

· 论著 ·

# 当归承气汤联合碳酸锂对躁狂发作患者 认知功能影响的对照研究

赵静 龙彬 朱丽萍 张建明 吴海苏 卢卫红

201108 上海交通大学医学院附属精神卫生中心临床精神科(赵静、龙彬、朱丽萍、吴海苏、卢卫红), 药学部(张建明)

通信作者: 龙彬, Email: longbin903@aliyun.com; 朱丽萍, Email: zlpjsk@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.04.004

**【摘要】** 目的 评价当归承气汤联合碳酸锂治疗对躁狂发作患者认知功能障碍的疗效。方法 将123例患者随机分成当归承气汤组41例、碳酸锂组42例和当归承气汤联合碳酸锂组(联合组)40例,随访8周。应用Young氏躁狂量表(YMRS)及可重复的成套神经心理状态测量(RBANS)在治疗前后评估患者的精神症状、认知功能。结果 (1)3组间YMRS差值差异有统计学意义( $F=8.683, P<0.001$ )。当归承气汤组及碳酸锂组的YMRS差值低于联合组( $t=-4.577, P<0.001; t=-3.309, P=0.004$ )。(2)治疗后,3组在RBANS总分及其各因子分均升高(均 $P<0.01$ )。3组间两两比较, RBANS总分和视觉空间分比较当归承气汤组较联合组低( $t=-24.500, P<0.001; t=-5.644, P=0.016$ ), 语言功能分比较碳酸锂组低于联合组( $t=-4.009, P=0.028$ ), 延迟回忆分比较联合组高于当归承气汤组( $t=-9.130, P=0.001$ )、碳酸锂组( $t=-6.447, P=0.015$ )。(3)联合组的视觉空间差值与YMRS分差值呈轻度正相关( $r=0.326, P=0.046$ )。当归承气汤组视觉空间差值与YMRS分差值呈轻度正相关( $r=0.310, P=0.045$ ), 延时回忆差值与YMRS分差值呈轻度正相关( $r=0.370, P=0.017$ )。结论 当归承气汤联合碳酸锂治疗改善躁狂发作患者认知功能, 且与精神症状的改善相关性不明显。

**【关键词】** 当归承气汤; 躁狂发作; 认知功能

**基金项目:** 上海市科学技术委员会科研计划项目(17401932600, 16401934700, 11DZ1972800)

## A comparative study of the effect of Danggui-Chengqi Decoction combined with lithium carbonate on the cognitive function in patients with manic episodes Zhao Jing, Long Bin, Zhu Liping, Zhang Jianming, Wu Haisu, Lu Weihong

Psychiatry Department, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201108, China (Zhao J, Long B, Zhu LP, Wu HS, Lu WH); Department of Pharmacy, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201108, China (Zhang JM)

Corresponding authors: Long Bin, Email: longbin903@aliyun.com; Zhu Liping, Email: zlpjsk@126.com

**【Abstract】 Objectives** To evaluate the efficacy of Danggui-Chengqi Decoction combined with lithium carbonate in the treatment of cognitive dysfunction in patients with manic episodes. **Methods** A total of 123 patients were randomly divided into 41 cases of Danggui-Chengqi Decoction group, 42 cases of lithium carbonate group and 40 cases of Danggui-Chengqi Decoction combined with lithium carbonate group (combined group). All patients were followed up for 8 weeks. Psychiatric symptoms and cognitive function were assessed before and after treatment using the Young Mania Rating Scale (YMRS) and Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). **Results** (1) The difference of YMRS between the three groups was statistically significant ( $F=8.683, P<0.001$ ). The difference of YMRS between the Danggui-Chengqi Decoction group and the lithium carbonate group was lower than that of the combined group ( $t=-4.577, P<0.001; t=-3.309, P=0.004$ ). (2) After treatment, the total scores of RBANS and its factor scores increased in all three groups ( $P<0.01$ ). In pairwise comparison, the total scores of RBANS and visual-spatial were lower in Danggui-Chengqi Decoction group than those in the combined group ( $t=-24.500, P<0.001; t=-5.644, P=0.016$ ); the verbal ability score in the lithium carbonate group was lower than that in the combined group ( $t=-$

