

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.07.017

盐酸齐拉西酮联合丙戊酸钠对双相 I 型障碍躁狂发作患者  
PANSS 评分及微炎症指标的影响\*钟伦淳<sup>1</sup>, 谢宇花<sup>1</sup>, 赖忠红<sup>1</sup>, 何海英<sup>2</sup>

江西省赣州市第三人民医院:1. 情感障碍科;2. 心身医学科, 江西赣州 341000

**摘要:**目的 探讨双相 I 型障碍(BP-I)躁狂发作患者采用丙戊酸钠、盐酸齐拉西酮联合治疗的效果。方法 按照随机数字表法将该院 2022 年 1 月至 2023 年 1 月收治的 92 例 BP-I 躁狂发作患者分为对照组和观察组,各 46 例。对照组采用丙戊酸钠治疗,观察组在对照组基础上加用盐酸齐拉西酮治疗,两组均治疗 8 周。比较两组倍克-拉范森躁狂量表(BRMS)评分、阳性与阴性症状量表(PANSS)评分、微炎症指标水平及不良反应发生情况。结果 治疗后,两组 PANSS 评分及 BRMS 评分均降低( $P < 0.05$ ),且观察组比对照组更低( $P < 0.05$ );治疗后,两组血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$  及白细胞介素-1 水平均降低( $P < 0.05$ ),且观察组比对照组更低( $P < 0.05$ );两组不良反应发生情况比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 BP-I 躁狂发作患者采用丙戊酸钠、盐酸齐拉西酮联合治疗可减轻躁狂程度,改善精神症状,调节微炎症指标水平,且未增加不良反应,安全性好。

**关键词:** 双相 I 型障碍; 躁狂; 丙戊酸钠; 盐酸齐拉西酮; 炎症指标

中图法分类号:R749.4+1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)07-0945-04

Effect of ziprasidone hydrochloride combined with sodium valproate on PANSS score  
and micro inflammatory indicators in patients with bipolar type I manic episode\*ZHONG Lunchun<sup>1</sup>, XIE Yuhua<sup>1</sup>, LAI Zhonghong<sup>1</sup>, HE Haiying<sup>2</sup>1. Department of Emotional Disorders; 2. Department of Psychosomatic Medicine,  
Ganzhou Municipal Third People's Hospital, Ganzhou, Jiangxi 341000, China

**Abstract:** **Objective** To explore the efficacy of combined treatment of sodium valproate and ziprasidone hydrochloride in the patients with bipolar disorder type I (BP-I) manic episode. **Methods** Ninety-two patients with BP-I manic episodes admitted and treated in this hospital from January 2022 to January 2023 were divided into control group and observation group by using the random number table method, 46 cases in each group. The control group was treated with sodium valproate, while the observation group was treated with ziprasidone hydrochloride on the basis of the control group. Both groups were treated for 8 weeks. The Bech-Rafaelsdn Mania Rating Scale (BRMS) score, Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) score, micro inflammatory markers levels and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, the PANSS score and BRMS score in both groups were decreased ( $P < 0.05$ ), moreover the scores in the observation group were lower the those in the control group ( $P < 0.05$ ); after treatment, the levels of serum tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$  and interleukin-1 after treatment in the two groups were decreased ( $P < 0.05$ ), moreover the observation group was lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ); there was no statistically significant difference in the occurrence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The combination treatment of sodium valproate and ziprasidone hydrochloride in the patients with BP-I manic episodes could reduce the degree of mild mania, improve the mental symptoms, regulate the micro inflammatory indicators levels without increasing adverse reactions and with good safety.

**Key words:** bipolar type I disorder; mania; sodium valproate; ziprasidone hydrochloride; inflammatory indicators

双相 I 型障碍(BP-I)为双相情感障碍的常见类型,患者多伴有言语冲动、易激惹等躁狂症状,该病对患者的社会功能造成严重影响,严重者可出现自杀倾向,威胁患者生命安全<sup>[1]</sup>。现阶段,心境稳定剂、抗精

神病药物等是临床治疗 BP-I 躁狂发作的重要方式,但既往临床应用的心境稳定剂多为碳酸锂,该药在首次发作患者中疗效较好,但加大剂量会引发锂中毒,使其临床应用受限<sup>[2-3]</sup>。丙戊酸钠为非典型抗癫痫药

