

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2007094

论著·临床研究

不同药物方案治疗儿童双相情感障碍 疗效比较及代谢指标观察

李斌 戚艳杰 陈云 张之霞 何凡 郑毅

(首都医科大学附属北京安定医院儿童精神科/国家精神心理疾病临床医学研究中心/
精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室/北京市精神卫生保健所, 北京 100088)

【摘要】 目的 探讨儿童双相情感障碍经不同药物方案治疗后代谢指标的变化及治疗疗效。**方法** 回顾性分析2017年1月至2020年1月于该院就诊的220例儿童双相情感障碍患儿的临床资料。根据治疗方法分组,单纯采用非典型抗精神病药物治疗的112例患儿纳入对照组,采用非典型抗精神病药物联合心境稳定剂治疗的108例患儿纳入研究组。比较两组基线资料水平,治疗前后代谢指标空腹胰岛素(FIN)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平变化,以及代谢综合征发生情况及临床疗效。**结果** 两组患儿年龄、性别、病程等基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。研究组总有效率为92.6%,高于对照组(82.1%, $P<0.05$)。治疗前,两组FIN、HbA1c水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,对照组FIN水平高于治疗前,且高于研究组($P<0.05$);但研究组治疗前后FIN水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗前后HbA1c水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组TC、TG、HDL-C、LDL-C水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,对照组TC、TG水平均高于治疗前,且高于研究组($P<0.05$);但研究组治疗前后TC、TG水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗前后HDL-C、LDL-C水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组代谢综合征发生率(2.8%)低于对照组(9.8%) ($P<0.05$)。**结论** 儿童双相情感障碍采用非经典抗精神病药物联合心境稳定剂治疗对代谢指标水平影响较小,且疗效显著。**【中国当代儿科杂志, 2020, 22(12): 1295-1299】**

【关键词】 双相情感障碍; 药物方案; 代谢指标; 儿童

Therapeutic effects of different drug regimens and metabolic markers in children with bipolar affective disorder: a comparative analysis

LI Bin, QI Yan-Jie, CHEN Yun, ZHANG Zhi-Xia, HE Fan, ZHENG Yi. Department of Pediatric Psychiatry, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University/National Clinical Research Center for Psychological and Mental Disorders/Beijing Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Mental Disorders, Beijing 100088, China (Zheng Y, Email: libindocor@yeah.net)

Abstract: Objective To study the changes in metabolic markers and clinical outcome after treatment with different drug regimens in children with bipolar affective disorder. **Methods** A retrospective analysis was performed on the medical data of 220 children with bipolar affective disorder who attended the hospital from January 2017 to January 2020. According to the treatment method, 112 children treated with atypical antipsychotic drugs alone were enrolled as the control group, and 108 children treated with atypical antipsychotic drugs combined with mood stabilizer were enrolled as the study group. The two groups were compared in terms of baseline data, changes in related metabolic markers [fasting insulin (FIN), glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)] after treatment, incidence rate of metabolic syndrome, and clinical outcome. **Results** There were no significant differences in the baseline data including age, sex, and course of disease between the two groups ($P>0.05$). The study group had a significantly higher overall

