

·综述·

双相障碍混合状态的药物疗效、安全性及可接受性的系统评价[☆]黄小嘉^{*△} 黄乐萍^{**△} 朱云程^{*△} 周霓^{*} 陈俊^{*} 彭代辉^{*} 方贻儒[○] 汪作为^{*△◎}

【摘要】通过 Cochrane 系统综述的研究方法评价双相障碍混合状态药物治疗的有效性、安全性及可接受性。结果发现对于双相抑郁伴混合特征的治疗,鲁拉西酮和喹硫平有疗效证据支持。鲁拉西酮代谢、镇静不良反应小,可用于儿童青少年双相障碍患者;喹硫平抗抑郁与抗躁狂疗效均衡,转相风险低。对于躁狂发作伴混合特征的治疗,奥氮平有疗效证据支持,但需平衡疗效与不良反应,关注转相风险。对于混合发作,阿立哌唑的疗效证据较充分,不良反应较小,可用于儿童双相障碍患者。丙戊酸盐和锂盐被较多专家共识推荐用于双相障碍混合状态的治疗。当前研究间的不一致性仍较大,亟需高质量的随机对照试验研究为混合状态的药物疗效提供更充分的循证支持。

【关键词】双相障碍 混合状态 混合特征 混合发作 药物治疗 疗效 安全性 可接受性 系统综述

【中图分类号】R749.4

【文献标识码】A

A systematic review of efficacy, safety and acceptability of pharmacological treatment of mixed states in bipolar disorder. HUANG Xiaojia, HUANG Leping, ZHU Yuncheng, ZHOU Ni, CHEN Jun, PENG Daihui, FANG Yiru, WANG Zuwei. Shanghai Hongkou Mental Health Center, Shanghai 200083, China. Tel: 021-56662531.

【Abstract】To evaluate the efficacy, safety and acceptability of different drugs in the treatment of mixed states in bipolar disorder using the Cochrane systematic review method. The results showed that for the treatment of bipolar depression with mixed features, there is evidence to support the efficacy of lurasidone and quetiapine. Lurasidone has low metabolic and sedative side effects, and can be used in children and adolescents with bipolar depression with mixed features. Quetiapine has balanced anti-depressant and anti-manic effects, with low risk of phase transition. There is evidence to support the efficacy of olanzapine in the treatment of bipolar manic with mixed features. However, it is necessary to balance the efficacy and side effects of olanzapine, and pay attention to the risk of phase transition. For mixed episode in Bipolar disorder, aripiprazole had most research evidence. Aripiprazole has fewer side effects on metabolism and prolactin, and can be used in children with bipolar disorder. Valproate and lithium are recommended by experts for the treatment of mixed state in bipolar disorder. The inconsistency between current studies is still significant, and high-quality randomized controlled trials are urgently needed to provide more comprehensive evidence-based support for the treatment of mixed states in bipolar disorder.

【Keywords】Bipolar disorder Mixed states Mixed features Mixed episode Pharmacological treatment Efficacy Safety Acceptability Systematic review

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2024.11.008

[☆] 上海市卫生健康系统重点学科(编号:2024ZDXK0013);虹口区卫生健康委员会医学科研课题(编号:虹卫2401-06,虹卫2403-13);上海市虹口区精神卫生中心优秀人才培养计划(编号:2023XKDTR01)

^{*} 上海市虹口区精神卫生中心(上海 200083)

[△] 上海大学医学院精神卫生临床研究中心

^{**} 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

[○] 上海交通大学医学院附属瑞金医院

[◎] 通信作者(E-mail:wzwhk@163.com)

双相障碍混合状态可被广义地定义为心境发作中抑郁和躁狂症状同时存在的状态。混合状态的复杂性给临床治疗带来了更大的难度和挑战。混合状态的定义一直在不断地经历演变,本研究采用广义概念“混合状态”,涵盖了《精神障碍诊断与统计手册第5版》(*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th Edition, DSM-5)定义的“伴混合特征”以及DSM-IV、《国际疾病与相关健康问题统计分类第10版》(*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, 10th version, ICD-10)和ICD-11定义的“混合发作”的不同临床表述。关于双相障碍混合状态的药物治疗,目前国内外的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究较为有限,其中不少研究是RCT的事后分析研究。已有的综述^[1-4]在结局指标的关注上,主要关注药物的疗效。而在双相障碍混合状态药物治疗的临床实践中,有效性、安全性、可接受性和转相风险等均是影响临床决策的重要参考维度,也是加拿大心境和焦虑治疗网络/国际双相障碍学会(Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments/International Society for Bipolar Disorder, CANMAT/ISBD)发布的双相障碍治疗指南对混合状态药物治疗进行分级推荐的主要依据^[5-6]。因此,本研究采用Cochrane系统综述的方法对双相障碍混合状态药物治疗的有效性、安全性及可接受性进行系统评价。

