

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.01.023

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

左 燕¹, 李方捷^{2△}

1. 上海市宝山区精神卫生中心药剂科, 上海 201999; 2. 上海市精神卫生中心药学部, 上海 200030

摘 要:目的 探讨双相情感障碍患者采用碳酸锂联合丙戊酸镁治疗躁狂发作的效果及对血清脑源性神经营养因子(BDNF)、认知功能的影响。方法 采用随机数字表法将上海市宝山区精神卫生中心 2021 年 4 月至 2023 年 4 月诊治的 120 例双相情感障碍躁狂发作患者分为对照组和观察组, 各 60 例。对照组患者使用碳酸锂治疗, 观察组在对照组基础上加用丙戊酸镁治疗。比较两组患者的疗效、治疗前后的血清 BDNF 水平、认知功能强弱及倍克-拉范森躁狂量表(BRMS)评分; 观察两组不良反应发生情况。结果 观察组的治疗总有效率为 93.33%, 明显高于对照组的 70.00% ($\chi^2=5.454, P=0.020$)。治疗后两组 BDNF 水平升高, 观察组 BDNF 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗 4 周后, 两组患者的 BRMS 评分均低于治疗前, 观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 两组患者的威斯康星片分类测验(WCST)评分、言语记忆测验(HVLT-R)评分、持续操作测验评分(CPT)均高于治疗前, 观察组显著高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。两组总不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.294, P=0.706$)。结论 碳酸锂联合丙戊酸镁治疗双相情感障碍的疗效较佳, 不仅能有效改善躁狂症状, 而且能提高血清 BDNF 水平和认知功能评分。

关键词: 双相情感障碍; 躁狂发作; 丙戊酸镁; 碳酸锂; 脑源性神经营养因子; 认知功能

中图分类号: R749.4

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)01-0099-04

Efficacy of lithium carbonate combined with magnesium valproate in treating bipolar disorder manic episode and its effect on serum BDNF and cognitive function

ZUO Yan¹, LI Fangjie^{2△}

1. Department of Pharmacy, Baoshan District Mental Health Center, Shanghai 201999, China;

2. Department of Pharmacy, Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030, China

Abstract: Objective To explore the efficacy of lithium carbonate combined with magnesium valproate in the treatment of bipolar disorder manic episode and its effect on serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and cognitive function. **Methods** A total of 120 patients with bipolar disorder manic episode diagnosed in Baoshan District Mental Health Center from April 2021 to April 2023 were divided into the control group and observation group by the random number table method, 60 cases in each group. The control group was treated with lithium carbonate, and the observation group was added with magnesium valproate on the basis of control group. The treatment efficacy, serum BDNF level, strongness and weakness of cognitive function and the Pikelafansen Mania Scale (BRMS) score before and after treatment were compared between the two groups. The adverse reactions occurrence was observed in the two groups. **Results** The total effective rate in the observation group was 93.33%, which was higher than 70.00% in the control group ($\chi^2=5.454, P=0.020$). After treatment, the BDNF level of the two groups increased, and the BDNF level of the observation group was higher than that of the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After the 4 weeks treatment, BRMS scores in the two groups were lower than those before treatment, the observation group was significantly lower than the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The scores of Wisconsin Tablet Classification Test (WC-ST), verbal memory test (VLT-R) and continuous operation test (CPT) after treatment in the two groups were higher than those before treatment, moreover the observation group was significantly higher than the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The total occurrence rates of adverse reactions had no statistical difference between the two groups ($\chi^2=1.294, P=0.706$). **Conclusion** Lithium carbonate combined with magnesium valproate has good effect in treating bipolar disorder, not only effectively improves the manic symptoms, but also

increases serum BDNF level and cognitive function scores.

