

• 临床研究 •

草酸艾司西酞普兰联合喹硫平治疗双相情感障碍抑郁发作的临床研究

张丞, 胡曼娜, 马瑞*

新疆维吾尔自治区人民医院 临床心理科, 新疆 乌鲁木齐 830001

摘要: **目的** 探究草酸艾司西酞普兰联合喹硫平治疗双相情感障碍(BPD)抑郁发作的临床疗效。**方法** 选取2020年5月—2022年5月新疆维吾尔自治区人民医院收治的104例BPD抑郁发作患者,随机数字表法将患者以1:1比例分为对照组和治疗组,每组各52例。对照组患者口服富马酸喹硫平片,初始剂量50 mg/次,2次/d;每日增加50~100 mg,直至300~600 mg/d。治疗组在对照组基础上口服草酸艾司西酞普兰片,初始剂量10 mg/次,1次/d,服用1周后根据情况剂量调整为20 mg/次,1次/d。两组患者均治疗8周。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分和杨氏躁狂量表(YMRS)评分,血清白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平。**结果** 治疗后,治疗组总有效率为88.46%,较对照组的71.15%明显升高($P<0.05$)。治疗后,两组患者HAMD评分均较治疗前降低($P<0.05$),且治疗组较对照组降低更显著($P<0.05$)。治疗后,两组患者血清IL-6、IL-1 β 、MIF和MDA水平均较治疗前明显降低,而血清SOD、CAT、GSH-Px水平均较治疗前明显升高($P<0.05$),且治疗组血清学指标改善水平明显好于对照组($P<0.05$)。**结论** 草酸艾司西酞普兰联合喹硫平治疗BPD抑郁发作患者效果显著,可有效改善抑郁症状,抑制机体炎症,调节氧化应激状态,不增加转躁风险。

关键词: 草酸艾司西酞普兰片;富马酸喹硫平片;双相情感障碍抑郁发作;汉密尔顿抑郁量表;杨氏躁狂量表;巨噬细胞移动抑制因子;谷胱甘肽过氧化物酶

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)11-2731-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.011

Clinical study on escitalopram oxalate combined with quetiapine in treatment of depressive episode of bipolar disorder

ZHANG Cheng, HU Man-na, MA Rui

Department of Clinical Psychology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830001, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of escitalopram oxalate combined with quetiapine in treatment of depressive episode of bipolar disorder. **Methods** A total of 104 patients with BPD depressive episode admitted to the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from May 2020 to May 2022 were selected. The patients were divided into control group and treatment group with a ratio of 1:1 by random number table method, with 52 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Quetiapine Fumarate Tablets, the initial dose was 50 mg/time, twice daily, and the daily increase was 50 — 100 mg until 300 — 600 mg/d. Patients in the treatment group were *po* administered with Escitalopram Oxalate Tablets on the basis of the control group, the initial dose was 10 mg/time, once daily, and after a week, the dose was adjusted to 20 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the scores of HAMD and YMRS, the levels of serum IL-6, IL-1 β , MIF, SOD, CAT, GSH-Px and MDA in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 88.46%, which was significantly higher than that of the control group (71.15%, $P<0.05$). After treatment, the HAMD scores of patients in two groups were significantly lower than those before treatment

收稿日期: 2023-04-25

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2021D01C157)

作者简介: 张丞, 硕士, 研究方向为双相情感障碍、抑郁障碍。E-mail: bodil2015@163.com

*通信作者: 马瑞, 女, 回族, 副主任医师, 研究方向为睡眠障碍。

($P < 0.05$), and the decrease in the treatment group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum IL-6, IL-1 β , MIF and MDA in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), while the levels of serum SOD, CAT and GSH-Px were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the improvement level of serological indexes in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Escitalopram oxalate combined with quetiapine is effective in treatment of depressive episode of bipolar disorder. It can effectively improve depressive symptoms, inhibit inflammation, regulate oxidative stress, and does not increase the risk of becoming irritable.

