

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.14.004  
文章编号: 1005-8982 (2026) 14-0019-06

精神疾病·论著

## 齐拉西酮联合奥氮平治疗双相情感障碍患者的临床疗效及对血清TBARS、NGF水平的影响\*

王晶, 李红, 葛瑾, 冯霞

(南京脑科医院 药学部, 江苏 南京 210029)

**摘要:** **目的** 探讨齐拉西酮联合奥氮平治疗双相情感障碍患者的临床疗效, 分析其对患者血清硫代巴比妥酸反应物 (TBARS) 和神经生长因子 (NGF) 水平的影响。 **方法** 前瞻性选取2022年1月—2025年1月在南京脑科医院进行治疗的112例双相情感障碍患者, 采用随机数字表法分为对照组与观察组, 每组56例。两组患者均接受丙戊酸钠治疗, 对照组在丙戊酸钠治疗基础上接受奥氮平口服治疗, 观察组在对照组治疗基础上联合齐拉西酮治疗。两组患者均治疗7个周期。比较两组患者治疗前后精神行为症状改善评分、倍克-拉范森躁狂量表 (BRMS) 评分、简易智力状态检查量表 (MMSE) 评分、炎症因子水平、细胞因子水平, 统计并比较两组治疗疗效。 **结果** 观察组治疗总有效率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后两组敌对猜疑、激越性、思维障碍和缺乏活力评分均低于治疗前 ( $P < 0.05$ ); 观察组治疗后敌对猜疑、激越性、思维障碍、缺乏活力4个方面评分均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后两组BRMS评分均低于治疗前、MMSE评分均高于治疗前 ( $P < 0.05$ ); 观察组治疗后BRMS评分低于对照组, MMSE评分高于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组治疗后血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、C反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、TBARS水平均低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 观察组治疗后血清TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-1、IL-6水平均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组治疗后血清TBARS水平低于治疗前, NGF、脑源性神经营养因子 (BDNF) 均高于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 观察组治疗后血清TBARS水平低于对照组, NGF、BDNF水平均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。 **结论** 在丙戊酸钠背景治疗基础上, 齐拉西酮联合奥氮平相较于单用奥氮平能显著提高双相情感障碍患者的临床疗效, 更有效改善精神行为症状和抑郁躁狂症状, 其作用机制可能与减轻系统炎症、降低氧化应激损伤及提升神经营养因子水平有关。

**关键词:** 双相情感障碍; 齐拉西酮; 奥氮平; 丙戊酸钠; 硫代巴比妥酸反应物

**中图分类号:** R749.41

**文献标识码:** A

## Clinical efficacy of ziprasidone combined with olanzapine in patients with bipolar disorder and its effects on serum levels of TBARS and NGF\*

Wang Jing, Li Hong, Ge Jin, Feng Xia

(Department of Pharmacy, Nanjing Brain Hospital, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the clinical efficacy of ziprasidone combined with olanzapine versus olanzapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar disorder, and to analyze their effects on serum levels of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and nerve growth factor (NGF). **Methods** A total of 112 patients with bipolar disorder treated at Nanjing Brain Hospital from January 2022 to January 2025 were prospectively enrolled and randomly divided into the control group and the observation group, with 56 cases in each group. All patients received background treatment with valproate. The control group was given oral olanzapine on

收稿日期: 2026-03-12

\* 基金项目: 江苏省卫生健康委员会科研项目 (Z2023002)

[通信作者] 冯霞, E-mail: 1487085508@qq.com

the basis of valproate, and the observation group was treated with ziprasidone combined with the regimen of the control group. Both groups received treatment for 7 cycles. Before and after treatment, the two groups were compared in terms of improvement in psychiatric and behavioral symptoms assessed by the Positive and Negative Syndrome Scale, Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale (BRMS) scores, Mini-Mental State Examination (MMSE) scores, inflammatory factor levels and cytokine levels. The clinical efficacy of the two groups was statistically compared. **Results** The overall effective rate in the observation group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, scores for hostility-suspicion, excitement, thought disturbance, and anergia were significantly lower in both groups than before treatment ( $P < 0.05$ ). Moreover, the observation group showed significantly lower scores in these four domains of psychiatric and behavioral symptoms than the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, scores on the BRMS and the MMSE were significantly lower than those before treatment in both groups. In addition, the observation group had significantly lower BRMS and MMSE scores than the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). Following treatment, serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), C-reactive protein (CRP), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), and TBARS were significantly lower than baseline levels in both groups. Furthermore, serum TNF- $\alpha$ , CRP, IL-1, and IL-6 levels were significantly lower in the observation group than in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, serum TBARS levels decreased, whereas NGF and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels increased in both groups compared with baseline. Compared with the control group, the observation group exhibited significantly lower serum TBARS levels and significantly higher NGF and BDNF levels after treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** On the basis of valproate background therapy, ziprasidone combined with olanzapine can significantly improve clinical efficacy and more effectively relieve psychiatric behavioral symptoms as well as manic and depressive symptoms in bipolar disorder patients compared with olanzapine monotherapy. The mechanism may be related to the reduction of systemic inflammation and oxidative stress injury, and the upregulation of neurotrophic factor levels.