〔收稿日期〕2020-07-14;〔接受日期〕2020-11-02

〔基金项目〕国家重点研发计划(2016YFC1306100)。

〔作者简介〕李斌,男,本科,副主任医师。

〔通信作者〕郑毅,男,主任医师。Email: libindocor@yeah.net。

response than the control group (92.6% vs 82.1%, $P<0.05$). Before treatment, there were no significant differences in the levels of FIN and HbA1c between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the control group had a significant increase in the level of FIN and a significantly higher level of FIN than the study group ($P<0.05$). The study group showed no significant change in the level of FIN after treatment ($P>0.05$). There was no significant difference in the level of HbA1c between the two groups before and after treatment ($P>0.05$). Before treatment, there were no significant differences in the levels of TC, TG, HDL-C, and LDL-C between the two groups ($P>0.05$), and after treatment, the control group had significant increases in TC and TG and significantly higher levels of TC and TG than the study group ($P<0.05$). The study group showed no significant changes in TC and TG after treatment ($P>0.05$). There were no significant differences in the levels of HDL-C and LDL-C between the two groups before and after treatment ($P>0.05$). The study group had a significantly lower incidence rate of metabolic syndrome than the control group (2.8% vs 9.8%, $P<0.05$). **Conclusions** Atypical antipsychotic drugs combined with mood stabilizer in the treatment of bipolar disorder in children have little effect on the level of metabolic markers, and the curative effect is significant.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(12): 1295-1299]

Key words: Bipolar affective disorder; Drug regimen; Metabolic marker; Child

双相情感障碍是一种常见的精神疾病，主要特征为抑郁、躁狂反复交替发作或循环发作。近年来，随着社会经济快速发展及人们生活节奏的加快，其生活、精神压力不断增大，致使双相情感障碍患病率也逐渐提升，且在稳定期、发作期均存在一定认知损害。而儿童双相情感障碍一直是备受争议的课题，20%~40%成年双相情感障碍患者在儿童时期已存在双相情感障碍发作，儿童晚期尤为多见^[1]。当前，临床治疗双相情感障碍多以非典型抗精神病药物、心境稳定剂等药物为主，部分患者用药期间易出现代谢异常，增加代谢综合征发生风险^[2]。因此需通过观察不同用药方案对双相情感障碍患儿代谢指标的影响来指导治疗方案的调整。基于此，本研究选取2017年1月至2020年1月本院220例双相情感障碍患儿，重点探讨单纯采用非典型抗精神病药物、非典型抗精神病药物联合心境稳定剂两种用药方案对代谢指标的影响，并分析其疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2017年1月至2020年1月本院220例双相情感障碍患儿的临床资料。纳入标准：（1）符合《临床诊疗指南·精神病学分册》^[3]中双相情感障碍诊断标准；（2）确诊年龄7~13岁，性别不限；（3）临床资料完整，进行治疗前患儿监护人均知情并签署同意书。排除标准：（1）过敏体质；（2）存在严重躯体疾病、高危自杀倾向或原发性抑郁障碍等疾病；（3）伴有精神分裂症

等其他精神疾病；（4）临床资料不完整。根据治疗方法分组：单纯采用非经典抗精神病药物治疗的112例患儿纳入对照组，采用非经典抗精神病药物联合心境稳定剂治疗的108例患儿纳入研究组。本研究通过医院伦理委员会审核批准（2017-01）。

1.2 方法

对照组单纯采用非经典抗精神病药物治疗，主要使用奥氮平片（江苏豪森药业股份有限公司，批准文号：国药准字H20010799）、富马酸喹硫平片（Astra Zeneca UK Limited，批准文号：国药准字J20130080）、阿立哌唑片（上海中西制药有限公司，批准文号：国药准字H20041507）、帕利哌酮缓释片（Janssen Cilag Manufacturing L.L.C.，批准文号：国药准字J20170010）4种药物。研究组则在使用非典型抗精神病药物治疗同时联合心境稳定剂治疗。心境稳定剂主要使用丙戊酸钠缓释片（杭州赛诺菲安万特制药有限公司，批准文号：国药准字H20010595）、丙戊酸镁缓释片（湖南省湘中制药有限公司，批准文号：国药准字H20030537）、碳酸锂片（湖南千金湘江药业股份有限公司，批准文号：国药准字H43020372）、碳酸锂缓释片（江苏恩华药业股份有限公司，批准文号：国药准字H10900013）4种药物。两组均结合患儿实际情况，严格按照药物使用说明书指导用药，疗程均为3个月。

