

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.10.045

◇ 药物与临床 ◇

## 小剂量丙戊酸镁对精神分裂症阳性症状病人认知功能及血清脑源性、胶质源性神经营养因子水平的影响

夏庆润, 刘超, 杨魁, 徐丹

作者单位: 沈阳市精神卫生中心精神科(五病房), 辽宁 沈阳 110168

**摘要:**目的 探讨小剂量丙戊酸镁增效治疗对精神分裂症(SCH)阳性症状病人认知功能及血清脑源性神经营养因子(BDNF)和胶质源性神经营养因子(GDNF)水平的影响。方法 选取沈阳市精神卫生中心自2014年3月至2016年3月收治的90例SCH病人作为研究对象,采用随机数字表法分为两组:对照组( $n=45$ )应用氯氮平与安慰剂治疗,观察组( $n=45$ )应用氯氮平与小剂量丙戊酸镁治疗,两组疗程均为12周。比较两组临床疗效,治疗前及治疗后评价阳性和阴性症状量表(PANSS)评分、改良版威斯康星卡片分类测验(M-WCST)、连线测验(TMT)、词汇流畅性测验(VFT)评分;治疗前后测定血清BDNF和GDNF水平。结果 治疗后观察组总有效率为95.56%显著高于对照组的77.78%( $Z=7.867, \chi^2=6.154, P<0.05$ );治疗后,观察组的PANSS、TMT、M-WCST中错误数、持续错误数与非持续错误数均显著低于对照组( $t=6.594, 9.494, 4.980, 6.838; P<0.05$ ), M-WCST中正确数、正确分类数均显著高于对照组( $t=7.985, 12.836; P<0.05$ );治疗后,观察组的血清BDNF为( $11.78\pm 3.01$ ) $\mu\text{g/L}$ 、GDNF水平为( $553.71\pm 102.24$ ) $\text{pg/mL}$ ,两项指标均显著高于对照组BDNF( $10.04\pm 2.43$ ) $\mu\text{g/L}$ 、GDNF( $466.69\pm 75.98$ ) $\text{pg/mL}$ ( $t=3.017, 4.583; P<0.05$ );两组总不良反应率比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.756, P>0.05$ )。结论 小剂量丙戊酸镁辅助治疗SCH安全有效,对认知功能损害具有部分改善作用,其机制可能与上调血清BDNF、GDNF表达有关。

**关键词:**精神分裂症; 氯氮平; 丙戊酸镁; 脑源性神经营养因子; 胶质细胞源性神经营养因子; 认知障碍; 治疗结果

## Effects of low doses of magnesium valproate on cognitive function and serum levels of BDNF and GDNF in schizophrenia patients with positive symptoms

XIA Qingrun, LIU Chao, YANG Kui, XU Dan

Author Affiliation: Department of Psychiatry (The Fifth Ward), Shenyang Mental Health Center, Shenyang, Liaoning 110168, China

**Abstract: Objective** To explore the effects of augmentative treatment of low doses of magnesium valproate on cognitive function and serum levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in schizophrenia (SCH) patients with positive symptoms. **Methods** Ninety cases of SCH patients admitted to Shenyang Mental Health Center from March 2014 to March 2016 were selected as subjects. They were randomly assigned into two groups: the observation group ( $n=45$ ) was treated with clozapine and low doses of magnesium valproate, while the control group ( $n=45$ ) was treated with clozapine and placebo. The course of treatment was 12 weeks in both groups. The clinical efficacy between the two groups were compared, the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS), Modified Wisconsin Card Sorting Test (M-WCST), Trail Making Test (TMT), Verbal Fluency Test (VFT) scores were evaluated before and after treatment, and the serum BDNF and GDNF levels were detected before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 95.56%, which was significantly higher than 77.78% of the control group ( $Z=7.867, \chi^2=6.154, P<0.05$ ); After treatment, the errors, preservative errors, non-preservative errors of PANSS, TMT and M-WCST, in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $t=6.594, 9.494, 4.980, 6.838; P<0.05$ ). The correct number and correct number of classifications of M-WCST scores of the observation group were significantly higher than those of the control group ( $t=7.985, 12.836; P<0.05$ ). After treatment, the serum BDNF level of the observation group was ( $11.78\pm 3.01$ )  $\mu\text{g/L}$ , and the serum GDNF level was ( $553.71\pm 102.24$ )  $\text{pg/mL}$ . Both indexes were significantly higher than those of the control group [serum BDNF level: ( $10.04\pm 2.43$ )  $\mu\text{g/L}$ ; serum GDNF level: ( $466.69\pm 75.98$ )  $\text{pg/mL}$ ;  $t=3.017, 4.583; P<0.05$ ]. The total adverse reaction rates showed no significant difference between the two groups ( $\chi^2=0.756, P>0.05$ ). **Conclusion** Low doses of magnesium valproate is safe and effective in the treatment of SCH, which can partly improve cognitive function impairment, whose mechanism may be associated with the up-regulation of serum BDNF and GDNF levels.