Key words: Escitalopram Oxalate Tablets; Quetiapine Fumarate Tablets; depressive episode of bipolar disorder; HAMD; YMRS; MIF; GSH-Px

双相障碍 (BPD) 是一种常见严重精神疾病, 主要表现为循环或间歇交替发作的躁狂及抑郁^[1]。相较于 BPD 躁狂, BPD 抑郁接受治疗的时间更长, 治疗难度更大, 患者的生活质量、社会功能受损更重, 且 BPD 抑郁自杀率为所有精神类疾病最高^[2]。因此如何有效治疗 BPD 抑郁为临床研究重点。既往临床多采用心境稳定剂对 BPD 抑郁进行治疗, 碳酸锂为常用一线药物, 但由于其起效慢, 不良反应多, 且停药后自杀风险会显著增加, 临床疗效一般^[3]。近年来抗精神病药作为心境稳定剂, 由于不良反应较少、能快速发挥作用, 在 BPD 抑郁的治疗中逐渐应用, 喹硫平属于非典型抗精神病药物, 能抑制多种神经递质受体, 从而改善患者抑郁症状^[4]。此外, 抗精神病药治疗 BPD 抑郁由于存在对有效性质疑及可能导致抑郁转为躁狂等原因。有学者指出, 对于伴有自杀意念的抑郁患者, 为尽快消退自杀想法, 可考虑加用抗抑郁药物, 但抗抑郁药物的使用也增加了心境发作频率, 因此在治疗过程中是否采用抗抑郁药物尚存在一定争议^[5-6]。基于此, 本研究在喹硫平的基础上, 加用抗抑郁药草酸艾司西酞普兰对 BPD 抑郁发作患者进行治疗, 合探究其治疗效果。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 5 月—2022 年 5 月新疆维吾尔自治区人民医院收治的 104 例 BPD 抑郁发作患者为研究对象, 其中男 44 例, 女 60 例; 年龄 22~57 岁, 平均年龄 (39.58 ± 5.09) 岁; 体质指数 $18.1 \sim 26.9 \text{ kg/m}^2$, 平均 (22.68 ± 1.52) kg/m^2 ; 病程 3~20 个月, 平均病程 (10.71 ± 2.29) 个月; 家族遗传史 20 例, 受教育年限 6~19 年, 平均 (13.25 ± 2.13) 年。本研究经新疆维吾尔自治区人民医院医学伦理委员会审核通过 (审批号 KY20200423136)。

纳入标准: (1) 均符合《2018 CANMAT/ISBD 指南: 双相障碍患者的管理》^[7]中 BPD 诊断标准, 且

汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) ^[8] 评分 ≥ 17 分; (2) 依从性良好, 均配合完成相关检查、治疗; (3) 患者均知情本研究, 签订同意书。

排除标准: (1) 存在免疫、血液系统疾病; (2) 合并严重消化系统、心、脑血管疾病; (3) 认知功能障碍; (4) 存在恶性肿瘤; (5) 重要器官功能障碍; (6) 存在自残、自杀倾向; (7) 妊娠或哺乳期女性; (8) 对本研究涉及药物过敏。

1.2 药物

富马酸喹硫平片由苏州第壹制药有限公司生产, 规格 50 mg/片, 产品批号 191145、200317、211264; 草酸艾司西酞普兰片由吉林省西点药业科技发展股份有限公司生产, 规格 5 mg/片, 产品批号 20191103、20200757、20210241。

