

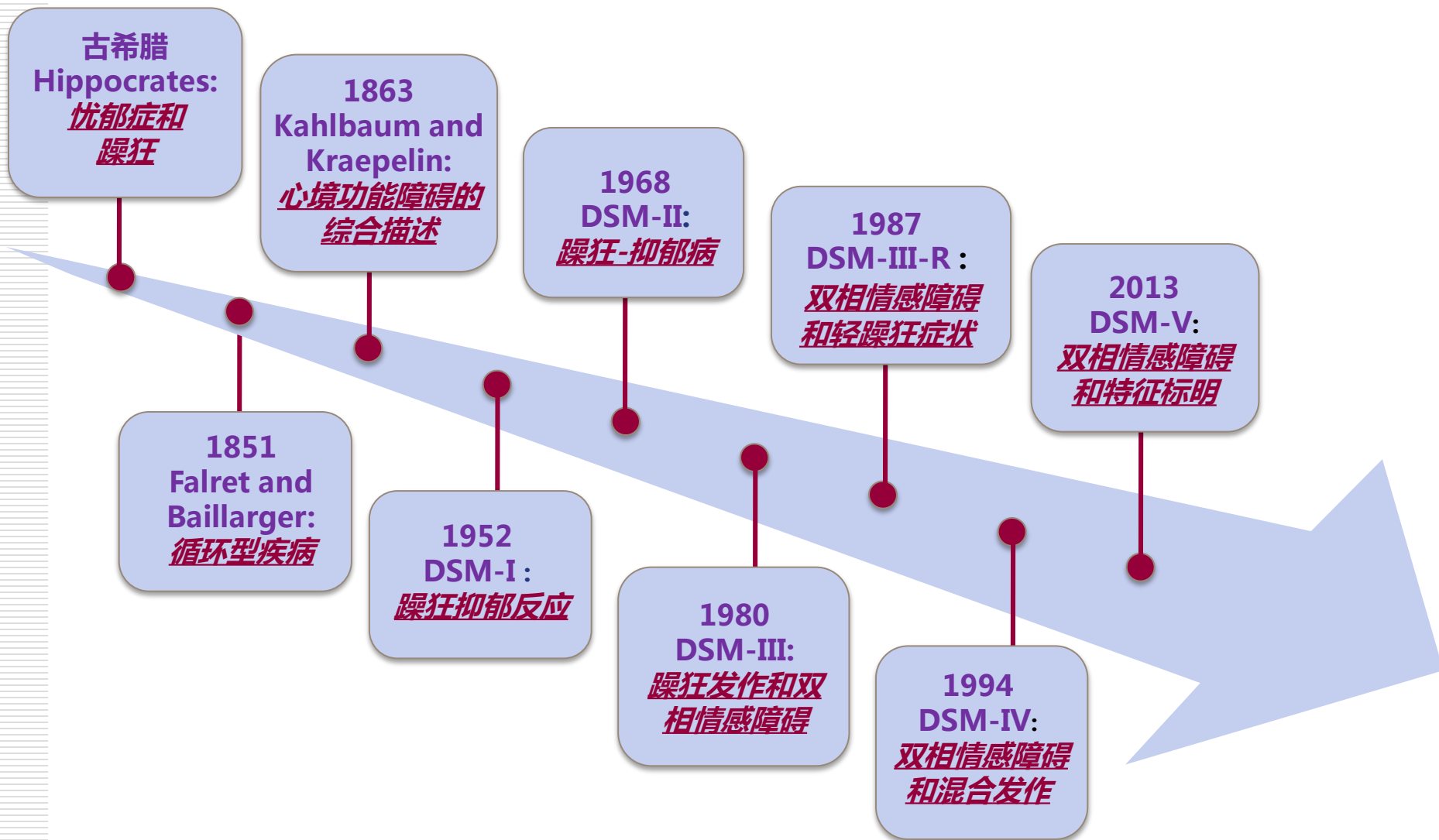
双相障碍伴混合特征的识别及 治疗策略



伴有混合特征的双相障碍的疾病特点

伴有混合特征的双相障碍的治疗

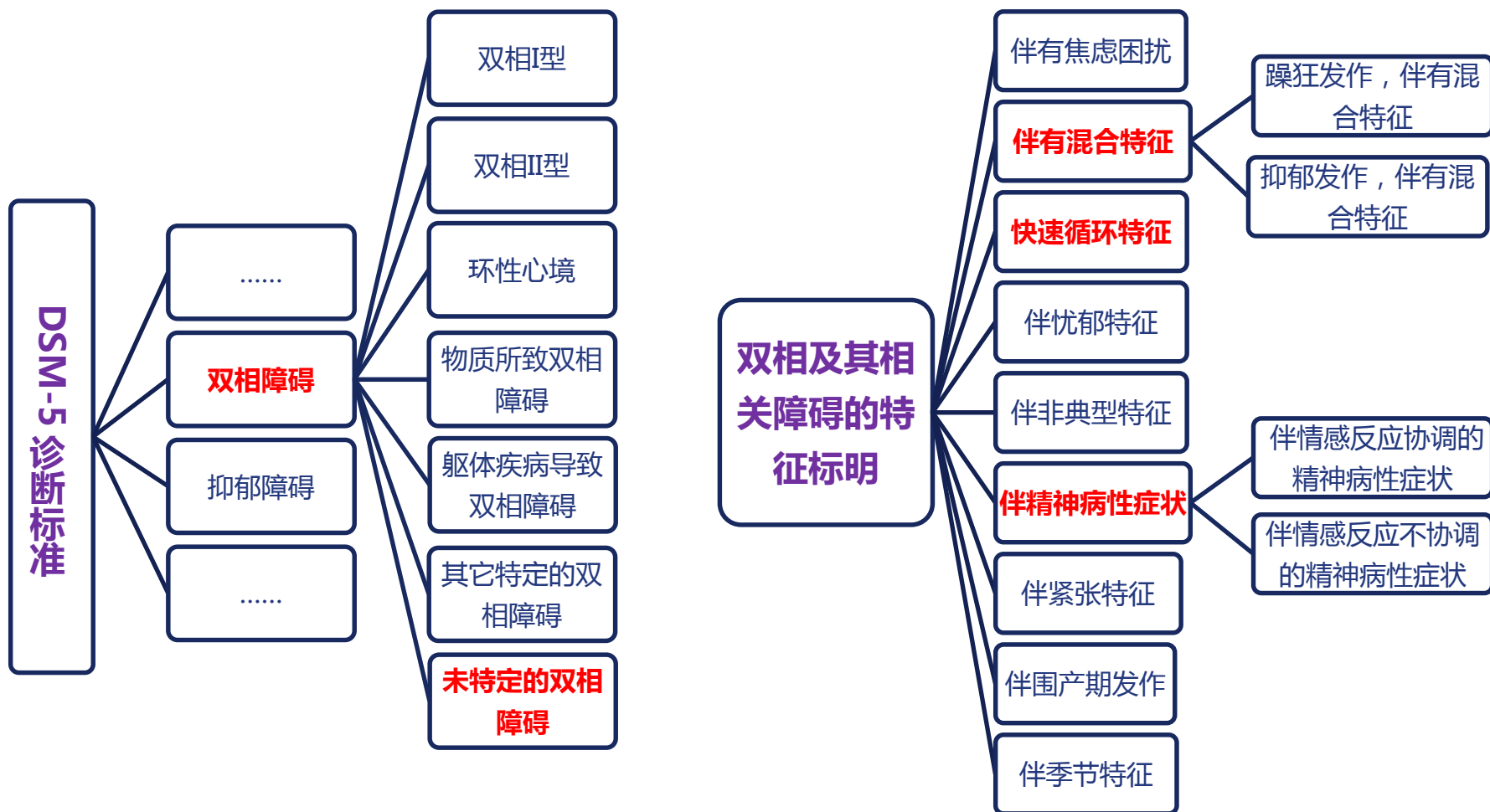
双相障碍的认识与发展



DSM-5对双相障碍不断加深及细化

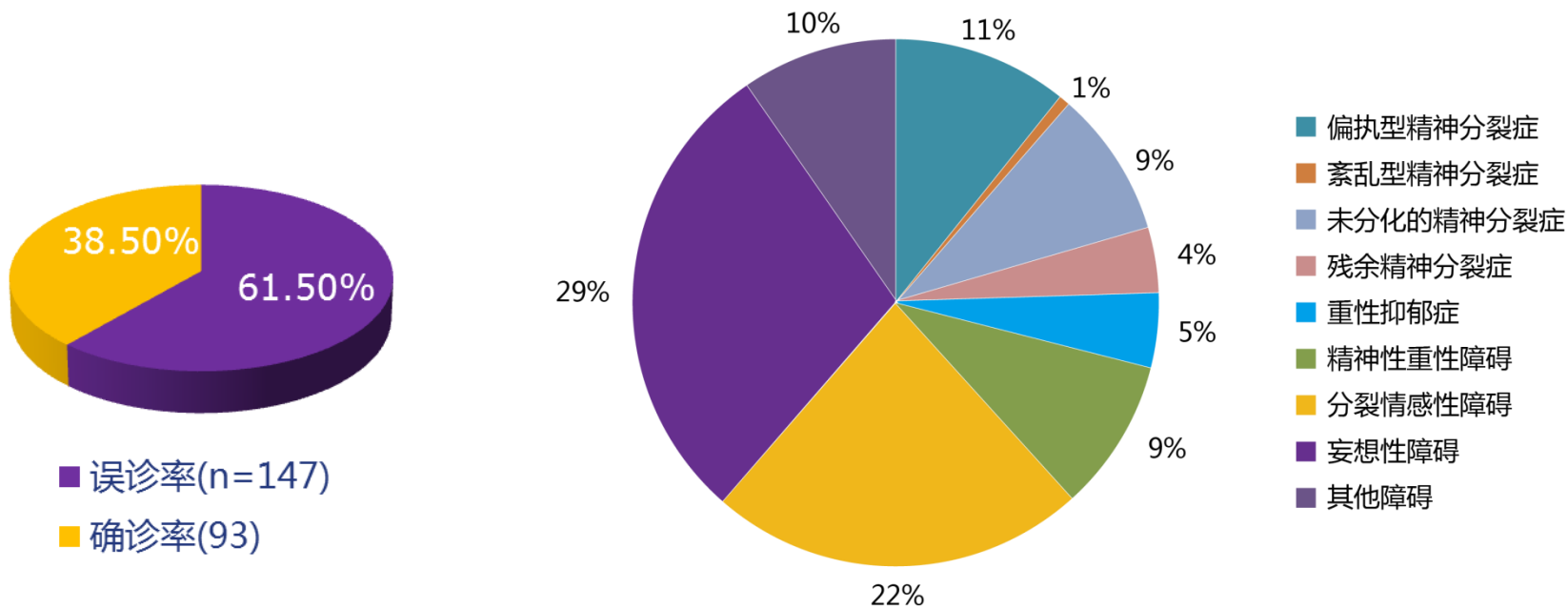


- DSM-5将双相障碍从心境障碍中独立出来，提升其分类地位；同时细化和丰富了双相障碍的类型和特征说明。



部分双相障碍亚型的识别诊断仍存难题：误诊率高

- 伴精神病性症状的双相障碍患者的误诊率高达61.5%，常被误诊为妄想性障碍和分裂情感性障碍

