

双相情感障碍抑郁发作急性期治疗后残留症状及其影响因素

黄娟 付冰冰 杨帆

100088 首都医科大学附属北京安定医院抑郁症治疗中心

通信作者: 黄娟, Email: 1054606202@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.03.014

【摘要】目的 探索双相障碍抑郁发作急性期治疗后的残留症状、功能损害及其影响因素。**方法** 本研究为单中心、横断面研究, 筛查2016年2—12月就诊于首都医科大学附属北京安定医院门诊或住院的双相障碍且最近一次是抑郁发作的患者130例。通过标准化的问卷及访谈过程收集人口学资料、疾病临床特征。**结果** 共纳入121例受试者, 其中有残留抑郁症状患者23.1%(28/121)。临床痊愈与残留抑郁症状两组在性别($\chi^2=17.90, P<0.01$)、急性期伴有睡眠障碍($\chi^2=7.37, P=0.01$)、近2年的发作次数($Z=-2.46, P=0.01$)等方面差异有统计学意义, 二分类Logistic回归显示男性、急性期伴有睡眠障碍、近2年发作次数多, 均是急性期治疗后残留抑郁症状的独立危险因素。残留抑郁症状组各方面受损程度较临床痊愈组严重, 且与抑郁程度呈正相关。**结论** 双相障碍抑郁发作急性期治疗后部分患者仍然存在残留的抑郁症状, 其中男性、急性期伴有睡眠障碍、近2年发作次数多是其危险因素, 残留的抑郁症状对患者影响严重, 应该加强针对性治疗, 以改善预后。

【关键词】 双相情感障碍; 抑郁发作; 急性期治疗; 残留症状

基金项目: 北京市属医院科研培育计划项目(PX2018063); 北京市科学技术委员会首都临床特色应用研究项目(Z141107002514033)

Residual symptoms after treatment of acute depressive episodes in patients with bipolar disorder and their influencing factors

Huang Juan, Fu Bingbing, Yang Fang

Department of Neurology, Union Depressive Disorder Treatment Center, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China

Corresponding author: Huang Juan, Email: 1054606202@qq.com

【Abstract】 Objectives To explore the residual symptoms and its influencing factors after the treatment of bipolar disorder in the acute phase of depression. **Methods** This is a single center, cross-sectional study. Clinical data from the medical records of 130 outpatient or hospitalized patients with bipolar disorder (BD) whose last episode was depression and were treated in Beijing Anding Hospital between February and December 2016 was collected. A total of 121 cases were included in this study. Patients' demographic and clinical data were collected using a mix of standardized scales and interviews. **Results** A total of 121 patients were interviewed in this study. The proportion of patients with residual depressive symptoms was 23.1% (28/121). Gender ($\chi^2=17.90, P<0.01$), acute phase with sleep disorders ($\chi^2=7.37, P=0.01$), episode times in the past two years ($Z=-2.46, P=0.01$) were significantly different between clinical remission group and residual symptom group. Multiple logistic regression analysis demonstrated that male, acute phase with sleep disorders, more episode times in the past two years were independently associated with residual depressive symptoms. Patients with residual depressive symptoms were more depressive and significantly more impaired than the remission group. **Conclusions** Residual depressive symptoms may occur in some patients after the acute phase of bipolar depression. Being male, more episode times in the past two years were significantly associated with residual depressive symptoms. Residual depressive symptoms have negatively impact on patients so we should strive to enhance treatment plans to improve the prognosis.

【Key words】 Bipolar disorder; Depressive episode; Treatment of acute episode; Residual symptoms

Fund programs: Beijing Municipal Hospital Research and Training Program (PX2018063); Beijing Science and Technology Commission Capital Clinical Characteristic Application Research Program (Z141107002514033)

双相障碍(bipolar disorder, BD)是一种复杂的终身性疾病,具有高患病率、高复发率及高致残率的特点,导致的伤残调整生命年在精神和物质使用障碍中排第6名^[1]。国外多项研究表明无论是BD I型或是BD II型,患者处于抑郁发作的时间都较躁狂及轻躁狂发作的时间长、次数多^[2-3],抑郁发作造成更严重的功能损害,降低患者的生活质量^[4]。即使现在对BD的诊疗水平有了很大的进步,但相当一部分患者经过急性期的治疗后仍然存在很多残留症状,这些症状已达不到诊断BD任何一种临床发作类型,但却影响患者各方面的功能^[5]。