**Key words:** Schizophrenia; Clozapine; Magnesium valproate; Brain-derived neurotrophic factor; Glial cell line-derived neurotrophic factor; Cognition disorders; Treatment outcome

精神分裂症(SCH)是一类以情感、思维、行为与认知功能障碍为主要表现的临床综合征,发病初期多以频繁发作的阳性症状为主<sup>[1]</sup>。通常情况下,临床将病程 $\geq 2$ 年且以阴性症状为主的SCH定义为慢性SCH<sup>[2]</sup>。丙戊酸镁是一种抗癫痫药物,具有情感、认知及意志功能障碍等多方面调节作用,已有研究证实其对SCH具有辅助治疗作用,尤其是对激越、攻击等行为具有良好的控制效果,且在一定程度上能够削弱抗精神病药物副作用<sup>[3]</sup>。神经营养因子假说认为,神经细胞再生能力与神经可塑性受损可能是SCH发生及发展的重要病理生理基础,脑源性神经营养因子(BDNF)和胶质源性神经营养因子水平(GDNF)已被证实与神经可塑性、认知功能密切相关,且在SCH中呈低表达<sup>[4]</sup>。目前,精神科临床多见丙戊酸钠作为增效剂使用,关于丙戊酸镁缓释片对SCH阳性症状病人具体认知功能及作用机制的研究尚较少见。本研究探讨了小剂量丙戊酸镁缓释片增效治疗SCH的疗效及对病人认知功能的影响,并观察了病人血清BDNF、GDNF水平变化,旨在为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取沈阳市精神卫生中心自2014年3月至2016年3月收治的SCH病人90例作为研究对象。纳入标准:(1)符合《国际疾病与相关问题统计分类》第十版(ICD-10)<sup>[5]</sup>SCH的诊断标准,以阳性症状为主;(2)病程 $\geq 2$ 年,阳性和阴性症状量表(PANSS)总分 $\geq 60$ 分,其中阳性症状量表评分 $> 20$ 分;(3)年龄范围为22~60岁;(4)既往未接受氯氮平、丙戊酸镁缓释片及无抽搐电痉挛(MECT)治疗;(5)病人近亲属知情并签署了知情同意书。排除标准:(1)合并听力障碍、语言沟通障碍及视觉障碍者;(2)药物、乙醇依赖或滥用者;(3)多药过敏史或过敏性体质者;(4)合并重要脏器系统疾病或功能障碍者;(5)严重躯体疾病、帕金森综合征、脑器质性疾病等其他影响认知疾病者;(6)妊娠期、哺乳期妇女。病人按随机数字表法分为观察组与对照组,每组45例。观察组中男19例,女26例;年龄( $39.86 \pm 5.12$ )岁,范围为22~60岁;受教育年限( $13.31 \pm 2.23$ )年,范围为6~19年;病程( $8.92 \pm 2.26$ )年,范围为4~16年。对照组中男21例,女24例;年龄( $38.91 \pm 5.03$ )岁,范围为22~60岁;受教育年限( $12.68 \pm 2.14$ )年,范围为6~16年;病程( $8.43 \pm 2.12$ )年,范围为5~15年。两组性别、年龄、受教育年限及病程等一般资料比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.180, P = 0.864; t = 0.888, P = 0.725; t = 1.137, P =$

$0.364; t = 1.061, P = 0.411$ )。

**1.2 方法** 观察组予以氯氮平口腔崩解片(江苏恩华药业股份有限公司,生产批号20140901,规格:25 mg $\times$ 10片)口服,初始剂量每次25 mg,每天2次,如无明显不良反应,则于第2天开始按每日增加25~50 mg剂量的方法缓慢增加剂量,可在第2周末增加至200~400 mg/d,分为3次服药;此后每周增加1~2次剂量,每次增加剂量不超过100 mg,最大剂量不超过600 mg/d。同时予以丙戊酸镁缓释片(湖南省湘中制药有限公司,生产批号140324,规格:0.25 g $\times$ 60片)口服,初始剂量每次0.25 g,每天1次,视病人的耐受度于1周内增加至0.5~1.0 g/d,分2次口服。对照组单纯予以氯氮平口腔崩解片口服,用法用量同观察组;同时予以外形与丙戊酸镁缓释片相同的安慰剂(无药物活性的物质淀粉)口服,用法同丙戊酸镁。两组治疗周期均为12周。

