

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.10.028

❖ 临床研究 ❖

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

斯亮¹, 王燕燕¹, 卢远波²

(1. 武汉市精神卫生中心精神科, 湖北 武汉 430014; 2. 宣城市第四人民医院精神科, 安徽 宣城 242000)

【摘要】目的: 探讨喹硫平联合丙戊酸镁缓释片对双相情感障碍躁狂急性发作患者血清脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)及炎症因子水平的影响。**方法:** 将80例双相情感障碍躁狂发作患者随机分为喹硫平联合丙戊酸镁治疗组(观察组, $n=40$)和丙戊酸镁治疗组(对照组, $n=40$)。连续治疗8周后,采用倍克-拉范森躁狂量表(BRMS)评估治疗效果,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定两组血清 BDNF、GDNF、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-10 (IL-10)水平。**结果:** 治疗8周后,观察组 BRMS 评分低于对照组 ($P<0.05$),而临床总有效率高于对照组 (95.00% vs. 80.00%, $P<0.05$);治疗8周后,观察组血清 BDNF、GDNF 水平高于对照组 ($P<0.05$),但血清 TNF- α 、IL-1 β 水平低于对照组 ($P<0.05$);两组治疗后血清 IL-10 水平,嗜睡、便秘、头晕、口感以及食欲减退等不良反应发生率及总发生率比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论:** 双相情感障碍躁狂发作患者在接受丙戊酸镁缓释片治疗的基础上联合喹硫平可有效提高治疗效果,改善血清 BDNF、GDNF 及炎症因子水平,且未增加不良反应的发生风险。

【关键词】 双相情感障碍;躁狂;喹硫平;丙戊酸镁缓释片;脑源性神经营养因子;胶质细胞源性神经营养因子;炎症因子

【中图分类号】 R749.4 **【文献标志码】** A

Effects of quetiapine combined with magnesium valproate sustained release tablets on serum BDNF, GDNF and inflammatory factors in patients with manic episode of bipolar disorder

SI Liang¹, WANG Yan-yan¹, LU Yuan-bo²

(Department of Psychiatry, 1. Wuhan Mental Health Center, Wuhan 430014, Hubei; 2. Xuancheng Fourth People's Hospital, Xuancheng 242000, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of quetiapine combined with magnesium valproate sustained-release tablets on the serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) and inflammatory factors in patients with manic episode of bipolar disorder. **Methods:** 80 patients with bipolar disorder were randomly divided into magnesium valproate treatment group (control group, $n=40$) and quetiapine combined with magnesium valproate treatment group (observation group, $n=40$). After continuous treatment for 8 weeks, the treatment effect was evaluated by Bech-Rafaelsdn Mania Rating Scale (BRMS). The serum levels of BDNF, GDNF, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-10 (IL-10) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** After 8 weeks of treatment, the BRMS score of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$), but their clinical total effective rate was obviously higher than that of the control group (95.00% vs. 80.00%, $P<0.05$). The serum levels of BDNF and GDNF in the observation group after 8 weeks of treatment were notably higher than those in the control group ($P<0.05$), while the levels of TNF- α and IL-1 β in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the serum IL-10 levels, the incidence and total incidence of somnolence, constipation, dizziness, taste and anorexia between the two groups after treatment ($P>0.05$). **Conclusion:** Quetiapine combined with magnesium valproate sustained-release tablets effectively improve the therapeutic effect of bipolar disorder manic episode patients, improve the serum levels of BDNF, GDNF and inflammatory factors, and do not increase the risk of adverse reactions.

【Key words】 Bipolar disorder; Mania; Quetiapine; Magnesium valproate sustained release tablets; Brain-derived neurotrophic factor; Glial cell-derived neurotrophic factor; Inflammatory factor

