doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.12.020

喹硫平联合丙戊酸钠治疗缓解期双相障碍临床研究*

赵俊霞,邓巧恩,刘光伟△,赵 栋,綦 航
(河北省石家庄市第八医院,河北 石家庄 050000)

摘要:目的 探讨喹硫平联合丙戊酸钠治疗缓解期双相障碍的临床疗效及对患者氧化应激、生活质量和认知功能的影响。**方法** 选取医院 2017 年 3 月至 2019 年 3 月收治的缓解期双相障碍患者 82 例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各 41 例。两组患者均予丙戊酸钠缓释片口服,观察组患者加服富马酸喹硫平片。**结果** 观察组总有效率为 95.12%,显著高于对照组的 75.61%($P<0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)水平均显著升高,丙二醛(MDA)水平显著降低,认知功能连线测试时间显著缩短,且观察组患者上述指标改善程度均显著优于对照组($P<0.05$);观察组患者社会关系领域、生理领域、环境领域和心理领域评分均显著高于对照组($P<0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(7.32% 比 19.51%,$P>0.05$)。**结论** 喹硫平联合丙戊酸钠治疗缓解期双相障碍,能升高机体氧化应激水平,明显改善患者的生活质量和认知功能。

关键词:双相障碍;缓解期;喹硫平;丙戊酸钠;氧化应激;生活质量;认知功能

中图分类号:R969.4;R971+.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1006－4931(2020)12－0073－03

Quetiapine Combined with Sodium Valproate for Bipolar Disorder in the Remission Phase

ZHAO Junxia, DENG Qiaoen, LIU Guangwei, ZHAO Dong, QI Hang
(*Shijiazhuang Eighth Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050000*)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of quetiapine combined with sodium valproate for bipolar disorder in the remission phase and its influence on the oxidative stress, quality of life and cognitive function of patients. **Methods** A total of 82 patients with bipolar disorder in remission phase admitted to the hospital from March 2017 to March 2019 were selected and divided into the control group and observation group according to random number table method, 41 cases in each group. The two groups were treated with sodium valproate sustained－release tablets orally, while the observation group was added with quetiapine fumarate tablets. **Results** The total effective rate of the observation group was 95.12%, which was significantly higher than 75.61% of the control group($P<0.05$). After treatment, the levels of catalase(CAT) and superoxide diamutase(SOD) significantly increased, while the levels of malondialdehyde(MDA) significantly decreased, and the time of cognitive function connection test was significantly shortened in both groups; the improvements of the above indicators in the observation group were significantly better than those in the control group($P<0.05$). The scores in the fields of social relations, physiology, environment, and psychology in the observation group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). The incidences of adverse reactions in the observation group and control group were equivalent(7.32% *vs.* 19.51%, $P>0.05$). **Conclusion** Quetiapine combined with sodium valproate for bipolar disorder patients in the remission phase can significantly improve the clinical efficacy, increase the oxidative stress level, significantly improve the quality of life and cognitive function.

Key words: bipolar disorder; remission phase; quetiapine; sodium valproate; oxidative stress; quality of life; cognitive function

双相障碍属心境障碍,发病率、误诊率和复发率均较高。随着社会的快速发展,人们生活压力的增加,其发病率呈升高趋势,且发病人群趋于年轻化[1－2],且 80% 患者存在不同程度的认知功能损害[3]。心境稳定剂和抗

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20181082]。

第一作者:赵俊霞,女,大学本科,主治医师,研究方向为双相障碍的治疗,(电子信箱)zhaojunxia2475@126.com。
△通信作者:刘光伟,男,大学本科,主治医师,研究方向为精神卫生学,(电子信箱)1252171559@qq.com。

weight heparin on lung and pulmonary artery injuries in acute pulmonary embolism rat model via platelet－derived growth factor－β[J]. Saudi Pharmaceutical Journal, 2017, 25(4): 564－569.

[13] 王大宇,赵善隽,梁嘉永,等. 替格瑞洛对急性冠脉综合征患者血清高敏 C 反应蛋白及血浆同型半胱氨酸水平的影响[J]. 心血管康复医学杂志,2019,28(1):72－75.

