

拉莫三嗪联合丙戊酸镁治疗儿童双相情感障碍发作临床研究



梁海¹, 赵锋¹, 陈慧娟¹, 姜梦雨¹, 狄潘潘¹, 杨淼²

1. 亳州市人民医院药学部 (安徽亳州 236800)

2. 亳州市人民医院神经内科 (安徽亳州 236800)

【摘要】目的 观察拉莫三嗪联合丙戊酸镁治疗儿童双相障碍抑郁发作的临床疗效、安全性和依从性, 同时探究其对患儿甲状腺激素、脑源性神经营养因子 (BDNF)、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素 (IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 以及丙戊酸血药浓度的影响。**方法** 选取 2023 年 1 月—2025 年 2 月在我院诊治的双相障碍抑郁发作患儿, 随机分为观察组和对照组。对照组给予丙戊酸镁片, 观察组在对照组基础上加用拉莫三嗪片, 2 组均持续治疗 8 周。比较 2 组患儿的临床疗效、汉密尔顿抑郁量表-24 (HAMD-24) 评分、临床疗效总评量表 (CGI) 评分, 甲状腺激素、BDNF、CRP、IL-1、IL-10、TNF- α 水平, 丙戊酸镁日均剂量 (D)、丙戊酸血药浓度 (C) 以及 C/D 值, 平均给药时间间隔、不良反应发生率以及用药依从性和满意度评分。**结果** 共纳入 100 例患儿, 每组 50 例。治疗后, 观察组总有效率为 98.00%, 显著高于对照组的 84.00% ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组患儿的血清游离三碘甲状腺原氨酸 (FT₃)、游离甲状腺素 (FT₄)、BDNF 和 IL-10 水平等指标均较前上升 ($P < 0.05$), HAMD-24 评分、CGI 评分、促甲状腺激素 (TSH)、CRP、IL-1 和 TNF- α 水平等指标均较前降低 ($P < 0.05$); 且观察组各项指标均优于对照组 ($P < 0.05$)。2 组患儿均未见发生严重或新的药品不良反应, 总不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组患儿丙戊酸血药浓度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组用药依从性评分和满意度评分显著高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 拉莫三嗪联合丙戊酸镁治疗双相障碍抑郁发作患儿可提高治疗的总有效率、改善临床症状、促进甲状腺激素和 BDNF 的上升以及改善炎症因子, 并提高患儿用药依从性和满意度, 且安全性较好。

【关键词】拉莫三嗪; 丙戊酸镁; 双相情感障碍; 抑郁; 儿童; 甲状腺激素; 炎症因子; 脑源性神经营养因子

【中图分类号】R 971+6

【文献标识码】A

Clinical study of lamotrigine combined with magnesium valproate in children with depressive episodes of bipolar disorder

LIANG Hai¹, ZHAO Feng¹, CHEN Huijuan¹, JIANG Mengyu¹, DI Panpan¹, YANG Miao²

1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Bozhou, Bozhou 236800, Anhui Province, China

2. Department of Neurology, People's Hospital of Bozhou, Bozhou 236800, Anhui Province, China

Corresponding author: YANG Miao, Email: smileivy2345@163.com

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202503158

基金项目: 亳州市卫生健康科研项目 (bzwj2023b001); 中华国际医学交流基金会中华临床药学科研基金项目 (Z-2021-46-2101-2023)

通信作者: 杨淼, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: smileivy2345@163.com

<https://ywlxbx.whuzhmedj.com/>

【Abstract】Objective To observe the efficacy, safety, and compliance of lamotrigine combined with magnesium valproate in treating children with depressive episodes of bipolar disorder, and to explore the effects on thyroid hormone levels, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), C-reactive protein (CRP), interleukin-1 (IL-1), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and plasma concentration of valproate. **Methods** The children with bipolar disorder diagnosed from January 2023 to February 2025 were selected, and divided into the observation group and control group. The control group was treated with magnesium valproate tablets, and the observation group was added lamotrigine in addition to the treatment given to the control group. Both groups were treated continuously for 8 weeks. The clinical efficacy, the Hamilton Depression Scale-24 (HAMD-24) score, Clinical Global Impression (CGI) assessment, thyroid hormone levels, BDNF, CRP, IL-1, IL-10 and TNF- α , daily average dose of magnesium valproate (D), blood concentration of valproate (C), C/D ratio, mean dosing interval (h), incidence of adverse reactions, and medication adherence and satisfaction scores in both groups was observed. **Results** A total of 100 children were included, 50 in each group. After treatment, the total effective rate of the observation group was 98.00% which was significantly higher than that of the control group (84.00%) ($P<0.05$). The serum free triiodothyronine (FT₃), free thyroxine (FT₄), BDNF and IL-10 in both groups increased compared to the previous ($P<0.05$), while HAMD-24 score, CGI score, thyroid-stimulating hormone (TSH), CRP, IL-1 and TNF- α decreased ($P<0.05$), and all indicators in the observation group were better than those in the control group ($P<0.05$). Both groups had no serious or new adverse drug reactions, and the incidence of total adverse reactions, the difference in the incidence of total adverse reactions was not statistically significant ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in valproic acid blood concentrations between the two groups of children ($P>0.05$). The medication compliance score and satisfaction score of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Combination of lamotrigine with magnesium valproate in children with depressive episodes of bipolar disorder improves treatment effective and clinical symptoms, promotes a rise in thyroid hormone and BDNF as well as improves inflammatory factors and increases medication adherence and satisfaction in children with a better safety profile.

