

阿立哌唑联合丙戊酸钠治疗双相情感障碍躁狂发作的研究

康工程 杨森彬 欧阳蕾
(福建省厦门市仙岳医院精神科 厦门 361012)

摘要:目的:分析采用阿立哌唑联合丙戊酸钠缓释片治疗双相情感障碍(BD)躁狂发作患者的效果。方法:选择 80 例在 2019 年 12 月至 2021 年 6 月期间进行治疗的 BD 躁狂发作患者进行临床研究,以随机对照原则,采用电脑分组法的方式将以上患者分成两组,将采用丙戊酸钠单独治疗的 40 例患者作为对照组,将加用阿立哌唑配合治疗的 40 例患者作为研究组,采用 BD 躁狂发作患者专用量表(BRMS)评估治疗前后的症状改善情况,以临床疗效总评量表(CGI)评分对治疗效果进行综合评估,并对比两组经不同方式治疗后的不良反应发生情况及生活质量。结果:治疗前,两组的体征指标、症状及生活质量评分均无明显差异($P>0.05$);研究组治疗后的体质量、血清泌乳素、总胆固醇均低于对照组,BRMS、CGI 评分均低于对照组,TESS 评分高于对照组($P<0.05$);研究组不良反应发生率 15.00%(6/40)略高于对照组的 10.00%(4/40)($P>0.05$),简明健康生活状况量表(SF-36)、日常生活能力量表(ADL)评分均高于对照组($P<0.05$)。结论:阿立哌唑联合丙戊酸钠缓释片可显著改善 BD 患者的躁狂发作症状,在显著改善其动作、语言、睡眠等情况的同时不会导致患者出现严重不良反应,对提升患者生活质量也有积极意义。

关键词:双相情感障碍;躁狂发作;丙戊酸钠;阿立哌唑

中图分类号:R749.4

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.05.032

双相情感障碍(BD)是指在伴有典型抑郁发作同时也伴有躁狂发作的精神障碍疾病,此病无特定发病年龄,其临床表现较为复杂,在存在典型抑郁表现时部分患者或会存在躁狂发作,其情绪低落及高涨、言语减少及增多、疲惫乏力及精力旺盛等表现均可交替出现^[1]。BD 患者的不同情绪通常是交替发生且不规则呈现的,随着其语言、睡眠功能的紊乱,患者或进一步出现焦虑、强迫甚至妄想等精神异常状态^[2]。目前临床上尚未明确 BD 的发病机制,考虑可能与患者自身的神经递质、神经内分泌异常及家族遗传、心理社会等因素相关,针对此类患者,临床一般会在保证安全用药、综合治理、联合用药等基础上结合其临床表现予以相应的治疗干预手段,对于躁狂发作的 BD 患者,丙戊酸盐为其首选推荐药物,此药可在 BD 躁狂急性发作期起到显著的治疗效果,其疗效也已得到多方研究证实^[3]。阿立哌唑是一种多巴胺 D₂ 受体部分激动剂,此药目前在临床上常被用于治疗各类精神分裂患者。本研究探讨阿立哌唑联合丙戊酸钠缓释片治疗 BD 躁狂发作患者的临床

效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 80 例在 2019 年 12 月至 2021 年 6 月期间至我院治疗的 BD 躁狂发作患者进行临床研究,以随机对照原则,采用电脑分组法的方式将以上患者分成对照组和研究组,各 40 例。对照组中男 22 例(55.00%),女 18 例(45.00%);均处于 22~38 岁之间,均值(30.15±7.85)岁。研究组中男 21 例(52.50%),女 19 例(47.50%);均处于 20~40 岁之间,均值(30.25±7.75)岁,两组患者的年龄、性别等一般资料相比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有对比研究性。本研究符合院内医学伦理会提出的相关研究标准并获批准,批准文号:2019-KY-017。

1.2 入组标准 所有患者符合《ICD-10 精神与行为障碍分类》^[4]中所提出的 BD 临床诊断标准,且均伴有不同程度的躁狂发作,首次躁狂发作患者专用量表(BRMS)评分^[5]均在 16 分以上;均自愿参与研究,其家属均已知悉本研究,均已在知情同意书签字确认。排除伴有精神分裂症状者、伴有严重暴力倾向或