本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**1.3 观察指标** (1)治疗前后,经过统一培训并进行一致性检验相关性高的评定人员,采用阴性与阳性症状量表(PANSS)评价临床症状;采用改良版威康星卡片分类测验(M-WCST)<sup>[6]</sup>、连线测验(TMT)<sup>[7]</sup>和词汇流畅性测验(VFT)<sup>[8]</sup>评价认知功能;(2)治疗前后,采集空腹静脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清BDNF和GDNF水平;(3)统计治疗期间药物不良反应发生情况。

**1.4 疗效标准** 治疗12周末根据PANSS减分率=(治疗前PANSS总分-治疗后PANSS总分)/治疗前PANSS总分 $\times 100\%$ 评价临床疗效。痊愈: PANSS评分减分率 $\geq 75\%$ ;显著进步: PANSS评分减分率50%~75%;进步: PANSS评分减分率25%~50%;无效: PANSS评分减分率 $< 25\%$ 或增加。计算总有效率=(痊愈+显著进步+进步)/总例数 $\times 100\%$ 。

**1.5 统计学方法** 采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较经独立样本 $t$ 检验,组内比较经配对样本 $t$ 检验;计数资料以百分率(%)表示,比较经 $\chi^2$ 检验,等级资料经秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 两组治疗期间均无中断治疗或脱落病例。治疗后观察组总有效率为95.56%,显著高于对照组的77.78%,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

**2.2 两组治疗前后PANSS评分比较** 治疗前,两组PANSS量表各维度评分及总分比较差异无统计

学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组的阴性症状、阳性症状、一般精神病理及总评分均显著降低( $P < 0.05$ ),且观察组显著低于对照组( $P < 0.05$ )。见表2。

**表1** 单用氯氮平治疗精神分裂症与氯氮平联合丙戊酸镁治疗精神分裂症临床疗效比较/例(%)

组别	例数	痊愈	显著进步	进步	无效	总有效
对照组	45	5(11.11)	17(37.78)	13(28.89)	10(22.22)	35(77.78)
观察组	45	11(24.44)	20(44.44)	12(26.67)	2(4.44)	43(95.56)
Z( $\chi^2$ )值			7.867			(6.154)
P值			0.049			0.013

**表2** 单用氯氮平治疗精神分裂症与氯氮平联合丙戊酸镁治疗精神分裂症治疗前后PANSS评分比较/(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	阴性症状	阳性症状	一般精神病理	总评分
对照组	45				
治疗前		24.85±5.12	22.95±6.17	48.25±6.17	96.05±9.42
治疗后		11.14±3.42	12.41±3.32	25.26±4.71	48.81±7.68
t值		14.937	10.091	19.868	26.073
P值		0.000	0.000	0.000	0.000
观察组	45				
治疗前		26.12±5.43	23.79±6.48	49.12±6.41	99.03±9.95
治疗后		8.45±2.33	9.58±2.43	21.12±3.69	39.15±6.13
t值		20.061	13.774	25.395	34.371
P值		0.000	0.000	0.000	0.000
治疗前t值,P值		1.142,0.257	0.630,0.530	0.656,0.514	1.459,0.148
治疗后t值,P值		4.360,0.000	4.614,0.000	4.641,0.000	6.594,0.000

