

丙戊酸盐联合团体认知行为疗法对双相情感障碍患者的炎症因子水平及生活质量的影响

张庆辉¹,艾立英¹,陈伟¹,袁媛¹,王璐¹,杨桂娟¹,杨海东^{2*}

1. 重庆市精神卫生中心歌乐山院区 精神科,重庆 400036;2. 连云港市第四人民医院 精神科,江苏 连云港 222000

【摘要】目的 探讨丙戊酸盐联合团体认知行为疗法(G-CBT)对双相情感障碍患者炎症因子水平及生活质量的影响。**方法** 将2017年6月至2019年6月在重庆市精神卫生中心歌乐山院区诊治的146例双相情感障碍患者分为观察组72例与对照组74例,两组完成研究的最终人数均为64例。对照组给予丙戊酸盐治疗,观察组给予丙戊酸盐联合G-CBT治疗。8周后比较两组治疗效果,采用酶联免疫吸附法测定白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素2(IL-2)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)炎症因子水平变化,采用生活质量量表(SF-36)评价研究对象的生活质量。**结果** 观察组治疗总有效率为90.6%,对照组为76.6%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组患者IL-1 β 、IL-2和TNF- α 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组患者的IL-1 β 、TNF- α 指标水平显著低于对照组($P < 0.05$),IL-2指标水平两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前两组间SF-36量表8个维度评分差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后除躯体疼痛维度外,观察组各维度评分均显著高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 丙戊酸盐联合G-CBT治疗双相情感障碍治疗效果良好,可有效提高患者的生活质量,联合治疗后患者的IL-1 β 、TNF- α 炎症因子的表达明显下降。

【关键词】 双相情感障碍;团体认知行为疗法;炎症因子;丙戊酸盐

【中图分类号】 R971.4;R917

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)10-0071-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.10.013

Effects of Valproate combined with group cognitive behavioral therapy on inflammatory factors levels and quality of life in patients with bipolar disorder

ZHANG Qing-hui¹, AI Li-ying¹, CHEN Wei¹, YUAN Yuan¹, WANG Lu¹, YANG Gui-juan¹, YANG Hai-dong^{2*}

1. Department of Psychiatry, Chongqing Spiritual Health Center Geleshan Campus, Chongqing 400036, China; 2. Department of Psychiatry, Lianyungang Fourth People's Hospital, Jiangsu Lianyungang, 222000, China

【Abstract】 Objective This study was designed to investigate the effect of Valproate combined with group cognitive behavioral therapy (G-CBT) on the inflammatory factors levels of and quality of life in patients with bipolar disorder. **Methods** A total of 146 patients with bipolar disorder diagnosed and treated in Geleshan Campus of Chongqing Mental Health Center from June 2017 to June 2019 were recruited as participants, and they were divided into treatment group ($n=72$) and control group ($n=74$), and 64 participants in each group completed this research. The patients in control group were treated with magnesium valproate, and those in treatment group were given magnesium Valproate combined with group-cognitive behavioral therapy(G-CBT). After 8 weeks, the treatment effects of the two groups were compared. The levels of interleukin-1 β , IL-1 β , intorleukin-2, IL-2, and tumor necrosis factor- α , TNF- α inflammatory factors were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and the quality of life of the study subjects was evaluated using the quality of life summary table (SF-36). **Results** The total effective rates of treatment group and control group were 90.6% and 76.6% respectively with statistically significant difference ($P < 0.05$). The levels of IL-1 β , IL-2 and ,TNF- α in both groups before treatment were not statistically significant ($P > 0.05$). After treatment, the levels of inflammatory factors in the two groups decreased significantly. The levels of IL-1 β and

*通信作者:杨海东,E-mail:154600626@qq.com

TNF- α in treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), but the level of IL-2 was not statistically different between the two groups ($P > 0.05$). There was no statistically significant difference in the scores of the eight dimensions of the SF-36 scale before treatment ($P > 0.05$). Except for the bodily pain dimension, each dimension including physical function, role limitations due to physical health, general health, vitality, social function, role limitations due to emotional problems, and mental health of the treatment group scores were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$) after treatment. **Conclusion** Valproate combined with G-CBT is effective in the treatment of bipolar disorder and it can effectively improve the quality of life of patients. After combined treatment, the levels of IL-1 β and TNF- α inflammatory factors were significantly reduced.