1 资料与方法

1.1 资料来源 2024年7-8月在PubMed、Embase、Web of Science、Psycho InFo、Cochrane Library、中国知网、万方、维普数据库检索国内外文献,检索文献的发表时间范围为建库至2024年6月30日。

1.2 文献检索关键词 采用主题词与自由词结合的方式进行检索。中文检索式为(“双相情感障碍”OR“双相障碍”OR“双相”)AND(“混合状态”OR“混合发作”OR“混合特征”OR“混合型抑郁”OR“混合型躁狂”)AND(“药物治疗”OR“心境稳定剂”OR“抗精神病药”OR“第二代抗精神病药”OR“非典型抗精神病药”OR“抗抑郁药”)AND(“随机对照试验”OR“随机”OR“对照”OR“临床试验”OR“干预研究”OR“疗效研究”)。英文检索式为(bipolar OR bipolar disorder) AND (mixed state OR mixed episode OR mixed features OR mixed mania OR mixed depression OR dysphoric mania) AND (medical treatment OR intervention OR therapy OR pharmacotherapy OR mood stabilizers OR antipsychotics OR second generation antipsychotics OR atypical antipsychotics OR antide-

pressants) AND (RCT OR randomized controlled trial OR clinical trial OR controlled trial OR randomized trial OR efficacy study)。

1.3 文献纳入与排除标准 纳入标准:①建库至2024年6月30日发表的文献;②研究对象符合DSM-IV/ICD-10双相障碍混合发作诊断标准,或DSM-5双相障碍抑郁发作/躁狂发作伴混合特征诊断标准;③研究类型为RCT,或对RCT研究的事后分析;④研究主题为双相障碍混合发作或伴混合特征的药物治疗;⑤发表语言为中文或英文。

排除标准:①文献为综述、观察性研究、案例报道、会议论文、书摘评论等文体;②研究对象诊断未区分躁狂发作与混合发作;③研究对象未区分单相混合型抑郁与双相混合型抑郁;④无法获取原文的文献;⑤使用重复数据库的研究。

1.4 资料收集过程及偏倚风险评价 由2位研究者独立进行文献检索、筛选、数据提取,如有分歧,则小组讨论后由第3位研究者进行复核决断。由2位研究者采用Cochrane协作网的单个RCT研究偏倚风险评价体系对纳入研究进行质量评价。

1.5 研究结局指标分析 由于本文纳入文献所涉及的双相障碍混合状态的定义、诊断标准、结局指标评估工具等方面存在不一致性,因此无法进一步合并数据进行定量的meta分析。本研究对纳入文献的主要结局指标通过表格汇总与定性分析的形式予以分析讨论。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 共检索到文献1402篇,其中英文1264篇,中文138篇。剔除重复文献后剩余998篇。经标题、摘要初筛剩余96篇,再经阅读全文筛选,最终纳入文献11篇^[7-17]。具体筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入文献的基本特征 11篇文献共涉及19个RCT研究,包括3390例符合不同双相障碍混合状态定义的患者。其中,3篇^[7,9,17]为RCT研究,其余8篇^[8,10-16]为RCT的事后分析研究。纳入文献的其他基本情况见表1。

2.3 纳入文献的方法学质量评价 在纳入的文献中,2篇早期RCT研究^[7,9]质量较高,偏倚风险较低。3篇单个RCT事后分析^[12,15-16]质量较高。5篇纳入多项RCT的事后分析^[8,10-11,13-14]及1篇RCT预试验研究^[17]存在一定的偏倚风险。见表2。

