

# 左甲状腺素钠联合齐拉西酮治疗对首发精神分裂症患者神经功能相关因子、甲状腺激素水平的影响

王英骞 段春杰 佐巍巍

**[摘要]** **目的** 探讨左甲状腺素钠联合齐拉西酮治疗对首发精神分裂症患者神经功能相关因子、甲状腺激素水平的影响。**方法** 随机将90例首发精神分裂症患者分为两组,对照组45例采用齐拉西酮治疗,观察组45例采用左甲状腺素钠联合齐拉西酮治疗。比较两组疗效、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、星型胶质源性蛋白(S100 $\beta$ )、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺素(TSH)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、阳性和阴性症状量表(PANSS)评分及不良反应发生率。**结果** 观察组临床疗效明显高于对照组( $\chi^2=4.18, P<0.05$ )。观察组治疗后血清GFAP、S100 $\beta$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均明显低于对照组( $t$ 分别=3.48、3.09、4.07、5.86、6.76,  $P$ 均 $<0.05$ ),血清FT3、FT4水平均明显高于对照组( $t$ 分别=4.20、6.17,  $P$ 均 $<0.05$ ),但两组治疗后血清NSE水平比较,差异无统计学意义( $t=0.34, P>0.05$ )。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.68, P>0.05$ )。**结论** 左甲状腺素钠联合齐拉西酮治疗首发精神分裂症患者疗效显著,可有效改善其临床症状,可能与左甲状腺素钠提高血清FT3、FT4水平,降低GFAP、S100 $\beta$ 水平,减轻中枢神经系统损伤有关,且临床用药安全。

**[关键词]** 左甲状腺素钠; 齐拉西酮; 首发精神分裂症; 神经功能相关因子; 甲状腺激素

**Effect of levothyroxine sodium combined with ziprasidone on neurologic related factors and thyroid hormone levels in patients with first-episode schizophrenia** WANG Yingjian, DUAN Chunjie, ZUO Weiwei. Psychiatric Department of Mild Medicine, Wenzhou Seventh People's Hospital, Wenzhou 325000, China.

**[Abstract]** **Objective** To explore the effect of levothyroxine sodium combined with ziprasidone on the levels of neurologic related factors and familial sex hormones in patients with first-episode schizophrenia. **Methods** Totally 90 first-episode schizophrenic patients were randomly divided into two groups, 45 patients in the control group were treated with ziprasidone, and 45 patients in the observation group were treated with levothyroxine sodium combined with ziprasidone. The curative effect, glial fibrillary acidic protein (GFAP), S100 $\beta$ , neuron specific enolase (NSE), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroid stimulating hormone (TSH), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), positive and negative syndrome scale (PANSS) score and adverse reaction rate between the two groups were compared. **Results** The clinical efficacy of the observation group was significantly higher than that of the control group ( $\chi^2=4.18, P<0.05$ ). The serum GFAP, S100 $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  levels after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $t=3.48, 3.09, 4.07, 5.86, 6.76, P<0.05$ ), while the levels of serum FT3 and FT4 were significantly higher than those in the control group ( $t=4.20, 6.17, P<0.05$ ). There was no significant difference between the two groups in serum NSE levels after treatment ( $t=0.34, P>0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $\chi^2=0.68, P>0.05$ ). **Conclusion** Levothyroxine sodium combined with ziprasidone is effective in the treatment of first-episode schizophrenia, which can effectively improve the clinical symptoms. It may be associated with levothyroxine sodium that increasing serum FT3 and FT4 levels, reducing GFAP and S100 $\beta$ , and alleviating the damage of central nervous system. It is safety.

