

加味逍遥散联合奥氮平对精神分裂症患者认知功能、内分泌激素和神经功能的影响

黄俊东 于 林 朱志敏

(广州医科大学附属脑科医院(广州市惠爱医院)中医科,广州,510370)

摘要 目的:探讨加味逍遥散联合奥氮平对精神分裂症患者认知功能、内分泌激素和神经功能指标的影响。方法:选取 2015 年 6 月至 2017 年 6 月广州医科大学附属脑科医院收治的精神分裂症患者 94 例,按照随机数字表法随机分为观察组和对照组,每组 47 例。对照组采用奥氮平治疗,观察组在对照组基础上结合加味逍遥散治疗。2 组疗程均为 8 周。比较 2 组治疗疗效,治疗前后阳性和阴性症状量表(PANSS)评分、认知功能评定量表(LOTCA)评分、内分泌激素水平和神经功能水平变化及不良反应发生情况。结果:观察组总有效率(91.49%)高于对照组(70.21%),且差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组治疗后 PANSS 评分降低而 LOTCA 评分增加(观察组: $t = 45.555, 18.928$, 对照组: $t = 16.472, 11.048$, $P < 0.05$)。观察组治疗后 PANSS 评分低于对照组而 LOTCA 评分高于对照组($t = 18.893, 8.331$, $P < 0.05$)。2 组治疗后睾酮(TEST)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)和游离甲状腺素(FT_4)水平降低(观察组: $t = 5.987, 6.464, 4.352$, 对照组: $t = 12.492, 14.307, 7.998$, $P < 0.05$)。观察组治疗后睾酮、 FT_3 和 FT_4 水平高于对照组($t = 8.939, 12.469, 6.014$, $P < 0.05$)。2 组治疗后血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平升高而神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平降低(观察组: $t = 9.022, 13.400$, 对照组: $t = 5.725, 5.626$, $P < 0.05$)。观察组治疗后血清 BDNF 水平高于对照组而 NSE 水平低于对照组($t = 4.089, 9.274$, $P < 0.05$)。观察组不良反应发生率(8.51%)低于对照组(29.79%),且差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:加味逍遥散联合奥氮平可改善精神分裂症患者认知功能,且不会造成严重内分泌激素和神经功能紊乱,不良反应小,用药安全性良好。

关键词 加味逍遥散;奥氮平;精神分裂症;疗效;认知功能;内分泌激素;神经功能;不良反应

Study on the Effects of Jiawei Xiaoyao Decoction Combined with Olanzapine on Cognitive Function, Endocrine Hormone and Nerve Function Index in Schizophrenic Patients

Huang Jundong, Yu Lin, Zhu Zhimin

(Department of Chinese Medicine, Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of Jiawei Xiaoyao Decoction combined with olanzapine on cognitive function, endocrine hormone and nerve function in patients with schizophrenia. **Methods:** A total of 94 schizophrenic patients admitted to our hospital from June 2015 to June 2017 were selected and divided into observation group(47 cases) and control group(47 cases) according to random number table method. The control group was treated with olanzapine, and the observation group was treated with Jiawei Xiaoyao Decoction on the basis of the control group. The 2 groups were treated for 8 weeks. The curative effects of the 2 groups were compared, and the changes of PANSS score, LOTCA score, endocrine hormone level and nerve function level before and after treatment, and the occurrence of adverse reactions were compared. **Results:** The total effective rate of the observation group (91.49%) was higher than that of the control group (70.21%) ($P < 0.05$). The PANSS scores of the 2 groups decreased after treatment, while the LOTCA scores increased (observation group: $t = 45.555, 18.928$, control group: $t = 16.472, 11.048$, $P < 0.05$). After treatment, the PANSS score of the observation group was lower than that of the control group, while the LOTCA score was higher than that of the control group ($t = 18.893, 8.331$, $P < 0.05$). After treatment, the levels of TEST, FT_3 and FT_4 decreased in 2 groups (observation group: $t = 5.987, 6.464, 4.352$, control group: $t = 12.492, 14.307, 7.998$, $P < 0.05$). After treatment, the levels of TEST, FT_3 and FT_4 in observation group were higher than that of control group ($t = 8.939, 12.469, 6.014$, $P < 0.05$). The serum BDNF levels of 2 groups were increased and NSE levels were decreased after treatment (observation group: $t = 9.022, 13.400$, control group: $t = 5.725, 5.626$, $P < 0.05$); after treatment, serum BDNF levels in observation group were higher than that of control group, and NSE levels were lower than control group ($t = 4.089, 9.274$, $P < 0.05$). The incidence of adverse reaction in observation group (8.51%) was lower than that of control group (29.79%) ($P < 0.05$). **Conclusion:** Jiawei Xiaoyao Decoction combined with olanzapine can improve the cognitive function of schizophrenic patients. It will not cause serious endocrine hormones