-4.009,  $P=0.028$ ); the delayed recall score was higher in the combined group than that in the Danggui-Chengqi Decoction group ( $t=-9.130$ ,  $P=0.001$ ) and the lithium carbonate group ( $t=-6.447$ ,  $P=0.015$ ). (3) The visual-spatial difference and the difference in YMRS score were slightly positively correlated in the combined group ( $r=0.326$ ,  $P=0.046$ ). In the Danggui-Chengqi Decoction group, there was a slight positive correlation between the visual-spatial difference and the difference in the YMRS score ( $r=0.310$ ,  $P=0.045$ ), and between the delayed recall difference and the difference in the YMRS score ( $r=0.370$ ,  $P=0.017$ ). **Conclusions** Danggui-Chengqi Decoction combined with lithium carbonate treatment can improve the cognitive function of patients with manic episodes, and the correlation with the improvement of mental symptoms is not strong.

**【Key words】** Danggui-Chengqi Decoction; Mania episode; Cognitive function

**Fund programs:** Scientific Research Program of Shanghai Science and Technology Commission (17401932600, 16401934700, 11DZ1972800)

躁狂发作是心境障碍的一种发作形式,患病率占人群的 1.2%~2.4%, 占有重性心境障碍的 20%~50%<sup>[1]</sup>。近年来的几项荟萃分析发现双相障碍患者存在执行功能、记忆力、注意力<sup>[2]</sup>、语言记忆<sup>[3]</sup>、精神运动速度和即刻记忆方面<sup>[4]</sup>的认知功能缺陷。认知功能缺陷成为患者职业能力、社会功能下降的主要因素<sup>[5]</sup>, 因而明显降低患者的生活质量<sup>[6]</sup>。碳酸锂是治疗躁狂症的代表药物之一, Dias 等<sup>[7]</sup>的研究发现碳酸锂可能对精神运动速度和语言记忆有负面影响。因此,新的治疗药物急需被研发,不仅能帮助对碳酸锂治疗不满意的患者,也能帮助不能耐受碳酸锂不良反应的患者。近年国内运用中医理论对癫狂症进行辨证施治,取得了一定的临床疗效<sup>[8]</sup>。本课题组在既往研究中发现当归承气汤具有提高躁狂症疗效,减少药物不良反应的功效<sup>[9]</sup>。为探索当归承气汤、碳酸锂及其联合治疗对于躁狂症患者认知功能的影响进行本次阳性对照临床试验。

## 对象与方法

1. 研究对象: 2012 年 2 月至 2013 年 12 月在上海市精神卫生中心及各区县精神卫生中心住院首发或复发的躁狂发作患者。入组标准: (1) 符合中国精神障碍分类方案与诊断标准第 3 版(CCMD-3)躁狂发作诊断标准; 中医诊断标准依据国家中医药管理局行业标准中的《中医内科病症诊断标准》; (2) 年龄 18~65 岁, 性别不限; (3) 入组时 Young 氏躁狂量表(YMRS)总分  $\geq 20$  分; (4) 入组前 7 d 内未使用过抗精神病药、抗抑郁药或心境稳定剂。排除标准: (1) 有其他精神疾病者; (2) 伴有严重神经或躯体疾病者; (3) 妊娠或哺乳期妇女。

