

丙戊酸盐联合奥氮平对双相障碍躁狂发作患者的临床效果分析

刘宝贵,王 龙,杜 远

(合肥市第四人民医院精神科,安徽 合肥 230032)

摘 要: 分析丙戊酸盐联合奥氮平对双相障碍躁狂发作患者的临床效果及对脑源性神经营养因子(BDNF)和T3水平的影响,为临床治疗提供参考。回顾性分析本院2016年7月到2018年1月期间诊治的双相障碍躁狂发作患者的临床资料,分析丙戊酸盐联合奥氮平的临床治疗效果(观察组, $n=80$)及对BDNF和T3水平的影响。以本院同期采用奥氮平单独治疗的患者为对照组($n=80$)。结果显示:与治疗前相比,对照组和观察组患者治疗后临床总体印象量表-双相障碍版(CGI-BP)、Young狂躁量表(YMRS)、Montgomery-Asberg抑郁量表(MADRS)评分明显降低($P<0.05$);同时观察组患者的上述评分变化比对照组患者变化更显著($P<0.05$);与治疗前相比,对照组和观察组患者治疗后BDNF水平明显升高而T3水平明显降低($P<0.05$);同时观察组患者的上述因子变化比对照组患者变化更显著($P<0.05$)。因此,丙戊酸盐联合奥氮平对双相障碍躁狂发作患者有较好的临床治疗效果,且能有效调控异常的BDNF和T3水平。

关键词: 丙戊酸盐; 奥氮平; 双相障碍躁狂发作; 脑源性神经营养因子; 三碘甲状腺原氨酸

中图分类号:R749.41

文献标识码:A

Clinical effect of valproate combined with olanzapine on bipolar manic episode and its influence on BDNF and T3 levels

LIU Baogui, WANG Long, DU Yuan

(Department of Psychiatry, the Fourth People's Hospital of Hefei, Hefei 230032, Anhui, China)

Abstract: The aim of this study was to analyze the clinical effect of valproate combined with olanzapine on bipolar manic episode and its effect on BDNF and T3 levels. The clinical data of patients with bipolar manic episode from July 2016 to January 2018 were analyzed retrospectively. To analyze the clinical effect of valproate combined with olanzapine (observation group, $n=80$) and its influence on BDNF and T3 levels. Patients in the same period were treated with olanzapine alone as control group ($n=80$). The results showed that compared with before treatment, YMRS, MADRS and CGIS-BP scores of control group and observation group were significantly lower after treatment, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The changes of BDNF and T3 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The changes of the above factors in the observation group were more significant than those in the control group ($P<0.05$). So valproate combined with olanzapine has a better clinical effect on bipolar manic episode, and can effectively regulate abnormal BDNF and T3 levels.

Key words: valproate; olanzapine; bipolar manic episode; brain-derived neurotrophic factor; triiodothyronine

双相障碍属于心境障碍类型,是一类既有躁狂又有抑郁发作的疾病^[1]。目前关于双相障碍的确切发病机制尚不明确,可能与生理、社会环境、心理等因素有关,其可能是遗传与环境因素之间相互作用引起的,临床上可表现为抑郁发作、躁狂发作或混合发作^[2]。丙戊酸钠缓释片是临床上常用的情

绪稳定剂,可用于治疗情感障碍相关的躁狂发作,且其疗效已经得到广泛的肯定^[3]。奥氮平是新型非典型的抗精神病药物,临床应用时不容易产生锥体外系反应,对大部分阳性症状和阴性症状的精神分裂症都有明显的效果,已经在各种精神分裂症的临床治疗方面得到广泛的应用^[4]。脑源性神经营养因子(BDNF)主要在中枢神经系统内表达,对学习、记忆等产生明显的影响^[5];三碘甲状腺原氨酸

(T3)具有调节能量代谢、蛋白合成的生理活性^[6],但是关于丙戊酸盐联合奥氮平对二者的调控作用鲜有报道。本文分析丙戊酸盐联合奥氮平对双相障碍躁狂发作患者的临床效果及对 BDNF 和 T3 水平的影响,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析本院 2016 年 7 月~2018 年 1 月期间诊治的双相障碍躁狂发作患者临床资料。80 例患者中男 46 例,女 34 例,年龄 32~47 岁,平均 40.4±8.7 岁。所有患者均符合美国精神障碍诊断与统计手册(DSM-IV)中关于双相障碍 I 型躁狂发作或双相障碍目前为混状态的诊断标准,且 Young 躁狂量表评分≥20 分。排除标准:临床资料不完整或不同意本研究患者;糖尿病及其并发症患者;妊娠期或哺乳期患者;严重的心肾功能异常患者;并发恶性肿瘤患者。以本院同期采用奥氮平单独治疗患者为对照组($n=80$,男 45 例,女 35 例,年龄 32~48 岁,平均 40.6±8.9 岁)。两组研究对象在性别比例、平均年龄等一般资料方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 观察组患者采用丙戊酸盐联合奥氮平治疗,对照组同期采用奥氮平单独治疗。观察组研究对象口服奥氮平(江西豪森药业),起始剂量为 5~10 mg/天,每天一次,睡前服用。根据患者的病情发展,给药剂量逐渐调整到 10~20 mg/天;对照组服用喹硫平(湖南洞庭药业),起始剂量 100 mg/天,每天两次,早晚给药,每日增加 100 mg,逐渐调整到治疗剂量为 400~800 mg/天,两组均联合应

