

# 非经典抗精神病药在双相情感障碍治疗中的研究及展望

储文革 许嘉燕 综述 本刊审校

中图分类号: R749

文献标识码: B

doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.04.032

双相情感障碍(Bipolar Affective Disorder, BPD)是精神科常见疾病,一般指既有躁狂或轻躁狂发作、又有抑郁发作的一类情感障碍,其症状具有多样性,呈躁狂发作、抑郁发作、混合状态、快速循环发作、伴有或不伴有精神病性症状。自20世纪60年代以来,心境稳定剂(MS)逐步广泛用于治疗BPD,锂盐被认为是BPD急性期和维持期一线治疗的“金标准”,但约有42%~64%的患者尤其是混合状态和快速循环患者对锂盐反应不佳。此外锂盐治疗起效慢,毒副作用大,治疗窗狭窄,需经常检测血锂浓度,患者或因难以忍受的不良事件导致依从性较差。自20世纪90年代以来,非经典抗精神病药逐渐用于BPD治疗并取得较好疗效。本文就非经典抗精神病药在BPD治疗中的疗效及应用情况进行分析及总结,以便根据症状的不同及病情的不同阶段选择合理的治疗方案。

## 1 非经典抗精神病药治疗BPD的研究

### 1.1 奥氮平在BPD中的应用

1.1.1 奥氮平在BPD急性期治疗中的研究 杨甫德等<sup>[1]</sup>对60例患者为期4周的随机双盲对照试验研究表明,奥氮平5~20mg/d与碳酸锂600~1800mg/d在BPD躁狂发作或混合性发作的治疗中疗效相当。Sanger等<sup>[2]</sup>的一项多中心随机双盲安慰剂对照研究显示,奥氮平单一治疗能有效缓解快速循环的双相I型障碍的躁狂症状,并且能很好的耐受。有研究结果显示,奥氮平单药与联合碳酸锂治疗双相障碍躁狂发作或混合发作时,联合治疗组痊愈率更高,不良反应相当,但因样本量的限制,单药用药与联合用药的安全性孰优孰劣尚需更多研究结果予以证明<sup>[3]</sup>。FDA已批准奥氮平和氟西汀联合用于双相抑郁的治疗。多项研究表明,在双相抑郁的急性期治疗中,奥氮平比安慰剂有效,奥氮平与氟西汀的联合治疗比单用奥氮平效果更佳,且没有增加发生躁狂症状的风险<sup>[4]</sup>。

1.1.2 奥氮平在BPD维持治疗中的研究 多项研究表明,在双相抑郁的急性期治疗中,奥氮平比安慰剂有效,奥氮平与氟西汀的联合治疗比单用奥氮平效果更佳,且没有增加发生躁狂症状的风险<sup>[5]</sup>。

2004年,FDA批准奥氮平用于双相障碍的维持治疗,承认其可有效延迟双相障碍患者的复发。Tohen等<sup>[5]</sup>在对361例双相障碍急性躁狂或混合发作的患者研究中再次证明了这一点,奥氮平再次复发的平均维持天数为174天,而安慰剂组仅为22天。甚至奥氮平单一维持治疗也比单用锂盐更能延缓躁狂或混合状态的复发。而通过长达18个月的双盲随访观察中可以看出,采取奥氮平与心境稳定剂(锂盐或丙戊酸钠)的联合治疗与单一心境稳定剂维持治疗相比,前者的平均维持期明显延长<sup>[6]</sup>。而Tohen等研究指出,应用奥氮平和锂盐治疗BPD患者6~12周症状缓解后,进行52周双盲研究,两组预防抑郁复发疗效相当,奥氮平在防止躁狂发作比锂盐更好<sup>[7]</sup>。

### 1.2 奎硫平治疗BPD的研究

1.2.1 奎硫平在BPD急性期治疗中的研究 王晓霞等<sup>[8]</sup>将78例BPD躁狂发作的患者随机分为喹硫平组和喹硫平联合碳酸锂组,观察4周后发现两组的疗效相当。而一项对100例BPD躁狂发作应用喹硫平合并碳酸锂或丙戊酸钠与单一使用心境稳定剂的对比中发现,两者联用疗效好于单一使用心境稳定剂<sup>[9]</sup>。由此可以看出喹硫平对BPD躁狂发作的治疗作用尤为明显。FDA已批准喹硫平在双相抑郁中的使用,钱正康等<sup>[10]</sup>一项关于喹硫平与碳酸锂单药治疗双相抑郁的随机双盲对照研究显示,奎硫平单药可有效治疗双相抑郁。而一项关于喹硫平与帕罗西汀治疗双相抑郁的研究中显示,两者的疗效相仿,而喹硫平起效更快<sup>[11]</sup>。

