

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.12.016

❖ 临床研究 ❖

# 奥氮平联合越鞠丸治疗以阴性症状为主的精神分裂症的疗效

金志兴, 赵静, 朱殿明, 朱丽萍, 龙彬

(上海市精神卫生中心·上海交通大学医学院附属精神卫生中心·上海市中医神志病研究所, 上海 201108)

**【摘要】目的:** 探究奥氮平联合越鞠丸治疗以阴性症状为主的精神分裂症的疗效及其对 P300 测试结果、血清  $\gamma$  氨基丁酸 (GABA)、谷氨酸 (Glu) 水平的影响。**方法:** 选取 97 例精神分裂症患者作为研究对象, 按治疗方式不同分为对照组 ( $n=49$ ) 和观察组 ( $n=48$ )。对照组予以奥氮平 + 安慰剂治疗; 观察组予以奥氮平 + 越鞠丸治疗。两组均连续治疗 8 周。比较两组患者阴性症状临床评估访谈手册 (CAINS) 评分、中医症状评分、不良反应量表评分 (TESS)、P300 测试结果及血清 GABA、Glu 水平。**结果:** 干预后, 观察组 CAINS 总分及 MAP 评分均低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 两组中医症状评分均下降 ( $P < 0.05$ ), 且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组 P300 潜伏期短于对照组 ( $P < 0.05$ ); P300 波幅高于对照组 ( $P < 0.05$ )。干预后, 观察组 GABA 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ); Glu 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组干预前后 TESS 量表评分无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。**结论:** 在奥氮平治疗以阴性症状为主的精神分裂症基础上加用越鞠丸可明显改善阴性症状及认知功能, 作用机制可能与提高 P300 波幅、缩短 P300 潜伏期、调节 GABA 及 Glu 水平有关。

**【关键词】** 奥氮平; 越鞠丸; 精神分裂症; 阴性症状; P300 测试;  $\gamma$ -氨基丁酸; 谷氨酸

**【中图分类号】** R749.3 **【文献标志码】** A

## Efficacy of olanzapine combined with Yueju pill in the treatment of schizophrenia with negative symptoms

JIN Zhi-xing, ZHAO Jing, ZHU Dian-ming, ZHU Li-ping, LONG Bin

(Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine for Mental Health, Shanghai 201108, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the efficacy of olanzapine combined with Yueju pill in the treatment of schizophrenia with negative symptoms and its effect on P300 and serum  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) and glutamate (Glu) levels. **Methods:** The subjects were 97 patients with schizophrenia. They were divided into control group ( $n=49$ ) and observation group ( $n=48$ ) according to different treatment methods. The control group was treated with olanzapine + placebo, the observation group was treated with olanzapine + Yueju pill. Both groups were treated for 8 weeks. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptom (CAINS) score, TCM symptom score, and adverse reaction scale (TESS) score, P300 test results and serum GABA and Glu levels were compared between the two groups. **Results:** After the intervention, the CAINS total score and MAP score in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After the intervention, compared with the baseline, the TCM symptom scores of the two groups decreased after the intervention ( $P < 0.05$ ), and the observation group was lower than the control group ( $P < 0.05$ ). Compared with the baseline, the TCM symptom scores of the two groups decreased after the intervention ( $P < 0.05$ ). After the intervention, the P300 (latency) of the observation group was lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ), the P300 (amplitude) of the observation group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). GABA level of the observation group was lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). Glu of the observation group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in TESS score between the two groups before and after intervention ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** On the basis of olanzapine in the treatment of schizophrenia with negative symptoms, Yueju Pill can significantly improve the negative symptoms and cognitive function. The mechanism of action may be related to increasing P300 amplitude, shortening P300 latency, and regulating GABA and Glu levels.

**【Key words】** Olanzapine; Yueju pill; Schizophrenia; Negative symptoms; P300 test;  $\gamma$ -aminobutyric acid; Glutamic acid

基金项目: 2020 年度上海市综合医院中西医结合专项课题 (ZHYY-ZXYJHZX-202004)

