

中图分类号: R969.4; R971<sup>+</sup>.43 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)17-0090-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.17.022



# 喹硫平联合丙戊酸镁治疗双相情感障碍躁狂发作临床观察\*

钟丽, 王艺, 张清盛<sup>△</sup>

(西南医科大学附属自贡医院·四川省自贡市精神卫生中心, 四川 自贡 643020)

**摘要:**目的 探讨喹硫平联合丙戊酸镁治疗双相情感障碍躁狂发作的临床疗效,以及对患者认知功能及炎症因子水平的影响。方法 选取医院2020年1月至2022年1月收治的双相情感障碍躁狂发作患者100例,随机分为A组(33例)、B组(33例)、C组(34例),分别予喹硫平、丙戊酸镁及丙戊酸镁联合喹硫平,均治疗4周。结果 C组总有效率为88.24%,显著高于A组的75.76%和B组的72.73%( $P < 0.05$ )。3组患者治疗后的贝克-拉范森躁狂量表(BRMS)评分均显著低于治疗前( $P < 0.05$ ),且C组显著低于A组和B组( $P < 0.05$ )。C组患者治疗后的持续性错误数(RPE)、持续性应答数(RP)、完成分类数(CC)、错误应答数(RE)、连续操作测验(CPT)、词语学习测验(HVLT-R)评分均显著优于A组和B组( $P < 0.05$ )。3组患者治疗后的白细胞介素 $1\beta$ 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平均显著低于治疗前( $P < 0.05$ ),且C组显著低于A组和B组( $P < 0.05$ )。C组不良反应发生率为8.82%,低于A组的15.15%和B组的18.18%,但无显著差异( $P > 0.05$ )。结论 喹硫平联合丙戊酸镁治疗双相情感障碍躁狂发作疗效良好,可改善患者的认知功能,抑制炎症因子表达,且安全性较高。

**关键词:**喹硫平;丙戊酸镁;双向情感障碍;躁狂发作;认知功能;炎症因子

## Clinical Observation of Quetiapine Combined with Magnesium Valproate in the Treatment of Bipolar Disorder with Manic Episodes

ZHONG Li, WANG Yi, ZHANG Qingsheng

(Zigong Hospital Affiliated to Southwest Medical University·Zigong Mental Health Center, Zigong, Sichuan, China 643020)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of quetiapine combined with magnesium valproate in the treatment of bipolar disorder with manic episodes, and its effect on cognitive function and inflammatory factor levels. **Methods** A total of 100 patients with bipolar disorder with manic episodes admitted to the hospital from January 2020 to January 2022 were selected and randomly divided into group A (33 cases), group B (33 cases) and group C (34 cases), and were given quetiapine, magnesium valproate, and magnesium valproate combined with quetiapine, respectively. All the groups were treated for four weeks. **Results** The total effective rate in group C was 88.24%, which was significantly higher than 75.76% in group A and 72.73% in group B ( $P < 0.05$ ). After treatment, the scores of the Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale (BRMS) in the three groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the score in group C was significantly lower than that in group A and that in group B ( $P < 0.05$ ). The number of perseverative responses errors (RPE), perseverative responses (RP), completed classifications (CC) and perseverative errors (RE), the scores of the Continuous Performance Test (CPT) and the Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R) in group C were significantly better than those in group A and those in group B ( $P < 0.05$ ). The levels of interleukin- $1\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  in the three groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and those in group C were significantly lower than those in group A and group B ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in group C was 8.82%, which was significantly lower than 15.15% in group A and 18.18% in group B ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Quetiapine combined with magnesium valproate is effective and safe in the treatment of bipolar disorder with manic episodes, which can improve the cognitive function, and inhibit the expression of inflammatory factors.

