

马桑内酯治疗精神分裂症并用 抗癫痫药对抗抽搐副作用的研究

四川医学院精神病学研究室

胡光才 刘协和 叶孝贤 张运惠 邹文韵

内容提要 马桑寄生的提取物马桑内酯治疗精神分裂症有效,因其致抽搐作用临床使用受到限制。本文试用苯妥英钠等抗癫痫药对抗马桑内酯致抽搐作用,获得显著效果。对照观察表明,治疗中抽搐被控制后其疗效不受影响。

马桑寄生和马桑的提取物马桑内酯(Lactoni Coriariae)用于治疗精神分裂症,获得一定效果^(1~3),但本药有致抽搐作用。为此,我们在1982年4月~1983年11月期间用马桑内酯治疗精神分裂症时,并用苯妥英钠或扑痫酮等药对抗其副作用,并观察其疗效。

资料与方法

一、病例选择:全部病例用“情感性疾病和精神分裂症检查提纲”(SADS)⁽⁴⁾询问病史和进行精神检查,确定症状。凡符合Spitzer等的“研究用诊断标准”(RDC)⁽⁵⁾中精神分裂症的诊断标准者即作为观察对象。按入院先后依次列入氯丙嗪治疗、马桑内酯抽搐治疗和马桑内酯抗抽搐治疗三组(分别简称对照组、抽搐组和抗抽搐组),每组30例。其中对照组因疗程未满足即合并其他治疗者9例;抽搐组因呕吐而疗程未满足三次者3例;抗抽搐组因资料不全1例,修改诊断2例,疗程未满足三次者3例(呕吐咖啡色物质2例,疗前肾功不好1例),均未列入疗效统计。本文就三组中资料完整者(分别为21例,27例和23例)进行分析。

1. 抗抽搐组:男21例,女2例。年龄19~38岁,平均28.9岁。病程2月~13年,平均3.9年;不足半年者2例(8.7%),6月~2年者10例(43.5%),2年以上者11例(47.8%);其中5年以上者10例,10年以上者1例。23例

中有10例曾多次住院,平均2.3次。

2. 抽搐组:男23例,女4例。年龄16~38岁,平均25.8岁。病程半月~15年,平均3.8年;不足半年者3例(11.1%),6月~2年者13例(47.8%),2年以上者11例(40.7%);其中5年以上者8例,10年以上者4例。27例中有8例曾多次住院,平均2.9次。

3. 对照组:男20例,女1例。年龄19~48岁,平均33.9岁。病程50天~13年,平均4年;不足半年者2例(9.5%),半年~2年者9例(42.9%),2年以上者10例(47.6%);其中5年以上者8例,10年以上者3例。21例中有6例曾多次住院,平均2次。

治疗前后全部病例作心电图、胸部透视、肝功能、肾功能及血尿常规检查。经马桑内酯治疗的部分病例进行了脑电图观察及血中苯妥英钠浓度测定。疗效评定前一律未合并其它抗精神病治疗。

二、治疗方法:

1. 马桑内酯治疗:药物为我室自行制备的注射液^(6,7)。抽搐组和抗抽搐组同时接受本治疗。方法、剂量及疗程同以往报告^(1~3)。为了使两组剂量尽量一致,本文剂量以公斤体重计算。

2. 抗抽搐治疗:抗抽搐组患者在接受马桑内酯治疗之前(1~9天)及治疗间隔期间投以抗癫痫药,方法及剂量与抗癫痫治疗一样。部

分患者在马桑内酯治疗当日,先肌注苯妥英钠 0.2g,然后肌注马桑内酯。少数患者在马桑内酯治疗中肌注安定 20~30mg,每 1~2 小时一次,或者肌注天麻素 0.2g,每 2 小时一次,以控制发作。

3. 氯丙嗪治疗:为对照组。开始剂量 100~400mg/日,以后渐增剂量到出现疗效或严重副作用,最高量为 450~1,500mg/日,平均 916.7mg。对无效的病例,如无严重副反应,剂量应在 800mg/日以上,至少持续 2 周,总疗程不得短于 4 周。

