

2018 加拿大心境障碍与焦虑障碍治疗 协作组/国际双相障碍学会指南： 双相障碍的管理



扫一扫下载指南全文

Lakshmi N Yatham¹, Sidney H Kennedy², Sagar V Parikh³, Ayal Schaffer², David J Bond⁴, Benicio N Frey⁵, Verinder Sharma⁶, Benjamin I Goldstein², Soham Rej⁷, Serge Beaulieu⁷, Martin Alda⁸, Glenda MacQueen⁹, Roumen V Milev¹⁰, Arun Ravindran², Claire O'Donovan⁸, Diane McIntosh¹, Raymond W Lam¹, Gustavo Vazquez¹⁰, Flavio Kapczinski⁵, Roger S McIntyre², Jan Kozicky¹¹, Shigenobu Kanba¹², Beny Lafer¹³, Trisha Suppes¹⁴, Joseph R Calabrese¹⁵, Eduard Vieta¹⁶, Gin Malhi¹⁷, Robert M Post¹⁸, Michael Berk¹⁹

¹加拿大卑诗省温哥华市英属哥伦比亚大学精神病学系；²加拿大多伦多大学精神病学系；³美国密歇根州密歇根大学精神病学系；⁴美国明尼阿波利斯明尼苏达大学精神病学系；⁵加拿大汉密尔顿麦克马斯特大学精神病学和行为神经科学系；⁶加拿大伦敦市西方大学精神病学和妇产科系；⁷加拿大蒙特利尔麦吉尔大学精神病学系；⁸加拿大新州哈利法克斯达尔豪西大学精神病学系；⁹加拿大卡尔加里大学精神病学系；¹⁰加拿大金斯敦皇后大学精神病学与心理学系；¹¹加拿大卑诗省温哥华英属哥伦比亚大学人口与公共卫生学院；¹²日本福岡九州大学神经精神学系；¹³巴西圣保罗大学精神病学系；¹⁴美国斯坦福大学精神病学和行为科学系双相障碍和抑郁症研究组；¹⁵美国俄亥俄州克利夫兰凯斯西储大学医院医疗中心精神科；¹⁶西班牙巴塞罗那大学神经科学研究所双相障碍科；¹⁷澳大利亚悉尼大学精神病学系；¹⁸美国乔治华盛顿大学精神病学系；¹⁹澳大利亚迪肯大学医学院IMPACT策略研究中心

通信作者：Lakshmi N Yatham, Email: yatham@mail.ubc.ca

本文首次发表在 *Bipolar Disorders*, 2018, 20(2):97-170.DOI:10.1111/bdi.12609.

【摘要】 加拿大心境障碍与焦虑障碍治疗协作组 (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT) 曾于 2005 年发布了第 1 版双相障碍管理指南, 并分别于 2007、2009 和 2013 年对该指南进行了更新, 其中最近的 2 次更新是与国际双相障碍学会 (International Society for Bipolar Disorders, ISBD) 合作完成。2018 版 CANMAT/ISBD 双相障碍治疗指南 (以下简称指南) 反映了自 2005 年首版指南发表以来本领域取得的重大进展, 包括疾病诊断与疾病管理的更新以及药物治疗与心理治疗的近期研究进展。这些前沿进展中综合考虑了循证证据的级别, 并基于治疗疗效、临床实践经验、安全性、耐受性和药物导致的转相风险等, 对一线、二线及三线治疗方案进行了简明而清晰的推荐。本指南中新增内容涵盖了双相 I 型障碍 (BD-I) 的躁狂发作急性期、抑郁发作急性期和双相障碍维持期的一线及二线治疗推荐等级划分。这种对治疗推荐等级的划分综合考虑了治疗方法对双相障碍不同时期相的影响, 将进一步帮助临床医生做出基于循证证据的治疗决策。锂盐、喹硫平、双丙戊酸盐、阿塞那平、阿立哌唑、帕利哌酮、利培酮和卡利拉嗪单药或联合使用被推荐为躁狂发作急性期的一线治疗选择。BD-I 抑郁期的一线治疗选择包括喹硫平、鲁拉西酮、锂盐、拉莫三嗪单药, 鲁拉西酮联合锂盐或双丙戊酸盐或拉莫三嗪辅助治疗。尽管急性期治疗有效的药物通常应继续用于 BD-I 的维持期治疗, 但也存在一些特殊情况 (例如抗抑郁药)。现有数据表明, 锂盐、喹硫平、双丙戊酸盐、拉莫三嗪、阿塞那平和阿立哌唑单药或联合治疗应被视为维持治疗的初始或更换治疗方案时的一线选择。除了探讨 BD-I 的相关问题外, 本指南中还对双相 II 型障碍 (BD-II) 的临床管理进行了系统回顾并予以治疗推荐, 同时针对特殊人群也有相关推荐, 如处于各个生殖周期的女性、儿童、青少年和老年

人。此外,本指南中还讨论了特定精神疾病及共病(如物质滥用、焦虑障碍和代谢性疾病)的影响。最后,本指南中概述了安全性和药物监测的相关问题。CANMAT/ISBD 工作组希望本指南能够成为全球临床医生的实用工具。

一、引言

自加拿大心境障碍与焦虑障碍治疗协作组(CANMAT)发布关于双相障碍(BD)的管理基础以来已近 20 年^[1],这期间涌现了大量有关疾病治疗方面的研究。CANMAT 曾于 2005 年基于当时的循证证据发布了第 1 版双相障碍管理指南,然后于 2007、2009 及 2013 年与国际双相障碍学会(ISBD)合作对该指南进行了更新^[2-4]。这些指南中均综合考虑了疾病的复杂多样性以及治疗措施的有效性、安全性和耐受性,旨在为临床医生提供清晰易用的推荐,以帮助更好地改善患者预后。

鉴于上一完整版指南(2005 版)的发布已经过去了 13 年,2018 版 CANMAT/ISBD 双相障碍管理指南的目标是回顾目前双相障碍各阶段治疗的最新最全面的研究证据,并将其转化为基于循证证据的临床管理建议。此外由于 DSM-5 中的重大变化^[5],本指南中还更新了双相障碍的诊断和管理原则。随着对双相障碍各种治疗方法研究的不断深入,本指南中修改了循证证据的等级划分以提高严谨性,例如对各个证据等级中列入的随机对照试验(RCT)的最小样本量进行了规定(表 1)。

表 1 循证证据等级的定义

等级	循证证据
1	窄置信区间的荟萃分析,或多个有安慰剂对照或阳性对照的随机双盲对照试验(每组样本量≥30)
2	宽置信区间的荟萃分析,或有安慰剂对照或阳性对照的随机双盲对照试验(每组样本量≥30)
3	至少 1 项有安慰剂对照或阳性对照的随机双盲对照试验(每组样本量 10~29),或来自卫生管理系统的数据
4	非对照试验,零星的报道或专家意见

与既往 CANMAT 指南类似,疗效的临床证据支持是治疗推荐等级的主要考量因素(如表 2)。相互冲突的数据将在文本框(即图表)中加以说明,以澄清某些特定的疗效证据等级。

本指南中针对每种药物在急性期或维持期使用时的安全性和耐受性进行了额外的阐述,同时引入了专家共识评分。此外还对每种药物的转相作用(药源性转相)进行了相应评级。有关这些评级的更多信息可以在各治疗部分以及第 8 节中查找。

表 2 治疗推荐等级的定义

推荐等级	证据等级
一线	有 1 级或 2 级证据支持其疗效,且有临床研究支持其安全性及耐受性,且没有药源性转相风险 ^a
二线	有 3 级或更高的证据支持其疗效,且有临床研究支持其安全性及耐受性,且药源性转相风险较小
三线	有 4 级或更高的证据支持其疗效,且有临床研究支持其安全性及耐受性
不推荐	有 1 级证据表明其疗效不佳,或有 2 级证据及专家意见表明其疗效不佳

注:^a如果缺乏安全性/耐受性或药源性转相风险的临床证据支持,将特别标注

将药物治疗推荐最终分为一线、二线或三线,主要是基于药物的疗效证据等级以及临床实践经验、安全性、耐受性和药源性转相风险的评价。此外,本指南中还制定了分级排序,并将其引入双相 I 型障碍(BD-I)的躁狂急性期、抑郁急性期以及维持期的一、二线治疗药物推荐。制定该分级排序时考虑到了药物对疾病各个阶段的影响(图 1)。分级排序的基本原则是基于双相障碍是一种伴有情绪反复发作和亚临床心境症状的慢性终身性疾病,并且大多数患者都需要维持治疗。由于急性期的治疗药物通常会继续用于维持治疗,因此选择急性期治疗药物时应考虑其维持治疗的疗效。在双相障碍所有时相均有效的药物应优先于那些仅对某特定时相有效的药物,例如 2 种药物在躁狂急性期有相似的疗效,但仅有 1 种在维持期有效,则具有维持期疗效证据的药物排序将更靠前。

值得注意的是,当治疗被列为单药治疗时,意味着其可以单独使用或其他正在进行治疗联合使用,即使没有特定研究证明与其联合使用的药物是否有效。因为我们假设此前正在进行治疗部分有效,而在这种情况下添加新药物将以附加或协同的方式提供获益。相反,被列为附加治疗的药物可能缺乏单药治疗的疗效证据,或若作为单药治疗(如抗抑郁药)可能存在安全性问题,所以仅推荐与其他有循证证据的药物联合使用。

与旧版指南一样,本指南中关于治疗也有一个“不推荐”类别,其中包含了在双盲随机对照试验中明确显示无效的治疗方案。此外,我们还新增了一

什么是分级排序？

2018 年指南中新增了治疗方案的分级排序。通过对双相 I 型障碍(BD-I)的躁狂急性期、抑郁急性期以及维持期的一、二线治疗药物推荐进行优先级排序,进一步帮助临床医生做出基于循证证据的治疗决策。

该排序是综合考虑药物在疾病各阶段的有效性,以及在急性期和维持期的安全性和耐受性及药源性转相风险而进行的。因此,如果 2 种治疗方法在躁狂急性期显示出类似的疗效,但只有其中 1 种治疗方法在维持期有良好疗效,或者具有更好的安全性或耐受性,那么这种治疗方法在分级排序中的优先级更高。

在做出治疗决策时,除非有患者方面的特定因素(例如患者偏好、既往疗效或伴有的某些临床特征提示需使用排序靠后的药物等),我们建议优先尝试分级排序靠前的药物。

图 1 治疗推荐的分级排序是如何进行的

个“无具体推荐/需要进一步研究”的类别用于描述那些没有足够证据或临床经验,或者有理由相信是由于方法学问题而失败的阴性研究(特别是当研究结果与药理学性质和临床经验预期的结果不一致时)的治疗推荐。纳入这一类别则意味着该药物的疗效目前尚不明确。

与旧版指南一样,本指南中将分为包括引言在内的 8 个章节(表 3),其中治疗管理概述(第 2 节)主要讨论了双相障碍的流行病学、筛查和诊断、自杀风险评估、慢病管理模式和以患者为中心的治疗模式(包括共同决策)以及治疗方案中纳入心理

表 3 指南目录

第 1 节	引言
第 2 节	治疗管理概述
第 3 节	双相障碍躁狂急性期的管理
第 4 节	双相 I 型障碍抑郁急性期的管理
第 5 节	双相 I 型障碍的维持治疗
第 6 节	双相 II 型障碍
第 7 节	特殊人群
第 8 节	安全性和药物监测

教育和其他心理治疗方法,之后的 2 节中阐述了有关躁狂发作期(第 3 节)和抑郁发作期(第 4 节)的治疗方案和分级排序,并列出了可能有助于指导治疗选择的临床特征。第 5 节包括长程维持期治疗的药物分级排序,并讨论了提高长期治疗依从性对患者情绪稳定的重要性。第 6 节中主要介绍了有关治疗双相 II 型障碍(BD-II)现有证据的综述以及基于这些证据的治疗推荐。特殊人群(包括处于生殖周期各阶段的妇女、儿童和青少年、老年人以及共病其他精神疾病或躯体疾病的患者)的疾病管理问题均在第 7 节中进行了讨论。最后,第 8 节介绍了药物监测原则并概述了治疗推荐的安全性和耐受性。

由于部分术语可能有重叠的定义和标准,所以为了便于阅读以及避免混淆,本指南还包括一个常用术语表(含解释),见表 4。

本指南旨在帮助管理双相障碍患者整个生命周期的精神科医生和初级医疗机构,提供基于循证证据的诊断评估,急性期治疗、预防复发以及共病的处理方案。但这并不意味着可取代临床医生的判断或定义治疗规范。虽然指南的制定者主要是加拿大医生,但来自 ISBD 的专家意见使得本指南同样适用于全球各地的医疗人员。CANMAT 将一

表 4 有歧义的术语的澄清

术语	解释
心境稳定剂	文献中的用法并不一致,所以本指南中不使用该术语
双丙戊酸/双丙戊酸盐	包括丙戊酸盐、丙戊酰胺、丙戊酸和双丙戊酸钠
典型抗精神病药 ^a	包括对多巴胺 D ₂ 受体具有高亲和力的第 1 代抗精神病药。注:这些在新的神经科学的命名法中被称为多巴胺受体(D ₂)拮抗剂
非典型抗精神病药 ^b	包括对多巴胺 D ₂ 和血清素 5-HT ₂ 受体具有亲和力以及对 D ₂ /D ₃ 受体具有部分激动剂作用的第 2 代抗精神病药。注:这些在新的神经科学的命名法中被称为多巴胺和 5-羟色胺受体拮抗剂(D ₂ 和 5-HT _{2A}),D ₂ 受体部分激动、5-羟色胺受体拮抗剂以及 D ₂ /D ₃ 部分激动剂
复发	再次出现的躁狂发作或抑郁发作(无论是处于上次发作期间还是新发作)。注:虽然文献中可能会使用“复燃(relapse)”或“复发(recurrence)”,但它们的不同用法与治疗决策并不相关,所以我们将使用“复发(recurrence)”来指代两者
维持期	急性躁狂或抑郁发作稳定后的预防性治疗

注:^a本文中使用的第 1 代抗精神病药的名称,^b本文中使用的第 2 代抗精神病药的名称

如既往地纳入对临床医生有用的前沿信息,定期更新指南,增加对临床医师实用的新知识。

由于本指南中提及的药物并非都已在包括加拿大在内的所有国家/地区上市,因此建议临床医生应遵守当地监管机构的要求。

二、治疗管理概述

(一)流行病学

1. 患病率:双相障碍是一种常见的致残性精神疾病,具有高发病率和高病死率。世界心理健康调查倡议组织报告了 BD-I、BD-II 和阈下双相障碍的终生患病率(12 个月患病率)约为 2.4%(1.5%)。然而,在纳入研究的 9 个国家中各亚型的患病率存在差异,但其中阈下双相障碍最常见,患病率约为 1.4%(0.8%),其次是 BD-I 患病率约为 0.6%(0.4%)和 BD-II 约为 0.4%(0.3%)^[6]。尽管加拿大并未参与此项研究,但加拿大社区健康调查-心理健康报告的结果与之类似,BD-I 的终生患病率约为 0.87%,BD-II 约为 0.67%^[7]。

2. 发病年龄:双相障碍首次发病多在青春期末期和成年早期,总体平均发病年龄为 25 岁。1 项统计研究显示 BD-I 型的发病年龄分为早发型、中间型和晚发型 3 大类,分别为早发型(17.24±3.20)岁和中间型(23.93±5.12)岁和晚发型(32.20±11.96)岁,每个类别比例分别为总样本的 41.7%、24.7% 和 33.6%^[8]。然而,不同地域的患者发病年龄亦不同。例如,最近的 1 项研究显示,美国的平均发病年龄为 20 岁,早发型、中间型和晚发型的发病年龄分别为(14.5±4.9)岁(63.0%)、(26.5±7.6)岁(28.5%)和(39.5±12.5)岁(8.5%);而欧洲的平均发病年龄较晚,约为 29 岁,早发型、中间型和晚发型的发病年龄分别为(19±2.7)岁(24.8%)、(27.2±6.3)岁(50.7%)和(41.8±10.7)岁(24.5%)^[9]。发病年龄较早的患者治疗延误时间更长,抑郁症状的严重程度更重,伴发焦虑和物质滥用的比例更高^[10]。尽管 BD-I 患者可能在 50 岁以后才新发躁狂,但对这类患者需考虑器质性躁狂的可能性^[11]。

3. 疾病负担:双相障碍患者的生活常受到严重损害,其一生中约一半时间存在临床或亚临床症状,且以抑郁症状为主^[12-13]。双相障碍患者在 30% 或更多的时间中无法维持正常的工作角色功能^[14]。与健康对照组相比,有症状和无症状的双相障碍患者生活质量均有所下降^[15-17],特别是以下重要方面:身体状况、睡眠、情绪、认知、休闲、社交、精神、财务、家庭、自尊、独立性、社会地位、工作和教

育^[18]。存在抑郁症状^[19-21]、反复发作/病程长^[20-22]以及认知功能下降^[23]的双相障碍患者社会心理功能和生活质量的损伤更为明显。

与以上这些研究结果一致,全球疾病负担研究显示双相障碍造成的伤残损失寿命年(YLD)为 990 万年,位列全球 YLD 的第 16 位^[24]。双相障碍对年轻人的影响甚至更大,是造成全球范围 10~24 岁人群伤残调整寿命年增加的第 6 大主要原因^[25]。对疾病负担进行系统评估的结果显示,全球范围内双相障碍患者的年治疗费用为 1 904~33 090 美元;患 BD-I、延误或误诊、频繁的精神科干预、第 2 代抗精神病药的使用、治疗依从性不佳、预后不良、复发以及共病等因素均可以导致年治疗费用增加^[26]。

(二)诊断评估

1. DSM-5 诊断标准:DSM-5 中根据急性发作期心境波动的严重程度将双相障碍化分为一个连续的谱系^[5]。BD-I 由于至少存在 1 次躁狂发作位于谱系的一端,其特征包括自我评价过高、睡眠需求减少、言语增多、思维奔逸、注意力分散、精神运动性激越以及冒险行为等。这些症状对社交及职业功能造成明显损害,或可能有其他精神病性特征和(或)需要住院治疗。谱系的另一端为环性心境,其特征包括存在阈下轻躁狂和抑郁症状但又不符合抑郁发作或躁狂/轻躁狂发作的诊断标准,并且为慢性病程。BD-II 需是在过去或现在有过轻躁狂发作,但其持续时间或严重程度不足以导致显著的功能障碍、无需住院、不伴有精神病性症状。BD-II 患者还需有过抑郁发作。

DSM-5 将 DSM-IV 中双相障碍未特定(NOS)这一类别替换为 2 个新类别:其他特定的双相及其相关障碍和未特定的双相及其相关障碍。另外,DSM-5 中的双相诊断类别还包括物质/药物所致的双相及其相关障碍以及其他躯体疾病所致双相及其相关障碍。关于诊断分类的更详细讨论,建议读者参考 DSM-5 和近期澳大利亚和新西兰皇家精神科医生学会推出的心境障碍治疗指南^[27]。

2. DSM-5 对双相及其相关障碍的标注:DSM-5 中还包括一系列对双相障碍特征的标注,临床医生可以使用这些标注进一步阐明双相障碍的具体特征、疾病进程和严重程度。表 5 中列出了这些标注及其在整个双相障碍谱系中的用途,更详细的描述可以查阅 DSM-5 中手册。其中,大部分标注也可用于指导躁狂急性期(第 3 节)和抑郁急性期(第 4 节)的治疗决策。但值得注意的是,由于混合状态的复

表 5 DSM-5 中关于双相及其相关障碍的标注

标注	躁狂发作	抑郁发作	病程
焦虑特征	X	X	
混合特征	X	X	
快速循环特征			X
忧郁特征		X	
非典型特征		X	
精神病性症状	X	X	
紧张症特征	X	X	
围产期发作	X	X	
季节性特征			X
缓解程度	X	X	
本次发作严重程度	X	X	

注: X 表示有

杂多样性,DSM-5 中使用混合特征的标注取代了混合作。另外,新的术语也意味着此类别的治疗数据还比较欠缺。同样,DSM-5 中对于抑郁症也增加了混合特征的标注,这可能对临床医生在临床实践中具有一定挑战。

3. 双相障碍的分期:虽然双相障碍的病程存在异质性,但一般双相障碍的复发风险会随着既往发作次数的增加而增加^[28]。此外,对双相障碍病程的数据分析显示,既往发作次数与再次发作的持续时间及症状严重程度相关。此外,还与再次发作的阈值降低及长期痴呆风险增加相关^[28]。多次发作双相障碍患者的疾病进展称为临床进展,而临床进展的生物学基础为神经渐进改变^[28-29]。

临床进展和神经渐进改变的概念奠定了双相障碍分期体系发展的基础^[30]。总体上,分期模型分为 3 个临床阶段:(1)有双相障碍家族史或伴随某些亚综合征症状的预测可进展为双相障碍的高风险人群;(2)发作较少,发作间期功能尚可的双相障碍患者;(3)伴有功能和认知水平下降的反复发作的患者^[31]。迄今为止,双相障碍的异质性阻碍了分期体系的临床使用^[32]。此外,分期体系还处于起步阶段,分期体系指导治疗以及预测预后的效果仍有

待确定。总之,分期体系帮助临床医生认识到双相障碍的疾病进展轨迹以及早期识别和治疗的重要性^[33]。

4. 双相障碍的筛查及诊断:由于双相障碍患者的抑郁发作更常见,轻躁狂或躁狂因被忽视而未求治,症状常为一过性以及合并其他疾病等原因,很多情况下双相障碍难以被准确及时的诊断。事实上,许多患者直到发病 10 年后才被准确诊断,误诊者被正确诊断和治疗前通常有 1~4 次被诊断为其他疾病^[34-35]。这种治疗延误会造成初始治疗不充分以及今后疾病反复发作和功能受损^[36-37]。

双相障碍患者最常被误诊为抑郁症。这是由于患者大多因存在抑郁症状而去就诊,并可能无法意识到轻躁狂或躁狂发作或症状自知力有限。抑郁急性期会损伤记忆力和注意力,造成患者出现明显的记忆或注意力困难。当抑郁发作伴有如下特征时提示双相障碍的可能,需要更仔细的检查,包括发病年龄较小、抑郁反复发作、双相障碍家族史、伴精神病性症状、精神运动性激越、非典型抑郁症状如睡眠增加、食欲过盛、灌铅样麻痹,产后抑郁以及产后精神障碍,伴自杀企图,抗抑郁剂引起躁狂发作或快速循环(表 6)。DSM-5 中将抑郁症状伴有阈下轻躁狂症状定义为伴有混合特征,因此探索个体是否伴有混合特征非常重要^[38-39]。另外,精神分裂症和其他精神病性障碍是第二常见的误诊疾病,约 30% 的双相障碍患者最初被误诊为该病^[40]。

除此之外,还有人担心双相障碍在某些情况下可能被过度诊断^[41]。例如,边缘型人格障碍(BPD)、物质相关障碍(SUD)和注意缺陷多动障碍(ADHD)的症状与轻躁狂/躁狂症状重叠,有研究显示此类患者经常被误诊为双相障碍。此类疾病也经常与双相障碍共病,这使得诊断更具挑战性^[42]。

心境障碍问卷(MDQ)等自评量表可作为筛查工具用于评估疑似患者。值得注意的是,这些工具的敏感度和特异度较差,特别是在社区或伴合并症

表 6 提示双相障碍可能性的患者特征

特征	倾向双相障碍	倾向抑郁症
症状和精神状态特征	睡眠增多和(或)日间睡眠增加; 食欲过盛和(或)体重增加; 其他“非典型”抑郁症状,如灌铅样麻痹 精神运动性迟滞; 精神病性特征和(或)病理性自罪感; 心境易波动、易怒、精神运动性激越、思维跳跃	失眠/睡眠减少; 食欲和(或)体重减轻; 活动水平正常或增加; 躯体主诉
病程	首次抑郁发作年龄小(<25 岁); 既往多次抑郁发作(≥5 次)	首次抑郁发作年龄大(>25 岁); 持续时间长(>6 个月)
双相障碍家族史	阳性	阴性

患者中,也会增加错误识别具有边缘型特征人群的风险^[43]。因此,MDQ 等自评量表仅能作为筛查的辅助手段而不可作为诊断或治疗的标准。

提高诊断准确性最重要的是临床医生严格遵守诊断标准,而非依赖经验^[44]。应仔细询问精神病史,包括其一级亲属,并注意任何可疑且持续一段时间的活动增加、激越或其他行为改变。也应尽可能综合包括朋友和家人在内所提供的信息,并对症状进行持续监测(如使用情绪图表),可以帮助预测未来可能显现的双极性。观察到潜在的发作能够帮助做出更准确的诊断。

5. 共病和鉴别诊断:如第 6 节所述,诊断为双相障碍的患者通常合并有 1 种或多种精神疾病,常见的有物质相关障碍、冲动控制障碍、焦虑症和人格障碍(尤其是 B 类人格障碍)^[45]。共病的存在增加了疾病的复杂性,并给准确诊断带来困难。

除了区分双相障碍与其他精神疾病,鉴别诊断时还必须考虑可能导致情绪症状出现的其他原因,如人格障碍、躯体疾病或神经系统疾病、物质依赖和药物所致(表 7)。

(三)自杀风险

临床医生需时刻谨记监测双相障碍患者的自杀意念和风险。自杀是双相障碍的主要死亡原因之一,6%~7%的双相障碍患者因自杀而死亡,自杀风险远高于普通人群(10.7/100 000 人年)^[46-47]。双相障碍患者自杀死亡率也高于一般人群^[48-49]。全球约有 43%的双相障碍患者报告有自杀意念,21%有自杀计划,16%在过去的 1 年里出现过自杀行为^[6]。男性患者自杀死亡率较高,约为 0.366/100 人年,女性患者为 0.217/100 人年^[47]。

ISBD 自杀工作组提出^[50],在评估自杀风险时需要考虑一系列的社会人口学和临床风险因素(表 8)。据报道,与自杀企图显著相关的因素包括女性、发病年龄较小、首次为抑郁发作、当前或最近发作为抑郁相、共病焦虑症、共病物质相关障碍、共病 B 型人格障碍、一级亲属自杀史以及既往自杀企图史。只有男性和一级亲属自杀史与自杀死亡率明显相关^[50-51]。双相障碍患者住院期间及出院后的一段时间内自杀风险显著增加,据统计约 14%的自杀事件发生于住院期间,近 26%自杀事件发生于出院后 6 周内^[47, 52]。

在所有临床工作中均应对双相障碍患者的自杀风险进行综合评估。临床上使用评估工具评定自杀风险并不足以精准的预测自杀;相反,更应侧重于发现可以进行干预且能够降低自杀风险的因素^[53]。ISBD 制定了一系列临床建议和患者应对方案(已翻译为多种语言),为临床医生、患者和家属提供了如何预防自杀的全面信息(<http://www.isbd.org/Files/Admin/Knowledge-Center-Documents/Suicide-Prevention-Tip-Sheet.pdf>)。

ISBD 自杀工作组对各种治疗方法与自杀风险之间的关联进行了回顾分析,结果表明锂盐和抗惊厥药可能会小幅度减少自杀企图和死亡率^[54]。而抗精神病药和抗抑郁药的相关资料有限^[47]。由于双相障碍患者最常使用的自杀方法是服毒,因此考虑各种药物潜在获益的同时应考虑其毒性和致死性的风险。加拿大 1 项小样本研究显示,34 例中毒死亡的患者中,与锂盐(3%)相比,服用致死剂量的抗精神病药(32%)、阿片类药物(29%)、苯二氮草

表 7 双相障碍的鉴别诊断

诊断	鉴别特征
抑郁症	无躁狂或轻躁狂发作
其他躯体疾病所致双相及其相关障碍	通常是躯体疾病所致,如创伤性脑损伤、脑肿瘤如额叶脑膜瘤、多发性硬化症、卒中、库欣病或甲状腺功能亢进症,情绪症状的发生或恶化与躯体疾病相一致
物质/药物引发的心境障碍	通常是使用某种物质如违禁药物或治疗药物(兴奋剂、类固醇、左旋多巴或抗抑郁药)或有毒物质的后果,症状可能与中毒或戒断有关
环性心境障碍	轻躁狂症状达不到轻躁狂发作的诊断标准,抑郁症状也达不到抑郁发作的诊断标准
精神病性障碍(分裂情感障碍、精神分裂症和妄想性障碍)	发作时精神病性症状不伴有持续的情绪症状,同时要考虑发病、伴随症状、病程和家族史
边缘型人格障碍*	人际关系不稳定,自我形象和情绪不稳定,易冲动和被抛弃的恐惧感。发病较早且病程较长,极少有真正的愉悦感或长时间维持良好功能
自恋型人格障碍*	早期即表现骄傲自大、期待钦佩、缺乏同情,骄傲自大并不伴随情绪变化或功能障碍而改变
反社会型人格障碍*	早年起病,常忽视和侵犯他人权利,而且并非仅在躁狂发作时才会发生

