

西酞普兰联合丙戊酸钠对复发双相障碍抑郁发作患者认知功能及血清炎症因子的影响

刘 潇¹, 闫瑞斌², 李 敬³

1. 青海省人民医院, 青海 西宁 810007
2. 青海大学附属医院, 青海 西宁 810000
3. 中国海洋大学 食品科学与工程学院, 山东 青岛 266000

摘要: **目的** 探讨氢溴酸西酞普兰片联合丙戊酸钠对复发双相障碍抑郁发作患者认知功能及血清炎症因子的影响, 分析其可能作用机制。**方法** 选择 2014 年 7 月—2015 年 12 月收治的复发双相情感障碍抑郁发作患者 104 例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各 52 例, 对照组给予丙戊酸钠治疗, 观察组给予氢溴酸西酞普兰片联合丙戊酸钠治疗, 治疗 8 周后, 比较两组情绪状态、认知功能、血清炎症因子等指标。**结果** 治疗前, 两组患者 HAMD 评分、BPMS 评分比较无统计学意义; 治疗 8 周后, 两组患者的 HAMD 评分、BPMS 评分均明显低于同组治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 且观察组 HAMD 评分、BPMS 评分明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗前, 两组患者 TMT-A、TMT-B 时间比较无统计学意义; 治疗 8 周, 两组患者的 TMT-A、TMT-B 时间均明显短于同组治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者 TMT-A、TMT-B 时间明显短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者血清中 MIF、IL-1 β 、IL-6 的含量比较无统计学意义; 治疗 8 周, 两组患者血清中 MIF、IL-1 β 、IL-6 的含量均明显低于同组治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组血清中 MIF、IL-1 β 、IL-6 的含量明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 氢溴酸西酞普兰片有助于缓解复发双相障碍抑郁发作患者临床症状, 改善认知功能, 可能与抑制血清炎症因子表达有关。

关键词: 双相情感障碍; 氢溴酸西酞普兰; 认知功能; 炎症因子

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)11-1631-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.11.021

Effect of citalopram hydrobromide tablets on cognitive function and inflammatory factors in patients with recurrent bipolar disorder

LIU Xiao¹, YAN Rui-bin², LI Jin³

1. Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, China
2. Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810000, China
3. College of Food Science and Engineering, Ocean University of China, Qingdao 266000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of citalopram hydrobromide tablets on cognitive function and inflammatory factors in patients with recurrent bipolar disorder (BPD), and to analyze its possible mechanism of action. **Methods** 104 patients with recurrent BPD in our hospital from July 2014 to December 2015 were selected, and they were divided into observation group and control group by random number table, 52 cases in each group. Control group was given sodium valproate, while observation group was given citalopram hydrobromide tablets and sodium valproate. After 8-week treatment, the emotional state, cognitive function, inflammatory factors were compared between the two groups. **Results** Before treatment, HAMD score, BPMS score of two groups were not statistically significant. After 8 weeks of treatment, HAMD score and BPMS score of two groups were significantly lower than those in the same group before treatment ($P < 0.01$); and the observation group HAMD score and BPMS score were significantly lower than the control group ($P < 0.01$). Before treatment, TMT-A, TMT-B time of two groups were not statistically significant. After 8 weeks of treatment, TMT-A and TMT-B time of two groups were significantly shorter than the same group before treatment ($P < 0.05$). TMT-A TMT-B in the observation group were significantly shorter than the control group ($P < 0.05$). The content of serum MIF, IL-1 beta and IL-6 in two groups before treatment were not statistically significant. After 8 weeks of treatment, the contents of MIF, IL-1 beta, IL-6 in two groups

收稿日期: 2017-08-07

作者简介: 刘 潇, 本科, 主管药师, 研究方向临床药学。Tel: 13897584269 E-mail: Liuxiaoxiao33@163.com

were significantly lower than the same group before treatment ($P < 0.05$). And the levels of serum MIF, IL-1 beta, IL-6 in observation group were significantly lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Citalopram hydrobromide tablets can relieve clinical symptoms, improve cognitive function, and it possibly has relations with inhibiting the expression of inflammatory factors.

