

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 15. 024

喹硫平应用于双相情感障碍的临床效果及其安全性

李 嘉,李 强,魏伟青,王怀坤

(广州市惠爱医院精神科,广州 510370)

摘 要:**目的** 探讨喹硫平应用于双相情感障碍的临床效果及对血清总胆红素(TBIL)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-4 的影响。**方法** 96 例双相情感障碍患者按照随机数字表法分为研究组(48 例)和对照组(48 例)。对照组口服丙戊酸镁缓释片治疗。研究组在对照组基础上联合应用富马酸喹硫平片治疗。2 组患者均连续治疗 4 周后,比较治疗前后血清 TBIL、血清蛋白(ALB)、IL-4、IL-1 β 水平,采用临床疗效总评量表(CGI)评定临床效果,Bech-Rafelsen 躁狂量表(BRMS)评定躁狂程度,生活质量综合评定问卷(GQOLI-74)评定生活质量,不良反应量表(TESS)评定不良反应。**结果** 治疗后研究组总有效率为 89.6%,明显高于对照组的 72.9%,差异有统计学意义($\chi^2=4.376, P=0.036$)。治疗后研究组 TBIL、ALB 明显高于对照组,IL-4、IL-1 β 明显低于对照组,差异有统计学意义($t=3.179, 5.219, 5.575, 15.088$, 均 $P=0.000$);研究组 BRMS 评分明显低于对照组,心理功能、躯体功能、社会功能、物质生活评分明显高于对照组($t=11.261, 6.887, 5.604, 6.017, 6.071$, 均 $P=0.000$)。2 组患者不良反应发生率、TESS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 喹硫平治疗双相情感障碍效果明显,可明显提高患者的生活质量,患者依从性好,安全可靠,值得临床推广应用。

关键词:双相情感障碍; 喹硫平; 临床效果

中图法分类号:R749.4+1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)15-2272-04

Clinical effect and safety of quetiapine in biphasic affective disorder

LI Jia, LI Qiang, WEI Weiqing, WANG Huaikun

(Department of Psychiatry, Guangzhou Huiai Hospital, Guangzhou, Guangdong 510370, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of quetiapine on biphasic affective disorder and its effect on serum total bilirubin (TBIL), interleukin (IL)-1 β and IL-4. **Methods** A total of 96 patients with biphasic affective disorder were selected and divided into the study group (48 cases) and control group (48 cases). The patients of control group were treated with magnesium valproate sustained release tablets. On the basis treatment of control group, the patients of study group were treated with quetiapine fumarate tablets. The patients of two groups were all treated for 4 weeks in a row, then compare the scores of Clinical Response Scale (CGI), Bech-Rafelsen Manic Scale (BRMS), Quality of Life Questionnaire (GQOLI-74), Side Effects Scale (TESS), and changes of the serum TBIL, serum albumin (ALB), IL-4, IL-1 β levels of two groups. **Results** After the appropriate treatment, the patients of the study group got a total effective rate of 89.6%, which was significantly better than the 72.9% of the control group ($\chi^2=4.376, P=0.036$). After receiving treatment, the TBIL, ALB levels of the study group were significant higher than those of the control group, and the IL-4, IL-1 β levels of the study group were significantly lower than those of the control group ($t=3.179, 5.219, 5.575, 15.088$; all $P=0.000$). The BRMS score of the study group was significant lower than that of the control group, and the psychological function, physical function, social function, material life scores of the study group were significantly higher than those of the control group ($t=11.261, 6.887, 5.604, 6.017, 6.071$; all $P=0.000$). There were no significant differences on the incidence rate of adverse reactions and TESS score between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Quetiapine for the treatment of biphasic affective disorder could achieve significant result, and could improve the quality of life of patients significantly. And it also has good patient compliance, it is safe and reliable, which makes it worthy of clinical application.