【Keywords】 Lamotrigine; Magnesium valproate; Bipolar disorder; Depression; Children; Thyroid hormone; Inflammatory factor; Brain-derived neurotrophic factor

双相情感障碍又称为躁郁症或双相障碍,是一种发病率和复发率均较高的精神疾病,儿童患者的起病时间多在18岁之前^[1]。研究^[2-3]显示,双相情感障碍的终身患病率为0.8%~2.4%,患儿会出现交替的情绪波动,包括躁狂发作和抑郁发作,躁狂发作表现为思维和行为的过度活跃、情绪高涨及自信心过度等;抑郁发作表现为情绪低落、思维迟缓及意志活动减退等。目前,双相情感障碍抑郁发作的治疗方法包括心境稳定剂、抗精神病药和抗抑郁药等药物治疗,经颅磁刺激和光照等物理治疗以及心理治疗^[4],但长期药物控制病情同时也可能导致不良反应的发生^[5]。

拉莫三嗪是一种新型抗癫痫药物,同时也可作为心境稳定剂用于治疗双相情感障碍抑郁发作,作用机制为阻滞神经元突触前膜的钠和钙离子通道,抑制谷氨酸释放,从而调节谷氨

酸与其脱羧产物 γ -氨基丁酸平衡,稳定神经细胞膜,改善兴奋性和抑制性神经元功能失衡^[6]。有研究^[7]显示拉莫三嗪与细胞稳定性存在密切关联,通过持续抑制谷氨酸和天冬氨酸的释放,降低丙戊酸镁的疗效耐受性。丙戊酸镁为常用心境稳定剂,可通过调节 γ -氨基丁酸和谷氨酸等脑内神经递质以降低神经元的兴奋性;另外,丙戊酸镁通过调节脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)等相关因子的表达,促进神经细胞的修复和再生,改善大脑的神经可塑性^[8]。然而丙戊酸镁也存在一些局限性,部分患儿可能出现甲状腺功能异常、激素紊乱、心律失常等严重不良反应。研究^[9]显示,拉莫三嗪联合丙戊酸治疗癫痫的疗效优于单一用药,且不增加不良反应发生率。进一步研究^[10-11]显示,拉莫三嗪联合丙戊酸镁治疗

双相情感障碍,能发挥不同作用机制产生协同作用,改善炎症因子,可能有助于控制疾病的发生发展。

双相情感障碍抑郁发作与机体下丘脑-垂体-甲状腺轴存在密切关联,甲状腺功能异常导致患儿出现相应的情感障碍,因此在药物治疗前及治疗初期均需测定甲状腺功能^[12]。此外,双相情感障碍抑郁发作常伴有炎症因子参与,主要包括促炎因子和抗炎因子,如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等^[10, 13]。基于此,本研究采用前瞻性随机对照试验观察拉莫三嗪联合丙戊酸镁治疗对双相情感障碍抑郁发作患儿的临床疗效和安全性,探讨其对患儿甲状腺激素、BDNF以及相关炎症因子的影响,旨在为双相情感障碍的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组

选取2023年1月—2025年2月亳州市人民医院诊治的双相障碍抑郁发作患儿作为研究对象。纳入标准:①符合双相情感障碍中抑郁发作的诊断标准^[14];②汉密尔顿抑郁量表-24(Hamilton Depression Scale-24, HAMD-24)评分 ≥ 20 分;③Young躁狂评定量表评分 < 12 分;④年龄12~18岁;⑤意识清晰,能积极配合治疗及疗效评估。排除标准:①精神障碍或者其他认知功能障碍者;②严重心肝肾功能不全者;③合并脑外伤、癫痫或其他神经系统疾病者;④存在酗酒、吸毒等不良生活习惯,治疗依从性差者;⑤既往甲状腺疾病或甲状腺功能异常者;⑥对试验药物过敏者。剔除或脱落标准:①不能遵从本研究方案治疗;②身体和病情变化而符合排除标准;③出现严重不良反应经评估不适合继续参与研究;④自行退出治疗;⑤治疗期间死亡者。研究采用1:1平行对照设计,采用随机数字表法将纳入研究的患儿分为观察组和对照组。本研究方案经亳州市人民医院医学伦理委员会批准(批件号:亳医伦审2023第15号),所有参与研究的患儿家长或监护人均自愿签署知情同意书。

1.2 样本量估算

根据前期预实试验并结合既往文献^[15]结

果,采用临床试验统计网(<https://www.trialstats.com>)中StatBox-Open 0.1.0软件系统设定检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧),检验效能 $(1-\beta)=0.8$,观察组率值 $P_1=0.6$,对照组率值 $P_c=0.3$,样本量比值($N_t:N_c$)=1:1。计算各组所需样本量为42例,考虑失访或脱落情况,本研究实际入组数应大于42例。

