

碳酸锂联合喹硫平治疗双相情感障碍的临床研究

段海水^a, 吕贝^b, 黄超^c

(重庆三峡中心医院平湖分院 a. 心身康复科, b. 女性心理卫生科, c. 老年心理卫生科, 重庆 404100)

摘要:目的 观察碳酸锂联合喹硫平治疗双相情感障碍的临床疗效和安全性。方法 368 例双相情感障碍患者随机分为对照组 180 例和观察组 188 例。对照组给予碳酸锂和喹硫平安慰剂治疗;观察组给予碳酸锂联合喹硫平治疗,每天 2 次,两组患者疗程均为 8 周。治疗 1、2、4、8 周后,用 17 项汉密顿抑郁量表(HAMD-17)评分和阳性与阴性症状量表(PANSS)评价两组患者的恢复情况,同时在治疗前和治疗 8 周后检测患者血液中白细胞介素(IL)-1, IL-10 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)浓度并比较。采用药物不良反应量表(TESS)评估药物引起的副作用。结果 两组患者治疗 8 周后,临床症状明显改善($P < 0.05$);并且观察组 HAMD 评分和 PANSS 评分明显优于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗后显效率为 73.9%,显著高于对照组的 50.5% ($P < 0.05$)。两组患者血液中 IL-1, IL-10 和 TNF- α 较治疗前均有所改善,且观察组患者改善更加明显($P < 0.05$)。两组不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 碳酸锂联合喹硫平治疗双相情感障碍临床疗效显著,且不增加不良反应的发生率。

关键词: 双相情感障碍;碳酸锂;喹硫平

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.04.045

Clinical efficacy and safety of lithium carbonate combined with quetiapine in the treatment of bipolar disorder

DUAN Haishui^a, LYU Bei^b, HUANG Chao^c

(a. Psychosomatic Rehabilitation, b. Women's Mental Health, c. Elderly Mental Health, Three Gorges Central Hospital Pinghu Branch, Chongqing 404100, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of lithium carbonate combined with quetiapine in the treatment of bipolar disorder. **Methods** A total of 368 bipolar disorder patients were collected in this study. 180 patients in control group were treated with routine therapy and lithium carbonate, bid for 8 weeks; and 188 patients in treatment group were treated with the routine treatment and lithium carbonate combined with quetiapine, bid for 8 weeks. The score in Hamilton Depression Scale-17 (HAMD-17) and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) score were used to evaluate the recovery of two groups after 1, 2, 4 and 8 weeks. Meanwhile, the concentration of IL-1, IL-10 and TNF- α in blood were detected before and 8 weeks after treatment. The adverse reactions were valued by Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) in two groups. **Results** After treatment, the clinical effect of patients in two groups were significantly improved compared with before treatment ($P < 0.05$). The HAMD score and PANSS score of patients in treatment group were significantly better than those in control group ($P < 0.05$). The total efficiency of treatment group (73.9%) was significantly higher

参考文献

- [1] BURNS AJ, NAVARRO JA, COONER RD. Classification of vascular anomalies and the comprehensive treatment of hemangiomas [J]. Plast Reconstr Surg, 2009, 124(1 Suppl): 69e-81e.
- [2] LÉAUTÉ-LABRÉZÉ C, DUMAS DE LA ROQUE E, HUBICHE T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy [J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2649-2651.
- [3] 王晓晖, 张书峰, 孟庆磊, 等. 平阳霉素局部注射与口服普萘洛尔治疗颜面部血管瘤疗效比较 [J]. 中国实用医刊, 2014, 41(24): 73-75.
- [4] 袁迅玲, 王毅, 邢丽, 等. 平阳霉素治疗小儿颜面部海绵状血管瘤临床疗效分析 [J]. 中国医疗美容, 2015(3): 80-81.
- [5] 汤建萍, 蒋艳玲, 常静, 等. 普萘洛尔治疗 225 例儿童血管瘤疗效及安全性初步分析 [J]. 临床小儿外科杂志, 2011, 10(1): 33-35.
- [6] 卫风蕾, 孙玉婵, 牛红喜, 等. 普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤 374 例疗效评价 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2015, 31(6): 351-354.
- [7] 植勇, 廖凯男, 熊耕, 等. 普萘洛尔治疗血管瘤机制的研究 [J]. 中华小儿外科杂志, 2014, 35(2): 89-92.
- [8] STORCH CH, HOEGER PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action [J]. Br J Dermatol, 2010, 163(2): 269-274.
- [9] 谭艺兰, 王曦琅, 邓姿峰, 等. 普萘洛尔治疗婴幼儿眼部血管瘤的临床观察 [J]. 中国斜视与小儿眼科杂志, 2015, 23(2): 21-23, 插 3.

