DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2026.05.008

奥氮平联合丙戊酸钠治疗颅脑外伤后躁狂状态的疗效及对认知功能的影响

王利峰[1]　马丽[2]　孔建国[3]　刘霞[4]

([1]济宁市第二人民医院神经外科,济宁 272000;[2]新疆维吾尔自治区阿克苏地区沙雅县人民医院心理医学科,新疆 842200;[3]新疆维吾尔自治区阿克苏地区沙雅县人民医院神经外科烧伤科,新疆 842200;[4]山东省戴庄医院睡眠医学科,济宁 272051)

摘　要　目的　探讨奥氮平联合丙戊酸钠治疗颅脑外伤(TBI)后躁狂状态的临床疗效及其对认知功能的影响。**方法**　纳入 2023 年 10 月—2025 年 12 月因 TBI 住院并出现躁狂症状的患者 100 例,按治疗方案分为单药组和联合组(各 50 例)。分别于基线期、第 1 周、第 2 周、第 4 周、第 8 周采用贝克-拉范森躁狂量表(BRMS)评估躁狂症状,采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估认知功能,并用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale,TESS)评估基线期不良反应。**结果**　两组基线 BRMS、MoCA 和 TESS 评分比较差异无统计学意义。治疗第 8 周,联合组 BRMS 评分 2.00(0.00,5.00)分,低于单药组 6.50(4.00,9.00)分($P<0.001$);联合组 MoCA 评分 26.50(26.00,28.00)分,高于单药组 26.00(26.00,27.00)分($P=0.012$)。广义估计方程分析显示,BRMS 和 MoCA 评分均存在显著时间×组别交互效应(Wald $\chi^2=20.308$、29.399,$P<0.001$)。**结论**　奥氮平联合丙戊酸钠治疗 TBI 后躁狂状态可更明显降低 BRMS 评分,并促进 MoCA 评分改善,提示联合治疗在缓解躁狂症状及改善认知功能方面具有一定潜在优势。但本研究样本量较小、随访时间较短,且未对治疗期间不良反应进行动态评价,相关结论仍需进一步验证。

关键词　颅脑外伤;躁狂状态;奥氮平;丙戊酸钠;认知功能;药物联合治疗

中图分类号:R749.1;R651.1　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1000-9760(2026)10-430-06

Efficacy of olanzapine combined with sodium valproate in the treatment of manic states after traumatic brain injury and its effect on cognitive function

WANG Lifeng[1], *MA Li*[2], *KONG Jianguo*[3], *LIU Xia*[4]

([1]*Department of Neurosurgery, Jining Second People's Hospital, Jining* 272000, *China*; [2]*Department of Psychological Medicine, Shaya County People's Hospital, Aksu Prefecture* 842200, *Xinjiang Uygur Autonomous Region, China*; [3]*Department of Neurosurgery and Burns, Shaya County People's Hospital, Aksu Prefecture* 842200, *Xinjiang Uygur Autonomous Region, China*; [4]*Department of Sleep Medicine, Shandong Daizhuang Hospital, Jining* 272051, *China*)

Abstract: Objective　To investigate the clinical efficacy of olanzapine combined with sodium valproate in the treatment of manic episodes after traumatic brain injury (TBI) and its effects on cognitive function. **Methods**　A total of 100 hospitalized patients who developed manic symptoms after TBI between October 2023 and December 2025 were included. According to the treatment regimen, they were divided into a monotherapy group and a combination group, with 50 patients in each group. Manic symptoms were assessed using the Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale (BRMS), and cognitive function was evaluated using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) at baseline and at weeks 1, 2, 4, and 8. Adverse effects was assessed at baseline using the Treatment Emergent Symptom Scale (TESS). **Results**　There were no statistically significant differences in baseline BRMS, MoCA or TESS scores between the two groups. At week 8, the BRMS score in the combination group was lower than that in the monotherapy group [2.00(0.00,5.00) *vs* 6.50(4.00,

[基金项目]济宁市重点研发计划项目(2023YXNS141)

9.00), $P<0.001$], while the MoCA score was higher in the combination group than in the monotherapy group [26.50 (26.00, 28.00) *vs* 26.00 (26.00, 27.00), $P=0.012$]. Generalized estimating equation analysis showed significant time-by-group interaction effects for both BRMS and MoCA scores (Wald $\chi^2=20.308$ and 29.399, respectively; both $P<0.001$). **Conclusion** Olanzapine combined with sodium valproate was associated with greater improvements in BRMS and MoCA scores compared with olanzapine monotherapy in patients with post-TBI mania. However, these findings should be interpreted cautiously because of the small sample size, short follow-up, and lack of dynamic safety assessment.

