

• 临床报道 •

体外培育牛黄合并氟哌啶醇治疗精神分裂症的
随机双盲对照研究翁深宏¹ 王高华¹ 王晓萍¹ 肖卫东¹ 蔡红娇²

牛黄为名贵中药材,《本草纲目》记载,牛黄“益肝胆,定精神,除热,止惊痫,发狂谵语者可用”^[1]。精神分裂症从中医角度大多数观点认为属于癫狂症范畴^[2]。既往也有临床应用牛黄的复方制剂治疗精神分裂症,有一定疗效^[3-4]。

体外培育牛黄被证明具有与天然牛黄同等的药学特征^[5,6],并被国家药监局批准作为天然牛黄的替代品^[7],这使牛黄有可能大规模应用于临床治疗。本研究通过随机双盲对照设计,对体外培育牛黄辅助治疗精神分裂症的疗效与安全性进行评估,以期获得单味牛黄治疗精神分裂症的循证医学资料。

资料与方法

1 研究对象

1.1 入选标准 (1) 患者符合中国精神疾病诊断标准第3版(Chinese classification of mental disorders, CCMD-3)中精神分裂症的诊断标准^[8];

(2) 年龄16~65岁;(3) 简明精神病评定量表(brief psychiatric rating scale, BPRS)^[9]评分 ≥ 36 分。研究方案和知情同意书均由武汉大学人民医院伦理委员会批准。进入研究前患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 排除标准 (1) 怀孕或准备怀孕;(2) 合并严重的躯体疾病;(3) 窄角性青光眼;(4) 物质滥用或依赖(包括酒精);(5) 入组前4周服用过长效抗精神病药物;(6) 入组前系统服用氯氮平超过4周;(7) 有恶性症状群(neuroleptic malignant syndrome, NMS)史、严重锥体外系反应史;(8) 自杀倾向明显;(9) 有牛黄过敏史;(10) 入组前4周内参加过其他临床药物试验;(11) 入组前90天接受过电休克治疗。

1.3 脱落标准 (1) 治疗过程中BPRS评分较基线增加20%;(2) 患者出现不可耐受的不良反应;

(3) 患者撤回知情同意书。

1.4 一般资料 所有病例均为2006年12月—2008年6月武汉大学人民医院精神科住院患者,203例患者签署知情同意书;随机纳入200例患者,对符合入组标准的患者,根据1:1随机编码表按时间顺序随机分为两组,每组分别为100例患者;192例患者至少进行了1次随访,其中合并治疗组95例,氟哌啶醇组97例;最终186例患者完成6周观察,合并治疗组和氟哌啶醇组分别为93例,合并治疗组男66例,女27例,年龄(42.7 ± 11.2)岁,病程(4.3 ± 1.2)年;氟哌啶醇组男65例,女28例,年龄(42.1 ± 10.8)岁,病程(4.5 ± 1.4)年;两组上述3项及婚姻状态、民族构成、住院次数($\chi^2=1.55, P=0.77$)、家族史比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2 治疗方法 氟哌啶醇组每天口服氟哌啶醇

(2mg/片,上海福得瑞药业有限公司生产)2~16mg,及安慰剂胶囊1粒(其外观和牛黄胶囊一致,由武汉健民大鹏药业有限公司提供);合并治疗组每天口服氟哌啶醇(剂量同前)及牛黄胶囊(60mg/粒,武汉健民大鹏药业有限公司)60mg。两组疗程均为6周。氟哌啶醇片的剂量由负责治疗的医生在剂量范围内调整。

3 评价指标

3.1 疗效指标 阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评分^[10]。

3.2 安全性指标 记录所有不良事件报告,在入组前和研究结束后分别测量心电图及血液分析、生化分析。

4 统计学分析 疗效和不良反应的统计数据集为全分析集(full analysis set, FAS),即所有随机入组后至少完成随访1次患者的数据。脱落患者的数据以末次观察数据转接法(last observation carrying forward, LOCF)补齐。药物剂量的统计数据集为符合方案集(per protocol, PP),即完成所有随访的患者。