(收稿日期: 2016-06-24, 修回日期: 2017-01-22)

than that of control group (50.5%, $P < 0.05$). Two groups of patients with blood IL-1, IL-10 and TNF- α were improved than before treatment, and the study group improved significantly ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in two groups had no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusions** Lithium carbonate combined with quetiapine is good to treat for bipolar disorder and do not increase the incidence of adverse reactions.

Keywords: bipolar disorder; lithium carbonate; quetiapine

双相情感障碍患者可同时出现抑郁发作和躁狂发作两种症状,既可表现为两种症状交替反复出现,也可表现为以一种精神症状为主的周期性发作方式,是临床常见的精神疾病之一^[1]。研究发现双相情感障碍患者躁狂发作前往往有轻微和短暂的抑郁发作,因此也有学者认为躁狂发作就是双相障碍^[1]。本病发病原因复杂,包括器质及心理等多个因素,因此对于该类精神疾病的治疗主要以对症治疗,缓解症状为主^[2]。目前临床上多采用碳酸锂控制双相情感障碍症状,但该药起效缓慢,长期应用存在多种不良反应^[3]。多项研究显示非典型抗精神病药物可在短时间内控制患者的临床症状,而且不良反应少,对双相情感障碍患者的治疗取得满意的治疗效果,越来越受到人们的关注^[4]。我们收集并分析了重庆三峡中心医院平湖分院接受喹硫平联合碳酸锂治疗的双相情感障碍患者的临床资料,发现治疗效果满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用前瞻性方法,连续收集 2013 年 3 月 1 日—2016 年 6 月 30 日期间重庆三峡中心医院平湖分院治疗的 368 例双相情感障碍患者为研究对象,将患者随机分为对照组和观察组。对照组 180 例,其中男 99 例,女 81 例,年龄 18~60 岁,平均年龄(41.2 ± 12.1)岁,发病持续时间 4 个月~10 年,平均病程(5.6 ± 2.9)年;观察组 188 例,其中男 107 例,女 81 例,年龄 18~60 岁,平均年龄(39.8 ± 14.9)岁,发病持续时间 6 个月~12 年,平均病程(6.4 ± 2.2)年。两组患者在性别、年龄、病程方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准,患者或近亲属均签署知情同意书。

1.2 入组和排除标准 入组标准:(1)患者符合第五版美国精神障碍诊断与统计手册中关于双相情感障碍的诊断标准^[5];(2)17 项汉密顿抑郁量表(HAMD-17)得分 ≥ 17 分;(3)年龄 18~60 岁;(4)患者无酒精及药物依赖;(5)患者接受初中及以上教育。排除标准:(1)既往存在神经系统器质性疾病或严重躯体疾病,如心、肺、肝、肾等重要脏器疾

