

入路选择,逐层打开大脑,进入脑实质,将 CP 直接切除。术后常规监测水电解质、中心静脉压等指标,及时复查垂体激素,视情况给予相应激素补充治疗。

观察组:行神经内镜下经鼻蝶窦扩大鞍底入路 CP 切除术治疗。气管插管全身麻醉后,患者取仰卧位,肩部适当垫高,头后仰约 25°,显露鼻腔,碘伏消毒面部,碘伏棉条消毒双侧鼻腔,使用 1:10 万肾上腺素与 0.5%利多卡因溶液浸泡的棉条填塞手术路径鼻腔 1 min,收缩鼻腔黏膜血管。神经内镜下推开下、中、上鼻甲,显露蝶窦开口,沿蝶窦开口至骨性鼻中隔分离黏膜,磨除部分骨性鼻中隔、蝶窦前壁及下壁骨质。进入蝶窦,蝶窦间隔明显,磨除蝶窦间隔与黏膜,显露鞍底,磨开鞍底约 1.5 cm×1.0 cm,观察骨窗范围内硬脑膜有无异常粗大或异位的海绵间窦,并于切开硬脑膜时尽量避免,注射器穿刺抽吸未见血液后将硬脑膜划开,显露肿瘤,用刮圈自不同方向分块刮除肿瘤,直至无肿瘤样组织刮出后彻底止血,完全切除肿瘤,生理盐水冲洗术区。清点器械和纱布,无误后于鞍内填塞少许明胶海绵,人工硬膜和黏膜瓣修补鞍底,鼻腔填塞膨胀海绵止血,术毕。

1.2.2 血清垂体激素水平检测 分别于术前和术后 3 d 清晨抽取患者空腹静脉血 6 mL,3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,分装后-40℃冰箱冻存待测。使用武汉明德生物科技股份有限公司的 CF10 型化学发光免疫分析仪检测血清促肾上腺皮质激素(ACTH)、促甲状腺激素(TSH)及生长激素(GH)水平,试剂盒(化学发光法)均购自深圳迈瑞生物医疗电子股份公司,操作步骤均按说明书进行。

1.3 观察指标 (1)手术情况:比较两组手术情况,包括手术时间、肿瘤切除时间、术中出血量及住院时间。(2)肿瘤切除率:比较两组肿瘤切除情况,根据肿瘤减负率评价肿瘤切除疗效,肿瘤减负率=[1-(术后肿瘤体积/术前肿瘤体积)]×100%。肿瘤全切除:肿瘤减负率=100%;肿瘤近全切除:96%≤肿瘤减负率<100%;肿瘤次全切除:90%≤肿瘤减负率<96%;肿瘤部分切除:肿瘤减负率<90%。(3)主要临床症状缓解情况:比较两组术后视力下降或伴视野损害、头痛或头晕缓解率。(4)比较两组手术前后血清垂体激素 ACTH、TSH 及 GH 水平。(5)并发症:比较两组术后并发症发生情况,包括尿崩症、腺垂体功能减退、脑神经损伤、脑脊液漏、颅内感染、偏瘫、癫痫等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件处理数据。运用 Kolmogorov-Smirnov 检验和 Levene 检验验证数据的正态性和方差齐性,呈正态分布、方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数和百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验;当总例

数<40 或最小的理论频数<1 时,采用 Fisher 确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组手术情况比较 观察组和对照组手术时间、肿瘤切除时间、术中出血量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组住院时间明显长于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组手术情况比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	手术时间 (min)	肿瘤切除时间 (min)	术中出血量 (mL)	住院时间 (d)
观察组	45	194.56±22.35	37.34±6.24	168.25±22.34	16.85±2.42
对照组	45	201.39±25.67	39.42±8.36	176.43±27.31	14.23±2.18
<i>t</i>		-1.346	-1.338	-1.555	5.396
<i>P</i>		0.182	0.185	0.124	<0.001

