

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research喹硫平联合碳酸锂治疗双相情感障碍的
临床研究Clinical trial on the combination of quetiapine and lithium carbonate for treating
bipolar disorder陆 艺^a, 米国琳^b, 王 玮^a,
简 佳^c, 李芳华^d, 张立超^a,
路淑淑^e(山东省精神卫生中心/山东大学 附属精神卫生
中心 a. 物理治疗科; b. 心身医学科; c. 精神六
科; d. 临床心理一科; e. 药学部, 山东 济南
250014)LU Yi^a, MI Guo-lin^b,
WANG Wei^a, JIAN Jia^c,
LI Fang-hua^d, ZHANG Li-chao^a,
LU Shu-shu^e(a. Department of Physical Therapy;
b. Department of Psychosomatic Medicine;
c. Department of Psychiatry 6; d.
Department of Clinical Psychology I
Department; e. Department of Pharmacy,
Shandong Mental Health Center/Mental
Health Center Affiliated to Shandong
University, Jinan 250014, Shandong
Province, China)基金项目: 中国严重精神障碍无抽搐电休克治
疗的应用现状及认知损害的全国多
中心队列研究(KN-2022-133)作者简介: 陆艺(1977-), 女, 主任医师, 主要从
事精神卫生、心身医学与睡眠障碍的
中西医结合及物理治疗专业方向的
临床工作与研究

通信作者: 陆艺

MP: 1870537073

E-mail: luyibabyflower@126.com

摘要:目的 观察喹硫平片联合碳酸锂片和无抽搐电休克疗法(MECT)治疗双相情感障碍的临床疗效及安全性。方法 将双相情感障碍患者分为对照组与试验组, 2组均行常规治疗。对照组在常规治疗基础上实施MECT, 每周给予3次治疗, 隔天1次, 共治疗12次。治疗期间口服碳酸锂缓释片, 初始剂量 $0.25\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$, 分1~2次服用, 每周检测血锂浓度, 维持 $0.8\sim1.2\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 共用药6周。试验组在对照组基础上餐后口服富马酸喹硫平片, 前4 d日总剂量分别为50、100、20、300 mg, 分2次服用, 第4 d后逐渐增加剂量至 $300\sim450\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 根据患者的临床反应和耐受性调整剂量, 控制摄入 $150\sim750\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 共用药6周。比较2组的临床疗效、血清学检测、抑郁和躁狂程度、认知能力和社会功能, 并进行安全性评价。结果 本研究共筛选136例, 其中22例不符合入排标准, 114例纳入研究, 试验组和对照组各57例, 其中对照组有6例因个人原因和失访脱落, 试验组有2例因药物不良反应和失访脱落, 最终对照组和试验组分别纳入51和55例。治疗6周后, 对照组和试验组的总有效率分别为72.55%(37例/51例)和89.09%(49例/55例); 促甲状腺激素(TSH)分别为 (2.72 ± 0.42) 和 $(2.90\pm0.44)\mu\text{IU}\cdot\text{mL}^{-1}$; 泌乳素(PR)分别为 (13.58 ± 2.40) 和 $(15.27\pm2.56)\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$; 汉密尔顿抑郁量表(HAMD)-17评分分别为 (9.53 ± 1.79) 和 (8.76 ± 1.67) 分; 倍克-拉范森躁狂量表(BRMS)评分分别为 (7.04 ± 1.39) 和 (6.47 ± 1.35) 分; 霍普金斯词语学习测验(HVLT-R)评分分别为 (26.94 ± 4.85) 和 (29.76 ± 3.81) 分; 持续操作测验(CPT)评分分别为 (0.79 ± 0.12) 和 (0.84 ± 0.10) 分; 社会功能缺陷筛选量表(SDSS)评分分别为 (6.92 ± 1.18) 和 (6.38 ± 0.99) 分。试验组上述指标与对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗期间, 试验组的主要药物不良反应为困倦、口干、头晕、体位性低血压, 对照组为恶心、困倦、口干、便秘。对照组和试验组药物不良反应总发生率分别为11.76%(6例/51例)和7.27%(4例/55例), 在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 喹硫平片联合碳酸锂片和MECT较仅应用碳酸锂片和MECT治疗双相情感障碍效用更佳, 且安全性良好。

