

富马酸喹硫平联合碳酸锂对双相情感障碍躁狂发作患者 BRMS 评分及认知功能的影响

杨醒 何轶欧

(福建省厦门市仙岳医院 厦门 361015)

摘要:目的:探讨喹硫平联合碳酸锂治疗双相情感障碍(BD)躁狂发作的临床疗效及对贝克-拉范深躁狂量表(BRMS)评分、认知功能的影响。方法:选取 2018 年 1 月至 2021 年 3 月收治的 92 例 BD 躁狂发作患者,按随机数字表法分为对照组和观察组,各 46 例。对照组口服碳酸锂治疗,观察组在对照组基础上加用喹硫平治疗,持续用药 4 周。比较两组临床疗效、BRMS 评分、阳性与阴性症状量表(PANSS)评分、认知功能[全科医生认知功能评估量表(GPCOG)]、血清生化指标[神经元特异性烯醇化酶(NSE)、血尿酸(UA)]及不良反应发生情况。结果:观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后 BRMS 评分(8.14 ± 1.17)分低于对照组(11.64 ± 2.38)分,GPCOG 评分(8.04 ± 0.78)分高于对照组(7.18 ± 0.85)分,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后 PANSS 各项症状及总分评分为(9.23 ± 1.22)分、(7.68 ± 1.16)分、(20.07 ± 2.82)分、(36.98 ± 4.37)分,低于对照组的(11.03 ± 2.16)分、(9.73 ± 1.24)分、(21.92 ± 3.04)分、(42.68 ± 4.45)分,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后 NSE、UA 水平分别为 (5.21 ± 1.06) ng/ml、(329.14 ± 25.15) μ mol/L, 低于对照组的 (7.13 ± 1.24) ng/ml、(348.63 ± 28.58) μ mol/L,差异有统计学意义($P<0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:喹硫平联合碳酸锂可提高 BD 躁狂发作患者的治疗效果,减轻认知功能损害,加快 NSE、UA 水平复常,促进躁狂症状缓解。

关键词:双相情感障碍;躁狂发作;喹硫平;碳酸锂;认知功能

中图分类号:R749.4

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.01.012

双相情感障碍(Bipolar Disorder, BD)属于常见的精神疾病,既有抑郁发作,又可伴有躁狂发作,可相互交替出现,表现为情感高涨、言语活动增多或情绪低落、疲劳迟钝等症状,严重降低患者的社会功能,甚至造成认知功能损伤,影响正常工作及生活^[1-2]。目前,碳酸锂为临床治疗 BD 躁狂发作的首选用药,属于心境稳定剂,具有生物利用度高、口服吸收良好等优点,进入人体后可稳定患者心境波动,纠正异常精神状态,控制躁狂发作,减轻躁狂发作对机体的危害^[3-4]。但 BD 躁狂发作具有反复性、控制难度大等特点,单药治疗效果有限,仍有部分患者症状缓解不明显。喹硫平为新型抗精神病药,为脑内多种神经递质拮抗剂,口服后易于吸收,可广泛分布于全身,对多巴胺 D₂、5-羟色胺及组胺等多种受体均具有良好亲和力,并能通过拮抗上述受体产生良好的镇静作用^[5-6]。鉴于此,本研究分析 BD 躁狂发作患者予以喹硫平联合碳酸锂治疗的临床效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2021 年 3 月我院收治的 92 例 BD 躁狂发作患者,按随机数字表法分为对照组和观察组,各 46 例。对照组男 25 例,女 21 例;年龄 27~58 岁,平均年龄(38.52 ± 4.16)岁;体质指数 $19\sim 27$ kg/m²,平均体质指数(23.26 ± 1.42) kg/m²;受教育年限 6~15 年,平均受教育年限(10.35 ± 2.18)年;病程 0.5~3 年,平均病程(1.85 ± 0.27)年。观察组男 27 例,女 19 例;年龄 25~59 岁,平均年龄(38.58 ± 4.22)岁;体质指数 $19\sim 27$ kg/m²,平均体质指数(23.31 ± 1.46) kg/m²;受教育年限 6~15 年,平均受教育年限(10.43 ± 2.22)年;病程 0.5~4 年,平均病程(1.91 ± 0.32)年。两组一般资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 入组标准 纳入标准:符合《精神障碍诊断与统计手册》^[7]中 BD 躁狂发作诊断标准;贝克-拉范

深躁狂量表 (Bech-Rafaelsdn Mania Rating Scale, BRMS) 评分 ≥ 22 分; 均为首次急性发作; 患者及家属均签署知情同意书。排除标准: 伴其他精神系统疾病; 存在肝肾功能衰竭及其他严重躯体疾病; 对本研究药物过敏; 依从性差。