自杀行为者、参与本研究前 14 d 内接受过相关药物控制治疗者、依从性较差拒绝配合者。

1.3 治疗方法 所有患者入组后先统一接受丙戊酸钠缓释片(国药准字 H20010595)口服治疗,首次服用需保证单日剂量为 500 mg,分早晚 2 次服用,后酌情增加剂量,至第 3 天时单日用药剂量需达到 1 000 mg,至第 7 天单日剂量达 1 500 mg 后可结合患者症状酌情调整用药剂量,单日用药剂量控制在 1 000~2 000 mg 后持续治疗 8 周后观察疗效。研究组在上述基础上采用阿立哌唑片(国药准字 H20041507)配合治疗,首次服用本品的推荐口服剂量为 10 mg/次,1 次/d,后可根据患者恢复情况酌情增加剂量,此药不会受到进食影响,在 1 d 内任何时段均可服用,持续用药 8 周后观察疗效。

1.4 观察指标

1.4.1 主要观察指标 将两组患者治疗前后的临床体征指标及症状改善情况作为疗效主要评估标准,体征指标包括体质量、血清泌乳素、总胆固醇等。采用 BD 躁狂发作患者专用量表以及临床疗效总评量表(CGI)评分评估临床症状,其中 BRMS 包含 13 个条目,均采用 0~4 五级评分法计分,<5 分提示无躁狂发作,6~10 分即可确认存在躁狂表现,若最终结果大于 22 分则表现患者躁狂症状较为严重。CGI 共包括病情严重程度(SI)、疗效总评(GI)、疗效指数(EI)等三项内容,前两项均采用 0~7 八级评分法计分,EI 采用 1~4 四级评分法计分,总分 18 分,分值越高表明疗效越差^[6]。

1.4.2 次要观察指标 将两组患者治疗后的药物不

良反应发生率及生活质量作为疗效次要评估指标。首先统计两组患者的不良反应发生率,再采用副反应量表(TESS)评分对其不良反应严重程度进行综合评估,其中本研究患者用药后不良反应主要有贫血、震颤、发热、恶心呕吐等 4 种,总发生率=(贫血例数+震颤例数+发热例数+恶心呕吐例数)/总例数×100%;TESS 评分标准^[7]:此量表共包含 34 个条目,分值均按 0~4 分进行评估,分值越高表明其副反应越严重;生活质量统一采用简明健康生活状况量表(SF-36)以及日常生活能力量表(ADL)进行评估,SF-36 评分标准^[8]:此量表包括生理(0~56 分)、心理(0~20 分)、社会(0~12 分)、精神等(0~26 分)多方面功能,分值与生活质量呈正相关;ADL 评分标准^[9]:此量表主要用于评估患者日常独立生活能力,包括进食、穿衣、修饰洗漱、大小便控制、床-椅转移、平地行走、上下楼梯等多个基本生活技能,采用 0、5 分或 0、10、15 分计分,分值 1~100 分,分值与独立生活能力呈正相关。

1.5 统计学方法 数据均纳入统计学软件 SPSS22.0 进行处理,计数资料以%表示,采用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。当 $P<0.05$ 时表明组间数据对比差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床体征指标对比 治疗前,两组的体征指标无明显差异($P>0.05$);治疗后,研究组各指标无明显变化,但对照组较治疗前增加,而研究组的体质量、血清泌乳素、总胆固醇水平均较对照组更低($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床体征指标对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体质量(kg)		血清泌乳素(ng/ml)		总胆固醇(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	40	65.32± 1.15	65.22± 2.27	10.44± 1.14	10.72± 1.82	4.25± 0.31	4.28± 0.14
对照组	40	65.11± 1.25	70.26± 2.36*	10.32± 1.35	24.18± 1.46*	4.26± 0.25	4.92± 0.88*
t		0.782	9.735	0.430	36.485	0.159	4.516
P		0.437	0.000	0.669	0.000	0.874	0.000

