

心境稳定剂治疗阿尔茨海默病行为和精神症状的研究进展

翟倩 丰雷 张国富 刘敏 王晶晶

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室(翟倩、丰雷、张国富、刘敏、王晶晶); 100069 北京, 人脑保护高精尖创新中心(翟倩、丰雷、张国富、刘敏、王晶晶)

通信作者: 翟倩, Email: maxicy@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.06.014

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种进行性加重的神经退行性疾病, 70%~90%的AD患者在疾病的某一时期出现过痴呆的行为和精神症状(BPSD)。有研究显示心境稳定剂可以减缓神经元的丧失及神经退行性变进程, 从而减轻BPSD。心境稳定剂常用于BPSD的临床治疗, 并且具有较好的疗效。然而, 目前为止, 有关心境稳定剂治疗BPSD的研究结果缺乏一致性, 同时属于超说明书用药, 因此, 其疗效及安全性需要进一步科学的研究加以证实, 并且促进药品说明书的进一步完善, 让心境稳定剂治疗BPSD有据可依。

【关键词】 阿尔茨海默病; 心境稳定剂; 行为和精神症状; 综述

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFC1311101)

Mood stabilizers in the treatment of behavioral and psychological symptoms of Alzheimer disease

Zhai Qian, Feng Lei, Zhang Guofu, Liu Min, Wang Jingjing

Beijing Key Laboratory of the Diagnosis and Treatment of Mental Disorders, The National Clinical Research Center for Mental Disorder, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China (Zhai Q, Feng L, Zhang GF, Liu M, Wang JJ); Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Beijing 100069, China (Zhai Q, Feng L, Zhang GF, Liu M, Wang JJ)

Corresponding author: Zhai Qian, Email: maxicy@126.com

【Abstract】 Alzheimer disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease, 70%–90% of AD patients have behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) at some point in the disease. Studies have shown that mood stabilizers can slow the loss of neurons and neurodegenerative processes and relieve BPSD. Mood stabilizers are often used in the treatment of BPSD and received good clinical effects. However, so far, the research outcomes on mood stabilizer in the treatment of BPSD are inconsistent. Using mood stabilizers to treat BPSD in AD is still off-label drug use. Therefore, the efficacy and safety of mood stabilizers in the treatment of BPSD of AD need to be determined by further scientific research, and the drug use instructions need to be updated as well, to make the treatment of BPSD with mood stabilizer well documented.

【Key words】 Alzheimer disease; Mood stabilizers; Behavioral and psychological symptoms; Review

Fund Program: National Key Research and Development Project (2017YFC1311101)

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种进行性加重的神经变性的退行性疾病,正在影响越来越多的老年人^[1-2]。其临床表现除了以记忆为主的多种认知功能障碍和日常生活能力的进行性衰退外,行为和精神症状(behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)也是其常见的临床症状。国外研究显示70%~90%的AD患者在疾病的

某一时期出现过BPSD,尤其是在AD晚期发生率可以高达90%^[1]。意味着随着AD严重程度的加重,BPSD的发生率随之增高^[3]。

BPSD可以理解为患者在应对环境或生理压力因素时的无效尝试^[4-5],主要表现为一组在情感、思维、感知觉或性格改变等方面的非认知症状,主要包括3组症状:类精神病症状(幻觉、妄想等);情感

症状(抑郁、焦虑、淡漠、脱抑制等);行为症状(激越和攻击、易激惹、睡眠紊乱、刻板动作等)^[2, 6-7]。患者既可以表现为单一的症状,也可以表现为多组症状同时出现。国内的研究表明70%左右的AD患者存在BPSD,其中最常见的是抑郁症状,其次还有激越、易怒、猜疑、妄想和幻觉等^[5]。这些非认知症状的出现常常预示着不良的预后,增加患者和照顾者的心理负担和经济负担,降低生活质量,增加长期住院和滥用药物的风险^[8]。

