

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.17.014

文章编号: 1005-8982 (2020) 17-0072-05

## 齐拉西酮联合改良电休克治疗首发精神分裂症患者的疗效及对血清 p-mTOR 和 IL-18 水平的影响

成加林, 牛军涛, 何杰, 陈财德, 周碧海, 许晴丽

(十堰市中西医结合医院 精神科, 湖北 十堰 442000)

**摘要:** **目的** 探讨齐拉西酮联合改良电休克治疗首发精神分裂症患者疗效及对血清磷酸化雷帕霉素靶蛋白 (p-mTOR) 和白细胞介素-18 (IL-18) 水平的影响。**方法** 选取2017年10月—2018年12月十堰市中西医结合医院精神科初次诊断为精神分裂症的患者100例。随机分为对照组(采用齐拉西酮治疗)和观察组(采用齐拉西酮联合改良电休克治疗), 每组50例。观察两组疗效和并发症, 比较治疗前后血清 p-mTOR、IL-18 水平。**结果** 两组治疗有效率比较, 观察组高于对照组 (96.00% VS 80.00%,  $P < 0.05$ ); 两组治疗前后阳性与阴性症状量表 (PANSS) 阳性症状、阴性症状、一般精神病理症状、PANSS 总分、临床疗效总评量表 (CGI) 评分比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组治疗后血清 p-mTOR、IL-18 水平下降 ( $P < 0.05$ ), 观察组治疗后血清 p-mTOR、IL-18 水平低于对照组 [(2.18 ± 12.56) VS (3.36 ± 1.23)、(162.13 ± 20.84) pg/ml VS (211.89 ± 25.21) pg/ml,  $P < 0.05$ ], 观察组不良反应率低于对照组 (4.00% VS 20.00%,  $P < 0.05$ )。**结论** 齐拉西酮联合改良电休克治疗首发精神分裂症疗效可靠, 可降低血清 p-mTOR、IL-18 水平, 不良反应少, 效果优于单独接受齐拉西酮治疗。

**关键词:** 精神分裂症; 齐拉西酮; 改良电休克治疗; p-mTOR; IL-18

**中图分类号:** R749.3

**文献标识码:** A

## Efficacy of ziprasidone combined with modified electroconvulsive therapy for first-episode schizophrenia and its effect on serum levels of p-mTOR and IL-18

Jia-lin Cheng, Jun-tao Niu, Jie He, Cai-de Chen, Bi-hai Zhou, Qing-li Xu

(Department of Psychiatry, Shiyan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of ziprasidone combined with modified electroconvulsive therapy on first-episode schizophrenia and its effect on serum phosphorylated rapamycin target protein (p-mTOR) and interleukin-18 (IL-18). **Methods** Totally 100 patients with first diagnosed schizophrenia were randomly divided into two groups. The control group (50 cases) received ziprasidone, while the observation group (50 cases) received ziprasidone combined with modified electroconvulsive therapy. The curative effect and complications of the two groups were observed. The changes of serum p-mTOR and IL-18 before and after treatment and the differences between the two groups were observed. **Results** There was significant difference in the effective rate between the two groups (96.00% VS 80.00%,  $P < 0.05$ ), and the effective rate of the observation group was higher than that

收稿日期: 2020-02-04

[通信作者] 许晴丽, E-mail: 51486654@qq.com; Tel: 13477291117

of the control group. There were significant differences in the positive symptoms, negative symptoms, general psychopathology, total scores of PANSS and CGI scores between the two groups after treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum p-mTOR and IL-18 decreased significantly in both groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum p-mTOR and IL-18 in the observation group were lower than those in the control group [(2.18 ± 12.56) VS (3.36 ± 1.23), (162.13 ± 20.84) pg/ml VS (201.89 ± 25.21) pg/ml,  $P < 0.05$ ]. The adverse reaction rate in the observation group was lower than that in the control group (4.00% VS 20.00%,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ziprasidone combined with modified electroconvulsive therapy in the treatment of first-episode schizophrenia is reliable, and can reduce the serum levels of p-mTOR and IL-18, with fewer adverse reactions. The effect is better than Ziprasidone only.