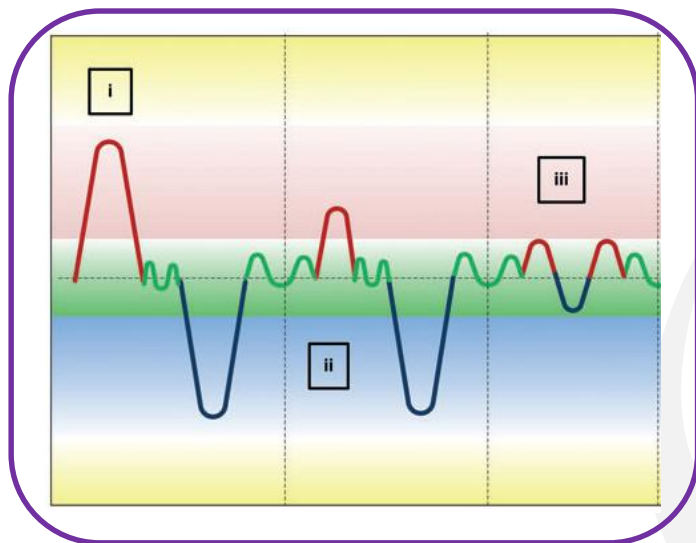


伴精神病性症状的双相障碍误诊情况

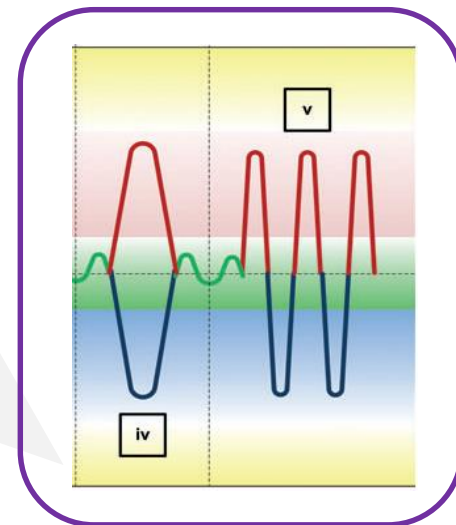
伴精神病性症状双相障碍误诊的疾病类型(占全部误诊患者的比例)

- 一项自然研究，从隶属于米兰大学精神病学系的3个不同的社区心理中心纳入了240名伴有精神病性症状的双相障碍患者，研究这些患者的误诊情况，未治疗时长和治疗结局。

部分双相障碍亚型的识别诊断仍存难题：难度大

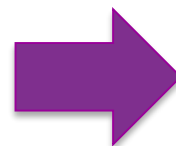


传统观点：独立的抑郁、轻度躁狂和躁狂症状



近年来研究：混合发作(抑郁、轻躁狂/躁狂症状)或2种症状的快速转变 普遍存在

- ◆患者倾向于只向医生报告其抑郁症状
- ◆无单独的躁狂或轻度躁狂发作



◆ 增加诊断难度

1. Malhi GS, et al. Bipolar Disorders 2012; 14 (Suppl. 2): 66-89
2. Mary L Phillips, David J Kupfer. Lancet 2013; 381: 1663-71.

i=双相I型障碍；ii=双相II型；iii=亚综合征双相症状；iv=混合发作；v=快速循环；
红色=轻/躁狂症状；蓝色=抑郁症状；绿色=情感正常

什么是伴有混合特征双相障碍？



伴混合特征

(with mixed features)

