

双相情感障碍治疗中哌罗匹隆与丙戊酸盐及锂盐的临床疗效比较

徐佳淇, 罗丹, 徐佳军, 李静

四川大学华西医院心理卫生中心, 四川 成都 610000

【摘要】 目的 评估哌罗匹隆在双相情感障碍治疗中的临床疗效, 并与丙戊酸盐或锂盐单用或联合使用的治疗效果进行对比。**方法** 回顾性纳入双相情感障碍患者 150 例, 根据临床用药分为单用哌罗匹隆、单用丙戊酸盐、单用锂盐以及联用哌罗匹隆和丙戊酸盐、联用哌罗匹隆和锂盐五组各 30 例。收集一般临床资料, 综合判断临床好转情况。比较各组一般资料及临床好转率, 分析药物方案对临床结局的影响。**结果** 单用哌罗匹隆组临床好转率为 80.0% (24/30), 分别与单用/联用锂盐组、单用/联用丙戊酸盐组比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。分层 Logistic 回归显示, 在控制一般人口学变量及合并其他抗精神病药物后, 与单用哌罗匹隆相比, 单用丙戊酸盐 (OR=0.196)、单用锂盐 (OR=0.178) 及联用丙戊酸盐 (OR=0.200) 均显著降低临床好转的可能性 ($P<0.05$)。**结论** 在本研究人群中, 单用哌罗匹隆治疗双相情感障碍的临床好转率不低于单用或联用丙戊酸盐或锂盐, 且在控制混杂因素后显示出更有利的结局, 提示哌罗匹隆可作为双相情感障碍的一种可选治疗药物。

【关键词】 哌罗匹隆; 双相情感障碍; 丙戊酸盐; 锂盐

【中图分类号】 R749.41

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)01-0067-04

Clinical efficacy comparison of perospirone with valproate and lithium in the treatment of bipolar disorder XU Jia-qi, LUO Dan, XU Jia-jun, LI Jing *Mental Health Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, China*

【Corresponding author】 LI Jing

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy of paliperidone in the treatment of bipolar disorder and compare it with the treatment effects of monotherapy or combination therapy with valproate or lithium. **Methods** A total of 150 patients with bipolar disorder were retrospectively included. The patients were divided into a perospirone monotherapy group, a valproate monotherapy, a lithium monotherapy, a perospirone plus valproate group and a perospirone plus lithium group according to their medication regimen, 30 in each group. General clinical data were collected. Clinical improvement was assessed comprehensively. Baseline characteristics and improvement rates were compared among the groups. The impact of medication regimen on clinical outcome were analyzed. **Results** The clinical improvement rate in the perospirone monotherapy group was 80.0% (24/30). There was no significant difference in the clinical improvement rate when the perospirone monotherapy group compared with lithium monotherapy/combination groups or the valproate monotherapy/combination groups ($P>0.05$). Hierarchical logistic regression showed that after controlling for general demographic variables and concomitant use of other antipsychotic medications, compared with perospirone monotherapy, valproate monotherapy (OR=0.196), lithium monotherapy (OR=0.178), and combination therapy with valproate (OR=0.200) all significantly reduced the likelihood of clinical improvement ($P<0.05$). **Conclusions** In this cohort, perospirone monotherapy achieves a clinical improvement rate that is not inferior to that of valproate or lithium used alone or in combination. It also shows more favorable outcomes after adjustment for confounders. Perospirone may therefore be considered a treatment option for patients with bipolar disorder.

【Key words】 Perospirone; Bipolar disorder; Valproate; Lithium salt

哌罗匹隆作为一种第二代抗精神病药物, 在近年来的临床应用中逐渐展现出其广泛的应用潜力。它通过拮抗 5-羟色胺 2A 受体和多巴胺 D2 受体, 能有效调节神经递质平衡, 进而发挥其抗精神病效果^[1]。临床研究证实, 与第一代抗精神病药物相比, 哌罗匹隆在改善精神分裂症患者的阳性及阴性症状方面显示出显著优势^[2-4]。此外, 与第二代抗精神病药物相比, 哌罗匹隆和利培酮在治疗精神分裂症患者的阳性和阴性症状方面表现出相似的疗效^[5,6]。同样, 阿立哌唑和莫沙帕明也显示出与哌