共纳入病例 123 例, 按 SPSS 随机数字表进行随机分组, 将 123 例患者随机分入当归承气汤组 41 例、碳酸锂组 42 例和当归承气汤联合碳酸锂组

(联合组)40 例。研究过程中碳酸锂组 1 例患者因失访而脱落, 联合组有 2 例患者因精神症状分别在入组 2、3 周后联合使用抗精神病药物而剔除研究, 最终 120 例患者纳入分析。其中当归承气汤组: 男性 19 例, 女性 22 例, 平均( $38.79 \pm 12.98$ ) 岁, 受教育年限( $9.80 \pm 3.12$ ) 年, 病程( $9.89 \pm 12.69$ ) 年, 本次发病时间( $1.71 \pm 1.02$ ) 个月, 阳性家族史 4 例, 单次躁狂发作 5 例, 反复躁狂发作 15 例, 双相障碍躁狂 18 例, 快速循环躁狂 3 例; 碳酸锂组: 男性 20 例, 女性 21 例, 平均( $42.59 \pm 13.68$ ) 岁, 受教育年限( $10.27 \pm 3.19$ ) 年, 病程( $14.44 \pm 12.25$ ) 年, 本次发病时间( $1.77 \pm 1.28$ ) 个月, 阳性家族史 5 例, 单次躁狂发作 6 例, 反复躁狂发作 16 例, 双相障碍躁狂 17 例, 快速循环躁狂 2 例; 联合组: 男性 18 例, 女性 20 例, 平均( $39.11 \pm 12.59$ ) 岁, 受教育年限( $10.29 \pm 2.50$ ) 年, 病程( $9.62 \pm 10.56$ ) 年, 本次发病时间( $1.72 \pm 1.15$ ) 个月, 阳性家族史 3 例, 单次躁狂发作 4 例, 反复躁狂发作 17 例, 双相障碍躁狂 15 例, 快速循环躁狂 2 例。3 组性别组成、年龄、受教育年限、病程、本次发病时间、阳性家族史、躁狂发作类型构成方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

本研究经上海市精神卫生中心伦理委员会审批通过, 批号: 2012-18R。所有研究对象或其监护人均在研究之前已被告知具体的研究方案并签署知情同意书。

2. 研究药物: (1) 当归承气汤出自《内经拾遗方论》, 本中心原中西医结合科经过 30 多年的临床实践总结后形成了同名化裁方(授权公告号: CN102008582B), 原批准文号: 沪卫药剂 N(91)-004-(精总)。由大黄 300 g、芒硝 150 g、当归 300 g、陈皮 120 g、薏仁 80 g、薏皮 40 g、尼泊金乙酯 0.5 g 组成。其安慰剂选用对躁狂症无治疗作用的中草药, 在包装、颜色、气味和口味方面与当归承气汤基本相同

且无害,由上海杏灵科技药业股份有限公司制作。(2)碳酸锂及其安慰剂,均由江苏联环药业股份有限公司制作,碳酸锂每片含量为0.25 g,其安慰剂外形、包装与碳酸锂一致。

3. 实施方法:采用随机、双盲、前瞻性临床试验研究方法。当归承气汤组:服用当归承气汤,每次30 ml、2次/d。另口服碳酸锂安慰剂,0.5 g/d开始,2周内加到治疗量(0.75~1.25)g/d、2次/d;碳酸锂组:口服碳酸锂从0.5 g/d开始,2周内加到治疗量(0.75~1.25)g/d、2次/d。另服用中药安慰剂,每次30 ml,每日2次;联合组:服用当归承气汤,每次30 ml,2次/d。另口服碳酸锂剂量从0.5 g/d开始,2周内加到治疗量(0.75~1.25)g/d、每日2次。治疗期间不能联合使用抗精神病药、心境稳定剂等,有严重失眠患者可联合使用中短效苯二氮革类药物,随访8周。基线收集所有病例的一般资料,在基线进行杨氏躁狂评定量表(Young Manic Rating Scale, YMRS)、可重复的成套神经心理状态测量(Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS)量表评估。在治疗2周、4周、8周末再次进行YMRS评估,在8周末再次进行RBANS量表评估。

