

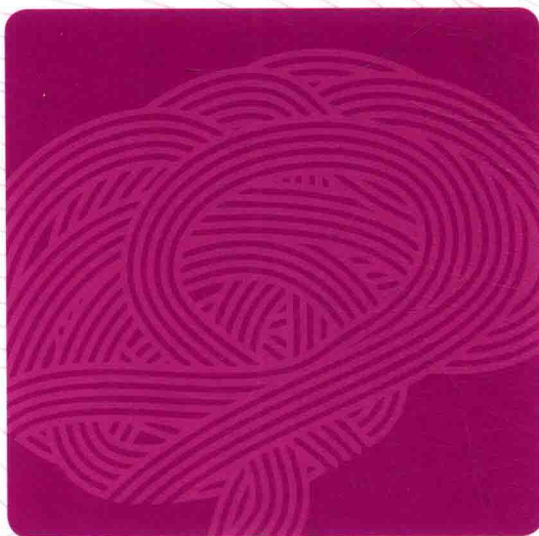
常见精神疾病临床路径丛书 ■ ■ ■

总主编 张克让

双相情感障碍

规范化诊疗及临床路径

主 编 孙 宁 杨春霞



科学出版社

常见精神疾病临床路径丛书

总主编 张克让

双相情感障碍规范化诊疗 及临床路径

主编 孙 宁 杨春霞

北 京

内 容 简 介

全书共5章,其中临床路径部分按照WHO国际诊断分类标准系统ICD-10,制订了双相情感障碍分段临床路径,包括双相情感障碍轻躁狂发作临床路径、双相情感障碍抑郁发作临床路径、疑难危重双相情感障碍临床路径、伴躯体疾病双相情感障碍临床路径。此外还重点解释了双相情感障碍规范化诊疗过程中重要检查治疗的必要性。

本书全面介绍了双相情感障碍基础与临床研究的经验和成果,突出双相情感障碍的规范化诊疗与临床路径的实施,具有新颖性、实用性、可读性和条理性。本书可供精神科医生、护士、技术人员和管理者阅读使用。

图书在版编目(CIP)数据

双相情感障碍规范化诊疗及临床路径 / 孙宁, 杨春霞主编. —北京: 科学出版社, 2017.6

(常见精神疾病临床路径丛书 / 张克让主编)

ISBN 978-7-03-053803-1

I. ①双… II. ①孙… ②杨… III. ①情绪障碍—诊疗 IV. ①R749.4

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第137792号

责任编辑: 董林 康丽涛 / 责任校对: 何艳萍

责任印制: 赵博 / 封面设计: 吴朝洪

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

三河市骏志印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017年6月第 一 版 开本: 720×1000 1/16

2017年6月第一次印刷 印张: 10 3/4

字数: 181 000

定价: 45.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《双相情感障碍规范化诊疗及临床路径》编委会

主 编 孙 宁 杨春霞

副主编 郎小娥 李 霞 武克文 赵 程
郑霄虎

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

柴文平	崔杨义	高为民	侯占领
郎小娥	李 霞	李建英	母跃生
牛新生	孙 宁	孙俊伟	温 丹
武克文	杨春霞	张跃武	张志鸿
赵 程	赵树庆	郑霄虎	

序

精神疾病属多因子复杂疾病，临床表现复杂多样，现有诊治主要依据临床症状。在缺乏精准指标的现状下，规范化诊治显得更为重要。临床路径是规范诊治的重要手段之一，也是医疗保险支付的基础与保障。

2009年卫生部印发了《临床路径管理指导原则（试行）》，涵盖112个常见病种的临床路径，但并未涉及精神疾病临床路径。于是，我们团队成立了精神疾病临床路径编制小组，编制了《常见精神疾病临床路径（草案）》。后历经三年的临床应用和三次修订，形成了《常见精神疾病分段临床路径（内部试用版）》。2012年卫生部印发了双相情感障碍等5个重性精神疾病临床路径，在此原则的指导下，编制小组对《常见精神疾病分段临床路径（内部试用版）》再次修订并在临床应用，最终于2014年编著出版了《常见精神疾病临床路径》一书。该书出版后得到了众多同行的关注，并提出了许多宝贵意见。