BPSD的治疗具有很大的挑战性,目前治疗方法主要包括药物治疗和非药物干预。近年来,许多研究都集中在BPSD的识别以及治疗方法上^[9-10]。但遗憾的是,由于痴呆患者自身特性,容易出现严重的药物不良反应,导致研究时间和受试者数量的限制。此外,由于缺乏已批准用于治疗BPSD的许可药物,这可能使患者的治疗只能根据临床经验进行选择。

一、AD患者发生BPSD的相关风险因素

1. 神经病理学因素: BPSD的相关神经病理研究有限。有研究发现, BPSD严重程度与 β -淀粉样蛋白(β -amyloid senile plaques, A β)在海马和皮质区域的密度有关联。相关研究发现AD患者海马旁回、海马CA1区神经元计数较低,而存在BPSD症状的患者神经元计数较高,且伴有BPSD患者的新皮层密度比没有BPSD患者高2.3倍,额叶皮质神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)密度也增加^[4]。

2. 影像学改变: AD的BPSD与特定脑区功能障碍有关,并非仅由大脑的弥漫性损伤所致。结构影像学研究显示,痴呆患者情感淡漠的症状与前扣带回、壳核和前额叶萎缩有关^[11]。功能影像学研究显示,有BPSD的患者在颞叶、额叶和顶叶皮质区域的灰质体积、脑血流和代谢有严重异常^[12]。AD患者颞、顶叶联络皮质、额叶脑血流和葡萄糖代谢率减低,其中,激越/脱抑制症状与顶叶代谢有密切的相关性^[13],而情感淡漠与前额叶和颞-顶叶代谢异常有关^[14],眶额部代谢异常则会引起反社会行为^[15]。AD妄想的严重程度与前扣带回、背内侧前额叶以及额极区域代谢活动降低明显相关,尤其是右侧大脑半球^[16]。这表明AD的妄想与具有调节情绪作用的特定边缘叶和额叶联络区有关。

3. 神经递质变化: BPSD的出现也伴随着多种神经递质的改变,其中最重要的是胆碱能系统。胆碱能异常对于AD患者的精神病性症状的产生有重要作用。胆碱能系统的功能紊乱及胆碱乙酰基转移酶

活性的降低可以导致患者出现记忆障碍、意识障碍以及幻觉妄想症状^[17]。具有抗胆碱能作用的药物如三环类抗抑郁药,可导致AD患者出现谵妄证实了这一点^[18]。

另外单胺类递质如去甲肾上腺素、多巴胺和5-羟色胺(5-HT)也与BPSD的出现有关,但是其中的关系尚不完全清楚。去甲肾上腺素和注意、记忆、警觉和睡眠等多种功能相关。Hoogendijk等^[19]发现,有抑郁症状的AD患者存在蓝斑去甲肾上腺素神经元数目减少。而在AD患者中小脑去甲肾上腺素能神经纤维和 α 2受体增加与攻击行为的发生相关^[20]。研究发现AD患者特定区域的多巴胺含量明显下降,并且与攻击行为和精神病性症状相关^[21]。神经化学和药理学证据支持乙酰胆碱和多巴胺失衡导致皮质-新纹状体-丘脑环路的功能障碍在BPSD发病机制中的作用^[21]。5-HT与认知功能衰退和BPSD有关^[22-23],5-HT的变化涉及BPSD有关的基础和更高级的大脑功能改变^[24]。

考虑到BPSD的复杂性和多样性,某一行为症状的出现可能是多种递质共同作用的结果,各种递质之间的平衡关系可能更为重要。

4. 遗传因素: 遗传因素对BPSD的影响。在AD患者中,APOE4基因与BPSD(幻觉焦虑症状)的出现存在较大的相关性^[25-26]。此外,其他基因[COMT基因、G72基因、5-HT转运体(SERT)基因启动子区(5-HTTLPR)]也与BPSD相关^[25]。Pritchard等^[27]研究提示SERT在出现BPSD(精神症状和攻击激惹性)方面有一定作用。5-HT2A的T102C异构体C等位基因与幻觉、妄想、精神病和异常行为有关,5-HT2C的cys23ser异构体C等位基因与焦虑有关。还有部分基因可能是“保护性的”(如5-HTTLPR、SERT STin2 12R)^[25]。