1.3 分组及治疗方法

随机数字表法将患者以 1:1 比例分为对照组和治疗组, 每组各 52 例。对照组男 21 例, 女 31 例; 年龄 22~57 岁, 平均年龄 (39.14 ± 5.32) 岁; 体质指数 $18.1 \sim 26.9 \text{ kg/m}^2$, 平均 (22.71 ± 1.50) kg/m^2 ; 病程 3~20 个月, 平均病程 (10.87 ± 2.64) 个月; 家族遗传史 9 例, 受教育年限 6~19 年, 平均 (13.01 ± 2.19) 年。治疗组男 23 例, 女 29 例; 年龄 24~55 岁, 平均年龄 (40.01 ± 5.14) 岁; 体质指数 $18.4 \sim 26.8 \text{ kg/m}^2$, 平均 (22.64 ± 1.54) kg/m^2 ; 病程 3~19 个月, 平均病程 (10.54 ± 2.57) 个月; 家族遗传史 11 例, 受教育年限 9~19 年, 平均年限 (13.49 ± 2.04) 年。两组一般资料比较无统计学差异, 具有可比性。

近 6 个月内若服用其他抗精神药物, 在治疗 7 d 前停止服药, 洗脱结束后再进行治疗。对照组患者口服富马酸喹硫平片, 初始剂量 50 mg/次, 2 次/d; 每日增加 50~100 mg, 直至 300~600 mg/d。在对照组基础上, 治疗组口服草酸艾司西酞普兰片, 初始剂量 10 mg/次, 1 次/d; 服用 1 周后根据患者情况将剂量调整为 20 mg/次, 1 次/d。两组患者均治疗 8 周。

1.4 疗效评估标准^[9]

根据 HAMD 评分评估。显效：HAMD 评分较治疗前降低 >75%；有效：HAMD 评分较治疗前降低 50%~75%；无效：HAMD 评分较治疗前降低 <50%。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 两组治疗前后 HAMD 评分、杨氏躁狂量表 (YMRS) 评分 HAMD 量表共 17 项, 每项 0~4 分, 分值 0~68 分, 得分越高, 抑郁程度越重; YMRS 评分分值 0~61 分, 得分越高, 躁狂越严重^[10]。

1.5.2 两组治疗前后炎症因子水平 取晨起空腹静脉血约 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 半径 8 cm, 分离血清, 酶联免疫吸附法测定白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、巨噬细胞移动抑制因子 (MIF) 水平, 试剂盒购自上海酶联生物公司。

1.5.3 两组治疗前后氧化抗氧化指标 以比色法测定过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 水平, 试剂盒购自北京百奥莱博公司。

1.6 不良反应观察

比较两组不良反应发生率。

1.7 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 25.0 处理数据, 计数资料以例数描述, 采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 组内对比采用配对 t 检验。均采用双侧检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组临床有效率为 88.46%, 较对照组的 71.15% 明显升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 HAMD 和 YMRS 评分比较

治疗后, 两组患者 HAMD 评分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者较对照组降低更显著 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者血清 IL-6、IL-1 β 、MIF 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组降低更显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	52	14	23	15	71.15
治疗	52	21	25	6	88.46*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 HAMD、YMRS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on HAMD and YMRS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HAMD 评分		YMRS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	21.78 $\pm$ 6.31	13.54 $\pm$ 3.30*	5.09 $\pm$ 1.61	4.67 $\pm$ 1.44
治疗	52	22.14 $\pm$ 5.97	9.12 $\pm$ 2.43* Δ	5.21 $\pm$ 1.54	4.81 $\pm$ 1.37

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on inflammatory factors levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-6/(ng·L ⁻¹)		IL-1 β /(ng·L ⁻¹)		MIF/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	106.41 $\pm$ 20.01	76.84 $\pm$ 11.46*	0.46 $\pm$ 0.18	0.29 $\pm$ 0.14*	56.77 $\pm$ 6.05	37.62 $\pm$ 6.42*
治疗	52	102.45 $\pm$ 16.84	71.57 $\pm$ 9.89* Δ	0.42 $\pm$ 0.14	0.20 $\pm$ 0.09* Δ	58.34 $\pm$ 5.48	33.78 $\pm$ 5.86* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组氧化抗氧化指标比较

治疗后, 两组血清 SOD、CAT、GSH-Px 水平均较治疗前明显升高, 而 MDA 明显降低($P<0.05$)、且治疗组血清 SOD、CAT、GSH-Px 水平较对照组

