

富马酸喹硫平联合碳酸锂治疗 双相情感障碍躁狂发作患者的效果观察

成 岗

[延边社会脑康医院 (延边荣军医院) 精神科, 吉林 延边州 133000]

摘要: **目的** 探讨富马酸喹硫平联合碳酸锂治疗双相情感障碍躁狂发作对患者临床症状改善情况及炎症、应激反应的影响。**方法** 以随机数字表法将 2020 年 1 月至 2021 年 8 月期间于延边社会脑康医院 (延边荣军医院) 收治的 102 例双相情感障碍躁狂发作患者分为对照组与试验组。对照组 51 例患者接受碳酸锂治疗, 试验组 51 例患者在碳酸锂治疗的基础上联合富马酸喹硫平治疗, 两组均持续用药 8 周。比较两组患者治疗前后疾病相关症状评分、炎症反应、氧化应激指标水平变化, 以及治疗期间的不良反应发生情况。**结果** 治疗 8 周后, 两组患者杨氏躁狂量表 (YMRS)、阳性与阴性症状量表 (PANSS) 评分及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1)、丙二醛 (MDA) 水平均较治疗前显著降低, 且试验组显著低于对照组; 两组患者血清白细胞介素-10 (IL-10)、超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX) 水平均较治疗前显著升高, 且试验组显著高于对照组 (均 $P < 0.05$); 治疗期间, 两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 采用富马酸喹硫平联合碳酸锂治疗双相情感障碍躁狂发作, 可有效改善患者的躁狂症状, 且安全性高, 可能与该方案可调节机体炎症反应、降低氧化应激有关。

关键词: 双相情感障碍; 躁狂发作; 富马酸喹硫平; 碳酸锂; 炎症反应; 氧化应激

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.11.0054.04

双相情感障碍为精神科常见疾病, 患者可同时或交替表现出抑郁和躁狂症状, 其中躁狂发作时, 常以精力旺盛、兴奋躁动、睡眠障碍等临床症状为主, 且会导致部分患者出现认知损害, 对患者及其家属的生活质量造成严重影响。药物治疗为临床控制双相情感障碍躁狂发作的主要手段, 其中碳酸锂作为治疗双相情感障碍躁狂发作的常用药, 在体内以锂离子的形式发挥作用, 可促进神经细胞对突触间隙中去甲肾上腺素的再摄取, 从而稳定情绪, 但具有起效慢, 长期应用不良反应 (便秘、恶心呕吐、心动加速等) 多等缺陷^[1]。故而临床亟需探究更为有效的药物治疗方案。富马酸喹硫平属于二苯并硫氮杂草类非典型抗精神病药, 对 5-羟色胺 (5-HT)、多巴胺 (DA) 等多种受体均有亲和力, 具有强大的抗精神病作用^[2]。有研究提出, 将碳酸锂与非典型抗精神病药物联用可增强对双相障碍躁狂发作患者的情绪控制, 也为临床治疗双相情感障碍躁狂发作提供了新方向^[3]。基于此, 本研究选取了 102 例双相情感障碍躁狂发作患者, 将富马酸喹硫平联合碳酸锂用于患者的临床治疗中, 旨在探讨其对患者临床症状的改善情况及炎症、应激反应的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将 2020 年 1 月至 2021 年 8 月期间延边社会脑康医院 (延边荣军医院) 收治的 102 例双相情感障碍躁狂发作患者分为对照组与试验

组。对照组 (51 例) 中男、女患者分别为 27、24 例; 年龄 18~60 岁, 平均 (40.12 ± 5.40) 岁; 病程 5 个月~10 年, 平均 (5.25 ± 1.71) 年; 受教育年限 5~16 年, 平均 (12.30 ± 1.54) 年。试验组 (51 例) 中男、女患者分别为 25、26 例; 年龄 19~60 岁, 平均 (39.81 ± 5.32) 岁; 病程 4 个月~10 年, 平均 (5.19 ± 1.60) 年; 受教育年限 6~17 年, 平均 (12.42 ± 1.49) 年。对比两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可行组间对比。纳入标准: 符合《精神病学 (第 3 版)》^[4] 中关于双相情感障碍躁狂发作的诊断标准者; 杨氏躁狂量表 (YMRS)^[5] ≥ 12 分者; 无语言、听力、认知功能障碍, 且能理解研究要求者等。排除标准: 合并恶性肿瘤者; 存在酒精、药物依赖者; 合并艾滋病、自身免疫性疾病或严重心、肾功能不全者; 对富马酸喹硫平、碳酸锂存在过敏史或为过敏体质者等。所有患者及其家属均已签署知情同意书, 且延边社会脑康医院 (延边荣军医院) 医学伦理委员会已批准本研究。

