

阿立哌唑联合奥氮平对首发精神分裂症患者的疗效及血清BDNF和S100B的影响

李世朝^a,袁建云^b

摘要 目的:探讨阿立哌唑联合奥氮平对首发精神分裂症患者的临床疗效,分析其对血清脑源性神经营养因子(BDNF)和星形胶质源性蛋白(S100 calcium binding protein B, S100B)的影响。方法:选择湖北医药学院附属随州医院收治的97例首发精神分裂症患者,按入院顺序进行编号,依据随机数字表法分为对照组(48例)和观察组(49例)2组。观察组应用阿立哌唑联合奥氮平治疗,对照组应用奥氮平治疗,均治疗3个月。同时选择50例健康成人血清作为正常对照组。比较对照组和观察组治疗后疗效和生活质量(采用SF-36生活质量评定量表),比较对照组和观察组治疗前后社会功能(采用个人和功能量表PSP评定),比较3组治疗前后血清BDNF和S100B的表达水平。结果:治疗后,观察组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。对照组和观察组治疗前PSP评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后对照组和观察组PSP评分均升高(均 $P<0.05$),且观察组PSP评分明显高于对照组($P<0.05$)。治疗前,对照组和观察组血清BDNF水平均明显低于正常对照组、血清S100B水平均明显高于正常对照组(均 $P<0.05$);治疗后,对照组和观察组血清BDNF水平均明显升高但仍低于正常对照组、血清S100B水平均明显降低但仍高于正常对照组(均 $P<0.05$),且观察组血清BDNF水平和S100B水平的变化值均明显高于对照组(均 $P<0.05$)。治疗后观察组生活质量评分8个维度均明显高于对照组(均 $P<0.05$)。结论:阿立哌唑联合奥氮平对首发精神分裂症患者的治疗效果理想,优于单用奥氮平,对血清BDNF和S100B的调节作用明显,改善神经细胞的内环境,提高患者的生活质量。

关键词 阿立哌唑;奥氮平;精神分裂症;BDNF;S100B

中图分类号 R741;R749.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20190769

本文引用格式:李世朝,袁建云.阿立哌唑联合奥氮平对首发精神分裂症患者的疗效及血清BDNF和S100B的影响[J].神经损伤与功能重建,2021,16(3):173-175.

近年精神分裂症的发病率呈升高趋势,好发于各个年龄阶段,是一种慢性的、严重的大脑功能失调障碍,具有思维、情感和行为等方面异常。精神分裂症的发生和进展时血清中出现明显的细胞因子改变^[1]。血清脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和星形胶质源性蛋白(S100 calcium binding protein B, S100B)的含量可以在一定程度上提示神经系统的损伤程度^[2,3]。阿立哌唑联合奥氮平治疗精神分裂症患者时对血清BDNF和S100B的影响尚未见报道。本研究观察阿立哌唑联合奥氮平在首发精神分裂症患者中的治疗作用,并与奥氮平单药的治疗作用进行对比,关注临床疗效及对血清BDNF和S100B含量的影响,探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2016年1月至2018年12月在湖北医药学院附属随州医院确诊为首发精神分裂症的患者97例的临床资料。研究经医院伦理委员会批准,家属均签署知情同意书。其中男63例,女34例;年龄15~40岁,平均(26.1±5.8)岁。纳入标准:①符合ICD-10精神分裂症的诊断标准,首次发病;②阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome

scale, PANSS)评分>70分。排除标准:①有神经系统手术史者、患其它重症精神疾病及精神发育迟滞者;②患药物及酒精依赖性疾患者;③患恶性肿瘤或处于妊娠期者;④具有影响BDNF和S100B表达的疾病或饮食,如脑卒中史者;⑤观察期间脱落的患者。按患者入院的先后顺序进行编号,应用随机数字表法将纳入患者随机分为对照组48例和观察组49例。对照组中,男31例,女17例;年龄15~38岁,平均(26.5±6.1)岁。观察组中,男32例,女17例;年龄16~40岁,平均(26.3±5.9)岁。同时选择50例健康成人血清标本作为正常对照组,其中男25例,女25例;年龄19~40岁,平均(30.5±6.2)岁。3组在性别及年龄分布比较差别无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