注:改编自 2005 年 Yatham 等^[2]; * 可共病双相障碍

表 8 双相障碍患者自杀企图及自杀死亡相关的风险因素

变量	自杀企图的相关风险因素	自杀死亡的相关风险因素
性别	女性	男性
年龄	较年轻;老年(更高致死率)	老年(更高的死亡率/自杀企图)
种族	少数民族(仅年轻人)	
婚姻状况	单身、离异、单亲家庭	
起病年龄	较年轻	
首次发病的临床相	抑郁;混合症状;躁狂-更多暴力的自杀企图	
主要临床相	抑郁	
目前发作	抑郁;混合	抑郁;混合;伴精神病性特征的躁狂
其他发作特征	混合特征;发作次数多/疾病严重程度高、快速循环;焦虑;非典型特征;自杀观念	无望感;精神运动性激越
精神科共病	物质相关障碍;吸烟;咖啡摄入;焦虑障碍;进食障碍	焦虑障碍
人格障碍	存在(特别是边缘型或 B 型人格障碍)	
体格情况	肥胖或高体重指数	
一级亲属病史	心境障碍;双相障碍;自杀	心境障碍;双相障碍;自杀
既往自杀企图史	存在	存在
早年创伤	儿童期虐待/早期应激	
社会心理因素	人际交往问题;职业问题;丧亲;社会孤立	有死亡事件发生的 1 周内
性功能障碍	存在	

注:改编自 Schaffer 等^[50]

类药物(27%)、卡马西平(21%)和苯海拉明(15%)的比例相对更高^[55]。

(四)慢病管理

双相障碍是一种慢性复发性疾病,因此需要长期的、多学科的管理方法。可以借鉴慢病管理模式^[56](表 9),以加强对这些患者及其家属的长期管理。在基本临床管理(包括明确诊断、共病以及躯体状况)确定之后,患者的健康教育和药物治疗应即刻开展并成为所有患者治疗的第一步。理想情况下,精神科医师及另外 1 名医疗保健专业人员(通常为护士)的医疗保健团队会与患者保持联系^[57],为其提供心理教育、持续监测、社会心理支持和社区资源推荐。所有患者都应该有机会获得基层医疗机构的帮助以满足其精神和身体健康的需求。如果患者病情稳定后出院回到基层医疗,精神卫生保健体系应直接向基层医疗机构提供支持,并保证治疗的连续性^[58]。此外还可选择其他心理治疗方法(如下所述)以适应患者的特定需求和偏好。

一个强大的治疗联盟是提高治疗依从性和改善预后的核心^[59-60]。医疗机构应鼓励患者们积极参与,共同制定治疗决策^[61-62]。如果情况允许,家庭成员或重要的朋友也应被列为护理团队的一部分。有证据表明,结合药物治疗和心理教育的专项小组干预措施比标准的社区护理更有效^[63]。

表 9 慢病管理模式

自我管理支持	教育患者如何进行健康和治疗的自我管理;使用有效的自我管理策略,包括评估、目标设定、行动计划、解决问题和后续随访
决策支持	制定符合循证证据和患者偏好的临床治疗方案;将基于证据的指南融入到日常临床实践中,并与患者分享这些信息以鼓励他们参与决策;使用完善的照料者教育资料
社区支持	鼓励患者参与社区活动;与社区组织建立合作关系
服务系统	为患者提供符合他们文化背景的临床护理和自我管理支持;确保护理团队定期进行随访,为不同团队成员确定任务;为复杂的患者提供临床个案管理服务
临床信息系统	及时提醒医生和患者;制定个体化的患者护理计划;与患者和家属共享信息以协同管理
医疗体系	评估治疗结局以促进医疗策略的改进,实现全面的系统改革;制定促进组织内部和各组织之间协作的协议

注:改编自 Wagner^[56]

我们鼓励持续监测情绪症状和其他与患者个体恢复相关的指标,如睡眠、认知水平、社会功能和生活质量^[18]。对于许多患者而言,每天记录情绪症状,如通过心情日记或心境作图(美国国立精神卫生研究所制定)等自我评估量表可以帮助识别复发的早期预警信号,同时也可反映情绪与治疗或生活方式如饮食、运动或压力之间的关系^[64]。虽然许多患者认可心情日记在改善预后方面的价值,但定期完成对于患者依然是一种负担^[65]。在线方案(如移动 App)可能会改善其依从性^[66],如双相障碍患者

自我监测和心理教育的 App(SIMPLE)可为患者提供每周和每天情绪测试,以及有服药及就医提醒功能^[67-69]。

(五)病耻感的处理

病耻感是双相障碍患者及其家人所面临的一个重要问题,其可能会阻碍患者寻求或参与治疗,还可能导致他们隐瞒疾病,减少社会支持,造成社会功能和生活质量下降^[70]。某些陈旧的负面观点认为罹患精神疾病是由于患者自身精神脆弱,且常将其与暴力或犯罪行为联系在一起,因而患者在与其他人(包括医疗工作者)相处时可能会感受到耻辱感,甚至内化为自我羞耻感。对于这类人群,可通过帮助他们提高自尊,予以心理支持和教他们如何寻求帮助等应对方式来减少病耻感(特别是减少自我羞耻感),从而改善患者预后^[71]。

(六)心理社会干预

药物治疗为双相障碍患者的成功治疗奠定了基础,是必不可少的治疗方法,而辅助心理社会干预也可用于抑郁发作急性期以及维持期治疗,以帮助预防复发及恢复个人和家庭的生活质量^[72-73]。尚缺乏心理干预措施在躁狂急性期的有效证据,因此无相关推荐。目前的循证证据已显示心理教育、认知行为治疗(CBT)、家庭聚焦治疗(FFT)、人际与社会节律治疗(IPSRT)和朋辈支持在双相障碍维持治疗阶段的阳性证据,本指南中也将这些干预措施纳入辅助治疗的推荐选择。其他心理干预策略,如家庭/照护者干预、辩证行为治疗(DBT)、正念认知治疗(MBCT)、认知和功能矫正以及在线心理干预(表 10)还需要进一步的研究。

一般而言,建议为所有的患者和家属提供心理

表 10 双相障碍辅助心理治疗的相关等级推荐*[推荐等级(证据等级)]

心理干预方式	维持阶段	抑郁期
心理教育	一线(2级)	缺乏证据
认知行为治疗	二线(2级)	二线(2级)
家庭聚焦治疗	二线(2级)	二线(2级)
人际与社会节律治疗	三线(2级)	三线(2级)
朋辈支持	三线(2级)	缺乏证据
认知和功能矫正	缺乏证据	缺乏证据
辩证行为治疗	缺乏证据	缺乏证据
家庭/照护者干预	缺乏证据	缺乏证据
正念认知治疗	缺乏证据	缺乏证据
在线心理干预	缺乏证据	缺乏证据

注:*具体治疗的定义和疗程(心理干预的剂量)的内容请参照后续内容

教育以预防复发(尤其是首次发病时),并根据个人意愿/临床表现选择其他社会心理治疗方法。

1. 心理教育:心理教育是指向患者和家属提供有关疾病相关知识、治疗方法和关键应对策略等信息^[74]。目前双相障碍的心理教育模型主要涉及相关技能培训,包括识别和管理抑郁发作和躁狂发作的前驱症状、持续的压力管理、减少病耻感、消除治疗抵抗,并为患者提供提高服药依从性和健康生活方式的建议(例如最大限度地减少酒精、烟草、药物、咖啡因等兴奋剂的使用,定期锻炼以及调整睡眠和觉醒时间)。该治疗最关键的目标是制定能够帮助预防疾病复发的个性化应对策略。

心理教育可以单独进行,也可以以小组的形式提供。心理教育的传统模式是与治疗师面对面交流,目前出现一些处于验证阶段的新型模式,包括在线工具、智能手机 App 和工作手册^[75]。积极的学习态度、深入的理解、积极的技能训练以及完成治疗作业等均能加强心理教育的效果。朋辈支持和小组学习也被认为能够增加心理教育的效果。无论何种模式都应将治疗重点放在优化治疗联盟、表达同理心、持续症状监测这些方面^[76]。

有两种心理教育模式均已经以团体形式在平稳期患者中开展,且均有操作手册出版及大量的研究支持。“巴塞罗那 BDs 方案”(6 个月共 21 次)和“人生目标规划”(第一阶段是连续 6 周的治疗)^[77-78],均含有帮助方案实施的配套工作手册和讲义材料,且均是基于二级证据等级提示可预防复发的一线心理教育干预方法。而以这些手册为基础的 personal 心理教育可能有效。1 项综合了多种不同的心理教育方法的 Meta 分析显示,至少 5 次的个体心理教育仍然是预防复发的一线干预方法(基于 2 级证据)^[75,79-80]。1 项大型研究表明,“人生目标规划”中 6 次心理教育干预在预防复发与 20 次个体 CBT 疗法相当(两者可能存在某些相似机制^[82]),且成本较低^[81]。此外,该研究表明整合最佳的药物治疗和心理治疗会对整个病程中患者病情产生卓越的改善效果^[83]。单独使用心理教育对急性抑郁或躁狂发作尚缺乏证据支持。

2. CBT:双相障碍的 CBT 通常由 20 次治疗组成(持续 6 个月,一般还会有额外的辅助课程)。CBT 治疗抑郁症和重性精神疾病的疗效已被证实,但对双相障碍疗效的研究结论却不太一致。1 项大型 RCT 研究比较了最多 30 次(平均 14 次)的 CBT 疗程与 FFT、IPSRT 及 3 次对照干预的疗效,结果支持

CBT 在双相抑郁急性期的疗效^[84], 但该试验无法确定获益是来自药物更换还是社会心理治疗。另一项 RCT 研究结果提示 CBT 在预防复发方面的疗效^[85], 但还有 1 项规模较大的 RCT 研究显示对多次复发的患者并无预防复发的效果^[86]。从 Meta 分析结论来看, 由于重大方法学问题以及研究选择等因素, CBT 对抑郁症状或复发的效果尚不明确^[87-89]。1 项“聚焦康复 CBT”的前驱研究中 33 例受试者接受了新型 CBT 干预, 结果显示干预组的复发次数减少, 提示了 CBT 的新方向^[90]。在情绪稳定的双相障碍患者中进行团体 CBT 可使疾病缓解期延长, 同样提示其可能是一个新的研究方向^[91]。

对抑郁症患者给予 CBT、人际心理治疗和行为激活的疗效研究已经在多个 RCT 中阐释, 结果多显示出相似的疗效^[92]。基于上述结果及 Miklowitz 等^[84]在双相抑郁急性期的研究结论, 仍推荐 CBT 作为双相抑郁急性期的辅助二线治疗方案(2 级)。CBT 同时也是复发次数较少且病情较轻的患者维持治疗的二线治疗方案(2 级)。由于缺少相关证据, 并不推荐在躁狂发作时使用 CBT。

3. FFT: FFT 是基于双相障碍患者的预后可能是在家人或其他亲友的支持与帮助下得到改善(特别是在高情感表达的家庭中)^[93]。FFT 侧重于帮助患者、家属或伴侣学习有效的沟通方式, 改善他们建立亲密关系的能力。FFT 中一般安排 21 次治疗性会谈, 持续 9 个月左右。

成人双相抑郁急性期强化 FFT(最多 30 次, 平均 14 次)的疗效优于对照组^[94], 与 CBT 和 IPSRT 一样, 该研究结论受限于其疗效无法除外治疗药物调整带来的影响。基于 FFT 的原始治疗目标是改善抑郁情绪, 因此其可能有特定的抗抑郁效果, 并且在维持治疗阶段具有减少抑郁复发的效果。在预防年轻人及青少年复发方面, 有 4 项重要的 RCT 研究结果提示 FFT 具有减少抑郁症状复发的疗效, 但对躁狂并无影响^[95]。因此, FFT 被推荐作为双相抑郁急性期(2 级)和维持期(2 级)的辅助二线治疗方案。由于缺少相关证据, 并不推荐在躁狂期使用 FFT。

4. IPSRT: IPSRT 是一种针对双相障碍患者的, 通过调节社会和睡眠节律而进行的心理治疗方法, 是人际心理治疗的延伸。治疗重点为悲伤反应、人际角色转变、角色矛盾、人际交往缺陷 4 个方面, 其设置通常为 9 个月共 24 次治疗^[96-97]。

目前仅有少数关于 IPSRT 的对照试验, 因此其

急性期疗效证据有限。首个相关的大型研究显示, IPSRT 组与对照组相比并没有改善疗效, 但具有减少复发次数和改善职业功能的作用^[98]。1 项针对双相抑郁急性期的研究显示, 强化 IPSRT 组(最多 30 次, 平均 14 次)的疗效优于对照组, 但无法确定是由于治疗强度和次数不同、治疗药物的改变、抑或是 IPSRT 疗效^[84]。另有 2 项小型研究均未能证实 IPSRT 组相比对照组有明确获益^[99-100]。其他的开放性研究(小样本量)显示患者在治疗后较治疗前有一定改善^[101-103]。再次提示, 因为许多针对双相障碍的社会心理治疗都有共同的核心要素即心理教育, 所以心理教育在预防复发方面的效果也可通过 IPSRT 干预实现, 这是因为两者具有相同的治疗过程^[104]。

结论: 基于有限的(效应量和样本量)2 级证据, IPSRT 被推荐为抑郁急性期和维持期的辅助三线治疗方案。由于缺少相关证据, 在躁狂期使用 IPSRT 治疗并未得到推荐。

5. 朋辈干预: 朋辈干预包括朋辈团体治疗或一对一支持治疗, 被认为是一种能够减少双相障碍患者病耻感和孤立感, 并有助于加强患者依从性的重要治疗策略^[105]。然而, 在应用此方法时需要谨慎, 因为如果提供干预的人员没有得到规范培训, 或者当他们不支持患者接受治疗或者甚至鼓励患者使用精神活性物质时, 则可能存在风险。

在回顾有关严重精神疾病患者的朋辈干预研究时, 我们发现多数研究纳入了一定比例的双相障碍患者, 并且其中的 RCT 及其他对照研究均表明朋辈干预能够显著提升患者的自我效能感及减少病耻感^[106-109]。迄今最大规模的朋辈干预研究是将所有纳入的双相障碍受试者随机分为 2 组, 一组接受团体心理教育(153 例), 另一组接受团体朋辈干预(151 例), 设置均为每周 1 次, 共计 21 次治疗。尽管研究结果显示心理教育更容易被受试者接受, 并且对复发次数少的人群预防复发效果更好^[110], 但这 2 种干预措施在复发时间和增加患者对疾病认识方面效果相似。朋辈干预可作为维持期辅助治疗的三线治疗推荐(2 级)。

朋辈支持很大一部分的素材来源于网络资源, 尤其是提倡朋辈干预的网站, 如抑郁症和双相障碍支持联盟(http://www.dbsalliance.org/site/PageServer?pagename=peer_landing), 安大略省情绪障碍协会(<https://www.moooddisorders.ca/>), CREST. BD(<http://www.crestbd.ca/>), Mood Swings

(www.moodswings.net.au/) 以及 Revivre (<http://www.Revivre.org>)。YouTube 及其他社交媒体也正在成为朋辈支持素材的重要来源^[111-112]。

6. 其他社会心理干预: 尽管我们已经尝试了多种不同治疗目的、治疗形式和预后目标的心理治疗手段, 但目前还没有其他专门针对双相抑郁或躁狂的干预措施。有些心理治疗方法的制定是为了预防疾病复发, 但目前尚无任何一种干预措施存在明确的疗效证据。由于 CANMAT 的治疗推荐是针对抑郁和躁狂的急性期治疗及维持期治疗, 所以我们没有对此类社会心理干预提出具体推荐。然而, 其中有些方法有助于改善双相障碍患者的一些重要症状(例如残留症状或焦虑), 以下将一一简述。

家庭/照护者干预是一种类似 FFT, 但又与其他心理治疗截然不同的干预方式, 这种治疗针对的是家庭/照护者而非患者。已有证据表明家庭/照护者干预可以改善患者的临床结局^[75, 113]。临床经验也提示家庭或照护者应与患者一同参与某些治疗(尤其是心理教育), 以减轻患者的症状负担及照护者的倦怠和情绪负担。实用的照护者相关资源可在线获得, 如 <http://www.bipolarcaregivers.org>^[114]。

另有几项小型研究显示, 包括痛苦耐受训练的 DBT 可有效减轻抑郁症状和自杀倾向^[75]。

1 项纳入了 95 例患者的 RCT 中并未发现 MBCT 与常规治疗在预防复发方面的不同, 但是 MBCT 组表现出较轻的焦虑和抑郁症状^[115]。结合其他小型研究的结果, 提示 MBCT 可能在减少双相障碍患者的焦虑症状方面起到一定作用^[75, 116]。

双相障碍患者可能有童年期虐待、共病人格障碍或急性发作期所带来的羞耻感或矛盾冲突等心理后遗症。以上这些都应该成为社会心理干预的目标, 并需为此制定个体化的心理治疗方案。

7. 认知和功能矫正: 双相障碍患者常伴有功能障碍和认知缺陷, 其不仅出现在急性发作期, 发作间期也常存在, 这促使我们使用各种心理学和生物学治疗策略来解决这些问题。其中一种干预措施为持续 6 个月、共计 21 次的团体功能矫正(FR)。1 项大型 RCT 显示, 与常规治疗相比, FR 可显著提高患者的功能水平^[117]。结合其他小型研究的结果, 我们认为 FR 用于治疗双相障碍患者认知和功能受损有较大的希望^[118]。而基于计算机的认知矫正可能会对认知有一定改善作用, 但对功能并无帮助^[119]。

8. 网络数字化策略: 随着网络和 Apps 在精神

健康中使用的现代化趋势, 很多研究也通过在线工具和移动 Apps 进行^[120]。数据化策略还在自我监控和自我管理这些传统心理教育干预中得到广泛应用。目前, 这些网络和移动健康干预措施为患者提供了接受度高, 且方便易用的心理健康手段, 患者对其也具有良好的依从性。然而, 相关的研究大多仅为初步研究, 尚缺乏大型研究的数据支持^[68, 121]。

三、双相障碍躁狂急性期的管理

(一) 躁狂的临床表现

DSM-5^[5]中更改了躁狂诊断标准中的“标准 A”, 现在的诊断需要持续至少 1 周时间(达到需要住院的严重程度则可以是更短时间), 几乎每天大多数时间存在异常而持久的心境高涨或易激惹, 或异常的持续性的活动增多与精力旺盛。另外, 躁狂发作的诊断需要至少 3 个症状(如果表现为易激惹, 则需要 4 个): 自我评价过高或夸大、睡眠需求减少、语量增多或言语迫促、思维奔逸或主观体验到的联想增快、注意力分散、目的性活动增多或精神运动性激越, 无节制的取乐而不计后果。而且这种心境障碍对社会功能造成了明显损害, 或需要住院治疗, 或伴有精神病性症状。

与 DSM-IV 不同, DSM-5 中还将由抗抑郁治疗(如药物或 MECT)所引起的躁狂发作(症状的严重程度超出了治疗的生理效应), 归类为 BD-I。

DSM-5 中取消了“混合发作”, 而采用“混合特征”取而代之。DSM-5 中还增加了其他特征描述躁狂发作: 伴有焦虑特征、快速循环特征、与心境协调或不协调的精神病性特征、紧张症特征、围产期发作和季节性特征(表 5)。本节稍后将讨论几种特征在选择躁狂治疗方案时的用途(请参阅“有助于指导治疗选择的临床特征”)。

(二) 激越的管理

激越在躁狂患者中很常见, 尤其是伴混合特征的躁狂患者^[122]。DSM-5 中激越的定义为“伴有内在不安感的过度运动”, 由轻至重可表现为踱步、坐立不安、不合作、威胁他人及攻击行为等。严重的激越需要立即处理, 以缓解患者的痛苦, 避免危险行为的发生, 并为躁狂症状的评估创造条件^[123]。

激越治疗的关键是通过迅速控制躁狂预防其发生, 或者至少缓解其严重程度。在处理 BD-I 患者的激越问题时, 临床医生需要意识到静坐不能的表现与激越相似, 所以在启动躁狂急性期治疗流程前应先除外静坐不能(见“躁狂发作的药物治疗”)。

鉴于激越往往是躁狂的临床表现,因此一般认为,可迅速控制躁狂的药物也可有效改善激越。如果患者本人愿意口服药物,则应优先考虑起效速度快的口服抗躁狂药。

当服用抗躁狂药后躁狂症状仍然持续存在,通常需要额外使用速效药物。表 11 中总结了各种药物在短期治疗激越的具体疗效证据。有些药物(例如咪达唑仑和异丙嗪)在北美不可用或很少使用。需要注意的是,虽然表 11 中的剂量范围是基于试验研究的剂量,在大多数情况下可能是适当的,但是仍需要对激越患者进行综合评估(即躯体状况、治疗、药物、毒性等)以确定药物的安全及有效剂量。

从表 11 可以看出,快速控制激越的口服药物的最高证据等级仅为 3 级,肌注为 2 级。在这种情况下,我们需要知道缺乏证据并不意味着缺乏疗效。事实上,临床经验表明许多急性躁狂患者的激越症状对口服药物应答良好。如负荷剂量的双丙戊酸,口服的第 2 代抗精神病药,第 1 代抗精神病药如氟哌啶醇或洛沙平和(或)苯二氮草类药物如劳拉西泮等都可能都是合适的选择。如果患者愿意接受口服药物治疗,但可能存在藏药或吐药行为时,则应考虑口崩片剂型(ODT)、快速溶解剂型、口服液体或口腔吸入剂型等。在有洛沙平吸入剂型的国家中,如无禁忌证也可使用。

若口服制剂无效、激越严重、患者拒绝服药,或

者口服治疗无法安全或可靠地给药时,则应考虑肌注剂型^[124]。基于目前的循证证据,将阿立哌唑(肌注剂型,2 级)^[125-126]、劳拉西泮(肌注剂型,2 级)^[125,127]、洛沙平(吸入剂,1 级)^[128-129]和奥氮平(肌注剂型,2 级)^[127,130-133]列为一线治疗推荐;将阿塞那平舌下(3 级)^[134]、氟哌啶醇(肌注剂型,3 级)^[131,135-136]、氟哌啶醇+咪达唑仑(肌注剂型,3 级)^[131,137]、氟哌啶醇+异丙嗪(肌注剂型,3 级)^[131,137-138]、利培酮(口崩片剂型,3 级)^[136]和齐拉西酮(肌注剂型,3 级)^[131,137,139]列为二线治疗推荐。可作为三线治疗选择的有氟哌啶醇(口服,4 级)^[140-141]、洛沙平(肌注剂型,4 级)(临床意见)、喹硫平(口服,4 级)^[141]和利培酮(口服,4 级)^[140](见表 11)。

(三)躁狂发作的药物治疗

目前已有大量药物用于躁狂治疗,包括锂盐、双丙戊酸盐、其他抗惊厥药、第 1 代和第 2 代抗精神病药以及其他药物和疗法。本指南中对这些治疗方案的疗效、安全性和耐受性使用证据等级标准(表 1)进行了相应的评价,表 12 中总结了这些药物的疗效证据和治疗推荐。如前所述,表中一线及二线药物的分级划分并非仅仅基于躁狂急性期的疗效,同时也考虑了这些药物预防躁狂或抑郁发作及治疗双相抑郁的疗效和安全性、耐受性、治疗所致转相风险等因素,表中位置靠上的治疗方案优先级更高。除非存在其他因素,如患者既往对某种治疗

表 11 躁狂患者激越的短期药物治疗的相关推荐^a

推荐等级	药物	剂型	证据等级	研究中所使用的剂量 ^b	
				单次剂量(mg)	日最高剂量(mg)
一线	阿立哌唑	肌注	2	9.75	15
	劳拉西泮	肌注	2	2	
	洛沙平	吸入	1	5	10
	奥氮平	肌注	2	2.5	10 ^c
二线	阿塞那平	舌下	3	10	
	氟哌啶醇	肌注	3	5	15
	氟哌啶醇+咪达唑仑	肌注	3	2.5 和 7.5	5 和 15
	氟哌啶醇+异丙嗪 ^e	肌注	3	2.5 和 25	5 和 50
	利培酮 ^e	口崩片	3	2	4
	齐拉西酮 ^e	肌注	3	2	20
三线	氟哌啶醇 ^d	口服	4	5	15
	洛沙平	肌注	4	N/A	
	喹硫平 ^d	口服	4	486.7±317.2($\bar{x} \pm s$)	
	利培酮 ^e	口服	4	2	

注:^a关于口服抗精神病药和双丙戊酸的推荐具体内容见下文;^b剂量数据同相关研究;^c26.3%的患者接受了 2~3 次 10 mg 注射;^d给药后 2 h 评估;^e剂量并非专门针对双相障碍,也包括精神分裂症及其他疾病;N/A 为不适用

无应答,或对特定治疗手段有所偏好,否则应从上到下依次考虑治疗手段。

尽管在表 12 中一线联合治疗列在了一线单药治疗下方,但这并不意味着需要尝试所有单药治疗后才能考虑联合治疗,而是应由医生根据具体情况具体分析,需要参考的因素包括对治疗起效速度的需求(通常联合治疗起效快)、患者既往是否单药治疗效果不佳、躁狂严重程度、对联合治疗的耐受性、患者的个人意愿等。一旦确定采用单药或联合治疗,即可在对应的分类由上至下依次选择治疗。本指南中同时建议在治疗 1 周及 2 周后评估疗效及耐受性,并进行相应的治疗调整。

1. 第一步:评估整体状况及用药情况:对于躁狂发作患者,应立即评估以下各项:攻击风险、暴力风险、对他人的威胁、自杀风险(尤其是伴混合特征者)、自知力、依从性、共病(包括可能加重或导致患者临床症状的物质相关障碍)及社会心理治疗支持系统的可行性等。对合作患者还应进行体格检查及实验室检查(详见第 8 节)。医生需基于总体评估结果确定最适合患者的治疗处置(如急诊处理或收入院)。

治疗开始前,需排除症状是否继发于物质滥

用、药物、其他治疗及一般躯体/神经系统疾病的可能性;但事实上,即便患者存在这些原发病因,也可能需要给予短期对症治疗。除此之外,还需要排除其他导致症状持续存在的因素,如处方药、物质使用/滥用、内分泌疾病等。任何躁狂患者均应停用正在使用的抗抑郁药。如果患者既往已被明确诊断为双相障碍,则应立即开展抗躁狂治疗;如果首次因躁狂症状就诊,建议在停用抗抑郁药获取相关信息后观察一段时间,判断症状是否持续存在,以及是否需要抗躁狂治疗。应建议患者停用兴奋性物质,包括咖啡因及酒精。应评估当前及过去的治疗,包括用药是否合理、治疗剂量、最低血药浓度及治疗效果,以指导后续治疗。若患者既往有物质滥用史,应注意处理戒断症状。

当躁狂症状缓解时,应开展行为治疗及宣教,以提高患者对后续治疗的依从性,减轻残留症状,发现复燃/复发的早期征象,促进功能恢复(详见第 2 节)。

2. 第二步:启动或优化治疗方案,评估依从性:对于尚未接受治疗的患者,及正在接受非一线治疗的患者,均建议采用一线单药或联合治疗手段开始治疗。

表 12 躁狂发作急性期治疗的一线及二线药物推荐及分级排序

治疗药物	治疗阶段的证据水平					治疗选择的注意事项				转为抑郁相
	急性躁狂	维持期			急性抑郁	急性期		维持期		
		预防任何心境事件发作	预防躁狂	预防抑郁		安全性	耐受性	安全性	耐受性	
一线治疗: 单药										
锂	●	●	●	●	●	+	+	++	++	-
喹硫平	●	●	●	●	●	+	++	++	++	-
双丙戊酸	●	●	●	●	●	-	+	++ ^a	+	-
阿塞那平	●	●	●	●	n. d.	-	+	-	+	-
阿立哌唑	●	●	●	n. d. ^a	■	-	+	-	+	-
帕利哌酮 (>6 mg)	●	●	●	n. d. ^a	n. d.	-	+	+	++	-
利培酮	●	●	●	n. d.	n. d.	-	+	+	++	-
卡利拉嗪	●	n. d.	n. d.	n. d.	●	-	+	-	-	-
一线治疗: 联用										
喹硫平+ Li/DVP	●	●	●	●	● ^c	+	++	+++ ^a	++	-
阿立哌唑+ Li/DVP	●	●	●	n. d. ^b	●	+	+	++ ^a	++	-
利培酮+ Li/DVP	●	●	●	n. d.	●	+	++	+++ ^a	++	-
阿塞那平+ Li/DVP	●	●	●	n. d.	●	+	+	++ ^a	+	-
二线治疗: 联用										
奥氮平	●	●	●	●	● ^d	+	++	+++	++	-
卡马西平	●	●	●	●	●	++	+	++ ^a	++	-
奥氮平+Li/DVP	●	●	●	●	n. d.	+	++	+++ ^a	++	-
锂盐+ DVP	●	●	●	n. d.	n. d.	+	++	++	++	-
齐拉西酮	●	●	●	n. d.	■	++	++	++	+	-
氟哌啶醇	●	n. d.	●	■	n. d.	+	++	+++	++	++
ECT	●	●	●	●	●	+	++	+	++	-