作者简介: 金志兴 (1967 -), 男, 副主任医师。E-mail: kangkandkj562@163.com

通讯作者: 赵静。E-mail: 13671715200@163.com

精神分裂症是一种表现为个人情感、感知觉及行为异常的慢性精神障碍,临床较为常见。本病易反复、致残率高、预后较差,可严重影响患者及其家庭的生命质量<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>发现,阴性症状是引发患者自残自伤行为的主要原因,并导致患者日常生活、社会适应能力逐渐降低。目前,临床治疗本病主要采用奥氮平等第二代抗精神病药物,较第一代药物可显著降低患者的自杀行为,且不良反应更低。但临床<sup>[3]</sup>发现,奥氮平对阳性症状的缓解效果更加突出,而对阴性症状的疗效有限。中医将本病归为“癫症”范畴,多以气机不畅、情志不遂为病机,机体继而发生气滞血瘀的病变,故应以安神解郁、疏肝理气、祛瘀化痰等为治则<sup>[4]</sup>。越鞠丸出自《丹溪心法》,主理气、行气,可解诸郁。现代研究<sup>[5]</sup>发现,越鞠丸可通过调畅气机而发挥一定的抗抑郁作用。另有研究<sup>[6]</sup>提示,越鞠丸对单胺类神经递质的表达具有调节作用,可能具缓解阴性症状之效。但越鞠丸在精神分裂症治疗中的研究仍较少。基于此,本研究旨在探究奥氮平联合越鞠丸治疗以阴性症状为主的精神分裂症的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 11 月至 2023 年 1 月上海交通大学医学院附属精神卫生中心收治的 100 例精神分裂症患者为研究对象。纳入标准:(1)参考 ICD-11<sup>[7]</sup>,确诊为精神分裂症;(2)符合中医内科学中癫证肝郁气滞、痰气郁结型证候诊断标准;(3)入组时阳性和阴性症状量表(PANSS)总分 $\geq 60$ 分,阴性症状量表(SANS)总分 $\geq 50$ 分;(4)年龄 18~65 岁;(5)患者及其家属均知情同意参与研究。排除标准:(1)其他躯体疾病继发引起的精神病性症状;(2)合并脑器质性疾病、严重躯体疾病、恶性肿瘤、肝肾功能不全;(3)有药物滥用、酒精依赖史;(4)有自杀倾向或危及他人安全倾向;(5)孕产妇;(6)有听、说障碍;(7)经中医脉诊为阴虚内热型患者;(8)对本试验用药过敏者。按治疗方法的不同将患者分为观察组和对照组,每组各 50 例。研究期间,观察组脱落 2 例,对照组脱落 1 例。最终观察组、对照组分别纳入 48 例和 49 例。本研究已经过医院伦理审批。两组患者一般资料无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 1.2 治疗方法

对照组:奥氮平片(江苏豪森药业有限公司),以 5 mg/d 为初始剂量,7 d 后增加剂量至 10 mg/d,口服,最高剂量不超过 20 mg/d;越鞠丸配方颗粒安慰剂(有效成分相当于观察组 10%),用法用量同观

察组。观察组:越鞠丸配方颗粒(合肥华润三九医药有限公司),每袋有效成分相当于香附、川芎、苍术、神曲、栀子各 6 g,6 g/次,2 次/d,口服;奥氮平片,用法用量同对照组。两组均连续治疗 8 周。

表 1 两组一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	男/女	年龄(岁)	病程(年)	受教育年限	入组时 PANSS
				(年)	评分(分)
观察组( $n=48$ )	28/20	40.52 $\pm$ 6.73	11.83 $\pm$ 1.48	9.27 $\pm$ 2.99	85.24 $\pm$ 10.68
对照组( $n=49$ )	27/22	41.78 $\pm$ 6.21	13.55 $\pm$ 5.99	10.08 $\pm$ 2.24	85.98 $\pm$ 11.21
$\chi^2$ 值	0.103	0.959	1.932	1.512	0.333
P 值	0.748	0.340	0.056	0.134	0.740