二、心境稳定剂治疗BPSD

目前为止对于BPSD还没有标准的药物治疗方法,有研究者建议给予抗精神病药物治疗,也有研究者推荐单独使用心境稳定剂^[28],常用的有丙戊酸盐、卡马西平和碳酸锂^[29]。

1. 心境稳定剂治疗BPSD机制: 心境稳定剂用于AD患者可能通过几种作用机制起作用。AD主要的神经病理学变化包括神经元内的NFT和细胞外的A β 堆积,其核心是tau蛋白的异常磷酸化^[4, 30]。tau蛋白的磷酸化程度受到多种激酶的调控,其中糖原合成激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)起着非常重要的作用^[31]。碳酸锂作为双相情

感障碍的首选治疗药物已经超过50年了,目前的研究认为其可以减缓神经元的丧失和神经退行性变的过程,因此能够减轻AD的某些精神和行为症状,虽然具体的作用机制尚不完全清楚,但有研究提示可能与抑制酶活性有关,涉及GSK-3 β 、肌醇单磷酸酶(inositol monophosphatase, IMPase),以及蛋白激酶等,尤其是GSK-3 β ^[32]。锂盐是GSK-3 β 的抑制剂,可以抑制tau蛋白的过度磷酸化而影响淀粉样结构的形成^[32]。另外,锂盐对于IPMase的抑制作用可以升高细胞肌醇浓度,也可以通过增加脑内胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor 1, IGF-1)间接抑制GSK-3 β 的活性,从而发挥神经元保护作用,减少神经元的死亡^[30]。

丙戊酸盐也可以通过抑制GSK-3 β 阻断tau蛋白的病理变化,此外,还能通过影响CDK5通路调节tau蛋白磷酸化^[33]。低剂量的丙戊酸盐可以增加突触前膜内的 γ -氨基丁酸浓度^[34]。在培养小鼠的海马神经元中,丙戊酸盐可以保护神经元免受伤害,其作用机制可能与阻止谷氨酸或者A β 引起的细胞内Ca²⁺浓度升高有关^[35]。目前已知AD患者的焦虑样表现和激越行为与N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体活性有关,而心境稳定剂像丙戊酸盐、卡马西平和锂盐都能够调控NMDA受体的活性^[36]。心境稳定剂还可以通过激活Bcl-2减少细胞凋亡^[29]和其他细胞信号传导通路对AD起到保护作用^[37]。

2. 丙戊酸盐治疗BPSD的相关研究: 丙戊酸被广泛用于治疗BPSD,然而剂量存在不确定性,研究报道的结果好坏参半^[29]。早期的开放性研究结果显示丙戊酸钠可以改善AD患者的激越和攻击行为,在一项12周的开放性研究中发现丙戊酸钠可以改善AD患者的攻击行为^[38]。近期的一项丙戊酸钠联合多奈哌齐治疗AD患者BPSD的随机对照研究显示,相较于多奈哌齐单药治疗,联合丙戊酸钠治疗的临床效果更好,可明显减轻患者精神行为症状^[39]。此外,还有研究显示,丙戊酸血清水平在40~60 μ g/ml,剂量相对较低[即7~12 mg/(kg·d)]时,可能改善痴呆患者的激越症状。而高剂量则患者耐受性差,不良反应发生率太高,如丙戊酸钠引起老人的血小板减少症率比年轻人常见。提示低、可变剂量的丙戊酸钠可能会改善AD患者的激越症状,同时能够降低不良事件的发生率^[40]。