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.002.006

作者单位: 325000 浙江温州, 温州市第七人民医院轻症医学精神科(王英骞), 普通精神科女病区(段春杰), 心障碍科(佐巍巍)

**[Key words]** levothyroxine sodium; ziprasidone; first episode schizophrenia; neural function related factors; thyroid hormone

精神分裂症属于一种严重的精神障碍性疾病,表现为妄想,幻觉,行为怪异,思维奔逸,孤僻懒散,伤人毁物,兴奋多话等症状<sup>[1,2]</sup>。目前,抗精神病药物治疗仍然是精神分裂症的首选治疗手段,其中齐拉西酮是精神分裂症治疗的新型药物,通过D2和5-HT<sub>2</sub>受体拮抗作用发挥治疗效果,但治疗后会随着甲状腺激素降低。近期有研究发现,左甲状腺素钠联合抗精神药物治疗可不同程度上改善精神分裂症患者甲状腺激素水平异常情况,但其作用机制未明<sup>[3,4]</sup>。本研究采用左甲状腺素钠联合齐拉西酮治疗首发精神分裂症患者,并通过检测血清神经功能相关因子、甲状腺激素、血脂指标水平,探讨左甲状腺素钠联合齐拉西酮治疗首发精神分裂症患者的效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年1月至2021年1月温州市第七人民医院精神科收治的90例首发未治疗的精神分裂症患者,其中男性37例、女性53例,年龄18~68岁。入组标准为:①符合《CCMD-3中国精神障碍分类与诊断标准》<sup>[5]</sup>中精神分裂症诊断标准;②年龄≥18岁,病历资料完整;③患者知情本研究目的,签署知情同意书;④清醒合作,无沟通障碍。排除:①正在参加其它临床试验的患者;②合并严重肝肾等器质性病变患者;③合并全身感染、恶性肿瘤患者;④合并其他神经系统疾病患者;⑤药物过敏体质患者;⑥有家族癫痫病史,既往颅脑损伤或脑外伤史患者;⑦近1个月内接受过抗精神药物治疗者;⑧治疗依从性差,未遵医嘱完成治疗者;⑨哺乳期或妊娠期女性患者。本研究通过本院医学伦理委员会审核。根据随机数字表法分为对照组和观察组。两组性别、年龄、病程、阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评分见表1,两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。

表1 两组一般资料比较

组别	性别 (男/女)	年龄/岁	病程/年	PANSS评分/分
观察组	18/27	40.52±12.83	2.22±0.65	90.14±12.35
对照组	19/26	40.43±12.81	2.26±0.74	90.04±12.41

### 1.2 方法

对照组采用齐拉西酮片(由重庆圣华曦药业股份有限公司生产)温水口服治疗,初始剂量为800 mg/d,1周后根据实际情况可逐步提升至

120~160 mg/d,连续用药8周。观察组在对照组治疗基础上,联合左甲状腺素钠片(由德国默克公司生产)口服25 μg,每日1次,连续用药8周。

### 1.3 监测指标

①比较两组临床疗效。应用PANSS评分量表<sup>[6]</sup>对患者疗效进行评估,显效: PANSS评分减分率 $>70%$ ;有效: PANSS评分减分率在30%~70%之间;无效: PANSS评分减分率 $<30%$ 。②比较两组治疗前后血清神经功能相关因子水平,包括胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、星型胶质源性蛋白(strocyte protein, S100β)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)水平。③比较两组治疗前后血清甲状腺激素水平,包括游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平。④比较两组治疗前、后炎性细胞因子水平,包括肿瘤坏死因子α(tumor Necrosis Factor, TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)。⑤比较两组不良反应发生率,采用副反应量表<sup>[7]</sup>进行评估。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行数据统计。其中计量资料采用均数±标准差( $\bar{x}±s$ )进行描述,行 $t$ 检验;计数资料采用率和构成比等描述,行 $\chi^2$ 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较见表2

表2 两组临床疗效比较/例(%)

组别	$n$	显效	有效	无效	总有效率
观察组	45	22(48.89)	18(40.00)	5(11.11)	40(88.89)*
对照组	45	13(28.89)	21(46.67)	11(24.44)	34(75.56)

注: \*:与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,观察组总有效率明显高于对照组( $\chi^2=4.18, P<0.05$ )。