升高, MDA 较对照组降低($P<0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 4 两组氧化抗氧化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on antioxidant indexes between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SOD/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	CAT/($\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$)	MDA/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	GSH-Px/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	52	治疗前	101.68 $\pm$ 28.31	7.27 $\pm$ 2.14	6.08 $\pm$ 1.35	121.41 $\pm$ 30.40
		治疗后	124.58 $\pm$ 26.47*	8.94 $\pm$ 1.28*	3.61 $\pm$ 0.59*	148.67 $\pm$ 31.29*
治疗	52	治疗前	105.24 $\pm$ 25.87	7.43 $\pm$ 2.06	6.21 $\pm$ 1.28	124.08 $\pm$ 39.54
		治疗后	133.64 $\pm$ 29.75* [▲]	9.88 $\pm$ 1.53* [▲]	2.84 $\pm$ 0.51* [▲]	165.32 $\pm$ 33.47* [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头痛/例	头晕/例	恶心呕吐/例	食欲减退/例	发生率/%
对照	52	2	3	6	3	26.92
治疗	52	3	6	5	2	30.77

3 讨论

BPD 是一种心境障碍类型, 表现为情感活动水平反复紊乱, 躁狂、抑郁交替或循环发作, 具有易反复、间歇期正常等特征, 对患者日常生活产生严重影响^[11]。BPD 抑郁发作病程通常为躁狂的 2~3 倍, 恢复过程较躁狂较长, 且致残率及损伤程度也较躁狂发作高^[12]。有研究指出, BPD 抑郁发作若未得到有效控制, 可使病情不断加重, 使患者自杀风险增加^[13]。因此, 有效控制 BPD 抑郁发作及病情进展十分重要。

BPD 抑郁治疗难度较大, 其规范化治疗和有效治疗仍需改进。目前针对 BPD 抑郁发作患者, 临床多采用心境稳定剂进行治疗, 在相关心境稳定剂治疗 BPD 抑郁的研究中, 以锂盐研究最多, 碳酸锂为 BPD 抑郁常用治疗药物, 可通过调节神经去甲肾上腺素释放改善患者抑郁症状^[14]。但有研究指出, 采用碳酸锂治疗总有效率较低, 起效时间较长, 对具有高度自杀风险患者效果较差, 同时在停药后患者自杀风险会明显增加, 且长期使用碳酸锂不良反应较多, 从而患者服药依从性较低; 此外碳酸锂治疗浓度与中毒浓度接近, 治疗期间需监测血药浓度, 导致临床应用受限^[15]。近年来, 非典型抗精神病药物逐渐尝试用于 BPD 抑郁的治疗中, 且取得了不错

的效果。喹硫平属于二苯二氮类, 为非典型抗精神病药, 通过与多种神经递质受体结合发挥拮抗作用, 从而降低神经突触后 5-羟色胺受体水平, 具有一定抗抑郁效果, 且还可调节 BPD 抑郁发作患者脑内神经肽水平, 促使海马、下丘脑等组织参与情感行为调节作用, 从而缓解或控制患者精神症状^[16]。目前已有研究证实单用喹硫平对 BPD 抑郁发作患者是有效的, 同时单用可大大降低不良反应发生率, 在 BPD 的治疗中优势明显^[17]。但即便如此, 临床仍然对喹硫平治疗有效性存在质疑。有学者指出^[18], 对伴有自杀意念患者, 为尽快消退其自杀想法, 可考虑加用抗抑郁药物, 但抗抑郁药物的使用也增加了心境发作频率, 因此在治疗过程中是否采用抗抑郁药物尚存在一定争议。草酸艾司西酞普兰属新型抗抑郁药, 属于 5-羟色胺再摄取抑制剂, 对其他神经递质抑制作用较小, 服用后药物吸收快, 半衰期长, 生物利用度高, 安全性较高^[19]。基于此, 本研究在喹硫平治疗 BPD 抑郁发作患者的基础上加用草酸艾司西酞普兰, 不仅疗效显著提升, 还可有效改善抑郁症状, 且不增加转躁风险。分析原因在于喹硫平可与多巴胺受体、5-羟色胺受体结合, 使神经突触后 5-羟色胺受体水平降低, 增加 5-羟色胺水平, 从而发挥抗抑郁效果; 而草酸艾司西酞普兰可 5-羟