注: Li为锂盐, DVP为双丙戊酸盐, ECT为电休克治疗; ● 一级阳性证据, ● 二级阳性证据, ● 三级阳性证据, ● 四级阳性证据; ■ 一级阴性证据, ■ 二级阴性证据, ■ 三级阴性证据, ■ 四级阴性证据; n. d. 无相关数据; - 对药物选择影响有限, + 对药物选择的影响较小, ++ 对药物选择有一定的影响, +++对药物选择有显著影响; *虽然单药治疗的排序在联合治疗之上,但联合治疗在既往单药治疗效果不佳或伴精神病性症状或需要快速起效的患者中可优先考虑; ^b治疗首次躁狂的疗效与安慰剂无区别,无研究表明其对预防抑郁有效; ^c虽无对照试验,但临床经验提示有效; ^d治疗抑郁核心症状的疗效与安慰剂无区别; *育龄期女性应谨慎使用双丙戊酸和卡马西平

一线单药治疗 大约 50% 的患者在接受单药治疗 3~4 周后,躁狂症状便可得到显著改善^[142]。推荐锂盐(1 级)、喹硫平(1 级)、双丙戊酸盐(1 级)、阿塞那平(1 级)、阿立哌唑(1 级)、帕利哌酮(>6 mg, 1 级)、利培酮(1 级)、卡利拉嗪(1 级)作为一线治疗选择。总体而言,上述药物的疗效相当(Cohen's *d* 0.32~0.66,效应量为小至中)^[143]。

尽管这些一线药物对急性躁狂的疗效相仿,但如前所述,仍建议优先选择表 12 中位置靠上的药物;除非存在患者方面的原因(详见“有助于指导治疗选择的临床特征”),可考虑跳过某些治疗选择位置相对靠下的药物。例如,锂盐应作为急性躁狂的第一选择,除非存在某些特定原因,如患者伴有混合特征、共病物质滥用或既往对锂盐应答不佳。

卡马西平、奥氮平、齐拉西酮及氟哌啶醇同样具有疗效方面的 1 级证据,但由于安全性/耐受性风险被下调为二线治疗。

一线联合治疗 推荐喹硫平(1 级)、阿立哌唑(2 级)、利培酮(1 级)及阿塞那平(2 级)与锂盐或双丙戊酸盐联用作为躁狂急性期的一线联合治疗。相比于单用锂盐或双丙戊酸盐,联合治疗的疗效更优,尤其是首发症状严重度较高时^[144]。

一般而言,联合治疗的优先级高于心境稳定剂单药治疗;原因在于,临床研究显示联合治疗有效的患者较单药治疗多约 20%^[142, 145-146]。还有一些证据显示,联合治疗优于抗精神病药单药治疗,尽管研究相对较少。例如喹硫平联合锂盐的疗效优于单用喹硫平^[147]。奥氮平同样具有 1 级证据,且研究提示奥氮平联合其他药物优于奥氮平单药治疗,但由于其耐受性/安全性问题,奥氮平联合治疗被下调为二线治疗。

在决定采用单药治疗或联合治疗时,应考虑患者当前及过去的用药情况,优先选择既往治疗有效的药物。每种药物的安全性及耐受性,以及某些提示有较好药物应答(详见“有助于指导治疗选择的临床特征”)的因素同样需要加以考虑。总体而言,联合治疗时的不良反应多于单药治疗。在选择治疗手段前均应与患者和(或)其照护者进行讨论,并了解他们的倾向。

如果接受一线单药/联合治疗后,患者的症状并未得到控制,应首先优化剂量,考虑是否存在治疗不依从的问题并加以处理,以及考虑潜在的物质使用问题,再考虑联用其他药物或更换药物(第三步)。鉴于几乎所有抗躁狂药的疗效在 1 周内即显

著优于安慰剂,理论上治疗 1~2 周疗效即可显现。如果治疗剂量下 2 周内无显著疗效,且排除了其他因素,则应考虑换药或联用其他药物。

3. 第三步:联合其他药物或换药(其他一线药物):如果一线药物单药或联合治疗[锂盐、双丙戊酸盐和(或)第 2 代抗精神病药]足量治疗效果不佳或无法耐受,应考虑换用或联合另一种一线药物。例外的情况是,尽管帕利哌酮及齐拉西酮具有 1 级证据,但本指南中不推荐将其作为联合治疗的药物,原因是上述药物缺乏附加治疗带来额外获益的证据(详见“无具体推荐/需要进一步研究的药物”)。由于一线治疗药物已拥有大量的疗效证据及相对理想的安全性及耐受性,因此只有在多种一线治疗失败后,才建议使用二线或三线药物。

4. 第四步:联合其他药物或换药(二线治疗):

二线治疗 如果患者对一线药物应答不佳,则应考虑二线治疗,包括奥氮平(1 级)、卡马西平(1 级)、齐拉西酮(1 级)、氟哌啶醇(1 级)^[143]单药治疗,以及奥氮平联合锂盐或双丙戊酸盐(1 级)。上述方案均具有较强的疗效证据,但由于其安全性及耐受性方面的顾虑被归为二线治疗。尽管锂盐联用双丙戊酸盐的临床应用相当广泛,但由于其疗效证据局限于非对照研究(3 级证据)^[148-151],同样被视为二线治疗方案。

电休克治疗(ECT)同样为二线治疗选择(3 级证据)^[152];虽然对照研究证据有限,但有研究显示,80% 的躁狂患者在 ECT 后可获得显著改善^[153]。研究中所用的 ECT 方案为每周 2~3 次的短脉冲刺激,电极置于双额侧,其较电极置于双颞侧起效更快且对认知的影响更轻^[154-156]。

当所有一线药物治疗均无效时,应考虑使用二线药物。奥氮平作为二线药物时在表 12 中排列最前,应作为第一选择。

5. 第五步:联合其他药物或换药(三线治疗):

三线治疗 三线治疗的方案包括氯丙嗪单药治疗(2 级)^[157]、氯硝西泮单药治疗(2 级)^[158]、氯氮平单药或联合治疗(4 级)^[159-162],以及他莫昔芬单药治疗(2 级)^[143]。尽管他莫昔芬具有疗效证据,但由于其潜在的子宫癌风险,以及临床经验相对缺乏,故被下调至三线治疗。卡马西平或奥卡西平(3 级)^[163]、氟哌啶醇(2 级)^[144, 164]、他莫昔芬(2 级)^[165]联合锂盐或双丙戊酸盐同样可作为三线治疗。作用于右前额叶皮质、110% 运动阈值的重复经颅磁刺激(rTMS, 3 级)也被推荐用于联合药物治疗^[166]。

只有当患者对所有一线及二线单药/联合治疗应答不佳时,才应考虑使用三线治疗。鉴于三线治疗方案的证据非常有限,因此难以继续按等级进行分级排序,而是采用字母先后顺序进行排列(见表 13)。

表 13 躁狂急性期的一、二线治疗外的其他药物推荐

药物	证据等级
三线	
卡马西平/奥卡西平+锂/双丙戊酸钠	3 级
氯丙嗪	2 级
氯硝西泮	2 级
氯氮平	4 级
氟哌啶醇+锂/双丙戊酸钠	2 级
重复经颅磁刺激	3 级
他莫昔芬	2 级
他莫昔芬+锂/双丙戊酸钠	2 级
不推荐	
别嘌醇	1 级阴性
艾司利卡西平/利卡西平	2 级阴性
加巴喷丁	2 级阴性
拉莫三嗪	1 级阴性
Ω-3 脂肪酸	1 级阴性
托吡酯	1 级阴性
戊诺酰胺	2 级阴性
唑尼沙胺	2 级阴性

6. 不建议用于躁狂急性期治疗的药物:以下药物的抗躁狂效应未在研究中得以体现:别嘌醇(1 级阴性)^[167]、艾司利卡西平/利卡西平(2 级阴性)^[168]、加巴喷丁(2 级阴性)、拉莫三嗪(1 级阴性)^[143]、Ω-3 脂肪酸(1 级阴性)^[169]、托吡酯(1 级阴性)^[143]、戊诺酰胺(2 级阴性)^[170-171]、唑尼沙胺(2 级阴性)^[172],见表 13。

7. 无具体推荐/需要进一步研究的药物:目前研究不支持帕利哌酮(2 级阴性)及齐拉西酮(2 级阴性)联用锂盐或双丙戊酸盐的疗效^[144]。考虑到除此之外的其他第 2 代抗精神病药在联用锂盐或双丙戊酸盐时的疗效均优于单用抗精神病药,上述结果确实令人意外。考虑其可能与研究方法有关,因此仍需进一步开展相关研究。

奥氮平(2 级阴性)^[173]或利培酮(3 级阴性)^[174]与卡马西平联用时,研究结果为阴性,原因很可能为卡马西平的酶诱导效应。尽管调整剂量可以克服这一问题,但由于上述药物之间的相互作用具有不可预测性,且有效剂量未得到确立,因此尚不能给出具体推荐。

某些营养制品,如支链氨基酸(3 级)^[175]、叶酸(2 级)^[176]、L-色氨酸(3 级)^[177],以及其他一些尚处于试验阶段的药物,如醋酸甲羟孕酮(3 级)^[178-179]、美金刚(4 级)^[180]、美西律(4 级)^[181]、左乙拉西坦(4 级)^[182]、苯妥英(3 级)^[183],以及阻断蓝光的眼镜(3 级)^[184],均在与其他抗躁狂药物联用时显示出疗效,但在推荐其用于治疗躁狂前,仍应开展更大规模的对照研究。虽然 1 项小规模 RCT 研究中未显示出维拉帕米的抗躁狂效应^[185],但也有一些证据显示,该药或可与其他药物联用治疗躁狂(4 级)^[186],或单药用于女性(4 级)^[187]。同样,在给出具体结论前,仍需开展更大规模的研究。

8. 有助于指导治疗选择的临床特征:某些临床特征,包括 DSM-5 的各种标注,可能有助于医生在面对众多一线及二线治疗方案时做出最合适的临床决策。总体而言,对于表现为典型的心境高涨/夸大躁狂(情感高涨,无抑郁症状)、既往发作次数较少、呈现躁狂-抑郁-心境正常周期和(或)双相障碍阳性家族史(尤其是锂盐治疗有效)的患者,锂盐的优先级高于双丙戊酸盐^[188-190]。双丙戊酸盐对于典型躁狂及心境恶劣型躁狂的疗效与锂盐相当。对于既往多次发作、以易激惹/恶劣心境为主要表现和(或)共病物质滥用、脑外伤史等特征的患者,推荐使用双丙戊酸盐^[188,191-195];然而由于其存在致畸风险,育龄期女性使用该药时须慎重。当患者存在某些特定因素,如头外伤史、共病焦虑及物质滥用、存在分裂情感性障碍的表现(伴有与心境不协调的妄想),或无一级亲属双相障碍家族史时,卡马西平可能有效^[196]。在需要快速起效,或认为患者存在某些风险,既往对单药治疗仅有部分应答(急性期或维持期),或躁狂发作严重时,推荐第 2 代抗精神病药联合锂盐或双丙戊酸盐^[145]。

伴焦虑特征 焦虑症状常伴随躁狂发作而出现,并且是预后不良的预测因素之一,其他包括躁狂症状更严重^[197]、缓解所需时间更长^[197-198]及更多的药物副作用^[198]。目前尚无研究专门探讨药物针对躁狂发作时焦虑症状的疗效,但焦虑症状通常伴随情绪的好转而改善。Post hoc 分析显示双丙戊酸盐、喹硫平及奥氮平可能有抗焦虑效果^[199],卡马西平也可能有效^[196]。

混合特征 10%~30% 的躁狂患者同时存在抑郁症状^[200-201],研究显示此时症状更严重,致残性更强、自杀风险也更高^[201-202]。证据支持优先选用第 2 代抗精神病药与双丙戊酸盐,且两者常需联

用^[195,203]。第 2 代抗精神病药如阿塞那平、阿立哌唑、奥氮平及齐拉西酮在治疗典型躁狂、混合型躁狂、伴混合特征的躁狂等皆有效^[196,204-205]。

伴精神病性特征(与心境协调或不协调) 至少一半的躁狂发作伴有精神病性症状^[206]。理论上这些症状是非特异的且常伴随躁狂症状的好转而改善^[207]。尽管躁狂患者的精神病性症状与心境协调与否并不会影响预后,但也有少量证据显示心境不协调者的病情更严重,长期预后更差^[207-212]。

针对此类患者,没有证据显示一线药物单药治疗之间存在差异,也没有证据显示何种第 2 代抗精神病药联合锂盐或双丙戊酸盐疗效较优^[174,193,213-214]。然而临床经验提示,对伴有与心境不协调的精神病性症状(如夸大妄想之外的症状)的躁狂患者,第 2 代抗精神病药联合锂盐或双丙戊酸盐似乎更合适。与之类似,若患者存在分裂情感性障碍伴躁狂症状的可能性,推荐使用第 2 代抗精神病药单药或第 2 代抗精神病药联合情感稳定剂治疗。

快速循环特征 BD-I 患者中有 1/3 存在快速循环特征,即在 1 年内出现 ≥ 4 次发作^[215-218]。甲状腺功能减退、使用抗抑郁药及物质滥用常与快速循环有关;因此,评估甲状腺功能,停用抗抑郁药、兴奋剂和其他精神科药物等至关重要。应逐渐减停精神活性物质以防出现撤药反应,但应考虑循环的严重度及是否需要迅速稳定情绪。鉴于尚无证据显示有何种一线治疗药物对伴有快速循环的急性躁狂症状的疗效优于其他^[219],选药应主要基于维持期的治疗策略(见第 5 节)。若患者存在快速循环特征,往往需要使用多种心境稳定剂的联合治疗^[220]。1 项 RCT 显示,心境稳定剂三药联合的疗效并不优于双药联合^[221],但该研究存在方法学的局限,可能影响对结果的解读。

季节性特征 尽管某些患者可能呈现出一定的季节性发作模式,但加拿大的研究数据并未显示双相障碍患者的躁狂及抑郁发作会呈现一致的季节变化规律^[222],目前也没有证据显示某种药物对此类患者的疗效更优。

四、BD-I 抑郁急性期的管理

(一)双相抑郁的临床表现

DSM-5 中双相抑郁的诊断标准较 DSM-IV 无变化。抑郁发作的标准为存在情绪低落和(或)快感缺失以及至少 4 种其他症状:包括睡眠、食欲/体重、精力、精神运动性活动、注意力等的变化,还可伴有

异常思维内容(如内疚和无价值感)以及自杀观念等,持续 2 周以上。对于很多双相障碍患者,抑郁症状往往比躁狂更常见且危害更大。研究显示,即使接受了治疗,双相障碍患者大约有 2/3 的病程都处于抑郁期^[12,223-224]。并且亚临床抑郁尤为常见,且往往持续存在,成为患者功能损害的主要原因^[225-229],需要进行积极治疗。

DSM-5 中提出了可能伴随抑郁发作出现的几种特征:焦虑特征、混合特征、快速循环特征、忧郁特征、非典型特征、精神病性特征(心境协调/不协调)、围产期特征和季节性特征(见表 5)。本节中将讨论这几种特征在选择治疗方案时的用途(请参阅“有助于指导治疗选择的临床特征”)。

(二)诊断及治疗挑战

1. 误诊及诊断延迟:双相障碍患者的抑郁常被误诊为抑郁症,原因之一在于躁狂或轻躁狂(尤其是无需住院治疗的轻中度发作)可能难以通过回顾病史加以确定。这个现象在缺乏综合诊断访谈或病史资料时特别常见,因为患者经常对轻躁狂或躁狂的基本知识了解甚少,或自知力有限。因此除非医生专门问诊,否则患者很可能不会主动描述。另外,很多双相障碍患者在就诊时尚未出现过躁狂或轻躁狂发作。医生必须时时警惕双相障碍的可能,对每 1 例存在抑郁症状的患者都必须常规询问既往有无躁狂/轻躁狂病史。诊断抑郁症之前,必须先排除双相障碍的可能性。除了明显的躁狂/轻躁狂症状之外,抑郁患者的很多特征可提示双相障碍诊断的可能,包括起病年龄早(<25 岁)、短暂且频繁发作、双相障碍家族史、伴有精神病性症状、非典型特征(如睡眠增多/食欲亢进等反向自主神经症状、灌铅样麻痹等)、精神运动性激越、产后抑郁或产后精神病、使用抗抑郁药后出现易激惹、躁狂症状、快速循环等^[38-39];见表 6。存在高危双相障碍可能性的抑郁患者,尤其是双相障碍家族史阳性者,应密切监测躁狂及混合症状的出现。尽管缺乏有效的研究证据支持,但根据临床经验对于高危患者不应冒险采用抗抑郁药单药治疗,以免导致药源性转相。如第 2 节中所讨论的,很多社会心理干预手段有效,包括个体/家庭心理教育及 FFT 等,可能使患者获益。

2. 自杀风险:对于双相抑郁患者而言,自杀观念及风险的管理(如第 2 节以及相关文献^[47])至关重要:超过 70% 的自杀死亡及自杀未遂事件发生于抑郁期^[230-231]。一旦伴有混合特征,短期内自残甚

至死亡的危险性更高^[232]。总之,临床医生应积极评估患者的风险因素并决定相应的治疗干预(见表9)。此外,医生应鼓励所有高危患者制定一份书面的安全计划,列出危急时刻的应对策略及支持资源。如第2节所述,双相障碍患者最常见的自杀方式为各种形式的自我服毒。因此,临床选择治疗药物时,应充分权衡潜在的治疗获益与中毒致死的风险。1项研究显示,血锂浓度达到致死水平所导致的死亡个案数量少于卡马西平,阿片类及苯二氮草类药物是两类最常见的以致死剂量摄入的药物;值得注意的是,这两类药物本身也缺乏对双相障碍的疗效^[55]。

3. 认知功能及社会功能损害:急性及亚临床抑郁症状可显著损害双相障碍患者的功能水平,这与认知功能受损有关。无论基于主观还是客观评估手段,双相抑郁患者均存在认知受损,且提示存在较差的社会心理功能^[233-236]。鉴于认知功能与社会功能相关^[237],治疗时应避免进一步恶化患者的认知功能^[238](见第8节)。尽管疗效证据尚有限,可对此类患者尝试使用认知强化治疗^[72, 239-240]。

(三)BD- I 抑郁急性期的心理干预

药物治疗对于双相障碍患者不可或缺,构成了成功治疗的基石,而联合社会心理干预也可能对双相抑郁患者有益。针对双相抑郁目前尚无一线社会心理治疗方案。二线治疗方案包括CBT(2级)及FFT(2级)等,三线治疗方案包括IPSRT(3级),选择时应基于具体的个案情况及需求。

(四)双相抑郁急性期的药物治疗

目前研究者已评估了锂盐、抗惊厥药、第2代抗精神病药及其他一些药物(如抗抑郁药等)对双相抑郁急性期的疗效。与躁狂期治疗类似,基于疗效的证据等级、安全性、耐受性等对这些药物的优先级排序,排列较前的优先级更高,见表14。

1. 第一步:评估整体状况及用药情况:面对处于抑郁相的患者,应评估抑郁症状的性质及严重程度、自杀/自伤风险、对治疗的依从性、社会心理支持系统的可行性及社会功能受损情况,并完善相关实验室检查(详见第8节)。医生应基于总体评估结果,结合风险管理确定最适合患者的治疗处置(如急诊处理或收入院)。开始治疗前,必须先排除抑郁症状是否继发于酒精/药物使用、治疗药物、其他治疗方法或躯体疾病。应鼓励患者停用兴奋性物质,如限制尼古丁、咖啡因、药物及酒精的使用。应充分评估既往病程及治疗经过,包括患者既往对药物的应答、耐受性及使用剂量,以指导后续的治疗选择。若抑郁复发与停药相关,则应考虑重新用药。

除了药物治疗外,医生还应为患者提供心理教育及其他社会心理干预措施,以提高患者的依从性、减少残留症状及自杀行为、发现复发的早期征象以及促进社会功能恢复(见第2节)。

2. 第二步:启动或优化治疗方案,评估依从性:建议所有患者以1种或多种一线药物作为起始治疗。选药时需与患者及亲属(如果可行)进行讨论,

表 14 双相抑郁治疗的一线及二线药物推荐及分级排序

治疗药物	治疗阶段的证据水平					治疗选择的注意事项				
	急性抑郁	维持期			急性躁狂	急性期		维持期		转为躁狂 /轻躁狂
		预防任何心境	预防躁狂	预防抑郁		安全性	耐受性	安全性	耐受性	
一线治疗: 单药										
喹硫平	●	●	●	●	●	+	++	++	++	-
鲁拉西酮+Li/DVP	●	● ^a	● ^b	● ^c	n. d.	+	++	++ ^d	++/+	-
锂盐	●	●	●	●	●	+	+	++	++	-
拉莫三嗪	●	●	●	●	■	++	-	-	-	-
鲁拉西酮	●	●	●	●	n. d.	-	+	-	+	-
拉莫三嗪 (adj)	●	●	●	●	■	++	+	++	++	-
二线治疗										
双丙戊酸	●	●	●	●	●	-	+	++ ^d	+	-
SSRIs/安非他酮	●	n. d.	●	n. d.	n. d.	-	+	-	+	+
ECT	●	●	●	●	●	+	++	+	++	-
卡利拉喹	●	n. d.	n. d.	n. d.	●	-	+	-	-	-
奥-氟合剂	●	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	+	++	+++	+	+

注: Li为锂盐, DVP为双丙戊酸盐, SSRI为选择性5-羟色胺再摄取抑制剂; ECT为电休克治疗; adj为附加治疗; ●一级阳性证据, ●二级阳性证据, ●三级阳性证据, ●四级阳性证据; ■一级阴性证据, ■二级阴性证据, ■三级阴性证据, ■四级阴性证据; n. d.为无相关数据; - 对药物选择影响有限, + 对药物选择的影响较小, ++ 对药物选择有一定的影响, +++ 对药物选择有显著影响; *主要疗效指标仅显示出可能有效的趋势, 因此排序较低; ^b对以抑郁为首发症状的双相障碍有效; ^c研究由于存在方法学问题其结果为阴性, 排序基于专家意见; ^d育龄期女性应慎用双丙戊酸和卡马西平

应考虑患者当前及既往的用药情况、个人偏好、药物的安全性及耐受性以及某些可能影响预后的临床特征(详见“有助于指导治疗选择的临床特征”)。

一线治疗 喹硫平(1级)^[241-243]、锂盐(2级)^[244-246]、拉莫三嗪(2级)^[242, 247-248]及鲁拉西酮(2级)^[249]均被推荐为双相抑郁的一线单药治疗选择。鲁拉西酮(1级)^[249-250]及拉莫三嗪(图2, 2级)^[251-252]也被推荐为一线的联合治疗药物。虽然喹硫平和锂盐在双相抑郁急性期辅助治疗的疗效并未明确,但如果患者单用喹硫平或锂盐疗效欠佳,也可尝试两者联用。

除非患者存在特定原因(如既往对某种治疗无应答)、伴随其他临床特征(见“有助于指导治疗选择的临床特征”),否则建议按照表14中的优先级,由上至下依次选择。例如,1例双相抑郁急性期患者目前从未接受任何治疗,本次发作至今也未接受

治疗,除非其既往对喹硫平治疗无应答或存在耐受性的问题,否则应首先考虑喹硫平单药治疗。然而,如果某患者正在使用锂盐单药治疗,仍出现双相抑郁的突破发作(服药情况下出现症状复发)或治疗无效,应先考虑加用鲁拉西酮、拉莫三嗪、喹硫平治疗,然后再换用喹硫平或鲁拉西酮单药治疗,原因为鲁拉西酮和拉莫三嗪的联合治疗在锂盐无应答者中已被阐明有效。同理,对于锂盐单药治疗无应答者,拉莫三嗪辅助治疗也是一种选择。

在判定某种治疗无效前,建议医生先评估是否进行了足量足疗程的治疗。尽管较多情况下加量可以带来疗效的提升,但研究证据显示,喹硫平300 mg/d与600 mg/d对双相抑郁的疗效差异并无统计学意义,而关于更低剂量的喹硫平的疗效尚未进行研究。因此,用于双相抑郁患者喹硫平的目标剂量可设为300 mg/d。此外,血锂浓度应控制在

为什么推荐锂盐和拉莫三嗪作为双相抑郁的一线治疗药物?

