

# 奥氮平联合认知治疗对精神分裂症的疗效

田建华\*, 王云香, 刘德敏

(石河子绿洲医院, 新疆 石河子 832000)

\* 通信作者: 田建华, E-mail: tianjianhuawyh@163.com

**【摘要】 目的** 探讨奥氮平联合认知治疗对精神分裂症患者的疗效及对认知功能的影响, 为临床治疗精神分裂症提供参考。**方法** 以 2012 年 12 月 - 2014 年 8 月在石河子绿洲医院就诊的符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10) 诊断标准的住院精神分裂症患者为研究对象, 共 94 例, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各 47 例。对照组给予奥氮平单一治疗, 观察组在奥氮平治疗的基础上联合认知治疗, 两组均治疗 10 周。治疗前及治疗 8 周末, 采用阳性和阴性症状量表 (PANSS) 评价临床疗效, 采用加拿大 Stellate-64 导无纸数字化脑电诱发电位仪进行事件相关电位 (ERPs) P300 检测, 评估患者认知功能。**结果** 治疗 8 周末, 两组 PANSS 总评分及各分量表评分均较治疗前低 ( $P < 0.05$  或  $0.01$ ), 观察组 PANSS 总评分及各分量表评分均低于对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ ); 观察组靶刺激潜伏期 P3 和 N2 均较治疗前短, 对照组靶刺激潜伏期 P3 较治疗前短, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.01$ ); 观察组 P300 靶刺激波幅 P3 较治疗前高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组 P300 靶刺激潜伏期 N2 和 P3 均短于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。**结论** 单用奥氮平与奥氮平联合认知治疗均能改善精神分裂症患者的精神症状和认知功能, 但联合治疗的效果可能优于单用药物治疗。

**【关键词】** 精神分裂症; 奥氮平; 认知治疗; 疗效; 事件相关电位 P300

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2017.02.009

## Efficacy of olanzapine combined with cognitive therapy for schizophrenia

Tian Jianhua\*, Wang Yunxiang, Liu Demin

(Shihezi Lvzhou Hospital, Shihezi 832000, China)

\* Corresponding author: Tian Jianhua, E-mail: tianjianhuawyh@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the curative effect and the influence to cognitive function of olanzapine combined with cognitive psychotherapy in patients with schizophrenia, and to provide reference for clinical treatment of schizophrenia. **Methods** A total of 94 hospitalized patients with schizophrenia who met the International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) in Shihezi Lvzhou Hospital from December 2012 to August 2014 were selected. All cases were divided into observation group ( $n = 47$ ) and control group ( $n = 47$ ) according to random number table method. The control group was given olanzapine single treatment, the observation group was treated with olanzapine combined with cognitive psychotherapy. Both two groups were treated for 10 weeks. Before and after 8 weeks treatment, Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) was used to evaluate the clinical curative effect, the Canada Stellate-64 guide paperless digital eeg evoked potentiometer was used to test Event Related Potentials (ERPs) P300 to assess cognitive function. **Results** After treatment for 8 weeks, PANSS total score and all subscales scores in two groups were lower than before treatment ( $P < 0.05$  or  $0.01$ ), the PANSS total score and each subscale score of observation group were lower than control group (all  $P < 0.05$ ). P300 latency period P3 and N2 were shortened than before treatment in observation group, and only P300 latency period P3 was shortened than before treatment in control group (all  $P < 0.01$ ). P300 target stimulus amplitude P3 was elevated ( $P < 0.05$ ) in observation group. P300 latency period P3 and N2 of observation group were shorter than the control group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Both olanzapine single treatment and olanzapine combined cognitive psychotherapy can improve mental symptoms and cognitive function in patients with schizophrenia, but the effects of combination therapy may be superior to drug therapy alone.

