

·论 著·

丙戊酸钠联合奥氮平治疗双相障碍混合发作急性期的疗效

金庄 王新月 段春杰

[摘要] 目的 研究丙戊酸钠静脉滴注联合奥氮平治疗双相障碍混合发作急性期临床疗效的影响。方法 选取130例双相障碍混合发作急性期患者,随机分为观察组(65例)和对照组(65例),对照组予以丙戊酸钠静脉滴注治疗,观察组予以丙戊酸钠静脉滴注联合奥氮平治疗,分别比较两组患者的临床疗效、治疗前后汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、Young氏躁狂量表(YMRS)、威斯康星卡片分类测试(WCST)及副反应情况。结果 观察组治疗有效率为96.92%,明显高于对照组80.00%($\chi^2=9.12, P<0.05$);两组治疗前HAMD评分、YMRS评分、WCST中应答总数、持续性错误数、非持续性错误应答数比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.80、0.08、0.21、0.50、0.77, P 均 >0.05),治疗后观察组HAMD评分、YMRS评分明显低于对照组(t 分别=5.76、13.02, P 均 <0.05),应答总数、持续性错误数均少于对照组(t 分别=2.04、4.55, P 均 <0.05),非持续性错误应答数多于对照组($t=3.70, P<0.05$);观察组与对照组并发症发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.08, P>0.05$)。结论 与丙戊酸钠静脉滴注单独治疗相比,联合治疗疗效显著,能有效促进患者认知功能恢复,缓解患者躁狂及抑郁情绪。

[关键词] 丙戊酸钠; 奥氮平; 双相障碍; 急性期

Clinical efficacy of sodium valproate combined with olanzapine in the treatment of acute mixed attack of bipolar disorder JIN Zhuang, WANG Xinyue, DUAN Chunjie. Department of General Psychiatry, Wenzhou Seventh People's Hospital, Wenzhou 325000, China.

[Abstract] **Objective** To explore the effect of sodium valproate combined with olanzapine in the treatment of acute mixed attack of bipolar disorder. **Methods** Totally 130 patients with mixed attack of bipolar disorder in acute stage were randomly divided into observation group (65 cases) and control group (65 cases). The control group was treated with sodium valproate intravenous drip, and the observation group was treated with sodium valproate intravenous drip combined with olanzapine. The clinical therapeutic effects, hamilton depression scale (HAMD), Young's mania scale (YMRS), and Wisconsin card sorting test (WCST) before and after treatment, and adverse reaction were compared between the two groups. **Results** The effective rate of the observation group was 96.92%, which was significantly higher than 80.00% in the control group ($\chi^2=9.12, P<0.05$). There was no significant difference in HAMD score, YMRS score, total number of responses, the number of persistent errors, non persistent errors between the two groups before treatment ($t=0.80, 0.08, 0.21, 0.50, 0.77, P>0.05$). After treatment, the HAMD score and YMRS score in the observation group were significantly lower than those in the control group ($t=5.76, 13.02, P<0.05$). The number of responses and persistent errors were less than those in the control group ($t=2.04, 4.55, P<0.05$), and the number of non persistent errors was more than that in the control group ($t=3.70, P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of complications between two groups ($\chi^2=0.08, P>0.05$). **Conclusion** Compared with valproate intravenous drip alone, the combined treatment of sodium valproate intravenous drip and olanzapine has significant curative effect, which can effectively promote the recovery of cognitive function and alleviate mania and depression.

[Key words] sodium valproate; olanzapine; bipolar disorder; acute stage

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.003.006

作者单位: 32500 浙江温州, 温州市第七人民医院普通精神科(金庄、段春杰), 老年精神科(王新月)