2.2 两组肿瘤切除率比较 观察组肿瘤全切率明显高于对照组($P<0.05$);两组肿瘤近全切除率、肿瘤次全切除率、肿瘤部分切除率相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组肿瘤切除率比较[<i>n</i> (%)]					
组别	<i>n</i>	肿瘤全切除	肿瘤近全切除	肿瘤次全切除	肿瘤部分切除
观察组	45	32(71.11)	10(22.22)	3(6.67)	0(0.00)
对照组	45	21(46.67)	14(31.11)	7(15.55)	3(6.67)
χ^2		5.553	0.909	1.800	3.103
<i>P</i>		0.018	0.340	0.180	0.078

2.3 两组主要临床症状缓解率比较 观察组术后视力下降或伴视野损害缓解率、头痛或头晕的缓解率明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组主要临床症状缓解率比较[n(%)]			
组别	<i>n</i>	视力下降或伴视野损害缓解率	头痛或头晕缓解率
观察组	45	33(73.33)	27(60.00)
对照组	45	24(53.33)	17(37.78)
χ^2		3.876	4.447
<i>P</i>		0.049	0.035

2.4 两组术前和术后 3 d 血清垂体激素水平比较 术后 3 d,两组血清 ACTH、TSH、GH 水平均较术前明显降低($P<0.05$);术后 3 d,观察组血清 ACTH、TSH、GH 水平均明显高于对照组($P<0.05$)。见表 4。

2.5 两组术后并发症发生情况比较 与对照组比较,观察组尿崩症、腺垂体功能减退、脑神经损伤发生率均明显降低($P<0.05$),脑脊液漏发生率明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 4 两组术前和术后 3 d 血清垂体激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ACTH(pg/mL)		TSH(mU/L)		GH(ng/mL)	
		术前	术后 3 d	术前	术后 3 d	术前	术后 3 d
观察组	45	46.83±8.24	34.03±6.42 ^{*#}	2.40±0.54	1.42±0.35 ^{*#}	4.12±0.85	2.84±0.57 ^{*#}
对照组	45	47.12±7.95	28.21±4.52 [*]	2.38±0.49	0.85±0.22 [*]	4.07±0.81	1.13±0.32 [*]
t		0.170	4.973	0.184	9.249	0.286	17.548
P		0.866	<0.001	0.854	<0.001	0.776	<0.001

注:与同组术前相比,^{*} $P<0.05$;与对照组相比,[#] $P<0.05$ 。

表 5 两组术后并发症发生情况比较[n(%)]

组别	n	尿崩症	腺垂体功能减退	脑神经损伤	脑脊液漏	颅内感染	偏瘫	癫痫
观察组	45	10(22.22)	15(33.33)	0(0.00)	6(13.33)	2(4.44)	1(2.22)	0(0.00)
对照组	45	21(46.67)	28(62.22)	6(13.33)	0(0.00)	0(0.00)	4(8.89)	3(6.67)
χ^2 /Fisher		5.954	7.526	4.464	4.464	—	—	1.379
P		0.015	0.006	0.035	0.035	0.474	0.357	0.240

注:—表示该处采用 Fisher 确切概率法。

3 讨 论

尽管 CP 具有良性组织学特征,但因其位置特殊,随着肿瘤体积的增大,可引发头痛、恶心、视力下降、肢体麻木无力等一系列症状和功能障碍,严重时可引起电解质紊乱和内分泌功能异常,甚至死亡。因此,及早给予有效的治疗至关重要^[7]。CP 作为一种颅内良性肿瘤,理论上可通过完全切除病灶使病情缓解,但手术完全切除难度大,术后容易引起较多的并发症,尤其是 CCP^[8-9]。既往对于 CP 主要采取开颅入路 CP 切除术,手术难度大,难以直视深部肿瘤,因此肿瘤全切率低,术后容易复发^[10]。本研究中,对照组患者行开颅入路 CP 切除术后,肿瘤全切率仅为 46.67%。