然而,目前现有的研究结果并不一致。在相当一部分安慰剂对照研究中,类似低剂量的丙戊酸水

平并没有产生明显的行为改善,并导致了一些患者的大量不良反应^[41]。一项研究中,采用简明精神障碍评定量表(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)评定430例AD患者使用丙戊酸钠(480~1 000 mg/d)治疗3~6周的效果,发现丙戊酸钠不能改善激越症状,却更容易出现嗜睡、尿路感染、转氨酶升高等不良事件^[42]。而在另一项纳入172例痴呆患者的多中心研究中,使用平均1 000 mg/d丙戊酸钠进行治疗,结果试验因为丙戊酸钠镇静作用过强而提前结束^[43]。一项4周的随机对照试验研究,使用400 mg/d丙戊酸钠治疗42例AD患者,结果发现丙戊酸钠对于攻击行为没有明显效果,但对于忧郁、焦虑、坐立不安等症状有一定改善^[44]。由于大部分对照研究在试验设计上存在着很大的差异,可能会导致研究结果缺乏一致性。总的来说,丙戊酸作为单一疗法在许多痴呆患者中的疗效有限。它的最佳作用可能是结合其他精神药物作为一种治疗与痴呆相关的激越症状^[39]。国内对80例AD患者比较丙戊酸钠合并利培酮与单用利培酮治疗12周的疗效研究^[45],采用BPRS评定疗效,结果显示两组BPRS总分和激越/攻击行为症状分均下降,且合并丙戊酸钠组较利培酮单药治疗组有显著性的下降。提示小剂量丙戊酸钠合并抗精神病药能更好、更快地控制AD的BPSD,并且能减少抗精神病药物用量,减少锥体外系不良反应。另一项比较丙戊酸钠联合奥氮平与奥氮平单药治疗AD患者BPSD的研究同样显示,奥氮平联合丙戊酸钠可以明显改善AD患者的抑郁以及焦虑的症状,更快、更好地控制患者的精神行为症状^[46]。然而现有研究样本量小,周期短,因此还需要进一步的证据证实丙戊酸钠对AD患者BPSD的效果。

3. 锂盐治疗BPSD的相关研究: 锂具有相当强的神经保护作用,即使在微量或低剂量的情况下也是如此^[47]。然而现有相关研究结果不一致。有研究显示锂盐对于痴呆有保护性作用^[48]。一项关于锂预防痴呆、自杀和其他行为结果的随机对照研究表明,锂盐对于痴呆具有预防作用^[47, 49]。然而,有其他研究显示锂盐会增加痴呆的风险。一项回顾性观察研究发现服用过锂盐的患者中发生痴呆的风险高,但同时作者也指出之所以AD患者中服用锂盐的比例高,可能是其抑郁症状的出现比例较高导致的^[50]。丹麦1项为期10年的随访研究发现,碳酸锂会增加痴呆的风险,但长期治疗其发生风险与普通人群没有差异^[51]。因此,锂盐对于痴呆的保护性作用尚

需进一步研究加以证实。虽然锂盐在临床上会被用于改善AD的BPSD,然而相关研究不多,既往报道碳酸锂可以减轻痴呆患者的激越和攻击行为^[52-53]。然而,部分研究显示碳酸锂对于痴呆的BPSD无明显疗效。一项在71例AD患者中进行的随机对照双盲研究,采用阿尔茨海默病评估量表(Alzheimer Disease Assessment Scale, ADAS)、简易精神状态检查(Mini-Mental State Exam, MMSE)和神经精神症状问卷(Neuropsychiatric Inventory Questionnaires, NPI)评定疗效,结果发现碳酸锂治疗10周后患者的认知功能和抑郁症状没有改善,但是AD患者对于锂盐的耐受性较好,没有发生严重的不良事件^[32]。因此,尚需设计合理的大样本量的研究来进一步证实锂盐对于痴呆BPSD的疗效。

4. 卡马西平治疗BPSD的相关研究:卡马西平能够改善AD患者的症状,开放性研究发现对于抗精神病药物治疗无效的BPSD症状,加用卡马西平后激动和敌意明显改善^[54]。有2项随机对照安慰剂试验证明卡马西平能明显改善激越和攻击行为,卡马西平组的激越和攻击有效率优于安慰剂组(75%和25%)^[55]。尽管卡马西平有效,但是由于其不良反应较为严重,而且药物相互作用比较多,使其临床应用受到限制^[54-55]。

