

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.18.013

银杏叶胶囊联合阿立哌唑对精神分裂症患者认知功能的影响

李新纯¹, 李庆², 王超英¹, 刘学军^{1*}, 赵小雄¹

(1. 湖南省脑科医院, 湖南省长沙市芙蓉中路三段 427 号, 410007; 2. 湖南省中医院)

摘要 目的 探讨银杏叶胶囊联合阿立哌唑治疗精神分裂症的临床疗效。方法 121 例精神分裂症患者随机分为观察组和对照组各 62 例, 对照组给予阿立哌唑口崩片, 第 1~4 天每次 5 mg, 每日 2 次, 从第 5 天开始每次 10 mg, 每日 2 次。观察组在对照组的基础上联合使用银杏叶胶囊每次 0.25 g, 每日 3 次。两组均治疗 12 周。治疗前和治疗 4、8、12 周末进行 PANSS 量表、威斯康星卡片分类测验 (WCST)、听觉注意测验 (AAT) 评分, 并评价临床疗效。结果 观察组总有效率为 88.52%, 对照组总有效率 81.67%, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组 PANSS 量表评分比较差异无统计学意义 ($P_{处理} > 0.05$)。治疗 8 周后, 观察组 WCST 及 AAT 各项评分均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$), 而对照组患者仅 WCST 评分之总测验次数、持续错误数、随机错误数及 ATT 评分之正确总数及遗漏数明显改善 ($P < 0.05$), 且观察组 WCST 评分之完成分类数及 ATT 评分之遗漏数优于对照组 ($P < 0.05$); 治疗 12 周两组 WCST、AAT 各项评分均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$), 且观察组 WCST 评分之总测验次数、随机错误数、完成分类数及 ATT 评分之正确总数、错误数及遗漏数均明显优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 银杏叶胶囊联合阿立哌唑治疗精神分裂症疗效可靠, 能改善患者认知功能。

关键词 精神分裂症; 银杏叶胶囊; 阿立哌唑; 认知功能

精神分裂症是一种高发病率与高致残率的疾病, 名列全球 20 大残疾原因之首^[1]。多项研究表明, 认知损害为精神分裂症患者的核心症状之一^[2-3], 不仅导致患者不能正常学习、工作、生活, 无法回归社会, 也是精神分裂症长期功能转归的重要预测因素^[4]。西药改善认知功能疗效有限^[5]。银杏叶提取物预防和治疗神经退行性疾病如轻度认知功能障碍与阿尔茨海默病, 具有改善认知功能及神经保护作用^[6]。本研究旨在观察中药银杏叶胶囊联合阿立哌唑对精神分裂症患者认知功能的影响。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照《美国精神疾病诊断与统计手册 (DSM-IV)》^[7] 精神分裂症的诊断标准。

1.2 纳入标准

符合 DSM-IV 精神分裂症的诊断标准; 年龄 18~

65 岁; 无冲动攻击、自伤自杀行为且个人生活可以自理者; 无严重的或不稳定躯体疾病, 且经检查表明躯体健康; 患者家属或监护人、代理人了解本研究的内容, 并签署书面知情同意书。

1.3 排除标准

分裂情感性精神病; 严重肝、肾功能不全, 失代偿肺功能不全或合并其他各系统严重疾病者 (丙氨酸氨基转移酶, 门冬氨酸氨基转移酶大于正常值 1 倍者); 有药源性恶性综合征病史或类似的脑病综合征病史者; 目前和既往有脑器质性精神障碍、神经系统疾病以及影响认知的其他躯体疾病; 近 3 个月内服用过可卡因、苯丙胺类、类阿片或致幻剂者; 入组前接受过长效抗精神病药物, 且末次给药时间未超过 2 个月者; 妊娠、哺乳期妇女; 在筛选前 2 个月内患者参加过其他临床研究者。

1.4 脱落标准

不良反应不能耐受或疗效不满意 (治疗 2 周以上者纳入疗效统计) 而退出试验者; 病情变化不能继续用药者。

* 通讯作者: xjliucn@VIP.sina.com

1.5 剔除标准

与药物无关而终止试验者,包括违反试验方案,自动退出,失访以及服药依从性差(连续3天未服药者)。

1.6 一般资料

选择湖南省脑科医院 2013 年 1 月至 2015 年 8 月门诊及住院的精神分裂症患者 124 例,按随机数字表法分为观察组和对照组各 62 例。观察组治疗期间有 1 例失访剔除,实际完成试验 61 例,其中男 32 例,女 29 例;平均年龄 (35.0 ± 11.5) 岁;平均病程 (9.5 ± 1.6) 年。对照组中有 1 例自动退出,1 例未按要求服药,均剔除,实际完成试验 60 例,其中男 29,女 31;平均年龄 (36.0 ± 12.2) 岁;平均病程 (8.9 ± 1.9) 年。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组口服阿立哌唑口崩片(5 mg/片,成都康弘制药生产,批号:121101),第 1~4 天每次 5 mg,每日 2 次,从第 5 天开始每次 10 mg,每日 2 次。