锂盐

迄今为止唯一的大型双盲安慰剂对照试验中,锂盐对双相抑郁急性期的疗效并不比安慰剂有效^[254]。那么,如何证明锂盐可作为一线药物?在这项研究中,平均血清锂水平仅为0.61 mEq/L,这可能是缺乏疗效的原因,既往1项研究表明当血锂水平 ≥ 0.8 mEq/L时,锂盐单药治疗与锂盐加帕罗西汀疗效相似^[247]。此外,几项小型交叉试验显示双相抑郁急性期患者对锂盐的应答率显著高于安慰剂^[245]。同样,STEP-BD研究表明,包括锂盐在内的心境稳定剂与心境稳定剂联合抗抑郁药在双相抑郁急性期的疗效相似,但临床治愈率较小且缺乏关于锂盐与其他抗躁狂药物的亚组分析^[246]。因此,根据这些研究结果将锂盐的疗效证据等级评估为2级。鉴于锂盐在预防复发和治疗躁狂急性期方面有明确的疗效,因此我们基于对现有研究的综合评估,通过分级排序将锂盐列为双相抑郁的重要一线药物,我们认为0.8~1.2 mEq/L的血锂浓度能取得较好的临床疗效。

拉莫三嗪

4项双盲安慰剂对照试验显示拉莫三嗪单药治疗的疗效在双相抑郁急性期并不优于安慰剂^[254]。然而,针对上述研究及BD-II相关研究的荟萃分析显示拉莫三嗪具有优势^[248]。此外,试验中的方法学问题可能导致拉莫三嗪的疗效被低估,包括相对较低的最终治疗剂量(大多数试验为200 mg)^[255]和研究时间较短(大多数试验仅为8周),加上拉莫三嗪滴定缓慢,导致受试者接受最终剂量治疗的时间短暂(约2周)。此外,1项研究显示拉莫三嗪对蒙哥马利-Åsberg抑郁量表(MADRS)的减分率优于安慰剂^[249]。最后,有研究证实锂盐加拉莫三嗪优于锂盐加安慰剂^[253],而拉莫三嗪联合喹硫平相比安慰剂联用喹硫平在治疗双相抑郁时呈现优势^[252]。这些获益很可能是由于拉莫三嗪的直接作用,而不是拉莫三嗪与联用药物之间的药代动力学相互作用。此外,试验设计问题可能会影响疗效评估,尤其是6周剂量滴定阶段占据8周试验的大部分时间。最后,拉莫三嗪的短期和长期耐受性高是主要优势。综合以上,我们认为这些数据证明拉莫三嗪对双相抑郁急性期的治疗证据等级至少达到2级。除了双相抑郁的2级证据等级之外,拉莫三嗪在维持治疗中也显示出疗效,并且具有较好的耐受性,这些特征使其成为双相抑郁的一线治疗药物。

图2 锂盐和拉莫三嗪作为BD-I的一线治疗药物的证据汇总

0.8~1.2 mEq/L, 拉莫三嗪的目标剂量应 ≥ 200 mg/d。

3. 第三步:联合其他药物或换药(其他一线药物):治疗双相抑郁时存在的一种较普遍现象是,早期(2周内)治疗应答可预测总体治疗转归,而早期改善不明显对最终治疗无效的预测度更高^[256]。但拉莫三嗪例外,使用该药治疗双相抑郁时需缓慢加量,对于疗效欠佳的患者,应首先考虑优化剂量,并评估有无治疗依从性的问题(见第2节)。

如确需调整治疗药物,在选择换药还是联用其他一线药物时,需知晓每种药物的疗效并应综合考虑双相障碍的整体管理目标。某些治疗药物可发挥多种功效,如有些医生之所以选择锂盐,不仅是为了治疗目前的双相抑郁,同时也希望该药能起到长期预防躁狂的作用;如果锂盐针对双相抑郁疗效欠佳,而同时又在躁狂的长期预防中起作用,则应考虑联用另一种药物治疗双相抑郁。然而,如果已有1种第2代抗精神病药用于预防躁狂,则可根据换药策略使用另一种药物取代锂盐。另外,共病及耐受性问题也需要加以考虑。从降低用药复杂程度的角度出发,换药无疑优于联用新药,然而实际情况是药物只能处理疾病中的部分问题,因此合理的多药联合经常是必要的。另外,当患者使用足量抗抑郁药但仍出现抑郁发作时,则应强烈考虑停用或换为其他种类抗抑郁药,除非有明确证据显示其可以明显降低抑郁的严重程度或发作频率。建议采用交叉重叠换药,逐渐减药,除非有直接停药的必要^[257]。

应足量足疗程尝试所有一线治疗方案后,再考虑换用或联用二线治疗。

4. 第四步:联合其他药物或换药(二线治疗):

二线治疗 若患者对一线治疗应答不佳,应首先考虑双丙戊酸盐单药治疗(2级证据)^[242, 258]。

在锂盐/双丙戊酸盐/第2代抗精神病药的基础上联用抗抑郁药(SSRIs)或安非他酮,同样为双相抑郁的二线治疗选择。尽管一些独立研究显示为阴性结果,但近期1项Meta分析(1级证据)显示,抗抑郁药可以给患者带来疗效方面的获益,只是效应值较低^[259]。是否使用抗抑郁药是双相抑郁治疗领域的一个关键问题。长期以来,业内主要关注的是此类药物导致转相及快速循环的风险,针对其相对较弱的疗效证据的关注则有所不足。Meta分析证实联合抗抑郁药的获益较小,基于这个观点,我们修改了以往CANMAT指南中所推荐的SSRIs及安非他酮联合治疗的一线推荐。ISBD抗抑郁药工作

组建议^[260],抗抑郁药应避免使用或慎用于既往有抗抑郁药所致躁狂或轻躁狂发作史、存在混合特征或以混合特征为主要表现、近期出现快速循环等类型的患者。患者及其照料者(如果可行)应接受相关宣教,了解转相或循环加速的早期症状,一旦出现及时停用抗抑郁药。此外,BD-I患者不应采用抗抑郁药单药治疗。

ECT(3级)同样被列入二线治疗手段。对于难治性及需要快速起效的患者尤其应该考虑使用ECT。其中,需要快速起效的患者人群包括严重抑郁伴显著自杀风险、紧张症、伴精神病性症状和(或)需要快速控制精神症状以稳定躯体情况等。试验数据支持右单侧短脉冲ECT在双相抑郁方面的疗效,但现有证据尚不足以支持选择单侧或是双侧电极放置^[261]。其他二线治疗包括卡利拉嗪(2级),其疗效被1项大型RCT研究^[262]以及1项汇总分析(2级)^[263]证实,但目前尚缺乏临床使用经验。奥-氟合剂(2级)也有一定疗效,被推荐作为二线治疗^[264-265]。

与躁狂的治疗类似,在考虑进行第五步即三线治疗前,应充分尝试一线及二线治疗。

5. 第五步:联合其他药物或换药(三线治疗):

三线治疗 对于一线及二线治疗失败者,可考虑三线治疗,如卡马西平(2级证据)^[242]或奥氮平(1级证据)^[242]单药治疗;见表15。

联合治疗方面,可在现有治疗基础上联用阿立哌唑(4级)^[266-267]、阿莫达非尼(4级,图3)^[268-269]、阿塞那平(4级)^[270]、左甲状腺素(3级)^[271-272]、莫达非尼(2级,图3)^[268]及普拉克索(3级)^[273-274]。在药物治疗的基础上,也可联合作用于左侧及右侧前额叶背外侧皮质的rTMS(3级)^[275]。其他种类的抗抑郁药如5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)及单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)可作为联合治疗手段,但医生需确保当前的治疗方案已有较强的抗躁狂效应,因为这两类药相比其他抗抑郁药导致转相及情绪波动的风险相对较高^[276-278]。

一些辅助治疗,如二十碳五烯酸(EPA, 2级)^[169, 279-280]、N-乙酰半胱氨酸(3级)^[281]及光照治疗(3级)^[282],包括午间进行的光照治疗(3级)等作为三线治疗方案也可与其他药物联用^[283]。光照治疗与完全睡眠剥夺联用可额外获益(2级),但对此技术的临床经验仍有限。一些小规模研究显示,静脉使用氯胺酮(3级)疗效较好且起效迅速^[284],但鉴于其属于有创性治疗,且疗效持续时间相对较短,缺

表 15 双相抑郁急性期的其他治疗药物

药物	证据等级
三线	
阿立哌唑(联用)	4级
阿莫达非尼(联用)	4级
阿塞那平(联用)	4级
卡马西平(联用)	2级
二十碳五烯酸(联用)	2级
氯胺酮(IV, 联用)	3级
光照治疗±全部睡眠剥夺	3级
左旋甲状腺素(联用)	3级
莫达非尼(联用)	2级
N-乙酰半胱氨酸(联用)	3级
奥氮平	1级
普拉克索(联用)	3级
重复经颅磁刺激(联用)	2级
SNRI/MAOI(联用)	2级
不推荐	
抗抑郁药单药治疗	2级阴性
阿立哌唑	1级阴性
拉莫三嗪+叶酸	2级阴性
米非司酮(联用)	2级阴性

注:IV为静脉注射;SNRI为5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂;MAOI为单胺氧化酶抑制剂

为什么推荐阿莫达非尼和莫达非尼作为 BD-I 抑郁患者的三线治疗药物?

有 3 项 RCT 研究评估了阿莫达非尼联合治疗的疗效。其中有 1 项研究的结果为阳性^[270],另外 2 项中有 1 项研究的几个次要疗效指标结果阳性^[288],但未能在主要疗效指标上显示其相比安慰剂的优势^[286-287]。此外,另有 1 项研究也提示了基于次要指标的疗效优势^[289]。因此,虽然有 2 项研究的主要疗效指标阴性结果,但基于 1 项研究的主要疗效指标和 2 项研究的次要疗效指标的阳性结果,评估阿莫达非尼的证据等级为 4 级(专家意见),并推荐作为三线治疗。虽然莫达非尼在 1 项研究中已被证明是有效的^[269],但鉴于阿莫达非尼的 3 项阴性试验,也被推荐为三线治疗。

图 3 阿莫达非尼和莫达非尼作为双相抑郁的三线治疗的证据汇总

乏长期安全性证据,故被列入三线治疗。其使用应局限于症状严重、伴有显著自杀观念而其他的

失败的患者。在需要快速起效的一些情况下,氯胺酮的优先级可酌情提高,但医生需要认识其局限性。个案报告显示,使用氯胺酮的患者可能出现转相,但缺乏临床研究结果因此结论尚不确切^[284]。此外,氯胺酮还具有潜在成瘾风险,尤其是患者在家中自用时^[285]。

6. 不建议用于双相抑郁急性期治疗的药物:如上所述,抗抑郁药不应单药用于 BD-I,现有证据不支持其疗效(2 级阴性),且存在转相风险^[260,289-291]。2 项研究显示,阿立哌唑单药治疗双相抑郁的疗效均与安慰剂差异无统计学意义^[292]。尽管汇总分析得到了阳性结果^[293],但 MADRS 总分的差异仅 1.12 分,不具有临床意义,故不推荐阿立哌唑单药治疗双相抑郁(1 级阴性)。齐拉西酮单药或联合治疗(1 级阴性)^[242,294]、拉莫三嗪与叶酸联用(2 级阴性)^[251]、联用米非司酮(2 级阴性)^[295]同样不建议用于治疗双相抑郁,原因在于缺乏抗抑郁疗效(见表 15)。

7. 无具体推荐/需要进一步研究的药物:目前尚缺乏证据支持附加阿司匹林(3 级阴性)^[296]、附加塞来昔布(3 级阴性)^[297]、加巴喷丁单药治疗(3 级阴性)^[298]、附加左乙拉西坦(3 级阴性)^[299]、附加二甲磺酸赖右苯丙胺(3 级阴性)^[300]、附加美金刚(3 级)^[301]、附加吡格列酮(3 级)^[302-303]、利鲁唑(4 级阴性)^[304]、附加利培酮(3 级)^[305]用于双相抑郁急性期的治疗。尽管联用孕烯醇酮在治疗 6 周时的疗效显著优于安慰剂,但在 8~12 周时 2 组差异并无统计学意义(2 级)^[306]。

(五)有助于指导治疗选择的临床特征

目前,有关双相抑郁治疗应答的预测因素研究不多。然而,抑郁发作本身的一些临床特征,如 DSM-5 中的标注,或有助于医生选择合适的治疗方案。

需要快速起效 一线治疗中,喹硫平与鲁拉西酮第 1 周时疗效即显著优于安慰剂^[249,307-308]。因此,若患者需要快速起效(如自杀风险较高,或存在脱水等躯体状况)上述药物可优先考虑。尽管 ECT 属于二线治疗,但如果患者情况紧急,其优先级也可提前。二线治疗中卡利拉嗪与奥-氟合剂的疗效在第 1 周时即显现,需要快速应答时也可考虑使用,但需权衡潜在的副作用。拉莫三嗪由于存在皮疹、Stevens-Johnson 综合征及中毒性表皮坏死松解症的风险,需缓慢加量,因此对于需要快速起效的患者而言并非理想的选择。另一方面,该药耐受性

良好且有证据显示其对抑郁所导致的认知症状及精神运动迟滞疗效更佳^[309]。

既往治疗应答 若双相抑郁患者既往使用抗抑郁药治疗有效且无转相史,联用抗抑郁药可能合适^[310]。

伴焦虑特征 双相抑郁常伴发焦虑症状,且焦虑症状常提示抑郁症状的迁延不愈^[311]及更高的自杀风险^[312]。针对 2 项 RCT 研究的汇总分析显示,喹硫平在改善双相抑郁患者的焦虑症状方面优于安慰剂^[313];奥-氟合剂同样有效^[314]。1 项 Post hoc 分析显示,鲁拉西酮可改善伴混合特征及焦虑特征的抑郁患者的抑郁及焦虑症状^[315]。双丙戊酸盐、利培酮及拉莫三嗪的抗焦虑效果似乎有限^[199,316]。

混合特征 许多双相抑郁患者会同时表现出至少达亚临床程度的轻躁狂或躁狂症状。这些患者的抑郁症状往往更重,合并物质使用的比例更高,伴发心血管疾病的风险也更高^[317]。此类患者往往需要联合治疗,以对抗复杂的症状^[318]。汇总分析显示,第 2 代抗精神病药具有改善双相抑郁混合特征的效应,奥-氟合剂、阿塞那平、鲁拉西酮均有效^[319]。鲁拉西酮同时还可改善抑郁伴混合特征患者的抑郁及轻躁狂症状^[320]。ISBD 工作组建议,应避免对伴混合特征的患者使用抗抑郁药^[260];CANMAT/ISBD 工作组对此持同样观点。

忧郁特征 尚无针对忧郁特征的患者对何种治疗方案应答较好的研究。然而临床经验提示 MECT 对此类患者高度有效。

非典型特征 一些证据显示苯环丙胺对伴低动力症状的双相抑郁患者有效^[321]。然而考虑到转相风险,此药必须与锂盐、双丙戊酸盐或第 2 代抗精神病药联用。此外,医生还必须关注该药与食物及其他药物之间的相互作用。

伴精神病性特征(与心境协调/不协调) 约 20% 双相抑郁急性期的住院患者伴有精神病性症状^[322],各种治疗方案针对此特征的疗效尚不明确,但临床经验显示 MECT 及抗精神病药高度有效。

快速循环 如第 3 节所述,甲状腺功能减退、抗抑郁药、物质滥用等均与快速循环相关。因此,甲状腺功能检查、停止药物滥用和停用抗抑郁药、兴奋剂以及其他精神科药物至关重要。鉴于目前尚无证据支持某种具体药物对快速循环期内的急性抑郁有效,因此临床一般基于急性期及维持期疗效选择药物。锂盐、双丙戊酸盐、奥氮平、喹硫平针对此类患者的维持治疗疗效相当^[219];针对快速循环

型 BD-I,拉莫三嗪的维持期疗效与安慰剂相比差异无统计学意义^[323]。对此类患者不推荐使用抗抑郁药,原因在于即便同时联用心境稳定剂此类药物仍可导致患者情绪不稳^[324]。

季节性特征 尽管一些双相障碍发作模式可能呈现一定的季节性特征,但加拿大的研究数据并未显示双相障碍患者躁狂及抑郁发作会呈现一致的季节变化规律^[222],目前无证据显示某种药物对此类患者的疗效更优。

五、BD-I 的维持治疗

(一)需要长期治疗策略

几乎所有双相障碍患者都需要维持治疗预防复发、减少残留症状、恢复功能和生活质量。越来越多的证据表明,对部分患者而言,双相障碍可能是一种进展性疾病,疾病的反复发作可能与大脑灰质及白质体积减小、认知功能的恶化、发病期的复原减缓及功能减退、更高频率及更严重的复发、对药物及心理治疗应答率降低等有关^[325]。因此,首次发作后即进行全面治疗非常重要^[63]。在疾病早期,有效的维持治疗已被证明可以逆转疾病造成的认知功能损害并保持脑的可塑性,这些变化在未反复发作的患者中更加明显^[326-327]。因此早期维持治疗或许能改善预后和最大程度的减缓疾病的进展^[328]。初步数据表明,在第 1 次发作后锂对减缓脑体积萎缩和认知结局的疗效优于喹硫平^[329-330]。19%~25% 接受治疗的患者每年都会经历 1 次复发,而服用安慰剂的患者复发比例为 23%~40%^[331]。复发危险因素包括早年发病^[332]、伴精神病性症状^[212]、伴快速循环^[331]、多次(或更频繁)发病^[333]、共病焦虑^[334]以及物质滥用^[335]。持续存在的残留症状也会增加复发风险^[334,336-337],因此消除残留症状是优化治疗的目标。社会心理支持和降低压力水平也是防止复发的保护性因素^[337-338]。

(二)治疗依从性

临床医生和患者对疾病和治疗方案的观点一致不仅是依从性的一个重要决定因素^[339],并且巩固了治疗联盟的合作关系^[340]。由于多达一半的患者不遵医嘱服药^[342-344],因此以不加评判的方式询问患者关于依从性的相关行为和态度,探究依从性欠佳背后的原因是治疗的重要方面^[341]。未被识别的低依从性会使医生误认为患者对治疗的应答差,从而造成不必要的药物加量(特别是治疗窗窄的药物)、药源性转相或联合用药^[341]。停药后复发风险会显著增加,50%~90% 的患者停用锂盐后 3~5 个

月内复发^[345-346],而与缓慢停用锂盐相比,快速停药复发风险更高^[347]。停用其他心境稳定剂也预示着复发^[348-349]。住院率、自杀和丧失劳动能力的风险也随着依从性差或停药而增加^[350-352]。表 16 中列出了各类预示着不依从或部分依从的相关的危险因素,涵盖了患者、疾病和治疗三大方面^[353]。

表 16 对药物治疗部分依从或不依从的危险因素

社会人口学特征	男性、年龄较小、教育水平低、单身
心理学因素	缺乏自知力、缺乏对疾病的认识、对治疗的消极态度、担心副作用、对药物的消极态度、整体生活满意度低、认知功能低下
共病	酒精或大麻滥用、强迫症
社会因素	没有社会活动、工作能力下降
时间因素	发病年龄早、当前在住院、在 12 个月内曾住院治疗或企图自杀
疾病特征	混合发作、快速循环、妄想和幻觉、疾病严重、诊断为 BD-I、发作次数多
治疗相关因素	药物治疗的副作用、药物治疗疗效不充分、使用抗抑郁药、治疗剂量低

注:改编自 Leclerc 等^[353]

Meta 分析显示,与常规治疗或其他对照组相比,有患者共同参与的治疗可能会使患者依从性增加 1 倍以上^[354]。针对增加药物依从性的简短心理教育也可以整合到临床实践中^[354]。我们建议采取灵活和协作的方式处理患者不依从的危险因素,以提高其对药物治疗的可接受度^[353, 355-357]。

(三)维持治疗阶段的社会心理干预

尽管药物治疗是双相障碍维持治疗的基础,但往往不能非常有效的预防复发。在过去的 20 年中,一些对照试验研究了辅助社会心理治疗对于减少复发的效果。一般情况下,辅助社会心理治疗能降低约 15% 复发率。因此,社会心理干预是双相障碍管理的一个重要组成部分,应该向所有患者提供。

第 2 节中提到,心理教育是维持治疗阶段社会心理干预策略的一线推荐(1 级证据),应该向所有患者提供。其他二线治疗方案如 CBT(2 级证据)和 FFT(2 级证据),三线治疗选择如 IPSRT(2 级证据)和朋辈支持(2 级证据)应该基于个体情况和需求而提供。

(四)维持期治疗的药物疗效评价:观察性研究和队列研究

本指南中的证据支持主要来源于 RCT 的研究结果。尽管如此,RCT 并非唯一参考,特别是在评估维持期治疗疗效时。原因在于 RCT 仅代表了较短随访时间内的结果,而某些患者的维持期治疗可

能持续数十年。此外,有关新药评估的研究通常为强化设计(只纳入在急性期对药物有应答的患者),因而限制了阳性结果的普遍适用性,仅能代表对药物快速应答的患者。从大量电子病历和患者电子登记系统构建的大型、全人口数据库中往往可以获得有用的数据,而这些数据很难从 RCT 中获取。可以利用这些数据对多种治疗进行比较^[358-360]。这些大数据使我们能够评估如罕见的副作用或自杀等事件的发生率^[361-362]。另外还有一些研究数据来源于队列研究。队列研究的主要优势是观察时间长,有时研究可持续数十年^[363-365],缺点在于患者的选择偏倚及非随机的治疗分配,进而影响结果的普遍适用性。

(五)维持期的药物治疗

如前段所述,我们根据疗效证据(表 1)、安全性及耐受性(第 8 节)对维持期的药物治疗进行了分级排序,结果见表 17。

1. 第一步:评估整体状况及用药情况。许多推荐用于治疗急性躁狂或抑郁发作的药物都具有预防复发的功效。一般来说,在急性期治疗有效的药物应在维持期继续使用,然而也有例外,如联合抗抑郁药的疗效尚无大型双盲安慰剂对照试验进行系统的评价;因此,不建议长期使用抗抑郁药,尤其考虑到其可能造成转相和情绪不稳定的风险。然而,对在联合治疗中有应答且病情稳定的患者,停用抗抑郁药可能导致病情波动^[366]。

临床试验表明,许多第 2 代抗精神病药对预防复发有效,但多数药物能预防躁狂发作却无法预防抑郁发作。这些研究多在首次发病表现为躁狂发作的患者中进行,基于首次发作的临床相能预示复发时的临床相,研究中安慰剂组的抑郁复发率使得评估药物对预防抑郁复发的功效时统计学效力较低。因此,这些药物预防抑郁复发的疗效仍然未知。

对于目前未接受药物治疗或对药物应答差的患者,应仔细采集病史、既往服药后的反应以及家族史等,其他需要考虑的因素包括精神科共病(包括物质滥用)、以何临床相为主以及上一次发作的临床相。

进行持续的临床检测包括血药浓度监测,也是维持治疗的重要组成部分,有助于增强药物依从性以及发现复发的早期表现和处理药物副作用(见第 8 节)。

2. 第二步:启动或优化治疗方案,评估依从性。

表 17 双相障碍维持期治疗的一线 and 二线药物推荐及分级排序

治疗药物	治疗阶段的证据水平					治疗选择的注意事项			
	维持期			急性期		急性期		维持期	
	预防躁狂/抑郁	预防抑郁	预防躁狂	抑郁	躁狂	安全性	耐受性	安全性	耐受性
一线治疗									
锂	●	●	●	●	●	+	+	++	++
喹硫平	●	●	●	●	●	+	++	++	++
双丙戊酸	●	●	●	●	●	-	+	++ ^c	+
拉莫三嗪	●	●	●	●	■	++	-	-	-
阿塞那平	●	●	●	n. d.	●	-	+	-	+
喹硫平+Li/DVP	●	●	●	●	●	+	++	+++ ^c	++
阿立哌唑+Li/DVP	●	n. d. ^a	●	●	●	+	+	++ ^c	++
阿立哌唑	●	n. d. ^a	●	■	●	-	+	-	+
阿立哌唑OM	●	n. d. ^a	●	n. d.	n. d.	-	+	-	+
二线治疗									
奥氮平	●	●	●	● ^b	●	+	++	+++	++
利培酮 LAI	●	n. d. ^a	●	n. d.	n. d.	-	+	+	++
利培酮 LAI (adj)	●	●	●	n. d.	n. d.	+	++	+++	++
卡马西平	●	●	●	●	●	++	++	++ ^c	++
帕利哌酮 (>6 mg)	●	n. d. ^a	●	n. d.	●	-	+	+	++
鲁拉西酮+Li/DVP	● ^d	● ^a	●	●	n. d.	+	++	++ ^c	++/-
齐拉西酮+Li/DVP	●	n. d. ^a	●	■	■	++	++	++ ^c	+

注: Li 为锂, DVP 为双丙戊酸, LAI 为长效注射剂, OM 为每月 1 次, adj 为附加治疗; * 对首次发病症状为躁狂的双相障碍与安慰剂差异无统计学意义, 对首次发病为抑郁的双相障碍未进行相关研究; ^b 未区分抑郁的核心症状; ^c 育龄妇女中应慎用双丙戊酸和卡马西平; ^d 主要疗效指标仅显示出可能有有效的趋势, 因此排序较低; * 对以抑郁为首次发病症状的双相障碍有效; ● 1 级证据, ● 2 级证据, ● 3 级证据, ● 4 级证据; ■ 1 级阴性证据, ■ 2 级阴性证据, ■ 3 级阴性证据, ■ 4 级阴性证据; n. d. 没有数据; - 为对治疗选择的影响有限, + 为对治疗选择的影响轻微, ++ 为对治疗选择的中度影响, +++ 为对治疗选择的影响显著

维持治疗的药物选择应该与患者和照护者(酌情)进行讨论,并综合考虑目前及既往对药物的应答、每种药物的安全性和耐受性、患者主要的临床相以及可能影响预后的临床特征等因素来选择药物(参见“有助于指导治疗选择的临床特征”)。对于躁狂和急性抑郁的治疗,我们建议双相障碍维持期的治疗选择应该遵循表 17 中所列的分级排序,除非患者有偏好或其他的考虑,比如既往治疗的应答/无应答、耐受性或主要临床相等。同样,作为一般原则,如果患者在急性期治疗中使用了维持期推荐的一线药物且有应答,那么即使该选择在分级排序中的级别较低,我们也建议继续将其用于维持期治疗。例如,患者如果在急性躁狂发作时对阿塞那平治疗有效,那么维持期仍应继续使用阿塞那平治疗,即使它在维持治疗的分级排序中较低。在维持期治疗中,有时需将药物剂量适当减量,因为患者急性期结束后往往会呈现较重的药物副作用。

有证据表明,当抗精神病药与锂盐/双丙戊酸盐联合使用时,双相障碍的复发风险降低。第 2 代抗精神病药与锂盐/双丙戊酸盐联用治疗急性躁狂时,在达到有效后的 6 个月内继续使用第 2 代抗精神病药,可明显降低复发风险(2 级)^[367],但 6 个月后的疗效仍不确切。因此,建议临床医生在 6 个月重新评估联合用药的风险与获益,以确定与第 2 代抗精神病药的联合治疗在维持期是否必要。

一线治疗 临床试验结果、管理数据和临床经验均支持锂盐(1 级)^[368-369]、喹硫平(1 级)^[369-370]、双丙戊酸盐(1 级)^[369, 371-372](图 4)和拉莫三嗪(1 级)^[369, 373]单药治疗作为双相障碍维持期治疗的一线选择。近年研究显示阿塞那平(2 级)在预防躁狂和抑郁发作方面均有效^[374],因此建议其作为一线治疗用药。尽管阿立哌唑并未被证明能有效预防抑郁复发,但考虑其能有效预防躁狂发作,及其较优的安全性/耐受性,阿立哌唑口服(2 级)^[375-376]或每月 1 次用药(2 级)^[377]也被推荐作为一线单药治疗方案。

其他的一线联合治疗方案包括喹硫平附加锂盐/双丙戊酸盐治疗(1 级)^[378-379],该治疗方案在预防躁狂或抑郁发作方面均有疗效。阿立哌唑联合锂盐/双丙戊酸盐治疗(2 级)也可作为一线选择^[380]。

对于正在使用一线药物或联合治疗,但仍复发或仍有症状的患者,应优化用药剂量,并在进入第三步之前确认并处理患者存在的不依从问题。

3. 第三步:联合其他药物或换药(其他一线药物)。如果某种一线药物或一线药物联合治疗在最佳剂量时不能充分发挥疗效或不能耐受,则需要考虑更换或者联用其他一线药物。因为许多一线药物具有确切的疗效和较好的安全性/耐受性,所以在多种一线药物治疗失败后,才推荐使用二线药物。

为什么双丙戊酸盐被推荐为 BD- I 维持期治疗的一线选择?

