

清心定志汤联合维思通治疗首发精神分裂症患者认知功能及对血清 miR-132、miR-137、miR-206 水平的影响

高超¹, 张军会²

1. 南阳市第四人民医院, 河南 南阳 473000; 2. 南阳医学高等专科学校, 河南 南阳 473100

[摘要] 目的: 观察清心定志汤联合维思通对首发精神分裂症患者认知功能及血清微小核糖核酸-132 (miR-132)、微小核糖核酸-137 (miR-137)、微小核糖核酸-206 (miR-206) 水平的影响。方法: 将 120 例首发精神分裂症患者随机分为 2 组, 每组 60 例; 对照组采用维思通治疗, 研究组采用清心定志汤联合维思通治疗, 2 组均治疗 8 周; 比较 2 组患者临床疗效、认知功能及血清 miR-132、miR-137、miR-206 水平的变化, 同时记录 2 组患者的不良反应发生情况。结果: 总有效率研究组为 96.67%, 对照组为 81.67%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组韦氏记忆量表评分 (WMS)、简明精神状态量表 (MMSE) 评分均较治疗前明显升高 ($P < 0.05$), 且研究组 WMS、MMSE 评分均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 miR-132、miR-137、miR-206 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且研究组上述各指标水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。不良反应发生率研究组为 15.00%。对照组为 40.00%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 清心定志汤联合维思通治疗首发精神分裂症疗效优于单用维思通, 可明显改善患者的认知功能和降低患者血清 miR-132、miR-137、miR-206 的表达水平, 且安全性高。

[关键词] 清心定志汤; 维思通; 首发精神分裂症; 认知功能; 微小核糖核酸分子

[中图分类号] R749.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 02-0113-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.02.034

Qingxin Dingzhi Tang Combined with Risperidone Has Effect on Cognitive Function and Levels of miR-132, miR-137 and miR-206 in Serum of Patients with First-episode Schizophrenia

GAO Chao, ZHANG Junhui

Abstract: **Objective:** To observe the effect of Qingxin Dingzhi tang combined with risperidone on cognitive function and levels of microRNA-132 (miR-132), microRNA-137 (miR-137) and microRNA-206 (miR-206) in serum of patients with first-episode schizophrenia. **Methods:** Divided 120 cases of patients with first-episode schizophrenia into two groups randomly, 60 cases in each group. The control group received risperidone for treatment, while the study group received Qingxin Dingzhi tang combined with risperidone. The treatment lasted for eight weeks in the two groups. Compared the clinical effect, cognitive function and the change in levels of miR-132, miR-137 and miR-206 in serum, and recorded the adverse reactions in the two groups. **Results:** The total effective rate was 96.67% in the study group and was 81.67% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, scores of WMS and MMSE in the two groups were obviously increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the scores of WMS and MMSE in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, levels of miR-132, miR-137 and miR-206 in serum in the two groups were obviously decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of the above indexes were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 15.00% in the study group and was 40.00% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of Qingxin Dingzhi tang combined with risperidone has better effect in treating first-episode schizophrenia than that of simple treatment of risperidone, which can significantly improve the cognitive function and decrease the impression of levels of miR-132, miR-137 and miR-206 in serum with high safety.

[收稿日期] 2018-03-29

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划项目 (201503152)

[作者简介] 高超 (1980-), 男, 主治医师, 主要从事中西医结合治疗抑郁症的临床工作。

Keywords: Qingxin Dingzhi tang; Risperidone; First-episode Schizophrenia; Cognitive function; MicroRNA