此外,还有一些心境稳定剂用于BPSD的相关治疗研究中,有研究发现加巴喷丁可以改善AD患者的行为症状,并且具有良好的耐受性^[56]。近期一篇综述也指出,根据病理报告和开放性研究结果,加巴喷丁对于AD患者的BPSD症状有效,但需要进一步的前瞻性对照研究^[57]。一项8周随机对照研究,使用奥卡西平治疗103例包括AD在内的痴呆患者,结果发现奥卡西平对于激越和攻击行为没有明显作用^[58]。但上述研究较少,样本量小,仍需合理设计的随机对照研究进一步复制其结果。

综上所述,目前对于AD患者的BPSD已经越来越重视。已知BPSD可能的风险因素包括额叶皮质NFT密度增加、特定脑区的功能障碍、胆碱能系统的功能紊乱及胆碱乙酰基转移酶活性的降低等,对于明确机制还需要进一步的深入研究。BPSD很大程度上影响AD患者生活质量及身体健康,必要时需要在非药物治疗(改善患者生活环境、日常生活能力训练、心理支持等)的基础上进行药物干预(促智药、镇静安眠药、抗精神病药物等)。心境稳定剂在临床治疗中经常与其他抗精神病药物合并使用来改善BPSD,临床疗效好,并且可以降低抗精神病药物

的用量,减少剂量相关的不良反应。然而目前有关心境稳定剂治疗BPSD的研究较少,而且研究结果受试验设计、样本量等因素的影响,结果缺乏一致性。此外,AD患者对于抗精神病药物以及心境稳定剂的耐受性差,容易出现不良事件,导致研究的脱落率较高,因此还需要更多大样本量的随机对照研究的证据支持。

BPSD的临床治疗始终是一个困扰临床医生的难题。除了促智药(胆碱酯酶抑制剂、NMDA受体拮抗剂)之外,迄今为止任何心境稳定剂、抗精神病药物,以及镇静催眠药物说明书都没有BPSD的适应证,因此,临床用药属于超说明书范围的经验性用药,无论从治疗层面还是法律层面均具有一定的风险,治疗上应谨慎选择。因此,今后应进一步加强BPSD临床用药的科学研究,为临床治疗提供可靠的依据,并促进药品说明书的进一步完善。

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 文章的构思与设计、文献整理、撰写论文、论文的修订为翟倩,文献收集为翟倩、丰雷,文章的质量控制及审校为丰雷,张国富,翟倩,丰雷对文章整体负责,监督管理

参 考 文 献

- [1] Zhou T, Wang J, Xin C, et al. Effect of memantine combined with citalopram on cognition of BPSD and moderate Alzheimer's disease: A clinical trial[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 1625-1630. DOI: 10.3892/etm.2018.7124.
- [2] Chakraborty S, Lennon JC, Malkaram SA, et al. Serotonergic system, cognition, and BPSD in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 704: 36-44. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.03.050.
- [3] 鲍枫. 痴呆精神行为症状诊疗思考[J]. *中国医刊*, 2019, 54(5): 483-485. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2019.05.005.
- [4] Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia[J]. *Front Neurol*, 2012, 3: 73. DOI: 10.3389/fneur.2012.00073.
- [5] 吴未. 精神症状与阿尔茨海默病行为相关性研究[J]. *中国社区医师*, 2018, 34(14): 70-71. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2018.14.042.
Wu W. A study of the relationship between mental symptoms and Alzheimer's disease[J]. *Chinese Community Doctors*, 2018, 34(14): 70-71.
- [6] Hsieh SW, Chen CH, Huang LC, et al. Gender differences in presentation of behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease in Taiwan[J]. *Aging Ment Health*, 2019, 26: 1-6. DOI: 10.1080/13607863.2019.1590311.
- [7] Soni RM, Tiwari SC, Mahdi AA, et al. Serum Homocysteine and Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: Is There Any Correlation in Alzheimer's Disease[J]. *Ann Neurosci*, 2019, 25(3): 152-159. DOI: 10.1159/000487068.
- [8] Feast A, Orrell M, Charlesworth G, et al. Behavioural and psychological symptoms in dementia and the challenges for family