三、疗效评定:经马桑内酯治疗的病例,在疗程结束后观察 3~7 天评定近期疗效;然后加用抗精神病药巩固或更改治疗。对照组以出院时评定的疗效为准。无效病例则在更改治疗或合并其他治疗前评定。疗效分四级:(1)痊愈:精神症状完全消失,自知力全部恢复,社会适应良好,能参加正常生活与学习;(2)显著好转:精神症状完全消失,有部分自知力,与环境接触良好;(3)好转:主要精神症状消失或减轻,生活可以自理,无自知力;(4)无效:主要精神症状无好转。

结果分析

一、近期疗效:见表 1。

表 1 所示抗抽组有效率为 56.6%,显效率 30.4%;抽搐组有效率为 48.1%,显效率为 22.2%;对照组有效率为 66.7%,显效率为 52.4%。经统计学处理三组疗效无显著差异(有效率 $X^2=1.65$, $P>0.25$;显效率 $X^2=4.97$, $P>0.05$)。马桑内酯治疗两组的疗效相近(有效率 $X^2=0.35$, $P>0.5$;显效率 $X^2=0.44$,

表 1 马桑内酯治疗精神分裂症抗抽组、抽搐组和对照组的近期疗效

	痊愈	显著好转	好转	无效	合计
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
抗抽组	6 26.1	1 4.3	6 26.1	10 43.5	23 100.0
抽搐组	5 18.5	1 3.7	7 25.9	14 51.9	27 100.0
对照组	9 42.9	2 9.5	3 14.3	7 33.3	21 100.0
合计	20 28.2	4 5.6	16 22.5	31 43.7	71 100.0

$P>0.5$)。抗抽组与对照组疗效无显著差异(有效率 $X^2=0.48$, $P>0.25$;显效率 $X^2=2.19$, $P>0.1$)。抽搐组与对照组的疗效有差异性(有效率 $X^2=1.65$, $P>0.1$;显效率 $X^2=4.7$, $P<0.05$)。马桑内酯疗效不如氯丙嗪,这种差异可能与氯丙嗪疗效评定多在出院时(一般为两个月左右),而马桑内酯疗效评定则在治疗刚结束时(一般为三周左右)有一定关系。

二、马桑内酯剂量:抗抽组 0.19~0.67mg/kg,平均 0.38mg/kg;抽搐组 0.19~0.83mg/kg,平均 0.39mg/kg。经统计学处理,两组剂量基本一致($t=0.738$, $P>0.2$)。

三、抗抽搐效果:抗抽组和抽搐组治疗中抽搐次数的比较如表 2 所示。抗抽组 23 例治疗 87 次,平均 3.8 次;抽搐组 27 例治疗 100 次,平均 3.7 次,两组疗程几乎相同。两组抽搐总次数、每例平均抽搐次数、每次治疗平均抽搐次数及无抽搐发作的治疗次数,经统计学处理均有显著差异。而且抗抽组还有 3 例在各次治疗中均无抽搐发作。因此,苯妥英钠等对抗马桑内酯的抽搐发作是有效的。

四、抽搐次数与抗抽搐药物种类和剂量的关系:抗抽搐药应用苯妥英钠者 15 例 56 人次,

表 2 抗抽组和抽搐组治疗中抽搐次数的比较

	例数 (1)	治疗人次 (2)	抽搐总次数 (3)	平均每例 抽搐次数 (3)÷(1)	平均每次治 疗抽搐次数 (3)÷(2)	无抽搐 治疗次数	无抽搐例数
抗抽组	23	87	63	2.74	0.72	48	3
抽搐组	27	100	198	7.33	1.98	22	...
显著性 检验	$X^2=0.004$ $P>0.9$		$X^2=24.51$ $P<0.005$	$t=4.1$ $P<0.001$	$t=6.344$ $P<0.001$	$X^2=9.93$ $P<0.005$...

