

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.02.016

富马酸喹硫平片联合碳酸锂对双相情感障碍躁狂发作患者认知功能的影响

马建英, 杨 勇

(江苏省连云港市康复医院精神科 222003)

摘 要:目的 探讨富马酸喹硫平片联合碳酸锂对双相情感障碍躁狂发作患者认知功能的影响。方法 将 2014 年 9 月至 2016 年 9 月于该院治疗的 90 例双相情感障碍躁狂发作患者按照随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 45 例。对照组采用碳酸锂治疗, 观察组采用富马酸喹硫平片与碳酸锂联合用药治疗。比较两组患者用药前后的 Bech-Rafaelsen 躁狂量表(BRMS)评分、临床有效率、认知功能(执行力、记忆力、注意力)、炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)]等指标。结果 两组患者治疗后 BRMS 评分均比治疗前明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且观察组治疗后的 BRMS 评分、临床疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者治疗前后的执行力水平(WCST)、记忆力水平(HVLT-R)差异无统计学意义($P > 0.05$), 但注意力水平(CPT)改善明显, 且观察组明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者治疗前后 TNF- α 、IL-4 水平均明显下降, IL-10 水平明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 观察组治疗后 TNF- α 、IL-1 水平明显低于对照组, IL-10 水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组不良反应发生率对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 富马酸喹硫平片与碳酸锂联合用药可明显改善双相情感障碍躁狂发作患者的注意力水平, 明显降低其 BRMS 评分, 并改善炎症因子水平, 具有一定临床应用价值。

关键词: 双相情感障碍; 躁狂; 富马酸喹硫平; 碳酸锂

中图法分类号: R741.05

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)02-0195-04

The effect of quetiapine fumarate tablets effect combined with lithium carbonate in the cognitive function of the patients with manic episodes of bipolar disorder

MA Jianying, YANG Yong

(Department of Psychiatry, Lianyungang Convalescent Hospital, Lianyungang, Jiangsu 222003, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of quetiapine fumarate tablets combined with lithium carbonate in the cognitive function of the patients with manic episodes of bipolar disorder. **Methods** From September 2014 to September 2016 in our hospital treatment of 90 cases of manic episode of bipolar disorder patients were divided into two groups. The control group was treated with lithium carbonate treatment, observation group was treated with quetiapine and lithium carbonate combined treatment. Two groups were compared before and after treatment of the Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale (BRMS) score, clinical efficiency, cognitive function (including execution, memory, attention), inflammatory cytokines [tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10)] and other indicators. **Results** BRMS score and clinical efficacy: BRMS scores after treatment were significantly lower than that before treatment in two groups of patients ($P < 0.05$). The BRMS score and clinical efficacy of the observation group were significantly better than those of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Cognitive function: two groups of patients before and after the level of implementation (WCST test value), memory level (HVLT-R test value) were not significantly improved ($P > 0.05$). But the level of attention (CPT test) improved significantly ($P < 0.05$). And the observation group was significantly better than the control group ($P < 0.05$). Inflammatory factors: in two groups of patients before and after treatment, TNF- α , IL-4 levels were significantly decreased ($P < 0.05$), IL-10 levels were significantly higher ($P < 0.05$). After treatment, TNF- α and IL-1 in the observation group were significantly lower than those in the control group, and IL-10 was significantly higher than that in the control group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** the combination of quetiapine fumarate tablets and lithium carbonate can significantly improve the cognitive func-

tion of patients with manic episode of bipolar disorder, and decreased the BRMS score and obviously improve the level of inflammatory factors.