### 2.2 两组血清神经功能相关因子水平比较见表3

表3 两组血清神经功能相关因子水平比较/ng/ml

组别		GFAP	S100β	NSE
观察组	治疗前	2.74±0.43	1.97±0.54	12.39±3.27
	治疗后	1.90±0.35*#	0.99±0.14*#	11.95±3.69
对照组	治疗前	2.73±0.42	1.98±0.55	12.52±3.66
	治疗后	2.28±0.39*	1.30±0.18*	11.81±4.31

注: \*:与治疗前比较, $P<0.05$ ; #:与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,两组治疗后血清GFAP、S100 $\beta$ 水平均低于治疗前,差异具有统计学意义( $t$ 分别=4.45、3.28、4.57、3.65,  $P$ 均 $<0.05$ );两组治疗后血清NSE水平均与治疗前比较,差异无统计学意义( $t$ 分别=0.72、0.82,  $P$ 均 $>0.05$ );观察组治疗后血清GFAP、S100 $\beta$ 水平均明显低于对照组( $t$ 分别=3.48、3.09,  $P$ 均 $<0.05$ ),但两组血清NSE水平比较,差异无统计学意义( $t=0.34, P>0.05$ )。

### 2.3 两组血清甲状腺激素水平比较见表4

表4 两组血清甲状腺激素水平比较

组别		FT3/pmol/L	FT4/pmol/L	TSH/ $\mu$ IU/L
观察组	治疗前	5.95 $\pm$ 0.62	14.27 $\pm$ 2.31	1.54 $\pm$ 0.57
	治疗后	7.85 $\pm$ 0.48*#	17.73 $\pm$ 1.87*#	1.68 $\pm$ 0.48
对照组	治疗前	6.04 $\pm$ 0.61	14.40 $\pm$ 2.19	1.58 $\pm$ 0.66
	治疗后	5.54 $\pm$ 0.79	11.95 $\pm$ 2.01*	1.61 $\pm$ 0.40

注: \*: 与治疗前比较,  $P<0.05$ ; #: 与对照组比较,  $P<0.05$ 。

由表4可见,对照组治疗后血清FT4水平低于治疗前( $t=6.36, P<0.05$ );观察组治疗后血清FT3、FT4水平均低于治疗前( $t$ 分别=4.08、5.16,  $P$ 均 $<$

0.05);两组血清TSH水平与治疗前比较,差异无统计学意义( $t$ 分别=0.20、0.27,  $P$ 均 $>0.05$ );观察组治疗后血清FT3、FT4水平均明显高于对照组( $t$ 分别=4.20、6.17,  $P$ 均 $<0.05$ )。

### 2.4 两组血清炎性细胞因子水平比较见表5

表5 两组血清炎性细胞因子水平比较/ $\mu$ g/L

组别		IL-1 $\beta$	IL-6	TNF- $\alpha$
观察组	治疗前	29.71 $\pm$ 10.72	45.95 $\pm$ 16.85	62.88 $\pm$ 11.73
	治疗后	23.31 $\pm$ 7.68*#	33.33 $\pm$ 12.29*#	41.48 $\pm$ 9.35*#
对照组	治疗前	29.63 $\pm$ 10.69	45.88 $\pm$ 17.89	62.79 $\pm$ 10.84
	治疗后	26.52 $\pm$ 8.53*	39.02 $\pm$ 12.75*	50.01 $\pm$ 11.46*

注: \*: 与治疗前比较,  $P<0.05$ ; #: 与对照组比较,  $P<0.05$ 。

由表5可见,两组治疗后血清IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均低于治疗前( $t$ 分别=4.19、6.98、7.74、6.75、7.16、9.86,  $P$ 均 $<0.05$ );观察组治疗后血清IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均明显低于对照组( $t$ 分别=4.07、5.86、6.76,  $P$ 均 $<0.05$ )。

### 2.5 两组不良反应发生率比较见表6

表6 两组不良反应发生率比较/例(%)

组别	$n$	口干便秘	体质量增加	静坐不能	泌乳/月经紊乱	总发生率
观察组	45	2(4.44)	1(2.22)	2(4.44)	1(2.22)	6(13.33)
对照组	45	3(6.67)	1(2.22)	2(4.44)	2(4.44)	8(17.78)