Key words: bipolar disorder; citalopram hydrobromide; cognitive function; inflammatory factors

双相情感障碍 (bipolar depression, BPD) 是临床上常见的精神疾病, 可呈双相性或单相性发作, 表现为躁狂和抑郁交替发病, 临床治疗较为棘手。相关研究表明, 炎症因子、免疫反应可能是双相情感障碍发病的重要机制^[1-2]。丙戊酸钠是治疗双相情感障碍常用的抗精神疾病药物, 对 γ -氨基丁酸的降解具有抑制作用、合成具有促进作用, 能够增加 γ -氨基丁酸的浓度并稳定患者的心境和情绪^[3]。但是丙戊酸钠单药治疗双相情感障碍的疗效并不尽如人意。氢溴酸西酞普兰是一类选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂, 能够增强 5-羟色胺能神经元的效能^[4]。两者联合应用文献报道很多, 但少有从细胞因子展开研究的文献报道。本文采取随机对照研究的方法, 探讨氢溴酸西酞普兰片对复发双相障碍抑郁发作患者认知功能及血清炎症因子的影响, 旨在分析其可能作用机制。

1 对象与方法

1.1 纳入标准与排除标准

纳入标准: (1) 均符合《中国精神障碍分类及诊断标准第 3 版 (CCMD-3)》^[5] 抑郁症相关诊断标准; (2) 年龄 > 18 岁; (3) 汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分 ≥ 17 分; (4) 经医院伦理委员会批准 (批准文号 KY2015-30), 告知研究事项后所有患者均签署知情同意书。排除标准: (1) 严重心、肝、肾等脏器功能障碍者; (2) 其他类型精神类疾病者; (3) 神经、精神系统器质性疾病者; (4) 药物过敏者; (5) 中途退出或脱落者。

1.2 研究对象

选择 2014 年 7 月—2015 年 12 月符合上述条件的 104 例复发双相情感障碍抑郁发作患者作为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各 52 例。观察组男 9 例, 女 14 例; 年龄 42~58 岁, 平均 (45.36 ± 2.56) 岁; 病程 2~12 个月, 平均 (8.45 ± 1.12) 个月。对照组男 10 例, 女 13 例; 年龄 41~56 岁, 平均 (45.42 ± 3.24) 岁; 病程 2~10 个月, 平均 (8.40 ± 1.06) 个月。两组患者性别、年龄、病程等资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

1.3 治疗方法

对照组患者给予丙戊酸钠缓释片 (杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司, 规格 500 mg) 口服, 起始剂量 0.5 g/次, 2 次/d, 1~2 周后根据病情逐步加量至 1.0 g/次, 2 次/d。观察组患者给予丙戊酸钠联合氢溴酸西酞普兰治疗, 丙戊酸钠缓释片同对照组, 同时给予氢溴酸西酞普兰片 (西安杨森制药有限公司, 规格 20 mg) 口服, 起始剂量 20 mg/次, 1 次/d, 1~2 周后根据病情逐步加量至 30~40 mg/d。两组均连续治疗 8 周。

1.4 观察指标

1.4.1 抑郁与躁狂状态 治疗前、治疗 8 周后, 采用汉密尔顿抑郁量表 (HAMD)、倍克-拉范森躁狂量表 (BRMS) 评估患者抑郁和躁狂状态, 得分越高, 抑郁和躁狂状态越严重。

1.4.2 认知功能 治疗前、治疗 8 周后, 采用认知功能连线测试 (TMT) 评估患者认知功能, 包括 TMT-A 的数字部分和 TMT-B 的字母部分, 耗时越短、认知功能越好。

1.4.3 血清细胞因子 治疗前、治疗 8 周后, 采集两组患者的外周静脉血 5 mL 取血清, 采用 Elisa 试剂盒测定巨噬细胞移动抑制因子 (MIF)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6) 含量。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 性别等计数资料用频数或率表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 抑郁与躁狂状态

治疗前, 两组患者 HAMD 评分、BPMS 评分比较无统计学意义; 治疗 8 周, 两组患者的 HAMD 评分、BPMS 评分均明显低于同组治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 观察组 HAMD 评分、BPMS 评分明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 认知功能

治疗前, 两组患者 TMT-A、TMT-B 时间比较无统计学意义; 治疗 8 周, 两组患者的 TMT-A、TMT-B

时间均明显短于同组治疗前, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组患者 TMT-A、TMT-B 时间明显短于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清细胞因子