[14] 尹富禹,郭安红. 替格瑞洛联合低分子肝素治疗急性冠脉综合征的疗效及对血清炎症因子和 MACE 的影响[J]. 心血管康复医学杂志,2018,27(5):581－585.

[15] GARCÍA－RODRÍGUEZ A, ARIAS E, CHAVES G. Multiple lines of evidence support the species status of the poorly known Diasporus tigrillo and the recently described Diasporus citrinobapheus (Anura: Eleutherodactylidae)[J]. Neotropical Biodiversity, 2016, 2(1): 59－68.

[16] 张田生,高 林,李 云. 脉血康胶囊联合替格瑞洛治疗急性冠脉综合征的临床疗效及其对患者血清炎性因子水平、血脂的影响[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2016,24(10):84－87.

(收稿日期:2019－08－08;修回日期:2019－10－28)

精神病药物联用是治疗临床症状复杂化双相障碍的有效手段[4]。国际公认的心境稳定剂丙戊酸钠治疗双相障碍的效果甚微，且起效慢，长期过量服用易对肝功能和血液循环系统造成损害。喹硫平是美国食品和药物管理局（FDA）批准用于躁狂急性病治疗的非典型抗精神病药物，作用机制为阻断多巴胺和5－羟色胺（5－HT）受体，临床适应性较好，在发挥抗精神病疗效的同时，对身体其他部位的副作用小[5]。本研究中观察了喹硫平联合丙戊酸钠治疗缓解期双相障碍的临床疗效及对患者氧化应激、生活质量和认知功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合第4版《美国精神疾病诊断与统计手册》（DSM－Ⅳ）[6]双相障碍诊断标准；符合缓解期定义，即出院时疗效评定为治愈或明显好转，汉密尔顿抑郁量表（HAMD－17）评分小于7分，Bech－Rafaelsen躁狂量表（BRMS）评分小于7分。本研究经医院医学伦理委员会批准，患者签署知情同意书。

排除标准：入组前1个月接受过药物治疗；实验室检查指标异常；其他神经系统疾病；妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组：选取我院2017年3月至2019年3月收治的缓解期双相障碍患者82例，按随机数字表法分为对照组和观察组，各41例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较（$n=41$）

组别	性别	年龄	病程	疾病类型[例(%)]	
	（男/女，例）	（$\bar{X}\pm s$，岁）	（$\bar{X}\pm s$，年）	双相障碍抑郁	双相障碍躁狂
对照组	25/16	39.03±7.12	3.16±0.85	23(56.10)	18(43.90)
观察组	27/14	39.89±7.36	3.18±0.82	21(51.22)	20(48.78)
χ^2/t值	0.210	0.538	0.108	0.196	
P值	0.647	0.592	0.914	0.658	

1.2 方法

两组均予丙戊酸钠缓释片（信东生技股份有限公司，医药产品注册证号HC20181023，规格为每片0.5 mg）口服，每次0.5 mg，每日2次。观察组患者加服富马酸喹硫平片（苏州第壹制药有限公司，国药准字H20030742，规格为每片0.1 g），前4天分别予50 mg（第1天），100 mg（第2天），200 mg（第3天）和300 mg（第4天）；从第5天起，将剂量逐渐增加到有效剂量范围内（一般为每次300～450 mg），每日2次。两组患者均治疗2个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标：分别于治疗前后采集患者空腹静脉血各5 mL置乙二胺四乙酸（EDTA）采血管中，3 000 r/min离心15 min，分离得血浆，检测过氧化氢酶（CAT）、超氧化物歧化酶（SOD）和丙二醛（MDA）等氧化应激指标水平。试剂盒均购自南京建成生物工程研究所，严格按说明书操作。采用世界卫生组织生存质量测定量表简表（WHOQOL－BREF）[7]评价患者治疗后的生存质量，该问卷包括社会关系、生理、环境和心理4个领域，每个领域满分100分，分值越高表明生存质量越高。采用认知功能连线测试（TMT）[8]评价患者治疗前后的认知功能，主要包括TMT－A（数字）部分和TMT－B（字母）部分，耗时越短表明认知功能越好。