### 1.3 观察指标

于治疗前后检测或评估两组阴性症状临床评估访谈手册评分、中医症状评分、P300 测试及血清  $\gamma$  氨基丁酸(GABA)、谷氨酸(Glu)水平及不良反应量表(TESS)评分。其中,CAINS 量表<sup>[8]</sup>是根据 2006 年美国专家的建议开发的关于阴性症状评估的第二代量表,与大多数阴性症状量表只提供单独的阴性症状严重度评定不同,CAINS 包含两个分量表进行分别评分,两个分量表分别是动机与愉悦(the Motivation and Pleasure, MAP)量表、表达(the Expression, EXP)量表。关于动机与愉悦的量表(MAP)分为三个部分。第一部分评估社会方面-家庭、配偶和伴侣关系的动机,友谊和浪漫关系的动机,愉快的社交活动的频率(上周),社交愉悦的预期愉悦频率(下周)。第二部分评估工作和学习动机(上周)和预期快乐的频率(下周)。第三部分评估娱乐动机和乐趣-娱乐活动的动机,愉快的娱乐活动的频率(上周)和娱乐活动的预期乐趣频率(下周)。情绪表达(EXP)量表,包括面部表情,声音表达,姿势表达和言语数量的评估。所有项目评分均为 0~4 分,分数越高表示受损程度越大,本研究 CAINS 量表评定人员经过统一培训并进行了一致性评定,结果 ICC 值 $>0.75$ ,可重复性较好。中医症状包括表情淡漠/沉默、呆滞、语无伦次、喃喃自语、静而少动、秽洁不分、情绪不宁、喜怒无常、舌质淡苔薄白或舌红苔腻而白、脉弦或脉弦滑,重度 4 分,中度 3 分,轻度 2 分,无则 1 分。TESS 量表<sup>[9]</sup>包括症状的严重程度、与药物关系、采取的措施 3 部分,本研究评估症状的严重程度。应用美国 Nicolet EDX 脑诱发电位仪记录头皮正中央(Cz)处的 P300,通过 Oddball 的实验范式诱发;血清 GABA、Glu 水平检测血样为空腹外周静脉血,离心分离出血清后用酶联免疫吸附法进行检测,试剂盒为美国 R&D Systems 公司产品。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析。计

量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内比较采用配对样本  $t$  检验;计量资料不符合正态分布以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 描述,组间比较采用非参数检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 描述,组间比较采用独立样本  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 CAINS 量表分比较

干预前,两组 CAINS 总分及 MAP 分量表、EXP 分量表评分均无统计学差异( $P > 0.05$ )。干预后,观察组 CAINS 总分及 MAP 评分低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组 CAINS 量表及其分量表得分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

时间	MAP	EXP	CAINS
治疗前			
观察组( $n=48$ )	22.21 ± 7.40	6.37 ± 2.40	27.30 ± 8.91
对照组( $n=49$ )	21.02 ± 7.73	5.81 ± 2.74	26.83 ± 9.77
$t$ 值	0.722	-0.179	0.231
$P$ 值	0.472	0.858	0.818
治疗后			
观察组( $n=48$ )	18.86 ± 4.26*	6.03 ± 2.24	24.53 ± 6.11*
对照组( $n=49$ )	21.24 ± 7.31*	6.24 ± 2.45	27.49 ± 9.19*
$t$ 值	-2.096	-0.367	-2.095
$P$ 值	0.036	0.713	0.034

\* $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

### 2.2 两组干预前后中医症状评分比较

干预前,两组中医症状评分无统计学差异( $P > 0.05$ )。干预后,两组干预后中医症状评分均下降( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组间干预前后中医症状评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	时间		$t$ 值	$P$ 值
	治疗前	治疗后		
观察组( $n=48$ )	17.67 ± 5.32	14.00 ± 1.68	7.265	<0.001
对照组( $n=49$ )	16.40 ± 3.83	15.47 ± 3.60	2.762	0.010
$t$ 值	1.351	2.568		
$P$ 值	0.180	0.012		

### 2.3 两组 P300 测试结果比较

治疗前,两组 P300 测试结果差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,观察组波幅明高于对照组( $P < 0.05$ );潜伏期较对照组缩短( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组 P300 测试结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	潜伏期(ms)		波幅(V)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=48$ )	323.45 ± 34.62	316.42 ± 22.54	5.34 ± 1.56	6.93 ± 1.86
对照组( $n=49$ )	322.78 ± 25.66	327.38 ± 25.39	5.42 ± 1.40	5.69 ± 1.71
$t$ 值	0.040	-2.250	0.266	3.419
$P$ 值	0.970	0.027	0.791	0.001

### 2.4 两组血清 GABA、Glu 水平比较

治疗前,两组血清 GABA、Glu 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组 GABA 均降低,且观察组低于对照组;Glu 均提高,且观察组高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组血清 GABA、Glu 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	GABA(ng/mL)		Glu( $\mu$ g/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=48$ )	447.39 ± 99.21	213.06 ± 60.24*	1.31 ± 0.18	2.46 ± 0.23*
对照组( $n=49$ )	453.36 ± 105.12	288.33 ± 63.33*	1.33 ± 0.19	2.19 ± 0.24*
$t$ 值	0.289	6.002	0.485	5.722
$P$ 值	0.773	<0.001	0.629	<0.001