注:同组治疗前后评分对比,* $P<0.05$ 。

2.2 两组 BRMS、CGI、TESS 评分对比 治疗前,两组患者的 BRMS、CGI、TESS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述评分较治

疗前有明显改善,且研究组的 BRMS、CGI、TESS 评分较对照组更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 BRMS、CGI、TESS 评分对比(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	BRMS		CGI		TESS
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
研究组	40	18.44± 5.32	6.25± 1.14*	14.42± 2.27	5.36± 0.31*	36.74± 3.61
对照组	40	18.25± 5.61	10.33± 1.76*	14.36± 2.14	8.28± 0.69*	49.32± 3.82
t		0.155	12.306	0.122	24.414	15.138
P		0.877	0.000	0.904	0.000	0.000

注: 同组治疗前后评分对比,* $P<0.05$ 。

2.3 两组患者不良反应发生率对比 对照组经丙戊酸钠缓释片治疗后的不良反应主要为贫血及震颤, 研究组联合阿立哌唑治疗后的不良反应主要有发热、恶心呕吐等。见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生率对比[例(%)]

组别	n	贫血	震颤	发热	恶心呕吐	合计
研究组	40	1(2.50)	1(2.50)	2(5.00)	2(5.00)	6(15.00)
对照组	40	3(7.50)	1(2.50)	0(0.00)	0(0.00)	4(10.00)
χ^2						1.143
P						0.285

2.4 两组患者生活质量对比 治疗前, 两组的生活质量无明显差异($P>0.05$); 治疗后, 两组生活质量较治疗前明显提升, 且研究组 SF-36、ADL 评分均较对照组更高($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者生活质量对比(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	SF-36		ADL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	40	52.34± 2.28	80.45± 5.62*	40.24± 1.16	75.46± 2.28*
对照组	40	52.11± 2.36	71.33± 5.31*	40.33± 1.25	70.33± 2.21*
t		0.443	7.460	0.334	10.218
P		0.659	0.000	0.739	0.000

注: 同组治疗前后评分对比,* $P<0.05$ 。

3 讨论

BD 患者在躁狂发作时往往会存在明显的冲动及攻击行为, 在此情况下患者极易对自身及周围其他人造成伤害, 这对患者家庭及社会均会造成较大负担, 在其病情发作期间进行治疗往往也存在较大困难。临床通常会将其既往病史、躯体、精神状况评估结果与实验室相关指标检查结果相结合后再进行诊断^[10]。BRMS 是目前专用于 BD 躁狂患者症状诊断及严重程度评估的量表, 对此类患者病情进行准确评估对指导其后续治疗、促进其症状康复、降低其病情复发率均有着重要意义^[11]。但需注意的是,BD

患者既会存在典型的抑郁症状, 也会伴有不规则的躁狂发作, 因此在对其进行诊断时需与单相抑郁、焦虑障碍、人格障碍及精神分裂等患者相鉴别。

本研究通过对两组患者实施不同药物治疗后结果显示: 两组患者在丙戊酸钠缓释片的药物作用下其躁狂症状均有一定改善。丙戊酸钠缓释片此前是一种常见的抗癫痫药, 其作用机制为通过改善患者血浆中的药物浓度来影响 γ -氨基丁酸 (GABA) 合成, 从而对该物质产生抑制效果, 丙戊酸钠缓释片几乎可达到 100%的生物利用率, 给药后可快速分解在人体血液中, 再通过脑脊液进入人体大脑。本研究中两组患者均统一予以丙戊酸钠缓释片进行口服治疗, 其治疗后的躁狂发作症状及临床整体疗效均有一定改善, 两组患者的 BRMS、CGI 评分均有所下降, 但相比之下, 研究组采用阿立哌唑配合治疗所取得的治疗效果更好, 阿立哌唑的药理机制主要体现在对 5-HT_{1A} 受体部分激动及 5-HT_{2A} 受体拮抗下的介导作用, 此药在抗精神分裂方面有着显著效果, 故此是精神分裂患者的首选用药。研究组患者经两者联合治疗后, 其临床基础体征指标未发生明显改变, 与对照组相比, 研究组内患者的体质量、血清泌乳素、总胆固醇等水平与治疗前无明显差异, 但两组患者治疗后的临床指标水平存在明显差异, 与陈雪莲等^[12]研究结果近似, 该学者认为阿立哌唑联合丙戊酸钠缓释片治疗 BD 躁狂发作患者的疗效显著, 并且不会对患者血脂指标造成影响, 也不会导致患者出现严重不良反应。但对照组经单独丙戊酸钠治疗后, 出现了明显的体质量增加、血清泌乳素、血脂指标异常等现象, 考虑可能与本研究中两种药物均可能导致患者出现药物毒副反应相关。目前临床研究已表明, 丙戊酸钠可导致患者出现血小板下降以及机体震颤反应, 而阿立哌唑的临床药物实验结果

