

新疆地区双相情感障碍患者丙戊酸钠血药浓度的影响因素及效果分析[△]

吴宛焰^{1,2,*}, 冯杰^{1,2}, 张惠兰^{1,2}, 李红健^{1,2}, 于鲁海^{1,2#} (1. 新疆维吾尔自治区人民医院药学部, 乌鲁木齐 830001; 2. 新疆维吾尔自治区临床药学研究所, 乌鲁木齐 830001)

中图分类号 R971⁺.43 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)03-0294-03
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.03.008



摘要 目的:探讨新疆地区双相情感障碍患者丙戊酸钠血药浓度的影响因素及该药的临床疗效,以期为临床个体化用药提供参考。方法:回顾性收集2019年1月至2024年7月于该院接受丙戊酸钠治疗的双相情感障碍患者的临床资料,分析年龄、性别、民族、联合用药等因素对血药浓度的影响,观察患者的临床疗效。结果:共纳入118例患者,丙戊酸钠血药浓度为 (46.60 ± 25.85) mg/L,达标47例,达标率为39.83%。未成年患者的血药浓度显著高于成年患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);患者性别、民族、联合用药与血药浓度均无相关性($P > 0.05$)。118例患者治疗后(出院时)的汉密尔顿抑郁评分、焦虑评分均较治疗前(入院时)显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:临床在应用丙戊酸钠治疗双相情感障碍患者时,有必要对丙戊酸钠的血药浓度进行监测,及时调整给药剂量,以提高临床疗效。

关键词 新疆; 双相情感障碍; 丙戊酸钠; 血药浓度

Influencing Factors of Blood Concentration and Efficacy of Sodium Valproate in Patients with Bipolar Affective Disorder in Xinjiang[△]

WU Wanyan^{1,2}, FENG Jie^{1,2}, ZHANG Huilan^{1,2}, LI Hongjian^{1,2}, YU Luhai^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China; 2. Institute of Clinical Pharmacy of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the influencing factors of blood concentration and clinical efficacy of sodium valproate in patients with bipolar affective disorder in Xinjiang, so as to provide references for clinical individualized medication. **METHODS:** Clinical data of patients with bipolar affective disorder who received sodium valproate in the hospital from Jan. 2019 to Jul. 2024 were retrospectively collected and analyzed in terms of the effects of age, gender, ethnicity and drug combination on blood concentration, the clinical efficacy were observed. **RESULTS:** A total of 118 patients were enrolled, the blood concentration of sodium valproate was (46.60 ± 25.85) mg/L, 47 cases met the standard, with the compliance rate of 39.83%. The blood concentration of sodium valproate was significantly higher in underage patients than that in adult patients, with statistically significant difference ($P < 0.05$), there was no correlation between patient's gender, ethnicity, drug combination and blood concentration ($P > 0.05$). The scores of Hamilton Depression Scale and the Hamilton Anxiety Scale of the 118 patients were significantly lower after treatment (at the time of discharge) than those before treatment (at the time of admission), with statistically significant differences ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS:** In clinical practice of sodium valproate in the treatment of bipolar affective disorder, it is necessary to monitor the blood concentration of sodium valproate and adjust the dosage in a timely manner to improve clinical efficacy.

KEYWORDS Xinjiang; Bipolar affective disorder; Sodium valproate; Blood concentration

双相情感障碍是情感障碍的一种类型,其主要特征是存在反复的躁狂或轻躁狂发作,这些发作与抑郁发作交替出现。

双相情感障碍发病年龄通常在青年期,早期发病常与较差的预后相关,包括治疗时间延长、抑郁发作更严重,以及更高比例的共病率和自杀风险^[1-2]。丙戊酸钠为广谱抗癫痫药物,在临床常被用于治疗癫痫;同时,因该药具有情绪稳定作用而被应用于双相情感障碍的躁狂发作,特别是快速发作和混合性发作,是目前使用最普遍的心境稳定剂,也是临床治疗双相情感障碍的一线药物^[2-3]。丙戊酸钠的疗效和安全性与其血药浓度密切相关,血药浓度的异常波动可能导致治疗失败或发

△ 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No. 2023D01C69)

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: wuwanyande@163.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: 1523264450@qq.com