Key words: biphasic affective disorder; quetiapine; clinical effect

双相情感障碍也称为双相心境障碍,是一种兼有抑郁和躁狂特征的精神类疾病。该病特点是活动水平和心境出现 2 次以上明显紊乱发作,有时表现为精

力充沛、心境高涨和活动水平增加,有时表现为精力减退、心境低落和活动水平降低。临床病程具有多变性,呈交替反复发作。由于社会发展,生活节奏加快,

家庭、工作压力日益增大,青少年为双相情感障碍的高发人群^[1]。临床调查数据显示,双相情感障碍发病率为 2.7%~7.7%,占精神科情感障碍的 50% 左右^[2]。若未进行及时有效治疗,严重影响患者日常生活、工作及社会功能,甚至还会出现攻击行为,给家庭和社会带来不良影响。且 26%~48% 双相情感障碍患者出现不同程度自杀倾向^[3]。已有临床研究证实,总胆红素(TBIL)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-4 水平与双相情感障碍发病机制相关^[4]。近年来,有文献报道了非典型抗精神病药物对双相情感障碍患者临床疗效,受到广大临床医师的关注^[5]。鉴于此,本研究采用情感稳定剂喹硫平治疗双相情感障碍患者,观察其临床效果及安全性,以期为临床治疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机、双盲、前瞻、单中心试验方案选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月本院诊治的 96 例双相情感障碍患者作为研究对象,按照随机数字表法分为研究组(48 例)和对照组(48 例)。纳入标准:(1)入选患者均为躁狂发作状态,符合《美国精神障碍诊断与统计手册(第 5 版)》^[6]中关于双相情感障碍诊断标准;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)贝克-拉范深躁狂量表(BRMS)评分 ≥ 22 分;(4)近 1 个月未服用其他抗精神病类药物;(5)患者及家属知晓治疗过程风险,并签署知情同意书。排除标准:(1)因脑外伤、脑卒中、酒精及药物所致的精神障碍者;(2)严重心、肝、肾功能不全者;(3)过敏性体质或合并严重躯体性疾病者;(4)妊娠及哺乳期女性;(5)具有认知功能障碍,无法配合治疗者。研究组中男 29 例,女 19 例;年龄 18~52 岁,平均(30.1 $\pm$ 5.3)岁;体质量为 49~75 kg,平均(63.6 $\pm$ 5.3)kg;病程 3 个月至 8 年,平均(2.9 $\pm$ 1.1)年。对照组中男 31 例,女 17 例;年龄 19~55 岁,平均(33.1 $\pm$ 5.1)岁;体质量为 48~77 kg,平均(61.6 $\pm$ 6.4)kg;病程 3 个月至 10 年,平均(3.2 $\pm$ 1.0)年。2 组患者在年龄、性别、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核批准后进行,且所有研究对象家属对本研究知情同意。

1.2 方法 对照组口服丙戊酸镁缓释片(湖南湘中制药有限公司,规格为每片 0.25 g,生产批号 21060106),初始剂量 500 mg/d,分 2 次给药,根据患者耐受程度,2 周内剂量逐步增至 750 mg/d,最大剂量 $\leq 1\,500$ mg/d。研究组在对照组基础上联合应用富马酸喹硫平片(苏州第壹制药有限公司,规格为每片 100 mg,生产批号 20160124),初始剂量 50 mg/d,每天 1 次;第 2 天为 100 mg/d,每天 1 次;第 3 天为 200 mg/d,每天 1 次;以后每天分 2 次给药,根据患者耐受程度调整剂量为 400~800 mg/d,每日增加剂量 ≤ 200 mg。2 组患者均连续治疗 4 周,治疗期间不