GARDNER 等^[11]于 1987 年采用经鼻扩大入路行鞍上 CP 切除术治疗,取得了较好的疗效。但早期应用该入路方式治疗 CP 容易引发脑脊液漏,使其临床应用受到限制。近年来,随着神经内镜技术与颅底重建技术的发展,脑脊液漏发生率明显下降,使得神经内镜下经鼻入路 CP 切除术得到推广^[12]。该入路方式可清晰辨认组织结构和肿瘤的关系,在打开硬膜和蛛网膜后能直视肿瘤,可在切除肿瘤的同时最大限度地保留下丘脑^[13]。但并非所有 CP 均适合采用神经内镜下经鼻入路方式,在具体选择手术入路方式时需结合肿瘤位置。鞍内型肿瘤主体位于鞍内,神经内镜下经鼻入路可由腹侧进行操作。鞍内鞍上型 CP 肿瘤主体大多数位于中线区域,神经内镜下经鼻入路在磨除鞍底及蝶骨平台等相应骨质后,可拓宽操作空间,但当肿瘤明显向侧方生长时,开颅手术是更好的选择^[14]。鞍上型 CP 切除术入路方式的选择则类似鞍内鞍上型 CP。

本研究中,观察组患者肿瘤全切率为 71.11%,明显高于对照组,表明神经内镜下经鼻蝶窦入路 CP 切

除术治疗 CCP 能获得更高的肿瘤全切率。其原因主要是神经内镜下经鼻蝶窦入路能直视肿瘤,有效显露垂体结节部,即 CCP 的起源部位,清晰显示出肿瘤和周围解剖结构的关系,因此便于手术完全切除肿瘤病灶^[15]。肿瘤是否能完全切除直接关系 CCP 患者术后复发情况,由于 CCP 的治疗难度与初次治疗相比明显增加,肿瘤全切率降低,因此若能实现初次手术时完全切除肿瘤,对于延长患者生存期、改善预后具有重要价值。此外,本研究中两组患者术前均有患者出现了视力下降或伴视野损害、头痛或头晕,术后部分患者得到了缓解,其中观察组患者术后视力下降或伴视野损害缓解率、头痛或头晕的缓解率均明显高于对照组。其原因主要是神经内镜下经鼻蝶窦入路能清晰显示 CCP 患者视神经滋养血管,从而有利于术中对其加以保护;此外,由于该入路方式能直观显示 CCP 患者肿瘤和视交叉下方粘连情况,便于锐性分离。而开颅入路无法直视视交叉下方,因此可能会因盲目牵拉肿瘤而引起视神经、视交叉损伤。神经内镜下经鼻蝶窦入路不仅能在直视下将 CCP 患者的肿瘤病灶切除,减少对视神经和视交叉的牵拉,还能通过内镜的放大作用有效保护颅底微小血管,降低颅内压,缓解头痛、头晕症状。

垂体功能减退在 CP 患者中十分常见,术前、术中及术后均可发生,可对患者的生活质量及长期预后产生较大影响^[16]。郑坤杰等^[17]研究显示,CP 术后肾上腺皮质功能减退、甲状腺功能减退、生长激素缺乏、中枢性尿崩症及垂体功能减退的发生率均明显高于术前,表明 CP 切除术可进一步导致垂体功能恶化。本研究通过对比两组患者手术前后血清垂体激素水平发现,术后 3 d 两组患者血清 ACTH、TSH、GH 水平均较术前明显降低,提示两组患者术后均存在垂体功能减退,但术后 3 d 观察组患者以上各项血清垂体激

素水平平均高于对照组。上述结果表明,神经内镜下经鼻蝶窦入路相对于开颅入路治疗 CCP 对患者的垂体功能影响更小。其原因在于,神经内镜下经鼻蝶窦入路能更好地显露患者垂体及垂体柄,从而有利于更好地对其进行保护^[18]。