基金项目:广州市中医药和中西医结合科研项目(20162A011015)

作者简介:黄俊东(1980.05—),男,本科,主治医师,研究方向:主要从事精神病临床,E-mail:20300653@qq.com

and nerve function disorders. It has little adverse reaction, but with good safety. It is worth promotion and research.

Key Words Jiawei Xiaoyao Decoction; Olanzapine; Schizophrenia; Therapeutic effects; Cognitive function; Endocrine hormone; Neurologic function; Adverse reactions

中图分类号: R289.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.10.015

精神分裂症是常见的一种精神疾病,且具体发病原因尚未十分明确,其临床特点主要为行为、情感和思维不协调及脱离现实环境^[1-2]。近年来,精神分裂症发病率呈不断上升趋势,往往反复发作,症状逐渐恶化,导致患者社会功能下降,甚至可能出现精神衰退,严重影响患者生命质量^[3-4]。目前,精神分裂症主要采用西药治疗,但由于西药的各种不良反应影响患者治疗依从性。中医学认为精神分裂症属“癫证”“狂证”范畴,而近年来中西医结合治疗精神分裂症疗效显著,且用药安全性良好^[5-6]。因此,本研究旨在探讨加味逍遥散联合奥氮平对精神分裂症患者认知功能、内分泌激素和神经功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年6月至2017年6月期间于我院收治的精神分裂症患者94例,按照随机数字表法随机分为观察组和对照组,每组47例。观察组中男31例,女16例,年龄24~71岁,平均年龄 (45.29 ± 4.16) 岁,病程1~14个月,平均病程 (7.43 ± 1.26) 个月;对照组中男32例,女15例,年龄25~75岁,平均年龄 (44.76 ± 4.25) 岁,病程1~16个月,平均病程 (7.69 ± 1.41) 个月。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均经医院伦理委员会批准[伦理审批号(2015)第(034号)]。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 根据世界卫生组织颁布的《精神与行为障碍分类》第十版(ICD-10)^[7]中符合F20.X的疾病编码。

1.2.2 中医诊断标准 参照国家中医药管理局1995年发布的《中医病证诊断疗效标准》^[8]中相关诊断标准:症状主要表现为思维散漫、妄想、幻觉、活动迟缓、心烦、失眠、倦怠乏力、舌体胖或伴齿痕、苔白腻、脉滑或沉缓。

1.3 纳入标准 1)符合中西医诊断标准;2)阴性与阳性症状量表(PANSS)总分 ≥ 60 分;3)患者年龄24~75岁;4)患者及其家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)合并精神发育迟滞、心境障碍及酒药依赖史者;2)合并肺、肾、肝功能严重异常者;3)过敏体质者;4)哺乳期或妊娠期妇女。

1.5 脱落与剔除标准 1)未完成疗程,中途退出者;2)无法耐受,药物严重不良反应者;3)治疗依从性差者。

1.6 治疗方法 对照组:给予奥氮平片(江苏豪森药业股份有限公司;国药准字H20090828),起始剂量为10 mg/d,2周内增加剂量为20 mg/d,维持至最高剂量8周末。观察组:在对照组基础上结合加味逍遥散,处方如下:柴胡30 g、当归30 g、茯苓30 g、炒白术30 g、白芍30 g、炙甘草6 g、石菖蒲15 g、厚朴15 g、陈皮15 g,由广州市惠爱医院中药房副主任中药师李广兰负责。水煎,取汁300 mL,每次服用150 mL,分早晚2次服用。2组疗程均为8周。

