

奥氮平联合锂盐治疗对青少年双相情感障碍患者情绪状态、躁狂水平和BDNF水平的影响

夏王斌 沙建敏 陈光东 黄春海

双相情感障碍(bipolar disorder, BD)是一种常见的精神疾病,多发于青少年,常表现为躁狂及抑郁交替发作^[1]。目前,临床常采用碳酸锂治疗BD躁狂发作,通过降低机体去甲肾上腺素的表达水平,从而降低神经系统的兴奋性^[2]。但有研究表明,单独采用锂剂治疗对于青少年BD的疗效并不显著^[3],大多需要与非典型抗精神病药物连用。奥氮平作为非典型抗精神病药物的一种,能够拮抗多巴胺及5-羟色胺的功能,减少机体兴奋性神经递质表达^[4]。本研究主要探讨奥氮平联合锂盐治疗对青少年BD患者情绪状态、躁狂水平和脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取温州市第七人民医院2021年1月至2021年10月期间收治的90例BD患者为研究对象。纳入标准为:①符合BD诊断标准^[5];②首次发生躁狂;③未服用过精神疾病药物;④年龄<18岁;⑤对治疗涉及药物成分无过敏;⑥患者及监护人知情同意参与研究。排除标准为:①合并先天性疾病、凝血功能障碍;②存在精神疾病史。本研究已通过本院伦理委员会审批。将研究对象根据不同治疗方法分为对照组和观察组,各45例。对照组男性23例、女性22例;年龄11~17岁,平均(14.67±1.13)岁,体重指数(21.62±3.82)kg/m²;双相I型障碍19例、双相II型障碍26例;病程5~10个月,平均(7.21±1.36)个月。观察组男性22例、女性

23例;年龄12~18岁,平均(14.67±1.11)岁;体重指数(21.62±3.47)kg/m²;双相I型障碍20例、双相II型障碍25例;病程5~9个月,平均(7.46±1.25)个月。两组患者年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法

1.2.1 对照组 对照组患者给予口服碳酸锂片(由北京优华药业有限公司生产)治疗,首次用量0.5 mg/d,每天1次,随后逐渐将用药用量增加至1.5 g/d,每天1次,持续治疗8周。

1.2.2 观察组 观察组患者在对照组治疗的基础上联合口服奥氮平片(由江苏豪森药业股份有限公司生产),首次用量为5 mg/d,每天1次,随后逐渐将用药用量增加至20 mg/d,每天1次,持续治疗8周。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗有效率 治疗8周后采用Young躁狂量表^[6](Young mania rating scale, YMRS)评分下降程度评估治疗有效率,满分52分,得分越高表明躁狂程度越严重。显效:YMRS评分降低>50%;有效:YMRS评分降低25%~50%;无效:YMRS评分降低<25%。治疗有效率为显效及有效患者之和占总人数比例。

1.3.2 疾病严重程度评分 治疗前及治疗8周后,采用临床总体印象疾病严重度量表-双相障碍版^[7](clinical global impression-BP, CGI-s-BP)对病情严重程度进行评估,总分0~7分,分数越高则越严重。

1.3.3 血清学指标 治疗前及治疗8周后,采用酶联免疫吸附试验检测血清5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)、BDNF、泌乳素(prolactin, PRL)水平。

1.3.4 不良反应发生情况 记录治疗8周后不良反应(胃肠道不适、头晕头痛、肾功能异常等)的发生情况。

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.008.021

基金项目:温州市科研项目(Y2020444)

作者单位:352000 浙江温州,温州市第七人民医院心境障碍科(夏王斌、沙建敏),老年科(陈光东),重症精神科(黄春海)

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行数据分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,采用*t*检验;计数资料用例(%)描述,组间行 χ^2 检验。设*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗有效率比较见表1

表1 两组治疗有效率比较/例(%)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	治疗有效率
观察组	45	28(62.22)	12(26.67)	5(11.11)	40(88.89)*
对照组	45	18(40.00)	14(31.11)	13(28.89)	32(71.11)

注:*:与对照组比较,*P*<0.05。

由表1可见,治疗8周后,观察组治疗有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.63, P<0.05$)。

2.2 两组YMRS及CGI-s-BP评分比较见表2

由表2可见,入院当日,两组YMRS、CGI-s-BP

评分比较,差异均无统计学意义(*t*分别=0.89、0.65, *P*均>0.05);治疗8周后,两组YMRS、CGI-s-BP评分均明显低于入院当日(*t*分别=6.87、6.33; 4.57、5.63, *P*均<0.05),且观察组YMRS、CGI-s-BP评分明显低于同期对照组,差异均有统计学意义(*t*分别=8.02、2.99, *P*均<0.05)。