扑痫酮4例16人次,安定3例12人次,天麻素1例3人次。未抽或抽1次者占80.5%(70人次),抽2~4次者仅占19.5%(17人次),抗抽搐效果均较好。其中以苯妥英钠0.2g,一日三次,同时在马桑内酯治疗当日再肌注0.2g;扑痫酮0.5g,一日三次;安定肌注20~30mg,每1~2小时一次的抗抽搐效果似更好。但因人次较少,难以作出结论。

五、抽搐次数与苯妥英钠血浓度的关系:抗抽搐组23例中13例进行了44人次苯妥英钠血清浓度测定。患者于治疗当日晨马桑内酯给药前(简称疗前)及给药后2、4、6、8小时分别抽取血标本。其中26人次于疗前取血后给马桑内酯的同时再肌注苯妥英钠0.2g。每人次测得的血清浓度取其最高值进行分析。苯妥英钠最高血清浓度与抽搐次数的关系如表3所示。

表3 苯妥英钠最高血清浓度出现的时间与抽搐次数的关系

抽搐次数	疗前		2小时		4小时		6小时		合计	
	人次	平均浓度($\mu\text{g/ml}$)	人次	平均浓度($\mu\text{g/ml}$)	人次	平均浓度($\mu\text{g/ml}$)	人次	平均浓度($\mu\text{g/ml}$)	人次	平均浓度($\mu\text{g/ml}$)
0	9	30.33	5	33.84	7	19.73	1	15.60	22	27.09
1	7	30.39	6	23.23	1	34.60	1	24.80	15	27.43
2	2	21.60	3	18.33	5	19.64
3	2	34.40	2	34.40
合计	18	29.38	16	27.03	8	21.59	2	20.20	44	26.69

各次测定数据显示苯妥英钠血清浓度均已达一般抗癫痫水平,但仍有抽搐发作。抽搐次数多少与苯妥英钠血浓度无平行关系($r = -0.036$, $P > 0.5$)。但苯妥英钠血浓度在4小时达最高值者抗抽搐效果似较佳。因为苯妥英钠血浓度在4小时达高峰者正好与马桑内酯出现抽搐反应的高潮相一致。

六、预给药天数与每次治疗抽搐次数的关系:抗抽搐组87人次治疗中应用苯妥英钠或扑痫酮对抗抽搐者72人次。每次治疗中预给药天数(1~15天)与抽搐次数的关系如表4所示。

表4 预给药天数与每次治疗抽搐次数的关系

		<5天	6~10天	11~15天	共计
抽搐次数	0	16	17	4	37
	1	8	7	4	19
	2	7	2	1	10
	3	3	2	...	5
	4	...	1	...	1
共计		34	29	9	72

随着服药时间的增长其抽搐次数有所减少,但相关系数无显著性($r = -0.097$, $P > 0.2$)。一般说来在马桑内酯治疗前口服抗癫痫药以不少

于6~10天为宜。

七、脑电图观察:对5例(全部男性)马桑内酯治疗患者进行了脑电图观察,其中抗抽搐组4例,抽搐组1例。口服苯妥英钠前和马桑内酯治疗前各描记一次;首次马桑内酯治疗中每15分钟描记一次,持续6小时;疗程结束后每2~3天描记一次,直到完全恢复至疗前脑电图水平。结果发现,口服苯妥英钠前后脑电图无变化,马桑内酯治疗中脑电图均属重度异常,一周左右全部恢复到疗前水平。恢复时间的快慢是否与疗效、抽搐次数有关,因例数太少难作结论。本文抗抽搐组4例脑电图恢复均较快(4~12天,平均7.75天),可能与苯妥英钠有关,但疗效均属无效;而抽搐组1例恢复较慢(13天),则疗效痊愈;值得进一步研究。

八、马桑内酯与氯丙嗪治疗疗程及显效时间的比较:马桑内酯治疗50例中,治疗3次者25例,4次15例,5次8例,6次者仅2例。疗程(首末次治疗)6~26天,平均11天。氯丙嗪治疗21例中,疗程22天~90天,平均54.7天。马桑内酯治疗有效的26例中都在1~3次治疗后1~4天内显示有效,显效时间2~12天,平均6.4天。氯丙嗪治疗有效的14例中显

