

[论著]

奥氮平合用丙戊酸镁对苯丙胺类兴奋剂所致精神障碍的疗效及安全性观察

曾友志 刘 芬*

(武汉市武东医院药物依赖科 武汉 430084)

摘要 **目的:** 观察奥氮平合用丙戊酸镁缓释片对苯丙胺类兴奋剂(ATS) 所致精神障碍的临床疗效及安全性。**方法:** 将 60 例苯丙胺类兴奋剂所致精神障碍患者按入院时间随机分为奥氮平合用丙戊酸镁缓释片组(治疗组) 和奥氮平单用组(对照组) 。运用阳性和阴性症状量表(PANSS) 和药物副作用量表(TESS) 进行评分比较。**结果:** 治疗 8 周末, 总有效率治疗组和对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗 2 周末 PANSS 评分治疗组比对照组下降更为显著($P < 0.01$); 两组 TESS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 奥氮平合用丙戊酸镁缓释片能显著改善 ATS 所致精神障碍, 疗效好, 依从性好, 不良反应少, 安全性高。

关键词 奥氮平; 丙戊酸镁缓释片; 苯丙胺类兴奋剂; 精神障碍

doi: 10. 13936/j. cnki. cjdd1992. 2018. 02. 014

中图分类号 R499

Efficacy and safety of olanzapine combined with valproic acid magnesium ziban for mental disorders caused by amphetamine type stimulants

ZENG Youzhi , LIU Fen

(Detoxification Center Wuhan Wudong Hospital , Wuhan 430084)

Abstract **Objective:** To observe the clinical efficacy and safety of olanzapine combined with valproic acid magnesium ziban for mental disorder caused by amphetamine type stimulants (ATS) . **Methods:** Sixty patients with mental disorders due to ATS were randomly divided into olanzapine group , valproic acid magnesium ziban group (treatment group) and olanzapine single use group (control group) . Score of *Positive and Negative Symptom Scale* (PANSS) and *Treatment Emergent Symptom Scale* (TESS) were compared. **Results:** At the end of the 8 week , there was a significant difference between the total effective treatment group and the control group($P < 0.05$) . At the end of the 2 week , the PANSS score in the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.01$) . There was no significant difference between the two groups of TESS scores ($P > 0.05$) . **Conclusion:** The combination of olanzapine and valproic acid magnesium ziban can significantly improve the mental disorders caused by ATS. It has good curative effects , good compliance , less adverse reactions and higher safety.

Keywords olanzapine; valproic acid magnesium ziban; positive and negative symptoms scale; mental disorders

苯丙胺类兴奋剂(amphetamine type stimulants , ATS) 和氯胺酮被称为新型毒品 , 上世纪 90 年代在我国这些人工合成毒品出现并迅速蔓延 , 目前正被

越来越多的人 , 尤其是年轻人使用。ATS 作为合成毒品与海洛因等传统毒品相比较 , 具有更严重的神经毒性作用 , 长期滥用易导致精神障碍 , 出现幻觉、妄想等 , 严重者可出现类精神样的苯丙胺中毒性精神病^[1] , ATS 所致精神障碍的诊断治疗是精神科面临的一个新的挑战 , 但目前相关研究较少^[2]。ATS

* 通信作者: E - mail: 871481572@qq. com

滥用引起的精神障碍常常出现在长期滥用中,针对这些精神症状给予抗精神病的药物治疗^[3]。新一代非典型抗精神病药奥氮平在精神科应用比较广泛,但奥氮平合用丙戊酸镁缓释片治疗 ATS 所致精神障碍的治疗报道较少。丙戊酸镁可以有效减少对 ATS 的渴求,反复吸食的次数减少,其诱惑力下降,可以起到改善焦虑和抑郁情绪,这样就有利于耐受 ATS 依赖的戒断症状^[4]。本文对照研究了奥氮平合用丙戊酸镁缓释片治疗 ATS 所致精神障碍的效果和不良反应,现将结果报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