关键词: 喹硫平片; 碳酸锂片; 无抽搐电休克疗法; 双相情感障碍; 临床研究

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.23.005

中图分类号: R749.4

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)23-3328-07

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of quetiapine tablets combined with lithium carbonate tablets and modified electroconvulsive therapy (MECT) in the treatment of bipolar disorder. **Methods** Patients with bipolar disorder were divided into control group and treatment group, both receiving routine treatment. The control group

received MECT in addition to conventional treatment, with 3 sessions per week, administered every other day, totaling 12 treatments. During the treatment period, the patient was prescribed sustained-release lithium carbonate tablets with an initial dose of $0.25 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$, administered in 1–2 divided doses. Serum lithium levels were monitored weekly, maintained within the therapeutic range of $0.8–1.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, and the medication was continued for a total of 6 weeks. The treatment group took quetiapine fumarate tablets orally after meals based on control group. The total doses for the first 4 days were 50, 100, 20 and 300 mg, respectively, taken in 2 doses. After the 4th day, the dose gradually increased to $300–450 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, and the dose was adjusted according to the patient's clinical response and tolerance. The intake was controlled at $150–750 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, and the medication was shared for 6 weeks. Clinical efficacy, serological testing, depression and mania severity, cognitive ability, social function and occurrence of adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results** A total of 136 cases were screened in this study. Among them, 22 did not meet the inclusion and exclusion criteria, leaving 114 eligible for the study. They were divided into treatment group and control group, each comprising 57 cases. Six cases in control group were excluded due to personal reasons and loss to follow-up, while two cases in treatment group were excluded due to adverse drug reactions and loss to follow-up. Ultimately, 51 and 55 cases were included in control and treatment groups, respectively. After 6 weeks of treatment, the overall response rates were 72.55% (37 cases/51 cases) and 89.09% (49 cases/55 cases) in control and treatment groups; thyroid-stimulating hormone (TSH) levels were (2.72 ± 0.42) and $(2.90 \pm 0.44) \mu\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; prolactin (PR) levels were (13.58 ± 2.40) and $(15.27 \pm 2.56) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; Hamilton depression scale-17 (HAMD-17) scores were (9.53 ± 1.79) and (8.76 ± 1.67) score, respectively; Bech-Rafaelsen mania rating scale (BRMS) scores were (7.04 ± 1.39) and (6.47 ± 1.35) score, respectively; Hopkins verbal learning test-revised (HVLT-R) scores were (26.94 ± 4.85) and (29.76 ± 3.81) score, respectively; continuous performance test (CPT) scores were (0.79 ± 0.12) and (0.84 ± 0.10) score, respectively; and social dysfunction screening scale (SDSS) scores were (6.92 ± 1.18) and (6.38 ± 0.99) score, respectively. All these indicators in treatment group showed statistically significant differences compared to control group (all $P < 0.05$). During treatment, the main adverse drug reactions in treatment group were drowsiness, dry mouth, dizziness and orthostatic hypotension; while those in control group were nausea, drowsiness, dry mouth and constipation. The overall incidence of adverse drug reactions were 11.76% (6 cases/51 cases) and 7.27% (4 cases/55 cases) in control and treatment groups, respectively, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Quetiapine tablets combined with lithium carbonate tablets and MECT are more effective than using only lithium carbonate tablets and MECT in treating bipolar disorder, and the safety is good. **Key words:** quetiapine tablet; lithium carbonate tablet; modified electroconvulsive therapy; bipolar disorder; clinical research

双相情感障碍(bipolar disorder, BPD)属于心境障碍的一种,患者除了抑郁相,还兼有躁狂相的发作形式^[1]。当下BPD首选治疗方法为药物治疗,常用药物包括锂制剂、丙戊酸钠这一类心境稳定剂以及喹硫平、齐拉西酮这一类非典型抗精神病药物^[2]。其中,临床应用喹硫平能对BPD躁狂发作起到一定程度的控制作用,但在接受治疗后,部分患者远期疗效仍不够理想^[3]。碳酸锂为治疗BPD的传统药物,对预防和控制躁狂具有一定作用,但对快速循环发作的效果较差,部分患者疗效不理想^[4]。无抽搐电休克疗法(modified electroconvulsive therapy, MECT)安全性高且见效快,多应用于单一药物疗效不佳或病情严重的精

