煎制,药物组成:法半夏 10 g,酸枣仁 12 g,枳实 10 g,陈皮 10 g,生龙骨 15 g,生牡蛎 15 g,党参 8 g,茯苓 10 g,炒白术 10 g,佛手 10 g,石菖蒲 10 g,远志 10 g,大便燥结者加大黄 6 g,胸胁胀痛甚者加枳壳 10 g,心悸、心烦者加石决明 8 g、钩藤 8 g。诸药水煎服,1 剂/d。治疗期间根据病情调整方药,疗程 4 周;氯氮平治疗方法和给药方法与对照组一致。对照组为单纯氯氮平用药(氯氮平,江苏天士力生产,最大剂量 400 mg/d),采用口服,逐渐加量给药方法。

1.3 安全性评价 采用副反应量表(TESS)评价安全性,TESS 量表的不良事件发生率的比较。监测白细胞、肝功能(ALT、谷草转氨酶 AST)、心电图,观察在试验后“正常转异常”或“异常加剧”的例数及转异率、或者“异常转正常”或“异常改善”的例数及改善率。

1.4 统计学方法 用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析,均以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。计量资料采用 t 检验和方差分析,并进一步用 LSD 作两两比较。多巴胺 D1 受体及 5-HT 受体含量在四周末相对基线及健康受试者水平的变化情况,根据数据分布,使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2 组安全性比较 TESS 量表(表 1)。对照组:1 例肝功能异常;1 例兴奋激越改善、3 例活动增加改善、1 例活动减退改善、3 例失眠改善、1 例血象异常改善、2 例口干改善、5 例便秘改善、1 例唾液增多改善、1 例出汗改善、1 例恶心呕吐改善、1 例血压降低改善、1 例头昏或错觉改善、1 例食欲改善;对照组共 22 例既往不良反应改善。实验组:无转异情况;4 例兴奋或激越改善、2 例活动增加改善、6 例失眠改善、1 例静坐不能改善、1 例口干改善、3 例视力模糊改善、6 例便秘改善、1 例唾液增多改善;实验组共 24 例既往不良反应改善。

2.2 监测白细胞、谷丙转氨酶、心电图

2.2.1 白细胞 基线期:对照组 1 例异常有意义(4.17%);实验组 2 例异常有临床意义(6.25%)。4 周末:对照组 2 例异常有临床意义(8.33%),其中 1 例为新发(4.25%),1 例为基线即存在白细胞降低情况;实验组 1 例异常有临床意义(3.13%),本例在基线期即为白细胞降低,无新发白细胞降低情况;此外,实验组有 1 例在基线期白细胞降低者 4 周末恢复。

2.2.2 肝功能 ALT 对照组:基线期 1 例异常

(4.17%),4 周末 2 例异常,其中 1 例为未改善病例,1 例为新发异常;实验组基线期 1 例异常(3.13%),4 周末无异常。AST 对照组:基线期 1 例异常,4 周末无异常;实验组无异常。

表 1 TESS 量表

症状	转异		改善	
	对照组	实验组	对照组	实验组
兴奋或激越			1	4
活动增加			3	2
活动减退			1	
失眠			3	6
血象异常			1	
肝功能异常	1			
静坐不能			0	1
口干			2	1
视力模糊				3
便秘			5	6
唾液增多			1	1
出汗			1	
恶心呕吐			1	0
血压降低			1	
头昏或错觉			1	
食欲减退或厌食			1	

2.2.3 心电图 对照组 1 例新发 QTC 间期延长;实验组无异常。

2.3 血浆中 5-HT 及多巴胺 D1 受体水平

2.3.1 5-HT 受体水平 基线血浆中 5-HT 在 2 组之间无显著差异,并且与健康人所获得 5-HT 水平均无显著差异;经过 4 周末干预,2 组受试者均发生了显著改变,2 组之间有所差异,且都较正常组有显著改变(表 2)。

表 2 5-HT 变化情况

组别	基线		4 周末		变化情况	
	Mean	Std	Mean	Std	Mean	Std
健康组	464.52	173.66	464.52	173.66**		
实验组	422.67	203.90	307.63	90.68**	-115.04	232.35
对照组	479.53	176.52	336.76	167.91**	-142.76	272.00
统计	F = 2.07 ^{b2} P = 0.0006 ^{b1}					
检验量	F = 13.52 ^{b1} P = 0.0041 ^a F = 13.52 ^{b1} P = 0.1560 ^{b2}					

注: ^a 基线组间方差分析; ^{b1} 重复测量时间效应; ^{b2} 重复测量组间差异; 以下同。*: 存在显著差异组别。

根据患者基线阳性及阴性症状即诊断情况进行分组分析,阳性症状及阴性症状为主的患者在基线期无显著差异,四周末阳性症状组与阴性症状组均低于健康对照,并且,其中阴性症状组在 4 周末 5-HT 水平最低(表 3)。

2.3.2 多巴胺 D1 受体水平 受试者多巴胺 D1 受体水平在基线及 4 周末时,2 组与健康组之间没有显著差异。经过 4 周治疗,2 组都没有产生显著性

的改变(表4)。

表3 不同症状患者 5-HT 情况

组别	基线		4 周末		改变情况	
	Mean	Std	Mean	Std	Mean	Std
健康组	464.52	173.66	464.52	173.66**		
阳性症状组	432.10	205.84	339.15	146.66**	-92.95	267.87
阴性症状组	468.32	175.13	291.62	91.56**	-176.70	210.80
统计检验量	F=0.28 P=0.7600 ^a		F=6.77 P=0.0022 ^a		F=14.96 ^{b1} P=0.0003 ^{b1} F=0.03 ^{b2} P=0.8545 ^{b2}	

