

舒血宁合并抗精神病药物治疗慢性精神分裂症的对照研究

罗和春 沈渔邨 孟凡强 王洪瀨 于 江 伊吉林 刘广志
钟红文 张 本 陆玲林 杨富收 张淑芹 马启民
张永恒 朱连成 朱美兰 朱少敏 陈 钊

内容提要 **目的:** 评价舒血宁对于慢性精神分裂症的疗效。**方法:** 采用双盲对照多中心(全国 16 家医院)协作的方法,共纳入 545 例慢性精神分裂症患者,在原抗精神病药物治疗稳定 3 个月的基础上,被随机分为舒血宁治疗组(舒血宁 120mg,每天 3 次)或对照组。治疗时间为 16 周。**结果:** 从治疗的第 6 周起,舒血宁治疗组的简明精神病评定量表(BPRS)和阴性症状评定量表(SANS)评分的降低显著大于对照组($P < 0.01$);舒血宁组对于 BPRS 的迟滞因子和思维障碍因子的疗效显著优于对照组;根据传统疗效评定标准分析,舒血宁组治疗的显效率显著高于对照组,分别为 44.98% 和 20.98% ($P < 0.01$);治疗中两组患者的药物副反应无显著性差异。**结论:** 舒血宁是一个与抗精神病药物合并应用治疗慢性精神分裂症的有效药物。在每日 360mg 的剂量范围内无明显不良药物反应。

关键词 舒血宁 慢性精神分裂症 阴性症状 简明精神病评定量表 阴性症状评定量表

Therapeutic Effect of Shuxuening Combining Neuroleptics for the Treatment of Chronic Schizophrenia—A Double Blind Study LUO He-chun, SHEN Yu-cun, MENG Fan-qiang, et al
Institute of Mental Hygiene, Beijing Medical University, Beijing (100083)

Objective: To assess the therapeutic effect of Shuxuening (SXN), the extractum of Ginkgo biloba761 (EGb761) in treating chronic schizophrenia. **Methods:** A double-blind, placebo-controlled multi-center research on the treatment of chronic schizophrenics with SXN was used. Five hundred and forty-five patients were randomly divided into either SXN group or the control group. Patients in the former group received SXN 120 mg three times daily. Patients in both groups received their maintenance neuroleptics throughout the 16-week research treatment. **Results:** The patients' rating scores of brief psychiatric rating scale (BPRS) and Scale for the Assessment of Negative Symptoms reduced much greater in SXN group than those in the control group from the sixth week of treatment ($P < 0.01$). The effect of SXN for BPRS factors of retardation and thought disturbance was better than that of the control. SXN presented a better therapeutic effect for chronic schizophrenics than the control when rated with traditional global rating method as well, in which 44.98% marked improvement was obtained in SXN group compared to 20.98% in the control group. **Conclusion:** SXN combining neuroleptics, was an effective medicine for chronic schizophrenics. Moreover, it appeared few side-effects within the recommended dose range.

舒血宁科研协作组 (联系人: 罗和春, 北京医科大学精神卫生研究所 100083)

Key words Shuxuening, chronic schizophrenia, negative symptoms, brief psychiatric rating scale, Scale for the Assessment of Negative Symptoms

舒血宁的主要成分是银杏叶提取物 Extract of Ginkgo biloba761 (EGb761)。研究发现 EGb761 具有改善中枢血液供应, 治疗老年性痴呆等多种神经药理学功能^[1-3]。此外, 它还是一个强有力的抗氧化剂。动物实验发现 EGb761 能通过抑制脂质过氧化作用保护组织器官免受代谢应激的损害, 延长实验动物在中枢缺氧状态下的存活时间^[4]。精神分裂症患者的中枢损害与脂质过氧化所产生的过多超氧自由基有关^[5,6]。这提示 EGb761 可能具有治疗精神分裂症的药理学基础。本研究采用双盲对照方法对门诊和住院的精神分裂症患者的初步研究发现: 舒血宁治疗 8 周后对阴性症状的改善显著优于安慰剂治疗^[7,8]。为进一步验证这一结果, 我们采用更为严格的纳入标准, 严格的评定方法, 更长的治疗观察时间 (16 周) 和更大的样本量, 进行了这项由 16 家医院参加的舒血宁治疗慢性精神分裂症的双盲对照多中心协作研究, 报道如下。