疗效判定[9]：显效，HAMD－17减分率≥50%，BRMS减分率≥75%；有效，30%≤HAMD－17减分率<50%，25%≤BRMS减分率<75%；无效，HAMD－17减分率<30%，BRMS减分率<25%。总有效=显效+有效。减分率=（治疗前总积分－治疗后总积分）/治疗前总积分×100%。

安全性：观察治疗期间患者恶心呕吐、便秘、嗜睡、口干、心动过速等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以$\bar{X}\pm s$表示，行t检验；计数资料以率（%）表示，行χ^2检验，等级资料行秩和检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

双相障碍是临床常见精神疾病，病程表现为抑郁发

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)，$n=41$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	22(53.66)	9(21.95)	10(24.39)	31(75.61)
观察组	31(75.61)	8(19.51)	2(4.88)	39(95.12)
χ^2值		2.359		6.248
P值		0.018		0.012

表3 两组患者氧化应激指标水平比较（$\bar{X}\pm s$，$n=41$）

组别	CAT(U/mL)		SOD(pg/mL)		MDA(nmol/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	8.61±1.21	10.13±2.20*	115.26±11.25	120.57±12.84*	5.83±1.06	4.22±0.87*
观察组	8.62±1.23	11.19±2.03*	117.84±10.82	128.77±11.49*	5.81±1.04	2.81±0.68*
t值	0.037	2.267	1.058	3.047	0.086	8.176
P值	0.971	0.026	0.293	0.003	0.932	0.000

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$。

表4 两组患者生存质量评分比较（$\bar{X}\pm s$，分，$n=41$）

组别	社会关系领域	生理领域	环境领域	心理领域
对照组	74.16±4.21	75.25±5.13	73.06±4.95	77.02±4.60
观察组	89.49±4.34	90.12±5.08	87.83±5.11	92.15±4.71
t值	16.234	13.188	13.293	14.715
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 5 两组患者认知功能比较($\overline{X} \pm s$,s,$n=41$)

组别	TMT-A				TMT-B			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	71.13±2.45	61.25±3.16	15.822	0.000	90.25±5.27	80.22±7.05	7.296	0.000
观察组	71.08±2.41	51.28±3.07	32.533	0.000	90.33±5.18	71.15±4.25	18.329	0.000
t 值	0.093	14.748			0.069	7.055		
P 值	0.926	0.000			0.945	0.000		

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),$n=41$]

组别	恶心呕吐	便秘	口干	心动过速	嗜睡	合计
对照组	2(4.88)	1(2.44)	1(2.44)	1(2.44)	3(7.32)	8(19.51)
观察组	0(0)	1(2.44)	1(2.44)	0(0)	1(2.44)	3(7.32)#

注:与对照组比较,$\chi^2=2.761$,#$P=0.0967>0.05$。

作与躁狂或轻躁狂循环发作或反复间歇交替发作,具有发作性、混合迁延性和循环往复性。在所有精神障碍疾病中双相障碍自杀率最高,且发病人群趋于年轻化[9]。目前,临床对双相障碍的发病机制尚不清楚,多巴胺功能亢进、中枢神经系统 5-HT 功能下降等是可能的致病因素。丙戊酸钠为经典心境稳定剂,具有稳定情绪的作用,现已成为双相障碍一线治疗药物。其作用机制在于提升脑内 γ-氨基丁酸水平,促进脑神经 γ-氨基丁酸传递,抑制 γ-氨基丁酸氨基转移酶活性,从而降低神经兴奋性,抑制双相障碍发作。但临床实践显示,丙戊酸钠起效慢、不良反应多。双相障碍病情复杂,丙戊酸钠常与非典型抗精神病药联用。喹硫平为新型非典型抗精神病药,起效快、镇静效果好,主要通过阻断多巴胺和 5-HT 受体,发挥拮抗作用治疗双相障碍。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组。观察组患者的 HAMD 和 BRMS 评分均明显下降,抑郁和躁狂症状缓解。该研究结果与于浚玫等[10]报道的喹硫平联合丙戊酸镁治疗双相障碍的临床效果一致,均得益于喹硫平特殊的药理作用机制。多项临床实践显示,双相障碍致病过程中氧化应激失衡,即因清除机体氧自由基能力下降或机体氧自由基生成增加,机体氧自由基清除和生成失衡,氧化应激产物已成为双相障碍生物学标志物。本研究中,观察组患者的 CAT 和 SOD 水平均升高,MDA 水平下降,表明患者的氧化应激反应显著改善[11-12]。张载福等[13]在血清 S100B 蛋白与双相抑郁预后相关性的研究中发现,正常人体内氧化物与抗氧化物的平衡状态被打破,常出现氧化应激损伤,影响 DNA 结构稳定。

