

· 论著 ·

丙戊酸钠缓释片联合盐酸齐拉西酮治疗双向情感障碍躁狂发作的有效性和安全性

周文逊^{1,*} 仲照希² 魏红军¹

1.西平康雅精神病医院精神科(河南 驻马店 463900)

2.新乡医学院第二附属医院精神科(河南 新乡 453002)

【摘要】目的 探讨丙戊酸钠缓释片联合盐酸齐拉西酮治疗双向情感障碍躁狂发作的有效性和安全性。**方法** 选取2019年1月至2022年12月在本院就诊的双向情感障碍躁狂发作患者160例,按照1:1比例分配,随机分组,即对照组、观察组,均80例。两组均进行常规治疗,对照组在常规治疗的基础上采用丙戊酸钠缓释片,观察组在对照组的基础上增加盐酸齐拉西酮。统计两组BRMS评分、临床疗效、神经递质水平、不良反应发生情况。**结果** 治疗前,两组BRMS评分比较, $P>0.05$,治疗后,两组BRMS评分均较治疗前下降,组间比较,观察组BRMS评分低于对照组, $P<0.05$;观察组临床总有效率95.00%高于对照组, $P<0.05$;治疗前,两组神经递质水平比较, $P>0.05$,治疗后,两组神经递质水平均较治疗前下降, $P<0.05$,组间比较,观察组神经递质水平低于对照组, $P<0.05$;两组患者不良反应发生情况比较, $P>0.05$ 。**结论** 丙戊酸钠缓释片联合盐酸齐拉西酮治疗双向情感障碍躁狂发作在有效性和安全性方面表现出显著优势。

【关键词】 双向情感障碍;躁狂发作;丙戊酸钠缓释片;盐酸齐拉西酮;有效性;安全性

【中图分类号】 R749.4

【文献标志码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.4.005

Efficacy and Safety of Sodium Valproate Sustained-release Tablets Combined with Ziprasidone Hydrochloride in the Treatment of Bipolar Disorder Manic Episode

ZHOU Wen-xun^{1,*}, ZHONG Zhao-xi², WEI Hong-jun¹.

1.Department of Psychiatry, Xiping Kangya Psychiatric Hospital, Zhumadian 463900, Henan Province, China

2.Department of Psychiatry, Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of sodium valproate sustained-release tablets combined with ziprasidone hydrochloride in the treatment of bipolar disorder manic episode. **Methods** A total of 160 patients with bipolar manic episode who were admitted to our hospital from January 2019 to December 2022 were selected and randomly assigned according to 1:1 ratio, that is, 80 patients in both control group and observation group. Both groups received conventional treatment, the control group was given valproate sustained-release tablets on the basis of conventional treatment, and the observation group was given ziprasidone hydrochloride on the basis of control group. The BRMS score, clinical efficacy, neurotransmitter level and adverse reactions of the two groups were analyzed. **Results** Before treatment, the BRMS score of the two groups was compared, $P>0.05$. After treatment, the BRMS score of the two groups was lower than that before treatment, and the BRMS score of the observation group was lower than that of the control group, $P<0.05$. The total clinical effective rate of observation group was 95.00% higher than that of control group, $P<0.05$; Before treatment, the level of neurotransmitter in the two groups was compared, $P>0.05$; after treatment, the level of neurotransmitter in the two groups was decreased compared with that before treatment, $P<0.05$; compared between groups, the level of neurotransmitter in the observation group was lower than that in the control group, $P<0.05$. The incidence of adverse reactions between the two groups was compared, $P>0.05$. **Conclusion** Sodium valproate sustained-release tablets combined with ziprasidone hydrochloride in the treatment of bipolar disorder manic episode showed significant advantages in efficacy and safety.

Keywords: Bipolar Disorder; Manic Episodes; Sodium Valproate Sustained-release Tablets; Ziprasidone Hydrochloride; Effectiveness; Security

双向情感障碍是一种常见且严重的精神障碍,其特征为周期性的情绪波动,包括躁狂发作和抑郁发作^[1]。据统计^[2],全球范围内双向情感障碍的发生率约为1~2%,而中国境内的患病率也呈逐年增长的趋势。双向情感障碍对患者的生活、社交和心理健康造成了巨大的负担,给家庭和社会带来了重大的影响。躁狂发作是双向情感障碍的核心症状之一,其特征为情绪高涨、兴奋、精力过剩、睡眠减少以及冲动行为等,严重影响患者的正常生活和工作能力^[3-4]。目前,针对躁狂发作的治疗主要包括药物治疗和心理干预,其中药物治疗是主要的治疗手段。丙戊酸钠缓释片是一种常用的抗癫痫和情感障碍药物,具有稳定情绪、调节神经活动的作用^[5]。丙戊酸钠缓释片通过