2016年始，我们编制小组又在《常见精神疾病临床路径》的基础上，采纳了众多专家同行的意见和建议，纳入了国内外相关研究进展，结合医疗保险支付改革的现况进行了再次修订。修订后的临床路径由于内容较多，篇幅较大，为便于应用，将其分为《抑郁障碍规范化诊疗及临床路径》、《双相情感障碍规范化诊疗及临床路径》、《精神分裂症规范化诊疗及临床路径》、《焦虑障碍规范化诊疗及临床路径》及《常见精神疾病规范化护理及临床护理路径》共五个分册。

在《常见精神疾病临床路径丛书》付梓之际，感谢所有为本丛书做出贡献的专家学者。由于编者水平有限，书中难免存在不妥之处，恳请读者批评指正。

山西医科大学心理卫生研究所
山西医科大学第一医院精神卫生科

张克让

2017年6月

前 言

双相情感障碍，一般是指临床上既有躁狂或轻躁狂发作，又有抑郁发作的一类心境障碍。最近一项纳入截至 2013 年 1 月发表的 15 项研究的荟萃分析表明，在初级保健机构患者中，以定式精神科访谈为调查工具的双相障碍患病率为 0.5%~4.3%，而以双相障碍筛查问卷为依据的患病率高达 7.6%~9.8%。双相情感障碍的发生及发展受生物、心理、社会因素共同的作用，并具有慢性化病程、易复发、社会功能受损明显等特点。但目前双相情感障碍存在诊断及治疗不足的问题，导致患者及其家庭、社会负担沉重，显著影响生活质量和社会功能。

近年来，规范化诊疗的理念与方法已经广泛应用于各类精神障碍的诊疗过程中。精神障碍的规范化诊疗是提高疾病诊断准确率、缩短临床治疗周期、提高临床痊愈率、减少复发、提高患者生活质量、恢复社会功能的重要保障。双相情感障碍的临床研究及规范化诊疗水平虽然逐年提高，但仍显不足，因此有必要不断总结双相情感障碍近年来的研究及诊疗进展，并在此基础上不断规范其诊断及治疗。双相情感障碍的治疗应贯彻全病程综合防治的原则，其规范化诊治主要包括规范化的临床评估、规范化的诊断、规范化的治疗等，对于住院患者而言临床路径是保障规范化诊疗的有效手段与措施。

因精神疾病的复杂性，从国家层面下发的精神疾病临床路径指导原则，落后于其他专业的临床路径。卫生部于 2012 年年底首次发布《卫生部办公厅关于印发双相情感障碍等 5 个重性精神病种临床路径的通知》，其中包含双相情感障碍、精神分裂症、持久的妄想性障碍、分裂情感性障碍、抑郁症 5 个重性精神病种的临床路径。我们结合目前国内外双相情感障碍各指南、循证医学证据等，已于 2010 年制订并正式实施双相情感障碍临床路径。在 5 年的临床实践中，不断总结经验，完善相关内容，按疾病特点细化并分段原有的临床路径。从实施临床路径以来，先后经过 5 版的修订，现对其不足之处进一步改进，编制了新版双相情感障碍临床路径。本书延续了分段式临床路径组织架构，同时新增了重要节点的关卡模式，强化医院业务流程管理、规章制度建设，实现临床路径各环节闭环管理。

本书通过广泛查阅国内外有关双相情感障碍基础与临床研究的相关文献并参考近年来国内外双相情感障碍防治指南[包括《中国双相障碍防治指南》

(第2版)及加拿大心境和焦虑治疗指导组/国际双相障碍学会(CANMET/ISBD)、美国精神病学协会(APA)、英国国立卫生与临床优化研究所(NICE)、世界生物精神病学联合会(WFSBP)、英国精神药理协会(BAP)循证医学证据及临床实践等],在2014出版的《常见精神疾病临床路径》双相情感障碍临床路径的基础上编写了此书。全书共5章,第四章临床路径部分按照WHO国际诊断分类标准系统ICD-10,制订了双相情感障碍分段临床路径,包括双相情感障碍轻躁狂发作临床路径、双相情感障碍抑郁发作临床路径、疑难危重双相情感障碍临床路径、伴躯体疾病双相情感障碍临床路径。第五章重点解释了双相情感障碍规范化诊疗过程中重要检查治疗的必要性。本书全面介绍了双相情感障碍基础与临床研究的经验和成果,突出双相情感障碍的规范化诊疗与临床路径的实施,具有新颖性、实用性、可读性和条理性。由于时间及条件限制,有很多不足或错误之处,欢迎同行批评指正。