神心理疾病患者^[5]。目前,喹硫平、碳酸锂和MECT三者联合仍需进一步研究。基于此,本研究将喹硫平联合碳酸锂和MECT治疗BPD患者,旨在探究其临床疗效及安全性,以期临床优化治疗方案提供循证依据。

材料、对象与方法

1 研究设计

本研究按前瞻性、随机、单盲、单中心临床研究方法设计。

2 研究对象

2022年7月至2024年10月以我院收治的BPD

患者纳入为研究对象。本研究经山东省精神卫生中心伦理委员会批准,伦理批号为[2022](研)伦审第[27]号。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 所有患者均符合《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(DSM-5)^[6]诊断标准的双相I型障碍、目前为躁狂发作(不伴混合特征)的患者。①18岁≤年龄≤70岁;②杨氏躁狂量表(Young mania rating scale, YMRS)总分≥20分^[7];③临床资料完整。

排除标准 ①合并由脑、躯体疾病所致精神障碍者;②有香烟、酒精、毒品依赖者;③有自杀倾向者;④妊娠期及哺乳期妇女;⑤入组前1个月接受过其他精神类药物者;⑥汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)-17^[8]总分≤14分;⑦有肝、肾功能严重损害者,合并心脑血管疾病者。

3 药品、试剂与仪器

富马酸喹硫平片,规格:每片0.1g,批号:211115,批准文号:国药准字H20010117,湖南洞庭药业股份有限公司生产;碳酸锂片,规格:每片0.25g,批号:8H220108,批准文号:国药准字H43020372,湖南千金湘江药业股份有限公司生产;阿托品注射液,规格:1mg·mL⁻¹,批号:2111061,批准文号:国药准字H12020383,天津金耀药业有限公司生产;丙泊酚乳状注射液,规格:每支0.2g,批号:2112053,批准文号:国药准字H20030115,四川国瑞药业有限责任公司生产;氯化琥珀胆碱注射液,规格:每支0.1g,批号:AA211101,批准文号:国药准字H31020599,上海旭东海普药业有限公司生产;促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)和泌乳素(prolactin, PR)检测试剂盒,均由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产。

Thymatron System IV电痉挛治疗仪,美国索麦克斯有限责任公司产品;BS-7000红外光学脑功能成像系统,武汉资联虹康科技股份有限公司产品。

4 分组与治疗方法

将BPD患者分为试验组和对照组,嘱咐2组患者每日摄入足够蛋白质和维生素,控制刺激性食物摄入,规律作息,避免刺激,定期接受心理治疗支持;对照组在常规治疗方案基础上实施MECT:于治疗当天上午8:30~9:30进行,治疗前禁食、禁水8h,患者进入治疗室后监测生命体征平稳,依次静脉注射阿托品0.5mg、丙泊酚1.5~2.0mg·kg⁻¹和氯化琥珀胆碱0.8~1.0mg·kg⁻¹;随后面罩加压给氧,待睫毛反射、全身肌束收缩消失,于患者口腔内放入橡胶牙齿保护器,用电痉挛治疗仪行MECT治疗,治疗前设置参数,

测试患者静态电阻值,范围250~1500Ω,随后将电极放置患者双侧颞部,设置双倍电量刺激模式,根据患者年龄、体重设置刺激能量值,刺激时间≤10s,同时密切监测患者的血氧饱和度、心率、血压等,每周给予3次治疗,隔天1次,共治疗12次。治疗期间患者口服碳酸锂缓释片,初始剂量0.25g·d⁻¹,分1~2次服用,根据病情每周可增加0.25g,允许治疗剂量范围为0.9~1.5g·d⁻¹,每周检测血锂浓度,维持0.8~1.2mmol·L⁻¹,共用药6周。试验组在对照组基础上餐后口服富马酸喹硫平片,前4d日总剂量分别为50、100、200和300mg,分2次服用,第4d后逐渐增加剂量至300~450mg·d⁻¹,根据患者的临床反应和耐受性调整剂量,控制摄入150~750mg·d⁻¹,共用药6周。