**Key words:** quetiapine; magnesium valproate; bipolar disorder; manic episode; cognitive function; inflammatory factor

双相情感障碍(BD)患者一般处于躁狂和抑郁2种情绪中,童年极大可能受过心理上的伤害,可能由家庭不幸福或其他原因导致,通常会影响患者的认知功能<sup>[1]</sup>。由于残留症状持续存在及药物副作用的影响,缓解期患者的社会功能和生活质量也会受影响<sup>[2]</sup>。美国相

关指南推荐使用喹硫平治疗躁狂<sup>[3]</sup>,国内相关指南中指出单用喹硫平可有效治疗双相躁狂<sup>[4]</sup>。丙戊酸镁通过调节突出前神经元,促进脑内 $\gamma$ -氨基丁酸的表达,进而起到抗躁狂作用<sup>[5]</sup>。目前,二者联合用药的相关研究主要集中在改善躁狂状态<sup>[6]</sup>。本研究中探讨了喹硫平联合

\*基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题[17PJ388]。

第一作者:钟丽,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)18882006671@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:张清盛,男,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)yf5156122@163.com。

丙戊酸镁治疗BD躁狂发作的临床疗效,以及对患者认知功能和炎症因子水平的影响。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:确诊为BD且躁狂发作<sup>[7]</sup>;年龄20~60岁;未服用抗精神病相关药物;不存在丙戊酸镁、喹硫平禁忌证。本研究方案已获医院医学伦理委员会批准(批件号为2019-2),患者或家属均签署知情同意书。

排除标准:合并恶性肿瘤;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取我院2020年1月至2022年1月收治的BD患者100例,随机分为A组(33例)、B组(33例)和C组(34例)。3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 3组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data among the three groups

组别	性别(男/女,例)	年龄( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	病程( $\bar{X} \pm s$ ,年)
A组( $n=33$ )	17/16	43.50 ± 2.10	2.25 ± 1.76
B组( $n=33$ )	17/16	43.64 ± 2.03	2.18 ± 1.69
C组( $n=34$ )	19/15	43.58 ± 2.16	2.29 ± 1.83
$\chi^2/F$ 值	0.172	0.037	0.033
$P$ 值	0.918	0.964	0.967

### 1.2 方法

A组患者口服富马酸喹硫平片[苏州第壹制药有限公司,国药准字H20030742,规格为每片0.1g(按 $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ 计)],每日1次,初始剂量每次0.1g,持续7d后增至每次0.4~0.8g。B组患者口服丙戊酸镁缓释片(湖南省湘中制药有限公司,国药准字H20030537,规格为每片0.25g),每次0.5~1.0g,每日2次。C组患者口服丙戊酸镁与喹硫平,用法用量同A组和B组。3组患者均治疗4周。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)躁狂状态。采用贝克-拉范森林躁狂量表(BRMS)评价,评分越低,症状越轻微。2)认知功能。采用威斯康星卡片分类测验(WC-ST)评价执行能力,包括持续性错误数(RPE)、持续性应答数(RP)、完成分类数(CC)及错误应答数(RE);采用连续操作测验(CPT)评价持续注意力;采用词语学习测验(HVLT-R)评价语言学习能力。3)炎症因子水平。取患者治疗前后的空腹静脉血各2~3mL,离心(转速为3000 r/min)10min,取上层血清,采用酶联免疫吸附试验法检测白细胞介素 $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、肿瘤坏死细胞因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的水平。试剂盒均由北京普天新桥技术有限公司提供,检测仪器为PT-3502A型酶标仪(北京普天新桥技术有限公司)。4)安全性。记录患者治疗期间口干、嗜睡、头晕头痛等不良反应的发生情况。

疗效判定:治愈,BRMS评分降低超过90%;有效,BRMS评分降低70%~90%;显效,BRMS评分降低60%~70%;无效,未达到以上标准。总有效为前三者之和。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验;多组计量资料比较及重复测量资料比较行方差分析,并通过SNK- $q$ 检验行进一步的两两比较;计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 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 3组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy among the three groups [case(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
A组( $n=33$ )	10(30.30)	8(24.24)	7(21.21)	8(24.24)	25(75.76)
B组( $n=33$ )	9(27.27)	10(30.30)	5(15.15)	9(27.27)	24(72.73)
C组( $n=34$ )	12(35.29)	10(29.41)	8(23.53)	4(11.76)	30(88.24) <sup>#</sup>
$\chi^2$ 值					2.740
$P$ 值					0.254

注:与A组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与B组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。表3至表5同。

Note: Compared with those in group A, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; Compared with those in group B, <sup>#</sup> $P < 0.05$  (for Tab. 2 - 5).