编者

2017年3月

目 录

第一章 概述	1
第一节 双相情感障碍概念及流行病学	1
第二节 双相情感障碍诊疗现状及诊疗模式	4
第三节 双相情感障碍临床路径应用概况	5
第二章 双相情感障碍研究进展	6
第一节 双相情感障碍病因学研究进展	6
第二节 双相情感障碍评估研究进展	11
第三节 双相情感障碍诊断研究进展	15
第四节 双相情感障碍治疗进展	19
第三章 双相情感障碍规范化诊疗	29
第一节 双相情感障碍规范化诊疗原则	29
第二节 双相情感障碍规范化诊疗依据	30
第三节 双相情感障碍全程规范化诊疗	31
第四章 双相情感障碍临床路径	55
第一节 双相情感障碍临床路径标准住院流程	55
第二节 双相情感障碍临床路径文本	56
第三节 双相情感障碍临床路径表单	104
第四节 双相情感障碍临床路径知情同意书	123
第五节 双相情感障碍临床路径满意度调查	124
第六节 双相情感障碍临床路径质量管理	125
第七节 双相情感障碍临床路径信息化管理	129
第五章 精神疾病相关重点检查治疗说明	133
第一节 精神疾病检查相关说明	133
第二节 精神疾病治疗相关说明	136
第三节 精神疾病疗效评估相关说明	138
第四节 影响治疗效果的临床因素说明	139
参考文献	140
附录 1 卫生部临床路径管理相关文件及双相情感障碍临床路径(2012版)	142
附录 2 精神疾病临床路径监护、评估表单	156
附录 3 精神疾病临床路径变异记录表	161

第一章 概 述

第一节 双相情感障碍概念及流行病学

(一) 双相情感障碍概述

双相障碍 (bipolar disorder, BD) 也称双相情感障碍, 一般是指临床上既有躁狂或轻躁狂发作, 又有抑郁发作的一类心境障碍。躁狂发作时, 表现为情感高涨, 兴趣与动力增加, 言语行为增多; 而抑郁发作时则出现情绪低落, 兴趣减少, 疲乏, 思维行为迟滞等核心症状。双相障碍一般呈发作性病程, 躁狂和抑郁常以反复循环、交替往复或不规则等多样形式出现, 但也可以混合方式存在。躁狂发作持续 1 周以上, 抑郁发作持续 2 周以上。病程多形演变, 发作性、循环往复性、混合迁延性, 并对患者的日常生活及社会功能等产生不良影响。多次发作之后会出现发作频率增加、病情越发复杂等现象。

随着双相谱系障碍 (bipolar spectrum disorder) 日益获得认可, 除传统意义上双相障碍 I 型和 II 型外, “阈下双相障碍 (subthreshold bipolar disorder)”、甚至情绪不稳或烦躁等亦被归入双相谱系障碍。阈下双相障碍包括三种情况: ①既有反复阈下轻躁狂发作 (hypomanic episode) 史 (符合 DSM-IV 轻躁狂发作的所有其他标准并且至少有 2 项 B 症状), 又有抑郁发作 (major depressive episode) 史; ②有反复轻躁狂发作史 (2 次或 2 次以上), 但无抑郁症发作史, 伴或不伴阈下抑郁发作; ③有反复阈下轻躁狂发作史, 但无抑郁症发作史, 伴或不伴阈下抑郁发作。在最近由世界卫生组织协调的世界心理健康调查计划中, 阈下双相障碍简单归纳为阈下轻躁狂发作, 具体定义为复合性国际诊断访谈表 (CIDI) 筛查躁狂的问题中至少 1 项存在, 但不符合轻躁狂诊断标准。

由于多数双相障碍患者以抑郁首发, 从首发抑郁发作中尽早预测双相障碍也是有效避免误诊的重要手段。有学者对此提出“软双相 (soft bipolarity)”概念。软双相是指目前为抑郁发作, 且过去的确没有躁狂或轻躁狂发作, 但具备某些人口社会学与临床特征, 譬如女性、发病年龄比较早 (一般在 25 岁以前), 有精力旺盛气质、环性情感气质以及边缘性人格障碍, 有双相障碍、自杀、边缘性人格障碍等家族史, 病程发作较频繁, 晨重夜轻等生物节律性更明显, 抑郁发作表现