Key words: bipolar disorder; manic episode; magnesium valproate; lithium carbonate; brain-derived neurotrophic factor; cognitive function

双相情感障碍是一种常见的致残性精神疾病,如果治疗不当可导致患者出现躁狂发作或双相抑郁症,并交替发作,病程较长,严重影响患者身心健康,损害社会功能与生命质量^[1]。目前在临床中,双相情感障碍患者处于躁狂发作时主要采用药物治疗,而碳酸锂是一种应用频率较高、使用广泛的药物,它能够有效地减轻患者的躁狂症状^[2-3]。但该药物治疗无明显镇静作用,对缓解患者躁狂发作效果不够理想,使得部分患者的治疗无法达到预期效果^[4]。为了确保双相情感障碍的治疗效果,临床医师开始尝试采用联合用药的方式进行治疗且效果较显著。丙戊酸镁缓释片为心境稳定剂,具有典型抗癫痫、抗躁狂的治疗效果。同时,丙戊酸镁对人体中枢神经有明显的抑制效果,通过抑制神经细胞,减少神经元放电和神经冲动的突触传递,从而有效降低神经传导和肌肉的兴奋性,有助于抑制双相情感障碍患者抑郁发作或出现躁狂、攻击行为等^[5]。基于此,本文从血清脑源性神经营养因子(BDNF)表达、认知功能及疗效等方面探究丙戊酸镁缓释片联合碳酸锂治疗双相情感障碍躁狂发作的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按随机数字表法将上海市宝山区精神卫生中心 2021 年 4 月至 2023 年 4 月诊治的 120 例双相情感障碍躁狂发作患者分为对照组和观察组,各 60 例。对照组:男 30 例,女 30 例;年龄 21~58 岁,平均(32.14±7.72)岁;双相情感障碍病程 5 个月至 4 年,平均(2.15±0.76)年。观察组:男 33 例,女 27 例;年龄 21~57 岁,平均(32.36±8.12)岁;双相情感障碍病程 5 个月至 5 年,平均(2.20±0.68)年。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经患者及家属同意,医院伦理委员会已审批通过(审批号:LW-2022-LW-02)。

纳入标准:与双相情感障碍的相关诊断标准^[6]相一致;急性发作;可进行认知功能测试;临床资料完整。排除标准:患有其他心理障碍疾病者;严重自杀倾向者;白细胞减少与严重肝脏疾病者;有酗酒、吸毒史者;严重心脏疾病患者;治疗依从性差者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组患者服用碳酸锂片(湖南省湘中制药有限公司,国药准字 H43020759)治疗,初始口服按体质量 20~25 mg/kg 计算,600~2 000 mg/d,连用 1 周后调整为 500~1 000 mg/d,分两次服用。观察组患者在碳酸锂片基础上服用丙戊酸镁缓释片(湖南省湘中制药有限公司,国药准字 H20030537)治疗,初始口服按 275 mg/d,连用 1 周后

调整为 1 000~1 600 mg/d,分两次服用。两组均疗程 4 周。

1.2.2 检测方法 血清 BDNF 检测:采集患者治疗前后 5 mL 的静脉血,经过 3 000 r/min 离心 10 min 后取上清液。采用酶联免疫吸附试验测定 BDNF 水平。

1.3 临床疗效判断 治疗效果采用倍克-拉范森躁狂量表(BRMS)^[10]进行评估,11 项因子评分都采用 5 级评分,分数越高表明躁狂越严重。显效:减分率 $\geq 90\%$,患者无躁狂症状;显效:75% $\leq$ 减分率 $<90\%$,患者躁狂症状明显改善;有效:50% $\leq$ 减分率 $<75\%$,患者躁狂症状减轻;无效:减分率 $<50\%$,患者躁狂症状无缓解或反而更严重。总有效=显效+有效。减分率=(治疗后得分-治疗前得分)/治疗前得分 $\times 100\%$ 。