显示,此药或可导致患者出现消化道反应和全身发热表现^[13-14]。但从 TESS 评分结果可看出,两组患者对不良反应均为可耐受,或许由于个体差异,两组患者所产生的不良反应均有一定特异性。张志勇等^[15]表示,阿立哌唑联合丙戊酸钠缓释片能够有效控制躁狂症患者病情进展,可提升患者社会功能,两者合用的不良反应少、安全性高,以上结论与本研究结论基本一致。此外,本研究针对两组患者治疗前后的生活质量进行了对比分析,经不同药物治疗后,两组的生活质量均有改善,独立生活能力有一定提升,但相比之下,研究组在两者联合治疗后的 SF-36、ADL 评分均较对照组更高,其生活质量改善效果更好。

综上所述,阿立哌唑联合丙戊酸钠缓释片在显著改善患者动作、语言、睡眠等方面情况及躁狂症状的同时,不会导致患者出现严重不良反应,两者联用可具有较高临床价值,建议可作进一步推广。

参考文献

[1]贾艳滨,卢倩怡.抑郁转双相障碍的认知行为治疗个案概念化报告[J].神经疾病与精神卫生,2017,17(2):110-114.
[2]叶晓娟,严伟,刘德琼,等.生物心理社会医学模式对双相情感障碍

躁狂患者生活质量及认知功能的影响[J].检验医学与临床,2017,14(z2):149-151.
[3]李书琴,罗捷.足量丙戊酸钠缓释片合并其他药物治疗急性躁狂症的疗效[J].检验医学与临床,2018,15(7):921-923,926.
[4]范肖冬.ICD-10 精神与行为障碍分类[M].北京:人民卫生出版社,1993.78.
[5]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钠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.
[6]吴文源.临床疗效总评量表(CGI)[J].上海精神医学,1984,(2):76-77.
[7]张明园.副反应量表(TESS)[J].上海精神医学,1984,(2):77-80.
[8]张磊,黄久仪,范凤美,等.美国简明健康测量量表与中国老年人生活质量调查表的对比研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2001,10(6):601-602.
[9]日常生活能力量表(ADL)[J].中国微侵袭神经外科杂志,2006,11(1):516.
[10]马海波,曹昱,张仁云,等.双相躁狂患者童年期创伤对攻击行为及临床症状的影响[J].精神医学杂志,2019,32(2):104-107.
[11]杜启峰,赵存友,于妍,等.双相 I 型障碍患者躁狂发作期血清 HTR1A 基因启动子区甲基化水平的研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2019,28(5):412-415.
[12]陈雪莲,孙福刚,周海文.阿立哌唑联合丙戊酸钠缓释片对双相情感障碍躁狂发作患者体重及神经内分泌的影响及应用体会[J].中国现代药物应用,2020,14(10):167-169.
[13]张冉,白凤凤,孙达亮.丙戊酸钠缓释片致共济失调一例[J].国际精神病学杂志,2020,47(2):411-412.
[14]宋伟丹,张小莉,张伟,等.1 例精神分裂症患者使用阿立哌唑引起震颤的药学监护[J].中国药物应用与监测,2021,18(3):174-177.
[15]张志勇,许彤,原富强,等.阿立哌唑联合丙戊酸钠治疗躁狂症的临床疗效观察[J].国际精神病学杂志,2020,47(5):941-943.

