

喹硫平联合碳酸锂治疗双相障碍躁狂发作的临床观察

朱颀峰^{1*}, 李新玲^{2#} (1.河北医科大学第一医院精神卫生科, 石家庄 050031; 2.河北医科大学第一医院呼吸内科, 石家庄 050031)

中图分类号 R749.41 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)33-4659-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.18

摘要 目的: 观察喹硫平联合碳酸锂治疗双相障碍躁狂发作的疗效和安全性。方法: 110例双相障碍躁狂发作患者随机分为对照组(55例)和观察组(55例)。治疗前所有患者均停用原抗精神药物7d。洗脱期后, 对照组患者给予碳酸锂片, 起始剂量0.25g, 饭后服用, 每日2~3次, 连用3d, 后加量至1~1.5g, 分2~3次, 饭后服用。观察组患者在对照组治疗的基础上口服富马酸喹硫平片, 第1天0.05g, 第2天0.1g, 第3天0.2g, 第4天0.3g, 均为每日2次, 后改为0.4~0.6g, 分2~3次。两组疗程均为12周。观察两组患者的临床疗效、治疗前后躁狂量表(BRMS)评分、阳性和阴性症状量表(PANSS)评分、认知功能评分及不良反应发生情况。结果: 观察组患者总有效率显著高于对照组, 不良反应发生率显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者BRMS评分、PANSS评分、认知功能评分比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者BRMS评分、PANSS评分均显著低于同组治疗前, 且观察组低于对照组, 认知功能评分显著高于同组治疗前, 且观察组高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 喹硫平联合碳酸锂治疗双相障碍躁狂发作的疗效和安全性均优于单用碳酸锂, 可显著改善患者的认知功能。
关键词 双相障碍; 躁狂发作; 喹硫平; 碳酸锂; 认知功能; 疗效; 安全性

Clinical Observation of Quetiapine Combined with Lithium Carbonate in the Treatment of Bipolar Disorder Manic Episode

ZHU Qifeng¹, LI Xinling² (1.Dept. of Mental Health, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China; 2.Dept. of Respiratory Medicine, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of quetiapine combined with lithium carbonate in the treatment of bipolar disorder manic episode. METHODS: 110 patients with bipolar disorder manic episode were randomly divided into control group (55 cases) and observation group (55 cases). All patients stopped antipsychotics for 7 d. After the elution period, control group received Lithium carbonate tablet 0.25 g after a meal, twice-3 times a day, for 3 d, then increased to 1-1.5 g, for twice - 3 times, after a meal. Observation group was additionally given Quetiapine fumarate tablet 0.05 g in the first day, 0.1 g in the second day, 0.2 g in the third day, 0.3 g in the fourth day, twice a day, then changed to 0.4-0.6 g, for twice-3 times. The 2 groups were treated for 12 weeks. Clinical efficacy, mania scale (BRMS) score, positive and negative symptoms scale (PANSS) score, cognitive functions score before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: The total effective rate in observation group was significantly higher than control group, the incidence of adverse reactions was significantly lower than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there were no significant differences in BRMS score, PANSS score and cognitive functions in 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, BRMS score and PANSS score in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, cognitive functions were significantly higher than before, and observation group was higher than control group, with statistical significances ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Both efficacy and safety of quetiapine combined with lithium carbonate are superior to lithium carbonate alone in the treatment of bipolar disorder manic episode, and it can significantly improve patients' cognitive functions.