临床资料

1 入选标准 以阴性症状为主的住院慢性精神分裂症患者, 符合下述入组标准: (1) 符合 WHO 国际疾病分类和诊断标准 (ICD-10) 以及中国精神障碍分类和诊断标准第二版修订版精神分裂症残留型或单纯型的诊断标准 (CCMD-2-R); (2) 年龄 18~60 岁; (3) 病程 5 年以上, 10 年以下, 且至少近 3 年一直未缓解者; (4) 简明精神病评定量表 (BPRS) 评分在 30 分以上, 和阴性症状评定量表 (SANS) 评分在 50 分以上; (5) 无严重躯体神经系统疾病; (6) 病情相对静止, 虽尚在服药治疗中, 但至少近 3 个月病情无明显好转或恶化者。

2 临床资料 共纳入慢性精神分裂症患者 545 例, 其中 33 例患者脱落 (舒血宁治疗组脱落 11 例, 对照组脱落 22 例), 共 512 例患者完成了本研究。舒血宁治疗组 304 例中男 248 例, 女 56 例; 平均年龄 37.9 ± 10.4 岁 ($\bar{x} \pm s$, 下同), 平均病程 8.9 ± 4.7 年。对照组 208 例中男 170 例, 女 38 例, 平均年龄 36.9 ± 8.7 岁, 平均病程 8.4 ± 4.7 年。两组患者的一般资料无统计学差异。两组患者治疗前的 BPRS 和 SANS 评分无统计学差异, 表明两组患者的临床病情具有可比性。

方 法

1 给药方法 经检查符合入组标准的患者常规

做血、尿、粪常规检查, 心电图和脑地形图检查, 肝、肾功能检查。采用舒血宁治疗慢性精神分裂症临床记录表收集临床病史资料。科研药物舒血宁由广西桂林红会制药厂提供。舒血宁和对照剂制成同色糖衣片。由药剂师 (不参加具体评分) 将患者随机分为舒血宁组或对照组。舒血宁治疗组的患者开始 3 天服用舒血宁 40mg (含黄酮 9.6mg) 每天 3 次; 第 4 天后每日口服舒血宁 80mg, 每天 3 次; 第 4 周后加至 120mg 每天 3 次, 共治疗 16 周。对照组服用相同数量的对照剂 (淀粉片剂)。治疗中原服用的抗精神病药物不变。各种抗精神病药物均控制在一定的剂量之下, 如氟哌啶醇 $< 20\text{mg/d}$, 舒必利 $< 800\text{mg/d}$, 氯氮平 $< 400\text{mg/d}$, 奋乃静 $< 40\text{mg/d}$, 氯丙嗪 $< 400\text{mg/d}$ 。治疗过程中严禁更改原来抗精神病药物种类和剂量。若患者因病情波动必须做药物或剂量调整时按脱落病例处理。临床治疗与评定均在双盲情况下进行。所有病例在统计数据整理结束后统一揭盲。治疗中根据病情需要允许合并使用少量苯二氮革类药物和水合氯醛。

2 疗效评定方法 采用 BPRS、SANS 和椎体外系副反应量表评定患者的症状变化和副作用情况。所有量表在患者治疗前, 治疗第 2、4、6、8、10、12、14 及 16 周各评定 1 次。所有量表皆由临床精神科医师评定。本研究开始前所有参加该工作者都进行了 BPRS 和 SANS 的一致性培训, 两量表各医师间评定的一致性 KAPPA 值都在 0.80 以上。此外, 在治疗末还使用传统疗效评定标准^[9] (4 级评定标准: 痊愈 = 1, 显著好转 = 2, 好转 = 3, 无变化或恶化 = 4) 对患者做疗效评定。

3 统计分析 使用计算机 SPSS 统计程序包进行 t 检验和 F 检验, 因子分析以及相关分析, 根据传统疗效评定标准进行的两组间比较采用 χ^2 检验的方法。