Keywords: Traumatic brain injury; Manic state; Olanzapine; Sodium valproate; Cognition; Combination drug therapy

颅脑外伤(traumatic brain injury, TBI)是一种常见的神经外科疾病,通常由外部机械力引起的脑部结构及功能损伤,并产生一系列急性或慢性临床表现。该疾病不仅会导致患者的生理功能障碍,还可能产生持续的精神、心理及行为问题,严重影响患者的生活质量和社会功能,同时也给家庭和社会带来巨大负担[1]。TBI 可导致患者长期出现情绪障碍,其中躁狂状态是较为突出的并发症之一。主要包括情绪高涨、言语增多、冲动攻击行为等,不仅会增加患者自伤、伤人及治疗依从性下降的风险,还会干扰正常的康复训练,延缓神经功能恢复进程。与此同时,TBI 患者还常伴有不同程度的认知功能损伤,主要表现为注意力、记忆力、执行功能及信息加工速度下降等。躁狂症状与认知功能损害相互叠加,可进一步加重患者的功能损害,增加治疗与康复的难度。因此,在有效控制躁狂症状的同时,减轻对认知功能与日常功能的影响,是 TBI 后躁狂症状治疗的重点关注的问题。

目前临床上对躁狂状态的常用方案主要包括药物治疗与行为治疗,其中抗精神病药物治疗是治疗躁狂的首选治疗方案,尤其是非典型抗精神病药物,在改善躁狂症状方面显示出良好的效果[2]。然而,单一使用抗精神病药物治疗躁狂时,部分患者可能存在症状控制不充分、疗效不稳定等问题,而且嗜睡、体重增加、锥体外系反应等副作用,会对患者的日常生活和康复训练产生负面影响,从而影响治疗的依从性和效果[3]。因此,探索兼顾躁狂症状控制、认知功能改善和治疗耐受性的联合用药方案,具有重要的临床意义。

奥氮平作为常用的非典型抗精神病药物,在临床上广泛用于治疗多种精神疾病,可通过拮抗多巴胺与 5-羟色胺受体改善躁狂相关的兴奋、冲动、易激惹和攻击行为[4]。另一方面,丙戊酸钠作为经典的情绪稳定剂,可通过增强 γ-氨基丁酸能神经传递、调节神经元兴奋性等途径,在稳定情绪、控制兴奋冲动及减少行为紊乱中发挥作用。奥氮平与丙戊酸钠的作用机制不同,奥氮平可较快控制精神运动性兴奋和行为紊乱,丙戊酸钠则有助于稳定情绪波动并降低神经元兴奋性。因此,两药联合应用可能形成机制互补,增强对躁狂症状的控制作用[5]。

然而,目前关于奥氮平与丙戊酸钠联合治疗 TBI 后躁狂状态的研究较为有限,相关文献报道尚不多。既往研究多集中于双相障碍(bipolar disorder, BD)或其他精神疾病,对 TBI 患者这一特殊人群的治疗效果、安全性及认知功能变化关注不足。联合治疗能否在改善躁狂症状的同时促进认知功能恢复,尚缺乏充分的临床证据。基于此,本研究旨在比较奥氮平联合丙戊酸钠治疗 TBI 后躁狂状态的临床疗效,并评估其对患者认知功能的影响。通过比较两组躁狂症状及认知功能的变化,评价联合治疗的短期临床效果,为 TBI 后躁狂状态的合理用药提供参考。

1　对象与方法

1.1　研究对象

选择本院在 2023 年 10 月—2025 年 12 月因 TBI 入院治疗的患者 100 例,其中女性 44 例,男性 56 例,年龄 18~78(39.4±12.7)岁。纳入标准:1)符合 TBI 诊断标准,影像学或临床病史明确;2)TBI 后出现躁狂或轻躁狂状态,符合 ICD-10 相关诊断标准;3)入组时躁狂总分≥6 分或临床评定为中度及以上;4)生命体征稳定,可配合完成量表评估与随访;5)患者年龄≥18 岁;6)患者本人或法定代理人签署知情同意书。排除标准:1)既往明确诊断 BD、精神分裂症谱系障碍等主要精神障碍,或既往有反复躁狂发作史;2)合并严重意识障碍或严重认知/沟通障碍,无法完成量表评估;3)合并严重躯体疾病者;4)哺乳期或妊娠期女性;5)合并物质滥用所致精神症状者;6)研究期间预计无法