混合性、非典型或激越性等，可以说是抑郁演变成双相障碍的过渡概念，亦被称为“假单相”。

（二）流行病学概况

1. 国外双相障碍患病情况 西方发达国家 20 世纪 70~80 年代的流行病学调查显示，双相障碍终生患病率为 3.0%~3.4%，90 年代则上升到 5.5%~7.8%。美国（2007 年）共病再调查数据显示双相障碍谱系终生患病率为 4.4%，双相障碍 I 型、双相障碍 II 型和阈下双相障碍的终生患病率依次为 1.0%、1.1%和 2.4%，12 个月患病率依次为 0.6%、0.8%和 1.4%。世界卫生组织协调的世界心理健康调查计划纳入美洲、欧洲和亚洲的 11 个国家（中国深圳市参加）（2011 年），该计划报道双相障碍 I 型、双相障碍 II 型和阈下双相障碍的终生患病率依次为 0.6%、0.4%和 1.4%，12 个月患病率依次为 0.4%、0.3%和 0.8%，其中美国最高（双相谱系障碍终生、12 个月患病率分别为 4.4%和 2.8%），印度最低（双相谱系障碍终生和 12 个月患病率均为 0.1%）。韩国采用心境障碍问卷作为评估工具对大学生进行流行病学调查，结果显示双相谱系障碍患病率高达 18.6%（*Bae et al, 2013*）。最近一项纳入截至 2013 年 1 月发表的 15 项研究的荟萃分析表明，在初级保健机构患者中，以定式精神科访谈为调查工具的双相障碍患病率为 0.5%~4.3%，而以双相障碍筛查问卷为依据的患病率高达 7.6%~9.8%（*Cerimele et al, 2014*）。

2. 中国双相障碍患病情况 目前，我国对双相障碍的流行病学问题还缺乏系统的调查。从现有资料看来，我国不同地区双相障碍流行病学调查得到的患病率相差悬殊。如中国内地 12 个地区 1982 年协作调查发现，双相障碍患病率仅为 0.042%（包括仅有躁狂发作者），而台湾省（1982~1987 年）在 0.7%~1.6%之间，香港特区（1993 年）男性为 1.5%、女性为 1.6%。2009 年香港特区双相谱系调查数据显示，躁狂发作、轻躁狂发作和“软”轻躁狂发作（症状仅持续 1~3 天）的终生患病率依次为 2.2%、2.2%和 10.7%，双相障碍 I 型、II 型和“软”II 型 12 个月患病率依次为 1.4%、0.5%和 1.8%（*Lee et al, 2009*）。同期，中国内地 4 省市流行病学调查荟萃结果显示双相障碍 I 型、II 型的现患病率（月）仅为 0.1%和 0.03%（*Phillips et al, 2009*）。在世界心理健康调查计划中深圳市双相障碍 I 型、双相障碍 II 型和阈下双相障碍的终生患病率依次为 0.3%、0.2%和 1.0%，12 个月患病率依次为 0.2%、0.2%和 0.8%。

这种不同地区差别以及上述不同国家差别虽可能与经济和社会状况有关，但更主要的原因可能与诊断分类系统及流行病学调查方法学的不同有关。

3. 双相障碍发病危险因素

(1) 年龄：双相障碍主要发病于成人早期。一般而言，双相障碍的发病年龄早于抑郁障碍。调查资料显示，双相障碍 I 型的平均发病年龄为 18 岁，而双相障碍 II 型稍晚，平均约为 22 岁。中国双相障碍患者诊断评估服务调查 (DASP) 中发病年龄为双相障碍 I 型 28 岁，双相障碍 II 型 29 岁。

(2) 性别：双相障碍 I 型男女患病机会均等，性别比约为 1 : 1；而快速循环、双相障碍 II 型则以女性常见。男性患者多以躁狂发作的形式发病，而女性患者首次发作大多表现为抑郁发作，或者病程中更多出现抑郁发作和混合发作，女性更年期和产后发作多见，这种差异可能与包括内分泌系统功能紊乱等多种因素有关。

(3) 地域、种族和文化：不同国家或地区、不同的种族与文化背景之间，双相障碍的发病率、患病率和表现形式等都非常相似。近年来，不同国家或地区公布的双相障碍流行病学数据差异原因在于调查方法、疾病定义和诊断工具等不同。

