

“十四五”时期国家重点出版物出版
专项规划项目·重大出版工程规划



转化医学出版工程

关键技术

总主编 陈竺

执行总主编 陈赛娟 戴尅戎

Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder Using Precision Medicine

双相障碍精准医学临床诊疗指南

主编 崔东红 方贻儒



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

“十四五”时期国家重点出版物出版
专项规划项目·重大出版工程规划



转化医学出版工程

关键
技术

总主编 陈竺

执行总主编 陈赛娟 戴尅戎

Clinical Guidelines for the Diagnosis
and Treatment of Precision Medicine
for Bipolar Disorder

双相障碍精准医学临床诊疗指南

主编 崔东红 方贻儒



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

内容提要

本书是“转化医学出版工程·关键技术”分册之一。双相障碍是一类高发的严重的精神疾病,传统诊疗都是基于临床症状的主观判断,常常出现误诊、诊断延迟、治疗不当以及缺乏客观、精准评价的痛点。本书在作者原创性成果的基础上,结合近年来国内外双相障碍多模态生物学研究进展,从分子生物学、神经生物学、神经免疫、能量代谢、脑-肠轴及脑影像学等多角度阐述与双相障碍相关的生物标志物,提出有利于双相障碍临床早期识别和个体化治疗的精准医学临床诊疗指南。本书可作为临床医师、精神医学科学工作者和研究生的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

双相障碍精准医学临床诊疗指南 / 崔东红, 方贻儒
主编. —上海: 上海交通大学出版社, 2022.9
转化医学出版工程. 关键技术
ISBN 978-7-313-27159-4

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2022)第 133565 号

双相障碍精准医学临床诊疗指南

SHUANGXIANG ZHANGAI JINGZHUN YIXUE LINCHUANG ZHENLIAO ZHINAN

主 编: 崔东红 方贻儒

出版发行: 上海交通大学出版社

邮政编码: 200030

印 制: 上海锦佳印刷有限公司

开 本: 710 mm×1000 mm 1/16

字 数: 225 千字

版 次: 2022 年 9 月第 1 版

书 号: ISBN 978-7-313-27159-4

定 价: 98.00 元

地 址: 上海市番禺路 951 号

电 话: 021-64071208

经 销: 全国新华书店

印 张: 14.25

印 次: 2022 年 9 月第 1 次印刷

版权所有 侵权必究

告读者: 如发现本书有印装质量问题请与印刷厂质量科联系

联系电话: 021-56401314

主编介绍



崔东红 医学博士,哲学学士,上海交通大学医学院附属精神卫生中心研究员,博士生导师,上海市重性精神病重点实验室执行主任,精神疾病样本库主任。复旦大学精神病与精神卫生学博士,美国耶鲁大学精神病学遗传学博士后,曾在意大利学习心理咨询与治疗。中国神经科学学会精神病基础与临床分会(CSNP)常委,CSNP 神经调控联盟主席,上海医师协会整合医学分会副会长,上海市欧美同学会妇女委员会副主任,上海市三八红旗手,上海市浦江人才,上海市公共卫生优秀学科带头人。国家重点研发精准医学项目“精神分裂症与双相障碍多模态精准诊疗研究”首席科学家。在国际著名学术刊物如 *Journal of Clinical Investigation*、*Molecular Psychiatry*、*Cerebral Cortex*、*Psychological Medicine* 等杂志发表论文 90 余篇。主编了《精神分裂症精准医学临床诊疗指南》等学术专著,新近主编的首部从科学角度系统介绍冥想的专著《冥想 科学基础与应用》颇受到关注。



主编介绍

方贻儒 上海交通大学医学院教授,上海交通大学心境障碍诊治中心主任,博士生导师,上海领军人才,中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心客座教授,上海脑科学与类脑研究中心专家组专家,中国杰出精神科医师获得者,荣获 2020 年度中华医学科技奖一等奖。

兼任中国神经科学学会常务理事,中华医学会精神医学分会副主任委员,中国双相障碍协作组组长; *Lancet Psychiatry* 中国专家组成员, *Neuroscience Bulletin*、《中华精神科杂志》和《中国神经精神疾病杂志》副主(总)编, *Journal of Affective Disorders*、*International Journal of Bipolar Disorders*、*General Psychiatry* 编委。

