

丙戊酸钠联合富马酸喹硫平对双相情感障碍患者躁狂症状的影响

于京虎

(佳木斯市精神病医院精神七科,黑龙江 佳木斯 154002)

摘要:目的 研究丙戊酸钠联合富马酸喹硫平对双相情感障碍(BD)患者躁狂症状的影响。方法 以2018年2月-2021年12月佳木斯市精神病医院收治的76例BD患者为研究对象,按照随机数字表法分为对照组(38例)与观察组(38例)。对照组给予丙戊酸钠治疗,观察组应用丙戊酸钠联合富马酸喹硫平治疗。比较两组倍克-拉范森躁狂量表(BRMS)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分、综合疗效、血清炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-10(IL-10)]及不良反应。结果 两组BRMS评分、HAMD评分均有下降,且观察组低于对照组($P<0.05$);观察组治疗有效率高于对照组($P<0.05$);两组IL-10水平升高,IL-1、TNF- α 下降,且观察组IL-10高于对照组,IL-1、TNF- α 低于对照组($P<0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 丙戊酸钠联合富马酸喹硫平可有效缓解BD患者的躁狂、抑郁症状,其疗效确切,可减轻体内炎症反应,且不增加不良反应。

关键词:双相情感障碍;躁狂症状;抑郁症状;炎症因子

中图分类号:R749.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.06.033

文章编号:1006-1959(2023)06-0150-04

Effect of Sodium Valproate Combined with Quetiapine Fumarate on Manic Symptoms in Patients with Bipolar Disorder

YU Jing-hu

(The Seventh Department Psychiatry, Jiamusi Psychiatric Hospital, Jiamusi 154002, Heilongjiang, China)

Abstract: **Objective** To study the effect of sodium valproate combined with quetiapine fumarate on manic symptoms in patients with bipolar disorder (BD). **Methods** From February 2018 to December 2021, 76 BD patients admitted to Jiamusi Psychiatric Hospital were selected as the research objects. According to the random number method, they were divided into control group (38 cases) and observation group (38 cases). The control group was treated with sodium valproate, and the observation group was treated with sodium valproate combined with quetiapine fumarate. The Beck-Rafaelson Mania Scale (BRMS) score, Hamilton Depression Scale (HAMD) score, comprehensive efficacy, serum inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-10 (IL-10)] and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The BRMS score and HAMD score of the two groups decreased, and those of the observation group were lower than the control group ($P<0.05$). The effective rate of treatment in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The levels of IL-10 in the two groups increased, IL-1 and TNF- α decreased, and IL-10 in the observation group was higher than that in the control group, while IL-1 and TNF- α were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Sodium valproate combined with quetiapine fumarate can effectively alleviate the symptoms of mania and depression in patients with BD, and its curative effect is definite. Meanwhile, it can reduce the inflammatory reaction in vivo without increasing adverse reactions.

Key words: Bipolar disorder; Manic symptoms; Depressive symptoms; Inflammatory factors

双相情感障碍(bipolar disorder, BD)是临床常见精神疾病,多表现为躁狂症状与抑郁症状的交替发作,前者心境高涨、易激惹,后者心境低落、快感丧失,二者快速转相可引发严重功能障碍,对患者日常生活乃至生命安全均具有较大影响^[1,2]。目前,BD病因尚不十分明确,其治疗较为困难,多以消除症状、控制复发为主要原则,其药物的选择尤为重要^[3]。丙戊酸钠为BD一线用药,具有良好的抗躁狂作用,但

其症状缓解速度较慢,整体疗效不甚理想^[4],需与抗精神病药物联合应用,方可保证该病治疗效果。富马酸喹硫平片为临床常用非典型抗精神病药物,可通过阻断5-羟色胺(5-HT₂)受体与多巴胺(DA)受体,发挥一定的镇静及抗精神病作用^[5],辅助丙戊酸钠治疗BD,可进一步缓解病情进展,控制躁狂发作。本研究结合2018年2月-2021年12月佳木斯市精神病医院收治的76例BD患者,观察丙戊酸钠联合富马酸喹硫平对BD患者躁狂症状的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以2018年2月-2021年12月佳木斯市精神病医院收治的76例BD患者为研究对象,按