观察组在对照组基础上口服银杏叶胶囊(0.25 g/粒,湖南汉森制药生产,批号:121201),每次 0.25 g,每日 3 次。

两组疗程均为 12 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 PANSS 量表^[8]

该量表共 30 项,采用 1~7 级评分,得分越高说明症状越重。用于评定不同类型精神分裂症症状的严重程度。

2.2.2 威斯康星卡片分类测验(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)^[9] 包括正确反应数、持续错误数、随机错误数、完成分类数,主要反映额叶的执行功能,用于测定患者的分类、概念形成、选择性记忆和认知转移的能力。

2.2.3 听觉注意测验(auditory attention test, AAT)^[10] 受试者在安静的环境下,听录音机播放的 300 个英文字母录音,让受试者辨别 30 个“A”字母,阅读速度为每秒钟 1 个字母。分析指标为正

确个数、遗漏个数和错误个数。该测验用来测查持久注意,主要用来评定左颞叶功能。

治疗前和治疗 4、8、12 周末进行两组 PANSS 量表、WCST、AAT 评分,由两名经过一致性培训心理科医生对研究对象在独立心理测量室采用盲法测量,测试完毕,当场收回问卷,其中 PANSS 评定需参考家属与看护者或知情者意见评定,测试中途允许受试者根据情况休息 1 或 2 次,每次 5 分钟,防止患者疲劳影响测量结果。

2.3 疗效判定标准

参照文献^[11]制定,治疗前后 PANSS 减分率 $\geq 75\%$ 为基本痊愈, $50\% \leq$ PANSS 减分率 $< 75\%$ 为显效, $25\% \leq$ PANSS 减分率 $< 50\%$ 为有效, PANSS 减分率 $< 25\%$ 为无效。PANSS 减分率 = (PANSS 基线 - PANSS 访视点) $\div$ (PANSS 基线 - 30) $\times 100\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,非正态分布资料经对数转换为正态分布资料后,用几何均数进行描述,组间比较采用 t 检验或重复测量资料的方差分析,计数资料用率进行描述,组间比较采用 χ^2 检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 PANSS 量表评分比较

表 1 示,经重复测量资料的方差分析结果显示,两组 PANSS 量表评分比较差异无统计学意义 ($P_{\text{处理}} > 0.05$),两组不同时间点患者 PANSS 量表评分比较差异均有统计学意义 ($P_{\text{时间}} < 0.05$)。

表 1 两组精神分裂症患者治疗前后 PANSS 量表评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
观察组	61	82.6 $\pm$ 18.9	58.9 $\pm$ 11.6	55.6 $\pm$ 11.2	50.3 $\pm$ 8.6
对照组	60	83.8 $\pm$ 18.7	60.3 $\pm$ 12.5	57.5 $\pm$ 12.6	51.8 $\pm$ 9.9

3.2 两组患者临床疗效比较

表 2 示,治疗后观察组愈显率为 52.46%,总有效率为 88.52%,对照组愈显率为 48.33%,总有效率为 81.67%。两组愈显率和有效率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组精神分裂症患者临床疗效比较 例 (%)

组别	例数	基本痊愈	显效	有效	无效	愈显	总有效
观察组	61	14 (22.95)	18 (29.5)	22 (36.07)	7 (11.48)	32 (52.46)	54 (88.52)
对照组	60	10 (16.67)	19 (31.67)	20 (33.33)	11 (18.33)	29 (48.33)	49 (81.67)

表 3 两组精神分裂症患者治疗前后 WSCT 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	总测验次数	正确反应数	持续错误数	随机错误数	完成分类数
观察组	治疗前	61	88.2 ± 21.6	24.6 ± 9.8	26.8 ± 13.0	34.9 ± 12.9	2.0 ± 1.6
	治疗 4 周	61	70.5 ± 22.6*	25.1 ± 9.9	26.1 ± 12.8	33.8 ± 12.6	2.7 ± 1.5
	治疗 8 周	61	66.8 ± 20.1*	26.5 ± 9.1*	24.9 ± 13.1*	32.1 ± 12.7*	3.8 ± 1.7* [△]
	治疗 12 周	61	60.3 ± 20.2* [△]	28.0 ± 9.7*	22.7 ± 12.5*	26.2 ± 11.1* [△]	4.7 ± 1.6* [△]
对照组	治疗前	60	88.6 ± 20.8	24.1 ± 9.7	26.9 ± 12.8	33.8 ± 13.6	2.2 ± 1.8
	治疗 4 周	60	72.7 ± 21.9*	24.2 ± 9.4	26.3 ± 13.1	33.1 ± 13.2	2.5 ± 1.7
	治疗 8 周	60	68.9 ± 21.3*	24.8 ± 9.6	25.0 ± 13.0*	32.2 ± 12.4*	2.9 ± 1.8
	治疗 12 周	60	66.9 ± 16.1*	26.9 ± 9.9*	23.1 ± 12.8*	31.5 ± 12.3*	3.5 ± 1.9*

