

## 利培酮联合达营片对精神分裂症血浆神经递质的影响

陈妍 朱丽萍 龙彬 陈美娟 张建明 卢卫红 陆颖 吴海芬 钱竹书 赵敏

**【摘要】目的** 探讨利培酮联合达营片对精神分裂症患者血浆神经递质的影响及与相关性分析。**方法** 应用随机、双盲、对照研究,将67例符合ICD-10诊断标准的精神分裂症患者随机分为研究组30例,对照组37例,分别予以利培酮合并达营片和利培酮合并安慰剂治疗,疗程12周。测定两组治疗前后血浆神经递质多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)和5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)的浓度,并采用PANSS量表评定疗效。**结果** 治疗后研究组DA、5-HIAA降低,而5-HT水平增加;对照组DA、5-HT和5-HIAA都增加;两组治疗前后差值比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。且两组DA、5-HT和5-HIAA含量变化与疗效无相关性( $P > 0.05$ )。**结论** 经治疗12周后,两组在DA、5-HT和5-HIAA这3个神经递质的变化未发现明显差异,且与疗效之间不存在相关性。

**【关键词】** 精神分裂症; 达营片; 多巴胺; 5-羟色胺; 5-羟吲哚乙酸

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.10.005

**Effects of Daying tablet add-on risperidone on plasma neurotransmitter of schizophrenia** CHEN Yan, ZHU Li-ping, LONG Bin, et al. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201108, China

**【Abstract】Objective** To explore the effects of Daying tablet add-on risperidone on plasma neurotransmitter in the treatment of schizophrenia and its correlation analysis. **Methods** A randomized double-blind controlled study was applied. A total of 67 patients meeting the criteria of ICD-10 for schizophrenia were randomly divided into the Daying tablet group ( $n=30$ ) and the placebo group ( $n=37$ ). The participants were treated with Daying tablet add-on risperidone and Daying combined placebo tablet respectively for 12 weeks. The level of dopamine(DA), 5-hydroxytryptamine (5-HT) and 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) were measured before and after treatment, at the same time the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was applied to evaluate curative effect. **Results** After treatment, plasma levels of DA and 5-HIAA decreased, and 5-HT increased in the Daying tablet group, while all the measured neurotransmitters of the placebo group decreased. There was no significant difference between the two groups after the treatment ( $P > 0.05$ ). In addition, there was no significant correlation between changes of measured neurotransmitter concentration and the curative effect. **Conclusions** The changes of plasma neurotransmitters (including DA, 5-HT and 5-HIAA) have no significant difference between the Daying combined with risperidone group and the placebo group in schizophrenia patients, and there is no significant correlation with efficacy.

**【Key words】** Daying tablet; Schizophrenia; Dopamine; 5-hydroxytryptamine; 5-hydroxyindoleacetic acid

精神分裂症(Schizophrenia)是一种常见的重型精神病,病情多反复迁延,最终出现精神衰退。然而,对于精神分裂症的发病机制目前仍不甚明了,现在以多巴胺(Dopamine, DA)和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)系统<sup>[1-2]</sup>功能失调假说占主导地位。近年来,随着对DA和5-HT系统双重阻滞的新型抗精神病药物的相继开发,尤其是利培酮(Risperidone, 1994)广泛运用于临床后,疗效得到了一致的认可,但是长期

使用存在着许多不良反应,如锥体外系不良反应和内分泌紊乱等。中医认为精神分裂症属于“癫狂病”的范畴<sup>[3]</sup>,中药治疗以辨证施治为基础,目前越来越多的学者认为其具有疗效确切、不良反应小等特点,能在临床上推广使用。达营片具有丰富的临床实践经验,在精神分裂症治疗中取得满意的疗效<sup>[4-5]</sup>,达营片含有生大黄、莪术油、赤芍等成分,有研究表明<sup>[6-7]</sup>大黄中含有的RG-鞣质,具有目前抗精神病药物所没有的抗精神作用。但是之前的研究多是从临床观察及动物实验进行评价,并未从神经递质含量方面进行分析,因此本文采用达营片对精神分裂症进行干预,检测血浆中DA、5-HT、5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA)等单胺类神经