1.3 治疗方法 对照组予以碳酸锂缓释片 (国药准字 H10900013) 治疗, 初始口服 0.3 g/d, 后期依据病情调整, 维持 0.3~0.9 g/d。观察组在对照组基础上加用富马酸喹硫平片 (国药准字 H20010117) 治疗, 初始口服 0.1 g/d, 后期依据病情调整, 维持 0.1~0.6 g/d。两组均持续治疗 4 周。

1.4 观察指标 (1) 临床疗效。治愈: 躁狂症状消失, BRMS 评分降低 90% 及以上; 显效: 躁狂症状基本消失, BRMS 评分降低 75%~89%; 好转: 躁狂症状减轻, BRMS 评分降低 50%~74%; 无效: 未达上述标准。总有效 = 治愈 + 显效 + 好转。(2) BRMS 评分。治疗前及治疗 4 周后, 采用 BRMS 评分评价两组躁狂发作, 共 13 个项目, 每项 0~4 分, 共 52 分, 得分越高表示越严重。(3) 阳性与阴性症状量表 (Positive and Negative Syndrome, PANSS) 评分。治疗前及治疗 4 周后, 采用 PANSS 评分评价两组阳性症状、阴性症状及一般精神病理症状, 其中阳性包含妄想、兴奋、敌对性等 7 项评定内容; 阴性包含情感迟钝、抽象思维困难等 7 项评定内容; 一般精神病理包含焦虑、罪恶感、动作迟缓等 16 项评定内容, 每项分为无、很轻、轻度、中度、偏重、重度、极重, 分别为 1~7 分, 阳性症状、阴性症状满分为 49 分, 一般精神病理满分为 112 分, 总分 210 分, 得分越低越好。(4) 认知

功能。治疗前及治疗 4 周后, 采用全科医生认知功能评估量表 (The General Practitioner Assessment of Cognition, GPCOG) 评价两组认知功能, 包括姓名、地址、时间定向、信息、画钟测验、回忆, 其中计分项目为时间定向、信息、画钟测验、回忆, 共 9 分, 得分越高则认知功能越好。(5) 血清生化指标。治疗前及治疗 4 周后, 采集两组空腹静脉血 5 ml, 离心处理后, 采用全自动分析仪测定神经元特异性烯醇化酶 (Neuron Specific Enolase, NSE)、血尿酸 (Uric Acid, UA) 水平。(6) 不良反应。头晕、嗜睡、恶心、头痛等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件分析处理数据, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以 % 表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组治疗总有效率较对照组高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]						
组别	n	治愈	显效	好转	无效	总有效
观察组	46	18(39.13)	17(36.96)	8(17.39)	3(6.52)	43(93.48)
对照组	46	12(26.09)	15(32.61)	9(19.57)	10(21.74)	36(78.26)
χ^2						4.390
P						0.036

2.2 两组 PANSS 评分比较 治疗前, 两组 PANSS 各项症状及总分评分相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组 PANSS 各项症状及总分均较治疗前降低, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 PANSS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)									
组别	n	阳性症状				阴性症状			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	46	23.13 $\pm$ 3.41	9.23 $\pm$ 1.22	26.031	0.000	15.33 $\pm$ 2.29	7.68 $\pm$ 1.16	20.212	0.000
对照组	46	22.89 $\pm$ 3.35	11.03 $\pm$ 2.16	20.180	0.000	15.65 $\pm$ 2.34	9.73 $\pm$ 1.24	15.162	0.000
t		0.341	4.921			0.663	8.188		
P		0.734	0.000			0.509	0.000		

组别	n	一般精神病理症状				总分			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	46	37.47 $\pm$ 4.36	20.07 $\pm$ 2.82	22.728	0.000	75.93 $\pm$ 7.19	36.98 $\pm$ 4.37	31.397	0.000
对照组	46	36.11 $\pm$ 4.28	21.92 $\pm$ 3.04	18.333	0.000	74.65 $\pm$ 7.12	42.68 $\pm$ 4.45	25.825	0.000
t		1.510	3.026			0.858	6.198		
P		0.135	0.000			0.393	0.000		

2.3 两组 BRMS 评分、GPCOG 评分比较 治疗前，两组 BRMS 评分、GPCOG 评分相比，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后两组 BRMS 评分较治疗前降

低，且观察组较对照组低，两组 GPCOG 评分较治疗前升高，且观察组高于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组 BRMS 评分、GPCOG 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	BRMS 评分				GPCOG 评分			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	46	30.85± 4.18	8.14± 1.17	35.485	0.000	5.12± 0.79	8.04± 0.78	17.839	0.000
对照组	46	31.19± 4.22	11.64± 2.38	27.368	0.000	5.07± 0.74	7.18± 0.85	12.698	0.000
t		0.388	8.951			0.313	5.056		
P		0.699	0.000			0.755	0.000		