(4) 季节：部分双相障碍患者的发作形式可具有季节性变化特征，即初冬 (10~11 月) 为抑郁发作，而夏季 (5~7 月) 出现躁狂发作。

(5) 社会经济状况：双相障碍发病与社会经济状况缺乏明显的关系。但国外有少数调查结果发现，双相障碍较多发生在高社会阶层人群中。

(6) 婚姻及家庭因素：与普通人群相比，双相障碍在离婚或独居者中更常见，双相障碍患者离婚率比普通人群高 3 倍以上。一般认为，良好的婚姻关系有可能推迟双相障碍的发生，减轻发作时的症状，减少疾病的复发。

(7) 人格特征：具有环型人格、情感旺盛性人格特征者易患双相障碍。临床上，遇有这类人格特征的患者出现抑郁发作时，应警惕是否属于双相障碍，在使用抗抑郁剂治疗时应特别注意诱发躁狂发作的可能。

(8) 代谢综合征：双相情感障碍患者的代谢综合征患病率是普通人群的 1.6~2.0 倍，流行病学调查提示代谢综合征增加疾病的严重程度和自杀风险。双相障碍患者发生代谢综合征的可能原因是不良的生活方式、药物引起体重增加以及共同的病理机制，后者包括遗传因素、胰岛素抵抗和异常激活的免疫炎症信号传导级联等。

(9) 物质滥用：双相情感障碍与物质滥用障碍共病率约 42.3%，共病酒精使用障碍的双相障碍患者自杀企图风险明显增加 (OR=2.25; 95%CI: 1.61~3.14)，并且更可能共病尼古丁依赖和药物使用障碍。研究证实共病物质使用障碍的双相障碍患者更容易从抑郁发作转相至躁狂、轻躁狂或混合发作。共病物质使用障碍也会导致双相障碍患者的治疗结局产生不良影响，如治疗依从性差、发作和住院

更频繁、低缓解率和生活质量下降等。

4. 疾病负担 目前,国际上推行以伤残调整生命年(disability adjusted life years, DALYs)的减少作为疾病负担的指标,包括生命年的减少及有能力的生命年的减少。2010年,精神与物质使用障碍的疾病负担约1.84亿DALYs,占全球疾病总负担7.4%,较1990年增加37.6%;其中,双相障碍位居第六(占7.0%)。据世界卫生组织报道,1990年我国神经精神疾病占疾病总负担的14.2%,加上自杀/自伤则高达19.3%,远高于全球平均水平;预计到2020年神经精神疾病占疾病总负担的比例将升至15.5%,加上自杀/自伤将增加至20.2%,其中双相障碍将由1990年第13位上升至第11位。

第二节 双相情感障碍诊疗现状及诊疗模式

1. 双相情感障碍诊断现状 双相障碍的诊断主要依据临床现象学辨析,患者要经过平均8年或更长时间才能得到确诊,而1/3以上患者在首次出现肯定的双相障碍临床症状后1年内寻求专业帮助;69%的双相障碍患者被误诊单相抑郁(最常见)、焦虑障碍、精神分裂症、人格障碍和精神活性物质滥用等疾病。

我国2003年在精神科专科医院及综合医院开展了旨在提高双相障碍诊断水平相关培训,并于2006年发布第一版《双相障碍防治指南》以推动规范化治疗,临床诊断和治疗水平有了一定的改善,但与国际水准和现实需要还有相当的距离。2010年9月~2011年2月中华医学会精神病学分会发起双相障碍诊断现状调查(DASP),在全国13家精神卫生机构(6家综合医院精神科和7家精神专科医院)纳入1487例年龄16~65岁、符合DSM-IV或ICD-10抑郁症诊断标准、并按照抑郁症治疗原则治疗的住院或门诊患者,采用简明国际神经精神访谈(mini-international neuropsychiatric interview, MINI)为诊断工具重新诊断,结果显示双相障碍及其亚型双相障碍I型、II型被误诊为抑郁症的比例分别为20.8%、7.9%和12.8%。

2. 双相情感障碍治疗现状 双相障碍患者自杀率高,同时伴有高的躯体疾病患病率,例如缺血性心脏病、糖尿病、慢性阻塞性气管疾病、肺炎以及意外受伤。大约三分之二的双相障碍患者有共患病情况,如焦虑障碍、物质滥用或冲动控制障碍。与其他精神障碍相比,双相障碍一年内的复发率极其高(一年内复发率50%,四年内复发率70%),使得这一疾病的全程防治有重要意义。