表3 3组患者BRMS评分比较( $\bar{X} \pm s$ ,分)

Tab. 3 Comparison of BRMS scores among the three groups ( $\bar{X} \pm s$ , point)

组别	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
A组( $n=33$ )	34.63 ± 3.51	18.45 ± 1.24	24.968	0.000
B组( $n=33$ )	34.42 ± 3.89	18.37 ± 1.53	22.057	0.000
C组( $n=34$ )	35.16 ± 3.26	8.14 ± 1.06 <sup>#</sup>	45.960	0.000
$F$ 值	0.386	712.172		
$P$ 值	0.681	0.000		

表4 3组患者炎症因子水平比较( $\bar{X} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of inflammatory factor levels among the three groups ( $\bar{X} \pm s$ )

组别	IL- $1\beta$ (ng/mL)		TNF- $\alpha$ (pg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组( $n=33$ )	4024.89 ± 634.42	1987.89 ± 279.42	182.47 ± 28.39	148.76 ± 11.98
B组( $n=33$ )	4024.16 ± 634.31	1987.16 ± 279.31	182.89 ± 28.48	148.12 ± 11.37
C组( $n=34$ )	4159.63 ± 588.27	1013.63 ± 217.27 <sup>#</sup>	179.15 ± 30.52	133.49 ± 10.61 <sup>#</sup>
$F$ 值	0.535	157.533	0.166	19.573
$P$ 值	0.588	0.000	0.847	0.000

## 3 讨论

BD患者的致残率较高,难以痊愈,临床表现为躁狂和抑郁的转换<sup>[8-10]</sup>。患者躁狂发作时通常表现为情绪高涨,易感到快乐和愤怒,常伴有认知功能障碍<sup>[11]</sup>。本研

表5 3组患者认知功能评分比较( $\bar{X} \pm s$ ,分)

Tab. 5 Comparison of cognitive function scores among the three groups ( $\bar{X} \pm s$ , point)

组别	RPE		RP		CC		RE		CPT		HVLt-R	
	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	治疗前	治疗后
A组(n=33)	37.46±4.35	31.64±3.19	58.51±5.28	41.76±5.83	1.82±1.70	2.09±3.47	65.02±7.29	50.43±5.18	2.76±1.68	3.62±1.84	25.80±3.52	27.49±3.58
B组(n=33)	37.58±4.18	31.84±3.67	59.24±5.46	42.83±5.19	1.83±1.60	2.15±3.29	65.29±7.43	50.84±5.26	2.59±1.41	3.58±1.74	25.73±3.18	27.16±3.53
C组(n=34)	37.21±4.26	28.93±3.75 <sup>#</sup>	56.57±5.49	32.98±4.56 <sup>#</sup>	1.79±1.24	4.28±0.28 <sup>#</sup>	64.82±6.31	47.52±5.27 <sup>#</sup>	2.83±1.52	4.63±1.29 <sup>#</sup>	25.98±3.36	30.47±3.39 <sup>#</sup>

表6 3组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions among the three groups [case (%)]

组别	口干	嗜睡	头晕头痛	合计
A组(n=33)	2(6.06)	2(6.06)	1(3.03)	5(15.15)
B组(n=33)	3(9.09)	2(6.06)	1(3.03)	6(18.18)
C组(n=34)	1(2.94)	1(2.94)	1(2.94)	3(8.82) <sup>#</sup>
$\chi^2$ 值	0.177			
P值	0.915			

注:与A组比较, $\chi^2 = 0.085$ ,<sup>\*</sup> $P = 0.771$ ;与B组比较, $\chi^2 = 0.147$ ,<sup>#</sup> $P = 0.701$ 。

Note: Compared with those in group A,  $\chi^2 = 0.085$ , <sup>\*</sup> $P = 0.771$ ; compared with those in group B,  $\chi^2 = 0.147$ , <sup>#</sup> $P = 0.701$ .