结 果

1 两组疗效比较 治疗结束时舒血宁治疗组患者的显效率 (痊愈 + 显著好转) 为 94/209 例 (44.98%), 对照组为 43/205 例 (20.98%), χ^2 检验两组患者的显效率有显著性差异 ($P < 0.01$), 舒血宁治疗组的疗效显著优于对照组。

2 两组治疗前后 BPRS、SANS 和椎体外系副反应量表的评分比较 见表 1。两组患者治疗前的 BPRS、SANS 和椎体外系副反应量表的评分无显著性

表 1 两组治疗前后 BPRS、SANS 和椎体外系副反应量表评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别		BPRS	SANS	椎体外系副反应量表
舒血宁 (304 例)	治疗前	39.3±8.7	73.6±18.6	2.5±3.1
	第 2 周	37.8±8.1	70.7±19.3	2.7±3.1
	第 4 周	35.9±8.2	68.5±20.2	2.5±2.7
	第 6 周	34.2±8.1*	64.3±20.9*	2.4±2.7
	第 8 周	32.5±8.5**	60.1±21.4**	2.1±2.6
	第 10 周	31.1±8.8**	56.8±21.9**	1.9±2.4
	第 12 周	29.7±8.5**	53.2±22.6**	1.7±2.4
	第 14 周	28.7±8.8**	50.0±23.4**	1.5±2.2
	第 16 周	28.4±9.1**	48.7±23.9**	1.4±2.1
对照 (208 例)	治疗前	38.9±7.2	75.1±19.8	2.5±3.1
	第 2 周	37.9±7.4	74.1±20.0	2.2±2.9
	第 4 周	36.9±7.7	71.4±21.5	2.0±2.9
	第 6 周	36.1±8.2	70.2±21.0	1.9±2.6
	第 8 周	35.5±7.9	68.5±20.8	1.7±2.3
	第 10 周	34.8±8.1	66.7±21.9	1.7±2.4
	第 12 周	34.2±8.2	65.2±22.6	1.7±2.2
	第 14 周	33.8±8.5	63.7±23.5	1.5±2.1
	第 16 周	32.9±8.5	61.2±23.9	1.5±2.1

注:与对照组同一治疗阶段比较,* $P<0.05$;** $P<0.01$ 差异,治疗后的第 6 周起,舒血宁治疗组的 BPRS 和 SANS 评分的降低显著优于对照组。此趋势一直保持

表 2 两组治疗前后 BPRS 各因子评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别		焦虑抑郁	迟滞	思维障碍	活动过多	敌对猜疑
舒血宁 (304 例)	治疗前	6.9±2.8	10.8±3.5	7.9±3.4	3.4±1.7	5.3±2.3
	第 2 周	6.6±2.7	10.5±3.4	7.6±3.2	3.2±1.7	5.1±2.2
	第 4 周	6.4±2.6	10.1±3.4	7.0±3.0	3.0±1.5	4.8±2.1
	第 6 周	6.1±2.7	9.6±3.4**	6.7±2.9	2.9±1.4	4.6±2.1
	第 8 周	5.5±2.4	8.9±3.3**	6.5±2.9*	2.8±1.3	4.5±2.0
	第 10 周	5.7±2.3	8.4±3.3**	6.2±2.9**	2.8±1.3	4.3±1.9*
	第 12 周	5.5±2.2*	7.8±3.2**	6.0±2.6**	2.6±1.2*	4.2±1.8**
	第 14 周	5.5±2.2*	7.6±3.4**	5.8±2.6**	2.6±1.2*	4.1±1.8**
	第 16 周	5.4±2.1	7.1±3.2**	5.9±2.7**	2.6±1.2*	4.1±2.0*
对照 (108 例)	治疗前	6.6±2.8	10.3±3.7	7.7±2.9	3.3±1.6	5.5±2.5
	第 2 周	6.4±2.8	11.1±3.7	7.4±2.9	3.2±1.5	5.2±2.4
	第 4 周	6.3±2.7	10.8±3.8	7.3±2.9	3.1±1.5	5.1±2.5
	第 6 周	6.2±2.9	10.6±3.7	7.0±2.9	3.0±1.4	4.9±2.3
	第 8 周	6.1±2.7	10.5±3.4	7.0±2.8	2.9±1.4	4.8±2.2
	第 10 周	5.9±2.6	10.2±3.7	6.9±2.7	2.8±1.3	4.7±2.1
	第 12 周	5.9±2.6	9.8±3.7	6.8±2.7	2.9±1.3	4.6±2.0
	第 14 周	6.1±2.9	9.7±3.8	6.7±2.6	2.9±1.4	4.6±2.0
	第 16 周	5.8±2.6	9.3±3.7	6.6±2.6	2.8±1.3	4.6±2.0