精神分裂症是一组病因未明,涉及感知觉、情感、思维和行为等多方面障碍以及精神活动不协调的精神类疾病,青壮年人群多发,此病具有病程迁延,反复发作,病程长、致残率高临床特点,严重影响患者的生活质量及身心健康^[1]。中医学认为,精神分裂症归属于狂证、癫证等范畴,多因七情化火,煎熬津液为痰,痰热壅盛,迷塞心窍所致,以精神亢奋,躁扰喧狂不宁,毁物打骂,动而多怒为特征^[2]。流行病学调查显示,约有70%~90%的首发精神分裂症患者伴有不同程度的认知功能障碍,且随着病情的发展而日渐严重^[3]。多项相关研究资料表明,神经精神障碍的发生、发展与微小核糖核酸(microRNA)转录后调控功能的失调存在一定的相关性^[4]。以往临床上治疗精神分裂症多采用西药治疗为主,认为其临床治疗效果相对显著,但随着许多不良反应的凸显,导致患者的治疗依从性降低,寻找安全有效的治疗方案成为学者们和医务人员共同努力的目标^[5]。目前,中药治疗精神分裂症在临床上逐渐兴起,其不仅具有稳定的治疗效果。临床中,笔者采用清心定志汤联合维思通治疗首发精神分裂症,观察其对首发精神分裂症患者认知功能及血清微小核糖核酸分子水平的影响,旨在为更好地治疗本病提供有效的循证医学证据。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准 参照《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》^[6]中关于精神分裂症的诊断标准。出现下列症状≥2项则可诊断为精神分裂症:①反复出现言语性幻听;②明显的思维松弛、思维破裂、言语不连贯,或思维内容贫乏;③思想被插入、被撤走、被播散、思维中断,或强制性思维;④被动、被控制,或被洞悉体验;⑤原发性妄想或其他荒谬的妄想;⑥思维逻辑倒错、病理性象征性思维,或语词新作;⑦情感倒错,或明显的情感淡漠;⑧紧张综合征、怪异行为,或愚蠢行为;⑨明显的意志减退或缺乏。

1.2 中医诊断标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[7]中关于精神分裂症的诊断标准,属痰湿内阻型:①主症:彻夜不眠,头痛躁狂,恐惧不安,心烦不寐,骂人毁物,高歌狂呼,妄闻妄见;②次症:形瘦面红,口干唇红,而色暗滞,胸胁满闷,头痛心悸;③舌脉:舌质红绛或紫暗有瘀斑,苔多黄腻或黄燥,脉弦大滑数或细涩。

1.3 纳入标准 ①所有患者均符合上述中西医诊断标准;②均为首发精神分裂症;③均未接受抗精神病药物治疗;④所有患者及家属均对本次研究知情并签署同意书。

1.4 排除标准 ①合发心、肝、肾等重要脏器功能损害者;②合并恶性肿瘤者;③合并免疫系统、血液系统疾病者;④合并内分泌系统疾病者;⑤妊娠或哺乳期妇女。

1.5 一般资料 选取2016年1月—2017年10月期间在本院

收治的首发精神分裂症患者120例作为研究对象,采用随机数字表法将其分为对照组与研究组,每组60例。对照组男32例,女28例;年龄20~68岁,平均(44.68±8.76)岁;平均病程(16.79±7.46)月;受教育程度:大专及以上22例,高中26例,初中及以下12例。研究组男33例,女27例;年龄19~68岁,平均(44.12±8.23)岁;平均病程(17.13±6.35)月;受教育程度:大专及以上23例,高中24例,初中及以下13例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。且本研究经医院伦理委员会审批通过。

2 方法

2.1 对照组 采用维思通(通用名:利培酮片,西安杨森制药有限公司,国药准字H20010309)治疗,起始剂量为每次0.5mg,每天2次;第2天增加至每次1mg,每天2次;第3天增加至每次2mg,每天2次;此后剂量不变,连续治疗8周。

2.2 研究组 在对照组的基础上联合清心定志汤治疗。处方:黄芩、石菖蒲各6g,陈皮、郁金、木香、枳实、半夏、炒酸枣仁各10g,竹茹12g,天竺黄、制香附各15g,云苓20g。每天1剂,水煎取汁300mL,于早晚温服,连续治疗8周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①治疗结束后比较2组临床疗效。②血清微小核糖核酸-132(microRNA-132, miR-132)、微小核糖核酸-137(microRNA-137, miR-137)、微小核糖核酸-206(microRNA-206, miR-206)测定:于治疗前后采用实时荧光定量PCR法测定血清miR-132、miR-137、miR-206表达水平,试剂盒由北京旷博生物技术有限公司提供。以外参miR39与microRNA的阈值环(threshold cycle, Ct)之差计算 ΔCt 值,microRNA的相对表达水平以 $2^{-\Delta Ct}$ 表示。③认知功能:于治疗前后采用韦氏记忆量表评分(WMS)^[8]和简明精神状态量表评分(MMSE)^[9]共同评估其认知功能。WMS量表包括视觉再生、视觉再认、个人经历、时间和空间定向、图片回忆、触觉记忆、理解记忆、数字顺序关系、顺背和倒背数字、联想学习,评分越高则认知功能越好。MMSE量表包括回忆能力、定向力、记忆力、语言能力、注意力和计算力等,总分30分,评分越高则认知功能越好。④记录2组不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS20.0软件处理数据,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 采用阳性和阴性症状量表(PANSS)评分^[10]判定临床疗效。显效:临床症状明显改善或消失, PANSS减分