5 观察指标与疗效评价

血清学检测^[9] 于治疗前和治疗6周后,收集患者空腹静脉血,离心取上清,用电化学发光法检测血清TSH和PR水平。

抑郁、躁狂程度 分别于治疗前和治疗2、4、6周后,用HAMD-17^[7]和倍克-拉范森躁狂量表(Bech-Rafaelsen mania rating scale, BRMS)^[8]评估患者抑郁、躁狂程度;HAMD-17量表包括情绪、认知、行为和躯体症状等17个项目,总分范围0~52分,评分越高表示患者抑郁状况越严重;BRMS9量表包括动作、言语、意念飘忽、喧闹程度、敌意、情绪、自我评价、睡眠等11个项目,以0~4分计(0表示正常状态、4表示高度活跃),总分0~44分,评分越高表示患者躁狂状况越严重。

认知能力和社会功能 于治疗前和治疗6周后,用霍普金斯词语学习测验(Hopkins verbal learning test-revised, HVLT-R)^[3]评分和持续操作测验(continuous performance test, CPT)^[3]评估患者的认知能力;HVLT-R包括学习能力、言语能力和记忆能力3个项目,总分0~36分,得分越高表示患者认知能力越高;CPT评分用来评估持续注意力水平,将注意力集中于屏幕上随机闪现的字母A至Z,当闪现E后随机出现R时,患者需尽快按下按键,其他情况下则无需按键,操作正确记为1分,操作错误则不计分。连续测试9次,以平均值作为最终评分,分值越高则认知能力越高;用社会功能缺陷筛选量表(social dysfunction screening scale, SDSS)^[10]评估患者的社会功能;SDSS量表包含10个条目,以0~2分计分,总分0~20分(0表示社会功能无异常、1表示社会功能明显损伤、2表示社会功能严重缺陷),评分越高表示患

者社会功能缺陷越严重。

实际用药剂量 治疗期间,记录并计算 2 组患者的碳酸锂与喹硫平每天的实际用药剂量。

临床疗效评价^[11] 显效:BRMS 和 HAMD - 17 评分降低超过 75%,精神状态接近正常或得到显著改善;有效:BRMS 或 HAMD - 17 评分下降 50% 至 75%,且另一项未恶化(降低 <50% 但 ≥25%,或评分增加 <20%),精神状态有所改善;无效:未达到上述标准,精神状态未见明显改善甚至更加严重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

安全性评价^[12] 记录治疗期间 2 组患者困倦、头晕、便秘、体位性低血压、口干、恶心等药物不良反应发生情况。

6 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式呈现,用两独立样本 *t* 检验来比较不同组之间的差异;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验或 Fisher 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共对 136 例初步符合纳入标准的双相情感障碍患者进行了筛选评估。其中,10 例因不符合纳入标准(如 HAMD - 17 或 BRMS 评分未达阈值、年龄不符等)、12 例因符合排除标准(如合并严重躯体疾病、药物依赖等)被排除。最终,114 例合格受试者按治疗方法被随机分配至试验组与对照组,每组各 57 例。在 6 周干预期间,对照组共有 6 例脱落(其中 4 例因个人原因退出,2 例失访),试验组共有 2 例脱落(其中 1 例因药物不良反应退出,1 例失访)。因此,最终完成全部治疗与评估并纳入疗效分析的患者,对照组为 51 例,试验组为 55 例。试验组和对照组患者的性别、年龄、身体质量指数、病程、家族遗传史、发病类型、婚姻史、受教育程度、经济情况、心率、收缩压、舒张压等一般资料比较,在统计学上差异均

无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 2。

2 2 组患者血清学检测的比较

治疗 6 周后,2 组患者的 TSH 和 PR 水平均显著升高(均 $P < 0.05$),且试验组均显著高于对照组(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 1 2 组患者一般资料的比较
Table 1 Comparison of general data between two groups