主持国家重点研发计划、国家科技支撑计划、国家科技攻关计划、国家自然科学基金委重点或面上项目等多项。主编《中国双相障碍防治指南(第二版)》,国家住院医师规范化培训规划教材《精神病学》,上海市精品教材《精神病学》,以及 *Depressive Disorders: Mechanisms, Measurement and Management* 等教材及专著。获国家专利授权 3 项,成功转化 1 项;著作权授权 2 项。发表学术论文近 400 篇,其中以第一作者或通讯作者发表的 SCI 收录论文逾 100 篇。

个人情况: https://www.researchgate.net/profile/Yiru_Fang

转化医学出版 工程丛书



总 主 编 陈 竺

执行总主编 陈赛娟 戴尅戎

总 顾 问 马德秀

学术总顾问 王振义

学术委员会名单(按姓氏汉语拼音排序)

卞修武 陆军军医大学病理学研究所,中国科学院院士

陈国强 上海交通大学医学院,中国科学院院士

陈义汉 同济大学附属东方医院,中国科学院院士

冯 正 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所,教授

葛均波 复旦大学附属中山医院,中国科学院院士

桂永浩 复旦大学附属儿科医院,教授

韩泽广 国家人类基因组南方研究中心,教授

贺 林 上海交通大学 Bio-X 研究院,中国科学院院士

黄荷凤 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院,中国科学院院士

王 宇 中国疾病预防控制中心,教授

王红阳 海军军医大学附属第三医院(东方肝胆外科医院),中国工程院院士

王升跃 国家人类基因组南方研究中心,教授

魏冬青 上海交通大学生命科学技术学院,教授

吴 凡 复旦大学上海医学院,教授

徐学敏 上海交通大学 Med-X 研究院,教授

曾益新 国家卫生健康委员会,中国科学院院士

赵春华 中国医学科学院/北京协和医学院,教授

赵玉沛 中国医学科学院/北京协和医学院,中国科学院院士

钟南山 广州医科大学附属第一医院,中国工程院院士

学术秘书

王一焯 上海交通大学系统生物医学研究院,教授

本书编委会



主 审

陆 林 北京大学第六人民医院,中国科学院院士
徐一峰 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

主 编

崔东红 上海交通大学医学院附属精神卫生中心
方贻儒 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

编委会名单(按姓名汉语拼音排序)

胡少华 浙江大学医学院附属第一医院
李名立 四川大学华西医院
林关宁 上海交通大学生物医学工程学院
刘晓华 上海交通大学医学院附属精神卫生中心
彭代辉 上海交通大学医学院附属精神卫生中心
王化宁 空军军医大学西京医院
吴仁容 中南大学湘雅二医院
姚志剑 南京医科大学附属脑科医院
张 晨 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

总 序



多年来,生物医学研究者与患者间存在着隔阂,而这些患者可能从生物医学研究成果中受益。一方面,无数罹患癌症等疾病的患者急切盼望拯救生命的治疗方案;另一方面,许多重要的基础科学发现缺乏实际应用者。近期涌现的转化医学旨在连接基础研究与临床治疗结果,优化患者治疗,提升疾病预防措施。

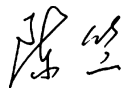
转化医学将重要的实验室发现转变为临床应用,通过实验室研究阐释临床疑问,旨在惠及疾病预测、预防、诊断和治疗。转化医学的终极目标是开发更为有效的预防和治疗方案,促进临床预后和健康水平。因此,无论对患者还是大众,转化医学是以人为本的医学实践。

在过去三十年中,中国居民的生活条件、饮食和营养、卫生保健系统得到了巨大发展。然而,随着经济增长和社会快速发展,卫生保健系统面临多种问题。中国具有复杂的疾病谱:一方面,发展中国家常见的感染性疾病仍是中国沉重的负担;另一方面,发达国家常见的慢性病也成为中国致死致残的主要原因。中国的卫生保健系统面临巨大挑战,须举全国之力应对挑战。中国正深化改革,促进居民福祉。转化医学的发展将促进疾病控制,有助于解决健康问题。

转化医学是多学科项目,综合了医学科学、基础科学和社会科学研究,以促进患者治疗和预防保健措施,其拓展了卫生保健服务领域。因此,全球各方紧密合作对于转化医学的发展至关重要。

为了加强国际合作,为基础、转化和临床研究工作者提供交流与相互扶持的平台,我们发起编纂“转化医学出版工程”系列图书。该系列图书以原创和观察性调查为特色,广泛涉及实验室、临床、公共卫生研究,提供医学各亚专业最新、实用的研究信息,开阔读者从实验室到临床和从临床到实验室的视野。

“转化医学出版工程”系列图书与“转化医学国家重大科技基础设施(上海)”紧密合作,为医师和转化医学研究者等对快速发展的转化医学领域感兴趣的受众提供最新的信息来源。作为主编,我热忱欢迎相关领域的学者报道最新的从实验室到临床的研究成果,期待该系列图书能够促进全球知识传播,增进人类健康。

A handwritten signature in black ink, consisting of two characters: '陈' (Chen) and '坚' (Jian).