双相障碍病情发展过程中,不仅对患者情绪状态产生负面影响,还会不同程度影响患者认知功能、日常生活和工作。且临床普遍认为,即使临床已有效控制急性期双相障碍患者的临床症状,但其缓解期的认知功能损害仍存在[14]。朱颀峰等[15]研究发现,喹硫平联合碳酸锂可改善双相障碍躁狂发作患者的认知功能。本研究中,观察组患者治疗后的 TMT-A 和 TMT-B 时间均缩短,即患者的认知功能恢复良好,且患者的生活质量明显改善。分析原因,喹硫平是多巴胺和 5-HT 受体拮抗剂,主要代谢产物为 5-HT 受体部分激动剂,阻断受体增加和多巴胺的释放,从而改善认知功能。此外,联合用药后患者不良反应发生率无明显增加。

综上所述,喹硫平联合丙戊酸钠治疗缓解期双相障碍,能升高机体氧化应激水平,明显改善患者的生活质量和认知功能。

参考文献:

[1] 郑莉明,朱艳芳,敖海清,等. 双相障碍的阴阳转化病机内涵及其指导意义[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(3):506-508.
[2] 张静雅,顾晨龙,刘铁榜. 双相障碍患者情绪调节研究(综述)[J]. 中国心理卫生杂志,2017,31(11):840-844.
[3] 覃金荣,陆沈艳,罗 隽,等. 双相障碍病人攻击行为相关因素与干预措施的研究进展[J]. 护理研究,2018,32(2):195-197.
[4] 向 慧,汪作为,方贻儒. 双相障碍与代谢综合征关系的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版),2015,35(10):1550-1555.
[5] 杨 健,宋义波,于家成,等. 阿立哌唑联合丙戊酸钠缓释片治疗双相障碍躁狂发作 40 例[J]. 中国药业,2012,21(15):87-88.
[6] O'NEILL J, LAI TM, SHEEN C, et al. Cingulate and thalamic metabolites in obsessive-compulsive disorder[J]. Psychiatry Res, 2016,254:34-40.
[7] 李佳玲,赵艳霞,顾 菁,等. 基于项目反应理论修订生存质量测定量表简表 WHOQOL-BREF[J]. 中山大学学报(医学科学版),2015,36(2):284-293.
[8] 黄晶晶,李华芳. 精神障碍患者知情同意能力的评定方法[J]. 中国心理卫生杂志,2015,29(6):437-441.
[9] 沈其杰. 双相障碍防治指南[M]. 北京:北京大学医学出版社,2007:1.
[10] 于浚玫,白凤凤. 喹硫平联合丙戊酸镁治疗双相情感障碍的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(12):1078-1080.
[11] 吕钦谕,鲍晨曦,陆燕华,等. 无抽搐电休克治疗与碳酸锂对双相障碍抑郁发作患者氧化应激水平的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志,2016,42(12):731-736.
[12] 王颖怡,陆燕华,耿瑞杰,等. 碳酸锂对双相障碍患者氧化应激水平的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版),2019,39(5):494-499.
[13] 张载福,杨 帆,王卫平,等. 血清 S100B 蛋白与双相障碍抑郁发作及其预后的相关性研究[J]. 上海交通大学学报(医学版),2017,37(6):770-773.
[14] 朱颀峰,吴振国,李新玲. 稳定期双相障碍Ⅰ型患者认知功能及其相关因素[J]. 中国老年学杂志,2017,37(7):1770-1771.
[15] 朱颀峰,李新玲. 喹硫平联合碳酸锂治疗双相障碍躁狂发作的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(33):4659-4661.

(收稿日期:2019-08-13;修回日期:2019-10-25)