

双相情感障碍的研究进展

付佳瑶¹, 郑兰兵^{1,2*}

¹内蒙古医科大学精神卫生学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区第四医院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年6月25日; 录用日期: 2024年7月19日; 发布日期: 2024年7月25日

摘要

双相情感障碍是一种以情绪低落和情绪高涨交替发作为主要临床特征的精神性疾病, 严重影响患者生活工作和学习, 具有高复发、高致残等特点, 本文介绍双相情感障碍的发病机制、病程及治疗, 为双相情感障碍的诊治提供了思路。

关键词

双相情感障碍, 发病机制, 病程, 治疗

Research Progress of Bipolar Disorder

Jiayao Fu¹, Lanbing Zheng^{1,2*}

¹College of Mental Health, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²The Fourth Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jun. 25th, 2024; accepted: Jul. 19th, 2024; published: Jul. 25th, 2024

Abstract

Bipolar disorder is a mental disease characterized by alternating episodes of low mood and high mood, which seriously affects the patients' life, work and study, and is characterized by high recurrence and high disability. This article introduces the pathogenesis, course and treatment of bipolar disorder, providing ideas for the diagnosis and treatment of bipolar disorder.

Keywords

Bipolar Disorder, Pathogenesis, Course of Disease, Heal

*通讯作者。



1. 引言

双相情感障碍是一种慢性精神疾病,其核心表现是情绪不稳定,主要表现为躁狂或轻躁狂和抑郁交替发作,同时可伴有精神病性症状,躁狂时患者可出现情感高涨,严重时可出现冲动伤人毁物行为,抑郁发作时患者可能有自杀行为,严重降低生活质量,造成严重不良后果。本文将从双相情感障碍的病因、发病机制、病程、及治疗的国内外研究进展作一综述。

2. 病因及发病机制

双相情感障碍的病因复杂,迄今还不十分清楚,一般认为与遗传、社会心理和生物学因素有关,三者相互作用。

2.1. 遗传因素

有证据表明,双相情感障碍呈现出非常强的遗传成分,双胞胎研究显示遗传率(即,该疾病可由遗传因素解释的程度)高达 70%~80% [1] [2]。父母诊断为双相情感障碍的子女患双相情感障碍的风险显著高于对照父母的子女[3] [4]。在寻找双相情感障碍相关基因的过程中,过去几年进行的几项基因组关联研究已经确定了多个影响较小的基因座,这些基因座可以解释遗传性[5]-[11],包括 30 个编码离子通道、神经递质转运蛋白和突触成分的基因座[12],已经显示出高的遗传率,这一发现与双相情感障碍和其他精神疾病的遗传学基础的多因素模型一致。此外,通过双胞胎研究计算的遗传率(70%~80%)和基于分子遗传学研究结果计算的遗传率(约 30%)的差异相当大,这表明其他标记或机制的作用[13]。这些可能包括基因与基因的相互作用、罕见的遗传标记、基因与环境的相互作用和表观遗传标记。

2.2. 神经可塑性及神经营养

双相情感障碍与多种生物学改变有关,其中神经可塑性研究越来越受人关注。神经可塑性指正常发育过程、经历和损伤中神经系统适应内外变化的能力[14]。神经营养失衡假说和神经可塑性密切相关。神经营养因子包括一组负责调节中枢和外周神经系统的神经元存活过程、神经元生长、突触形成和细胞可塑性的蛋白质。神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质源性神经营养因子(GDNF)、神经营养因子-3 (NT-3)和神经营养因子-4 (NT-4)是在精神疾病中研究的最常见的神经营养因子。然而, BDNF 无疑是双相情感障碍中研究最多的神经营养因子。神经营养因子结合并激活酪氨酸激酶(Trk)受体的特定家族,从而促进中枢神经系统(CNS)的调节[15]。该假说认为,神经可塑性的变化,包括神经营养信号的改变,可能与脑损伤有关,脑损伤反过来又会影响情绪发作,最终导致双相情感障碍患者的认知和功能缺陷。

2.3. 神经免疫

双相情感障碍中的免疫功能障碍得到了临床前和临床证据的支持,这些证据显示促炎细胞因子水平升高,包括白细胞介素-4 (IL-4),白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、可溶性白细胞介素-2 受体(sIL 2 R)和可溶性 TNF-1 型受体(STNFR 1)等[16]-[18]。躁狂和抑郁发作期间促炎细胞因子升高,在疾病缓解后似乎又得到了恢复。但自身免疫功能失调可能并非病因,而只是起病后