按时随访或依从性差者。根据治疗方案分为单药组和联合组(均 $n=50$)。研究经本医院医学伦理委员会审核通过(EC-2023-K004)。

1.2　方法

1.2.1　干预方案　本研究为前瞻性研究,分组依据为临床实际用药方案,非随机分组。两组均接受 TBI 常规治疗及神经外科基础治疗。单药组在常规治疗基础上给予奥氮平 5~10 mg/日治疗。联合组在此基础上,起始期加用丙戊酸钠 250 mg,一天 3 次,后逐渐调整到 750~2 500 mg/日。治疗期间除研究药物外,不合并其他抗精神病药、情绪稳定剂、抗抑郁药及苯二氮䓬类药物。若合并神经外科常规治疗(如脱水、营养神经、抗感染等),两组处理原则一致。

1.2.2　随访与失访　分别于基线期、第 1 周、第 2 周、第 4 周和第 8 周对 TBI 患者的躁狂症状和认知功能进行随访评估。共纳入 120 例,其中 4 例失访,另有 16 例因资料不全排除(单药组 6 例、联合组 10 例),最终纳入 100 例进行分析。

1.2.3　评估工具　1)贝克-拉范森躁狂量表(Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale, BRMS)。评估患者躁狂状态,该量表总分为 44 分,评分越高提示躁狂症状越严重。本量表 Cronbach′s α 为 0.92。2)蒙特利尔认知评估量表(MoCA)。评估患者认知功能,该量表总分为 30 分,评分越高提示认知功能越好[7]。本量表 Cronbach′s α 为 0.82。3)格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Scale, GCS)。评价患者意识状态,总分 15 分,评分越高表示意识状态越好[8]。4)简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)。评估患者基线认知功能,评分越高表示认知功能越好[9]。5)药物副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)。评估患者药物相关不良反应情况,评分越高提示不良反应越明显[10]。

1.2.4　TBI 严重程度判定　TBI 严重程度依据病历诊断、头颅影像学及临床处理情况综合判定:轻型为颅内损伤局限、无明显占位效应,以保守治疗为主;中型为存在脑挫裂伤或颅内出血,可伴一定占位效应或局灶性神经功能异常;重型为广泛脑挫裂伤、明显颅内血肿或占位效应,需手术治疗或重症监护。GCS、TESS、MMSE、BRMS 和 MoCA 评分并非入院当天统一完成,而是在患者入院后意识状态清楚、生命体征稳定且能够配合量表评估时进行。其中,GCS、TESS 和 MMSE 仅在基线期评定,BRMS 和 MoCA 分别于基线期、第 1 周、第 2 周、第 4 周和第 8 周进行动态评估。

1.3　统计学分析方法

采用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。连续变量先进行正态性检验,符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布者以中位数(四分位数)表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以例(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。BRMS 和 MoCA 为多时间点重复测量资料,鉴于量表评分在部分时间点不符合正态分布,描述性结果采用中位数(四分位数)表示。采用广义估计方程分析其随时间的变化,以患者编号作为重复测量主体,将时间、组别及时间×组别交互项纳入模型,采用自回归 AR(1)型工作相关矩阵,以基线期和单药组为参照类别,检验时间效应、组别效应及时间×组别交互效应,并报告 β 值、95% CI、Wald χ^2 值、自由度及 P 值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,检验均为双侧检验[11-12]。

2　结果

2.1　一般资料

两组患者入组时一般资料具有可比性,联合组与单药组在年龄、性别的差异无统计学意义($P=0.210$, $P>0.999$)。同时,在 TBI 的类型、程度、部位以及发生躁狂的时间均无统计学差异($P=0.529$, $P=0.245$, $P=0.938$, $P=0.236$)。基线期 GCS、MMSE 评分和入院八周后的 TESS 评分差异均无统计学意义($P=0.121$, $P=0.926$, $P=0.611$)。