Key words: bipolar disorder; mania; quetiapine; lithium carbonate

双相情感障碍是一种狂躁与抑郁交替、反复发作的情感障碍疾病。双相情感障碍躁狂发作患者多数存在一定程度的认知功能受损,表现在执行能力变差、记忆力减退、注意力下降等方面^[1-2]。关于该病的药物治疗一直是研究者关注的热点,目前临床上常采用联合用药方式以快速改善患者临床症状,效果优于传统的单独用药^[3]。其中,抗精神病类药物与心境稳定剂类药物的联合应用在双相情感障碍躁狂发作的治疗中被证实是有效的联合用药方式^[4]。本文探讨喹硫平联合碳酸锂治疗对双相情感障碍躁狂发作患者认知功能等方面的影响,以说明该用药方案的有效性与合理性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 9 月至 2016 年 9 月本院住院部收治的 90 例双相情感障碍躁狂发作患者作为研究对象,所有患者均符合《美国精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(DSM-IV)关于双相障碍躁狂发作(双相 I 型)的诊断标准^[5]。纳入标准:(1)患者年龄均为 18~60 岁;(2)Bech-Rafaelsen 躁狂量表(BRMS)评分 ≥ 22 分;(3)均为初次急性发作,既往无规范抗精神病药物治疗;(4)全部患者自愿参加本研究,符合伦理委员会相关规定。排除标准:(1)有严重的躯体疾病患者;(2)在以往治疗中对喹硫平或碳酸锂的不良反应不能耐受者;(3)治疗过程中出现严重不良反应者或经该用药方案规范治疗 3 周后症状无明显改善甚至加重者。

按照随机数表法将 90 例患者分为对照组和观察组,每组 45 例。其中观察组中男 25 例,女 20 例;年龄 19~55 岁,平均 (29.18 ± 6.52) 岁;病程 5 个月至 3 年,平均 (1.26 ± 0.41) 年;小学 7 例,中学 13 例,大专及以上 25 例。对照组中男 26 例,女 19 例;年龄 21~58 岁,平均 (31.02 ± 6.75) 岁;病程 4 个月至 3 年,平均 (1.19 ± 0.38) 年;小学 6 例,中学 15 例,大专及以上 24 例。两组患者性别、年龄、学历等资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组患者给予碳酸锂(湖南千金湘江药业生产,每片 250 mg)治疗,起始剂量 250 mg/d,每日 1 次,每次 1 片。7 d 内根据患者情况增加剂量到 1 000~1 250 mg/d;观察组在对照组治疗的基础上加以富马酸喹硫平片(AstraZeneca UK Limited,每片 100 mg)治疗,起始剂量 100 mg/d,每日 1 次,每次 1 片,7 d 内根据患者情况逐渐增加到 400~600 mg/d,最大剂量不超过 800 mg/d。两组患者治疗期间均需定期行血液检测,根据情况调整用药剂

量,维持血锂浓度 0.7~1.2 mmol/L 以防止锂中毒^[6]。两组患者治疗均持续 2 个疗程,每个疗程 14 d。

1.2.2 观察指标 (1)比较两组患者治疗前后的 BRMS 评分。BRMS 分为 13 个子项,每个子项分为 5 个等级,分别记为 0~4 分,分值越大表明越严重。疗效指数是评价临床疗效的依据,疗效指数=(治疗前 BRMS-治疗后 BRMS)/治疗前 BRMS $\times 100\%$ 。疗效评价标准^[5]为痊愈:疗效指数 $\geq 90\%$;显效:疗效指数在 75%~ $< 90\%$;好转:疗效指数在 50%~ $< 75\%$;无效:疗效指数 $< 50\%$ 。总有效率=100%-无效率。(2)比较两组患者治疗前后的认知功能情况。认知功能的评定方法:通过威斯康星卡片分类测验(WCST,包括完成分类数、错误应答数、持续应答数、持续错误数)评估患者执行功能,分值越大表明认知功能越好;言语记忆测验(HVLT-R)评估言语记忆学习能力,分值越大表明言语记忆学习功能越好;持续操作测验(CPT)评价患者持续注意水平,分值越大表明持续注意力越好。(3)比较两组患者治疗前后的血清炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)]水平。分别于治疗前后采集受试者静脉血 3.0 mL,离心分离取血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IL-1、IL-10、TNF- α 水平,试剂盒购自美国贝克曼公司,按其操作要求测定 IL-1、IL-10、TNF- α 水平。(4)观察两组患者治疗过程中不良反应发生情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件对研究数据进行分析。计数资料以率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;等级资料行秩和检验;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 BRMS 评分及临床疗效比较 两组患者治疗前 BRMS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后均有明显降低,且观察组患者治疗后 BRMS 评分明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组总有效率(91.1%)明显优于对照组(68.9%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1、2。