KEYWORDS Bipolar disorder; Manic episode; Quetiapine; Lithium carbonate; Cognitive function; Efficacy; Safety

双相障碍是指同时存在躁狂发作和抑郁发作的一类精神障碍性疾病, 随着人们生活、工作压力的不断增加, 双相障碍患者的发病率越来越高, 且呈年轻化的趋势^[1]。双相障碍躁狂发作是精神病的一个类型, 因出现精神障碍、躁狂发作而表现出动作、意念、言语、情绪、自我评价、睡眠、工作等方面障碍, 严重影响患者的生活质量。喹硫平是经美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗双相障碍躁狂发作和抑郁发作的药物,

* 副主任医师, 硕士。研究方向: 酒精依赖患者的认知功能治疗。E-mail: zhuqifeng1975@163.com

通信作者: 副主任医师, 硕士。研究方向: 呼吸内科。电话: 0311-85917172。E-mail: lixinling1973@163.com

具有起效快、疗效好、安全性高等特点。碳酸锂是精神科常用的精神、情绪稳定药, 抗躁狂疗效肯定^[2]。由于双相障碍躁狂发作病情复杂、易反复发作, 单独用药疗效不佳, 故常需联合其他药物治疗^[3]。为此, 在本研究中笔者观察了喹硫平联合碳酸锂治疗双相障碍躁狂发作的疗效和安全性, 旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年6月—2015年2月我院精神卫生科住院治疗的110例双相障碍躁狂发作患者, 按随机数字表法将所有患者分为观察组(55例)和对照组(55例)。观察组男性37例, 女性

18例;年龄28~59岁,平均(46.07±9.15)岁;病程2~8年,平均(4.57±2.41)年。对照组男性40例,女性15例;年龄28~59岁,平均(46.07±9.15)岁;病程2~8年,平均(4.57±2.41)年。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合美国《精神障碍诊断与统计手册》第4版(DSM-IV)^[4]中双相障碍躁狂发作的诊断标准;(2)躁狂量表(BRMS)评分 ≥ 13 分;(3)颅脑CT显示无器质性病变。排除标准:(1)合并严重心、肝、肾等器质性疾病者;(2)严重神经系统疾病、有酒精依赖性药物滥用者;(3)妊娠期或哺乳期妇女;(4)对本研究所用药物过敏者。

1.3 治疗方法

治疗前所有患者均停用原抗精神药物7d。洗脱期后,对照组患者给予碳酸锂片(江苏联环药业股份有限公司,规格:0.25g/片,批准文号:国药准字H32023141),起始剂量0.25g,饭后服用,每日2~3次,连用3d,后加量至1~1.5g,分2~3次,饭后服用。观察组患者在对照组治疗的基础上口服富马酸喹硫平片(苏州第壹制药有限公司,规格:0.1g/片,批准文号:国药准字H20030742),第1天0.05g,第2天0.1g,第3天0.2g,第4天0.3g,均为每日2次,后改为0.4~0.6g,分2~3次。两组疗程均为12周。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后BRMS评分、阳性和阴性症状量表(PANSS)评分、认知功能评分及不良反应发生情况。BRMS评分越低表示患者躁狂症状控制越好。PANSS评分越低表示患者情绪控制越好。认知功能评分包括言语智商(VIQ)、操作智商(PIQ)、总智商(FSIQ)、瞬时记忆、短时记忆、长时记忆、记忆商数等7个方面。采用韦氏成人智力量表(WAIS-III)评估VIQ、PIQ、FSIQ;采用韦氏记忆量表(WMS-IV)评估瞬时记忆、短时记忆、长时记忆、记忆商数^[5]。认知功能评分越高表示患者认知功能改善越好。

1.5 疗效判定标准^[6]

显效:BRMS评分减分率 $>75\%$;有效:BRMS评分减分率 $51\% \sim 75\%$;好转:BRMS评分减分率 $26\% \sim 50\%$;无效:BRMS评分减分率 $\leq 25\%$ 。BRMS评分减分率=(治疗前BRMS评分-治疗后BRMS评分)/治疗前BRMS评分 $\times 100\%$ 。总有效率=(显效例数+有效例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义

($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	好转	无效	总有效率, %
观察组	55	17(30.91)	20(36.36)	9(16.36)	9(16.36)	83.64
对照组	55	8(14.55)	16(29.09)	13(23.64)	18(32.73)	67.27
χ^2						3.976
P						<0.05