2.2　躁狂总分

采用 Mann-Whitney U 检验比较两组基线期 BRMS 评分,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后第 1、2、4、8 周,两组 BRMS 评分差异均有统计学意义($P<0.05$)。采用广义估计方程进一步分析 BRMS 评分随时间变化趋势。结果显示,BRMS 评分存在显著时间效应(Wald $\chi^2=835.532$, $P<0.001$)、组别效应(Wald $\chi^2=7.331$, $P=0.007$)及时间×组别交互效应(Wald $\chi^2=20.308$, $P<0.001$),提示两组 BRMS 评分均随治疗时间下降,且联合组下降趋势更明显。见表 2,3。

2.3　认知功能

采用 Mann-Whitney U 检验比较两组基线期

MoCA 评分，差异无统计学意义（$P=0.298$）。治疗后第 1、2、4、8 周，两组 BRMS 评分差异均有统计学意义（$P<0.05$）。采用广义估计方程进一步分析 MoCA 评分随时间变化趋势。结果显示，MoCA 评分存在显著时间效应（Wald $\chi^2=2466.275$，$P<0.001$）、组别效应（Wald $\chi^2=27.821$，$P<0.001$）及时间×组别交互效应（Wald $\chi^2=29.399$，$P<0.001$），提示两组 MoCA 评分均随治疗时间升高，且联合组升高趋势更明显。见表 2、4。

表 1　两组一般资料比较

特征	联合组（$n=50$）	单药组（$n=50$）	$t/z/\chi^2$ 值	P 值
年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	41.04±13.79	37.84±11.49	1.261	0.210
性别[男，例（%）]	28（56）	28（56）	<0.001	>0.999
类型[n（%）]			2.215	0.529
硬膜外血肿	2（4.0）	5（10.0）		
蛛网膜下腔出血	16（32.0）	19（38.0）		
硬膜下血肿	20（40.0）	17（34.0）		
脑挫裂伤	12（24.0）	9（18.0）		
程度[n（%）]			2.812	0.245
轻度	21（42.0）	17（34.0）		
中度	19（38.0）	27（54.0）		
重度	10（20.0）	6（12.0）		
部位[n（%）]			0.408	0.938
额叶	9（18.0）	11（22.0）		
颞叶	11（22.05）	12（24.0）		
额颞叶	17（34.0）	15（30.0）		
其他	13（26.0）	12（24.0）		
时间[min，$M(P_{25},P_{75})$]	2.00（2.00，3.00）	2.00（2.00，3.00）	−1.186	0.236
MMSE	21.00（19.00，24.00）	21.00（18.00，24.00）	−0.093	0.926
GCS	13.00（12.00，15.00）	13.00（13.00，15.00）	−1.552	0.121
TESS	2.00（1.00，3.00）	2.00（1.00，3.00）	−0.509	0.611

注：TBI 为颅脑外伤，MMSE 为简易精神状态检查量表，GCS 为格拉斯哥昏迷量表，TESS 为药物副反应量表。

表 2　患者 BRMS 评分和 MoCA 评分的描述统计

	BRMS 评分[分，$M(P_{25},P_{75})$]		MoCA[分，$M(P_{25},P_{75})$]	
	联合组	单药组	联合组	单药组
基线期	25.50（19.00，31.00）	26.50（20.00，32.00）	16.00（16.00，18.00）	16.00（15.00，18.00）
第一周	16.00（11.00，21.00）	20.00（15.00，25.00）	20.00（18.00，23.00）	19.00（17.00，20.00）
第二周	13.00（7.00，15.00）	15.00（11.00，20.00）	24.50（22.00，26.00）	21.50（21.00，23.00）
第四周	7.00（3.00，10.00）	11.00（8.00，13.00）	26.00（25.00，28.00）	24.50（23.00，26.00）
第八周	2.00（0.00，5.00）	6.50（4.00，9.00）	26.50（26.00，28.00）	26.00（26.00，27.00）