罗匹隆相似的疗效、耐受性和患者依从性^[7]。值得注意的是, 哌罗匹隆在减少与抗精神病药物相关的锥体外系反应方面, 表现出较其他药物更优越的安全性特征^[4,8]。双相情感障碍是一种以情绪高涨与抑郁交替发作为主要特征的复发性精神疾病, 其治疗目标主要集中于稳定情绪及复发预防^[9]。指南推荐第二代抗精神病药物作为情绪稳定剂用于双相 I 型或 II 型障碍的急性发作期或巩固维持期, 或考虑与锂盐、丙戊酸盐联用^[10-12]。尽管哌罗匹隆在治疗双相情感障碍方面的临床证据相对有限, 但其潜在的临床价值及疗效仍值得深入探讨。本研究旨在评估哌罗匹隆在双相情感障碍治疗中的临床效益, 并将其与丙戊酸盐或锂盐单用或联合使用的治疗效果进行对比分析。

【基金项目】 中华人民共和国科学技术部科技创新 2030-重大项目 (编号: 2021ZD0202105)

【通讯作者】 李静

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2022 年 2 月 1 日至 2023 年 6 月 30 日在华西医院心理卫生中心门诊或住院部就诊的双相情感障碍患者的临床资料。纳入标准:①经主治医师临床精神检查符合《国际疾病与相关健康问题统计分类》(ICD-10)双相障碍诊断标准,目前为躁狂发作、抑郁发作或混合发作状态;②性别年龄不限;③至少完成一次门诊随访;④患者有完整的临床电子病历数据,包括基本人口学信息、ICD-10 诊断及医嘱信息;⑤使用哌罗匹隆、丙戊酸盐或锂盐作为主要的治疗药物。排除标准:①患有严重躯体疾病;②合并精神分裂症、精神发育迟滞、物质依赖等其他精神疾病。本研究获得华西医院伦理委员会批准(批号:2023-1331)。所有与患者个人信息相关的隐私数据均已进行脱敏处理,所有接触本研究数据的研究人员均签署保密协议。

1.2 方法

1.2.1 研究设计与分组 根据患者首次就诊时的用药方案将符合纳排标准的 150 例患者分为五组,包括单用哌罗匹隆(丽珠制药,国药准字 H20080217,常用剂量 12~48 mg/d)、单用丙戊酸盐(丙戊酸镁缓释片:湘中制药,国药准字 H20030537,常用剂量 500 mg/d;丙戊酸钠片:湘中制药,国药准字 H20249693,常用剂量 600~1200 mg/d)、单用锂盐(碳酸锂片:恩华药业,国药准字 H10900013,常用剂量 0.9~1.5 g/d)以及联用哌罗匹隆和丙戊酸盐、联用哌罗匹隆和锂盐。在其他四组中,根据单用哌罗匹隆组的患者数和性别比例进行了匹配,从而构建了人数和性别比例相同的五个组,每组各 30 例(其中男性 6 例)。

1.2.2 资料收集 收集患者的一般人口学资料,包括性别和年龄。通过检索门诊及住院医疗文书获取自第一次躁狂/抑郁发作起的总病程、精神障碍家族史、精神科住院史以及是否同时使用其他抗精神病药物。临床好转的界定参照了双相障碍恢复与功能恢复相关研究中对“临床缓解/康复”的定义,即同时强调情绪症状缓解及社会、职业功能的基本恢复。根据查阅既往门诊和住院病历以及随访药物调整情况判断临床结局,被定义为临床好转的标准如下^[13,14]:①患者情绪症状稳定,没有躁狂、轻躁狂或抑郁发作;②能够在家庭、工作及其他社交活动中保持正常功能;③在医生指导下使用药物剂量较前减少或停用。不符合上述任何一个标准的患者被认为在该回顾性考察期内未出现明显的临床缓解。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数和百分比 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以中位数及四分位间距表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,对差异有统计学意义的三组以哌罗匹隆单药组为对照进行两两比较,并采用 Bonferroni 法进行多重校正;采用分层二元 Logistic 回归分析一般临床资料和用药方案对临床结局的影响;部分图形由 R 软件(RStudio, ggstatsplot 包)绘制。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者一般资料比较 各组间除总病程差异无统计学意义外($H = 9.95, P > 0.05$),年龄、精神科住院史及其他精神病药物使用方面差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 各组患者一般资料比较

