

# 喹硫平、氯氮平联合碳酸锂治疗女性躁狂症的 随机对照研究

王 静

**【摘要】目的** 探讨使用喹硫平或氯氮平合并碳酸锂治疗女性躁狂发作的临床疗效。**方法** 将符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10)情感障碍中“躁狂发作”或“双相障碍目前为躁狂发作”诊断标准的 64 例女性躁狂症患者采用分段随机分组法分为两组,分别予喹硫平和氯氮平联合碳酸锂治疗 6 周。采用 Bech-Rafaelsen 躁狂量表(BRMS)评价药物的总体有效性,采用副反应量表(TESS)和血、尿常规、生化、心电图、脑电图检查评价安全性及不良反应,并用成本-效果分析计算药物的经济性。**结果** 两组有效率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但两组在不良反应头晕、嗜睡、心电图、便秘、流涎、血糖异常、体质量增加等方面比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。喹硫平组副反应率低于氯氮平组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 两药物组的临床疗效相当,但喹硫平组副反应率低于氯氮平组。喹硫平合并碳酸锂可能更适用于治疗女性躁狂发作。

**【关键词】** 喹硫平; 氯氮平; 碳酸锂; 躁狂症

中图分类号: R971+.43

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.01.020

## Randomized controlled clinical research of quetiapine or clozapine combined with lithium carbonate in the treatment of mania in women

WANG Jing

Wutaishan Hospital of Yangzhou, Yangzhou 225003, China

**【Abstract】Objective** To explore the clinical efficacy of lithium carbonate combined with quetiapine and clozapine in the treatment of mania in women. **Methods** 64 female mania disorder patients were randomly divided into two groups. They took quetiapine or clozapine combined with lithium carbonate for both 6 weeks treatment. The BRMS were adopted to test the clinical efficacy while the TESS and lab tests were administered to evaluate side effects. **Results** There were no significant difference in the clinical efficacy ( $P > 0.05$ ), while significantly differences in anticholinergic effect, weight gain between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The results indicate the clinical effectiveness of the two drug groups were similar, while different in side effects. Lithium carbonate combined with quetiapine to maybe more suitable for mania disorder in women.

**【Key words】** Quetiapine; Clozapine; Lithium carbonate; Mania disorder

躁狂发作通常表现为情感高涨或易激惹,伴有思维和行为的变化,严重时常伴有精神病性症状,且反复发作,致残率高<sup>[1]</sup>。急性躁狂发作中抗精神病药作为补充或辅助治疗措施合并常规心境稳定剂已被广泛使用<sup>[2]</sup>。然而选择哪种抗精神病药物更适于辅助治疗急性躁狂发作,仍存在一定争议<sup>[3-6]</sup>。先前研究显示氯氮平合并碳酸锂治疗躁狂发作具有较好的效果,能快速控制兴奋症状<sup>[5]</sup>,但氯氮平的抗胆碱能、粒细胞缺乏等严重副反应,使氯氮平的应用受到一定限制。喹硫平的化学结构和药理学特征与氯氮平较相似,已有报道表明喹硫平联合碳酸锂

对躁狂发作有疗效<sup>[7]</sup>,但尚未见其联合碳酸锂对于女性躁狂发作患者治疗的报道。因此本研究对喹硫平合并碳酸锂治疗女性急性躁狂发作的临床效果进行探讨,旨在为女性躁狂发作临床治疗选择安全有效、经济的治疗方案提供参考。

### 1 对象和方法

1.1 对象 为 2011 年 1 月 - 2012 年 12 月在扬州五台山医院住院治疗的女性躁狂症患者。入组标准:符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)情感障碍中“躁狂发作”或“双相障碍,目前为躁狂发作”的诊断标准;年龄 18 ~ 60 岁;入院后体格检查及实验室检查结果无明显异常;且入组 2 周前未曾使用

作者单位: 225003 江苏省扬州五台山医院

通信作者: 王 静, E-mail: 15580501@qq.com

任何精神类药物; Bech - Rafaelsen 躁狂量表( Bech - Rafaelsen Mania Rating Scale ,BRMS)  $\geq 16$  分; 由患者法定监护人或(和) 本人签署知情同意。排除标准: 有严重的躯体疾病者; 有精神活性物质滥用或依赖史者; 对所服用药物过敏者; 妊娠期或哺乳期者。治疗中止标准: 治疗过程有严重药物副反应且不能耐受者; 在 2 周内症状无明显改善者; 治疗中出现抑郁发作、自杀企图或其它严重疾病需中止治疗者; 监护人要求中止治疗者。