2.4 两组血清生化指标比较 治疗前两组 NSE、UA 水平相比，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后

两组 NSE、UA 水平均较治疗前降低，且观察组低于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组血清生化指标比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	NSE (ng/ml)				UA (μmol/L)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	46	14.58± 2.13	5.21± 1.06	26.711	0.000	395.82± 31.25	329.14± 25.15	11.274	0.000
对照组	46	14.63± 2.17	7.13± 1.24	20.353	0.000	393.19± 30.47	348.63± 28.58	7.234	0.000
t		0.112	7.983			0.409	3.472		
P		0.911	0.000			0.684	0.000		

2.5 两组不良反应发生情况比较 对照组出现头晕 2 例，嗜睡 1 例，恶心 2 例，不良反应发生率为 10.87% (5/46)；观察组出现头晕 2 例，嗜睡 2 例，恶心 3 例，头痛 1 例，不良反应发生率为 17.39% (8/46)。两组不良反应相比，差异无统计学意义 ($\chi^2=0.806, P=0.369$)。

3 讨论

BD 发病机制复杂，临床认为与遗传、神经递质功能异常、生物节律紊乱等多种因素相互作用所致，加之应激事件、睡眠、家庭矛盾等多种诱因刺激，可促使患者脑部神经功能代谢紊乱，增加躁狂发作风险^[8-9]。躁狂发作主要表现为情绪高涨、思维奔逸、易激惹，可损伤患者脑部神经组织，诱发认知功能障碍，产生攻击性、刺激性和破坏性行为，患者逐渐脱离社会群体，丧失正常社交功能^[10]。

碳酸锂为 BD 躁狂发作首选药物，口服后以锂离子形式发挥药理作用，可阻止神经末梢分泌多巴胺及去甲肾上腺素，并可加快 5- 羟色胺释放，增加 5- 羟色胺含量，以纠正脑部神经递质代谢紊乱，从而稳定情绪，减轻躁狂发作症状^[11-12]。BD 躁狂发作病情极为复杂，碳酸锂单用难以取得理想治疗效果，

喹硫平作用机制较为独特，可通过抑制脑部多种神经递质受体而发挥药理作用，如通过阻滞 5- 羟色胺及多巴胺受体，纠正脑部神经递质代谢异常，产生强效抗精神病、镇静作用，以抑制躁狂发作，改善患者精神状态^[13-14]。喹硫平还可作用于组胺 H₁ 受体，调节体内炎症介质分泌，以抑制机体过度炎症反应，保护脑神经细胞，促进认知功能恢复。血清 NSE 升高提示神经元及认知功能损伤，该指标在一定程度上可用于疗效评估^[15]。UA 为嘌呤代谢终产物，其代谢紊乱可致躁狂患者 UA 水平升高^[16]，且研究表明 BD 躁狂患者 UA 水平较正常人升高，而 BD 各临床相症状改善后 UA 水平下降^[17]。本研究结果显示，观察组临床总有效率较对照组高，BRMS 评分较低，GPCOG 评分更高，PANSS 各项症状评分及总分、NSE、UA 水平均较低 ($P<0.05$)，两组不良反应发生率比较无显著性差异 ($P>0.05$)，表明喹硫平联合碳酸锂治疗 BD 躁狂发作效果确切，可降低 NSE、UA 水平，加快认知功能恢复，促进躁狂症状消失，且不良反应发生率低。马建英等^[18]研究显示，富马酸喹硫平片联合碳酸锂治疗 BD 躁狂发作可降低患者 BRMS 评分，减轻机体炎症反应，加快认知功能恢

复,与本研究结果基本相符。分析其原因为喹硫平属于多受体阻断剂,口服后吸收良好,2 h 即可达血药峰浓度,48 h 可达血药浓度稳态,且药物吸收不受食物影响,利于发挥良好镇静作用。喹硫平与碳酸锂联用后可协同增效,从不同作用机制下发挥药理作用,以快速控制躁狂发作症状,避免疾病持续进展引起脑神经损害,且能弥补单用碳酸锂的不足,降低锂中毒风险。但本研究因时间限制,观察范围较局限,加之缺乏大数据大样本支持,所得研究结论可能存在一定偏倚,后续仍需扩大样本量,延长观察时间,并增加观察指标,开展随机、双盲、多中心、大样本等临床研究,以进一步明确喹硫平联合碳酸锂治疗 BD 躁狂发作的临床价值。