治疗前, 两组患者血清中 MIF、IL-1 β 、IL-6 的

含量比较无统计学意义; 治疗 8 周, 两组患者血清中 MIF、IL-1 β 、IL-6 的含量均明显低于同组治疗前, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组血清中 MIF、IL-1 β 、IL-6 的含量明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者治疗前后抑郁与躁狂状态评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=52$)

Table 1 Comparison on HAMD and BPMS scores between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=52$)

组别	HAMD评分/分		BPMS评分/分	
	治疗前	治疗8周	治疗前	治疗8周
对照	36.11 $\pm$ 5.29	29.58 $\pm$ 3.57**	27.35 $\pm$ 2.94	22.31 $\pm$ 3.32**
观察	36.48 $\pm$ 5.58	22.14 $\pm$ 3.47**##	27.41 $\pm$ 3.31	17.54 $\pm$ 2.25**##

与本组治疗前比较: ** $P<0.01$; 与对照组治疗 8 周后比较: ## $P<0.01$

** $P<0.01$ vs ame group before treatment; ## $P<0.01$ vs control group after treatment

表 2 两组患者治疗前后 TMT-A、TMT-B 时间比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=52$)

Table 2 Comparison on TMT-A and TMT-B time between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=52$)

组别	TMT-A/s		TMT-B/s	
	治疗前	治疗8周	治疗前	治疗8周
对照	73.02 $\pm$ 8.92	64.41 $\pm$ 7.24*	99.14 $\pm$ 10.69	85.76 $\pm$ 9.24*
观察	73.31 $\pm$ 9.35	56.73 $\pm$ 8.34*#	99.65 $\pm$ 10.24	78.38 $\pm$ 8.38*#

与本组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗 8 周后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs ame group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组患者治疗前后的血清细胞因子含量 ($\bar{x} \pm s$, $n=52$)

Table 3 Comparison on serum cytokine levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=52$)

组别	时间	MIF/ (ng·L ⁻¹)	IL-1 β / (ng·L ⁻¹)	IL-6/ (ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	58.03 $\pm$ 8.15	0.40 $\pm$ 0.15	109.11 $\pm$ 14.52
	治疗8周	44.26 $\pm$ 6.72*	0.29 $\pm$ 0.10*	88.96 $\pm$ 11.25*
观察	治疗前	56.72 $\pm$ 7.82	0.41 $\pm$ 0.12	106.74 $\pm$ 15.38
	治疗8周	36.74 $\pm$ 5.21*#	0.20 $\pm$ 0.05*#	72.14 $\pm$ 8.75*#

与本组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗 8 周后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs ame group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

双相情感障碍是精神科常见疾病, 发病率达到 5% 以上, 且终生患病率超过 2%, 临床治疗较为棘手, 且复发现象严重^[6]。不论双相情感障碍属何种类型, 目前共识均以心境稳定剂作为基础与核心治疗用药^[7]。丙戊酸钠是公认的心境稳定剂用药, 已成为治疗双相情感障碍的一线药物, 但单药治疗的效果并不理想。氢溴酸西酞普兰是 5-羟色胺再摄取的抑制剂, 能够减少神经元及突触对 5-羟色胺的再摄取, 进而增强 5-羟色胺的功能^[8]。相关研究表明, 氢溴酸西酞普兰联合丙戊酸钠治疗时, 能显著增加细胞外多巴胺、去甲肾上腺素浓度, 这也可能是其

抗抑郁的作用机制^[9]。

在双相情感障碍的病情发展变化过程中, 抑郁和躁狂交替发作不仅会影响患者的情绪状态, 还会造成认知功能障碍并影响日常工作、生活。氢溴酸西酞普兰在抑制 5-羟色胺再摄取、增强中枢 5-羟色胺神经元功能的同时, 既具有改善抑郁、稳定情绪的作用, 又具有改善认知功能的作用。王健等^[10]研究认为, 氢溴酸西酞普兰联合丙戊酸钠可有效改善双相抑郁发作患者抑郁与躁狂程度, 且安全可靠。本文通过汉密尔顿抑郁量表 (HAMD)、倍克-拉范森躁狂量表 (BRMS), 所得结论也支持这一观点, 而且联合治疗更能改善患者认识功能。

