

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

张恩, 宋传福*, 熊伟, 刘伟, 杨永春, 朱明

(芜湖市第四人民医院精神科, 安徽 芜湖 241002)

摘要:目的:探讨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白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、超氧化物歧化酶(SOD)水平的影响。方法:选取2017-10~2019-12我院收治的双相情感障碍躁狂发作患者98例。按随机数字表法分为两组,各49例;对照组行碳酸锂治疗,观察组在碳酸锂基础上加服丙戊酸镁缓释片治疗,均治疗8wk。观察两组疗效,比较两组不同时间点血清IL-1 β 、TNF- α 、GSH-PX、SOD水平以及贝克-拉范森躁狂量表(BRMS)评分;统计治疗过程不良反应,评估安全性。结果:观察组治疗8wk总有效率为93.88%,高于对照组(73.47%),差异有统计学意义($\chi^2=7.470, P<0.05$)。重复测量方差分析显示,两组血清IL-1 β 、TNF- α 、GSH-PX、SOD水平以及BRMS评分的时点、组间、时点与组别的交互效应显著($P<0.01$);治疗4wk、8wk,两组IL-1 β 、TNF- α 水平及BRMS评分均降低,GSH-PX、SOD水平均提高,且观察组IL-1 β 、TNF- α 水平及BRMS评分低于对照组,GSH-PX、SOD高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗过程观察组发生不良反应合计7例(14.29%),对照组6例(12.24%),不良反应率的组间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.089, P=0.766>0.05$)。结论:丙戊酸镁缓释片可明显调节炎症与氧化应激水平,提高双相情感障碍躁狂发作患者的治疗效果;且不会增加不良反应,安全可靠。

关键词:双相情感障碍躁狂发作;丙戊酸镁缓释片;氧化应激;炎症

中图分类号: R749.4

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2020)03-0265-04

双相情感障碍是一种形式多样、高致残性、反复发作的精神科常见病。据统计,该病在我国的终生发病率2.8%~6.5%^[1]。其中躁狂发作主要以精力旺盛、兴奋躁动、睡眠障碍等为表现,且多数伴认知损害,严重影响病人生活质量,增加家庭负担。目前临床对该病首选药物治疗,丙戊酸镁缓释片是具有神经保护性的心境稳定剂,可改善情绪紊乱状况、减轻精神障碍。相关临床研究^[2]表明丙戊酸镁缓释片在躁狂发作治疗中起重要作用,但关于其对氧化应激、炎症的影响如何有待进一步明确。近年来研究显示:炎性损伤、氧化应激对细胞膜流动、通透性均产生影响,可诱发细胞功能障碍,进而参与双相情感障碍躁狂症的发生与发展^[3,4]。基于此,本研究则探讨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白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factors- α , TNF- α)、胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,

SOD)水平的影响,以进一步明确丙戊酸镁缓释片的作用效果与相关机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017-10~2019-12我院收治的双相情感障碍躁狂发作患者98例为研究对象。按随机数字表法分为两组,各49例。对组男性29例,女性20例;年龄21~65岁,平均45.17 \pm 9.59岁;体质指数18~29 kg/m²,平均23.71 \pm 5.12kg/m²;病程4mo~7a,平均2.92 \pm 0.81a。观察组男性27例,女性22例;年龄19~64岁,平均44.98 \pm 9.82岁;体质指数19~28 kg/m²,平均23.59 \pm 5.05kg/m²;病程7mo~6a,平均2.84 \pm 0.77a。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究征得院医学伦理委员会的批准,患者及家属知情同意。

1.2 病例入选标准

收稿日期:2020-02-10;修回日期:2020-04-14

作者简介:张恩(1976-),男,芜湖市第四人民医院精神科副主任医师。

通讯作者:宋传福,主任医师,E-mail:songchfu@163.com 芜湖市第四人民医院精神科,241002

纳入标准:(1)双相情感障碍躁狂发作符合《中国精神障碍分类与诊断标准第三版(CCMD-3)》^[5]中诊断标准;(2)患者年龄>18岁且≤65岁;(3)贝克-拉范森躁狂量表(Bech-Rafaelsdn Mania Rating Scale, BRMS)^[6]评估≥22分;(4)遵医嘱按时、按量用药。