1.2.2 奎硫平在BPD维持治疗中的研究 一项开放性研究显示,喹硫平治疗76周,躁狂与抑郁复发风险明显降低<sup>[12]</sup>。关于喹硫平在BPD的维持治疗中对于疾病复发的影响尚需更多的研究证据支持。

1.3 利培酮治疗BPD的研究 利培酮用于情感障碍的治疗越来越多,初步的观察发现利培酮对双相障碍的躁狂相有治疗作用,在双相障碍长期治疗中常作为其他心境稳定剂或抗抑郁剂的辅助治疗。

1.3.1 利培酮在BPD急性期治疗中的研究 陈文陶等<sup>[13]</sup>发现,利培酮与碳酸锂在治疗BPD躁狂发作时均有良好的疗效,而利培酮在治疗的头前两周内便显现一定的疗效,此结果与Segal的研究一致。Sachs等<sup>[14]</sup>对156例符合BPD的躁狂发作和混合发作的研究表

作者单位:244000 铜陵市第三人民医院精神科

明,利培酮与心境稳定剂的联用在改善症状上更为显著。Shelton 等将 30 例双相抑郁患者随机分为 3 组,予以固定剂量 MS,分别合并利培酮、帕罗西汀、利培酮和帕罗西汀联用,为期 12 周,结果显示 3 组间疗效相同,提示利培酮可能与 SSRI 类抗抑郁剂联用 MS 疗效相同<sup>[15]</sup>。

1.3.2 利培酮在 BPD 维持治疗中的研究 Yatham 等<sup>[16]</sup>在一项为期 12 周的随机双盲试验中揭示,作为心境稳定剂的合用剂在躁狂发作的维持治疗中疗效明确。而早期对于利培酮或与 MS 的联用在快速循环发作治疗的随访观察中发现其有利于双向快速循环(RC)次数减少,使症状减轻<sup>[17]</sup>,虽然其样本量小,但在预防 RC 复发上仍然有其值得推崇的地方。近期关于在双相障碍稳定期的疗效也受到重视,一项对 11 例患者每隔 2 周使用利培酮长效注射剂(RLAI)长达 12 个月治疗的实验显示 RLAI 用于双相障碍稳定期的维持治疗有效,且观察期内无一例复发。但更加明确的结论仍需更严密及大量实验数据的支持。

1.4 齐拉西酮治疗 BPD 的研究 齐拉西酮作为第五代非典型抗精神病药,于 2001 年美国 FDA 批准上市,其主要研究集中在 BPD 的躁狂发作和混合状态的治疗,而关于对双向抑郁及维持期治疗的研究尚少。2003 年,Keck 等<sup>[18]</sup>首次报道的多中心临床试验中,将 210 例 BPD 躁狂或混合发作的患者,经 1~7 天的单盲安慰剂清洗期后,按 2:1 的比例随机分配为齐拉西酮和安慰剂组,治疗 3 周后,齐拉西酮组躁狂评定量表、CGI-S、CGI-I、PANSS 和总体功能评价量表评分均有明显改善,且疗效显著优于安慰剂组,疗效于用药后 2 天即开始显现,此结果已得到多次验证。而 Weisler 等<sup>[19]</sup>的研究结果亦提示齐拉西酮合用锂盐在 BPD 的躁狂发作和混合状态中能较早的获得临床改善。此外,在一项对 298 例双相抑郁门诊患者进行为期 6 周的双盲试验中,应用齐拉西酮与安慰剂和心境稳定剂联合治疗, MADRS 和 CGI 的评分差异无统计学意义,提示齐拉西酮治疗双相抑郁无效<sup>[20]</sup>。

## 1.5 阿立哌唑治疗 BPD 的研究

### 1.5.1 阿立哌唑在 BPD 急性期治疗中的研究 多项

研究显示,单一阿立哌唑治疗 BPD 时,与安慰剂相比能有效控制躁狂或混合发作,且显效快<sup>[21]</sup>。Thase 等<sup>[22]</sup>分别对 186 和 187 例双相抑郁发作患者进行的多中心、随机双盲的安慰剂对照研究,结果显示两项研究在治疗第 5 周和第 6 周末减分有统计学差异,然而治疗 8 周末,两组疗效差异无统计学意义。而一些阿立哌唑附加治疗的开放性研究认为,阿立哌唑单药或附加治疗对抑郁发作有效<sup>[23]</sup>。国外报道显示:阿立哌唑在防止抑郁发作转为躁狂发作时与碳酸锂有相同的效果,与安慰剂对比,阿立哌唑与碳酸锂或丙戊酸钠合用更能显著防止双相抑郁发作转为躁狂发作<sup>[24]</sup>。