色胺转运体蛋白的2个结合位点发挥作用,抑制神经系统对5-羟色胺再摄取效果,从而提升突触间隙5-羟色胺水平,改善抑郁症状^[20-21]。两者作用靶点不同,联合使用可发挥协同治疗效应。此外,治疗期间并未明显增加药物不良反应,表明该治疗方案安全性有保障。

既往针对BPD的研究多集中在单胺能神经递质方面。随研究深入发现,情绪的波动可能与炎症反应密切相关,IL-1 β 、MIF、IL-6等炎症因子过度分泌,在BPD的发生中具有重要作用^[22]。MIF是一种由下丘脑-垂体-肾上腺轴及粒细胞分泌的前炎症因子,可抑制皮质醇分泌,从而产生焦虑抑郁症状;IL-1 β 、IL-6能促使下丘脑-垂体-肾上腺轴过度激活,使脑内下丘脑核群及边缘5-羟色胺、多巴胺等神经递质代谢增强^[23]。本研究数据显示,治疗后治疗组血清IL-6、IL-1 β 、MIF水平较对照组低,草酸艾司西酞普兰可通过抑制机体炎症从而改善抑郁症状,这可能是治疗组效果显著的原因之一。此外,另有研究指出^[24],当线粒体内氧化物、过氧化物处于失衡状态,可发生一系列氧化应激损伤,导致DNA结构发生紊乱,Andreazza等^[25]学者指出BPD在不同阶段均存在脂质代谢异常及氧化磷酸,其DNA损伤、氧化物明显增加,而抗氧化酶SOD、CAT、GSH-Px活性降低,过氧化物MDA水平明显增加。因此,调节BPD抑郁发作患者氧化抗氧化失衡状态对提升疗效具有积极意义。本研究通过测定治疗前后氧化抗氧化指标发现,治疗后治疗组血清SOD、CAT、GSH-Px水平明显升高,MDA明显降低,由此可见草酸艾司西酞普兰更能抑制机体氧化应激反应,从而改善临床症状。但草酸艾司西酞普兰是通过何种途径改善患者氧化应激反应尚未完全明确,可作为后续研究重点。

综上所述,草酸艾司西酞普兰联合喹硫平治疗BPD抑郁发作患者效果显著,可有效改善抑郁症状,抑制机体炎症,调节氧化应激状态,不增加转躁风险,安全性高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Huber R S, Douglas K M, Sperry S H, et al. The early mid-career committee (EMCC) of the international society for bipolar disorders: Aspirations and goals [J]. *Bipolar Disord*, 2022, 24(8): 781-783.

[2] Wozniak J, Farrell A, DiSalvo M, et al. A randomized, double-blind, controlled clinical trial of ω -3 fatty acids and inositol as monotherapies and in combination for the treatment of pediatric bipolar spectrum disorder in children age 5-12 [J]. *Psychopharmacol Bull*, 2022, 52(4): 31-51.

[3] Surjan J, Grossi J D, Del Porto J A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous esketamine in the treatment of suicidality in major depressive disorder and bipolar depression [J]. *Clin Drug Investig*, 2022, 42(10): 865-873.

[4] Bartoli F, Bachi, Calabrese A, et al. Effect of long-acting injectable antipsychotics on emergency department visits and hospital admissions in people with bipolar disorder: A retrospective mirror-image analysis from the Northern Milan Area Cohort (NOMIAC) study [J]. *J Affect Disord*, 2022, 318: 88-93.