Item	Control(<i>n</i> =51)	Treatment(<i>n</i> =55)
Gender(<i>n</i> ,%)		
Male	31(60.78)	33(60.00)
Female	20(39.22)	22(40.00)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	36.41 ± 8.43	36.78 ± 8.89
Body mass index(kg · m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	23.27 ± 2.46	23.13 ± 2.64
Duration of illness(years, $\bar{x} \pm s$)	6.69 ± 2.24	6.42 ± 1.93
Positive family history(<i>n</i> ,%)		
Yes	7(13.73)	10(18.18)
No	44(86.27)	45(81.82)
Type of episodes(<i>n</i> ,%)		
Single episode	23(45.10)	23(41.82)
Recurrent episodes(bipolar type)	28(54.90)	31(56.36)
Marital status(<i>n</i> ,%)		
Married	34(66.67)	39(70.91)
Single	15(29.41)	13(23.64)
Divorced	2(3.92)	3(5.45)
Education level(<i>n</i> ,%)		
Elementary school	2(3.92)	2(3.64)
Middle school	13(25.49)	12(21.82)
College and above	36(70.59)	41(74.54)
Economic status(<i>n</i> ,%)		
Good	11(21.57)	16(29.09)
Average	39(76.47)	38(69.09)
Difficult	1(1.96)	1(1.82)
Heart Rate(bpm, $\bar{x} \pm s$)	79.66 ± 6.59	77.55 ± 7.18
Systolic Blood Pressure(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	124.10 ± 14.50	127.79 ± 11.47
Diastolic Blood Pressure(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	78.98 ± 7.65	81.18 ± 8.41

Control group: Intravenous injection of atropine 0.5 mg, propofol 1.5 - 2.0 mg · kg⁻¹, and succinylcholine chloride 0.8 - 1.0 mg · kg⁻¹ was administered for modified electroconvulsive therapy, with oral lithium carbonate sustained-release tablets during the treatment; Treatment group: Received oral quetiapine fumarate tablets after meals in addition to the treatment given to the control group.

表 2 2 组患者血清学检测的比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of serological testing between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control(<i>n</i> =51)		Treatment(<i>n</i> =55)	
	Before treatment	After 6 weeks of treatment	Before treatment	After 6 weeks of treatment
TSH(μIU · mL ⁻¹)	2.54 ± 0.41	2.72 ± 0.42 [#]	2.49 ± 0.36	2.90 ± 0.44 ^{###*}
PR(ng · mL ⁻¹)	10.26 ± 2.24	13.58 ± 2.40 ^{###}	10.22 ± 2.56	15.27 ± 2.56 ^{####*}

TSH;Thyroid-stimulating hormone;PR:Prolactin;Compared with before treatment in the same group, [#] $P < 0.05$, ^{*} $P < 0.01$;Compared with control group at the same time, ^{##} $P < 0.05$, ^{###} $P < 0.001$.

3 2组患者抑郁、躁狂程度的比较

治疗2、4和6周后,2组患者的HAMD-17和BRMS评分均显著降低,试验组的上述指标均显著低于对照组(均 $P<0.05$),见表3。

4 2组患者认知能力、社会功能的比较

治疗6周后,2组患者的HVLT-R和CPT评分均显著升高,且试验组均显著高于对照组(均 $P<0.05$);SDSS评分显著降低,且试验组显著低于对照组(均 $P<0.05$),见表4。

5 2组患者实际用药剂量的比较

治疗期间,对照组的碳酸锂平均日剂量为 $(1\,042.48\pm146.79)\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$,试验组的碳酸锂平均日剂量为 $(1\,037.97\pm188.46)\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$,2组比较在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组喹硫平的平均日剂量为 $(534.22\pm93.42)\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。所有患者剂量均根据临床反应、耐受性及血锂浓度监测结果进行个体化调整。反应、耐受性及血锂浓度监测结果进行个体化调整。

表3 2组患者抑郁、躁狂程度的比较(分, $\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of depression and mania levels between two groups(point, $\bar{x}\pm s$)

Item	Control($n=51$)			
	Before treatment	After 2 weeks of treatment	After 4 weeks of treatment	After 6 weeks of treatment
HAMD-17 score	24.59 $\pm$ 4.36	19.75 $\pm$ 3.70 ^{###}	13.37 $\pm$ 2.74 ^{###}	9.53 $\pm$ 1.79 ^{###}
BRMS score	18.41 $\pm$ 3.03	15.10 $\pm$ 3.00 ^{###}	11.31 $\pm$ 2.45 ^{###}	7.04 $\pm$ 1.39 ^{###}
Item	Treatment($n=55$)			
	Before treatment	After 2 weeks of treatment	After 4 weeks of treatment	After 6 weeks of treatment
HAMD-17 score	24.82 $\pm$ 3.75	18.31 $\pm$ 2.52 ^{###*}	12.36 $\pm$ 2.09 ^{###*}	8.76 $\pm$ 1.67 ^{###*}
BRMS score	18.60 $\pm$ 3.15	13.31 $\pm$ 2.12 ^{###**}	9.85 $\pm$ 1.94 ^{###**}	6.47 $\pm$ 1.35 ^{###**}

HAMD-17; Hamilton depression scale-17; BRMS; Bech-Rafaelsen mania rating scale; Compared with before treatment in the same group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; Compared with control group at the same time, ^{###} $P<0.001$.