在唯一有关双丙戊酸盐的大型 RCT 研究中^[373],双丙戊酸盐在预防复发的持续时间方面并不比安慰剂强。然而,已有较多疗效证据的锂盐在这一研究中同样被发现并不比安慰剂更有效。因此,这些结果提示该研究是失败的,而不能说明该药无效。

大多数有关维持期治疗的研究采用了强化设计,即那些对试验药物有应答的急性期患者将再被随机分配为维持继续使用该药或改用安慰剂替代。这一设计方法在很大程度上反映了临床的实际做法,即临床医生很可能会继续在维持期使用急性期治疗有效的药物。有趣的是,在双丙戊酸盐的 RCT 中,某些被随机分配到双盲阶段的是双丙戊酸盐应答者。本研究的 post hoc 分析显示,将急性期对双丙戊酸盐有应答者随机分为双丙戊酸盐继续治疗组和替换安慰剂治疗组,2 组相比,维持期使用双丙戊酸盐继续治疗对预防复发更有效。

此外,双丙戊酸盐在其他一些次要疗效指标上(如停药率较低)也优于安慰剂。令人惊讶的是,在复发时间上双丙戊酸盐相对于锂盐呈现一定的优势。另外的一些随机对照试验也显示,双丙戊酸盐和锂盐^[221]一样,都能够有效预防复发。

此外,有 2 项 Meta 分析得出双丙戊酸盐能有效预防复发的结论^[370,372],而英国 1 项基于人群的队列研究表明,双丙戊酸盐、喹硫平和奥氮平对双相情感障碍的维持治疗疗效差异无统计学意义^[359]。

综上所述,基于这些疗效数据,我们认为双丙戊酸盐具有维持期治疗的 1 级证据。此外,临床经验、真实的队列研究数据和安全性评估也支持我们将双丙戊酸盐推荐为维持期治疗的一线选择。

图 4 双丙戊酸盐作为 BD- I 维持期一线治疗的证据总结

4. 第四步:联合其他药物或换药(二线药物):

二线药物 虽然奥氮平(1 级)能有效预防复发^[381-382],但由于代谢综合征等安全性问题,故被推荐为二线治疗。2 周 1 次的长效注射用利培酮单药治疗(1 级)^[383]或附加治疗(2 级)^[384]已证实可有效预防躁狂发作,但这些试验并没有明确预防抑郁复发的结果。此外,利培酮口服附加治疗在治疗第 6 个月呈现可预防躁狂但无法预防抑郁复发的趋势^[367]。卡马西平(2 级)未在任何大型安慰剂对照试验中进行评估,但活性对照物试验支持其疗效^[385]。帕利哌酮(2 级)在预防躁狂发作时较安慰剂有效,但效果低于奥氮平^[386]。

齐拉西酮在急性期的疗效各研究结果不一致(有效和无效,见第 3 节和第 4 节),但在预防躁狂发作时,口服齐拉西酮辅助治疗(2 级)已被证明有效^[387]。此外,我们发现鲁拉西酮附加治疗对首次发病为抑郁的双相障碍患者在预防症状复发(但将躁狂或抑郁发作分开比较时结果为阴性)的效果方面较安慰剂有优势^[388]。因此,鲁拉西酮附加治疗可能适合那些首次发病症状为抑郁并在治疗抑郁时即对此药有应答的双相障碍患者。

5. 第五步:联合其他药物或换药(三线药物)。

三线药物 三线药物在表 18 中按字母顺序列

表 18 BD- I 维持期治疗的其他药物评级

药物	证据级别
三线	
阿立哌唑+拉莫三嗪	2 级
氯氮平(附加治疗)	4 级
加巴喷丁(附加治疗)	4 级
奥-氟合剂	2 级
不推荐	
奋乃静	2 级阴性
三环类抗抑郁药	2 级阴性

出。与拉莫三嗪单药相比,拉莫三嗪附加阿立哌唑治疗(2 级)更有预防躁狂的优势^[389];因此,这一联合治疗可能为拉莫三嗪单药治疗的患者提供了另一种预防躁狂复发的方案。氯氮平(4 级)^[162]和加巴喷丁(4 级)^[390]对于一线或二线治疗方案不完全应答的患者可能是有用的附加治疗选择。急性期对奥氮平/氟西汀联合治疗有应答的双相抑郁患者,若持续使用或许可以使患者情绪稳定 6 个月以上(2 级)^[391]。

6. 无具体推荐/需要进一步研究的药物:我们未提供关于使用卡利拉嗪的具体建议,因为目前只有其在急性躁狂和抑郁发作中的疗效证据^[262,392],尚无维持期治疗的证据(4 级)。虽然已有小型 RCT 研究显示氟哌噻吨在维持期治疗时无效,但仍需更

大型的研究以得出更明确的结论(3级阴性)^[393]。同样,奥卡西平附加治疗也需要进一步的评估(4级)^[394-396]。对于托吡酯目前尚无推荐,因为缺乏对照数据支持其在维持期治疗中的疗效(4级阴性),且其在急性躁狂发作时治疗无效^[381];然而,因为其对一些常与双相障碍共病的综合征有一定疗效(第7节),所以对于托吡酯的使用可能具有适应证。

7. 不推荐用于维持期治疗的药物:不推荐奋乃静用于维持治疗,因为研究证据显示,在维持治疗阶段与单用心境稳定剂的患者相比,奋乃静与一种心境稳定剂联用更有可能出现突发抑郁症状或无法耐受的副作用(2级阴性)^[397]。不推荐在维持期单药或联用三环类抗抑郁药,因为该药会增加转相风险(2级阴性)^[398-400](表18)。

8. 有助于指导治疗选择的临床特征:临床试验可以提示一种药物与另一种药物(或安慰剂)相比是否有效。但若确定个案的长期治疗反应则需要不同的评估方式,且需要相当长的时间。很少有双相障碍患者能仅用单药治疗维持终生,大多数患者需要短期或长期联合治疗急性或阈下症状以及降低复发率,一些^[359,401-402]但并非所有^[403-404]研究显示长时间未治疗将使长程治疗疗效减弱,故应尽早制定有效的治疗方案。

多数情况下,我们难以区分“疾病预后良好的非特异相关性”与“对特定心境稳定剂应答的特异性因素”。现有的数据主要来自自然/队列研究和少数随机试验^[405]。尽管如此,我们仍可从现有数据中初步提取一些可能的预测因子。与双相障碍总体预后良好相关的因素包括良好的治疗依从性、无早期不良事件、较晚发病、良好的社会支持以及没有自发的快速循环^[406-407]或没有人格障碍的特征^[408]。

一般锂盐是维持治疗的金标准,因为其能有效预防躁狂和抑郁发作(对躁狂的预防强度比抑郁更大),且有一定程度的防自杀作用^[352,369,409-413]。对锂盐治疗应答好的患者常会有治疗前病程部分缓解、双相障碍家族史(特别是患双相障碍的亲属对锂盐治疗有应答)、较低的共病率(尤其是焦虑和物质滥用)、发作时的躁狂-抑郁-愉悦模式以及典型的临床表现^[414-416]。应答性也可能是一个家族特征,1项研究表明,患者亲属中若有对锂盐应答者,则该患者有67%的可能性对锂盐治疗有效,而亲属中对锂盐无效的患者,其应答率为35%^[417]。在生物测量

方法中,正常脑电图、脑内锂盐浓度较高、磁共振波谱上N-乙酰天冬氨酸峰升高和肌醇峰降低以及在候选基因研究中的某些变异,或许能预测应答^[418],但这些尚需进一步研究证实。1项有关诱导多功能干细胞神经元的研究显示,仅对锂盐应答似乎非常特异,研究显示双相障碍患者的神经元具有高度兴奋性,其活性可根据临床应答选择性地被体外锂盐所修饰^[419]。

对拉莫三嗪有应答的患者临床相以抑郁为主,且常共患焦虑^[420-421]。由于拉莫三嗪对预防躁狂的疗效有限,故拉莫三嗪单药治疗不适用于频繁出现躁狂发作的患者。

喹硫平已被证明具有预防躁狂、抑郁和混合发作复发的作用,因此对具有混合特征的患者尤其重要^[422]。阿塞那平在预防躁狂和抑郁方面可能有效,但对躁狂的预防效果比抑郁更强。1项比较卡马西平与锂盐的随机开放研究显示,伴有非典型症状、BD-II或分裂情感障碍患者更可能对卡马西平有应答^[405]。

我们尚缺乏对比抗精神病药应答者和无应答者的相关数据。总之,这些可能的预测因子中有一部分可指导临床实践,但并非全都实用。例如,我们难以评估患者接受治疗前的疾病特征,因为患者多在出现1~2次发作后开始治疗,虽然生物标志物相关研究较多,但无有效的重复结论,而且也尚未成熟。

如前几节所述,具有快速循环的双相障碍患者,必须处理与快速循环有关的因素。这些因素包括停用兴奋剂和抗抑郁药,以及治疗甲状腺功能减退症。关于治疗方案的选择,有证据表明一种心境稳定剂单药治疗的方案往往无效,可能需要心境稳定剂的联合使用来达到情绪稳定。

难治性双相障碍 难治性双相障碍可能与未坚持口服药物、未能使用基于证据的方案优化药物治疗、治疗并发症或药物耐受有关。建议临床医生进行综合评估,以确定治疗失败的原因。足够剂量的一线 and 二线药物应足疗程使用(例如这是根据每个患者的既往发作情况而定的个体化治疗)以预防复发。对于共病应使用合适的药物或心理治疗处理。虽不作为常规考虑,但仍建议临床医生在面对使用高剂量的一线、二线和三线药物或联合治疗后皆无应答的难治性双相障碍患者时,考虑细胞色素P₄₅₀酶(如2D6和3A4)的作用,以排除超快速代谢状态导致治疗应答差的可能性。

对依从性差的患者,应采用心理教育等心理社会治疗来提高患者依从性。如果仍无效,应使用长效针剂。每 2 周 1 次的长效注射用利培酮单药治疗^[383]或附加治疗(2 级)^[384],或者每月注射 1 次的阿立哌唑单药治疗(2 级)已被证明能有效预防双相障碍复发^[377]。

目前,难治性双相障碍治疗方案的相关临床研究较少。氯氮平附加治疗已被证实能有效缓解难治性双相障碍的症状和减少总体药物的使用^[162]。

六、BD- II

(一)BD- II 的临床表现

BD- II 与 BD- I 是一种截然不同的疾病,其患病率在加拿大人群中相似(BD- I 为 0.87%,BD- II 为 0.67%)。BD- II 的诊断需具有 1 次或多次轻躁狂发作,1 次或多次抑郁发作,而无躁狂发作。DSM-5 中关于轻躁狂的诊断标准与躁狂相似,病程标准为持续至少 4 d。与躁狂症相比,轻躁狂未能引起明显功能损害或需住院治疗,且必须不能伴有精神病性症状。此外,DSM-5 中还增加了轻躁狂伴有混合特征的说明。

BD- II 的诊断通常较少变动,但在疾病早期 BD- II 可能会有较高的风险转化为 BD- I,这表明在某些患者中 BD- II 可能是 BD- I 的危险因素或前驱症状^[423]。

根据定义,虽然轻躁狂比躁狂在疾病严重程度方面更轻,但 BD- II 的致残率与 BD- I 相当^[14,424],且 BD- II 所致经济负担是 BD- I 的 4 倍^[425-426]。这是因为 BD- II 患者有症状的时间与 BD- I 相同,而 BD- II 患者的情绪症状主要以抑郁为主^[427-428]。在 BD- I 和 BD- II 患者中,自杀未遂和自杀死亡率相似,约 1/3 的 BD- II 患者曾企图自杀^[429],而约 1/25 的患者自杀成功^[430]。

(二)BD- II 的药物治疗

1. 撰写指南时的一般性考量:与 BD- I 相比,关于 BD- II 治疗方案的研究相对较少。这可能是由于 BD- II 一直以来被误认为是程度较轻的双相障碍。关于 BD- II 的 RCT 研究数量远远少于 BD- I,仅存的结论中可信度相对较差。将 BD- I 和 BD- II 患者同时纳入,且没有单独报道结果的研究仍较常见,这使得难以确定 2 种疾病在治疗应答上差异是否有统计学意义。尽管临床经验和许多研究的结果表明 BD- II 和 BD- I 患者对心境稳定剂和抗精神病药的应答相似,但也有足够多的证据提示这一结果不应被认为合理^[248,405,431]。这种观点

同样适用于抗抑郁药中,因为其可能在 BD- II 中具有更好的风险获益比(见下文)。因此,我们在制定指南时,对同时纳入 BD- II 和 BD- I 但没有单独报告 BD- II 治疗结果的研究,若该研究中 BD- II 患者的比例低于 50%,将被评定为 4 级证据(专家意见)。

关于 BD- II 相对缺乏大型、方法学良好的临床研究,这对制定循证指南具有挑战。后文中 BD- II 与 BD- I 相比较少有证据质量高的治疗方案和一线治疗推荐。目前有限的证据提示研究结论皆大同小异,导致医生更依赖临床经验。因此我们努力阐明并列出具体的轻躁狂发作、抑郁发作、维持期治疗的基本原则,以及各时期一线、二线和三线治疗选择。显然,目前 BD- II 各个时期的治疗均迫切需要可信度高的研究进行探索。

2. 轻躁狂的急性期管理:评估躁狂的一般原则同样适用于轻躁狂。对部分患者而言,轻躁狂不会或很少造成功能损害,甚至可能导致短暂的功能提高。然而,持续且相对严重的或混合的或出现易激惹的轻躁狂患者可能会有功能损害^[423]。治疗应包括停用使症状恶化或延长的药物,包括抗抑郁药和兴奋剂,并开始适宜的药物性治疗。

然而许多治疗躁狂的标准药物如锂盐和多数第 2 代抗精神病药均未在轻躁狂中进行研究。4 项安慰剂对照试验探究双丙戊酸盐(4 级)^[432]、N-乙酰半胱氨酸(4 级)^[433]和喹硫平(4 级)^[434-435]治疗急性期轻躁狂的疗效,并有 1 项开放试验对利培酮进行了研究(4 级)^[436],研究中均提示这些药物的有效性,但均存在明显的缺陷,包括以下 1 个或多个:(1)样本量小;(2)混合了 BD- I、BD- II 和未特定的双相障碍患者;(3)混合了轻躁狂和躁狂的患者;(4)并非所有的研究结局均为阳性。样本量小和样本不纯意味着即使是安慰剂对照试验,也只满足第 4 级证据标准(表 1)。

这些方法学的局限以及诸多药物皆缺乏临床试验证据,使得很难对轻躁狂的治疗提出具体建议。临床经验表明所有抗躁狂药对于轻躁狂也有疗效。因此当轻躁狂发作频繁、严重程度或功能损害达需要治疗的程度时,临床医生应考虑如锂盐、双丙戊酸盐等心境稳定剂和(或)第 2 代抗精神病药,而 N-乙酰半胱氨酸可能也有益处,但还需要进一步的研究证实。

3. BD- II 抑郁的急性期管理:评估 BD- I 患者抑郁的一般原则也适用于 BD- II 患者。一线、二线

和三线治疗选择如表 19 所示。有关各种治疗的具体注意事项将会在相关章节中讨论。

表 19 BD-Ⅱ 抑郁发作急性期治疗的证据级别
和治疗推荐

推荐药物	证据级别
一线	
喹硫平	1 级
二线	
锂盐	2 级
拉莫三嗪	2 级
电休克治疗	3 级
舍曲林 ^a	2 级
文拉法辛 ^a	2 级
三线	
阿戈美拉汀(附加治疗)	4 级
安非他酮(附加治疗)	4 级
双丙戊酸盐	4 级
二十碳五烯酸(附加治疗)	4 级
氟西汀 ^a	3 级
氯胺酮(静脉注射或舌下含服;附加治疗)	3 级
N-乙酰半胱氨酸(附加治疗)	4 级
普拉克索(附加治疗)	3 级
T ₃ /T ₄ 甲状腺素(附加治疗)	4 级
苯环丙胺	3 级
齐拉西酮 ^b	3 级
不推荐	
帕罗西汀	2 级阴性

注:^a用于抑郁相患者(不伴有混合特征);^b用于抑郁相和混合轻躁狂的患者

一线治疗 喹硫平是唯一被推荐用于 BD-Ⅱ 抑郁急性期的一线治疗方案(1 级)。对 5 项相同试验设计的研究结果综合分析表明,喹硫平优于安慰剂,而且对 BD-Ⅰ 和 BD-Ⅱ 的急性抑郁发作同样有效^[243,437]。对于 BD-Ⅱ 患者,5 项研究中仅有 3 项提示喹硫平优于安慰剂,而对于 BD-Ⅰ 患者 5 项试验均显示喹硫平疗效优于安慰剂^[253,290,438-440]。这可能是由于 BD-Ⅱ 患者较少,约为 BD-Ⅰ 患者数量的一半,而使得出的结论统计学强度较弱。最后,开放性研究也提示了喹硫平附加治疗的疗效(4 级)^[441-442]。

二线治疗 二线治疗包括锂盐,其理想的血锂浓度为 0.8~1.2 mEq/L(2 级,图 5),以及抗抑郁药舍曲林(2 级)^[426]和文拉法辛(2 级)^[443-444],这些药物主要用于抑郁相(不伴有混合特征)患者(图 6)。尽管存在相互矛盾的证据,拉莫三嗪(2 级)也被推荐为二线药物,其基本原理见图 7。ECT(3 级)也被认为是二线治疗方案^[261],并且对于难治性患者和需

要快速起效的患者是一种不错的选择。

三线治疗 三线治疗选择包括双丙戊酸盐(4 级)^[258, 459-466]、氟西汀(主要用于纯抑郁相,3 级)^[467-469]、苯环丙胺(3 级)^[278]或齐拉西酮(针对于抑郁和混合性轻躁狂患者,3 级)^[470-471]等的单药治疗。此外,还可以考虑附加阿戈美拉汀(4 级)^[472]、安非他酮(4 级)^[276]、二十碳五烯酸(4 级)^[473-475]、N-乙酰半胱氨酸(4 级)^[476]、普拉克索(3 级)^[274]或甲状腺素(4 级)^[272]治疗。静脉注射氯胺酮(3 级)^[477-478]可快速起效,可考虑用于对一线和二线治疗效果差的患者,也可用于需要快速起效的患者。

无具体推荐/需要进一步研究的药物 许多方案没有足够的数据证明其对 BD-Ⅱ 抑郁的具体疗效,包括经颅电刺激治疗(CES)^[479]、右美沙芬+奎尼丁^[480]、光照疗法^[481-485]、二甲磺酸赖右苯丙胺(联合治疗)^[300]、奥氮平^[486]、吡格列酮^[302]、联合孕烯醇酮^[306]、塞来昔布^[297]、左乙拉西坦^[487]、附加二甲磺酸赖右苯丙胺^[300]、S-腺苷蛋氨酸^[488-490]、乙酰左旋肉碱+硫辛酸^[491]、附加莫达非尼^[268]、重复经颅磁刺激^[275,492-493]以及美金刚^[494]。

不推荐 根据阴性的安慰剂对照研究数据,不推荐使用帕罗西汀(2 级阴性)^[245]。

4. 维持治疗:维持治疗对预防复发、减少亚临床程度的症状以及提高生活质量非常重要。与 BD-Ⅰ 的治疗相同,应通过急性期治疗了解药物的选择。推荐的治疗药物及其证据分级列于表 20。

表 20 BD-Ⅱ 维持治疗的证据等级和治疗推荐

推荐药物	证据级别
一线	
喹硫平	1 级
锂盐	2 级
拉莫三嗪	2 级
二线	
文拉法辛	2 级
三线	
卡马西平	3 级
双丙戊酸盐	3 级
艾司西酞普兰	3 级
氟西汀	3 级
其他抗抑郁药	3 级
利培酮 ^a	4 级

注:^a主要用于预防轻躁狂

一线治疗 喹硫平(1 级)^[495]、锂盐(2 级)^[399,450,452]和拉莫三嗪(2 级)^[323]单药治疗是一

为什么推荐锂盐作为治疗 BD-Ⅱ 抑郁的二线药物？

1 项为期 16 周的双盲 RCT 中, 锂盐单药治疗的疗效与舍曲林单药以及锂+舍曲林^[427]的疗效相当, 因而锂盐具有 2 级证据。其他支持证据来源于 1 项为期 6 周的单盲研究, 该研究表明锂盐对 BD-Ⅱ 抑郁与拉莫三嗪同样有效^[445]。然而, 这些研究未设安慰剂对照组。阳性的安慰剂对照数据来源于 20 世纪 60 年代及 70 年代进行的 4 项小型安慰剂对照交叉试验, 研究显示锂盐对 BD-Ⅰ 混合和 BD-Ⅱ 抑郁有效^[446-449], 其中 2 项研究单独报道了锂盐对 BD-Ⅱ 的疗效与 BD-Ⅰ 相同(两者综合应答率均为 65%)。

相反, 在唯一的 1 项安慰剂对照平行研究中, 锂盐在 BD-Ⅱ 抑郁中的疗效并未优于安慰剂^[254]。此外, 在 1 项为期 12 周的 RCT 中^[450], 锂盐的疗效低于文拉法辛, 可能的原因之一是血锂浓度较低。锂盐浓度范围为 0.8~1.3 mEq/L, 在既往进行的安慰剂对照 RCT 中, 锂盐浓度往往在这一范围的高限, 而阴性结果的安慰剂对照 RCT 中, 血锂的平均浓度低于这一范围(BD-Ⅰ+BD-Ⅱ 患者的血锂浓度 <0.61 mEq/L, BD-Ⅱ 未单独报告)。因此, 目前尚不清楚锂盐治疗 BD-Ⅱ 抑郁的最佳浓度。然而, 基于安慰剂对照的 BD-Ⅱ 试验以及 BD-Ⅰ 的安慰剂对照研究^[247], 血锂浓度在 0.8~1.2 mEq/L 最有可能使患者获益。

除具有双相抑郁急性期的疗效证据, 锂盐对预防 BD-Ⅱ 复发也同样有效^[400, 451-454]。因此, 虽然各研究结论有所差异, 我们仍推荐锂盐作为治疗 BD-Ⅱ 抑郁的二线治疗药物。

图 5 锂盐作为治疗 BD-Ⅱ 抑郁的二线药物的证据总结

抗抑郁药应该用于 BD-Ⅱ 抑郁吗？

由于安全性(尤其是转相、导致混合发作和增加循环速度的可能性)和疗效的问题, 在 BD-Ⅱ 患者中是否使用抗抑郁药, 以及应该何时如何使用仍存在争议。

关于安全性, 1 项 Meta 分析中比较了 BD-Ⅱ、BD-Ⅰ 和抑郁症中抗抑郁药所致情绪亢奋的比例, 结果显示 BD-Ⅱ 的比例显著低于 BD-Ⅰ, 而且患者几乎均为发生轻躁狂, 而非躁狂^[454]。即使使用 BD-Ⅰ 中转相率高的抗抑郁药(TCAs、文拉法辛)进行单药治疗, BD-Ⅱ 的转相率仍很低^[261, 449]。1 项 ISBD 工作组关于抗抑郁药的报道提示使用抗抑郁药时 BD-Ⅱ 的获益高于风险。

由于证据有限, 疗效问题尚不明确。RCT 研究显示, 舍曲林单药治疗与单用锂盐、锂盐联合舍曲林疗效相同, 而文拉法辛单药治疗效果优于锂盐, 从而使这些药物具有 2 级证据。在 1 项纳入了 BD-Ⅰ 和 BD-Ⅱ 患者的 RCT 中, 安非他酮被证明与舍曲林和文拉法辛同样有效^[277]。1 项开放性研究中显示关于氟西汀的疗效, 而且有文拉法辛和氟西汀维持期使用能预防复发的数据。这些阳性发现需与另一项研究中所发现的急性抑郁发作患者在使用心境稳定剂的基础上加用帕罗西汀或安非他酮时, 疗效并不优于安慰剂的结论进行权衡。此外, 重要的是: (1) 对于 BD-Ⅱ, 尚无急性期抗抑郁药单药治疗与安慰剂进行对照的相关试验; (2) 许多抗抑郁药尚未被进行相关方面的研究[而且我们并不希望扩大舍曲林/文拉法辛(阳性结果)或帕罗西汀/安非他酮(阴性结果)的研究结论以泛化所有抗抑郁药]; (3) 已有研究中仅纳入了单纯抑郁(非混合性)的患者, 对于更广义的 BD-Ⅱ 患者的疗效/安全性尚不清楚; (4) 许多已有研究中有明显的缺点, 包括以下 1 个或多个: 低剂量的抗抑郁药, 对照药物的亚治疗剂量, 以及其研究结果缺乏再次验证。

这些使 BD-Ⅱ 抗抑郁药使用的循证推荐变得异常困难。我们已将推荐限制在已经研究过的具体药物上, 推荐安非他酮、舍曲林和文拉法辛单药治疗作为二线治疗, 氟西汀单药治疗作为三线治疗。我们进一步推荐, 任何抗抑郁药, 特别是在单药治疗方案中, 仅用于单纯抑郁的患者, 而避免用于混合特征或曾经出现过药源性转相的患者^[261]。在快速循环的患者中是否应避免使用抗抑郁药尚无法明确, 因一些研究报道了抗抑郁药用于快速循环导致治疗结局更差^[455], 而另有一些研究报告与之相反^[450, 456-458]。服用抗抑郁药的患者必须接受有关早期识别轻躁狂的教育, 并且医生需对这些患者进行仔细的监测。最后, 我们呼吁对其他抗抑郁药治疗 BD-Ⅱ 的疗效进行更多的相关研究, 包括单药治疗和联合治疗。

图 6 抗抑郁药治疗 BD-Ⅱ 抑郁的作用

为什么拉莫三嗪是 BD-Ⅱ 抑郁的二线推荐?

2 项关于拉莫三嗪单药治疗 BD-Ⅱ 抑郁的临床研究:1 项研究中 221 例 BD-Ⅱ 患者接受了拉莫三嗪 200 mg/d 或安慰剂治疗 8 周,另一项研究中 206 例 BD-Ⅰ 或 BD-Ⅱ 患者(84 例 BD-Ⅱ 患者)接受拉莫三嗪 100~400 mg/d 治疗 10 周^[254],2 项研究均为阴性结果。1 项 Meta 分析表明,对于 BD-Ⅱ 抑郁患者拉莫三嗪疗效并不优于安慰剂,尽管在 BD-Ⅰ 患者中拉莫三嗪的疗效与安慰剂有所不同^[248]。然而一些方法学的缺陷可能导致研究中药物的疗效被低估,包括(1)缓慢滴定导致患者服用目标治疗剂量的时间过短;(2)试验中所规定的目标剂量通常比临床实践或提示维持治疗有效的研究中所用的剂量小^[255,324];(3)更高的安慰剂有效率。相反,1 项纳入了 98 例 BD-Ⅱ 患者且使用了相对高剂量(最终峰值剂量为 300 mg)和较长持续时间(16 周)的单盲 RCT 研究发现,拉莫三嗪单药治疗与适当浓度的锂(血锂浓度为 1.1 mEq/L)疗效相当^[445]。2 项大型 BD-Ⅰ+BD-Ⅱ 的 RCT 和 1 项为期 12 周的 BD-Ⅰ+BD-Ⅱ+未特定双相的开放性研究中也显示附加拉莫三嗪治疗有效,但未单独报告 BD-Ⅱ 的结果^[252-253]。总之,拉莫三嗪对预防 BD-Ⅰ 和 BD-Ⅱ 抑郁复发有确切疗效^[324,459]。考虑到这些因素,我们建议将拉莫三嗪作为二线治疗,特别是对那些能够容许缓慢滴定和缓慢起效的患者。

图 7 拉莫三嗪作为 BD-Ⅱ 抑郁治疗的二线药物证据总结

线选择。

喹硫平:在 2 项长达 52 周维持治疗的研究中,使用喹硫平单药治疗达临床缓解的 BD-Ⅱ 抑郁患者,被随机分配为继续喹硫平单药治疗组或安慰剂对照组^[495],汇总分析显示喹硫平治疗的患者能延长复发时间,任何类型的复发风险比为 0.33(复发风险降低 67%),抑郁复发的风险比为 0.28(复发风险降低 72%)。而预防轻躁狂复发的时间没有明显延长(风险比为 0.65,复发风险降低 35%)。后者结果可能与轻躁狂的基线本身偏低有关(所有研究参与者中仅 10% 出现轻躁狂)。喹硫平对于 BD-Ⅱ 的疗效至少与 BD-Ⅰ 相当,喹硫平在 BD-Ⅰ 中预防复发的数据为:任何类型中降低了 42%,抑郁降低了 48%,躁狂降低了 30%。1 项 6 个月的单盲试验研究了喹硫平附加治疗的疗效,此研究将 BD-Ⅰ 或 BD-Ⅱ 患者随机分配为锂盐附加常规治疗组和喹硫平附加常规治疗组,结果表明在预防复发方面同样有效^[453]。BD-Ⅱ 患者的治疗结果并没有单独列出,但对 2 种治疗的反应均优于 BD-Ⅰ 患者。

锂:在 20 世纪 70 年代和 80 年代进行的 3 项安慰剂对照 RCT 中(持续时间 11~25 个月),锂盐降低了轻躁狂和抑郁复发的频率和(或)严重程度^[399,450,452]。这些研究中血锂浓度在 0.8~1.2 mEq/L。一些活性药物对照研究也支持锂的疗效。如上所述,在 1 项为期 6 个月的单盲试验中,锂盐在预防复发方面与喹硫平同样有效^[453]。1 项持续 20 个月的研究对比了锂盐和双丙戊酸盐在快速循环 BD-Ⅰ

及 BD-Ⅱ 中的作用,发现 2 种药物在预防复发方面疗效相当^[496]。该研究者提出 BD-Ⅱ 与 BD-Ⅰ 的治疗结果相似,但未单独提供 BD-Ⅱ 的数据。1 项为期 30 个月的关于 BD-Ⅱ 和双相障碍未特定的研究显示,锂盐和卡马西平的大多数疗效评价指标结果相似,但卡马西平在降低临床和亚临床复发上具有一定优势^[405]。与之相反,在与抗抑郁药(见下文)的逐一比较中发现,锂盐在预防抑郁复发方面较氟西汀或文拉法辛差^[469,497]。这一结果可能是由于 2 项研究中的平均血锂浓度均为 0.7 mEq/L,且试验纳入了较多对氟西汀应答好的患者。长期的研究数据也为锂盐提供了强有力的支持。1 项对 BD-Ⅰ 和 BD-Ⅱ (39% 为 BD-Ⅱ) 为期 6 年的研究显示,与锂盐治疗前相比,患者的轻躁狂或躁狂持续时间总体减少了 61%,抑郁持续时间缩短了 53%^[498]。该研究者提出,BD-Ⅱ 出现症状的时间显著少于 BD-Ⅰ 的患者。

拉莫三嗪:有研究者对快速循环 BD-Ⅰ+BD-Ⅱ 患者进行了 1 项为期 6 个月的拉莫三嗪单药治疗的 RCT 研究,Post hoc 分析表明拉莫三嗪与安慰剂相比可使 BD-Ⅱ 患者病情更加稳定且减少了任何类型的复发^[323],但拉莫三嗪对 BD-Ⅰ 的疗效并不优于安慰剂。对 BD-Ⅰ 及 BD-Ⅱ 患者进行为期 52 周的大型 RCT 研究显示,拉莫三嗪附加治疗在改善抑郁严重程度以及缓解率方面优于安慰剂,但并未单独列出 BD-Ⅱ 患者的结果^[251]。一些开放性研究和回顾性图表分析也支持拉莫三嗪的使用^[248,499-502]。