- carers: systematic review [J]. *Br J Psychiatry*, 2016, 208(5): 429-434. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.153684.
- [9] Savaskan E, Bopp-Kistler I, Buerge M, et al. Recommendations for diagnosis and therapy of behavioral and psychological symptoms in dementia (BPSD) [J]. *Praxis (Bern 1994)*, 2014, 103(3): 135-148. DOI: 10.1024/1661-8157/a001547.
- [10] Savaskan E. Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD): how to proceed [J]. *Ther Umsch*, 2015, 72(4): 255-260. DOI: 10.1024/0040-5930/a000673.
- [11] Staff RT, Shanks MF, Macintosh L, et al. Delusions in Alzheimer's disease: spet evidence of right hemispheric dysfunction [J]. *Cortex*, 1999, 35(4): 549-560. DOI: 10.1016/S0010-9452(08)70818-9.
- [12] Sheelakumari R, Rajagopalan V, Chandran A, et al. Quantitative analysis of grey matter degeneration in FTD patients using fractal dimension analysis [J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(5): 1221-1228. DOI: 10.1007/s11682-017-9784-x.
- [13] Ott BR, Noto RB, Fogel BS. Apathy and loss of insight in Alzheimer's disease: a SPECT imaging study [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1996, 8(1): 41-46. DOI: 10.1176/jnp.8.1.41.
- [14] Majer R, Simon V, Csiba L, et al. Behavioural and Psychological Symptoms in Neurocognitive Disorders: Specific Patterns in Dementia Subtypes [J]. *Open Med (Wars)*, 2019, 14(2): 307-316. DOI: 10.1515/med-2019-0028.
- [15] Nakano S, Asada T, Yamashita F, et al. Relationship between antisocial behavior and regional cerebral blood flow in frontotemporal dementia [J]. *Neuroimage*, 2006, 32(1): 301-306. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.040.
- [16] Yasuno F, Matsuoka K, Miyasaka T, et al. Decreased perfusion of the posterior cingulate gyri shown by a cingulate island score is a possible marker of vulnerability to behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a pilot study [J]. *Psychogeriatrics*, 2019, 19(2): 165-170. DOI: 10.1111/psyg.12379.
- [17] Tsang SW, Francis PT, Esiri MM, et al. Loss of [3H] 4-DAMP binding to muscarinic receptors in the orbitofrontal cortex of Alzheimer's disease patients with psychosis [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2008, 198(2): 251-259. DOI: 10.1007/s00213-008-1124-9.
- [18] Cummings JL, Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited [J]. *Neurology*, 1996, 47(4): 876-883. DOI: 10.1212/wnl.47.4.876.
- [19] Hoogendijk WJ, Feenstra MG, Botterblom MH, et al. Increased activity of surviving locus ceruleus neurons in Alzheimer's disease [J]. *Ann Neurol*, 1999, 45(1): 82-91. DOI: 10.1002/1531-8249(199901)45:1<82: :AID-ART14>3.0.CO;2-T.
- [20] Russo-Neustadt A, Zomorodian TJ, Cotman CW. Preserved cerebellar tyrosine hydroxylase-immunoreactive neuronal fibers in a behaviorally aggressive subgroup of Alzheimer's disease patients [J]. *Neuroscience*, 1998, 87(1): 55-61. DOI: 10.1016/S0306-4522(98)00134-1.
- [21] Pinto T, Lanctôt KL, Herrmann N. Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the Alzheimer's type [J]. *Ageing Res Rev*, 2011, 10(4): 404-412. DOI: 10.1016/j.arr.2011.01.003.
- [22] Švob Štrac D, Pivac N, Mück-Šeler D, et al. The serotonergic system and cognitive function [J]. *Transl Neurosci*, 2016, 7(1): 35-49. DOI: 10.1515/tnsci-2016-0007.
