

· 论 著 ·

米诺环素辅助治疗早期精神分裂症 阴性症状的双盲、随机、对照研究

刘 芳 张炳奎 谢丽琴 郑英君 欧建军 吴仁容 国效峰 朱芙蓉
张丽梅 阮 冶 曾 勇 许秀峰 赵靖平

【摘要】目的 探讨米诺环素辅助治疗精神分裂症患者阴性症状的效果及耐受性。方法 将 92 例符合《精神疾病诊断与统计手册》(DSM-IV) 诊断标准、以阴性症状为主且单一培酮治疗的精神分裂症患者随机分为米诺环素组 ($n=46$) 和安慰剂对照组 ($n=46$) 治疗周期为 16 周。于入组及出组时以阴性症状评定量表 (SANS)、阳性和阴性症状量表 (PANSS) 评定疗效,使用静坐不能量表 (Barnes) 和锥体外系副反应量表 (SAS) 评定不良反应。结果 米诺环素组在 SANS 分、PANSS 阴性症状分、PANSS 总分较安慰剂组相比,减分差异有统计学意义 ($P<0.01$); 两组间在副反应发生率及脱落率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 米诺环素可能有助于改善精神分裂症的阴性症状,且耐受性良好。

【关键词】 精神分裂症; 阴性症状; 米诺环素

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.01.010

A double-blind, randomized, controlled trial of minocycline combined with risperidone in the treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia

LIU Fang^{1,2}, ZHANG Bing-kui¹, XIE Li-qin², ZHENG Ying-jun¹, OU Jian-jun¹, WU Ren-rong, GUO Xiao-feng², ZHU Fu-rong², ZHANG Li-mei³, RUAN Ye³, ZENG Yong², XU Xiu-feng¹, ZHAO Jing-ping^{1,*}

¹Mental Health Institute of The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

²First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

³Mental Health Center of Yunnan Province, Kunming 650224, China

* Corresponding author: Zhao Jing-ping E-mail: zhaojingpinghunan@163.com

【Abstract】Objective Exploring the efficacy of minocycline combining with risperidone in the treatment of negative symptom of early-phase schizophrenia. **Methods** Ninety-two patients with early stage schizophrenia treated with risperidone were randomly assigned to receive minocycline or placebo. Two treatment group both take 16-weeks. The clinical effect and adverse reactions were assessed with the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Barnes Akathisia Scale (Barnes) and Simpson Extrapyramidal Rating Scale (SAS) before the treatment and after. **Results** Subjects receiving minocycline had greater improvements on SANS total scores, PANSS negative subscale scores and PANSS total score ($P<0.01$) when compared with those receiving placebo. **Conclusion** The addition of minocycline to atypical antipsychotic drugs in early schizophrenia had significant efficacy on negative symptoms and had no serious side effect in patients with schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Negative symptom; Minocycline

基金项目: 国家卫生部行业专项基金(201002003); 国家自然科学基金项目(81071093、30900485 和 81270019); 国家科技部科技重大专项“重大新药创制”(2012ZX09303014-001)。

作者单位: 410011 中南大学湘雅二医院精神卫生研究所(刘芳 郑英君 国效峰 朱芙蓉 吴仁容 欧建军 赵靖平); 昆明医科大学第一附属医院精神科(刘芳 张炳奎 谢丽琴 曾勇 许秀峰); 云南省精神卫生中心(张丽梅 阮冶)

通信作者: 赵靖平 E-Mail: zhaojingpinghunan@163.com

诸多研究报道精神分裂症的发病机制中可能有免疫因素的参与^[1],有文献报道精神分裂症的治疗中辅助应用免疫抑制剂对精神分裂症的治疗中或有裨益^[2]。米诺环素作为广谱抗生素家族四环素类的第二代,与其它四环素类相比,因具有抗炎及免疫抑制作用、分子量小、具有较高的亲脂性而容易透过血脑屏障到达中枢神经系统等特性^[3]、且具有连续服用 24 个月无明显不良反应等特点,用于精神分

裂症的辅助治疗,已取得部分疗效^[4-5]。目前国内检索文献发现关于米诺环素辅助治疗精神分裂症的疗效研究很少。为此本研究探讨米诺环素辅助治疗精神分裂症的效果及安全性,以期为临床治疗提供实践指导。

