

阿立哌唑联合奥氮平对双相情感障碍躁狂发作患者认知功能及炎症因子水平的影响

徐顺猷 夏王斌 金辉

[摘要] **目的** 探讨阿立哌唑片联合奥氮平片对双相情感障碍躁狂发作患者认知功能及血清白细胞介素(IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-10)水平的影响。**方法** 选取104例双相情感障碍躁狂发作患者,根据随机数字表法分为观察组和对照组,各52例。对照组给予阿立哌唑片治疗,观察组在对照组基础上联合应用奥氮平片。比较两组贝克-拉范森躁狂量表(BRMS)、生活质量健康状况调查简表(SF-36)、临床疗效、认知功能评分以及血清炎症因子水平。**结果** 治疗后观察组BRMS得分明显低于对照组,SF-36得分明显高于对照组(t 分别=-3.02、3.18, P 均<0.05);观察组临床总有效率高于对照组($\chi^2=5.28$, P <0.05);治疗后观察组持续应答数、持续错误数、错误应答数低于对照组,完成分类数高于对照组(t 分别=-4.10、-3.50、-2.67、7.39, P 均<0.05);治疗后观察组血清IL-1 β 、TNF- α 水平均明显低于对照组,IL-10水平明显高于对照组(t 分别=-3.14、-2.96、2.76, P 均<0.05)。**结论** 双相情感障碍躁狂发作患者采用阿立哌唑联合奥氮平治疗,疗效确切,可有效改善其血清炎症因子水平以及认知功能,进一步提高患者生活质量。

[关键词] 阿立哌唑片; 奥氮平片; 双相情感障碍; 躁狂; 认知功能; 白细胞介素1 β ; 肿瘤坏死因子 α ; 白细胞介素10

Effect of aripiprazole tablets combined with olanzapine tablets on cognitive function and serum inflammatory factors in patients with bipolar disorder XU Shun Yao, XIA Wangbin, JIN Hui. Department of Psychiatry, The Seventh People's Hospital of Wenzhou City, Wenzhou 325000, China.

[Abstract] **Objective** To explore the effect of aripiprazole tablets combined with olanzapine tablets on the cognitive function and serum interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-10 (IL-10) levels in patients with manic episodes of bipolar disorder. **Methods** One hundred and four patients with bipolar disorder were divided into observation group and control group according to the random number table, with 52 cases each. The control group was treated with aripiprazole tablets, and the observation group received combined olanzapine tablets additionally. The scores of BRMS and SF-36, clinical efficacy, cognitive function scores, and serum inflammatory factor levels between two groups were compared. **Results** After treatment, the BRMS score of the observation group was significantly lower than the control group, the SF-36 score was significantly higher than the control group ($t=-3.02$, 3.18, $P<0.05$). The total clinical efficiency of the observation group was higher than that of the control group ($\chi^2=5.28$, $P<0.05$). After treatment, the numbers of sustained response, persistent error, and error response in the observation group were less than those in the control group, while the number of completed categories was more than the control group ($t=-4.10$, -3.50, -2.67, 7.39, $P<0.05$). The IL-1 β , TNF- α levels in the observation group were significantly lower than those in the control group, but the IL-10 level was significantly higher than that in the control group after treatment ($t=-3.14$, -2.96, 2.76, $P<0.05$). **Conclusion** The therapeutic effect of aripiprazole tablets and olanzapine tablets in patients with bipolar disorder and manic attacks is exact, which can effectively improve their serum inflammatory factors level and cognitive function, and improve the quality of life of patients in further.

[Key words] aripiprazole tablets; olanzapine tablets; bipolar disorder; mania; cognitive function; interleukin-1 β ; tumor necrosis factor- α ; interleukin-10