采用SPSS 11.5软件, PANSS量表评分以一般线性模型(general linear model, GLM)分析,一般资料、不良事件用 χ^2 检验,药物剂量用 t 检验,所有统计检

作者单位:1. 武汉大学人民医院精神科(武汉 430060);2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院

通讯作者:翁深宏, Tel: 027-88041911转82322, E-mail: wshcj@hotmail.com

验均为双侧检验, 显著水平取 0.05。

结 果

1 GLM 分析结果 (图 1) 两组 PANSS 评分有显著的时间效应 ($F=301.68, P<0.001$), 没有显著组别效应 ($F=2.67, P=0.10$), 组别和时间交互效应也无显著性 ($F=1.43, P=0.24$), 随着时间推移, 两组评分都呈递减。表明两组患者治疗 6 周后 PANSS 评分均较治疗前显著下降, 两组之间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

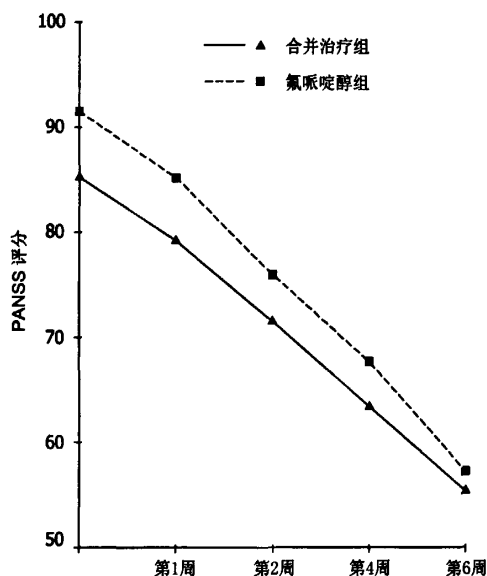


图1 PANSS评分的GLM分析结果

2 两组氟哌啶醇剂量 合并治疗组氟哌啶醇剂量为 (7.73 ± 3.33) mg/d, 显著小于氟哌啶醇组 (8.82 ± 3.95) mg/d, $t=2.05, P=0.04$ 。

3 不良反应 合并治疗组锥体外系反应为 21.1% (20/95), 无心动过速发生; 而氟哌啶醇组分别为 33.0% (32/97)、7.2% (7/97), 两组比较差异均有统计学意义 ($P=0.04, P=0.01$), 合并治疗组均低于氟哌啶醇组。其余不良事件 (口干、便秘、嗜睡、恶心、头痛、体重增加、多汗、食欲降低) 发生率两组比较差异无统计学意义。两组治疗前后心电图、血尿分析及生化分析比较差异均无统计学意义。

讨 论

既往用牛黄治疗精神分裂症的报道中使用的均为牛黄的复方制剂, 牛黄的用量折算为 18 mg/d^[3, 4]。体外培育牛黄未见治疗精神分裂症的报道, 有治疗流行性乙型脑炎和中风的临床研究报道, 其中流行性乙型脑炎研究

使用的是体外培育牛黄单药^[11], 中风研究使用的是体外培育牛黄替代天然牛黄制成的安宫牛黄丸^[12]。上述 2 个研究折算体外人工牛黄的最大使用剂量儿童是 240 mg/d, 成人是 600 mg/d。因此本研究设计时假定人工牛黄的剂量范围为 18~600 mg/d。本研究是首次使用体外培育牛黄单药辅助治疗精神分裂症, 药物剂量的选择倾向保守, 体外培育牛黄胶囊的规格为 60 mg/粒, 每天 1 粒已经在假定的剂量范围内, 因此本研究选择了 60 mg/d 的治疗剂量, 既保证安全性, 也兼顾了有效性。