二线治疗 二线治疗包括文拉法辛(2级)或氟西汀(3级)单药治疗。

文拉法辛:对无转相且对文拉法辛或锂盐应答较快的BD-Ⅱ患者进行为期6个月的小型RCT研究显示,文拉法辛可降低抑郁复发率。此外,在持续应答率方面,持续使用文拉法辛明显优于锂盐治疗^[497],2组均未出现轻躁狂发作。

氟西汀:在为期50周的RCT研究中,氟西汀组的抑郁复发时间明显长于锂盐组或安慰剂组,原因可能是在开放试验中对氟西汀起效快的患者,进入强化治疗阶段仍对氟西汀应答较好,3组发生转相为轻躁狂的概率相似,但均较低^[469]。在1项为期6个月的小型安慰剂对照研究中,氟西汀组的复发率比安慰剂组低^[503]。1项为期12个月的大型安慰剂对照试验的Post hoc分析显示,BD-Ⅱ患者和抑郁症患者对氟西汀的应答率相似^[468],然而该研究未提及BD-Ⅱ中氟西汀的疗效是否优于安慰剂。

三线治疗 三线治疗可选择双丙戊酸盐(4级)^[504]、卡马西平(3级)^[405]、艾司西酞普兰(3级)^[505]、其他抗抑郁药(3级)^[454]以及利培酮(主要用于预防轻躁狂)(4级)^[436]。

无具体推荐/需要进一步研究的药物 关于奥氮平目前没有充足的研究数据,故无法进行具体推荐^[506]。

七、特殊人群

(一)对处于不同生殖周期阶段的女性双相障碍患者的管理

1. 受孕前心理教育和避孕咨询:所有育龄期女性都应该意识到孕前咨询的重要性。患者应该在孕前至少3个月就进行咨询,已怀孕的患者应立即进行咨询。常见问题包括药物对胎儿是否存在不良影响,疾病是否会复发以及对后代的遗传风险^[507]。需要知晓的其他重要问题包括双相障碍对妊娠期高血压、产前出血、引产、剖宫产、器械性分娩、早产和新生儿大小等的影响^[508-509]。在双相障碍患者的孕前管理中讨论可控危险因素至关重要。例如,患双相障碍的孕妇往往存在超重、妊娠期经常吸烟、饮食质量较差,并且常出现滥用药物和酒精等问题^[509]。对这些危险因素的控制可能对母亲和孩子结局有显著的正向影响。

医生需要与患者共同讨论是继续用药,还是停止用药或换药,以及是否需要改变药物剂量。第1代抗精神病药和利培酮可能需要停药以增加怀孕的可能,因为这些药物通常会增加血清催乳素,从

而干扰排卵并降低生育力^[510]。如果患者期望无药妊娠,我们建议对复发风险较低的患者在病情最少稳定4~6个月的基础上,可将1种或多种精神药物逐渐减量后再受孕。此外,我们应该讨论并仔细考虑不同精神科药物潜在的致畸作用以及目前科学证据的局限性。理想情况下,应该在对患者进行仔细的个体风险-收益评估之后,再做出孕前停药的决定^[511-513]。如果需要服药,建议尽可能以最小有效剂量进行单药治疗^[514-515]。

避孕咨询应该作为女性双相障碍患者综合治疗计划的一部分,该咨询能有效降低意外怀孕的发生率。

包括卡马西平、托吡酯和拉莫三嗪在内的几种抗惊厥药可能会影响口服避孕药的药代动力学,继而显著降低口服避孕药的效果,因此在制定治疗方案时应加以考虑^[516-517]。口服避孕药也可能通过降低拉莫三嗪血药浓度来影响拉莫三嗪的疗效。

尽管补充叶酸可以预防先天性脊柱裂,但无足够证据表明在使用抗惊厥药的情况下,即使使用了高剂量叶酸是否能有同样的预防效果^[518]。此外,加拿大卫生部建议:“除非替代疗法无效或不能耐受,丙戊酸产品(丙戊酸、双丙戊酸钠)不应用于女性儿童、女性青少年、育龄妇女和孕妇,因为丙戊酸对胎儿具有高致畸性和发育障碍风险”。加拿大卫生部建议育龄妇女在治疗期间必须采取有效的避孕措施,并了解妊娠期使用丙戊酸盐产品的相关风险,备孕妇女应尽量在孕前转变为其他治疗方案^[519]。

无论在孕前还是产后做出的治疗决策应与患者一起研讨,定制一份监测计划表,同时应预先做好治疗计划以预防突然出现的症状。患者教育对理解精神科药物所致风险至关重要,需要仔细讨论风险、获益和临床数据短缺这一现实。了解患者的需要并帮助其做出决定非常重要。在适当的时候,让患者的伴侣共同参与讨论,通过支持性证据或教育材料为决定提供支持^[520]。

2. 妊娠期和产后双相障碍的筛查:所有存在抑郁症状的女性均应该在妊娠期和产后进行双相障碍筛查^[521-522]。采用心境障碍问卷或者合用爱丁堡产后抑郁量表等标准筛查工具进行筛查是十分必要的^[521-524]。重要的是,筛查之后应进行进一步的临床访谈以明确或排除双相障碍的诊断。如焦虑症或强迫症等常与双相障碍共同发生的精神疾病也应在女性中进行评估^[525]。

3. 妊娠期双相障碍患者的药物管理: 鉴于患有双相障碍的女性在妊娠期和产褥期所面临的风险十分复杂, 我们鼓励精神科团队和妇产科团队之间进行紧密协作。在三级医疗中心进行纵向研究显示妊娠期复发的风险较高, 85% 停用 1 种心境稳定剂和 37% 维持 1 种或多种心境稳定剂的双相障碍患者在妊娠期经历了 1 次复发, 主要是抑郁或混合性。近半数患者的复发出现在妊娠早期, 逐渐减量的患者复发中位时间为 22 周, 而那些突然停药的患者复发中位时间为 2 周^[511]。然而, 初级保健中心和产科中心的研究却显示妊娠期复发率或住院率较低^[526]。

处于不同阶段的双相障碍患者均应遵循贯穿本指南的分层排序的管理方法, 同时参考美国食品和药物管理局 (FDA) 网站提供的最新信息评估每种药物的风险 (<http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForWomen/WomensHealthTopics/ucm117976.htm>)。

表 21 中对双相障碍患者常用药物和风险类别进行了简要概述, 该表尚不完整且不全面。此外, FDA 已在 2015 年取消了旧式的怀孕分级系统, 制定新式的怀孕与哺乳期标示最终法则 (PLLR)。例如, 妊娠期每种药物的信息均使用以下副标题进行描述: 妊娠暴露注册表、风险总结、临床考量和数据。最后 3 个副标题也适用于评估哺乳期的药物风险。截止到本指南完成 (2018 年 2 月), FDA 尚未完成并公布所有药物的数据, 一些新数据表明既往可能高估了锂盐等药物的风险^[527]。因此, 强烈建议临床医生使用包括 FDA PLLR 信息 (如果可用) 在内的最新数据, 并与患者和家属共同做出最终治疗决策。

如有可能孕早期应优先进行社会心理干预, 因为这一时期药物治疗的致畸风险最高。当必须使用药物时, 应优先使用最低有效剂量的单药治疗。

需对妊娠期患者密切监测并进行合理的筛查试验 (如果孕早期服用锂盐就要对胎儿进行超声波检查)^[528]。妊娠期应避免使用双丙戊酸盐, 以减少胎儿患神经管缺陷的风险 (高达 5%), 其他先天性畸形的发病率更高, 有证据显示 3 岁儿童出现神经发育的严重延迟, IQ 平均下降 9 分^[529-531]。由于孕中期和孕晚期会出现血浆容量增加, 肝脏活性增加和肾脏清除率提高等生理变化, 患者在妊娠晚期可能需要更高剂量的药物进行治疗。此外, 本指南还建议最好在孕前和妊娠期持续服用维生素和高剂

表 21 美国食品和药物管理局对双相障碍患者常用药物的致畸性分类^a

药物	怀孕风险分类 ^b	哺乳风险分类 ^c
锂盐	D	L4
抗惊厥药		
卡马西平	Dm	L2
双丙戊酸盐	Dm	L4
拉莫三嗪	Cm	L2
第 2 代抗精神病药		
阿立哌唑	Cm	L3
氯氮平	Bm	L3
奥氮平	Cm	L2
喹硫平	Cm	L2
利培酮	Cm	L2
齐拉西酮	Cm	L2
SSRI 类抗抑郁药		
西酞普兰	Cm	L2
艾司西酞普兰	Cm	L2
氟西汀	Cm	L2
氟伏沙明	Cm	L2
帕罗西汀	Dm	L2
舍曲林	Cm	L2
其他抗抑郁药		
安非他酮	Bm	L3

注:^a美国食品和药物管理局在 2015 年取消了旧式的怀孕分级系统, 制定新式的怀孕与哺乳期标示最终法则 (PLLR);^b改编自 ACOG 委员会的实践产科公告^[878]; 美国食品和药物管理局评级: A 为对照研究显示没有风险, B 为无证据显示对人体有风险, C 为不能排除风险 (缺乏人类数据, 动物研究阳性或未完成), D 为有存在风险的阳性证据 (收益可能超过风险); 下标“m”指数据来自制造商的包装插页; ^cHale TW 和 Rowe HE^[879]关于哺乳期风险类别: L1 为最安全, L2 为相对安全, L3 为中度安全, L4 为可能有害, L5 为禁忌

量 (每天 5 mg) 叶酸; 近期胆碱制剂被认为可能具有预防精神分裂症因而被推荐服用^[532]。虽然叶酸可能会降低拉莫三嗪的疗效^[251], 但叶酸的抗致畸作用可能超过了药效减弱的弊端。然而, 母体血浆高叶酸水平与孤独症谱系障碍风险之间的潜在相关性近期引发关注^[533]。

4. 产后双相障碍患者的药物管理: 产后复发风险会增加, 66% 妊娠期末用药孕妇及 23% 妊娠期服药孕妇在产后会复发^[534]。妊娠期间经历过复发以及未接受预防性治疗的女性, 是产后复发风险最高的人群^[535]。虽然产后复发率较高, 但很少有关于药物在此时期疗效的研究。有证据表明苯二氮草类药物、抗精神病药和锂盐有治疗产后躁狂的疗效^[535], 喹硫平具有治疗产后双相抑郁的疗效

(4 级)^[536]。但还没有关于产后双相抑郁的急性或预防性心理治疗的研究^[537]。

应鼓励患者尽快尽可能在产后立即开始或优化维持治疗,并优先考虑服用以往治疗有效的药物。接近分娩时,密切监测对早期发现和症状处理至关重要,因为这些症状可能是情感或精神病复发的信号^[538]。如果产后出现急性情绪发作,则应遵循非产后情绪复发的分级排序管理方法,但由于大多数精神科药物都可以从母乳中分泌,所以治疗选择上需考虑母乳喂养的安全性。

上一节内容提到的 FDA 网站和表 21 中包含哺乳期用药的信息。由于许多药物会分泌到乳汁中,所以考虑母乳喂养时,患者应该咨询 FDA PLLR 以获取更多有关药物风险的信息。应与患者讨论母乳喂养期间服用药物可能存在的潜在风险和获益。药物毒性的早期识别和对婴儿持续监测的相关知识也至关重要^[539]。近期 1 项系统综述表明,婴儿摄入的喹硫平和奥氮平剂量相对较低,因此是母乳喂养时较好的治疗选择^[540]。哺乳期间可以通过调节药物摄入来减少药物对婴儿的影响^[541]。可以考虑用配方乳替换或者补充母乳。虽然母乳喂养有很多好处,但相关的睡眠中断可能会增加双相障碍患者复发的风险。如果可能的话,晚上由伴侣或辅助者用奶瓶喂奶可能有助于患者保持更好的睡眠。患有产后精神疾病或产后躁狂的女性进行母乳喂养可能比较危险,母亲可能因言行紊乱而无法安全哺乳,这部分内容未提及^[542]。

由于分娩可能是女性抑郁症患者出现首次轻躁狂/躁狂发作的诱发因素,所以应谨慎使用抗抑郁药,尤其是有双相障碍家族史的女性^[543]。在产后首次发生抑郁或在产后早期抑郁复发的女性患者中,使用抗抑郁药可能转相为双相障碍的风险较高^[537]。

5. 月经周期对症状的影响:尽管缺乏设计良好的研究了解月经周期对双相障碍患者症状的影响,但越来越多的证据表明荷尔蒙的变化可能影响疾病的进程。一些案例报道和前瞻性研究显示,经前综合征症状加重的女性更容易患严重且易复发的疾病^[544-545]。其中 1 项最大型的研究($n=1\,099$)显示,符合 DSM-5 中经前焦虑障碍诊断标准的女性发病年龄较早,共病更多轴 I 精神障碍,轻躁狂/狂躁和抑郁发作次数更多以及出现快速循环的可能性更高^[546]。该研究中,双相障碍的发病年龄与共病经前焦虑障碍的初潮年龄相似,这表明内源性激素

的敏感性可能影响双相障碍的发病和临床进展。经前综合征和经前焦虑障碍也更常发生于女性双相障碍患者^[547-548]。此外,双相障碍共病经前焦虑障碍的诊断应该在情绪平稳期进行至少 2 个月以上的前瞻性症状图表评估来确定^[549]。

6. 绝经期:对于许多女性而言,与绝经期相关的压力和荷尔蒙变化可能会增加或诱发情绪症状^[550-552]。针对双相障碍的前瞻性强化系统治疗项目(STEP-BD)的 Post hoc 分析表明,进入绝经期前抑郁发作的几率增加,但躁狂发作没有增加^[553]。然而,由于此领域缺乏临床研究,在提出治疗建议之前需要更多的证据^[554]。

(二)对儿童和青少年双相障碍的管理

1. 表现和诊断:由于以下部分仅包含对儿童和青少年双相障碍的流行病学、现象学和鉴别诊断的简要概述,因此可以参阅更详细的综述以获取更多信息^[555-560]。

1/3 社区样本和 2/3 临床样本的双相障碍患者首次发作在儿童期或青春期,而早年发病与更加严重的疾病有关,表现为疾病负担与共病率的增加^[561-562]。经过近十年的争论,现在该领域有了更好的共识:虽然症状表现上存在因发展阶段不同而产生的差异,但儿童和青少年双相障碍的诊断应与成人的诊断相似^[563]。当严格根据 DSM-5 标准定义时,即使使用自然疗法,儿童期和青春期病程具有症状恢复率高、复发率也高的特点^[564]。虽然对儿童双相障碍的“过度诊断”和“过度治疗”已经获得大量关注^[565],对代表性人群的研究表明,青少年双相障碍的特点是治疗率低,并伴随着高自杀率和高共病率^[566-567]。因此,应仔细权衡误诊断和误治疗对儿童或青少年双相障碍的风险^[568],应特别注意,治疗延迟已被证明是导致成年后不良治疗结局的独立危险因素^[569]。

从其他精神障碍中区分早发性躁狂或轻躁狂非常重要,因为其与多种疾病存在高度症状重叠,包括 ADHD、对立违抗性障碍(ODD)、破坏性情绪失调障碍(DMDD)、物质滥用、人格障碍和广泛性焦虑障碍等疾病,但不限于这些疾病^[555,570](表 22)。躁狂/轻躁狂的发作性和非重叠症状可帮助准确诊断。如当出现共病 ADHD 时,患者在兴奋或易激惹期间出现注意力分散和活动增多等重叠症状加重,应计入躁狂或轻躁狂的诊断。值得注意的是,ADHD 是一种持续性疾病,而双相障碍为发作性、可有睡眠减少、性欲亢进、幻觉或妄想等症状,童年

表 22 儿童和青少年躁狂症状的鉴别诊断

症状	双相躁狂/轻躁狂	注意缺陷多动障碍	对立违抗性障碍
愉悦	发作性、长期、病理性(对环境的反应不合宜,或者不正常),出现社会功能的变化,并与其他 3 种以上的躁狂症状并存	如果有,不是明显的发作性或病理性	如果有,不是明显的发作性或病理性
易激惹	发作性、长期、病理性,出现社会功能的变化,并与其他 4 种以上的躁狂症状并存	可以是一个特征,与刺激性反弹有关,或由于共病(如对立违抗性障碍)	诊断标准,缺乏明显的长时间发作,不与其他躁狂症状并存
睡眠	睡眠需求的减少(例如:在白天不感觉疲劳或嗜睡的情况下,睡眠明显减少);改变一定与情绪相关	失眠(入睡困难);失眠可以是一个特征或与刺激物有关,但睡眠需求不变	没有该症状或不常见特征;可能与违反要求或规律有关
夸大	自信心过高或者自大;改变一定与情绪相关	没有该症状或不常见特征	对权威人士的反抗常见,但不一定与情绪相关
多动和注意力不集中	发作性;如果诊断为共病注意缺陷多动障碍,那么明显的“比平时加重”一定是与情绪相关的	诊断标准,不是发作性的	不突出或偶发

注:改编自 2012 年 Goldstein 和 Birmaher^[555]

躁狂还可出现行凶或自杀的想法和行为,但在不伴有共病的 ADHD 患者中很少或者不出现上述症状。

值得注意的是,尽管有多种儿童精神障碍(包括逐渐形成的人格障碍、物质滥用、ODD、广泛性发育障碍和抑郁症)可以出现伴有发作性行为爆发或愤怒的慢性易激惹状态,但此种易激惹和爆发即使严重也不足以作为诊断。DSM-5 中将双相障碍列为诊断 DMDD(以慢性易激惹为特征)的排除标准。然而,约 25% 的双相障碍青少年在发作时有明显的 DMDD 表型,并且与家庭冲突和共病 ADHD 等因素相关^[571]。因此,典型的双相障碍和慢性易激惹并非相互排斥,后者不具有特异性。

部分患抑郁症的儿童或青少年最终会发展为双相障碍,据报道其平均发生率为 28%^[572-573]。由抑郁转为躁狂的危险因素有心境障碍家族史、情绪和行为失调、阈下躁狂症状、环性心境、非典型抑郁症状和精神病性症状^[572]。有 Meta 分析显示,最有力的预测因素有家族史、发病年龄早和精神病性症状^[574]。双相障碍患者后代中双相障碍的患病率增加^[575-577]。尽管对有双相障碍家族史的儿童抑郁(或 ADHD、焦虑等)还没有统一的管理策略,但在使用抗抑郁药或者兴奋剂时应谨慎,因为可能会导致躁狂和轻躁狂发作^[578]。临床医生应告知患儿及其父母可能的转相风险,也应密切监测是否有药物所致躁狂/轻躁狂。

自评量表和(或)父母问卷能帮助早期发现双相障碍^[579]。然而,儿童行为量表(CBCL)问卷调查中的“失调表型”(之前被称为“双相障碍表型”),在鉴别双相障碍与其他复杂、严重症状的疾病时效能较差^[580]。问卷调查可作为一种筛选工具,但不能

代替全面的诊断工具。父母的纵向观察可能对诊断和评估治疗反应最有帮助。<http://www.bipolarnews.org> 网站提供了父母对 2~12 岁儿童每周评分的在线程序,主要针对抑郁、焦虑、ADHD、对立行为和狂躁等维度进行评分^[581]。

2. 药物管理:一般原则 成年双相障碍患者管理的一般原则也适用于儿童和青少年。青春期的共病和耐受性问题更加突出。与成年双相障碍患者相比,儿童和青少年共病 ADHD 更常见。此外,ADHD 症状在情绪稳定后通常不会改善,并且可能需要同时治疗 ADHD。另外,由于该人群会加速动脉粥样硬化的速度,容易早年出现心血管疾病,因此应定期评估心血管疾病的危险因素并采取干预措施,包括饮食、精神活性物质的使用、吸烟和体力活动等在内的生活方式管理应与心理或药物干预措施并进^[582]。与之相关的是,儿童和青少年比成人更容易出现精神科药物相关的副作用,尤其是一线治疗的第 2 代抗精神病药^[583]。综合以上,这些特征强调了多重用药的重要性,在考虑包括症状负担、总体功能及躯体情况等因素后,多重用药是明智的选择,也时常需要如此。

躁狂的急性期管理 一线治疗:推荐使用锂盐(1 级)^[583-585]、利培酮(1 级)^[584, 586]、阿立哌唑(2 级)^[587]、阿塞平(2 级)^[588]和喹硫平(2 级)^[583, 589]作为一线治疗选择。对于非肥胖者和共病 ADHD 的青少年利培酮可能优于锂盐^[584]。

二线治疗:出于安全性和耐受性考虑,奥氮平(2 级)^[590]和齐拉西酮(2 级)^[591]被推荐为二线治疗选择。喹硫平附加治疗(3 级)也被推荐为二线治疗^[592]。

三线治疗:尽管双丙戊酸盐在 2 项 RCT 中的应答率较低,但基于成年双相障碍患者的长期使用经验以及开放研究中的阳性结果,对一线或二线药物无应答或无法耐受的青少年可考虑将双丙戊酸盐作为三线治疗选择(4 级)^[593]。

不推荐:1 项大型 RCT 显示奥卡西平并不优于安慰剂(2 级阴性)^[594]。

双相抑郁的急性期治疗 儿童样本的数据非常有限而且由于 RCT 中安慰剂应答率极高而使情况变得复杂。因此,以下建议更大程度上取决于对成人的相关研究结论和临床经验,而不能提供较好的循证依据(见图 8)。

一线治疗:近期发表的 RCT 研究显示,鲁拉西酮在改善儿童和青少年双相抑郁急性期的抑郁症状方面优于安慰剂(2 级)^[595];然而在该人群中使用此药的临床经验相对较少。但无论如何,鉴于成人双相抑郁的疗效和临床经验,推荐鲁拉西酮作为一线治疗药物。

二线治疗:虽然推荐锂盐和拉莫三嗪作为成人双相抑郁的一线药物,但在儿童和青少年中锂盐(4 级)^[596]和拉莫三嗪(4 级)^[597]只有开放性研究的结果。尽管 RCT 的数据有限,但是由于这些药物广泛应用于临床实践,因此具有丰富的临床经验。出于这个原因以及在成人强有力的证据,推荐锂盐和拉莫三嗪作为二线药物而非三线药物(见图 8)。

三线治疗:1 项关于奥-氟合剂治疗青少年双相

抑郁的 RCT 研究结果为阳性(1 级)^[598];然而,有关奥氮平的代谢问题以及使用奥-氟合剂的临床经验有限,这种方案被定为三线治疗选择。尽管儿童样本的结果为阴性,但由于成人研究的丰富证据和临床经验,喹硫平(2 级阴性)^[599-600]也被推荐为此人群三线治疗。然而在儿童中进行的研究也存在一些方法学问题(见图 8)。

尽管对青少年双相障碍患者服用抗抑郁药所致躁狂的风险了解有限,观察性药物流行病学研究支持 BD-I 和 BD-II 患者应慎用抗抑郁药,若需使用也应与心境稳定剂联合使用(4 级)^[578,601]。

不推荐:1 项大型 RCT 研究显示奥卡西平并不优于安慰剂(2 级阴性)^[594],虽然该研究中奥卡西平在最年轻的患者组中有效,但在年龄较大的青少年组中无效。

维持期治疗 儿童样本的数据非常有限。因此,相比急性期躁狂的治疗建议,以下建议极大程度是根据临床经验及成年患者的研究结果所制定。

一线治疗:儿童患者维持期治疗的优先选择是阿立哌唑(2 级)^[602-603]、锂盐(2 级)^[604]和双丙戊酸钠(2 级)^[604-605]。然而应该注意的是,阿立哌唑研究的随访时间只有 30 周,为期 18 个月用锂盐和双丙戊酸盐进行比较的研究样本数只有 30 例。值得注意的是,很少有患者在转为使用锂盐或双丙戊酸盐单药治疗时能保持病情稳定,大多数患者在恢复联合用药后才再次控制病情。此外,其他研究还发现联

用丰富的临床经验弥补匮乏的 RCT 结论以确定儿童双相抑郁治疗药物的推荐水平

除鲁拉西酮有阳性 RCT 结果和良好的耐受性之外^[597],治疗选择还包括基本的耐受性考虑(奥-氟合剂)或没有 RCT 结果支持的治疗(例如锂盐、拉莫三嗪)或无阳性 RCT 结果的治疗(例如喹硫平)。在这种情况下,应结合临床经验、耐受性和成人的研究结果对治疗推荐进行分层排序。目前尚未在儿童双相抑郁患者中针对锂盐和拉莫三嗪进行的随机对照试验。然而,开放性试验结果表明这些药物在治疗儿童期抑郁障碍方面有效。此外,这些药物还被用于成人双相障碍的急性期治疗,而且具有良好的耐受性。因此,尽管这些药物缺乏随机对照试验数据,但还是被推荐为儿童双相抑郁急性期治疗的二线药物。

有 2 项关于喹硫平的阴性随机对照试验^[601-602],1 项中剂量范围为 300~600 mg/d,但只有 32 例参与者,且安慰剂应答率高达 67%。另一项研究的剂量为 150~300 mg/d,安慰剂应答率为 55%。因此,关于喹硫平的研究是失败的,而不是真正的阴性研究。鉴于其对成人双相抑郁的有效性,及儿童双相抑郁研究中的方法学问题,还有基于临床经验,建议将其作为三线治疗选择。

最终,通常需对治疗选择的风险和收益进行全面的讨论以确定治疗决策,特别是在经验不确定性的背景下。基于双相障碍亚型、共患焦虑和睡眠障碍等因素的不同,患者的风险-收益比可能有所不同。

图 8 儿童双相抑郁的治疗证据总结

合治疗(如利培酮加锂盐或双丙戊酸盐^[584]和锂盐加双丙戊酸盐或卡马西平^[606])有效并可维持临床缓解。对大于 13 岁的患者,也可以考虑拉莫三嗪附加治疗(2 级)^[607]。

二线治疗:没有治疗方案有 3 级或更高等级的证据来作为二线治疗推荐。

三线治疗:尽管阿塞那平的使用经验远远少于本节讨论的其他药物,但近期 1 项开放扩展研究表明,该药治疗 50 周后躁狂症状仍持续减轻(4 级)^[608]。此外,近期 1 项成人 RCT 研究证实了其预防复发的疗效^[374]。尽管在儿童患者中尚未对喹硫平、利培酮或齐拉西酮进行维持期治疗研究,但临床经验和开放性研究表明,可以选用这些药物进行持续治疗和维持治疗,尤其是在急性期治疗时应答良好的患者(4 级)^[591,609-610]。此外,有证据表明口服喹硫平、长效注射用利培酮单药或附加治疗、口服齐拉西酮附加治疗皆可有效预防成年双相障碍患者的复发^[369-370,383-384,387]。

共病的治疗 ADHD:兴奋剂也可以用于共病 ADHD 的青少年,前提是患者服用了最佳剂量抗躁狂药且病情稳定/情绪正常。虽然有诱导情绪高涨的理论和流行病学数据,辅助性使用混合安非他明盐(3 级)^[611]和哌醋甲酯(3 级)^[612]处理注意缺陷症状已证明有效,并且在 RCT 中具有良好的耐受性^[613]。尽管开放性研究提示阿托西汀治疗可能有效(4 级)^[614-615],但仍然存在诱发躁狂或轻躁狂的可能性^[616],因而在做出临床推荐之前必须有 RCT 的研究结果支持。精神活性物质的使用:共病精神活性物质使用应与情感症状同时治疗,应按临床指征住院或在社区治疗。1 项小型研究表明锂盐可能有效减少儿童患者精神活性物质的使用(3 级)^[617],也应考虑进行 FFT(第 2 部分)。N-乙酰半胱氨酸在青少年大麻相关障碍^[618]、吸烟^[619]和成人双相抑郁^[281]的阳性试验表明,N-乙酰半胱氨酸可能对同时患有双相障碍和物质相关障碍的青少年具有一定疗效;但验证这一假设的研究尚未完成(4 级)。

(三)老年双相障碍的管理

1. 临床表现和病程:由于加拿大和全球许多国家人口均呈现老龄化趋势,与老年人疾病管理有关的议题变得越来越重要。约 6% 的老年精神科门诊患者和 10% 的老年住院患者患有双相障碍^[620],此人群中有多数患者使用了精神及躯体健康服务资源^[621]。2005 年,美国约 25% 的双相障碍患者年龄

大于 60 岁^[622],预计到 2030 年,50% 以上的双相障碍患者年龄将大于 60 岁^[623]。

老年双相障碍的终生患病率为 1%~2%,而普通人群年患病率为 0.1%~0.7%。90%~95% 的双相障碍老年患者在 50 岁前有首次发作,而少数患者的发病年龄较晚^[624-625]。晚发通常与神经或躯体疾病的共病有关^[626],尽管没有一致的研究结果^[628],但常预示预后不良^[627]。