双相情感障碍是一种严重的精神疾病,以抑郁、躁狂或二者混合发作为主要特征,存在自残、自杀倾向,影响1%~2%的人口,以女性较为常见,应及时采取有效措施治疗^[1]。丙戊酸镁缓释片是临床常用的抗躁狂药物,具有生物利用度高、不良反应风险低及血药浓度稳定等优点,现已广泛应用于双相情感障碍的临床治疗中^[2]。喹硫平是主要的治疗精神分裂症的临床药物,也是目前唯一被FDA批准用于双相情感障碍患者躁狂急性发作的单药^[3-4]。目前,二者联合用于治疗双相情感障碍躁狂发作患者的相关研究主要集中在改善躁狂状态方面。本研究旨在从改善血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF)及降低炎症因子水平方面探讨喹硫平联合丙戊酸镁缓释片的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2019年12月武汉市精神卫生中心收治的80例双相情感障碍患者为研究对象。本研究经医院伦理委员会批准,患者自愿参加试验并签署知情同意书。纳入标准:(1)符合双相情感障碍诊断标准^[5];(2)倍克-拉范森躁狂量表(Bech-Rafaelsdn Mania Rating Scale, BRMS)评分>22分;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他神经系统疾病;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并内分泌疾病;(4)合并其他疾病导致的精神障碍;(5)哺乳期、妊娠期妇女。根据治疗方案将研究对象分为丙戊酸镁治疗组(对照组, n=40)和喹硫平联合丙戊酸镁治疗组(观察组, n=40)。对照组中,男性18例,女性22例;年龄18~64岁, (41.57±11.24)岁;病程6个月~10年,平均(5.33±3.15)年。观察组中,男性15例,女性25例;年龄18~65岁,平均(41.86±11.09)岁;病程6个月~11年,平均(5.40±3.62)年。观察组和对照组性别、年龄、病程等基线资料比较,差异无统计学意义(P>0.05)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 对照组患者口服丙戊酸镁缓释片(湖南省湘中制药有限公司)治疗,每次250 mg, 2次/d,可根据患者的症状表现适当调整药量,不超过750 mg/d;观察组患者在对照组治疗的基础上联合口服富马酸喹硫平片(Astra Zeneca UK Limited)治疗,2次/d,第1、2、3、4天总剂量分别为50 mg、100 mg、200 mg、300 mg;4 d后,300~450 mg/d。两组患者均治疗8周后评估疗效。

1.2.2 观察指标 (1)治疗前、治疗8周后,采用BRMS评分评估患者躁狂程度,分数范围0~44分,分数越高表示患者躁狂程度越严重。(2)参考《双相障碍防治指南》中治疗前后BRMS分差评估治疗效果,疗效指数=(治疗前BRMS总分-治疗后BRMS总分)/治疗前BRMS总分×100%。临床痊愈:疗效指数≥75%;显效:50%≤疗效指数≤74%;有效:25%≤疗效指数≤49%;无效:疗效指数<25%。总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总数×100%。(3)治疗前及治疗8周后,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清BDNF、GDNF、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin 1β, IL-1β)、IL-10水平,ELISA试剂盒购自武汉艾美捷科技有限公司,操作步骤按照说明书要求进行。(4)记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 分析或Fisher精确检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后BRMS评分比较

治疗前,观察组和对照组BRMS评分比较,差异无统计学意义(P>0.05)。治疗8周后,观察组BRMS评分低于对照组(P<0.001)。见表1。

表1 两组治疗前、后BRMS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗8周后
对照组(n=40)	29.60±6.31	13.43±5.81*
观察组(n=40)	29.15±6.78	7.26±4.19*
t值	0.307	5.448
P值	0.759	<0.001

*P<0.05,与治疗前比较。

2.2 两组治疗效果比较

观察组临床总有效率(95.00%)高于对照组(80.00%),差异有统计学意义(P=0.043)。见表2。

表2 两组患者治疗效果比较[n(%)]

组别	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组(n=40)	8(20.00)	14(35.00)	10(25.00)	8(20.00)	32(80.00)
观察组(n=40)	13(32.50)	19(47.50)	6(15.00)	2(5.00)	38(95.00)
χ^2 值					4.114
P值					0.043

2.3 两组治疗前后血清 BDNF、GDNF 水平比较

治疗前,两组血清 BDNF、GDNF 水平没比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 8 周后,两组血清 BDNF、GDNF 水平均高于治疗前,且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前、后血清 BDNF、GDNF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	BDNF($\mu\text{g/L}$)		GDNF(pg/mL)	
	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后
对照组($n=40$)	9.05 \pm 2.57	10.80 \pm 2.82*	385.39 \pm 70.24	483.39 \pm 81.50*
观察组($n=40$)	9.12 \pm 2.73	12.04 \pm 2.62*	379.17 \pm 72.35	538.93 \pm 85.97*
t 值	0.118	2.037	0.390	2.965
P 值	0.906	0.045	0.698	0.004