1.3 干预措施

对照组给予口服丙戊酸镁片(湖南迪诺制药股份有限公司,批号:2209015、2304172,规格:每片200 mg)20~30 mg $\cdot$ kg⁻¹,每日3~4次,最大剂量1.6 g $\cdot$ d⁻¹。观察组在对照组基础上加用拉莫三嗪片(波兰葛兰素史克有限公司,批号:D2KG,规格:每片50 mg),初始剂量为0.15 mg $\cdot$ kg⁻¹,po, qd,持续治疗2周后增加剂量至0.3 mg $\cdot$ kg⁻¹,直至增加至0.5~2.5 mg $\cdot$ kg⁻¹。2组患儿均治疗2周控制急性症状,后持续治疗至8周(1个疗程),期间以药物治疗为主,辅以心理干预,但均不予应用其他心境稳定剂和抗抑郁药物。

1.4 观察指标

1.4.1 病情程度与疗效评定标准

治疗前后评估患儿的HAMD-24评分和临床疗效总评量表(Clinical Global Impression, CGI)评分^[16]。按照文献制定疗效评定标准:痊愈,患儿HAMD-24评分减分率 $\geq 75\%$;显效:50% $\leq$ HAMD-24减分率 $< 75\%$;有效:30% $\leq$ HAMD-24减分率 $< 50\%$;无效:HAMD-24减分率 $< 30\%$ 。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 实验室指标

治疗前后,抽取患儿外周空腹静脉血5 mL,1 h内离心分离血清,置于冰箱中保存备用。应用化学发光免疫分析法测定血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)、促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH);应用酶联免疫吸附法检测患儿的血清BDNF、CRP、IL-1、IL-10和TNF- α 。

采用化学发光法测定丙戊酸稳态血浆谷浓度(谷浓度正常范围为50~100 μ g $\cdot$ mL⁻¹)^[17],患者于下次服药前30 min空腹静脉采血2~3 mL置于黄色促凝管,立即低温(-4 $^{\circ}$ C)离心10 min分离

血清, 取血清 200 μL 按照操作流程进行定量分析。

1.4.3 药品不良反应

治疗期间, 观察并记录 2 组患儿的药品不良反应发生情况, 包括而不限于嗜睡、便秘、头晕、口干和食欲减轻等。

1.4.4 用药依从性评分与满意度评分

治疗后, 采用用药依从性量表^[18] (Morisky Medication Adherence Scale) (以下简称“Morisky 评分”) 评定 2 组患儿的用药依从性; 参照相关文献^[19]制定满意度测评方法, 评定患儿的满意度。上述评分均由经过培训的 2 名专业评估人员采用交流与观察的方式对患儿进行评分, 2 名评估人员分别独立评分, 并计算平均值。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验; 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用独立样本 Mann-Whitney U 检验, 组内治疗前后比较采用配对样本 Wilcoxon 符号秩检验; 计数资料以 $n/\%$ 表示, 比较采用 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2组一般资料比较

共有 113 例患儿进入药物试验, 剔除脱落失访的患儿后共纳入 100 例患儿, 每组 50 例。2 组患儿的性别、年龄、病程、体重、身高以及家族史等基本资料比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

2.2 2组临床疗效比较

治疗 8 周后, 观察组总有效率为 98.00%, 显著高于对照组的 84.00% ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 治疗前后2组HAMD-24评分和CGI评分变化比较

治疗前, 2 组患儿的 HAMD-24 评分与 CGI 评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 2 组患儿的 HAMD-24 评分、CGI 评分均较治疗前降低 ($P<0.05$), 且观察组均低于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 治疗前后2组患儿甲状腺激素变化比较

治疗前, 2 组患儿的 FT_3 、 FT_4 、TSH 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 2 组 FT_3 、 FT_4 均较治疗前明显上升 ($P<0.05$),

表1 2组患儿一般资料比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $n=50$]

Table 1. Comparison of the general information of the two groups of children [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $n=50$]

组别	男/女 (例)	年龄 (岁)	病程 (年)	体重 (kg)	身高 (cm)	家族史 (例)
观察组	26/24	15.23 $\pm$ 1.12	2.30 $\pm$ 0.61	61.32 $\pm$ 13.95	163.81 $\pm$ 8.80	12
对照组	28/22	15.21 $\pm$ 1.14	2.32 $\pm$ 0.65	60.12 $\pm$ 12.75	162.10 $\pm$ 9.26	11
χ^2/t	0.492	0.298	0.286	0.952	0.531	0.116
P	0.483	0.764	0.767	0.358	0.596	0.734

表2 2组患儿临床疗效比较 [$n(\%)$, $n=50$]

Table 2. Comparison of clinical efficacy of the two groups of children [$n(\%)$, $n=50$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	38 (76.00)	7 (14.00)	4 (8.00)	1 (2.00)	49 (98.00)
对照组	29 (58.00)	11 (22.00)	2 (4.00)	8 (16.00)	42 (84.00)
χ^2					4.396
P					0.036