2.2 两组患者治疗前后BRMS评分、PANSS评分比较

治疗前,两组患者BRMS评分、PANSS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者BRMS评分、PANSS评分均显著低于同组治疗前,随时间延长逐渐降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

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

Tab 2 Comparison of BRMS score and PANSS score between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	时段	BRMS评分	PANSS评分
观察组	55	治疗前	31.63±4.47	72.59±6.76
		治疗4周后	16.47±2.76**	43.01±5.30**
		治疗12周后	11.04±2.03**	38.57±4.26**
对照组	55	治疗前	32.05±4.68	72.94±6.85
		治疗4周后	21.28±2.99*	53.56±6.19*
		治疗12周后	12.22±2.41*	45.73±5.74*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后认知功能评分比较

治疗前,两组患者认知功能评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者认知功能评分显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后认知功能评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 3 Comparison of cognitive functions between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

指标	观察组(n=55)		对照组(n=55)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
VIQ	101.21±5.48	110.36±6.32**	102.45±5.42	105.32±5.36*
PIQ	101.35±4.42	112.32±5.68**	102.36±4.25	104.36±4.65*
FSIQ	101.12±4.25	110.42±5.32**	102.35±4.21	105.21±5.24*
瞬时记忆	11.21±3.24	13.54±2.45**	11.24±3.25	12.48±2.65*
短时记忆	51.56±4.32	57.65±5.46**	51.58±3.58	54.36±5.32*
长时记忆	37.45±3.25	41.32±4.36**	37.54±2.65	38.65±3.12*
记忆商数	93.21±5.23	105.36±6.25**	93.32±5.21	95.65±5.36*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.4 不良反应

观察组患者出现3例恶心、2例便秘、2例头晕、2例嗜睡、1例口干、1例舌躁、1例震颤,不良反应发生率为21.82%;对照组患者出现8例震颤、5例恶心、5例便秘、3例视物模糊、1例嗜睡、1例乏力,不良反应发生率为45.45%。观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=6.883, P<$

0.05)。

3 讨论

双相障碍躁狂发作的发病原因和机制目前尚未明确,可能与中枢神经系统5-羟色胺(5-HT)功能低下及多巴胺(DA)功能亢进有关^[7]。双相障碍躁狂发作时,患者的认知功能及自我评价受到影响、敌意破坏情绪突出,不仅危害患者自身的身心健康,也给社会带来不稳定的因素^[8]。目前,临床治疗双相障碍躁狂发作以镇静为主,多采用心境稳定药联合非典型抗精神病药,以达到快速改善临床症状的目的^[9]。

碳酸锂能调节患者单个细胞水平的生物电活动,有效控制躁狂发作,达到稳定患者情绪的目的,抗躁狂疗效肯定。但碳酸锂治疗时易发生锂中毒反应,对患者病情的观察和剂量的调整要求较高,需随时检测血锂浓度,并结合患者临床症状来调整剂量^[10]。

喹硫平是一种新型的非典型抗精神病药,是脑内多种神经递质受体的拮抗药,通过阻滞DA受体和5-HT受体发挥作用^[11],其作用机制为通过对DA受体和5-HT受体作用来改善躁狂症状,对肾上腺素 α_1 受体有高亲和力,能有效抑制躁狂。刘林林等^[12]研究发现,喹硫平联合锂盐治疗双相障碍躁狂发作时BRMS评分降低更为理想。本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,不良反应发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义。治疗后,两组患者BRMS评分、PANSS评分均显著低于同组治疗前,随时间延长逐渐降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,喹硫平联合碳酸锂治疗双相障碍躁狂发作的疗效和安全性均较好,能有效控制临床症状。该结果与相关研究一致^[13-14]。