2.4 双相障碍混合状态药物治疗的评价 根据双相障碍混合状态定义和诊断标准的不同,将文献结果分为DSM-5双

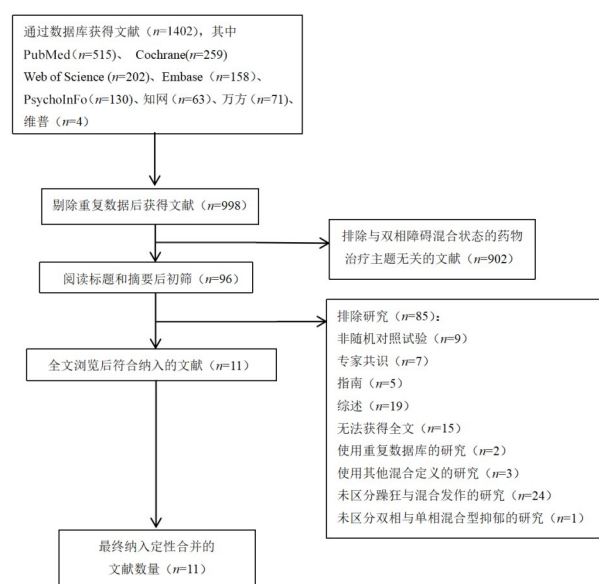


Fig.1 Literature retrieval flowchart

图1 文献检索流程图

相障碍抑郁发作伴混合特征、躁狂发作伴混合特征及 DSM-IV/ICD-10 双相障碍混合发作分开陈述。

2.4.1 双相障碍抑郁发作伴混合特征的药物治疗评价 在双相抑郁伴混合特征的药物治疗有效性方面,鲁拉西酮、奥氮平、喹硫平等药物有较明确的疗效证据。MCINTYRE 等^[12]研究显示接受鲁拉西酮治疗的双相抑郁伴混合特征患者的临床治愈率较安慰剂组高出 15.2%。SINGH 等^[15]研究中接受鲁拉西酮治疗的 10~17 岁儿童青少年双相抑郁伴混合特征患者抑郁量表减分显著高于安慰剂组。TOHEN 等^[10]的研究中使用奥氮平的双相抑郁伴混合特征患者临床治愈率较安慰剂组高 10.7%;WANG 等^[17]的研究中,喹硫平在双相抑郁伴混合特征患者中治疗应答率为 62.5%,对单药治疗无应答的患者联合碳酸锂或丙戊酸钠增效治疗可显著改善抑郁与躁狂症状。此外,国内未上市的卡利拉嗪与卢美哌隆在 2 项国外研究^[14, 16]中获得了疗效证据支持。

在安全性、耐受性、可接受性及转相风险方面,在接受鲁拉西酮治疗的成年患者中,因不良反应终止治疗的患者仅占 7.7%^[12],在儿童青少年患者中,治疗脱落率为 8.2%,转躁率为 8.2%^[15]。提示鲁拉西酮具有良好的安全性、可接受性以及较低的转相风险。喹硫平在相关研究中镇静、嗜睡不良反应发生率较高,因不良反应停药率为 23.3%^[9]。而在预防转相风险方面,喹硫平则有一定的优势。喹硫平是一种抗抑郁与抗躁狂疗效较均衡的药物,在不同剂量下具有不同的受体介导作用:150 mg 以下发挥组胺介导作用,具有

镇静效应;150~400 mg 发挥 5-羟色胺、去甲肾上腺素介导作用,具有抗抑郁效应;400~800 mg 发挥多巴胺 D₂受体介导作用,具有抗躁狂及抗精神病性症状的效应^[18]。因此,在喹硫平的使用中需注意把握药物剂量,平衡疗效及不良反应。

2.4.2 双相障碍躁狂发作伴混合特征的药物治疗评价 在双相躁狂伴混合特征的药物治疗有效性方面,奥氮平、卡利拉嗪、喹硫平等药物有疗效证据支持。TOHEN 等^[11]研究中接受奥氮平治疗的双相躁狂发作伴混合特征患者临床治愈率高出安慰剂组 30.3%。SUPPES 等^[9]研究证实喹硫平作为增效药物可改善双相 II 型轻躁狂发作伴混合特征患者临床疗效总评量表-双相障碍 (clinical global impressions-bipolar disorder, CGI-BP) 量表的得分 ($F=10.12, P=0.002$)。MCINTYRE 等^[13]研究中接受卡利拉嗪治疗的躁狂发作伴混合特征患者临床治愈率高出安慰剂组 24.9%。此外,最新的一项研究^[19]显示卡利拉嗪在减少混合状态患者的易激惹和攻击性方面具有显著优势。