**Keywords:** schizophrenia; ziprasidone; electroconvulsive therapy, modified; p-mTOR; interleukin-18

精神分裂症终生患病率约 1%, 其中 10% 有自杀现象, 部分出现疾病衰退及慢性化。精神分裂症患者存在哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 活性异常, mTOR 激活后可影响神经网络, 参与神经元免疫反应和抗炎效应<sup>[1]</sup>。药物治疗是目前精神分裂症主要治疗方式, 可控制急性症状。但是药物治疗可影响脂质代谢, 导致肥胖、高血压、高血糖等并发症。齐拉西酮治疗精神分裂症具有较好效果, 对精神分裂症患者体重和糖脂代谢影响小, 目前针对齐拉西酮对首发精神分裂症患者疗效和代谢的研究均较少<sup>[2]</sup>。改良电休克配合肌松药或静脉麻醉可以减轻患者恐惧, 较传统电抽搐治疗并发症少<sup>[3-4]</sup>。本研究拟探讨齐拉西酮联合改良电休克治疗首发精神分裂症的临床疗效, 分析其对血清磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphorylated mammalian target of rapamycin, p-mTOR) 和白细胞介素-18 (Interleukin-18, IL-18) 的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 10 月—2018 年 12 月十堰市中西医结合医院收治的精神分裂症患者 100 例作为研究对象。按照随机数字表法将患者分为两组, 每组 50 例。观察组: 男性 29 例, 女性 21 例; 年龄 31 ~ 52 岁, 平均 (39.51 ± 6.72) 岁; 阳性与阴性症状量表 (PANSS) 总分 65 ~ 73 分, 平均 (69.12 ± 7.51) 分。对照组: 男性 27 例, 女性 23 例; 年龄 29 ~ 55 岁, 平均 (40.12 ± 6.73) 岁; PANSS 总分 60 ~ 75 分, 平均 (68.35 ± 7.83) 分; 两组患者基线资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究经医院医学伦理会批准, 患者签署知情同意书。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准: ①符合美国《精神障碍诊断与统计手册 (第 5 版)》(DSM-V)<sup>[5]</sup> 中精神分裂症诊断标准;

② PANSS 总分 >60 分<sup>[6]</sup>; ③首次诊断精神分裂症, 未接受药物、电休克治疗。排除标准: ①合并严重心脑血管疾病、肝肾功能不全; ②近期接受药物或电休克治疗; ③妊娠或哺乳期患者。

### 1.3 方法

对照组仅接受口服齐拉西酮 (江苏恩华药业股份有限公司, 国药准字: H20061142) 治疗, 起始剂量为 40 mg/d, 逐渐增加至 80 ~ 160 mg/d, 服用 4 周后观察疗效。观察组在口服齐拉西酮基础上加用改良电休克治疗。改良电休克治疗方法: 治疗前静脉注射 0.25 ~ 1.00 mg 阿托品, 1.5 ~ 2.5 mg/kg 丙泊酚, 观察眼球固定、睫毛反应消失, 给予面罩纯氧吸入, 静脉注射 0.6 ~ 1.0 mg/kg 氯化琥珀胆碱保持全身肌松。醒脉通 IV 电痉挛治疗仪 (美国 Somatics 公司), 双侧电极治疗, 3 次/周, 8 ~ 12 次为 1 个疗程, 治疗 4 个疗程。

