

# 加味癫狂梦醒汤联合西药治疗难治性精神分裂症临床研究

贾文馨<sup>1</sup>, 曾欣<sup>1</sup>, 袁红卫<sup>2</sup>

1. 丽水市第二人民医院精神科, 浙江 丽水 323000; 2. 丽水市第二人民医院中医精神科, 浙江 丽水 323000

**[摘要]** 目的: 观察加味癫狂梦醒汤联合西药治疗难治性精神分裂症 (TRS) 的临床疗效。方法: 将108例 TRS 患者按随机数字表法分为治疗组和对照组各54例。对照组给予阿立哌唑加利培酮治疗, 治疗组在对照组基础上给予加味癫狂梦醒汤治疗。治疗2个月后, 比较2组临床疗效及药物不良反应发生率, 治疗前后阳性和阴性症状量表 (PANSS) 评分、脑损伤标志物 [血清脑源性神经营养因子 (BDNF)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、钙结合蛋白 (S100 $\beta$ )] 水平。结果: 治疗组总有效率为94.44%, 高于对照组81.48%, 2组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗前, 2组阴性症状、阳性症状、一般精神病理评分及总分比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后, 2组上述 PANSS 量表各维度评分及总分均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 PANSS 量表各维度评分及总分均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗前, 2组血清 BDNF、NSE、S100 $\beta$  水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 2组 BDNF 水平均较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ), NSE、S100 $\beta$  水平均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组 BDNF 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ), NSE、S100 $\beta$  水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗组不良反应发生率为7.40%, 低于对照组22.22%, 2组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 针对 TRS 患者给予加味癫狂梦醒汤联合西药治疗可提高临床疗效, 减轻患者临床症状, 调节脑损伤标志物表达水平, 减少药物不良反应。

**[关键词]** 难治性精神分裂症; 癫狂梦醒汤; 阿立哌唑; 利培酮; 脑损伤标志物

**[中图分类号]** R749.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 12-0021-05

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2024.12.005

## Clinical Study on Modified Diankuang Mengxing Decoction Combined with Western Medicine for Treatment-Resistant Schizophrenia

JIA Wenxin<sup>1</sup>, ZENG Xin<sup>1</sup>, YUAN Hongwei<sup>2</sup>

1. Department of Psychiatry, The Second People's Hospital of Lishui, Lishui Zhejiang 323000, China; 2. Department of Chinese Medicine Psychiatry, The Second People's Hospital of Lishui, Lishui Zhejiang 323000, China

**Abstract:** **Objective:** To observe the clinical effect of Modified Diankuang Mengxing Decoction combined with western medicine on patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS). **Methods:** A total of 108 cases of patients with TRS were divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, with 54 cases in each group. The control group was treated with Aripiprazole and Risperidone, and the treatment group was additionally treated with Modified Diankuang Mengxing Decoction based on the treatment of the control group. After two months of treatment, Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) scores, brain injury markers [serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neuron-specific enolase (NSE), calcium-binding protein (S100 $\beta$ )] levels before and after treatment as well as clinical effects and incidence of adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate was 94.44% in the treatment group,

**[收稿日期]** 2023-06-25

**[修回日期]** 2024-03-23

**[作者简介]** 贾文馨 (1995-), 女, 住院医师, E-mail: aqwe0882023@163.com。

higher than that of 81.48% in the control group, the difference being significant ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of negative symptoms, positive symptoms, general psychopathological scores and total scores between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the scores of all dimensions of PANSS scale and the total scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the scores in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there was no significant difference in the comparison of the levels of BDNF, NSE and S100 $\beta$  in serum between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of BDNF in the two groups were increased when compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the levels of NSE and S100 $\beta$  were decreased when compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ); BDNF level in the treatment group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ), and the levels of NSE and S100 $\beta$  in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions was 7.40% in the treatment group, lower than that of 22.22% in the control group, the difference being significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Modified Diankuang Mengxing Decoction combined with western medicine for TRS patients can improve the clinical effect, alleviate clinical symptoms, regulate the expression levels of brain injury markers, and reduce adverse drug reactions.