注: PANSS为阳性和阴性症状量表

**2.3 两组治疗前后VFT、TMT、M-WSCT评分比较** 治疗前,两组VFT、TMT、M-WSCT量表各维度评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两

**表3** 单用氯氮平治疗精神分裂症与氯氮平联合丙戊酸镁治疗精神分裂症治疗前后VFT、TMT、M-WSCT评分比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	VFT/个	TMT-A/s	TMT-B/s	M-WSCT/分				
					正确数	正确分类数	错误数	持续错误数	非持续错误数
对照组	45								
治疗前		16.25±1.13	157.97±45.25	341.79±70.25	32.01±4.79	2.41±0.74	35.91±8.46	17.98±4.05	7.53±2.19
治疗后		22.14±1.45	139.29±42.97	287.49±50.56	38.49±6.02	5.08±1.43	30.13±5.79	13.12±3.37	4.95±1.62
t值		21.493	2.008	4.208	5.650	11.124	3.782	6.188	6.353
P值		0.000	0.048	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
观察组	45								
治疗前		16.12±1.05	158.91±50.34	345.18±68.71	30.32±4.65	2.34±0.66	36.78±9.02	18.21±4.16	7.78±2.23
治疗后		27.89±1.64	122.15±35.13	261.12±45.23	52.19±9.81	10.36±2.36	20.13±4.05	10.12±2.23	3.02±0.98
t值		40.545	4.017	6.855	13.514	21.954	11.296	11.498	13.109
P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
治疗前t值,P值		0.565,0.573	0.093,0.926	0.231,0.818	1.698,0.093	0.474,0.637	0.472,0.638	0.266,0.791	0.537,0.593
治疗后t值,P值		17.620,0.000	2.071,0.041	5.608,0.011	7.985,0.000	12.836,0.000	9.494,0.000	4.980,0.000	6.838,0.000

注: VFT为词汇流畅性测验, TMT为连线测验(TMT-A为将数字按升序连接, TMT-B为将数字按规定顺序方式连接), M-WSCT为改良版威期康星卡片分类测验

组的VFT、TMT和M-WSCT中正确数、正确分类数评分持续升高, 错误数、持续错误数与非持续错误数均显著降低( $P < 0.05$ ), 且观察组的改善幅度显著优于对照组( $P < 0.05$ )。见表3。

**2.4 两组治疗前后血清BDNF和GDNF水平比较** 治疗前, 两组血清BDNF、GDNF水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后两组均较治疗前显著升高, 且观察组显著高于对照组( $P < 0.05$ )。见表4。

**表4** 单用氯氮平治疗精神分裂症与氯氮平联合丙戊酸镁治疗精神分裂症治疗前后血清BDNF和GDNF水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	BDNF/( $\mu$ g/L)	GDNF/(pg/mL)
对照组	45		
治疗前		9.01±2.11	394.09±66.41
治疗后		10.04±2.43	466.69±75.98
t值		2.147	4.826
P值		0.034	0.000
观察组	45		
治疗前		8.92±2.07	391.43±63.15
治疗后		11.78±3.01	553.71±102.24
t值		5.252	9.059
P值		0.000	0.000
治疗前t值,P值		0.204,0.839	0.195,0.846
治疗后t值,P值		3.017,0.003	4.583,0.000

注: BDNF为脑源性神经营养因子, GDNF为胶质源性神经营养因子

**2.5 两组不良反应比较** 两组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.756, P = 0.384$ )。见表5。

表5 单用氯氮平治疗精神分裂症与氯氮平联合丙戊酸镁治疗精神分裂症不良反应比较/例(%)

组别	例数	恶心呕吐	失眠/嗜睡	头晕头痛	口干	便秘	体质量增加	心电图异常	肝损伤	合计
对照组	45	2(4.44)	3(6.67)	3(6.67)	3(6.67)	2(4.44)	4(8.89)	1(2.22)	1(2.22)	19(42.22)
观察组	45	5(11.11)	0(0.00)	2(4.44)	2(4.44)	4(8.89)	2(4.44)	0(0.00)	0(0.00)	15(33.33)
$\chi^2$ 值		1.394	3.103	0.212	0.212	0.714	0.714	1.011	1.011	0.756
<i>P</i> 值		0.238	0.078	0.645	0.645	0.398	0.398	0.315	0.315	0.384

### 3 讨论

认知功能障碍被认为是SCH病人的核心症状,同时也是导致病人社会功能障碍的主要原因,故神经认知功能能够影响和预测病人的整体功能转归<sup>[9]</sup>。临床研究表明,85%的SCH病人存在持久且严重的认知功能损害,主要表现为注意力、执行功能等损害,即便精神症状获得有效控制后仍持续存在,严重影响病人的生活质量与整体康复<sup>[10]</sup>。第二代抗精神病药物氯氮平对SCH的临床症状具有较好的改善作用,但长期用药容易引起食欲、体质量增加及糖脂代谢紊乱<sup>[11]</sup>。此外,抗精神病药物虽然能够很好地控制SCH病人的精神症状,但对认知功能的改善作用较小。因此,探讨合理选择联合用药,改善SCH病人认知功能非常必要。