综上所述,喹硫平联合碳酸锂可提高 BD 躁狂发作患者临床疗效,加快 NSE、UA 水平复常,降低 BRMS 评分,促进认知功能恢复,且安全性高。

参考文献

[1]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.
[2]张恩,宋传福,熊伟,等.丙戊酸镁缓释片对双相情感障碍躁狂发作患者疗效及血清 IL-1 β 、TNF- α 、GSH-PX、SOD 水平的影响[J].内蒙古医科大学学报,2020,42(3):265-267,278.
[3]贡永宁,王冲,孙连锋,等.奥氮平与碳酸锂对双相情感障碍患者躁狂症状、血清尿酸水平的影响及安全性比较[J].国际精神病学杂志,2018,45(4):655-657,667.
[4]周绍宇,靳西龙,冯振晓,等.碳酸锂缓释片治疗双相情感障碍的躁狂发作的疗效探讨[J].中国药物与临床,2019,19(19):3282-3285.
[5]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.

(上接第 19 页)期疗效。

参考文献

[1]洒晓亮,张兰.疏肝健脾法治疗桥本甲状腺炎随机对照临床研究 Meta 分析[J].世界中西医结合杂志,2019,14(6):776-781,787.
[2]许娟,曹琳,刘超,等.疏肝健脾法治疗甲状腺功能亢进症合并痤疮的疗效[J].中国临床研究,2018,31(11):1586-1588.
[3]中华医学会内分泌学分会.中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症[J].中华内科杂志,2007,46(10):876-882.
[4]国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002.226-230.
[5]秦双红,康学东.康学东教授运用疏肝健脾法治疗良性甲状腺结节

[6]余艳,蒋志锋,罗锐,等.丙戊酸钠联合碳酸锂治疗双相情感障碍躁狂发作患者临床效果及对 Bech-Rafaelsen 躁狂量表评分的影响[J].临床误诊误治,2021,34(8):38-42.
[7]美国精神医学学会,张道龙.精神障碍诊断与统计手册[M].北京:北京大学出版社,2016.257-261.
[8]王学红.重复经颅磁刺激配合阿立哌唑对双相障碍躁狂发作患者认知功能及神经内分泌的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(12):1319-1322.
[9]Patel RS,Jain SB,Youssef NA.Electroconvulsive treatment utilization for the inpatient management of severe manic episodes of bipolar disorder[J].The Journal of ECT,2019,35(3):195-200.
[10]杨程翔,李强,万雅洁,等.丙戊酸镁与齐拉西酮对双相障碍 I 型急性躁狂或混合发作疗效的研究[J].精神医学杂志,2021,34(3):193-197.
[11]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.
[12]罗锐,衡荣,冯杰,等.喹硫平联合碳酸锂对躁狂发作患者认知功能及血清生化指标的影响[J].国际精神病学杂志,2018,45(5):864-866.
[13]袁正玮,孙健,李智勇,等.双相情感障碍治疗前后血清尿酸水平研究[J].临床合理用药杂志,2019,12(5):9-10
[14]潘晓鸥,据明亮,巫珺,等.碳酸锂联合喹硫平对双相障碍抑郁发作的疗效及氧化应激水平的影响[J].中国医师杂志,2018,20(11):1732-1735.
[15]Molina J,Quintero J,E Garcia-Laredo,et al.Cognitive effects of combined amisulpride and quetiapine treatment in patients with refractory schizophrenia:A naturalistic, prospective study [J]. American Journal of Therapeutics,2020,27(4):1.
[16]蓝永乐,李介华,温雪仪,等.血清 Hcy 和 NSE 水平与首发精神分裂症患者认知功能的相关性分析[J].检验医学与临床,2018,15(18):2791-2794.
[17]李银双相障碍躁狂发作治疗前后血清尿酸水平分析[J].饮食保健,2017,4(21):31.
[18]马建英,杨勇.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[J].检验医学与临床,2018,15(2):195-197,201.

(收稿日期: 2021-09-16)

经验总结[J].亚太传统医药,2018,14(12):151-152.

[6]武娜杰,孟昱,高瑄,等.疏肝健脾法治疗亚临床甲亢临床观察[J].光明中医,2020,35(9):1333-1336.
[7]李梦洁,王惠娟.疏肝健脾法治疗溃疡性结肠炎的概况与展望[J].中医药导报,2020,26(15):143-146.
[8]张立勇,王静,张艳.优甲乐结合疏肝健脾温肾方改善桥本甲状腺炎患者免疫功能的研究[J].中医药信息,2018,35(4):110-113.
[9]周凯伦,王旭.从脾肾论治桥本甲状腺炎合并甲状腺功能减退[J].中国中医基础医学杂志,2018,24(2):170-172.
[10]陈秋野,周兰,马燕云,等.健脾消癭汤对脾气亏虚型桥本甲状腺炎患者的临床疗效[J].中成药,2019,41(9):2102-2106.

(收稿日期: 2021-09-12)