

双相障碍的诊断、治疗与 心境稳定剂的作用机制

原 著 寺尾岳 和田明彦
主 译 王育梅



北京大学医学出版社

双相障碍的诊断、治疗与 心境稳定剂的作用机制

原 著 寺尾岳 和田明彦

主 译 王育梅

主 审 王学义

译 校 王 冉 宋 美 史少霞 郭新宇

张洪涛 赵 栋

北京大学医学出版社

SHUANGXIANG ZHANG'AI DE ZHENDUAN ZHILIAO YU XINJING
WENDINGJI DE ZUOYONG JIZHI

图书在版编目 (CIP) 数据

双相障碍的诊断、治疗与心境稳定剂的作用机制/
(日)寺尾岳, (日)和田明彦原著;王育梅译. —北
京:北京大学医学出版社, 2015. 6
ISBN 978-7-5659-1071-5

I. ①双… II. ①寺… ②和… ③王… III. ①精神
障碍—防治 IV. ①R749

中国版本图书馆CIP数据核字 (2015) 第059689号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2014-8682

SOUKYOKUSEI SHOUGAI NO SHINDAN, CHIRYOU TO KIBUNANTEIYAKU
NO SAYOUKIJYO

Copyright © 2010 by Takeshi Terao, Akihiko Wada

Chinese translation rights in simplified characters arranged with

SHINKOH-IGAKU SHUPPAN CO., LTD. through Japan UNI Agency, Inc., Tokyo

Simplified Chinese translation Copyright © 2015 by Peking University Medical Press.
All Rights Reserved.

双相障碍的诊断、治疗与心境稳定剂的作用机制

主 译: 王育梅

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 中煤涿州制图印刷厂北京分厂

经 销: 新华书店

责任编辑: 药 蓉 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 啸

开 本: 880 mm×1230 mm 1/32 印张: 4 字数: 106 千字

版 次: 2015 年 6 月第 1 版 2015 年 6 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1071-5

定 价: 28.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

译者前言

双相障碍 (bipolar disorder, BD), 也被称作躁郁症。这一精神疾病分类是在一百多年前由克雷丕林 (Kraepelin) 提出的。他是精神病学的创始人之一。双相障碍一直没有受到特别的重视, 但最近十年, 双相障碍却逐渐成为一个受人关注的精神科疾病。美国《精神障碍诊断与统计手册》第 5 版 (DSM-5) 已将双相障碍从心境障碍中分出, 使其作为一个独立的疾病单元存在。双相障碍的诊断标准不断变化, 发病率也出现惊人的变化, 这就对精神科医生识别和处理双相障碍提出了更高的要求。本书的第一部分由译者的导师寺尾岳教授编写, 在介绍双相障碍的分类、病理生理、遗传流行病学、诊断、治疗等问题的基础上, 还介绍了双相障碍的前沿信息, 即双相谱系障碍的诊断和治疗, 并辅以个案进行说明, 最后介绍了越来越受人们推崇的双相障碍的非药物治疗。第二部分由日本的药理学家和田明彦教授编写, 从分子、基因、特别是从表观遗传学角度介绍了心境稳定剂的作用机制, 提出双相障碍并非简单的神经传导功能异常, 常常伴有神经可塑性的异常, 而这可能是双相障碍治疗的新的分子靶点。本书对临床医生和神经精神科的研究人员从多维度理解和研究双相障碍有一定的指导意义。本书的翻译得到了河北省科技厅支撑计划重大项目“河北省老年痴呆的诊断及防治研究 (09276103D)”、河北省人事厅留学回国人员择优资助项目“人际关

系 - 社会节律疗法对青少年双相障碍急性期治疗和预后影响的研究 (C2013005008)”的大力支持。最后,我衷心感谢河北医科大学第一医院精神卫生研究所副所长王学义教授的悉心指导,衷心感谢河北医科大学第一医院精神科同仁对本书校对所做出的巨大努力。

王育梅

2015 年 1 月

原著前言

众所周知，日本自 1998 年以来，每年自杀者人数突破 3 万人，2009 年自杀人数再创新高。在 G7 峰会时期，日本的自杀率在七国中居第一。在最近的 G8 峰会上，日本仅次于俄罗斯位列第二位。因此，日本被定位为高自杀率国家。尽管有经济不景气的因素，但有自杀危险性的抑郁症未得到很好的诊治也是原因之一。跟过去相比，报纸、电视等媒体在不断加强有关抑郁症的报道，各地也举办有关抑郁症的讲座，书店也有很多关于抑郁症的书籍。但另一方面，抗抑郁药不仅效果不佳，反而使病情加重的指责之声不断，有人甚至对整个精神病学和精神科治疗提出了质疑和批评。