### 1.4 观察指标

①疗效: 治疗前后采用 PANSS 减分率评定疗效, PANSS 减分率 = (治疗前 PANSS 总分 - 治疗后 PANSS 总分) / (治疗前 PANSS 总分 - 30) × 100%。痊愈: PANSS 减分率 ≥ 75%; 显效: PANSS 减分率为 50% ~ <75%; 有效: PANSS 减分率为 25% ~ <50%; 无效: PANSS 减分率 <25%<sup>[3]</sup>。②观察两组患者治疗前后的 PANSS 总分、临床疗效总评量表 (CGI) 评分的差异。PANSS 含有阳性症状、阴性症状及一般精神病理症状 3 部分, 分数越高提示越严重。③治疗前后采集静脉血 3 ~ 5 ml, 室温静置 1 h, 1 500 r/min 离心 30 min, 取上清液, 酶联免疫吸附试验检测血清 p-mTOR、IL-18 水平。④观察两组治疗前后并发症发生情况。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件, 经 Kolmogorov-Smirnov 法检验符合正态分布, 计量资料

以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用  $t$  检验; 计数资料以例 (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效

观察组治疗总有效率与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.057, P=0.021$ ), 观察组高于对照组。见表 1。

### 2.2 两组治疗前、后 PANSS 评分比较

两组治疗前、后 PANSS 阳性症状、阴性症状、一般精神病理症状、PANSS 总分、CGI 评分比较, 差异有

统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 治疗后两组上述指标下降; 两组治疗后阴性症状比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其余指标比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组治疗前、后血清 p-mTOR、IL-18 水平比较

两组治疗前、后血清 p-mTOR、IL-18 水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 治疗后较治疗前均下降; 两组治疗后血清 p-mTOR、IL-18 水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 观察组低于对照组。见表 3。

### 2.4 不良反应率比较

两组不良反应率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.061, P=0.014$ ), 观察组低于对照组。见表 4。

表 1 两组疗效比较 [n=50, 例 (%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	20 (40.00)	17 (34.00)	11 (22.00)	2 (4.00)	48 (96.00)
对照组	17 (34.00)	13 (26.00)	10 (20.00)	10 (20.00)	40 (80.00)

表 2 两组治疗前后 PANSS 评分比较 (n=50,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	阳性症状				阴性症状			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	19.15 $\pm$ 2.23	17.34 $\pm$ 1.27	3.334	0.000	18.51 $\pm$ 2.17	16.13 $\pm$ 0.34	5.097	0.000
对照组	19.18 $\pm$ 2.34	17.49 $\pm$ 1.03	4.674	0.000	18.53 $\pm$ 2.19	16.75 $\pm$ 0.36	5.671	0.000
t 值	0.066	1.946			0.046	2.570		
P 值	0.948	0.055			0.964	0.012		

组别	一般精神病理症状				PANSS 总分			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	20.05 $\pm$ 0.35	16.15 $\pm$ 0.26	56.763	0.000	69.12 $\pm$ 7.51	48.02 $\pm$ 1.65	17.565	0.000
对照组	20.15 $\pm$ 0.51	16.61 $\pm$ 0.31	41.941	0.000	68.35 $\pm$ 7.83	50.51 $\pm$ 1.02	15.976	0.000
t 值	1.143	1.049			0.502	1.786		
P 值	0.256	0.297			0.617	0.077		

组别	CGI 评分			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	5.68 $\pm$ 1.35	3.91 $\pm$ 0.69	7.789	0.000
对照组	5.79 $\pm$ 1.41	4.11 $\pm$ 0.65	7.651	0.000
t 值	0.398	0.746		
P 值	0.691	0.457		

表 3 两组治疗前后血清 p-mTOR、IL-18 水平比较 (n=50,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	p-mTOR				IL-18/ (pg/ml)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	4.01 ± 1.45	2.18 ± 0.56	8.325	0.000	231.51 ± 42.16	162.13 ± 20.84	10.432	0.000
对照组	4.25 ± 1.57	3.36 ± 1.23	3.155	0.002	232.30 ± 39.59	211.89 ± 25.21	3.075	0.003
t 值	0.794	6.174			0.097	10.757		
P 值	0.429	0.000			0.923	0.000		