4. 评定工具:YMRS主要用来评定躁狂症状以及严重程度,不是诊断量表,是症状分级量表。RBANS包括5个因子:即刻记忆(词汇记忆和故事复述组成)、空间结构(图形描摹和线条定位组成)、言语功能(图形命名和语义流畅组成)、注意力(数字广度和符号数字匹配组成)、延迟记忆(词汇回忆、词汇再认、故事回忆和图形回忆组成)。

5. 统计学方法:将所有数据建立数据库,应用SPSS 20.0统计软件进行统计分析,文中结果采用GraphPad Prism 6.0软件绘图。各组计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。3组间计量资料比较应用单因素方差分析,组内治疗前后比较应用配对t检验,计数资料应用 $\chi^2$ 检验。对于YMRS差值与RBANS总分及其因子分差值进行Pearson相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ ,双侧检验。

## 结 果

1. 3组干预前后YMRS评分差值比较:见图1。3组YMRS差值(基线-8周末)分别经单样本Kolmogorov-Smirnov(K-S)检验均符合正态分布(均 $P > 0.05$ ),符合方差齐性( $F=0.290, P=0.749$ )。经单因素方差分析,3组间YMRS差值比较差异有统计学意义( $F=8.683,$

$P < 0.001$ )。3组间两两比较,当归承气汤组的YMRS差值低于联合组,且差异有统计学意义( $t=-4.577, P < 0.001$ ),碳酸锂组的YMRS差值低于联合组,且差异有统计学意义( $t=-3.309, P=0.004$ )。

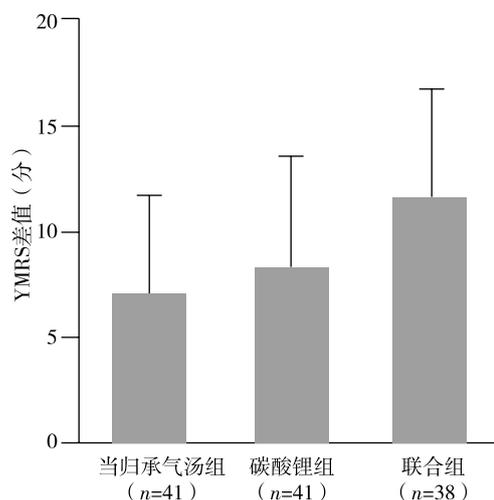


图1 3组躁狂患者治疗前后YMRS差值比较

2. 3组治疗前后的认知功能变化:见表1。基线期3组间RBANS总分、即刻记忆、视觉空间、语言功能、注意、延迟回忆分比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。经配对t检验,治疗8周末与基线相比,3组在RBANS总分、即刻记忆、视觉空间、语言功能、注意、延迟回忆分均升高,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$ )。

治疗后3组之间两两比较,单因素方差分析结果显示:即刻记忆分、注意分比较3组间差异无统计学意义( $F=1.390, P=0.253; F=0.841, P=0.434$ );视觉空间分比较当归承气汤组比联合组低,差异有统计学意义( $t=-5.644, P=0.016$ );语言功能分比较碳酸锂组低于联合组,差异有统计学意义( $t=-4.009, P=0.028$ );延迟回忆分比较当归承气汤组低于联合组( $t=-9.130, P=0.001$ )、碳酸锂组低于联合组( $t=-6.447, P=0.015$ );RBANS总分比较当归承气汤组比联合组低( $t=-24.500, P < 0.001$ )。

3. 3组治疗前后认知功能与精神症状变化的相关性:见表2。治疗8周后,联合组的视觉空间差值与YMRS分差值呈轻度正相关,且具有边缘统计学意义( $r=0.326, P=0.046$ ),而RBANS总分及其余各项认知功能因子分与YMRS分变化间无相关性(均 $P > 0.05$ );当归承气汤组视觉空间差值与YMRS分差值呈轻度正相关,且具有边缘统计学意义