在这种混沌不清的情况下，我们认为躁郁症与抑郁症一样，属于“心境障碍”门类，问题就集中在与抑郁症鉴别时经常纠结的躁郁症上。躁郁症最近被称为双相障碍，简单来说，就是既有过情绪高涨的躁狂发作又有过意志消沉的抑郁发作的疾病。在被诊断为抑郁症的患者中，有对抗抑郁药物根本不起反应的患者，有服用抗抑郁药而出现精神运动性兴奋、攻击性和冲动性增加的患者，甚至还有出现自杀企图的患者。在这些患者中，其实一部分属于双相障碍。由于不能识别双相障碍和抑郁症，所以单一应用抗抑郁药物不但没有效果，甚至还会使病情进一步恶化。

因此，要了解抑郁症，首先要认识双相障碍。之前，我们一直认为双相障碍的发病率远远低于抑郁症，所以除精神科医生外，很少有人关注双相障碍。但是，最近双相障碍似乎发病率增高了。其理由是，很多人认为精力充沛就等于身体健康，或许处于这种轻躁

狂状态的患者本人很难意识到这是一种病态。

基于以上情况，本书的目的是介绍关于双相障碍的最新知识。我们不作主观臆测，完全站在重视科学证据的立场上进行判断。不过，我们有时也会提出一些不被广泛了解的概念或者见解，努力为医学的进步提出新的方向。本书上半部分是关于双相障碍的诊断、治疗的内容，由精神科医生寺尾执笔；下半部分是关于心境稳定剂的作用机制，由药理学家和田执笔。

寺尾岳

2010 年 4 月

目 录

第一部分 双相障碍的诊断与治疗

第一章 双相障碍的历史.....	3
第二章 双相障碍的诊断与分类.....	5
一、躁狂发作.....	5
二、混合发作.....	5
三、轻躁狂发作.....	6
四、重度抑郁发作.....	6
五、双相Ⅰ型障碍.....	6
六、双相Ⅱ型障碍.....	6
七、环性心境障碍.....	8
八、未特定的双相障碍.....	8
九、恶劣心境.....	8
十、重性抑郁障碍.....	8
十一、双相谱系障碍.....	9
1. 1/4 型双相障碍.....	9
2. 1/2 型双相障碍 (伴有精神病性症状的双相障碍).....	9
3. 1/2 型双相Ⅰ型障碍.....	10
4. 1/2 型双相Ⅱ型障碍.....	10
5. 双相Ⅲ型障碍.....	12
6. 1/2 型双相Ⅲ型障碍.....	12

7. 双相Ⅳ型障碍	13
8. 双相Ⅴ型障碍	13
9. 双相Ⅵ型障碍	15
十二、识别双相障碍抑郁发作的方法	16
1. 注意现在的症状	16
2. 注意过去的情况	17
3. 注意对抗抑郁药物的反应	17
第三章 双相障碍的病理生理基础	18
一、与双相障碍的病理生理相关的脑区	18
1. 前额叶皮质背外侧区	18
2. 额眶皮质	19
3. 前扣带回皮质	19
4. 海马	19
5. 杏仁核	19
6. 基底核	19
7. 白质	19
二、双相障碍的脑影像学	20
1. 前额叶皮质背外侧区	20
2. 额眶皮质	20
3. 前扣带回皮质	20
4. 海马	21
5. 杏仁核	21
6. 基底核	21
7. 白质	21
三、神经递质、细胞内信号转导结构、神经营养因子等	22
第四章 双相障碍的遗传	24
第五章 双相障碍的流行病学	26

第六章 双相障碍的病程	28
一、美国国立精神卫生研究所 (National Institute of Mental Health, NIMH) 的长期随访研究	28
1. 双相 I 型障碍的预后	28
2. 双相 II 型障碍的预后	29
二、双相障碍向痴呆的移行	29
三、自杀	30
第七章 双相障碍患者的住院标准	31
一、患者因素	31
二、家庭因素	31
第八章 双相障碍的药物治疗	33
一、心境稳定剂	33
二、锂盐	33
三、丙戊酸盐和卡马西平	35
四、心境稳定剂的副作用	35
第九章 不同心境发作的药物使用方法	37
一、躁狂发作	37
1. 使用心境稳定剂时的注意事项	37
2. 心境稳定剂与第二代抗精神病药物联合应用	38
3. 进一步的治疗	40
二、抑郁发作	40
双相抑郁发作的新型治疗药物	41
三、复发的预防	42
1. 使用心境稳定剂治疗时的注意事项	42
2. 心境稳定剂与第二代抗精神病药物	44
3. 双相障碍快速循环型的治疗	46
第十章 双相障碍的治疗步骤	47