注:与对照组同一治疗阶段比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

讨 论

阴性症状是慢性精神分裂症患者必然会出现的一

至治疗结束。治疗前后两组患者间椎体外系副反应量表的评分一直无显著性差异。治疗中无 1 例患者因出现严重的药物副反应而终止治疗。

3 两组治疗前后 BPRS 各因子评分比较 见表 2。舒血宁治疗组疗效优于对照组。但对因子 2 (迟滞,包括 BPRS 的第 3、13、16、18 项) 的疗效最好,舒血宁治疗的第 6 周即显著优于对照组 ($P<0.01$),其次是因子 3 (思维障碍),它在治疗的第 8 周即显著优于对照组 ($P<0.05$),在以后的治疗中较对照组更为突出 ($P<0.01$)。疗效较差的是第 1 和第 4 因子 (焦虑抑郁和活动过多),这两个因子的治疗效果只是在治疗的第 12 周才优于对照组 ($P<0.05$)。

4 合并用药分析 315 例接受舒血宁治疗的患者合并用药为:氯丙嗪 27.6%,氯氮平 33.0%,舒必利 16.5%,氟哌啶醇 4.8%,奋乃静 6.0%,长效制剂 0.9%,其他 10.5%,无合并药物者 0.6%。230 例对照剂治疗的患者:氯丙嗪 24.3%,氯氮平 39.6%,舒必利 9.5%,氟哌啶醇 6.1%,奋乃静 7.8%,长效制剂 0.4%,其他 12.2%,无合并药物者为 0。两组患者之间合并应用的抗精神病药物种类无显著性差异。

组以思维贫乏、情感淡漠、意志缺乏为主要表现的临床综合征。尽管有文献报道氯氮平、甘氨酸对阴性症状有治疗作用^[10,11],但目前治疗慢性精神分裂症患者

的阴性症状仍然是精神科的一大难题。过去人们曾做过多种努力包括使用静脉注射 8 肽胆囊收缩素的方法^[12]，力图寻找出一个治疗精神分裂症阴性症状的新途径。舒血宁是银杏叶的提取物，在过去的初步临床双盲对照研究中发现它对于治疗慢性精神分裂症的阴性症状有效^[8]。本研究验证了我们以前的发现。本结果表明：舒血宁治疗组第 6 周起其对于 SANS 评分的降低便显著优于对照组，随着治疗时间的延长两组 SANS 评分的差距越来越大。舒血宁治疗 6 周后因子 2（迟滞）的评分降低显著优于对照组。因子 2 包括 BPRS 中的情感退缩、运动迟滞、情感迟钝和定向力障碍，它是 BPRS 量表中代表阴性症状的因子。舒血宁对于 SANS 评分和 BPRS 因子 2 评分的降低提示舒血宁具有治疗精神分裂症阴性症状的作用。舒血宁治疗精神分裂症阴性症状的确切生物学机制尚不清楚。可能与该药物具有的强烈抗氧化特点有关^[4]。本研究发现舒血宁对于本组精神分裂症的阳性症状同样有效。从 BPRS 的减分情况看，舒血宁治疗组在治疗的第 6 周对 BPRS 的减分已经显著优于对照组。舒血宁治疗后 BPRS 评分的降低显然不能单用 BPRS 中的个别项目（如情感退缩、情感淡漠）评分的好转来解释。因子分析发现舒血宁对于 BPRS 的因子 3（概念紊乱、夸大、幻觉和异常的思维内容）也有良好治疗作用。