**【Keywords】** Schizophrenia; Olanzapine; Cognitive therapy; Curative effect; Event related potential P300

精神分裂症是临床常见的重症精神疾病之一, 具有反复发作、病程迁延难治的特点, 患者常存在感知、思维、情感及行为多方面的障碍。临床以阳性症状、阴性症状及认知功能损害为主, 阴性症状及认知功能损害严重影响精神分裂症患者的社会功能, 也是导致精神残疾的主要原因, 尽快改善患者认知功

能是临床治疗的重点。在抗精神病药物基础上联合认知治疗不仅可以提高疗效, 还可进一步改善患者的认知功能<sup>[1]</sup>。认知疗法作为治疗精神分裂症的一种方法, 在临床中已得到越来越多的应用, 随着认知治疗理论和范围的不断补充和扩大, 在精神疾病治疗领域内的研究也不断深入。在精神疾病治疗领域内开展认知治疗可能更有利于精神疾病患者的康复, 促进患者全面恢复社会功能, 而如何正确评价及

改善患者的认知功能对精神科临床工作有重要的指导意义<sup>[2-3]</sup>。本研究采用奥氮平联合认知疗法治疗精神分裂症,采用阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)及事件相关电位(event related potentials, ERPs) P300 评估精神症状及认知功能改善情况<sup>[4]</sup>,为临床治疗精神分裂症提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

以 2012 年 12 月 - 2014 年 8 月在石河子绿洲医院就诊的住院精神分裂症患者为研究对象。纳入标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD - 10)精神分裂症诊断标准;②PANSS 评分  $\geq 75$  分。排除标准:①躯体疾病或精神活性物质依赖者;②妊娠或哺乳期妇女;③精神发育迟滞或脑器质性疾病者。符合纳入标准且不符合排除标准共 94 例,采用随机数字表法分为观察组(奥氮平联合认知治疗)和对照组(奥氮平单一治疗)各 47 例。对照组男性 25 例,女性 22 例;年龄 18 ~ 60 岁,平均(31.1  $\pm$  15.3)岁;平均病程(6.2  $\pm$  3.4)年;平均受教育年限(7.9  $\pm$  3.4)年。观察组男性 24 例,女性 23 例;年龄 18 ~ 60 岁,平均(31.4  $\pm$  14.7)岁;平均病程(7.1  $\pm$  2.3)年;平均受教育年限(9.4  $\pm$  2.9)年。两组性别、年龄及受教育年限比较差异均无统计学意义( $P = 0.67, 0.22, 0.56$ )。所有入组患者(或家属)均签署知情同意书。本研究获新疆兵团级课题申报伦理委员会同意,由石河子绿洲医院伦理委员会出具证明材料。

### 1.2 治疗方法

两组均给予奥氮平(欧兰宁, H20052688, 江苏豪森药业集团有限公司生产)治疗,起始剂量 2.5 mg/d, 2 周内根据病情逐渐增至 10 ~ 20 mg/d, 睡眠差者可酌情使用苯二氮草类药物对症处理,治疗 10 周。观察组在奥氮平治疗基础上联合认知治疗,由经过统一培训的主治以上职称精神科医师行认知治疗,每次 30 min,每周 3 次,治疗 10 周。具体治疗方法:①建立良好的医患关系,向患者说明治疗目的,简要介绍实施过程,取得患者的配合。②熟悉背景材料,全面了解患者心理状况,澄清患者的病情。③识别患者负性自动思维,确定首先干预的目标。④针对歪曲的认知,布置对应的家庭作业;针对缺乏动机及活力的患者,设计“日常活动计划表”。⑤纠正错误

的价值观念。治疗步骤:①启发患者寻找不良认知。②协助患者暴露认知曲解或逻辑错误,并加以讨论、检验、合理推论。③通过反复“诘难”改变患者负性自动思维,放弃原有的错误认知,建立正确认知<sup>[5]</sup>。具体操作包括:利用日记、日历、提示卡等手段逐渐强化受试者对时间、地点和人物的概念;图片辨认、看图说话、看视频复述内容让患者反复强化记忆;通过顺背、倒背数字、做连数游戏训练注意力;做累加累减算术、团体游戏训练计算能力;通过复述、跟读、文字接龙进行言语能力训练;通过折纸、手工绘简笔画等训练执行能力<sup>[6]</sup>。