在药物安全性、耐受性、可接受性及转相风险方面,奥氮平引起代谢综合征、体质量增加较为显著,一项最新的 meta 分析^[20]显示,使用奥氮平的患者因体质量增加发生治疗不依从或停药的可能性是使用中低风险药物者的 3.32 倍 ($OR=3.32, 95\%CI: 2.32\sim4.74$)。此外,由于奥氮平抗躁狂效应强,对双相躁狂伴混合特征患者抑郁症状的改善无疗效证据,应注意其治疗中的转相风险。卡利拉嗪在纳入的研究中显示出较好的安全性及可接受性。此外,近期研究^[21]显示卡利拉嗪具有抗抑郁和抗躁狂疗效均衡全面的特点,在预防转相风险方面具有优势。

2.4.3 双相障碍混合发作的药物治疗评价 在双相障碍混合发作药物治疗的有效性方面,阿立哌唑、阿塞那平、丙戊酸钠等药物有疗效证据支持。有 1 项早期 RCT 研究^[7]证明丙戊酸钠联合奥氮平可以改善躁狂发作或混合发作患者的躁狂症状。国外有 RCT 研究事后分析^[8]支持阿塞那平可以改善混合发作患者的躁狂症状和抑郁症状。此外,由于在 DSM-IV/ICD-10 中混合发作归为双相 I 型障碍,以混合发作为表述的研究往往将双相 I 型混合发作和躁狂发作的患者合并纳入研究。在这类研究中,阿立哌唑 (6 项 RCT 研究)^[22-27]与阿塞那平 (6 项 RCT 研究)^[28-32]的疗效证据最为充分,且有助于儿童青少年双相躁狂或混合发作的疗效证据。但需注意未区分躁狂与混合发作给研究结论带来的局限。

在药物安全性、耐受性、可接受性及转相风险方面,阿立哌唑是较为优先推荐的选择。阿立哌唑相较其他抗精神病药较少引起体质量增加与泌乳素升高,在儿童青少年群

Tab.1 Basic characteristics of included literature
表1 纳入文献基本特征

文献	患者群体	疗程	干预措施 <i>vs.</i> 对照措施	样本量 (试验组 <i>vs.</i> 对 照组)	首要结局 指标及 结果	混合状态定义 与诊断标准	混合 患者 占比 ²⁾	研究 性质 ³⁾
HOUSTON等, 2009年 ^[7]	BD-I混合发作	6周	丙戊酸钠+奥氮平 <i>vs.</i> 丙戊酸钠+安慰 剂	100 <i>vs.</i> 101	YMRS ¹⁾ 、 HDRS-21、 CGI-BP	DSM-IV-TR 混合发作诊断标准	100%	原始RCT研 究
AZORIN等, 2013年 ^[8]	BD-I混合发作	3周 +9周	3周:阿塞纳平 <i>vs.</i> 奥氮平 <i>vs.</i> 安慰剂 9周:阿塞纳平 <i>vs.</i> 奥 氮平	3周:107 <i>vs.</i> 122 <i>vs.</i> 66 9周:46 <i>vs.</i> 56	YMRS ¹⁾ 、 MADRS ¹⁾	DSM-IV-TR 混合发作诊断标准	30%	2项RCT 的事后分析
SUPPES等, 2013年 ^[9]	BD-II轻躁狂发 作伴混合症状	8周	原有药物+喹硫平 <i>vs.</i> 原有药物+安慰剂	30 <i>vs.</i> 25	CGI-BP ¹⁾ 、 MADRS ¹⁾ 、 YMRS	替代标准: YMRS≥12 MADRS≥15	100%	原始RCT研 究
TOHEN等, 2014年 ^[10]	BD-I抑郁发作 伴混合特征	6周	奥氮平 <i>vs.</i> 安慰剂	204 <i>vs.</i> 166	MADRS ¹⁾	DSM-5 双相抑郁发作伴混合 特征诊断标准	30%	2项RCT 的事后分析
TOHEN等, 2014年 ^[11]	BD-I躁狂发作 伴混合特征	3~4 周	奥氮平 <i>vs.</i> 安慰剂	59 <i>vs.</i> 66	YMRS ¹⁾	DSM-5 躁狂发作伴混合特征 诊断标准	28%	3项RCT 的事后分析
MCINTYRE 等,2015年 ^[12]	BD-I抑郁发作 伴混合特征	6周	鲁拉西酮 <i>vs.</i> 安慰剂	182 <i>vs.</i> 90	MADRS ¹⁾	自定义替代标准: MADRS≥20 4≤YMRS≤12	56%	1项RCT 的事后分析
MCINTYRE 等,2019年 ^[13]	BD-I躁狂发作 伴混合特征	3周	卡利拉嗪 <i>vs.</i> 安慰剂	62 <i>vs.</i> 79 115 <i>vs.</i> 154 172 <i>vs.</i> 281	YMRS ¹⁾	① DSM-5 躁狂发作伴混合特 征诊断标准 ②替代标准:10≤MADRS<18 ③替代标准: 存在2项抑郁症状	14% 26% 44%	3项RCT 的事后分析
MCINTYRE 等,2020年 ^[14]	BD-I抑郁发作 伴混合特征	6周	卡利拉嗪1.5 mg <i>vs.</i> 卡利拉嗪3 mg <i>vs.</i> 安 慰剂	275 <i>vs.</i> 271 <i>vs.</i> 262	MADRS ¹⁾	自定义替代标准: HAMD≥20, 4≤YMRS≤12	58%	3项RCT 的事后分析
SINGH等, 2020年 ^[15]	儿童青少年BD 抑郁发作伴混 合特征	6周	鲁拉西酮 <i>vs.</i> 安慰剂	98 <i>vs.</i> 91	CDRS-R ¹⁾ 、 CGI-BP ¹⁾	自定义替代标准: 符合DSM-5 双相抑郁发作诊 断,同时YMRS≥5	55%	1项RCT 的事后分析
MCINTYRE 等,2023年 ^[16]	BD抑郁发作伴 混合特征	6周	卢美哌隆 <i>vs.</i> 安慰剂	73 <i>vs.</i> 83	MADRS ¹⁾	自定义替代标准: MADRS≥20 4≤YMRS≤12	41%	1项RCT 的事后分析
WANG等, 2023年 ^[17]	BD抑郁发作伴 混合特征	6周	喹硫平+丙戊酸钠 <i>vs.</i> 喹硫平+碳酸锂	11 <i>vs.</i> 10	MADRS、 HAMA ¹⁾ 、 CUDOS、YMRS	DSM-5 双相抑郁发作伴混合 特征诊断标准	100%	原始RCT研 究