对照组口服奥氮平(国药准字:H20010799,齐鲁制药),起始剂量为每次10 mg,每天1次,于2周内加量至每天15 mg。观察组在上述治疗基础上加口服阿立哌唑(国药准字:H20041501,成都康弘药业),起始剂量为每次10 mg,每天1次,于2周内加量至每天15 mg。入睡困难患者口服地西洋(国药准字:H41020720,海南制药厂有限公司制药二厂)10 mg,心动过速患者口服普萘洛尔(国药准字:H32020133,江苏亚环爱普森药业)10 mg,伴明显锥体外系反应患者口服盐酸苯海索片1~5 mg。2组

作者单位

湖北医药学院附属随州医院 a. 精神科, b. 季梁院区门诊内科

湖北 随州 441300

收稿日期

2019-06-16

通讯作者

袁建云

2462256793@qq.

com

均治疗3个月。

1.3 观察指标

疗效评定:应用PANSS评分对治疗后对照组和观察组患者进行评价。评分较治疗前降低>75%为临床治愈、>50%为显效、>25%为有效、≤25%为无效。将治愈、显效和有效例数之和计算为总有效率。

社会功能评定:应用个人和社会功能量表(personal and social performance scale, PSP)评分对治疗后对照组和观察组患者进行评价,分值0~100分,分数越高则社会功能改善的效果越好。

血清BDNF和S-100B水平检测:正常对照组、对照组和观察组确诊后(治疗前)和对照组、观察组治疗后,抽取空腹静脉血3 mL,3000转/min离心20 min后,分离血清,在-20℃冰箱中保存待检,并集中检测血清BDNF和S100B水平,检测试剂均购自武汉博士德生物技术公司,应用ELISA法,严格按说明书操作,由同一检验技师完成并做好质控工作。

生活质量评定:采用SF-36生活质量评定量表对治疗后对照组和观察组生活质量各维度进行评定,分为8个维度,每个维度0~100分,分数越高则生活质量越好。

1.4 统计学处理

应用SAS6.12进行分析;定量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用t检验;计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和观察组治疗后疗效比较

治疗后,观察组总有效率明显高于对照组($\chi^2=4.521, P=0.033$),见表1。

表1 对照组和观察组治疗后疗效比较(例)

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	48	10	18	10	10	79.2
观察组	49	20	18	8	3	93.9

2.2 对照组和观察组治疗前后PSP评分比较

治疗前对照组和观察组PSP评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后对照组和观察组PSP评分均升高(均 $P<0.05$),且观察组PSP评分明显高于对照组($P<0.05$),见表2。

表2 对照组和观察组治疗前后PSP评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

分组	例数	治疗前	治疗后
对照组	48	29.86±7.21	42.91±6.27
观察组	49	30.64±6.90	56.71±5.21
t值		1.36	8.12
P值		0.124	<0.001

2.3 3组治疗前后血清BDNF、S100B水平比较

治疗前,对照组和观察组血清BDNF水平均明显低于正常对照组、血清S100B水平均明显高于正常对照组(均 $P<0.05$);治疗后,对照组和观察组血清BDNF水平均明显升高但仍低于正

常对照组、血清S100B水平均明显降低但仍高于正常对照组(均 $P<0.05$),且观察组血清BDNF水平和S100B水平的变化值均明显高于对照组(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 对照组和观察组治疗后生活质量评分比较

