

## 丙戊酸镁缓释片治疗双相障碍临床应用的专家共识

金卫东, 郭田生, 苗国栋, 刘铁榜, 方贻儒, 贾福军, 李静, 汪波, 吕路线, 谭庆荣, 张宁, 李凌江, 徐一峰, 郝伟

关键词: 抑郁症; 认知功能

中图分类号: R749.4 文献标识码: A 文章编号: 1005-3220(2012)05-0289-04

### 1 概述

双相障碍,是指抑郁和躁狂表现在一个患者先后交替发作或同时存在抑郁和躁狂的一种精神障碍。双相障碍发病年龄高峰在 15~19 岁,首次多为抑郁发作,往往一次至数次抑郁发作后再出现躁狂或轻躁狂发作。临床表现形式有抑郁、躁狂、抑郁与躁狂的混合、抑郁与躁狂交替的快速循环。

20 世纪 70~80 年代的流行病学调查显示,双相障碍终生患病率为 3.0%~3.4%,90 年代则上升到 5.5%~7.8%<sup>[1]</sup>。男女患病率相近。

25%~50% 的双相障碍患者有过自杀行为,11%~19% 自杀身亡。年轻患者首次诊断后的第一年内尤其容易发生自杀<sup>[2]</sup>。有资料显示,本病患者心血管疾病患病率较一般人群增加 20%,约 40% 的患者同时合并有物质依赖<sup>[3]</sup>。

双相障碍临床表现和病程过程比较复杂,复发率高。表现形式多种多样,治疗的基本原则主要有长期治疗原则、心境稳定剂基础性使用原则和联合用药原则<sup>[4]</sup>。

双相障碍的治疗所涉及的药物有心境稳定剂、经典或非经典抗精神病药、其他辅助治疗药。抗抑郁药的应用需要慎重,以免导致或促发躁狂。心境稳定剂是最基本的治疗药物。须具备以下三个方面特点<sup>[5]</sup>:第一,具有治疗的双重作用,对躁狂和抑郁都具有治疗作用;第二,具有时相转化的阻断作用,不仅可以对双相障碍的快速循环、混合发作具有良好效果,同时在治疗的过程中,不出现或很少出现向相反的状态转化,如抑郁转躁狂或躁狂转抑郁;第三,具备疾病的预防作用,使用药物后,对疾病的任何形式的发作具有预防作用。目前符合这三个特点的药物有经典的碳酸锂,和丙戊酸盐、奥卡西平或卡马西平以及拉莫三嗪。

### 2 丙戊酸镁的临床药理作用

丙戊酸类药物(丙戊酸钠、丙戊酸镁)自上世纪 60 年代应用于临床已有半个世纪的历史。开始用于治疗癫痫,后来发现有心境稳定剂的作用。

丙戊酸镁缓释片由丙戊酸镁加入新型缓释药用辅料,制成混合材料骨架型缓释片。丙戊酸镁缓释片 500 mg 经肠道吸收后达峰时间(14.0±6.5)h;达峰浓度(29.9±4.60)mg/L,

生物利用度为 99.56%。生物半衰期  $T_{1/2}$ (14.0±6.5)h。波动系数普通片为(37±9)%,缓释片为(10±4)%。丙戊酸镁缓释片和蛋白高度结合,结合率为 80%~95%,主要与血清蛋白结合。丙戊酸镁在肝脏代谢,有 5 种代谢途径,即与葡萄糖醛酸结合、 $\beta$ -氧化、羟基化、 $\omega$  和  $\omega$ 1 氧化。主要代谢产物与葡萄糖醛酸结合由尿排出<sup>[6]</sup>。治疗情感障碍的药效基础是对右旋苯丙胺/氯氮卓混合物所致小鼠活动增多的躁狂动物模型有改善<sup>[6]</sup>。