**Keywords:** Treatment-resistant schizophrenia; Diankuang Mengxing Decoction; Aripiprazole; Risperidone; Brain injury markers

难治性精神分裂症(TRS)是指精神分裂症患者对抗精神病药治疗效果差或无效,导致病情发展为难治性的疾病状态。本病临床以起病缓慢、病情迁延、慢性衰退为特征,对患者的日常生活造成极大影响。目前,现代医学临床治疗 TRS 药物有盐酸马普替林、舒必利、氨磺必利、帕利哌酮、阿立哌唑、利培酮等,常需同时采取3种或以上药物治疗,在一定程度上可有效缓解精神分裂症症状,但不良反应较多。中医学治疗精神类疾病历史悠久,根据 TRS 的临床特征,多将其归属于癫病范畴,认为其多因气、血、痰、瘀相互搏结,致心窍蒙蔽、神机逆乱而发病,临床以痰气郁结证为主要证型,治疗宜以疏肝理气、开郁化痰为主。癫狂梦醒汤出自《医林改错》,具有活血理气、解郁化痰功效,适用于治疗痰气郁结证 TRS。本研究在西药治疗基础上联合加味癫狂梦醒汤药治疗 TRS,收到满意疗效,结果报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 诊断标准** 参照《CCMD-3 中国精神障碍分类方案与诊断标准》<sup>[1]</sup>中 TRS 的诊断标准。5年内至少经3种以上不同抗精神病药物治疗后未获得改善效

果;阳性和阴性症状量表(PANSS)<sup>[2]</sup>评分 $\geq 60$ 分;病程在5年及以上;经规范治疗后病情复发或恶化。

**1.2 辨证标准** 参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[3]</sup>中癫病的诊断标准,辨证为痰气郁结证。症见精神抑郁,神志呆钝,表情淡漠,自语或不语,胸闷叹息,喜怒无常,忧虑多疑,不思饮食;舌脉:舌红、苔腻而白,脉弦细或弦滑。

**1.3 纳入标准** 满足 TRS 的诊断标准及痰气郁结证辨证标准;年龄 $\geq 20$ 岁,且 $< 70$ 岁;服用稳定剂量的抗精神类药物 $> 3$ 个月,且近2周内未服用其他抗精神类药物。

**1.4 排除标准** 有严重自杀倾向;有滥用抗精神类药物史;妊娠或哺乳期妇女;有心、脑、肝、肾等脏器严重器质性病变;患者及其家属对本研究知情同意。

**1.5 剔除标准** 未坚持完成本研究治疗方案者;因不良反应或病情变化不能继续接受治疗者;无相关检查记录者;同时接受其他治疗而影响疗效判断者。

**1.6 一般资料** 选择2019年12月—2022年12月丽水市第二人民医院收治的108例 TRS 患者,按随机数

字表法分为治疗组与对照组各54例。治疗组男24例，女30例；年龄25~68岁，平均(45.72±8.60)岁；病程5~15年，平均(10.35±2.06)年。对照组男22例，女32例；年龄23~65岁，平均(44.94±9.15)岁；病程6~14年，平均(10.08±2.30)年。2组上述一般资料比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究获得丽水市第二人民医院伦理委员会审批通过(批件号：20230621-02)。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 给予常规西药治疗。阿立哌唑口崩片(博思清)(成都康弘药业集团股份有限公司，国药准字H20060521)口服，初始剂量每天5 mg，用药1周后药量逐渐增加至每天20 mg；利培酮片(单克)(常州四药制药有限公司，国药准字H20050410)口服，初始剂量每天1 mg，用药1周后可根据患者情况对药物剂量进行调整，但每天剂量不可超过6 mg。

**2.2 治疗组** 在对照组基础上联合加味癫狂梦醒汤治疗。处方：桃仁24 g，丹参20 g，甘草15 g，郁金12 g，青皮、紫苏子(研)各10 g，赤芍、柴胡、陈皮、大腹皮、桑白皮、木通各9 g，石菖蒲8 g，香附、法半夏各6 g。每天1剂，上述诸药加清水800 mL，武火煮沸后，文火煎煮30 min，取汁300 mL，分早晚温服。

2组均以4周为1个疗程，共治疗2个疗程。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** ①临床疗效。②PANSS评分。治疗前后以PANSS评分评估患者症状改善情况，该量表包括阴性症状(7条目)，阳性症状(7条目)，一般精神病理(16条目)，各条目按1~7级评分，总分为各项评分之和，分值越高则症状越严重。③脑损伤标志物水平。治疗前后采集患者晨起空腹静脉血5 mL，转速3 000 r/min，离心半径15 cm，低速离心处理10 min，取上清液置于-80℃冰箱待测。以双抗夹心酶联免疫法(北京万泰生物药业股份有限公司提供试剂盒)检测血清脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、钙结合蛋白(S100 $\beta$ )水平，严格按照说明书进行操作。④不良反应发生率。记录治疗期间恶心呕吐、头晕、失眠、口干、便秘等不良反应发生情况。