用丙戊酸钠缓释片(赛诺菲安万特(杭州)制药有限公司),起始剂量为 500 mg/天,每天两次,早晚给药,根据患者的病情发展程度,给药的剂量逐渐调整到 1 000,每天两次,2 000 mg/天,分析治疗前及治疗后相关的评分变化。

1.3 观察指标 分析对照组和观察组患者治疗前及治疗 1 周、2 周、3 周和 4 周后 YMRS、MARDS 及 CGIS-BP 评分的变化,并分析治疗前后血清中 BDNF 和 T3 水平变化。分别采用临床总体印象量表-双相障碍版(CGI-BP)、Young 狂躁量表(YMRS)、Montgomery-Asberg 抑郁量表(MADRS)于基线、治疗每周末各测评 1 次,由另外独立的评分员完成相应的评分。BDNF 和 T3 水平检测采用酶联免疫吸附测定法进行,BDNF 检测试剂盒购自 Santa Cruz 公司;T3 检测试剂盒购自罗氏公司;内参蛋白 β -actin 检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司。所有操作过程均按照说明书进行。

1.4 统计分析 数据统计采用 SPSS21.0 统计软件完成,计量资料用均数±标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间存在差异性再采用 LSD- t 检验进行两两比较;两组间比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 丙戊酸盐联合奥氮平对双相障碍躁狂发作患者治疗前后 YMRS 评分变化 与治疗前相比,对照组和观察组患者治疗后 YMRS 评分明显降低($P<0.05$);同时观察组患者的上述评分变化比对照组患者变化更显著($P<0.05$),见表 1。

表 1 丙戊酸盐联合奥氮平对双相障碍躁狂发作患者治疗前后 YMRS 的评分变化

组别	n	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 3 周	治疗 4 周
对照组	80	29.85±4.25	24.52±3.96 ^a	18.69±4.27 ^a	14.55±3.69 ^a	12.21±2.89 ^a
观察组	80	30.02±4.88	20.35±4.77 ^{ab}	14.20±2.85 ^{ab}	9.55±1.25 ^{ab}	5.02±1.14 ^{ab}

与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$

2.2 丙戊酸盐联合奥氮平对双相障碍躁狂发作患者治疗前后 MARDS 评分变化 与治疗前相比,对照组和观察组患者治疗后 MARDS 评分明显降低($P<0.05$);同时观察组患者的上述评分变化比对照组患者变化更显著($P<0.05$),见表 2。

2.3 丙戊酸盐联合奥氮平对双相障碍躁狂发作患者治疗前后 CGIS-BP 评分变化 与治疗前相比,对照组和观察组患者治疗后 CGIS-BP 评分明显降低

($P<0.05$);同时观察组患者的上述评分变化比对照组患者变化更显著($P<0.05$),见表 3。

2.4 丙戊酸盐联合奥氮平对双相障碍躁狂发作患者治疗前后的 BDNF 及 T3 水平变化 与治疗前相比,对照组和观察组患者治疗后 BDNF 水平明显升高而 T3 水平明显降低($P<0.05$);同时观察组患者的上述因子变化比对照组患者变化更显著($P<0.05$),见表 4。

表 2 丙戊酸盐联合奥氮平对双相障碍躁狂发作患者治疗前后的 MARDS 评分变化

组别	n	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 3 周	治疗 4 周
对照组	80	1.49±0.28	1.10±0.25 ^a	0.61±0.17 ^a	0.30±0.09 ^a	0.23±0.08 ^a
观察组	80	1.50±0.33	1.01±0.25 ^{ab}	0.48±0.06 ^{ab}	0.20±0.05 ^{ab}	0.10±0.03 ^{ab}

