

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.08.044

喹硫平与丙戊酸钠联合重复经颅磁刺激治疗 缓解期双相障碍临床评价*

邓巧恩, 赵俊霞, 刘光伟[△], 赵 栋, 蔡 航

(河北省石家庄市第八医院, 河北 石家庄 050000)

摘要:目的 探讨喹硫平、丙戊酸钠联合重复经颅磁刺激治疗缓解期双相障碍的临床效果及对患者认知功能障碍的影响。方法 选取医院2017年1月至2019年1月收治的缓解期双相障碍患者98例,按奇偶法分为观察组和对照组,各49例。两组患者均予重复经颅磁刺激治疗,观察组患者加服富马酸喹硫平片及丙戊酸钠缓释片(I)治疗。两组患者均连续治疗4周。结果 观察组总有效率为89.80%,明显高于对照组的73.47% ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者抑郁自评量表(SDS)评分、贝克-拉范森躁狂量表(BRMS)评分均明显低于对照组,认知功能筛查量表(CASI)各项(包括注意力、定向力、记忆力、思维流畅性、语言表达能力等)评分均明显高于对照组 ($P < 0.05$),皮质醇(Cor)、三碘甲状腺原氨酸(T_3)、促肾上腺皮质激素(ACTH)水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$);观察组患者不良反应发生率为16.33%,与对照组的10.20%相当 ($P > 0.05$)。结论 重复经颅磁刺激联合喹硫平、丙戊酸钠治疗缓解期双相障碍,能改善抑郁、躁狂症状,以及认知功能和神经内分泌功能。

关键词:双相障碍;缓解期;重复经颅磁刺激;喹硫平;丙戊酸钠;认知功能;临床疗效

中图分类号:R969.4;R971+.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)08-0138-04

Quetiapine and Sodium Valproate Combined with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Bipolar Disorder in Remission Period

DENG Qiaoen, ZHAO Junxia, LIU Guangwei, ZHAO Dong, QI Hang

(Shijiazhuang Eighth Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050000)

Abstract: Objective To investigate the effect of quetiapine and sodium valproate combined with repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive impairment in patients with bipolar disorder in remission period. **Methods** A total of 98 patients with bipolar disorder in remission period from January 2017 to January 2019 in the hospital were selected and randomly divided into the observation group and control group, 49 cases in each group. The control group was treated with repetitive transcranial magnetic stimulation, while the observation group was treated with Quetiapine Tablets and Sodium Valproate Tablets on the basis of repetitive transcranial magnetic stimulation. Both groups were treated for 4 consecutive weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 89.80%, which was significantly higher than 73.47% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the self-rating depression scale (SDS) scores and Bech-Rafaelsen mania rating scale (BRMS) scores of the observation group were significantly lower than those of the control group, and the scores of the cognitive abilities screening instrument (CASI) items (including attention, orientation, memory, thinking fluency, language expression, etc.) were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$); the levels of cortisol (Cor), triiodothyronine (T_3), adrenocorticotropin hormone (ACTH) were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 16.33%, which was equivalent to 10.20% of the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with quetiapine and sodium valproate in the treatment of bipolar disorder in remission period can improve depression, manic symptoms, cognitive function and neuroendocrine function.

Key words: bipolar disorder; remission period; repetitive transcranial magnetic stimulation; quetiapine; sodium valproate; cognitive function; clinical efficacy

双相障碍为临床常见精神类疾病,患者在日常生活中表现为典型的抑郁、躁狂和二者混合发作^[1-2],单一的抗抑郁、抗焦虑治疗手段难以同时兼顾^[3-4]。重复经颅磁刺激为其常用物理疗法,该疗法是一种低频电刺激生理技术,并通过调节磁刺激频率和时间来抑制或兴奋大脑皮质功能,从而达到治疗缓解双相障碍症状的目的,临床应用广泛^[5]。但单用经颅磁刺激治疗不但疗效