1.2 治疗方法 给予对照组患者碳酸锂片 (金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂, 国药准字 H32023154, 规格: 0.25 g/片) 治疗, 初始服用剂量为 0.125 g/次, 2 次/d, 于 1 周内根据患者情况逐渐上调剂量, 提升至 0.5~1.5 g/d, 并于每周检测血锂浓度, 维持有效锂浓度在 0.8~1.2 mmol/L。在此基础上, 试验组患者联合富马酸喹

作者简介: 成岗, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 精神科相关疾病的诊疗。

硫平片(苏州第壹制药有限公司,国药准字 H20070040,规格:50 mg/片)治疗,以 50 mg/次,2 次/d 作为起始剂量,此后 1 周内根据患者自身情况,每日增加剂量 50 mg,最高剂量为 600 mg/d。两组均持续用药 8 周后观察疗效。

1.3 观察指标 ①疾病相关症状评分,分别于治疗前后,采用 YMRS、阳性与阴性症状量表(PANSS)^[6] 对患者的临床症状进行判定,YMRS 共有 11 个条目,其中 1、2、3、4、7、10、11 条目按照 0~4 级评分,5、6、8、9 条目按照 0~8 级评分,总分值范围为 0~60 分,分值越高表示躁狂症状越严重;阳性和阴性症状量表(PANSS)分为阳性、阴性症状量表(各 7 项)和一般精神病理症状量表(16 项)组成,每项按照精神病理水平升高进行 7 级评分,1 分表示为无、2 分表示为很轻、3 分表示为轻度、4 分表示为中度、5 分表示为偏重、6 分表示为重度、7 分表示为极重度,其中阳性、阴性症状量表分值范围均为 7~49 分,一般精神病理症状量表分值范围为 16~112 分,各项相加即为 PANSS 总分。②炎症反应指标[包括血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-10(IL-10)],分别采集两组患者治疗前后空腹静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 的转速离心 10 min 后取血清,并以酶联免疫吸附实验法检测各项炎症因子指标水平。③氧化应激指标,血液采集与血清制备方法同②,通过双抗体夹心酶联免疫分析法检测血清超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)及丙二醛(MDA)水平。④统计两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析,以[例(%)]表示计数资料(不良反应发生情况),采

用 χ^2 检验比较;以($\bar{x} \pm s$)表示计量资料(疾病相关症状评分、炎症反应指标、氧化应激指标),采用 t 检验比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疾病相关症状评分 治疗 8 周后,两组患者 YMRS、PANSS 评分均显著低于治疗前,且试验组较对照组显著降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者疾病相关症状评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	YMRS		PANSS	
		治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后
对照组	51	22.15 \pm 1.28	16.89 \pm 1.42*	75.89 \pm 7.37	53.55 \pm 4.77*
试验组	51	22.23 \pm 1.31	14.97 \pm 1.26*	75.73 \pm 8.62	41.22 \pm 4.23*
t 值		0.312	7.223	0.101	13.811
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$;YMRS:杨氏躁狂量表;PANSS:阳性与阴性症状量表。

2.2 炎症反应指标 治疗 8 周后,两组患者血清 TNF- α 、IL-1 水平均显著低于治疗前,且试验组较对照组显著降低;两组患者血清 IL-10 水平均显著高于治疗前,且试验组较对照组显著升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 氧化应激指标 治疗 8 周后,两组患者血清 SOD、CAT、GSH-PX 水平均显著高于治疗前,且试验组较对照组显著升高;两组患者血清 MDA 水平均显著低于治疗前,且试验组较对照组显著降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 3。