调节脑内多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)和5-羟色胺(5-HT)等神经递质的水平,有效控制躁狂发作的症状^[6]。然而,对于一些严重的躁狂发作患者,单一药物治疗效果可能有限,因此需要寻找更有效的治疗方案。盐酸齐拉西酮是一种选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,主要用于治疗抑郁症^[7]。近年来的研究表明^[8-9],盐酸齐拉西酮在治疗双向情感障碍躁狂发作中也具有一定的疗效。通过增加去甲肾上腺素的水平,盐酸齐拉西酮可以有效控制躁狂发作的症状,改善患者的情绪状态和行为表现。本研究旨在评估丙戊酸钠缓释片联合盐酸齐拉西酮治疗双向情感障碍躁狂发作的有效性和安全性,为临床上合理选择治疗方案提供科学依据,内容如下。

【第一作者】周文逊,男,主治医师,主要研究方向:精神卫生。E-mail: tzgj2003@163.com

【通讯作者】周文逊

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2022年12月在本院就诊的双向情感障碍躁狂发作患者160例。

纳入标准：年龄在18岁及以上；符合双向情感障碍的诊断标准，包括躁狂、抑郁或交替发作；躁狂发作时YMRS评分 ≥ 20 分；患者已签署知情同意书。排除标准：患有其他精神障碍的患者；孕妇或哺乳期妇女；有过敏史，不能耐受丙戊酸钠缓释片、盐酸齐拉西酮或其他相关药物的患者；患有严重心血管、肝肾功能不良、癫痫、血液疾病、内分泌疾病、恶性肿瘤等严重疾病的患者；正在接受其他躁狂发作治疗或已停止治疗不足两周的患者；已经参加其他相关临床试验的患者；无法遵守治疗计划或无法接受常规随访的患者；其他不适宜纳入研究的患者。按照1:1比例分配，随机分组，即对照组、观察组，均80例。对照组：男性35例，女性45例，年龄22~68岁，平均年龄 (45.62 ± 2.11) 岁，病程1~8年，平均病程 (4.56 ± 0.32) 年。观察组：男性37例，女性43例，年龄22~70岁，平均年龄 (45.85 ± 2.23) 岁，病程1~8年，平均病程 (4.43 ± 0.21) 年。两组一般资料比较， $P>0.05$ 。

1.2 研究方法 两组均进行常规治疗，对照组在常规治疗的基础上采用丙戊酸钠缓释片，观察组在对照组的基础上增加盐酸齐拉西酮。(1)对照组：常规治疗：包括心理支持、教育、睡眠规律调整等非药物治疗措施。丙戊酸钠缓释片治疗：开始剂量为300mg/天，口服，每日一次，连续治疗8周。(2)观察组：常规治疗：与对照组相同。丙戊酸钠缓释片治疗：同样按照对照组的剂量和给药方式进行。盐酸齐拉西酮治疗：开始剂量为50mg/天，口服，分两次给药(早上和晚上各一次)，连续治疗8周。

1.3 观察指标 (1)BRMS评分：采用(bipolar rating scale-mania, BRMS)评估躁狂症状。该量表由Young、Biggs、Ziegler等人于1978年开发，包括11个项目，即精力水平、活动度、说话的速度与数量、睡眠、大胆和好战行为、异常思维、主观情感状态、潜在的干扰行为、靶向行为、心情的强度、脾气。总分范围为0~52分，分值越高表明症状越严重。(2)临床疗效：显效表示YMRS评分下降 $\geq 50\%$ ，病情明显改善，日常生活能力恢复正常；有效表示YMRS评分下降20%~50%，有一定的病情改善，日常生活能力有所恢复；无效表示YMRS评分下降 $<20\%$ ，或无明显病情改善。(3)神经递质水平：清晨抽取患者静脉血3mL，离心，3000r/min，

10min，采用ELISA法检测患者血清神经递质DA、NE、5-HT水平。(4)不良反应。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件对数据进行分析，计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，比较用t检验；计数资料用 $[n(\%)]$ 表示，比较用 χ^2 检验；以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后BRMS评分比较 治疗前，两组BRMS评分比较， $P>0.05$ ，治疗后，两组BRMS评分均较治疗前下降，组间比较，观察组BRMS评分低于对照组， $P<0.05$ ，见表1。

2.2 两组患者临床疗效比较 观察组临床总有效率95.00%高于对照组， $P<0.05$ ，见表2。

2.3 两组患者治疗前后神经递质水平比较 治疗前，两组神经递质水平比较， $P>0.05$ ，治疗后，两组神经递质水平均较治疗前下降， $P<0.05$ ，组间比较，观察组神经递质水平低于对照组， $P<0.05$ ，见表3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 两组患者不良反应发生情况比较， $P>0.05$ ，见表4。