2.2 两组患者治疗前后认知功能情况比较 两组患者在治疗前 WCST、HVLT-R、CPT 值差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后与治疗前相比,两组患者 WCST、HVLT-R 值变化差异无统计学意义($P > 0.05$),但 CPT 值均有明显提高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组 CPT 值大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者总有效率比较[n(%)]						
组别	n	痊愈	显效	好转	无效	总有效
观察组	45	14(31.1)	20(44.4)	7(15.6)	4(8.9)	41(91.1)*
对照组	45	8(17.8)	17(37.8)	6(13.3)	14(31.1)	31(68.9)

注:与对照组比较,**P*<0.05

表 2 两组患者治疗前后 BRMS 评分变化($\bar{x}\pm s$,分)					
组别	n	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	45	36.2±5.2	6.7±3.3*	32.197	0.000
对照组	45	36.6±5.5	17.9±3.9	18.436	0.000

注:与对照组治疗后比较,**P*<0.05

表 3 两组患者治疗前后认知功能对比($\bar{x}\pm s$,分)					
项目	n	时间	WCST	HVLT-R	CPT
观察组	45	治疗前	47.5±17.9	24.7±5.4	2.0±0.7
		治疗后	49.0±18.2	25.6±4.7	3.5±0.7* [#]
对照组	45	治疗前	46.9±17.8	24.6±5.2	2.1±0.6
		治疗后	46.9±16.9	25.3±4.4	2.7±0.7*

注:与同组治疗前比较,**P*<0.05;与对照组治疗后比较,[#]*P*<0.05

2.3 两组患者治疗前后血清炎性因子(IL-1、IL-10、TNF-α)水平比较 两组患者在治疗前血清炎性因子 TNF-α、IL-1、IL-10 水平差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,观察组和对照组 TNF-α、IL-1 水平均有明显下降,IL-10 水平均有明显升高,差异有统计学意义(*P*<0.05);观察组治疗后的 TNF-α、IL-1 水平明显低于对照组,IL-10 水平明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 TNF-α、IL-1、IL-10 水平对比($\bar{x}\pm s$,ng/L)					
组别	n	时间	TNF-α	IL-1	IL-10
观察组	45	治疗前	173.5±24.6	120.7±23.9	173.1±30.9
		治疗后	103.7±20.5*	75.8±10.3*	264.5±40.1*
对照组	45	治疗前	170.4±25.6	124.1±25.7	176.1±32.8
		治疗后	135.6±24.1*	90.3±13.8*	252.4±39.6*

注:与同组治疗前比较,**P*<0.05

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 观察组出现头晕 6 例,嗜睡 7 例,头痛 5 例,不良反应发生率 22.50%;对照组出现头晕 7 例,头痛 3 例,嗜睡 6 例,不良反应发生率 20.00%。两组患者不良反应的症状均较轻,调整药物剂量后自行缓解。两组患者不良反应的发生率对比差异无统计学意义(*P*>0.05)。

3 讨 论

目前研究认为,双相情感障碍躁狂的发病机制涉及及中枢神经系统的 5-羟色胺(5-HT)功能阻滞或(和)多巴胺(DA)功能亢进^[7]。临床上常用的药物治疗方式分为非典型抗躁狂药物、心境稳定剂、抗精神病药物、抗癫痫药等的单独用药物或联合用药^[5]。本研究

中使用的碳酸锂是一类基本的心境稳定剂,其作用机制为抑制脑神经去甲肾上腺素的释放,同时促使再摄取^[8]。碳酸锂可有效控制双相躁狂患者的攻击行为,一直是临床治疗躁狂发作的首选药物。但由于其镇静作用不足、治疗窗窄等劣势,常需与其他药物联合应用。本研究中采用的富马酸喹硫平片属于心境稳定剂类非典型抗精神病药物,可高效阻断中枢 5-HT 与 DA 受体,产生良好的镇静、抗精神病作用,且对不同的受体亚型有较好的选择性,不良反应少^[9];与碳酸锂联合使用可产生明显的协同作用。