表2 两组YMRS及CGI-s-BP评分比较/分

组别		YMRS	CGI-s-BP
观察组	入院当日	28.72±5.46	5.82±1.44
	治疗8周后	10.81±2.78*#	4.23±1.02*#
对照组	入院当日	28.03±5.36	5.84±1.62
	治疗8周后	16.48±3.84*	5.03±1.47*

注:*:与组内入院当日比较,*P*<0.05;#:与对照组治疗8周后比较,*P*<0.05。

2.3 两组血清学指标水平比较见表3

表3 两组血清学指标水平比较

组别		PRL/mU/L	5-HT/mHz	DA/ng/mL	BDNF/ng/mL
观察组	入院当日	723.48±184.32	12.28±1.65	249.05±73.65	19.24±3.74
	治疗8周后	597.28±136.75*#	8.48±1.72*#	178.49±68.13*#	13.14±2.06*#
对照组	入院当日	721.23±193.02	12.46±1.54	248.14±71.06	19.28±3.68
	治疗8周后	684.48±143.06*	10.03±1.98*	213.64±69.21*	15.08±3.47*

注:*:与组内入院当日比较,*P*<0.05;#:与对照组治疗8周后比较,*P*<0.05。

由表3可见,入院当日,两组血清5-HT、DA、BDNF、PRL水平比较,差异无统计学意义(*t*分别=0.53、0.61、0.49、0.58, *P*均>0.05);治疗8周后,两组血清5-HT、DA、BDNF、PRL水平低于入院当日(*t*分别=

5.20、10.70、4.72、7.16; 5.32、6.71、5.99、6.18, *P*均<0.05),且观察组血清5-HT、DA、BDNF水平低于同期对照组(*t*分别=3.96、2.43、3.22, *P*均<0.05)。

2.4 两组不良反应发生情况比较见表4

表4 两组不良反应发生情况比较/例(%)

组别	<i>n</i>	胃肠道不适	肾功能异常	头晕头痛	乏力	不良反应发生率
观察组	45	0	2(4.44)	1(2.22)	1(2.22)	4(8.89)*
对照组	45	2(4.44)	2(4.44)	3(6.67)	3(6.67)	10(22.22)

注:*:与对照组比较,*P*<0.05。

由表4可见,治疗8周后,观察组不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.33, P<0.05$)。

3 讨论

BD是常见的一种心境障碍,好发于青少年儿童期,BD发病机制复杂,目前尚未有明确定论。BD患者发病时常表现为抑郁和躁狂两种症状交替出现,且反复发作,严重时会对自身及他人产生攻击性,且对于患者的认知功能也造成影响,若不及时给予干预,会导致精神残疾,不但影响患者自身的生活

质量,也给社会和家庭带来负担^[8]。目前有研究认为BD患者躁狂发作时常与机体内DA、去甲肾上腺素等兴奋性递质表达水平增高有关^[9]。碳酸锂是一种典型抗精神病药物,同时也是一种心境稳定剂,其作用机制在于能够促进神经突触摄取去甲肾上腺素,抑制已合成的去甲肾上腺素向外释放,并加速神经元内去甲肾上腺素的降解^[10]。使用碳酸锂能有效降低患者机体内血清去甲肾上腺素的水平,间接调节机体内而茶酚胺的表达水平,起到稳定心境的镇静作用,对于改善BD患者狂躁症状效果良好。

然而研究显示单独使用碳酸锂并不能获得良好的效果^[11],并且需要漫长的治疗周期,有研究表明锂剂联合非典型药物治疗可以取得更好的效果^[12]。奥氮平作为非典型抗精神病类药物,不但能够拮抗组胺H1受体、肾上腺素受体,而且能够阻滞脑内信号传导通路,对于治疗成人BD有良好的效果^[13]。