2015年5月25日

前 言



近百年来,精神疾病的临床分类、诊断及治疗主要基于医生对临床症状/特征的评估。因缺乏疾病相关的生物标志物,相比临床医学其他学科,精神科的诊疗显得更具主观性和不确定性。2016年起,国家设立了重点研发计划“精准医学研究”项目,资助精神疾病的精准医学研究,目标就是基于生物大数据开发有助于疾病精准诊疗的多模态生物标志物,并形成精准医学临床诊疗指南,推动精神疾病从依赖临床症状主观判断的诊疗体系向基于生物标志物客观的精准诊疗体系转化,最终实现精神疾病临床诊疗的精准化、个体化的医学实践模式。

双相障碍是一种严重的精神疾病,以抑郁、躁狂/轻躁狂以及混合状态反复、交替或同时发作为主要特点。双相障碍的患病率、复发率及患者的自残、自杀率高,预后不良,严重损害患者的社会功能,给其家庭和社会带来沉重负担。近年来,虽然对双相障碍的关注和重视程度明显提高,但因该病临床症状复杂,与精神分裂症和抑郁症都有较多的临床症状重叠交叉,仅依赖临床症状、症状群与综合征进行判断,常常导致误诊或延迟确诊,有些患者甚至需要数年或十数年才能确诊,增加了治疗的难度,无法进行针对性治疗,导致患者结局事与愿违。

随着分子遗传学、脑影像技术的发展,虽然对双相障碍生物标志物的研究不如精神分裂症或者抑郁症广泛,但双相障碍的分子和脑影像学标志物仍然获得一定的发展,相继发现了近 200 个双相障碍相关的易感位点和基因,其中包括单核苷酸多态性(SNP)和拷贝数变异(CNV)等不同类型的遗传变异。影像学也发现双相障碍患者存在着多个脑区的结构和功能异常以及结构和功能网络连接异常。这些发现对深入认识双相障碍无疑是非常有价值的。尽管基础研究发现了很多双相障碍的生物学改变,也归纳出不少分子、脑影像学等方面的客观生物标志物,但目前能用于临床实践的并不多。这与基础医学和临床医学之间存在着脱节有关,即基础研究发现的生物学改变并没有在临床实践中进

行应用。另一方面,由于很多生物标志物本身缺乏特异性和灵敏性而难以进行临床转化。

因此,为了推动基础研究成果的临床转化,基于目前国内外大量基础研究成果,我们对双相障碍相关多模态生物标志物进行梳理总结,提炼认可度较高的生物学理论和生物标志物,撰写《双相障碍精准医学临床诊疗指南》(简称《指南》)。为此,我们邀请国内该领域的知名学者、专家共同编写这部《指南》,涵盖精准医学的概念,双相障碍的临床表现、病因机制、诊断及鉴别诊断,精准诊断相关的易感基因、生化标志物、脑影像学标志物,以及药物治疗的精准医学指导和药物基因组检测等相关内容。《指南》围绕着双相障碍的精准医学,从基础到临床不同角度全面介绍了双相障碍的研究现状。由于目前对双相障碍病因机制认知的局限性,本《指南》难免存在不足之处,但希望作为探路者能够起到抛砖引玉的作用,推动精神疾病的精准医学发展,造福精神疾病患者和社会。

崔东红

2022年1月于上海

目 录



第一章	双相障碍及精准医学	001
	第一节 双相障碍概念	002
	第二节 精准医学概念	006

第二章	双相障碍的临床表现	013
	第一节 临床表现及分型	014
	第二节 抑郁发作	023
	第三节 躁狂/轻躁狂发作	026
	第四节 混合状态与混合发作/特征	030