1.3 观察指标

（1）依据文献^[4]拟定疗效标准，主要由治疗前后贝克-拉范森躁狂量表（BRMS）进行评估，该量表含11个条目，各条目采用0~4分评估，总分44分。治疗后BRMS评分较治疗前降

低 $\geq 90\%$ ，为基本治愈；降低 $\geq 60\%$ ，但不足 90% ，为显著改善；降低 $\geq 30\%$ ，但不足 60% ，为好转；降低 $<30\%$ ，为无效。总有效率为基本治愈、显著改善、好转的例数之和所占百分率。（2）比较两组治疗前、后代谢指标，包括血糖代谢指标[空腹胰岛素（FIN）、糖化血红蛋白（HbA1c）]及血脂代谢指标[总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）]。取4 mL清晨空腹静脉血，3000 r/min离心，持续10 min。以罗氏COBAS800全自动生化分析仪及配套试剂盒检测TC、TG、LDL-C、HDL-C；采用美国雅培i-2000全自动化学发光免疫分析仪检测FIN；采用日本TOSOH HLC723G8全自动糖化血红蛋白分析仪检测HbA1c。（3）比较两组代谢综合征发生情况。依据《中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议》^[5]中的诊断标准，存在以下任何3项或全部，即为代谢综合征：①体重指数 $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ ；②高血压：血压（舒张压/收缩压） $\geq 90/140 \text{ mm Hg}$ ；③高血糖：空腹血糖 $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ ，餐后2 h血糖 $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$ ，或已经确诊糖尿病并治疗；④血脂紊乱：TG $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$ 和 / 或 HDL-C $<0.9 \text{ mmol/L}$ （男）/ $<1.0 \text{ mmol/L}$ （女）。

1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间比较采用两样本 t 检验；治疗前后比较采用配对 t 检验。计数资料采用例数或百分率 (%) 表示，两组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿基线资料

两组患儿性别、年龄、病程等基线资料比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表1。

2.2 两组患儿临床疗效

两组患儿临床疗效构成比比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；研究组总有效率为92.6%，高于对照组82.1%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组患儿基线资料比较

组别	例数	性别 [例 (%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)
		男	女		
对照组	112	66(58.9)	46(41.1)	10.2 $\pm$ 1.0	6.3 $\pm$ 1.6
研究组	108	64(59.3)	44(40.7)	10.3 $\pm$ 1.0	6.3 $\pm$ 1.6
χ^2/t 值		0.003		0.741	<0.001
P 值		0.960		0.459	1.000

表2 两组患儿临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	基本治愈	显著改善	好转	无效	总有效率
对照组	112	28(25.0)	42(37.5)	22(19.6)	20(17.9)	92(82.1)
研究组	108	31(28.7)	50(46.3)	19(17.6)	8(7.4)	100(92.6)
χ^2 值			0.614			5.405
P 值			0.105			0.020

2.3 两组患儿血糖代谢指标变化

两组患儿治疗前FIN、HbA1c水平比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)；研究组治疗后FIN、HbA1c水平较治疗前比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)；对照组治疗后FIN水平显著高于治疗前 ($P < 0.05$)，HbA1c水平较治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后，对照组FIN水平显著高于研究组 ($P < 0.05$)，HbA1c水平在两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表3。

2.4 两组患儿血脂代谢指标变化

两组患儿治疗前TC、TG、HDL-C、LDL-C水平比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)；研究组治疗后TC、TG、HDL-C、LDL-C水平与治疗前比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后，对照组TC、TG水平显著高于治疗前 ($P < 0.05$)，HDL-C、LDL-C水平与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后，对照组TC、TG水平均显著高于研究组 ($P < 0.05$)，HDL-C、LDL-C水平与研究组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表4。

2.5 两组患儿代谢综合征的发生情况

研究组代谢综合征发生率为2.8% (3/108)，低于对照组9.8% (11/112)，差异有统计学意义 ($\chi^2=4.577$, $P=0.032$)。