**Keywords:** bipolar disorder; ziprasidone; olanzapine; sodium valproate; thiobarbituric acid reactive substances

双相情感障碍(bipolar disorder, BD)是一种以躁狂/轻躁狂与抑郁反复交替发作为核心特征的慢性精神疾病,全球患病率约为2.4%,具有高致残率、高复发率及高共病率的特点<sup>[1]</sup>。该疾病不仅与认知功能下降、代谢紊乱及心脑血管疾病风险增加密切相关,还可能导致患者社会功能严重受损。当前临床治疗以心境稳定剂(如丙戊酸钠)联合非典型抗精神病药物为主流方案,旨在快速控制急性期症状并维持长期病情稳定<sup>[2]</sup>。尽管奥氮平作为常用非典型抗精神病药,通过拮抗多巴胺 D<sub>2</sub>受体和 5-羟色胺 2A 受体(5-hydroxytryptamine 2A, 5-HT<sub>2A</sub>)发挥抗躁狂作用,但其单药治疗常面临代谢副作用(如体重增加、糖脂代谢异常)和部分患者应答不足的局限。齐拉西酮作为另一种非典型抗精神病药,因其对 5-HT<sub>2A</sub>受体高亲和力及对组胺 H<sub>1</sub>受体低亲和力,在改善阴性症状、抑郁症状和认知功能方面显示出独特优势,且代谢不良反应风险较低。近年来研究揭示,双相情感障碍的病理生理机制与神经炎症激活、氧化应激损伤及神经营养系统失调密切相关<sup>[3]</sup>。本研究在丙戊酸钠背景治疗基础上,比较齐拉西酮

联合奥氮平与单用奥氮平治疗双相情感障碍患者的临床疗效,并重点分析两组治疗方案对患者血清硫代巴比妥酸反应物(thiobarbituric acid reactive substances, TBARS)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及炎症因子水平的影响,旨在从临床症状改善和生物标志物调节双重视角,为优化双相障碍的联合用药策略提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

前瞻性选取 2022 年 1 月—2025 年 1 月在南京脑科医院治疗的 112 例双相情感障碍患者,采用随机数字表法分为对照组与观察组,每组 56 例。对照组与观察组性别构成、年龄和病程比较,经  $\chi^2/t$  检验,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性(见表 1)。本研究经南京脑科医院医学伦理委员会审核并批准(2022-KY053),患者及其家属均知情同意。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《精神障碍诊断与统计

表 1 两组一般资料比较 (n=56)

| 组别           | 男/女/例 | 年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | 病程/(年, $\bar{x} \pm s$ ) |
|--------------|-------|--------------------------|--------------------------|
| 对照组          | 24/32 | 27.69 $\pm$ 2.65         | 4.15 $\pm$ 1.02          |
| 观察组          | 23/33 | 28.11 $\pm$ 2.16         | 4.32 $\pm$ 1.23          |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.037 | 0.919                    | 0.796                    |
| P 值          | 0.848 | 0.360                    | 0.428                    |

手册(第五版)》(diagnostic and statistical manual of mental disorders-5, DSM-5)<sup>[4]</sup>的双相情感障碍患者,分型涵盖 I 型和 II 型;②疾病处于急性期(躁狂、轻躁狂或抑郁发作);③年龄 $\geq 18$  岁;④未接受过抗精神病药物或心境稳定剂治疗,或已停药 $\geq 2$  周。