### 1.3 精神症状及认知功能评定

采用 PANSS 评定精神症状,该量表共 33 项,包括阳性症状量表、阴性症状量表和一般精神病理症状量表,采用 1(无症状) ~ 7(极重)分的 7 级评分法,评分越高,症状越严重。由 2 名经过统一培训的精神科主治医师于治疗前和治疗 8 周末在固定的心理测评室对两组患者进行盲法评定,在此过程中,施测者不知道患者分组和治疗情况,评估耗时约 20 min。采用事件相关电位 P300 评定患者的认知功能,由石河子绿洲医院心理测试中心的专业人员采用加拿大 Stellate - 64 导无纸数字化脑电诱发电位仪进行测定,记录电极置于头皮 FZ, CZ, PZ, OZ 点,眼动记录电极置于左眼上缘,右眼右侧 2 cm 处,与电机接触的皮肤需磨砂膏处理,使电极与皮肤之间电阻小于 5k $\Omega$ ,分别记录垂直眼动和水平眼动伪迹,并分析脑电数据。测试中标准刺激频率 1 000 Hz,强度 85 dB,占 80%;偏差刺激频率 2 000 Hz,强度 95 dB,占 20%,随机穿插在标准刺激间<sup>[7]</sup>。检测过程中要求受试者保持安静,避免眨眼,首先常规描记 EEG 3 ~ 5 min,然后播放指导语,进行预实验,待受试者完全掌握要领后进行正式测试,受试者需对偏差刺激作按键反应,听到标准刺激不做任何反应<sup>[8]</sup>。仪器自动记录反应时间及命中率,每例患者重复测量三次,取平均值<sup>[9]</sup>。通过 HARMONIE 软件记录脑电信号,应用分析软件 BESA 5.1 离线分析。分析指标为:(1) P300 潜伏期(ms): N2、P3;(2) P300 波幅( $\mu$ v): P2、P3。

### 1.4 统计方法

使用 SPSS 17.0 进行统计分析。计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内比较采用重复测量方差分析;计数资料采用  $\chi^2$  检验。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 两组 PANSS 评分比较

治疗前,两组 PANSS 总评分及各分量表评分差

异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。治疗 8 周末,两组 PANSS 总评分及各分量表评分均低于治疗前( $P<0.05$ 或 $0.01$ ),观察组 PANSS 总评分及各分量表评分低于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 PANSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组 别	时 间	PANSS 评分			
		阳性症状量表	阴性症状量表	一般精神病量表	总评分
观察组( $n=47$ )	治疗前	21.2 $\pm$ 5.1	19.1 $\pm$ 5.9	34.1 $\pm$ 7.5	76.2 $\pm$ 17.3
	治疗 8 周末	15.6 $\pm$ 4.8 <sup>ab</sup>	14.0 $\pm$ 5.3 <sup>ab</sup>	26.0 $\pm$ 7.2 <sup>ab</sup>	49.4 $\pm$ 14.2 <sup>ab</sup>
对照组( $n=47$ )	治疗前	21.3 $\pm$ 5.1	19.5 $\pm$ 6.2	33.7 $\pm$ 7.3	76.6 $\pm$ 18.0
	治疗 8 周末	18.3 $\pm$ 5.3 <sup>b</sup>	16.8 $\pm$ 6.0 <sup>c</sup>	29.7 $\pm$ 7.3 <sup>c</sup>	57.4 $\pm$ 15.2 <sup>b</sup>

注: PANSS, 阳性和阴性症状量表;与对照组同期比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;同组治疗前后比较,<sup>b</sup> $P<0.01$ ,<sup>c</sup> $P<0.05$

### 2.2 两组事件相关电位 P300 检测结果比较

治疗 8 周末,观察组靶刺激潜伏期 P3 和 N2 均较治疗前短,对照组靶刺激潜伏期 P3 较治疗前短,差异

均有统计学意义( $P$ 均 $<0.01$ );观察组 P300 靶刺激波幅 P3 较治疗前高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组 P300 靶刺激潜伏期 N2 和 P3 均短于对照组,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组 P300 检测结果比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组 别	时 间	靶刺激潜伏期(ms)		靶刺激波幅( $\mu v$ )	
		N2	P3	P2	P3
观察组( $n=47$ )	治疗前	283.12 $\pm$ 11.34	391.23 $\pm$ 28.47	5.56 $\pm$ 1.72	4.95 $\pm$ 1.78
	治疗 8 周末	271.81 $\pm$ 18.12 <sup>ab</sup>	346.56 $\pm$ 39.83 <sup>ab</sup>	6.19 $\pm$ 1.34	5.92 $\pm$ 1.83 <sup>c</sup>
对照组( $n=47$ )	治疗前	281.24 $\pm$ 11.71	389.65 $\pm$ 23.26	5.67 $\pm$ 1.28	5.06 $\pm$ 1.71
	治疗 8 周末	278.13 $\pm$ 9.32	356.81 $\pm$ 38.86 <sup>b</sup>	6.06 $\pm$ 1.42	5.63 $\pm$ 1.82

