

· 论 著 ·

# 小剂量奥氮平与奋乃静治疗肝移植术后精神障碍的对照研究

汪 勇<sup>1</sup>, 赵武伟<sup>2</sup>, 汪朝晖<sup>3</sup>, 相 芳<sup>4</sup>, 雷文婧<sup>2</sup>, 李增才<sup>5</sup>, 王 轩<sup>5</sup>

**[摘要]** 目的 观察小剂量奥氮平治疗肝移植术后精神障碍的疗效及安全性。方法 选取肝移植术后 2 周内出现精神障碍患者 78 例,随机分为观察组(39 例)和对照组(39 例)。两组均在手术后给予相同基础药物治疗。观察组给予奥氮平片 2.5 mg,每晚 1 次口服,每 2 d 增加 2.5 mg,总剂量不超过 10 mg。对照组给予奋乃静片 1 mg,每晚 1 次口服。每 2 d 增加 1 mg,总剂量不超过 4 mg。分别在治疗前、治疗 2 周后,进行简明精神病(科)量表(BPRS)、不良反应量表(TESS)评分及体质量测定。结果 观察组治疗前 BPRS 评分为(72.11±8.16),治疗 2 周后为(52.30±6.14),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组治疗前 BPRS 评分为(71.26±8.01),治疗 2 周后为(65.50±7.22),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组 BPRS 评分比较,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。两组均不良反应轻微,并可自行缓解。结论 小剂量奥氮平治疗肝移植术后精神障碍疗效明确,安全可靠,有一定的临床应用价值。

**[关键词]** 奥氮平;肝移植;精神障碍;治疗效果

**[中图分类号]** R617 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2016.06.004

## Treatment of patients with mental disorders after liver transplantation by using olanzapine or perphenazine: a control study

WANG Yong<sup>1</sup>, ZHAO Wu-wei<sup>2</sup>, WANG Zhao-hui<sup>3</sup>, XIANG Fang<sup>4</sup>, LEI Wen-jing<sup>2</sup>, LI Zeng-cai<sup>5</sup>, WANG Xuan<sup>5</sup>. 1. Office of the Director, 2. Department of Neurology, 3. Liver Disease Center, 4. Department Of Pharmacy, 5. Liver Transplantation Center, 81 Hospital of PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China

**[Abstract]** **Objective** To observe the efficacy and safety of low dose olanzapine on patients with mental disorders after liver transplantation. **Methods** 78 cases of transplantation was divided into BPRS treatment group ( $n=39$ ) and control group ( $n=39$ ). Olanzapine were given each night with the dose of 2.5mg and increased 2.5mg every other day till up to 10mg in treatment group. In control Group, perphenazine was given each night with the dose of 1mg and increased 1mg every other day till up to 4mg. BPRS and TESS were used to assess the efficacy and adverse events before and after two weeks of the treatment respectively. **Results** BPRS after treatment for two weeks decreased compared with before (72.11±8.16 vs. 52.30±6.14,  $P<0.05$ ), but no significant difference was observed in control group (71.26±8.01 vs. 65.50±7.22,  $P>0.05$ ). BPRS also decreased in treatment group compared with control group two weeks after LT ( $P<0.05$ ). Adverse events in two groups were mild and can remiss simultaneously. **Conclusion** Low dose of olanzapine is an effective and safe drug in controlling mental disorder after liver transplantatation and is valuable in clinical application.

**[Key words]** olanzapine; liver transplantation; mental disorder; therapeutic effect

肝移植(liver transplantation, LT)是终末期肝病最有效的治疗方法,但术后易发生中枢神经系统并发症<sup>[1]</sup>,尤其是合并精神障碍<sup>[2-4]</sup>,更应该引起高度重视。有研究证实奥氮平对多种精神障碍有效,并能改善认知障碍,且较少或不引起传统抗精神病药的不良反应<sup>[5-8]</sup>。因此,笔者采用小剂量奥氮平治疗LT术后精神障碍,取得较好的疗效,现报告