表4 多巴胺 D1 受体改变情况

组别	基线	4 周末	减少量	统计检验量 ^b
对照组	152.23±59.40	128.18±92.07	-24.51±78.43	P=0.064
实验组	132.98±72.62	108.75±37.74	18.58±93.70	P=0.3484
健康组	366.59±350.09			
统计检验量 ^a	P=0.2192		P=0.3179	

注:^a 不同时期三组之间比较非参数检验结果;^b 试验组前后差异非参数检验结果。

3 讨论

精神分裂症(schizophrenia)是一种以思维、情感、行为异常、精神活动与环境不协调为特征的一种严重精神障碍,终生患病率为0.5%~1%^[1]。有研究^[2]表明精神分裂症存在免疫激活和炎症综合征,由细胞因子介导的免疫功能紊乱与精神分裂症的发病机制存在密切关联,而抗精神病药物作用位点大多集中于脑内多巴胺受体(DR)和5-羟色胺受体(5-HTR),受体表达水平受到相关基因调节,不同基因型通过上下调节机制改变受体蛋白表达,继而改变受体药物反应^[3]。多数精神分裂症患者需长期服用抗精神病药物,而即使是相对减少了不良反应的非典型抗精神病药物,仍然会引起ALT异常增高及白细胞计数改变等反应,提示临床医生不可忽视抗精神病药物对肝功能和免疫机制的影响^[4]。

中医学无精神分裂症病名,根据临床表现可归属为“癫狂”范畴,《素问阳明脉解》曰:“病甚则弃衣而走,登高而歌,逾垣上屋”。本研究所使用的养心汤基于化痰开窍、养心安神之治则组方,方中半夏燥湿化痰,降逆和胃以解心窍之围;茯苓健脾渗湿,使湿去痰消;党参益气扶正,适用于病久正虚;枳实行气消痰;陈皮理气燥湿;酸枣仁安神;石菖蒲化痰开窍;辅以大黄苦寒荡涤实热,开痰火下行之路,临床癫狂之证,最宜选用硝黄之类泻下药以釜底抽薪,涤除肠垢,使痰火随大便排泄,则神志可逐渐清醒^[5];当归、川芎补血活血行气,且可润肠通便,对于慢性复发性患者可起到养血安神之功;龙骨、牡蛎平肝潜阳,镇惊安神以定惊除狂^[6];炙甘草调和诸药而达到

理气化痰、制阳清火、开窍醒神之功。

氯氮平以疗效显著、较易耐受、利于患者恢复社会适应能力等特点广泛应用于临床,但也因其诸多不良反应如治疗后引起的窦性心动过速、白细胞增加或减少、便秘、肠麻痹、食欲不振、尿频、皮疹等影响了患者服药依从性^[7]。本研究将其与养心汤联合应用,二者通过不同机制对精神分裂症的治疗发挥协同作用,提高了患者对抗精神病药物的耐受性和依从性。本研究结果表明,2组干预后TESS评分比较差异无统计学意义,但实验组的不良反应有明显改善趋势,提示养心汤与氯氮平联合使用在精神分裂症的治疗中安全性好。对治疗后白细胞计数及ALT、AST的分析结果提示实验组1例在基线期白细胞降低,在4周末恢复,ALT4周末无异常,提示养心汤与氯氮平合用,在发挥疗效的基础上对白细胞的异常改变有明显拮抗作用,相对于单一使用氯氮平具有更大效能。在对肝功能影响的观察中,本实验结果显示对照组在4周末有2例ALT异常,1例AST异常,而实验组均无异常,提示联合用药后相较于对照组,对肝脏功能影响较轻,安全性更高;治疗前后2组心电图比较无明显差异;但经过4周干预,2组5-HT受体水平具有显著差异。

综上所述,养心汤联合氯氮平通过不同的机制治疗复发精神分裂症,发挥了协同作用,使临床疗效更加显著,起效更快,药物安全性高,值得临床推广应用。本研究样本量少,日后应进一步规范研究养心汤的治疗效果和其治疗机制。

参考文献

[1] Nieratschker V, Nother Mm, Rietschel M. New Genetic Findings in Schizophrenia; Is there Still Room for the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia[J]. Front Behave Neurosci, 2010, 4: 23.

[2] Potvin S, Stip E, Sepehry AA, et al. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review[J]. Biological psychiatry, 2008, 63(8): 801-808.

[3] Lane HY, Hsu SK, Liu YC, et al. Dopamine D3 Receptor Ser9Gly polymorphism and risperidone response[J]. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2005, 25: 910-911.

[4] Berk M, Dean O, Drexhage H, et al. Aspirin: a review of its neurobiological properties and therapeutic potential for mental illness[J]. BMC Med, 2013, 11(1): 74.

[5] 胡海燕, 朱未名, 郑虹. 礞石滚痰汤结合西药治疗精神分裂症临床对照研究[J]. 中医杂志, 2007, 48(2): 129-131.

[6] 李清泉. 柴胡加龙牡骨汤治疗精神病有疗效分析[J]. 陕西中医, 2009, 9: 1244.

[7] 王立伟, 王祖承. 氯氮平是否可以作为治疗精神分裂症的一线用药[J]. 上海精神医学杂志, 1999, 11(2): 107.