

奥氮平联合丙戊酸钠在治疗双相情感障碍 中血药浓度与疗效的研究分析

尹杰, 薛彩霞*, 韦丽丽

(江苏省淮安市第三人民医院药学部, 江苏 淮安 223001)

[摘要] 目的 本研究旨在探讨奥氮平与丙戊酸钠联合治疗双相情感障碍患者的血药浓度与疗效之间的关系。方法 将2020年7月—2023年1月收治的100例双相情感障碍患者纳入研究对象,奥氮平组33例,丙戊酸钠组33例,奥氮平与丙戊酸钠联合组34例。3组均接受相应治疗7个周期。治疗后,检测各组患者的血药浓度,采用精神行为症状评估量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评估行为症状改善情况,采用躁狂症状量表(Bipolar Rating Scale for Mania, BRMS)和汉密尔顿抑郁症状量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)评估治疗效果,并绘制药物量效曲线衡量奥氮平与丙戊酸钠的治疗效果。结果 研究结果显示,联合组在治疗15 d和30 d后,奥氮平的剂量分别为 (5.03 ± 0.21) mg/d和 (5.12 ± 0.26) mg/d,丙戊酸钠的血药浓度分别为 (593.02 ± 20.28) μ g/L和 (612.98 ± 21.27) μ g/L。相较于治疗前,奥氮平的血药浓度经过30 d的治疗有显著增加,从 (27.58 ± 1.36) μ g/L至 (29.53 ± 1.59) μ g/L。而丙戊酸钠的血药浓度变化更为显著,从 (53.39 ± 5.53) μ g/L上升至 (84.96 ± 6.59) μ g/L,差异均有统计学意义($P < 0.05$);奥氮平与丙戊酸钠联合组在改善精神行为症状和疗效改善方面均显著优于单独应用奥氮平组或丙戊酸钠组($P < 0.05$)。结论 奥氮平与丙戊酸钠联合治疗能有效调整双相情感障碍患者的血药浓度,并提高治疗疗效,为临床治疗双相情感障碍提供了新的治疗策略。

[关键词] 双相情感障碍;奥氮平;丙戊酸 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.05.020

[中图分类号] R749.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)05-0617-05

Study and analysis of plasma concentration and therapeutic efficacy of olanzapine combined with sodium valproate in the treatment of bipolar disorder

YIN Jie, XUE Cai-xia*, WEI Li-li

(Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Huai'an City, Jiangsu Province, Huai'an 223001, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between plasma concentration and therapeutic efficacy of olanzapine combined with sodium valproate in patients with bipolar disorder. **Methods** A total of 100 patients with bipolar disorder were included in the study from Jul. 2020 to Jan. 2023 and divided into three groups: the olanzapine group ($n = 33$), the sodium valproate group ($n = 33$), the combination of olanzapine and sodium valproate group (combination group) ($n = 34$). All three groups received corresponding treatment for seven cycles. After treatment, the plasma concentration in each group was measured, and the improvement of symptoms was evaluated using Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale (BRMS) and Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) were used to evaluate the therapeutic efficacy, and a dose-response curve was drawn to measure

[收稿日期]2023-12-15

[基金项目]江苏省自然科学基金项目(BK20200274)

[作者简介]尹杰(1982-),男,江苏淮安人,江苏省淮安市第三

人民医院主管药师,理学学士,从事药学研究。

* 通信作者。E-mail:624045117@qq.com

the therapeutic efficacy of olanzapine and sodium valproate. **Results** The research results showed that for the combination group, the doses of olanzapine were (5.03 ± 0.21) mg/d and (5.12 ± 0.26) mg/d respectively at 15 and 30 d after treatment, and the plasma concentrations of sodium valproate were (593.02 ± 20.28) $\mu\text{g/L}$ and (612.98 ± 21.27) $\mu\text{g/L}$, respectively. Compared with those before treatment, the blood concentration of olanzapine significantly increased at 30 d after treatment, from (27.58 ± 1.36) $\mu\text{g/L}$ to (29.53 ± 1.59) $\mu\text{g/L}$, and the blood concentration of sodium valproate showed a more significant change, increasing from (53.39 ± 5.53) $\mu\text{g/L}$ to (84.96 ± 6.59) $\mu\text{g/L}$, suggesting significant differences ($P < 0.05$). The combination group of olanzapine and sodium valproate showed significant improvement in both psychiatric and behavioral symptoms and efficacy compared with the olanzapine group or the sodium valproate group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination therapy of olanzapine and sodium valproate can effectively adjust the plasma concentration of patients with bipolar disorder and improve therapeutic efficacy, providing a new treatment strategy for clinical treatment of bipolar disorder.