率≥75%；有效：临床症状有所改善，25%≤PANSS减分率<75%；无效：临床症状无改善，PANSS减分率<25%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。总有效率研究组为96.67%，对照组为81.67%，2组比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	60	24(40.00)	25(41.67)	11(18.33)	49(81.67)
研究组	60	36(60.00)	22(36.67)	2(3.33)	58(96.67)
χ^2 值					6.988
P值					0.008

4.3 2组治疗前后认知功能比较 见表2。治疗后，2组WMS、MMSE评分均较治疗前明显升高($P < 0.05$)，且研究组

WMS、MMSE评分均高于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后认知功能比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	WMS评分		MMSE评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	64.16±7.36	73.23±9.93 ^①	19.56±3.01	24.03±3.76 ^①
研究组	60	63.83±6.47	84.56±10.35 ^{①②}	19.61±3.14	27.34±3.57 ^{①②}

与同组治疗前比较，^① $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^② $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后miR-132、miR-137、miR-206水平比较 见表3。治疗后，2组miR-132、miR-137、miR-206水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$)，且研究组上述各指标水平均低于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后miR-132、miR-137、miR-206水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-132		miR-137		miR-206	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	6.25±1.38	4.13±1.32 ^①	4.12±0.86	3.36±0.65 ^①	12.46±1.52	10.23±1.32 ^①
研究组	60	6.34±1.47	2.22±1.03 ^{①②}	4.15±0.92	2.13±0.23 ^{①②}	12.68±1.63	7.15±1.26 ^{①②}

与同组治疗前比较，^① $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^② $P < 0.05$

4.5 2组不良反应发生情况比较 见表4。不良反应发生率研究组为15.00%。对照组为40.00%，2组比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表4 2组不良反应发生情况比较 例(%)

组别	n	静坐不能	失眠	其他	总发生
对照组	60	9(15.00)	7(11.67)	8(13.33)	24(40.00)
研究组	60	4(6.67)	3(5.00)	2(3.33)	9(15.00)
χ^2 值					9.404
P值					0.002

5 讨论

精神分裂症是一种病因未明的发病率和致残率均较高的精神类疾病，不仅导致患者的身心健康及社会功能受到严重影响，而且阻碍了患者与家人朋友之间的正常交流，甚至可能导致患者精神残疾。随着抗精神病药物的滥用，首发精神分裂症患者难以获得明显的临床治疗效果，且此类患者易产生焦虑、暴躁、抑郁等心理障碍，导致临床治疗难度相对增加。因此，寻找合适有效的治疗方案，对精神分裂症患者临床症状的改善和生活质量的提高具有非常重要的临床意义。本研究结果发现，研究组临床治疗有效率较对照组高，且不良反应发生率明显低于对照组，与陈莉等^[10]的研究结论类似。表明清心定志汤联合维思通治疗首发精神分裂症患者的临床疗效确切，且安全性高。临床上发现西药治疗精神类疾病虽然效果相对较好，但是其不良反应发生率较高。维思通是临床常用于治疗精神类疾病的单胺能拮抗剂，其作用机制尚不清楚，可能是通过拮抗

D₂受体和5HT₂受体而发挥抗精神分裂的作用，但易导致静坐不能、失眠、胃肠道反应、眩晕等许多不良反应。而中药治疗精神类疾病发生的不良反应较少，但改善临床症状的效果相对较差。本次观察表明，中西医药物联合治疗精神类疾病不仅可发挥协同增效作用，还可显著减少不良反应的发生。

根据精神分裂症的感知觉障碍、思维障碍、认知功能障碍等临床表现，其可归属于中医学癫证范畴。有学者指出，精神分裂症与身体阴阳失衡有关，而阴阳之气不平衡多由遗传、劳累、七情过伤所致，进而引起机体功能紊乱^[11]。清心定志汤由黄芩、石菖蒲、陈皮、郁金、木香、枳实、半夏、炒酸枣仁、竹茹、天竺黄、制香附、云苓等组成。方中云苓可健脾补中、利窍去湿、宁心安神；木香、制香附、枳实、郁金理气化湿、疏肝解郁；陈皮、半夏理气化痰；石菖蒲、竹茹、天竺黄、黄芩清热化痰、清心除烦、开窍益智；炒枣仁宁心安神、滋养肝脏。诸药配伍，共奏疏肝理气、开窍益智、养心安神之效。有文献研究认为，认知功能障碍是精神分裂症患者的核心症状，改善精神分裂症患者的认知功能可改善其生活质量和远期预后。临床上常用WMS、MMSE共同评估患者的认知功能。本次观察结果发现，研究组WMS、MMSE评分均明显高于对照组，表明清心定志汤联合维思通治疗首发精神分裂症患者在改善其认知功能方面较单用维思通治疗更具优势。