表3 治疗前后2组患儿HAMD-24评分与CGI评分变化比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

Table 3. Comparison of changes in HAMD-24 and CGI scores before and after treatment in both groups of children ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

组别	HAMD-24评分		CGI评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30.72 $\pm$ 4.27	9.40 $\pm$ 2.67 ^a	5.66 $\pm$ 1.26	2.36 $\pm$ 0.72 ^a
对照组	31.04 $\pm$ 4.57	15.90 $\pm$ 3.18 ^a	5.72 $\pm$ 1.23	4.10 $\pm$ 0.99 ^a
t	-0.362	-11.058	-0.241	-10.011
P	0.718	<0.001	0.810	<0.001

注: 与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$ 。

且观察组 FT_3 、 FT_4 均高于对照组 ($P < 0.05$)；2 组 TSH 则较前明显降低，且观察组 TSH 低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 治疗前后2组患儿的BDNF、炎症因子变化比较

治疗前，2 组患儿的 BDNF、CRP、IL-1、IL-10 和 TNF- α 水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后，2 组 BDNF、IL-10 均较治疗前明显上升，且观察组 BDNF、IL-10 均高于对照组 ($P < 0.05$)；2 组 CRP、IL-1、TNF- α 则较治疗前降低 ($P < 0.05$)，且观察组 CRP、IL-1、TNF- α 均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 2组患儿丙戊酸镁日均剂量、血药浓度、平均给药时间间隔及C/D比较

治疗期间，2 组患儿丙戊酸镁日均剂量 (D)、丙戊酸血药浓度 (C) 和 C/D 值，以及平均给药时间间隔比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

2.7 2组患儿不良反应发生率比较

治疗期间，2 组患儿均未见严重或新的药品不良反应发生。2 组总不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 7。

2.8 2组患儿用药依从性、满意度比较

治疗后，观察组患儿的 Morisky 评分和满意度评分均显著高于对照组 ($P < 0.05$)，见表 8。

表4 治疗前后2组患儿甲状腺激素变化比较[$M(P_{25}, P_{75})$, $n=50$]

Table 4. Comparison of changes in thyroid hormone before and after treatment in both groups of children

组别	FT ₃ (pmol · L ⁻¹)		FT ₄ (pmol · L ⁻¹)		TSH (mIU · L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.41 (2.08, 2.77)	4.78 (3.56, 5.90) ^a	8.95 (6.69, 10.41)	15.63 (12.26, 18.38) ^a	11.75 (8.85, 17.81)	3.53 (2.89, 4.12) ^a
对照组	2.48 (1.84, 2.72)	3.56 (3.10, 4.34) ^a	9.64 (7.01, 10.33)	12.32 (10.16, 16.23) ^a	13.08 (8.81, 19.45)	4.12 (3.40, 4.67) ^a
Z	-0.210	-2.620	-0.220	-2.400	-0.660	-2.090
P	0.118	0.007	0.974	0.008	0.188	0.002

注：与本组治疗前比较，^a $P < 0.05$ 。

表5 治疗前后2组患儿BDNF、炎症因子变化比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

Table 5. Comparison of changes in BDNF and inflammatory factor before and after treatment in both groups of children ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

组别		观察组	对照组	t	P
BDNF ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	治疗前	9.12 ± 2.72	9.03 ± 2.53	0.171	0.864
	治疗后	12.06 ± 2.63 ^a	10.78 ± 2.81 ^a	2.352	0.021
CRP ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	治疗前	5.43 ± 1.20	5.46 ± 1.22	-0.124	0.902
	治疗后	2.67 ± 0.72 ^a	3.83 ± 0.84 ^a	-7.411	0.001
IL-1 ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	治疗前	125.39 ± 7.28	126.17 ± 7.40	-0.107	0.915
	治疗后	81.26 ± 4.12 ^a	102.17 ± 5.68 ^a	-3.386	0.001
IL-10 ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	治疗前	180.57 ± 15.22	180.63 ± 15.34	-0.356	0.723
	治疗后	268.42 ± 19.78 ^a	212.88 ± 17.62 ^a	6.157	0.001
TNF- α ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	治疗前	172.35 ± 12.58	175.28 ± 12.62	-0.096	0.924
	治疗后	121.29 ± 7.75 ^a	156.43 ± 10.18 ^a	-6.686	0.001

注：与本组治疗前比较，^a $P < 0.05$ 。

表6 2组患儿丙戊酸镁日均剂量、血药浓度、平均给药时间间隔及C/D比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

Table 6. Comparison of average daily dose, blood concentration, average time interval and C/D of magnesium valproate in both groups of children ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

组别	剂量 ($\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)	血药浓度 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	平均给药时间间隔 (h)	C/D
观察组	598.64 ± 15.41	65.68 ± 21.86	10.41 ± 1.99	151.93 ± 88.59
对照组	595.17 ± 16.32	66.60 ± 20.76	10.80 ± 1.85	144.44 ± 83.04
t	1.893	0.067	0.083	0.681
P	0.059	0.162	0.054	0.194