注:BD-I,双相I型障碍;BD-II,双相II型障碍;YMRS,杨氏躁狂量表;HAMD,汉密尔顿抑郁量表;MADRS,蒙哥马利抑郁量表;CGI-BP,临床疗效总
评量表-双相障碍;CUDOS,临床实用抑郁混合特征量表。1)干预后试验组相比对照组在该项指标上的均值具有统计学差异;2)对于性质为事后分析研
究的纳入文献,混合患者占比指的是纳入事后分析的混合状态患者人数占原始RCT研究的总样本人数的比例;3)研究性质指该研究是原始RCT研究,
还是合并多个RCT的事后分析研究。

体中的安全性及耐受性较好,常见的不良反应主要有静坐
不能(22.2%)和失眠(16.3%)^[27]。阿塞那平主要不良反应表
现为嗜睡(10%)、镇静(7.7%),但相对其他抗精神病药较
轻^[31]。丙戊酸钠在女性患者中有引起多囊卵巢综合征的风

险以及致畸性风险^[33],妊娠安全等级为D级,在育龄期女性
混合发作患者中应慎用。在转相风险方面考虑,阿立哌唑
与阿塞那平均同时具有抗躁狂与抗抑郁效应,药源性转相
风险较低。

Tab.2 Methodological quality evaluation of included literature
表 2 纳入文献的方法学质量评价

纳入文献	随机序列的生成	分配隐藏	对受试者、试验员盲法	对评估人员盲法	结局数据完整性	选择性报告	其他偏倚
HOUSTON 等, 2009 年 ^[7]	未知风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知风险
AZORIN 等, 2013 年 ^[8]	未知风险	未知风险	未知风险	未知风险	高风险	低风险	未知风险
SUPPES 等, 2013 年 ^[9]	未知风险	低风险	低风险	低风险	未知风险	低风险	未知风险
TOHEN 等, 2014 年 ^[10]	未知风险	未知风险	未知风险	未知风险	未知风险	低风险	未知风险
TOHEN 等, 2014 年 ^[11]	未知风险	未知风险	未知风险	未知风险	未知风险	低风险	未知风险
MCINTYRE 等, 2015 年 ^[12]	低风险	低风险	未知风险	未知风险	低风险	低风险	未知风险
MCINTYRE 等, 2019 年 ^[13]	未知风险	未知风险	未知风险	未知风险	未知风险	未知风险	未知风险
MCINTYRE 等, 2020 年 ^[14]	未知风险	未知风险	未知风险	未知风险	高风险	未知风险	未知风险
SINGH 等, 2020 年 ^[15]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知风险
MCINTYRE 等, 2023 年 ^[16]	未知风险	低风险	未知风险	未知风险	低风险	低风险	未知风险
WANG 等, 2023 年 ^[17]	低风险	高风险	高风险	高风险	高风险	低风险	未知风险