神经损伤的发展机制。

2.4. 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴

下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴是应激生物反应的主要介质。一项荟萃分析表明, 双相情感障碍患者的 HPA 轴活性增高, 表现为基础皮质醇、地塞米松(PDEX)后皮质醇和促肾上腺皮质激素(ACTH)水平升高。尽管 HPA 轴过度活跃在躁狂期似乎更为突出, 但在临床缓解期可能会持续存在, 因为情绪正常的双相情感障碍患者也表现出较高的皮质醇水平[19]。

2.5. 昼夜节律

昼夜节律紊乱可能导致双相障碍的发生, 睡眠可能直接参与情绪调节机制, 昼夜节律异常导致睡眠异常, 进而对情绪调节产生不利影响。探究昼夜节律紊乱与双相障碍的关系有助于对双相障碍的发病机制、早期识别与靶向性治疗有更深入的理解。

2.6. 神经影像

近年来, 双相情感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情感障碍的发病原因及其致病机制提供了重要的生物学证据。检查技术主要包括计算机断层摄影术、核磁共振、单光子发射计算机断层扫描、正电子发射计算机扫描和功能性磁共振成像、磁共振波谱和弥散张量成像等。

3. 病程

双相情感障碍有两种主要类型, 双相障碍 I 型的定义是至少有一次躁狂发作, 又有重性抑郁发作, 躁狂发作的时间最少 1 周, 混合发作是在至少 2 周的时间里出现躁狂和抑郁的混合或快速交替。而双相障碍 II 型的特征是至少有一次轻躁狂和抑郁发作, 轻躁狂发作时间至少 4 天, 抑郁发作至少 2 周。

4. 治疗

4.1. 药物治疗

治疗双相情感障碍的重点是病程中出现的躁狂、混合或抑郁发作, 并随后预防未来发作的复发。目前, 药物治疗是双相情感障碍的主要治疗方式, 但治疗药物选择存在差异, 如何选择药物仍值得关注。在躁狂发作的药物治疗中, 主要包括三类药物: 心境稳定剂(锂盐)、抗惊厥药(丙戊酸盐和卡马西平)和抗精神病药物。几乎所有的抗精神病药物都能有效治疗躁狂症, 更强效的多巴胺 D₂ 受体拮抗剂如利培酮和氟哌啶醇的疗效略高[20]。与心境稳定剂相比, 第二代抗精神病药物起效更快, 使其成为需要快速治疗的更严重躁狂症状的一线治疗[21]。不论是哪种类型的双相情感障碍, 心境稳定剂都是主要药物, 这类药物不仅可以有效控制情绪, 还可以预防复发, 并且不会引起躁狂和抑郁相互转相, 也不会导致频繁发作。传统的情绪稳定剂如锂盐、丙戊酸盐及卡马西平都能有效的治疗活动性躁狂症。锂盐通常作为一线治疗, 并且当临床上没有快速症状减轻的指征时, 可以考虑作为单药治疗, 有研究表明, 锂盐治疗双相抑郁的有效率高于安慰剂(79% vs. 36%) [22]。另一方面, 其他抗惊厥药如拉莫三嗪、加巴喷丁、托吡酯和奥卡西平尚未被发现对治疗躁狂或混合发作有效[23]。尽管多种药物联合用药的经验证据有限[24], 急性躁狂的联合治疗通常由情绪稳定剂和第二代抗精神病药组成, 但是副作用较大, 急性躁狂症缓解后, 应考虑过渡到单药治疗, 使用经证实具有预防作用的药物。抑郁发作通常比躁狂或轻躁狂更常见, 并且通常是双相情感障碍患者寻求治疗的主要原因。在稳定情绪抗惊厥药中, 拉莫三嗪的副作用一般可耐受, 且已证明其在预防抑郁发作复发方面的有效性, 因此仍可考虑使用拉莫三嗪治疗轻度至中度急性症状。在小型研究中, 有一些证据表明双丙戊酸盐和卡马西平是有效的抗抑郁药, 但由于没有大规模的验证性研

究, 因此应将其视为二线或三线选择[25]。抑郁发作时, 在选用抗抑郁药时面临一个很大的问题, 抗抑郁药可能会诱发出躁狂症状, 加重心境不稳定, 因此在治疗双相抑郁时, 一般不考虑单独使用抗抑郁药, 应该仍旧将心境稳定剂作为基础药物, 在临床精神科医师权衡利弊后再合用抗抑郁药。