**基金项目:** 上海市科学技术委员会中医类引导项目 (14401931800, 13401906300)

**作者单位:** 201108 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

**通讯作者:** 朱丽萍 Email: zlpjsk@126.com; 龙彬 Email: longbin903@aliyun.com

递质的变化,进一步明确达营片对精神分裂症的治疗作用。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2013年11月~2015年3月在上海市精神卫生中心住院的患者。纳入标准:(1)符合ICD-10精神分裂症诊断标准;(2)符合国家中医药管理局行业标准中的《中医内科病症诊断标准》<sup>[3]</sup>,即癫狂中痰火扰神、气血瘀滞型的诊断标准;(3)阳性与阴性症状量表(PANSS)评分 $\geq 60$ 分。排除标准:(1)有严重的躯体疾病或可能影响试验评价疾病患者;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)符合ICD-10酒精、药物依赖、器质性精神障碍及智能障碍诊断标准的患者。共纳入67例患者,采用SPSS 17.0软件进行分组,随机分为研究组和对照组,其中研究组因失访3例,合并使用其他抗精神病药物脱落2例,最终研究组入组30例,对照组入组37例。

## 1.2 方法

1.2.1 药物治疗 采用随机、双盲、对照研究方法,评估利培酮合并达营片组和利培酮合并安慰剂组治疗对精神分裂症外周血神经递质的影响。研究药物“达营片(由莪术油2.5 ml、赤芍1 000 g、生大黄1 000 g共制成1 000片)”为本中心原中西医结合科经过30多年的临床实践总结后的经验方(现为本院院内制剂,批文号:沪药制字Z05170506)。安慰剂制作与中药治疗组在包装、颜色、气味和口味等方面基本相同,且无害。分组方案由药房专人负责,其他研究人员不知道分组具体内容,发生严重不良反应或特殊情况时需由试验负责人会同药剂人员进行及时抢救。两组患者均口服利培酮片,剂量从1 mg/d开始,逐渐加量,1周内增至2~4 mg/d。另利培酮合并达营片组(研究组):服用达营片制剂,每次8~10片,每日3次。利培酮合并安慰剂组(对照组):服用安慰剂,每次8~10片,每日3次。治疗期间有严重失眠可合并使用中短效苯二氮草类药物。

1.2.2 临床评估 治疗前对患者一般人口学资料进行收集和整理。治疗前后,分别由两位经过正规培训的临床医生予PANSS评定精神症状。临床上常以治疗前后PANSS减分率来反映患者的临床疗效,减分率(%)=(治疗前值-治疗后值)/治疗前值 $\times 100\%$ 。减分率 $\leq 25\%$ 为无效,25.1%~49.9%为有效, $\geq 50\%$ 为显著进步<sup>[8]</sup>。

1.2.3 实验室测定 采用高效液相色谱法(High Performance Liquid Chromatography, HPLC)测定外周血DA、5-HT和5-HIAA的含量,由我中心生化室完成。

1.3 统计学方法 将所有数据建立数据库,应用SPSS 17.0统计软件对资料进行统计分析,各组计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。两组患者一般人口

学资料采用两独立样本 $t$ 检验或 $\chi^2$ 检验,对两组患者基线、治疗12周的神经递质比较,经检验数据为非正态分布,故采用非参数统计,临床疗效和神经递质变化之间的关系则采用Pearson相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料比较 见表1。两组患者在一般情况,如年龄、性别、受教育年限、本次发病持续时间、基线时PANSS评分等方面比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 两组患者一般临床资料比较

项目	研究组(n=30)	对照组(n=37)	$t/\chi^2$ 值	P值
性别(例)				
男	25	34	1.154	0.451
女	5	3		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	51.40 $\pm$ 12.53	50.84 $\pm$ 12.38	0.184	0.855
受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$ )	10.53 $\pm$ 3.15	9.68 $\pm$ 2.10	1.333	0.187
首次发病年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	26.97 $\pm$ 8.81	26.68 $\pm$ 7.72	0.144	0.886
本次发病持续时间(月, $\bar{x} \pm s$ )	4.78 $\pm$ 6.49	3.66 $\pm$ 3.90	0.824	0.414
基线PANSS(分, $\bar{x} \pm s$ )	90.63 $\pm$ 16.69	88.41 $\pm$ 2.86	0.530	0.598