- **躁狂发作，伴混合特征**：满足躁狂发作或轻躁狂发作的全部标准，目前或最近的躁狂或轻躁狂发作的大部分时间里至少具有以下三项症状：

明显的抑郁情绪

丧失兴趣及乐趣

精神运动性迟滞

疲乏感或精力减退

无价值或过度的罪恶感

自杀意念或未遂

- **抑郁发作，伴混合特征**：满足抑郁发作的全部诊断标准，同时在目前或近期抑郁发作的大多数时间里，至少伴发以下3项躁狂/及轻躁狂发作的症状：

情绪高涨

自我评价增高

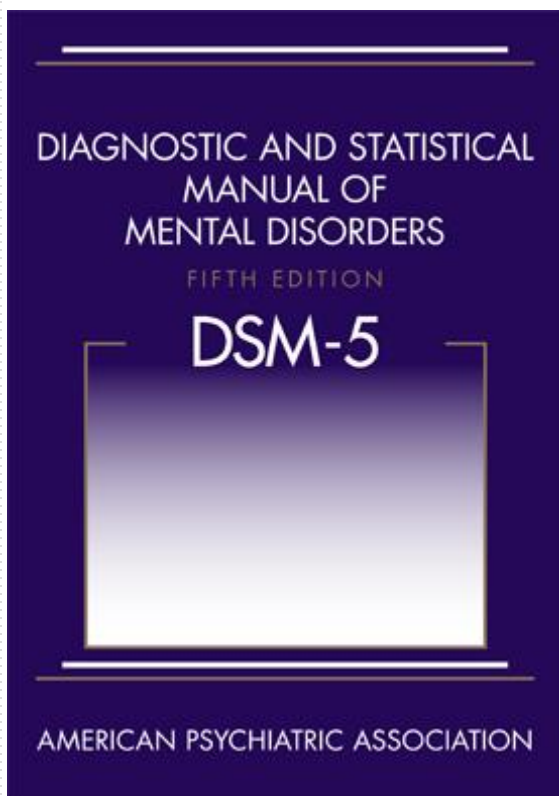
话语增多

思维奔逸

活动增多

高危行为

睡眠需求减少



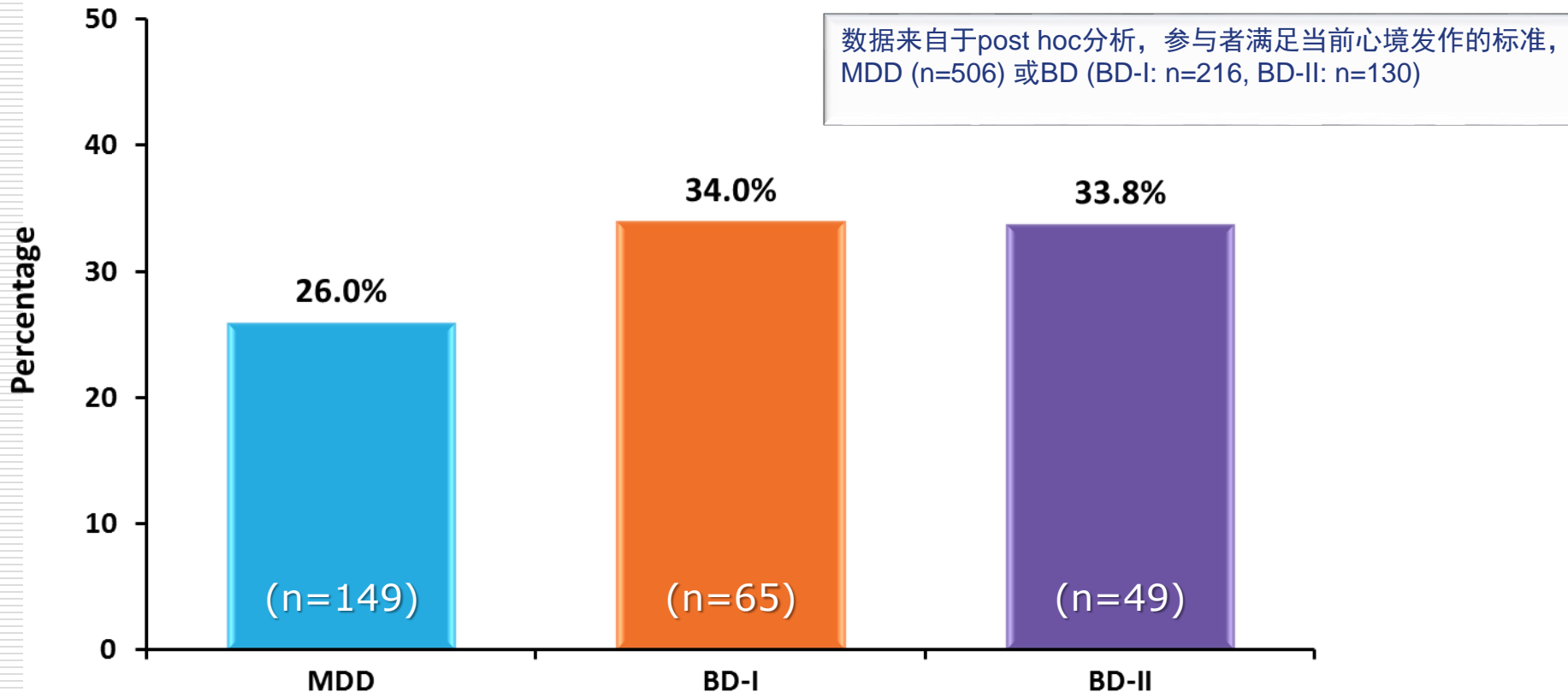
- 双相躁狂发作伴“混合特征”发生率达31%，起病更早，自杀率更高，且治疗应答更差,而其临床误诊率近40%，不当治疗则加重病情



1.Vieta E, Valenti M. Journal of Affective Disorders, 2013, 148(1):28-36.

国际心境障碍协作项目：成人MDD和双相障碍

% 索引重度抑郁发作患者中满足混合特征(MFS)标准的比例



MFS定义为，在一次索引MDE或轻/躁狂发作中，Young躁狂量表三个或以上条目 ≥ 1 分，或蒙哥马利抑郁量表或汉密尔顿抑郁量表17的三个条目 ≥ 1 分。

BD双相障碍；BD-I，双相障碍I型；BD-II，双相障碍II型；MDD，重度抑郁症；

MDE，重度抑郁发作；MFS，混合特征

混合发作双相：起病更早、入院更早、住院次数更多

	Without mixed features N=266		With mixed features N=65			Significance (without mixed features vs. with mixed features)	Significance (without mixed features vs. with mixed features in mania/hypomania)	Significance (without mixed features vs. with mixed features in depression)	
	Manic/ hypomanic without mixed features N=165	Depressed without mixed features N=101	Manic/ hypomanic with mixed features N=52	Depressed with mixed features N=13					
Age (years)									
Onset	34.2 ± 13.6	32.5 ± 12.7	37.1 ± 14.6	21.6 ± 7.0	22.1 ± 7.6	19.6 ± 2.8	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
At hospitalization	43.8 ± 13.4	42.6 ± 12.3	45.8 ± 14.9	25.2 ± 9.1	26.3 ± 9.7	20.5 ± 2.9	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
Number of hospitalization									
Depressed	3.3 ± 2.8	3.6 ± 3.0	2.7 ± 2.6	2.4 ± 2.3	2.7 ± 2.5	1.1 ± 0.3	0.362	0.237	< 0.001*
Manic	1.1 ± 1.7	0.5 ± 1.0	2.0 ± 2.0	0.5 ± 0.7	0.4 ± 0.7	1.0 ± 0	0.972	0.672	< 0.001*
Mixed	2.2 ± 2.7	3.1 ± 2.8	0.6 ± 1.5	1.7 ± 2.1	2.1 ± 2.1	0.1 ± 0.3	0.154	0.052 [†]	0.084 [†]
	0 ± 0.2	0 ± 0.1	0 ± 0.2	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.5	0	< 0.001*	< 0.001*	0.195

* P < 0.05.

† 0.05 ≤ P < 0.10.