生不良反应。因此,监测丙戊酸钠的血药浓度对于实现个体化治疗和提高双相情感障碍患者的临床疗效具有重要意义。本研究旨在探讨新疆地区双相情感障碍患者丙戊酸钠血药浓度的影响因素,包括年龄、性别、民族以及联合用药等,以期为临床提供更为精确的药物剂量调整指导和优化治疗方案。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集 2019 年 1 月至 2024 年 7 月于我院诊断为双相情感障碍并规律服用丙戊酸钠的患者。纳入标准:根据国际疾病分类第 10 版 (ICD-10),诊断为双相情感障碍;严格遵医嘱服用丙戊酸钠进行治疗,并确保血药浓度达到稳态。排除标准:相关研究资料缺失者;未达稳态即采样者。共纳入 118 例患者,平均年龄为 (32.23 ± 14.31) 岁,平均体重为 (71.06 ± 13.33) kg。

1.2 主要试剂与仪器

丙戊酸钠测定试剂盒,雅培 i1000 全自动免疫分析系统 (美国 Abbott Laboratories 公司)。

1.3 血液样本采集

患者丙戊酸钠血药浓度达稳态后,于下次给药前 30 min 采集静脉血 5 mL 置于不添加抗凝剂的采血管中,3 500 r/min 低温离心 5 min (离心半径为 14.5 cm),取血清,采用化学发光微粒子免疫分析法进行检测。

1.4 观察指标

(1) 血药浓度判定标准:根据《中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识 (2022 年版)》^[4],规定稳态时丙戊酸钠的血药浓度在 50~100 mg/L 范围为达标。(2) 抑郁评分:采用汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 进行评分,总分 ≥ 24 分,严重抑郁;总分为 17~<24 分,轻或中度抑郁;总分 ≤ 7 分,无抑郁症状;得分越低,表明患者情况越理想^[2]。(3) 焦虑评分:采用汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 进行评分,总分 > 29 分,患者严重焦虑;总分为 > 21~29 分,患者明显焦虑;总分为 > 14~21 分,患者存在焦虑;总分 > 7~14 分,患者可能焦虑;总分 ≤ 7 分,患者无焦虑;得分越低,表明患者情况越理想^[2]。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 27.0 软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的组间比较采用 t 检验和方差分析,不符合正态分布的组间比较采用非参数法进行检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Pearson 分析两变量间相关性。

2 结果

2.1 丙戊酸钠血药浓度的影响因素

118 例患者的丙戊酸钠平均剂量为 (12.24 ± 4.68) mg/(kg·d),平均血药浓度为 (46.60 ± 25.85) mg/L,达标 47 例,达标率为 39.83%。患者年龄为 10~65 岁,未成年与成年患者用药剂量的差异无统计学意义 ($P > 0.05$);然而,未成年患者的血药浓度显著高于成年患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。性别、民族、是否联合药物对于患者的用药剂量和血药浓度没有显著影响 ($P > 0.05$),见表 1。

2.2 丙戊酸钠血药浓度与给药剂量的相关性

患者血药浓度 (C) 和给药剂量 (D) 的线性回归方程为

表 1 丙戊酸钠血药浓度的影响因素分析

项目	给药剂量/[mg/(kg·d)]	血药浓度/(mg/L)
年龄		
未成年($n=25$)	13.99±5.61	55.72±24.78
成年($n=93$)	11.76±4.32	44.15±25.70
Z/t	-1.732	2.013
P	>0.05	<0.05
性别		
男性($n=81$)	11.94±4.46	46.67±22.63
女性($n=37$)	12.89±5.14	46.46±32.15
Z/t	-1.332	0.035
P	>0.05	>0.05
民族		
维吾尔族($n=52$)	12.28±4.88	40.51±26.25
汉族($n=36$)	12.32±5.05	51.77±25.30
回族($n=6$)	12.22±3.90	50.14±20.70
哈萨克族($n=21$)	11.98±4.17	52.25±24.43
柯尔克孜族($n=3$)	12.26±4.06	43.56±37.97
H	0.13	5.75
P	>0.05	>0.05
联合应用喹硫平		
联合应用($n=73$)	12.07±4.87	45.35±24.81
未联合应用($n=45$)	12.51±4.40	48.62±27.61
Z/t	-0.787	-0.666
P	>0.05	>0.05
联合应用奥氮平		
联合应用($n=35$)	12.31±4.37	47.50±28.63
未联合应用($n=83$)	12.20±4.84	46.22±24.76
Z/t	-0.413	0.245
P	>0.05	>0.05
联合应用拉莫三嗪		
联合应用($n=5$)	15.64±2.97	61.15±39.01
未联合应用($n=113$)	12.08±4.70	45.96±25.17
Z/t	-1.924	1.290
P	>0.05	>0.05