1.2.2 排除标准 ①合并严重躯体疾病,如未控制的心血管疾病(心衰、心肌梗死)、肝衰竭、肾功能不全(估算肾小球滤过率 $<60$  mL/min);②癫痫、脑器质性疾病、痴呆相关精神病(奥氮平禁用于此类人群);③物质滥用或依赖史(如酒精、毒品);④对丙戊酸钠、奥氮平或齐拉西酮任一成分过敏;⑤妊娠期或哺乳期女性。

1.3 方法

1.3.1 基础治疗 患者接受丙戊酸钠(赛诺菲杭州制药有限公司,国药准字 H20010595,规格:0.5 g $\times$ 30 片)基础治疗。起始剂量:0.5 g/d,分 2 次口服(早/晚),第 3 天增至 1.0 g/d,第 7 天达目标剂量 1.0~2.0 g/d,分 2 次服用。目标血药浓度:50~125  $\mu$ g/mL(需定期监测血药浓度调整剂量)。

1.3.2 对照组治疗方案 患者在基础治疗基础上,口服奥氮平[(美国 Lilly del Caribe, Inc;执行标准 H20160495,规格:10 mg)]。起始剂量:10 mg/次,1 次/d,口服。根据症状严重程度递增,最大剂量 $\leq 20$  mg/d( $>10$  mg/d 需评估安全性)。

1.3.3 观察组治疗方案 患者在对照组治疗基础上,口服盐酸齐拉西酮胶囊(徐州恩华药业股份有限公司,国药准字 H20061142,规格:20 mg)治疗。起始剂量:20 mg/次,2 次/d。必须与食物同服,否则生物利用度降低 50%。3~7 d 内递增至 40~80 mg/次,2 次/d,最大日剂量 160 mg。1 周为 1 个周期,两组患者均治疗 7 个周期。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评估 根据临床疗效判定标准《精神障碍诊断与统计手册(第五版)》<sup>[4]</sup>将疗效分为显

效、有效、无效。总有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 精神行为症状评估 采用阳性和阴性症状量表(the positive and negative syndrome scale, PANSS)<sup>[5]</sup>评估患者精神行为症状,含敌对猜疑、激越性、思维障碍、缺乏活力等子项目评分。操作流程:由专业医生通过半结构化访谈,根据患者行为表现(如言语攻击性、情绪稳定性、逻辑连贯性、社交退缩等),按 1~7 分分级评分,分数越高症状越重。

1.4.3 倍克-拉范森躁狂量表(Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale, BRMS)<sup>[6]</sup>与简易智力精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)<sup>[7]</sup>评分 BRMS:包含 11 个项目(如情绪高涨、言语量、活动增多等),每项 0~4 分,总分 $\geq 6$  分提示躁狂发作。MMSE:总分为 0~30 分,以 24 分作为分界, $\leq 24$  分为有认知功能缺损,分数越低认知障碍越严重。由 2 名精神科医师独立评分,一致性需 $>90\%$ 。

1.4.4 血清炎症因子水平 分别在治疗前后采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验检测血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-6 (IL-6),采用免疫透射比浊法检测 C 反应蛋白(CRP)。试剂盒均购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.4.5 细胞因子水平 抽取两组患者治疗前、治疗 7 个周期后晨间空腹静脉血 3 mL,血清分离需在采血后 2 h 内完成, $-80$   $^{\circ}$ C 冷冻储存。采用酶联免疫吸附试验检测血清硫代巴比妥酸反应物(试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司)、NGF(试剂盒购自上海抚生实业有限公司)、BDNF(试剂盒购自上海博湖生物科技有限公司)水平。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用  $t$  检验或配对  $t$  检验。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

两组治疗总有效率比较,经  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义( $\chi^2=4.667, P=0.031$ );观察组总有效率高

表 2 两组临床疗效比较 [n=56, 例(%)]

| 组别  | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效率      |
|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组 | 29(51.79) | 15(26.79) | 12(21.43) | 44(78.57) |
| 观察组 | 32(57.14) | 20(35.71) | 4(7.14)   | 52(92.86) |