2.2 两组患者治疗前后神经递质比较 见表2。结果显示,经治疗12周后,两组患者的DA、5-HT和5-HIAA水平均有变化,研究组治疗后DA、5-HIAA降低,而5-HT水平增加;对照组DA、5-HT和5-HIAA都增加,但经统计学分析两组差值变化,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.3 临床疗效与DA、5-HT和5-HIAA含量变化的相关分析 见表3。采用Pearson相关分析来分别评估两组研究对象临床疗效和DA、5-HT和5-HIAA之间的关系,结果未发现研究组和对照组在临床疗效和神经递质之间存在相关性( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

精神分裂症的病因至今未明,多年来对神经递质的研究仍是精神分裂症发病机制中研究最多的一种学说,而其中包括DA学说和5-HT学说。DA属儿茶酚胺类神经递质,在中枢神经及外周均有不同程度的分布。其主要依靠中脑-边缘DA系统和前额-皮层DA系统参与精神情绪活动的调节。另外,越来越多的专家也提出了精神分裂症可能和5-HT代谢障碍有关<sup>[9]</sup>。5-HT为中枢抑制性递质,当该系统功能下降时,其上行通路对边缘系统的抑制性减弱,从而可能导致阳性症状的产生。

由于单胺类神经递质及其代谢产物DA、5-HT和5-HIAA在大脑许多功能的调节控制中起重要作用<sup>[9]</sup>。因此测定脑内的单胺类神经递质及其代谢产物的含量变化可以了解其在脑内的合成、释放、摄取和失活等过程,是探索药物作用机制的重要手段。但由于获得脑脊液的手段存在一定风险性,而且标

表2 两组患者治疗前后DA、5-HT和5-HIAA比较[pg/ml, M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

组别	例数	DA	5-HT	5-HIAA
研究组	30			
治疗前		27.62(11.74, 81.04)	7.62(3.19, 22.45)	6.40(4.15, 8.95)
治疗后		27.07(11.36, 62.07)	16.95(7.96, 62.01)	6.27(4.03, 9.14)
对照组	37			
治疗前		30.49(8.56, 98.49)	9.03(4.15, 46.78)	5.42(4.27, 8.83)
治疗后		38.99(9.44, 105.51)	17.74(8.07, 147.41)	6.34(4.32, 8.56)
Z值		-0.757	-0.183	-0.277
P值		0.449	0.855	0.781

注: Z值为两组治疗前后差值的组间比较

表3 两组患者临床疗效与DA、5-HT和5-HIAA相关分析

组别	例数	DA差值		5-HT差值		5-HIAA差值	
		r值	P值	r值	P值	r值	P值
研究组							
显效	10	0.327	0.356	-0.261	0.466	-0.325	0.360
有效	15	-0.394	0.146	-0.091	0.747	-0.251	0.366
无效	5	0.804	0.101	0.456	0.440	-0.601	0.284
对照组							
显效	5	0.050	0.937	0.351	0.563	0.613	0.272
有效	15	0.366	0.180	0.149	0.597	0.176	0.530
无效	17	-0.040	0.879	-0.265	0.304	-0.468	0.058

本不易存放,因此通过检测脑脊液中神经递质含量来作为精神分裂症临床检测手段不可行。许多学者从神经免疫、神经营养等多角度进行多因素相关研究,发现患者外周血中也出现神经递质方面的改变,而此改变与精神分裂症的病因、病理生理和临床表现等有关,故现在有些学者通过对血浆中神经递质进行检测来衡量精神分裂症的病情变化。