- [23] Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, et al. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis [J]. *Nutrients*, 2016, 8(1): 56. DOI: 10.3390/nu8010056.
- [24] Arreola R, Becerril-Villanueva E, Cruz-Fuentes C, et al. Immunomodulatory Effects Mediated by Serotonin [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 354957. DOI: 10.1155/2015/354957.
- [25] Borroni B, Grassi M, Agosti C, et al. Genetic correlates of behavioral endophenotypes in Alzheimer disease: role of COMT, 5-HTTLPR and APOE polymorphisms [J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(11): 1595-1603. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.029.
- [26] Tangwongchai S, Supasithumrong T, Hemrunroj S, et al. In Thai Nationals, the ApoE4 Allele Affects Multiple Domains of Neuropsychological, Biobehavioral, and Social Functioning Thereby Contributing to Alzheimer's Disorder, while the ApoE3 Allele Protects Against Neuropsychiatric Symptoms and Psychosocial Deficits [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(8): 6449-6462. DOI: 10.1007/s12035-017-0848-0.
- [27] Pritchard AL, Harris J, Pritchard CW, et al. Role of 5HT 2A and 5HT 2C polymorphisms in behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(3): 341-347. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.011.
- [28] Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, et al. Using antipsychotic agents in older patients [J]. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65 Suppl 2: 5-104. DOI: 10.1088/0256-307X/25/6/001.
- [29] Tariot PN, Loy R, Ryan JM, et al. Mood stabilizers in Alzheimer's disease: symptomatic and neuroprotective rationales [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(12): 1567-1577. DOI: 10.1016/S0169-409X(02)00153-9.
- [30] Alvarez G, Muñoz-Montañó JR, Satrústegui J, et al. Regulation of tau phosphorylation and protection against beta-amyloid-induced neurodegeneration by lithium. Possible implications for Alzheimer's disease [J]. *Bipolar Disord*, 2002, 4(3): 153-165. DOI: 10.1034/j.1399-5618.2002.01150.x.
- [31] Gómez-Ramos A, Domínguez J, Zafra D, et al. Inhibition of GSK3 dependent tau phosphorylation by metals [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2006, 3(2): 123-127. DOI: 10.2174/156720506776383059.
- [32] Hampel H, Ewers M, Bürger K, et al. Lithium trial in Alzheimer's disease: a randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study [J]. *J Clin Psychiatry*, 2009, 70(6): 922-931. DOI: 10.1016/j.vetmic.2006.08.034.
- [33] Hu JP, Xie JW, Wang CY, et al. Valproate reduces tau phosphorylation via cyclin-dependent kinase 5 and glycogen synthase kinase 3 signaling pathways [J]. *Brain Res Bull*, 2011, 85(3-4): 194-200. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2011.03.006.
- [34] Löscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action [J]. *Prog Neurobiol*, 1999, 58(1): 31-59. DOI: 10.1016/S0301-0082(98)00075-6.
- [35] Mark RJ, Ashford JW, Goodman Y, et al. Anticonvulsants attenuate amyloid beta-peptide neurotoxicity, Ca²⁺ deregulation, and cytoskeletal pathology [J]. *Neurobiol Aging*, 1995, 16(2): 187-198. DOI: 10.1016/0197-4580(94)00150-2.
- [36] Farber NB, Newcomer JW, Olney JW. The glutamate synapse