注：BRMS 为贝克-拉范森躁狂量表，MoCA 为蒙特利尔认知评估量表。

表 3　两组患者 BRMS 评分的广义估计方程分析

效应	β（95%CI）	Wald χ^2	df	P 值
组间效应		7.331	1	0.007
时间效应		835.532	4	<0.001
交互效应		20.308	4	<0.001
联合组与单药组（基线期）	−0.340（−3.506～2.826）	0.044	1	0.833
第 1 周与基线期比较	−5.580（−6.553～−4.607）	126.328	1	<0.001
第 2 周与基线期比较	−10.520（−11.759～−9.281）	277.097	1	<0.001
第 4 周与基线期比价	−15.360（−16.950～−13.770）	358.442	1	<0.001
第 8 周与基线期比较	−20.000（−21.743～−18.257）	505.561	1	<0.001
联合组×第 1 周	−3.803（−5.578～−2.029）	17.646	1	<0.001
联合组×第 2 周	−4.080（−6.181～−1.979）	14.488	1	<0.001
联合组×第 4 周	−3.920（−6.345～−1.495）	10.042	1	0.002
联合组×第 8 周	−2.309（−5.617～1.000）	1.870	1	0.171

表 4　两组患者 MoCA 评分的广义估计方程分析

效应	β（95%CI）	Wald χ^2	df	P 值
组间效应		27.821	1	<0.001
时间效应		2466.275	4	<0.001
交互效应		29.399	4	<0.001
联合组与单药组（基线期）	0.340（−0.451～1.131）	0.710	1	0.400
第 1 周与基线期比较	2.580（1.970～3.190）	68.713	1	<0.001
第 2 周与基线期比较	5.360（4.756～5.964）	302.391	1	<0.001
第 4 周与基线期比价	8.240（7.607～8.873）	650.061	1	<0.001
第 8 周与基线期比较	10.200（9.566～10.834）	992.748	1	<0.001
联合组×第 1 周	1.200（0.149～2.251）	5.009	1	0.025
联合组×第 2 周	2.180（1.112～3.248）	16.013	1	<0.001
联合组×第 4 周	1.400（0.386～2.414）	7.328	1	0.007
联合组×第 8 周	0.240（−0.666～1.146）	0.270	1	0.604

3　讨论

TBI 后躁狂状态是颅脑损伤后较为复杂的神经精神并发症，其发生可能与脑组织损伤、神经递质失衡、前额叶-边缘系统功能紊乱及继发性神经炎症反应等机制有关。TBI 还可引起多巴胺、5-羟色胺、γ-氨基丁酸及谷氨酸等神经递质系统失衡，进而影响情绪调节、冲动控制及行为抑制功能[2,13]。额叶和颞叶参与情绪调节、执行功能及社会行为控制，当损伤累及额叶、颞叶或额颞叶相关环路时，患者更易出现情绪高涨、易激惹、睡眠减少、冲动、攻击及行为失控等表现[14]。与原发性 BD 不同，TBI 继发躁狂通常与明确的脑损伤事件存在时间关联，并同时伴有意识状态变化、认知损害或神经功能缺损。因此，原发性 BD 的用药经验不能直接外推至 TBI 患者，治疗时除控制躁狂症状