$C = 3.464\ 2\ D + 4.213\ 3$ ($r = 0.63, P < 0.001$)。结果显示,丙戊酸钠血药浓度与给药剂量存在正相关 ($r > 0.60, P < 0.001$),且相关性较强 ($r > 0.60$),见图 1。

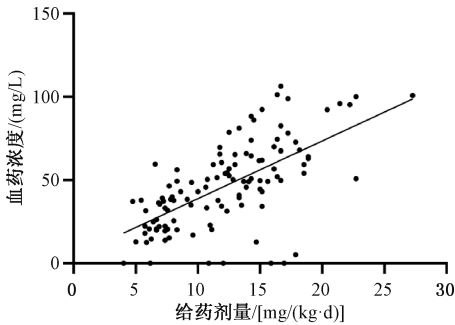


图 1 丙戊酸钠血药浓度与给药剂量的相关性

2.3 患者治疗前后 HAMA、HAMD 评分比较

118 例患者治疗前的 HAMD 评分为 (19.41 ± 8.15) 分, HAMA 评分为 (15.79 ± 7.20) 分;治疗后, HAMD 评分为 (7.01 ± 4.10) 分, HAMA 评分为 (6.25 ± 3.84) 分。患者治疗前后 HAMA、HAMD 评分的差异有统计学意义 ($Z = -10.678, -10.285, P < 0.001$)。

3 讨论

双相情感障碍是一种以极端情绪波动为特征的情绪障碍,表现为周期性的躁狂和抑郁交替发作,患者在短时间内可能经历极端的高情绪 (躁狂或轻躁狂状态) 和低情绪 (抑郁状

态)交替,会导致心理困扰和行为障碍。躁狂期的特征为过度自信、夸张、喋喋不休、极度冲动、易激惹、睡眠需求减少和情绪异常高涨。在躁狂发作期间,多达 75% 的患者可能会出现幻觉和妄想等精神病症状;抑郁期的特征以抑郁症状为主要表现,在整个病程中,抑郁发作比躁狂或轻躁狂发作持续的时间要长得多^[1]。

丙戊酸钠属于情绪稳定剂,在双相情感障碍的治疗中起至关重要的作用。在双相情感障碍的急性躁狂阶段,丙戊酸钠可与抗精神病药联合应用,有效管理躁狂症状,同时也能作为单一治疗手段使用。在双相情感障碍的维持治疗中,丙戊酸钠可显著控制躁狂发作,减轻躁狂症状,被证明能有效预防双相情感障碍患者的抑郁和躁狂复发^[1]。在医疗实践中,对丙戊酸钠血药浓度进行常规监测时,约 50% 的患者在接受标准治疗剂量时血药浓度未能落在有效的治疗窗内^[5]。本研究中,39.83% 的患者血药浓度达到了推荐的治疗窗口,4 例患者血药浓度超出了治疗窗口,其余患者血药浓度低于治疗窗。118 例患者治疗后,HAMA、HAM-D 评分较治疗前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。表明在治疗过程中根据血药浓度结果调整患者服药剂量,可在保证疗效的基础上使用最低的药物剂量,减少不良反应发生,提高用药安全性。

本研究探讨了年龄对丙戊酸钠血药浓度的影响,与未成年患者相比,成年患者的血药浓度显著较低,差异有统计学意义($P<0.05$),该差异可能与药物的血浆蛋白结合率相关。不同年龄的患者群体其生理状态存在差异,可能导致血浆蛋白结合率的变化,并且中老年人基础疾病较多,联合应用多种药物也会影响药物在体内的代谢过程^[6-8]。本研究中,患者年龄总体偏大,仅有 25 例未成年患者,可能限制了年龄这一因素对丙戊酸钠血药浓度影响的全面评估。

联合用药与血药浓度相关性的研究结果显示,联合用药与未联合用药患者的丙戊酸钠血药浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究特别关注了与丙戊酸钠联合应用且联合应用频率较高的药物,如喹硫平和奥氮平;拉莫三嗪作为已知可能影响丙戊酸钠代谢的药物之一,也是分析的重点,但本研究中仅有 5 例患者使用了拉莫三嗪,样本量较小,可能限制了对联合用药这一影响因素进行详尽评估的能力。