\* 基金项目:江西省赣州市指导性科技计划项目(GZ2022ZSF292)。

作者简介:钟伦淳,男,主治医师,主要从事心理疾病治疗相关研究。

物,可升高患者全脑或脑神经末梢  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)水平,稳定患者的情绪,控制躁狂症状<sup>[4]</sup>。盐酸齐拉西酮为中枢神经系统药物,对 5-羟色胺(5-HT)有激动作用,可稳定患者情绪,改善认知功能<sup>[5]</sup>。考虑盐酸齐拉西酮、丙戊酸钠作用机制不同,二者联合使用或可使 BP-I 躁狂发作患者获益。基于此,本研究将重点观察 BP-I 躁狂发作患者采用丙戊酸钠、盐酸齐拉西酮联合治疗的效果。现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 按照随机数字表法将本院 2022 年 1 月至 2023 年 1 月收治的 92 例 BP-I 躁狂发作患者分为对照组和观察组,每组 46 例。对照组中男 25 例,女 21 例;病程 2~10 个月,平均(5.20±1.24)个月;年龄 23~58 岁,平均(34.62±4.75)岁。观察组中男 27 例,女 19 例;病程 1~9 个月,平均(5.17±1.10)个月;年龄 22~59 岁,平均(34.28±4.11)岁。两组一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),研究具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准(编号:gzsyy2022091),患者及家属均签署知情同意书。(1)纳入标准:年龄 $\geq 18$ 岁;倍克-拉范森躁狂量表(BRMS)评分 $>6$ 分;符合 BP-I 躁狂发作的诊断标准<sup>[6]</sup>。(2)排除标准:存在重要脏器功能不全;其他精神疾病;处于妊娠期、哺乳期;合并内分泌系统疾病;有既往药物滥用史或依赖史;近 1 周服用过抗精神病药物;对本研究药物过敏;脑损伤或其他原因引起的躁狂。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 对照组口服丙戊酸钠[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字 H20010595,规格:0.5 g],初始剂量 500 mg/d,1 周后根据患者病情,可增加至 1 000 mg/d,结合患者耐受情况逐步增加,直至可控制躁狂发作,最高剂量不超过 2 400 mg/d。基于此,观察组加用盐酸齐拉西酮(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字 H20061142,规格:20 mg),20 mg/次,2 次/d,根据患者病情可增加至 80 mg/次,2 次/d,剂量调整间隔 $\geq 2$  d。两组均治疗 8 周灶。

**1.2.2 指标检测** 治疗前后,采集两组清晨肘静脉血 4 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,使用 BK-1200 全自动生化分析仪(山东博科生物产业有限公司,鲁械注准:20192220157)检测白细胞介素-1(IL-

1)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平(酶联免疫吸附试验)。检测试剂盒均购于南京建成生物科技有限公司。

**1.3 观察指标** (1)BRMS 评分、阳性与阴性症状量表(PANSS)评分:治疗前后,使用 BRMS 评分<sup>[7]</sup>评估躁狂程度,该量表包括 13 个项目,每个项目 0~4 分,总分 0~52 分,分值越高表示躁狂程度越重;采用 PANSS 评分<sup>[8]</sup>评估两组精神症状,包括阳性症状(7 个项目)、阴性症状(7 个项目)及一般精神病理症状(16 个项目),每项 1~7 分,分值越高表示症状越严重。(2)微炎症指标水平:比较两组治疗前后 IL-1、IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  水平。(3)不良反应发生情况:包括恶心呕吐、嗜睡、腹泻、肌张力障碍、疲乏、头痛、口干、厌食等。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS23.0 统计软件分析数据。计数资料(性别、不良反应)以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料(病程、年龄、BRMS 评分、PANSS 评分、微炎症指标水平)以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内比较采用配对样本  $t$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组 BRMS 评分、PANSS 评分比较** 治疗前,两组 BRMS 评分、PANSS 评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组 BRMS 评分、PANSS 评分均比治疗前低( $P<0.05$ ),且观察组比对照组更低( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 BRMS 评分、PANSS 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

| 组别       | <i>n</i> | BRMS 评分    |                        | PANSS 评分   |                         |
|----------|----------|------------|------------------------|------------|-------------------------|
|          |          | 治疗前        | 治疗后                    | 治疗前        | 治疗后                     |
| 观察组      | 46       | 20.22±3.15 | 5.52±1.16 <sup>a</sup> | 76.35±5.52 | 49.06±4.27 <sup>a</sup> |
| 对照组      | 46       | 20.34±3.23 | 9.83±1.59 <sup>a</sup> | 76.08±5.29 | 58.43±4.22 <sup>a</sup> |
| <i>t</i> |          | -0.180     | -14.852                | 0.240      | -10.586                 |
| <i>P</i> |          | 0.857      | <0.001                 | 0.811      | <0.001                  |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