表7 2组患儿药品不良反应比较[n (%), n=50]

Table 7. Comparison of adverse drug reactions in both groups of children [n (%), n=50]

组别	嗜睡	便秘	头晕	口干	食欲减退	总不良反应率
观察组	3 (6.00)	4 (8.00)	2 (4.00)	2 (4.00)	0 (0.00)	11 (22.00)
对照组	4 (8.00)	3 (6.00)	4 (8.00)	2 (4.00)	1 (2.00)	14 (28.00)
χ^2						0.480
P						0.488

表8 2组患儿用药依从性、满意度比较[$\bar{x} \pm s$, n=50]Table 8. Comparison of medication compliance and satisfaction in both groups of children [$\bar{x} \pm s$, n=50]

组别	Morisky评分	满意度评分
观察组	6.32 $\pm$ 0.48	92.56 $\pm$ 1.52
对照组	6.10 $\pm$ 0.37	91.95 $\pm$ 1.56
t	3.263	2.510
P	0.001	0.013

3 讨论

在一个双相情感障碍抑郁发作的情绪周期中,患儿可能会有数周或数月时间处于轻度至中度抑郁状态,常会借助精神类药物控制病情,但是预后较差^[20]。同时,当患儿经历了抑郁发作后,可能会对以后的情绪周期产生影响,使得周期变得更频繁,发作更长时间并表现出更严重的抑郁症状^[21]。另外,双相情感障碍抑郁发作伴有明显的认知功能障碍和社会缺陷,也会导致许多问题,如影响个人生活和学习效率、无力感以及自杀风险等。因此,需要及时、精准和有效的治疗快速缓解患儿的抑郁症状,恢复正常生活和学习。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组,2组的HAMD-24评分、CGI评分均较治疗前降低,且观察组均低于对照组。提示拉莫三嗪联合丙戊酸镁能够提高双相情感障碍抑郁发作患儿的临床效果,缓解病情,这与刘蕊等^[10]的研究结果一致,不同的是采用的评估量表不同。究其原因,联合2种作用机制不同的药物拉莫三嗪和丙戊酸镁可以全面调节脑内化学物质的平衡,产生更广泛的治疗效应,且具有多重神经递质调节作用,可同时影响不同神经递质的释放和传递系统,如影响谷氨酸、 γ -氨基丁酸、血清素以及多巴胺等神经递质^[22-23]。另外,拉莫三嗪与细胞稳定性关系紧密,能持续抑制谷氨酰胺和天冬氨酸的释放,延缓丙戊酸镁缓释片的耐药性^[10]。

部分双相情感障碍抑郁发作患儿内分泌系统紊乱引起下丘脑和垂体异常,导致甲状腺功

能减退,从而导致患儿的FT₃和FT₄下降,TSH上升^[24-25]。本研究显示,与治疗前比较,2组FT₃、FT₄均较治疗前上升,TSH均较治疗前降低,且观察组各项指标优于对照组,提示拉莫三嗪联合丙戊酸镁能改善双相障碍抑郁发作患儿的甲状腺激素水平。研究^[26-27]显示,甲状腺功能异常与耐药性或者快速循环有关,通过改善甲状腺素激素可以增强治疗反应,预防快速循环,预防复发。因此,拉莫三嗪联合丙戊酸镁能够调节机体甲状腺激素的代谢,降低机体的压力反应,减轻焦虑、抑郁等症状。

双相情感障碍抑郁发作患儿BDNF、炎症因子CRP、IL-1、IL-10和TNF- α 水平常常发生变化^[28]。其中,IL-1和TNF- α 为促炎因子,促进炎症反应的发展;IL-10为抗炎因子,降低促炎介质的产生和炎症反应;CRP作为一种非特异性炎症标志物,当病原体入侵时,用于保护机体的急性时相反应蛋白,其表达水平可以反映机体的炎症反应^[29]。BDNF在损伤神经元修复、突触可塑性、轴突再生以及神经递质传递中发挥重要作用,其低表达会释放大量的兴奋性氨基酸,导致细胞中大量钙离子内流,损伤神经元功能^[30]。研究^[31]显示,双相情感障碍抑郁发作期间BDNF、IL-10下降,CRP、IL-1、TNF- α 等炎症因子升高。本研究结果显示,与治疗前比较,2组患儿的BDNF、IL-10均有所上升,CRP、IL-1和TNF- α 均有所降低,且观察组各项指标优于对照组。提示拉莫三嗪联合丙戊酸镁治疗双相情感障碍抑郁发作的临床疗效可能与其能够改善BDNF、CRP、IL-1、IL-10和TNF- α 有关,与戴边等^[13]文献报道结果一致,而本研究选择的炎症因子更为全面。拉莫三嗪可以增加BDNF的表达,促进神经细胞的生长和再生^[32]。丙戊酸镁具有抗氧化和抗炎的作用,可以改善炎症因子,减少身体内部的炎症反应,从而改善身体健康和情绪状态^[10]。拉莫三嗪联合丙戊酸镁起到协同作用,可