表 3 两组患儿血糖代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FIN (mU/L)				HbA1c (%)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	112	4.4 ± 1.7	6.4 ± 2.2	7.613	<0.001	6.04 ± 0.46	6.02 ± 0.58	0.286	0.775
研究组	108	4.4 ± 1.6	4.7 ± 1.8	1.295	0.197	6.02 ± 0.52	6.03 ± 0.55	0.137	0.891
<i>t</i> 值		0.044	6.163			0.302	0.131		
<i>P</i> 值		0.482	<0.001			0.382	0.448		

注: [FIN] 空腹胰岛素; [HbA1c] 糖化血红蛋白。

表 4 两组患儿血脂代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	例数	TC				TG			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	112	3.7 ± 1.1	4.8 ± 0.8	8.302	<0.001	1.0 ± 0.6	1.3 ± 0.5	4.347	<0.001
研究组	108	3.7 ± 1.1	3.9 ± 0.8	1.567	0.119	1.0 ± 0.7	1.1 ± 0.4	0.930	0.354
<i>t</i> 值		0.137	8.302			0.119	3.772		
<i>P</i> 值		0.446	<0.001			0.453	<0.001		

组别	例数	HDL-C				LDL-C			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	112	1.63 ± 0.41	1.64 ± 0.38	0.189	0.850	1.82 ± 0.72	1.78 ± 0.62	0.446	0.656
研究组	108	1.62 ± 0.35	1.63 ± 0.41	0.193	0.847	1.84 ± 0.66	1.79 ± 0.55	0.605	0.546
<i>t</i> 值		0.195	0.187			0.215	0.127		
<i>P</i> 值		0.423	0.426			0.415	0.450		

注: [TC] 总胆固醇; [TG] 三酰甘油; [HDL-C] 高密度脂蛋白胆固醇; [LDL-C] 低密度脂蛋白胆固醇。

3 讨论

本研究结果显示, 研究组治疗后总有效率达 92.6%, 显著高于对照组 (82.1%), 提示非典型抗精神病药物联合心境稳定剂治疗可获得显著疗效。向慧等^[6]研究显示, 双相情感障碍患儿长期单独应用非典型抗精神病药物奥氮平治疗, 可引起胰岛 β 细胞功能损害, 造成胰岛素敏感性下降, 葡萄糖摄取量增加, 引发血糖代谢指标紊乱, 且可能对组胺 H1 等受体产生过度拮抗作用, 促使体重指数增加, 诱导蛋白过量分泌, 引发血脂代谢异常, 其远期疗效不稳定。赵宗峰等^[7]研究显示, 单纯使用抗精神病药物治疗儿童双相情感障碍其疗效稳定性欠缺, 患儿易出现症状反复, 而结合心境稳定剂治疗的患儿临床效果更佳, 与本研究结果相似。丁玲等^[8]研究表示, 心境稳定剂可减少双相型障碍发作频率, 缓解躁狂及抑郁发作时的严重程度, 且不引起其他症状恶化, 可结合非典型抗精神病药物辅助治疗, 以提高疗效。非典

型抗精神病药物结合心境稳定剂可发挥二者优势, 相辅相成, 使改善临床症状效果稳定。

本研究发现, 对照组治疗后血糖代谢指标 FIN 及血脂代谢指标 TG、TC 均较治疗前提升, 而研究组治疗前后各指标差异无统计学意义, 说明相较于单独应用非典型抗精神病药物, 非典型抗精神病药物与心境稳定剂联合应用可减轻对代谢指标的影响。分析原因在于: 非典型抗精神病药物对 5-羟色胺及组胺 H1 受体的阻滞作用较强, 故单独应用时, 其引发代谢异常、体重增加的效果较传统抗精神病药物更明显^[9-11]。非典型抗精神病药物与心境稳定剂联合应用对代谢指标影响相对较小, 可减少代谢综合征的发生^[12-14]。而在非典型抗精神病药物治疗同时, 应用丙戊酸钠缓释片、丙戊酸镁缓释片等心境稳定剂, 可发挥协同增效作用, 利于控制非典型抗精神病药物应用剂量, 减轻其对代谢指标的影响^[15-16]。非典型抗精神病药物结合心境稳定剂可促使蛋白激酶活性增加, 对乙酰辅酶 A 活性进行抑制, 减少脂肪合成, 降低外周