近年来，随着对microRNA水平在精神分裂症中变化情况研究的不断深入，已发现多种microRNA的表达异常与精神分裂症相关的可能性较大。其中miR-137对成人脑部神经的发育和成熟具有一定的调节作用，miR-137在精神分裂症中的异

常表达可导致脑功能改变^[3]。有学者指出, miR-132 可通过降低甲基化 CpG 结合蛋白 2 的表达而使神经元细胞发育异常和认知功能障碍^[4]。有研究资料发现, miR-206 在精神分裂症患者外周血白细胞中表达水平明显升高, 提示 miR-206 的异常表达可导致精神分裂症的发病风险增加^[5]。本研究结果发现, 2 组治疗后患者 miR-132、miR-137、miR-206 水平表达均较治疗前明显降低, 且研究组治疗后 miR-132、miR-137、miR-206 表达水平明显低于对照组, 表明清心定志汤联合维思通治疗首发精神分裂症患者可通过降低其血清 miR-132、miR-137、miR-206 的表达水平, 延缓病情的进展。

综上所述, 清心定志汤联合维思通治疗首发精神分裂症患者的临床疗效更为显著, 可明显改善患者的认知功能和降低患者的血清 miR-132、miR-137、miR-206 的表达水平, 且安全性高。

[参考文献]

- [1] 徐良雄, 高卉, 曾德志, 等. 药物联合康复训练治疗首发精神分裂症的疗效及其对患者认知功能的影响[J]. 海南医学, 2016, 27(3): 407-409.
- [2] 胡乃启, 张朋, 宋宁, 等. 利培酮联合奥氮平对首发精神分裂症患者血清同型半胱氨酸水平和认知功能及临床疗效的影响[J]. 河北医学, 2016, 22(11): 1837-1839.
- [3] 赵长苓, 徐德会, 姚晓红, 等. 齐拉西酮联合安神定志汤治疗精神分裂症阴性症状的疗效分析[J]. 河北医药, 2016, 38(14): 2221-2222.
- [4] Chang WC, Hui CL, Chan SK, et al. Impact of avolition and cognitive impairment on functional outcome in first-episode schizophrenia-spectrum disorder: a prospective one-year follow-up study[J]. Schizophrenia Research, 2016, 170(2-3): 318-321.
- [5] 赵瑾, 张燕, 晁阳阳, 等. 利培酮和奥氮平对首发精神分裂症患者治疗前后认知功能的对比观察[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(37): 2960-2964.
- [6] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3): 184-188.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 171-174.
- [8] 戴南, 陈鹏, 曾勇, 等. 以阳性和阴性症状为主的首发精神分裂症患者血清蛋白因子与认知功能的相关分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2017, 26(5): 416-420.
- [9] 廖华薇. 头针结合认知功能训练治疗阿尔茨海默病临床研究[J]. 中医学报, 2017, 32(8): 1566-1569.
- [10] 何艳玲, 张明圆. 阳性和阴性症状量表的中国常模和因子分析[J]. 中国临床心理学杂志, 2000, 8(2): 65-69.
- [11] 陈莉. 清心定志汤配合利培酮治疗首发精神分裂症疗效对照研究[J]. 精神医学杂志, 2016, 29(4): 292-294.
- [12] 成瑞博, 邱亚峰, 王娟, 等. 奥氮平与阿立哌唑对首发精神分裂症患者神经认知功能损害的治疗效果比较[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(2): 116-119.
- [13] 律东, 方芳, 邹晓波, 等. miR-137 基因 rs1625579 位点多态性与精神分裂症患者认知功能的关联性研究[J]. 天津医药, 2016, 44(5): 613-616.
- [14] 段维维, 唐小伟, 杨韦, 等. 男性慢性精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子和胶质源性神经营养因子水平及认知功能的对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2016, 26(5): 329-331.
- [15] 罗旭东, 符家武, 梁爱萍, 等. miR-137 基因多态性与中国南方人群精神分裂症的关联性研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(13): 1733-1735.

(责任编辑: 冯天保)