**2.2 两组微炎症指标水平比较** 治疗前,两组血清 IL-1、IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组血清 IL-1、IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  水平均比治疗前低( $P<0.05$ ),且观察组比对照组更低( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组微炎症指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | IL-1(ng/L)   |                          | IL-1 $\beta$ (g/L) |                         | TNF- $\alpha$ (ng/L) |                         |
|----------|----------|--------------|--------------------------|--------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|
|          |          | 治疗前          | 治疗后                      | 治疗前                | 治疗后                     | 治疗前                  | 治疗后                     |
| 观察组      | 46       | 125.30±18.24 | 75.26±8.45 <sup>a</sup>  | 92.38±9.75         | 48.18±6.20 <sup>a</sup> | 107.42±12.31         | 50.16±7.15 <sup>a</sup> |
| 对照组      | 46       | 125.07±17.65 | 90.25±10.68 <sup>a</sup> | 93.06±9.11         | 62.37±7.56 <sup>a</sup> | 108.05±11.66         | 65.73±8.26 <sup>a</sup> |
| <i>t</i> |          | 0.062        | -7.465                   | -0.346             | -9.843                  | -0.252               | -9.666                  |
| <i>P</i> |          | 0.951        | <0.001                   | 0.730              | <0.001                  | 0.802                | <0.001                  |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

**2.3 两组不良反应发生情况比较** 两组不良反应发生情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

| 表 3 两组不良反应发生情况比较[n(%)] |    |         |         |         |         |          |
|------------------------|----|---------|---------|---------|---------|----------|
| 组别                     | n  | 恶心呕吐    | 嗜睡      | 腹泻      | 肌张力障碍   | 总发生      |
| 对照组                    | 46 | 1(2.17) | 2(4.35) | 1(2.17) | 0(0.00) | 4(8.70)  |
| 观察组                    | 46 | 2(4.35) | 1(2.17) | 2(4.35) | 1(2.17) | 6(13.04) |
| $\chi^2$               |    |         |         |         |         | 0.444    |
| P                      |    |         |         |         |         | 0.505    |

3 讨 论

BP-I 躁狂发作为常见精神障碍,患者临床表现不具典型性,常伴有认知功能损害,对患者的身心健康造成严重的影响,降低患者的生活质量<sup>[9-10]</sup>。现阶段,临床治疗 BP-I 躁狂发作以心境稳定剂、抗精神病药物及相关辅助性药物为主,如采用碳酸锂治疗可以控制患者临床症状,但该药物起效较慢,镇静作用较弱,疗效欠佳,且会存在胃肠道、神经系统等不良反应,使其临床应用受限<sup>[11-12]</sup>。因此,寻找有效治疗 BP-I 躁狂发作的药物十分重要。

丙戊酸钠可通过中枢神经系统发挥药理作用,具有保护神经细胞、逆转双相障碍相关脑部病理改变的作用,可有效稳定情绪,但单用于 BP-I 躁狂发作治疗时起效较慢,需联用抗精神病药物<sup>[13]</sup>。盐酸齐拉西酮为非典型抗精神病药物,可高效拮抗 5-羟色胺 2A、5-羟色胺 2C、多巴胺 D2 及 5-羟色胺 1D 受体,激动多巴胺受体,抑制多巴胺 D2 及 5-羟色胺 2 受体活性,继而改善患者的负性情绪,达到治疗目的<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,治疗后,观察组 BRMS 评分、PANSS 评分比对照组低,说明 BP-I 躁狂发作患者采用丙戊酸钠、盐酸齐拉西酮联合治疗可减轻躁狂程度,改善精神症状。分析原因:作为非典型抗精神病药物,盐酸齐拉西酮对于 5-HT 受体及多巴胺 D2 受体均有较好的亲和性,可激活多巴胺系统,对 5-HT 水平的异常进行纠正,降低额前叶多巴胺活性,改善 BP-I 躁狂发作患者的症状<sup>[15-16]</sup>。