项目		单用	联用哌罗匹隆	联用	单用	单用	统计量	P
		哌罗匹隆组 ($n = 30$)	及丙戊酸盐组 ($n = 30$)	哌罗匹隆及 锂盐组 ($n = 30$)	丙戊酸盐组 ($n = 30$)	锂盐组 ($n = 30$)		
性别 [$n(\%)$]	男	6 (20)	6 (20)	6 (20)	6 (20)	6 (20)	-	-
	女	24 (80)	24 (80)	24 (80)	24 (80)	24 (80)		
年龄 (岁)		18.05 (7.78)	28.60 (38.23)	17.60 (7.15)	26.50 (28.10)	23.05 (17.33)	$H = 30.55$	< 0.01
总病程 (月)		29.00 (59.25)	47.50 (57.00)	29.00 (45.75)	43.50 (28.50)	32.00 (37.50)	$H = 9.95$	> 0.05
精神科住院史 [$n(\%)$]		9 (30)	11 (37)	23 (77)	6 (20)	8 (27)	$\chi^2 = 42.22$	< 0.01
使用其他抗精神病药物 [$n(\%)$]		13 (43.3)	23 (77)	22 (73.3)	5 (16.7)	5 (16.7)	$\chi^2 = 41.32$	< 0.01

2.2 单用哌罗匹隆、单用丙戊酸盐及单用锂盐组间比较 将单用哌罗匹隆组与单用丙戊酸盐及单用锂盐患者组的临床结局进行组间比较,三组间总体比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.335, P = 0.042$)。进一步进行两两比较,并采用 Bonferroni 法进行多重校正(校正后显著性水平 $\alpha = 0.0167$),各组间差异

均未达到统计学意义(均 $P > 0.0167$)。见表 2。

2.3 单用哌罗匹隆、联用丙戊酸盐及联用锂盐组间比较 将单用哌罗匹隆组与哌罗匹隆联用丙戊酸盐及联用锂盐患者组的临床结局进行三组间比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 4.232, P = 0.120$)。见表 3。

表 2 单药治疗方案患者临床结局比较 [n(%)]

组别	n	好转	无好转	χ^2	P
单用哌罗匹隆组	30	24 (80)	6 (20)	-	-
单用丙戊酸盐组	30	17 (56.7)	13 (43.3)	2.773*	0.096*
单用锂盐组	30	15 (50)	15 (50)	4.689*	0.030*

* 与单用哌罗匹隆组比较,经 χ^2 检验,Bonferroni校正,显著水平 $\alpha=0.0167$

2.4 临床结局的影响因素分析 分层二元逻辑回归发现年龄增加是临床好转的潜在保护因素(OR = 1.026, 95%CI: 1.002~1.051),其余一般人口学变量对临床结局没有显著影响,它们总体解释了7%的变异($R^2=0.073$);在控制了人口学变量的情况下,与单用哌罗匹隆相比,联用丙戊酸盐(OR = 0.200, 95%CI: 0.056~0.717)、单用丙戊酸盐(OR

= 0.196, 95%CI: 0.053~0.685)和单用锂盐(OR = 0.178, 95%CI: 0.053~0.606)显著降低临床好转的可能性,为临床好转的不利预测因素。药物使用情况解释了9.2%的变异($\Delta R^2=0.092$)。见表4。

表 3 联合治疗方案患者临床结局比较 [n(%)]

组别	n	好转	无好转	χ^2	P
单用哌罗匹隆组	30	24 (80)	6 (20)	-	-
哌罗匹隆+ 丙戊酸盐组	30	17 (56.7)	13 (43.3)	2.773*	0.096*
哌罗匹隆+ 锂盐组	30	18 (60)	12 (40)	1.984*	0.159*