- in neuropsychiatric disorders. Focus on schizophrenia and Alzheimer's disease[J]. *Prog Brain Res*, 1998, 116(2): 421-437. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)60453-7.
- [37] Beaulieu JM, Caron MG. Looking at lithium: molecular moods and complex behaviour[J]. *Mol Interv*, 2008, 8(5): 230-241. DOI: 10.1124/mi.8.5.8.
- [38] Sival RC, Duivenvoorden HJ, Jansen PA, et al. Sodium valproate in aggressive behaviour in dementia: a twelve-week open label follow-up study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004, 19(4): 305-312. DOI: 10.1002/gps.1034.
- [39] 隋正, 张玲玲. 多奈哌齐联合丙戊酸钠治疗阿尔茨海默病伴精神行为症状的对照评估[J]. *中国医药指南*, 2018, 16(4): 125-126.
- [40] Han C, Shim DS, Lee SJ, et al. Association of chronic divalproex sodium use and brain atrophy in Alzheimer's disease[J]. *Expert Rev Neurother*, 2012, 12(2): 155-158. DOI: 10.1586/ern.11.194.
- [41] Dolder CR, Nealy KL, McKinsey J. Valproic acid in dementia: does an optimal dose exist[J]. *J Pharm Pract*, 2012, 25(2): 142-150. DOI: 10.1177/0897190011424802.
- [42] Baillon SF, Narayana U, Luxenberg JS, et al. Valproate preparations for agitation in dementia[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10: CD003945. DOI: 10.1002/14651858.CD003945.pub4.
- [43] Tariot PN, Ryan JM, Porsteinsson AP, et al. Pharmacologic therapy for behavioral symptoms of Alzheimer's disease[J]. *Clin Geriatr Med*, 2001, 17(2): 359-376. DOI: 10.1016/S0749-0690(05)70073-2.
- [44] Sival RC, Haffmans PM, Jansen PA, et al. Sodium valproate in the treatment of aggressive behavior in patients with dementia—a randomized placebo controlled clinical trial[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002, 17(6): 579-585. DOI: 10.1002/gps.653.
- [45] 陈立勇, 刘秀丽. 丙戊酸钠缓释片对阿尔茨海默病患者精神行为症状的疗效及安全性[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2017, 38(3): 255-257. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2017.03.003.
Chen LY, Liu XL. The efficacy and safety of adjunctive sodium valproate for patients with Alzheimer disease[J]. *Journal of Qiqihar University of Medicine*, 2017, 38(3): 255-257.
- [46] 符柏美, 杨文斌. 奥氮平联合丙戊酸钠治疗阿尔茨海默病伴发精神病症状的疗效与安全分析[J]. *世界临床医学*, 2017, 11(16): 97, 100.
- [47] Mauer S, Vergne D, Ghaemi SN. Standard and trace-dose lithium: a systematic review of dementia prevention and other behavioral benefits[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2014, 48(9): 809-818. DOI: 10.1177/0004867414536932.
- [48] Kessing LV, Gerds TA, Knudsen NN, et al. Association of Lithium in Drinking Water With the Incidence of Dementia[J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(10): 1005-1010. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2362.
- [49] Sachdev P. Lithium and Dementia[J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(3): 301-302. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4187.
- [50] Ayuso-Mateos JL, Vázquez-Barquero JL, Dowrick C, et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study[J]. *Br J Psychiatry*, 2001, 179(3): 308-316. DOI: 10.1192/bjp.179.4.308.
- [51] Kessing LV, Søndergård L, Forman JL, et al. Lithium treatment and risk of dementia[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65(11): 1331-1335. DOI: 10.1001/archpsyc.65.11.1331.
- [52] Uzoigwe CE, Franco LCS, Conde IG. Lithium and Dementia[J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(3): 301. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4190.
- [53] Devanand DP, Strickler JG, Huey ED, et al. Lithium Treatment for Agitation in Alzheimer's disease (Lit-AD): Clinical rationale and study design[J]. *Contemp Clin Trials*, 2018, 71(3): 33-39. DOI: 10.1016/j.cct.2018.05.019.
- [54] Zhang N, Wei C, Du H, et al. The Effect of Memantine on Cognitive Function and Behavioral and Psychological Symptoms in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease Patients[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015, 40(1/2): 85-93. DOI: 10.1159/000430808.
- [55] 王雷宇. 痴呆的精神行为症状临床特征、基础及治疗研究进展[J]. *医学信息*, 2016, 29(34): 24-25. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2016.34.015.
- [56] Buskova J, Busek P, Nevsimalova S, et al. Gabapentin in the treatment of dementia-associated nocturnal agitation[J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(12): CS149-CS151. DOI: 10.12659/msm.882114.
- [57] Supasitthumrong T, Bolea-Alamanac BM, Asmer S, et al. Gabapentin and pregabalin to treat aggressivity in dementia: a systematic review and illustrative case report[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(4): 690-703. DOI: 10.1111/bcp.13844.
- [58] Sommer OH, Aga O, Cvancarova M, et al. Effect of oxcarbazepine in the treatment of agitation and aggression in severe dementia[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, 27(2): 155-163. DOI: 10.1159/000199236.

(收稿日期: 2019-03-25)

(本文编辑: 戚红丹)