本研究结果显示, 60 mg/d 剂量的牛黄辅助氟哌啶醇治疗精神分裂症, 能在保持疗效的情况下显著减少氟哌啶醇的用量, 同时降低了药物治疗过程中的锥体外系反应和心动过速的发生率。氟哌啶醇的不良反应中, 锥体外系反应和心动过速是较常见的不良反应, 这两种不良反应的发生率降低可能与氟哌啶醇的剂量减少有关。另外, 在保持疗效的情况下减少氟哌啶醇用量, 提示牛黄可能具有增强氟哌啶醇治疗精神分裂症的疗效或者其单独应用具有治疗精神分裂症的疗效, 需要今后进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 李经纬, 李振吉主编. 本草纲目校注 [M]. 辽宁: 辽海出版社, 2001: 1637—1638.
Li JW, Li ZJ, editors. Check and annotation of "Compendium of Materia Medica" [M]. Liaoning: Liaohai Press, 2001: 1637—1638.
- [2] 张登本主编. 中医神经精神病学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1999: 272.
Zhang DB, editor. Neuropathy and psychosis of Chinese medicine [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 1999: 272.
- [3] 郝宝丽, 邱慧敏. 奎硫平联合牛黄宁宫片治疗精神分裂症比较分析 [J]. 临床心身疾病杂志, 2005, 11 (4): 317—318.
Hao BL, Qiu HM. Comparative analyses of quetiapine combined with Niu Huang Ning Gong Tablet in schizophrenia [J]. J Clin Psychosom Dis, 2005, 11 (4): 317—318.
- [4] 张玉麟, 王义方, 杜江, 等. 美罗牛黄宁宫片合并利培酮维持治疗精神分裂症的疗效 [J]. 上海精神医学, 2006, 18 (1): 33—35.
Zhang YL, Wang YF, Du J, et al. Meiluo Niu Huang Ning Gong Tablet combined with risperidone in the treatment of schizophrenia [J]. Shanghai Arch Psychiatry, 2006, 18 (1): 33—35.
- [5] 蔡红娇, 裴法祖, 刘仁则. 体外培育牛黄的药学研究 [J]. 中国天然药物, 2004, 2 (6): 335—338.
Cai HJ, Qiu FZ, Liu RZ. Studies on the pharmacy of *in vitro* cultivated *Calculus Bovis* [J]. Chin J Nat Med, 2004, 2 (6): 335—338.
- [6] 丁岗, 盛龙生, 李明慧, 等. 体外培育牛黄与天然牛黄指纹图谱的比较研究 [J]. 中国天然药物, 2004, 2 (5): 309—312.

- Ding G, Sheng LS, Li MH, et al. Comparative study on fingerprints of cultured and natural *Calculus Bovis*[J]. Chin J Nat Med, 2004, 2 (5): 309-312.
- [7] 关于牛黄及其代用品使用问题的通知. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0055/10163.html>.
Notice on the usage of *Calculus Bovis* and its substitutes. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0055/10163.html>.
- [8] 中华医学会精神科分会编. 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 第3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 75-78.
Chinese Psychiatry Society, Chinese Medical Association. Chinese classification of mental disorder[M]. 3rd ed. Jinan: Shandong Science and Technology Press, 2001: 75-78.
- [9] Hafkenscheid A. Psychometric evaluation of a standardized and expanded Brief Psychiatric Rating Scale[J]. Acta Psychiatr Scand, 1991, 84 (3): 294-300.
- [10] Santor DA, Ascher-Svanum H, Lindenmayer JP, et al. Item response analysis of the Positive and Negative Syndrome Scale. BMC Psychiatry, 2007, 7: 66.
- [11] 蔡红娇, 汪世元, 张渝候, 等. 体外培育牛黄治疗流行性乙型脑炎的临床研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2003, 32 (6): 604-606.
Cai HJ, Wang SY, Zhang YH, et al. *In vitro* cultured *Calculus Bovis* in the treatment of epidemic encephalitis B[J]. Huazhong Univ Sci Tech (Health Sci), 2003, 32 (6): 604-606.
- [12] 蔡红娇, 张晓琴, 涂晋文, 等. 体外培育牛黄与天然牛黄的2种安宫牛黄丸治疗中风疗效与安全性比较研究[J]. 中医药临床杂志, 2004, 16 (5): 417-419.
Cai HJ, Zhang XQ, Tu JW, et al. Comparative study of the efficacy and safety of Angong Niuhuang Boluses Containing *In vitro* cultured *Calculus Bovis* or natural *Calculus Bovis* in treating the stroke[J]. Chin J Tradit Chin Med, 2004, 16 (5): 417-419.
- (收稿: 2010-01-13 修回: 2010-08-02)