通过增加 BDNF 和改善炎症因子, 促进神经细胞的生长和再生, 减少炎症反应。

治疗过程中需进行血药浓度监测, 将其控制在有效范围内, 以保证疗效、减少不良反应发生。本研究结果显示, 2 组患儿丙戊酸血药浓度均在有效浓度范围内, 差异无统计学意义。此外, 观察组患儿的不良反应发生率低于对照组, 患儿的用药依从性和满意度高于对照组。主要是由于拉莫三嗪和丙戊酸镁各自具有不同的药理学作用和作用机制, 联合使用可以提高治疗效果且不增加不良反应, 除针对的适应证不同外, 与文献报道^[33-34]一致。

本研究存在以下局限性: ①研究设计为为中心试验, 病例样本选取时间较短、样本量较少以及未采用盲法, 可能导致研究结果出现偏倚; ②治疗时间较短, 未进行随访, 远期疗效尚不明确; ③仅从临床疗效、安全性、用药依从性和满意度四个维度对进行了评价, 未来仍需进一步完善方法, 增加样本量从多维度进行深入研究。综上所述, 拉莫三嗪联合丙戊酸镁治疗双相情感障碍抑郁发作患儿可提高治疗的总有效率、改善临床症状、调节甲状腺激素、促进 BDNF、IL-10 的上升以及 CRP、IL-1、TNF- α 的降低, 且安全性较好。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- Samaksha PB, Kishor M, Ramesh M. PMH50 IMPACT of clinical pharmacist intervention in patients with bipolar affective disorder in South India[J]. Expert Opin Pharmacother, 2021, 20(18): 2237-2255. DOI: [10.1080/14656566.2019.1684473](https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1684473).
- Diniz BS, Teixeira AL, Cao F, et al. History of bipolar disorder and the risk of dementia: a systematic review and Meta-analysis[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2017, 25(4): 357-362. DOI: [10.1016/j.jagp.2016.11.014](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.11.014).
- 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 Disord, 2018, 20(2): 97-170. DOI: [10.1111/bdi.12609](https://doi.org/10.1111/bdi.12609).
- 王威, 李胜, 谢高明, 等. 拉莫三嗪对双相障碍患者血脂、甲状腺功能和性激素的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2022, 48(10): 609-613. [Wang W, Li S, Xie GM, et al. Effects of lamotrigine on blood lipids, thyroid function and sex hormones in patients with bipolar disorder[J]. Chin J Nervous Mental Dis, 2022, 48(10): 609-613.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-0152.2022.10.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0152.2022.10.006).
- Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications[J]. Dialogues Clin Neurosci, 2018, 20(1): 63-73. DOI: [10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx](https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx).
- 杨海晨, 刘铁榜, 沈其杰. 拉莫三嗪在心境障碍治疗中的应用[J]. 临床精神医学杂志, 2005, 15(1): 54-55. [Yang HC, Liu TB, Shen QJ, et al. Application of lamotrigine in the treatment of mood disorders[J]. Journal of Clinical Psychiatry, 2005, 15(1): 54-55.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-3220.2005.01.048](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-3220.2005.01.048).
- 黄善情, 倪晓佳, 肖桃, 等. 拉莫三嗪在双相情感障碍治疗中剂量校正浓度影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(20): 2091-2094. [Huang SQ, Ni XJ, Xiao T, et al. Influencing factors for dose-adjusted serum concentration of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2021, 41(20): 2091-2094.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2021.20.09](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2021.20.09).
- 方贻儒, 洪武, 刘铁榜, 等. 《中国双相障碍防治指南》(2025 年版) 计划书[J]. 中华精神科杂志, 2023, 56(6): 413-417. [Fang YR, Hong W, Liu TB, et al. Protocol for the Chinese guideline for the prevention and treatment of bipolar disorder (2025 edition)[J]. Chinese Journal of Psychiatry, 2023, 56(6): 413-417.] DOI: [10.3760/cma.j.cn113661-20230919-00077](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn113661-20230919-00077).
- 晋文学, 史坤林, 彭津津. 丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗癫痫的疗效及安全性分析[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2020, 29(1): 21-24. [Jin WX, Shi KL, Peng JJ, et al. Efficacy and safety of sodium valproate combined with lamotrigine in the treatment of epilepsy[J]. Journal of Epileptology and Electroneurophysiology, 2020, 29(1): 21-24.] DOI: [10.19984/j.cnki.1674-8972.2020.01.006](https://doi.org/10.19984/j.cnki.1674-8972.2020.01.006).
- 刘蕊, 张叶. 丙戊酸镁联合拉莫三嗪在双相情感障碍患者中的应用效果及对 WAIS-RC 和 WMS 评分的影响研究[J]. 中国现代药物应用, 2024, 18(6): 39-43. [Liu R, Zhang Y. Study on effects of magnesium valproate combined with lamotrigine in patients with bipolar disorder and its influence on WAIS-RC and WMS score[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2024, 18(6): 39-43.] DOI: [10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2024.06.009](https://doi.org/10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2024.06.009).
- Amerio A, Russo D, Miletto N, et al. Polypharmacy as maintenance treatment in bipolar illness: a systematic review[J]. Acta Psychiatr Scand, 2021, 144(3): 259-276. DOI: [10.1111/acps.13312](https://doi.org/10.1111/acps.13312).
- 马晓, 张丽霞, 李猛, 等. 青少年双相情感障碍抑郁发作患者甲状腺激素水平与外显攻击行为的关系[J]. 临床心身疾病杂志, 2024, 30(1): 25-28. [Ma X, Zhang LX, Li M, et al. The relationship between thyroid hormone levels and overt aggressive behavior in adolescents with depressive episode of bipolar disorders[J]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases, 2024, 30(1): 25-28.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-LCSX202401004.htm>.
- 戴边, 杨致蓉, 刘冰. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠对双相障碍抑郁发作患者甲状腺功能、脑源性神经营养因子和 C 反应蛋白的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 33(7): 525-528. [Dai