共入组 64 例, 采用随机数字表分为喹硫平组(A 组) 和氯氮平组(B 组) 两组, 各 32 例。A 组, 平均年龄(  $28.4 \pm 9.2$  ) 岁, 平均起病年龄(  $23.4 \pm 7.8$  ) 岁, 平均总病程(  $78.3 \pm 50.1$  ) 月, 平均发作次数(  $4.1 \pm 2.9$  ) 次, BRMS 评分(  $27.8 \pm 4.9$  ) 分。B 组, 平均年龄(  $28.6 \pm 8.5$  ) 岁, 平均起病年龄(  $22.1 \pm 6.8$  ) 岁, 平均总病程(  $80.2 \pm 47.6$  ) 月, 平均发作次数(  $4.6 \pm 2.8$  ) 次, 平均 BRMS 评分(  $26.4 \pm 4.5$  ) 分。两组间年龄、起病年龄、病程、发作次数差异均无统计学意义(  $P$  均  $> 0.05$  )。

## 1.2 方法

1.2.1 实验室检查 入组前及每两周行血、尿常规、生化、心电图、脑电图检查。

1.2.2 治疗方法 两组均用碳酸锂( H32023141, 江苏联环药业股份有限公司) 治疗, 起始剂量 0.5 g/d, 1 周内加至 0.75 ~ 1.75 g/d。A 组采用喹硫平( H20010117, 湖南洞庭药业股份有限公司) 治疗, 初始剂量 50mg/d, 10 天内加至 300 ~ 750 mg/d。B 组采用氯氮平( H32022963, 江苏恩华药业股份有限公司) 治疗, 初始剂量 50 mg/d, 10 天内加至 200 ~ 500mg/d。不合用其它心境稳定剂或抗精神病药, 睡眠障碍严重者可合并艾司唑仑或氯硝西洋, 常

见的药物副反应予对症处理。治疗 6 周后 B 组有 2 例因严重药物不良反应( 白细胞减少) 脱落。6 周后共收集到完整资料 62 例, A 组 32 例, B 组 30 例。

1.2.3 评定方法 采用 BRMS 评定临床疗效, 副反应量表( Treatment Emergent Symptom Scale ,TESS) 评定药物副反应。在基线期和治疗后 1、2、4、6 周末, 由两名固定的主治及以上职称的精神科医师评定临床症状。根据病人报告、体格检查结果以及实验室报告对药物副反应进行评定。评分的一致性  $\kappa = 0.86$ 。疗效评定标准为 BRMS 减分率  $\geq 50\%$  为有效, 减分率计算公式: ( 治疗前得分 - 治疗后得分 ) / 治疗前得分  $\times 100\%$ 。

1.2.4 成本 - 效果分析 由于两种药物疗效差异无统计学意义, 因此采用药物经济学的最小成本分析法, 比较其成本差异, 数值小者为优。成本计算: 药物经济学研究中的成本指某一特定治疗方案所消耗资源的总价值, 包括直接成本、间接成本和隐性成本<sup>[8]</sup>。由于间接成本和隐性成本很难统计, 在当前研究仅计算治疗 6 周的医疗成本, 包括: 住院费、护理费、治疗费、药费、化验费、检查费。并计算两组患者治疗有效率。

1.2.5 统计方法 采用 SPSS16.0 进行数据处理, 定量资料分别采用独立样本  $t$  检验和重复测量方差分析, 定性资料采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组 BRMS 评分比较 两组在治疗 1 周后起, 与治疗前相比, BRMS 得分差异均有统计学意义(  $P$  均  $< 0.05$  ), 但两组间同期比较差异无统计学意义(  $P > 0.05$  )。见表 1。

表 1 两组治疗前后 BRMS 评分比较(  $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	BRMS 评分					$F$	$P$
	治疗前	治疗 1 周末	治疗 2 周末	治疗 4 周末	治疗 6 周末		
A 组( $n = 32$ )	$27.8 \pm 4.9$	$21.7 \pm 4.2$	$16.2 \pm 4.8$	$14.8 \pm 4.4$	$8.3 \pm 4.4$	251.5	$< 0.001$
B 组( $n = 30$ )	$26.4 \pm 4.5$	$21.5 \pm 4.3$	$15.5 \pm 4.6$	$14.2 \pm 4.3$	$7.6 \pm 3.9$	226.9	$< 0.001$
总体	$27.1 \pm 4.7$	$21.6 \pm 4.2$	$15.8 \pm 4.7$	$14.5 \pm 4.3$	$8.0 \pm 4.1$	477.2	$< 0.001$

2.2 疗效比较 治疗 1、2、4 和 6 周末, 喹硫平组的有效例数依次为 5 例、16 例、20 例、28 例, 而氯氮平组分别为 4 例、15 例、18 例、27 例。两组间有效率分别为 87.5%、90.0%, 比较差异无统计学意义(  $\chi^2 = 0.10$ ,  $P > 0.05$  )。

2.3 副反应比较 A 组副反应较轻, 副反应比率超

过 10% 的有: 心电图异常、便秘、肝功能异常。B 组副反应有: 心电图异常、便秘、头昏、嗜睡、恶心、流涎、血糖异常、体重增加、锥体外系症状等。A 组的副反应率低于 B 组, 差异有统计学意义(  $P < 0.05$  或 0.01 )。见表 2。

表 2 两组不良反应发生率的比较(%)