第三章	双相障碍的病因机制假说	037
	第一节 遗传与环境交互作用假说	038
	第二节 神经递质假说	042
	第三节 神经免疫炎症假说	046
	第四节 神经营养因子和神经发育假说	050
	第五节 肠道菌群和脑-肠轴假说	056
	第六节 代谢障碍假说	060

第四章	双相障碍的临床诊断	077
	第一节 双相障碍的诊断要点和诊断标准	078
	第二节 双相障碍的鉴别诊断和共病	082

第五章 双相障碍易感基因及基因检测	097
第一节 双相障碍的易感遗传基因及位点	098
第二节 双相障碍与其他精神疾病的共同基因	108
第三节 易感基因在双相障碍精准诊断中的应用	113

第六章 双相障碍的分子生物标志物	125
第一节 双相障碍的生化标志物	126
第二节 双相障碍的代谢标志物	130
第三节 双相障碍的能量标志物	138
第四节 双相障碍的肠道菌群标志物	141

第七章 双相障碍的脑影像学标志物	149
第一节 双相障碍的异常脑区	150
第二节 双相障碍的脑网络	152
第三节 双相障碍的脑电生理标志物	155
第四节 脑影像学标志物在双相障碍精准诊断中的应用	165

第八章 双相障碍药物治疗的精准医学指导	175
第一节 基于评估的精准治疗	176
第二节 双相障碍急性期治疗的精准医学指导	178
第三节 双相障碍维持期治疗的精准医学指导	183
第四节 抗精神病药物治疗双相障碍的精准医学指导	186
第五节 心境稳定剂治疗双相障碍的精准医学指导	194
第六节 双相障碍治疗药物相关基因检测	199

中英文对照索引	209



第一章

双相障碍及精准医学

双相障碍是临床表现极其复杂的重性精神疾病,以抑郁、躁狂、轻躁狂以及混合4种状态反复、交替或同时发作为主要特点。常常与单相抑郁(抑郁症)和精神分裂症等其他精神障碍在症状甚至易感基因上交叉重叠,给临床诊断和治疗带来较大困难。精准医学是一种以个体化医疗为基础,以分子组学及脑影像学等多模态大数据为依据,基于基因组测序等多组学检测技术、脑影像技术与生物信息学、人工智能及大数据计算等学科交叉应用,又综合遗传、环境与生活方式等因素而发展起来的疾病预防、诊断与治疗的新型医学概念和医学模式。基于大数据生物标志物的精准医学将为双相障碍的精准诊疗带来曙光。

第一节 双相障碍概念

双相障碍(bipolar disorder)是一种严重的精神疾病,以抑郁、轻躁狂、躁狂以及混合型4种状态反复、交替或同时发作为主要特点。双相障碍的患病率和复发率高,患者的自残率和自杀率高,预后不良,严重损害患者的社会行为和功能,给其家庭和社会带来沉重负担。1990年代,世界卫生组织发起在全球综合医院和基层医疗机构普及精神卫生知识,其工作重点之一是心境障碍(mood disorder)。其后,我国也在精神专科医院及综合医院推动开展旨在提高双相障碍诊断水平和规范化治疗的工作,对双相障碍的关注和重视程度明显提高,但临床诊治水平距离现实需求还存在很大距离,主要问题是缺乏精准医学指导,常常出现诊断不明、确诊延迟、治疗不当等临床问题。

一、定义及历史

双相障碍是指患者既有符合症状学诊断标准的躁狂或轻躁狂发作,又有抑郁发作的一类心境障碍。躁狂或轻躁狂发作时表现为心境高涨、精力和活动增加,而抑郁发作时则呈现出心境低落、精力降低和活动减少。病程表现复杂而多变,心境发作以反复循环、交替出现为特点,甚至呈快速循环方式往复,或以混合特征方式存在。双相障碍常合并焦虑相关症状或物质滥用,也可出现幻觉、妄想或紧张症等精神病性症状。

1898年,Kraepelin首次指出躁狂与抑郁同属一个精神疾病单元,并命名为躁狂抑郁性精神病(躁郁症)。1957年,德国学者Leonhard根据长期随访研究资料,将躁郁症分为单相(单相抑郁、单相躁狂)及双相两个亚组,认为抑郁症、双相障碍具有异源性。这一观点得到学界广泛认同,并采纳应用于精神疾病分类诊断系统。

近年来,双相谱系障碍的观点获得学界认可,除已经充分明确的双相障碍I型(至少有过一次躁狂发作)和II型(只有轻躁狂发作史)外,闕下双相障碍、