效时间7~69天,平均28.6天。经统计学处理,疗程($t=14.428$, $P\leq 0.001$)及显效时间($t=6.055$, $P\leq 0.001$)均有显著性差异。故马桑内酯治疗疗程短,显效快是其最大优点。

讨 论

一、马桑内酯治疗精神分裂症有效,其有效率与氯丙嗪对照无显著差别;但显效率较氯丙嗪低,可能与疗效评定的时间不一致有关。

二、马桑内酯治疗的疗程短、显效快,但副作用大,抽搐严重者可出现压缩性骨折等。本文重点观察了苯妥英钠等药的抗抽搐作用。证明苯妥英钠等抗癫痫药能显著减少其抽搐发作,且疗效不受影响。通过苯妥英钠血清浓度的测定发现,要完全控制其抽搐作用,则需要比一般抗癫痫治疗更高的药物血浓度。

三、马桑内酯治疗所致脑电图重度异常是

可逆的,苯妥英钠可加速其恢复,一般在一周左右能恢复至疗前水平。

四、马桑内酯可以作为治疗精神分裂症的方法之一。经其他治疗无效者,可以一试。

参 考 文 献

1. 四川医学院马桑寄生、马桑研究组,马桑寄生和马桑治疗精神分裂症的初步研究. 四川医学院学报1972; 5: 15.
2. 四川医学院神经精神病学教研组,马桑寄生注射液治疗精神分裂症进一步临床观察. 内部资料, 1975.
3. 袁德基. 马桑内酯及羟基马桑毒素治疗精神分裂症140例临床观察. 中华神经精神科杂志1979; 12(4): 196.
4. Spitzer RL, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia (SADS). 3rd Ed. 1978. (国际学术交流资料).
5. Spitzer RL, et al. arch gen psychiatry 1978; 35: 773.
6. 四川医学院药学系,马桑毒素类物质及马桑寄生注射液质量检定方法的研究. 内部资料, 1976.
7. 四川医学院药学系,马桑寄生混合结晶的提取工艺及注射液的制备. 内部资料, 1975.

精神分裂症中医辨证分型(草案)

一、痰火内扰 (1)主证: 言语运动兴奋,易激惹,或神志迷惘,便干尿赤。脉滑数,舌质红、苔黄或腻。(2)治则: 涤痰清热。(3)方药: 如礞石滚痰汤加减。

二、气滞血瘀 (1)主证: 胸胁满闷,情绪不稳,抑郁或恼怒,可有运动兴奋或幻觉、妄想,妇女可见经期紊乱。脉弦数,舌质紫暗或有瘀斑。(2)治则: 活血化瘀。(3)方药: 如癫狂梦醒汤、桃核承气汤加减。

三、痰湿内阻 (1)主证: 身重懒动或木僵呆滞,可有思维散漫,或有幻觉、妄想。脉滑,舌体胖,苔白腻。(2)治则: 化痰开窍。(3)方药: 如温胆汤加减。

四、气血两虚 (1)主证: 思维贫乏,语无伦次,片断妄想,情感淡漠,意志减退,脉细弱无力。舌质淡,舌体胖润、少苔。(2)治则: 益气养血。(3)方药: 如八珍汤、补中益气汤加减。

五、脾肾阳虚 (1)主证: 行为退缩,生活懒散,畏寒肢冷,面色无华,脉沉细无力,舌质淡润,舌体胖或有齿痕,少苔。(2)治则: 温补脾肾。(3)方药: 如八味肾气丸、龟鹿二仙汤加减。

六、阴虚火旺 (1)主证: 不持久的语言运动兴奋,情绪不稳,紧张,恐惧焦虑,五心烦热。脉细数,舌红少苔或无苔。(2)治则: 滋阴降火。(3)方药: 如玉女煎、清营汤加减。

〔说明〕

1. 本“草案”是应1984年5月在成都举行的全国中西医结合精神病防治学术会议广大代表的要求,参考各地区多数单位目前临床采用的“辨证分型”拟定的,供同志们在临床中试用,以利于国内交流,不断提高精神分裂症辨证论治的水平。