得应用其他抗精神病类药物与电休克治疗,可根据患者具体病情应用普洛萘尔、苯海索、苯二氮草类药物。2 组患者治疗前后检查血常规、血生化、心电图等。

1.3 观察指标 (1)2 组患者分别于治疗前后清晨空腹采集肘静脉血 5 mL,应用德国 HERMLE 公司生产 Z206A 台式医用离心机,以 3 000 r/min 高速分离血清,静析后取上清液,置于-20℃冰箱内保存备用;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 IL-4、IL-1 β 水平,氧化法检测 TBIL 血清水平,溴甲酚绿法检测血清蛋白(ALB)水平。(2)采用 Bech-Rafaelsen 躁狂量表(BRMS)对躁狂程度进行评分。该表由 Bech 和 Rafaelsen 于 1978 年编制,共包括 11 项,各项目均采用 0~4 分的 5 级评分法进行评价,总分 0~5 分表示无明显躁狂症状,6~9 分表示有一定躁狂症状,10~22 分表示有明显躁狂症状,23 分及以上表示具有严重躁狂症状,总分主要反映患者病情的严重性,总分越高,病情越重,治病前后总分值的变化反映疗效的好坏,差值越大表示疗效越好。(3)采用生活质量综合评定问卷(GQOLI-74)对患者的生活质量进行评价,该表由李凌江、杨德森于 1998 年完成编制,是生活质量的综合性问卷,主要用于普通人群生活质量的评估,亦可用于特定人群(如老年人,慢性病患者等)生活质量的综合评定。该问卷包括躯体功能、心理功能、社会功能、物质生活状态 4 个维度共 20 个因子、74 个条目,每个条目评分均为 1~5 分,20 个因子的粗分相加,等于总粗分,计分范围为 80~400 分,按下述公式换算成 0~100 分:(维度粗分-80) $\times$ 100/320,评分越高,表示生活质量越好。(4)不良反应量表(TESS)评定不良反应,该表主要应用于接受抗精神病类药物治疗的成年患者,用于药物治疗的安全性评价,反映多个系统的药物不良反应症状及实验室改变。该表将 34 项症状归纳为 6 组症状,即行为的不良反应,实验室检查,神经系统反应,自主神经系统症状,心血管系统反应及其他。严重程度以 0~4 级进行评定,其中 0 分表示无该项症状,1 分表示偶有该项症状,2 分表示轻度,不影响正常功能,3 分表示中度,对正常功能有某种影响或损害,4 分表示重度,对正常功能有明显损害或残废。

1.4 疗效标准 参考文献[7],依据临床疗效总评量表(CGI)于治疗前、治疗后进行评定,减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈,75% $>$ 减分率 $\geq 50\%$ 为显效,50% $>$ 减分率 $\geq 25\%$ 为有效,减分率 $< 25\%$ 为无效。减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$,总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/每组总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计学软件进行数据处理及统计分析,呈正态分布、方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。计数资料以例数或百分率

表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者临床疗效比较 研究组总有效率为 89.6%,对照组为 72.9%,研究组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较[n(%)]					
组别	n	显效	有效	无效	总有效率
研究组	48	34(70.8)	9(18.8)	5(10.4)	43(89.6)
对照组	48	30(62.5)	5(10.4)	13(27.1)	35(72.9)
χ^2			2.751		4.376
P			0.025		0.036

2.2 2 组患者治疗前后各项血清指标水平比较 治疗后 2 组患者血清 TBIL、ALB 水平明显高于治疗前, IL-4、IL-1 β 水平明显低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,研究组 TBIL、ALB 水平明显高于对照组, IL-4、IL-1 β 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后 GQOLI-74 及 BRMS 评分比较 治疗后 2 组患者心理功能、躯体功能、社会功能、物质生活评分均明显提高,BRMS 评分明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,研究组心理功能、躯体功能、社会功能、物质生活评分明显高于对照组,BRMS 评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 2 组患者治疗前后各项血清指标水平比较($\bar{x}\pm s$)						
组别	n	时段	TBIL(mol/L)	IL-4(g/L)	IL-1 β (μ g/L)	ALB(μ g/L)
研究组	48	治疗前	7.27 $\pm$ 1.82	3 173.5 $\pm$ 328.4	4 118.40 $\pm$ 563.20	39.21 $\pm$ 2.83
		治疗后	10.21 $\pm$ 2.11	2 520.3 $\pm$ 261.3	1 082.40 $\pm$ 249.30	46.04 $\pm$ 2.74
对照组	48	治疗前	7.39 $\pm$ 1.78	3 048.5 $\pm$ 313.8	4 121.90 $\pm$ 566.90	40.06 $\pm$ 2.76
		治疗后	8.86 $\pm$ 2.05	2 829.6 $\pm$ 281.9	1 855.30 $\pm$ 252.60	43.22 $\pm$ 2.55
t/P _{研究组内}			7.310/0.000	8.962/0.000	34.151/0.000	12.012/0.000
t/P _{对照组内}			3.751/0.000	5.505/0.000	25.302/0.000	5.826/0.000
t/P _{治疗后组间}			3.179/0.000	5.575/0.000	15.088/0.000	5.219/0.000