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

表 4 两组治疗前、治疗 8 周后血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (ng/L)		IL-1 β (pg/L)		IL-10(pg/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
对照组($n=40$)	110.45 \pm 30.09	65.73 \pm 18.91*	95.44 \pm 20.05	70.34 \pm 15.11*	182.30 \pm 45.62	142.18 \pm 30.27*
观察组($n=40$)	113.20 \pm 32.55	52.18 \pm 16.37*	96.38 \pm 22.17	56.70 \pm 13.59*	188.44 \pm 48.18	139.22 \pm 32.18*
t 值	0.392	3.426	0.199	4.245	0.585	0.424
P 值	0.696	0.001	0.843	<0.001	0.560	0.673

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

表 5 两组治疗期间不良反应发生情况比较[n (%)]

组别	嗜睡	便秘	头晕	口干	食欲减退	合计
对照组($n=40$)	5(12.50)	4(10.00)	2(5.00)	2(5.00)	1(2.50)	14(35.00)
观察组($n=40$)	4(10.00)	3(7.50)	4(10.00)	2(5.00)	0	13(32.50)
χ^2 值	0.125	0.157	0.721	0.000	1.013	0.056
P 值	0.723	0.692	0.396	1.000	0.314	0.813

3 讨论

双相情感障碍是一种反复发作的精神疾病,通常在青年时期发病。双相情感障碍躁狂发作患者一般表现为躁狂和抑郁常反复循环或交替出现^[6],常需要住院治疗,其治疗成本较高。在双相情感障碍患者中,10%~20%的患者有过严重的自杀企图,10%~20%的患者自杀^[7]。早期干预策略的实施可能有助于改变疾病的结局,且避免对患者产生潜在的不可逆转伤害。喹硫平是二苯并噻嗪衍生物,为一种非典型抗精神病药物,最初用于治疗精神分裂症。对喹硫平治疗精神分裂症的系统回顾表明,喹硫平在治疗阳性症状和一般精神病理方面与第一代抗精神病药物一样有效,且在心电图异常、锥体外系反应、催乳素水平异常和体重增加方面的副作用较少,喹硫平不仅被批准用于精神分裂症的治疗,而且被加拿大等国家相关指南推荐为双相情感障碍一线治疗^[8]。BRMS 主要用于评估躁狂状态患者的病

2.4 两组治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前,观察组和对照组血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 8 周后,两组血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 水平均低于治疗前($P < 0.05$),且观察组血清 TNF- α 、IL-1 β 低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组治疗期间不良反应发生情况比较

对照组有 14 例(35.00%)发生嗜睡、便秘、头晕、口感及食欲减退等不良反应,观察组有 13 例(32.50%)发生不良反应;两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

情严重程度及疗效,本研究发现治疗 8 周后,观察组 BRMS 评分低于对照组($P < 0.05$),临床总有效率高于对照组,提示在丙戊酸镁缓释片的基础上联合应用喹硫平有利于提高治疗效果。邹旭明等^[9]指出,喹硫平用于治疗双相情感障碍抑郁发作患者的疗效及临床症状改善情况优于丙戊酸镁。庞蓉等^[10]认为,联用喹硫平有利于改善双相情感障碍患者焦虑、抑郁状况以及睡眠质量,与本文研究结果一致。分析原因可能是由于喹硫平提高了大脑皮层的局部水平区域的药物浓度,对 D1 受体持续性激活所引起的氨基丁酸分泌具有抑制作用。此外,研究^[11-12]表明,在心境稳定性药物等方面,喹硫平可有效提高丙戊酸镁的敏感程度,从而促进局部丙戊酸镁对于神经元间质成分或者递质成分相结合,因此在丙戊酸镁缓释片的基础上联合喹硫平可能有利于增强局部药物浓度的渗透效果,降低躁狂程度,提高治疗效果。

BDNF 与 GDNF 在保证海马网络的完整性以及对神经营养再生过程中扮演重要角色^[13],近年来研究^[14-15]发现其水平除了与注意力、学习记忆等认知功能密切相关外,还与情感障碍性精神疾病的发作密切相关。本研究中,治疗 8 周后,观察组血清 BDNF、GDNF 水平高于对照组($P < 0.05$),与肖文焕等^[16]研究结论基本一致。双相情感障碍的生理病程中存在炎症因子的参与,TNF- α 、IL-1 β 作为前炎