1 对象和方法

1.1 对象 为 2010 年 6 月-2011 年 11 月就诊于昆明医科大学第一附属医院及云南省精神卫生中心符合《精神疾病诊断与统计手册(第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Version, DSM-IV)精神分裂症诊断标准的患者,男女不限。入组标准:①年龄 18~40 岁;②病程≤5 年(本研究中,将病程小于 5 年定义为精神分裂症早期);③单一使用利培酮治疗,且剂量稳定 4 周以上。排除标准:①对米诺环素过敏;②除精神分裂症以外具有其它精神疾病诊断;③严重躯体疾病及有严重自杀倾向;④入组前 6 个月接受过电休克治疗。符合入组排除标准共 92 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 在保持原有利培酮(维思通,西安杨森 1mg/粒)治疗剂量的基础上,米诺环素组予米诺环素(美满霉素,美国惠氏,100mg/粒,1 粒,2 次/日)治疗,安慰剂组为同外观胶囊(1 粒,2 次/日)。治疗 16 周。治疗过程中如有失眠统一加用阿普唑仑(每日总量≤0.8mg qn),锥体外系反应则使用苯海索(≤6mg/日),并予记录。如有明显不能耐受的副反应则退出本研究。

1.2.2 疗效及副反应评估 用阳性和阴性症状量表(the Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)阴性症状量表(the Scale for the Assessment of Negative Symptoms SANS)于治疗前及治疗后进行疗效评估。PANSS 共 30 个条目,分为阳性分量表、阴性分量表、一般精神病理学分量表以及三个分量表的总分,每条目计分由无到严重 1~7 分,总分为 30~210 分。SANS 量表共 24 个条目,计分由无到严

重 0~5 分,总分为 0~120 分。采用静坐不能量表(Barnes Akathisia Scale, Barnes)和锥体外系副反应量表(Simpson-Angus Scale, SAS)评定不良反应。Barnes 总分为 0~14 分,反映正常到严重静坐不能。SAS 总分为 0~40 分,反映锥体外系副反应从无到严重。量表评定由两名高年资主治医师进行,一致性检验 Kappa 值为 0.89。治疗前及治疗后均进行血常规、肝肾功能、心电图等检查。

1.3 统计方法 采用 SPSS16.0 统计软件分析,年龄、病程、药物剂量、量表分等计量资料采用 *t* 检验,性别、副反应例数等计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 人口学资料 共入组 92 例,入组后随机分为米诺环素组($n=46$ 例),安慰剂组($n=46$ 例),至 16 周末共脱落 29 例,其中米诺环素组 16 例,安慰剂组 13 例,两组间脱落率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。最后完成 63 例,脱落病例未纳入统计分析。米诺环素组 30 例,男性 20 例,女性 10 例;年龄 18~33 岁,平均年龄(27.05 ± 5.68)岁;病程 9~37 月,平均病程(21 ± 12.84)月;利培酮剂量 2.5~4.5mg/d,平均剂量(3.77 ± 0.85)mg/d;阳性家族史 10 人。安慰剂组 33 例,男性 21 例,女性 12 例;年龄 18~34 岁,平均年龄(27.70 ± 7.27)岁;病程 8~37 月,平均病程(22.45 ± 14.25)月;利培酮剂量 2.5~4.5mg/d,平均剂量(3.85 ± 0.94)mg/d;阳性家族史 8 人。两组间性别、平均年龄、平均病程、利培酮平均剂量及阳性家族史差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组疗效比较 两组治疗前 SANS 总分、PANSS 各量表分比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后各量表分均较治疗前下降($P < 0.01$);米诺环素组 SANS 总分、PANSS 总分、PANSS 阴性分较安慰剂组降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后各症状量表评分($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	SANS 总分	PANSS 总分	PANSS 阳性分	PANSS 阴性分	PANSS 一般分
米诺环素 ($n=30$)	治疗前	59.54 ± 15.38	81.28 ± 12.88	16.92 ± 4.59	25.00 ± 3.50	39.85 ± 9.05
	治疗后	32.33 ± 15.29 ^a	52.46 ± 9.25 ^a	9.41 ± 2.43 ^a	15.59 ± 4.93 ^a	27.31 ± 4.79 ^a
安慰剂组 ($n=33$)	治疗前	61.20 ± 14.12 ^a	83.35 ± 10.65 ^a	16.50 ± 4.37 ^a	26.50 ± 4.47 ^a	40.58 ± 6.57 ^a
	治疗后	47.80 ± 16.42 ^b	59.98 ± 10.01 ^b	9.63 ± 3.36	20.80 ± 4.28 ^b	30.50 ± 6.17