表 4 两组不良反应率比较 [n=50, 例 (%)]

组别	恶心呕吐	体重增加	嗜睡	过度镇静	记忆下降	不良反应率
观察组	2 (4.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (4.00)
对照组	1 (2.00)	2 (4.00)	2 (4.00)	3 (6.00)	2 (4.00)	10 (20.00)

### 3 讨论

受社会、心理诸多因素的影响, 精神疾病发病率不断增加, 精神分裂症是各类精神障碍中最常见的一种多维度异常、慢性、致残性的精神疾病, 病因复杂<sup>[7]</sup>。精神分裂症不仅影响患者认知功能、生活和社会功能, 同时严重影响患者身心健康和生活质量, 增加家庭负担<sup>[8]</sup>。齐拉西酮是非典型抗精神病药物, 通过拮抗 5-羟色胺 2A、多巴胺 D2 受体, 改善精神症状, 具有较高临床疗效, 且不良反应少<sup>[9]</sup>。电休克治疗通过电刺激诱导大脑皮层广泛放电进而调节多巴胺、5-羟色胺等神经递质释放, 纠正神经递质紊乱, 改善精神症状<sup>[10-11]</sup>。改良电休克在治疗前充分镇静, 并应用肌松药物可减少患者治疗过程抽搐等过激反应, 增加治疗依从性。

本研究中观察组齐拉西酮联合改良电休克治疗有效率达 96.00%, 高于对照组的 80%; 两组治疗后 PANSS 阳性症状、阴性症状、一般精神病理、PANSS 总分、CGI 评分较治疗前均下降, 提示齐拉西酮联合改良电休克治疗与齐拉西酮单独治疗均有效改善了患者临床症状。两组治疗后阴性症状有差异, 说明齐拉西酮联合改良电休克治疗的临床疗效具有较满意效果。这是因为改良电休克治疗在治疗前先静脉注射麻醉剂和肌肉松弛剂, 让患者进入麻醉和松弛状态, 消除恐惧感, 从而减少并发症发生率, 改良电休克治疗具有多重功效, 其作用机制也有多种理论, 包括 5-羟色胺敏感性的改变、抽搐的直接影响、激素分泌增加和神经再生、胶质细胞的变化等纠正紊乱的神经递质效应, 改善患者精神症状<sup>[3]</sup>。

mTOR 信号通路过度活化参与精神分裂症发生和发展, 母体免疫激活可致细胞因子等蛋白变化, 影响神经环路、突触形成及可塑性, 增加后代精神分裂症易感性, mTOR 通路障碍是主要原因<sup>[12]</sup>, mTOR 通路与精神分裂症免疫调控异常有关<sup>[13]</sup>。IL-18 与受体结合可诱导 T 辅助细胞反应, 促进 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞细胞增殖。IL-18 通过调控细胞毒性和炎症反应介导精神分裂症神经退行性和神经炎症过程<sup>[14]</sup>, 其次 IL-18 促炎症因子可激活色氨酸代谢, 灭活谷氨酸活性, 并启动活性氧自由基应激机制, 导致精神分裂症发病<sup>[15]</sup>。本研究观察组治疗后血清 p-mTOR、IL-18 水平低于对照组, 提示齐拉西酮联合改良电休克治疗可调节精神分裂症患者免疫反应, 降低神经炎症反应, 进而改善患者神经症状。本次研究对照组显示有 1 例恶心呕吐, 体重增加 2 例, 嗜睡 2 例, 过度镇静 3 例, 记忆下降 2 例的不良反应症状, 值得注意的是, 记忆下降作为改良电休克治疗常见不良反应, 而本次结果观察组没有一例记忆下降的病例, 可能是因为本次研究对象均为首发精神分裂症患者, 且样本量较小, 一定程度上可能存在选择偏移和实验误差。目前认知功能损害成为了精神分裂症一个越来越突出且备受关注的症状, 根据杨绪娜的研究<sup>[16]</sup>, 至少 85% 的精神分裂症患者存在持久而严重的认知损害, 并且精神分裂症病因复杂, 病理机制不明确, 有复发风险, 在急性症状控制后, 需要较长时间的维持治疗, 长期服用药物会反复激活中脑皮层特定域多巴胺区域, 而该区域多巴胺功能的降低与认知损害相关。