表4 2组患者认知能力的比较(分, $\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of cognitive ability between two groups(point, $\bar{x}\pm s$)

Item	Control($n=51$)		Treatment($n=55$)	
	Before treatment	After 6 weeks of treatment	Before treatment	After 6 weeks of treatment
HVLT-R score	20.16 $\pm$ 3.23	26.94 $\pm$ 4.85 ^{###}	20.95 $\pm$ 3.94	29.76 $\pm$ 3.81 ^{###**}
CPT score	0.52 $\pm$ 0.13	0.79 $\pm$ 0.12 ^{###}	0.55 $\pm$ 0.17	0.84 $\pm$ 0.10 ^{###*}
SDSS score	8.14 $\pm$ 1.34	6.92 $\pm$ 1.18 ^{###}	8.47 $\pm$ 1.70	6.38 $\pm$ 0.99 ^{###*}

HVLT-R; Hopkins verbal learning test-revised; CPT; Continuous performance test; SDSS; Social dysfunction screening scale; Compared with before treatment in the same group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; Compared with control group at the same time, ^{###} $P<0.001$.

6 2组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组总有效率显著高于对照组($P<0.05$),见表5。

7 安全性评价

对照组51例患者发生恶心2例、困倦2例、口干1例、便秘1例,总发生率11.76%(6例/51例);试验组55例患者发生困倦1例、口干1例、头晕1例、体位性低血压1例,总发生率7.27%(4例/55例)。2组的药物不良反应总发生率比较,在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。

表5 2组患者的临床疗效评价($n, \%$)

Table 5 Comparison of clinical efficacy between two groups($n, \%$)

Item	Control($n=51$)	Treatment($n=55$)
Markedly effective	15(29.41)	33(60.00)
Effective	22(43.14)	16(29.09)
Ineffective	14(27.45)	6(10.91)
Overall effective	37(72.55)	49(89.09)*

Compared with the control group, * $P<0.05$.

讨 论

本研究证实了在碳酸锂联合 MECT 的基础上加

用喹硫平所形成的三联疗法,相较于传统二联疗法,能更显著地提升临床疗效,改善患者的情绪症状、认知功能与社会功能,且未增加整体药物不良反应负担,为 BPD 的优化治疗提供了有价值的循证依据。

本研究显示,试验组治疗 6 周后的总有效率达 89.09%,显著高于对照组的 72.55%。同时,在治疗后的各时间点,试验组的 HAMD-17 与 BRMS 评分均显著低于对照组。这一协同增效作用可从多靶点干预的角度加以阐释。碳酸锂作为经典心境稳定剂^[13-14],其长期疗效主要源于对细胞内信号通路(如抑制糖原合成酶激酶-3 β 、调节第二信使系统)的调节,发挥神经保护与情绪稳定作用^[15]。喹硫平作为多受体拮抗剂,能快速控制躁动、激越、失眠等精神行为症状,其起效快的特点恰好弥补了碳酸锂起效相对较慢的不足^[16-17]。MECT 则通过诱导一次可控的全身性癫痫发作,引发广泛的神经化学瀑布式反应,包括瞬时增加 GABA 能抑制、单胺类神经递质(如 5-羟色胺、去甲肾上腺素)的释放以及 BDNF 的上调,从而快速“重启”紊乱的神经网络^[18]。因此,三联疗法构建了一种“MECT 快速打破恶性循环+喹硫平迅速控制急性症状+碳酸锂提供长期心境稳定”的立体化治疗模式,实现了不同作用机制与起效时间的优势互补。

