

奥氮平治疗肝豆状核变性精神障碍近期临床疗效观察

徐 银 韩永升 李 凯 严 彦 马心锋

【摘要】目的 观察奥氮平治疗肝豆状核变性精神障碍的近期疗效及不良反应。方法 对32例住院患者均给予奥氮平治疗,起始量为2.5~5 mg,最大剂量为15 mg,共观察8周,使用简明精神病量表(BPRS)进行疗效评定,采用治疗副反应量表(TESS)进行疗后副反应评定,从疗前开始每2周评定1次。结果 经观察8周后,32例中显著进步4例,进步24例,无效4例,显效率12.5%,有效率87.5%;治疗后2、4、6、8周与疗前BPRS总分比较差异均有统计学意义($P<0.01$);副反应有睡眠增多、乏力、头晕、食欲及体重增加和锥体外系症状等。结论 奥氮平疗效显著、起效快、副反应较小,对于肝豆状核变性精神障碍是一种可以推荐使用的较为安全有效的治疗药物。

【关键词】肝豆状核变性;奥氮平;精神障碍;疗效;副反应

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2011.04.02

Recent therapeutic effect observation on treating mental disorder due to hepatolenticular degeneration with olanzapine

Xu Yin, Han Yongsheng, Li Kai, et al

Institute of Neurology, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061, China

【Abstract】Objective To observe the recent effect and adverse reactions on treating mental disorder due to hepatolenticular degeneration with olanzapine. Methods All 32 cases of patients were received treatment with olanzapine, from 2.5mg to 5mg as initial dose, 15mg as the maximum dose, with 8 weeks of treatment course, using brief psychiatric rating scale (BPRS) to evaluate therapeutic effect, and simultaneously using treatment emergent symptom scale (TESS) to assess the adverse reactions each 2 weeks. Results Through 8 weeks' observation, 4 cases had significant improvement, 24 cases had improvement, 4 cases were inefficient, the tangible result rate was 12.5%, the effective rate was 87.5%, comparing to pre-therapy the 2nd, 4th, 6th, 8th BPRS score all had statistical significant difference ($P<0.01$) after treatment; the adverse reactions were somnolence, asthenia, dizziness, appetite and weight gain, extrapyramidal symptom and so on. Conclusion Olanzapine has significant and rapid effect, the adverse reaction is mild, for the mental disorders due to hepatolenticular degeneration, can be recommended as safe and effective therapeutic drug.

【Key words】Hepatolenticular degeneration; Olanzapine; Mental disorder; Therapeutic effect; Adverse reaction

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 又名 Wilson 病 (Wilson's disease, WD), 是少数可以治疗的预后较好的神经遗传性疾病之一, 临床表现复杂多样, 可以累及全身多个系统, 其中精神障碍的出现率并非少见^[1], 目前关于器质性或功能性精神障碍的药物治疗已经非常普遍, 而且抗精神剂的种类亦繁多。奥氮平 (Olanzapine) 是一种新型的非经典抗精神剂, 对多种受体系统均具有亲和力, 锥体外系副反应较轻, 相对来说安全性较高^[2], 从而广泛应用于各类精神障碍的治疗, 如国内外对于奥氮平治疗精神分裂症的疗效观察报道甚多^[3-5], 但对于该药物治疗肝豆状核变性精神障碍, 国内外文献中尚未见专门的报道。本文就我院自2009年6月至2010年10月住院治疗的肝豆状核变性出现精神障碍患者32例, 使用奥氮平治疗的近期疗效及不良反应进行观察的结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组32例患者, 男性15例, 女性17例; 年龄8~39岁, 平均 (21.46 ± 8.19) 岁; 其中Wilson型15例, 假性硬化型1例, 脑内脏型9例, 精神障碍型3例, 扭转痉挛型2例, 舞蹈型2例; 精神障碍病程10 d~13年, 主要表现形式有烦躁、脾气暴躁、违拗、易怒、兴奋、冲动、睡眠差、语言增多、情绪低落、被害妄想、幻听等。所有患者皆符合肝豆状核变性的诊断标准^[6]及符合中国精神障碍分类与诊断标准第3版 (CCMD-3) 器质性精神障碍的诊断标准; 治疗前30 d内均未服用任何抗精神病药物; 患者治疗前的简明精神病量表 (BPRS) 评分均 ≥ 18 分。