综上所述, 齐拉西酮联合改良电休克治疗首发精

精神分裂症疗效可靠,且可降低血清 p-mTOR、IL-18 水平,不良反应少,效果优于单独接受齐拉西酮治疗。

#### 参 考 文 献:

- [1] ESTES M L, MCALLISTER A K. Maternal immune activation: implications for neuropsychiatric disorders[J]. *Science*, 2016, 353(631): 772-777.
- [2] 杨富菊. 奥氮平与齐拉西酮对精神分裂症患者阳性与阴性症状量表、副反应量表评分及疗效的影响比较 [J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(1): 156-158.
- [3] 王丹, 宁夔, 王传升. 齐拉西酮联合改良性电休克治疗首发精神分裂症患者的疗效及对患者代谢的影响 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40(2): 241-244.
- [4] 李朝晖, 王江. 重复经颅磁刺激和无抽搐电休克对慢性精神分裂症阴性症状的疗效比较 [J]. *临床精神医学杂志*, 2018, 28(3): 58-60.
- [5] 张道龙, 译. 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册 [M]. 第 5 版. 北京: 北京大学出版社, 2015: 94-95.
- [6] 李华芳. 精神药物临床研究常用量表 [M]. 第 2 版. 上海: 上海科技教育出版社, 2014: 1-33.
- [7] KNAPP M, MANGALORE R, SIMON J. The global costs of schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2004, 30(2): 279-293.
- [8] 陈海萍, 章秋萍, 张丽娜, 等. 计算机认知矫正治疗对提高精神分裂症患者社会功能水平的研究 [J]. *中国医药导报*, 2017, 14(2): 154-157.
- [9] CHEN X, ZHANG Z H, SONG Y, et al. A paired case-control comparison of ziprasidone on visual sustained attention and visual selective attention in patients with paranoid schizophrenia[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(16): 2952-2956.
- [10] JIANG Y S, ZHANG H X, WANG Z F, et al. Effects of modified electroconvulsive therapy on the cognitive function and blood parameters in female patients with schizophrenia[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1): 1349-13555.
- [11] LO OKENE M, KISURO A, MA CIULIC V, et al. Use of electroconvulsive therapy in the Baltic states[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2014, 15(5): 419-424.
- [12] GURURAJAN A. Is the mTOR-signalling cascade disrupted in schizophrenia[J]. *J Neurochem*, 2014, 129(3): 377-387.
- [13] CHADHA R, MEADOR-WOODRUFF J. S192. Akt-Mtor signaling pathway is downregulated in schizophrenia[J]. *Schizophrenia Bulletin*, 2018, 44(Suppl 1): S400.
- [14] HOFFMANN A, SPORTELLI V, ZILLER M, et al. Epigenomics of major depressive disorders and schizophrenia: early life decides[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(8): 1711.
- [15] 马骏, 孙梦夕, 张琳, 等. 首发精神分裂症患者治疗效果与血清炎症因子水平变化关系研究 [J]. *新乡医学院学报*, 2017, 34(2): 113-116.
- [16] 杨绪娜, 朱峰, 李乐华. 非典型抗精神病药对首发精神分裂症患者记忆功能的影响 [J]. *中国临床心理学杂志*, 2011, 19(1): 59-62.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 成加林, 牛军涛, 何杰, 等. 齐拉西酮联合改良电休克治疗首发精神分裂症患者的疗效及对血清 p-mTOR 和 IL-18 水平的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(17): 72-76.