- 研究纳入331例双相障碍患者，其中266例患者不伴有混合特征，65例患者伴有混合特征，依据DSM-5诊断标准将患者按照有无混合特征分为四组，评估患者具有或不具有混合特征的流行病学特征和临床特征。

Shim IH, et al. *J Affect Disord.* 2015 Mar 1;173:120-5.

(以上) 内容仅代表专家个人观点，仅供供本次会议学术交流使用，严禁其它用途

EMBLEM 研究：混合发作疾病程度更严重



Table 2: Severity of the illness at baseline and at 24 months.

		Pure Mania		Mixed episode	
		Baseline n = 504	24 months n = 364 (72%)	Baseline n = 262	24 months n = 164 (63%)
Assessment scales:					
YMRS (mean score ± SD)		27.4 ± 8.8*	. (a)	25.3 ± 9.0*	. (a)
CGI (mean score ± SD):					
	CGI-BP Overall	4.5 ± 1.2	2.4 ± 1.6	4.7 ± 0.8	2.5 ± 1.4
	CGI-BP Mania	4.8 ± 0.9*	1.9 ± 1.5	4.6 ± 0.8*	2.0 ± 1.3
	CGI-BP Depression	1.4 ± 0.5*	1.5 ± 0.9*	3.9 ± 0.9*	2.1 ± 1.2*
	CGI-BP Hallucinations	2.7 ± 1.7	1.4 ± 0.9*	2.5 ± 1.6	1.6 ± 1.1*
Frequency of social activities (n,%):					
社交活动频率	Never	112 (22%)*	44 (12%)	77 (29%)*	19 (12%)
	1 – 4 times	219 (43%)*	150 (41%)	116 (44%)*	91 (55%)
	≥ 5 times	171 (34%)*	169 (46%)	69 (26%)*	53 (32%)
Impairment of work activities (n,%):					
工作活动障碍	None	70 (14%)*	175 (48%)*	18 (7%)*	51 (31%)*
	Some impairment	406 (81%)*	166 (46%)*	233 (89%)*	106 (65%)*
Satisfaction with life (n,%):					
生活满意度	Satisfied	160 (32%)*	276 (76%)*	47 (18%)*	96 (59%)*
	Neither satisfied nor dissatisfied	138 (27%)*	68 (19%)*	47 (18%)*	37 (23%)*
	Dissatisfied	204 (40%)*	20 (5%)*	166 (63%)*	30 (18%)*

* = There is a significant difference between the Pure Mania and Mixed Episode patient groups, threshold $\alpha = 0.05$.

- EMBLEM研究是一项欧洲14个国家进行的大样本前瞻性观察研究，本次纳入766例患者，其中34%为混合性躁狂发作，旨在研究躁狂或混合发作患者的流行病学特征，并利用YMRS、HDRS和CGI-BP量表评估患者的临床结局。

EMBLEM 研究：混合发作有更高的自杀意图



Table 2: Severity of the illness at baseline and at 24 months.

		Pure Mania		Mixed episode	
		Baseline n = 504	24 months n = 364 (72%)	Baseline n = 262	24 months n = 164 (63%)
Consultation (n,%):	Out-patient	352 (70%)	354 (97%)	169 (65%)	156 (95%)
	In-patient	152 (30%)	9 (2%)	92 (35%)	7 (4%)
Suicide attempt:	0	461 (91%)*	317 (87%)*	207 (79%)*	121 (74%)*
	1	22 (4%)*	32 (9%)*	26 (10%)*	29 (18%)*
	>1	10 (2%)*	15 (4%)*	23 (9%)*	14 (9%)*
Substance abuse and dependence (n,%):	Alcohol	128 (25%)	9 (2%)	70 (27%)	7 (4%)
	Cannabis	72 (14%)	8 (2%)	28 (11%)	3 (2%)
	Other substances	29 (6%)	2 (< 1%)	25 (10%)	0 (0%)

* = There is a significant difference between the Pure Mania and Mixed Episode patient groups, threshold $\alpha = 0.05$.

混合发作的双相患者自杀行为
显著高于躁狂发作

- EMBLEM研究是一项欧洲14个国家进行的大样本前瞻性观察研究，本次纳入766例患者，其中34%为混合性躁狂发作，旨在研究躁狂或混合发作患者的流行病学特征，并利用YMRS、HDRS和CGI-BP量表评估患者的临床结局。



- **双相障碍共病焦虑障碍**在伴混合特征的双相障碍中更常见，且与较差的病程和医疗服务利用增加显著相关。
- **酒精和药物滥用共病**在伴混合特征的双相障碍中更常见，且与不良结局和对锂盐反应较差有关。药物滥用障碍病史可预测双相抑郁发作中更强的心境不稳定性，可能导致伴混合特征的双相障碍发生风险和自杀行为的风险增加。



- 自然研究、前瞻性和回顾性研究已证实伴混合特征的双相障碍治疗困难。
- 伴混合特征的双相障碍对锂盐和其他单药治疗的反应较差。
- 伴混合特征的抑郁发作使用抗抑郁药治疗会导致激动和自杀风险增加。
- 伴混合特征的双相障碍患者整体上对治疗的长期预防性反应较差



伴有混合特征的双相障碍的疾病特点

伴有混合特征的双相障碍的治疗

抗抑郁药诱发躁狂或混合发作



- 在前瞻性观察性自然研究（EMBLEM研究），2416例躁狂患者中21.9%在基线服用抗抑郁药，随访24周后发现，持续使用抗抑郁药意味着混合状态、更多的抑郁发作和快速循环发作，抑郁和焦虑症状发生率更高。
- 同样地，在两项回顾性观察研究发现混合发作病史与抗抑郁药的使用，尤其是SNRIs和SSRIs——终身使用和首次混合发作6个月内使用密切相关。
- 一项大型美国保险索赔数据库研究，纳入2126例双相I型患者，其中21%患者使用抗抑郁药，比未使用抗抑郁药的患者，更易发生躁狂或混合发作，12个月内住院次数更多。