表1 3组患者治疗前后RBANS总分及分量表分比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	当归承气汤(n=41)				碳酸锂组(n=41)				联合组(n=38)			
	基线	8周末	t值	P值	基线	8周末	t值	P值	基线	8周末	t值	P值
RBANS总分	381.56 ± 40.89	400.00 ± 33.66	-6.972	<0.001	383.63 ± 32.09	411.56 ± 28.56	-7.677	<0.001	384.82 ± 37.78	424.50 ± 24.20	-10.607	<0.001
即刻记忆	63.70 ± 14.50	68.20 ± 14.15	-3.763	0.001	67.70 ± 15.14	72.80 ± 14.43	-3.941	<0.001	65.21 ± 12.79	72.55 ± 13.36	-4.292	<0.001
视觉空间	80.73 ± 10.74	83.83 ± 8.74	-3.336	0.002	79.20 ± 13.79	87.56 ± 8.91	-4.336	<0.001	81.71 ± 18.01	89.47 ± 12.80	-4.297	<0.001
语言功能	83.29 ± 9.37	85.49 ± 8.29	-3.280	0.002	81.24 ± 8.40	84.12 ± 8.28	-3.077	0.004	83.24 ± 9.08	88.13 ± 7.34	-4.373	<0.001
注意	82.76 ± 10.34	85.17 ± 9.15	-3.059	0.004	83.29 ± 12.40	87.07 ± 10.44	-2.968	0.005	82.58 ± 11.64	87.89 ± 9.20	-3.555	0.001
延迟回忆	71.07 ± 13.86	77.32 ± 13.16	-3.919	<0.001	72.20 ± 10.40	80.00 ± 12.10	-5.302	<0.001	72.08 ± 14.52	86.45 ± 9.01	-6.305	<0.001

表2 3组RBANS总分及其因子分与YMRS差值的相关分析

项目	当归承气汤(YMRS差值)		碳酸锂组(YMRS差值)		联合组(YMRS差值)	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
RBANS总分差值	0.175	0.273	-0.158	0.323	0.092	0.585
即刻记忆差值	0.145	0.366	-0.152	0.344	0.107	0.521
视觉空间差值	0.310	0.045	-0.097	0.545	0.326	0.046
语言功能差值	0.084	0.603	-0.129	0.422	0.052	0.755
注意差值	-0.086	0.595	-0.100	0.532	-0.082	0.623
延迟回忆差值	0.370	0.017	0.038	0.811	-0.044	0.792

( $r=0.310$ ,  $P=0.045$ ), 延迟回忆差值与YMRS分差值呈轻度正相关( $r=0.370$ ,  $P=0.017$ ), 而RBANS总分及其余各项认知功能因子分与YMRS分变化间无相关性(均 $P > 0.05$ ); 碳酸锂组RBANS总分及其各项认知功能因子分与YMRS分变化间无相关性(均 $P > 0.05$ )。

## 讨 论

以往认为躁狂发作是一种非衰退性疾病, 其症状消失后能恢复到病前的良好状态, 但近年来大量的随访研究发现, 躁狂发作存在明显的认知功能障碍。Kuswanto等<sup>[10]</sup>研究认为与健康对照相比, 双相障碍和精神分裂症患者等多个领域(言语记忆、工作记忆、语义流畅性、处理速度)都表现出类似的神经认知缺陷模式, 表明两种疾病患者都遭受相同程度的神经认知损害。Sumiyoshi等<sup>[11]</sup>研究认为心境障碍患者存在包括学习记忆和执行功能在内的认知功能受损, 且研究数据显示双相障碍患者中的言语记忆缺陷程度可能受记忆功能的影响。基于以上的研究结果, 在躁狂发作患者的急性期治疗及维持期随访过程中, 其认知缺陷必然会成为临床关注的重点。有研究发现碳酸锂对认知功能有负面影响<sup>[7, 12]</sup>, 近年来也有动物实验认为微剂量锂治疗可以稳定阿尔茨海默病患者的认知缺陷<sup>[13]</sup>, 碳酸锂对于患者认知

