

• 临床研究 •

海马损伤对奥氮平治疗首发精神分裂症效果的影响

福建省福州神经精神病防治院 (福州 350008) 郑润君 陈 琦 詹庆芳 黄少雅 翁赛峰

【摘 要】 目的 探讨海马损伤对奥氮平治疗首发精神分裂症患者效果的影响。**方法** 对首发精神分裂症患者进行海马磁共振质子波谱分析,并据此分为海马损伤组及海马正常组各 15 例,两组患者均采用奥氮平治疗,分别在治疗前及治疗 6 个月后选择使用阳性和阴性症状量表 (PANSS) 对患者精神分裂程度进行分析,内容涉及阴性症状、阳性症状、一般精神病理和总分。**结果** 与海马正常组比较,海马损伤组奥氮平治疗前后 PANSS 评分中各项评分差值降低得更小,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 有海马损伤的首发精神分裂症患者,奥氮平治疗的效果更差。

【关键词】 海马损伤; 首发精神分裂症; 海马磁共振质子波谱分析

【中图分类号】 R749.3 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)02-0011-03

Effect of hippocampal injury on olanzapine in the treatment of first-episode schizophrenia ZHENG Runjun, CHEN Qi, ZHAN Qingfang, HUANG Shaoya, WENG Saizheng. Fuzhou Neuropsychiatric Hospital of Fujian Province, Fuzhou, Fujian 350008, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of hippocampal injury on olanzapine in the treatment of first-episode schizophrenia. **Methods** Proton magnetic resonance spectroscopy was performed in patients with first-episode schizophrenia. According to this, 30 cases were divided into hippocampus injury group and normal hippocampus group respectively, there were 15 cases in each group. Both groups were treated with olanzapine, positive and negative symptom scales (PANSS) were used to analyze the degree of schizophrenia before and after treatment for 6 months. The content covered negative symptoms, positive symptoms, psychopathology and total scores. **Results** Compared with the normal hippocampal group, the differences of PANSS scores in the hippocampal injury group were smaller before and after olanzapine treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Olanzapine is less effective in first-episode schizophrenia with hippocampal damage.

【Key words】 hippocampal injury; first-episode schizophrenia; proton magnetic resonance spectroscopy of hippocampal

精神分裂症是一种慢性重性精神疾病,影响全球数百万人,患者常常出现幻觉、妄想、认知障碍等临床症状^[1]。研究结果提示精神分裂症患者存在记忆功能受损,特别是陈述性记忆,其中陈述性记忆受损被认为主要与海马结构、功能方面的异常有关^[2]。有研究报道精神分裂症患者的海马存在解剖学、生化、遗传学等方面改变^[3]。尽管陈述性记忆受损也发生于其他一些精神疾病的患者,但是精神分裂症患者的陈述性记忆受损显得更为严重且明显^[4]。对于首发精神分裂症患者,临床常采用奥氮平进行药物治疗。本文通过对比首发精神分裂症伴海马损伤患者和首发精神分裂症不伴海马损伤患者的奥氮平治疗效果,探讨海马损伤对奥氮平治疗首发精神分裂症效果的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 将 2019 年 11 月至 2020 年 8 月的

225 例首发精神分裂症患者纳入本次研究对象,其中男 118 例和女 107 例。纳入标准: 1) 首次发病,年龄 18~45 岁; 2) 符合国际疾病分类第 10 版 (ICD-10) 精神分裂症诊断标准。排除标准: 1) 抗精神病药治疗史; 2) 患有神经系统及其他精神疾病、明确的躯体疾病或药物、酒精依赖史者; 3) 妊娠妇女、产妇。根据纳入标准和排除标准最终纳入 30 例患者。30 例患者均进行海马磁共振波谱检查,测得海马区 N-乙酰天门冬氨酸 (NAA) /肌酸 (Cr)、胆碱化合物 (Cho) /Cr 值。据此将所有患者分为海马损伤组及海马正常组各 15 例; 两组患者性别、年龄、阳性症状、阴性症状、一般精神病理、总分量表 (PANSS) 量表评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。本研究的试验方案和知情同意书均已获得伦理委员会的审核批准。在入组前均获得患者及家属自愿签署的知情同意书。

表 1 两组患者治疗前一般资料对比 (n=15, 分, $\bar{x} \pm s$)

观察指标	海马损伤组	海马正常组	χ^2/t 值	P 值
男/女	9/6	8/7	0.136	0.713
平均年龄/岁	29.27±6.30	28.75±5.94	1.212	0.014
阳性评分	25.48±1.582	24.89±1.933	0.915	0.368
阴性评分	21.00±1.555	21.36±1.403	-0.658	0.516
一般精神病理评分	47.15±4.457	46.80±4.223	0.223	0.825
总分	137.04±14.224	139.30±6.160	-0.565	0.577