注:与对照组同期比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;同组治疗前后比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$

## 3 讨 论

精神分裂症是一种病因尚不明确的重症精神疾病,受阳性症状和阴性症状的影响,认知功能受损,其中阴性症状对认知功能的损害更加明显,认知功能是评判精神分裂症患者康复情况的一项重要指标,在临床中越来越被重视<sup>[10-11]</sup>。认知功能损害严重影响患者的社会功能,给患者家庭及社会带来沉重的负担,虽然多数抗精神病药物能有效控制阳性和阴性症状,但对认知功能的效果不佳。因此认知功能的改善对精神分裂症患者的全面康复具有重要意义。

事件相关电位 P300 是当受试者辨认听觉靶刺激时记录到的潜伏期约为 300 ms 的最大晚期正性波,主要反映人类处理信息的心理活动,如注意、记忆、智能等<sup>[12]</sup>。P300 潜伏期被广泛用于评价人类的感知、注意、短时记忆、长时记忆、信息编码能力、抽象概括能力、思维转移能力以及认知加工速度、执

行能力等,是一项能较全面反映认知功能的综合性指标<sup>[13-14]</sup>。其潜伏期延长说明受试者对靶刺激的辨认与决定速度缓慢,提示信息加工障碍。而大脑对外来信息的感受能力和对信息加工时的有效资源动员能力出现异常时,P300 波幅有下降趋势。奥氮平是 D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub> 受体平衡拮抗剂,在提高脑内 5-HT 及 DA 能神经元活性的同时,还能调整 5-HT 受体的数量和功能,通过协调 NE 和 5-HT 之间的平衡来改善阴性症状和认知功能,研究显示,奥氮平可以改善语言学习、记忆、语言流畅性和实施功能<sup>[15]</sup>。Woodward 等<sup>[16-17]</sup> 研究显示,非典型抗精神病药物奥氮平可改善精神分裂症患者的认知功能,尤其是注意力及语言流畅性。Stip 等<sup>[18]</sup> 研究显示,以奥氮平为代表的非典型抗精神病药物对精神分裂症患者认知功能的改善效果优于传统抗精神病药;李益民等<sup>[19]</sup> 研究显示,认知矫正治疗能改善精神分裂症患者的认知功能和社会功能,且认知功能与社会功能的改善有明显相关性。

本研究结果显示,治疗 8 周末,两组 PANSS 总评分及各分量表评分均低于治疗前,差异均有统计学意义( $P < 0.05$  或  $0.01$ ),观察组 PANSS 总评分及各分量表评分低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );提示两种方法均能有效改善患者的阴性症状、阳性症状及一般精神病理症状,这与朱虹等<sup>[20]</sup>的研究结果一致。邵春丽等<sup>[21]</sup>的研究认为,N2 和 P300 为内源性成分,感觉信息输入后,综合信息和认知形成过程受心理因素影响较大,两者潜伏期延迟反应受心理因素影响引起认知功能损害。本研究事件相关电位 P300 结果显示,治疗 8 周末,观察组靶刺激潜伏期 P3 和 N2 均较治疗前短,对照组靶刺激潜伏期 P3 较治疗前短,差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ );观察组 P300 靶刺激波幅 P3 较治疗前高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),这与张广亚等<sup>[22]</sup>研究结果一致,均提示随着患者精神症状的缓解,反映患者认知功能的 P300 波幅逐渐升高。观察组 P300 靶刺激潜伏期 N2 和 P3 短于对照组,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。这些结果提示两种方法均能改善患者的认知功能,但联合治疗的效果可能更佳。

综上所述,单用奥氮平与奥氮平联合认知治疗均能改善精神分裂症患者的精神症状和认知功能,但联合治疗的效果可能优于单用药物治疗。但本研究样本量较小,未考虑患者个体用药差异及对心理治疗的接受程度,受治疗药物的局限性及选用评价工具等多方面的影响,本研究仅考虑了奥氮平联合认知治疗,未与经典抗精神病药物作进一步对照研究,也未采用评价认知功能的其他测量工具,不能全面说明情况,在今后的研究中应增加样本量、设置多个对照并采用多种工具进行测评,以进一步验证上述结论。