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.007.006

作者单位: 325000 浙江温州, 温州市第七人民医院精神科

双相情感障碍是一种即有躁狂发作又有抑郁发作的精神心理疾病,且患者多伴有一定的认知障碍,躁狂发作时主要临床表现为情感高涨、易激怒、兴趣与活动增加等,严重时可能还会出现妄想、幻觉等精神症状,甚至危及生命^[1]。相关报道显示,双相情感障碍躁狂发作在我国的年发病率约为5%,因此,寻找一种能有效治疗双相情感障碍及躁狂发作的方法是临床上亟需解决的重点^[2]。阿立哌唑是第二代抗精神病药,新型抗精神病药物的一种,具有抗躁狂、治疗双相障碍的作用^[3]。奥氮平是一种非典型抗精神病的药物,可用于治疗中重度躁狂发作、预防双相情感障碍的复发^[4]。基于此,本次研究将两种药物联合治疗双相情感障碍躁狂发作患者,取得了较满意的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本次研究经医院伦理委员会批准。选取温州市第七人民医院精神科2020年6月至2021年3月期间收治的104例双相情感障碍躁狂发作患者作为研究对象,其中男性57例、女性47例,病程6个月~11年,平均(6.24±2.53)年;文化程度:小学58例、初中35例、高中11例。纳入标准为:①符合双相情感障碍诊断标准^[5];②贝克-拉范森躁狂量表(Bech-Rafaelsen mania rating scale, BRMS)评分^[6]≥22分;③临床资料完整;④患者及家属均签署知情同意书。并剔除:①合并其他神经系统疾病以及恶性肿瘤者;②对本次研究采用药物过敏者;③哺乳期或妊娠期妇女;④合并严重心、肝肾功能不全以及甲状腺、造血系统功能障碍患者;⑤入组前一年内有其他精神类药物治疗史患者。根据随机数字表法将双相情感障碍躁狂发作患者分为观察组($n=52$)和对照组($n=52$)。其中观察组男性28例、女性24例;年龄21~66岁,平均(30.26±6.77)岁;病程3~21个月,平均(12.82±1.67)个月;对照组男性29例、女性23例;年龄20~65岁,平均(30.15±6.75)岁;病程5~23个月,平均(12.71±1.58)个月。两组患者性别、年龄、病程基线资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 对照组给予阿立哌唑片(由浙江华海药业股份有限公司生产)10 mg口服,起始剂量10 mg/d,根据病情变化酌情添加,直至30 mg/d,连续治疗2个月;观察组在对照组基础上加用奥氮平片(由宁波健卫药业有限公司生产)5 mg口服,起始剂量

5 mg/d,根据病情逐步添加,直至20 mg/d,坚持服用,治疗2个月。

1.3 观察指标 ①于用药治疗前后采取BRMS和生活质量健康状况调查简表(short form 36 questionnaire, SF-36)^[7]对患者的躁狂程度以及生活质量进行评估。其中BRMS量表总分44分,分数越高代表患者躁狂程度越严重;SF-36量表包括情感职能、精神健康、社会功能、生理功能4个维度,任一维度总分为100分,分数越高代表患者的生活质量越好。②比较临床疗效。根据《双相障碍防治指南》^[8]中BRMS评分原则对患者用药后的临床疗效进行评定,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:疗效指数50%~74%;有效:疗效指数25%~49%;无效:疗效指数<25%。治疗总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数×100%。③于用药治疗前后采用威斯康星卡片分类测验(Wisconsin card sorting test, WCST)对患者的认知功能进行评估,共分为持续应答数、持续错误数、错误应答数、完成分类数4种类型,其中持续应答数、持续错误数和错误应答数的分数越低,认知功能越好;完成分类数的分数越低,认知功能越弱。④比较两组治疗前后的血清白细胞介素(interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin-10, IL-10)水平。

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

2 结果

2.1 两组患者BRMS和SF-36评分比较见表1

表1 两组患者治疗前后BRMS和SF-36评分情况比较/分

组别		BRMS评分	SF-36评分
观察组	治疗前	31.32 ± 4.51	239.57 ± 26.42
	治疗后	28.94 ± 4.57* [#]	256.28 ± 26.57* [#]
对照组	治疗前	31.25 ± 4.49	240.21 ± 26.31
	治疗后	29.35 ± 4.47*	253.15 ± 26.36*

注:*:与组内治疗前比较, $P<0.05$;#:与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,治疗前,两组BRMS、SF-36评分比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.74、0.64, P 均>0.05)。治疗后两组BRMS评分明显降低, SF-36评

分明增加(t 分别=-2.67、3.22; -2.16、2.08, P 均<0.05), 且治疗后观察组 BRMS 评分低于对照组, SF-36 评分高于对照组, 差异均有统计学意义(t 分别=-3.02、3.18, P 均<0.05)。

2.2 两组患者临床疗效比较见表 2

由表 2 可见, 观察组临床总有效率高于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2=5.28, P<0.05$)。

表 2 两组患者临床疗效比较

组别	n	临床疗效/例				总有效/例 (%)
		痊愈	显效	有效	无效	
观察组	52	18	25	6	3	49(94.23)*
对照组	52	12	20	9	11	41(78.84)

注: *: 与对照组比较, $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后认知功能比较见表 3

表 3 两组患者治疗前后 WCST 得分比较/分

组别		持续应答数	持续错误数	错误应答数	完成分类数
观察组	治疗前	40.20 ± 5.80	16.02 ± 2.15	56.24 ± 7.76	2.09 ± 0.28
	治疗后	36.51 ± 5.73*#	14.69 ± 2.07*#	52.03 ± 7.68*#	2.56 ± 0.31*#
对照组	治疗前	40.15 ± 5.78	16.01 ± 2.14	56.19 ± 7.74	2.10 ± 0.29
	治疗后	37.84 ± 5.75*	15.12 ± 2.09*	53.08 ± 7.70*	2.23 ± 0.30*