手术并发症方面,本研究中两组患者均出现了尿崩症、腺垂体功能减退、偏瘫,其中观察组患者尿崩症、腺垂体功能减退、脑神经损伤的发生率均明显低于对照组。其原因主要是神经内镜下经鼻蝶窦入路较开颅入路的手术视野更清晰,可防止对周围组织造成牵拉损伤,有效减少了 CCP 患者术后相关并发症的发生。神经内镜下经鼻蝶窦入路 CP 切除术后容易引起脑脊液漏,脑脊液漏一经发生极易继发颅内感染^[19-20]。本研究中,观察组患者术后出现了 6 例脑脊液漏,2 例颅内感染,而对照组均未出现。对于这 6 例脑脊液漏患者,5 例经再次全身麻醉后行修补术治疗后,黏膜瓣愈合良好,1 例经局部麻醉后注射生物胶水愈合。2 例颅内感染患者给予抗感染等对症治疗后缓解。本研究中,观察组患者住院时间明显长于对照组,其原因主要是为防止神经内镜下经鼻蝶窦入路 CP 切除术后脑脊液漏的发生,需对颅底进行重建,应用人工硬膜和黏膜瓣修补鞍底,术后需安放腰池引流,因此住院时间有所延长。

综上所述,与开颅入路 CP 切除术相比,神经内镜下经鼻蝶窦入路在 CCP 的治疗中效果更明显,后者能获得更高的肿瘤全切率,且术中对垂体功能影响小,术后血清垂体激素水平的降低程度较开颅入路更小,尽管患者术后脑脊液漏的发生率更高,但尿崩症、腺垂体功能减退、脑神经损伤的发生率更低。

参考文献

[1] HENDERSON F, SCHWARTZ T H. Update on management of craniopharyngiomas[J]. J Neurooncol, 2022, 156 (1): 97-108.

[2] 亓乾伟, 刘增强, 巨涛, 等. 经鼻蝶入路神经内镜手术治疗颅咽管瘤 50 例体会[J]. 中国临床神经外科杂志, 2022, 27(7): 574-575.

[3] 樊俊, 刘忆, 冯展鹏, 等. 基于 QST 分型的原发性颅咽管瘤神经内镜手术治疗经验[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2020, 20(4): 281-288.

[4] SIMONIN A, BANGASH O, HENLEY D, et al. Endonasal endoscopic resection of suprasellar craniopharyngioma: a retrospective single-center case series[J]. J Clin Neurosci, 2020, 81: 436-441.

[5] PATEL T D, RULLAN-OLIVER B, UNGERER H, et al. Outcomes of endoscopic endonasal resection of pediatric craniopharyngiomas[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2022, 12(12): 1517-1526.

[6] 中华医学会神经外科学分会小儿神经外科学组, 《颅咽管

瘤治疗专家共识(2016)》编写委员会. 颅咽管瘤治疗专家共识(2016)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(17): 1283-1289.

[7] 柳成荫, 石祥恩, 孙玉明, 等. 颅咽管瘤的影像学表现与临床分析[J]. 中国医师进修杂志, 2022, 45(8): 685-688.

[8] ALMEIDA J P, WORKEWYCH A, TAKAMI H, et al. Surgical anatomy applied to the resection of craniopharyngiomas: anatomic compartments and surgical classifications[J]. World Neurosurg, 2020, 142: 611-625.

[9] 周忠清, 杨扬, 于在涛, 等. 经鼻蝶手术后复发或残留颅咽管瘤的手术治疗技术与疗效探讨[J]. 中国医师进修杂志, 2022, 45(8): 753-755.

[10] 季骋远, 王中, 朱昀, 等. 眶上外侧入路与翼点入路手术治疗颅咽管瘤的临床疗效比较[J]. 临床神经外科杂志, 2020, 17(5): 543-548.

[11] GARDNER P A, PREVEDELLO D M, KASSAM A B, et al. The evolution of the endonasal approach for craniopharyngiomas[J]. J Neurosurg, 2008, 108(5): 1043-1047.