1.4 观察指标 (1)认知功能:采用威斯康星片分类测验(WCST)^[7]在治疗前后对患者的执行能力进行评分;采用言语记忆测验(HVLT-R)^[8]对言语记忆学习能力进行评估;采用持续操作测验(CPT)^[9]对持续注意力进行评估。分数越高代表能力越强。(2)比较两组治疗前后血清 BDNF 水平。(3)比较两组疗效。(4)不良反应:记录嗜睡、恶心呕吐、腹泻等不良反应发生情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组 BRMS 评分比较 治疗后两组 BRMS 评分降低,且观察组 BRMS 评分低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后 BRMS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
对照组	60	35.58±8.75	16.52±4.03 ^a
观察组	60	34.66±8.53	8.26±2.59 ^a
<i>t</i>		0.408	9.277
<i>P</i>		0.685	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 两组临床疗效比较 观察组总有效率(93.33%)优于对照组(70.00%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 治疗前后两组 WCST、HVLT-R、CPT 评分比较 治疗后两组 WCST、HVLT-R、CPT 评分均高于

治疗前,且观察组上述评分高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组血清 BDNF 水平比较 治疗后两组 BDNF 水平均升高,观察组 BDNF 水平高于对照组($P<0.05$)。见表 4。

2.5 两组总不良反应发生率比较 对照组与观察组总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P<$

0.05)。见表 5。

表 2 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
对照组	60	18(30.00)	24(40.00)	18(30.00)	42(70.00)
观察组	60	24(40.00)	32(53.33)	4(6.67)	56(93.33)
χ^2					5.455
<i>P</i>					0.020

表 3 两组治疗前后 WCST、HVLt-R、CPT 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	WCST 评分		HVLt-R 评分		CPT 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	47.06±5.68	50.76±5.12 ^a	25.88±3.64	26.28±4.16 ^a	2.41±0.81	2.97±0.81 ^a
观察组	60	47.03±5.67	54.66±5.96 ^a	25.82±3.32	30.55±5.39 ^a	2.48±0.76	4.41±0.88 ^a
<i>t</i>		0.020	−3.845	0.067	−3.435	−0.345	−6.594
<i>P</i>		0.984	<0.001	0.947	<0.001	0.731	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 4 两组血清 BDNF 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
对照组	60	13.25±2.56	20.15±2.73 ^a
观察组	60	13.76±2.69	35.74±3.58 ^a
<i>t</i>		0.752	18.967
<i>P</i>		0.455	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 5 两组总不良反应发生率比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	嗜睡	丙氨酸氨基 转移酶升高	皮疹	总不良反应
对照组	60	2(3.33)	2(3.33)	1(1.67)	5(8.33)
观察组	60	3(5.00)	4(6.67)	2(3.33)	9(15.00)
χ^2					1.294
<i>P</i>					0.255

3 讨 论

近年来,随着社会的发展及人们的工作和生活压力加大,越来越多的人开始出现不同程度的精神心理疾病。其中,最常见的就是双相情感障碍。这类患者在外界刺激、气候变化和睡眠不足等情况下容易躁狂发作。躁狂发作患者的常见表现有思维混乱、情绪高涨、睡眠紊乱,甚至出现自杀倾向。这种疾病对患者的正常生活造成了很大的影响,不利于患者的身心健康。临床医师认为该病与遗传因素、多巴胺功能亢进、5-羟色胺水平下降、生物节律紊乱等多种因素关系密切^[10-11],临床上对此病的治疗以药物为主。

碳酸锂是一种稳定心境的药物,它能有效抑制与脑神经相关的去甲肾上腺素的释放,促进机体分泌 5-羟色胺,在稳定患者情绪的同时,还能控制其躁狂症状,减少患者的攻击行为。缺点是碳酸锂镇静性不足,单一控制效果较差。有关研究结果显示,碳酸锂