排除标准:(1)对本研究药物过敏;(2)严重心、脑、肺等器质性疾疾病;(3)伴其他精神疾病;(4)内分泌、神经系统疾病;(5)伴恶性肿瘤;(6)酒精依赖、药物滥用以及自杀行为者;(7)妊娠、哺乳期女性;(8)入组前6wk内有抗精神病药服用史。

1.3 治疗方法

对照组:口服碳酸锂片(上海新黄河制药,国药准字 H31021756,规格:0.25g/片,批号:170801)治疗,250 mg/d的初始量,7d后根据患者状况将剂量加至1000~1250mg/d,一天分2次服用,均饭后服,避免刺激胃;治疗过程定期检测血锂水平以合理调整药物用量,避免锂中毒。

观察组:在碳酸锂基础上加服丙戊酸镁缓释片(湖南省湘中制药,国药准字 H20030537,规格:0.25g/片,批号:170725)治疗,初始剂量500mg/d,一天分2次服用(早晚各1次);7d后根据血药浓度、症状逐渐加量至1000~1250mg/d(分2次服用)。两组均以4wk为1疗程,持续8wk治疗。

1.4 观察指标

(1)临床疗效。判定标准^[7]:根据BRMS量表对躁狂状况的评估结果,以(治疗前BRMS量表得分-治疗后得分)/治疗前得分×100%为疗效指数,疗效指数>90%为临床治愈,75%~90%为显效,≥50%且<75%为有效,<50%为无效;(2)血清学水平。采集研究对象治疗前及治疗4wk与8wk的空腹肘静脉血6mL,4℃下以3000r/min速率离心15min,10cm离心半径,分离血清,通过美国伯腾公司ELX800型多功能酶标仪,采用酶联免疫吸附法测定血清IL-1β、TNF-α水平(试剂供自深圳晶美生物工程公司)。另分别采用DTNB直接比色法、黄嘌呤氧化酶法测定GSH-Px、SOD表达,试剂供自美国Beckman Coulter公司;(3)不同时间点BRMS评分;(4)安全性:统计两组头晕、消化道反应、嗜睡等不良反应率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件分析所有数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行t检验,不同时间点的指标比较采用重复测量方差分析;计数资料以(n,%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

观察组治疗8wk总有效率为93.88%,较对照组的73.47%高,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表1)。

表1 两组疗效比较(n,%)

组别	n	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	49	4(8.16)	16(32.65)	16(32.65)	13(26.53)	36(73.47)
对照组	49	10(20.41)	21(42.86)	15(30.61)	3(6.12)	46(93.88)
χ^2	-	-	-	-	-	7.470
P	-	-	-	-	-	0.006

2.2 两组血清IL-1β、TNF-α、GSH-PX、SOD水平比较

重复测量方差分析显示,两组血清IL-1β、TNF-α、GSH-PX、SOD水平的时点、组间、时点与组别的交互效应显著($P < 0.01$)。治疗前,两组IL-1β、TNF-α、GSH-PX、SOD水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗4wk、8wk,两组IL-1β、TNF-α水平均降低,GSH-PX、SOD水平均提高,且观察组IL-1β、TNF-α低于对照组,GSH-PX、SOD高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表2)。

2.3 两组BRMS评分比较

重复测量方差分析显示,两组BRMS评分的时

点、组间、时点与组别的交互效应显著(P 均<0.01)。治疗前,两组BRMS评分差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗4wk、8wk,两组BRMS评分均降低,且观察组均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表3)。

2.4 安全性评价

治疗过程观察组发生食欲减退1例、便秘1例、头晕1例、消化道反应3例、嗜睡1例、口干0例,合计7例(14.29%);对照组依次发生1例、2例、0例、1例、1例,合计6例(12.24%)。两组不良反应率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.089, P=0.766 > 0.05$)。

表2 两组血清IL-1β、TNF-α、GSH-PX、SOD水平比较 (x̄±s)