丙戊酸盐的作用机制主要涉及以下几个方面<sup>[7]</sup>:第一,涉及 GABA:①增加脑 GABA 内水平,改善脑神经的 GABA 传递;②抑制 GABA 氨基转移酶的活性;③改变电压敏感性的 Na 离子通道敏感性;④作用于电压敏感的 Ca 离子通道,间断阻断谷氨酸。第二,糖原合成激酶 3(GSK-3 $\beta$ )在双相障碍的发作中起作用,也是心境稳定剂的作用位点<sup>[8]</sup>,丙戊酸盐可以明显抑制该酶而治疗双相障碍。第三,双相障碍的发生与信号通道的调节以及神经通路中的基因表达有关<sup>[9]</sup>。

与同类药丙戊酸钠相比,丙戊酸镁具有生物利用度高、胃肠道不良反应少,不会导致水、钠潴留,安全性好等优点。而丙戊酸镁缓释片更具有每日服药次数少、服用方便、患者依从性好、血药浓度波动小、疗效好、与剂量相关的不良反应控制好等优点。

丙戊酸盐抗躁狂主要系丙戊酸起重要作用。但是丙戊酸镁中的镁离子也有抗躁狂的作用。研究发现,口服或静脉注射镁剂可以治疗急性躁狂发作或快速循环的双相障碍,可以增强心境稳定剂的效果。早期 1 项为期 32 周的研究发现,改善躁狂情况与接受维持行锂盐治疗的患者相似。难治性激越性躁狂的患者接受了持续 7~23 d 的静脉注射硫酸镁(200 mg/h),并同时服用精神药物(锂盐、氟哌啶醇和氯硝西洋),经临床疗效总评(CGI)评估,发现病情明显好转。其中有些患者在减少传统药物剂量后依然能够保持病情稳定。有证据表明,针对稳定期双相障碍患者加大镁剂的口服剂量可以促进心境稳定剂的抗躁狂效果。对照实验发现,双相障碍男性患者,随机服用维拉帕米(80 mg, qid)加硫酸镁(320 mg/d),或是维拉帕米加一种安慰剂,前一组较后一组药物的相关症状(简明精神病评定量表, BPRS)有显著的改善( $P=0.015$ )<sup>[10]</sup>。这些现象在最近的一项动物实验中得以验证,镁离子对急性期躁狂具有抗躁狂的药理学作用<sup>[11]</sup>。这可能因为大多数双相障碍患者有血清镁的降低<sup>[12]</sup>。

### 3 丙戊酸镁缓释剂在双相障碍治疗中的应用

#### 3.1 给药方法

3.1.1 单药治疗 丙戊酸镁缓释片适用于新诊断的多种类型双相障碍。包括轻躁狂<sup>[13]</sup>、双相抑郁<sup>[14]</sup>,同时也可以用于双相障碍维持治疗。

作者单位:310032 浙江中医药大学附属同德医院精神科,浙江省精神卫生中心(金卫东);上海市精神卫生中心(徐一峰,方贻儒);湖南省精神病医院(郭田生);广东省广州市脑科医院(苗国栋);广东省深圳市康宁医院(刘铁榜);广东省人民医院精神科、广东省精神卫生研究所(贾福军);四川大学华西医院精神科(李静);重庆市精神病医院(汪波);河南省精神病医院(吕路线);第四军医大学西京医院心身科(谭庆荣);南京市脑科医院(张宁);中南大学湘雅医院精神科(李凌江,郝伟)

通讯作者:郝伟, E-Mail: weihao57@gmail.com

丙戊酸镁缓释片因其首服剂量即为目标剂量、吸收快、可迅速达到有效浓度等优点。尤其适用于门诊、或住院的轻躁狂以及双相抑郁的患者。

3.1.2 添加-替换治疗 部分双相障碍患者首选碳酸锂、卡马西平或奥卡西平治疗失败的,可加用丙戊酸镁缓释片治疗。当双相障碍得以控制并趋于稳定后,再逐渐将碳酸锂、卡马西平或奥卡西平撤掉,用丙戊酸镁缓释片单药维持治疗。

部分双相障碍患者首选碳酸锂、卡马西平或奥卡西平联合非经典抗精神病药治疗失败的患者,均可添加丙戊酸镁缓释片治疗,待发作控制后,再逐渐将原药减去,用丙戊酸镁缓释片联合非经典抗精神病药治疗。