治疗后,2 组患者的血清 TSH 与 PRL 水平均较治疗前显著升高,且试验组的升高幅度大于对照组。TSH 水平的普遍回升可能反映了在有效情绪稳定治疗后,下丘脑-垂体-甲状腺轴的功能紊乱得到一定程度的纠正^[19]。有研究指出,BPD 躁狂发作期可伴有轻度甲状腺轴抑制^[20]。试验组 TSH 水平更高,可能间接提示三联疗法在整体神经内分泌稳态的调节上更具优势。而 PRL 水平的升高,特别是试验组更为明显,主要归因于喹硫平对垂体漏斗结节通路多巴胺 D2 受体的拮抗作用^[21],减弱了多巴胺对泌乳素分泌的抑制,这是此类药物已知的药理效应^[22]。尽管 PRL 升高可能关联到溢乳、月经紊乱等风险,但本研究未报告相关严重内分泌不良反应,且总体药物不良反应发生率无组间差异,与王荣达等^[23]近年研究结论相似,提示在治疗剂量范围内,这种生化指标的改变在多数患者中是可耐受且可管理的,但仍需临床监测。

本研究通过 HVLIT-R、CPT 和 SDSS 评估发现,试验组对词语记忆、学习能力及持续注意力的改善效果优于对照组。认知功能障碍是 BPD 患者核心临床症状之一,可以导致患者日常人际交往和社会职业功能丧失^[24]。张佳佳等^[25]研究发现,BPD I 型躁狂相患者的信息处理速度、视觉学习、注意警觉性等认知能力普遍偏低。SDSS 评分的显著改善,与认知功能提升相辅相成,表明试验组通

过综合改善核心症状与认知维度,更有效地促进了患者职业、人际及自我管理能力的恢复,这与当代精神科治疗以“功能康复”为终极目标的理念高度契合^[26]。

本研究显示,2 组总药物不良反应发生率在统计学上差异无统计学意义(试验组 7.27% *vs.* 对照组 11.76%),表明加用喹硫平未显著增加整体安全风险。但 2 组药物不良反应特征不同:对照组以恶心、便秘等胃肠道及抗胆碱能症状为主;试验组则以困倦、口干、头晕和体位性低血压为多,与喹硫平的组胺 H1 及肾上腺素能 α 1 受体拮抗作用有关^[16]。所有药物不良反应均轻微可控,表明在规范管理下三联疗法安全性良好。

本研究存在若干局限性。作为单中心研究,样本量相对有限,可能影响结果的外推性。其次,6 周的观察周期对于评估 BPD 这种慢性疾病的长期疗效、复发率及药物潜在代谢药物不良反应(如体重增加、血糖血脂影响)尚显不足。未来需要多中心、大样本、更长随访期的研究加以验证。

本研究提示:在碳酸锂联合 MECT 的标准治疗方案基础上,联合喹硫平构成的三联疗法,能显著提高双相情感障碍躁狂发作患者的临床应答率,更有效地缓解抑郁与躁狂核心症状,并带来认知与社会功能的额外获益,且不增加药物不良反应风险。本研究为临床治疗中重度或难治性 BPD 提供了一种高效且安全的强化治疗策略。未来的研究方向应聚焦于优化三联方案的剂量与疗程,探索精准的生物标志物以指导个体化治疗选择,并评估其长期疗效与成本效益,最终改善 BPD 患者的远期功能预后与生活质量。

参考文献:

- [1] 夏秋栋,沈阿姿,龚文玥,等. 伴童年创伤双相情感障碍患者海马亚区体积变化及其与抑郁症状的相关性[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2024,33(12):1093-1098.
- [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):840-845,850.
- [3] 吴恩海,丁莉莉,张丽卿. 加味通窍活血汤联合富马酸喹硫平片治疗双相情感障碍躁狂发作痰火扰神兼气血瘀滞证的临床研究[J]. 河北中医,2022,44(1):86-91.
- [4] 林茵,赖珏,刘海雅. 齐拉西酮联合碳酸锂治疗双相障碍急性躁狂发作患者疗效及对血清 Hcy、BDNF 水平和认知功能的影响[J]. 国际精神病学杂志,2024,51(3):744-748.
- [5] LUPKE K, WARREN N, TEODORCZUK A, *et al.* A systematic review of modified electroconvulsive therapy (ECT) to treat delirium[J]. *Acta Psychiatr Scand*,2023,147(5):403-419.