2.4 不良反应 治疗期间,对照组、试验组不良反应总发生率分别为 11.76%、21.57%,两组患者不良反应总发生

表 2 两组患者炎症反应指标比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	例数	TNF- α		IL-1		IL-10	
		治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后
对照组	51	141.72 \pm 14.39	126.43 \pm 12.21*	124.15 \pm 13.28	72.19 \pm 9.42*	155.89 \pm 14.37	183.55 \pm 13.77*
试验组	51	139.80 \pm 17.48	100.92 \pm 13.25*	123.23 \pm 12.31	54.97 \pm 7.26*	154.73 \pm 13.62	213.22 \pm 14.23*
t 值		0.606	10.111	0.363	10.340	0.418	10.700
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。TNF- α :肿瘤坏死因子- α ;IL-1:白细胞介素-1;IL-10:白细胞介素-10。

表 3 两组患者氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SOD(pg/mL)		CAT(U/mL)		GSH-PX(U/mL)		MDA(mol/mL)	
		治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后
对照组	51	117.72 \pm 13.39	125.24 \pm 5.23*	7.39 \pm 1.03	9.86 \pm 1.04*	122.87 \pm 12.18	137.12 \pm 15.13*	6.88 \pm 1.22	4.80 \pm 0.68*
试验组	51	117.80 \pm 12.48	129.73 \pm 5.50*	7.18 \pm 1.04	12.10 \pm 1.13*	124.88 \pm 12.14	149.42 \pm 14.19*	6.83 \pm 1.27	3.18 \pm 0.90*
t 值		0.031	4.225	1.025	10.416	0.835	4.235	0.203	10.256
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。SOD:超氧化物歧化酶;CAT:过氧化氢酶;GSH-PX:谷胱甘肽过氧化物酶;MDA:丙二醛。

率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	肝肾功能 损害	便秘	恶心 呕吐	心动 加速	嗜睡	总发生
对照组	51	0(0.00)	2(3.92)	2(3.92)	1(1.96)	1(1.96)	6(11.76)
试验组	51	1(1.96)	3(5.88)	2(3.92)	2(3.92)	3(5.88)	11(21.57)
χ^2 值							1.765
P 值							>0.05

3 讨论

目前, 对于双相情感障碍躁狂发作的发病机制尚不完全明确, 有报道显示, 该病的发生可能与 5-HT 水平的下降和 DA 亢进相关, 在其慢性持续性病程中, 其尚无特效的治疗方案, 在临床治疗中需依靠社会、家庭、医院的共同帮助, 而药物治疗为其临床干预的方案之一。碳酸锂作为一种典型的抗躁狂心境稳定剂, 可刺激 5-HT 的释放, 进而控制躁狂症状, 但受治疗窗的限制, 导致其镇静强度有限, 故单独治疗效果不佳^[7]。本研究将富马酸喹硫平联合碳酸锂引入双相情感障碍躁狂发作的治疗中, 旨在为该病临床药物治疗方案的制定提供新的依据。

研究显示, 富马酸喹硫平与 5-HT_{2A} 受体的结合能力较强, 与 D₂ 受体的结合能力中等, 口服富马酸喹硫平不仅可以有效拮抗 5-HT_{2A} 受体, 通过对该受体的下调作用而发挥抗躁狂作用; 同时对部分前额叶皮质 5-HT_{1A} 受体具备一定的激动效果, 从而提高脑内 5-HT 水平, 促进 DA 的释放, 进而稳定 5-HT 与 DA 受体间的平衡, 调节躁狂病情, 改善阳性和阴性症状^[8]。在本研究中, 试验组患者治疗 8 周后的 YMRS、PANSS 评分均较对照组显著降低, 提示在碳酸锂治疗的基础上, 加用富马酸喹硫平, 可加强对双相情感障碍躁狂发作患者躁狂症状的控制, 有效改善患者的临床症状。此外, 黄惠红等^[9]研究亦显示, 富马酸喹硫平在治疗双相情感障碍躁狂发作中具有显著作用, 可在保证用药安全的前提下, 有效改善患者躁狂症状, 同时该研究还证实, 富马酸喹硫平对患者的认知功能也有改善作用。