丙戊酸镁缓释片是临床常用情绪稳定剂,具有生物利用度高、血药浓度稳定及不良反应少等优点,用于SCH的辅助治疗能够减少易激惹、攻击性、敌对性、兴奋性等危险行为,有利于病情控制<sup>[12]</sup>。药理学研究表明,丙戊酸镁能够从分子生物学水平上促进脑神经末梢或全脑组织中 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的合成、释放与传递,抑制GABA的降解,从而提高大脑突触间隙内GABA含量,有效改善认知功能<sup>[13]</sup>。本研究中,观察组采用氯氮平联合丙戊酸镁治疗,而对照组单用氯氮平治疗,结果显示,两组在用药12周内PANSS阳性、阴性、一般精神病理症状评分及总评分均持续下降,说明随着治疗时间的延续,病人的精神症状均可获得持续改善。观察组的总有效率显著高于对照组(95.56%比77.78%, $P < 0.05$ ),提示氯氮平联合丙戊酸镁治疗SCH较单用氯氮平能够更好地改善病人的精神症状,提高临床疗效,在短期内具有增效作用,这与类似联合用药研究<sup>[14]</sup>结论一致。研究还发现,治疗后两组病人的认知功能评分(VFT、TMT、M-WSCT)均获得明显改善,而观察组各项评分的改善程度显著优于对照组,提示氯氮平联合丙戊酸镁治疗SCH对认知功能的改善作用可能优于单用氯氮平。用药安全性问题一直是SCH治疗关注的重点,联合用药虽可起到疗效叠加或协同等作用,但也可能增加不良反应,故临

床医生对联合用药应仍持谨慎态度。本研究中,两组不良反应类型相似,总发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示氯氮平联合丙戊酸镁治疗SCH并不增加药物副作用,用药安全性较好。

神经发育异常学说认为,多因素所致脑组织细胞发育异常是SCH发生及发展的重要原因<sup>[15]</sup>。BDNF和GDNF是影响神经可塑性的重要神经营养因子,其含量减少或缺乏均可导致SCH的发病易感性增加。临床研究发现,BDNF和GDNF水平与注意力、学习记忆等认知功能密切相关,BDNF和GDNF低表达与SCH及认知功能损害的发生密切相关<sup>[16]</sup>。宋明芬等<sup>[17]</sup>研究表明,SCH阳性症状及其临床转归与血BDNF水平密切相关,BDNF检测可作为SCH阳性症状疗效评估的参考指标。本研究中,两组病人治疗前血清BDNF和GDNF含量均较低,治疗后两组血清BDNF和GDNF均显著提高,且观察组治疗后BDNF和GDNF显著高于对照组( $P < 0.05$ )。认为小剂量丙戊酸镁辅助治疗SCH有利于上调BDNF和GDNF表达,这可能更有利于认知功能的改善。推测其可能机制为丙戊酸镁治疗后BDNF和GDNF表达升高,神经细胞可塑性增强,并可促进神经纤维的修复,从而改善临床症状及认知功能。

综上所述,小剂量丙戊酸镁增强治疗SCH阳性症状疗效确切,不增加用药副反应发生风险,能够显著改善病人的认知功能,其机制可能与上调血清BDNF和GDNF表达有关。但本研究样本较小,病例选择方面可能存在一定偏倚,且观察时间较短,还有待进一步大样本、长程研究完善。

### 参考文献

- [1] 陈昊天,周郁秋,孙玉静,等.精神分裂症精神残疾影响因素的研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2016,16(3):333-337.
- [2] 任丽娜,刘春英,张晓非,等.拉莫三嗪联合氯氮平对慢性精神分裂症患者临床疗效及生物学影响的研究[J].中国医院药学杂志,2016,36(18):1578-1582.
- [3] TSERMPINI EE, ASSIMAKOPOULOS K, BARTSAKOULIA M, et al. Individualizing clozapine and risperidone treatment for schizophrenia patients [J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(1): 95-110.