1.2 用药方法: 两组患者均采用奥氮平治疗, 选择奥氮平 (齐鲁制药有限公司 5 mg×14 片, 国药准字 H20030512, 产品批号 1K0702DJ0) 口服, 5 mg/次, 1 次/d。两周之内结合患者疗效与不良反应将剂量调整到 10~20 mg, 治疗期间注意观察有无不良反应出现, 治疗时间为 6 个月。

1.3 观察指标及评价工具: 分别在治疗前及治疗 6 个月后选择使用阳性和阴性症状量表 (PANSS) 对患者精神分裂程度进行分析, 内容涉及阴性症状、阳性症状、一般精神病理和总分, 共有 30 项, 包括阳性量表分 (P1~P7), 为阳性量表的 7 项得分总和, 可能得分范围是 7~49 分; 阴性量表分 (N1~N7), 为阴性量表的 7 项得分总和, 可能得分范围是 7~49 分; 一般精神病理量表分 (G1~G16), 为组成一般精神病理量表的 16 项得分总和, 可能得分范围是 16~112 分; 总分为 30 项得分总和^[5]。以上各项满分为 7 分, 分数越高, 症状越严重。该量表的评定工作由课题组 2 名具有高级职称的精神科医生开展。

1.4 统计学处理: 全文数据使用 SPSS 22.0 统计软件进行处理, 计量资料采用均数±标准差, 组间疗效差异评估采用两样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

与海马正常组比较, 海马损伤组奥氮平治疗前后 PANSS 评分中各项评分差值降低得更小, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 两组患者治疗前后 PANSS 评分中各项评分差值对比 (n=15, 分, $\bar{x} \pm s$)

观察指标	海马损伤组	海马正常组	t 值	P 值
阳性评分差值	3.437±1.072	4.895±1.582	2.955	0.006
阴性评分差值	3.739±1.188	4.920±1.241	2.664	0.013
一般精神病理评分差值	4.177±1.340	5.919±1.211	3.652	0.001
总分差值	54.755±12.891	61.985±3.640	2.090	0.046

3 讨论

精神分裂症是临床上最常见的严重精神疾患之一^[6], 存在广泛而持久的认知功能损害, 包括记忆、注意、智能以及执行功能等方面, 其中记忆功能障碍是其主要的认知缺陷表现, 是一种高致残性的难治性疾病^[7-8]。精神分裂症患者中文版韦氏成人智力量表和记忆量表第四版 (WMS-IV) 评分显著降低, 且精神分裂症患者的大脑结构与认知功能间存在关联^[9-10]。目前精神分裂症主要依靠临床症状诊断, 缺乏客观标准。有研究表明, 慢性精神分裂症患者双侧海马可能存在神经元缺失或功能损伤, 并且伴有膜磷脂代谢紊乱^[11]。精神分裂症的认知功能障碍是一种广泛性缺陷, 海马在认知障碍方面起着重要作用。磁共振波谱分析 (MRS) 是一种无创性研究人体内部器官、组织代谢、生理生化改变的定量分析方法。通过 MRS 检查测定海马区 NAA/Cr 值、Cho/Cr 值, 可以提高早期海马硬化的检出率。本研究中海马磁共振波谱分析可以用定量的方法检出精神分裂症中海马损伤情况, 为临床分析精神分裂症增加了一个客观指标, 这对以往缺乏客观指标分析精神分裂症是一个新的突破。

本文选择首发精神分裂症患者, 进行海马区磁共振质子波谱分析, 分出海马损伤组及海马正常组, 让他们口服奥氮平, 跟踪、随访半年, 评估预后是否存在差异。奥氮平是一种非典型抗精神病药, 在临床中用于治疗精神分裂症, 可有效改善患者认知功能, 提高患者生活质量, 对阳性及阴性症状均有较好疗效, 但其药理机制目前还不清楚^[12-14]。本文结果显示, 与海马正常组比较, 海马损伤组奥氮平治疗前后 PANSS 评分中各项评分差值降低得更小, 说明海马损伤者症状改善较海马正常者差。

本研究的创新之处是: 虽然精神分裂症患者海马损伤的研究近来日益受相关学者重视, 但是以磁共振波谱来评估精神分裂症者海马损伤情况却为数不多。本研究用磁共振波谱分析获取海马功能改变, 能较海马形态学改变更早期地检出海马损伤, 为更早期针对性治疗提供一个有力的客观依据; 本研究用奥氮平治疗伴有海马损伤和不伴有海马损伤的精神分裂症患者, 提示伴有海马损伤者疗效较不伴有海马损伤者差, 能为将来伴有海马损伤的精神分裂症患者的治疗方案的改进提供一个科学依据。同时, 本研究也存在以下不足之处: 设计存在样本量较小、观察周期仍偏短、参数的设置不够多样。