本研究结果显示:治疗8周后观察组患者YMRS、CGI-s-BP评分、血清5-HT、DA、BDNF、PRL水平均低于对照组。说明奥氮平联合锂盐治疗能够有效稳定患者情绪,降低机体内血清兴奋性神经递质的表达水平,改善患者神经功能,减轻疾病严重程度。分析其原因:碳酸锂可以抑制糖原生成酶的产生,阻断脑组织摄取异常能量的过程,从而抑制脑组织的异常兴奋的产生,同时,碳酸锂还可以维持机体血清素及钙含量的稳定,调控细胞内钠离子的浓度及转运状态,合理控制神经细胞兴奋性,降低多巴胺的功能水平,从而维持心境稳定。奥氮平能够通过抑制已合成的兴奋性神经递质的释放,促进突触前膜抓取以释放的神经递质,特异性结合多巴胺受体、胆碱能受体,有效地阻滞神经突触兴奋性信号的传导过程,从而减轻机体的神经兴奋状态,有效缓解躁狂症状。奥氮平联合碳酸锂能更有效地降低神经脑组织异常兴奋的产生及传导,降低兴奋性神经递质的表达水平,减少躁狂症状的产生,提高治疗效果。

本次研究结果还显示治疗8周后观察组治疗有效率高于对照组($P<0.05$)。可能因为奥氮平联合锂盐治疗能提升脑组织对于糖类等代谢能量的利用率,确保脑组织的充分功能,更有效地抵抗机体异常躁狂症状。并且奥氮平及锂盐都可以抑制兴奋性递质的释放,切断传导通路,二者结合使用能更快起效,提升治疗有效率^[14]。本研究显示奥氮平联合锂盐治疗的不良反应发生率低于单独使用锂盐治疗,可能因为BD躁狂发作时会产生攻击行为,抑郁发作时会产生自伤行为,都容易对患者健康状态产生危害,还会降低青少年认知功能,影响后续生长发育,奥氮平联合锂盐治疗能够增强治疗效果,减少疾病对精神、肌肉及心血管等方面产生的危害,增强青少年的机体免疫力,调整情绪稳定状态,从而有效降低并发症发生率。然而本研究仍存在不足,如样本量偏少、未进行远期随访等,后续仍有待扩大样本量进行前瞻性研究。

参考文献

- 1 Calabrese JR, Durgam S, Satlin A, et al. Efficacy and safety of lumateperone for major depressive episodes associated with bipolar I or bipolar II disorder: A phase 3 randomized placebo-controlled trial[J]. *Am J Psychiat*, 2021, 178(12):1098-1106.
- 2 Robledo-Rengifo P, Palacio-Ortiz JD, García VJ, et al. Is structural connectivity different in child and adolescent relatives of patients with bipolar disorder? A narrative review according to studies with DTI[J]. *Rev Bras Psiquiatr*, 2021, 30(4):734-745.
- 3 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.
- 4 刘世昌, 贾靖, 蔡艳敏, 等. 2016-2021年山东省奥氮平致不良反应分析[J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(1):168-173.
- 5 张莉, 李月娥, 李霞, 等. 淀粉样前体蛋白基因多态性与汉族儿童青少年双相情感障碍的关联研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2020, 29(6):517-522.
- 6 杨蕾, 王中刚, 张云, 等. 双相障碍患者自杀相关因素分析[J]. *国际精神病学杂志*, 2020, 47(6):1148-1152.
- 7 于海婷, 周福春, 薄奇静, 等. 双相情感障碍、抑郁障碍认知功能相关因素分析[J]. *中国医刊*, 2020, 55(8):917-919.
- 8 杨晓妍, 陈莹, 余静. 生活沟通情境与留白绘画填充双联训练模式对双相情感障碍患者的影响分析[J]. *全科医学临床与教育*, 2023, 21(7):671-672.
- 9 涂献珠, 戴伯坚, 陈亮, 等. 连贯性护理健康教育在双相情感障碍患者中的应用[J]. *全科医学临床与教育*, 2023, 21(3):287-288.
- 10 邵国艳, 潘会敏, 齐战影. 齐拉西酮合并碳酸锂治疗双相情感障碍躁狂发作的疗效及安全性[J]. *国际精神病学杂志*, 2021, 48(1):42-44, 54.
- 11 廖飞文, 曾德志, 祝峰. 奥氮平联合艾司西酞普兰治疗抑郁症的疗效观察[J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16(7):430-431.
- 12 何潇, 郎小娥. 低剂量奥氮平联合低剂量舍曲林治疗首发精神分裂症的临床疗效[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(24):4276-4279.
- 13 王小军, 张群. 奥氮平与氯丙嗪对慢性精神分裂症患者近期疗效及认知功能的对比分析[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(7):1110-1112.
- 14 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.

(收稿日期 2023-12-09)

(本文编辑 葛芳君)