NICE指南强调尽早与双相障碍患者或其监护人商讨哪些信息是需要被共享

的,强调共享信息对减少风险的重要性,强调监护人需要理解患者自己的看法。治疗开始即以一种合作的方式对待患者及家属,给予双相障碍患者及监护人以疾病信息的支持,同时尊重他们个人的需求和相互支持的需求。使用任何一种精神药物时,在疾病发展不同阶段与患者及监护人共同制订治疗方案,适当地告知患者关于治疗目的和副作用,同时密切监测患者不良反应,关注其身体状况。

《中国双相障碍防治指南》(第2版)中指出双相情感障碍特殊类型治疗:①具有焦虑痛苦特征;②具有混合特征;③具有快速循环特征;④具有忧郁特征;⑤具有精神病性症状特征;⑥环性心境障碍,上述特殊类型在遵循总体治疗原则的基础上,具有不同特征双相障碍治疗各有差别。在2015年随着精准医学的进一步推进,双相情感障碍的个体治疗应遵循精准医学,寻找个体特征,制定规范的个体化治疗。

第三节 双相情感障碍临床路径应用概况

2012年卫生部办公厅下发了关于印发双相情感障碍等5个重性精神病种临床路径的通知,但由于精神疾病的特殊性及受医疗保险制度及相关的法律法规和政策的不完善性、我国现有的精神专科医院诊疗现况等的影响,将精神疾病纳入临床路径管理及具体实施在不同地区差异性较大。

山西医科大学第一医院在总结国内外临床路径规范的基础上,参考国内外最新研究进展及循证证据,选择多发病、常见病、诊断及合并症明确、治疗护理技术成熟、变异少的病种作为临床路径制订的原则,并结合精神疾病的特点,编写了《常见精神疾病临床路径》。其中双相情感障碍临床路径病种包括:双相情感障碍轻躁狂发作、双相情感障碍躁狂发作、双相情感障碍(轻)中度抑郁发作、双相情感障碍重度抑郁发作、双相情感障碍混合状态、未特定的双相情感障碍、疑难危重双相情感障碍、伴躯体疾病双相情感障碍。在具体实施中采取质量管理的PDCA循环原理,经过计划准备阶段、制定阶段、实施检查阶段、评价改进阶段把双相情感障碍临床路径最后归类为双相情感障碍轻躁狂发作、双相情感障碍抑郁发作、疑难危重双相情感障碍、伴躯体疾病双相情感障碍四个临床路径。

第二章 双相情感障碍研究进展

第一节 双相情感障碍病因学研究进展

双相情感障碍发病机制尚不十分清楚。目前倾向认为，遗传与环境因素在其发病过程中均有重要作用，而以遗传因素的影响更为突出。近年来神经生化、神经内分泌、神经免疫、神经可塑性、神经电生理、神经影像、遗传学等不同层面的大多数研究，均获得了一些初步成果，但是重复性差，可能与双相障碍为复杂多因子疾病有关。

(一) 神经生化

1. 5-羟色胺和去甲肾上腺素 双相情感障碍不论是病因学研究还是治疗学研究在神经中枢，5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, serotonin, 5-HT）和去甲肾上腺素（norepinephrine, NE）能神经递质功能紊乱与双相障碍关系最为密切。研究发现，双相情感障碍患者无论抑郁发作还是躁狂发作，患者脑脊液中 5-HT 的代谢产物 5-羟吲哚乙酸（5-HIAA）浓度都是降低的，而 NE 代谢产物 3-甲氧基-4-羟基苯乙二醇（MHPG）在抑郁时降低，躁狂时增高。由此推测，5-HT 缺乏可能是双相情感障碍的神经生化基础，是易患双相障碍的素质标记；NE 异常可能是双相障碍的状态标记（state marker），NE 不足出现抑郁症状，亢进则出现躁狂症状。但也存在与上述矛盾的研究报道。

2. 多巴胺 双相障碍的发病可能与多巴胺（dopamine, DA）系统功能紊乱有关。DA 含量增加与躁狂症状有关，DA 含量减少与抑郁症状有关，DA 激动剂可以导致躁狂发作。

3. 乙酰胆碱 正常情况下，乙酰胆碱（acetylcholine, Ach）能与去甲肾上腺素（NE）能神经元之间存在平衡。当脑内 Ach 能神经元过度活动、NE 能降低，可能导致抑郁；而 NE 能神经元过度活动、Ach 能降低，则可能导致躁狂。