外，还需兼顾损伤严重程度、意识与认知状态以及神经康复需求。

本研究结果显示，两组患者在年龄、性别、基线 BRMS 评分、损伤类型、损伤严重程度、损伤部位及 TBI 后躁狂出现时间等方面比较差异均无统计学意义，提示两组治疗前一般资料及主要临床特征具有可比性。两组 BRMS 评分均随治疗时间延长而下降，提示奥氮平单药和奥氮平联合丙戊酸钠均与 TBI 后躁狂症状减轻相关。治疗第 8 周，联合组 BRMS 评分为 2.00(0.00,5.00)分，低于单药组的 6.50(4.00,9.00)分；广义估计方程分析显示，BRMS 评分存在时间效应、组别效应以及时间与组别交互效应，表明联合组在 8 周观察期内呈现出更明显的评分下降趋势。该结果提示联合方案可能有助于部分患者获得更充分的症状控制，但不能据此认定其必然优于单药治疗。上述差异可能与两种药物的作用机制互补有关。奥氮平通过调节多巴胺和 5-羟色胺系统，可减轻兴奋、冲动及攻击行为。丙戊酸钠则通过增强 γ-氨基丁酸的神经传递、降低神经元异常兴奋性，发挥稳定情绪的作用[15]。对于额叶或额颞叶损伤后出现的行为脱抑制，联合用药可能分别作用于急性兴奋和持续性情绪波动，形成药理学互补。由于本研究未检测神经递质、神经炎症及脑网络功能，相关机制仍属于推测，尚需进一步研究验证。此外，TBI 患者常伴注意力、记忆力及执行功能损害，其发生可能与脑组织直接损伤、弥漫性轴索损伤、神经炎症及神经网络重塑异常有关。躁狂状态所致的睡眠减少、注意分散、冲动行为及配合度下降，也可能影响患者的认知表现及量表测评结果。MoCA 量表从注意、执行、记忆、语言和视空间能力等多个维度评估认知功能，适用于观察 TBI 患者认知状态的变化趋势[14]。本研究中，两组 MoCA 评分均随治疗时间延长而升高，且联合组改善幅度较单药组更明显，提示联合治疗可能与较好的短期认知结局相关。这一变化可能来自躁狂症状缓解后的间接获益。随着情绪和行为症状减轻，患者的注意力、配合度及康复参与度可能提高，从而改善认知测评表现。丙戊酸钠对神经元异常兴奋性的调节，理论上可能有助于维持受损神经网络的稳定，但本研究未进行相关生物学检测，尚不能证实该机制[16]。同时，伤后自然恢复、康复训练、护理干预、睡眠改善、合并用药及重复测评的练习效应等因素也可能影响 MoCA 评分。因此，本研究观察到的认知变化可能是多种因素共同作用的结果，不能完全归因于联合用药。

安全性方面，本研究仅在基线期进行 TESS 评估，两组评分差异无统计学意义，提示治疗前相关症状具有可比性。由于治疗期间未复测 TESS，尚无法据此比较两种方案的不良反应差异。临床应用时仍应关注嗜睡、体重增加、震颤及肝功能异常等反应，并定期监测血常规、肝功能及代谢指标，根据患者耐受性调整剂量[17-18]。用药应遵循低剂量起始、缓慢递增和最小有效剂量维持的原则，并结合 TBI 严重程度、损伤部位及不良反应风险进行个体化选择。轻度 TBI 且躁狂症状较轻者，可优先采用非药物干预或低剂量单药治疗；中度 TBI 或单药疗效不足者，可在评估肝功能、血小板及代谢风险后谨慎加用丙戊酸钠；重度 TBI 或伴明显攻击、自伤风险者，可在严密监护下考虑短期联合治疗。对于额叶损伤并以冲动、攻击和行为脱抑制为主要表现的患者，应同时配合行为干预，避免快速加量和过度镇静。治疗过程中如出现明显嗜睡、震颤、胃肠道反应或肝功能异常等，应根据严重程度及时减量、暂停或停药。丙戊酸钠用药期间应避免饮酒及合并不必要的肝毒性药物，定期监测肝功能，必要时检测血药浓度，以降低不良反应风险。本研究未进行不同 TBI 严重程度及损伤部位的亚组效应分析，其适用性仍需进一步验证。

本研究仍有一定局限性。首先，样本量相对有限，可能影响研究结果的稳定性。其次，随访时间仅为 8 周，尚不能全面反映长期疗效、复发情况及安全性，且 TESS 仅在基线期进行评估，未能动态观察治疗期间的不良反应变化。此外，本研究采用非随机分组，可能存在选择偏倚，且 TBI 患者的损伤部位、严重程度、康复训练及合并用药等因素也可能影响治疗效果。因此，本研究结论的外推仍需谨慎。未来应扩大样本量、延长随访时间，并采用随机对照设计，结合影像学及神经心理学指标进一步验证。

综上，在本研究样本与观察周期内，奥氮平联合丙戊酸钠与更明显的 BRMS 评分下降和 MoCA 评分升高相关，提示该方案可能对部分 TBI 后躁狂患者具有一定临床价值。

4　结论

本结果提示，奥氮平联合丙戊酸钠治疗 TBI 后

躁狂状态较单用奥氮平可更明显降低 BRMS 评分，并促进 MoCA 评分改善。联合治疗可能有助于更快控制躁狂症状、稳定情绪，并为认知功能恢复和后续康复训练创造有利条件。

利益冲突：所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献：

[1] Zhong H, Feng Y, Shen J, et al. Global burden of traumatic brain injury in 204 countries and territories from 1990 to 2021[J]. Am J Prev Med, 2025, 68(4): 754-763. DOI: 10. 1016/j. amepre. 2025. 01. 001.