联合丙戊酸镁用药的效果比单一用药更优^[12]。本研究发现,在治疗后,观察组患者总有效率(93.33%)较对照组患者(70.00%)显著提高,观察组 WCST、HVLt-R、CPT 评分较对照组更高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。分析其原因,丙戊酸镁可以有效改善患者的躁狂情绪,抑制攻击冲动,其作用机制是竞争性抑制 γ -氨基丁酸转移酶(GAT),使其代谢减少从而增强 γ -氨基丁酸(GABA)的神经传递^[13]。GABA 是中枢神经中典型的抑制性神经递质,具有镇静神经、抗焦躁、改善认知的作用,可通过中间神经元调控多巴胺及其他神经递质的传递^[14]。双相情感障碍患者的认知功能下降,特别是在执行能力、言语记忆学习能力、持续注意力方面。本研究采用 WCST、HVLt-R、CPT 来评估两组患者治疗后认知功能的水平,发现观察组 WCST、HVLt-R、CPT 评分较对照组更高($P<0.05$)。分析其原因,加用丙戊酸镁治疗后,丙戊酸镁与 GAT 结合,竞争性抑制 GAT 对谷氨酸的脱羧作用,使脑内 GABA 含量增加,并通过抑制 5-羟色胺和多巴胺受体的功能,增加 5-羟色胺和多巴胺的传递,从而增强其作用,降低神经兴奋性、平抑焦虑,达到更好地改善情绪、认知能力、抗躁狂、抗癫痫的目的^[15]。这提示两组药品联合应用可提高疗效。且观察组与对照组不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表明碳酸锂联合丙戊酸镁用药效果优良,有一定安全性,患者及家属容易接受。

BDNF 是在猪脑中发现的一种具有神经营养作用的蛋白质,属于生长因子神经营养素家族中的一员,是在脑内合成的一种蛋白质,主要分布于中枢神经系统内,可以帮助现存神经元的存活,促进新生神经元和突触的生长和分化及损伤后的再修复,尤其是可以保护认知功能相关的前额叶、海马等部位^[16]。大部分研究认为神经内分泌失调、神经细胞因子异常造

成神经和精神系统紊乱,进而引发双相情感障碍,因此双相情感障碍患者常有 BDNF 异常的表现^[17-18]。本研究发现,观察组治疗后 BDNF 水平高于对照组,说明碳酸锂和丙戊酸镁联合治疗可有效提升患者血清 BDNF 水平。分析其原因,碳酸锂和丙戊酸钠联合应用能够有效地保护神经细胞,并抑制神经细胞的凋亡,进而刺激神经营养因子分泌,最终为患者神经功能恢复起到了积极的促进作用。

综上所述,碳酸锂联合丙戊酸镁治疗对躁狂发作患者疗效显著,有助于减轻患者狂躁症状,提高认知能力和血清 BDNF 水平,值得临床推广试用。但本研究存在一定的局限性,比如样本量较小、治疗时间短,因此需要进一步开展大样本量、长观察期的研究。

参考文献

[1] PAPIOL S, SCHULZE T G, HEILBRONNER U. Lithium response in bipolar disorder: genetics, genomics, and beyond[J]. *Neurosci Lett*, 2022, 785: 136786.

[2] ROOSEN L, SIENAERT P. Evidence-based treatment strategies for rapid cycling bipolar disorder[J]. *J Affect Disord*, 2022, 311: 69-77.

[3] 方钱禹, 吴艳, 程良红. 无抽搐电休克联合喹硫平对双相情感障碍躁狂发作患者氧化应激水平及认知功能的影响[J]. *中国医学创新*, 2023, 20(12): 47-51.

[4] 邵国艳. 碳酸锂缓释片联合丙戊酸镁缓释片治疗双相情感障碍躁狂发作患者的疗效分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2021, 32(8): 1210-1212.

[5] 杨程翔, 李强, 万雅洁, 等. 丙戊酸镁与齐拉西酮对双相障碍 I 型急性躁狂或混合发作疗效的研究[J]. *精神医学杂志*, 2021, 34(3): 193-197.

[6] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. *中华精神科杂志*, 2001, 34(3): 184-188.

[7] MILES S, HOWLETT C A, BERRYMAN C, et al. Considerations for using the Wisconsin Card Sorting Test to assess cognitive flexibility[J]. *Behav Res Methods*, 2021, 53(5): 2083-2091.