双相障碍混合发作急性期是抑郁及狂躁状态的重叠,是临床中较为严重的一类精神疾病,具有较高的自残率、复发率及死亡率,对患者生活及工作造成严重影响^[1,2]。如何有效合理地进行干预、改善临床症状对患者尤为重要。对于双相障碍混合发作的治疗多采用非典型抗精神病药联合情感稳定剂共同治疗^[3]。丙戊酸钠常用于治疗癫痫,对极度狂躁、兴奋的患者具有较好的治疗效果,能够稳定患者情绪^[4]。氯氮平是新一代非典型抗精神病药,能使5羟色胺与去甲肾上腺素协同合作,改善阳性、阴性症状^[5]。本次研究旨在研究丙戊酸钠静脉滴注联合奥氮平治疗双相障碍混合发作急性期的临床疗效,为临床治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取温州市第七人民医院精神科2018年9月至2020年1月收治的130例双相障碍混合发作急性期患者,纳入标准为:①年龄 ≥ 18 岁;②符合《国际疾病分类第10版》双相情感障碍的诊断标准;③汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression scale, HAMD) ≥ 20 分;④Young氏躁狂量表(Young manic rating scale, YMRS) ≥ 20 分。并剔除:①有严重心脏功能不全者;②合并其他如糖尿病、肝肾功能损害、血液系统等严重疾病者;③患者依从性低,临床资料不全或丢失;④妊娠、哺乳期妇女。本次研究已通过伦理委员会审批,家属或患者已自愿签署知情同意书。根据随机数字表法将其分为观察组和对照组,各65例。两组患者的性别、年龄、病程等见表1。两组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

表1 两组患者基本资料比较

组别	n	性别(男/女)	年龄/岁	病程/年
观察组	65	35/30	35.74 $\pm$ 7.36	6.98 $\pm$ 2.30
对照组	65	32/33	35.23 $\pm$ 7.21	6.38 $\pm$ 2.18

1.2 方法 对照组:将400 mg丙戊酸钠注射剂(由四川科瑞德制药有限公司生产)混合250 ml 0.9%氯化钠注射液,静脉滴注1 h,每天1次。观察组:在对照组基础上中联合奥氮平片(由江苏豪森药业股份有限公司生产)5 mg口服,每天1次,服药3~7 d后,药物剂量调整至10 mg,每天1次,之后根据患者具体病情调整合适剂量,最大剂量不超过20 mg/d。两组连续治疗8周。

1.3 观察指标 比较两组临床治疗疗效,治疗前及

治疗后8周HAMD评分、YMRS评分、威斯康星卡片分类测试(Wisconsin card sorting test, WCST)及副反应情况。①治疗疗效:根据临床总体印象疾病严重度量表-双相障碍版(clinical overall impression of the disease severity two-way barrier, CGI-s-BP)进行评分,显效:治疗前及末次随访的CGI-s-BP减分率 $>60\%$;有效: $30\% \leq \text{CGI-s-BP减分率} \leq 60\%$;无效:CGI-s-BP减分率 $<30\%$ 。②HAMD评分:3级评分项目以0~2分表示无、轻度-中度、重度,5级评分项目以0~4分表示无、轻度、中度、中度、重度;总分 <8 分表示正常,8~20分表示可能有抑郁,21~35分表示肯定有抑郁, >35 分表示严重抑郁。③YMRS评分:共11个条目,总分0~5分表示正常,6~12分表示轻度狂躁,13~19分表示中度狂躁,20~29分表示重度狂躁,30分以上表示极度狂躁。④WCST:应答总数及持续性错误数越多,表明患者认知能力较差;非持续性错误应答数越多,表明患者认知能力越好。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件包处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗疗效比较见表2

表2 两组治疗疗效比较

组别	n	显著 /例	有效 /例	无效 /例	治疗有效 率/例(%)
观察组	65	48	15	2	63(96.92)*
对照组	65	40	12	13	52(80.00)

注:*,与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,观察组治疗有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=9.12, P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后HAMD、YMRS评分及WCST比较见表3

由表3可见,两组治疗前HAMD评分、YMRS评分、WCST中应答总数、持续性错误数、非持续性错误应答数比较,差异无明显统计学意义(t 分别=0.80、0.08、0.21、0.50、0.77, P 均 >0.05)。较治疗前相比,两组治疗后HAMD评分、YMRS评分均有所减少,应答总数、持续性错误数、非持续性错误应答数均有所改善(t 分别=10.70、16.52;16.97、26.67;4.17、5.91、3.21、6.11、5.53、10.20, P 均 <0.05)。治疗后,

观察组 HAMD 评分、YMRS 评分明显低于对照组(t 分别=5.76、13.02, P 均 <0.05), 应答总数、持续性错误数均少于对照组(t 分别=2.04、4.55, P 均 <0.05), 非持续性错误应答数多于对照组($t=3.70$, $P<0.05$)。