由表6可见,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.68, P>0.05$ )。

## 3 讨论

迄今为止,精神分裂症的病因尚未明确,遗传、社会环境、生物、心理等因素均参与了精神分裂症的发病过程,诸多因素共同作用干扰神经系统的正常发育,诱发脑结构异常,最终导致精神分裂症发生,病程迁延,需长期用药治疗<sup>[8]</sup>。齐拉西酮是新型非典型抗精神病药物,对多巴胺、5-羟色胺、肾上腺素都有再摄取抑制作用,对初发或复发精神分裂症患者均有非常好的功效<sup>[9]</sup>。但国外有研究指出,齐拉西酮对患者血脂代谢及甲状腺素均有不同程度影响<sup>[10]</sup>,因此,探索更为安全有效的治疗方案具有重要意义。

左甲状腺素钠片主要成分为四碘甲状腺原氨酸,在体内转变成三碘甲腺氨酸而活性增强,能维持正常的人体甲状腺功能<sup>[11]</sup>。有研究表明,甲状腺

激素是调节脑组织发育的重要激素,尤其在神经元的生长、突触和髓鞘的形成中具有重要调节功能<sup>[12]</sup>。廖世棚等<sup>[13]</sup>采用甲状腺素钠联合帕罗西汀对69例抑郁症患者进行治疗发现甲状腺激素对抑郁症的治疗具有增效作用。本研究采用对照法,对照组采用齐拉西酮治疗,观察组加用甲状腺素钠治疗,结果显示,观察组总有效率明显高于对照组( $P<0.05$ ),说明左甲状腺素钠对精神分裂症的治疗具有增效作用。临床研究证实,精神分裂症患者往往伴随着甲状腺激素异常<sup>[14]</sup>。胡曼娜等<sup>[15]</sup>采用利培酮治疗精神分裂症患者,发现FT4水平下降。本研究也出现类似结果,对照组采用齐拉西酮治疗后FT4水平较治疗前明显降低;而观察组治疗后血清FT3、FT4水平均较治疗前明显上升。当机体缺乏甲状腺激素,中枢神经系统会出现不同程度损伤,多巴胺受体异常兴奋<sup>[16]</sup>,服用左甲状腺素钠能通过血-脑屏障进入脑内,从而提高脑内FT3、FT4水平,增加抗

精神病的疗效。

S100 $\beta$ 、GFAP蛋白特异性存在于神经系统多种细胞中,是中枢神经损伤的重要标志物<sup>[17]</sup>。本次研究中,对照组采用齐拉西酮治疗后血清GFAP、S100 $\beta$ 水平均较治疗前明显降低,且观察组采用左甲状腺素钠联合齐拉西酮治疗后降低更明显,可能与甲状腺激素的神经修复作用有关。周蓉等<sup>[18]</sup>通过检测97例精神分裂症患者神经功能相关因子水平发现,其S100 $\beta$ 、GFAP水平明显高于正常人群,说明精神分裂症患者存在中枢神经损伤。NSE是机体中2-磷酸甘油转化成磷酸烯醇式丙酮酸的限速酶,参与了精神病的发病过程,其水平异常升高<sup>[19]</sup>。本次研究显示两组治疗前后血清NSE水平无明显变化,可能与观察时间较短或样本量较小有关。本研究中,观察组治疗后血清IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 水平均明显低于对照组( $P < 0.05$ ),结果说明首发精神分裂症患者接受左甲状腺素钠联合齐拉西酮治疗可通过抑制机体炎症反应,改善临床症状。另外,两组不良反应发生率相当,表明联合治疗安全性较好。

综上所述,左甲状腺素钠联合齐拉西酮治疗首发精神分裂症患者疗效显著,可有效改善其临床症状,可能与左甲状腺素钠提高血清FT3、FT4水平,降低GFAP、S100 $\beta$ 水平,减轻中枢神经系统损伤有关,且临床用药安全。