第十一章 双相谱系障碍的治疗	50
一、病例 1	50
二、病例 2	51
第十二章 锂盐对痴呆及自杀的预防效果	54
第十三章 双相障碍的非药物疗法 (人际关系 - 社会节律疗法)	
与生活指导	56

第二部分 心境稳定剂的作用机制

第十四章 药物的发展史是一连串的“意外发现”	61
一、蛇根碱与三环类抗抑郁药物丙咪嗪	61
二、精神分裂症治疗药物氯丙嗪与丙咪嗪	62
三、帕金森病治疗药物 L- 多巴	63
第十五章 药物作用的特定部位	64
一、Claud Bernard 的历史性验证 (1856 年)	64
二、医圣希波克拉底曾用来治病的柳树皮——在 19 世纪以后 其主要成分、作用部位、作用机制才逐渐阐明	65
三、药物作用的特异性——治疗药物只作用于特定的部位	66
四、细胞间信号转导的受体——治疗药物作用的靶分子	67
五、通过生物活性物质对细胞功能的调节——细胞间信号转导 结构和细胞外信号转导结构的调控机制	69
第十六章 锂盐的作用机制	74
一、锂盐治疗的开端	74
二、探索锂盐的作用机制	74
三、锂盐的神经细胞保护作用	75
第十七章 锂盐治疗的靶分子——GSK-3 β 与 β - 链蛋白	77

一、GSK-3 β 是多种药物治疗的靶分子	77
二、锂盐对 GSK-3 $\alpha/3\beta$ 抑制作用的机制——直接抑制和间接抑制	79
1. 直接抑制作用	79
2. 间接抑制作用	80
三、治疗时的血锂浓度——GSK-3 $\alpha/3\beta$ 抑制	80
四、锂盐对 GSK-3 β 的抑制——与心境稳定化相关	81
五、令人惊讶的突破——成人脑海马体中发现了神经发生细胞	83
六、心境障碍并非简单的神经传导功能异常——伴有神经细胞 可塑性的异常	83
七、GSK-3 β 抑制与 β - 链蛋白活化——神经精神疾病治疗的 通用标靶	84
八、 β - 链蛋白下游的神经营养因子	85
第十八章 基因转录的表观遗传调节	87
一、表观遗传调节与神经精神疾病	87
二、心境障碍的发病、维持、治疗——表观遗传调节及其可逆性	88
三、表观遗传调节的可逆性——通过神经精神药物、电休克 治疗进行表观遗传学修饰	88
第十九章 稳定心境的抗癫痫药物	90
一、抗癫痫药物——在各种疾病治疗中的应用	90
二、作为第二代心境稳定剂的抗癫痫药	91
1. 丙戊酸盐	91
2. 卡马西平	94
三、第三代心境稳定化抗癫痫药物	96
1. 拉莫三嗪	96
2. 托吡酯	96
3. 加巴喷丁	97
结语	99
参考文献	101

第一部分

双相障碍的诊断与治疗

第一章

双相障碍的历史

在公元前 5 到公元前 7 世纪,《圣经·旧约》和古希腊悲剧中就有对抑郁症或躁狂症的人物记载。在古希腊时代,希波克拉底提出疾病的体液学说,认为人类的体液包括血液、黏液、黄胆汁、黑胆汁,如果破坏了这些体液平衡,就会产生疾病。根据此人的气质被分为多血质、黏液质、胆汁质、抑郁质。这个抑郁质的概念与目前的抑郁症概念有所不同,有记载抑郁质为“精神萎靡不振、食欲下降、焦虑、烦躁、失眠,最后进入抑郁状态”。

另一方面,关于本书标题中提到的双相障碍(过去称为躁郁症),在古罗马时代,Aretaios 针对躁狂与抑郁发作有如下记载:“躁狂发作为行为不计后果,活动、言语增多,常发生在喜欢寻求刺激、热情、活泼、开朗、有些孩子气、做事鲁莽的人身上。易患抑郁症的人常表现为缺乏活力,容易悲观,学习时花费的时间长,但耐力好。”他同时指出:“以前有过躁狂发作的人常常会出现抑郁发作^[1]。”临床上,仅有躁狂发作的人非常少,有躁狂发作的患者大多经历过抑郁发作。因此,我们常使用躁郁症或者双相障碍(既有躁狂发作又有抑郁发作的心境障碍),而不是躁狂症这一术语。