国外关于BD急性期治疗后残留的抑郁症状及其对患者各方面功能的影响研究较多,而国内关于BD急性期治疗后残留症状较多的集中在认知领域,在残留的抑郁症状以及其对患者各方面的影响相对缺乏。本研究旨在探索BD抑郁发作急性期治疗后残留有哪些抑郁症状,影响残留抑郁症状的因素,以及这些残留的抑郁症状对缓解期患者社会功能、躯体健康状况以及生存质量的影响。

一、对象与方法

1. 研究对象:本研究为单中心、横断面研究。筛查2016年2—12月就诊于首都医科大学附属北京安定医院门诊或住院的BD抑郁发作急性期治疗后患者130例,经过筛查后最终纳入121例。入组标准:(1)年龄18~65岁;(2)符合《美国精神障碍诊断与统计手册》第4版(DSM-IV)^[6]诊断标准的BD I型或BD II型;(3)最近一次是抑郁发作,且目前已有有效治疗8~12周;(4)目前17项汉密尔顿抑郁量表(17-Item Hamilton Depression Rating Scale, HAMD-17)≤14分以及杨氏躁狂量表(Young Mania Rating Scale, YMRS)≤5分;(5)能够理解并完成量表的内容;(6)至少有一位能回忆患者发病情况的知情者;(7)患者本人签署知情同意书。排除标准:(1)不能有效提供病史的患者;(2)重大慢性躯体疾病者,既往重大脑外伤史;(3)妊娠、哺乳期妇女。根据HAMD-17评分标准,将条目中1分及其以上的视为有残留症状^[7]。

2. 研究程序:本研究中按照连续入组的方式,由精神科主治医师或高年资住院医师(所有研究者均经过量表一致性培训,组内相关系数=0.8)进行HAMD-17和YMRS的评估。再查阅病历、直接向患者及至少1位患者的直系亲属询问相结合的方法,对有关资料进行详细记录。调查内容包括一般的社会人口学、临床病史资料。患者完成自评量表:席汉残疾量表(Sheehan Disability Scale, SDS)、15项患者健康问卷(15-Item Patient Health Questionnaire,

PHQ-15)、世界卫生组织生存质量测定简表(The World Health Organization Quality Of Life-BREF, WHOQOL-BREF)。

3. 统计学方法:采用SPSS 22.0统计软件对相关数据进行分析,Kolmogorov-Smirnov检测连续变量是否符合正态分布,因计量资料不符合正态分布,故采用中位数与四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,使用Mann-Whitney *U*检验比较两组定量资料, χ^2 检验比较两组定性资料,二分类Logistic回归分析影响BD抑郁发作急性期治疗后残留抑郁症状的因素,Spearman相关分析残留的抑郁症状与患者生存质量之间的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 受试者一般情况及临床特征:见表1、2。共纳入121例受试者,BD I型85例(70.2%),BD II型36例(29.8%),女性68例(56.2%),男性53例(43.8%)。受试者年龄(35.3 ± 12.2)岁,教育年限(13.6 ± 3.2)年,病程(9.2 ± 8.7)年。发作次数(6.3 ± 4.0)次,近2年发作次数(3.0 ± 1.5)次,住院次数(2.5 ± 1.9)次。根据目前HAMD-17总分将其分为两组,其中HAMD-17总分≤7分为临床痊愈组,7分<HAMD-17总分≤14分为残留抑郁症状组。临床痊愈组93例(76.9%),残留抑郁症状组28例(23.1%),两组在性别($P < 0.01$)、伴有睡眠障碍($P=0.01$)、近2年发作次数($P=0.01$)方面差异有统计学意义。

2. 残留的抑郁症状:急性期有效治疗后残留症状包括:工作和兴趣($n=38, 31\%$)、抑郁情绪($n=35, 29\%$)、睡眠不深($n=33, 27\%$)、精神焦虑($n=32, 26\%$)、自知力受损($n=30, 25\%$)、早醒($n=26, 21\%$)、全身症状($n=26, 21\%$)、有罪感($n=25, 21\%$)、入睡困难($n=23, 19\%$)、躯体性焦虑($n=22, 18\%$)、思维迟滞($n=18, 15\%$)、激越($n=18, 15\%$)、轻生观念($n=12, 10\%$)、性欲下降($n=12, 10\%$),其他的各个条目有残留症状的患者占总受试者的比例在10%以下。