[12] JAVADPOUR M, AMOO M, CRIMMINS D, et al. Endoscopic extended transsphenoidal surgery for newly diagnosed paediatric craniopharyngiomas [J]. Childs Nerv Syst, 2021, 37(5): 1547-1561.

[13] 中国医师协会内镜医师分会神经内镜专业委员会, 中国医师协会神经外科医师分会神经内镜专业委员会. 中国医师协会神经修复学专业委员会下丘脑垂体修复与重建学组. 神经内镜经鼻颅咽管瘤切除技术专家共识[J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36(11): 1088-1095.

[14] 桂松柏, 李储忠, 赵澎, 等. 颅咽管瘤手术入路的选择策略[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33(11): 1083-1087.

[15] 钮优生, 孙含蓄, 刘飞蛟, 等. 经鼻蝶入路神经内镜手术治疗复发性颅咽管瘤[J]. 中国临床神经外科杂志, 2022, 27 (8): 678-679.

[16] HEINKS K, BOEKHOFF S, HOFFMANN A, et al. Quality of life and growth after childhood craniopharyngioma: results of the multinational trial kraniopharyngioma 2007[J]. Endocrine, 2018, 59(2): 364-372.

[17] 郑坤杰, 杨国庆, 母义明. 颅咽管瘤患者术后代谢变化及其相关因素分析[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(12): 809-812.

[18] CHENG J, FAN Y Q, CEN B. Effect of preserving the pituitary stalk during resection of craniopharyngioma in children on the diabetes insipidus and relapse rates and long-term outcomes[J]. J Craniofac Surg, 2017, 28(6): e591-e595.

[19] GOVINDARAJAN V, LUTHER E M, MORELL A A, et al. Perioperative complications in endoscopic endonasal versus transcranial resections of adult craniopharyngiomas[J]. World Neurosurg, 2021, 152: e729-e737.

[20] 罗成焕, 谢申浩, 刘小红, 等. 鼻中隔骨瓣联合带蒂鼻中隔黏膜瓣在神经内镜经鼻蝶扩大入路颅底重建中的应用[J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37(11): 1124-1129.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.21.022

基于脑-肠轴途径探讨益生元辅助治疗对双相情感障碍患者神经递质的影响^{*}

胡 琨¹, 张 瑞¹, 廖 勇², 张广平¹, 罗青锋³, 王 芳¹, 桂永平¹

江西省新余市中医院:1. 精神科;2. 骨伤科;3. 热敏灸科, 江西新余 338000

摘 要:目的 基于脑-肠轴途径探讨益生元辅助治疗对双相情感障碍患者神经递质的影响。方法 收集 2020 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日该院收治的双相情感障碍患者 120 例为研究对象。采用随机数字表法分为对照组(常规治疗;口服奥氮平, 60 例)与试验组(常规治疗基础上给予益生元辅助治疗, 60 例), 均连续治疗 8 周。比较治疗前后两组患者的双相情感障碍严重程度[临床总体印象-双相情感障碍严重程度量表(CGI-BP)]、狂躁程度[贝克-拉法尔森狂躁评价量表(BRMS)]、抑郁程度[汉密尔顿抑郁量表 17 项版(HAMD-17)]、疗效、肠道菌群[细菌数量、双歧杆菌属与肠杆菌科细菌数量比值(B/E 值)]、神经递质[多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)、神经肽 S 受体-1(NPSR1)、P 物质(SP)、脑源性神经营养因子(BDNF)]水平。结果 治疗后, 两组 CGI-BP、BRMS、HAMD-17 评分均明显降低($P < 0.05$), 且试验组 CGI-BP、BRMS、HAMD-17 评分均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组 DA 水平均降低, 血清 5-HT、NPSR1、SP、BDNF 水平均升高, 且试验组血清 DA 水平低于对照组, 5-HT、NPSR1、SP、BDNF 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 试验组肠杆菌数量低于对照组($P < 0.05$), 乳酸杆菌、双歧杆菌和 B/E 比值均高于对照组($P < 0.05$)。试验组临床疗效优于对照组($P < 0.05$)。结论 益生元辅助治疗双相情感障碍患者的疗效良好, 可有效调节肠道菌群和神经递质, 明显减轻症状。