60 例观察对象为武汉市武东医院药物依赖科 2014 年 1 月-2015 年 12 月住院治疗的 ATS 滥用所致精神障碍的患者。其中男性 53 例,女性 7 例。按入院时间将病人随机分为奥氮平合用丙戊酸镁片组(治疗组)和奥氮平单用组(对照组)。两组被观察者的性别、年龄、及初次吸毒年龄和吸毒时间,入组前 PANSS 评分,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 奥氮平合用丙戊酸镁片组(治疗组)和奥氮平单用组(对照组)一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗组	对照组
性别(男/女)	27/3	26/4
年龄/a	35.17 ± 5.19	33.19 ± 6.25
初次吸毒年龄/a	21.30 ± 3.50	30.30 ± 8.95
吸毒时间/a	3.80 ± 3.19	3.78 ± 3.02

1.2 入组标准

(1) 年龄 18-45 a; (2) 性别不限; (3) 符合国际疾病分类第 10 版(ICD-10) 诊断标准,有苯丙胺类兴奋剂滥用史。在使用 ATS 过程中或使用 ATS 后出现精神症状; (4) 尿液苯丙胺检测阳性。(5) 入组前血常规、肝肾功能、血脂及心电图结果正常; (6)

本次住院治疗的主要原因是因为使用 ATS 后出现精神症状。

1.3 排除标准

(1) 患有心、脑血管、肝、肾及造血系统等严重危及生命的原发性疾病; (2) 精神病患者及妊娠和哺乳期妇女; (3) 病情危重、难以对症状的疗效性及安全性做出确切评价者。

1.4 治疗方法

治疗组和对照组均在入院后 1 周内将奥氮平(国药准字 H20010799) 由起始量 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 加至 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 睡前服用一次,治疗组同时合用丙戊酸镁缓释片(国药准字 H20030537) 加至 $0.5-1.0 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$, 分两次服用,疗程均为 8 周。

1.5 观察指标

采用阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Symptom Scale, PANSS) 量表评定疗效和药物副作用量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS) 观察不良反应。PANSS $\geq 75\%$ 为痊愈, $50\% - 74\%$ 为显著进步, $25\% - 49\%$ 为好转, $< 25\%$ 为无效。总有效率 = (临床痊愈例数 + 显著例数 + 好转例数) / 总例数 $\times 100\%$ ^[5] 分别于 1、2、4、6、8 周后评定,并在治疗后复查血常规、肝肾功能、血脂及心电图。

1.6 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 13.0 统计学软件处理,计量资料以均数 \pm 标差表示,治疗前后比较采用配对样本的 t 检验,组间比较采用两独立样本的 t 检验,计数资料比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗组和对照组 PANSS 评分比较

治疗 1 周后,两组 PANSS 评分均逐渐降低,治疗 8 周后均较治疗前显著下降($P < 0.01$)。在第 1 周末两组 PANSS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),第 2、4、6、8 周末两组 PANSS 总分比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 奥氮平合用丙戊酸镁片组(治疗组)和奥氮平单用组(对照组) PANSS 评分比较

组别	n	治疗前	1 周	2 周	4 周	6 周	8 周
对照组	30	87.20 ± 9.36	76.50 ± 9.54	64.24 ± 7.95	52.16 ± 5.53	38.39 ± 3.77	30.79 ± 5.27
治疗组	30	86.64 ± 9.51	75.41 ± 9.74	52.10 ± 8.43	40.40 ± 4.52	30.13 ± 4.09	25.19 ± 4.19*
t			0.58	7.81	12.85	10.85	6.07
P		>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

治疗前比较 * $P < 0.01$

2.2 治疗组和对照组临床有效率比较

两组治疗 8 周结果,见表 3,两组有效率差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 治疗组和对照组不良反应的比较

治疗 8 周末,治疗组 TESS 分为(7.23 ± 3.13),对照组 TESS 分为(6.29 ± 2.60),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。复查血常规、肝肾功能、血脂及心电图与治疗前比较无明显变化。见表 4。

表 3 奥氮平合用丙戊酸镁片组(治疗组)和奥氮平单用组(对照组)临床有效率比较

组别	n	痊愈(n)	有效(n)	好转(n)	无效(n)	治愈率(%)	总有效率(%)
对照组	30	12	7	6	6	36.67	80.00
治疗组	30	15	11	2	2	50.00	93.33