老年人躁狂或轻躁狂的症状通常不太明显,常见的是抑郁和认知症状,但活动增加、攻击性、失眠、冲动和自我忽视可能对患者和他人构成重大威胁^[629-630]。通常老年患者的精神障碍共病率低于年轻患者,最常见的是焦虑和物质使用^[631]。与年轻患者相比,老年人不太愿意住院或使用门诊和急诊服务,更偏向于使用个案管理和居家服务^[632]。

认知功能障碍是老年双相障碍患者的一个重要关注点,包括情感正常时期的所有情绪状态下,有 30% 以上的患者都会表现出明显的认知缺陷^[633]。这种认知障碍相对稳定,与早期发作次数相关,在 2~5 年的随访中该损害可能未超出正常老龄化所导致的认知损害^[634-636]。锂盐的使用与双相障碍患者的认知障碍发生率较低有关^[637],饮用水含有较高含量的锂盐可能与痴呆风险较低有关^[638-639],不过需要前瞻性研究进一步明确这些问题。如蒙特利尔认知评估等标准化工具可用于量化认知障碍。由于双相障碍患者的认知和社会功能之间存在联系^[634,640],所以在做治疗决策时应考虑药物(尤其是具有高抗胆碱能作用的药物)对认知的影响。此外,还应改善饮食、运动、精神刺激等可调节的危险因素,以进一步减低认知功能下降的风险。

2. 共病躯体疾病:患有双相障碍的老年人平均共病 3~4 种,最常见的是代谢综合征、高血压、糖尿病、心血管疾病、关节炎和内分泌异常^[631,641]。与非精神障碍人群相比,这些因素共同导致双相障碍患者的预期寿命减少 10~15 岁^[642]。由于高共病率,对双相障碍老年患者的评估应包括全面的躯体和神经系统检查,包括实验室检查。有指征时 also 需行神经影像学检查,尤其是出现局灶性神经系统体征和症状或晚年发病或出现既往发作所没有的表现时更需进行该检查。与其他卫生保健工作者的合作也非常必要,因为这同戒烟一样可以改善躯体健康^[643]。

3. 药物治疗:老年患者的各种情绪状态下的疗

效数据均非常有限,目前仅有 1 项专门针对老年患者的 RCT,比较了锂盐与双丙戊酸盐治疗躁狂/轻躁狂的疗效^[644]。尽管如此,开放研究、自然研究以及对包括老年患者 RCT 的 Post hoc 分析表明,总体上对成人有效的药物对老年人也同样有效,但必须要考虑耐受性以及年龄相关的药代动力学和药效学变化。由于较多的共病以及与老化过程所带来的躯体改变,必须要严格注意这些患者的药代动力学问题、药物相互作用、副作用,并进行持续监测(见第 8 节)。

在其他副作用方面,锂盐还有神经系统以及肾脏疾病相关的不良反应^[646]。双丙戊酸盐与一些运动副作用^[645]和代谢副作用(体重增加和糖尿病)有关^[647]。卡马西平能诱导细胞色素 P₄₅₀ 酶并降低双丙戊酸和其他药物的浓度^[648]。目前老年双相障碍患者使用抗精神病药的现象十分常见,降低此类药物的剂量可能有助于减少患者在运动、镇静、代谢综合征和认知功能方面的风险^[649]。痴呆患者的死亡率与抗精神病药之间有一定的相关性^[650],但尚不清楚双相障碍患者是否有同样的关联。近期也有研究显示使用抗精神病药与急性肾损伤之间的关联性^[651]。尤其是在使用锂盐时,至少每 3~6 个月应进行血锂浓度和肾功能的监测。调整锂盐剂量或者非甾体类抗炎药(NSAIDs)、血管紧张素受体阻断剂(ARBs)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEIs)或噻嗪类利尿剂等药物的剂量后,应每 5~7 d 便监测肾功能^[652]。还需要特别考虑剂量的选择。双相障碍系统治疗增强计划(STEP-BD)研究的 Post hoc 分析显示,老年患者平均需要使用与年轻患者类似数量的药物种类来达到康复,但每种药物的使用剂量较低。在该样本中,单独使用锂盐康复的老年患者是年轻患者的 2 倍(分别为老年患者 42% 和年轻患者 21%)^[653]。一般情况下,建议从较低剂量开始(例如锂盐每晚 150 mg),逐步调整剂量至成人治疗范围的最低值,并根据耐受性和疗效进行滴定;应注意一些老年患者需要与普通成年人相似的血药浓度才能缓解症状。有关更详细的临床指导和治疗建议的讨论可查询 ISBD 特别工作组的报告^[654]。鉴于老年双相障碍维持治疗的国际指南非常有限,目前 ISBD 特别工作组正在对国际专家进行 1 项德尔菲调查,医师们可在调查结果回报后查看。

目前使用药物在老年人群中的疗效证据标准(表 1)、安全性和耐受性(第 8 节)等进行药物治疗的等级推荐。然而有关老年人治疗效果的相关文

献很少。临床经验提示成年人有效的治疗对老年人也同样有效。老年人治疗决策的一个重要考量是耐受性不同。第 3 节和第 4 节描述的急性期管理的一般原则也适用此人群。

急性躁狂 推荐锂盐(2 级)^[644]或双丙戊酸盐(2 级)^[644]单药治疗作为一线治疗推荐。喹硫平(2 级)^[655]可作为二线治疗。阿塞平(4 级)^[656-657]、阿立哌唑(4 级)^[658]、利培酮(4 级)^[659]或卡马西平(4 级)^[654]可作为三线治疗。对于难治性个案,还可考虑使用氯氮平(4 级)^[660]和 ECT(4 级)治疗^[654]。

双相抑郁 对双相抑郁急性期的老年患者尚无任何药物的 RCT 结果。其他 RCT 的 Post hoc 分析表明喹硫平(2 级)^[661]和鲁拉西酮(2 级)^[662]单药治疗的疗效,因此这些药物被推荐为一线治疗选择。然而,出于对第 2 代抗精神病药副作用的顾虑,基于锂盐和拉莫三嗪在成年人中的疗效,临床医生希望老年患者优先使用锂盐或者拉莫三嗪,尽管这 2 种药物在老年患者中的循证证据等级有限(锂盐 4 级,拉莫三嗪 4 级)^[663-664]。双丙戊酸盐(4 级)、阿立哌唑(4 级)^[658]和卡马西平(4 级)^[665]是三线治疗选择。ECT(4 级)^[654]是难治性、有自杀倾向、拒食拒水患者的重要治疗选择。

在双相障碍患者中使用抗抑郁药仍存在争议^[260,426],同时没有针对此议题的老年双相障碍患者的研究;老年患者经常使用抗抑郁药(>40%)^[666]。转相风险较低的抗抑郁药(如 SSRI 类和安非他酮)与心境稳定剂联合使用,在对循证等级高的药物无法耐受或无应答的患者中或许可能获益,服药后必须考量与其他非精神科药物间的药物相互作用。

维持期治疗 药物的选择应基于急性期治疗的疗效,来自老年人群疗效数据的治疗推荐有:锂盐(2 级)^[667-668]、拉莫三嗪(2 级)^[668]和双丙戊酸盐(3 级)^[667]。

(四)双相障碍的共病管理

1. 共病其他精神疾病:流行病学 大多数诊断为双相障碍的患者至少共病 1 种精神疾病。最常见的共病是物质相关障碍、焦虑障碍、人格障碍和冲动控制障碍(如 ADHD、ODD 和品行障碍)^[45]。共病可导致疾病难治、自杀风险增加、治疗时间延长,从而影响双相障碍患者的病程^[34,50,669-670]。在治疗共病时,需要仔细考虑以确定先处理哪种疾病。有些共病可以用与治疗双相障碍相同的药物(例如使用喹硫平治疗共病焦虑和双相障碍的患者)进行治

疗,而其他共病(如 ADHD)可能需要不同的治疗。重要的是,一些共病的治疗可能会导致双相症状不稳定;例如用于治疗焦虑的抗抑郁药可能会诱发转相。

安全有效地治疗共病常常需要实施逐层递进的方法,这取决于每位患者的个人需求和偏好。一般来说,应首先治疗高发病率和高死亡率的疾病或症状,如急性躁狂、重性精神病或自杀观念。根据严重程度以及对情绪不稳的影响程度,可能会同时或滞后处理物质相关障碍。一旦情绪稳定,如 ADHD 或代谢性疾病等应根据影响程度和患者的偏好进行治疗。

有关双相障碍患者共病的最佳管理办法的相关研究较少。仅有少量使用了循证方法并以稳定情绪为首要目标处理共病的研究,但大部分来自既往研究的二次分析。因此,共病治疗领域的局限限制我们做出明确的推荐。然而,由于共病常见并造成严重负担,临床实践中的管理极具挑战。因此 CANMAT 决定对常见的共病进行简要概述,并为共病人群的药物治疗提供证据支持。建议读者参考以下内容中的引用文献,以了解心理治疗在共病管理中的作用^[671-673]。

物质相关障碍 近期 2 篇综述提示双相障碍患者共病物质相关障碍的概率在普通人群中约为 33%^[674],在诊疗机构中约为 45%^[675]。物质相关障碍可使双相障碍治愈率下降^[407]、住院率增加^[676-677]并增加自杀风险^[429]甚至是自杀成功^[678]等,对疾病病程造成负面影响。物质相关障碍应尽早治疗,其可能会影响双相障碍的治疗。然而,共病物质相关障碍不应阻碍双相障碍的治疗,因为双相障碍患者症状缓解后可能会更依从物质相关障碍的治疗。在临床实践中物质相关障碍和双相障碍之间的相互影响难以理清,因此建议同时治疗这两种疾病。共病物质相关障碍可能造成的影响及其一般治疗原则可以在 CANMAT 特别工作组的期刊^[679]、本领域的相关综述^[673,681]和 1 篇 2012 年发表的 Meta 分析^[680]中查阅。我们基于 CANMAT 特别工作组的期刊,提供一个关于药物治疗的简要更新。需要指出的是,这里使用的证据等级评判标准比特别工作组所使用的更为严格。

共病物质相关障碍治疗的循证等级较低。这是由于:(1)数据的缺乏;(2)研究设计的复杂性(鉴于许多患者会滥用多种物质);(3)并且最重要的是这些研究所使用的治疗结局指标不一致,这阻碍了

结果间的直接比较。尽管如此,仍有一些循证支持的建议可供临床医生使用。治疗的一般原则为:尽量避免使用可能导致双相障碍病情不稳的药物,并选择对 2 种疾病都有效的药物。

酒精相关障碍 在酒精相关障碍共病双相障碍的治疗中,只有双丙戊酸盐和锂盐的联合疗法符合 2 级证据标准^[682-683]。在 1 项小型 RCT 中,将依从性作为协变量进行分析后发现联合用药组与单用锂盐组相比,普通饮酒日和大量饮酒日的饮酒量均显著减少。拉莫三嗪^[684]和双丙戊酸盐的单药治疗或附加治疗都只有 3 级证据^[685-687]。虽然锂盐可能有一定的疗效(3 级)^[617],但由于重度饮酒者常伴有电解质紊乱,应谨慎使用。在使用抗惊厥药之前,必须检查肝功能和脂肪酶水平。用于原发性酒精相关障碍的治疗可能也对双相障碍有效,如双硫仑(3 级)^[688-691]、纳曲酮(3 级)^[692-695]和加巴喷丁(4 级)^[696-697]。此外,在缺乏共病研究的情况下,酒精依赖药物治疗指南也可以为临床医生提供指导^[698]。

由于喹硫平缺乏疗效,因此不推荐用于治疗酒精相关障碍共病双相障碍。对于 BD- I^[699]或 BD- I /BD- II 共病酒精依赖^[700]的患者,在降低每日饮酒次数或改善其他酒瘾相关指标方面,喹硫平附加治疗疗效并未优于安慰剂(1 级)。另一项 RCT 研究中比较了喹硫平单药治疗或附加心境稳定剂与安慰剂单药治疗或附加心境稳定剂对双相抑郁共病焦虑和物质相关障碍的患者的疗效差异,结果显示抑郁或焦虑症状并未明显改善,但酒精或物质相关障碍相关的结果并未单独报道。目前尚无阿坎酸的具体推荐。在 1 项小样本量的 RCT 中,阿坎酸附加治疗不能改善 BD- I /BD- II 共病酒精依赖患者饮酒相关的指标(3 级阴性)^[702],但 Post hoc 分析显示,试验结束后临床总体印象量表评分中物质滥用严重性的分数略有下降。未来仍需要更多的研究。

大麻相关障碍 约 20% 双相障碍患者一生中会在某个时点出现大麻相关障碍^[675]。大麻相关障碍与年龄偏小、伴有躁狂/混合发作、精神病性症状、共病尼古丁依赖、酒精相关障碍以及其他的物质相关障碍有关^[703]。大麻的使用也会增加症状的持续时间和形成快速循环^[704]。目前对这种常见物质相关障碍的治疗研究有限。锂盐和(或)双丙戊酸盐具有 3 级证据^[617,682,685-687]。1 项包括小样本共病双相障碍、广泛性焦虑障碍(GAD)和大麻滥用患

者的研究显示,喹硫平不能改善情绪或焦虑的症状^[701](3级阴性)。喹硫平作用于大麻相关障碍的具体疗效并未见报道。

兴奋剂:可卡因、安非他明和甲基苯丙胺相关障碍 尽管近期研究显示胞磷胆碱的疗效随时间逐渐下降,但在2项RCT中,胞磷胆碱附加治疗对双相障碍共病可卡因相关障碍的患者有一定的疗效^[705-706](2级)。

一些小样本研究证明,锂盐或双丙戊酸盐的单药或联合使用对可卡因相关障碍均有疗效^[682,685-687,707-708](4级)。喹硫平单药治疗或与目前正在使用的药物联合治疗均可以改善可卡因、安非他明和甲基苯丙胺相关障碍^[709-711](3级)。利培酮单药或附加治疗具有治疗可卡因和甲基苯丙胺相关障碍的3级证据^[711-712]。1项非对照研究显示安非他酮对可卡因相关障碍有一定疗效(4级)^[713]。胞磷胆碱可以改善双相抑郁共病甲基苯丙胺相关障碍患者的抑郁症状^[714]。1项为期10周的RCT研究对比了拉莫三嗪与安慰剂附加治疗的疗效,尽管主要结局指标(尿检阳性)为阴性;但次要结局指标结果为阳性,即每周购买可卡因上的金额减少(2级)^[715]。

阿片类药物相关障碍 尽管美沙酮治疗双相障碍共病阿片类药物相关障碍的疗效最好(3级)^[716-717],但是因为缺乏该领域的研究以及人们日益关注药物过量的风险,所以临床医生应参照加拿大物质滥用研究计划(CRISM)中关于原发性阿片类药物相关障碍的国家治疗指南(预计在2018年发布),以获得治疗阿片类药物相关障碍的进一步建议。

其他 奥氮平辅助疗法可有效降低住院患者的躁狂症状并减低测评工具中对物质渴望的分数(2级)^[718]。阿立哌唑可减少多种物质滥用者对可卡因的使用(4级证据),以及降低对酒精的渴望,但并没有减少酒精的摄入^[719]。

焦虑障碍 双相障碍患者经常出现焦虑症状以及共病焦虑障碍(GAD、惊恐障碍、PTSD等)。临床研究表明,24%~56%的双相障碍患者符合1项或多项焦虑障碍的诊断标准,其中女性的患病率最高^[720]。共病焦虑症状和焦虑障碍可能与更多的发作次数和抑郁症状有关,包括自杀、睡眠障碍以及社会心理功能和生活质量严重受损^[721]。共病焦虑障碍也与更高比例的使用抗抑郁药有关^[722],应谨慎使用,避免造成患者情绪波动(第4节)。

CANMAT特别工作组的报道详细描述了一些关键的研究和推荐的治疗方法(见下文)^[720]。然而,仍然只有少数研究专注于治疗双相障碍共病焦虑症状或共病焦虑障碍患者的有效性和安全性问题。虽然治疗方法有多种选择,但数据的缺乏阻碍了指南的编写或治疗策略的制定。2012版CANMAT指南对共病焦虑的治疗提出了“逐步递进”的方法。一般来说,在使用任何药物治疗焦虑之前,应优先稳定情绪(图9)。尽管有临床经验,还是应谨慎使用抗抑郁药,特别是5-羟色胺能抗抑郁药,避免引起情绪波动。苯二氮䓬类药可以快速缓解焦虑,但鉴于可能存在自杀风险、滥用和依赖性,临床医生应尽可能在最短疗程中使用最低剂量。CBT依然是治疗焦虑障碍的一线治疗方案。

广泛性焦虑障碍和惊恐障碍 与安慰剂和双丙戊酸盐相比,喹硫平可更有效地改善共病GAD和(或)惊恐障碍患者的焦虑症状(2级)^[724]。另外,多项RCT的二次分析表明,喹硫平单药治疗可显著减轻双相抑郁患者的GAD和惊恐症状^[290,313,725]。在双相障碍共病GAD和(或)惊恐障碍的患者中,利培酮与安慰剂相比疗效无差别^[726];另一项相似的研究显示,齐拉西酮与安慰剂相比疗效差异无统计学意义^[727]。对于使用锂盐目前情绪稳定的患者,拉莫三嗪或奥氮平的附加治疗具有类似的抗焦虑作用(等级3)^[728]。在二次Post hoc分析中,奥氮平合剂(3级)以及小剂量奥氮平单药治疗,均可有效改善双相抑郁患者的焦虑症状^[314]。开放性研究显示,加巴喷丁的附加治疗可减轻双相障碍患者的焦虑症状(4级)^[696,729]。鉴于其相对较轻的副作用和对其他原发性焦虑障碍的疗效,加巴喷丁是一种合适的治疗策略。

强迫症 DSM-5中强迫症被重新分类,不再被认为是焦虑谱系疾病,但焦虑依然是其主要特征。10%~20%双相障碍患者共病强迫症^[730-733],而普通人群的发病率为2%~3%^[734]。然而,患病率的差别主要取决于临床诊疗机构和双相障碍亚型的不同^[731]。共病强迫症在儿童和青少年中比成年人更常见^[731],并且有研究报道强迫症共病双相障碍比其他焦虑障碍更常见^[735],但其他研究并未得出相同结论^[736]。

双相障碍共病强迫症被认为与双相障碍起病年龄早、既往多次发作、快速循环、季节性、物质滥用和整体功能下降等有关^[732,737-742]。Jeon等^[732]近期

焦虑障碍的主要治疗方法:是否应该用于双相障碍共病焦虑的治疗?

目前尚无关于 SSRIs、SNRIs、普瑞巴林或劳拉西泮在改善双相障碍共病广泛性焦虑障碍(GAD)患者焦虑症状方面的大型 RCT 结论。然而,一些 RCT 研究中评估了这些药物治疗原发性 GAD 的疗效,并发现这些药物皆可有效改善症状^[723]。那么,临床医生是否应该用这些药物治疗共病 GAD 的焦虑症状呢?与任何临床决策一样,CANMAT 建议评估风险获益比。普瑞巴林治疗焦虑有效、耐受性良好,且不会导致心境不稳。所以尽管其尚未在该人群中试验,但是普瑞巴林仍可作为治疗双相情感障碍共病焦虑的合适选择。劳拉西泮也不会导致情绪波动,但考虑到长期使用的潜在依赖性,只适合短期使用。抗抑郁药特别是 SNRIs,服用后转相的风险可能更高。因此,用于治疗焦虑症状的抗抑郁药主要推荐使用 SSRIs。此外,如果使用了 SSRIs,一定要确保同时服用 1 种或多种预防性抗躁狂药(例如锂盐、双丙戊酸盐或第 2 代抗精神病药)以充分稳定情绪。

劳拉西泮和氯硝西泮不会引起情绪波动,它们对急性焦虑可以快速起效,并且可以通过诱导睡眠改善躁狂的早期症状。尽管不当的用药可能导致滥用和依赖性,并且老年患者使用苯二氮䓬类药物必须谨慎,但苯二氮䓬类药物可能依然适用于治疗与双相障碍相关的焦虑。短期使用合理,对于不能耐受其他药物治疗焦虑的患者,苯二氮䓬类药物仍可以显著地缓解症状和改善功能。

图9 焦虑障碍的主要治疗方法在双相情感障碍共病焦虑中的作用

对诊断为双相障碍共病强迫症的患者进行了全面回顾,发现这些患者转相为躁狂或轻躁狂的几率是一般双相障碍患者的 2 倍,这可能是因为这些患者使用抗抑郁药的频率更高。其他作者也提出了类似的观点^[743]。

强迫症的症状可能先于或紧随情绪症状出现,并且强迫症的严重程度可能随着情绪变化而波动^[744]。强迫症和双相障碍共病的高发生率和多个相同的临床特征表明,这两种疾病可能享有共同的神经生物学基础。一些研究人员提出假设,高共病率可能反映强迫症是一个独特的双相表型而不是单独的疾病^[736,745]。

在治疗双相障碍时强迫症状可能得到缓解,单用心境稳定剂或联用第 2 代抗精神病药足以解决强迫症的共病症状,大多数患者可能不需要使用抗抑郁药^[730,736]。如需使用抗抑郁药,临床经验表明 SSRIs 是优选,但由于存在转相风险,临床医生需要在治疗开始前优化抗躁狂药。CANMAT 特别工作组 2012 年的报道和一些病例报道均显示锂盐^[743]、抗惊厥药^[743,746]、奥氮平^[747-748]、利培酮^[749-750]、喹硫平^[751]和阿立哌唑^[752]用于治疗共病强迫症的疗效(4 级证据)。

自 2012 年 CANMAT 的报告以来,新的治疗双相障碍共病强迫症的证据非常少。2 篇已发表的病例报道描述了阿立哌唑每月 1 次^[753]和口服药^[754]成功治疗难治性双相障碍和强迫症症状。另

一篇病例报道描述了 ECT 的疗效^[755],也有一项小样本研究显示托吡酯附加治疗的效果(3 级)^[756]。

人格障碍 1 项 Meta 分析显示,42% 双相障碍患者共病人格障碍,这既可能是混杂因素,也可能是治疗应答差的预测因素。共病人格障碍中最常见的是强迫性人格障碍(18%),其次是边缘性(16%)、回避性(12%)、偏执性(11%)和表演性(10%)^[757]。尽管这些共病的发生率高,但是评估疗效的研究却很少。CANMAT 特别工作组的建议描述了人格障碍管理的关键问题,包括人格与情绪障碍之间的关系,准确的诊断及其对治疗应答和病程的影响^[758]。

2012 年 CANMAT 特别工作组关于共病人格障碍的药物推荐得出的结论是双丙戊酸盐(3 级)^[466]和拉莫三嗪(4 级)^[759]可能会缓解共病边缘性人格障碍患者的症状。1 项研究共病各类人格障碍的小样本 RCT 显示,心理教育可能有疗效(3 级)^[760]。这项研究以及另一项小样本研究通过联合心理教育和技能训练治疗心境障碍共病人格障碍和自杀观念的患者,结果发现长期治疗具有疗效(3 级)^[761],但仍需要更大、更具体的研究。也有研究证明了 DBT 治疗双相障碍的疗效,而大量数据证明了 DBT 在治疗边缘型人格障碍的效果^[75,762-763]。

自 CANMAT 指南发表以来,很少有新的研究给予新的治疗意见。Alesiani 及其同事对 32 例有人格障碍和心境障碍(1/2 抑郁症和 1/2 双相障碍,

主要是 BD-II) 且既往合并有自杀行为、自伤史及情绪和行为失调的患者,进行了情绪预测能力和问题解决系统训练的疗效评估。尽管这项研究的样本量小、脱落率高,但初期结果表明,这种治疗方法可以有效改善症状,同时减少自杀行为和住院率^[761]。

ADHD ADHD 和双相障碍的共病率高于普通人群中这 2 种疾病各自的发病率。有 10%~20% 双相障碍患者符合成人 ADHD 的诊断标准,而多达 20% 的成人 ADHD 患者也符合双相障碍的诊断标准^[764]。双相障碍和 ADHD 的症状高度重叠,使得共病的诊断困难,需要仔细回顾生长发育史和整个病程。共病 ADHD 的患者通常为难治性,且伴有更多的发作、更明显的功能受损和更高的自杀风险^[765]。之前的 CANMAT 指南中详细讨论了 ADHD 共病双相障碍的治疗方法^[765]。建议在治疗 ADHD 症状前,首先采用心境稳定剂和(或)第 2 代抗精神病药治疗以稳定情绪。研究表明,心境稳定剂附加混合苯丙胺盐(3 级)^[611]、哌甲酯(3 级)^[612]、阿托莫西汀(4 级)^[615]、安非他酮(4 级)^[766]或二甲磺酸赖右苯丙胺(4 级)^[767]等的治疗可以有效改善 ADHD 症状。瑞典 1 项针对双相障碍共病 ADHD 患者的全国性注册研究中,哌甲酯单药治疗显著增加了躁狂的风险,但同时服用心境稳定剂的患者发生躁狂的风险显著降低^[289]。

2. 共病代谢性疾病:流行病学 双相障碍共病代谢性疾病发病率高^[768-774],且会缩短寿命,但是此共病往往未被诊断或治疗^[775-776]。英国 1 项大型横断面研究分析了 170 万初级保健患者的电子资料库,结果显示,与健康对照相比,尽管共病 1 种($OR=1.2$, $95\%CI$ 1.16~1.39)或多种疾病($OR=1.44$, $95\%CI$ 1.3~1.64)的概率都较高^[769],双相障碍患者共病的诊断率($OR=0.59$, $95\%CI$ 0.54~0.63)和治疗率均较低。

20%~65% 双相障碍患者共病代谢综合征^[777]。代谢综合征常表现为临床和生化检查的异常,包括腹型肥胖、高血压、空腹血糖受损、糖尿病和动脉粥样硬化性血脂异常等^[778]。代谢综合征不仅大大增加了心血管疾病、糖尿病和早亡的风险^[779],而且还会恶化双相障碍的临床结局^[780-781]。代谢障碍并不都伴随超重或肥胖,因此即使体重指数(BMI)增加是导致代谢综合征的重要因素,BMI 正常的患者也应接受定期监测(第 8 节)。

目前有假说认为双相障碍和代谢综合征存在

相同的常见危险因素,并在病理生理学上有重叠^[782-784]。治疗双相障碍的药物特别是第 2 代抗精神病药(第 8 节),可能同时导致代谢障碍和体重问题,但没有有效利用初级和预防性保健服务、社会经济地位低、习惯性少动、胰岛素功能障碍、外周炎症和神经炎症、氧化应激、童年期负性事件等也都是重要的危险因素^[785]。

管理原则 正如本指南之前提出的,老年人通常会有 3 种或更多种共病,与非精神病人相比,该人群寿命会缩短 10~15 岁^[642]。其中,最常见的共病是代谢综合征、高血压、糖尿病、心血管疾病、关节炎和内分泌疾病^[631,641]。这提示治疗所有双相障碍患者时均需要警惕共病问题,并定期评估代谢指标。

与其他疾病治疗团队的合作是良好临床照护的必要条件。共病的综合管理应基于团队且多学科联合的方法,包括初级保健医师、专科医师、护理人员、心理治疗师和社工,而患者自身也应发挥积极的作用。治疗策略应集中在精神症状、医疗问题以及风险因素方面。

1 项改善双相障碍患者医疗护理的策略是“初级保健医疗之家”,患有严重精神疾病且共病至少 1 种其他慢性病的患者在这里可以获得完整照护。尽管大多数研究并未将双相障碍与其他重性精神疾病分开分析,但在北卡罗来纳州医疗之家计划的研究中,通过匹配样本的结果显示,与对照组相比初级保健医疗之家的双相障碍患者($n=13\ 406$)可以获得更好的初级保健和专业心理健康照护,紧急医疗服务的使用率也降至极低。然而,3 个诊断组(抑郁症、精神分裂症和双相障碍)在使用如血脂筛查和癌症筛查等预防性服务时,仅在抑郁组中显示有所改善^[786]。同时,1 项加拿大的横断面研究对以患者为中心的医疗之家进行自然研究,发现登记表如果是可选择的,患有双相障碍和重性精神病的个体往往会被排除在外(相对风险 $RR=0.92$, $95\%CI$ 0.90~0.93)^[787],这提示我们应该付出更多努力以保证此类患者能够接受同样的服务。

治疗推荐 针对代谢障碍的治疗策略应包括非药物的生活方式干预。如果具有高代谢综合征风险的精神科药物疗效不明显,且代谢或体重问题持续存在,则强烈建议更换为对代谢影响小的药物。当有体重相关代谢性疾病且 $BMI \geq 27\text{ kg/m}^2$ 或者没有代谢性疾病且 $BMI \geq 30\text{ kg/m}^2$ 时,在上述治疗