【Key words】 bipolar disorder; group-cognitive behavioral therapy; inflammatory factors; Valproate

双相情感障碍(bipolar disorder, BD)是一种严重的精神疾病,以抑郁、躁狂和混合发作为特征。该病的发病率约为1%~2%^[1]。BD多存在认知障碍,在疾病发作期间持续存在并导致功能残疾。认知损伤通常发生在注意力、工作记忆和情景记忆,信息处理速度和执行功能等方面,严重影响患者的生活质量^[2]。BD治疗在临床上以心境稳定剂、抗精神病药物和非药物治疗用于急性和维持治疗。丙戊酸盐是目前临床治疗BD的首选药物,而单一用药见效较慢,会影响患者治疗的依从性^[3]。团体认知行为疗法(group-cognitive behavioral therapy, G-CBT)是与存在问题的来访者建立治疗关系后,以问题为导向帮助来访者找到行为背后存在的认知问题,通过改变认知进行治疗。既往研究表明,G-CBT在双相障碍患者治疗和预防复发方面具有显著疗效^[4]。但目前尚未有研究在BD患者中进行G-CBT和丙戊酸盐的联合治疗。同时,有研究发现BD患者通常存在白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎性因子表达的异常^[5],炎性因子可能与BD的发病和治疗效果有关^[6],其机制尚未阐明。因此,本研究设计了开放标签的随机对照临床研究,目标是探索丙戊酸盐联合G-CBT在BD患者中炎症因子的水平及对生活质量的影响。

1 资料与方法

1.1 资料

选择2017年6月—2019年6月间重庆市精神卫生中心歌乐山院区收治的BD患者为研究对象。纳入标准:①满足国际疾病分类(classification of diseases

10, ICD-10)精神与行为障碍分类中BD诊断标准者;②初次发作,此前未行其他抗精神药物治疗者;③贝克-拉范森躁狂量表(Bech-Rafaelsen mania rating scale, BRMS)评分 ≥ 6 分且 < 22 分;④年龄在18~60岁之间;⑤可配合本次研究心理治疗8周以上,并自愿参与。排除标准:①沟通障碍、认知障碍、精神活性物质以及器质性精神疾病所致躁狂及合并ICD-10中其他精神障碍的患者;②对试验药物过敏;③合并肝肾等脏器功能损伤;④伴严重躯体疾病者;⑤孕妇。本研究经重庆市精神卫生中心歌乐山院区伦理委员会批准(2018-yjkt-04),所有参与研究的患者家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均使用丙戊酸镁缓释片(生产厂家:湖南省湘中制药有限公司;批准文号:国药准字H20030537;规格:0.25 g)治疗,初始剂量为每次0.25 g,每日2次,根据症状控制情况在1周后调整至每次0.5~0.75 g,每日2次,连续给药8周。观察组在上述药物治疗基础上开展G-CBT治疗。G-CBT治疗小组由1名精神科主任医师、1名团体心理治疗师、1名心理咨询专业护师及7名患者组成。每次治疗持续1.5 h,每周开展1次,治疗8周。心理治疗过程如下:首次治疗前由团体心理治疗师对G-CBT进行简单介绍和治疗关系的建立。初始阶段(3次治疗)主要目标为介绍团体成员互相认识及了解,增强患者治疗动机;治疗阶段(3次治疗)主要目标为对患者的认知(包括正确认识疾病和患者思维上的认知)及行为的改变;结束阶段(2次治疗)主要目标是巩固治疗内容,预防BD复发及与团体成员告别。

1.2.2 观察指标及判定标准 治疗前后采集静脉血液,测定血清中IL-1 β 、IL-2、TNF- α 水平变化。采用

倍克-拉范森躁狂量表(Beek-Rafelsen mania rating scale, BRMS)^[7]疗效指数进行疗效评价。疗效指数=(治疗前 BRMS 评分-治疗后 BRMS 评分)/治疗前 BRMS 评分。临床痊愈为疗效指数 $\geq 75\%$,显效为疗效指数在 50%~74%,有效为疗效指数在 25%~49%,无效为疗效指数 $< 25\%$ 。采用阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)^[8]评价患者的精神症状,评分越高代表症状越严重。采用韦氏记忆量表(Webster's memory scale, WMS)^[9]评估两组患者治疗前后的记忆商数、短时记忆、瞬时记忆和长时记忆,作为 BD 患者疗效评估的次要评价指标。生活质量简表(short form 36 questionnaire, SF-36)^[10]信度效度研究已多次得到验证,本研究采用了这一量表评估 BD 患者的生活质量水平,总分越高代表患者生活质量越好。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计学软件处理数据,计数资料用频数(%)表示,组间比较使用 χ^2 检验,等级计数资料采用 Mann-Whitney U 秩和检验;计量资料用均数 \pm 标准差表示,组间比较使用两独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般情况