1.7 观察指标 1)观察2组患者治疗前后阳性和阴性症状量表(PANSS)评分和认知功能评定量表(LOTCA),其中PANSS评分越低说明患者精神状态越好,LOTCA评分说明越高认知功能越好;2)观察2组治疗前后内分泌激素水平变化,包括睾酮、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)和游离甲状腺素(FT_4),分别于清晨空腹抽取3 mL,外周静脉血,分离血清标本,离心条件:离心半径15 cm、转速3 000 r/min、离心时间10 min,置于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下保存待测;3)观察2组治疗前后神经功能指标水平变化,包括脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE),取上述分离的血清标本检测;4)观察2组不良反应发生情况。

1.8 疗效判定标准 1)治愈:患者精神症状消失或者停止发作,以及患者自知力完全恢复,并且适应环境良好;2)显效:患者精神症状基本消失或者发作减少50%~75%,以及患者自知力基本恢复,并且适应环境良好;3)有效:患者精神症状改善或者发作减少25%~49%,以及患者自知力明显改善;4)无效:患者精神症状、自知力等无改善^[8]。

1.9 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件处理数据,计数资料以率表示,用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组疗效比较 观察组总有效率(91.49%)高于对照组(70.21%),且差异有统计学意义($P <$

0.05)。见表 1。

表 1 2 组疗效比较

组别	治愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
观察组(<i>n</i> = 47)	9	21	13	4	91.49
对照组(<i>n</i> = 47)	4	16	13	14	70.21
χ^2					6.871
<i>P</i>					<0.05

2.2 2 组 PANSS 评分和 LOTCA 评分比较 2 组治疗前 PANSS 评分和 LOTCA 评分比较,差异无统计学意义($t = 0.495$ 、 0.335 , $P > 0.05$);2 组治疗后 PANSS 评分降低而 LOTCA 评分增加(观察组: $t = 45.555$ 、 18.928 , 对照组: $t = 16.472$ 、 11.048 , $P < 0.05$);观察组治疗后 PANSS 评分低于对照组而 LOTCA 评分高于对照组($t = 18.893$ 、 8.331 , $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组 PANSS 评分和 LOTCA 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	PANSS 评分	LOTCA 评分
对照组(<i>n</i> = 47)		
治疗前	68.74 ± 3.97	48.21 ± 4.71
治疗后	46.19 ± 3.24 *	59.83 ± 5.46 *
观察组(<i>n</i> = 47)		
治疗前	68.32 ± 4.25	47.89 ± 4.56
治疗后	34.28 ± 2.86 * Δ	70.38 ± 6.75 * Δ

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 2 组内分泌激素比较 2 组治疗前睾酮、FT₃ 和 FT₄ 水平比较,差异无统计学意义($t = 0.277$ 、 0.785 、 0.251 , $P > 0.05$);2 组治疗后睾酮、FT₃ 和 FT₄ 水平降低(观察组: $t = 5.987$ 、 6.464 、 4.352 , 对照组: $t = 12.492$ 、 14.307 、 7.998 , $P < 0.05$);观察组治疗后睾酮、FT₃ 和 FT₄ 水平高于对照组($t = 8.939$ 、 12.469 、 6.014 , $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组睾酮内分泌激素比较($\bar{x} \pm s$)

组别	睾酮(pmol/L)	FT ₃ (nmol/L)	FT ₄ (nmol/L)
对照组(<i>n</i> = 47)			
治疗前	93.87 ± 6.13	7.59 ± 0.67	22.54 ± 3.78
治疗后	78.90 ± 5.47 *	5.87 ± 0.48 *	17.62 ± 1.87 *
观察组(<i>n</i> = 47)			
治疗前	94.21 ± 5.78	7.69 ± 0.56	22.73 ± 3.56
治疗后	87.94 ± 4.26 * Δ	7.03 ± 0.42 * Δ	20.10 ± 2.12 * Δ