3 讨论

本研究通过系统综述的方法全面回顾近二十年国内外双相障碍混合状态药物治疗领域的 RCT 研究文献。总体来看,双相障碍混合状态药物治疗的 RCT 研究仍较为有限,研究间的不一致性较大,亟需高质量的 RCT 研究为药物选择提供更充分的循证支持。

首先,双相障碍混合状态的定义与诊断标准的不一致性,在一定程度上影响了纳入文献的同质性。在 DSM-IV/ICD-10 中,“混合发作”作为双相障碍的一个发作亚型,被归为双相 I 型障碍,以混合发作为表述的研究往往将双相 I 型混合发作和躁狂发作的患者合并纳入研究。在 DSM-5 中,“混合特征”作为双相障碍心境发作的伴随特征,已有研究多为采用“混合特征”替代定义对以往的 RCT 研究进行事后亚组分析。此外,在纳入研究中双相障碍混合状态的评估工具不一致性,使得纳入文献的疗效指标难以进行定量合并分析。多数研究主要通过抑郁或躁狂量表评分的变化来衡量药物改善双相混合状态的疗效。近年来,随着对混合状态研究的深入,国内外双相障碍混合状态的专门评估工具陆续问世并汉化,如临床实用抑郁混合特征量表 (clinically useful depression outcome scale-mixed subscale, CUDOS)^[34]、简明国际神经精神访谈(轻)躁狂发作伴混合特征问卷 (mini international neuropsychiatric interview (hypo-) manic episode with mixed features-DSM-5 module, MINI-M)^[35] 等,未来有待进一步推广运用于双相障碍混合状态治疗的研究。

在双相混合状态的药物治疗研究领域,近二十年来学界对第二代抗精神病药的关注较传统心境稳定剂显著增

加。传统心境稳定剂锂盐和丙戊酸盐在国内外指南^[5, 6, 36-38]中获专家共识推荐用于双相障碍混合状态的治疗,但在新近 RCT 研究中涉及较少。在新近研究和临床实践中,锂盐和丙戊酸盐被更多地与第二代抗精神病药联合用于双相障碍混合状态患者。在药物的系统评价维度上,本研究参照 CANMAT/ISBD 指南^[5-6],从有效性、安全性、可接受性及转相风险方面予以综合评价。值得注意的是,上述几个因素往往相互影响。例如奥氮平的体质量增加不良反应以及喹硫平的镇静、嗜睡不良反应在一定程度上影响了一部分患者的治疗依从性。不良反应相对较轻的鲁拉西酮及阿立哌唑在对安全性和耐受性敏感的儿童青少年群体中显示出优势。阿塞那平、卡利拉嗪、卢美哌隆等国外新上市的第二代抗精神病药物在安全性、耐受性方面的表现上优于奥氮平等药物^[8, 13-14, 16]。转相风险是双相障碍混合状态治疗中一个较为特殊的考量因素。国内外关于双相混合状态的治疗指南^[5-6, 36-38]均认为混合状态治疗的主要目标在于维持心境的稳定。因此抗抑郁与抗躁狂效应较为均衡的药物,如喹硫平与卡利拉嗪,就在此方面表现出独特的优势。

根据以上研究结果,结合国内外双相障碍混合状态治疗的指南、建议、专家共识,总结双相障碍混合状态药物治疗的几点原则建议:①在双相混合状态治疗药物选择上,应综合考虑药物的抗躁狂效应和抗抑郁效应,优先考虑有明确疗效证据支持、安全性与耐受性良好、较少引起转相的药物;②鉴于混合状态的不稳定性,医生需要注重定期对患者的疾病症状、治疗反应、不良反应、社会功能等方面及时评估,以便动态调整和优化治疗方案;③在治疗步骤上,应在充分、全面评估与监测的基础上,结合患者的个体化症状与需求,依次进行序贯治疗;④对于难治性混合状态患者,必