\* $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

### 2.5 两组不良反应情况比较

治疗前后,两组 TESS 症状的严重程度评分均无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 6。

表 6 两组干预前后 TESS 量表症状的严重程度评分比较  
[ $M(P_{25}, P_{75})$ ,分]

组别	治疗前	治疗后	前后差值
观察组( $n=48$ )	0.00(0.00,6.00)	1.00(0.00,3.00)	0.00(0.00,0.00)
对照组( $n=49$ )	1.50(0.00,5.00)	0.50(0.00,4.00)	0.00(0.00,0.25)
$Z$ 值	-0.006	-0.185	-0.633
$P$ 值	0.517	0.434	0.280

## 3 讨论

精神分裂症表现为阳性、阴性症状群,病因病机复杂未明,通常认为,该病的发生发展可能与神经功能退变、神经递质紊乱、免疫炎症等有关,其治疗是精神科的重点和难点<sup>[10]</sup>。目前,临床常首选奥氮平治疗本病,可选择性作用于中脑边缘系统,改善阳性症状效果佳。但奥氮平单药治疗疗效有限,且本病程长,药物不良反应也在一定程度上限制了应用;另则,奥氮平对因阴性症状的疗效不明。故探索对阴性症状的新疗法具有重要意义。近年研究发现,中医药对精神分裂症治疗有益,且具有不良反应少的优势,日益受到关注<sup>[11]</sup>。

中医认为,本病可归为“癫症”,以气机不畅、情志失调为病机,发为气郁,进而引起气滞血瘀等病变,扰乱脑神经功能及脏器功能,诱发并加重阳性、阴性症状<sup>[12]</sup>。故治疗应以疏肝理气、解郁安神、化痰祛瘀为主。越鞠丸由川芎、神曲、香附、栀子、苍术精制而成,可治六郁,为理气-行气经典方剂。本研究对观察组加用中成药越鞠丸,结果显示,观察组 CAINS 总分及 MAP 评分下降更加明显,表明奥氮平联合越鞠丸治疗本病疗效优异,可明显改善阴性症

状。这可能得益于越鞠丸的多成分优势,可通过多途径、多靶点来改善患者症状<sup>[13]</sup>。越鞠丸中,川芎可活血行气、祛瘀止痛,可治血郁;神曲可消食下气、除痰导滞,可治食郁;香附可宽中理气、疏肝解郁,可治气郁;栀子可清热利湿、泻火除烦,可治火郁;苍术可祛风散寒、燥湿健脾,可治湿郁;痰郁未设治痰之品,以五药医六郁,贵在治病求本;诸法并举,重在调理气。现代医学研究也证实,越鞠丸对抑郁症、焦虑、失眠等神经系统疾病及功能性消化不良、胃炎等消化系统疾病均有益<sup>[14-15]</sup>。

P300 是评估认知功能的客观指标,研究<sup>[16]</sup>指出,本病患者较正常群体存在 P300 潜伏期延迟、波幅下降的表现。P300 的潜伏期长、波幅低提示大脑感受外部信息的能力越差。本研究中,观察组治疗后 P300 波幅明显高于对照组,潜伏期明显短于对照组,提示越鞠丸可在一定程度上提升患者的认知功能。王公东等<sup>[17]</sup>也证实,越鞠丸可能通过疏肝解郁来缓解因血郁造成的情绪相关神经通路与网络的损伤,表现为患者的简明精神状态量表评分及 P300 波幅、潜伏期均明显改善。基础研究<sup>[18]</sup>则发现,越鞠丸可降低小鼠模型大脑皮层的 Shank3 和 PSD95 蛋白水平,通过保护突触功能发挥神经保护作用。

精神分裂症患者常存在 GABA/Glu 代谢失常<sup>[19]</sup>。为进一步探究越鞠丸治疗本病的机制,本研究对两组血浆 GABA、Glu 水平予以分析,前者为抑制性递质,后者则为兴奋性递质,结果显示,相比于对照组,观察组治疗后的 GABA 更低、Glu 更高,提示越鞠丸对神经递质水平具有一定调节作用<sup>[20-21]</sup>,这可能是其疗效的作用机制,但其具体机制尚不明确。另外,两组不良反应无统计学差异,表明奥氮平联合越鞠丸有较高的安全性。

综上,奥氮平联合越鞠丸治疗以阴性症状为主的精神分裂症的疗效和安全性俱佳,改善有效改善患者的阴性症状及认知功能,其作用机制可能与越鞠丸可调节 GABA 及 Glu 水平有关。

#### 参考文献

[1] Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, et al. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia-data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019[J]. *Molecular Psychiatry*, 2023, 28(12): 5319-5327.