究结果显示,C组总有效率显著高于A组和B组,提示两药联合治疗效果良好。分析原因,喹硫平抗精神病作用较好,不良反应较少,临床常用于治疗躁狂发作<sup>[12]</sup>;丙戊酸镁为临床治疗BD的首选药物,对突触前神经元具有调节作用,可保护神经,改善患者的认知功能<sup>[13]</sup>。

BRMS为评估BD躁狂发作程度的症状量表,临床应用广泛。本研究结果显示,C组患者的BRMS评分均显著低于A组和B组,提示两药联合治疗对患者躁狂症状的改善程度更好。WC-ST测试可反映额叶损害,而额叶主要控制情绪、记忆、智能和感知觉,包括RPE,RP,CC,RE<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,C组患者的WC-ST各项评分、CPT与HVLt-R评分均显著优于A组和B组,提示两药联合可改善BD躁狂发作患者的认知功能。

炎性反应与BD躁狂发作相关,会损伤中枢神经系统,改变患者的认知功能<sup>[15]</sup>,BD患者血清IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平升高很可能影响脑内活动<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,C组患者治疗后的IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平均显著低于A组和B组。分析原因,喹硫平可抑制组胺H<sub>1</sub>受体调节炎性因子的表达,联用丙戊酸镁能显著抑制患者的炎性反应<sup>[17-18]</sup>。有研究表明,喹硫平可缩短症状改善时间,缓解抑郁情绪,不良反应较其他药物小<sup>[19-20]</sup>。本研究结果显示,C组患者的不良反应发生率低于A组和B组。

综上所述,喹硫平联合丙戊酸镁治疗BD躁狂发作的疗效良好,可改善患者的认知功能,抑制炎性因子表达,且安全性较高。但本研究的样本量较少,存在一定

局限性。

### 参考文献

- [1] 赵宣,赵栋,张佳,等. 碳酸锂联合无抽搐电休克治疗对童年创伤双相情感障碍患者认知功能及社会行为的影响[J]. 中国药业,2020,29(20):67-69.
- [2] 赵伟,王玉玲,刘志华,等. 双相情感障碍患者生活质量评估及干预的研究进展[J]. 中华护理杂志,2022,57(2):170-175.
- [3] YATHAM LN, KENNEDY SH, ODOOVAN C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies[J]. Bipolar Disord,2005,7(Suppl3):5-69.
- [4] 江开达,马弘. 中国精神疾病防治指南(实用版)[M]. 北京:北京大学医学出版社,2010:55-69.
- [5] 黄桥生,蔡楚兰,徐止浩,等. 清神醒脑汤联合丙戊酸镁缓释片治疗双相情感障碍躁狂发作疗效及对认知功能及炎性因子的影响[J]. 中华中医药学刊,2019,37(1):166-169.
- [6] 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及炎性因子水平的影响[J]. 川北医学院学报,2021,36(10):1383-1386.
- [7] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志,2001,34(3):59-63.
- [8] NADJA F, GEORG J. Bipolar Disorder: Its Etiology and How to Model in Rodents. [J]. Methods Mol Biol,2019,2011:61-77.
- [9] 李辉,陈彦华,万燕平. 探讨齐拉西酮联合碳酸锂治疗双相情感障碍躁狂发作的临床疗效[J]. 中国全科医学,2020,23(S1):125-127.
- [10] 魏格欣,杨静月,阙博,等. 不同发病时期的双相情感障碍患者疼痛共情能力研究[J]. 中国临床心理学杂志,2018,26(5):933-937.
- [11] SARMENTO SMS, BITTENCOURT L, DE MENDONÇA FILHO EJ, et al. Neurocognitive Impairment in Bipolar Disorder and Associated Factors: Using Population-based Norms and a Strict Criterion for Impairment Definition [J]. Cogn Behav Neurol,2020,33(2):103-112.
- [12] 潘艳娟,王来海,张瑞岭. 某精神专科医院超说明书使用喹硫平调查分析[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(9):926-929.
- [13] 黄桥生,蔡楚兰,徐止浩,等. 清神醒脑汤联合丙戊酸镁缓释片治疗双相情感障碍躁狂发作疗效及对认知功能及炎性因子的影响[J]. 中华中医药学刊,2019,37(1):166-169.
- [14] 林巧,纪家武,官芳萍,等. 补阳还五汤治疗II型精神分裂症患者的随机双盲对照研究[J]. 实用医学杂志,2019,