共观察 146 例患者,观察组为 72 例,对照组为 74 例,最终完成 8 周随访的患者数量为观察组和对照组各 64 例。两组患者间一般资料(性别、年龄、病程、教育程度、婚姻状况)差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者均使用丙戊酸镁缓释片,剂量稳定在每次 0.75 g,每日 2 次的观察组人数为 3 人,对照组人数为 4 人,二者差异无统计学意义($P > 0.05$)。其余患者均为每次 0.5 g,每日 2 次。

2.2 两组患者治疗效果比较

根据倍克-拉范森躁狂量表,观察组患者治疗总有效率为 90.6%,对照组为 76.6%,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组的平均秩和及总秩和小于对照组,提示观察组的治疗效果优于对照组。详见表 1。

表 1 两组患者治疗效果比较 [$n(\%)$]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	总有效
观察组	64	22(34.4)	21(32.8)	15(23.4)	58(90.6)
对照组	64	12(18.8)	19(29.7)	18(28.1)	49(76.6)

2.3 两组患者治疗前后 BRMS、PANSS、WMS 评分比较

结果显示,治疗前两组患者间 BRMS、PANSS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组患者 BRMS、PANSS 评分均显著下降,组间差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。治疗前对照组与观察组 WMS 量表记忆商数[(98.2 \pm 6.7)比(99.1 \pm 7.0)]、瞬时记忆[(7.8 \pm 2.3)比(8.6 \pm 2.4)]、短时记忆[(47.2 \pm 4.5)比(46.9 \pm 4.7)]和长时记忆[(38.5 \pm 3.7)比(39.4 \pm 3.8)]评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组间 WMS 量表记忆商数[(98.2 \pm 6.8)比(100.2 \pm 7.2)]、瞬时记忆[(8.2 \pm 2.4)比(9.2 \pm 3.0)]、短时记忆[(47.4 \pm 4.4)比(50.3 \pm 4.9)]和长时记忆[(38.4 \pm 3.6)比(40.6 \pm 4.1)]评分差异均有统计学意义($P < 0.05$),观察组患者 WMS 量表各项评分均显著高于对照组。

2.4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

治疗前两组患者 IL-1 β 、IL-2 和 TNF- α 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组 IL-1 β 、TNF- α 指标水平显著低于对照组($P < 0.05$),IL-2 指标水平两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。详

表 2 两组患者治疗前后 BRMS、PANSS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BRMS 评分				PANSS 评分			
		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
观察组	64	34.82 \pm 6.37	6.76 \pm 3.12	31.649	0.000	74.20 \pm 9.63	36.15 \pm 3.92	29.276	0.000
对照组	64	35.15 \pm 6.20	17.47 \pm 3.30	20.139	0.000	74.58 \pm 7.34	50.18 \pm 3.15	24.439	0.000
<i>t</i> 值		0.297	18.866			0.251	22.319		
<i>P</i> 值		0.767	0.000			0.802	0.000		

注:BRMS 表示倍克-拉范森躁狂量表;PANSS 表示阳性和阴性症状量表

见表3。

2.5 两组患者治疗前后SF-36评分比较

治疗前两组患者的SF-36量表8个维度评分差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后除躯体疼痛维度外,观察组其他维度评分均显著高于对照组($P<0.05$)。详见表4。

3 讨论

双相情感障碍是精神系统疾病患者住院的主要原因之一,且随着病情发展,患者的生活质量会受到不同程度的影响^[11]。本研究首先探讨了丙戊酸盐联合G-CBT对双相情感障碍患者的IL-1 β 、IL-2、TNF- α 水平及生活质量的影响。既往研究发现,G-CBT可缓解双相障碍患者的抑郁症状,减少症状发作频率和持续时间^[4]。本研究发现丙戊酸盐联合G-CBT治疗的近期疗效更为显著,BD患者的躁狂症状及抑郁症状均可显著改善,提示丙戊酸盐联合G-CBT治疗可发挥协同作用,并更好地控制BD患者的临床症状。