ISBD专家共识：在混合发作中应避免使用抗抑郁药



Domain	Recommendation
Acute treatment	1. Adjunctive antidepressants may be used for an acute bipolar I or II depressive episode when there is a history of previous positive response to antidepressants.
	2. Adjunctive antidepressants should be avoided for an acute bipolar I or II depressive episode with two or more concomitant core manic symptoms in the presence of psychomotor agitation or rapid cycling.
Maintenance treatment	3. Maintenance treatment with adjunctive antidepressants may be considered if a patient relapses into a depressive episode after stopping antidepressant therapy.
Monotherapy	4. Antidepressant monotherapy should be avoided in bipolar I disorder.
	5. Antidepressant monotherapy should be avoided in bipolar I and II depression with two or more concomitant core manic symptoms.
Switch to mania, hypomania, or mixed states and rapid cycling	6. Bipolar patients starting antidepressants should be closely monitored for signs of hypomania or mania and increased psychomotor agitation, in which case antidepressants should be discontinued.
	7. The use of antidepressants in mixed episodes emerges as a concern.
Use in mixed states	8. Antidepressant use should be avoided in mixed states (number of episodes).
	9. Antidepressants should be avoided in mixed states.
	10. Antidepressants should be avoided in mixed states.
	11. Previously prescribed antidepressants should be discontinued.
	12. Adjunctive treatment with antidepressants should be considered only after an increased risk of mania.
Drug class	

- 9. 伴有混合特征的躁狂及抑郁发作，应避免使用抗抑郁药
- 10. 混合状态为主要临床相的双相障碍，应避免使用抗抑郁药
- 11. 对于正在经历混合状态发作的双相障碍，患者所服用的抗抑郁剂应停用。

心境稳定剂单药治疗



- 心境稳定剂的单药治疗可显著改善躁狂和抑郁症状，但锂盐的反应随混合发作次数增加而下降，在伴混合特征双相障碍患者常中断治疗。

Study [design; duration]	Patients	Treatments (total n; mixed states n)	Primary endpoint	Primary efficacy endpoint ^b	Primary safety endpoint ^b
Acute therapy					
Weisler et al. [60] [r, db, mc, pc; 3 weeks]	Patients experiencing acute manic or mixed episodes of bipolar I	CARB ER 200–1600 mg/day (101; 60) PL (103; 48)	Change from BL in Y-MRS scores	From week 2, patients receiving CARB ER had significant reductions in Y-MRS scores vs. PL*	TEAEs: CARB ER: 88.1 %** PL: 72.8 %
Weisler et al. [61] [r, db, mc, pc; 3 weeks]	Patients experiencing acute manic or mixed episodes of bipolar I	CARB ER 200–1600 mg/day (122; 26) PL (117; 24)	Change from BL in Y-MRS scores	CARB ER: BL: 28.46 3 weeks: 13.38*** PL: BL: 27.93 3 weeks: 20.82	TEAEs: CARB ER: 91.8 %** PL: 56.4 %
Weisler et al. [59] [r, db, mc, pc; 3 weeks] ^a	Patients experiencing acute manic or mixed episodes of bipolar I	CARB ER 200–1600 mg/day (214; 80) PL (213; 67)	Change from BL in Y-MRS scores	CARB ER: –12.3*** PL: –6.2	AEs: CARB ER: 90 % PL: 64 %
Bowden et al. [57] [r, db, mc, pc; 3 weeks]	Inpatients experiencing acute manic episodes of mixed or manic bipolar I	DIV 750–1000 mg/day (69; NR) LITH 900–1200 mg/day (36; NR) PL (74; NR)	MRS scores	DIV and LITH had significantly improved MRS scores vs. PL from 10 d onwards*	Significant between-group differences in vomiting (DIV, LITH >PL), fever (LITH >DIV), general pain (DIV, PL >LITH) and twitching (LITH >PL) was observed

未完全列表



每个治疗组中意向治疗人群的治疗有效指标比较

	治疗有效指标		
	CGI 分值变化为1或2	YMRS评分变化 $\geq 50\%$	CGI和MRS有效率的平均值
治疗	% (n)	% (n)	%
卡马西平	31 (4/13)	38 (5/13)	34
锂盐	46 (6/13)	38 (5/13)	42
丙戊酸钠	40 (6/15)	53 (8/15)	46

- 纳入42名8-18岁（平均11.4岁）的双相I型或II型躁狂发作或混合发作的青少年双相障碍患者，随机分入锂盐、丙戊酸钠、卡马西平组开放治疗6周；主要疗效指标为每周CGI评分和YMRS评分。治疗有效率定义为从Y-MRS评分变化 $\geq 50\%$ 。
- 研究显示，经6周治疗，丙戊酸钠、锂盐和卡马西平的有效率分别为**53%，38%，38%**，缓解率为**46%，42%，34%**；作用大小（effect size）分别为**1.63，1.06，1.00**。

备注：除非其他治疗无效或不耐受，丙戊酸不宜处方给女童、女性青少年、育龄期妇女或妊娠妇女，详见丙戊酸安全信息更新页。

Kowatch RA, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000 Jun;39(6):713-20.