组别	例数						
	过度镇静	头晕	嗜睡	恶心	口干	腹泻	心电图:窦性心动过速和 ST 段改变
A 组 (n=32)	2(6.2)	2(6.2)	3(9.4)	3(9.4)	2(6.2)	1(3.1)	6(18.8)
B 组 (n=30)	8(26.7)	11(36.7)	18(60.0)	10(33.3)	0(0)	4(13.3)	20(66.7)
$\chi^2$ 值	3.38	8.65	17.72	5.36	0.45	1.02	14.6
P 值	0.066	0.003	<0.001	0.021	0.492	0.313	<0.001

  

组别	例数						
	便秘	流涎	肝功能异常	血糖异常	体质量增加 >7%	锥体外系症状	月经紊乱
A 组 (n=32)	4(12.5)	0(0)	4(12.5)	0(0)	2(6.2)	1(3.1)	0(0)
B 组 (n=30)	22(73.3)	18(60.0)	1(3.3)	9(30.0)	12(40.0)	4(13.3)	2(6.7)
$\chi^2$ 值	23.53	27.06	0.74	7.57	10.09	1.02	-
P 值	<0.001	<0.001	0.391	0.003	0.001	0.313	0.23

2.4 成本-效果分析 喹硫平组的成本(C)为 5696.3 元,有效率(E%)为 87.5%,C/E 为 65.1,而氯氮平组的成本(C)为 5895.2 元,有效率(E%)为 90.0%,C/E 为 65.5。两组治疗成本相近,但喹硫平组成本略低。

### 3 讨 论

本研究发现:两组有效率分别为 87.5% 与 90.0%,与以前报道相似<sup>[9]</sup>,喹硫平组在治疗第 1 周末 BRMS 总分与其治疗前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),这可能与喹硫平具有多种受体亲和和作用有关,喹硫平可以阻断与镇静、抗躁狂作用有关的 5-HT<sub>1B</sub> 和 D<sub>2</sub> 受体,通过对 5-HT、DA 受体及  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  肾上腺素受体的拮抗作用,而控制躁狂、兴奋症状<sup>[10]</sup>,改善患者的情感症状。氯氮平组的不良反应嗜睡、流涎、便秘、体重增加和血糖异常等较明显,有 2 例因粒细胞缺乏而脱落,这可能是氯氮平对骨髓造血功能抑制而引起的严重不良反应。而喹硫平很少有锥体外系反应(Extrapyramidal Symptoms, EPSs)及抗胆碱能方面的不良反应,这可能是因为其对内分泌影响较小或无(特别是血清催乳素),因而很少引起发胖、泌乳及月经失调。氯氮平组无一例女性出现月经紊乱,这对提高女性躁狂发作患者的生活质量尤为重要,本研究也支持这一结果。氯氮平组虽然主要药物费用较低,但在辅助药物和检查费用方面氯氮平组较高,从而导致氯氮平组总成本略高。

综上所述,喹硫平与氯氮平联合碳酸锂对女性患者躁狂发作急性期疗效相当,但喹硫平组不良反

应较少,对女性内分泌影响小,尤其适用于女性患者,且在治疗成本方面,喹硫平优于氯氮平。本研究中氯氮平组有 2 例因严重不良反应脱落未计入统计分析,这可能使得氯氮平不良反应和成本结果都偏少。

### 参 考 文 献

- [1] 沈渔邨. 精神病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:426-452.
- [2] 梅其一. 双相障碍躁狂发作的治疗[J]. 中华精神科杂志,2011,44(4):243-244.
- [3] 陈旭,王仁峰,韦君美,等. 奥氮平合并碳酸锂治疗女性急性躁狂发作的疗效及依从性[J]. 上海精神医学,2010,22(1):33-36.
- [4] 单保芹. 喹硫平与奥氮平辅助治疗躁狂发作对照研究[J]. 中国社区医师,2010,12(18):46-47.
- [5] 刘铁榜,高欢,沈其杰. 氯氮平合并碳酸锂对急性躁狂症的治疗[J]. 临床精神医学杂志,2000,10(6):350-351.
- [6] 董晓茹,王朝,孙利. 女性双相情感障碍的临床特征[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2003,24(1):35-36.
- [7] 徐丽珍,林泽涯. 喹硫平联合碳酸锂或丙戊酸钠治疗双相障碍躁狂发作的对照研究[J]. 上海精神医学,2009,21(1):39-40.
- [8] 孙庚冰. 3 种药物治疗精神分裂症的成本-效果分析[J]. 药事组织,2008,17(7):43.
- [9] 唐小伟,吴慧,陈茜. 喹硫平、氯氮平合并碳酸锂治疗女性躁狂发作的随机对照研究(英文)[J]. 上海精神医学,2011,23(5):291-297.
- [10] Li H, Ma C, Wang G. Response and remission rates in Chinese patients with bipolar mania treated for 4 weeks with either quetiapine or lithium: a randomized and double-blind study[J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(1):1-10.

(收稿日期:2013-10-24)