- [6] 中华医学会精神医学分会双相障碍协作组. 双相障碍伴混合特征临床诊治指导建议[J]. 中华精神科杂志, 2018, 51(2): 83—89.
- [7] 韩毅, 左津淮, 安旭光, 等. 喹硫平联合拉莫三嗪对躁狂发作患者的疗效及安全性[J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46(4): 666—668.
- [8] 陈鹏, 王忠艳, 刘璐, 等. 基于静息态功能磁共振探讨火针点刺颅底穴位配合体针治疗对帕金森病伴抑郁患者的中枢影响[J]. 北京中医药, 2021, 40(12): 1325—1329.
- [9] 肖高华, 陈钢, 陈峥, 等. 急性颅脑损伤外周血垂体前叶激素及脑脊液硫化氢水平变化[J]. 中国临床神经外科杂志, 2017, 22(5): 310—312.
- [10] 陈娟, 张玉芹. 基于保护动机理论的延续性护理干预对酒精所致精神障碍患者自我效能、复饮和社会功能的影响[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(12): 3055—3062.
- [11] 王敏, 彭代辉. 安脑丸联合丙戊酸钠对老年躁狂抑郁症患者的治疗效果及 GSK3 活性、炎症状态、认知功能的影响[J]. 药物评价研究, 2022, 45(2): 343—349.
- [12] 曲衍衍, 张忠东. 925 例精神科患者的药品不良反应分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(3): 366—368, 371.
- [13] 王钰. 丙戊酸钠联合齐拉西酮对双相情感障碍 I 型患者疗效及认知功能的影响观察[J]. 四川医学, 2017, 38(10): 1182—1184.
- [14] 左燕, 李方捷. 碳酸锂联合丙戊酸镁治疗双相情感障碍躁狂发作的疗效及对血清 BDNF、认知功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(1): 99—102.
- [15] 冀二妮, 白渊翰, 李琳玲, 等. 心境稳定剂对双相障碍 I 型患者大脑灰质体积的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(9): 6.
- [16] 钟丽, 王艺, 张清盛. 喹硫平联合丙戊酸镁治疗双相情感障碍躁狂发作临床观察[J]. 中国药业, 2023, 32(17): 90—93.
- [17] 李小青, 王婧, 林馨怡, 等. I 型大麻素受体调控焦亡通路介导抗精神病药心肌毒性的机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(10): 113—113.
- [18] 张悦, 邢飞, 赵二贤, 等. 重度抑郁症患者 MECT 麻醉的优化策略: 小剂量艾司氯胺酮复合丙泊酚[J]. 中华麻醉学杂志, 2022, 42(3): 294—297.
- [19] 刘燕林, 李辉, 周晓亮. 不同剂量丙戊酸钠对双相情感障碍患者血清促甲状腺激素、泌乳素及多巴胺水平的影响[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(1): 97—101.
- [20] 王金成, 殷慧, 刘玉梅, 等. 双相障碍患者血清 PRL、IL-6、甲状腺功能和执行功能变化的临床意义分析[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(1): 36—41.
- [21] 高海波, 王刚, 陈莎莎, 等. 双相情感障碍患者血清甲状腺素、泌乳素、多巴胺水平变化及与冲动攻击行为关系[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(5): 112—116.
- [22] 冯仁健, 陈前文, 王华胜. 丙戊酸钠联合喹硫平对双相障碍躁狂发作患者的效果[J]. 国际精神病学杂志, 2023, 50(6): 1376—1379.
- [23] 王荣达, 王玉文, 王泽民, 等. 丙戊酸钠联合鲁拉西酮治疗双相障碍抑郁发作的疗效及对血清催乳素的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2024, 34(3): 223—226.
- [24] HAVENS J F, MARR M C, 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.
- [25] 张佳佳, 芮琴琴, 王龙, 等. 双相 I 型障碍躁狂发作患者冲动性与认知功能的研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2019, 28(5): 407—411.
- [26] POYUROVSKY M, WEIZMAN A. Quetiapine for bipolar depressive episode in obsessive-compulsive disorder patients maintained on selective serotonin reuptake inhibitor treatment[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2021, 44(4): 123—125.

(收稿日期 2025-05-13)