2.2 两组治疗前后精神行为症状的变化

对照组与观察组治疗前敌对猜疑、激越性、思

维障碍和缺乏活力评分比较,经 *t* 检验,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。两组治疗后敌对猜疑、激越性、思维障碍和缺乏活力评分比较,经 *t* 检验,差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ );观察组治疗后敌对猜疑、激越性、思维障碍和缺乏活力评分均低于对照组。同一组内,治疗后敌对猜疑、激越性、思维障碍和缺乏活力评分均低于治疗前 ( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 两组治疗前后 PANSS 评分比较 (n=56, 分,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别         | 敌对猜疑       |                        | 激越性       |                        | 思维障碍       |                         | 缺乏活力       |                        |
|------------|------------|------------------------|-----------|------------------------|------------|-------------------------|------------|------------------------|
|            | 治疗前        | 治疗后                    | 治疗前       | 治疗后                    | 治疗前        | 治疗后                     | 治疗前        | 治疗后                    |
| 对照组        | 12.58±1.82 | 9.23±0.79 <sup>†</sup> | 8.64±2.02 | 6.02±2.12 <sup>†</sup> | 15.62±1.32 | 11.34±1.07 <sup>†</sup> | 12.21±1.32 | 9.97±1.15 <sup>†</sup> |
| 观察组        | 12.65±1.76 | 4.65±0.38 <sup>†</sup> | 8.56±2.13 | 3.35±1.06 <sup>†</sup> | 15.57±1.64 | 7.36±0.48 <sup>†</sup>  | 12.52±1.17 | 7.32±0.97 <sup>†</sup> |
| <i>t</i> 值 | 0.207      | 39.097                 | 0.204     | 8.430                  | 0.178      | 25.397                  | 1.315      | 13.181                 |
| <i>P</i> 值 | 0.837      | 0.000                  | 0.839     | 0.000                  | 0.859      | 0.000                   | 0.191      | 0.000                  |

注: <sup>†</sup>与治疗前比较,  $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后躁狂症状及认知功能水平的变化

对照组与观察组治疗前 BRMS、MMSE 评分比较,经 *t* 检验,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。对照组与观察组治疗后 BRMS、MMSE 评分比较,经 *t* 检验,差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ );观察组治疗后 BRMS、MMSE 评分均低于对照组。同一组内,治疗后 BRMS 评分低于治疗前,MMSE 评分高于治疗前 ( $P<0.05$ )。见表 4。

2.4 两组治疗前后炎症因子水平的变化

对照组与观察组治疗前血清 TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-1、IL-6 水平比较,经 *t* 检验,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。对照组与观察组治疗后血清 TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-1、IL-6 水平比较,经 *t* 检验,差异均

表 4 两组治疗前后躁狂症状及认知功能水平比较 (n=56, 分,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别         | BRMS 评分    |                         | MMSE 评分    |                         |
|------------|------------|-------------------------|------------|-------------------------|
|            | 治疗前        | 治疗后                     | 治疗前        | 治疗后                     |
| 对照组        | 27.35±2.65 | 21.05±2.35 <sup>†</sup> | 17.06±1.78 | 24.37±2.56 <sup>†</sup> |
| 观察组        | 28.11±2.05 | 15.64±1.05 <sup>†</sup> | 17.16±1.85 | 20.89±2.15 <sup>†</sup> |
| <i>t</i> 值 | 1.697      | 15.729                  | 0.291      | 7.790                   |
| <i>P</i> 值 | 0.092      | 0.000                   | 0.771      | 0.000                   |

注: <sup>†</sup>与治疗前比较,  $P<0.05$ 。

有统计学意义 ( $P<0.05$ );观察组治疗后血清 TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-1、IL-6 水平均低于对照组。同一组内,治疗后血清 TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-1、IL-6 水平均低于治疗前 ( $P<0.05$ )。见表 5。

表 5 两组治疗前后炎症因子水平比较 (n=56,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别         | TNF- $\alpha$ /(mg/L) |                         | CRP/(mg/L)   |                          | IL-1/(ng/L) |                         | IL-6/(ng/L) |                         |
|------------|-----------------------|-------------------------|--------------|--------------------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------------------|
|            | 治疗前                   | 治疗后                     | 治疗前          | 治疗后                      | 治疗前         | 治疗后                     | 治疗前         | 治疗后                     |
| 对照组        | 38.14±5.02            | 19.64±4.11 <sup>†</sup> | 151.33±22.34 | 77.15±10.64 <sup>†</sup> | 53.49±6.54  | 48.58±7.64 <sup>†</sup> | 49.61±4.97  | 23.64±3.84 <sup>†</sup> |
| 观察组        | 38.55±4.97            | 16.77±3.96 <sup>†</sup> | 149.91±23.10 | 48.99±11.90 <sup>†</sup> | 54.48±7.89  | 44.11±6.48 <sup>†</sup> | 48.72±4.80  | 17.41±3.12 <sup>†</sup> |
| <i>t</i> 值 | 0.434                 | 3.763                   | 0.331        | 13.201                   | 0.723       | 3.339                   | 0.964       | 9.423                   |
| <i>P</i> 值 | 0.665                 | 0.000                   | 0.742        | 0.000                    | 0.471       | 0.001                   | 0.337       | 0.000                   |