（以上）内容仅代表专家个人观点，仅供供本次会议学术交流使用，严禁其它用途

抗精神病病药单药治疗



- 抗精神病药物，尤其是典型性抗精神病药物单药治疗只改善了躁狂症状，增加了转为抑郁发作的风险

Study [design; duration]	Patients	Treatments (total n; mixed-states n)	Primary endpoint	Primary efficacy endpoint ^b	Primary safety endpoint ^b
Acute therapy					
Keck et al. [46] [r, db, mc, pc; 3 weeks]	Patients experiencing acute manic or mixed episodes of bipolar I	ARI 30 mg/day (130; 37) PL (132; 49)	Change from BL in Y-MRS total scores	ARI: -8.2** PL: -3.4	Discontinuations due to AEs did not differ significantly between ARI and PL
Sachs et al. [48] [r, db, mc, pc; 3 weeks]	Patients experiencing acute manic or mixed episodes of bipolar I	ARI 15-30 mg/day (137; 59) PL (135; 54)	Change from BL in Y-MRS total scores	ARI: -12.5*** PL: -7.2	Somnolence: ARI: 19.9 % PL: 10.5 %
Suppes et al. [49] [r, db, mc; pc; 3 weeks] ^a	Patients experiencing acute manic or mixed episodes of bipolar I	ARI 30 mg/day (261; 93) PL (255; 97)	Change from BL in Y-MRS total scores	In patients with Y-MRS ≤27 at BL: ARI: -9.6** PL: -5.7 In patients with Y-MRS >27 at BL: ARI: -11.9*** PL: -5.3	The most common TEAEs that occurred in more patients receiving ARI were somnolence, dyspepsia, akathisia, and accidental injury
McIntyre et al. [47] [r, db, mc, pc; 3 weeks]	Patients experiencing acute manic or mixed episodes of bipolar I	ASEN 5 or 10 mg bid (194; 55) OLA 5-20 mg/day (190; 60) PL (104; 35)	Change from BL in Y-MRS total scores	ASEN: -10.8*** OLA: -12.6*** PL: -5.5	TEAEs: ASEN: 73.7 % OLA: 71.4 % PL: 61.0 %
McIntyre et al. [81] [r, db, pc; 3 weeks]	Patients experiencing acute manic or mixed episodes of bipolar I	ASEN 5 or 10 mg bid (185; 56) OLA 5-20 mg/day (205; 64) PL (98; 32)	Change from BL in Y-MRS total scores	ASEN: -11.5** OLA: -14.6*** PL: -7.8	TEAEs: ASEN: 75.7 % OLA: 66.3 % PL: 56.1 %

未完全列表

心境稳定剂-抗精神病药物联合治疗



- 相比于单药治疗或安慰剂，联合治疗可显著改善躁狂和抑郁症状，延长任何心境事件复发所需时间，而不增加不良反应的发生率

Study [design; duration]	Patients	Treatments (total n; mixed states n)	Primary endpoint	Primary efficacy endpoint ^a	Primary safety endpoint ^a
Sachs et al. [68] [r, db, mc, pc; 3 weeks]	Patients experiencing acute manic or mixed episodes of bipolar I	RISP 2–6 mg/day + LITH or DIV (52; 10) HAL 4–12 mg/day + LITH or DIV (53; 12) PL + LITH or DIV (51; 11)	Change from BL in Y-MRS	RISP: -14.3** HAL: -13.4* PL: -8.2	AEs RISP: 81 % HAL: 92 % PL: 84 %
Maintenance therapy					
Suppes et al. [35] [r, db, mc, pc; 104 weeks]	Patients with manic, depressed, or mixed bipolar I disorder	QUET 400–800 mg/day + LITH or DIV (310; 143) PL + LITH or DIV (313; 142)	Time to recurrence of any mood event	Time to recurrence was significantly longer with QUET vs. PL; HR 0.32***	AEs: QUET: 78.4 % PL: 76.7 %
Vieta et al. [38] [r, db, mc, pc; 104 weeks]	Patients with manic, depressed or mixed bipolar I disorder	QUET 400–800 mg/day + LITH or DEV (336; 76) PL + LITH or DEV (367; 84)	Time to recurrence of any mood event	Time to recurrence was significantly longer with QUET vs. PL; HR 0.28***	AEs: QUET: 54.8 % PL: 55.3 %