如下。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 从 2003 年 4 月-2014 年 1 月在解放军 81 医院肝移植中心接受原位肝移植(orthotopic liver transplantation, OLT)的患者 318 例,排除二次 OLT 及术后 24 h 内死亡者 4 例。选择术后 2 周内发生精神障碍者 78 例(24.84%)作为观察对象。其中男 54 例,女 24 例,年龄(51.20±10.34)岁;躁狂 18 例,紧张焦虑 12 例,被害妄想 12 例,谵妄 9 例,幻视、幻听、定向障碍各 6 例,症状最早出现在手术后第 3 天,最迟出现在第 13 天。诊断符合国际疾病诊断分类第 10 版和中国精神疾病分类方案诊断标准,按照排列表法随机分为奥氮平组和奋乃静组。

**基金项目:** 南京军区“十一五”重点项目资助(09Z011)

**作者单位:** 210002 江苏南京,解放军 81 医院,1. 院部,2. 神经内科,3. 肝病中心,4. 药剂科,5. 肝移植中心

**通讯作者:** 相 芳, E-mail: gynkey@sina.com

**引用格式:** 汪 勇, 赵武伟, 汪朝晖, 等. 小剂量奥氮平与奋乃静治疗肝移植术后精神障碍的对照研究[J]. 东南国防医药, 2016, 18(6): 572-574.

每组 39 例。两组患者一般资料差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组肝移植术后精神障碍患者一般资料比较

项目	观察组 ( $n=39$ )	对照组 ( $n=39$ )
性别(男/女)	28/11	30/9
年龄(岁)	65.00±8.12	64.00±7.90
肝炎后肝硬化失代偿期(男/女)	30(18/12)	29(20/9)
原发性肝癌(男/女)	9(8/1)	10(8/2)
无肝期时间( $\bar{x}\pm s$ , min)	95.50±29.41	96.12±30.05
手术总时间( $\bar{x}\pm s$ , min)	416.33±62.47	418.16±63.08
ALT( $\bar{x}\pm s$ , U/L)	619.37±202.44	616.1±209.92
TB( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	106.32±52.46	101.13±53.05
血氨( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	76.31±32.40	74.16±31.02
术后出现精神症状的时间( $\bar{x}\pm s$ , d)	6.32±2.40	6.16±2.04
治疗前 BPRS 评分( $\bar{x}\pm s$ )	72.11±8.16	71.26±8.01
体质量( $\bar{x}\pm s$ , kg)	52.00±7.10	51.00±6.02

**1.2 方法** 患者应用相同基础药物(如补液、抗排异、抗感染等)的基础上, 观察组给予奥氮平片 2.5 mg, 每晚 1 次口服, 每 2 d 增加 2.5 mg, 总量不超过 10 mg; 对照组给予奋乃静片 1 mg, 每晚 1 次口服, 每 2 d 增加 1 mg, 总剂量不超过 4 mg。疗程均为 2 周。

**1.3 疗效评定** 采用简易精神病(科)量表(brief psychiatric rating scale, BPRS)评分、治疗中需要处理的不良反应症状量表(treatment emergent rating scale, TESS)分别在治疗前、后评定疗效及不良反应。

**1.4 伦理原则** 研究者必须说明有关临床试验的全部情况, 使受试者充分理解并有充足的时间考虑。签署知情同意后开始临床研究。因为考虑到肝移植术后的治疗需求, 本研究采用传统的抗精神病药物奋乃静作为对照组用药。

**1.5 统计学处理** 应用 SPSS 11.5 统计软件处理数据, 计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 两组之间均数比较采用成组  $t$  检验, 组内治疗前后均数比较采用配对  $t$  检验, 计数资料用百分率表示, 计数资料采用  $\chi^2$  进行比较, 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后 BPRS 评分比较** 观察组治疗前 BPRS 评分为 (72.11±8.16), 治疗后为 (52.30±6.14), 分值变化差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )。对照组治疗前 BPRS 评分为 (71.26±8.01), 治疗后为

(65.50±7.22), 分值变化差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗后两组 BPRS 评分比较, 分值变化差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )。

**2.2 TESS 发生率** 观察组患者在治疗中出现口干 3 例、乏力 5 例。对照组在治疗中出现头晕 6 例、嗜睡 2 例。均未进行任何处理, 1 周后自然缓解。

**2.3 体质量的变化** 治疗前所有患者体质量为 (51.40±6.21) kg, 治疗 2 周后为 (53.26±6.09) kg, 体质量稍有增加趋势, 但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