功能的影响结果并不一致。而第二代抗精神病药物对认知功能也有负面影响, 其血清浓度与言语记忆和语言流畅性下降有关<sup>[14]</sup>。近年来本课题组应用当归承气汤对癲狂症进行了辨证施治, 在安全性和方面都取得了较为满意的效果<sup>[9]</sup>。本研究在以往研究的基础上, 探讨碳酸锂、当归承气汤及其联合治疗对躁狂发作认知功能的影响。

本研究结果显示, 3组治疗对躁狂症症状都有明显的改善作用, 3组间方差分析结果发现, 治疗后当归承气汤联合碳酸锂组YMRS减分值大于当归承气汤组及碳酸锂组(均 $P < 0.01$ )。研究结果提示当归承气汤对于躁狂症状有改善作用, 当归承气汤联合碳酸锂组治疗对于躁狂症状的改善好于单用碳酸锂组, 提示相对于单用碳酸锂治疗而言, 联合碳酸锂和当归承气汤治疗能增强对躁狂症状的控制。

复习以往文献发现有关碳酸锂对于双相障碍认知功能影响研究的结果并不一致。有研究认为碳酸锂会对认知功能产生负面影响。譬如, 最近的一项病例报告发现服用碳酸锂出现严重的认知缺陷, 表现为失用和视觉问题, 而停用药物后明显改善<sup>[15]</sup>。Gitlin<sup>[16]</sup>认为锂盐对肾脏、甲状腺和甲状旁腺有不良影响, 体重增加和对认知功能障碍的影响往往会使患者更加痛苦、更难控制, 这可能与锂盐的依从性相关。有动物实验研究显示, NMDA受体的信号

级联可能调节突触可塑性可能是锂盐作用的靶标,提示背部海马的NMDA受体可能参与锂诱导的空间学习障碍<sup>[17]</sup>;但也有研究发现碳酸锂能改善认知功能。譬如,Steen等<sup>[18]</sup>的研究发现锂的血清水平和工作记忆呈正相关。Bersani等<sup>[19]</sup>的研究认为锂在双相障碍患者中具有潜在的海马神经保护作用,对视觉记忆有一定的保护作用。一项动物研究发现,锂在大鼠脑中具有抗哌甲酯(MPH)诱导的毒性作用的神经保护剂,并可能与海马中脑源性神经营养因子(BDNF)表达的介导有关<sup>[20]</sup>。国内外有关当归承气汤对于认知功能影响的研究较少见,Shen等<sup>[21]</sup>的研究显示当归提取物能激活BDNF信号传导,上调海马BDNF的蛋白表达水平,而BDNF的表达能改善认知功能<sup>[22]</sup>。本研究发现3组经过治疗以后认知功能均改善(均 $P < 0.01$ ),治疗后3组间比较发现即刻记忆、注意因子分差异无统计学意义,治疗后视觉空间因子分当归承气汤组比联合组低,这可能与碳酸锂对于视觉记忆<sup>[19]</sup>的保护作用有关,语言功能因子分碳酸锂组低于联合组,与Dias等<sup>[7]</sup>的结果一致,延迟回忆因子分当归承气汤组及碳酸锂组均低于联合组(均 $P < 0.05$ )。因而本研究结果提示当归承气汤联合碳酸锂治疗较单用碳酸锂或当归承气汤更能改善躁狂发作患者的认知功能。