指标	组别	n	治疗前	治疗4wk	治疗8wk	F _{时点}	F _{组间}	F _{交互}
IL-1β (g/L)	对照组	49	93.67 ± 12.48	80.92 ± 10.79*	61.49 ± 9.64**	771.788	20.250	20.420
	观察组	49	94.13 ± 11.97	69.23 ± 8.95*	49.26 ± 7.13**			
	t值		0.187	5.839	7.139			
	P值		0.852	0.000	0.000			
TNF-α (ng/L)	对照组	49	108.76 ± 16.98	89.21 ± 11.03*	65.29 ± 9.11**	683.515	30.019	15.462
	观察组	49	106.87 ± 17.02	72.18 ± 9.69*	50.27 ± 8.19**			
	t值		0.551	8.119	8.581			
	P值		0.583	0.000	0.000			
GSH-PX (U/L)	对照组	49	61.37 ± 8.65	72.19 ± 9.80*	87.42 ± 9.34**	542.088	25.513	16.049
	观察组	49	63.01 ± 8.73	82.21 ± 8.91*	98.97 ± 10.25**			
	t值		0.935	5.295	5.831			
	P值		0.352	0.000	0.000			
SOD (μmol/L)	对照组	49	55.26 ± 9.59	64.97 ± 9.02*	78.45 ± 10.98**	444.215	13.491	13.256
	观察组	49	56.12 ± 9.84	73.86 ± 9.35*	87.64 ± 11.02**			
	t值		0.439	4.791	4.137			
	P值		0.662	0.000	0.000			

注:与治疗前比较,*P<0.05;与治疗4wk比较,#P<0.05。下同。

表3 两组BRMS评分比较 (x̄±s,分)

组别	n	治疗前	治疗4wk	治疗8wk	F _{时点}	F _{组间}	F _{交互}
对照组	49	29.54 ± 7.49	18.27 ± 3.71*	8.94 ± 2.01**	659.551	13.353	5.234
观察组	49	29.32 ± 7.58	14.03 ± 2.89*	5.47 ± 1.45**			
t		0.108	6.300	9.907			
P		0.914	0.000	0.000			

3 讨论

双相情感障碍躁狂发作可危害患者身心健康,目前认为其发病机制与中枢神经系统多巴胺亢进、5-羟色胺阻滞等有关^[8]。临床对该病多采用心境稳定剂、非典型性抗躁狂药等单用或联用治疗。碳酸锂是一种能够调节神经去甲肾上腺素释放、控制躁狂患者偏激行为的心境稳定剂,被作为首选药物。但其治疗窗窄、镇静效果待提高;且有关研究^[9]报道其治疗双相情感障碍躁狂发作总有效率低于80%。另一方面,近年来受到社会环境、家庭压力、个人负担等影响,该病多呈现出反复发作、病情复杂特征,单一用药对病情的控制效果不甚理想,故联合用药势在必行。近期资料显示,在碳酸锂加用抗精神病药物或心境稳定剂,治疗总有效率可提高至90%以上^[10]。本研究则探讨碳酸锂用药基础上采用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-1β、TNF-α、GSH-Px、SOD水平的影响。

炎症反应被认为是双相情感障碍躁狂发作的

重要参与因素,且与神经递质分泌、心理应激等关系密切^[11]。如致炎因子可增加行为应激;炎症反应可损害中枢神经系统-神经元,这也是患者多伴认知损害的因素。本研究中IL-1β、TNF-α均为促炎性因子,以往临床研究^[12]报道IL-1β、TNF-α在双相情感障碍躁狂者血清中表达升高明显,说明二者参与该病的生理过程。且资料显示,治疗后患者症状改善,炎性表达水平下降^[13]。提示药物治疗双相情感障碍躁狂发作的效果可能通过抑制炎症来实现或提高。氧化应激与认知障碍、结构性大脑变化等有关。资料显示:氧化应激损伤可损害大脑神经可塑性^[14]。双相情感障碍躁狂者自身自由基清除功能降低,导致脑部关键区域产生累积氧化损害,造成相关行为与认知症状。有关研究也表明:双相情感障碍者的氧化应激因子相比正常者差异显著^[15]。本次研究结果显示,两组血清IL-1β、TNF-α、GSH-PX、SOD水平的时点、组间、时点与组别的交互效应显著;治疗4wk、8wk,两组IL-1β、TNF-α水平均降低,GSH-PX、SOD水平均提高,(下转第278页)

- [12] Kim YS, Kim C, Jung KH, et al. Range of glucose as a glycemic variability and 3-month outcome in diabetic patients with acute ischemic stroke [J]. PLoS One, 2017; 12 (9) : e0183894
- [13] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a

- unifying mechanism [J]. Diabetes, 2005;54(6):1615-1625
- [14] Elost A, Brasacchio D, Yao D, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia [J]. J Exp Med, 2008;205 (10):2409-2017

(上接第 267 页)