血 TC、TG 水平。

本研究局限之处在于所选病例数较少,采用回顾性分析,病例分组缺乏一定随机性,且研究指标不够完善,未进行长期随访调查分析。故今后仍需加大研究力度,扩大样本量,完善研究指标,以证实儿童双相情感障碍治疗中联用非典型抗精神病药物、心境稳定剂的价值。

综上所述,儿童双相情感障碍治疗中联用非典型抗精神病药物、心境稳定剂对代谢指标的影响较小,且可获得较好疗效,值得进行深入研究。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

【参 考 文 献】

- [1] 杨超,傅岳文,张莉,等.儿童青少年双相情感障碍相关基因的生物信息学分析[J].中国全科医学,2018,21(33):4098-4103.
- [2] 宋光明,李建华.二甲双胍对氯氮平所致双相情感障碍患者代谢综合征的影响[J].浙江医学,2018,40(14):1589-1591.
- [3] 中华医学会.临床诊疗指南·精神病学分册[M].北京:人民卫生出版社,2006:46-47.
- [4] 乐军儿,王建林,张敏涛.丙戊酸钠分别与齐拉西酮和奥氮平联合治疗 I 型双相情感障碍临床对比研究[J].中国基层医药,2018,25(8):1056-1058.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组.中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J].中华糖尿病杂志,2004,12(3):156-161.
- [6] 向慧,毛睿智,赵国庆,等.双相障碍患者共病代谢综合征的风险及危险因素分析[J].中华精神科杂志,2017,50(2):107-113.
- [7] 赵宗峰,邹韶红,佟钙玉,等.单胺氧化酶 A rs1137070 基因多态性与儿童期受虐在维吾尔族双相障碍患者冲动攻击行为中的交互作用[J].神经疾病与精神卫生,2018,18(6):381-385.
- [8] 丁玲,肖开提·苏理旦.喹硫平或奥氮平联合丙戊酸钠缓释片治疗维吾尔族双相障碍精神病的疗效研究[J].药物评价研究,2017,40(5):696-699.
- [9] 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.
- [10] 王钰.丙戊酸钠联合齐拉西酮对双相情感障碍 I 型患者疗效及认知功能的影响观察[J].四川医学,2017,38(10):1182-1184.
- [11] 张鹏,朱相华,贺清.电针治疗对非典型抗精神病药物引起代谢综合征患者代谢状态的影响[J].中国医药导报,2018,15(32):114-117.
- [12] 张娟,赵娜.第二代抗精神病药物治疗对精神疾病儿童体质量及代谢的影响[J].安徽医药,2017,21(11):2061-2065.
- [13] 欧阳华,王章元,崔桂梅.苓桂术甘汤治疗抗精神病药物所致代谢综合征疗效分析[J].新乡医学院学报,2017,34(12):1085-1088.
- [14] 洪二郎,廖湘交,常凤坤.脑心清片对奥氮平治疗的精神分裂症患者糖脂代谢的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(15):1686-1687.
- [15] 贾杰,王姗,李界兴,等.舒肝定志汤联合二甲双胍对奥氮平所致精神分裂症患者糖脂代谢和体质量的影响[J].长春中医药大学学报,2018,34(4):740-743.
- [16] 段侠霞,张燕,张盟,等.非典型抗精神病药对儿童青少年精神分裂症血清甲状腺激素和血脂的影响[J].中国医药导报,2019,16(5):151-154.

(本文编辑:万静)