要时予以联合治疗或增效治疗,如两种作用机制不同的心境稳定剂联合治疗或第二代抗精神病药联合心境稳定剂治疗。

参 考 文 献

- [1] MURALIDHARAN K, ALI M, SILVEIRA L E, et al. Efficacy of second generation antipsychotics in treating acute mixed episodes in bipolar disorder: A meta-analysis of placebo-controlled trials[J]. *J Affect Disord*, 2013, 150(2): 408-414.
- [2] FORNARO M, STUBBS B, DE BERARDIS D, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of acute bipolar depression with mixed features: A systematic review and exploratory meta-analysis of placebo-controlled clinical trials[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2): 241-254.
- [3] 白渊翰, 蔡璐遥, 杨海晨. 双相障碍混合状态急性期药物治疗进展[J]. *精神医学杂志*, 2022, 35(2): 221-224.
- [4] 胡少华, 罗丹. 双相障碍伴混合特征的临床评估及诊疗进展[J]. *中华精神科杂志*, 2022, 55(3): 168-174.
- [5] YATHAM L N, CHAKRABARTY T, BOND D J, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations[J]. *Bipolar Disord*, 2021, 23(8): 767-788.
- [6] YATHAM L N, KENNEDY S H, PARIKH S V, et al. 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[J]. *Bipolar Disord*, 2018, 20(2): 97-170.
- [7] HOUSTON J P, TOHEN M, DEGENHARDT E K, et al. Olanzapine-divalproex combination versus divalproex monotherapy in the treatment of bipolar mixed episodes: A double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2009, 70(11): 1540-1547.
- [8] AZORIN J M, SAPIN C, WEILLER E. Effect of asenapine on manic and depressive symptoms in bipolar I patients with mixed episodes: Results from post hoc analyses[J]. *J Affect Disord*, 2013, 145(1): 62-69.
- [9] SUPPES T, KETTER T A, GWIZDOWSKI I S, et al. First controlled treatment trial of bipolar II hypomania with mixed symptoms: Quetiapine versus placebo[J]. *J Affect Disord*, 2013, 150(1): 37-43.
- [10] TOHEN M, KANBA S, MCINTYRE R S, et al. Efficacy of olanzapine monotherapy in the treatment of bipolar depression with mixed features[J]. *J Affect Disord*, 2014, 164: 57-62.
- [11] TOHEN M, MCINTYRE R S, KANBA S, et al. Efficacy of olanzapine in the treatment of bipolar mania with mixed features defined by DSM-5[J]. *J Affect Disord*, 2014, 168: 136-141.
- [12] MCINTYRE R S, CUCCHIARO J, PIKALOV A, et al. Lurasidone in the treatment of bipolar depression with mixed (subsyndromal hypomanic) features: Post hoc analysis of a randomized placebo-controlled trial[J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(4): 398-405.
- [13] MCINTYRE R S, MASAND P S, EARLEY W, et al. Cariprazine for the treatment of bipolar mania with mixed features: A post hoc pooled analysis of 3 trials[J]. *J Affect Disord*, 2019, 257: 600-606.
- [14] MCINTYRE R S, SUPPES T, EARLEY W, et al. Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: Post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies[J]. *CNS Spectr*, 2020, 25(4): 502-510.
- [15] SINGH M K, PIKALOV A, SIU C, et al. Lurasidone in children and adolescents with bipolar depression presenting with mixed (subsyndromal hypomanic) features: Post hoc analysis of a randomized placebo-controlled trial[J]. *Child Adolesc Psychopharmacol*, 2020, 30(10): 590-598.
- [16] MCINTYRE R S, DURGAM S, HUO J, et al. The efficacy of lumateperone in patients with bipolar depression with mixed features[J]. *J Clin Psychiatry*, 2023, 84(3): 1-10.
- [17] WANG Z, ZHANG D, DU Y, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy and combination therapy for patients with bipolar depression with mixed features: A randomized controlled pilot study[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(2): 287-299.
- [18] SPARSHATT A, TAYLOR D, PATEL M X, et al. Relationship between daily dose, plasma concentrations, dopamine receptor occupancy, and clinical response to quetiapine: A review[J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72(8): 1108-1123.
- [19] CITROME L, LI C, YU J, et al. Effects of cariprazine on reducing symptoms of irritability, hostility, and agitation in patients with manic or mixed episodes of bipolar I disorder[J]. *J Affect Disord*, 2024, 358: 353-360.
- [20] DE R, SMITH E C C, NAVAGNANAVEL J, et al. The impact of weight gain on antipsychotic nonadherence or discontinuation: A systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2024: 1-18.
- [21] VIETA E, MCINTYRE R S, YU J, et al. Full-spectrum efficacy of cariprazine across manic and depressive symptoms of bipolar I disorder in patients experiencing mood episodes: Post hoc analysis