- B, Yang ZR, Liu B. Effect of lamotrigine and sodium valproate on thyroid hormone and BDNF and CRP in patients with depressive episodes of bipolar disorder[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacy, 2024, 33(7): 525–528. DOI: [10.19577/j.1007-4406.2024.07.008](#).
- 14 沈其杰, 刘铁榜. 双相情感障碍药物治疗规范化程序草案[J]. 临床精神医学杂志, 2002, 12(1): 51–53. [Shen QJ, Liu TB. Draft standardized procedures for the pharmacological treatment of bipolar disorder[J]. Journal of Clinical Psychiatry, 2002, 12(1): 51–53.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-3220.2002.01.039](#).
- 15 Yamamoto Y, Usui N, Kagawa Y, et al. Time-course changes in lamotrigine concentration after addition of valproate and the safety and long-term tolerability of lamotrigine-valproate combination therapy[J]. Biol Pharm Bull, 2024, 47(1): 43–48. DOI: [10.1248/bpb.b23-00608](#).
- 16 Zimmerman M, Martinez JH, Young D, et al. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale[J]. J Affect Disord, 2013, 150(2): 384–388. DOI: [10.1016/j.jad.2013.04.028](#).
- 17 吴婉焰, 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. [Wu WY, Feng J, Zhang HL, et al. Influencing factors of blood concentration and efficacy of sodium valproate in patients with bipolar affective disorder in Xinjiang[J]. Evaluation and Analysis of Drug-use in Hospitals of China, 2025, 25(3): 294–296.] DOI: [10.14009/j.issn.1672-2124.2025.03.008](#).
- 18 吴园园, 黄凌斐, 罗优优, 等. 中文版 Morisky 服药依从性评估量表在炎症性肠病患者中应用的信效度评价[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(22): 3117–3123. [Wu YY, Huang LF, Luo YY, et al. Reliability and validity of Morisky Medication Adherence Scale for assessing medication adherence in children with inflammatory bowel disease[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2023, 40(22): 3117–3123.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232567](#).
- 19 蒋欢欢, 王紫监, 王志秀, 等. 稳定性冠心病患者实施药物治疗管理服务的经济学评价[J]. 中国药房, 2022, 33(8): 981–986. [Jiang HH, Wang ZJ, Wang ZX, et al. Economic evaluation of medication therapeutical management services for patients with stable coronary heart disease[J]. China Pharmacy, 2022, 33(8): 981–986.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2022.08.13](#).
- 20 胡传存, 赵婷婷, 张爱国, 等. 综合心理干预对双相情感障碍抑郁相患者康复的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(12): 779–781. [Hu CC, Zhao TT, Zhang AG, et al. The effect of comprehensive psychological intervention on the recovery of patients with depressive phase of bipolar disorder[J]. Neural Injury and Functional Reconstruction, 2021, 16(12): 779–781.] DOI: [10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200140](#).
- 21 Parker G, Ricciardi T, Tavella G, et al. The utility of daily mood ratings in clinical trials of patients with bipolar II disorder[J]. Australas Psychiatry, 2021, 29(6): 648–651. DOI: [10.1177/10398562211014226](#).
- 22 何慧萍, 白卫华, 何铁欧. 奥氮平联合丙戊酸镁治疗女性双相情感障碍躁狂发作的疗效及对神经递质的影响[J]. 临床合理用药, 2023, 16(33): 55–57. [He HP, Bai WH, He YO. The efficacy and effects on neurotransmitters of olanzapine combined with magnesium valproate in the treatment of manic episodes of bipolar disorder in women[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2023, 16(33): 55–57.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2023.33.015](#).
- 23 祁晓媛, 范桂梅, 贾鸿宁, 等. 拉莫三嗪辅助治疗前庭性偏头痛的临床效果及对血清神经递质水平的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(2): 205–208. [Qi XY, Fan GM, Jia HN, et al. Clinical effect of lamotrigine in the adjuvant treatment of vestibular migraine and its effect on serum neurotransmitter levels[J]. Stroke and Nervous Diseases, 2020, 27(2): 205–208.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-0478.2020.02.014](#).
- 24 郝楷荣, 纪家武, 黄少雅, 等. 双相情感障碍与甲状腺激素水平变化之间的关系[J]. 中国卫生标准管理, 2023, 14(2): 112–116. [Hao KR, Ji JW, Huang SY, et al. Relationship between bipolar affective disorder and thyroid hormone levels[J]. China Health Standard Management, 2023, 14(2): 112–116.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-9316.2023.02.024](#).
- 25 郭伟坚, 李荷花, 李含秋, 等. 双相情感障碍临床特征与甲状腺功能变化的性别差异及其相关性[J]. 国际精神病学杂志, 2023, 50(1): 45–4756. [Guo WJ, Li HH, Li HQ, et al. Gender difference and their correlations in clinical features and changes of thyroid function in bipolar disorder[J]. Journal Of International Psychiatry, 2023, 50(1): 45–4756.] DOI: [10.13479/j.cnki.jip.2023.01.014](#).
- 26 Seshadri A, Sundares V, Prokop LJ, et al. Thyroid hormone augmentation for bipolar disorder: a systematic review[J]. Brain Sci, 2022, 12(11): 1540. DOI: [10.3390/brainsci12111540](#).
- 27 Roosen L, Sienaert P. Evidence-based treatment strategies for rapid cycling bipolar disorder, a systematic review[J]. J Affect Disord, 2022, 311: 69–77. DOI: [10.1016/j.jad.2022.05.017](#).
- 28 张振学, 王佳慧. 认知矫正联合常规药物治疗双相情感障碍患者疗效及对 TBIL、UA 和 BDNF 的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2023, 51(2): 246–249. [Zhang ZX, Wang JH. Effect of cognitive correction combined with conventional drugs on patients with bi-polar disorder and its effect on TBIL, UA and BDNF[J]. Medical Science Journal of Central South China, 2023, 51(2): 246–249.] DOI: [10.15972/j.cnki.43-1509/r.2023.02.022](#).
- 29 斯亮, 王燕燕, 卢远波. 喹硫平联合丙戊酸镁缓释片对双相情感障碍躁狂发作患者血清 BDNF、GDNF 及炎症因子水平的影响[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(10): 1383–1386. [Si L, Wang YY, Lu YB. Effects of quetiapine combined with magnesium valproate sustained release tablets on serum BDNF, GDNF and inflammatory factors in patients with manic episode of bipolar disorder[J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2021, 36(10): 1383–1386.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-3697.2021.10.028](#).
- 30 Demir M, Akarsu EO, Dede HO, et al. Investigation of the Roles of New Antiepileptic drugs and serum BDNF levels in efficacy and safety monitoring and quality of life: a clinical research[J]. Curr Clin Pharmacol, 2020, 15(1): 49–63. DOI: [10.2174/15748847146](#)