4. 谷氨酸 中枢神经系统中谷氨酸（glutamate, Glu）作为主要的兴奋性氨基酸，研究发现儿童与青少年双相障碍未治疗患者的脑内谷氨酸盐水平明显低于已治疗患者和健康者，双相障碍患者谷氨酸受体 NMDA 受体功能下降。锂盐及丙戊酸都能促进脑内谷氨酸释放增加，兴奋 NMDA 受体，导致钙离子内流。也有研

究发现双相障碍患者前额叶背外侧和扣带回的谷氨酸含量增高。

5. γ -氨基丁酸 γ -氨基丁酸 (gamaaminobutyric acid, GABA) 是中枢神经系统主要的抑制性神经递质, 研究发现双相障碍患者血浆和脑脊液中 GABA 水平下降, 在治疗后升高。抗抑郁药物及电抽搐治疗 (ECT) 也可以提高 GABA- β 受体数目。GABA 受体拮抗剂具有抗抑郁样特性, 可能是由于 GABA 受体拮抗剂与 GABA 能、5-羟色胺能与去甲肾上腺素能神经系统相互作用的结果。

6. 神经肽 神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 是一种含有 36 个氨基酸残基的多肽, 广泛分布于哺乳动物中枢神经系统和胃肠道, 除可收缩血管、升高血压、参与食欲调节外, 还与应激反应有关。研究发现抑郁大鼠血浆和部分脑区神经肽 Y 含量同步下降, 抗抑郁药物治疗后神经肽 Y 含量显著升高。神经肽系统在情感性障碍的发病机制中并不是独立发挥作用, 而是和 5-羟色胺系统、去甲肾上腺素系统以及多巴胺系统相互影响、相互依存, 共同参与对情绪的调节, 它们之间的具体作用机制目前仍然不清楚, 尚需进一步的研究。

(二) 神经内分泌

近年来, 大量研究表明双相障碍的发生与神经内分泌功能障碍有着密切的关联, 主要涉及下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA)、下丘脑-垂体-甲状腺轴 (HPT) 及下丘脑-垂体-生长素轴 (HPGH) 的改变。

1. 下丘脑-垂体-肾上腺轴 有研究显示双相障碍患者 HPA 轴功能亢进; 促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 系统活动亢进; 糖皮质激素受体 mRNA 表达减少。抑郁发作患者 HPA 活动过度, 具体表现在地塞米松抑制试验 (dexamethasone suppression test, DST) 中出现脱抑制和血浆基础皮质醇水平增高, 但是在单相抑郁与双相抑郁患者之间的差异没有显著性, 而且在其他精神障碍的病人中也有较高阳性率。

2. 下丘脑-垂体-甲状腺轴 双相障碍患者尤其是女性及难治性患者存在潜在的甲状腺功能低下, 基础促甲状腺激素 (TSH) 升高, 甲状腺素水平下降, 研究显示甲状腺功能减退与临床上部分双相障碍患者抑郁和躁狂的快速转换有关。由于疾病长期反复发作可能导致神经内分泌调节功能改变, 反过来又加重疾病本身, 从而形成恶性循环。

3. 下丘脑-垂体-生长素轴 双相抑郁和精神病性抑郁患者中生长激素 (growth hormone, GH) 对地昔帕明 (desipramine) 的反应降低, 躁狂发作患者存在 GABA 激动剂巴氯芬 (baclofen) 激发的 GH 明显分泌的情况。

(三) 神经免疫

越来越多的证据表明,炎症和免疫调节异常在双相情感障碍中发挥重要作用,包括白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(IFN)、生长因子(GF)等。双相躁狂相患者 TNF- α 、IL-2、IL-4、可溶性肿瘤坏死因子受体 1 型(sTNFR 1)、可溶性白介素 2 受体(Sil2r)水平升高;双相抑郁相患者血清 IL-8、IL-6 水平升高。已有研究提示,免疫系统可能是双相情感障碍药物治疗的潜在靶点,如联合抗 TNF- α (英夫利昔单抗)可改善双相躁狂症状,联合 N-乙酰半胱氨酸(NCA)可改善双相抑郁症状。