较差,且长时间治疗会降低患者对刺激的敏感度,并出现耐受现象。因此,有必要增加相应的辅助治疗措施,以增强症状缓解能力^[6]。喹硫平为非经典抗精神病药物,可通过与多种神经递质受体的相互作用,发挥较好的抗精神病作用^[7]。本研究中观察了喹硫平、丙戊酸钠联合重复经颅磁刺激治疗缓解期双相障碍的效果。现报道如下。

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20181082]。

第一作者:邓巧恩,女,大学本科,主治医师,研究方向为精神卫生学,(电子信箱)dengqiaoen1984@126.com。

[△]通信作者:刘光伟,男,大学本科,主治医师,研究方向为精神卫生学,(电子信箱)1252171559@qq.com。

1 资料与方法

纳入标准:符合《精神障碍诊断与统计手册(第五版)》双相障碍分类和诊断标准并确诊^[8];处于治疗缓解期;能耐受本研究拟订治疗方案。本研究方案符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》的伦理要求,患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:精神分裂症、焦虑症、老年痴呆症、帕金森综合征、颅脑器质性损伤等疾病;由其他疾病导致的精神状态异常;严重的心、肝、肾功能不全;妊娠期或哺乳期;自身免疫性疾病或恶性肿瘤;纳入本研究前已进行相关治疗。

剔除标准:未按本研究方案进行药物治疗;中途自行退出本研究或因病情恶化而退出本研究;随访期间失访。

病例选择与分组:选取医院2017年1月至2019年1月收治的缓解期双相障碍患者98例,按住院先后顺序编号,其中奇数号患者纳入观察组,偶数号患者纳入对照组,各49例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 49$)

组别	性别	年龄	病程	合并症(例)		
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,月)	高血压	高血糖	高脂血症
观察组	29/20	48.78 $\pm$ 10.29	4.11 $\pm$ 1.34	11	9	6
对照组	23/26	49.92 $\pm$ 10.34	4.62 $\pm$ 1.39	10	7	9
χ^2/t 值	1.475	0.547	1.486	0.898		
P 值	0.225	0.586	0.140	0.638		

1.2 方法

两组患者均予重复经颅磁刺激治疗:采用YRDCCY型磁场刺激仪(武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司,鄂械注准20142211249)并使用环形线圈对患者的颅脑额叶处进行低频刺激,参数设置,频率10 Hz,刺激强度75%~100%运动阈值,刺激持续10 s、间歇10 s,每日治疗20 min,每日1次,每周连续治疗5 d后休息2 d。观察组患者加服富马酸喹硫平片(苏州第壹制药有限公司,国药准字H20030742,规格为每片按 $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ 计0.1 g),起始剂量为每次1片,每日1次,连续服用1周后根据患者的病情变化将剂量调整至0.2~0.3 g,每日1次;并同时服用丙戊酸钠缓释片(I)(赛诺菲<杭州>制药有限公司,国药准字H20010595,规格为每片以丙戊酸钠计0.5 g),起始剂量每次1片,每日2次,1~2周后根据病情逐步加量至每次1.0 g,每日2次。两组患者均连续治疗4周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)相关量表评分,治疗前后分别采用抑郁自评量表(SDS)、贝克-拉范森躁狂量表(BRMS)评估抑郁、躁狂症状程度,SDS满分为100分,其中,53~

62分为轻度抑郁,63~72分为中度抑郁,73分及以上为重度抑郁;BRMS满分为44分,其中,0~5分为无躁狂症状,6~10分为轻度躁狂,11~21分为中度躁狂,22分及以上为重度躁狂。采用认知功能筛查量表(CASI)评分对两组患者护理干预前后的认知功能状态进行评估,该量表包括注意力、定向力、记忆力、思维流畅性、语言表达力等方面,每项满分为10分,得分越高表明患者的认知功能越好。2)血清学指标,分别于治疗前后采集患者空腹静脉血各约3 mL,置抗凝管中,采用3k15型高速离心机(德国Sigma公司)5 000 r/min离心5 min,分离得血清,采用放射免疫分析法、以SMT-200型全自动生化分析仪(北京普朗医疗科技有限公司)检测患者的皮质醇(Cor)、三碘甲状腺原氨酸(T_3)、促肾上腺皮质激素(ACTH)水平。试剂盒均购自上海罗氏诊断试剂公司,按说明书要求操作。