* 与单用哌罗匹隆组比较,经 χ^2 检验,Bonferroni校正,显著水平 $\alpha=0.0167$

表 4 影响双相情感障碍患者临床结局的人口学变量影响因素分析

变量	β	标准误	Wald χ^2	P	OR	95% CI	
模型 1: 人口学变量							
年龄 (岁)	0.026	0.012	4.362	0.037	1.026	1.002~1.051	
性别	-0.689	0.433	2.536	0.111	0.502	0.215~1.172	
病程 (月)	-0.003	0.003	0.884	0.347	0.997	0.991~1.003	
精神科住院史	0.281	0.378	0.551	0.458	1.324	0.631~2.777	
使用其他抗精神病药物	-0.084	0.362	0.054	0.815	0.919	0.452~1.868	
模型 2: 人口学变量+药物方案							
年龄 (岁)	0.038	0.014	7.654	0.006	1.038	1.011~1.066	
性别	-0.764	0.456	2.806	0.094	0.466	0.190~1.139	
病程 (月)	-0.002	0.003	0.558	0.455	0.998	0.991~1.004	
精神科住院史	0.273	0.415	0.434	0.510	1.314	0.583~2.962	
使用其他抗精神病药物	-0.207	0.434	0.229	0.632	0.813	0.347~1.901	
使用药物类型(单用 哌罗匹隆 vs 其他方 案)	联用丙戊酸盐 联用锂盐 单用丙戊酸盐 单用锂盐	-1.610 -1.014 -1.629 -1.723	0.652 0.640 0.638 0.624	6.810 2.512 6.522 7.630	0.009 0.113 0.011 0.006	0.200 0.363 0.196 0.178	0.056~0.717 0.104~1.271 0.053~0.685 0.53~0.606

3 讨论

尽管已有研究探讨了不同非典型抗精神病药物在双相情感障碍治疗中的效果,但针对哌罗匹隆的系统性研究仍然缺乏。本研究比较了哌罗匹隆与临床常用的心境稳定剂在双相情感障碍患者中的临床疗效,为临床治疗选择提供了新的证据。通过回顾性分析临床资料,比较了五种不同药物方案:单用丙戊酸盐、单用锂盐、哌罗匹隆联用丙戊酸盐、哌罗匹隆联用锂盐及单用哌罗匹隆的好转率。结果显示,各组间的好转率无显著差异。然而,在控制了性别、年龄和是否使用其他抗精神病药物等一般资料后,我们发现,与单用哌罗匹隆相比,联合使用丙戊酸盐或单独使用丙戊酸盐或锂盐的好转率显著降低。

有随机对照试验发现,与单用丙戊酸镁缓释片

相比,使用哌罗匹隆联合丙戊酸镁治疗双相情感障碍躁狂发作的患者,在第2周时BRMS躁狂量表评分显著降低,而副反应评分无统计学差异^[15]。同样的,在中国青少年中开展的单中心小样本随机对照研究发现,在双相抑郁发作的青少年中,哌罗匹隆结合碳酸锂治疗与单用碳酸锂相比,起效速度更快、临床疗效更好,并且能够部分改善认知功能,副反应没有显著增加^[16]。据此,哌罗匹隆联用情绪稳定剂能够在不增加副反应风险的情况下起到增效作用。然而,这些研究没有将哌罗匹隆单药作为对照组之一,且临床疗效观察时间短。本研究发现与丙戊酸盐、锂盐单药使用相比,使用哌罗匹隆单药治疗的双相情感障碍患者临床好转率更高。作为新的非典型抗精神病药物,哌罗匹隆用于双相情感障碍的证据仍需补充,因此临床医生可能更倾向于

对病情较稳定(如巩固维持期)或对其他一线用药不能耐受的患者使用哌罗匹隆,其选择偏倚可能是重要的混杂因素。此外,从药理特性来看,哌罗匹隆对 α 1-肾上腺素能受体及组胺受体 H1 呈低亲和力,使其带来的副反应更加温和^[1,17,18],改善患者的依从性。这也可能是单用哌罗匹隆显示出较好的临床疗效的原因之一。尽管存在不可避免的混杂因素,本研究结果仍然支持了哌罗匹隆在双相情感障碍患者中存在可靠疗效,并且可能有优于丙戊酸盐和锂盐的表现。

本研究存在以下不足之处:①本研究的样本量相对有限,且仅限于在华西医院心理卫生中心就诊的患者,这可能影响结果的泛化性。未来的研究需要在更广泛的地区和更大的样本上进行,以提高结果的代表性和可推广性。②由于本研究为回顾性设计,可能存在数据收集不全或偏倚的问题,如医生的选择偏倚、治疗依从性、患者生活方式变化及其他未记录的干预措施等因素可能未能充分考虑,这些都可能影响研究结果的准确性。③尽管尝试比较不同的治疗方案,但由于实际临床中治疗的个体化高度,各种治疗方案的实施可能存在差异,这些差异可能会影响到临床效果的评估。④作为一项非随机对照研究,本研究无法完全排除选择偏倚和混杂变量的影响,这可能会对结果的解释造成一定的限制。