[Key words] bipolar disorder; olanzapine; valproic acid

双相情感障碍(bipolar disorder, BD)是一种严重的情感障碍,表现为情绪高涨和低落的交替,影响患者的日常生活、社会功能和生活质量^[1-2]。疾病的复发性和长期病程使得对其有效管理至关重要。尽管目前有许多药物可用于治疗 BD,但疗效往往受多种因素影响,其中血药浓度是关键的影响因子之一。奥氮平作为一种非典型抗精神病药,已被广泛应用于双向情感障碍的治疗,特别是在控制情感高涨的症状方面^[3-4]。丙戊酸钠则作为一种经典的心境稳定剂,对于 BD 的抑郁和狂症阶段均有较好的疗效^[5-6]。一系列临床试验和研究报告指出,联合使用不同药物机制的药物可以提高治疗 BD 的整体效果。抗精神病药物与心境稳定剂的联合使用比单独使用任一种药物更能有效控制情感高涨和低落的症状。联合用药还有助于更好地管理药物的不良反应。通过联合使用作用机制不同的药物,可以在不增加不良反应的情况下,提高治疗效果。血药浓度作为评估药物治疗效果和安全性的重要指标,在临床实践中有着广泛的应用。合适的血药浓度不仅可以确保药物效果的最大化,还可以减少不良反应的发生^[7]。因此,研究奥氮平与丙戊酸钠在治疗 BD 时的血药浓度与疗效的关系,具有重要的临床意义。本研究旨在深入探讨奥氮平与丙戊酸钠联合应用于 BD 患者时,其血药浓度与治疗疗效的关系,为临床治疗提供更加精确的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入了 2020 年 7 月—2023 年 1 月收治的 BD 患者 100 例作为研究对象。所有患者随机分组,分为 3 组:奥氮平组 33 例,丙戊酸钠

组 33 例,奥氮平与丙戊酸钠联合组 34 例。这些患者年龄范围在 18~44 岁之间。3 组年龄平均值分别为:奥氮平组 (27.65 ± 5.53) 岁,丙戊酸钠组 (27.92 ± 5.78) 岁,联合组 (28.05 ± 6.12) 岁。3 组病程在 6 个月~10 年,奥氮平组的平均病程为 (3.7 ± 2.9) 年;丙戊酸钠组的平均病程为 (4.1 ± 2.5) 年;联合组的平均病程为 (4.3 ± 2.6) 年。3 组年龄、病程的分布上差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

本研究经江苏省淮安市第三人民医院医学伦理委员会批准。所有患者或其家属均已知情并签署知情同意书。

1.2 纳入标准和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合 DSM-5(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition)^[8]对 BD 的诊断标准;②患者符合 BD I 型,经历至少一次躁狂发作,可能伴有或不伴有抑郁发作,躁狂发作是此类型的主要特征;③年龄 18~65 岁,男女不限;④病程在 6 个月以上;⑤在入组前未接受过其他心境稳定剂或抗精神病药物的治疗,或已停用其他相关药物至少 2 周;⑥未合并其他严重的神经精神障碍或身体疾病;⑦能够遵循治疗方案,并愿意参与本研究;⑧患者或其法定监护人签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①孕妇或哺乳期妇女;②有严重的肾脏、肝脏、心脏或其他器官功能损害的患者;③过去有奥氮平、丙戊酸钠或其他相关药物的严重不良反应或过敏史;④合并其他严重的神经精神疾病,如精神分裂症、严重的焦虑障碍、物质依赖等;⑤近 3 个月内有自杀企图或有明显的自杀倾向;⑥无法进行有效的沟通或合作完成治疗及随访的患者;⑦

在其他临床试验中接受治疗或在过去3个月内参与过其他临床试验。

1.3 方法

1.3.1 奥氮平组 接受奥氮平治疗。奥氮平的剂量为2次/d, 5 mg/次, 采用口服的方式。持续服用一个周期(约4周), 总共7个周期。若在治疗期间有不良反应, 剂量应调整, 必要时应停止使用。

1.3.2 丙戊酸钠组 接受丙戊酸钠治疗。丙戊酸钠的剂量为1次/d, 250 mg/次, 采用口服的方式。开始剂量可为250 mg/d, 随后根据患者的反应和血药浓度进行调整。同样, 疗程为一个周期约4周, 总共7个周期。若在治疗期间出现肝功能异常或其他不良反应, 需调整剂量或停药。