注: <sup>†</sup>与治疗前比较,  $P<0.05$ 。

2.5 两组治疗前后细胞因子水平的变化

对照组与观察组治疗前血清 TBARS、NGF、BDNF 水平比较,经 *t* 检验,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。对照组与观察组治疗后血清 TBARS、NGF、BDNF 水平比较,经 *t* 检验,差异均有统计

学意义 ( $P<0.05$ );观察组治疗后血清 TBARS 水平低于对照组,NGF、BDNF 水平均高于对照组。同一组内,治疗后血清 TBARS 水平低于治疗前,NGF、BDNF 水平均高于治疗前 ( $P<0.05$ )。见表 6。

表 6 两组治疗前后细胞因子水平比较 ( $n=56, \bar{x} \pm s$ )

| 组别         | TBARS/( $\mu\text{mol/L}$ ) |                              | NGF/(pg/mL)      |                               | BDNF/(ng/mL)     |                               |
|------------|-----------------------------|------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|
|            | 治疗前                         | 治疗后                          | 治疗前              | 治疗后                           | 治疗前              | 治疗后                           |
| 对照组        | 13.21 $\pm$ 2.05            | 9.98 $\pm$ 1.35 <sup>†</sup> | 48.65 $\pm$ 2.35 | 51.65 $\pm$ 2.48 <sup>†</sup> | 43.35 $\pm$ 2.68 | 48.02 $\pm$ 2.58 <sup>†</sup> |
| 观察组        | 12.31 $\pm$ 2.98            | 7.98 $\pm$ 1.01 <sup>†</sup> | 47.98 $\pm$ 3.03 | 58.98 $\pm$ 2.84 <sup>†</sup> | 43.78 $\pm$ 3.49 | 53.92 $\pm$ 2.11 <sup>†</sup> |
| <i>t</i> 值 | 1.862                       | 8.877                        | 1.308            | 14.548                        | 0.731            | 13.247                        |
| <i>P</i> 值 | 0.065                       | 0.000                        | 0.194            | 0.000                         | 0.466            | 0.000                         |

注: <sup>†</sup>与治疗前比较,  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

双相情感障碍的治疗核心在于同时控制躁狂与抑郁的双相波动,并减少复发风险。本研究中联合用药的疗效显著优于单药,这一结果可从两种药物的协同作用机制得到解释<sup>[8]</sup>。奥氮平为多受体作用药物,其通过高效阻断边缘系统多巴胺 D<sub>2</sub> 受体(dopamine D<sub>2</sub> receptor, D<sub>2</sub>R)及 5-HT<sub>2A</sub> 受体,快速控制躁狂发作期的兴奋性症状。然而,其对组胺 H<sub>1</sub> 受体的强亲和力可能诱发代谢副作用(如体重增加),并因过度镇静潜在地加重认知抑制。而齐拉西酮的药理学特征恰好与其形成互补:其对 5-HT<sub>2A</sub> 受体具有高选择性拮抗作用(亲和力 Ki=0.39 nmol/L),同时部分激动 5-羟色胺 1A(5-hydroxytryptamine 1A, 5-HT<sub>1A</sub>)受体,在缓解阳性症状的同时增强前额叶皮质多巴胺释放,从而改善阴性症状及认知功能<sup>[9-10]</sup>。值得注意的是,齐拉西酮对组胺 H<sub>1</sub> 受体亲和力极低(Ki=45 nmol/L),显著降低了代谢紊乱风险。2 种药物通过多巴胺-5-羟色胺系统双重调节,既强化了对急性躁狂的快速控制,又通过改善认知功能和减轻代谢负担,为维持期治疗提供了更优的耐受性和依从性<sup>[11]</sup>。

双相情感障碍的病理生理机制与系统性炎症激活及氧化应激损伤密切相关。本研究发现联合治疗显著降低血清促炎因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP)及氧化应激标志物 TBARS 水平,提示联合方案可能通过调节神经免疫轴发挥神经保护作用。炎症通路调控:奥氮平可通过抑制小胶质细胞活化,减少核因子  $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)信号通路的转录活性,从而下调 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等促炎因子释放<sup>[12-13]</sup>。齐拉西酮则进一步通过增强 5-HT<sub>1A</sub> 受体介导的抗炎信号,抑制炎症级联反应。二者协同显著减轻神经炎症微环境对海马和前额叶神经元的损伤。氧化应激平衡重建:TBARS 作为脂质过氧化终产物丙二醛