BD发病机制目前并未完全清楚,近期有研究认为其很可能与免疫反应及炎症因子相关^[12]。炎症因子可促进脑内产生神经化学递质、神经内分泌激素,炎症因子调节的免疫应答反应也被证实参与到了BD的病理过程中^[13-14],且炎症因子的作用过程可能与患者的抑郁等不良情绪有关^[15]。本研究中,联合G-CBT治疗后,患者的临床症状改善,且IL-1 β 、TNF- α 炎症因子水平明显降低,说明某些炎症因子的水平变化与BD的疾病进程极有可能存在关联,提示G-CBT治疗可明显改善BD患者血清内的IL-1 β 、TNF- α 水平,很可能与G-CBT联合丙戊酸盐治疗可更好地维持患者心境稳定相关,而心境稳定可能减少了IL-1 β 诱导血管内皮功能表达黏附分析,抑制血管内皮细胞增殖过程^[16]以及TNF- α 激活中性粒细胞、淋巴细胞,增加血管内皮细胞的通透性,促进其他炎症因子的释放过程^[17],这表明炎症因子的相互作用在BD病程进展中起到了重要作用。

本研究发现,与单纯药物治疗相比,联合G-CBT的观察组患者的SF-36评分中大多数维度均显著增

表3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-1 β (g/L)		IL-2(pg/mL)		TNF- α (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	64	97.36 \pm 8.69	55.68 \pm 7.37*	148.29 \pm 10.96	139.21 \pm 10.56	116.24 \pm 16.29	47.49 \pm 7.89*
对照组	64	95.44 \pm 8.17	75.24 \pm 8.33*	147.94 \pm 11.37	142.49 \pm 12.38	115.69 \pm 18.34	69.76 \pm 9.96*
t值		1.288	14.069	0.177	1.613	0.179	14.021
P值		0.200	0.000*	0.860	0.109	0.858	0.000*

注:*表示同一组患者治疗前后差异有统计学意义, $P<0.05$;IL-1 β 表示白细胞介素-1 β ;IL-2表示白细胞介素-2;TNF- α 表示肿瘤坏死因子- α

表4 两组患者治疗前后SF-36评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	生理功能		生理职能		躯体疼痛		社会功能	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	64	60.88 \pm 8.74	72.24 \pm 7.33*	61.37 \pm 8.29	77.56 \pm 8.37*	74.57 \pm 8.26	74.04 \pm 8.92*	58.02 \pm 8.37	72.68 \pm 7.47*
对照组	64	60.38 \pm 8.54	67.23 \pm 8.60*	60.56 \pm 8.56	72.95 \pm 7.44*	75.47 \pm 8.39	75.01 \pm 7.45*	57.89 \pm 9.44	66.79 \pm 9.69*
t值		0.327	3.547	0.544	3.293	0.612	0.668	0.082	3.851
P值		0.744	0.001	0.588	0.001	0.542	0.506	0.934	0.000

组别	例数	心理健康		心理职能		精力		总体健康	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	64	61.23 \pm 8.56	75.56 \pm 8.44*	59.12 \pm 7.94	71.48 \pm 8.89*	71.48 \pm 7.15	78.59 \pm 8.50*	57.32 \pm 9.28	71.26 \pm 7.76*
对照组	64	60.56 \pm 8.14	71.27 \pm 10.02*	58.56 \pm 8.10	66.39 \pm 8.63*	70.89 \pm 7.23	74.13 \pm 7.52*	56.59 \pm 9.48	67.42 \pm 7.95*
t值		0.454	2.620	0.395	3.287	0.464	3.144	0.440	2.765
P值		0.615	0.010	0.694	0.001	0.643	0.002	0.661	0.007