[2] Liddle PF. The core deficit of classical schizophrenia: implications for predicting the functional outcome of psychotic illness and developing effective treatments[J]. *Canadian Journal of Psychiatry Review Canadienne de Psychiatrie*, 2019, 64(10): 680-685.

[3] Mehta UM, Ravishankar V, Thirthalli J. Eszopiclone for persistent negative symptoms in schizophrenia-An unintended N-of-1 study [J]. *Schizophrenia Research*, 2018, 193: 438-440.

[4] 高岫, 柴剑波, 赵永厚. 中医药治疗精神分裂症研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(16): 2321-2325.

[5] 周苗苗, 魏盛, 吴建林, 等. 以“氯胺酮”与“越鞠丸”为代表的快速抗抑郁药的中医机理初探[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(2): 400-402.

[6] 赵静, 朱殿明, 肖旭东, 等. 越鞠丸联合奥氮平治疗对精神分裂症患者阴性症状的疗效及其机制研究[J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(7): 969-973.

[7] Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernández R, et al. Three approaches to understanding and classifying mental disorder: ICD-11, DSM-5, and the national institute of mental health's research domain criteria (RDoC) [J]. *Psychological Science in the Public Interest*, 2017, 18(2): 72-145.

[8] Wójciak P, Rybakowski J. Clinical picture, pathogenesis and psychometric assessment of negative symptoms of schizophrenia [J]. *Psychiatria Polska*, 2018, 52(2): 185-197.

[9] 张明园. 副反应量表 (TESS) [J]. *上海精神医学*, 1984(2): 77-80.

[10] 唐启盛, 孙文军, 张毅杰, 等. 对 4734 例精神分裂症患者的中医证候分布规律的多中心研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(10): 1422-1430.

[11] 苏玉晨. 补阳还五汤联合奥氮平对精神分裂症症状及 NRG1、IL-2 水平影响[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(6): 160-162.

[12] 朱虹, 尹冬青, 张晓钢, 等. 精神分裂症前驱期中医证素特点研究[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(4): 1303-1307.

[13] 张雯, 唐仕欢, 张毅, 等. 基于整合药理学的越鞠丸“异病同治”研究[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(7): 1352-1359.

[14] 张碧珂, 艾志福, 朱根华, 等. 越鞠丸治疗抑郁症的作用及机制探析[J]. *江西中医药大学学报*, 2023, 35(1): 112-115.

[15] 蔡金阳, 岳天祥, 张月林, 等. 经典名方越鞠丸的历史沿革与处方考证[J]. *中草药*, 2023, 54(19): 6511-6519.

[16] 何建锋, 杨乔, 唐莹莹, 等. 精神分裂症情绪刺激加工异常的 P300 成分研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2022, 48(7): 419-425.

[17] 王公东, 刘庆宪, 周峰, 等. 固本解郁法治疗脑梗死后抑郁症的临床和神经电生理研究[C]. 合肥: 第十一次中国中西医结合神经科学会议论文集, 2015: 34-38.

[18] 王姗姗, 赵佳惠, 张训乐, 等. 越鞠丸对侧脑室注射链脲佐菌素诱导的学习记忆损伤小鼠模型的神经保护作用[J]. *实用药物与临床*, 2019, 22(11): 1125-1130.

[19] 陈天意, 王颖婵, 张建业, 等. 精神分裂症患者前额叶的 GABA 及谷氨酸浓度异常——活体 1H-MRS 研究[J]. *上海精神医学*, 2017, 29(5): 277-286.

[20] 陈刚. 越鞠丸可快速持久调节神经可塑性而呈现出下一代抗抑郁药物特征[C]. 厦门: 首届国际抑郁共病暨第十届全国中西医结合基础理论学术研讨会论文集, 2014: 3-4.

[21] 田磊, 栗俞程, 白明, 等. 栀子及其方剂配伍治疗抑郁症研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(14): 239-247.

(收稿日期: 2024-07-28

修回日期: 2024-09-11)