作者简介:于京虎(1986.12-),男,黑龙江佳木斯人,本科,主治医师,主要从事精神科疾病的诊治工作

照随机数字表法分为对照组（38 例）与观察组（38 例）。对照组男 20 例,女 18 例;年龄 19~52 岁,平均年龄(30.52±5.12)岁;病程 5 个月~3 年,平均病程(1.43±0.67)年。观察组男 19 例,女 19 例;年龄 19~53 岁,平均年龄(30.64±5.26)岁;病程 5 个月~3 年,平均病程(1.52±0.73)年。两组性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可比较。患者及家属均知情且自愿参加,签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①符合《中国双相障碍防治指南》诊断标准^[6];②病历资料完整;③近 1 周应用其他精神类药物者。排除标准:①合并严重器质性疾病者;②合并其他精神疾病者;③丙戊酸钠与富马酸喹硫平用药禁忌者;④妊娠及哺乳期患者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 给予丙戊酸钠[国药准字 H20010595,赛诺菲(杭州)制药有限公司,规格:0.5 g/片]治疗,初始剂量 0.5 g/d,2 次/d;1 周后可递增至 1.5 g/d,直至症状控制为止,后期维持剂量为 1~2 g/d,连续治疗 2 个月。

1.3.2 观察组 在对照组基础上加用富马酸喹硫平片(苏州第壹制药有限公司,国药准字 H20030742,规格:0.1 g/片)治疗,前 4 d 总剂量分别为 0.05、0.1、0.2、0.3 g/d,随后逐渐增加至 0.3~0.5 g/d,依据患者症状改善情况及耐受性,后期维持剂量在 0.1~0.5 g/d,连续治疗 2 个月。

1.4 观察指标 比较两组倍克-拉范森躁狂量表(BRMS)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分、综合疗效、血清炎性因子[白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)],不良反应(头晕、头痛、嗜睡、口干等)。BRMS^[7]:包括 13 项,每项以 5 级评分标准(0~4 分)评定,总分 0~52 分,分数越高表示躁狂症状越严重。HAMD^[8]:共 24 项,总分 0~64 分,分数越高表示抑郁症状越严重。

综合疗效:显效:BRMS 评分下降 $>75\%$,HAMD 评分下降 $>70\%$;有效:BRMS 评分下降 50%~75%,HAMD 评分下降 45%~70%;无效:未达上述标准。治疗有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行 t 检验,计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较行 χ^2 检验, $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 BRMS 评分、HAMD 评分比较 两组 BRMS 评分、HAMD 评分均有下降,且观察组低于对照组($P<0.05$),见表 1。

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

组别	n	BRMS		HAMD	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	32.29±3.76	11.84±3.19*	30.80±4.04	13.17±2.86*
对照组	38	32.61±3.80	17.36±4.05*	30.74±4.11	18.05±3.04*
t		0.369	6.600	0.064	7.207
P		0.713	0.000	0.949	0.000

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

2.2 两组综合疗效比较 观察组治疗有效率高于对照组($\chi^2=4.146$, $P=0.042$),见表 2。

表 2 两组综合疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	有效率
观察组	38	16(42.10)	20(52.63)	2(5.26)	36(94.73)
对照组	38	13(34.21)	18(47.36)	7(18.42)	31(81.57)

2.3 两组血清炎性因子比较 两组治疗后 IL-10 水平升高,IL-1、TNF- α 下降,且观察组 IL-10 高于对照组,IL-1、TNF- α 低于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组不良反应比较 两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.559$, $P=0.455$),见表 4。

表 3 两组血清炎性因子比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	n	IL-10		IL-1		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	171.97±32.74	267.53±42.17*	117.65±24.08	73.29±9.42*	169.64±25.82	105.75±20.13*
对照组	38	173.11±32.82	245.09±39.65*	118.43±25.17	85.82±9.70*	169.19±25.90	128.64±20.22*
t		0.152	2.390	0.138	5.712	0.076	4.945
P		0.880	0.019	0.891	0.000	0.940	0.000

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

表4 两组不良反应比较[n(%)]

组别	n	头晕	头痛	嗜睡	口干	发生率
观察组	38	2(5.26)	1(2.63)	1(2.63)	1(2.63)	5(13.16)
对照组	38	1(2.63)	0	1(2.63)	1(2.63)	3(7.89)