本组资料显示 LT 后精神症状发生率为 24.84% (78/314), 发生在术后第 3 天至第 13 天, 术后 2 周最常见, 主要症状包括睡眠障碍、躁狂、抑郁、妄想、幻觉以及认知障碍等, 与文献报道相符<sup>[9]</sup>。LT 术后精神障碍的发生原因复杂, 目前认为与下列因素有关<sup>[10-11]</sup>: ①LT 术前状态。术前频繁发生肝性脑病、Child 分级高、MELD 评分增加、总胆红素及血氨水平升高等毒性代谢产物积蓄状态, 易于造成中枢神经元慢性中毒性功能障碍, 导致 LT 术后精神、神经障碍的易感性; ②手术过程时间以及无肝期时间。手术时间和无肝期时间延长, 术中出血量大、低血压持续时间长、极易造成内环境紊乱如电解质、酸碱平衡障碍, 激发脑细胞信号传导异常, 功能损害, 从而诱导精神症状的发生; ③LT 术后状态。如肝功能恢复慢、发生排异反应, 继发感染等; ④免疫抑制剂的使用; 糖皮质激素、FK506、CsA 等免疫抑制剂的应用与 LT 术后精神障碍的发生有一定的关系。LT 术后继发精神障碍为围手术期处理、患者康复增加难度, 因此, 需要引起重视并积极防治。

奥氮平化学结构属噻吩苯二氮类, 是新一代非典型抗精神病药物, 对多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT)、组织胺、肾上腺素能和毒碱受体均具有高度的亲和力, 能选择性作用于中脑边缘 DA 能通路, 多重作用机制使得其可以迅速改善多重精神症状, 且可改善认知、稳定心境<sup>[12]</sup>。本组资料显示: 奋乃静治疗前后比较, LT 术后患者 BPRS 分值变化差异无统计学意义, 表明小剂量奋乃静治疗 LT 术后精神障碍效果欠佳。奥氮平治疗 2 周后, BPRS 评分较治疗前明显降低, 表明奥氮平能够较好地改善 LT 术后精神障碍, 不但可以改善躁狂、妄想、幻觉等精神障碍阳性症状, 同时对抑郁、情绪低落等阴性症状也有良好的效果<sup>[13-14]</sup>。与对照组比较, 治疗 2 周后观察组患者 BPRS 分值变化有显著性差异, 表明

奥氮平治疗 LT 术后精神障碍疗效优于奋乃静。

从 TESS 监测来看,两组副作用大致相当,多出现在药物加量期,若小剂量起步,缓慢加量可以减少不良反应,且随着药物治疗时间延长,均可自然缓解,无需特殊处理。从体质量变化,虽有轻微增加趋势,奥氮平组患者总体体质量与治疗前比较无显著差异。因此,奥氮平治疗 LT 术后精神障碍是安全的。

总之,LT 术后精神障碍必须引起重视,奥氮平治疗 LT 术后精神障碍安全、有效,可以作为治疗药物选择之一。

#### 【参考文献】

- [1] 潘军平,朱新华,施晓雷,等.大鼠自体原位肝移植术后不同胆道缺血时间对胆管及其周围血管丛的影响[J].医学研究生学报,2013,26(7):709-713.
- [2] 李 君.肝移植手术患者焦虑状态及精神心理的干预措施[J].中国医科大学学报,2014,43(6):568-570.
- [3] 马倩红.肝移植术后精神异常相关因素分析及护理干预[J].中国实用护理杂志,2014,30(增刊):154-155.
- [4] 白玉春.肝移植术后精神异常的相关因素分析及护理进展[J].护士进修杂志,2016,31(2):127-129.
- [5] 阎同军,王彦彦,陈方斌,等.奥氮平与奎硫平对阿尔茨海默病吞咽功能影响[J].中华行为医学与脑科学杂志,2015,24(1):46-49.
- [6] 李婉妮,阎菊娥,李 玺,等.小剂量奥氮平对住院患者焦虑失眠缓解作用的临床观察[J].陕西医学杂志,2014,43(12):1663-1664.
- [7] 姜 涛,魏 琴,侯琴琴,等.奥氮平诱导性肥胖大鼠糖代谢紊乱及认知功能损伤研究[J].医学研究生学报,2015,28(3):264-267.
- [8] 徐 银,韩永升,李 凯,等.奥氮平治疗肝豆状核变性精神障碍近期疗效观察[J].安徽医学,2011,32(4):410-412.
- [9] 黄小梅,黄 丹,胡丽芳,等.肝移植患者术后精神障碍的相关因素分析及护理对策[J].中国医药指南,2013,11(21):695-697.
- [10] 曹海梅,龙 烁.肝移植术后神经精神并发症的原因及临床应对[J].中国现代医学杂志,2010,20(12):1875-1876.
- [11] 阳文新,于乐成,周 斌,等.肝移植术后中枢神经系统并发症的特点及危险因素分析[J].肝脏,2011,16(2):95-99.
- [12] 吴彩云,吴爱琴,李华杰,等.奥氮平治疗精神病性障碍 36 例初步观察[J].上海精神医学,2000,12(1):44-45.
- [13] 朱盖阳,佟 洋,李驰荣,等.选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂与奥氮平联合治疗难治性抑郁症的临床疗效[J].东南国防医药,2013,15(2):125-127.
- [14] 李小燕,邱 静,王 锐,等.奥氮平、喹硫平对阿尔茨海默病患者睡眠呼吸影响[J].东南国防医药,2015,17(1):8-11.