1.5.2 阿立哌唑在 BPD 维持治疗中的研究 Keck 等<sup>[25]</sup>对 161 例 BPD 躁狂发作应用阿立哌唑单一治疗后,其复发率仅 25%,而安慰剂组复发率高达 43%。另一项对 296 例儿童青少年 BPD 患者为期 30 周的随机双盲对照研究中亦显示,阿立哌唑组的 YMRS 减分、CGI-BP 评分均明显优于安慰剂组<sup>[26]</sup>。表明阿立哌唑对预防 BPD 复发有一定疗效。

1.6 氯氮平治疗 BPD 的研究 尽管氯氮平用于双相障碍的治疗有效且可减少心境稳定剂的用量,但因氯氮平在个体中会伴随严重的不良反应,因此在临床实践中,最多用法是与心境稳定剂合用(虽然其单一治疗难治性双相障碍有效)治疗快速循环和难治性双相障碍。

综上所述,在 BPD 的急性期治疗时,单一非经典抗精神病药在 BPD 躁狂发作或混合发作的治疗中有明确的疗效,且与心境稳定剂合用的效果更显著,起效更快。其中喹硫平治疗双相抑郁的疗效明确,而奥氮平、阿立哌唑和利培酮在在双相抑郁的治疗中亦优于安慰剂。其中奥氮平对很多双相障碍患者的抑郁症状不如对躁狂症状有效。而在维持治疗的有效性上,奥氮平、利培酮和阿立哌唑得以证实。相关研究揭示:单用奥氮平能有效延迟且比锂盐更能延缓躁狂或混合状态的复发。且与心境稳定剂合用时可使维持期明显延长。而利培酮作为心境稳定剂的合用剂在躁狂发作的维持治疗中的疗效明确,且小样本研究显示利培酮或与情感稳定剂的联用使 RC 的症状减轻,其情感循环次数减少。见表 1。

表 1 单一非经典抗精神病药在 BPD 治疗中的疗效

BPD 类型	奥氮平	喹硫平	利培酮	齐拉西酮	阿立哌唑
躁狂发作	√/√√	√√	√√	√	√
混合发作	√/√√	*	√√	√	√
抑郁发作	√	√/√√	*	无效	*

注:√(与安慰剂相比有效),√√(与碳酸锂疗效相当),\* 尚需进一步深入研究。

## 2 深思与展望

纵观以往的研究,尚需进一步明确的是:奥氮平在防止 BPD 抑郁复发上的证据不足。Sachs 等研究利培酮作为心境稳定剂的增效剂应用于双相抑郁,

缓解率仅为 4.6%,提示利培酮治疗双相抑郁可能无效<sup>[27]</sup>,而 Shelton 等关于 MS 联用利培酮和 SSRI 类抗抑郁剂疗效相同的结论使得利培酮的增效作用举足轻重。利培酮治疗双相抑郁的效果究竟如何,有待进一步研究。有研究显示:阿立哌唑治疗双相

抑郁早期能显著改善抑郁症状,而与安慰剂对照治疗第 8 周末对抑郁症状的改善并无差异<sup>[24]</sup>。是偶然事件还是必然结果,在今后的试验中可以延长观察时间,药物联用是否在长期治疗中起到了增效作用,是否因为两药的联用的相互作用导致血药浓度的降低,反而不如单一治疗的效果,这些都需要今后在临床研究中去探索。

此外,我们还发现非经典抗精神病药对 BPD 维持期治疗特别是快速循环的研究较少,这可能与研究所需的时间较长及研究者的关注点有关。而正因为 BPD 的反复和交替发作性,药物在 BPD 维持治疗和延缓复发时所起的作用是今后要考虑的问题。已有研究显示奥氮平与氟西汀联用于双相抑郁障碍疗效更显著且不增加转躁风险<sup>[28]</sup>,随着非经典抗精神病药复合剂及长效制剂的初步研究,药物不仅在疗效上更显著,而且在预防复发的治疗中更便捷。