利培酮作为DA和5-HT受体平衡阻滞剂,对阳性症状和阴性症状均有较好的临床疗效,但由于长期使用存在着较多的不良反应,因此目前有些专家运用中西医结合方法治疗精神分裂症<sup>[10-12]</sup>。有研究表明<sup>[6-7]</sup>,达营片中的大黄对DA和5-HT系统都有作用。本研究采用随机双盲对照研究,随机分为利培酮合并达营片和利培酮合并安慰剂治疗,从神经递质水平分析达营片对精神分裂症的影响。两组患者治疗前后DA、5-HT、5-HIAA含量比较,结果显示经治疗12周后,研究组DA水平下降而对照组DA水平升高,研究组和对照组5-HT水平都增高,研究组5-HIAA略下降,对照组5-HIAA略增加,但两组在上述3个神经递质的差值变化均无统计学意义( $P > 0.05$ ),而且两组临床疗效与递质之间的无明显相关性,这与钱卫娟和范俭雄<sup>[13]</sup>的研究一致。这可能与本研究组入组病例数较少有关,且血浆和脑脊液中神经递质的含量也可能存在一定的差别,导致变异较大。有研究认为,中枢和外周单胺类递质既有区别又有联系<sup>[14]</sup>,两者并不完全相同,血浆单胺类神经递质可能受食物的影响较大,来源及代谢途径与

中枢不完全一致,其代谢产物的浓度不能平行地反映中枢单胺类递质和代谢产物的浓度及其变化,这还有待于进一步考证。

综上所述,本研究是首次采用血浆递质检测从基础水平评定达营片对精神分裂症的影响,但存在着一些局限性:首先,不是多中心研究,样本量较小。其次,由于伦理问题,未收集脑脊液样本,只检测血液样本。第三,由于达营片由莪术、赤芍和生大黄组成,这三者之间是否会相互影响递质代谢,与利培酮合用后,是否还存在一些其他的作用机制,目前尚不得知,还需扩大样本进行重复测定或在动物模型上进一步研究。

#### 参 考 文 献

- [1] 韩济生. 神经科学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009.
- [2] van Os J, Kapur S. Schizophrenia[J]. Lancet, 2009, 374(9690): 635-645.
- [3] 王永炎. 中医内科学[M]. 上海: 科学技术出版社, 1997: 149-153.
- [4] 陈妍, 朱丽萍, 陈美娟, 等. 利培酮联合达营片治疗精神分裂症的疗效和安全性[J]. 神经疾病与精神卫生, 2015, 15(5): 470-473.
- [5] 陈妍, 向伟, 朱丽萍, 等. 利培酮结合达营片对精神分裂症患者生活质量的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(11): 993-996.
- [6] 贺玉琢. 大黄的趋精神作用[J]. 国外医学中医中药分册, 1997, 19(2): 9-10.
- [7] 赵建新, 田元祥. 大黄对精神活动的影响[J]. 国医论坛, 1994, 9(3): 48.
- [8] 王慧芳, 张红霞, 杨晓敏, 等. 喹硫平、利培酮治疗精神分裂症的1年随访[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(2): 69-73.
- [9] Wirth A, Holst K, Ponimaskin E. How serotonin receptors regulate morphogenic signaling in neurons?[J]. Prog Neurobiol, 2017, 151: 35-56.
- [10] 徐奕佳, 卢瑜卿. 中西医结合治疗精神分裂症80例的临床观察[J]. 中国民康医学(上半月), 2007, 19(5): 403.
- [11] 王山河, 屠秀珍. 柴胡加龙骨牡蛎汤配合西药治疗精神分裂症32例[J]. 陕西中医, 2012, 33(10): 1311-1312.
- [12] 杨永和, 刘冬梅, 徐进. 大黄合并无抽搐电休克治疗精神分裂症的疗效与安全性分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(24): 335-337.
- [13] 钱卫娟, 范俭雄. 精神分裂症治疗前后单胺类神经递质分析及疗效评定[J]. 江苏医药, 2006, 32(11): 1026-1027.
- [14] 刘立, 徐瑞, 俞晓英. 归脾汤对苯中毒小鼠外周血指标及脑组织中5-HT、DA的影响[J]. 中医研究, 2010, 23(5): 13-16.

(收稿日期: 2017-04-24)