(收稿日期:2016-09-14;修回日期:2016-10-14)

(本文编辑:叶华珍; 英文编辑:王建东)

(上接第 568 页)

肝外胆管癌的检出率、漏诊率及定位诊断上并无显著优势。由此,我们得出结论,彩色多普勒超声联合二维超声可显著提高后者对肝外胆管癌的定性诊断效能。因而对于临床高度怀疑肝外胆管癌而超声检查呈阴性的病例可进一步行彩色多普勒超声检查,以提高肝外胆管癌的诊断率。

#### 【参考文献】

- [1] Noji T, Tsuchikawa T, Mizota T, et al. Surgery for recurrent biliary carcinoma: results for 27 recurrent cases[J]. World J Surg Oncol, 2015,27(13):82. doi:10.1186/s12957-015-0507-8.
- [2] Meister T, Heinow HS, Woestmeyer C, et al. Intraductal ultrasound substantiates diagnostics of bile duct strictures of uncertain etiology[J]. World J Gastroenterol, 2013,19(6):874-881.
- [3] 葛贤秀,李全朋,缪 林.胆管癌的治疗现状与进展[J].医学研究生学报,2012,25(5):520-523.
- [4] Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at our society of radiologists in ultrasound consensus conference statement [J]. Radiology, 2011, 237(3):794-800.
- [5] 季 勇,钱孝纲.原发性肝外胆管癌的超声与 MRI 成像比较[J].临床超声医学杂志,2012,14(5):345-347.
- [6] 朱夏蓓,纪建松.彩色多普勒超声在原发性肝癌与肝血管瘤鉴别诊断中的价值[J].中国医药导报,2014,28(4):72-74.
- [7] 孙明鲁,王其军,刘红光,等.肝外胆管癌的多期螺旋 CT 评价[J].实用医学影像杂志,2010,11(6):361-363.
- [8] 杨平生,董其龙,陈玉辉,等. CT、MRCP、ERCP 检查对胆胰系肿瘤诊断价值的对比研究[J].东南国防医药,2007,9(5):337-339.
- [9] 游淑红,洪 涛,陶 荣,等.彩色多普勒超声引导下经皮经肝胆管穿刺置管引流术 40 例分析体会[J].东南国防医药,2015,17(6):619-621.
- [10] Vabi BW, Carter J, Rong R, et al. Metastatic colon cancer from extrahepatic cholangiocarcinoma presenting as painless jaundice: case report and literature review[J]. J Gastrointest Oncol, 2016,7(2):25-30.
- [11] 金 超,窦科峰.肝门部胆管癌外科治疗的热点与难点[J].国际外科学杂志,2013,40(5):294-296.
- [12] 钱晓莉,司 芩,黄声稀,等.超声普通探头定位经皮肝穿刺胆管置管引流术的临床价值[J].东南国防医药,2004,6(5):339-340.
- [13] 钟 昕,廖锦堂.206 例肝外胆管癌超声显像分析[J].医学临床研究,2013,30(6):1074-1079.

(收稿日期:2016-03-03;修回日期:2016-08-29)

(本文编辑:叶华珍; 英文编辑:王建东)