方法失败后需考虑减重手术。读者可参考 CANMAT 特别工作组的报道^[785],该报道中进一步详细讨论了双相障碍患者代谢性疾病治疗的基本原则。

尽管目前尚无治疗双相障碍共病血脂异常或高血压的具体证据,但值得注意的是,许多治疗这些共病的药物(如他汀类药物、阿司匹林和血管紧张素拮抗剂^[788-793])均有流行病学甚至临床研究的证据,证明可以改善情绪。这提示临床医生应积极治疗这些共病,并尽可能选择可以改善情绪症状的药物。这与非传染性疾病有着共同风险路径的概念一致。

3. 共病其他躯体疾病:2 项基于中国台湾地区人群的样本量为 100 万人的回顾性队列研究将锂盐组与对照组进行比较,结果表明双相障碍患者服用锂盐会降低卒中和癌症的发病风险。在第 1 项研究中,即使对第 1 代和第 2 代抗精神病药相关的风险进行了校正,依然发现服用锂盐的患者在 11 年后的卒中风险比为 0.39(95%CI 0.22~0.68)。降低的风险也与更高剂量、更长的治疗时间和更高的锂盐使用率有关^[794]。第 2 项研究中则对 4 729 例诊断为双相障碍的患者进行分析发现,与服用抗惊厥药物相比,服用锂盐可以减少癌症发生的风险(锂盐伴或不伴抗惊厥药物 $HR=0.735$, 95%CI 0.55~0.97)。该研究还显示出疗效剂量关系^[795]。然而,随后的 1 项针对泌尿生殖系统恶性肿瘤的大型双相障碍队列研究($n=9\ 651$)显示,锂盐并不能降低相关的风险^[796]。

最近 1 项 Meta 分析表明,双相障碍患者发生痴呆的风险会增加^[797]。有证据表明饮用水中的锂盐可降低一般人群发生痴呆的风险^[638],而双相障碍患者服用锂盐亦如此^[798]。

八、安全性和药物监测

(一)医疗评估和实验室检查

在双相障碍患者启动药物治疗之前应记录完整的病史资料,包括 BMI 和实验室检查结果(表 23),若患者处于急性期无法配合,则应在患者能配合后立即开展。关于更多细节读者可参考双相障碍患者安全监测的综合指南^[652]。对于育龄期女性应排除妊娠,并且在开始药物治疗之前告知患者拉莫三嗪和卡马西平可能影响口服避孕药的效果。

对于使用锂盐进行维持治疗的患者,应在 6 个月时评估甲状腺功能、肾功能以及血钙^[799],此后至

表 23 双相障碍患者基本实验室检查项目

全血细胞数
空腹血糖
空腹血脂(TC、vLDL、LDL、HDL、TG)
血小板
电解质和钙
肝酶
血清胆红素
凝血酶原时间和部分凝血活酶时间
尿液分析
物质使用相关的尿液毒理学检查
血清肌酸酐
肾小球滤过率估值
24 h 肌酐清除率(如有肾病史)
促甲状腺激素(TSH)
心电图(>40 岁或有指征)
妊娠试验(如有需要)
催乳素

注: HDL 为高密度脂蛋白; LDL 为低密度脂蛋白; TC 为总胆固醇; TG 为甘油三酯; vLDL 为极低密度脂蛋白(改编自 2006 年 Yatham 等^[2])

少每年 1 次或根据指征进行评估。对于使用双丙戊酸盐维持治疗的患者,第 1 年每 3~6 个月评估月经情况(评估多囊卵巢综合征)、血液学检查和肝功能,此后每年 1 次或根据临床指征进行评估。刚开始服用拉莫三嗪或卡马西平的患者,应常规告知关于皮疹,以及 Stevens-Johnson 综合征(SJS)和中毒性表皮坏死剥脱症(TEN)的潜在风险。每位患者都该警惕:一旦观察到任何类型的皮疹或黏膜溃疡,应与主治医师联系,以利于紧急评估及确定皮疹或溃疡的性质并实施最合适的治疗方案(可能包括停药),并制定关于严重皮疹治疗策略同时预防双相障碍的病情波动。此外,在开始使用卡马西平之前,具有遗传高危血统人群的患者(如汉族和其他亚洲患者)应进行基因分型以确保他们不具有人类白细胞抗原(HLA)-B*1502 等位基因,携带该等位基因的患者服用卡马西平后出现 SJS/TEN 的风险很高^[800]。此外,鉴于该化合物存在低钠血症的风险,服用卡马西平的患者应至少每年监测 1 次血钠水平,或根据指征进行监测。服用第 2 代抗精神病药的患者应在前 3 个月每月监测 1 次体重,此后每 3 个月监测 1 次,在第 3 个月和第 6 个月评估血压、空腹血糖和血脂情况,此后每年评估 1 次。10 岁以下的儿童、老年人、躯体情况差和联合治疗的患者应予以更密切的监测。若再次出现临床症状、

血液学、肝脏、心血管和神经系统的异常也表明患者需要进一步检查。接受治疗的患者应定期监测副作用,包括体重变化和其他不良反应,如锥体外系症状(EPS)。

(二)监测血药浓度

服用锂盐、双丙戊酸盐或卡马西平的患者需要定期监测血药浓度,这对依从性差的患者尤其重要。血药浓度应在浓度低点重复测量,即最后 1 次给药约 12 h 后。目前推荐服用锂盐和双丙戊酸盐的患者在急性期连续测量 2 次血药浓度,之后需每 3~6 个月复查 1 次或依据指征更频繁的复查。而卡马西平的血药浓度与疗效没有关系,血药浓度的监测主要是为了确保血药浓度不在毒性范围内,以及测查患者对治疗的依从性。因此,监测血清卡马西平浓度可以按照 6~12 个月的间隔进行,或者按照指征进行监测。

急性期治疗时锂盐的有效血药浓度为 0.8~1.2 mEq/L(老年人为 0.4~0.8 mEq/L),而在维持期治疗时 0.6~1.0 mEq/L 的血清锂浓度可能已经足够^[801-802]。应在最后 1 次剂量调整约 5 d 后测量血锂浓度。临床医生可以查阅“血锂计”示意图,以获得更多的指导^[803]。通过检测药物浓度以避免处于中毒浓度十分重要,因为长期服用中毒剂量的药物可能会增加肾损伤的风险^[804]。双丙戊酸盐急性期治疗的有效血药浓度为 350~700 mmol/L (50~100 $\mu\text{g/ml}$),应在最近 1 次剂量调整 3~5 d 后进行测量。有些证据表明血双丙戊酸浓度与急性躁狂的疗效存在线性关系,血药浓度越高,疗效越好^[805]。由于迄今为止尚无研究系统地评估双丙戊酸盐血药浓度与维持治疗疗效之间的关系,目前尚不清楚双丙戊酸在维持期治疗时达最佳疗效血药浓度范围。因此,建议临床医生在维持期治疗期间将血双丙戊酸浓度保持在公认的实验室范围值,并仔细监测患者再现的情绪症状和耐受性,根据需要调整双丙戊酸盐的剂量,以达最佳疗效和耐受性。

同时,使用卡马西平或其他肝酶诱导剂时,应监测所有药物的血药浓度,特别是在治疗应答差或无应答时,以确定是否是由于血药浓度降低而导致疗效不佳。

(三)药物治疗的安全性和耐受性

在选择疾病各时期的推荐药物时,除疗效外还应考虑药物的安全性和耐受性。表 24 中描述了最值得关注的问题,总结了药物对治疗选择的潜在影

响,以及第 2~4 节中的治疗分级排序表。由于药物副作用是依从性差的重要原因,临床医生应该与正在服用或考虑使用药物治疗的患者讨论这些潜在的问题,从而更好地制定决策。

1. 体重增加:如第 6 部分所述,双相障碍患者容易出现超重或肥胖等代谢性疾病^[806],而用于治疗双相障碍的药物(抗精神病药、心境稳定剂)可能会使该情况更加恶化。临床医生应仔细考虑可能引起体重增加的药物种类,因为药物所致的依从性差最常见(占 60%)^[807]。最常见的与体重增加有关的药物是奥氮平、氯氮平、利培酮、喹硫平、加巴喷平、双丙戊酸盐和锂盐。而卡马西平、拉莫三嗪和齐拉西酮的影响较小或仅引起轻微的体重增加^[808]。近期综述表明,阿塞那平和阿立哌唑(长期使用)^[809]也可能导致体重增加,而鲁拉西酮对体重的影响最小^[810]。综上,所有患者均应定期监测体重变化。

2. 消化道症状:锂盐和双丙戊酸盐通常与恶心、呕吐和腹泻有关,35%~45% 的患者会出现这些副作用^[378,811]。在开始锂盐治疗或者快速加量时,这些副作用尤其明显^[812]。通过缓慢调整剂量、睡前服药、与食物同服以及使用缓释制剂可以减少恶心和其他副作用^[813]。

3. 肾毒性:锂的肾毒性可能已经众所周知,包括肾性尿崩症(NDI),慢性肾小管间质性肾病和急性肾小管坏死,据报道 20%~40% 的患者会出现 NDI^[814-816]。超过 70% 的患者在长期使用锂盐治疗后会多尿,从而影响工作和日常生活。这种副作用很容易被患者忽视,除非直接询问患者^[817]。长期用药(即 10~20 年)与肾小球滤过率降低和慢性肾脏病的发生相关^[818]。长期用药可能是发展为慢性肾病的重要危险因素,除此之外,增加易感性的因素还包括较高的血锂浓度、1 日多次用药(与每日 1 次相比)、同时服药(如 NSAIDs、ARBs、ACEIs 和利尿剂)、伴躯体疾病(如高血压、糖尿病和冠心病)和年龄较大^[819-820]。锂中毒也会增加肾功能不全的风险^[821]。老年人(>66 岁)服用锂盐会使患慢性肾病的风险高 2 倍^[822]。尽管进展性肾功能衰竭的风险不高,但仍应至少每 3~6 个月测量 1 次血浆肌酐浓度和估计肾小球滤过率(eGFR)^[652]。37% 的 70 岁以上患者 eGFR<60 ml/min/1.73 m²^[823],因此很难定义一个精确的 eGFR 作为停药指征。英国国家卫生与临床优化研究所的慢性肾病指南指出,当 eGFR 快速下降时(在 1 年中>5 ml/min/1.73 m²,或者

表 24 安全性/耐受性问题以及双相障碍治疗药物导致的转相风险

药物	安全性问题		耐受性问题		治疗后急性转相风险	
	急性治疗期	维持治疗期	急性治疗期	维持治疗期	躁狂/轻躁狂	抑郁
锂盐	+	++	+	++	-	-
抗惊厥药						
卡马西平	++	++ ^a	+	++	-	-
双丙戊酸钠	-	++ ^a	+	+	-	-
加巴喷丁	-	-	+	+	-	-
奥卡西平	+	+	+	+	-	-
拉莫三嗪	++	-	-	-	-	-
第 2 代抗精神病药						
阿立哌唑	-	-	+	+	-	-
阿塞那平	-	-	+	+	-	-
卡利拉嗪	-	-	+	-	-	-
氯氮平	++	+++	++	+++	-	-
鲁拉西酮	-	-	+	+	-	-
奥氮平	+	+++	++	++	-	-
帕潘立帕利哌酮	-	+	+	++	-	-
喹硫平	+	++	++	++	-	-
利培酮	-	+	+	++	-	-
齐拉西酮	++	++	++	+	-	-
第 1 代抗精神病药						
氟哌啶醇	+	+++	++	++	-	++
洛沙克塞平	+	+	+	+	-	nk
抗抑郁药(附加治疗 ^b)						
阿戈美拉汀	+	-	-	-	+	-
安非他酮	+	-	+	-	+	-
氯胺酮(IV)	++	nk	++	nk	nk	nk
单胺氧化酶抑制剂	++	++	+	++	++	-
SNRIs	-	+	+	-	++	-
SSRIs	-	-	+	+	+	-
三环类抗抑郁药	++	++	++	++	+++	-
兴奋剂						
安非他明	-	++	+	-	+++	-
莫达非尼	-	-	-	-	++	nk
多巴胺激动剂						
普拉克索	-	+	-	-	++	nk

注: IV 为静脉注射, SNRIs 为 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂, SSRIs 为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂; - 为对治疗选择的影响有限, + 为对治疗选择的影响较小, ++ 为对治疗选择有中度影响, +++ 为对治疗选择有明显影响; nk 为未知; ^a 对于育龄期女性应谨慎使用双丙戊酸和卡马西平(第 7 节); ^b 抗抑郁药单药治疗不推荐用于 BD-I; 关于 BD-II 的更多信息, 请参阅第 6 节

5 年内 >10 ml/min/1.73 m²)、eGFR 连续 2 次下降到 45 ml/min/1.73 m² 以下, 或医生觉得有必要时都应推荐患者咨询肾内科专家^[646, 824]。

由于锂盐治疗窗口狭窄, 急性锂中毒十分复杂, 尽管这种并发症可逆, 但可能导致肾小球滤过率降低^[825-826]。改变肾功能和导致循环血量减少的药物皆会使该风险增加^[827]。

4. 血液学影响: 使用卡马西平可能是白细胞减

少的危险因素^[828-830], 但结论尚不肯定^[831]。这种副作用通常在剂量减少或停药后可以逆转。还应注意由于个体差异造成的药物高敏感性而导致突然出现骨髓抑制^[831-832], 尤其对老年患者。

氯氮平最容易导致药源性白细胞计数改变, 约 0.18% 的患者部分或完全由氯氮平所致^[828]。所有开始使用氯氮平的患者均应完成基线血液学检查并将其纳入需定期监测血液指标的监测计划中; 首

先每周检测 1 次,在此后的治疗过程中每 2~4 周检测 1 次^[833]。

5. 心血管影响:锂盐可导致 QT 延长或 T 波异常的风险^[834],并且随着年龄的增长,影响更加明显,约 60% 服用锂盐的老年患者在维持治疗期存在心电图异常^[835]。一些抗精神病药也与心律失常、QTc 延长、其他心血管不良反应有关,包括利培酮、奥氮平、齐拉西酮和阿塞那平。氯氮平可能会增加一些罕见但严重不良事件的风险,如扩张型心肌病、心肌炎和心包炎。其他抗精神病药中,虽然阿立哌唑可能会增加低血压的风险,但从心内科的角度来看鲁拉西酮和阿立哌唑相对安全^[810]。

6. 内分泌效应:锂盐的维持治疗和甲状腺功能减退之间有很强的关联,而甲状腺功能减退也与复发、快速循环和更严重抑郁的风险有关^[836-837]。因此,所有锂盐治疗的患者都推荐常规筛查甲状腺功能。由于锂盐也会引起甲状旁腺功能亢进,因此建议常规监测血钙浓度,一旦发现升高,应进一步评估患者是否患有甲状旁腺功能亢进^[838]。对于治疗应答好的患者,甲状腺功能减退通常不作为锂盐停药指征,而是建议补充甲状腺激素。

新发的月经过少或高雄激素血症常见于服用双丙戊酸的患者^[839]。虽然有研究显示服用双丙戊酸盐会增加多囊卵巢综合征(PCOS)的发病率,但近期的 1 项 Meta 分析并不支持这一结果^[840]。对于服用双丙戊酸盐引起的 PCOS,1 项小样本的研究表明,停药会缓解 PCOS 某些方面的症状^[841]。

一些抗精神病药还可导致高催乳素血症,继而引发短期和长期的不良反应。利培酮、氨磺必利和帕利哌酮较其他药物更容易导致高催乳素血症^[842]。高催乳素血症可导致停经、性功能障碍、溢乳以及其他障碍。长期服用可能导致男性乳房发育和骨质疏松^[843]。当出现这些不良反应时,建议减少剂量或换用其他药物^[844]。

7. 认知功能:认知功能受损可能与疾病本身有关,症状较重或慢性的患者损害更重^[845]。1 项小型研究表明,服药后心境稳定的患者与未接受治疗的患者在认知方面的表现差异无统计学意义^[846],而其他的自然研究指出了几种药物可能存在负性影响,其中抗精神病药最明显^[845]。锂盐会导致处理速度和记忆的受损,患者可能会为此感到痛苦^[847]。

虽然近期的随机对照研究显示锂盐在这方面优于喹硫平^[329],而实际上锂盐对神经认知的影响非常复杂,尚需进一步研究以充分阐明^[848]。除拉莫三嗪外的抗惊厥药也与主观认知功能受损有关^[847]。鉴于认知对患者功能和生活质量的重要性,此领域尚需进一步研究。

8. 镇静:镇静是很多人关心的问题,半数以上的患者因为这个原因而依从性差^[807]。双丙戊酸盐和第 2 代抗精神病药最有可能出现这种问题,服用第 2 代抗精神病药的患者中有 30%~50% 出现过度镇静,而安慰剂组只有 8%~13%^[164,214,849-851],双丙戊酸盐组则有 21%~29%^[852-853]。但并不是所有抗精神病药都有此不良反应,与齐拉西酮、利培酮和阿立哌唑相比,喹硫平、氯氮平和奥氮平的镇静作用更明显^[810]。拉莫三嗪和锂盐与双丙戊酸盐相比更不容易出现镇静^[854-855]。

9. 神经系统的副作用(包括 EPS):对于许多患者而言,震颤是困扰他们的一个重要原因,高达 10% 接受锂盐或双丙戊酸盐治疗的患者会出现该副作用^[668,856-857]。服用双丙戊酸盐的患者出现新发神经系统症状应高度怀疑高血氨脑病,尽管这种疾病比较罕见但有致命性,因此早期监测和停用双丙戊酸盐对于预防此病和降低死亡率至关重要^[858],使用缓释制剂和药物减量或能缓解症状^[802,859-860]。虽然第 1 代抗精神病药如氟哌啶醇常导致 EPS(包括帕金森综合征、静坐不能、急性肌张力障碍和迟发性运动障碍)^[861],但第 2 代抗精神病药中无此类风险或者很低^[862-863]。第 2 代抗精神病药中利培酮、阿立哌唑、卡利拉嗪、齐拉西酮和鲁拉西酮更容易导致 EPS,尤其剂量较高时^[810]。老年患者服用第 2 代抗精神病药可能出现舌咽功能障碍和吞咽困难,尤其高剂量时^[864-865]。

虽然恶性综合征(NMS)很罕见,但却是抗精神病药导致的可能危及生命的副作用^[866]。早期认为第 2 代抗精神病药可基本忽视此风险,但目前看来仍有部分第 2 代抗精神病药可能导致 NMS^[866]。尽管 NMS 的出现通常不可预测,但以下情况风险最高,如治疗的初始阶段、调整剂量期间、静脉或肌肉给药、大剂量或联合用药,患者被约束或脱水、高温环境、老年患者以及共病躯体或精神疾病等情况下须高度警惕。既往有 NMS 和(或)个人或家族有紧张症病史者也有较高风险^[867]。另外,有病例报道提示抗精神病药可能通

过影响体温调节中枢继而增加热相关疾病和低体温的风险^[868-869]。因此,应告知患者在极端温度下注意和监测这些风险。

10. 皮肤病学的副作用:接受拉莫三嗪治疗的患者中约 10% 会出现轻微皮疹,而 0.3%~1% 会出现如中毒性表皮坏死剥脱症和 SJS 等严重皮疹^[870]。若采用以起始剂量 25 mg 逐渐加量,每周增加 25 mg 的治疗策略,严重皮疹的发生风险可降至 0.02%(或 1/5 000)^[871]。有的个案中甚至采用了更缓慢的加量方法(即按 12.5 mg 逐渐加量)。卡马西平也可增加皮疹和 SJS 的风险,虽然基线风险极低,但是在治疗开始的前 8 周风险仍较高^[872]。同样,双丙戊酸盐也有这些副作用,但风险极低。尽管如此,还应告知患者用药的风险,一旦出现皮疹应立即报告,如果怀疑有严重皮疹应立即停药。

锂盐还可能导致各种类型的皮肤病,包括痤疮、牛皮癣、湿疹、脱发、化脓性汗腺炎、指甲营养不良和黏膜损伤,总体发生率在 3%~45%(取决于所采用的诊断标准)。大多数情况无需停药处理^[873]。

11. 代谢综合征、高血糖、2 型糖尿病和血脂异常:如第 6 部分所述,双相障碍患者容易共患代谢性疾病,而用于治疗双相障碍的药物(抗精神病药、心境稳定剂)可能会使该情况更加恶化。氯氮平和奥氮平的风险最高,其次是喹硫平(尤其高剂量时)和利培酮,而阿立哌唑、齐拉西酮、阿塞那平和鲁拉西酮的影响较小^[810]。锂盐和双丙戊酸盐也可引起体重增加^[791]。如本节前面所述,应监测所有使用第 2 代抗精神病药患者血糖和血脂的变化,一旦出现异常,应尽可能停用第 2 代抗精神病药,必要时予以治疗。

12. 骨折风险和骨质疏松:某些抗惊厥药、抗抑郁药和抗精神病药可能会降低骨密度并增加高危人群的骨折风险^[874-875]。心境障碍的出现以及可能导致心境障碍的危险因素如体育活动少、吸烟和饮食质量差,都可能会增加骨折风险^[876]。因此,对此类人群应进行相关方面的筛查。

九、结束语

双相障碍的诊断和治疗是复杂的,通过了解最新的研究并吸取以往临床工作中得到教训,才能更有效地进行循证支持的医疗服务。CANMAT 指南委员会希望本指南能帮助专业人士和初级保健医师更清晰易懂的理解双相障碍的诊断与管理,从而更

好地为患者提供循证医疗服务。与以前版本的指南一样,CANMAT 将会定期更新以掌握本领域的新趋势、评估新证据。我们鼓励读者查阅本指南,以了解此领域的最新动态。

利益冲突 Dr. Martin Alda 已获得 Canadian Institutes of Health Research, Genome Quebec, Nova Scotia Health Authority, Nova Scotia Health Research Foundation 和 Stanley Medical Research Institute 基金会的资助。Dr. Serge Beaulieu 已获得来自 Canadian Institutes of Health Research, Pfizer Research Award, NARSAD 的同行评审的研究基金以及 suppo Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Lundbeck, Otsuka, Sunovionrt 公司对 KT 和研究合同的支持;曾担任 Allergan, Astra Zeneca, BMS, Forest Laboratories, Janssen-Ortho, Lundbeck, Merck, Otsuka, Pfizer, Sunovion 的公司顾问或作为咨询委员会的成员;作为 Allergan, Astra Zeneca, BMS, Janssen-Ortho, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Purdue, Sunovion 公司的讲师。Dr. Michael Berk 已获得 NIH, Cooperative Research Centre, Simons Autism Foundation, Cancer Council of Victoria, Stanley Medical Research Foundation, MBF, NHMRC, Beyond Blue, Rotary Health, Geelong Medical Research Foundation, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, Meat and Livestock Board, Organon, Novartis, Mayne Pharma, Servier, Woolworths, Avant and the Harry Windsor Foundation 基金会的资助,作为 Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, Janssen Cilag, Lundbeck, Merck, Pfizer, Sanofi Synthelabo, Servier, Solvay and Wyeth 的讲者和 Allergan, Astra Zeneca, Bioadvantex, Bionomics, Collaborative Medicinal Development, Eli Lilly, Grunbiotics, Glaxo SmithKline, Janssen Cilag, LivaNova, Lundbeck, Merck, Mylan, Otsuka, Pfizer and Servier 公司的顾问,MB 由 NHMRC Senior Principal Research Fellowship 1059660 支持。Dr. David Bond 曾担任咨询委员会成员和(或)接受 Myriad Genetics 的资助。Dr. Joseph Calabrese 获得以下基金支持和(或)担任顾问,指导教授或 CME 讲者: Alkermes Inc., the Cleveland Foundation, Janssen Pharmaceuticals Inc., Lundbeck, the National Institute of Mental Health, Otsuka Pharmaceutical, Sumitomo Dainippon and Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.。Dr. Benicio Frey 曾担任 Lundbeck, Pfizer, Sunovion 公司咨询委员会成员并且获得来自 Pfizer 的支持。Dr. Benjamin Goldstein 已获得 Brain Canada, CIHR, Heart and Stroke Foundation, Ontario Ministry of Research, Innovation, and Science, NIMH 基金会的支持。Dr. Shigenobu Kanba 接受了 Dainippon-Sumitomo Pharma, Jansen Pharma, Asters Pharma, Nipponchemipha, Pfizer, Mochida Pharma, Esai, Tanabe - Mitsubishi Pharma, Meiji Seika Pharma, Yoshitomi Pharma, Shionogi Pharma, and Tanabe Mitsubishi 公司的研究基金以及 MSD, Asters Pharma, Mochida Pharma, Esai, Takeda Pharma, Dainippon-Sumitomo Pharma, Otsuka Pharma, Taisho-Toyama Pharma, Jansen Pharma, Meiji Seika Pharma, Yoshitomi Pharma, Takeda Pharma, Nipponchemipha, Daiichi-Sankyo, Pfizer, Mochida Pharma, Shionogi Pharma, and Tanabe-Mitsubishi Pharma 公司的酬金。Dr. Flavio Kapczinski 已接受 AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Servier, NARSAD 公司, and the Stanley Medical Research Institute 基金会的基金支持,以及 Astra Zeneca, Eli Lilly, Janssen and Servier 公司的演讲者委员会的

成员,并担任 Servier 的顾问。Dr. Sidney Kennedy 从以下来源获得研究经费或酬金: Abbott, Allergan, AstraZeneca, BMS, Brain Canada, Canadian Institutes for Health Research (CIHR), Janssen, Lundbeck, Lundbeck Institute, OMHF, Ontario Brain Institute, Ontario Research Fund (ORF), Otsuka, Pfizer, Servier, St. Jude Medical, Sunovion and Xian-Janssen 公司。Dr. Jan Kozicky 是 Indivior Canada Ltd 的员工。2 位译者均不存在与本文相关的经济

或非经济的利益冲突。

译者:胡晨、王刚(首都医科大学附属北京安定医院),Email: gangwangdoc@vip.163.com

参考文献见本刊官方网站(www.cjop.org.cn)

(收稿日期:2018-11-21)

(本文编辑:高蓓蕾 常静)

·读者·作者·编者·

本刊“学术动态”栏目征稿启事

目前我国学者写作的高质量、有影响的论文多在国外发表,而国内同行对此了解甚少,非常不利于学科内部的交流和我国整体科研水平的提高。鉴于此种情况,应该鼓励在国外已经发表过的有助于广大科技工作者学习的高水平论文,在国内以中文形式进行介绍,以便让国内更多读者共享我国的科研成果和相关学科的进展。为此,我刊现面向已有优秀论文在国外优秀期刊发表,希望与国内同行进行交流的作者征稿,作为“学术动态”发表。

具体征稿要求:为国内作者原创的,在国外知名期刊中已经发表过的优秀论文,请主要作者撰写,字数限制在 1 000 字以内,其主要内容是向国内读者介绍该研究的主要成果,以及在国外发表的学术背景、发表时间和期刊名等,投稿请登录本刊网上投稿平台:<http://www.cma.org.cn/ywzx/index.html>。请在文题后注明“学术动态栏目投稿”字样,同时附 1 份该文以不同语种发表时的全文电子版(PDF 格式),与中文的介绍文字一并上传。

中华精神科杂志编辑部

本刊“文献速览”栏目征稿启事

阅读大量的、高质量的最新相关文献,是写作论文中必不可少的步骤之一。各位研究者在阅读国外优秀期刊发表的高学术水平的文献的同时,可以将其中确实优秀,能对国内同行予以启发的文章,择其英文摘要翻译为中文介绍给大家,可使读者在短时间内获取更多更集中的精粹信息。鉴于此,我刊开设“文献速览”栏目,面向全体读者及作者征稿。

具体征稿要求:字数限制在 1 000 字以内,要求包括该文献的中文题目、原作者名(英文)以及文献出处、翻译过来的中文摘要和必要的介绍、翻译者的姓名和单位等。投稿请登录本刊网上投稿平台:<http://www.cma.org.cn/ywzx/index.html>。请在文题后注明“文献速览栏目投稿”字样,同时请附 1 份原文献的全文电子版(PDF 格式)一并上传。

中华精神科杂志编辑部

欢迎关注本刊官方网站

《中华精神科杂志》官方网站(<http://www.cjop.org.cn/>)于 2014 年 12 月正式上线,这为广大精神科医生及精神医学相关领域工作者提供了一个方便、快捷的专业信息获取渠道。

通过本刊官方网站,可浏览本刊新近及既往刊出的内容,并可免费查阅和检索全文;及时了解精神医学领域的学术动态信息;了解本刊有关论文写作及投稿的要求及注意事项;了解本刊的报道计划;还可通过本网站登录“中华医学会远程稿件管理系统”进行投稿。

中华精神科杂志编辑部