[5] Nestsiarovich A, Gaudiot C E S, Baldessarini R J, et al. Preventing new episodes of bipolar disorder in adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2022, 54: 75-89.

[6] Serretti A. Open issues in bipolar and antipsychotic treatments [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2022, 37(6): 231-233.

[7] Yatham L N, Kennedy S H, Parikh S V, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder [J]. *Bipolar Disord*, 2018, 20(2): 97-170.

[8] Matthias J. Müller, Dragicevic A. Standardized rater training for the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) in psychiatric novices [J]. *J Affect Disord*, 2003, 77(1): 65-69.

[9] 王晓慧, 孙家华. 现代精神医学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 163-166.

[10] Vieta E, Salagre E, Grande I, et al. Early intervention in bipolar disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(5): 411-426.

[11] Mandal P K, Gaur S, Roy R G, et al. Schizophrenia, bipolar and major depressive disorders: Overview of clinical features, neurotransmitter alterations, pharmacological interventions, and impact of oxidative stress in the disease process [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13(19): 2784-2802.

[12] Fung V C, Overhage L N, Sylvia L G, et al. Complex polypharmacy in bipolar disorder: Side effect burden, adherence, and response predictors [J]. *J Affect Disord*, 2019, 257: 17-22.

[13] 刘艳红, 陈林, 司天梅, 等. 32项轻躁狂症状清单和心

- 境障碍问卷筛查双相障碍或抑郁症自杀风险可行性分析 [J]. 中华精神科杂志, 2013, 46(6): 334-338.
- [14] Miola A, Tondo L, Baldessarini R J. Effects of treatment of acute major depressive episodes in bipolar I versus bipolar II disorders with quetiapine [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2022, 42(6): 530-535.
- [15] Patel R S, Veluri N, Patel J, *et al*. Second-generation antipsychotics in management of acute pediatric bipolar depression: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2021, 31(8): 521-530.
- [16] Fornaro M, Stubbs B, De Berardis D, *et al*. Atypical antipsychotics in the treatment of acute bipolar depression with mixed features: A systematic review and exploratory meta-analysis of placebo-controlled clinical trials [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2): 241.
- [17] 潘晓鸥, 琚明亮, 巫珺, 等. 碳酸锂联合喹硫平对双相障碍抑郁发作的疗效及氧化应激水平的影响 [J]. 中国医师杂志, 2018, 20(11): 1732-1735.
- [18] 邹旭明, 隋辉, 田博. 双相障碍抑郁发作药物治疗的研究进展 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(1): 28-30.
- [19] 刘燕, 高哲石. 双相障碍分类、分型与药物治疗的研究进展 [J]. 世界临床药物, 2019, 40(4): 228-234.
- [20] 杨海龙. 草酸艾司西酞普兰在双相情感障碍治疗中的临床效果观察 [J]. 北方药学, 2020, 17(5): 72-73.
- [21] 王嘉薇, 尚靖, 陈嘉. 抗抑郁药物治疗双相情感障碍的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(3): 628-632.
- [22] Ferrari M, Godio M, Martini S, *et al*. Inflammatory markers at baseline correlate with subsequent clinical response to quetiapine in patients with bipolar disorder [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2022, 37(6): e2854.
- [23] Lima D D, Cyrino L A R, Ferreira G K, *et al*. Neuroinflammation and neuroprogression produced by oxidative stress in euthymic bipolar patients with different onset disease times [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 16742.
- [24] Sabouri S, Esmailzadeh M, Sadeghinejad A, *et al*. The effect of adjunctive probiotics on markers of inflammation and oxidative stress in bipolar disorder: A double-blind, randomized, controlled trial [J]. *J Psychiatr Pract*, 2022, 28(5): 373-382.
- [25] Andreazza CA, Young TL, Brown CN. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder [J]. *Psychiatry Res*, 2014, 218(1/2): 61-68.

[责任编辑 金玉洁]