(四) 神经可塑性与神经营养

神经可塑性(neuro plasticity)是指中枢神经系统(CNS)在形态结构和功能活动上的可塑性,即在一定条件下 CNS 的结构和功能可以形成一些有别于正常模式或特殊性的能力。神经营养失衡假说与神经可塑性密切相关。神经营养因子家族包括神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、神经营养因子 3/4/5/6 等。严重的心境障碍与结构可塑性的改变有关,双相障碍患者血清 BDNF 含量低,而且躁狂的严重程度与 BDNF 含量呈负相关。研究发现抑郁组 BDNF 的 mRNA 及蛋白质均显著低于健康对照者,而且在为期 3 年的随访期内,发展为双相障碍患者的 BDNF mRNA 的水平显著低于抑郁者,可将 BDNF 的 mRNA 及蛋白质结合起来可能成为预测双相抑郁极性的生物学标记物。在治疗方面,研究发现双相障碍患者情感稳定剂和抗抑郁药物合并使用比单纯使用情感稳定剂时 BDNF 甲基化水平升高,BDNF 的变化可能是双相障碍抗抑郁治疗的重要观察指标。

(五) 神经电生理

1. 脑电图 脑电图(EEG)来源于靠近记录电极处的大脑皮质活动,波形反映神经元、树突部分兴奋性突触后电位和抑制性突触后电位的交替运动。如果脑功能紊乱涉及或影响到脑皮质活动,就会在 EEG 中有相应反映,是衡量个体意识清醒程度的生物学指标。基本特征应用频率、波幅、位相和节律来描述。双相情感障碍患者 EEG 的异常率为 20%,以 β 波为主的 EEG 出现率高。

2. 事件相关电位 诱发电位是由一定的感觉刺激所诱发的脑电位活动。其中,在特定精神作业下诱发出的诱发电位被称为事件相关电位(ERPs),它与精神医学研究关系密切。

双相情感障碍患者 CNV 呈典型的圆顶状。抑郁相及部分躁狂相 CNV 波幅表现降低,有部分躁狂相显示高波幅 PINV 延迟;双相障碍患者躁狂状态 P300 潜伏期时长于对照组,缓解期短于对照组。

(六) 神经影像

近年来,双相障碍的神经影像学的研究进展非常快,相关研究结果对探索双相障碍的发病机制提供了重要的生物学证据。双相障碍的神经影像学检查技术包括结构性影像学和功能性影像学技术,前者主要反映脑部结构的形态学改变,而后者还可以显示脑功能状态的变化,可以通过检测局部脑血流、脑葡萄糖代谢、受体的功能状态、脑组织耗氧情况、脑组织生化代谢和神经纤维传导等来反映大脑的精神活动。

1. 结构影像 双相障碍患者的大脑结构异常主要包括前额叶、边缘系统前部和中部脑区局部灰质的容积减少及白质结构变化,非特异性的脑室扩大,白质高信号增加等异常表现,发病年龄早的患者表现往往更为明显。双相情感障碍患者脑结构变化表现在皮质:大脑皮质灰质、白质体积减小,前额叶、前颞叶和脑岛皮质厚度减少,尤其是右侧前额叶腹外侧和眶额皮质灰质体积减小;表现在皮质下结构:杏仁核和海马的体积减小,纹状体体积异常;表现在白质束完整性:白质前部各向异性分数改变,径向扩散增加。

2. 功能影像 功能 MRI 研究发现双相情感障碍患者:①在情绪处理、情绪调节及反应抑制过程中前额叶腹外侧皮质活动降低;在正性情绪刺激时杏仁核、纹状体及前额叶内侧皮质活动增加,杏仁核和前额叶皮质功能连接下降;②在无情绪刺激和执行认知功能任务时杏仁核、眶额皮质、颞叶皮质活动增加;③在奖赏过程中左侧前额叶腹外侧皮质、眶额皮质和腹侧纹状体活动增加。

PET/SPECT 研究虽然结果各不一致,但是总体上显示双相障碍抑郁发作时大脑皮质代谢呈普遍降低,以额叶和前扣带回更为明显;躁狂发作时大脑皮质代谢亢进。在受体水平,躁狂发作时 DA 功能增强。

3. 神经环路 有关双相情感障碍脑网络研究显示,在情绪处理和调整环路中杏仁核活动度异常增加,腹外侧前额叶皮质和眶额叶皮质活动度减弱,前额叶皮质和杏仁核的连接减弱。在神经奖赏环路中腹侧纹状体、腹外侧前额皮质、眶额叶皮质活动异常增加,没有发现以往报道的这些区域的连接的异常。

(七) 遗传学

1. 家系、双生子及寄养子研究 双相障碍具有明显的家族聚集性,其遗传倾