今后的研究可扩大样本量、选取更多参数进行周期更长的研究,以深入、细化地分析海马损伤对首发精神分裂症症状及预后的影响,为该疾病的个性化诊断及治疗提供科学依据。

参考文献

- [1] Green M F. Impact of cognitive and social cognitive impairment on functional outcomes in patients with schizophrenia [J]. J Clin Psychiatry, 2016, 77 (suppl 2): 8-11.
- [2] Pirnia T, Woods R P, Hamilton L S, et al. Hippocampal dysfunction during declarative memory encoding in schizophrenia and effects of genetic liability [J]. Schizop Res, 2015, 161 (2/3): 357-366.
- [3] Chevalere V, Piskowski R A. Hippocampal area CA2: an overlooked but promising therapeutic target [J]. Trends Mol Med, 2016, 22 (8): 645-655.
- [4] Tuulio-Henriksson A, Per l J, Saarni S I, et al. Cognitive functioning in severe psychiatric disorders: a general population study [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2011, 261 (6): 447-456.
- [5] 张明园, 何燕玲. 最新医院精神科量表实用全书 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 113.
- [6] 司天梅. 精神分裂症早期干预的研究进展及挑战 [J]. 中华精神科杂志, 2016, 49 (6): 349-352.
- [7] Boudewyn M A. Understanding working memory and attentional control impairments in schizophrenia [J]. Biol Psychiatry
- Cogn Neurosci Neuroimaging, 2017, 2 (3): 212-213.
- [8] 马显明, 韩国玲. 主动性社区治疗对老年精神分裂症患者社会功能恢复的影响 [J]. 中华保健医学杂志, 2018, 20 (6): 461-463.
- [9] Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, et al. Subcortical association with memory performance in schizophrenia: a structural magnetic resonance imaging study [J]. Transl Psychiatry, 2018, 8 (1): 20.
- [10] Bonsod A, Sonavane S S, Shah N B, et al. A randomized, conblind, naturalistic comparison of efficacy and cognitive outcomes with right unilateral, bifrontal, and bitemporal electroconvulsive therapy in schizophrenia [J]. J ECT, 2018, 34 (1): 26-30.
- [11] 姚雪峰, 赵洪洋, 常会民. 慢性精神分裂症患者双侧海马质子磁共振波谱成像研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9 (2): 162-166.
- [12] 刘春龙, 瞿鹏. 长期服用奥氮平对 130 例精神分裂症患者糖脂代谢及内分泌的影响 [J]. 上海医药, 2020, 41 (5): 40-42.
- [13] Yoshimura Y, Takeda T, Kishi Y, et al. Optimal dosing of risperidone and olanzapine in the maintenance treatment for patients with schizophrenia and related psychotic disorders: a retrospective multicenter study [J]. J Clin Psychopharmacol, 2017, 37 (3): 296-301.
- [14] Vaclamani L N, Banwari G, Dinakarau D, et al. Olanzapine has poorer efficacy than risperidone for the treatment of the negative symptoms of schizophrenia [J]. India J Psychiatry, 2017, 59 (2): 248-249.

• 临床研究 •

肺纯磨玻璃及混合磨玻璃结节 (实性成分 ≤ 5 mm) 为浸润性腺癌的 MSCT 预测因子分析

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院放射科 (福州 350001) 陈少斌 杨 婕¹ 范秋玲 吴建满 余庆华²

【摘 要】 目的 分析肺纯磨玻璃及混合磨玻璃 (实性成分 ≤ 5 mm) 结节为浸润性腺癌 (IA) 的多层螺旋 CT (MSCT) 预测因子。**方法** 回顾性分析我院经手术病理确诊的 357 个 (332 例) 肺纯磨玻璃或混合磨玻璃结节 (实性成分 ≤ 5 mm) 的 MSCT 的定性及定量参数指标。对比非浸润性腺癌 (NIA) 组与 IA 组定性及定量参数指标差异。通过 logistic 回归分析寻找 IA 的独立预测因子。**结果** 非浸润组共 211 个 (不典型增生 14 个, 原位癌 70 个, 微浸润 127 个), 浸润组 146 个; 年龄平均 (57.7 \pm 10.9) 岁; 男性 111 例, 女性 221 例。病灶三维最大径平均 (12.4 \pm 6.2) mm。浸润组较非浸润组更容易表现为混合磨玻璃密度、不规则形状、边界不清, 伴有毛刺、胸膜牵拉、穿行支气管壁增厚或扩张、穿行血管增粗或有分支。病灶三维最大径、病变 CT 值、病变绝对 CT 值及相对 CT 值、提取的 18 个 3D 体积及形状定量指标在两组间均有统计学差异。logistic 回归分析显示, 三维最大径、绝对 CT 值、Maximum 是独立预测因子。**结论** 表现为肺纯磨玻璃或混合磨玻璃结节 (实性成分 ≤ 5 mm) 的 IA 对比 NIA 有不同的 MSCT 影像征象。病灶三维最大径、绝对 CT 值、Maximum 是诊

基金项目: 福建省自然科学基金资助项目 (2018J01243)

1 福建省三明市中西医结合医院; 2 通信作者