关键词:奥氮平; 益生元; 双相情感障碍; 肠道菌群; 神经递质; 脑-肠轴

中图法分类号:R749.4;R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)21-3210-05

Effects of prebiotic-assisted therapy on neurotransmitters in patients with bipolar disorder based on the brain-gut axis pathway^{*}

HU Kun¹, ZHANG Rui¹, LIAO Yong², ZHANG Guangping¹, LUO Qingfeng³,
WANG Fang¹, GUI Yongping¹

1. Department of Psychiatry; 2. Department of Orthopedics and Traumatology;

3. Department of Heat-Sensitive Moxibustion, Xinyu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinyu, Jiangxi 338000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of prebiotic-assisted therapy on neurotransmitters in patients with bipolar disorder based on the brain-gut axis pathway. **Methods** A total of 120 cases of bipolar disorder patients admitted to the hospital from January 1, 2020 to December 31, 2022 were collected as study subjects. They were randomly divided into two groups using a random number table: the control group (conventional treatment with oral olanzapine, 60 cases) and the experimental group (conventional treatment plus prebiotic adjuvant therapy, 60 cases). Both groups received continuous treatment for 8 weeks. The severity of bipolar disorder [Clinical Global Impression-Bipolar Disorder Severity Scale (CGI-BP)], manic symptoms [Beck-Rafaelson Manic Rating Scale (BRMS)], depressive symptoms [Hamilton Depression Rating Scale-17 Item Version (HAMD-17)], efficacy, gut microbiota [bacterial quantity, the ratio of Bifidobacterium to Enterobacteriaceae (B/E ratio)] and neurotransmitter levels [dopamine (DA), serotonin (5-HT), neuropeptide S receptor-1 (NPSR1), substance P (SP), brain-derived neurotrophic factor (BDNF)] were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the CGI-BP, BRMS and HAMD-17 scores were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), and the experimental group showed lower scores in CGI-BP, BRMS and HAMD-17 compared with the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum

^{*} 基金项目:江西省新余市社会发展指导性计划(20233090943)。

作者简介:胡琨,男,主治医师,主要从事精神类疾病中西医结合治疗研究。

DA level was reduced in both groups, while serum 5-HT, NPSR1, SP and BDNF levels were increased, and the differences were all statistically significant ($P < 0.05$). Additionally, serum DA level was lower in the experimental group than that in the control group, while serum 5-HT, NPSR1, SP and BDNF levels were higher in the experimental group than those in the control group, and the differences were all statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the number of Enterobacteria was lower in the experimental group than that in the control group ($P < 0.05$), while the levels of Lactobacilli, Bifidobacteria and the B/E ratio were higher in the experimental group ($P < 0.05$). The clinical efficacy in the experimental group was better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The adjunctive treatment with probiotics for patients with bipolar disorder has shown good efficacy, effectively modulating gut microbiota and neurotransmitters, and significantly alleviating symptoms.

Key words: olanzapine; probiotics; bipolar disorder; gut microbiota; neurotransmitters; brain-gut axis