疗效判定标准:显效,抑郁、躁狂症状减退至消失,SDS评分<53分,BRMS评分<5分;有效,前述症状明显缓解,SDS评分53~73分,BRMS评分6~21分;无效,前述症状无缓解,SDS评分、BRMS评分均无改善。总有效=显效+有效。

安全性:观察患者不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 49$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	25(51.02)	19(38.78)	5(10.20)	44(89.80)*
对照组	20(40.82)	16(32.65)	13(26.53)	36(73.47)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.356$,* $P = 0.037 < 0.05$ 。

表3 两组患者SDS及BRMS评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 49$)

组别	SDS评分		BRMS评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	74.59 $\pm$ 9.22	51.41 $\pm$ 5.63*	31.89 $\pm$ 6.23	10.02 $\pm$ 3.61*
对照组	73.61 $\pm$ 9.54	56.26 $\pm$ 5.91*	32.72 $\pm$ 6.20	14.49 $\pm$ 4.53*
t 值	0.517	4.159	0.661	5.402
P 值	0.606	0.000	0.510	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表5、表6同。

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 49$]

组别	恶心呕吐	食欲减退	嗜睡	腹泻	合计
观察组	2(4.08)	2(4.08)	2(4.08)	2(4.08)	8(16.33)*
对照组	2(4.08)	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)	5(10.20)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.798$,* $P = 0.372 > 0.05$ 。

表 5 两组患者 CASI 评分比较 ($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 49$)

组别	注意力		定向力		记忆力		思维流畅性		语言表达力	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3.67 ± 1.29	6.98 ± 1.53 [*]	3.99 ± 1.20	7.75 ± 1.51 [*]	4.91 ± 1.12	7.71 ± 1.22 [*]	5.53 ± 1.62	8.09 ± 1.20 [*]	3.91 ± 1.52	6.97 ± 1.40 [*]
对照组	3.42 ± 1.24	6.13 ± 1.43 [*]	3.78 ± 1.25	6.79 ± 1.50 [*]	4.70 ± 1.18	7.02 ± 1.19 [*]	5.71 ± 1.61	7.37 ± 1.21 [*]	4.02 ± 1.47	6.23 ± 1.47 [*]
<i>t</i> 值	0.978	2.841	0.848	3.157	0.904	2.834	0.552	2.957	0.364	2.552
<i>P</i> 值	0.339	0.005	0.398	0.002	0.368	0.006	0.581	0.004	0.717	0.012

表 6 两组患者血清学指标比较 ($\bar{X} \pm s$, $n = 49$)

组别	Cor(μmol/L)		T ₃ (ng/L)		ACTH(μmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	409.28 ± 62.29	276.91 ± 31.52 [*]	1.92 ± 0.40	1.08 ± 0.31 [*]	64.52 ± 11.19	37.84 ± 6.22 [*]
对照组	402.98 ± 60.20	297.34 ± 38.31 [*]	1.79 ± 0.45	1.32 ± 0.30 [*]	62.28 ± 11.02	42.44 ± 7.17 [*]
<i>t</i> 值	0.509	2.883	1.511	3.894	0.998	3.392
<i>P</i> 值	0.612	0.005	0.134	0.000	0.321	0.001

3 讨论

双相障碍临床发病率较高,病因尚未明确,生物、心理与社会环境等因素参与其发病过程。遗传、神经生化、神经内分泌、神经再生、心理学易患素质、环境改变等均为其主要诱导因素^[9]。该病的发生具有双相性、反复性、间歇性等特点,增加了临床治疗难度。目前治疗双相障碍常用物理疗法,即通过治疗设备发射脉冲刺激信号作用于颅脑组织,并产生对颅脑各组织功能区的电刺激,进而影响脑细胞功能和代谢,根据磁刺激治疗方案的调整,给予高频或低频电流,可对大脑皮质层产生兴奋或抑制作用,从而有效实现大脑功能的双向调节作用,改善抑郁、躁狂症状^[10]。本研究中,对照组总有效率大于 70%,表明重复经颅磁刺激有一定效果,但疗效仍有提升空间。长时间单用经颅磁刺激会降低患者对刺激的敏感度,出现耐受现象,故需同时给予药物辅助治疗。