#### 参考文献

- 衡荣,罗锐,冯杰,等.齐拉西酮与奥氮平对首发精神分裂症患者糖脂代谢、认知功能的影响及可能作用机制分析[J].国际精神病学杂志,2018,45(4):22-24,31.
- 罗海东,林荫,刘向来.经颅磁刺激联合齐拉西酮胶囊对精神分裂症患者代谢指标及血清神经营养因子水平的影响[J].中国医药,2019,14(12):134-138.
- 王敬巍,高志涛,王永良,等.奥氮平及阿立哌唑治疗首发精神分裂症患者的疗效及对甲状腺激素的影响[J].国际精神病学杂志,2019,24(3):448-450.
- 刘森,刘磊,王圣海.氯氮平联合左甲状腺素钠治疗精神分裂症的疗效及对神经相关因子水平的影响[J].医学临床研究,2021,38(4):583-585.
- 中华医学会精神科分会.CCMD-3中国精神障碍分类与诊断标准[M].山东:山东科学技术出版社,2001.
- Citrome L, Risinger R, Cutler AJ, et al. Effect of aripiprazole lauroxil in patients with acute schizophrenia as

assessed by the positive and negative syndrome scale—supportive analyses from a Phase 3 study[J].Cns Spectrums,2018,23(4):284-290.

- 于恩彦,廖峥雯,谭云飞,等.美金刚联合复方海蛇胶囊治疗中-重度阿尔茨海默病激越症状的疗效及耐受性[J].中华医学杂志,2017,97(27):2091-2092.
- Myhrman A, Rantakallio P, Isohanni M, et al.Unwantedness of a pregnancy and schizophrenia in the child[J].Br J Psychiatry,2018,169(5):637-640.
- 应启昂,徐静文,童艳晨,等.齐拉西酮与阿立哌唑对首发精神分裂症患者精神症状及血脂的影响[J].世界临床药物,2019,40(8):547-552.
- 张紫萱,田绍文,游咏.神经炎症在神经退行性疾病和精神疾病中的病理生理作用[J].中南医学科学杂志,2017,45(3):312-314.
- 王志敏,陈平,林晓东,等.奥氮平和氯氮平对男性精神分裂症病人甲状腺激素的影响及相关因素分析[J].青岛大学学报(医学版),2018,54(6):714-717.
- 陈松,张江涛,梁雨.首发精神分裂症患者的甲状腺激素及炎症因子水平检测及其与临床特征的关系[J].中国卫生检验杂志,2019,29(2):215-217,220.
- 廖世棚,苏邹,杨玉红.左甲状腺素钠辅助帕罗西汀对抑郁症患者血清BDNF、叶酸、Hcy及炎症因子影响[J].遵义医学院学报,2018,41(6):74-78.
- 赵智萍,钱俊,杨立身,等.精神分裂症患者血清甲状腺激素水平检测结果研究[J].中国全科医学,2018,21(S2):229-231.
- 胡曼娜,阿地拉·阿吉,张丞,等.阿立哌唑与利培酮对男性精神分裂症患者性功能、甲状腺素水平及糖脂代谢的影响[J].现代生物医学进展,2018,39(18):3546-3549.
- 孙琳,刘毅,熊子珺,等.左甲状腺素钠辅助利培酮对首发精神分裂症患者的疗效及对血清神经功能相关因子水平的影响[J].临床精神医学杂志,2020,30(1):20-24.
- 汪林兵,赵金龙,李晓一,等.首发精神分裂症患者血液甲状腺功能等指标的变化及意义[J].浙江医学,2020,42(19):2099-2101.
- 周蓉,孙剑,汪卫华,等.精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子、胶质源性神经营养因子水平变化[J].山东医药,2018,58(11):58-60.
- Bagnato S, Andriolo M, Boccagni C, et al.Reduced neuron-specific enolase levels in chronic severe traumatic brain injury[J].J Neurotrauma,2020,37(2):423-427.

(收稿日期 2022-07-15)

(本文编辑 葛芳君)