因为丙戊酸镁缓释片可明显提高拉莫三嗪的血药浓度,原服用拉莫三嗪的患者,加用丙戊酸镁后将原药剂量减去1/3~1/2左右,严密观察临床表现。

3.1.3 联合用药 对于各种类型的双相障碍患者在单药治疗失败后均应考虑联合治疗<sup>[13]</sup>,有些类型一开始就需要联合治疗。这种联合用药包括两个概念。其一是1种心境稳定剂联合1种非经典抗精神病药,也可以是2种心境稳定剂的联合。其二在以上的联合不能很好地控制症状或病情发展的情况下,还可以是2种心境稳定剂联合1种非经典抗精神病药或1种心境稳定剂联合2个非经典抗精神病药。但是双心境稳定剂的使用比较多,其中碳酸锂与丙戊酸盐联合或在此基础上再联合心境稳定剂是比较常见的。循证医学研究证明,双心境稳定剂治疗双相障碍,特别是躁狂发作有比较好的效果<sup>[15]</sup>。丙戊酸镁缓释片联合碳酸锂也很常见<sup>[16-17]</sup>。丙戊酸镁和碳酸锂联合治疗躁狂发作的效果优于单一使用碳酸锂。同时在丙戊酸镁、碳酸锂分别联合其他抗精神病药物的情况下,循证医学证实,前者比后者起效快、不良反应少<sup>[18]</sup>。

某些反复发作或病程冗长或混合发作、快速循环或者属于难治性双相障碍,在治疗的一开始就可以联合治疗<sup>[13-14]</sup>,有时就是双心境稳定剂联合非经典抗精神病药物<sup>[19]</sup>。

丙戊酸镁缓释片对肝酶有抑制作用,与其他抗癫痫药合用时,可抑制其他药物的代谢,使后者血药浓度升高,而卡马西平等具有肝酶诱导作用的药与丙戊酸镁缓释片合用时,可使后者的血药浓度降低。因此,在联合用药时,应定期监测血药浓度,结合临床反应及时调整药物剂量。

丙戊酸镁缓释片与拉莫三嗪合用时可明显提高后者的血药浓度,提高后者的疗效。但同时也可能提高拉莫三嗪的不良反应(如皮疹)的发生率。因此,二者合用时可适当减少拉莫三嗪的用量。

但是,丙戊酸盐与碳酸锂联合的时候则几乎没有明显的相互作用,至少不会影响两者之间的药物浓度,而且治疗效果得以加强,甚至不良反应也有减少现象,因此碳酸锂和丙戊酸镁缓释片更有利于某些双相障碍的控制与治疗。

## 3.2 适应证

3.2.1 轻躁狂和躁狂发作的治疗 轻躁狂:轻躁狂患者可以单一使用丙戊酸镁进行治疗。也可以在使用丙戊酸镁的基础上联合非经典抗精神病药进行治疗<sup>[13-14]</sup>。

躁狂发作:躁狂发作患者基本上采用联合治疗的方式进

行治疗。一般是丙戊酸镁联合1种非经典抗精神病药进行治疗。如果疗效不理想,可以在此基础上再联合1种心境稳定剂,如碳酸锂,也可以在原来联合治疗的基础上再联合1种非经典抗精神病药<sup>[13-14,20]</sup>。

3.2.2 双相抑郁的治疗 双相抑郁的治疗争议很多,这主要是来自对转躁的考虑以及抗抑郁药可能对此状态疗效不佳的原因。但是,双相抑郁的治疗应该基于心境稳定为基本原则<sup>[4]</sup>。

双相障碍治疗指南在针对双相抑郁的治疗时,都强调心境稳定剂的使用。目前双相抑郁可以单一使用的药物有心境稳定剂、抗抑郁药丁胺苯丙酮(安非他酮)、非经典抗精神病药奎硫平<sup>[13-14,20-22]</sup>。作为心境稳定剂之一的丙戊酸镁可以作为双相抑郁的单一治疗。但是单一心境稳定剂治疗双相抑郁可能起效比较慢或效果不太理想。因此,应用心境稳定剂联合抗抑郁药或联合非经典抗精神病药或另一种心境稳定剂是比较常用治疗选择<sup>[23-24]</sup>。