**3.2 统计学方法** 采用SPSS24.0统计学软件分析所有研究数据。计数资料以百分比(%)描述，行 $\chi^2$ 检

验；计量资料符合正态分布者以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示，组间比较采用成组样本 $t$ 检验，同组治疗前后比较采用配对样本 $t$ 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** 参照《CCMD-3中国精神疾病分类方案与诊断标准》<sup>[1]</sup>拟定。治愈：临床症状消失，PANSS减分率 $\geq 75\%$ ；显效：临床症状显著改善， $50\%\leq$ PANSS减分率 $<75\%$ ；有效：临床症状得到一定控制， $25\%\leq$ PANSS减分率 $<50\%$ ；无效：临床症状无改善或加重，PANSS减分率 $<25\%$ 。PANSS减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$ 。

**4.2 2组临床疗效比较** 见表1。治疗组总有效率为94.44%，对照组为81.48%，2组比较，差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

组别	例数	例(%)				总有效
		治愈	显效	有效	无效	
治疗组	54	17(31.48)	23(42.59)	11(20.37)	3(5.56)	51(94.44)
对照组	54	9(16.67)	16(29.63)	19(35.18)	10(18.52)	44(81.48)
$\chi^2$ 值						4.285
$P$ 值						0.038

**4.3 2组治疗前后PANSS评分比较** 见表2。治疗前，2组阴性症状、阳性症状、一般精神病理评分及总分比较，差异均无统计学意义( $P>0.05$ )；治疗后，2组上述PANSS量表各维度评分及总分均较治疗前降低( $P<0.05$ )，且治疗组上述各项评分均低于对照组( $P<0.05$ )。

指标	治疗组(例数=54)		对照组(例数=54)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阴性症状	25.62±5.30	16.78±3.55 <sup>①②</sup>	24.97±4.85	19.92±3.36 <sup>①</sup>
阳性症状	24.46±4.82	14.50±3.14 <sup>①②</sup>	24.72±4.26	18.82±4.02 <sup>①</sup>
一般精神病理	43.64±5.20	27.46±4.72 <sup>①②</sup>	42.95±6.06	33.52±5.28 <sup>①</sup>
总分	93.72±11.11	58.74±7.92 <sup>①②</sup>	92.64±10.50	72.29±8.65 <sup>①</sup>

注：①与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；②与对照组治疗后比较， $P<0.05$

**4.4 2组治疗前后脑损伤标志物水平比较** 见表3。治疗前，2组血清BDNF、NSE、S100 $\beta$ 水平比较，差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后，2组BDNF水平均较治疗前升高( $P<0.05$ )，NSE、S100 $\beta$

水平较治疗前降低( $P < 0.05$ ); 且治疗组 BDNF 水平高于对照组( $P < 0.05$ ), NSE、S100 $\beta$  水平低于对照组( $P < 0.05$ )。

表3 2组治疗前后脑损伤标志物水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	时间	例数	BDNF(ng/mL)	NSE( $\mu$ g/L)	S100 $\beta$ (ng/mL)
治疗组	治疗前	54	6.17 $\pm$ 1.02	15.94 $\pm$ 3.20	0.53 $\pm$ 0.12
	治疗后	54	9.74 $\pm$ 1.20 <sup>②</sup>	9.77 $\pm$ 2.28 <sup>②</sup>	0.20 $\pm$ 0.06 <sup>②</sup>
对照组	治疗前	54	6.08 $\pm$ 1.10	16.23 $\pm$ 3.74	0.51 $\pm$ 0.13
	治疗后	54	8.22 $\pm$ 1.13 <sup>①</sup>	12.82 $\pm$ 3.11 <sup>①</sup>	0.34 $\pm$ 0.08 <sup>①</sup>

注: ①与本组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; ②与对照组治疗后比较,  $P < 0.05$

4.5 2组不良反应发生率比较 见表4。治疗组不良反应发生率为7.40%, 对照组为22.22%, 2组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表4 2组不良反应发生率比较 例(%)

组别	例数	恶心呕吐	头晕	失眠	口干	便秘	总发生
治疗组	54	1(1.85)	0	2(3.70)	1(1.85)	0	4(7.40)
对照组	54	2(3.70)	2(3.70)	3(5.56)	3(5.56)	2(3.70)	12(22.22)
$\chi^2$ 值							4.696
$P$ 值							0.030