- 66190312145409.
- 31 王永良, 王敬巍, 李士龙. 双相障碍抑郁发作患者治疗前后 E2、PRL、CRP 水平变化及其与疗效的关系 [J]. 国际精神病学杂志, 2022, 49(3): 458–461. [Wang YL, Wang JW, Li SL. Changes of E2, PRL, CRP levels in bipolar patients in depressive episode before and after treatment and their related with the treatment efficacy[J]. Journal Of International Psychiatry, 2022, 49(3): 458–461.] DOI: [10.13479/j.cnki.jip.2022.03.039](https://doi.org/10.13479/j.cnki.jip.2022.03.039).
 - 32 刘华, 刘可智, 梁雪梅. 双相情感障碍患者血浆脑源性神经营养因子水平变化观察 [J]. 山东医药, 2023, 63(27): 66–68. [Liu H, Liu KZ, Liang XM. Changes in plasma BDNF levels in patients with bipolar disorder[J]. Shandong Medical Journal, 2023, 63(27): 66–68.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-266X.2023.27.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2023.27.013).
 - 33 赖子梅, 钟涛. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗儿童难治性癫痫的疗效及对电生理指标的影响 [J]. 现代电生理学杂志, 2024, 31(4): 217–220. [Lai ZM, Zhong T. Efficacy of lamotrigine combined with sodium valproate in the treatment of refractory epilepsy in children and its influence on electrophysiological indexes[J]. Journal of Modern Electrophysiology, 2024, 31(4): 217–220.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-0458.2024.04.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-0458.2024.04.006).
 - 34 蒙雪芳, 梁倩, 韦英秀. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. 儿科药理学杂志, 2024, 30(4): 44–50. [Meng XF, Liang Q, Wei YX. Meta-analysis on efficacy and safety of lamotrigine combined with sodium valproate in the treatment of epilepsy in children[J]. Journal of Pediatric Pharmacy, 2024, 30(4): 44–50.] DOI: [10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.04.012](https://doi.org/10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.04.012).
- 收稿日期: 2025 年 03 月 20 日 修回日期: 2025 年 06 月 17 日
 本文编辑: 沈静怡 周璐敏