由于双相情感障碍躁狂发作患者大多存在一定程度的认知功能受损,包括执行力、记忆力、注意力等多方面的损害^[2]。本文从两种用药方式对患者认知功能的改善程度方面对两者的有效性进行了探讨。从研究结果来看,治疗后两组患者的执行能力和记忆能力均无明显的改善(WCST 与 HVLT-R 测评值无明显变化),表明患者发病后产生的执行力和记忆力受损一直存在,并未随躁狂症状好转而改善^[10-11]。但两组患者的注意力受损方面有所改善(CPT 测评值明显改善),且观察组明显优于对照组。说明该联合用药方案在对患者认知能力中注意力改善方面有较好的效果^[12]。

另外,近年来越来越多的研究显示,双相情感障碍的发病不仅与中枢单胺能神经递质异常有关,也可能有炎性反应、免疫反应的参与^[7],其中致炎性细胞因子可引起食欲下降、疲劳感增加,是导致行为性抑郁的一种原因。同时炎性反应对中枢神经系统神经元造成的损伤,可能是影响患者认知功能的重要原因。对于几种炎性细胞因子(包括但不限于本文中涉及的 TNF-α、IL-1、IL-10)的变化与双相情感障碍躁狂发病机制及发病过程中对认识功能损坏的相关性研究也有较为确切的结果,TNF-α、IL-1 与促进炎症反应有关,在双相情感障碍躁狂发病患者体内明显升高,而 IL-10 表现为抗炎作用,在该类患者中则明显降低^[13-14]。富马酸喹硫平可能通过作用于组胺 H1 受体从而实现对这些炎性细胞因子的调节作用^[9]。本研究中,不管是观察组还是对照组,促炎性因子 TNF-α、IL-1 均在治疗后明显下降,而抗炎因子 IL-10 则在治疗后明显上升,进一步证实了其相关性。同时,观察组的改善程度明显优于对照组,也说明了该联合用药方案在改善炎性因子方面的优势。

综上所述,富马酸喹硫平片联合碳酸锂用药可明显改善双相情感障碍躁狂患者的部分认知功能,在炎性因子改善和总体疗效方面优势明显,值得临床参考应用。

参考文献

[1] 王永钦,王学义,安翠霞,等.喹硫平及其联合丙戊酸钠治疗双相情感障碍躁狂发作认知功能损(下转第 201 页)

等^[15]的报道亦证实这一点。结合本研究结论,通过监测 PA、CRP、TBIL 的水平,能反映机体的免疫功能状态及生理代谢水平,对于患者的临床效果及预后具有重要意义。此外,本研究结果发现,观察组白细胞计数、中性粒细胞比值降低程度明显低于对照组,提示生长抑素能缓解全身炎症反应,促进胆红素循环,有利于改善胆道炎症性症状。两组患者治疗过程中发生肺部感染、伤口感染、胆瘘、胃肠道反应及胆心反射等不良反应,经对症处理好转;且观察组不良反应发生率明显低于对照组,提示生长抑素能提高治疗效果的同时还能够减少并发症的发生,具有重要的临床价值。

综上所述,生长抑素能够提高胆囊炎手术患者的治疗效果,降低患者机体炎症介质水平,有利于患者的预后。

参考文献

- [1] 王家辉,李晓毅,袁颖,等.腹腔镜微创手术治疗急性坏疽性胆囊炎的体会[J].中国急救医学,2014,34(s1):37-38.
- [2] SOYER P,HOEFFEL C,DOHAN A, et al. Acute cholecystitis: Quantitative and qualitative evaluation with 64-section helical CT[J]. Acta Radiol, 2013, 54(5): 477-486.
- [3] 胡志雄,杨胜帮,李良成,等.老年结石性胆囊炎腹腔镜与开腹胆囊切除的对比及胆囊炎病程对腹腔镜胆囊切除的影响[J].中国老年学杂志,2014,21(16):4542-4544.
- [4] 侯克柱,龚华,朱松,等.经皮经肝胆囊穿刺引流联合二期小切口胆囊切除在高龄高危急性梗阻性胆囊炎中的应用[J].中华肝胆外科杂志,2012,18(6):424-426.
- [5] KAURA S H, HAGHIGHI M, MATZA B W, et al. Comparison of CT and MRI findings in the differentiation of

acute from chronic cholecystitis[J]. Clin Imaging, 2013, 37(4):687-691.