4.2. 心理治疗

心理治疗是药物治疗的一种有效的辅助手段。心理治疗在精神科疾病患者临床治疗中有以下几点优势。第一, 辅助药物治疗: 心理治疗在精神科疾病中常常与药物治疗相结合, 起到辅助的作用[26]。药物治疗是针对病理生理机制进行的治疗, 而心理治疗能够帮助患者理解病症的背后原因, 增强患者对治疗的参与度, 提高药物治疗的效果[27]。第二, 恢复自信心: 精神科疾病患者常常伴随着自卑、自责等负面情绪, 心理治疗师通过倾听和理解, 帮助患者重建自信心, 改变患者对自己的看法, 提高自尊心, 增强自我调节能力[28]。第三, 解决行为问题: 精神科疾病患者常常伴随着一系列的行为问题, 如自伤、自杀、社交障碍等。心理治疗通过认知行为疗法、行为疗法等方法, 帮助患者识别和解决问题行为, 提高人际交往

往能力, 重建正常生活[29]。第四, 应对压力和焦虑: 生活中的压力和焦虑是导致精神科疾病的重要因素。心理治疗通过情绪调节、放松技巧等, 帮助患者调整心理状态, 减轻症状[30]。第五, 预防复发: 精神科疾病通常易复发, 心理治疗能够帮助患者认识到自己的疾病特点, 提供有效的预防策略。在治疗结束后, 患者可以通过继续参与支持性治疗、定期复查等方式, 预防疾病的再次发作[31]。

4.3. 非侵入性脑刺激

临床上常用的几种非侵入性脑刺激治疗主要有: 改良电休克(MECT)、重复经颅磁刺激(rTMS)、经颅直流电刺激(tDCS)。

马会等[32]分两组治疗双相情感障碍抑郁发作患者, 对照组仅用 MECT 治疗, 治疗组用草酸艾司西酞普兰联合 MECT 治疗, 治疗后两组 HAMD 评分均降低、血清 BDNF 水平均升高, 认知功能监测的连线测试时间减少, 说明 MECT 治疗双相情感障碍抑郁发作的疗效是肯定的, 可使患者抑郁情绪缓解, 认知功能有所提升, 而治疗组各指标比对照组改善更优, 说明药物联合 MECT 疗效优于单纯 MECT 治疗。对于药物治疗不佳, 不能自控的自杀行为、攻击行为等难治性双相情感障碍, 临床可以首选 MECT 治疗, 以快速镇定患者情绪, 控制病情。

rTMS 基于电磁感应原理, 通过磁场产生的微弱电流, 改变大脑皮层神经元动作电位, 影响脑电活动、脑血流量及脑内代谢, 通过刺激脑皮质额叶区调控人体精神活动, 高频刺激兴奋神经元, 低频刺激降低神经元兴奋性。据现有临床报道分析, 在双相情感障碍发作期予以高频刺激前额叶区是有效的; 对于双相情感障碍躁狂发作, 多刺激右侧背外侧前额叶区, 少量刺激左侧背外侧前额叶区, 可改善患者病情, 提高认知功能[33]。相较于 MECT, rTMS 能够明显改善患者认知功能, 且安全性及接受度更高, 尤其对于双相情感障碍抑郁合并失眠患者, rTMS 常作为首选治疗方案。

tDCS 作为新型抗抑郁神经调控技术, 多用于治疗单、双相抑郁障碍, 在躁狂方面应用相对较少; 整体而言, 国外应用较多, 国内相对较少, 尤其在双相情感障碍方面。另有研究显示, tDCS 治疗抑郁障碍时, 存在一定的转躁狂风险, 因此用于双相情感障碍治疗时应密切观察患者的情绪转变情况[34]。

4.4. 其他疗法

除了上述的常见疗法外, 还有有光照疗法、诱导多能干细胞(iPSCs)技术等其他非药物疗法, 另外在药物治疗基础上配合低强度运动疗法治疗双相情感障碍, 在生活质量及情绪稳定方面的恢复有好处。

5. 小结与展望

本文就双相情感障碍的病因及发病机制、病程及治疗的研究进展进行了综述, 双相情感障碍是一种需长期治疗的疾病, 且容易复发, 早期单纯抑郁发作或躁狂发作时诊断有些难度, 在治疗方面目前也有难度, 治疗过程中极容易让患者转向相反的一相, 导致患者在情绪高涨与低落之间频繁转换, 大大增加了复发率, 故关于该病各方面的研究不能停止脚步, 尤其在发病机制及治疗方面更应该一直深入, 临床医师也应在工作中多总结经验, 要善于观察, 以更好地服务患者。