注:与治疗前比较^a $P < 0.01$,治疗后两组间比较^b $P < 0.01$ 。

2.3 不良反应比较 米诺环素组不良反应主要为

锥体外系反应 11 例(37%),口干、便秘、排尿困难 2

例(6.7%) 眩晕4例(13%) 恶心1例(3.2%) 体质量增加(与治疗前相比增加>7%)10例(33.3%);安慰剂组不良反应主要为锥体外系反应10例(30.3%),口干、便秘、排尿困难1例(3%),眩晕3例(9%) 恶心2例(6%) 体质量增加(与治疗前相比增加>7%)15例(45.5%)。两组间其余药物使用情况:米诺环素组苯海索6例(20%),普萘洛尔3例(10%),阿普唑仑5例(16.7%)。安慰剂组苯海索5例(15%),普萘洛尔3例(9%),阿普唑仑7例(21.12%)。以上经 χ^2 检验两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后米诺环素组 Barnes 总分、SAS 总分分别为 $[3.23 \pm 1.75]$ 、 $[2.71 \pm 1.85]$,安慰剂组 $[3.69 \pm 1.75]$ 、 $[2.81 \pm 1.87]$,以上经 t 检验两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

本研究显示,两组经16周治疗后各症状量表评分均较治疗前有所下降($P<0.01$);其中两组间比较,米诺环素组在SANS总分、PANSS总分、PANSS阴性量表分较安慰剂组降低明显,差异有统计学意义($P<0.01$)。推测米诺环素可能有助于精神分裂症阴性症状的改善。国外目前仅有两项关于米诺环素应用与精神分裂症阴性症状的双盲随机对照研究,Levkovitz等^[4]将米诺环素200mg/d联合一种非典型抗精神病药,连续治疗6个月后,辅助使用米诺环素组的患者,其阴性症状和工作记忆、认知转换、认知计划等认知功能均有改善,结果具有统计学意义。Chaudhry^[5]报道在使用原有抗精神病药治疗的基础上加用安慰剂或米诺环素为期一年治疗,显示米诺环素可改善受试者的阴性症状,对认知的改善无明显作用。这些研究结果与本研究结果相一致。

米诺环素改善精神分裂症阴性症状的作用机理不明,有研究推测米诺环素可能是通过抑制大脑中小胶质细胞的活化来实现^[6]。在精神分裂症的病

因假说中,活化的小胶质细胞介导的免疫机制参与其中。大脑内静息的小胶质细胞在机体内外环境的任何变化中均可能活化,过度活化的小胶质细胞表现为神经毒素作用,分泌各种炎症因子,如白介素、肿瘤坏死因子,通过释放这些炎症介质,在神经系统激发炎症反应,抑制神经细胞的生长、导致神经细胞的凋亡。有报道米诺环素可抑制小胶质细胞的活化,进而减少炎症因子的分泌^[6-7]。

综上所述,米诺环素对精神分裂症阴性症状的治疗优于安慰剂,长期服用耐受性好。但本研究尚有不足之处,样本量较少,研究结束后未追踪随访,未关注远期疗效,这些有待在今后的研究中补充完善。

参 考 文 献

- [1] Horvath S, Mirmics K. Immune system disturbances in schizophrenia[J]. Biol Psychiatry, 2014, 75(4): 316-23.
- [2] Keller WR, Kum LM, Wehring HJ, et al. A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia[J]. Psychopharmacol, 2013, 27(4): 337-42.
- [3] 赵宁民,王睿,梁蓓蓓,等.米诺环素文献循证计量分析[J].中国临床药理学杂志,2010,26(12):942-946.
- [4] Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia[J]. Clin Psychiatry, 2010, 71(2): 138-144.
- [5] Chaudhry IB, Hallak J, Husain N, et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment[J]. Journal of Psychopharmacology 2012, 26(9): 1185-1193.
- [6] Filipovic R, Zecevic N. Neuroprotective role of minocycline in co-cultures of human fetal neurons and microglia[J]. Exp Neurol, 2008, 211(1): 41-51.
- [7] Block ML, Hong JS. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism[J]. Prog Neurobiol, 2005, 76(2): 77-98.

(收稿日期:2014-02-20)

研究设计撰写要求

应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究)、实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、临床试验设计(应告知属于第几期临

床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕4个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

《四川精神卫生》杂志编辑部