注: *: 与组内治疗前比较, $P<0.05$; #: 与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表 3 可见, 治疗前, 两组持续应答数、持续错误数、错误应答数、完成分类数得分比较, 差异均无统计学意义(t 分别=0.63、0.81、0.71、0.80, P 均>0.05)。治疗后两组持续应答数、持续错误数、错误应答数均明显降低, 完成分类数明显增加(t 分别=-3.25、-3.21、-2.78、8.11; -2.04、-2.15、-2.05、2.25, P 均<0.05), 且治疗后观察组持续应答数、持续错误数、错误应答数得分低于对照组, 完成分类数得分高于对照组(t 分别=-4.10、-3.50、-2.67、7.39, P 均<0.05)。

2.4 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较见表 4

表 4 两组患者治疗前后血清 IL-1 β 、TNF- α 、IL-10 水平比较

组别		IL-1 β /pg/L	TNF- α /ng/L	IL-10/pg/L
观察组	治疗前	4.76 ± 0.61	16.23 ± 1.96	150.06 ± 16.98
	治疗后	3.40 ± 0.56*#	14.97 ± 1.93*#	165.18 ± 17.64*#
对照组	治疗前	4.75 ± 0.59	16.21 ± 1.95	150.14 ± 17.03
	治疗后	4.51 ± 0.57*	15.39 ± 1.93*	159.26 ± 17.05*

注: *: 与组内治疗前比较, $P<0.05$; #: 与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表 4 可见, 治疗前, 两组 IL-1 β 、TNF- α 、IL-10 水平比较, 差异均无统计学意义(t 分别=0.76、0.73、0.70, P 均>0.05)。治疗后两组血清 IL-1 β 、TNF- α 水平均明显下降, IL-10 明显增加(t 分别=-2.64、-2.28、2.39; -2.11、-2.16、2.17, P 均<0.05)。且治疗后观察组血清 IL-1 β 、TNF- α 水平低于对照组, IL-10 水平高于对照组(t 分别=-3.14、-2.96、2.76, P

均<0.05)。

3 讨论

双相情感障碍是一种伴有躁狂、抑郁发作的精神类疾病, 且病机较为复杂、病程较长, 临床表现以情感和行为上异常为主, 病情发作时将会严重影响患者的生活质量^[9]。目前临床上对于该疾病的治疗方式主要以药物控制。非典型抗精神病药物近年来在治疗中受到了广泛应用, 尤其是联合用药方案^[10]。奥氮平是一种新的非典型镇静药, 其可结合多巴胺、5-羟色胺等多种受体, 主要用于治疗具有严重阳性体征(如妄想)的精神病以及精神分裂症, 其镇静作用极强, 具有良好的抗躁狂发作效果, 且无椎体外系不良反应^[11,12]。阿立哌唑片也是属于非典型的抗精神病类药物, 可以在多巴胺浓度过低时发挥出激动多巴胺受体的作用, 具有抗焦虑抑郁、控制激越行为等多种疗效, 且不良反应较轻^[13,14]。基于此, 本次研究将阿立哌唑片和奥氮平片两种药物联合应用于双相情感障碍躁狂发作的治疗, 并与阿立哌唑片单药使用疗效进行对比分析。

本次研究结果显示, 治疗后阿立哌唑联合奥氮平组 BRMS 评分明显低于阿立哌唑单药组, SF-36 评分明显高于阿立哌唑单药组($P<0.05$); 阿立哌唑联合奥氮平组总有效率高于阿立哌唑单药组($P<0.05$), 说明阿立哌唑联合奥氮平治疗双相情感障碍躁狂发作可明显提高治疗总有效率, 进一步改善躁狂发作患者的症状体征和提高生活质量。分析原因可能在于阿立哌唑片和奥氮平片均可以拮抗患