认知功能是指个体在应对日常生活事件时认知、情感、行动上所作出的反应,往往从认知角度来管理、调节情绪。双相障碍躁狂发作患者多存在认知、执行、智力、语言功能障碍,不善于辨别、控制自己的情绪,无法用准确、恰当的语言真实地表达自己内心的感受,与别人沟通不畅可加重不良情绪,甚至因敌意性行为而攻击他人,而认知功能障碍又可加重精神症状,最终形成恶性循环。郭振宇等^[15]研究发现,齐拉西酮与碳酸锂能改善躁狂发作患者的认知功能。本研究结果显示,治疗后两组患者认知功能评分显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义。这提示,喹硫平联合碳酸锂可改善患者的认知功能。

综上所述,喹硫平联合碳酸锂治疗双相障碍躁狂发作的疗效和安全性均优于单用碳酸锂,可显著改善患者认知功能。由于本研究纳入的样本量较小,指标单一,观察时间较短,故此结论有待大样本、多中心、多指标研究进一步证实。

参考文献

[1] McNamara RK, Jandacek R, Tso P, et al. First-episode bipolar disorder is associated with erythrocyte membrane docosahexaenoic acid deficits: Dissociation from clinical response to lithium or quetiapine[J]. *Psychiatry Res*, 2015,230(2):447.

[2] 陈振林,孙祥生,夏友春,等.奎硫平联合抗抑郁剂在双相抑郁中的应用[J].*临床精神医学杂志*,2011,21(5):325.

[3] Conus P, Berk M, Cotton SM, et al. Olanzapine or chlorpromazine plus lithium in first episode psychotic mania: An 8-week randomised controlled trial[J]. *Eur Psychiatry*, 2015,30(8):975.

[4] Trull TJ, Vergés A, Wood PK, et al. The structure of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition, text revision) personality disorder symptoms in a large national sample[J]. *Personal Disord*, 2012, 3(4): 355.

[5] Weiss LG, Saklofske DH, Coalson DL, et al. *WAIS-IV Clinical Use and Interpretation*[M]. San Diego: Academic Press, 2010:264.

[6] Lisa WD, James AH, Robin CH. *Essentials of WMS-IV assessment*[M]. Hoboken: John Wiley, 2011:1-10.

[7] 陈景旭,陈红梅,李居艳,等.双相 I 型障碍躁狂发作患者同型半胱氨酸水平及其影响因素[J].*中华行为医学与脑科学杂志*,2015,24(5):455.

[8] Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *World Psychiatry*, 2015,14(3):339.

[9] 毛亦佳,贾忠,王兴刚,等.碳酸锂的临床应用及其毒性研究进展[J].*中国药房*,2013,24(8):754.

[10] 诸春明,朱培俊,张峰,等.奎硫平联合碳酸锂治疗躁狂发作对照研究[J].*临床精神医学杂志*,2010,20(1):56.

[11] 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害的对照研究[J].*神经疾病与精神卫生*,2011,11(4):365.

[12] 刘林林,陈清刚,李刚,等.喹硫平(思瑞康)单药或联合锂盐治疗双相躁狂发作的疗效和安全性[J].*精神医学杂志*,2010,23(3):212.

[13] 杨健,宋义波,邓荣.奎硫平与丙戊酸钠缓释片治疗双相障碍躁狂发作的对照研究[J].*中国药业*,2011,20(19):72.

[14] Nolen WA, Weisler RH. The association of the effect of lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder with lithium plasma levels: a post hoc analysis of a double-blind study comparing switching to lithium or placebo in patients who responded to quetiapine (Trial 144)[J]. *Bipolar Disord*, 2013,15(1):100.

[15] 郭振宇,刘勇,孙群星.齐拉西酮与碳酸锂对躁狂发作患者疗效及认知功能的影响[J].*临床心身疾病杂志*,2014,20(6):52.

(收稿日期:2016-04-07 修回日期:2016-09-19)

(编辑:陈宏)