与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P<0.05$

表 3 丙戊酸盐联合奥氮平对双相障碍躁狂发作患者治疗前后的 CGIS-BP 评分变化

组别	n	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 3 周	治疗 4 周
对照组	80	5.16±0.47	4.46±0.62 ^a	3.25±0.36 ^a	2.86±0.44 ^a	2.52±0.41 ^a
观察组	80	5.20±0.75	4.02±0.52 ^{ab}	2.75±0.45 ^{ab}	2.14±0.36 ^{ab}	1.59±0.52 ^{ab}

与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P<0.05$

表 4 丙戊酸盐联合奥氮平对双相障碍躁狂发作患者治疗前后的 BDNF 及 T3 水平变化分析

组别	n	BDNF/ β -actin		T3/ β -actin	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
对照组	80	0.25±0.05	0.32±0.07 ^a	0.44±0.10	0.35±0.07 ^a
观察组	80	0.25±0.06	0.42±0.09 ^{ab}	0.44±0.12	0.30±0.05 ^{ab}

与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P<0.05$

3 讨 论

双相障碍躁狂发作是临床上常见的精神疾病,通常采用非典型抗精神病药物和心境稳定剂进行治疗。丙戊酸钠为不含氮的广谱抗癫痫药,对各类癫痫的小发作、大发作等均有较好的效果。奥氮平为非典型神经安定药,能与多巴胺受体、5-HT 受体和胆碱能受体结合,并具有拮抗作用。本文患者经丙戊酸钠联合奥氮平治疗后 YMRS、MARDS 及 CGIS-BP 评分明显降低,且患者血清中 BDNF 明显升高而 T3 明显降低,表明丙戊酸盐联合奥氮平对双相障碍躁狂发作患者有较好临床效果,且可能与其调控双向障碍躁狂发作患者异常的 BDNF 和 T3 水平有关。

已有的证据显示双相障碍躁狂可进行心境稳定剂和非典型抗精神病药物的联合治疗^[7-8]。在对富马酸喹硫平与丙戊酸钠治疗双相障碍躁狂发作的临床对比研究中发现富马酸喹硫平可降低双相障碍躁狂发作患者的 BRMS、PANSS 评分,安全性高^[9],且对于双相障碍躁狂发作患者,临床选择阿立哌唑联合丙戊酸钠缓释片进行治疗具有见效迅速及治疗安全性高的优点^[10]。而本文也证实患者经治疗后 YMRS、MARDS 及 CGIS-BP 评分明显降低,表明丙戊酸盐联合奥氮平对双相障碍躁狂发作

患者有较好临床效果,与上述研究一致。另外,丙戊酸钠联合喹硫平治疗双相障碍躁狂发作的疗效优于喹硫平单药治疗^[11],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^[12],而齐拉西酮联合碳酸锂治疗双相障碍躁狂发作的疗效显著优越于喹硫平联合碳酸锂,且可明显快速改善患者躁狂症状,不良反应较少,安全可靠^[13]。与上述研究相一致,本文也发现丙戊酸盐联合奥氮平治疗后 YMRS、MARDS 及 CGIS-BP 评分明显降低,表明丙戊酸盐联合奥氮平对双相障碍躁狂发作患者有较好临床效果,但以往的研究未对治疗过程中相关的生物大分子的参与机制进行研究。BDNF 水平异常与精神分裂症及认知功能障碍密切相关;在对首发精神分裂症患者血清脑源性营养因子及认知功能相关性分析时发现首发精神分裂症患者血清 BDNF 水平与血清脂肪因子水平及认知功能具有相关性,低表达 BDNF 可能是首发或复发精神分裂症的危险因素^[14],且缺血性卒中患者的 BDNF 水平与认知功能损伤的严重程度密切相关^[15]。本研究也证实患者经治疗后 BDNF 水平明显升高,表明丙戊酸盐联合奥氮平对双相障碍躁狂发作可能与调控异常的 BDNF 水平有关。另外,已有的研究发现 T3 水平与精神分裂症的发病及治疗密切相关^[16-17]。且在对药物对精神分裂症患者甲状腺素水平影响的比较研究中发现阿立哌唑对于精神分裂症患者甲状腺素水平无明显影响,喹硫平和利培酮对精神分裂症患者甲状腺素水平均产生影响^[18]。本文也证实双向障碍躁狂发作患者治疗后 T3 水平明显降低,提示丙戊酸盐联合奥氮平对双相障碍躁狂发作可能与调控异常的 T3 水平有关。本研究虽然对药物治疗双向障碍躁狂的发作进行了相关分析,但纳入病

例数有限。在以后的研究中将进一步增大研究的病例数,并将从动物模型中对该假设进行验证,为临床更合理治疗提供参考。因此,丙戊酸盐联合奥氮平对双相障碍躁狂发作患者有较好临床效果,且能有效调控异常的 BDNF 和 T3 水平。