者机体内多巴胺过表达作用,使其过量的多巴胺生物活性降低,此外,两者还对5-羟色胺有拮抗作用,从而可以发挥药物镇静、抗躁狂等作用^[15,16]。另一方面,双相障碍躁狂发作患者可能会伴随不同程度的认知功能损害,临床常用WCST对其进行评定,在本次研究WCST得分情况中,阿立哌唑联合奥氮平组持续应答数、持续错误数、错误应答数得分明显低于阿立哌唑单药组,完成分类数得分明显高于阿立哌唑单药组(P 均 <0.05),由此表明阿立哌唑联合奥氮平可进一步改善双相情感障碍躁狂发作患者的认知功能。双相情感障碍的发病过程伴有炎症反应的参与,患者体内炎症因子可能损伤其中枢神经系统神经元,从而影响患者的认知功能^[17]。TNF- α 、IL-1 β 为促炎因子,可促进T细胞产生各种炎症因子,两者在体内的水平明显高于健康人群。IL-10是抗炎症因子,也是重要的免疫调节因子,在双相情感障碍躁狂发作患者体内水平较正常对照会显著减少^[18,19]。在本次研究中,阿立哌唑联合奥氮平组血清IL-1 β 、TNF- α 水平明显低于阿立哌唑单药组,IL-10明显高于阿立哌唑单药组(P 均 <0.05),由此推测阿立哌唑联合奥氮平可有效改善双相情感障碍躁狂发作患者血清炎症因子水平,减轻炎症反应,从而发挥更好的治疗作用,缓解患者病情。但本研究选取病例样本有限,且并未对患者的不良反应以及长期疗效进行统计,研究结果仍存在局限性,因此未来还需更大的样本量去对结果进行验证探讨。

综上所述,对双相情感障碍躁狂发作患者采用阿立哌唑联合奥氮平进行治疗,疗效确切,可有效改善其血清炎症因子水平以及认知功能,进一步提高患者生活质量。

参考文献

- Cichoń L, Janas-Kozik M, Siwiec A, et al. Clinical picture and treatment of bipolar affective disorder in children and adolescents[J]. *Psychiatr Pol*, 2020, 54(1): 35-50.
- Valli I, Fabbri C, Young AH. Uncovering neurodevelopmental features in bipolar affective disorder[J]. *Br J Psychiatry*, 2019, 215(1): 383-385.
- 吕臻, 况利. 阿立哌唑口腔崩解片快速加量治疗精神分裂症复发患者急性期的疗效观察1例[J]. *临床精神医学杂志*, 2021, 31(4): 323-324.
- 付金芳. 奥氮平联合草酸艾司西酞普兰片对抑郁症患者睡眠质量及抑郁程度的影响[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(9): 1466-1468.
- 屠世欢, 陈燕梅, 董翔. 血清TBARS与BDNF的联合检测对双相情感障碍患者的诊断价值分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16(11): 672-674.
- 蔡仲威. 喹硫平与丙戊酸钠缓释片在双相情感障碍躁狂发作治疗中的疗效比较[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(1): 109-111.
- 吕园园, 陈宝娣, 许律琴. 酒精依赖与双相情感障碍共病患者的临床特征及生活质量调查[J]. *海南医学*, 2019, 30(8): 1076-1078.
- 沈其杰. 双相障碍防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007.
- Haggarty SJ, Karmacharya R, Perlis RH. Advances toward precision medicine for bipolar disorder: Mechanisms & molecules[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(1): 168-185.
- 常桂花. 双相情感障碍共病代谢综合征患者血清同型半胱氨酸水平及与认知功能的相关性分析[J]. *国际精神病学杂志*, 2020, 47(2): 285-288, 303.
- 罗俊辉, 陈艳红. 奥氮平联合丙戊酸镁缓释片治疗尿毒症脑病所致精神障碍的疗效观察[J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(4): 278-281.
- 李涛, 李界兴, 尚同军, 等. 奥氮平片与利培酮片治疗男性精神分裂症疗效、安全性及对患者生活质量影响对比研究[J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(5): 657-660.
- 徐太磊. 富马酸喹硫平片联合阿立哌唑片治疗精神分裂症疗效及安全性分析[J]. *系统医学*, 2020, 5(23): 26-28.
- 蒋惠华. 阿立哌唑片联合舍曲林治疗精神分裂症后抑郁的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(12): 65-66.
- 李亚玲, 李国荣, 濮正平, 等. 帕利哌酮缓释片与奥氮平对于精神分裂症患者肝功能的影响[J]. *临床精神医学杂志*, 2019, 29(5): 343-345.
- 常俊华, 孙国朝. 牛黄宁宫片联合齐拉西酮与奥氮平在精神分裂症治疗中的疗效观察[J]. *药物评价研究*, 2019, 42(1): 142-145.
- 任姣娜. 丙戊酸镁联合喹硫平对双相情感障碍躁狂发作患者TBIL、Alb及炎症因子水平的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(15): 40-42.
- 张振, 崔力军, 沈国玉. 双相障碍患者血清炎症因子和脑源性神经营养因子的表达[J]. *现代实用医学*, 2019, 31(7): 908-909.
- 陈志翔, 柳巧金. 奥氮平联合心脑欣丸对双相情感障碍躁狂发作患者认知功能及血清白细胞介素1 β 、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素10水平的影响[J]. *中国基层医药*, 2020, 27(11): 1354-1358.

(收稿日期 2022-02-24)

(本文编辑 葛芳君)