## 参考文献

- [1] 沈渔邨. 精神病学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 503 - 512.
- [2] 宋立升, 杨卫敏, 李春波, 等. 新事件相关电位诊疗干预技术在精神分裂症社区防治预警康复中的推广应用——附 10 家推广单位资料分析[J]. 现代电生理学杂志, 2016, 23(2): 67 - 72.
- [3] 杜好瑞, 穆俊林, 李六一, 等. 精神分裂症患者执行功能与 Go/Nogo 范式事件相关电位 P(300) 的关系[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(8): 1238 - 1241.
- [4] 陈兴时, 杨献红, 朱益, 等. 事件相关电位在精神医学中的推广应用研究——附 684 例精神分裂症 P(300)、MMN 资料分析[J]. 现代电生理学杂志, 2016, 23(1): 3 - 7.
- [5] Beck AT, Alford BA. Depression: Causes and Treatment[M]. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 2014: 247 - 251.
- [6] 何冰, 卢国华, 杨增云, 等. 认知干预训练对轻度认知功能障碍患者认知功能和事件相关电位 P300 的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(11): 1006 - 1009.
- [7] 段慧君, 王红星, 白培深, 等. 精神分裂症患者事件相关电位 P(300) 与临床症状关系的研究[J]. 中华精神科杂志, 2003, 36(4): 220 - 223.
- [8] 魏燕燕, 何永光, 王继军, 等. 精神病风险综合征事件相关电位 P300 研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 42(3): 171 - 174.
- [9] 钟远惠, 候乐, 谢德峰, 等. 事件相关电位 p300 在精神分裂症并发代谢综合征患者中的变化研究[J]. 广东药学院学报, 2016, 32(4): 518 - 521.
- [10] 李猛, 朱俊敬, 张淑芳, 等. 精神分裂症患者认知功能与临床特征关系分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(10): 59 - 60.
- [11] 范洪峰. 利培酮联合电针疗法对精神分裂症的疗效及 P300 的影响[J]. 精神医学杂志, 2015, 28(1): 43 - 45.
- [12] 杨建章, 王明智, 王春芳. 精神分裂症干预前后事件相关电位 (P300) 分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(20): 72 - 73.
- [13] 杜好瑞, 穆俊林, 李六一, 等. 精神分裂症患者注意状态对事件相关电位 P300 的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(5): 49 - 52.
- [14] 欧小凡, 潘速跃, 黄英, 等. 事件相关电位 P300 与认知相关研究[J]. 中国老年学, 2010, 30(6): 833 - 835.
- [15] 喻东山, 葛茂宏. 精神科合理用药手册[M]. 2 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2011: 59.
- [16] Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, et al. A meta - analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2005, 8(3): 457 - 472.
- [17] 李彪, 迟正锁, 陈贝, 等. 氨磺必利、帕利哌酮缓释片、奥氮平对首发未用药精神分裂症患者认知、记忆功能的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2015(5): 14 - 17.
- [18] Stip E, Chouinard S, Boulay LJ. On the trail of a cognitive enhancer for the treatment of schizophrenia[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005, 29(2): 219 - 232.
- [19] 李益民, 夏镇南, 朱宏亮, 等. 认知矫正治疗对精神分裂症的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2011, 21(1): 15 - 17.
- [20] 朱虹, 贾竑晓, 何瑞荣, 等. 奥氮平对精神分裂症患者认知功能和生活质量改善作用及疗效[J]. 中国健康心理学杂志, 2014, 22(10): 1451 - 1453.
- [21] 邵春丽, 周朝当. 事件相关电位在三种常见精神疾病中的检查结果分析[J]. 中国当代医药, 2017, 24(4): 70 - 73, 79.
- [22] 张广亚, 盖海军, 杜向东, 等. 精神分裂症患者急性期与慢性期事件相关电位 P300 对照研究[J]. 中国民康医学, 2016, 28(16): 5 - 7.

(收稿日期: 2017 - 01 - 09)

(本文编辑: 唐雪莉)