的间接标志物,其水平降低反映联合治疗有效缓解了自由基对神经元膜的损伤<sup>[14-15]</sup>。齐拉西酮可激活核因子 E2 相关因子/抗氧化反应元件通路,促进超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶等内源性抗氧化酶的表达;而奥氮平通过抑制线粒体复合物 I 的异常活性,减少超氧阴离子生成。这种双重作用共同修复了氧化还原稳态,阻断神经元凋亡进程。

本研究结果显示,联合治疗显著提升血清 NGF、BDNF 水平,这是其长期疗效的关键机制。BDNF 作为维持神经元存活和突触可塑性的核心因子,其表达下降与双相障碍患者海马体积萎缩及认知功能障碍有直接关系。联合治疗的增效作用可能通过以下途径实现:①直接受体激活效应。齐拉西酮的 5-HT<sub>1A</sub> 受体部分激动作用可激活环磷酸腺苷/蛋白激酶 A-环磷酸腺苷反应元件结合蛋白信号通路,促进 BDNF 基因转录;②炎症-神经营养轴调节。炎症因子下调可解除对 BDNF 表达的抑制(如阻断 NF- $\kappa$ B 对 BDNF 启动子的表观遗传沉默);③促进神经再生。氧化应激减轻后,海马齿状回神经干细胞增殖能力恢复,BDNF 与 NGF 通过酪氨酸激酶激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路和丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶通路,促进神经突触重塑。这一系列效应共同解释了联合治疗患者认知能量表评分改善,也为预防疾病慢性化提供了分子基础<sup>[16-17]</sup>。双相障碍的“神经进行性模型”认为,双相障碍反复发作会导致氧化损伤累积、炎症持续激活及神经营养耗竭,最终形成恶性循环<sup>[18-20]</sup>。本研究表明,联合治疗通过同时靶向炎症、氧化应激及神经营养三大通路,可能阻断这一进程:在急性期,奥氮平迅速控制行为激越和精神病性症状,齐拉西酮则改善认知损害并减少代谢负担,二者协同缩短发作周期;在维持期,持续的抗炎、抗氧化效应及 BDNF 水平提高可增强神经可塑性储备,降低快速循环或慢性化风险。这一机制与双相障碍治

疗指南中“强化神经保护”的核心理念高度契合<sup>[21-23]</sup>。从治疗实践看,本研究支持将齐拉西酮作为增效策略用于奥氮平疗效不足或伴认知损害/代谢风险的患者,尤其适用于 I 型双相障碍以躁狂发作为主的人群<sup>[24-25]</sup>。