表3 两组治疗前后 HAMD、YMRS 评分及 WCST 比较

组别		HAMD 评分/分	YMRS 评分/分	WCST/题		
				应答总数	持续性错误数	非持续性错误应答数
观察组	治疗前	24.45 ± 6.14	35.23 ± 7.85	124.71 ± 24.31	30.55 ± 10.18	15.73 ± 2.13
	治疗后	10.32 ± 3.14* [#]	8.32 ± 2.14* [#]	105.31 ± 10.45* [#]	22.33 ± 3.73* [#]	24.13 ± 6.29* [#]
对照组	治疗前	25.31 ± 6.20	35.12 ± 7.52	125.63 ± 24.82	31.47 ± 10.87	15.32 ± 3.71
	治疗后	14.62 ± 5.14*	16.54 ± 4.62*	110.24 ± 16.43*	26.47 ± 6.31*	20.15 ± 5.98*

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

2.3 两组副反应情况比较见表4

表4 两组副反应情况比较

组别	头晕头痛/例	四肢乏力/例	肾功能下降/例	胃肠道反应/例	并发症发生率/例(%)
观察组	3	1	2	1	7(10.77)
对照组	4	1	1	2	8(12.30)

由表4可见, 观察组与对照组并发症发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.08$, $P>0.05$)。

3 讨论

双相障碍是临床中较为严重的一大精神类疾病, 发病机制较为复杂。与其他双相障碍相比, 双相障碍混合发作患者又具有更高的自杀行为和意念, 急性期更为显著^[6,7]。但有相关研究显示, 双相障碍混合发作的比例正逐年上升, 严重影响患者生理及心理问题^[8]。因此, 及时有效的药物治疗、干预对患者尤为重要。

丙戊酸钠能增加脑内 γ -氨基丁酸水平及单胺氧化酶活性, 促进神经突触前膜再摄取去甲肾上腺素, 抑制糖原合成激酶、神经递质及去甲肾上腺素的释放, 改善神经细胞钠离子通道敏感性, 降低脑组织异常部位的能量摄取, 稳定心境, 调整躁狂、抑郁症状等相关临床症状^[9-11]。奥氮平是一种新型的非典型抗精神病药物, 二苯丁基哌啶类药物, 能够抑制神经末梢递质释放, 抗毒覃碱能、组胺能神经、5-羟色胺能、多巴胺受体, 抑制突触传递, 最终达到缓解患者躁狂症状的目的。同时, 奥氮平具有拟胆碱的功效, 能够加快运转海马部位乙酰胆碱及大脑皮质, 提高葡萄糖、氧的被吸收、被利用, 改善脑细胞代谢^[12-15]。丙戊酸钠与奥氮平的联合治疗, 相互辅助, 最终达到较好的治疗疗效。在本次研究中, 观察组治疗有效率明显高于对照组($P<0.05$), 说明

联合治疗能有效改善双相障碍混合患者的临床症状, 同时, 两组治疗后 HAMD 评分、YMRS 评分均有所减少, 且观察组治疗后评分明显大于对照组(P 均 <0.05), 说明联合治疗能改善患者负性情绪, 减轻抑郁、躁狂情绪; 本次研究还显示, 较治疗前相比, 两组 WCST 均有所改善, 且观察组治疗后应答总数、持续性错误应答数少于对照组, 非持续性错误应答数多于对照组(P 均 <0.05), 说明丙戊酸钠联合奥氮平治疗能够显著改善患者认知功能, 较好应对各类事件。

综上所述, 与丙戊酸钠单独治疗相比, 丙戊酸钠与奥氮平的联合治疗疗效显著, 能有效促进患者认知功能恢复, 缓解患者躁狂及抑郁情绪。但本次研究存在样本量较少及观察时间较短的局限性, 后期可加大样本量, 延长观察时间, 进一步深入探讨。

参考文献

- 曹延福, 曹延奎. 双心境稳定剂联合奥氮平治疗双相情感障碍患者的效果[J]. 中国医药指南, 2020, 18(32): 34-35.
- Delgado A, Velosa J, Zhang J, et al. Clozapine in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis[J]. J Psychiatr Res, 2020, 125: 21-27.
- 高金松. 双相 I 型情感障碍中丙戊酸钠联合奥氮平的临床应用分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(24): 178-180.
- 王钰. 丙戊酸钠单独应用及联合奥氮平治疗双相 I 型障碍急性躁狂发作疗效比较[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(1): 26-27.
- Costa-Dookhan KA, Agarwal SM, Chintoh A, et al. The clozapine to nortoclozapine ratio: A narrative review of the clinical utility to minimize metabolic risk and enhance clozapine efficacy[J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(1): 43-57.