双相情感障碍是慢性易复发的精神疾病,临床表现为躁狂和抑郁交替或反复发作,患者易出现自残或对他产生攻击行为,严重危害自身及他人安全^[1-2]。脑-肠轴是肠道菌群与大脑间的双向通信系统,肠道菌群与大脑之间具有双向调节的关系,双相情感障碍患者可通过脑-肠轴间的神经、激素等影响肠道菌群平衡,从而导致胃肠功能紊乱,引起神经递质释放,又会使大脑对情绪的调控出现问题^[3]。益生元是一类不被宿主消化吸收,但能选择性地促进肠道内有益菌(如乳酸杆菌和双歧杆菌)生长和活性增加的物质。应用益生元辅助治疗双相情感障碍能够有效维持肠道菌群平衡,保护肠黏膜^[4]。多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)等神经递质对调节人类的情绪及行为有重要意义,其异常表达会导致神经功能失调疾病^[5]。虽然目前有不少关于益生元治疗抑郁症的研究^[6-7],但关于益生元治疗双向情感障碍的研究较少,益生元辅助治疗双相情感障碍患者对神经递质释放的影响尚不清楚。因此,本研究拟基于脑-肠轴途径分析益生元辅助治疗对双相情感障碍患者神经递质释放的影响,以期探讨益生元辅助治疗双相情感障碍的机制,并为双相情感障碍患者制订更安全有效的治疗方案提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性研究。收集 2020 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日本院收治的双相情感障碍患者 120 例为研究对象。采用随机数字表法随机分为对照组与试验组,各 60 例。试验组患者中男 34 例,女 26 例;年龄 17~68 岁,平均(42.5 ± 5.4)岁;病程 4~10 个月,平均(7.3 ± 1.6)个月;发作频率 1~8 次/d,平均(4.5 ± 1.4)次/d;有家族史 4 例,无家族史 56 例。对照组患者中男 36 例,女 24 例,年龄 17~70 岁,平均(45.8 ± 6.1)岁;病程 4~10 个月,平均(7.5 ± 1.8)个月;发作频率 2~8 次/d,平均(4.8 ± 1.3)次/d;有家族史 6 例,无家族史 54 例。两组患者

的一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)双相情感障碍符合美国精神病学学会《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》^[8]的诊断标准,且发病时出现抑郁和躁狂;(2)近期均未服用过抗精神病药物和情感稳定剂。排除标准:(1)合并严重躯体疾病;(2)对治疗相关药物过敏。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(审批号:2019006),所有研究对象家属均签署知情同意书。

1.2 方法 对照组患者口服奥氮平片(规格:每片 5 mg;国药准字 H20052688;江苏豪森药业集团有限公司)。起始剂量 5 mg/d,视患者病情调整用药量,控制剂量为 5~10 mg/d。试验组在对照组的基础上给予益生元口服治疗,剂量为 10 g/d。两组均连续治疗 8 周。

1.3 观察指标 (1)两组患者治疗前后均采用贝克-拉法尔森狂躁评价量表(BRMS)^[9]、汉密尔顿抑郁量表 17 项版(HAMD-17)^[10]评估狂躁程度和抑郁程度。BRMS 共 10 个条目,均采用 5 级评分法(0~4 分),HAMD-17 共 17 个条目,大部分条目采用 5 级评分法(0~4 分),少数条目采用 3 级评分法(0~2 分),评分越高,表示患者病情越重。采用临床总体印象-双相情感障碍严重程度量表(CGI-BP)评估情感障碍严重程度,包含 5 个条目,采用 3 级评分法(0~2 分),评分越高,表示患者病情越重^[11]。(2)神经递质:在治疗前、治疗结束时采集两组患者晨起空腹外周静脉血 3 mL,采用酶联免疫吸附试验测定血清 DA、5-HT、神经肽 S 受体-1(NPSR1)、P 物质(SP)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平。(3)肠道菌群:在治疗前、治疗结束时采集两组患者新鲜粪便标本,采用日本光冈肠道菌群分析法进行检测,以 API 生化鉴定系统对细菌数量进行检测,并计算双歧杆菌属与肠杆菌科细菌数量比值(B/E 值)。

1.4 疗效评价^[12-13] 由两位经过专业培训及经过一致性评价的医师进行量表评定。HAMD-17、BRMS、

CGI-BP 3 个量表评分总和的下降程度 $>75\%$;显效:HAMD-17、BRMS、CGI-BP 3 个量表评分总和的下降程度为 $>50\%\sim 75\%$;有效:HAMD-17、BRMS、CGI-BP 3 个量表评分总和的下降程度为 $>25\%\sim 50\%$;无效:HAMD-1、BRMS、CGI-BP 3 个量表评分总和的下降程度 $\leq 25\%$ 。总有效=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。等级资料比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后 HAMD-17、BRMS、CGI-BP 评分