迄今,双相障碍的认知功能障碍的原因尚不清楚。有研究认为疾病特点,包括情绪症状、发作次数、入院次数以及病情持续时间可能与双相障碍患者的认知功能障碍有关<sup>[23]</sup>。为了解躁狂发作患者认知功能的改善是否与精神症状变化有关,本研究将3组RBANS总分及各因子分变化与YMRS分变化间作了相关分析。结果显示治疗8周后,联合组的视觉空间差值与YMRS分差值呈轻度正相关( $r=0.326$ ,  $P=0.046$ ),当归承气汤组视觉空间差值与YMRS分差值呈轻度正相关( $r=0.310$ ,  $P=0.045$ )。延时回忆差值与YMRS分差值呈轻度正相关( $r=0.370$ ,  $P=0.017$ ),其余未见具有统计学意义的相关性。研究结果显示3组治疗前后认知功能与躁狂症状变化间具有相关性的因子仅有3项,3项均显示轻度的相关性,其中还有2项仅存在边缘统计学意义,提示认知功能的提高并不与精神症状的改善完全有关,这也与近期国外许多学者的一些相关研究结果一致。提示躁狂发作患者存在明显的认知功能障碍,这类症状有可能独立于其他症状之外,这也是即使在躁狂发作缓解期仍不能完全恢复正常社会功能的主要原因<sup>[24]</sup>。

本研究显示,当归承气汤联合碳酸锂治疗能增强躁狂发作的控制,能更好地改善躁狂发作患者的认知功能。研究结果提示今后躁狂发作的治疗可以选择联合治疗方案既能减少神经认知的不良反应,也能进一步增强对患者急性期的症状控制。同时也提醒临床医师在纵向随访患者的治疗过程中,应全面评估神经认知功能以期尽早发现认知缺陷进行及时的干预。然而,本研究入组样本量有限,观察时间偏短,与疾病发展相关的生物学标志物检测并没有纳入研究设计方案中,因此仅是对中西医结合治疗方法对躁狂发作治疗的初步探讨。今后,可以进一步增大样本量,延长随访观察时间,纳入一些生物标志物的检测,以期为中心境障碍(躁狂发作)的中西医结合治疗提供更科学可靠的依据。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 试验设计为朱丽萍,研究实施、资料收集为张建明、吴海苏、卢卫红,数据分析与论文撰写为赵静,论文修订为龙彬,朱丽萍审校

## 参 考 文 献

- [1] 王祖新. 双相障碍在新世纪的挑战上(上)[J]. 临床精神医学杂志, 2002, 12(1): 46-48.
- [2] Boume C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis[J]. Acta Psychiatr Scand, 2013, 128(3): 149-162. DOI: 10.1111/acps.12133.
- [3] Mann-Wrabel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables[J]. Bipolar Disord, 2011, 13(4): 334-343. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x.
- [4] Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2006, 93(1/3): 105-115. DOI: 10.1016/j.jad.2006.02.016.
- [5] Torrent C, Martínez-Arán A, del Mar Bonnin C, et al. Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2012, 73(7): e899-e905. DOI: 10.4088/JCP.11m07471.
- [6] Brissos S, Dias VV, Carita AI, et al. Quality of life in bipolar type I disorder and schizophrenia in remission: clinical and neurocognitive correlates[J]. Psychiatry Res, 2008, 160(1): 55-62. DOI: 10.1016/j.psychres.2007.04.010.
- [7] Dias VV, Balanzá-Martínez V, Soeiro-de-Souza MG, et al. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview[J]. Acta Psychiatr Scand, 2012, 126(5): 315-331. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2012.01910.x.
- [8] 孟繁东. 大承气汤治愈癫狂病验案1则[J]. 北京中医药, 2008, 27(9): 735.
- [9] 龙彬, 朱丽萍, 张建明, 等. 碳酸锂合并当归承气汤治疗躁狂发作的临床对照研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2014, 14(4):