[2] Li AD, Loi SM, Velakoulis D, et al. Mania following traumatic brain injury: a systematic review[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2023, 35(4): 341-351. DOI: 10. 1176/appi. neuropsych. 20220105.

[3] Rognoni C, Bertolani A, Jommi C. Second-generation antipsychotic drugs for patients with schizophrenia: systematic literature review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular side effects[J]. Clin Drug Investig, 2021, 41(4): 303-319. DOI: 10. 1007/s40261-021-01000-1.

[4] Williamson DR, Frenette AJ, Burry L, et al. Pharmacological interventions for agitation in patients with traumatic brain injury: protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Syst Rev, 2016, 5(1): 193. DOI: 10. 1186/s13643-016-0374-6.

[5] De Crescenzo F, D′Alò GL, Ostinelli EG, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis[J]. Lancet, 2022, 400(10347): 170-184. DOI: 10. 1016/S0140-6736(22)00878-9.

[6] 王维，段登艾，张勇辉，等. 丙戊酸钠针剂与片剂快速改善双相情感障碍躁狂发作的疗效比较[J]. 国际精神病学杂志，2023，50(4)：741-743，759.

[7] 戴朦，王静，程翠.《老年人认知障碍评估中国专家共识(2022)》要点解读[J]. 中国临床保健杂志，2024，27(3)：413-418. DOI：10. 3969/J. issn. 1672-6790. 2024. 03. 030.

[8] Zhang JK, Dinh TU, Teasdale G, et al. The message of the glasgow coma scale: a comprehensive bibliometric analysis and systematic review of clinical Practice guidelines spanning the past 50 years[J]. World Neurosurg, 2024, 185: 393-402. e27. DOI: 10. 1016/j. wneu. 2024. 02. 139.

[9] Salis F, Costaggiu D, Mandas A. Mini-mental state examination: optimal cut-off levels for mild and severe cognitive impairment [J]. Geriatrics (Basel), 2023, 8(1). DOI: 10. 3390/geriatrics8010012.

[10] Zhu N, Pan Z, Yang T, et al. Reliability and validity of the Chinese version of the frequency, intensity, and burden of side effects rating (FIBSER) in patients with major depressive disorder-a cross-cultural adaptation study[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2025, 21: 1993-2000. DOI: 10. 2147/NDT. S531724.

[11] 张文彤. SPSS 统计分析基础教程(第 4 版)[M]. 北京：高等教育出版社，2024：239-251.

[12] Ito T, Sugasawa S. Grouped generalized estimating equations for longitudinal data analysis[J]. Biometrics, 2023, 79(3): 1868-1879. DOI: 10. 1111/biom. 13718.

[13] Li LM, Carson A, Dams-O′Connor K. Psychiatric sequelae of traumatic brain injury-future directions in research[J]. Nat Rev Neurol, 2023, 19(9): 556-571. DOI: 10. 1038/s41582-023-00853-8.

[14] Chan A, Ouyang J, Nguyen K, et al. Traumatic brain injuries: a neuropsychological review[J]. Front Behav Neurosci, 2024, 18: 1326115. DOI: 10. 3389/fnbeh. 2024. 1326115.

[15] 黄菊. 丙戊酸钠联合奥氮平治疗躁狂发作患者的疗效和安全性分析[J]. 航空航天医学杂志，2021，32(4)：449-451. DOI：10. 3969/j. issn. 2095-1434. 2021. 04. 039.

[16] 杜建艳，潘文颖，青格勒，等. 帕利哌酮联合丙戊酸钠治疗脑外伤所致攻击行为的有效性和安全性[J]. 国际精神病学杂志，2019，46(3)：481-482，492.

[17] Fitzgerald I, O′Dwyer S, Brooks M, et al. Worth the weight? Olanzapine prescribing in schizophrenia. a review of weight gain and other cardiometabolic side effects of olanzapine[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 730769. DOI: 10. 3389/fpsyt. 2021. 730769.

[18] Peng Z, Jia Q, Mao J, et al. Effects of combined therapy of olanzapine and samidorphan on safety and metabolic parameters in schizophrenia patients: a meta-analysis[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2023, 19: 2295-2308. DOI: 10. 2147/NDT. S426481.

（收稿日期　2026-03-17）

（本文编辑：甘慧敏）