中药内服外洗治疗扁平疣的临床疗效及与白细胞介素-18、 白细胞介素-10的相关性研究

张春敏¹ 王荣梅² 庞力³ 张春红¹ 魏国¹

扁平疣为皮肤科常见病, 好发于面部及双手背部, 往往因无痛痒被患者忽视, 直至皮损增多, 广泛播散, 才被引起重视。本研究用自拟平疣汤内服联合消疣煎外洗治疗不同证型扁平疣, 获得了良好的临床疗效, 并对其中35例患者的细胞因子做了相关性分析, 现报告如下。

资料与方法

1 临床资料 130例均为山东大学第二医院皮肤科2005年6月—2008年12月门诊患者, 符合扁平疣的诊断标准^[1]。根据患者就诊顺序及个人意愿分为治疗组80例及对照组50例。治疗组男35例, 女45例; 年龄19~52岁, 平均34.5岁; 皮损分布于面部者56例, 面部、双手背及前臂者24例; 病程3个月~9年, 平均24.6个月。对照组男21例, 女29例; 年龄21~55岁, 平均36.2岁; 皮损分布于面部者31例, 面部、双手背及前臂者19例; 病程2个月~10年, 平均23.2个月; 两组患者年龄、病程、分布及皮损特点比较差异无统计学意义。根据扁平

疣患者的全身及局部症状, 四诊合参, 将治疗组分为风热搏肤型(50例)和毒聚瘀结型(30例)。风热搏肤型表现为颜面、手背等处散在或密集分布红褐色或淡红色扁平丘疹, 发展较快, 或兼微痒, 表面少许脱屑, 病程在2年之内; 毒聚瘀结型表现为颜面、手背等处灰色或暗褐色扁平丘疹, 表面光滑, 触之坚实, 病程在2年以上。健康志愿者选自本院健康管理中心的健康查体者15名, 其年龄与扁平疣患者比较差异无统计学意义。

2 治疗方法 治疗组采用自拟平疣汤口服联合消疣煎外洗治疗, 对照组单纯采用平疣汤口服治疗。平疣汤中药组方为马齿苋30 g 板蓝根30 g 大青叶15 g 紫草15 g 生薏苡仁30 g 生牡蛎30 g 当归15 g 红花9 g 黄芪21 g 白芷9 g, 加水1 500 mL, 将药物浸泡30 min后, 用武火煮沸, 然后用文火煮20 min, 如此煎煮2遍取药液500 mL, 分早晚2次服用, 每日1剂, 1个月为1个疗程。消疣煎组方为马齿苋30 g 板蓝根30 g 土茯苓30 g 香附30 g 木贼草30 g 白藓皮30 g 乌梅30 g 明矾20 g, 加水2 000 mL, 用武火煮沸, 然后用文火煮40 min, 煎出药液1 000 mL, 外洗患处。外洗时, 先用药液反复擦洗, 至皮损处发红时, 再持续热敷, 以便于药物吸收。每日2次, 每次30 min, 每2日1剂, 1个月为1个疗程。

3 检测方法 对治疗组35例患者(风热搏肤型20例, 毒聚瘀结型15例)及健康志愿者15名抽取外周静

基金项目: 山东中医药管理局资助项目(No. 2005-041)

作者单位: 1. 山东大学第二医院皮肤科(济南 25033); 2. 山东大学第二医院药剂科; 3. 山东大学第二医院检验科

通讯作者: 王荣梅, Tel: 0531-85875326, E-mail: wangrongmei001@163.com