## 5 讨论

近年来, 随着人们生活压力的增加, 精神分裂症的发病率呈逐年上升, 且呈年轻化发挥趋势, 给家庭及社会带来沉重负担。TRS主要表现在对抗精神病药物反应较差, 经2种及以上药物足量足疗程治疗后仍无效, 且预后较差, 病程迁延不仅使患者承受着较大的痛苦, 还严重影响其社会功能<sup>[4]</sup>。因此, 针对TRS患者及早采取有效治疗措施尤为必要。阿立哌唑为非典型抗精神类药物, 该药物通过阻断多巴胺受体而发挥对神经系统的调节作用, 有效改善患者精神症状, 治疗TRS具有较好的效果<sup>[5]</sup>。利培酮为苯丙异恶唑类衍生物, 在临床中属一类新型抗精神病类药物, 其对多巴胺、5-羟色胺有较强的拮抗作用, 对多巴胺的合成与释放有积极作用, 可有效改善患者阴性症状<sup>[6]</sup>。但因TRS具有顽固性、难治性等特点, 仅采用西药治疗难以达到预期效果, 且长期应用西药易产生药物不良反应。

中医学认为, TRS病位在脑, 其发生与肝、脾密切相关, 多因情志致病, 气郁、血瘀、痰火三者相互交结是重要致病因素。气血同源, 气滞则血瘀,

气行则血行, 血行不利, 水湿内停, 凝聚成痰, 痰浊阻滞则血气运行不畅加重, 致痰瘀上扰心神, 故而发生精神情绪障碍。故气滞血瘀、痰气郁结为本病主要病机, 治疗应遵循理气活血、涤痰解郁的原则。本研究所用癫狂梦醒汤出自王清任的《医林改错》, 具有理气活血、解郁化痰功效, 体现了从痰、从瘀治疗癫病的学术思想<sup>[7]</sup>。方中以桃仁为君药, 活血化瘀、逐瘀通经。赤芍活血祛瘀、清热凉血; 香附疏肝理气, 善走窜, 可引药下行; 柴胡疏肝解郁、和解表里; 陈皮健脾理气、燥湿化痰; 青皮活血散结、疏肝破气, 与陈皮配伍可增强健脾化痰、疏肝理气功效; 赤芍、香附、柴胡、陈皮、青皮配伍为方中臣药, 有活血化瘀、疏肝解郁、理气化痰功效, 并能助君药祛瘀通经。木通通利血脉、清心除烦; 法半夏消痞散结、燥湿化痰; 紫苏子下气消痰; 大腹皮行气宽中; 桑白皮清热化痰; 木通、法半夏、大腹皮、桑白皮诸药配伍为方中佐药, 有行气宽中、祛痰开窍、宁心安神功效。甘草调和诸药, 为方中使药。同时, 在上方基础上加丹参以增强活血祛瘀、养血安神、清心除烦功效, 且与赤芍可助君药增强活血化瘀功效, 所谓气血冲和, 万病不生; 加郁金以行气化痰、清心解郁, 符合气通痰自消之意; 加石菖蒲可祛痰开窍、宁心安神。纵观全方, 共奏活血化瘀、开郁散结、理气化痰之功, 与本病痰气郁结的病机契合, 适用于治疗TRS痰气郁结证。现代药理研究表明, 桃仁含黄酮类、酚酸类、甾醇类等化合物, 可降低血液黏稠度, 对局部血流阻滞有改善作用, 有利于恢复各脏器功能, 同时对多巴胺代谢、脑源性神经营养因子的表达有调节作用, 从而有效修复神经元, 减轻患者症状<sup>[8]</sup>; 柴胡含黄酮类、皂苷类、挥发油等活性成分, 有抗惊厥、镇静作用, 且对多巴胺神经元的低兴奋状态和亢进的多巴胺活性分别具有上调和抑制作用<sup>[9]</sup>; 紫苏子含 $\alpha$ -亚麻酸、氨基酸等化学成分, 有修复神经元功能、改善神经症状的作用<sup>[10]</sup>。本研究结果显示, 治疗组总有效率高于对照组, PANSS评分低于对照组; 提示以加味癫狂梦醒汤联合西药治疗TRS可进一步提升疗效, 改善患者临床症状。