注:*表示同一组患者治疗前后差异有统计学意义, $P<0.05$;SF-36表示生活质量简表

加,提示观察组患者的生活质量有所提高。既往研究认为G-CBT治疗双相抑郁患者的效果显著^[4],本研究也发现了类似的结果,患者在治疗过程中的某些不恰当思维被及时换为有利疾病的替代思维,而这可能是患者情绪更为稳定的原因^[18]。患者们之间的互动交流也可以让患者了解到其他不恰当的思维,一旦产生,可及时自我纠正。同时,在本研究的G-CBT治疗中首先让患者正确认识疾病,包括疾病的发生发展及未来的预后,同时分析了患者在将来的生活中可能导致疾病复发的危险因素,这种患者贯穿于认知行为疗法的认知宣教有助于患者提高生活质量。值得注意的是,本研究仍存在一定不足,本研究虽发现了丙戊酸盐联合G-CBT治疗可以提高患者的短期疗效,其IL-1 β 、TNF- α 炎症因子水平有所下降,但本研究未能阐明其产生疗效具体的神经机制,尚需未来进行多中心双盲、随机对照研究进行补充,从而探索出双相情感障碍的可能病因及病理生理学机制。

综上所述,丙戊酸盐联合G-CBT治疗双相情感障碍治疗效果良好,联合治疗后患者的IL-1 β 、TNF- α 炎症因子的表达明显下降,并且可有效提高患者的生活质量。

【参考文献】

- [1] Zhang L, Cao X L, Wang S B, et al. The prevalence of bipolar disorder in China: a Meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2017, 207:413-421.
- [2] Pascual-Sánchez A, Jenaro C, Montes-Rodríguez J M. Quality of life in euthymic bipolar patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2019, 255: 105-115.
- [3] 曹江, 边艳辉, 陈征. 喹硫平合并丙戊酸钠治疗双相 I 型障碍躁狂发作临床分析[J]. *精神医学杂志*, 2011, 24 (6): 421-423.
- [4] Arman S, Golmohammadi F, Maracy M, et al. Efficacy of group cognitive-behavioral therapy in maintenance treatment and relapse prevention for bipolar adolescents[J]. *Adv Biomed Res*, 2018, 7 (1):41.
- [5] Lesh T A, Careaga M, Rose D R, et al. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder: relationships to brain structure and symptoms [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15 (1): 165.
- [6] Munkholm K, Braüner J V, Kessing L V, et al. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47 (9): 1119-1133.
- [7] Bech P, Bolwig T G, Kramp P, et al. The Bech-Rafaelsen mania scale and the Hamilton depression scale[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1979, 59(4): 420-430.
- [8] Shafer A, Dazzi F. Meta-analysis of the positive and negative syndrome scale (PANSS) factor structure [J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 115:113-120.
- [9] Shreve S T. A primer on memory in aging and Alzheimer's disease[J]. *Conn Med*, 1994, 58 (6): 323-326.
- [10] Ware J E, Sherbourne C D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection [J]. *Med Care*, 1992, 30 (6): 473-483.
- [11] Post F, Pardeller S, Frajo-Apor B, et al. Quality of life in stabilized outpatients with bipolar I disorder: associations with resilience, internalized stigma, and residual symptoms [J]. *J Affect Disord*, 2018, 238: 399-404.
- [12] Goldsmith D R, Rapaport M H, Miller B J. A Meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21 (12): 1696-1709.
- [13] Rosenblat J D. Targeting the immune system in the treatment of bipolar disorder [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, 236 (10): 2909-2921.
- [14] Kozłowska E, Żelechowska P, Brzezińska-Błaszczak E, et al. Circulating cathelicidin LL-37 level is increased in euthymic patients with bipolar disorder [J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 48: 168-172.
- [15] Maes M, Carvalho A F. The compensatory immune-regulatory reflex system (CIRS) in depression and bipolar disorder [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55 (12): 8885-8903.
- [16] Murata S, Murphy M, Hoppensteadt D, et al. Effects of adjunctive inflammatory modulation on IL-1 β in treatment resistant bipolar depression [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 369-376.
- [17] Pantović-Stefanović M, Petronijević N, Dunjić-Kostić B, et al. sVCAM-1, sICAM-1, TNF- α and IL-6 levels in bipolar disorder type I: acute, longitudinal and therapeutic implications [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2018, 19 (Suppl 2): S41-S51.
- [18] Chiang K J, Tsai J C, Liu D, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: a Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (5): e0176849.

收稿日期:2020-07-01

本文编辑:蒋少薇