表1 两组患者治疗前后BRMS评分比较(分)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	80	34.28 $\pm$ 3.35	24.27 $\pm$ 2.26
观察组	80	34.25 $\pm$ 3.33	14.23 $\pm$ 1.09
t		0.057	35.790
P		0.955	0.000

表2 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	80	20(25.00)	38(47.50)	22(27.50)	58(72.50)
观察组	80	30(37.50)	46(57.50)	4(5.00)	76(95.00)
χ^2					14.879
P					0.000

表4 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	例数	兴奋	口干	嗜睡	总发生率
对照组	80	1(1.25)	2(2.50)	3(3.75)	6(7.50)
观察组	80	2(2.50)	2(2.50)	4(5.00)	8(10.00)
χ^2					0.313
P					0.576

表3 两组患者治疗前后神经递质水平比较

组别	例数	DA(ng/mL)		NE(ng/L)		5-HT(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80	229.14 $\pm$ 15.54	168.25 $\pm$ 3.47	309.32 $\pm$ 21.58	234.24 $\pm$ 4.61	221.15 $\pm$ 15.62	158.24 $\pm$ 5.83
观察组	80	228.61 $\pm$ 15.61	130.09 $\pm$ 2.61	308.29 $\pm$ 21.65	190.09 $\pm$ 3.21	220.07 $\pm$ 15.65	119.25 $\pm$ 3.54
t		0.215	78.607	0.301	70.296	0.437	51.130
P		0.830	0.000	0.764	0.000	0.663	0.000

3 讨论

本次研究结果显示,观察组BRMS评分低于对照组, $P<0.05$ 。盐酸齐拉西酮作为一种选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,主要通过增加NE的水平来发挥作用。NE在躁狂发作中扮演着重要的角色,其水平的升高与躁狂症状的出现密切相关。通过增加NE的水平,盐酸齐拉西酮可能更有效地抑制躁狂的症状,从而导致观察组的BRMS评分较对照组低。其次,盐酸齐拉西酮可能与丙戊酸钠缓释片在药理机制上存在协同作用。丙戊酸钠缓释片是一种抗癫痫和情感障碍药物,主要通过调节DA、NE和5-HT等神经递质的水平来稳定情绪和调节神经活动^[10]。而盐酸齐拉西酮增加NE的水平,可能与丙戊酸钠缓释片的作用相互增强,从而更有效地控制躁狂症状^[11]。

DA是一种重要的神经递质,与情绪、运动控制、奖赏和认知等功能密切相关^[12]。多巴胺通常被认为是欣快感的调节因素,对于正向奖赏和动力调节具有重要作用^[13]。多巴胺还参与调节注意力、学习记忆以及运动控制^[14]。NE是一种重要的神经递质和激素,与注意力、警觉性、情绪调节、应激反应等过程密切相关^[15]。去甲肾上腺素在中枢神经系统中的功能包括提高注意力、增加警觉性、增强记忆力以及参与情绪调节等^[16]。5-HT是一种重要的神经递质,与情绪调节、睡眠、食欲、温度调节和疼痛感知等过程密切相关^[17]。在中枢神经系统中,5-HT参与调节情绪稳定、抑郁和焦虑情绪,并可能与睡眠障碍、摄食障碍以及其他精神障碍有关^[18]。本研究还发现,观察组神经递质水平低于对照组, $P<0.05$,丙戊酸钠缓释片可能通过增加DA神经递质的水平来发挥作用。DA是一种重要的神经递质,参与调节情绪、奖赏和运动控制。可能还通过增加5-HT的水平来调节情绪。5-HT是一种神经递质,对情绪和心理状态具有重要影响^[19]。可能还通过调节NE的水平来影响情绪和神经活动。NE在躁狂发作中升高,与躁狂症状的出现密切相关。丙戊酸钠缓释片和盐酸齐拉西酮具有不同的药理机制,通过增加不同神经递质的水平来调节情绪和神经活动^[20]。联合应用这两种药物可能产生互补作用,增强对神经递质的调节作用,进而更有效地改善躁狂症状。两组患者不良反应发生情况比较, $P>0.05$,说明联合用药并没有明显增加药物不良反应,具有较高的安全性。