病;(2)存在精神活性物质滥用史或对研究药物过敏者;(3)处于计划妊娠、妊娠期或哺乳期者;(4)近期有经颅磁刺激或电抽搐治疗史。

1.3 治疗方法 采用随机双盲对照研究,为排除其他药物对研究的干扰,正在接受药物治疗的患者需停相关药物至少 1 周。对照组患者单纯口服碳酸锂(江苏联环药业股份有限公司生产,规格:每片 250 mg)治疗,起始剂量为 $500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,之后根据患者临床症状调整药物剂量,剂量范围 $1\,000 \sim 2\,000 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,分早、晚 2 次口服,同时给予喹硫平安慰剂对照治疗,将血清锂浓度控制在 $0.8 \sim 1.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间。观察组患者接受碳酸锂治疗的同时口服喹硫平(湖南洞庭湖药业股份有限公司生产,规格:每片 100 mg)起始剂量为 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,在 1 周内加量至 $400 \sim 600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,分早、晚 2 次口服。两组患者治疗疗程均为 8 周。

1.4 评价标准 分别于患者治疗前和治疗第 1、2、4、8 周采用 HAMD、阳性与阴性症状量表(PANSS)评价患者精神状况,评估患者的治疗效果,疗效评定由两名主治医师以上人员评定。规定治疗 8 周后 HAMD 减分率 $\geq 80\%$ 为痊愈, $60\% \sim < 80\%$ 为显著改善, $30\% \sim < 60\%$ 为有效, $< 30\%$ 为治疗无效。显效率 = (痊愈例数 + 显著改善例数)/总例数 $\times 100\%$ 。HAMD 减分率 = (治疗前 HAMD 评分 - 治疗 8 周后 HAMD 评分)/治疗前 HAMD 评分 $\times 100\%$ 。采用副反应量表(TESS)评估患者出现的与药物相关的不良反应情况。另外,分别于治疗前及治疗第 8 周采集空腹外周静脉血 $4 \sim 5 \text{ mL}$,通过酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中白细胞介素(IL)-1、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,治疗期间定期复查血常规、肝功能、肾功能、血糖、血脂等指标,并及时对症处理。

1.5 统计学方法 数据采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。观测资料中的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用成组 t 检验,组内前后采用配对 t 检验。重复观测资料则行重复测量方差分析。不良反应、显效率等计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后患者 HAMD 评分比较 两组患者治疗前和治疗 1 周后的 HAMD 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 2 周后, 观察组患者 HAMD 评分明显改善, 与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗 4 周后, 对照组患者 HAMD 评分较前改善($P < 0.05$)。观察组患者 HAMD 评分自治疗第 2 周开始, 均较对照组明显下降, 说明联合治疗的效果优于单药治疗, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 PANSS 评分情况 治疗前两组患者的 PANSS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗 1 周后, 两组患者的 PANSS 评分未见明显改变($P > 0.05$); 观察组 PANSS 总评分自治疗第 2 周开始明显改善($P < 0.05$), 对照组 PANSS 总评分自治疗 4 周开始有所改善($P < 0.05$); 且观察组患者 PANSS 总评分自治疗第 2 周开始优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者临床治疗效果比较 观察组患者中达到痊愈 51 例(27.1%), 显著改善 88 例(46.8%),

有效 44 例(23.4%), 无效 5 例(2.7%), 显效率为 73.9%; 对照组痊愈 20 例(11.1%), 显著改善 71 例(39.4%), 有效 71 例(39.4%), 无效 18 例(10.0%), 显效率为 50.5%。观察组的显效率明显高于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 1.891, P < 0.05$)。

2.4 两组治疗前后 IL-1、IL-10 和 TNF- α 水平比较 观察组和对照组患者治疗前外周血中 IL-1、IL-10 和 TNF- α 水平一致($P > 0.05$); 药物治疗 8 周后, IL-1 和 TNF- α 水平较前明显降低, 而 IL-10 水平较治疗前明显升高, 均差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者治疗 8 周后 IL-1、IL-10 和 TNF- α 水平比较, 观察组患者明显优于对照组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 两组患者不良反应比较 观察组患者出现消化道症状 6 例, 震颤 3 例, 头晕及嗜睡 3 例, 心动过速 1 例; 对照组消化道症状 5 例, 震颤 2 例, 头晕及嗜睡 2 例, 心动过速 1 例。两组患者血常规及生化检测未出现显著异常。两组患者治疗期间发生不良反应的概率相当, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后 HAMD 评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 8 周
对照组	180	22.99 $\pm$ 8.01	22.01 $\pm$ 6.99	20.58 $\pm$ 8.91	16.73 $\pm$ 6.53 ^b	13.41 $\pm$ 6.10 ^b
观察组	188	23.65 $\pm$ 7.13	21.16 $\pm$ 8.04	18.68 $\pm$ 5.79 ^{ab}	13.26 $\pm$ 5.02 ^{ab}	9.94 $\pm$ 4.81 ^{ab}