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.4 2 组神经功能比较 2 组治疗前血清 BDNF 和 NSE 水平比较,差异无统计学意义($t = 0.878$ 、 0.243 , $P > 0.05$);2 组治疗后血清 BDNF 水平升高

而 NSE 水平降低(观察组: $t = 9.022$ 、 13.400 , 对照组: $t = 5.725$ 、 5.626 , $P < 0.05$);观察组治疗后血清 BDNF 水平高于对照组而 NSE 水平低于对照组($t = 4.089$ 、 9.274 , $P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组神经功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	BDNF(ng/mL)	NSE(μg/L)
对照组(<i>n</i> = 47)		
治疗前	6.09 ± 1.45	15.89 ± 3.15
治疗后	7.62 ± 1.12 *	12.63 ± 2.42 *
观察组(<i>n</i> = 47)		
治疗前	5.83 ± 1.42	15.73 ± 3.24
治疗后	8.92 ± 1.87 * Δ	8.97 ± 1.21 * Δ

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.5 2 组不良反应比较 观察组不良反应发生率(8.51%)低于对照组(29.79%),且差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 2 组不良反应比较

组别	胃肠道反应 (例)	口干 (例)	头晕 (例)	失眠 (例)	发生率 (%)
观察组(<i>n</i> = 47)	1	0	2	1	8.51
对照组(<i>n</i> = 47)	4	3	4	3	29.79
χ^2					6.871
<i>P</i>					<0.05

3 讨论

精神分裂症大部分均于无明显诱因的情况下发病,发病病程较为漫长,且病情呈现逐步发展的一个慢性趋势^[9-10]。精神分裂症具体的生化作用机制和发病尚未明确,且对其病因、病程及预后均处于一个探索研究阶段^[11]。奥氮平是一种常见的抗精神病药物,广泛应用于临床,可有效控制阴性和阳性症状,但该该药物不良反应较为明显,限制了其在临床应用^[12-14]。

中医学认为精神分裂症属“癫狂症”范畴,认为其发病病因病机以气血凝滞、痰气上扰、七情内伤及阴阳失调为主要因素。阴阳平衡失调,以致阳亢于上,阴虚于下,心神被扰,神明逆乱,而导致出现癫狂;情志抑郁,损伤肝肾,恼怒惊恐,或喜怒无常,肝肾阴液不足,则寡言痴呆,语无伦次;或心火亢盛,心阴不足,则狂言狂语等^[15-17]。临床应以疏肝解郁、理气活血为主要治疗法则。我们采用加味逍遥散治疗,方中柴胡具有疏肝解郁功效,当归具有活血补血、调经止痛功效,茯苓具有宁心安神功效,炒白术具有健脾益气、燥湿利水功效,白芍具有补血平肝功效,炙甘草具有健脾益气功效,石菖蒲具有开窍醒

神、行气功效,厚朴具行气化痰功效,陈皮具有健脾理气、化痰功效。纵观全方可奏疏肝解郁、理气活血功效。本研究表明,观察组总有效率高于对照组,说明加味逍遥散联合奥氮平可提高疗效;观察组治疗后 PANSS 评分低于对照组而 LOTCA 评分高于对照组,说明加味逍遥散联合奥氮平可改善患者精神症状和认知功能;观察组不良反应发生率低于对照组,说明加味逍遥散联合奥氮平不良反应少,用药安全性良好。