研究指出,BP-I 躁狂发作患者发病与机体抗氧化能力降低、免疫系统失调有关,当机体免疫失调及氧化应激反应亢进时,会引发炎症反应<sup>[17]</sup>。IL-1 $\beta$  为促炎性细胞因子,由单核巨噬细胞产生,其水平与机体炎症反应程度密切相关;IL-1、TNF- $\alpha$  也为常见促炎性细胞因子,可通过降低胰岛素受体功能,增加交感神经兴奋性,加重神经元损伤,继而加重 BP-I 躁狂发作患者的病情<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,治疗后,观察组血清 IL-1、IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  水平均低于对照组,说明 BP-I 躁狂发作患者采用丙戊酸钠、盐酸齐拉西酮联合治疗可调节微炎症指标水平。分析原因可能是盐酸齐拉西酮可作用于人体多系统,促进内皮细胞分

裂,且可改善患者的症状,调节 BP-I 躁狂发作患者的微炎症指标水平<sup>[18-19]</sup>。此外,本研究结果发现,两组不良反应发生情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明 BP-I 躁狂发作患者采用丙戊酸钠、盐酸齐拉西酮联合治疗并未增加不良反应,安全性好。

综上所述,BP-I 躁狂发作患者采用丙戊酸钠、盐酸齐拉西酮联合治疗可减轻躁狂程度,改善精神症状,调节微炎症指标水平,且未增加不良反应,安全性好。但本研究随访时间短,未分析两组患者远期复发情况,后续还需进行大样本、长时间随访研究,证实盐酸齐拉西酮联合丙戊酸钠对 BP-I 躁狂发作患者的远期疗效。

参考文献

[1] 杨程翔,李强,万雅洁,等. 丙戊酸镁与齐拉西酮对双相障碍 I 型急性躁狂或混合发作疗效的研究[J]. 精神医学杂志,2021,34(3):193-197.

[2] 张华,王斌,付佳佳,等. 喹硫平联合碳酸锂治疗青少年双相情感障碍 I 型躁狂相的疗效及对患者认知功能和生活质量的影响[J]. 新乡医学院学报,2023,40(9):840-845.

[3] 徐婷,尹灿灿,刘宝庆,等. 心境稳定剂联合喹硫平或奥氮平治疗双相情感障碍躁狂发作疗效分析[J]. 解放军药学报,2023,36(4):350-355.

[4] 万雅洁,刘莎,曹德,等. 齐拉西酮联合心境稳定剂治疗双相障碍 I 型躁狂或混合发作的疗效分析[J]. 国际精神病学杂志,2021,48(1):36-41.

[5] 王小丽,马宏筠,邹宏涛,等. 齐拉西酮结合丙戊酸钠治疗双相障碍躁狂发作的临床疗效观察[J]. 国际精神病学杂志,2018,45(1):62-64.

[6] 范肖冬. ICD-10 精神与行为障碍分类-临床描述与诊断要点[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:95-99.

[7] 张望杰. 喹硫平联合碳酸锂治疗急性躁狂症 43 例疗效和对倍克-拉范森躁狂量表、注意力测评量表的评分影响[J]. 药品评价,2021,18(12):760-762.

[8] 蒲城城,黄冰洁,苗齐,等. 阴性症状评估量表 4 条目中文版在轻中度精神分裂症患者中的信效度研究[J]. 中华精神科杂志,2020,53(6):508-511.

[9] 邵国艳,潘会敏,齐战影. 齐拉西酮合并碳酸锂治疗双相情感障碍躁狂发作的疗效及安全性[J]. 国际精神病学杂志,2021,48(1):42-44.

[10] 李芳,范悦斌,张育芬,等. 碳酸锂联合富马酸喹硫平片或丙戊酸镁缓释片治疗双相情感障碍躁狂发作的疗效[J]. 国际精神病学杂志,2019,46(1):81-83.

[11] 李艳,何献策. 丙戊酸镁联合齐拉西酮治疗双相情感障碍的效果及对血清总胆红素白蛋白炎症因子水平的影响[J]. 河北医学,2020,26(8):1307-1312.

[12] 黄桥生,蔡楚兰,徐止浩,等. 清神醒脑汤联合丙戊酸镁缓释片治疗双相情感障碍躁狂发作疗效及对认知功能及炎性因子的影响[J]. 中华中医药学刊,2019,37(1):166-169.

(下转第 953 页)

107793.

[4] QASEEM A, HICKS L A, ETXEANDIA-IKOBALTZE-TA I, et al. Pharmacologic treatment of primary osteoporosis or low bone mass to prevent fractures in adults: a living clinical guideline from the American college of physicians[J]. Ann Intern Med, 2023, 176(2): 224-238.

[5] TØNDEL B G, MORELLI V M, HANSEN J B, et al. Risk factors and predictors for venous thromboembolism in people with ischemic stroke: a systematic review[J]. J Thromb Haemost, 2022, 20(10): 2173-2186.