[8] SÁEZ-ATXUKARRO O, DEL P R, PEÑA J, et al. Hopkins Verbal Learning Test-revised: normalization and

standardization for Spanish population[J]. *Rev Neurol*, 2021, 72(2): 35-42.

[9] WINTER D, BRAW Y. Online search strategies utilized in feigning attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) while performing a continuous performance test (CPT)[J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2022, 13(6): 1-10.

[10] SHI S, LI L, SONG L, et al. Effect of lamotrigine on cognitive function and serum inflammatory factors in patients with depression of recurrent bipolar disorder[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2018, 31(6): 2775-2778.

[11] 卜杨, 胡光华. 碳酸锂联合富马酸喹硫平治疗双相情感障碍躁狂发作的临床研究[J]. *临床研究*, 2023, 31(1): 71-74.

[12] 余艳, 蒋志锋, 罗锐, 等. 丙戊酸钠联合碳酸锂治疗双相情感障碍躁狂发作患者临床效果及对 Bech-Rafaelsen 躁狂量表评分的影响[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(8): 38-42.

[13] 陈狄龙, 沈彩华, 李桀怡. 碳酸锂联合丙戊酸镁治疗双相情感障碍躁狂发作的临床疗效[J]. *慢性病学杂志*, 2022, 23(9): 1314-1316.

[14] 姚琛潇. 基于神经递质失衡探讨以精神症状为主的抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的神保护研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.

[15] ZAMOSCIK V, SCHMIDT S N L, BRAVO R, et al. Tryptophan-enriched diet or 5-hydroxytryptophan supplementation given in a randomized controlled trial impacts social cognition on a neural and behavioral level[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21637.

[16] LIU J N, WANG S T, LENG J H, et al. Impacts of gestational diabetes on quality of life in Chinese pregnant women in urban Tianjin, China[J]. *Prim Care Diabetes*, 2020, 14(5): 425-430.

[17] 董再全, 郝燕妮, 沈晓玲, 等. 不同精神障碍患者神经内分泌异常率和糖调节受损率比较[J]. *成都医学院学报*, 2022, 17(4): 444-447.

[18] 张建安, 张萍萍. 丙戊酸钠联合喹硫平对双相情感障碍合并抑郁症患者疗效及 BDNF、miR-381-3p、TXA2 表达的影响[J]. *黑龙江医药*, 2023, 36(1): 149-151.

(收稿日期: 2023-07-11 修回日期: 2023-10-29)

(上接第 98 页)

[16] 王宝峰, 苗卉. 二甲双胍联合克罗米酚对多囊卵巢综合征患者血清 SHBG 及 DHEAS 水平的影响[J]. *中国实用医药*, 2017, 12(13): 100-101.

[17] WEI Y, LU S, HU Y, et al. MicroRNA-135a regulates vegf expression and promotes luteinized granulosa cell apoptosis in polycystic ovary syndrome[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(7): 1436-1442.

[18] 陈艳, 李源, 李海静. 阿司匹林联合地屈孕酮治疗多囊卵巢综合征的临床疗效[J]. *安徽医学*, 2020, 41(5): 580-583.

[19] 孙子懿, 雷梦云, 刘聪, 等. 多囊卵巢综合征与单核细胞及

炎性细胞因子的关系[J]. *中国医科大学学报*, 2018, 47(12): 1128-1132.

[20] 谭细凤, 李怀芳, 王玉凤, 等. 地屈孕酮联合来曲唑治疗对子宫内膜异位症患者性激素、炎性因子、CA125 及 VEGF 的影响[J]. *基础医学与临床*, 2019, 39(3): 392-395.

[21] 王金英, 罗涛, 王晓霞, 等. 来曲唑联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者血清胃生长素、性激素及血脂水平的影响及其临床疗效[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(16): 3103-3106.

(收稿日期: 2023-03-16 修回日期: 2023-10-28)