综上所述,丙戊酸钠缓释片联合盐酸齐拉西酮治疗双向情感障碍躁狂发作在有效性和安全性方面表现出显著优势。

参考文献

- [1]McIntyre RS,Zimmerman M,Goldberg JF,et al.Differential diagnosis of major depressive disorder versus bipolar disorder: current status and best clinical practices[J].J Clin Psychiatry,2019,80(3):ot18043ah2.
- [2]Miklowitz DJ,Schneck CD,Walshaw PD,et al.Effects of family-focused therapy vs enhanced usual care for symptomatic youths at high risk for bipolar disorder:a randomized clinical trial[J].JAMA Psychiatry,2020,77(5):455-463.
- [3]Lucidi L,Pettorruso M,Vellante F,et al.Gut microbiota and bipolar disorder:an overview on a novel biomarker for diagnosis and treatment[J].Int J Mol Sci,2021,22(7):3723.
- [4]Bisdounis L,Saunders KEA,Farley HJ,et al.Psychological and

- behavioural interventions in bipolar disorder that target sleep and circadian rhythms:a systematic review of randomised controlled trials[J].Neurosci Biobehav Rev,2022,132:378-390.
- [5]Jefsen OH,Erlangsen A,Nordentoft M,et al.Cannabis use disorder and subsequent risk of psychotic and nonpsychotic unipolar depression and bipolar disorder[J].JAMA Psychiatry,2023,80(8):803-810.
- [6]Zaravinos-Tsakos F,Kolaitis G.Disentangling pediatric bipolar disorder and attention deficit-hyperactivity disorder:a neuropsychological approach[J].Psychiatriki,2020,31(4):332-340.
- [7]Gaetano R,de Filippis R,Segura-Garcia C,et al.Impact of bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder comorbidity on neurocognitive profile:a mini-Rreview[J].Psychiatr Danub,2020,32(3-4):346-350.
- [8]Havens JF,Marr MC,Hirsch E.Editorial: from bipolar disorder to disruptive mood dysregulation disorder:challenges to diagnostic and treatment specificity in traumatized youths[J].J Am Acad Child Adolesc Psychiatry,2022,61(3):364-365.
- [9]Del Favero E,Montemagni C,Bozzatello P,et al.The management of prodromal symptoms of bipolar disorder:available options and future perspectives[J].Medicina (Kaunas),2021,57(6):545.
- [10]Gogia M,Shah AQ,Kapczinski F,et al.The impact of substance use disorder comorbidity on cognition of individuals with bipolar disorder:a systematic review[J].Psychiatry Res,2022,311:114525.
- [11]Esaki Y,Takeuchi I,Tsuboi S,et al.A double-blind,randomized,placebo-controlled trial of adjunctive blue-blocking glasses for the treatment of sleep and circadian rhythm in patients with bipolar disorder[J].Bipolar Disord,2020,22(7):739-748.
- [12]Weiss F,Tidona S,Carli M,et al.Triple diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder with coexisting bipolar and alcohol use disorders: clinical aspects and pharmacological treatments[J].Curr Neuropharmacol,2023,21(7):1467-1476.
- [13]Viapiana VF,Rodrigues ACRBG,Peters R,et al.Pediatric bipolar disorder:Executive,linguistic,mnemonic,and cognitive efficiency mapping[J].Appl Neuropsychol Child,2022,11(3):350-363.
- [14]Tan A,Schwitzer T,Conart JB,et al.Study of retinal structure and function in patients with major depressive disorder,bipolar disorder or schizophrenia:a review of the literature[J].J Fr Ophthalmol,2020,43(5):e157-e166.
- [15]Nascimento C,Nunes VP,Diehl Rodriguez R,et al.A review on shared clinical and molecular mechanisms between bipolar disorder and frontotemporal dementia[J].Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,2019,93:269-283.
- [16]Ishitobi M,Kumashiro N,Nakao K.Clinical features of bipolar disorder with idiopathic basal ganglia calcification:a review of case reports in the literature[J].Neurocase,2019,25(3-4):145-150.
- [17]Fico G,Oliveira V,De Prisco M,et al.The U-shaped relationship between parental age and the risk of bipolar disorder in the offspring:a systematic review and meta-analysis[J].Eur Neuropsychopharmacol,2022,60:55-75.
- [18]Gonçalves-Pinho M,Freitas A,von Doellinger O,et al.Bipolar disorder related hospitalizations-a descriptive nationwide study using a big data approach[J].Psychiatr Q,2022,93(1):325-333.
- [19]Cerimele JM,Johnson M,Blanchard BE,et al.Bipolar disorder in primary care:Medication treatment by co-located psychiatrists versus primary care clinicians supported by psychiatrists[J].Gen Hosp Psychiatry,2022,78:108-110.
- [20]Mezes B,Lobban F,Costain D,et al.Recovery beyond clinical improvement-Recovery outcomes measured for people with bipolar disorder between 1980 and 2020[J].J Affect Disord,2022,309:375-392.

(收稿日期:2024-03-23)

(校对编辑:韩敏求)