症性细胞因子,与双向情感障碍患者躁狂发作密切相关^[17]。本研究中,观察组血清 TNF- α 、IL-1 β 水平低于对照组($P < 0.05$),李嘉等^[18]发现在丙戊酸镁缓释片治的基础上联合应用富马酸喹硫平片治疗双相情感障碍患者4周后,联合组疗效更明显,且炎症因子水平低于单药组,与本研究结果基本一致。头晕、嗜睡、直立性低血压、心悸、口干、食欲不振和便秘等是喹硫平片的主要不良反应,但在本研究中,两组嗜睡、便秘、头晕、口感及食欲减退等发生率之间无统计学差异,提示增服喹硫平并未增加不良反应的发生风险,与李嘉等^[18]研究结论一致。但是,本研究仍存在着不足之处,研究病例样本量受限,且仅对短期疗效进行评价,因此还需要大样本多中心试验对研究结果进行验证。

综上,喹硫平联合丙戊酸镁缓释片可有效提高双相情感障碍躁狂发作患者治疗效果,改善血清 BDNF、GDNF 及炎症因子水平,且未增加不良反应的发生风险。

参考文献

[1] Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Depression and Mania in Bipolar Disorder[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2017, 15(3):353-358.
[2] 兰寒菊, 苏文生, 蓝军. 丙戊酸镁治疗双相情感障碍对患者血清总胆红素、白蛋白、炎症因子水平和生活质量的影响[J]. *中国医药导报*, 2019, (11):112-115.
[3] 周茜, 王艳, 兰坚. 奥氮平片与富马酸喹硫平片分别联合盐酸度洛西汀肠溶胶囊治疗青少年抑郁症的临床疗效观察[J]. *成都医学院学报*, 2018, 13(4):445-448.
[4] 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、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.
[5] 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):184-188.
[6] Harrison PJ, Geddes JR, Tunbridge EM. The Emerging Neurobiology

of Bipolar Disorder[J]. *Trends Neurosci*, 2018, 41(1):18-30.
[7] Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton N, et al. Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 25(8):827-838.
[8] Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder[J]. *Bipolar Disord*, 2018, 20(2):97-170.
[9] 邹旭明, 田博, 李作佳, 等. 喹硫平与丙戊酸镁缓释片治疗双相障碍抑郁发作的对照研究[J]. *国际精神病学杂志*, 2018, 45(2):282-284, 301.
[10] 庞蓉, 潘梅. 喹硫平联合丙戊酸镁治疗双相情感障碍对患者生活质量的影响情况研究[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2019, 16(4):115-117.
[11] 潘洪润, 李长远, 史玉清, 等. 喹硫平联合丙戊酸镁治疗双向情感障碍的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(3):61-63.
[12] 吴科斌, 王东明, 苏建伟. 喹硫平联合丙戊酸镁治疗双相情感障碍的效果分析[J]. *中外医学研究*, 2018, 16(20):32-33.
[13] Popova NK, Ilchibaeva TV, Naumenko VS. Neurotrophic Factors (BDNF and GDNF) and the Serotonergic System of the Brain[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2017, 82(3):308-317.
[14] Boulle F, Massart R, Stragier E, et al. Hippocampal and behavioral dysfunctions in a mouse model of environmental stress: normalization by agomelatine[J]. *Transl Psychiatry*, 2014, 4(11):e485.
[15] Tunçel ÖK, Sarisoy G, Çetin E, et al. Neurotrophic factors in bipolar disorders patients with manic episode[J]. *Turk J Med Sci*, 2020, 50(4):985-993.
[16] 肖文焕, 陈宽玉, 唐小伟, 等. 首发精神分裂症患者治疗前后血清 BDNF 和 GDNF 水平的变化[J]. *皖南医学院学报*, 2016, 35(5):464-466.
[17] 黄桥生, 蔡楚兰, 徐止浩, 等. 精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症因子的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(1):166-169.
[18] 李嘉, 李强, 魏伟青, 等. 喹硫平应用于双相情感障碍的临床效果及其安全性[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(15):2272-2275.
(收稿日期:2020-09-28 修回日期:2020-10-27)