民族与血药浓度相关性的研究结果显示,各民族组患者的丙戊酸钠血药浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。新疆地区是一个多民族聚居地区,拥有丰富的民族文化和遗传

多样性。有研究指出,在维吾尔族群体中,存在一些特定的遗传标记,如单倍群比例的独特分布^[9-10]。然而,本研究在探讨不同民族间血药浓度的差异性时,并未观察到显著差异,这一结果可能受到了样本量不足的限制。因此,在未来的研究中需要扩大样本量,提高样本的多样性。

综上所述,丙戊酸钠治疗双相情感障碍时,监测患者体内的丙戊酸钠血药浓度尤为关键,不仅有助于实现个体化的药物剂量调整,确保用药的安全性,还能优化治疗效果。此外,未来的研究应当扩大研究样本的规模,并综合考虑遗传背景、环境因素以及生活方式等多维度因素,以便更深入地探究影响丙戊酸钠血药浓度的诸多因素,从而为临床治疗提供更精准的用药指导。

参考文献

[1] CARVALHO A F, FIRTH J, VIETA E. Bipolar disorder[J]. N Engl J Med, 2020, 381(1): 58-66.

[2] 于欣, 方贻儒. 中国双相障碍防治指南[M]. 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015:28-29.

[3] 李优明, 张萍萍, 邹幸, 等. 丙戊酸钠联合奥氮平在青少年双相情感障碍治疗中血药浓度与效果分析[J]. 中国医学创新, 2021, 18(6): 120-123.

[4] 果伟, 张玲, 王刚. 中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识(2022 年版)[J]. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(8): 601-608.

[5] 盛碧, 陈永刚, 王慧娟, 等. 277 例丙戊酸钠血药浓度监测结果分析[J]. 中国药物评价, 2018, 35(3): 221-223.

[6] ZANG Y N, GUO W, NIU M X, et al. Population pharmacokinetics of valproic acid in adult Chinese patients with bipolar disorder[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2022, 78(3): 405-418.

[7] METHANEETHORN J. Population Pharmacokinetics of Valproic Acid in Patients with Mania: Implication for Individualized Dosing Regimens[J]. Clin Ther, 2017, 39(6): 1171-1181.

[8] WANG W J, LI Y, HU Y H, et al. Population pharmacokinetics of valproic acid in children with epilepsy: Implications for dose tailoring when switching from oral syrup to sustained-release tablets[J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2024, 13(9): 1554-1569.

[9] YAO Y G, KONG Q P, WANG C Y, et al. Different matrilineal contributions to genetic structure of ethnic groups in the silk road region in China[J]. Mol Biol Evol, 2004, 21(12): 2265-2280.

[10] 赵婷, 张惠兰, 冯杰, 等. 新疆地区双相情感障碍患儿拉莫三嗪血药浓度的影响因素[J]. 儿科学杂志, 2023, 29(9): 1-4.

(收稿日期:2024-10-12 修回日期:2024-12-02)

(上接第 293 页)

[6] 韦桢婷, 曾江, 龙江宜, 等. 基于 CiteSpace 的醒脑静注射液研究现状可视化分析[J]. 中国医药科学, 2023, 13(10): 101-104.

[7] 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能[J]. 科学学研究, 2015, 33(2): 242-253.

[8] 贡联兵. 醒脑静注射液的临床应用评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(1): 4-6.

[9] 李红涛, 李东风, 李雅琳. 醒脑静注射液联合脑苷肌肽注射液治疗急性脑卒中的临床研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(6): 667-669, 674.

[10] 周正山. 醒脑静注射液对颅脑损伤的治疗作用及其机制研究

[D]. 济南: 山东大学, 2019.

[11] 楼屹, 朱之青, 徐英. 醒脑静注射液抑制 TLR4/NLRP3/Caspase-1 通路介导的小胶质细胞极化改善脓毒症脑病的机制研究[J]. 中药材, 2024, 47(6): 1542-1546.

[12] 刘凤智, 蒋萍, 周东蕊, 等. 醒脑静注射液对脑卒中患者炎症因子影响的 Meta 分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(5): 574-581.

[13] 徐莉莉, 李智慧, 于宁霞, 等. 基于 CiteSpace 的特发性肺纤维化生物标志物研究热点与趋势可视化分析[J]. 中国医药导报, 2022, 19(25): 85-89.

(收稿日期:2024-10-14 修回日期:2024-12-03)