1.2 方法 所有患者均给予奥氮平 (商品名: 再普乐, 每片5 mg, 美国礼来公司生产) 治疗, 初始剂量为2.5~5 mg

基金项目: 安徽省教育厅自然科学研究项目 (KJ2008B702C)

安徽省卫生厅科研计划课题 (09A004)

作者单位: 230061 合肥 安徽中医学院神经病学研究所附属医院

通信作者: 李凯, llkxh3783@sina.com

qd,根据病情需要适当增加剂量,最大剂量为 15 mg qd,治疗剂量为(4.76±2.72) mg/d,治疗期间不加用其他抗精神剂,少数病例可适量加用苯二氮卓类药物以心境稳定治疗;所有患者同时接受驱铜、保肝等治疗。

1.3 疗效判定 观察疗程共为 8 周,以疗前、疗后第 2、4、6、8 周分别采用 BPRS 进行疗效评定,以 BPRS 的减分率作为其疗效判断标准,减分率≥75%为痊愈,75%>减分率≥50%为显著进步,50%>减分率≥25%为进步,<25%为无效。采用治疗副反应量表(TESS)^[7]进行疗后副反应评定,以疗后 2、4、6、8 周分别评定 1 次;疗前疗后分别行血常规、生化、心电图检查和体质量测定。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 11.5 统计软件包进行统计分析,主要行方差分析和疗前疗后配对样本 t 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效 经观察 8 周后,32 例中显著进步 4 例,进步 24 例,无效 4 例,显效率 12.5%,总有效率 87.5%。从疗前及治疗后 BPRS 评分看,自治疗后 2 周起,与疗前进行配对样本 t 检验,结果差异均有统计学意义(P<0.01),提示奥氮平总体疗效显著(表 1)。

表 1 治疗前后 BPRS 及 TESS 评分变化(±s)

量表	例数	疗前	疗后 2 周	疗后 4 周	疗后 6 周	疗后 8 周
BPRS	32	51.7±9.6	43.9±9.7 *	41.2±9.4 *	38.5±8.5 *	35.1±8.2*
与疗前比 t 值			10.9	12.0	13.9	12.8
TESS	32		1.61±1.72	1.83±1.87	1.72±1.65	1.67±1.73

注:BPRS 与治疗前比较;*P<0.01;TESS 中经 F 检验,P>0.05,疗后各组之间 P>0.05

床观察中发现,精神障碍型并不十分多见,而其他类型中合并精神症状者却更显常见,临床表现愈加复杂多样,观察治疗意义尤显重要,故本文选组时包括类型范围均较广泛。一般认为,WD 出现精神障碍往往都与神经系统症状相关联,Spyridi 等^[10]认为 WD 精神障碍并非如此,其发病机制可能是额叶皮质下脑功能回路的结构变化而导致精神症状;亦有学者提出 WD 精神障碍的发病机制是额叶-边缘系统环路受损所致^[11];喻绪恩等^[12]通过临床观察发现,对于存在精神障碍的 WD 患者,头颅磁共振往往表现为大脑皮质萎缩或皮质软化灶形成;故作者推测 WD 精神障碍可能与铜在脑组织等沉积有关,尤其是沉积在大脑皮层某些特定部位,而导致精神行为异常。总之,WD 精神障碍的发病机制极其复杂,至今仍未完全明确。

对于 WD 精神障碍的治疗,目前国内外尚无全面统一的具体方案,当然,如同于其他器质性或功能性精神障碍,对症治疗方面抗精神剂治疗仍然是较为常用的手

2.2 副反应及安全性评定 于疗后 2、4、6、8 周分别进行 TESS 评定 1 次以观察其副反应,结果发现差异无统计学意义(经 F 检验,P>0.05),疗后各组之间差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1。观察过程中发现有 3 例在服药 2 周内出现睡眠增多;有 5 例出现乏力症状;3 例有体质量增加;4 例服药后口干表现;5 例出现震颤、动作笨拙、肌张力障碍等症状加重;有 1 例服药后 2 d 出现静坐不能,后加用安坦并继续服药很快症状消失;3 例在服药第 1 周有头晕不适,后渐能适应并缓解;1 例疗后监测心电图提示窦性心动过速,患者无自觉症状。