碳酸锂或丙戊酸镁联合某种抗抑郁药治疗双相抑郁比单一使用抗抑郁药更有优势,主要体现于更早出现疗效,改善焦虑明显,更少出现转躁。至少降低50%的转躁率<sup>[25]</sup>。

丙戊酸镁也可以联合某些非经典抗精神病药治疗双相抑郁,同样可以明显减少焦虑、失眠、精神病性症状,并一定程度降低转躁的机率<sup>[26]</sup>。

以包括丙戊酸盐的2种心境稳定剂与1种心境稳定剂联合1种抗抑郁药在改善抑郁症状方面几乎相似<sup>[20]</sup>,但是后者出现转躁的危险性高于前者。如果可能以尽量少用或不用抗抑郁药为宜,特别是三环类抗抑郁药或具有双重作用机制的抗抑郁药。

如果有使用抗抑郁药的指征,应该在丙戊酸镁充分剂量下使用。

3.2.3 混合发作的治疗 混合发作分为抑郁混合发作和躁狂混合发作,治疗上有一定困难。其基本原则是不宜使用抗抑郁药而使用心境稳定剂中的抗痉挛药物,如丙戊酸盐或奥卡西平或卡马西平<sup>[13-14,20,22]</sup>。

对于混合发作者往往采用联合治疗的方式,与治疗躁狂相似,用抗痉挛药物联合一种非经典抗精神病药是常用的方法。丙戊酸镁联合一种经典抗精神病药同样有效。

有时以上的方案可能对于双相障碍混合发作的效果不够理想,可以在以上治疗的基础上再联合一种心境稳定剂,也可以再联合一种经典抗精神病药。

混合性抑郁如果有使用抗抑郁药的使用指征,应该在丙戊酸镁缓释剂充分剂量,或两种心境稳定剂的情况下使用。

3.2.4 快速循环的治疗 快速循环的诊断困难、治疗棘手。首先要停用已使用的抗抑郁药或经典抗精神病药,建立合适治疗方案。

通常情况下,快速循环患者对单一心境稳定剂反应差,因此需要联合治疗。碳酸锂对快速循环效果较差,因而选择丙戊酸盐或卡马西平、奥卡西平。

联合的方式大多数采取一种心境稳定剂加一种非经典抗精神病药。如果不能很好地控制,可以在此基础上再联合一种心境稳定剂或一种非经典抗精神病药,无论是基础的联合还是添加的联合丙戊酸盐,循证医学资料证实这样治疗

的可靠性能<sup>[27]</sup>。

丙戊酸镁是其中的常用药物之一,丙戊酸镁在双相障碍的快速循环的治疗有比较好的作用以及良好的耐受性,特别对卡马西平、碳酸锂治疗效果不佳的患者效果明显<sup>[28]</sup>。

3.2.5 预防复发 开放实验表明,单用或联合使用丙戊酸盐可以预防快速循环,预防 95% 的混合发作,75% 的躁狂发作和 35% 的抑郁发作。从疾病表现形式来看,丙戊酸盐对快速循环优于混合发作,更优于躁狂发作,而躁狂发作优于抑郁发作。Calabrese 等(2005)<sup>[29]</sup>进行的双盲随机对照研究显示,丙戊酸盐与碳酸锂组患者的快速循环总体复发率分别为 50% 和 56%;抑郁复发率分别是 29% 和 34%,出现躁狂的几率分别是 22% 和 19%,差异没有统计学意义。但是丙戊酸组患者心境稳定时间长于碳酸锂组。

通常情况下,丙戊酸镁与碳酸锂预防双相的作用是相似的,但是,碳酸锂的不良反应明显多于丙戊酸镁,耐受性差<sup>[30]</sup>。

### 3.3 剂量及使用方法

3.3.1 成人 成人开始剂量为早晚饭后各 0.25 g 口服。3~5 d 后加至早晚饭后各 0.5 g 口服。服药 7~10 d 后如没有控制发作,可加至早 0.5 g,晚 0.75 g,或早晚饭后各 0.75 g,同时应该联合非经典抗精神病药。以后根据临床疗效、不良反应及血药浓度调整剂量。