注: WSCT, 威斯康星卡片分类测验; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同时时间点比较, $\Delta P < 0.05$

3.3 两组患者治疗前后 WSCT 评分比较

表 3 示, 治疗前两组 WSCT 各项评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 8 周后, 观察组 WSCT 各项评分均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$), 而对照组患者仅总测验次数、持续错误数、随机错误数明显改善 ($P < 0.05$), 且观察组完成分类数明显高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗 12 周两组 WSCT 各项评分均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$), 且观察组 WSCT 中总测验次数、随机错误数、完成分类数均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后 AAT 评分比较

表 4 示, 治疗前两组 AAT 评分各项指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 8 周观察组 AAT 评分各项指标均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$), 而对照组仅正确总数和遗漏数较治疗前明显改善 ($P < 0.05$), 且观察组遗漏数明显少于对照组 ($P < 0.05$); 治疗 12 周两组 AAT 各指标均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$), 两组间正确总数、错误数、遗漏数比较均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 4 两组精神分裂症患者治疗前后 AAT 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	正确总数	错误数	遗漏数
观察组	治疗前	61	22.6 ± 4.8	3.0 ± 2.1	5.9 ± 3.8
	治疗 4 周	61	24.6 ± 4.9*	2.1 ± 2.3	3.2 ± 3.9*
	治疗 8 周	61	25.3 ± 4.7*	1.9 ± 1.8*	2.5 ± 4.0* [△]
	治疗 12 周	61	27.8 ± 3.6* [△]	1.2 ± 1.4* [△]	1.4 ± 3.6* [△]
对照组	治疗前	60	23.8 ± 4.2	2.9 ± 2.6	5.7 ± 4.6
	治疗 4 周	60	24.1 ± 4.6	2.3 ± 2.4	4.5 ± 3.8*
	治疗 8 周	60	24.9 ± 5.0*	2.0 ± 2.0	4.3 ± 4.1*
	治疗 12 周	60	25.1 ± 4.5*	1.9 ± 1.8*	2.6 ± 4.0*

注: AAT, 听觉注意测验; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同时时间比较, $\Delta P < 0.05$

4 讨论

精神分裂症属于中医“癫狂”范畴, 癫狂病机总由阴阳失于平衡或脏腑功能失调, 产生气滞、

痰结、火郁、血瘀, 本病的病理因素主要是痰、气、火、瘀, 在气郁基础上化火或生痰, 日久致瘀, 最终蒙蔽心窍或扰乱神明, 从而引发神志异常之癫狂^[2]。因此, 调整脏腑阴阳为其基本治疗原则, 常用理气解郁、化痰通窍、豁痰泻火等法。

银杏叶为银杏科植物银杏 (*Ginkgo biloba* L.) 的干燥叶, 中医认为其味甘、苦、涩, 性平, 归心、肺经, 具有理气化痰、活血化瘀、化浊通络的作用^[3]。动物实验提示, 银杏叶提取物能有效抑制生成氧自由基, 清除自由基, 减少脂质过氧化, 减轻缺血再灌注损伤后试验大鼠的脑水肿, 具有脑保护作用^[4-13]; 杨尊彝^[4]研究显示, 银杏叶提取物能清除机体自由基, 稳定细胞膜, 使脑血流量增加, 使缺血组织对氧和葡萄糖的利用增加, 从而改善脑细胞代谢, 提高神经细胞记忆功能; 唐伟等^[7]研究显示, 银杏叶提取物能改善因氧自由基异常代谢而引起的额颞叶功能低下, 从而改善认知功能。

本研究结果显示, 两组均能改善患者临床疗效及认知功能, 且观察组 WSCT 评分中总测验次数、随机错误数、完成分类数及 AAT 评分中正确总数、错误数、遗漏数均优于对照组, 提示银杏叶胶囊合并阿立哌唑组能改善患者注意力及执行力, 提高患者认知功能, 且优于阿立哌唑单用。

参考文献

- [1] VOS T, FLAXMAN AD, NAGHAVI M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990 – 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2163–2196.
- [2] JOHNSON I, BEN AO, KEBIR O. Evaluation of correlations between cognitive performances and clinical dimensions of schizophrenia [J]. Tunis Med, 2009, 87(10): 664–669.
- [3] MATSUI M, ARAI H, YONEZAWA M, et al. The effects of cognitive rehabilitation on social knowledge in patients with