(收稿日期:2021-11-19)

(上接第 82 页)患者病原菌存在耐药性,且具有多重耐药现象,临床治疗过程中应加强重视,为提高治疗效果,可加强药敏试验,并根据其结果进行抗生素使用,还能减少耐药细菌产生。综上所述,肝硬化腹水并发 SBP 患者主要病原菌包括革兰阴性菌、革兰阳性菌,且药敏试验结果显示,病原菌存在耐药性,并存在多重耐药现象,因此,临床治疗过程中应强化药敏分析,以进行针对性治疗,提高治疗效果,减少耐药菌产生。

参考文献

[1]霍江波,于淑霞.血清 Hs-CRP 与 PCT 联合检测对肝硬化腹水合并自发性细菌性腹膜炎的诊断价值[J].胃肠病学和肝病学杂志,2017,26(8):930-933.
[2]熊灿,刘琦,雷静静,等.血清降钙素原和 C 反应蛋白水平在肝硬化腹水自发性细菌性腹膜炎诊断中的意义[J].中国普外基础与临床杂志,2017,24(2):228-231.
[3]Roxana-Emanuela Popoiag,Eugenia Panaitescu,Andra-Iulia Suceveanu,et al.Spontaneous bacterial peritonitis mortality trends of cirrhotic patients in the last decade in Constanta county [J]. Experimental and therapeutic medicine,2021,22(1):732.
[4]Dong Qian,Ya'nan Zhang.Influence of Xuebijing injection combined with cefoperazone sodium and sulbactam sodium in treating hepatitis B-induced liver cirrhosis complicated by spontaneous bacterial peritonitis: TNF- α , IL-18, IL-6, and hepatic function [J].American journal of translational research,2021,13(4):2907-2914.
[5]Pimentel R,Gregó rio C,Figueiredo P.Antibiotic prophylaxis for prevention of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis:

systematic review [J].Acta gastro-enterologica Belgica,2021,84(2):333-342.
[6]Faust Nolan,Yamada Akihiro,Haider Haider,et al.Systemic review and network meta-analysis: Prophylactic antibiotic therapy for spontaneous bacterial peritonitis [J].World journal of hepatology,2020,12(5):239-252.
[7]中华医学会肝病学会.肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J].现代医药卫生,2018,34(1):156-170.
[8]K Vamsi Murthy,Meenu Subrahmanian,Thiagarajan Sairam,et al. Cirrhotics with monocyte chemotactic protein 1 polymorphism are at higher risk for developing spontaneous bacterial peritonitis -a cohort study [J].Journal of clinical and translational research,2021,7(3):320-325.
[9]Saad Alhumaid,Abbas Al Mutair,Zainab Al Alawi,et al.Proton pump inhibitors use and risk of developing spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis [J].Gut pathogens,2021,13(1):17.
[10]杨文斌,许剑,刘文,等.肝硬化失代偿期并发自发性细菌性腹膜炎患者腹腔积液病原菌的分布特点及耐药情况分析[J].临床内科杂志,2019,36(2):112-114.
[11]陈礼昌,高勇.乙型肝炎肝硬化并发自发性腹膜炎患者腹水培养病原菌分布及药敏分析[J].安徽医药,2018,22(1):175-177.
[12]何雨芯,谈军涛,蒲川,等.慢加急性肝衰竭合并自发性细菌性腹膜炎影响因素分析与预测模型构建[J].现代预防医学,2021,48(8):1354-1358.
[13]刘娟,胡国信.肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎腹水病原菌变迁及耐药性分析[J].汕头大学医学院学报,2019,32(3):157-160.
[14]钱静,刘均娟,王瑞,等.肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎患者腹水病原学及耐药性分析[J].中国中西医结合急救杂志,2018,25(4):371-374.
[15]方亚平,陈杏林,刘文芳,等.肝硬化腹水合并自发性细菌性腹膜炎的病原学及危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(13):2924-2927.

(收稿日期:2021-12-01)