在中世纪,精神医学还比较落后,人们将精神病患者当作恶魔或女巫来搜捕,用枷锁将他们锁住,或者将其关在牢房里。这是一个对精神疾病充满偏见的时代。在古罗马时代,无论是躁狂症还是抑郁症,都未被明确为精神疾病,所以比较幸运,抑郁症和躁狂症患者没有被看作恶魔或者女巫^[1]。到了 19 世纪,法国医学家 Farlet 将躁狂症和抑郁症两种交替发作的疾病统称为“循环性精神病”。德

国的克雷丕林将“循环性精神病”的概念进一步发展，将抑郁症和躁狂症统一称为“躁郁症”。克雷丕林认为躁狂症和抑郁症的特征是周期性发作，间歇期正常，预后良好。在 1899 年，躁郁症这一概念被正式提出。

克雷丕林虽然存在一些疑惑，但还是将躁郁症和单相抑郁症统一作为躁郁症处理（躁郁症一元论）。到了 20 世纪 60 年代，瑞士的 Angst 和 Perris 等在分析了躁郁症的病程、性别、家族史、病前性格等因素后，提出躁郁症是由双相障碍和单相抑郁症两种不同的疾病构成的。这是躁郁症二元论。Dunner 于 1976 年将有过典型躁狂发作和抑郁发作的称为双相 I 型障碍，有轻躁狂和抑郁发作的定义为双相 II 型障碍，美国精神病学会的国际性诊断标准《精神障碍诊断与统计手册》（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM）也将伴有躁狂症发作的双相 I 型障碍和双相 II 型障碍并称为双相障碍，与单相抑郁症进行了区分。

Akiskal 等人^[3-4]于 20 世纪 80 年代提出了双相谱系障碍的概念，即一部分单相抑郁症属于软双相障碍（soft bipolar disorder），单相抑郁症与双相障碍是具有连续性的一个整体。这样就又回到克雷丕林的一元论。

克雷丕林认为，躁郁症的特征就是周期性发作、人格基础、阳性家族史和青少年期起病。克雷丕林将情绪、思维、活动量的改变均作为躁郁症的构成要素而平等对待^[2]。而 DSM-IV-TR 与克雷丕林的观点不同，认为心境变化是核心症状。另一方面，世界卫生组织（WHO）编写的《国际疾病分类》（International Classification Diseases-10, ICD-10），将躁狂症中的活动增加与情绪高涨放在等到的位置，这与克雷丕林的观点一致^[2]。DSM-IV-TR 和 ICD-10 还有缺乏整合性的地方，精神科的诊断标准仍处在不断发展完善之中。

第二章

双相障碍的诊断与分类

抑郁症和双相障碍等统称为心境障碍 (mood disorders)。虽然过去也曾被叫作情感障碍 (affective disorders)，但在临床上理解成相同的概念即可。在对心境障碍进行分类的过程中，需要对抑郁症和双相情感障碍进行详细了解。通过心境障碍发作的特点对心境障碍进行分类。心境障碍发作是指一个一个的疾病相，以抑郁发作为例，心境开始低落，到最低点后开始回升，逐渐恢复为正常心境，这个周期称为抑郁发作。在 DSM- IV -TR 中，对躁狂发作、混合发作、轻躁狂发作、重度抑郁发作等进行了如下的定义。

一、躁狂发作

情绪高涨、精力旺盛或易激惹，持续至少 1 周 (在需要住院治疗的情况下，无论期限多长均可)。过分自信、睡眠需要减少、话多、思维奔逸、注意力涣散、性欲和性功能亢进、有愚蠢鲁莽的行为等项目之中存在 3 项。症状不满足混合发作的标准 (后文详述)。社会功能受损，明显影响人际关系，需住院治疗，可伴有精神病性症状 (幻觉或妄想)。这些症状并非由物质滥用或者躯体疾病 (如甲状腺功能亢进症等) 所导致。

二、混合发作

至少在 1 周内几乎每天同时满足躁狂症发作的标准和重度抑郁发作的标准，社会功能受损，明显影响人际关系，需要住院治疗。症状并非由物质滥用或躯体疾病所导致。