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与治疗前比较, ^b $P < 0.05$; 处理因素主效应, $F = 4.29, P < 0.05$; 时间因素主效应, $F = 17.13, P < 0.01$; 两者交互作用, $F = 2.64, P > 0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后 PANSS 评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 8 周
对照组	180	73.35 $\pm$ 16.94	70.12 $\pm$ 10.04	68.02 $\pm$ 9.89	63.16 $\pm$ 7.12 ^b	49.18 $\pm$ 6.01 ^b
观察组	188	72.68 $\pm$ 14.91	68.05 $\pm$ 11.01	59.71 $\pm$ 10.10 ^{ab}	50.81 $\pm$ 8.13 ^{ab}	39.38 $\pm$ 5.99 ^{ab}

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与治疗前比较, ^b $P < 0.05$; 处理因素主效应, $F = 7.83, P < 0.05$; 时间因素主效应, $F = 13.23, P < 0.05$; 两者交互作用, $F = 1.95, P > 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后 IL-1、IL-10、TNF- α 水平情况/(ng $\cdot$ L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-1	IL-10	TNF- α
对照组	180			
治疗前		116.19 $\pm$ 16.89	161.15 $\pm$ 10.49	163.04 $\pm$ 40.52
治疗后		82.07 $\pm$ 8.51	186.97 $\pm$ 42.05	130.58 $\pm$ 37.74
差值检验 P 值		0.000	0.000	0.000
观察组	188			
治疗前		118.22 $\pm$ 19.01	159.30 $\pm$ 15.54	161.02 $\pm$ 37.51
治疗后		69.93 $\pm$ 11.40	200.16 $\pm$ 51.11	115.33 $\pm$ 32.02
差值检验 P 值		0.000	0.000	0.000
组间对应比较				
治疗前成组检验 P 值		0.285	0.187	0.624
治疗后成组检验 P 值		0.000	0.008	0.000

3 讨论

双相情感障碍是精神科常见精神疾病之一,重症患者严重影响日常生活,对个人及家庭造成严重影响。因此,找寻一种快速有效控制双相情感障碍的最佳治疗方案是精神科医学上亟需解决的关键问题之一。目前,临床治疗双相情感障碍多以镇静治疗为主,采用心境稳定药和非典型抗精神病药联合治疗以达到快速缓解临床症状的目的。碳酸锂是治疗双相情感障碍的传统药物之一,它能调节患者细胞水平的生物电活动,有效控制躁狂发作,达到缓解和稳定患者情绪的目的,具有良好的临床疗效,但长期应用碳酸锂治疗也存在缺点,它的起效时间相对长,且长期服用易发生锂中毒反应,这需要患者定期检测血锂浓度,并结合患者临床症状来调整药物剂量^[6]。喹硫平是被FDA批准用于治疗双相情感障碍发作的非典型抗精神病药物之一,该药的作用机制是直接靶向抑制脑内多种神经递质,最主要的是抑制5-羟色胺受体和多巴胺受体的活性,达到改善双相情感障碍患者的阳性症状和阴性症状的目标^[7];喹硫平还可以通过作用于炎症因子受体进行IL-1、IL-10和TNF- α 蛋白水平的调节,其可以快速有效的控制患者症状,且其不良反应较少^[8]。