- schizophrenia [J]. Appl Neuropsychol, 2009, 16(3): 158-164.
- [4] GOLD JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia [J]. Schizophrenia Res, 2004, 72(1): 21-28.
- [5] KEEFE RS, EESLEY CE, POE M. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia [J]. Biol Psychiatry, 2005, 57(6): 688-691.
- [6] DEKOSKY ST, FITZPATRICK A, IVES DG. The Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) study: design and baseline data of a randomized trial of Ginkgo biloba extract in prevention of dementia [J]. Contemp Clin Trials, 2006, 27(3): 238-253.
- [7] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV) [M]. 4th. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994: 16-17.
- [8] KAY SR, FISZBEIN A, OPLER LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia [J]. Schizophr Bull, 1987, 13(2): 261-276.
- [9] GREVE KW. The WCST-64: a standardized short-form of the Wisconsin Card Sorting Test [J]. Clin Neuropsychol, 2001, 15(2): 228-234.
- [10] 陈晓岗, 陈志坚. 心理软件开发与运用 [M]. 长沙: 中南大学出版社, 2011: 85.
- [1] LEUCHT S, DAVIS JM, ENGEL RR, et al. Definitions of response and remission in schizophrenia: recommendations for their use and their presentation [J]. Acta Psychiatr Scand Suppl, 2009 (438): 7-14. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01308.x.
- [2] 吴勉华, 王新月. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 165.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·一部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 297, 1081.
- [4] 李年生, 范若皓, 何莉梅, 等. 银杏叶提取物 EGB761 对高脂血症大鼠血管内皮功能的影响 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(16): 1545-1548.
- [5] ZHANG C, ZU J, SHI H. The effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on hepatic sinusoidal endothelial cells and hepatic microcirculation in CCl4 rats [J]. Am J Chin Med, 2004, 32(1): 21-31.
- [6] 杨尊彝. 舒血宁联合脑复康治疗血管性痴呆认知功能障碍疗效观察 [J]. 山东医药, 2010, 50(29): 99-100.
- [7] 唐伟, 章飞雪, 温娜, 等. 银杏叶提取物对改善首发精神分裂症患者神经认知功能的研究 [J]. 浙江医学, 2013, 35(8): 678-680.

Effects of *Ginkgo Leaf Capsules* (银杏叶胶囊) Combined with Aripiprazole on Cognitive Function of Patients with Schizophrenia

LI Xinchun¹, LI Qing², WANG Chaoying¹, LIU Xuejun¹, ZHAO Xiaoxiong¹

(1. Brain Hospital of Hunan Province, Changsha, 410007; 2. Hunan Province Hospital of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To explore the curative effects of *Ginkgo Leaf Capsules* (银杏叶胶囊) combined with aripiprazole in the treatment of schizophrenia. **Methods** One hundred and twenty-one patients with schizophrenia were randomly divided into an observation group and a control group, with 62 cases in each. Both groups were given aripiprazole orally disintegrating tablet, 5 mg each time, twice per day from the first to the fourth day, and 10 mg each time, twice every day from the fifth day. The observation group was added with *Ginkgo Leaf Capsules*, 0.25 g each time, three times per day. The two groups were both treated for 12 weeks. Evaluation was conducted with PANSS scale, Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and auditory attention test (ATT) scale before treatment and on the 4th, 8th, and 12th weekends after treatment, and the clinical curative effects were also evaluated. **Results** The total effective rate was 88.52% in the observation group while 81.67% in the control group, with no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in grading in PANSS scale between the two groups ($P > 0.05$). After 8-weeks treatment, all scales of WCST and AAT in the observation group improved remarkably compared with that before treatment ($P < 0.05$); But in the control group, only total trials, persistent errors and random errors in WCST scale, total correct number and missing number in the ATT scale remarkably improved ($P < 0.05$); The complete classification number in WCST scale and missing number in the ATT scale in the observation group were both superior to that in the control group ($P < 0.05$). After being treated for 12 weeks, all types of grading in WCST and AAT in both groups improved remarkably compared with that before treatment ($P < 0.05$). Total trials, random errors and complete classification number in WCST scale, and total correct number, error number and missing number in ATT scale in the observation group were all remarkably superior to that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Ginkgo Leaf Capsules* combined with aripiprazole has reliable effects in the treatment of schizophrenia, and could improve cognitive function of patients.

Keywords schizophrenia; *Ginkgo Leaf Capsules*; aripiprazole; cognitive function

(收稿日期: 2015-12-10; 修回日期: 2016-05-25)

编辑: 王利芬