2.3 起效时间 根据疗前疗后 BPRS 评分比较,发现在疗后 2 周后症状即有显著改善(t=10.9, P<0.01),故推测奥氮平治疗 WD 精神障碍的起效时间应为 2 周后。

3 讨论

WD 属常染色体隐性遗传性疾病,因铜离子跨膜转运障碍致铜在全身多器官沉积,如脑、肝脏、肾脏、角膜等^[9],临床表现以肝损害、锥体外系症状最为突出。当然,亦有部分表现为较为明显的精神障碍,其表现形式多样,杨任民^[9]对此有较为详细的描述,即以精神障碍为首发症状或病程中突出表现为精神障碍的 WD 患者。在临

段。由于 WD 本身又具有其独特性,多数脑型及脑内脏型患者表现为不同程度的锥体外系症状,如本文中即有舞蹈、震颤、肢体扭转等数例,这样就使得许多抗精神剂尤其是经典抗精神剂的使用受到限制,因其易诱发或加重其锥体外系表现^[13]。奥氮平作为新型多巴胺受体拮抗剂,能够选择性地作用于中脑边缘系统的多巴胺通路,可以有效拮抗于 D₂ 及 5-HT₂ 受体,常用于多种器质性及功能性精神障碍的治疗,改善其临床症状。通过本研究表明,较小剂量的奥氮平,对于 WD 精神障碍中表现的幻觉、兴奋、躁动、睡眠障碍,具有较为显著的疗效,总体有效率达 87.5%,且起效较快;然而对于 WD 表现为淡漠、少语、木僵等症状者,改善程度不如以上症状者明显。本组经副反应量表评定,总体副反应较小,但对于食欲、体质量增加以及乏力等副反应,仍时有出现,与国外文献报道基本相符^[9]。对于部分患者有锥体外系症状加重,其原因可能与驱铜治疗过程中一过性加重有关,且杨任民^[9]经过长期临床观察后提出在 WD 精神障碍患者

中,精神症状改善后神经系统症状反而会有加重,可能与铜在体内的重新分布有关,故不能完全归因于药物反应。此外,因本实验研究样本量尚小,观察时间相对较短,尚需更大样本及长期观察才能更好了解其疗效及副反应。总体来看,对于 WD 精神障碍,奥氮平是一种可以推荐使用的较为安全有效的治疗药物。

参考文献

[1] Svetel M, Potrebic A, Pekmezovic T, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15 (10): 772-775.
[2] Baker RW, Kinon BJ, Maguire GA, et al. Effectiveness of rapid initial dose escalation of up to forty milligrams per day of oral olanzapine in acute agitation. *J Clin Psychopharmacol*, 2003, 23 (4): 342-348.
[3] 舒良, 刘平, 周沫, 等. 奥氮平治疗精神分裂症的开放性临床验证. *中华精神科杂志*, 1999, 32(4): 223-225.
[4] 安宝富, 张明廉, 祁曙光. 奥氮平和奎硫平治疗首发精神分裂症对照研究. *临床精神医学杂志*, 2006, 16(2): 84-85.
[5] Stauffer VL, Sniadecki JL, Piezner KW, et al. Impact of race on efficacy and safety during treatment with olanzapine in