对精神分裂症阴性症状治疗中的一个最大问题是治疗药物常常激活或加重精神分裂症患者已经消失或现存的阳性症状。如幻觉妄想等。本结果没有发现舒血宁激活或加重了精神分裂症患者的阳性症状。相反，如上所述，舒血宁还可以治疗精神分裂症的阳性症状。

采用舒血宁合并原抗精神病用药这一方法的缺陷是，在作最终疗效评定时治疗效果不能单单归于舒血宁。为了更好地限制观察条件，将合并应用的抗精神病药物的剂量在研究设计时便做了限定。统计分析发现，舒血宁治疗组和对照组所使用的抗精神病药物种类没有显著性差异。这使得两组资料具有很强的可比性。本结果提示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，在治疗剂量范围内无严重不良反应。

〔协作单位及参加人员：1. 北京医科大学精神卫生研究所（100083，罗和春，沈渔邨，孟凡强，杨旭东，刘平，谭春香，赵学英，于欣）；2. 内蒙哲盟精神病院（王洪源，李建华，孙成建，傅亚民）；3. 河北唐山市精神康复医院（于江，沈振明）；4. 福建省三明市第四医院（伊吉林，叶实现，谢勤）；5. 辽宁省锦州市康宁医院（刘广志，石金钟）；6. 广西

柳州龙泉山医院（钟红文，李仕荣，韦英强）；7. 河北唐山开滦矿务局精神病院（张本，权长庚，孟素荣）；8. 广西桂林地区第二人民医院（陆玲林，李天顺）；9. 河南省新乡市省精神病院（杨富收，方润领）；10. 山东省精神卫生中心（张淑芹，吴宏新）；11. 河北荣军医院（马启民，赵振庄，关恒永）；12. 内蒙古精神卫生中心（阎晓霞，张永恒）；13. 北京安康医院（朱连成）；14. 北京民康医院（朱美兰，朱贵成，陈有福）；15. 吉林省神经精神病院（朱少敏）；16. 福建厦门市仙岳医院（聂小伟，陈钊）〕

参 考 文 献

1. Grassel E. Cerebral insufficiency-the influence of Ginkgo biloba extract EGb761 on basic parameters of mental performance. Placebo-controlled, randomized double-blind study with computer-aided measurement. *Fortschr-Med* 1992; 110 (5): 73-78.
2. Rapin JR, Lamproglou I, Drieu K, et al. Demonstration of the "anti-stress" activity of the extract of Ginkgo biloba (EGb 761) using a discrimination learning task. *Gen Pharmacol* 1994; 25: 1009-1016.
3. Hoffetrbeth B. The efficacy of EGb 761 in patients with senile dementia of Alzheimer type, a double blind, placebo-controlled study on different levels of investigation. *Hum Psychopharmacol* 1994; 9: 215-222.
4. Stein U. Free radical and antioxidants. *Rev Bras Neurol* 1994; 30(suppl 1): 12s-17s.
5. Lohr JB. Oxygen radicals and neuropsychiatric illness; some speculations. *Arch-Gen-Psychiatry* 1991; 18 (12): 1097-1106.
6. Vaiva G, Thomas P, Leroux JM, et al. Red blood cell superoxide dismutase in positive psychosis. *Therapie* 1994; 49(4): 343-348.
7. 罗和春，沈渔邨，钟红文，等。舒血宁合并抗精神病药物治疗慢性精神分裂症的临床疗效分析。中华精神科杂志 1996; 29(1): 31-34.
8. 孟凡强，崔玉华，王善慧，等。舒血宁治疗 36 例慢性精神分裂症双盲对照研究。中原精神医学杂志 1996; 2: 8-11.
9. 夏镇夷主编。精神医学。第 1 版。北京：人民卫生出版社，1984: 135-136.
10. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, et al. Effects of colzapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 20-26.
11. Javitt DC, Zylberman I, Zukin SR, et al. Amelioration of the negative symptoms in schizophrenia by glycine. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1234-1236.
12. Pancheri P, Carilli L, Gismondi R, et al. Negative symptom improvement in CCK-8 treated chronic residual schizophrenics; A double-blind controlled study. *Riv-Psichiatri* 1988; 23: 17-33.

（收稿：1996-04-22 修回：1996-12-05）