3 讨论

BD 病因较复杂,目前尚无标准治疗方案,以药物治疗为主^[9]。情感稳定剂一直是 BD 治疗的基础药物,其代表药物包括丙戊酸钠等,可降低 γ -氨基丁酸(GABA)转氨酶活性,抑制 GABA 代谢,增加其脑内含量,以缓解患者的情绪紊乱状态^[10,11]。同时,该药还可作用于电压敏感的钙离子通道,阻断谷氨酸的兴奋作用;抑制糖原合成酶激酶-3(GSK-3)的合成,以此调节神经传导系统,发挥抗躁狂作用^[12,13]。目前,丙戊酸钠已被公认为 BD 躁狂发作的首选药物之一,但其对精神病症状并无理想缓解效果,且起效较慢,单用疗效有限^[14]。研究指出^[15],5-HT、DA、去甲肾上腺素(NE)等物质与抑郁、躁狂的发作存在密切相关,以上功能亢进是引起躁狂发作的主要原因之一。对此,降低 5-HT、DA、NE 功能活动,是控制躁狂发作的重要方式。富马酸喹硫平片作为新型抗精神病药物,对脑内多种神经递质受体均具有良好的亲和力,可有效阻断 5-HT、DA、NE 受体,下调其功能活动,控制躁狂发作^[16,17]。此外,富马酸喹硫平片起效较快,与丙戊酸钠联合应用可产生明显的协同作用,有利于病情转归。

本研究结果显示,两组治疗后 BRMS 评分、HAMD 评分均有下降,且观察组低于对照组($P<0.05$),提示丙戊酸钠联合富马酸喹硫平可有效缓解患者的躁狂症状与抑郁症状,其效果优于单一丙戊酸钠治疗。丙戊酸钠虽为抗躁狂一线药物,但其药效单一,对抑郁症状的改善相对不足,且起效较慢,镇静作用较为有限^[18]。而富马酸喹硫平的达峰时间较短,起效更快,不仅可缓解躁狂发作,对抑郁症状的改善也具有积极价值,二者联合应用可有效弥补丙戊酸钠的应用弊端,增强其症状缓解效果^[19]。此外,观察组治疗有效率高于对照组($P<0.05$),表明联合用药可提升患者综合疗效,与斯亮等^[20]研究一致。分析认为丙戊酸钠可通过中枢神经系统发挥药理作用,富马酸喹硫平则是利用脑内神经递质受体的拮抗作用达到镇静目的,二者作用机制不同,可进一步增强其整体疗效。研究显示^[21],BD 的发生与机体炎症反应存在密切相关,其中 TNF- α 、IL-1 等致炎细

胞因子的增多,可损伤中枢神经系统神经元,而 IL-10 等抗炎细胞因子的减少,则易导致体内抗炎机制的减弱,导致炎症反应加剧。因此,改善体内炎症环境是治疗 BD 的重要方式。本次研究结果中观察组治疗后 IL-10 高于对照组,IL-1、TNF- α 低于对照组($P<0.05$),可见联合用药有助于下调体内炎症反应,与曾剑飞等^[22]研究相似。究其原因富马酸喹硫平可作用于组胺 H₁ 受体,进而调节炎症细胞因子,将其应用于 BD 治疗中,可发挥其抗炎优势^[23]。最后,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表明联合用药不会引起不良反应的明显增加,与阿地拉·阿吉等^[24]研究一致,由此可证实其联用方案的安全性。

综上所述,丙戊酸钠联合富马酸喹硫平可有效缓解 BD 患者的躁狂症状与抑郁症状,其疗效确切,可减轻体内炎症反应,且不增加不良反应,方案安全可行。

参考文献:

- [1]Hulzen KV,Scholz CJ,Franke B,et al.Genetic Overlap Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder: Evidence From Genome-wide Association Study Meta-analysis[J].Biological Psychiatry,2017,82(9):634-641.
- [2]陈策,郑丽丹,谢作良,等.双相情感障碍住院患者的临床特征及用药情况的调查研究[J].中国全科医学,2020,23(2):245-250.
- [3]Vancampfort D,Firth J,Schuch FB,et al.Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis [J].World Psychiatry Official Journal of the World Psychiatric Association,2017,16(3):308-315.
- [4]毛希祥,陈强,柏彩云,等.丙戊酸钠静脉滴注治疗双相障碍混合发作急性期的临床观察 [J].临床精神医学杂志,2020,30(4):227-229.
- [5]李嘉,李强,魏伟青,等.喹硫平应用于双相情感障碍的临床效果及其安全性[J].检验医学与临床,2018,15(15):2272-2275.
- [6]于欣,方贻儒.中国双相障碍防治指南[M].2版.北京:中华医学电子音像出版社,2016:60.
- [7]金鹿,周波,王国民,等.阿米替林联合喹硫平对双向情感障碍患者的疗效及对 TBIL 和脑源性神经营养因子水平的影响[J].广东医学,2021,42(6):723-726.
- [8]段海水,吕贝,黄超.碳酸锂联合喹硫平治疗双相情感障碍的临床研究[J].安徽医药,2018,22(4):746-749.
- [9]何彦虎,金华,刘志军,等.基于“肠-脑”通路探讨帕金森病的发病机制的研究现状 [J].中国临床药理学杂志,2021,37(23):3290-3294.
- [10]王钰.丙戊酸钠联合齐拉西酮对双相情感障碍 I 型患者疗效及认知功能的影响观察[J].四川医学,2017,38(10):1182-1184.

- [11]Brigo F,Igwe SC,Lattanzi S.Ethosuximide,sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents[J]. Cochrane Database Syst Rev,2021,1(1):CD003032.
- [12]李芳,范悦斌,张育芬,等.碳酸锂联合富马酸喹硫平片或丙戊酸镁缓释片治疗双相情感障碍躁狂发作的疗效[J].国际精神病学杂志,2019,46(1):81-83,95.
- [13]丁玲,肖开提·苏理旦.喹硫平或奥氮平联合丙戊酸钠缓释片治疗维族双相障碍精神病的疗效研究[J].药物评价研究,2017,40(5):696-699.
- [14]魏昆岭,李钊,桑文华,等.丙戊酸钠注射液与氟哌啶醇注射液治疗不伴有精神病性症状双相障碍躁狂发作激越症状的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(23):3006-3008,3012.
- [15]Stephenson CM,Bigliani V,Jones HM,et al.Striatal and extra-striatal D(2)/D(3) dopamine receptor occupancy by quetiapine in vivo. [(123)I]-epidepride single photon emission tomography (SPET) study[J].British Journal of Psychiatry,2018,177(5):408-415.
- [16]张龙元,谢勇,刘鰲瑶.富马酸喹硫平片联合碳酸锂缓释片对躁狂抑郁症治疗效果及认知功能的影响[J].甘肃科学学报,2019,31(4):74-78.
- [17]许玉玲,王茜,刘蕾.富马酸喹硫平与盐酸安非他酮治疗双相情感障碍抑郁发作的效果和安全性分析[J].医学临床研究,2019,36(3):594-596.
- [18]Peng X,Yan Y,Chen R,et al.Long-term safety, tolerability,

and efficacy of magnesium valproate versus sodium valproate in acute seizures[J].Curr Med Res Opin,2020,36(2):271-276.

[19]黄惠红,陈结南.碳酸锂联合富马酸喹硫平治疗双相情感障碍躁狂发作的疗效及对认知功能的影响[J].海南医学,2021,32(18):2345-2348.

[20]斯亮,王燕燕,卢远波.喹硫平联合丙戊酸镁缓释片对双相情感障碍躁狂发作患者血清BDNF、GDNF及炎症因子水平的影响[J].川北医学院学报,2021,36(10):1383-1386.

[21]Bonnín CM,Martínez-Arán A,Reinares M,et al.Thresholds for severity, remission and recovery using the functioning assessment short test (FAST) in bipolar disorder[J].Journal of Affective Disorders,2018,240:57-62.

[22]曾剑飞,张英,廖春平.喹硫平联合丙戊酸镁治疗双相情感障碍的临床效果及对患者炎症因子、认知功能的影响[J].解放军医药杂志,2022,34(1):97-100.

[23]李燕华,蒋婉丽.喹硫平或阿立哌唑联合丙戊酸钠治疗BPD抑郁发作疗效观察[J].西南国防医药,2018,28(11):1010-1012.

[24]阿地拉·阿吉,张丞,唐潇潇,等.丙戊酸钠缓释片联合富马酸喹硫平治疗双相情感障碍的疗效与安全性[J].中国医师杂志,2021,23(7):1093-1096.

收稿日期:2022-03-18;修回日期:2022-03-29

编辑/肖婷婷