- [6] 叶国忠,江仲.黄色肉芽肿性胆囊炎的诊治分析[J].肝胆外科杂志,2013,21(6):451-452.
- [7] SHIN S W, KIM Y, JEONG W K, et al. Isolated IgG4-related cholecystitis mimicking gallbladder cancer: A case report[J]. Clin Imaging, 2013, 37(5):969-971.
- [8] 谭卫斌.基层医院妊娠期合并急性胆囊炎 23 例诊治体会[J].医学临床研究,2013,32(9):1854-1855.
- [9] ZHAO F, LU P X, YAN S X, et al. CT and MR features of xanthogranulomatous cholecystitis: An analysis of consecutive 49 cases[J]. Eur J Radiol, 2013, 82(9): 1391-1397.
- [10] 邱红根,梁永会,杨家英,等.黄色肉芽肿性胆囊炎的诊断治疗:附 28 例报告[J].临床外科杂志,2013,21(5):398-399.
- [11] 廖谦和,安慧敏,李伟华,等.黄色肉芽肿性胆囊炎 23 例临床病理分析[J].中国实验诊断学,2015,43(5):783-785.
- [12] 刘香,曹广亚,欧阳雪,等.嗜酸性细胞性胆囊炎 1 例[J].临床与实验病理学杂志,2014,30(2):229-230.
- [13] 喻霜.生长抑素联合抗生素用于急性胆囊炎家兔治疗对血清 TNF- α 和 CRP 影响的实验研究[J].河北医药,2015,37(11):1638-1640.
- [14] 李之拓,杜建波,韩冰,等.生长抑素联合抗生素对急性胆囊炎家兔血清清瘤坏死因子- α 和 C-反应蛋白的影响[J].中国普外基础与临床杂志,2011,18(8):835-839.
- [15] 郑学智,姚成礼.不同炎症程度急性结石性胆囊炎患者肝生化损害情况分析[J].肝脏,2015,20(7):561-562.

(收稿日期:2017-08-20 修回日期:2017-10-28)

(上接第 197 页)

- 害的对照研究[J].神经疾病与精神卫生,2011,11(4):365-368.
- [2] BORA E, VAHIP S, AKDENIZ F. Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2006, 30(6): 1097-1102.
- [3] 严峰,姚培芬,陆峥,等.喹硫平与丙戊酸钠治疗双相情感障碍躁狂急性发作的对照研究[J].世界临床药物,2013,34(10):597-600.
- [4] 栗幼嵩,陈俊,李则挚,等.碳酸锂联合阿立哌唑治疗双相障碍抑郁发作的疗效和安全性[J].上海交通大学学报(医学版),2011,31(11):1536-1539.
- [5] 美国精神医学学会.精神障碍诊断与统计手册[M].北京:北京大学出版社,2016:257-261.
- [6] 沈渔邨.精神病学[M].北京:北京医科大学出版社,2002:913.
- [7] 简炜颖,刘文滔,阳琼.双相情感障碍患者检测血浆白蛋白、总胆红素、血清炎症因子和尿酸水平的临床意义[J].中国生化药物杂志,2015,35(3):79-81.
- [8] 马云,毛佩贤,任艳萍,等.双相抑郁的药物治疗现状及新探索[J].中国神经精神疾病杂志,2012,38(9):568-571.
- [9] 谢玲银.富马酸喹硫平联合丙戊酸钠治疗双相障碍躁狂

的临床效果[J].中国医药导报,2015,12(4):108-110.

- [10] ROBINSON L J, THOMPSON J M, GALLAGHER P, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2006, 93(1):105-115.
- [11] ALTSHULER L L, VENTURA J, VAN GORP W G, et al. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects[J]. Biol Psychiatry, 2004, 56(8):560-569.
- [12] CLARK L, KEMPTON M J, SCARNA A, et al. Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression[J]. Biol Psychiatry, 2005, 57(2):183-187.
- [13] 简炜颖.喹硫平治疗双相情感障碍患者临床疗效分析及对 IL-1、IL-10、TNF- α 炎症因子水平的影响[J].海南医学院学报,2015,21(2):271-273.
- [14] MOTA R, GAZAL M, ACOSTA B A, et al. Interleukin-1 β is associated with depressive episode in major depression but not in bipolar disorder[J]. J Psychiatr Res, 2013, 47(12):2011-2014.

(收稿日期:2017-07-18 修回日期:2017-10-24)