参考文献

- [1] McGuffin, P., Rijsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R. and Cardno, A. (2003) The Heritability of Bipolar Affective Disorder and the Genetic Relationship to Unipolar Depression. *Archives of General Psychiatry*, **60**, 497-502. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.5.497>
- [2] Edvardsen, J., Torgersen, S., Røysamb, E., Lygren, S., Skre, I., Onstad, S., *et al.* (2008) Heritability of Bipolar Spectrum Disorders. Unity or Heterogeneity? *Journal of Affective Disorders*, **106**, 229-240. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.07.001>
- [3] Duffy, A., Goodday, S., Keown-Stoneman, C. and Grof, P. (2019) The Emergent Course of Bipolar Disorder: Observations over Two Decades from the Canadian High-Risk Offspring Cohort. *American Journal of Psychiatry*, **176**, 720-729. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18040461>
- [4] Rasic, D., Hajek, T., Alda, M. and Uher, R. (2013) Risk of Mental Illness in Offspring of Parents with Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Family High-Risk Studies. *Schizophrenia Bulletin*, **40**, 28-38. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt114>
- [5] Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group (2011) Large-Scale Genome-Wide Association Analysis of Bipolar Disorder Identifies a New Susceptibility Locus Near ODZ4. *Nature Genetics*, **43**, 977-983.
- [6] Chen, D.T., Jiang, X., Akula, N., Shugart, Y.Y., Wendland, J.R., Steele, C.J.M., *et al.* (2011) Genome-wide Association Study Meta-Analysis of European and Asian-Ancestry Samples Identifies Three Novel Loci Associated with Bipolar Disorder. *Molecular Psychiatry*, **18**, 195-205. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.157>
- [7] Cichon, S., Mühleisen, T.W., Degenhardt, F.A., Mattheisen, M., Miró, X., Strohmaier, J., *et al.* (2011) Genome-Wide Association Study Identifies Genetic Variation in Neurocan as a Susceptibility Factor for Bipolar Disorder. *The American Journal of Human Genetics*, **88**, 372-381. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.01.017>
- [8] Hou, L., Bergen, S.E., Akula, N., Song, J., Hultman, C.M., Landén, M., *et al.* (2016) Genome-Wide Association Study of 40, 000 Individuals Identifies Two Novel Loci Associated with Bipolar Disorder. *Human Molecular Genetics*, **25**, 3383-3394. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw181>
- [9] Mühleisen, T.W., Leber, M., Schulze, T.G., Strohmaier, J., Degenhardt, F., Treutlein, J., *et al.* (2014) Genome-wide Association Study Reveals Two New Risk Loci for Bipolar Disorder. *Nature Communications*, **5**, Article No. 3339. <https://doi.org/10.1038/ncomms4339>
- [10] Scott, L.J., Muglia, P., Kong, X.Q., Guan, W., Flickinger, M., Upmanyu, R., *et al.* (2009) Genome-Wide Association and Meta-Analysis of Bipolar Disorder in Individuals of European Ancestry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 7501-7506. <https://doi.org/10.1073/pnas.0813386106>
- [11] Sklar, P., Smoller, J.W., Fan, J., Ferreira, M.A.R., Perlis, R.H., Chambert, K., *et al.* (2008) Whole-Genome Association Study of Bipolar Disorder. *Molecular Psychiatry*, **13**, 558-569. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002151>
- [12] Stahl, E.A., Breen, G., Forstner, A.J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetskoy, V., *et al.* (2019) Genome-Wide Association Study Identifies 30 Loci Associated with Bipolar Disorder. *Nature Genetics*, **51**, 793-803. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0397-8>
- [13] Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, *et al.* (2013) Genetic Relationship between Five Psychiatric Disorders Estimated from Genome-Wide SNPs. *Nature Genetics*, **45**, 984-994. <https://doi.org/10.1038/ng.2711>
- [14] Wainwright, S.R. and Galea, L.A.M. (2013) The Neural Plasticity Theory of Depression: Assessing the Roles of Adult Neurogenesis and PSA-NCAM within the Hippocampus. *Neural Plasticity*, **2013**, Article ID: 805497. <https://doi.org/10.1155/2013/805497>
- [15] Kalb, R. (2005) The Protean Actions of Neurotrophins and Their Receptors on the Life and Death of Neurons. *Trends in Neurosciences*, **28**, 5-11. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.11.003>
- [16] Rosenblat, J. and McIntyre, R. (2017) Bipolar Disorder and Immune Dysfunction: Epidemiological Findings, Proposed