2. 本“草案”仅列出精神分裂症辨证的主证,如遇有兼证者,则应根据患者具体情况随证加减。

3. 若遇有脉证不符时,根据多数同志的意见,可舍脉从证。

4. 如本“草案”不能包括的证型,不可牵强附会,可另分新型,并积累病例,供今后进一步修订“草案”时参考。

5. 本“草案”在试用过程中,请注意不断总结提高,以便在适当时候进行修订使之逐步完善。

(周正保整理)

A Clinical Study on Curative Effect of 529 Cases of Pneumonia in Children

Hu Jingxue (胡经学)

Midi Hospital of Panzhihua Metallurgy Mining Company in Dukou, Sichuan

319 out of 529 cases of pneumonia in children had been treated with traditional Chinese medicine from 1975 to 1978 with good results. The traditional Chinese medicine used was pneumonia mixture No 1, 2 and 3. In cases with persistent high fever mixture No 3 was used. If fever was accompanied with cough mixture No 1 was used. If fever had subsided yet rales still existed, the first choice was mixture No 2. All depended on the patient's condition. The mixtures might be used singly or in combination. In 1975, 143 cases were treated. They were divided by random sampling into two groups. One group consisting of 72 cases were treated with traditional Chinese medicine and the other group of 71 cases were treated with western medicine as control. The curative rates of these two groups were both above 98% and the number of days taken for the signs and symptoms to disappear was about the same. 277 cases were treated in 1976, of which 138 cases were treated with traditional Chinese medicine exclusively and 139 cases with traditional and western medicine combined as control. The curative rate was slightly higher in the latter group, without ineffective cases and the other aspects were the same, which indicated that in serious cases better results could be achieved by treating with TCM and WM combined. In 1978, 109 cases were diagnosed as virus pneumonia and treated with traditional Chinese medicine with curative rate of 80.7%. We found through practice that NBT (-), WBC < 15,000/cmm and ESR < 30mm/h could be used as referential criteria for the diagnosis of virus pneumonia. Finally, some proposals for increasing the effectiveness of treating pneumonia in children with traditional Chinese and western medicine combined were made.

(Original article on page 672)

A Study of Anticonvulsants Used for Controlling Induced Seizures During Treatment of Schizophrenia with Lactoni Coriariae

Hu Guangcai (胡光才), Liu Xiehe (刘协和), et al

Department of Psychiatry, Sichuan Medical College, Chengdu

Lactoni coriariae, an extract from Chinese herbs Coriariae parasiticus and Coriariae, has been used for the treatment of schizophrenia and its clinical effect proved. But this drug has epileptogenic side-effect, and fractures caused by induced seizures can be occasionally seen during the treatment.

In this study, anticonvulsants such as sodium dilantin or primidone were used for the control of induced seizures during treatment of schizophrenia with lactoni coriariae. Sodium dilantin 0.2 tid or primidone 0.5 tid was used as premedication 6-10 days before the coriariae therapy. In some cases, sodium dilantin 0.2 was administered intramuscularly as an extrapremedication prior to coriariae treatment. Results of this study showed that anticonvulsants used in the coriariae therapy could decrease the average occurrences of seizures from 1.98 to 0.72 per session, and the occurrences of non-seizure sessions in the total group of patients under treatment increased from 22 to 48.

Spitzer's "Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia" was used for diagnosis and selection of schizophrenic patients in this study. 90 schizophrenic patients were selected and randomly divided into 3 groups: convulsive group, anticonvulsive group and control (chlorpromazine) group. In these 3 groups, 27, 23 and 21 cases fulfilled the requirements of this study respectively. At the end of the study, in the convulsive group, 48.1% of the cases improved and 22.2% markedly improved; in the anticonvulsive group 56.5% of the cases improved and 30.4% markedly improved; in the control group, 66.7% of the cases improved and 52.4% markedly improved. The therapeutic effect in the anticonvulsive group was slightly higher than that in the convulsive group, but slightly lower than that in the control. The differences of therapeutic effect between these 3 groups were insignificant. These findings have shown that lactoni coriariae is effective in the treatment of schizophrenia, its epileptogenic effect could be significantly minimized by anticonvulsants, yet its clinical effect would not be lowered.

(Original article on page 675)