治疗后观察组生活质量评分8个维度均明显高于对照组(均 $P<0.05$),见表4。

3 讨论

精神分裂症患者常表现为妄想幻觉、思维散漫、情绪失控等症状,同时也出现认知功能、社会功能和情感功能的不同程度受损。近年研究认为患者发病过程中机体出现明显的细胞因子变化^[4]。BDNF被认为是神经保护因子,是与神经细胞损伤和修复相关的蛋白,由119个氨基酸构成,以非共价键形式存在。正常机体的神经细胞均可以分泌BDNF,认为其与神经细胞轴突运输有关^[5]。BDNF能通过细胞膜上的钙离子发挥作用,其高表达能在一定程度上对抗氧自由基损伤及细胞的氧化作用^[6]。当BDNF表达下调后,神经细胞的保护作用下降,提示神经细胞可能受到损伤。S100B是一种酸性的能与钙和锌结合的可溶性蛋白,其作用有抑制蛋白磷酸化、调节能量代谢和调节钙稳态等,可调节学习和记忆功能^[7]。有研究认为S100B过度表达可使记忆和解决问题的空间受损伤^[8]。S100B还可以通过提高NO浓度来实现神经元的生长发育,同时可调节神经细胞可塑性。S100B能促进神经细胞损伤,加速细胞氧化,促进炎症因子分泌,减少神经细胞活性^[9]。本研究结果显示,治疗前对照组和观察组血清BDNF水平均明显低于正常对照组、血清S100B水平均明显高于正常对照组(均 $P<0.05$)。

临床精神分裂症治疗中奥氮平是常用药之一,是第二代抗精神病药物,口服吸收后作用于中枢神经系统,可对中枢神经系统中的5-羟色胺受体、胆碱能受体及多巴胺受体产生拮抗作用,有效降低中枢神经系统兴奋性,对改善精神分裂症阳性、阴性症状具有较高的选择性,但是其治疗效果常不稳定^[10]。有研究显示单一应用抗精神病药物易造成糖脂代谢紊乱,增加心脑血管疾病发生风险^[4]。因此联合用药可能是解决其疗效稳定性的重要方面。阿立哌唑是新型的非典型抗精神疾病的药物,与5-HT具有良好的亲和力,并能反映血清5-HT水平,参与神经递质的双向调节,有效稳定神经递质。研究认为阿立哌唑能阻断多巴胺D2受体、组胺H1受体、肾上腺素受体,降低中枢神经系统的兴奋性^[11,12]。阿立哌唑降低S100B的表达,使其诱导的神经细胞氧化作用减弱,细胞损伤减轻,细胞活性增强。有基础研究认为阿立哌唑能与5-HT_{1A}和5-HT_{2A}结合后,通过刺激下丘脑,调节植物神经,对大鼠的食欲有一定调节作用^[13]。本研究应用阿立哌唑联合奥氮平对首发精神分裂症患者进行治疗,结果显示观察组治疗的总有效率明显高于对照组,且治疗后观察组PSP评分明显高于对照组,提示阿立哌唑联合奥氮平的治疗作用明显,可以在临床中应用。结果还显示观察组较对照组更明显提高血清BDNF水平,减少血清S100B水平,有效改善神经细胞周围的内环境,减少损伤因子,增加保护因子,在一定程度

表3 3组治疗前后血清BDNF、S100B水平比较(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

分组	n	BDNF			S100B		
		治疗前	治疗后	升高值	治疗前	治疗后	变化值
正常对照组	50	22.03±3.98			0.19±3.04		
对照组	48	14.95±5.37 ^①	16.09±3.64 ^{①②}	1.14±0.09	0.56±0.09 ^①	0.31±0.14 ^{①②}	0.25±0.04
观察组	49	15.32±3.57 ^①	18.55±3.28 ^{①②}	3.23±0.90	0.75±0.11 ^①	0.32±0.21 ^{①②}	0.43±0.19
t值		0.98	2.36	3.64	0.08	3.61	4.61
P值		0.321	0.039	0.012	0.897	0.014	0.009