[6] CHLEBEK C, MOORE J A, ROSS F P, et al. Molecular identification of spatially distinct anabolic responses to mechanical loading in murine cortical bone[J]. J Bone Miner Res, 2022, 37(11): 2277-2287.

[7] WILLET A H, CHEN J S, REN L P, et al. Membrane binding of endocytic myosin-1s is inhibited by a class of ankyrin repeat proteins[J]. Mol Biol Cell, 2023, 34(11): br17.

[8] ZHU Z, GUO D, ZHANG K, et al. Osteoprotegerin and ischemic stroke prognosis: a prospective multicenter study and mendelian randomization analysis[J]. Stroke, 2023, 54(2): 509-517.

[9] GRECO T, MASCIO A, COMISI C, et al. RANKL-RANK-OPG pathway in charcot diabetic foot: pathophysiology and clinical-therapeutic implications[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 3014.

[10] 世界中医药学会联合会, 中华中医药学会. 国际中医临床实践指南更年期综合征[J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 190-192.

[11] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(2): 127-150.

[12] AYERS C, KANSAGARA D, LAZUR B, et al. Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in People with low bone mass or primary osteoporosis: a living systematic review and network meta-analysis for the American college of physicians[J]. Ann Intern Med, 2023, 176(2): 182-195.

[13] ZHAO S S, GAO W H, LI J S, et al. Dietary inflammatory index and osteoporosis: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2017 – 2018 [J]. Endocrine, 2022, 78(3): 587-596.

[14] BEEKMAN K M, DUQUE G, CORSI A, et al. Osteoporosis and bone marrow adipose tissue[J]. Curr Osteoporos Rep, 2023, 21(1): 45-55.

[15] HUANG J F, TAN Q C, BAI H, et al. Bone mineral density, osteopenia and osteoporosis among US adults with cancer[J]. QJM, 2022, 115(10): 653-660.

[16] TIFTIK T, KARA M, KOYUNCU E G, et al. The relationship between sarcopenia-related measurements and osteoporosis: the SARCOP study [J]. Osteoporos Int, 2023, 34(1): 53-58.

[17] COOK J, GREENE E S, RAMSER A, et al. Comparative and network-based proteomic analysis of bacterial chondronecrosis with osteomyelitis lesions in broiler's proximal tibiae identifies new molecular signatures of lameness [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 5947.

[18] ZHANG Y, LIANG J Q, LIU P L, et al. The RANK/RANKL/OPG system and tumor bone metastasis: Potential mechanisms and therapeutic strategies[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1063815.

[19] SAYED S Z, ABD EL-HAFEZ A H, ABU EL-ELA M A, et al. OPG/RANK/RANKL axis relation to cardiac iron-overload in children with transfusion-dependent thalassemia[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 12568.

(收稿日期: 2023-11-20 修回日期: 2024-01-15)

(上接第 947 页)

[13] 王永良, 魏冬, 王敬巍, 等. 丙戊酸钠联合齐拉西酮或奥氮平对双相 I 型躁狂患者的认知功能、血清尿酸及血脂的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2021, 48(3): 446-449.

[14] 蒋华英, 谭立文, 向健涛, 等. 齐拉西酮或奥氮平联用丙戊酸钠对双相 I 型患者认知功能影响的对照研究[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(6): 1040-1043.

[15] 翟瑛, 赵会芬, 耿小雨. 齐拉西酮联合奥氮平对早期精神分裂症患者的效果[J]. 国际精神病学杂志, 2021, 48(6): 1025-1027.

[16] 朱虹, 职利花, 贾竑晓. 齐拉西酮治疗对精神分裂症患者认知功能和生活质量的治疗效果研究[J]. 首都医科大学学报, 2018, 39(2): 199-203.

[17] 刁建伟, 郭文佩, 刘海亮, 等. 防己地黄汤联合喹硫平对双相情感障碍躁狂发作病人认知功能及炎性因子的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(5): 829-833.

[18] 廖占祥, 杜秋. 帕利哌酮和齐拉西酮对女性双相情感障碍躁狂发作患者泌乳素的影响和疗效比较[J]. 神经疾病与精神卫生, 2019, 19(5): 500-503.

[19] 邱玲玲, 宋扬, 王亮. 丙戊酸钠缓释片联合盐酸齐拉西酮治疗双相情感障碍躁狂发作的临床疗效[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(19): 175-177.

(收稿日期: 2023-09-10 修回日期: 2023-11-22)