- sis of pooled randomized controlled trial data[J]. *J Affect Disord*, 2024, 366: 136–145.
- [22] SACHS G, SANCHEZ R, MARCUS R, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: A 3-week placebo-controlled study[J]. *J Psychopharmacol*, 2006, 20(4): 536–546.
- [23] SUPPES T, EUDICONE J, MCQUADE R, et al. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder[J]. *J Affect Disord*, 2008, 107(1–3): 145–154.
- [24] FINDLING R L, NYILAS M, FORBES R A, et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: A randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2009, 70(10): 1441–1451.
- [25] CARLSON B X, KETTER T A, SUN W, et al. Aripiprazole in combination with lamotrigine for the long-term treatment of patients with bipolar I disorder (manic or mixed): A randomized, multicenter, double-blind study (CN138–392)[J]. *Bipolar Disord*, 2012, 14(1): 41–53.
- [26] YOUNGSTROM E, ZHAO J A, MANKOSKI R, et al. Clinical significance of treatment effects with aripiprazole versus placebo in a study of manic or mixed episodes associated with pediatric bipolar I disorder[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2013, 23(2): 72–79.
- [27] KANBA S, KAWASAKI H, ISHIGOOKA J, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of acute manic or mixed episodes in Asian patients with bipolar I disorder (the AMAZE study)[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2014, 15(2): 113–121.
- [28] CAZORLA P, ZHAO J, MACKLE M, et al. Asenapine effects on individual Young mania rating scale items in bipolar disorder patients with acute manic or mixed episodes: A pooled analysis[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013, 9: 409–413.
- [29] FINDLING R L, LANDBLOOM R L, SZEGEDI A, et al. Asenapine for the acute treatment of pediatric manic or mixed episode of bipolar I disorder[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2015, 54(12): 1032–1041.
- [30] LANDBLOOM R L, MACKLE M, WU X, et al. Asenapine: Efficacy and safety of 5 and 10 mg bid in a 3-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adults with a manic or mixed episode associated with bipolar I disorder[J]. *J Affect Disord*, 2016, 190: 103–110.
- [31] SZEGEDI A, DURGAM S, MACKLE M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of asenapine maintenance therapy in adults with an acute manic or mixed episode associated with bipolar I disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(1): 71–79.
- [32] SZEGEDI A, ZHAO J, VAN WILLIGENBURG A, et al. Effects of asenapine on depressive symptoms in patients with bipolar I disorder experiencing acute manic or mixed episodes: A post hoc analysis of two 3-week clinical trials[J]. *BMC Psychiatry*, 2011, 11: 101–117.
- [33] ZHANG L, LI H, LI S, et al. Reproductive and metabolic abnormalities in women taking valproate for bipolar disorder: a meta-analysis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 202: 26–31.
- [34] 汪作为, 朱云程, 吴创鑫, 等. (轻)躁狂发作伴混合特征不同自评工具识别效度比较: 基于中国双相躁狂临床路径二期调研数据[J]. *中华精神科杂志*, 2024, 57(7): 426–432.
- [35] 费玥, 黄乐萍, 王宇, 等. 简明国际神经精神访谈躁狂发作伴混合特征问卷中文版信效度研究[J]. *中华精神科杂志*, 2020, 53(6): 501–507.
- [36] MALHI G S, BELL E, BASSETT D, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2021, 55(1): 7–117.
- [37] 中华医学会精神医学分会双相障碍协作组. 双相障碍伴混合特征临床诊治指导建议[J]. *中华精神科杂志*, 2018, 51(2): 83–89.
- [38] GRUNZE H, VIETA E, GOODWIN G M, et al. The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2018, 19(1): 2–58.
- (收稿日期: 2024–09–06 录用日期: 2024–11–27)
(责任编辑: 肖雅妮)