- 364-367. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2014.04.011.
- Long B, Zhu LP, Zhang JM, et al. Clinical study on lithium carbonate combined with Danggui-Chengqi decoction in treatment of mania patients [ J ]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2014, 14(4): 364-367.
- [ 10 ] Kuswanto CN, Sum MY, Sim K. Neurocognitive Functioning in Schizophrenia and Bipolar Disorder: Clarifying Concepts of Diagnostic Dichotomy vs. Continuum [ J ]. Front Psychiatry, 2013, 4: 162. DOI: 10.3389/fpsy.2013.00162.
- [ 11 ] Sumiyoshi T, Toyomaki A, Kawano N, et al. Verbal Memory Impairment in Patients with Subsyndromal Bipolar Disorder [ J ]. Front Psychiatry, 2017, 8: 168. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00168.
- [ 12 ] Shallie PD, Akpan HB, Adefule AK, et al. Assessment of lithium ingestion on cognition and some subset of motor skill [ J ]. J Pharm Bioallied Sci, 2010, 2(2): 113-117. DOI: 10.4103/0975-7406.67016.
- [ 13 ] Nunes MA, Schöwe NM, Monteiro-Silva KC, et al. Chronic Microdose Lithium Treatment Prevented Memory Loss and Neurohistopathological Changes in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease [ J ]. PLoS One, 2015, 10(11): e0142267. DOI: 10.1371/journal.pone.0142267. eCollection 2015.
- [ 14 ] Steen NE, Aas M, Simonsen C, et al. Serum levels of second-generation antipsychotics are associated with cognitive function in psychotic disorders [ J ]. World J Biol Psychiatry, 2017, 18(6): 471-482. DOI: 10.1080/15622975.2016.1245441.
- [ 15 ] Frisch S, Grünwald F, Friedrichs B. Cognitive sequelae of lithium intoxication: a case report [ J ]. Int Psychogeriatr, 2017, 29(10): 1747-1751. DOI: 10.1017/S1041610217000540.
- [ 16 ] Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies [ J ]. Int J Bipolar Disord, 2016, 4(1): 27. DOI: 10.1186/s40345-016-0068-y.
- [ 17 ] Parsaei L, Torkaman-Boutorabi A, Asadi F, et al. Interaction between dorsal hippocampal NMDA receptors and lithium on spatial learning consolidation in rats [ J ]. Brain Res Bull, 2016, 127: 1-10. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.07.007.
- [ 18 ] Steen NE, Aas M, Simonsen C, et al. Serum concentrations of mood stabilizers are associated with memory, but not other cognitive domains in psychosis spectrum disorders; explorative analyses in a naturalistic setting [ J ]. Int J Bipolar Disord, 2016, 4(1): 24. DOI: 10.1186/s40345-016-0067-z.
- [ 19 ] Bersani G, Quartini A, Zullo D, et al. Potential neuroprotective effect of lithium in bipolar patients evaluated by neuropsychological assessment: preliminary results [ J ]. Hum Psychopharmacol, 2016, 31(1): 19-28. DOI: 10.1002/hup.2510.
- [ 20 ] Motaghinejad M, Seyedjavadein Z, Motevalian M, et al. The neuroprotective effect of lithium against high dose methylphenidate: Possible role of BDNF [ J ]. Neurotoxicology, 2016, 56: 40-54. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.06.010.
- [ 21 ] Shen J, Zhang J, Deng M, et al. The Antidepressant Effect of Angelica sinensis Extracts on Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depression Is Mediated via the Upregulation of the BDNF Signaling Pathway in Rats [ J ]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016; 7434692. DOI: 10.1155/2016/7434692.
- [ 22 ] Maejima H, Kanemura N, Kokubun T, et al. Exercise enhances cognitive function and neurotrophin expression in the hippocampus accompanied by changes in epigenetic programming in senescence-accelerated mice [ J ]. Neurosci Lett, 2018, 665: 67-73. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.11.023.
- [ 23 ] Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systemic review of cross-sectional evidence [ J ]. Bipolar Disord, 2006, 8(2): 103-116.
- [ 24 ] Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive illness [ R ]. New York: Oxford University Press, 1990.

(收稿日期: 2019-02-19)

(本文编辑: 戚红丹)