3.3.2 特殊人群 儿童、青少年:儿童双相障碍并不少见,选择丙戊酸镁比碳酸锂更具有良好的耐受性、依从性和安全性。但 6 岁以下禁用。6 岁以上儿童剂量为每日 20~30 mg/kg,体质量 26~49 kg 的儿童,开始每晚饭后口服 0.25 g,1 周后早上 0.25 g,晚 0.5 g。服药 2 周后仍没有控制发作可加至早晚各 0.5 g。也可以在 0.25 g 或 0.5 g bid 基础上,根据病情需要联合小剂量非经典抗精神病药。体质量 50 kg 以上的儿童服用丙戊酸镁缓释片剂量同成人。

青少年是双相障碍发病的常见年龄段。与儿童双相障碍一样,选择丙戊酸盐比碳酸锂更具良好的安全性、耐受性和依从性。由于青少年双相障碍的特点,混合发作或不典型发作、甚至伴有精神病性症状,往往需要联合治疗,其治疗剂量几乎与成人没有差别。

老年人:老年人在使用药物之前应该做详尽的理化检查,并且注意业已存在的躯体疾病。由于老年人各脏器功能降低,特别是肾脏功能的廓清率降低,原则上不选择碳酸锂而使用丙戊酸盐。其中丙戊酸镁应从低剂量开始,首次可以 0.25 g/d,3~5 d 加为 0.25 g bid。但是此后老年人增加剂量的速度应该比成年人慢,不能加量过快,治疗剂量应低于青壮年。一般来说,对于 65~80 岁的老人,剂量应该是成人的 1/3~1/2,对于 80 岁以上者,剂量应更小。

妊娠期与哺乳期女性:准备怀孕的双相障碍患者在怀孕的头 3 个月应该认真权衡利弊,决定是否使用丙戊酸盐。在头 3 个月已经使用了丙戊酸盐的怀孕女性双相障碍患者,需要注意检测,特别是胎儿的心脏超声波检查以及其他发育方面的检查。

哺乳期需要服用丙戊酸盐的女性双相障碍患者,最好采用人工喂养的方式,以避免药物对新生儿的影响。

3.3.3 疗程 预后较好的而且首次发作的双相障碍,症状

控制后 1~2 年内可以考虑逐渐停用药物,反复发作、快速循环、难治性双相障碍在控制症状后维持时间可能应在 5 年以上甚至更长时间。没有痊愈的患者需要长期服用药物直至症状得到有效控制<sup>[13]</sup>。

3.3.4 随访 开始服用丙戊酸镁缓释片后半个月、1 个月及 3 个月时应复诊 1 次。以后每 2 个月复诊 1 次,复诊时了解患者发作控制情况、不良反应、化验血常规、肝功能及血丙戊酸浓度,根据疗效及不良反应调整药物剂量。治疗过程中如出现症状波动或复燃等发作明显增加或有严重不良反应,应随时就诊。

3.3.5 药物浓度监测 在应用丙戊酸镁的治疗过程中,应尽量检测药物浓度,这样对治疗剂量的掌握更有准确。一般而言,丙戊酸盐的有效治疗血药浓度在 85~125 mg/L,维持期在 80~100 mg/L 为宜<sup>[31]</sup>。

3.4 注意事项及禁忌证 ①本药宜完整吞服,不宜研碎服用。②乙型肝炎活动期,肝功能明显不正常者禁服。③6 岁以下儿童禁服。④治疗期间计划怀孕的女性患者慎服。⑤月经周期明显紊乱及多囊卵巢综合征患者慎服。⑥体质量严重超标需服用本药者,应在医生指导下减肥。⑦有乙肝及其他肝病或乙型肝炎病毒性需服用本药者慎用。

3.5 不良反应及处理对策 目前对丙戊酸镁的不良研究缺乏系统研究,理论上,丙戊酸镁的不良研究与丙戊酸钠类似。

3.5.1 消化道症状 服用本药早期可出现一些消化道症状如恶心、呕吐、腹痛、腹泻等,儿童多见。这些症状轻者可不予处理,一般 1~2 个月后可自行消失。通过减少药物剂量,延长加量时间,药物与食物一起服用(不影响药的吸收),多数患者症状可缓解。必要时可加服抑制胃动力药以改善症状。绝大多数患者无须停药。