(下转第221页)

- tive complications in elderly patients after gastrointestinal surgery: A randomized controlled trial[J]. Pak J Med Sci, 2018, 34(6): 1320-1325.
- 5 Cavagna L, Caporali R, Klersy C, et al. Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis[J]. J Rheumatol, 2010, 37(10): 2064-2070.
 - 6 Drozdzyńska MJ, Chang YM, Stanzani G. Evaluation of the dynamic predictors of fluid responsiveness in dogs receiving goal-directed fluid therapy[J]. Vet Anaesth Analg, 2018, 45(1): 22-30.
 - 7 O'Neal JB. Goal-directed therapy in the operating room: Is there any benefit? [J]. Curr Opin Anesthesiol, 2016, 29(1): 80-84.
 - 8 Miller TE, Roche AM. Fluid management and goal-directed therapy as an adjunct to enhanced recovery after surgery (ERAS)[J]. Can J Anesth, 2015, 62(2): 158-168.
 - 9 曹锋. 超敏C反应蛋白联合N-端脑利钠肽前体在心力衰竭中的应用分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(14): 1996-1997.
 - 10 Johnston N, Green M, Robb S, et al. Tailoring beta-blocker therapy in patients with chronic heart failure utilizing NT-pro-BNP[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(6): 144.
 - 11 阮鑫丹. N-端脑利钠肽前体联合超敏C反应蛋白检测在心力衰竭中的应用[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 42(37): 355.
 - 12 Uhlig C. Perioperative hemodynamic therapy: goal-directed or meta-directed? [J]. Minerva Anestesiologica, 2016, 82(11): 1135-1137.
 - 13 Haas SA, Saugel B, Trepte CJ. Goal-directed hemodynamic therapy: Concepts, indications and risks[J]. Der Anaesthesist, 2015, 64(7): 494-505.
 - 14 Nieto H. Limits of internal fixation in long-bone fracture [J]. Orthop Traumatol-Sur, 2017, 103(1S): S61-S66.
 - 15 郝扬, 张文超, 种皓, 等. 目标导向液体治疗在快速通道老年髋部骨折术中的应用[J]. 医学综述, 2018, 24(23): 10-15.
- (收稿日期 2021-08-18)
(本文编辑 葛芳君)

(上接第217页)

- 6 刘雪林. 双心境稳定剂联合奥氮平治疗双相情感障碍躁狂发作效果分析[J]. 中国实用医药, 2019, 14(3): 116-117.
 - 7 魏昆岭, 李钊, 桑文华. 丙戊酸钠注射液与氟哌啶醇注射液治疗不伴有精神病性症状双相障碍躁狂发作激越症状的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23): 3006-3008.
 - 8 Scaini G, Valvassori SS, Diaz AP, et al. Neurobiology of bipolar disorder: A review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings[J]. Braz J Psychiatry, 2020, 42(5): 536-551.
 - 9 毛希祥, 陈强, 柏彩云. 丙戊酸钠静脉滴注治疗双相障碍混合发作急性期的临床观察[J]. 临床精神医学杂志, 2020, 30(4): 227-229.
 - 10 Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, et al. Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Molecular Psychiatry, 2020, 20(98): 1-12.
 - 11 谢志桦, 黎柱培, 苏海桓. 丙戊酸钠缓释片联合奥氮平治疗男性双相情感障碍躁狂发作患者的临床价值研究[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(22): 209-210.
 - 12 Khorassani F, Saad M. Intravenous olanzapine for the management of agitation: Review of the literature[J]. Ann Pharmacother, 2019, 53(8): 853-859.
 - 13 王小丽, 马宏筠, 邹宏涛. 齐拉西酮结合丙戊酸钠治疗双相障碍躁狂发作的临床疗效观察[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(1): 62-64.
 - 14 魏昆岭, 李钊, 桑文华. 丙戊酸钠注射液与氟哌啶醇注射液治疗不伴有精神病性症状双相障碍躁狂发作激越症状的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 25(23): 123-125.
 - 15 Meftah AM, Deckler E, Citrome L, et al. New discoveries for an old drug: A review of recent olanzapine research [J]. Postgrad Med, 2020, 132(1): 80-90.
- (收稿日期 2021-09-08)
(本文编辑 葛芳君)