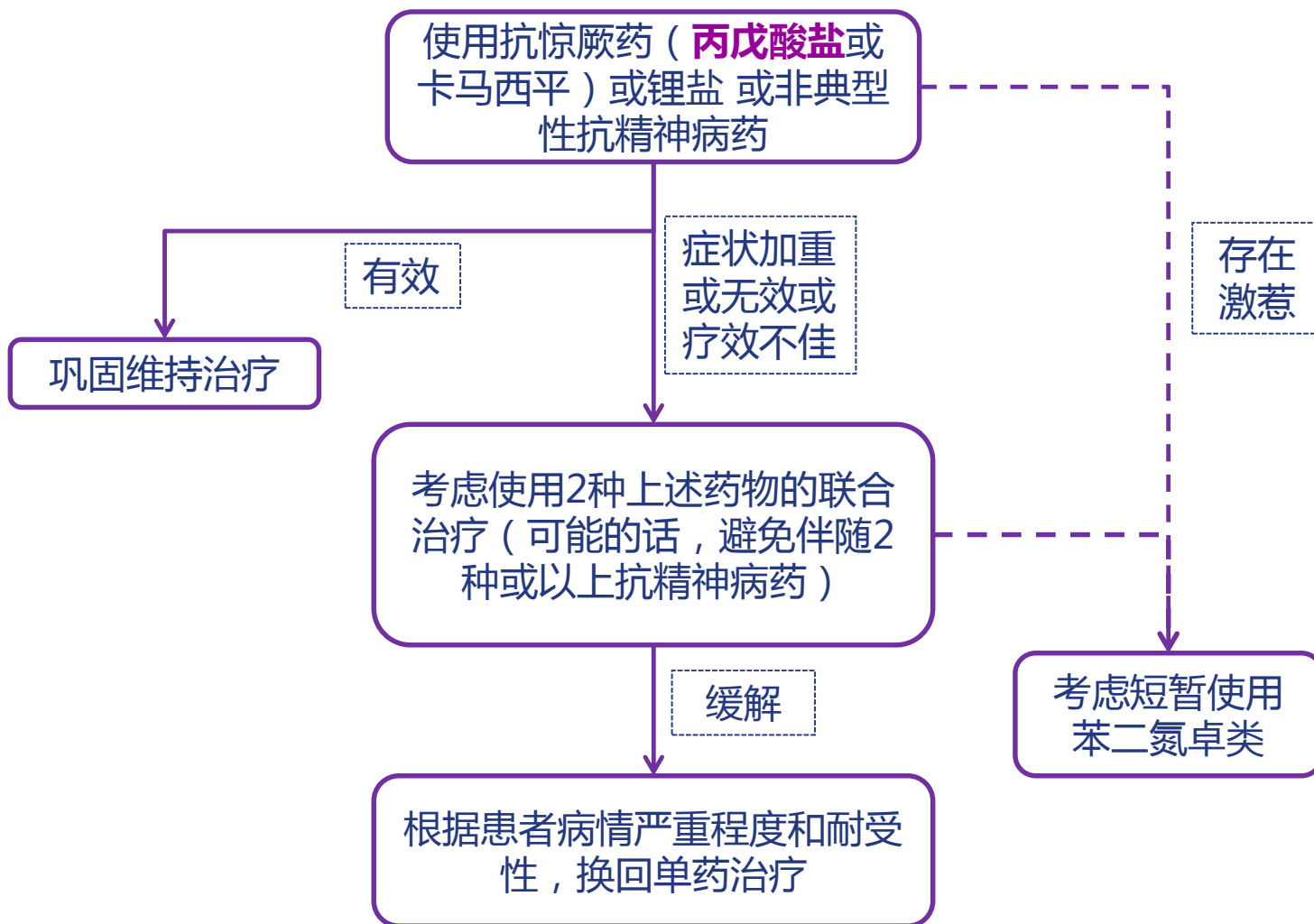
未完全列表

备注：除非其他治疗无效或不耐受，丙戊酸不宜处方给女童、女性青少年、育龄期妇女或妊娠妇女，详见丙戊酸安全信息更新页。

Fagiolini A, et al. CNS Drugs. 2015 Sep;29(9):725-40.

(以上) 内容仅代表专家个人观点，仅供供本次会议学术交流使用，严禁其它用途

伴混合特征的双相障碍的推荐治疗策略



- Fagiolini A 等通过综合分析文献，对伴混合特征双相障碍的流行病学、临床特征和治疗管理进行叙述性综述，并对伴混合特征双相障碍的治疗策略进行了阐述和推荐。

备注：除非其他治疗无效或不耐受，丙戊酸不宜处方给女童、女性青少年、育龄期妇女或妊娠妇女，详见丙戊酸安全信息更新页。
Fagiolini A, et al. CNS Drugs. 2015 Sep;29(9):725-40.

（以上）内容仅代表专家个人观点，仅供供本次会议学术交流使用，严禁其它用途

抗抑郁药

- 拟去甲肾上腺素能抗抑郁药增加中枢去甲肾上腺素能，诱发或加重混合特征，故三环抗抑郁药、文拉法辛、度洛西汀、瑞波西汀不得用于混合状态

心境稳定剂

- 既往安慰剂对照研究中奥氮平和丙戊酸钠对于符合DSM-IV诊断为躁狂及混合性发作的患者具有疗效（1/A）。

非典型 抗精神病药

- 荟萃分析研究中，阿立哌唑、齐拉西酮的疗效在一定程度上有别于安慰剂（2/B），可能为符合DSM-5诊断为具有混合特征双相障碍的最佳候选药物。

联合治疗

- 单药疗效欠佳时，具有混合特征的躁狂发作可以采用奥氮平联合丙戊酸钠的治疗方案（1/A）。有少量研究支持喹硫平作为强化治疗可以有效缓解急性混合发作（3/C）。

难治患者

- 患者疗效不佳时也可考虑应用改良电抽搐治疗改善病情。

- 伴混合特征双相障碍是指既有躁狂或轻躁狂又有抑郁症状，混合症状可能持续数周至数月，并且可能延缓或加重至重性抑郁。
- 伴混合特征的双相障碍患者具有起病年龄早、入院年龄早、住院次数多、疾病程度更严重、共病率高、自杀风险高等临床表现特点。
- 伴混合特征双相障碍被认为是一种严重的双相障碍类型，治疗的难点在于同时处理躁狂和抑郁症状增加了心境转换的风险。

- 伴混合特征的双相障碍具有起病年龄早、入院年龄早、疾病程度更严重、共病率高、预后差等临床表现特点，治疗的难点在于同时处理躁狂和抑郁症状增加了心境转换的风险，需要格外引起重视。
- 药物选择上，抗抑郁药诱发或加重混合特征，应避免使用；丙戊酸钠等经典的心境稳定剂仍然是伴混合特征双相障碍的重要选择；抗精神病药物，尤其是典型性抗精神病药物单药治疗只改善了躁狂症状，增加了转为抑郁发作的风险；



Thanks !



- 具有丙戊酸宫内暴露史的胎儿具有高风险发生严重发育障碍（约30-40%病例）和/或先天畸形（约10%病例）；
- 除非其他治疗无效或不耐受，丙戊酸不宜处方给女童、女性青少年、育龄期妇女或妊娠妇女；
- 丙戊酸治疗应当由具有处理癫痫或双相障碍丰富经验的医师启动处方给药，并监督指导其用药；
- 首次处方丙戊酸、常规复诊、女童进入青春期，计划妊娠或妊娠女性，需仔细权衡丙戊酸治疗的获益及风险；
- 您必须确保所有的女性患者被告知并理解如下事宜：
 - 妊娠期间丙戊酸治疗的相关风险；
 - 需采取有效避孕手段；
 - 需定期评估治疗；
 - 如计划妊娠或已妊娠，需立即咨询医师