注:与正常对照组比较,^①P<0.05;与治疗前比较,^②P<0.05

表4 对照组和观察组治疗后生活质量各维度评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	总体健康 (GH)	生理功能 (PF)	生理职能 (RP)	躯体疼痛 (BP)	活力 (VT)	社会功能 (SF)	情感职能 (RE)	精神健康 (MH)
对照组	48	44.39±11.91	46.38±10.85	43.26±8.97	45.36±8.87	43.16±8.92	42.19±9.29	42.31±11.11	43.02±10.95
观察组	49	56.13±6.45	54.13±9.56	57.39±10.01	58.13±8.97	55.64±7.95	56.19±8.24	58.12±8.99	54.31±9.95
t值		6.31	5.31	7.31	7.12	7.02	7.29	8.01	6.54
P值		0.005	0.014	<0.001	0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.001

上提高细胞修复能力。但是其具体机制需要更多基础研究证实。本研究结果显示治疗后观察组生活质量评分明显高于对照组,提示阿立哌唑联合奥氮平方案对改善患者治疗后生活质量有一定作用。奥氮平在治疗过程中常伴随有患者体重增加、肥胖、血糖血脂代谢障碍等,而阿立哌唑由于对H₁受体亲和力较大,能有效避免患者排汗及体重增加等,同时对患者的性唤起功能也有一定的调节作用,这些作用可能是提高生活质量的重要方面。

总之,阿立哌唑联合奥氮平对首发精神分裂症患者的治疗效果理想,优于单用奥氮平,联合治疗对血清BDNF和S100B水平的影响明显,改善神经细胞的内环境,提高患者的生活质量。

参考文献

[1] Srisurapanont M, Suttajit S, Maneeton N, et al. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials[J]. J Psychiatr Res, 2015, 62: 38-47.
 [2] Notaras MJ, Hill RA, Gogos JA, et al. BDNF Val66Met genotype interacts with a history of simulated stress exposure to regulate sensorimotor gating and startle reactivity[J]. Schizophr Bull, 2017, 43: 665-672.
 [3] Rahati M, Nozari M, Eslami H, et al. Effects of enriched environment on alterations in the prefrontal cortex GFAP- and S100B-immunopositive

astrocytes and behavioral deficits in MK-801-treated rats[J]. Neuroscience, 2016, 326: 105-116.
 [4] Cheah SY, Mcleay R, Wockner LF, et al. Expression and methylation of BDNF in human schizophrenia brain[J]. World J Biol Psychiatry, 2016, 18: 1-29.
 [5] Zhang XY, Chen DC, Tan YL, et al. The interplay between BDNF and oxidative stress in chronic schizophrenia.[J]. Psychoneuroendocrinology, 2015, 51: 201-208.
 [6] 孙萌萌, 刘兰芬. 脑源性神经营养因子BDNF与精神分裂症的关联性研究[J]. 精神医学杂志, 2011, 24: 392-394.
 [7] 翟杰, 仇新华. S100B蛋白与精神分裂症的研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2005, 38: 121-123.
 [8] Wang S, Ren HX, Xu J, et al. Diminished serum repetin levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder[J]. Sci Rep, 2015, 5: 7977.
 [9] 陈兴阳, 许德河, 贾方增, 等. 阿立哌唑对精神分裂症患者血清神经元特异性烯醇化酶、S100B蛋白和髓鞘碱性蛋白水平的影响及疗效观察[J]. 中国现代医生, 2017, 55: 1-4.
 [10] 庾青, 王剑, 陈卉, 等. 奥氮平联合无抽搐电休克治疗精神分裂症94例[J]. 医药导报, 2015, 34: 1298-1301.
 [11] Hwang TJ, Lo WM, Chan HY, et al. Fast versus slow strategy of switching patients with schizophrenia to aripiprazole from other antipsychotics[J]. J Clin Psychopharmacol, 2015, 35: 635-644.
 [12] Zheng W, Zheng YJ, Li XB, et al. Efficacy and safety of adjunctive aripiprazole in schizophrenia: Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Clin Psychopharmacol, 2016, 36: 628-636.
 [13] Nasrallah HA, Aquila R, Stanford AD, et al. Metabolic and endocrine profiles during 1-year treatment of outpatients with schizophrenia with aripiprazole lauroxil[J]. Psychopharmacol Bull, 2017, 47: 35-43.

(本文编辑:雷琪)