schizophrenia, schizophreniform or schizoaffective disorder. *BMC Psychiatry*, 2010, 10: 89.
[6] Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease. *Lancet*, 2007, 369: 397-408.
[7] 张明园. 精神科评定量表手册. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1993: 198-204.
[8] Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, et al. Function and regulation of human Copper-Transporting ATPases. *Physiol Rev*, 2007, 87(3): 1011-1046.
[9] 杨任民. 肝豆状核变性. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1995: 51-53.
[10] Spyridi S, Diakogiannis I, Michaelides M, et al. Delusional disorder and alcohol abuse in a patient with Wilson's disease. *Gen Hosp Psychiatry*, 2008, 30(6): 585-586.
[11] Kaladjian A, Mazzola-Pomietto P, Jeanningros R, et al. Brain structural abnormalities of bipolar disorder. *Encephale*, 2006, 32(4 pt 1): 421-436.
[12] 喻绪恩, 杨任民. 肝豆状核变性 132 例颅脑 MRI 扫描分析. *中风与神经疾病杂志*, 2007, 24(1): 30-34.
[13] Loganathan S, Nayak R, Sinha S, et al. Treating Mania in Wilson's Disease with Lithium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2008, 20(4): 487-489.

(2010-12-20 收稿 2011-01-27 修回)

1 例扩张型心肌病患者药物治疗长期随访的临床观察

·病例报告·

李桂祥 杨 洋

[关键词] 扩张型心肌病; 药物治疗; 随访

doi: 10.3969/j.issn.1000-0399.2011.04.063

1 病例资料

患者男性, 51 岁。因“反复胸闷、气促半月”于 2008 年 5 月 30 日入院。入院时活动耐量轻度受限。有 20 年少量烟酒史, 住院后完全戒除, 无其他病史可询及。入院查体: 血压 120/80 mmHg。心界大, 心率 86 次/min, 心律齐, 余无特殊阳性体征。住院 10 d; 住院期间 FT3、FT4、TSH 检查正常, 全胸片示心影大。入院后依据心超 (见表 1) 等辅助检查, 临床诊断为扩张型心肌病。住院后、出院后给予美托洛尔 37.5 mg 2 次/d (逐渐加量至此剂量)、雷米普利 1.25 mg 1 次/d、螺内酯 20mg 1 次/d 等治疗。同时给予阿司匹林肠溶片 0.1 g 1 次/d、单硝酸异山梨酯 10 mg 2 次/d。患者出院后 2 年来坚持门诊定期随访, 未做冠脉造影检查。2 年后复查心超, 示心室结构恢复正常, 患者胸闷、气促等不适症状治疗后也逐渐不明显, 考虑为改善室壁重构等治疗疗效确切。

表 1 二维超声心动图 3 次结果比较

时间	LAD (mm)	LVDd (mm)	LVDs (mm)	EF (%)	FS (%)	肺动脉收缩压 (mmHg)
2008.5.29	46	60	52	28	13	40
2008.6.8	44	58	48	38	19	40
2010.7.24	36	43	30	58	30	<30

2 讨论

扩张型心肌病是一类既有遗传又有非遗传原因造成的复合型心肌病, 以左室、右室或双心腔扩大和收缩功能障碍等为特征, 通常经二维超声心动图 (心超) 诊断^[1]。本例患者 2008 年诊断为扩张型心肌病, 当时就已达到早中期阶段^[2]。使用雷米普利、螺内酯改善心脏功能、消除水钠潴留。在无钠潴留、心功能相对稳定的前提下, 逐渐使用并加大美托洛尔剂量至 37.5 mg 2 次/d。美托洛尔不仅能有效改善心脏重构, 还能显著减少猝死^[3]。本例患者 2 年来门诊定期随访, 规范使用美托洛尔等药物, 通过内科保守治疗后疗效确切。

参考文献

[1] 薛成年, 金富庭. 扩张型心肌病近期预后影响因素分析. *安徽医学*, 2009, 30(9): 1100-1101.
[2] 中华医学会心血管病分会. 心肌病诊断与治疗建议. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(1): 5-9.
[3] 吴学思. 正确掌握 β 受体阻滞剂在慢性心力衰竭的应用时机. *中华心血管病杂志*, 2006, 34(9): 769-771.

(2010-12-10 收稿 2011-02-15 修回)

作者单位: 241000 芜湖市第二人民医院内科 (李桂祥)

241000 芜湖市第四人民医院二病区 (杨洋)

万方数据