喹硫平为非经典抗精神病药物,对脑内 5-HT₂受体的亲和力大于脑中多巴胺(D₁, D₂)受体;同时,对组织胺受体和肾上腺素能 α₁受体同样有高亲和力,对肾上腺素能 α₂受体亲和力低,对胆碱能受体或苯二氮䓬受体基本无亲和力,因而患者服用后不良反应较小,锥体外系反应较轻。喹硫平还能通过选择性抑制 5-HT 转运体,阻断突触前膜对 5-HT 的再摄取,延长和增强了 5-HT 的作用,从而产生抗抑郁作用,稳定患者的躁狂、激动情绪,改善其认知功能^[11-12]。

本研究中,观察组临床疗效优于对照组,抑郁、躁狂等双相症状显著缓解。丙戊酸钠为心境稳定剂,已成为治疗双相情感障碍的一线药物。喹硫平能较好地控制患者的抑郁、躁狂双相症状,降低 SDS 及 BRMS 评分。两者联用,能显著增加细胞外多巴胺、去甲肾上腺素的浓度,这也可能是其抗抑郁的作用机制。观察组 CASI 评

分(包括注意力、定向力、记忆力、思维流畅性、语言表达力等的评分)均高于对照组,表明喹硫平能改善患者的认知功能。这是因为患者的抑郁症状改善后,负性情绪对患者的下丘脑-垂体-肾上腺-交感神经系统的不良影响得以消除,控制注意力、定向力、记忆力、思维流畅性、语言表达力等的中枢神经功能也随之恢复正常^[13]。观察组患者治疗后的 Cor, T₃, ACTH 水平均明显低于对照组,表明喹硫平能提高患者的神经内分泌功能水平。双相障碍的发生会导致机体下丘脑-垂体-肾上腺-交感神经系统的紊乱,在此过程中肾上腺皮质细胞会释放大量的 Cor, T₃, ACTH, 喹硫平通过抑制 5-HT 受体、多巴胺受体的功能,降低受体的敏感性,纠正紊乱的肾上腺皮质系统功能,从而降低 Cor, T₃, ACTH 水平^[14]。两组不良反应发生率相当,提示增加喹硫平、丙戊酸钠治疗不会明显增加不良反应。

综上所述,喹硫平、丙戊酸钠联合重复经颅磁刺激治疗缓解期双相障碍效果良好,能改善患者的抑郁、躁狂症状,以及认知功能和神经内分泌功能。

参考文献:

- [1] 王 勇, 赵雅娟, 符 浩, 等. 双相障碍的诊疗现状及相关研究进展[J]. 上海医药, 2017, 38(7): 282-284.
- [2] 马燕桃, 邵 蕾, 李志营, 等. 双相障碍的社会认知研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(2): 146-148.
- [3] SOLE B, JIMENEZ E, TORRENT C, et al. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies[J]. The International Journal of Neuropsychopharmacology, 2017, 20(8): 1720-1726.
- [4] 杨慧慧, 阙全娥, 于 璐, 等. 重复经颅磁刺激联合认知功能训练治疗糖尿病合并早期认知功能障碍的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40(9): 666-670.
- [5] 孙宝民, 吕燕华, 孙惠清, 等. 重复经颅磁刺激与帕罗西汀联合治疗对焦虑抑郁障碍患者的疗效及认知功能影响[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 20(5): 806-808.
- [6] 刘 潇, 闫瑞斌, 李 敬. 西酞普兰联合丙戊酸钠对复发双相障碍抑郁发作患者认知功能及血清炎症因子的影响[J]. 药物评价研究, 2017, 29(11): 113-116.
- [7] 孙学君, 张 芳. 艾司西酞普兰治疗抑郁焦虑临床疗效评价[J]. 中国药业, 2017, 26(2): 180-182.
- [8] 陈美英, 张 斌. 《精神障碍诊断与统计手册第五版》双相障碍分类和诊断标准的循证依据[J]. 中华脑科疾病与康复杂志