表 1 两组治疗前后 HAMD-17、BRMS、CGI-BP 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	HAMD-17 评分		BRMS 评分		CGI-BP 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	60	30.64 \pm 4.25	9.83 \pm 3.16 ^a	28.60 \pm 5.33	17.37 \pm 2.51 ^a	6.26 \pm 1.32	2.03 \pm 0.68 ^a
对照组	60	31.53 \pm 3.91	14.24 \pm 3.28 ^a	29.21 \pm 4.81 ^a	21.08 \pm 3.34 ^a	6.31 \pm 1.43	3.52 \pm 0.88 ^a
<i>t</i>		-1.194	-7.500	-0.658	-6.878	-0.199	-10.378
<i>P</i>		0.235	<0.001	0.512	<0.001	0.843	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 2 两组治疗前后 DA、5-HT、NPSR1、SP、BDNF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	DA(ng/mL)		5-HT(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	60	233.42 \pm 12.12	132.75 \pm 9.87 ^a	147.31 \pm 9.28	223.54 \pm 11.96 ^a
对照组	60	229.83 \pm 11.64	158.67 \pm 10.44 ^a	145.61 \pm 9.46	210.86 \pm 10.84 ^a
<i>t</i>		1.655	-13.975	0.994	6.085
<i>P</i>		0.101	<0.001	0.322	<0.001

组别	<i>n</i>	NPSR1(pg/mL)		SP(pg/mL)		BDNF(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	60	160.36 \pm 41.34	195.73 \pm 36.62 ^a	35.97 \pm 4.78	77.98 \pm 6.32 ^a	20.74 \pm 3.59	31.58 \pm 5.31 ^a
对照组	60	161.19 \pm 43.54	174.29 \pm 38.53 ^a	36.58 \pm 4.69	61.44 \pm 6.83 ^a	19.68 \pm 4.15	25.97 \pm 5.12 ^a
<i>t</i>		-0.107	3.124	-0.706	13.768	1.496	5.891
<i>P</i>		0.915	0.002	0.482	<0.001	0.137	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 两组治疗前后肠道菌群数量比较($\bar{x}\pm s$,lg CFU/g)

组别	<i>n</i>	肠杆菌		双歧杆菌		乳酸杆菌		B/E 值	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	60	8.36 \pm 0.68	7.85 \pm 0.54	8.27 \pm 0.65	8.99 \pm 0.74	6.51 \pm 0.47	7.17 \pm 0.56	0.98 \pm 0.11	1.15 \pm 0.17
对照组	60	8.38 \pm 0.46	8.13 \pm 0.47	8.24 \pm 0.83	8.45 \pm 0.63	6.49 \pm 0.38	6.85 \pm 0.51	0.96 \pm 0.16	1.00 \pm 0.13
<i>t</i>		-0.189	-3.030	0.220	4.304	0.256	3.273	0.798	5.430
<i>P</i>		0.851	0.003	0.826	<0.001	0.798	0.001	0.427	<0.001

比较 治疗后,两组 CGI-BP、BRMS、HAMD-17 评分均明显降低($P<0.05$),试验组 HAMD-17、BRMS、CGI-BP 评分明显低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后血清 DA、5-HT、NPSR1、SP、BDNF 水平比较 治疗后,两组血清 DA 水平降低,血清 5-HT、NPSR1、SP、BDNF 水平均升高,且试验组血清 DA 水平低于对照组,血清 5-HT、NPSR1、SP、BDNF 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后肠道菌群比较 治疗后,试验组肠杆菌数量少于对照组($P<0.05$),双歧杆菌、乳酸杆菌及 B/E 值高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组临床疗效比较 试验组临床疗效优于对照组($Z=2.574,P<0.05$)。见表 4。