综上,本研究结果为哌罗匹隆在双相情感障碍治疗中的应用提供了初步的临床证据。此外,不同的治疗方案对于双相情感障碍患者的临床好转有不同的影响,这强调了根据患者个体情况选择合适治疗方案的重要性。本研究为未来更大规模、前瞻性、随机对照研究提供了基础。未来应进一步探索哌罗匹隆在不同双相情感障碍亚型、不同疾病阶段(急性发作期、维持治疗期)以及与其他治疗方法联合应用时的疗效和安全性。

【参考文献】

- [1] Onrust SV, McClellan K. Perospirone[J]. *CNS drugs*, 2001, 15(4): 329-337,338.
- [2] Ding J, Yang L, Meng Z, et al. Therapeutic drug monitoring of perospirone; The lowest effective plasma concentration in patients with schizophrenia[J]. *Asian Journal of Psychiatry*, 2023, 90: 103832.
- [3] Zhang Z, Ke F, Wu J, et al. Development of the novel formulations of perospirone for the treatment of schizophrenia[J]. *Drug Delivery and Translational Research*, 2025, 15(6): 2162-2178.
- [4] Kishi T, Iwata N. Efficacy and tolerability of perospirone in schizophrenia; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *CNS drugs*, 2013, 27(9): 731-741.
- [5] Okugawa G, Kato M, Wakeno M, et al. Randomized clinical comparison of perospirone and risperidone in patients with schizophrenia; Kansai Psychiatric Multicenter Study[J]. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2009, 63(3): 322-328.
- [6] Takekita Y, Fabbri C, Kato M, et al. Antagonist and partial agonist at the dopamine D2 receptors in drug-naive and non-drug-naive schizophrenia; a randomized, controlled trial [J]. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2015, 265(7): 579-588.
- [7] Takekita Y, Kato M, Wakeno M, et al. A 12-week randomized, open-label study of perospirone versus aripiprazole in the treatment of Japanese schizophrenia patients[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2013, 40: 110-114.
- [8] Inoue S, Maeda I, Ogawa A, et al. Safety and effectiveness of perospirone in comparison to risperidone for treatment of delirium in patients with advanced cancer; a multicenter prospective observational study in real-world psycho-oncology settings[J]. *Acta Medica Okayama*, 2022, 76(2): 195-202.
- [9] Marzani G, Price Neff A. Bipolar disorders: Evaluation and treatment[J]. *American Family Physician*, 2021, 103(4): 227-239.
- [10] Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, 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 Disorders*, 2018, 20(2): 97-170.
- [11] 汪作为, 马燕桃, 陈俊, 等. 中国双相障碍防治指南: 基于循证的选择[J]. *中华精神科杂志*, 2017, 50(2): 96-100.
- [12] Park JH, Fernando K, Park YH, et al. Global perspectives on bipolar disorder treatment; In-depth comparative analysis of international guidelines for medication selection [J]. *BJPsych open*, 2024, 10(3): e75.
- [13] Solé B, Vieta E. What else is needed for a full functional recovery in bipolar disorder[J]. *Bipolar Disorders*, 2020, 22(4): 411-412.
- [14] Chen M, Fitzgerald HM, Madera JJ, et al. Functional outcome assessment in bipolar disorder: A systematic literature review [J]. *Bipolar Disorders*, 2019, 21(3): 194-214.
- [15] 邱松伟, 邵玉单, 付慧鹏. 哌罗匹隆联合丙戊酸镁缓释片治疗双相情感障碍躁狂发作疗效观察[J]. *临床研究*, 2018, 26(8): 64-65.
- [16] 方雨轩. 哌罗匹隆联合碳酸锂治疗青少年双相障碍抑郁发作的疗效观察[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [17] Inoue S, Maeda I, Ogawa A, et al. Safety and effectiveness of perospirone in comparison to risperidone for treatment of delirium in patients with advanced cancer; a multicenter prospective observational study in real-world psycho-oncology settings[J]. *Acta Medica Okayama*, 2022, 76(2): 195-202.
- [18] Kusumi I, Masui T, Koyama T. Long-term perospirone treatment with a single dose at bedtime in schizophrenia; relevant to intermittent dopamine D2 receptor antagonism[J]. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2008, 32(2): 520-522.

(收稿日期:2025-10-14;修回日期:2025-11-20)

(本文编辑:林 贇)