参考文献:

- [1] 张载福,杨帆,王卫平,等.血清 S100B 蛋白与双相障碍抑郁发作及其预后的相关性研究[J].上海交通大学学报(医学版),2017,37(6):770-3.
- [2] 贾玉萍,张载福,沈曙光,等.锂盐合并喹硫平或改良电休克治疗对双相障碍抑郁发作患者血清脑源性神经营养因子的影响[J].临床精神医学杂志,2017,27(3):157-60.
- [3] 崔力军,潘鑫,朱洁琳,等.帕利哌酮与奥氮平治疗首发精神分裂症患者的疗效观察[J].中国临床药理学与治疗学,2017,22(4):466-70.
- [4] 吴勇,李欣,万静,等.丙戊酸钠对首发精神分裂症治疗增效作用研究[J].精神医学杂志,2015,28(5):336-8.
- [5] 杨敏,林霞,项雪燕.抑郁症患者脑源性神经营养因子的检测及其与认知功能的相关性[J].中国老年学杂志,2013,33(21):5311-2.
- [6] 高红锐,高慧,顾燕,等.长期住院男性精神分裂症患者甲状腺激素和性激素水平及其影响因素[J].精神医学杂志,2018,31(1):19-22.
- [7] 王小丽,马宏筠,邹宏涛,等.齐拉西酮结合丙戊酸钠治疗双相障碍躁狂发作的临床疗效观察[J].国际精神病学杂志,2018,45(1):62-4.
- [8] 徐孟松,符彬.喹硫平联合碳酸锂治疗双相障碍躁狂发作的疗效评价[J].浙江实用医学,2017,22(5):324-5.
- [9] 谢悦喜,林建轩.富马酸喹硫平与丙戊酸钠治疗双相障碍躁狂发作的临床对比研究[J].河南医学研究,2017,26(11):2006-7.
- [10] 陈少峰,刘义,李树珍.阿立哌唑联合丙戊酸钠缓释片治疗双相障碍躁狂发作的疗效及安全性观察[J].临床医学研究与实践,2017,2(10):44-5.
- [11] 刘莉莉,孙学勇.丙戊酸钠联合喹硫平治疗双相障碍躁狂发作的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2017,17(3):361-2.
- [12] 朱顾峰,李新玲.喹硫平联合碳酸锂治疗双相障碍躁狂发作的临床观察[J].中国药房,2016,27(33):4659-61.
- [13] 张彦坤,甘露春,徐秀梅.齐拉西酮与喹硫平联合碳酸锂治疗双相障碍躁狂发作的临床研究[J].中国医学工程,2016,24(7):14-6.
- [14] 卢艳春,何如,印文娜,等.首发精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子与脂肪细胞因子及认知功能相关性分析[J].国际精神病学杂志,2018,45(2):233-6.
- [15] 刘宇明,邓燕华,许治强,等.缺血性卒中患者血清 NSE、BDNF 水平变化与认知功能的相关性[J].神经损伤与功能重建,2016,11(4):296-8.
- [16] 钱志平.精神分裂症患者血清甲状腺激素水平检测价值分析[J].临床检验杂志(电子版),2018,7(2):218-9.
- [17] 余银亮,王丹萍,翁赛峥,等.非典型抗精神病药物对精神分裂症患者甲状腺激素的影响[J].临床合理用药杂志,2018,11(14):34-5.
- [18] 邹静.阿立哌唑、喹硫平和利培酮对精神分裂症患者甲状腺激素水平影响的比较研究[J].中国民康医学,2018,30(2):23-4.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第 611 页)

- [12] LIU DD, CAO G, HAN LK, et al. Flavonoids from Radix Tetraastigmae improve LPS-induced acute lung injury via the TLR4/MD-2-mediated pathway[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(2):1733-41.
- [13] YUAN B, XIONG LL, WEN MD, et al. Interleukin-6 RNA knockdown ameliorates acute lung injury induced by intestinal ischemia reperfusion in rats by upregulating interleukin-10 expression[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3):2529-37.
- [14] WEI K, WAN L, LIU J, et al. Downregulation of TRB3 protects neurons against apoptosis induced by global cerebral ischemia and reperfusion injury in rats[J]. Neuroscience, 2017, 30(360):118-27.
- [15] WANG M, ZHANG W, XU S, et al. TRB3 mediates advanced glycation end product-induced apoptosis of pancreatic β -cells through the protein kinase C β pathway[J]. Int J Mol Med, 2017, 40(1):130-6.

(本文编辑:秦旭平)