且观察组 IL-1 β 、TNF- α 水平低于对照组, GSH-PX、SOD 高于对照组, 差异有统计学意义。提示丙戊酸镁缓释片应用于双相情感障碍躁狂发作患者可明显下调炎症水平, 调节氧化应激。这考虑与丙戊酸镁缓释片影响转录因子、诱导肝脏 GSH-PX 合成等有关, 但具体机理有待进一步实验明确。

本研究还显示: 治疗 4wk、8wk, 两组 BRMS 评分均降低, 且观察组均低于对照组, 差异有统计学意义; 观察组治疗 8 周总有效率为 93.88%, 高于对照组 (73.47%)。提示丙戊酸镁缓释片可提高双相情感障碍躁狂发作患者的治疗效果。分析为: 丙戊酸镁缓释片可有效调节突触前神经元, 抑制 γ -氨基丁酸受体活性, 调节神经兴奋性, 达到抗躁狂目的; 其还可影响蛋白激酶路径, 促神经再生, 改善认知功能损害。相关研究也显示: 加用丙戊酸镁缓释片的治疗组效果优于单一用药组。另一方面, 疗效的提升考虑也与抑制了炎症反应、调节氧化应激等有关。此外, 本次观察组与对照组不良反应率 (14.29%对比 12.24%) 比较, 差异无统计学意义。说明丙戊酸镁缓释片不会增加联合用药不良反应, 安全性高。

综上所述, 丙戊酸镁缓释片可明显调节炎症与氧化应激水平, 提高双相情感障碍躁狂发作患者的治疗效果, 且不会增加不良反应, 安全可靠, 值得临床应用。本研究不足为缺乏远期随访、样本量不大, 今后将进一步实施对该类患者长期随访的大样本研究。

参考文献

- [1] 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性因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019; 37(01): 166-169
- [2] 李芳, 范悦斌, 张育芬, 等. 碳酸锂联合富马酸喹硫平片或丙戊酸镁缓释片治疗双相情感障碍躁狂发作的疗效[J]. 国际精神病学杂志, 2019; 46(01): 81-83

- [3] 杨婵娟, 张婵娟, 张晓菲, 等. 双相 I 型障碍不同疾病状态认知功能与氧化应激相关分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019; 45(7): 395-400
- [4] Alper Evrensel. Polydipsia as a Precursor of Manic Episode in Bipolar Affective Disorder Patients with Alcohol Use Disorder[J]. Clinical Psychopharmacology & Neuroscience the Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology, 2018; 16(1): 114-117
- [5] 中华医学学会精神病学分会. 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(03): 184-188
- [6] 高申荣, 张菊华. 丙戊酸钠注射液与无抽搐电休克在中老年双相情感障碍躁狂发作治疗中的应用[J]. 中国全科医学, 2018; 021(0z1): 517-518
- [7] 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、炎性因子水平和生活质量的影响[J]. 中国医药导报, 2019; 16(11): 112-115
- [8] Jinfeng Duan, Jianbo Lai, Dandan Wang, et al. Topiramate precipitating a manic episode in a bipolar patient comorbid with binge eating disorder: A case report[J]. Medicine, 2019; 98(17): e15287
- [9] 李洁, 李奕, 彭顺梅. 不同治疗方案对中老年双相抑郁发作患者认知功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2019; 32(9): 39-43
- [10] 段海水, 吕贝, 黄超. 碳酸锂联合喹硫平治疗双相情感障碍的临床研究[J]. 安徽医药, 2018; 22(4): 746-749
- [11] 牟静, 田聪聪, 孙岩, 等. 双相情感障碍患者血清白介素水平的改变[J]. 国际精神病学杂志, 2018; 45(3): 430-431
- [12] 李昱. 双相情感障碍混合发作与躁狂、抑郁发作患者血清细胞因子的水平比较[J]. 医学临床研究, 2018; 35(06): 1205-1207
- [13] 马建英, 杨勇. 富马酸喹硫平片联合碳酸锂对双相情感障碍躁狂发作患者认知功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2018; 15(2): 195-197
- [14] 黄雁雄, 徐贵云. 双相障碍患者认知功能损害机制的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2019; 46(4): 604-607
- [15] 潘晓鸥, 琚明亮, 巫珺, 等. 碳酸锂联合喹硫平对双相障碍抑郁发作的疗效及氧化应激水平的影响[J]. 中国医师杂志, 2018; 20(11): 140-143