炎症反应被认为是双相情感障碍躁狂发作的重要病理因素, 且与神经递质分泌、心理应激等关系密切, 炎症反应可损害中枢神经系统, 进而导致机体产生强大的应激反应^[10]。TNF- α 、IL-1 为促炎因子, 其可诱导炎症级联反应, 进而促进双相情感障碍躁狂发作患者的神经细胞损伤; 而 IL-10 具有抗炎作用, 可调节炎症细胞的生长与分化^[11]。同时, CAT、SOD、GSH-PX 均为常见的抗氧化物, MDA 为氧化产物, 是反映机体氧化应激损伤的常见生物指标^[12]。本研究选取了上述指标进行观察, 结果发现, 试验组患者治疗 8 周后的血清 TNF- α 、IL-1、MDA 水平均显著低于对照组, 而血清 IL-10、CAT、SOD、GSH-PX 水平均显著高

于对照组, 提示了富马酸喹硫平联合碳酸锂治疗双相情感障碍躁狂发作的疗效确切, 可通过调节机体的炎症反应, 减轻机体氧化应激损伤而发挥作用。推测其原因可能为, 富马酸喹硫平可选择性抑制脑内多种神经递质释放, 从而减轻神经细胞异常激活导致的炎症损伤, 起到控制中枢神经系统炎症反应的作用, 降低氧化应激反应^[13]。但其具体作用机制仍有待进一步研究予以验证。此外, 本研究治疗期间, 两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义, 提示采用富马酸喹硫平联合碳酸锂治疗方案治疗双相情感障碍躁狂发作患者安全性良好。

综上, 采用富马酸喹硫平联合碳酸锂治疗双相情感障碍躁狂发作患者, 可有效改善其躁狂症状, 且安全性高, 可能与该方案可调节机体炎症反应、降低氧化应激有关。但还需临床扩大样本量, 进一步确定该方案对双相情感障碍躁狂发作的抗炎机制与认知功能的影响。

参考文献

- [1] 赵秋丽, 贾峰. 齐拉西酮合并碳酸锂治疗双相情感障碍躁狂发作的研究 [J]. 天津药学, 2015, 27(2): 31-33.
- [2] 张鸿燕. 新剂型非典型抗精神病药富马酸喹硫平缓释片的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(1): 35-38.
- [3] 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.
- [4] 范俭雄, 张宁, 谢世平, 等. 精神病学 [M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2017: 125-129.
- [5] 孙英杰. 丙戊酸钠缓释片联合盐酸齐拉西酮治疗双相情感障碍躁狂发作的疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(7): 1048-1049.
- [6] 司天梅, 杨建中, 舒良, 等. 阳性和阴性症状量表 (PANSS, 中文版) 的信、效度研究 [J]. 中国心理卫生杂志, 2004, 18(1): 45-47.
- [7] 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.
- [8] 董娇, 陈楠, 王长虹, 等. 富马酸喹硫平片或丙戊酸镁缓释片联合碳酸锂治疗双相情感障碍躁狂发作的临床研究 [J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43(2): 249-251, 262.
- [9] 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.
- [10] 孟鑫鑫. 喹硫平与碳酸锂联合用药对双相情感障碍躁狂发作患者炎症因子水平及认知功能的影响 [J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(2): 209-210.
- [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、

去氧孕烯炔雌醇片在围绝经期功能失调性 子宫出血中的应用效果

孟晓汇

(通山县人民医院妇产科, 湖北 咸宁 437600)