表 3 2 组患者治疗前后 GQOLI-74 及 BRMS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)							
组别	n	时段	心理功能	躯体功能	社会功能	物质生活	BRMS
研究组	48	治疗前	33.27 $\pm$ 6.71	46.86 $\pm$ 8.07	40.42 $\pm$ 7.07	37.14 $\pm$ 7.03	25.05 $\pm$ 4.93
		治疗后	52.31 $\pm$ 7.44	71.18 $\pm$ 8.95	63.49 $\pm$ 8.82	63.42 $\pm$ 9.06	8.11 $\pm$ 2.36
对照组	48	治疗前	32.41 $\pm$ 6.02	48.31 $\pm$ 7.95	41.15 $\pm$ 6.93	36.52 $\pm$ 6.87	24.85 $\pm$ 5.18
		治疗后	42.27 $\pm$ 6.83	60.85 $\pm$ 9.11	52.54 $\pm$ 9.01	52.48 $\pm$ 8.59	14.25 $\pm$ 2.95
t/P _{研究组内}			13.166/0.000	13.982/0.000	14.139/0.000	15.877/0.000	21.473/0.000
t/P _{对照组内}			14.406/0.000	7.185/0.000	6.942/0.000	10.053/0.000	12.319/0.000
t/P _{治疗后组间}			6.887/0.000	5.604/0.000	6.017/0.000	6.071/0.000	11.261/0.000

表 4 治疗后 2 组患者 TESS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)				
组别	n	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗 4 周后
研究组	48	4.71 $\pm$ 2.93	4.39 $\pm$ 2.16	4.05 $\pm$ 2.32
对照组	48	4.87 $\pm$ 3.02	4.45 $\pm$ 3.01	4.37 $\pm$ 2.74
t		0.263	0.112	0.618
P		0.396	0.455	0.269

2.4 2 组患者不良反应及 TESS 评分情况比较 治疗期间观察组食欲减退 1 例,嗜睡 2 例,便秘 2 例,头晕 5 例,恶心 3 例,肝功能异常 2 例,口干 4 例。对照组食欲减退 3 例,嗜睡 1 例,便秘 2 例,头晕 6 例,恶心 2 例,肝功能异常 3 例,口干 5 例。2 组患者不良反应

发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.243,P=0.134$)。治疗 1、2、4 周后 2 组患者 TESS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

3 讨 论

双相情感障碍是临床常见的严重精神卫生类疾病,以忧郁或躁狂交替反复发作作为特征,该病的临床诊断率较低,并且治疗较为困难,易于复发,已成为当前社会的重要精神卫生问题^[8]。由于双相情感障碍患者临床治愈较为困难,因此通常主要采取积极干预措施控制患者的病情,缓解其临床症状,促使社会功能的恢复。双相情感障碍的发病机制至今尚未完全明确,一般认为其可能与遗传学、生物学、社会及心理多种因素密切相关^[9]。相关神经递质代谢及神经生

化研究证实,双相情感障碍躁狂发作患者中枢神经递质代谢异常,其中 γ -氨基丁酸、5-羟色胺水平明显降低,而去甲肾上腺素功能活动也明显异常,与该病的发生、发展有着密切的联系^[10]。

双相情感障碍的临床治疗主要采用抗精神病药物、情感稳定剂及其他辅助治疗药物进行。其中,喹硫平是临床常见的非典型性抗精神病类药物,在机体内能够与多种神经递质受体作用,如中枢神经系统 5-羟色胺受体与多巴胺 D1、D2 相结合,促进单胺脱抑制性释放产生抗抑郁效应,改善精神分裂症状。此外,该药物同时还能够表现出较高的肾上腺素 α_1 受体亲和力及组胺 H1 受体拮抗作用,以达到有效控制躁狂症状的作用^[11]。相关资料表明,喹硫平治疗双相情感障碍起效时间快,治疗依从性好,可明显提高患者的生活质量^[12]。本研究显示,2 组患者治疗后研究组总有效率明显高于对照组,而 BRMS 评分明显低于对照组,表明喹硫平治疗双相情感障碍疗效确切,与相关报道一致^[13]。研究组生活质量各维度评分明显高于对照组,表明喹硫平可缓解抑郁及躁狂症状,能够有效提高双相情感障碍患者的生活质量。