1.3.3 奥氮平与丙戊酸钠联合组 同时接受奥氮平和丙戊酸钠的治疗。奥氮平的剂量和用法与奥氮平组相同, 丙戊酸钠的剂量和用法与丙戊酸钠组相同。两种药物可以在同一天使用, 但建议奥氮平在餐后使用, 丙戊酸钠在餐前使用。在联合治疗期间, 应密切监测患者的肝功能和血药浓度, 及时调整剂量。

在治疗期间, 定期检查肝功能、肾功能和血常规。患者应避免饮酒, 以减少药物对肝脏的潜在毒性。如果患者出现恶心、呕吐、头晕、乏力等不良反应, 应及时与医生联系。避免在治疗期间使用其他对肝脏有潜在毒性的药物或物质。对于计划怀孕的女性, 在治疗期间和治疗后至少3个月内应使用有效的避孕方法。

1.4 观察指标 ①药物血浓度检测: 利用药物血浓

度检测来评估患者体内的奥氮平和丙戊酸钠浓度。采用液相色谱/质谱联用法检测药物的血浓度。②药物使用剂量记录: 记录患者的奥氮平和丙戊酸钠的日常使用剂量, 以及任何剂量的调整。③精神行为症状评估量表: 使用相关的评分量表, 阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)^[9]评估患者的敌对猜疑、激越性、思维障碍和缺乏活力等症状的改善情况, 以此评估疗效。④采用躁狂症状的量表(Bech-Rafaelsen Mania Scale, BRMS)^[10]评估患者躁狂症状, 盖了患者的情绪、思维、动机和行为等方面。评分范围为0~44分, 分数越高, 表示狂躁症状越重。⑤采用抑郁症状的量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)^[11]评估患者抑郁症状, 包括情绪、睡眠、食欲和精神运动障碍等方面。评分范围为0~50分, 分数越高, 表示抑郁症状越重。

1.5 统计学方法 应用SPSS 26.0统计软件处理数据。计量资料采用单因素方差分析、SNK-*q*检验和配对*t*检验。计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 联合组治疗后药物使用剂量及血药浓度比较 治疗30 d后, 联合组的奥氮平和丙戊酸钠血药浓度都有所增加, 尤其是丙戊酸钠的血药浓度在治疗30 d后显著增加, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 奥氮平的血药浓度增加, 与治疗15 d相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 联合组治疗15 d、30 d后药物使用剂量及血药浓度比较

Table 1 Comparison of drug dosage and plasma concentration in the combination group at 15 and 30 d after treatment

($n = 34, \bar{x} \pm s$)

时间	奥氮平		丙戊酸钠	
	剂量(mg/d)	血药浓度($\mu\text{g/L}$)	剂量(mg/d)	血药浓度($\mu\text{g/L}$)
治疗15 d	5.03 \pm 0.21	27.58 \pm 1.36	593.02 \pm 20.28	53.39 \pm 5.53
治疗30 d	5.12 \pm 0.26	29.53 \pm 1.59	612.98 \pm 21.27	84.96 \pm 6.59
<i>t</i> 值	1.570	5.434	3.960	21.397
<i>P</i> 值	0.121	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 3组精神行为症状改善情况 与干预前相比, 3组4种症状评分均降低, 联合组在4种症状上都比奥氮平组和丙戊酸钠组有更好的改善, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 3组治疗效果比较 与干预前相比, 3组的BRMS和HAMD评分都有所降低, 联合组在BRMS和HAMD评分上都有最显著的降低, 明显

低于其他2组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 奥氮平与丙戊酸钠治疗BD的药物量效情况 当奥氮平的浓度达到28.695 $\mu\text{g/L}$ 时, 为最大疗效一半的药物浓度(EC₅₀值); 丙戊酸钠浓度到69.122 $\mu\text{g/L}$ 时, 达到EC₅₀值。见图1。

表2 3组精神行为症状改善情况比较

Table 2 Comparison of improvement in psychiatric and behavioral symptoms among three groups

组别	例数	敌对猜疑		激越性		思维障碍		缺乏活力	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
奥氮平组	33	12.60±1.88	9.34±0.76 *	8.63±2.86	6.24±2.79 *	15.57±1.94	12.17±0.73 *	12.25±1.05	10.15±1.78 *
丙戊酸钠组	33	12.65±1.97	7.77±0.82 *	8.68±2.93	5.73±2.49 *	15.60±1.98	10.22±0.94 *	12.98±0.96	9.60±0.91 *
联合组	34	12.63±1.92	4.36±0.37 * #△	8.66±2.88	3.34±1.22 * #△	15.34±1.93	7.22±0.23 * #△	12.68±0.98	7.28±0.47 * #△
F 值		0.005	474.530	0.002	15.751	0.179	429.951	4.468	56.007
P 值		0.994	<0.001	0.997	<0.001	0.836	<0.001	0.014	<0.001