- [4] 段维维,唐小伟,杨韦,等.男性慢性精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子和胶质源性神经营养因子水平及认知功能的对照研究[J].临床精神医学杂志,2016,26(5):329-331.
- [5] 世界卫生组织.国际疾病分类第10版精神与行为障碍分类(临床描述与诊断要点)(ICD-10)[M].范肖冬,汪向东,于欣,等译.北京:人民卫生出版社,1993:72-89.
- [6] JONES CRG. Wisconsin card sorting test (WCST)[M]. New York: Springer, 2013: 3389-3391.
- [7] REITAN RM. Trail making test: manual for administration and scoring[J]. Neuropsychol Interpret Object Psychol Tests, 1992, 80(1): 187-194.
- [8] SCHOENBERG MR, SCOTT JG. Aphasia Syndromes [M]. New York: Springer, 2011: 267-292.
- [9] 陈海莹,乔颖,蔡亦蕴,等.阿立哌唑联合多奈哌齐改善精神分裂症患者认知功能障碍的效果及对患者血清中炎症反应的影响研究[J].安徽医药,2015,19(12):2408-2410.
- [10] 周舟,王魁元,胡群英,等.度洛西汀短期治疗精神分裂症的增效作用及对认知损害变化的影响[J].中国新药与临床杂志,2017,36(5):287-291.
- [11] 张晓燕.氯氮平对精神分裂症患者血清总胆汁酸及糖、脂代谢的影响[J].海南医学院学报,2017,23(6):844-846.
- [12] AYAYDIN H, BILGEN ULGAR S. Control of seizures in a clozapine-treated schizophrenia patient, using valproate: a case report [J]. Psy Clin Psychopharm, 2018. DOI: 10.1080/24750573.2018.1468640.
- [13] 樊学文,周桂明,曹文韬.丙戊酸镁缓释片对难治性精神分裂症的辅助治疗[J].中国药物与临床,2013,13(1):97-98.
- [14] PIJNENBORG G H M, TIMMENRMAN ME, DERKS EM, et al. Differential effects of antipsychotic drugs on insight in first episode schizophrenia: Data from the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) [J]. Eur Neuropsychopharm, 2015, 25(6): 808-816.
- [15] TSYBKO AS, II' CHIBAEVA TV, KONDAUROVA EM, et al. Effect of central administration of the neurotrophic factors BDNF and GDNF on the functional activity and expression of 5-HT 2A serotonin receptors in mice genetically predisposed to depressive-like behavior[J]. Mol Biol, 2014, 48(6): 864-869.
- [16] 肖文焕,陈宽玉,唐小伟,等.首发精神分裂症患者治疗前后血清BDNF和GDNF水平的变化[J].皖南医学院学报,2016,35(5):464-466.
- [17] 宋明芬,章隆,董介正,等.精神分裂症阳性和阴性症状患者奥氮平治疗疗效与血浆BDNF关系研究[J].中国现代应用药学,2015,32(11):1388-1392.

(收稿日期:2018-05-16,修回日期:2018-06-14)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.10.046

◇ 医院药学 ◇

## 高效液相色谱法测定人血清中拉莫三嗪血药浓度的方法及拉莫三嗪个体化用药分析

李萌<sup>1</sup>,庄星星<sup>1</sup>,倪受东<sup>1</sup>,何勇<sup>2</sup>作者单位:<sup>1</sup>安徽医科大学附属巢湖医院药剂科,安徽 巢湖 238000;<sup>2</sup>池州市人民医院药剂科,安徽 池州 247100

**摘要:**目的 建立高效液相色谱法测定人血清中拉莫三嗪浓度方法,并将该方法运用到临床工作中。方法 血清样本采用二氯甲烷进行萃取。以艾司唑仑为内标物。采用Inertsil ODS-3色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相:甲醇:水=75:25;流速:1.0 mL/min;检测波长:225 nm;柱温:25 °C;进样量:10 μL。结果 拉莫三嗪线性回归方程:Y=9.934 4X+0.808 3, r=0.999 8(n=7);拉莫三嗪血药浓度在1.00~18.00 μg/mL范围内线性关系良好;日内精密度、日间精密度和稳定性均符合相关要求(相对标准偏差小于15%);拉莫三嗪3.0 μg/mL、9.0 μg/mL以及18 μg/mL浓度的加样回收率均大于96%,提取回收率均大于72%。结论 该方法操作简便、快速、准确,可用于拉莫三嗪治疗药物监测。推荐拉莫三嗪治疗血药浓度为3~14 μg/mL,可为临床个体化、合理用药提供参考。

**关键词:**拉莫三嗪; 药物监测; 色谱法,高压液相; 血药浓度; 临床应用

## Establishment of concentration determination of lamotrigine in human serum by HPLC and individual administration

LI Meng<sup>1</sup>, ZHUANG Xingxing<sup>1</sup>, NI Shoudong<sup>1</sup>, HE Yong<sup>2</sup>

Author Affiliations: <sup>1</sup>Department of Pharmacy, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu, Anhui 238000, China; <sup>2</sup>Department of Pharmacy, Chizhou People's Hospital, Chizhou, Anhui 247100, China