- Pathophysiology and Clinical Implications. *Brain Sciences*, 7, Article 144. <https://doi.org/10.3390/brainsci7110144>
- [17] Sayana, P., Colpo, G.D., Simões, L.R., Giridharan, V.V., Teixeira, A.L., Quevedo, J., *et al.* (2017) A Systematic Review of Evidence for the Role of Inflammatory Biomarkers in Bipolar Patients. *Journal of Psychiatric Research*, 92, 160-182. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.018>
 - [18] Valvassori, S.S., Dal-Pont, G.C., Tonin, P.T., Varela, R.B., Ferreira, C.L., Gava, F.F., *et al.* (2019) Coadministration of Lithium and Celecoxib Attenuates the Behavioral Alterations and Inflammatory Processes Induced by Amphetamine in an Animal Model of Mania. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 183, 56-63. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.05.009>
 - [19] Belvederi Murri, M., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., Olivieri, B., *et al.* (2016) The HPA Axis in Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 327-342. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.014>
 - [20] Kishi, T., Ikuta, T., Matsuda, Y., Sakuma, K., Okuya, M., Nomura, I., *et al.* (2021) Pharmacological Treatment for Bipolar Mania: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. *Molecular Psychiatry*, 27, 1136-1144. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01334-4>
 - [21] Cipriani, A., Barbui, C., Salanti, G., Rendell, J., Brown, R., Stockton, S., *et al.* (2011) Comparative Efficacy and Acceptability of Antimanic Drugs in Acute Mania: A Multiple-Treatments Meta-Analysis. *The Lancet*, 378, 1306-1315. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60873-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60873-8)
 - [22] Zornberg, G.L. and Pope, H.G. (1993) Treatment of Depression in Bipolar Disorder: New Directions for Research. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13, 397-408. <https://doi.org/10.1097/00004714-199312000-00005>
 - [23] Gomes, F.A., Cerqueira, R.O., Lee, Y., Mansur, R.B., Kapczinski, F., McIntyre, R.S., *et al.* (2022) What Not to Use in Bipolar Disorders: A Systematic Review of Non-Recommended Treatments in Clinical Practice Guidelines. *Journal of Affective Disorders*, 298, 565-576. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.007>
 - [24] Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Parikh, S.V., Schaffer, A., Bond, D.J., Frey, B.N., *et al.* (2018) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder. *Bipolar Disorders*, 20, 97-170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
 - [25] Baldessarini, R.J., Tondo, L. and Vázquez, G.H. (2018) Pharmacological Treatment of Adult Bipolar Disorder. *Molecular Psychiatry*, 24, 198-217. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0044-2>
 - [26] 李国峰, 王艳, 周华玲, 等. 非结构式团体心理治疗在精神分裂症临床治疗中的价值分析[J]. 心理月刊, 2022, 17(24): 77-79.
 - [27] 陈琳, 王莉, 周逸仙. 优质护理结合心理治疗的理念在精神科护理工作中的应用效果[J]. 心理月刊, 2022, 17(23): 126-129
 - [28] 林森. 心理治疗在精神科临床治疗中的应用效果分析[J]. 中国实用医药, 2022, 17(23): 84-86.
 - [29] 孙华凤, 宋彩云, 柳贵芳. 支持性团体心理治疗精神分裂症患者的临床效果及生活质量影响[J]. 系统医学, 2022, 7(20): 78-82.
 - [30] 杨秀英, 王尔东, 黄杰, 等. 药物联合心理治疗伴童年创伤抑郁症患者的随机对照研究[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(3): 281-290.
 - [31] 李丹丹. 优质护理结合心理治疗的理念在精神科护理工作中的应用分析[J]. 中国医药指南, 2022, 20(3): 178-180.
 - [32] 马会, 李婷. 草酸艾司西酞普兰片联合改良电休克治疗用于双相情感障碍抑郁发作患者的效果及对血清脑源性神经营养因子的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(10): 1199-1202.
 - [33] 王学红. 重复经颅磁刺激配合阿立哌唑对双相障碍躁狂发作患者认知功能及神经内分泌的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(12): 1319-1322.
 - [34] Li, M., Chen, Y. and Hung, G.C. (2016) Rapid Onset of Hypomania Associated with Transcranial Direct Current Stimulation in a Patient with Bipolar Depression. *Brain Stimulation*, 9, 955-956. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.08.008>