* P 值<0.05 与干预前比较(配对 t 检验) # P 值<0.05 与奥氮平组比较 △ P 值<0.05 与丙戊酸钠组比较(SNK-q 检验)

表3 3组干预前后 BRMS 与 HAMD 评分对比

Table 3 Comparison of BRMS and HAMD scores among three groups before and after intervention

组别	例数	BRMS 评分		HAMD 评分	
		干预前	干预后	干预前	干预后
奥氮平组	33	27.83±2.58	23.44±2.42 *	27.45±0.40	19.55±0.28 *
丙戊酸钠组	33	28.03±2.77	21.91±2.05 *	27.54±0.52	16.73±0.19 *
联合组	34	28.05±2.68	14.37±1.79 * #△	27.49±0.44	12.81±0.04 * #△
F 值		0.068	179.925	0.323	10030.8
P 值		0.933	<0.001	0.724	<0.001

* P 值<0.05 与干预前比较(配对 t 检验) # P 值<0.05 与奥氮平组比较 △ P 值<0.05 与丙戊酸钠组比较(SNK-q 检验)

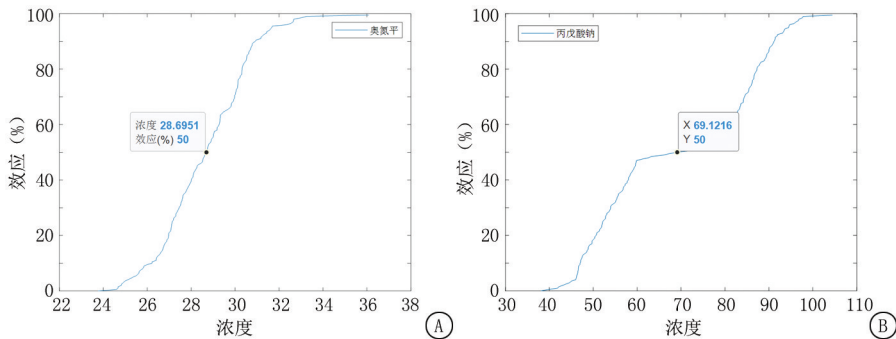


图1 奥氮平与丙戊酸钠治疗 BD 的药物量效曲线

A.奥氮平;B.丙戊酸钠

Figure 1 Dose-response curves of olanzapine and sodium valproate in the treatment of bipolar disorder

3 讨论

BD 是一种情感障碍,主要表现为情感高涨(狂躁或轻躁发作)与抑郁发作之间的交替^[12-13]。病理生理机制还不完全明确,但涉及神经递质失衡、遗传、环境因素和脑结构异常等因素^[14],需要对其进行深入研究以找到最佳治疗方法。奥氮平是一种常用的抗精神病药物,主要用于治疗精神分裂症和狂躁发作^[15]。其作用机制与多巴胺、5-羟色胺等神经递质受体的拮抗有关。丙戊酸钠则是一种抗癫痫药物,也被用于治疗 BD,尤其是狂躁发作。其作用机制可能与神经保护和神经递质平衡调节有关^[16]。

本研究结果显示,从药物血浓度的角度看,联合使用奥氮平和丙戊酸钠钠可以有效提高丙戊酸钠的血浓度。虽然奥氮平的血浓度增加不明显,但联合应用可能有助于增强丙戊酸钠的疗效,说明奥氮平

与丙戊酸钠的联合使用在控制 BD 症状上,效果显著优于单独使用任一药物,特别是思维障碍和缺乏活力。赵哲婷等^[17]研究也发现,奥氮平与丙戊酸钠联合应用,可以更有效地减少情感发作的频率和持续时间,提高生活质量。郑芸等^[18]探讨了定坤丹对氨磺必利、奥氮平引发闭经的精神分裂患者的治疗效果,结果显示阿立哌唑联合定坤丹对闭经精神分裂患者有更好的治疗效果,安全且有效。此外,李烜等^[19]研究指出,联合应用这两种药物,可以提高患者认知功能。在 BRMS 和 HAMD 评分上,联合组表现出色,得分显著低于其他 2 组,这进一步证实了联合治疗的效果。但值得注意的是,奥氮平与丙戊酸钠联合使用可能增加了某些不良反应的风险,如肝功能损害、消化系统不适等。因此,在应用这种联合治疗策略时,需要密切监测患者的生理指标和药物浓度,根据患者的情况调整治疗方案^[20]。另外,