王彬等<sup>[11]</sup>研究表明, 精神分裂症为伴有脑器质性改变的疾病, 多数患者存在神经元细胞膜完整性损坏、神经元坏死及神经髓鞘脱失, 其中血清BDNF、

NSE及S100 $\beta$ 是评估精神分裂症患者脑损伤的重要参数,能反映治疗效果及预后情况。血清BDNF为一种神经营养因子,可调节神经元的生长发育,当体内BDNF的表达降低,可减弱细胞因子对中枢神经系统的保护,导致神经突触受损,而中枢神经系统发育异常,在精神分裂症的发生、发展中起着重要作用<sup>[12]</sup>。血清NSE是表达于神经内分泌细胞和神经细胞的一种蛋白,当血清NSE水平明显升高时则表明神经元损伤越严重<sup>[13]</sup>。血清S100 $\beta$ 蛋白是由星形胶质细胞合成而产生,其主要作用于神经元及其周围环境,对神经元有保护作用,可调节大脑认知功能,可作为一种脑损伤标志物。当精神分裂症患者S100 $\beta$ 浓度升高时可诱导神经细胞凋亡,而导致神经细胞损伤程度增加<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,治疗组治疗后血清BDNF水平高于对照组,NSE、S100 $\beta$ 水平低于对照组,提示加味癫狂梦醒汤联合西药治疗TRS有利于减轻患者脑损伤。此外,治疗期间,治疗组不良反应发生率显著低于对照组,提示加味癫狂梦醒汤联合用药有助于减少西药治疗引起的不良反应。

综上所述,以加味癫狂梦醒汤联合西药治疗TRS患者疗效显著,可调节脑损伤标志物表达水平,减轻患者临床症状,减少药物不良反应,值得临床推广应用。

#### [参考文献]

- [1] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类方案与诊断标准[M]. 3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 184-188.
- [2] HARVEY P D, KHAN A, KEEFE R S E. Using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) to define different domains of negative symptoms: prediction of everyday functioning by

impairments in emotional expression and emotional experience[J]. *Innov Clin Neurosci*, 2017, 14(11-12): 18-22.

- [3] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 34-35.
- [4] 魏一森, 陈晓岗. 氯氮平治疗难治性精神分裂症相关研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2022, 49(2): 193-195, 202.
- [5] 王湖, 班春霞, 葛旭峰, 等. 阿立哌唑联合舍曲林治疗精神分裂症临床疗效探讨[J]. *山西医药杂志*, 2022, 51(3): 294-296.
- [6] 蒲新, 王应, 凡唐, 等. 利培酮联合丁螺环酮治疗首发精神分裂症患者疗效及对血清BDNF、S100 $\beta$ 、IL-6水平和认知功能的影响[J]. *西部医学*, 2022, 34(4): 585-589.
- [7] 李界兴, 刘祥芹. 癫狂梦醒汤对精神分裂症患者症状及血清胆碱酯酶的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(12): 1333-1336.
- [8] 张妍妍, 韦建华, 卢澄生, 等. 桃仁化学成分, 药理作用及质量标志物的预测分析[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(1): 234-241.
- [9] 颜美玲, 杨柳, 侯阿娇, 等. 柴胡化学成分及药理作用研究进展[J]. *中医药信息*, 2018, 35(5): 103-109.
- [10] 黄植楦, 陈金水. 苏子油的药理作用研究进展[J]. *光明中医*, 2015, 30(9): 2039-2041.
- [11] 王彬, 杨开波, 刘光美. 疏肝解郁胶囊联合阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效及对脑损伤标志物水平的影响研究[J]. *中国药业*, 2018, 27(24): 46-48.
- [12] 周争轶, 彭四新, 朱开元, 等. 帕利哌酮缓释片与小剂量喹硫平对康复期精神分裂症患者PANSS评分、认知功能及血清BDNF水平的影响[J]. *贵州医药*, 2022, 46(1): 31-32.
- [13] 陈夕圆, 王睿. 舒肝解郁胶囊联合喹硫平治疗精神分裂症患者疗效及对患者血清NSE、BDNF、CPK和PRL表达影响研究[J]. *中医临床研究*, 2019, 11(31): 14-16.
- [14] 孙敦保, 田佳荣. 利培酮联合小剂量碳酸锂治疗老年慢性精神分裂症的效果及对患者血清BDNF、S100 $\beta$ 及GFAP水平的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(6): 51-54, 88.

(责任编辑: 冯天保, 邓乔丹)