表 4 奥氮平合用丙戊酸镁片组(治疗组)和奥氮平单用组(对照组)不良反应比较

项目	对照组	治疗组	χ^2	P
静坐不能	3	5	0.46	>0.05
视物模糊	2	4	0.55	>0.05
失眠	4	2	0.11	>0.05
震颤	3	4	0.11	>0.05
口干	8	9	0.07	>0.05
头晕头疼	4	2	0.55	>0.05
恶心呕吐	3	5	1.54	>0.05
便秘	3	5	0.48	>0.05

3 讨论

苯丙胺类兴奋剂(ATS)的神经毒性作用及对中枢神经系统的损害,可影响心理及精神状态。长期滥用或突然增大剂量使用 ATS 很容易导致精神障碍,主要表现为意识清晰状态下出现幻觉(以幻听为主)、妄想(关系及被害妄想多见)等感知觉和思维障碍。奥氮平为新型抗精神病药物,阻断 D_2 受体减轻精神病的阳性症状和稳定情感症状;阻断 D_2A 受体引起特定脑区多巴胺(DA)释放的增加,从而减少运动方面的不良反应,可能还改善认知和情感症状。苯丙胺类兴奋剂具有强烈的中枢神经兴奋作用和致欣快作用。主要作用于儿茶酚胺神经细胞的突触前膜,通过促进突触前内单胺类递质(去甲肾上腺素 5-HT)的释放,阻止递质的再摄取抑制单胺氧化酶的活性而发挥作用。长期服用者有 5-羟色胺(5-HT)的神经性损害,临床上表现为发作性焦虑、惊恐、抑郁、往事记忆倒斜闪回,认知功能障碍,记忆紊乱以及其它精神症状。丙戊酸镁缓释片是一种新型的情绪稳定剂,作用机制可能是丙戊酸盐

(VPA)能将和血浆蛋白结合的色氨酸置换出来,使血液中游离的色氨酸升高,游离色氨酸可透过血脑屏障,脑中色氨酸升高可加速 5-HT 合成,使脑内 5-HT 升高^[6],焦虑、惊恐、抑郁现象往往是心理依赖的表现也是复吸的诱因。所以减轻焦虑、抑郁情绪可以缓解对 ATS 的渴求。丙戊酸镁作用可能与竞争性抑制 γ -氨基丁酸转移酶,使其代谢减少而提高脑内 γ -氨基丁酸(GABA)的含量有关,增加脑内抑制性神经递质 GABA 的浓度,其抑制 GABA 的降解又增加 GABA 的合成,增强了 GABA 的抑制作用^[7],近年来研究发现,VPA 能拮抗多种损伤因素诱导的神经细胞凋亡,并且与神经细胞发生增殖、分化和神经营养有关^[8]。VPA 具有增加神经再生的功能,增加神经保护作用^[9],并且 VPA 有抗焦虑的作用,具有减弱戒断综合征的能力^[6],镁离子对神经系统的损伤也具有一定的保护作用^[10],同时丙戊酸镁可以有效减少对 ATS 的渴求,反复吸食的次数减少,其诱惑力下降,可以起到改善焦虑和抑郁情绪,这样就有利于耐受 ATS 依赖的戒断症状^[4]。本研究治疗 1 周后,两组 PANSS 评分均逐渐降低,治疗 8 周后均较治疗前显著下降($P < 0.01$)。在第 1 周末两组 PANSS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),第 2、4、6、8 周末两组 PANSS 总分比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。且两组治疗 8 周结果,两组有效率差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究结果显示丙戊酸镁合用治疗 ATS 所致精神障碍有良好的增效作用,依从性高,安全有效,同时具有一定抗复吸的效果,值得临床应用推广。本研究样本量偏少,观察时间为 8 周,有待扩大样本做进一步的研究和探讨。

(下转第 155 页)

3 讨论

IDU 人群作为一群特殊的群体,由于四肢浅表静脉硬结,血管弹性差,在面对每年至少需接受 3 次以上的采血检测时,给采血者增加了技术难度,也让被采血者产生了恐惧心理,致使采血检测工作在该类人群中越来越难开展;在浅表静脉采血失败后,笔者选择在肱静脉处穿刺采血,从而解决了 IDU 人群浅表静脉采血难的问题。经笔者分析,认为 IDU 人群在注射吸毒时损伤的基本上是浅部血管,深部静脉不易遭到破坏,肱静脉是臂部深层的静脉,有两条,与肱动脉伴行,较易定位和穿刺,只要操作者对人体解剖血管走向清楚和采血熟练,对于浅表静脉