摘要: **目的** 探讨去氧孕烯炔雌醇片对围绝经期功能失调性子宫出血患者子宫体积、子宫内膜厚度、子宫动脉血流指标、血红蛋白(Hb)、性激素水平的影响及安全性。**方法** 按随机数字表法将通山县人民医院 2020 年 7 月至 2021 年 8 月收治的 80 例围绝经期功能失调性子宫出血患者分为对照组(40 例)和观察组(40 例)。两组患者入院后均进行常规抗贫血、刮宫止血及病理活检,于刮宫止血 3 d 后,对照组患者使用米非司酮片治疗,观察组患者使用去氧孕烯炔雌醇片治疗,21 d 为 1 个疗程,两组患者均进行为期 3 个疗程的治疗。将两组患者临床疗效,治疗前后子宫体积、子宫内膜厚度、动脉血流指标及 Hb、性激素指标水平,以及治疗期间不良反应总发生率进行对比。**结果** 观察组患者临床总有效率与对照组比显著升高;治疗后两组患者子宫体积、子宫内膜厚度、阻力指数(RI)、血清孕酮(P)、雌二醇(E₂)、促黄体生成素(LH)水平相较于治疗前均显著下降,且观察组与对照组比显著下降;治疗后两组患者 Hb 水平相较于治疗前均显著升高,且观察组与对照组比显著升高(均 $P<0.05$);观察组患者不良反应总发生率低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 去氧孕烯炔雌醇片治疗围绝经期功能失调性子宫出血患者,可更有效降低患者子宫内膜厚度,改善子宫动脉血流指标,调节性激素水平,止血效果确切,且不增加不良反应,安全性良好。

关键词: 围绝经期;功能失调性子宫出血;去氧孕烯炔雌醇片;米非司酮片;子宫动脉血流;性激素

中图分类号: R711.52

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.11.0057.04

围绝经期是指绝经前后一段时间,即 45 岁至停经后的 1 年内,该阶段是卵巢功能衰退的征兆,属于正常的生理变化时期。功能失调性子宫出血在围绝经期女性中较为常见,其病因较为复杂,目前临床多认为其与性激素分泌失调、卵巢功能退化及溶酶体功能异常等有关,其症状多表现为月经周期不规律、经期延长或不规则出血等。临床针对功能失调性子宫出血的病理病因,多采用雌激素与孕激素药物治疗。米非司酮属于一类固醇类的抗孕激素制剂,其可有效调节患者内分泌功能,进而控制出血,但部分患者采用该药物治疗后疗效欠佳,且长期使用可影响患者的肝、肾功能^[1-2]。去氧孕烯炔雌醇片是一种复合型甾体避孕药,包括去氧孕烯和炔雌醇,其中去氧孕烯可与雌二醇(E₂)结合,从而使下丘脑-垂体-卵巢性腺轴被抑制,减少月经量^[3-4]。基于此,本研究旨在探讨去氧孕烯炔雌醇片应用于围绝经期功能失调性子宫出血患者中对子宫体积、子宫内膜厚度、子宫动脉血流指标、血红蛋白(Hb)、血清孕酮(P)、E₂、促黄体生成素(LH)水平的影

响及安全性,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按随机数字表法将通山县人民医院 2020 年 7 月至 2021 年 8 月收治的 80 例围绝经期功能失调性子宫出血患者分为对照组(40 例,采用米非司酮片治疗)和观察组(40 例,采用去氧孕烯炔雌醇片治疗)。对照组患者年龄 45~53 岁,平均(47.57±1.42)岁;病程 1~23 个月,平均(11.32±1.12)个月;体质指数(BMI)19~29 kg/m²,平均(23.08±1.45)kg/m²。观察组患者年龄 45~56 岁,平均(47.45±1.52)岁;病程 1~24 个月,平均(11.45±1.23)个月;BMI 19~29 kg/m²,平均(23.12±1.32)kg/m²。对比两组患者一般资料,差异无统计学意义($P>0.05$),可实施组间对比。纳入标准:符合《妇产科学》^[5]中的相关诊断标准者;出现月经紊乱,月经量明显增多或不定,月经周期不定,甚至出现子宫大出血者;近 1 周末进行性激素治疗者等。排除标准:伴有其他原因所致子宫出血者;伴有生殖器官器质性病变者;存在

作者简介: 孟晓汇,大学专科,主治医师,研究方向:妇产科学。

- 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] 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.
- [13] 斯亮,王燕燕,卢远波.喹硫平联合丙戊酸镁缓释片对双相情感障碍躁狂发作患者血清 BDNF、GDNF 及炎症因子水平的影响[J].川北医学院学报,2021,36(10):1383-1386.