3.5.2 中枢神经系统症状 头痛、头昏、头晕、无力、嗜睡、思维缓慢、反应迟钝及记忆力下降等中枢神经系统症状,可见于少数服用本药的患者。一般症状较轻,且常见于服药早期。通过减少药物剂量,缓慢加量,症状多于 1~2 个月后可消失。个别症状严重或长期不缓解者可考虑换药。

3.5.3 体质量增加 部分患者服用本药后食欲明显增加,食量增加,体质量增加。可能与联合的非经典抗精神病药有关,应嘱患者自我控制食量,适当增加运动量,多可保持体质量不持续增加。

3.5.4 脱发 少数患者服用本药后会出现脱发,但多数不严重,脱发后还可重新长出新发,停药后还可恢复原状,一般不需停药,必要时可以对症处理。

3.5.5 女性月经紊乱及多囊卵巢综合征 临床有报告丙戊酸镁缓释片可引起育龄期女性的月经紊乱和多囊卵巢综合征。育龄期女性患者服用本药治疗期间,应注意月经周期情况,如有异常,应做性激素化验及 B 超检查。如有多囊卵巢综合征的相应改变,应更换药物治疗。另据报告,多囊卵巢综合征的发生与肥胖有关。服用丙戊酸镁缓释片的女性患者注意控制体质量,有助于预防多囊卵巢综合征的发生。

3.5.6 致畸性 服用丙戊酸类药物的女性患者有 6% 左右的胎儿畸形发生率。育龄期女性如欲近期内怀孕生子,最好不要选用丙戊酸镁缓释片。正在服用该药的患者,建议咨询专科医生。

3.5.7 对造血系统的影响 有报告丙戊酸类药物有引起血小板数目和功能的改变。患者服用丙戊酸镁缓释片期间定期检查血常规及出凝血时间有助于及时发现和纠正上述改变。必要时可换其他心境稳定剂。

3.5.8 肝功能损害 有极少数患者服用丙戊酸类药物可引起肝功能异常。所有需服用丙戊酸镁缓释片的患者服药前应做肝功能检查,服药期间定期复查。当出现肝脏受损可疑症状时(如恶心、呕吐、厌油、无力、右上肢疼痛等),及时做肝功能化验和肝脏B超检查,如有肝脏受损证据时应作保肝治疗,必要时换用其他心境稳定剂治疗。