### 参 考 文 献

- [1] 杨甫德,李娟,陈大春,等. 奥氮平和碳酸锂治疗双相障碍躁狂或混合性发作的随机双盲对照试验[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(1): 67-70.
- [2] Sanger TM, Tohen M, Vieta E, et al. Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling[J]. J Affect Disorder 2003, 73(1-2): 155-161.
- [3] 张艳芳,王刚,姜涛,等. 心境稳定剂控制躁狂发作的对照研究: 奥氮平单药与联合碳酸锂治疗双相障碍躁狂发作患者的对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2011, 21(6): 412-414.
- [4] 胡斌,魏波,龚发金,等. 非典型抗精神病药物在双相抑郁治疗中的应用[J]. 国际精神病学杂志, 2006, 33(4): 243-246.
- [5] Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine[J]. Am J Psychiatry 2006, 163(2): 247-256.
- [6] Tohen M, Chengappa KNR, Suppes T, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabilizer v. mood stabilizer alone[J]. Br J Psychiatry 2004, 184: 337-345.
- [7] Tohen M, Greil W, Calabrese JR, et al. Olanzapine Versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: A 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial[J]. Am J Psychiatry 2005, 162(7): 1281-1290.
- [8] 王晓霞,张雅红,郭力,等. 喹硫平治疗双相情感障碍临床分析[J]. 临床精神医学杂志, 2010, 20(6): 377-379.
- [9] 金卫东,陈炯,王鹤秋,等. 喹硫平联合碳酸锂或丙戊酸钠治疗双相躁狂的多中心随机对照研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(12): 893-897.
- [10] 钱正康,杜向东,梅其一. 喹硫平与碳酸锂单药治疗双相抑郁的随机双盲对照研究[J]. 四川精神卫生, 2009, 22(4): 199-201.
- [11] 曙光,赵贤芳. 喹硫平与帕罗西汀治疗双相情感障碍抑郁发作的对照研究[J]. 内蒙古民族大学学报, 2012, 27(5): 575-577.
- [12] Shelton RC, Stahl SM. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression[J]. J Clin Psychiatry 2004, 65(12): 1715.
- [13] 陈文陶,刘庆军,姚继春. 利培酮与碳酸锂治疗双相障碍(躁狂)疗效比较分析[J]. 中国实用医学, 2011, 6(1): 140-141.
- [14] Sachs GS, Ice KS, Chappell PB, et al. Efficacy and safety of adjunctive oral ziprasidone for acute treatment of depression in patients with bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Clin Psychiatry 2011, 72(10): 1413-1422.
- [15] Vieta E, Goikolea JM. Atypical antipsychotics: newer option for mania and maintenance therapy[J]. Bipolar Disorder 2005, 7(Suppl 4): 21-33.
- [16] Yatham LN. A clinical review of aripiprazole in bipolar depression and maintenance therapy of bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2011, 128(Suppl 1): S21-S28.
- [17] 金卫东,刘铁榜,臧德馨. 利培酮治疗双相情感性精神障碍躁狂发作[J]. 上海精神医学, 2001, 13(1): 37-39.
- [18] Keck PE, Versiani M, Potkin S, et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized Trial[J]. Am J Psychiatry 2003, 160(4): 741-748.
- [19] Weisler RH, Dunn J, English P. Ziprasidone in adjunctive treatment of acute bipolar mania: A randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. Eur Neuropsychopharmacol 2003, 13(Suppl 4): S344-S345.
- [20] 熊祖伦. 双相情感障碍临床治疗进展[J]. 临床心身疾病杂志, 2007, 13(1): 92-95.
- [21] 李晓虹,蔡焯基. 阿立哌唑治疗情感障碍的进展[J]. 国际精神病学杂志, 2009, 36(3): 178-181.
- [22] Thase ME, Jonas A, Khan A, et al. Aripiprazole Monotherapy in Non-Psychotic Bipolar I Depression[J]. J Clin Psychopharmacology 2008, 28(1): 13-20.
- [23] 李晓虹,蔡焯基. 阿立哌唑治疗情感障碍的进展. 国际精神病学杂志, 2009, 36(3): 178-181.
- [24] Yatham LN. A clinical review of aripiprazole in bipolar depression and maintenance therapy of bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2011, 128(Suppl 1): S21-S28.
- [25] Keck PE Jr, Calabrese JR, McQuade RD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder[J]. J Clin Psychiatry 2006, 67(4): 626-637.
- [26] Nylas M, Carson W, Forbos R, et al. 36-Long-term efficacy and safety of aripiprazole in pediatric patients with bipolar disorder[J]. Schizophr Res 2008, 98(1): 48.
- [27] Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant for bipolar depression[J]. N Engl J Med 2007, 356(17): 1711-1722.
- [28] 黄楠,陆峥. 双相抑郁障碍的诊断及治疗[J]. 世界临床药物, 2009, 30(4): 206-211.

(收稿日期: 2014-04-29)