采血困难者,选择穿刺肱静脉采血,成功率会很高,且安全方便,能抽出的血量多,完全能满足检测需求。近几年来,由于笔者采用肱静脉采血提高了成功率,逐步消除了 IDU 人群的采血恐惧心理,主动性增强了,检测工作开展顺利了,对该类人群中的感染者管理、服药依从性等也有了很大的改善。除针具交换点人群之外,社区美沙酮维持治疗门诊、抗病毒治疗门诊的 IDU 人群也会主动找笔者帮助采血做相关检测。

综上所述, IDU 人群在浅表静脉采血困难时,选择肱静脉采血法是行之有效的方法,尤其在对该类人群开展各种疾病的监测与检测中极具实用性。

4 参考文献

- [1] 高丽, 李晓春, 王丽艳, 等. HIV 感染的吸毒人群的艾滋病知识和行为调查[J]. 中国预防医学杂志, 2010, (7): 702-704.
- [2] 蒋彦章, 杨金祥. 异丙嗪注射液: 严重组织损伤的报告[J]. 药物流行病学杂志, 2011, (4): 194-194.
- [3] 黄红, 张鹏, 李玲. 静脉吸毒者艾滋病病毒感染的危险因素调查[J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(s1): 193-193.
- [4] 王笃伦. 介绍肱静脉穿刺采血法[J]. 解剖学研究, 1989(1): 35-35.

收稿日期: 2017-10-20

修回日期: 2018-01-31

(上接第 150 页)

4 参考文献

- [1] 郑威, 刘昌杰. 亚甲二氧甲基苯丙胺、氯胺酮滥用致急性精神障碍 1 例[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2005, (11): 105-106.
- [2] 赵敏, 郝伟. 苯丙胺类兴奋剂所致精神障碍的临床诊治问题[J]. 上海精神医学, 2011, 6: 324-328.
- [3] 江开达. 精神病学高级教程[M]. 北京: 人民军医出版社, 2009: 119.
- [4] 火焰, 李小奇. 丙戊酸镁治疗摇头丸成瘾复吸的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2012, (6) 5: 78-79.
- [5] 沈渔邨. 精神病学[M]. 第 5 版, 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [6] 唐敦立, 黄希顺. 丙戊酸镁的药理与临床[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2005.
- [7] 张家麟. 药物临床信息参考[M]. 四川科学技术出版社, 2007: 731-732.
- [8] 李凌云, 秦正江, 罗中琴. 中国药理学通报[J]. 2007, (3): 295-298.
- [9] 李晓白. 锂盐与丙戊酸的药理学机制及神经保护[J]. 上海精神医学, 2010, 22(6): 321-324.
- [10] 陈恒胜. 镁在中枢神经系统损伤的作用[J]. 国外医学. 神经病学神经外科学分册, 1996: 35-36.

收稿日期: 2017-04-01

修回日期: 2018-01-12

(上接第 153 页)

4 参考文献

- [1] 蔡尚立, 王刚, 郝伟. 甲基苯丙胺依赖的药物治疗进展. 中华精神科杂志, 2017, (50) 2: 149.
- [2] 胡寒. 云南毒品滥用及相关流行病的数据关联分析及方法研究[D]. 云南大学, 2015.
- [3] 刘志民, 吕宪祥, 穆悦, 等. 我国药物滥用的基本情况调查[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2002, (5): 27-30.
- [4] 李渔, 王平, 白丽琴, 等. 云南省 2011 年-2013 年新增加的药物滥用者现状分析[J]. 中国药物依赖性杂志, 2014, 24(6): 453-457+463.
- [5] 王昊鹏, 杨静静, 邓小昭, 等. 中国大陆吸毒人群 HIV、HBV、HCV 感染状况及其相关因素的 Meta 分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2010, (4): 300-304.
- [6] 范笑冬等译. ICD-10 精神与行为障碍分类[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 61-69.

收稿日期: 2017-08-07

修回日期: 2017-11-23