#### 参考文献:

- [1] Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder[J]. *J Affect Disord*, 1998, 50:143-151.
- [2] Goodwin FK, Jamison KR. *Manic Depressive Illness* [M]. New York, NY: Oxford University Press, 1990.
- [3] Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex[J]. *JAMA*, 2003, 290:1467-1473.
- [4] 郝伟. *精神病学* [M]. 6版. 北京:人民卫生出版社, 2008.
- [5] Bauer MS, Mitchner L. What is a "mood stabilizer"? an evidence-based response[J]. *Am J Psychiatr*, 2004, 161:3-18.
- [6] 唐敦立, 黄希顺. 丙戊酸镁的药理与临床 [M], 中医古籍出版社, 2005.
- [7] 沈渔邨. *精神病学* [M]. 5版. 北京:人民卫生出版社, 2009.
- [8] Chen G, Huang LD, Jiang YM, et al. The mood-stabilizing agent valproate inhibits the activity of glycogen synthase kinase-3[J]. *J Neurochem*, 1999, 72:1327-1330.
- [9] Chen G, Zeng WZ, Yuan PX, et al. The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in CNS[J]. *J Neurochem*, 1999, 72:879-882.
- [10] Lake J. 耿莱译. 双相障碍的综合治疗:实证及建议综述回顾[J]. *精神时讯*, 2011, 7:18-20.
- [11] Barbosa FJ, Hesse B, de Almeida RB, et al. Magnesium sulfate and sodium valproate block methylphenidate-induced hyperlocomotion, an animal model of mania[J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63:64-70.
- [12] 常学润. 双相情感障碍躁狂相患者治疗前后微量元素的变化[J]. *中国全科医学杂志*, 2002, 5:616-618.
- [13] 沈其杰. *中国双相障碍防治指南* [M]. 北京大学医学出版社, 2007.
- [14] Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF, et al. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68:1840-1844.
- [15] 金卫东, 王鹤秋, 王乃信. 双心境稳定剂治疗双相障碍国内文献的 Meta 分析[J]. *循证医学*, 2009, 9:168-171.
- [16] 吴莉珍. 碳酸锂联合丙戊酸镁治疗双相躁狂对照研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2010, 31:239.
- [17] 赵惠芳. 丙戊酸镁联合碳酸锂治疗双相躁狂对照研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2009, 19:197.
- [18] 金卫东, 马永春, 任志斌. 丙戊酸镁与碳酸锂治疗躁狂发作对照研究的循证医学评价[J]. *精神医学杂志*, 2010, 23:1-3.
- [19] Lewis S, Geddes JR, Goodwin G. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomized open-label trial[J]. *Lancet*, 2010, 375:385-395.
- [20] American Psychiatry Association. *APA practice guidelines, Treatment of patients with bipolar disorder* [M]. Washington DC: APA, 1996:499-522.
- [21] Lakshmi N Yatham, Sidney H, Kennedy, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007 [J]. *Bipolar Disorders*, 2006, 8:721-739.
- [22] Grunze H, Kasper S, Goodwin G et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders, part I: treatment of bipolar depression[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2002, 3:115-124.
- [23] Young LT, Joffe RT, Robb JC, et al. Double blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157:124-126.
- [24] Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF, et al. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68:1840-1844.
- [25] Bottlender R, Rudolf D, Strauss A. Mood stabilizers reduce the risk of developing antidepressant-induced manic form state in acute treatment of bipolar I depressed patients[J]. *J Affect Disord*, 2001, 63:79-83.
- [26] Vieta E, Angst J, Reed C, et al. Predictors of switching from mania to depression in a large observational study across Europe (EMBLEM)[J]. *J Affect Disord*, 2009, 118:118-123.
- [27] Macritchie K, Geddes JR, Scott J, et al. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder [DB/OL]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, 1.
- [28] 罗忠悃, 薛国平. 丙戊酸镁治疗快速循环型情感性障碍[J]. *上海精神医学*, 1993, 新5:165-166.
- [29] Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162:2152-2161.
- [30] 孙建中, 王世纪. 双相情感性精神障碍预防性治疗的对照研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2000, 10:26-27.
- [31] 李娟, 谭云龙, 杨甫德, 等. 双相 I 型障碍患者丙戊酸钠血药浓度检测的应用与初步评价[J]. *中国心理卫生杂志*, 2009, 23:327-331.

(收稿日期:2012-05-31 修回日期:2012-07-06)

## 丙戊酸镁缓释片治疗双相障碍临床应用的专家共识

作者: [金卫东](#), [郭田生](#), [苗国栋](#), [刘铁榜](#), [方贻儒](#), [贾福军](#), [李静](#), [汪波](#), [吕路线](#), [谭庆荣](#), [张宁](#),  
[李凌江](#), [徐一峰](#), [郝伟](#)

作者单位: [金卫东](#)(浙江省精神卫生中心, 浙江中医药大学附属同德医院精神科, 310032), [郭田生](#)(湖南省精神病医院), [苗国栋](#)(广东省广州市脑科医院), [刘铁榜](#)(广东省深圳市康宁医院), [方贻儒](#), [徐一峰](#)(上海市精神卫生中心), [贾福军](#)(广东省人民医院精神科、广东省精神卫生研究所), [李静](#)(四川大学华西医院精神科), [汪波](#)(重庆市精神病医院), [吕路线](#)(河南省精神病医院), [谭庆荣](#)(第四军医大学西京医院心身科), [张宁](#)(南京市脑科医院), [李凌江](#), [郝伟](#)(中南大学湘雅医院精神科)

刊名: [临床精神医学杂志](#) 

英文刊名: [Journal of Clinical Psychiatry](#)

年, 卷(期): 2012, 22(5)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_lcjsyxzz201205001.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcjsyxzz201205001.aspx)