齐拉西酮与奥氮平联合治疗通过多受体协同调节、神经免疫稳态重建及神经营养通路激活,为双相情感障碍提供了优于传统单药治疗的干预策略。其核心价值在于同步解决症状控制与神经保护的双重需求,为实现个体化治疗开辟了新路径。未来需通过多中心长期随访研究,明确其在疾病各阶段、各亚型中的精准适应证及优化用药方案。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 尹杰,薛彩霞,韦丽丽. 奥氮平联合丙戊酸钠在治疗双相情感障碍中血药浓度与疗效的研究分析[J]. 河北医科大学学报, 2025, 46(5): 617-620.
- [2] Shoshina I I, Almeida N L, Oliveira M E C, et al. Serum levels of olanzapine are associated with acute cognitive effects in bipolar disorder[J]. Psychiatry Res, 2022, 310: 114443.
- [3] 孙倩,姜玮,罗炯,等. 青少年双相情感障碍患者的临床特征及治疗现状[J]. 四川精神卫生, 2023, 36(3): 197-201.
- [4] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册(第五版)[M]. 张道龙,译. 北京: 北京大学出版社, 2015: 119-137.
- [5] Kølbaek P, Blicher A B, Buus C W, et al. Inter-rater reliability of ratings on the six-item Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-6) obtained using the Simplified Negative and Positive Symptoms Interview (SNAPSI)[J]. Nord J Psychiatry, 2018, 72(6): 431-436.
- [6] Bech P, Bolwig T G, Kramp P, et al. The Bech-Rafaelsen mania scale and the Hamilton depression scale[J]. Acta Psychiatr Scand, 1979, 59(4): 420-430.
- [7] 吴勇,陈桥,张永,等. 低剂量艾司氯胺酮在胸腔镜肺段切除术中的应用效果[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(2): 16-22.
- [8] Atkinson S, Bachinsky M, Raiter Y, et al. 26-Week open-label extension study evaluating the safety and tolerability of flexible doses of oral ziprasidone in children and adolescents with bipolar I disorder (most recent episode manic) [J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2022, 32(8): 453-458.
- [9] Jay J, Sareen A, Hassan N, et al. Tolerability of ziprasidone use in children and adolescents: a Prisma model: systematic review and meta-analysis[J]. Eur Psychiatry, 2022, 65(S1): S142.
- [10] Wadhwa A, Sareen A, Soeung C, et al. Efficacy and tolerability of ziprasidone use in children and adolescents, a systemic review and Meta analysis[J]. Eur Psychiatry, 2022, 65(S1): S424.
- [11] 孙振杰,那龙. 喹硫平联合丙戊酸镁治疗对双相情感障碍主客观睡眠及白细胞介素-6受体 mRNA 表达的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(4): 48-53.
- [12] Waters K, Tewksbury A. A false positive fentanyl result on urine drug screen in a patient treated with ziprasidone[J]. J Am Pharm Assoc (2003), 2022, 62(5): 1707-1710.
- [13] 陈金山,崔舒,闫真,等. 丙戊酸钠或齐拉西酮联合碳酸锂治疗双相情感障碍躁狂发作的疗效[J]. 国际精神病学杂志, 2025, 52(1): 121-124.
- [14] 陈蓓,施剑,张芸. 双相情感障碍患者自杀自伤行为调查及相关因素分析[J]. 国际精神病学杂志, 2025, 52(2): 426-430.
- [15] 吴宛焰,冯杰,张惠兰,等. 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[J]. 中国医院用药评价与分析, 2025, 25(3): 294-296.
- [16] 杜颖,李旭丹,付隽玮. 血清 TBARS、NGF、BDNF 对双相情感障碍的诊断价值及其与不同临床相的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(4): 692-695.
- [17] 胡琨,张瑞,廖勇,等. 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[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(21): 3210-3214.
- [18] Vieta E. Neuroprogression in bipolar disorder: why right is wrong[J]. Psychol Med, 2024, 54(10): 2344-2346.
- [19] Carbone M G, Maremmanni I, Della Rocca F, et al. From neuroadaptation to neuroprogression: rethinking chronic cocaine exposure through a model of cocaine-related cerebropathy[J]. J Clin Med, 2026, 15(6): 2222.
- [20] Kang M J Y, Eratne D, Dean O, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein and neurofilament light are elevated in bipolar depression: evidence for neuroprogression and astrogliosis[J]. Bipolar Disord, 2025, 27(5): 379-388.
- [21] 阿亚阔孜·杰克山别克,王圣基,邹韶红. 双相情感障碍与网络游戏障碍脑结构及脑生化代谢研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2025, 25(4): 296-300.
- [22] Burdick K E. Brain-based abnormalities in bipolar disorder: neuroprogression (and neurodevelopment) [J]. Biol Psychiatry, 2022, 91(6): 529-530.
- [23] Samamé C. When wrong is assumed right: a response to Vieta[J]. Psychol Med, 2024, 54(12): 3567-3568.
- [24] 秦君,刘靖琛,孙波. 无抽搐电休克联合阿立哌唑增效剂治疗双相情感障碍抑郁相患者的静息态脑功能 MRI 研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2025, 28(3): 351-355.
- [25] Samamé C. What do psychiatrists do with hypotheses proven false? The case of neuroprogression in bipolar disorders[J]. Psychol Med, 2024, 54(1): 41-42.

(龚仪 编辑)

**本文引用格式:** 王晶,李红,葛瑾,等. 齐拉西酮联合奥氮平治疗双相情感障碍患者的临床疗效及对血清 TBARS、NGF 水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(14): 19-24.

**Cite this article as:** Wang J, Li H, Ge J, et al. Clinical efficacy of ziprasidone combined with olanzapine in patients with bipolar disorder and its effects on serum levels of TBARS and NGF[J]. China Journal of Modern Medicine, 2026, 36(14): 19-24.