有研究显示IL-1、IL-10和TNF- α 是与双相情感障碍相关的细胞因子,可能是致使双相情感障碍发作的原因之一^[9]。研究显示IL-1和TNF- α 是体内重要的促炎症细胞因子之一,IL-10为体内重要的抗炎细胞因子之一^[10]。IL-1 α 与IL-1 β 是IL-1的两种主要亚型,而脑组织中IL-1 β 的生物学作用能够改变血管内皮细胞的部分功能,故而认为IL-1 β 在双相情感障碍形成过程中具有重要作用^[11],研究报道表明双相障碍患者血液及脑脊液IL-1 β 水平增加^[11-12]。IL-10主要由单核细胞、淋巴细胞等细胞产生,其能够减少炎症细胞的抗原递呈能力,并且还可阻断一些促炎症因子的释放(如TNF- α),继而减轻炎症反应,利于神经细胞的保护^[13]。

本研究中,对患者采用碳酸锂和喹硫平联合治疗,可以明显快速的改善患者的临床症状,且能够提高患者明显好转率;此外,喹硫平联合碳酸锂治疗后IL-1和TNF- α 水平明显降低,IL-10水平显著升高,故而提示喹硫平可明显改善患者的血清炎症因子水平而发挥抗精神症状的作用。总之,碳酸锂

联合喹硫平治疗双相情感障碍患者效果满意,且不增加不良反应发生率,可在临床中推广应用。

参考文献

- [1] GITLIN MJ, MIKLOWITZ DJ. The difficult lives of individuals with bipolar disorder: A review of functional outcomes and their implications for treatment [J]. J Affect Disord, 2017, 209: 147-154.
- [2] MUNEEER A. Staging models in bipolar disorder: A systematic review of the literature [J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2016, 14(2): 117-130.
- [3] TEIXEIRA AL, DESOUSA RT, DE SOUZA RT, et al. Increased plasma levels of soluble TNF receptors 1 and 2 in bipolar depression and impact of lithium treatment [J]. Hum Psychopharmacol, 2015, 30(1): 52-56.
- [4] VIETA E, SUPPES T, EKHOLM B, et al. Long-term efficacy of quetiapine in combination with lithium or divalproex on mixed symptoms in bipolar I disorder [J]. J Affect Disord, 2012, 142(1/3): 36-44.
- [5] BANDELOW B. Comparison of the DSM-5 and ICD-10: panic and other anxiety disorders [J]. CNS Spectr, 2017, 22(5): 404-406.
- [6] FINDLING RL, ROBB A, MCNAMARA NK, et al. Lithium in the acute treatment of bipolar I disorder: A double-blind, placebo-controlled study [J]. Pediatrics, 2015, 136(5): 885-894.
- [7] REFAAT A, SOKAR M, ISMAIL F, et al. A dual strategy to improve psychotic patients' compliance using sustained release quetiapine oral disintegrating tablets [J]. Acta Pharm, 2016, 66(4): 515-532.
- [8] PACCHIAROTTI I, LEÓN-CABALLERO J, MURRU A, et al. Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2016, 26(10): 1562-1578.
- [9] CHANG YH, LEE SY, WANG TY, et al. Comorbid alcohol dependence disorder may be related to aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) and alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) in bipolar II disorder, but only to ALDH2 in bipolar I disorder, in Han Chinese [J]. Bipolar Disord, 2015, 17(5): 536-542.
- [10] 赵洋, 李艳. 阿托伐他汀对心肌梗死大鼠心肌损伤的保护作用及机制 [J]. 安徽医药, 2016, 20(2): 240-243.
- [11] 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, 277.
- [12] NASSAR A, AZAB AN. Effects of lithium on inflammation [J]. ACS Chem Neurosci, 2014, 5(6): 451-458.
- [13] BRIETZKE E, KAPCZINSKI F. TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32(6): 1355-1361.

(收稿日期:2017-02-22,修回日期:2017-03-15)