甲状腺是人体最大的一种内分泌腺体,与大脑功能活动和发育密切相关。 FT_3 和 FT_4 是循环学中甲状腺激素的活性部分,具有生物活性,能够与 FT_3 和 FT_4 在血液中保持相对恒定,从而维持甲状腺正常生理功能,且准确地反应甲状腺功能状态。睾酮是维持月经周期的一种重要激素,与雌激素维持着子宫内膜的生长且随其变化而变化。本研究表明,2 组治疗后睾酮、 FT_3 和 FT_4 水平降低,观察组治疗后睾酮、 FT_3 和 FT_4 水平高于对照组,说明加味逍遥散联合奥氮平对内分泌激素影响小,不会造成其紊乱。神经营养因子对周围和中枢神经元的生长、发育具有促进作用,可防止神经元的凋亡,且在 5-羟色胺、多巴胺及谷氨酸能突触可塑性中具有重要作用。BDNF 是神经营养家族中的一员,具有修复神经元,促进神经元生长及缓解神经元应激后反应的重要作用。NSE 是参与糖酵解的酶,主要存在于神经内分泌细胞、神经元的一种蛋白,已作为测定神经元退行性变或损伤的一种标志。有研究报道显示,精神分裂症患者血清 BDNF 水平下降而 NSE 水平升高^[18-19]。本研究结果表明,观察组治疗后血清 BDNF 水平高于对照组而 NSE 水平低于对照组,说明加味逍遥散联合奥氮平可通过提高 BDNF 水平及降低 NSE 水平,改善患者神经功能。

综上所述,加味逍遥散联合奥氮平可改善精神分裂症患者认知功能,且不会造成严重内分泌激素和神经功能紊乱,不良反应小,用药安全性良好。

参考文献

- [1] Andresen R, Oades L, Caputi P. The experience of recovery from schizophrenia; towards an empirically validated stage model[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2003, 37(5): 586-594.
- [2] Kwon JS, O'Donnell BF, Wallenstein GV, et al. Gamma frequency-

range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia[J]. Arch Gen Psychiatry, 1999, 56(11): 1001-1005.

- [3] Kwapil TR. Social anhedonia as a predictor of the development of schizophrenia-spectrum disorders[J]. J Abnorm Psychol, 1998, 107(4): 558-565.
- [4] Caldwell TM, Jorm AF. Mental health nurses' beliefs about interventions for schizophrenia and depression: a comparison with psychiatrists and the public[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2000, 34(4): 602-611.
- [5] 刘志雄. 中西医结合治疗精神分裂症 41 例疗效观察[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(8): 39-40.
- [6] 林智. 中西医结合治疗精神分裂症 57 例疗效观察及对生活质量和认知功能的影响[J]. 中医药导报, 2015, 6(19): 70-72.
- [7] 中华医学会精神科学会. 中国精神障碍分类与诊断标准[S]. 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 75-83.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 98-101.
- [9] Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. World Psychiatry, 2015, 14(3): 339-347.
- [10] Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia-a short version for primary care[J]. Int J Psychiatry Clin Pract, 2017, 21(2): 82-90.
- [11] Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2003, 290(20): 2693-2702.
- [12] 高传伟. 阿立哌唑与奥氮平治疗精神分裂症的疗效及对糖脂代谢的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 13(9): 27-28.
- [13] 李培强. 中西医结合治疗精神分裂症的疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(12): 42-42.
- [14] 袁书田, 杨艳红. 中西医结合治疗精神分裂症的临床效果分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(18): 41-42.
- [15] 张仁凯, 付学凯, 孙天新. 中西医结合治疗精神分裂症的临床体会[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(17): 177-178.
- [16] 梁慧芬, 张正江. 中西医结合治疗精神分裂症的临床疗效分析[J]. 临床心身疾病杂志, 2015, 21(z2): 290-291.
- [17] 李德华, 胡楚璇, 谭文惠, 等. 中西医结合治疗精神分裂症的疗效观察[J]. 中国基层医药, 2015, 19(8): 1181-1183.
- [18] 郭晓珍, 孙效东. NPY、BDNF 与精神分裂症的关联性研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2016, 48(3): 319-321.
- [19] 赵燕, 王在亮, 吴华, 等. 喹硫平治疗男性精神分裂症患者血药浓度与临床疗效、血清神经功能指标的相关性分析[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44(2): 219-221, 225.

(2017-12-21 收稿 责任编辑: 杨觉雄)