既往研究中,对双相情感障碍患者研究主要集中在单胺能神经递质上,随着细胞分子研究的认为,越来越多学者认为情绪状态及认知功能的变化与炎症反应密切相关,MIF、IL-1 β 、IL-6等炎症因子的过度分泌是炎症反应过度激活的特征^[11]。MIF是一种由粒细胞与下丘脑-垂体-肾上腺轴分泌细胞产生的前炎症因子,可抑制晨间皮质醇(Cor)分泌,进而引起焦虑抑郁症状的产生^[12];IL-1 β 是白细胞介素-1家族的一员,与IL-6一起均能促进下丘脑-垂体-肾上腺轴过度激活,导致脑内下丘脑核群与边缘结构多巴胺、5-羟色胺等神经递质代谢增强^[13]。本文研究中,观察组血清MIF、IL-1 β 、IL-6的含量明显低于对照组,与崔莹等^[14]研究认为选择性五羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)具有抑制炎症因子表达的文献报道基本相似。

本文研究结果表明,氢溴酸西酞普兰片有助于缓解双相障碍抑郁发作患者临床症状,提高认知功能,可能与抑郁血清炎症因子表达等因素有关。本文研究局限性有二:一是缺乏对氢溴酸西酞普兰片对炎症因子影响可能作用机制的分析,二是缺乏对血清炎症因子、认知功能的动态观察,这均是后续研究要着力探讨的问题。

参考文献

- [1] Hatch J K, Scola G, Olowoyeye O, et al. Inflammatory markers and brain-derived neurotrophic factor as potential bridges linking bipolar disorder and cardiovascular risk among adolescents [J]. J Clin Psychiatry, 2017, 78(3): e286-293
- [2] 简炜颖. 喹硫平治疗双相情感障碍患者临床疗效分析及对IL-、IL-10、TNF- α 炎症因素的水平的影响 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(2): 271-273, 277.
- [3] 胡蕊, 赵宏文, 王冉, 等. 丙戊酸钠注射液与无抽搐电休克治疗中老年双相情感障碍躁狂发作疗效的对比 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(5): 1158-1159.
- [4] 温爱萍, 王彩宁, 张秀芬, 等. 应用氢溴酸西酞普兰治疗卒中后抑郁患者的临床疗效及脑电图改变分析 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(11): 1663-1664.
- [5] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准 [S]. 第3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 87-88.
- [6] 蒋泽宇, 叶碧瑜, 钟玉环, 等. 丙戊酸钠联合喹硫平治疗双相情感障碍躁狂发作的疗效 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(11): 66-68.
- [7] 杨学智, 陆冰, 蒙建清, 等. 丙戊酸钠与西酞普兰联合利培酮方案治疗抑郁发作临床疗效观察 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2015, 24(1): 34-36, 40.
- [8] 公卫刚, 任庆国. 西酞普兰对成年孤养大鼠认知功能及皮层tau蛋白磷酸化的影响 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2016, 25(3): 193-197.
- [9] King B H, Hollander E, Kikich L, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism [J]. Arch Gen Psychiatry, 2009, 66(6): 583-590.
- [10] 王健, 王刚, 马辛. 小剂量利培酮强化抗抑郁剂治疗双相抑郁发作的疗效和安全性研究 [J]. 首都医科大学学报, 2014, 35(2): 205-209.
- [11] Benedetti F, Poletti S, Hoogenboezem TA, et al. Inflammatory cytokines influence measures of white matter integrity in Bipolar Disorder [J]. J Affect Disord, 2016, 502: 1-9.
- [12] Edwards K M, Bosch J A, Engeland C G, et al. Elevated macrophage migration inhibitory factor (mif) is associated with depressive symptoms, blunted cortisol reactivity to acute stress, and lowered morning cortisol [J]. Brain Behav Immun, 2010, 24(7): 1202-1208.
- [13] 谢东武. 丙泊酚复合芬太尼或地佐辛用于结肠镜下息肉摘除术的镇痛效果及神经体液变化的研究 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(23): 2925-2927, 2931.
- [14] 崔莹, 单培彦, 侯桂华, 等. 老年情感障碍患者SSRIs类药物治疗前后血清细胞因子、皮质醇及认知功能的变化 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2011, 49(3): 76-80.