机体内抗氧化系统功能的减退、自由基水平的提高,能够促进细胞膜磷脂层的连锁氧化反应,产生过氧化物,以破坏细胞膜结构的稳定性,引发细胞功能障碍,这在双相情感障碍的发生、发展中有着重要的意义。本研究中,治疗后研究组血清 TBIL、ALB 明显高于对照组,这在一定程度上表明了喹硫平能够促进双相情感障碍患者机体抗氧化能力的提高,童永号^[14]的研究也得到相同结果。此外,研究组血清 IL-4、IL-1 β 明显低于对照组,也在一定程度上表明喹硫平在降低炎症反应方面的作用,有助于机体免疫功能的改善,促进患者的尽快恢复。另外,在安全性方面,2 组患者均发生食欲减退、嗜睡、便秘、头晕、恶心、肝功能异常、口干等不良症状,并且组间比较的差异无统计学意义($\chi^2=2.243, P=0.134$),说明喹硫平在双相情感障碍患者中的应用不会增加治疗的风险,具有较高的安全性,这一结论与黄永兰等^[15]报道一致。

综上所述,喹硫平应用于双相情感障碍治疗能够获得良好的效果,有助于患者抑郁、躁狂症状的改善,生活质量的提高,并且安全可靠,值得临床推广应用。

参考文献

[1] MACIUKIEWICZ M,DMITRZAK-WEGLARZ M,PAWLAK J,et al. Analysis of genetic association and epistasis interactions

between circadian clock genes and symptom dimensions of bipolar affective disorder[J]. Chronobiol Int, 2014, 31(6): 770-778.

[2] RUSSO M,PROUJANSKY R,GILBERT A,et al. Initial evidence for sex-specific effects of early emotional abuse on affective processing in bipolar disorder[J]. Eur Psychiatry, 2014 29(1): 52-57.

[3] 刘玉莲,尹冬青,吴炜,等. 双相情感障碍患者病耻感特征及其与疾病严重程度的关系研究[J]. 中华护理杂志, 2016, 51(12): 1413-1416.

[4] 潘铁竹,王刚,项玉涛,等. 双相和单相抑郁障碍患者社会人口学因素和临床特征的比较研究[J]. 中华精神科杂志, 2014, 47(2): 70-73.

[5] KESEBIR S,TATLDIL YAYLACE,SÜNER O,et al. Uric acid levels may be a biological marker for the differentiation of unipolar and bipolar disorder: the role of affective temperament[J]. J Affect Disord, 2014, 165: 131.

[6] 曹瑞想,张宁. 美国精神障碍诊断与统计手册第 5 版的变化要点[J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(6): 401-407.

[7] 李志营,高慧敏,朱玥,等. 双相 I 型障碍缓解期患者与抑郁发作期患者的神经认知功能[J]. 中国心理卫生杂志, 2014, 28(5): 332-338.

[8] 黄悦琦,洪武,邱美慧,等. 中国双相情感障碍不同躁狂发作亚型危险因素的现况调查[J]. 中国心理卫生杂志, 2015, 29(12): 927-932.

[9] 张建军,杨光远,徐汉明,等. 青少年双相情感障碍患者的家庭功能过程和结果[J]. 中国心理卫生杂志, 2016, 30(8): 588-592.

[10] DEPP C A,HARMELL A L,SAVLA G N,et al. A prospective study of the trajectories of clinical insight, affective symptoms, and cognitive ability in bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2014, 152-154: 250-255.

[11] 严保平,崔伟,成玉敏,等. 双相情感障碍中心境稳定剂的处方方式调查[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40(4): 241-244.

[12] 齐文耀. 双相情感障碍男性患者血浆清蛋白、总胆红素和血清炎症因子、性腺激素水平变化及临床意义[J]. 中国基层医药, 2017, 24(5): 721-724.

[13] 余姝. 抗抑郁药物应用于双相情感障碍治疗中的疗效及安全性评价[J]. 四川医学, 2016, 37(12): 1356-1359.

[14] 童永号. 喹硫平治疗双相情感障碍的临床效果[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(1): 118-119.

[15] 黄永兰,章华,陈振华,等. 双相情感障碍 224 例用药分析[J]. 临床荟萃, 2015, 30(8): 935-937.

(收稿日期:2018-02-14 修回日期:2018-04-23)