3. 两组患者各量表评分比较:见表3。纳入的121例受试者都完成了自评量表评定。两组患者在SDS自评量表中症状对工作/学习影响、对社交/业余生活影响、对家庭生活/责任影响以及因症状造成近1周损失的天数,残留抑郁症状组均高于临床痊愈组,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。在PHQ-15自评量表中:临床痊愈组明显低于残留抑郁症状组,两组差异有统计学意义($P < 0.01$)。WHOQOL-BREF自评量表的6个维度中除环境领域($P=0.07$)外,生活质量、自身健康、生理领域、心理领域、社会关系领域的评分中临床痊愈组高于残留抑郁症状组,且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 双相障碍患者人口学资料及疾病临床特征的计数资料比较(例, %)

| 项目 | 总样本 (n=121) | 临床痊愈 组(n=93) | 残留症状 组(n=28) | χ^2 值 | P值 | 项目 | 总样本 (n=121) | 临床痊愈 组(n=93) | 残留症状 组(n=28) | χ^2 值 | P值 |
|----------|----------------|-----------------|-----------------|------------|--------|--------------|----------------|-----------------|-----------------|------------|------|
| 性别 | | | | | | 首次发病是否伴精神性症状 | | | | | |
| 女 | 68(56.2) | 62(66.7) | 6(21.4) | 17.90 | < 0.01 | 是 | 32(26.4) | 27(29.0) | 5(17.9) | 1.38 | 0.33 |
| 男 | 53(43.8) | 31(33.3) | 22(78.6) | | | 否 | 89(73.6) | 66(71.0) | 23(82.1) | | |
| 发病年龄(岁) | | | | | | 近2年是否有自杀 | | | | | |
| < 18 | 40(33.1) | 32(34.4) | 8(28.6) | 0.33 | 0.65 | 是 | 32(26.4) | 27(29.0) | 5(17.9) | 1.38 | 0.33 |
| ≥ 18 | 81(66.9) | 61(65.6) | 20(71.4) | | | 否 | 89(73.6) | 66(71.0) | 23(82.1) | | |
| 工作情况 | | | | | | 诊断延迟时间(年) | | | | | |
| 有工作 | 81(66.9) | 61(65.6) | 20(71.4) | 0.33 | 0.65 | ≤ 2 | 58(47.9) | 43(46.2) | 15(53.6) | 0.46 | 0.52 |
| 无工作 | 40(33.1) | 32(34.4) | 8(28.6) | | | > 2 | 63(52.1) | 50(53.7) | 13(46.4) | | |
| 婚姻状况 | | | | | | 心境稳定剂数量(种) | | | | | |
| 有配偶 | 57(47.1) | 46(49.5) | 11(39.3) | 0.90 | 0.39 | 1 | 86(71.1) | 64(68.8) | 22(78.6) | 0.99 | 0.35 |
| 无配偶 | 64(52.9) | 47(50.5) | 17(60.7) | | | 2 | 35(28.9) | 29(31.2) | 6(21.4) | | |
| BD类型 | | | | | | 抗抑郁剂 | | | | | |
| I型 | 85(70.2) | 68(73.1) | 17(60.7) | 1.58 | 0.24 | 是 | 46(38.0) | 34(36.6) | 12(42.9) | 0.36 | 0.66 |
| II型 | 36(29.8) | 25(26.9) | 11(39.3) | | | 否 | 75(62.0) | 59(63.4) | 16(57.1) | | |
| 精神病家族史 | | | | | | 伴睡眠障碍 | | | | | |
| 阳性 | 42(34.7) | 34(36.6) | 8(28.6) | 0.44 | 0.65 | 是 | 55(45.5) | 36(38.7) | 19(67.9) | 7.37 | 0.01 |
| 阴性 | 79(65.3) | 59(63.4) | 20(71.4) | | | 否 | 66(54.5) | 57(61.3) | 9(32.1) | | |
| 起病形式 | | | | | | | | | | | |
| 抑郁发作 | 92(76.0) | 69(74.2) | 23(82.1) | 0.75 | 0.46 | | | | | | |
| (轻)躁狂/混合 | 29(24.0) | 24(25.8) | 5(17.9) | | | | | | | | |

表2 双相障碍患者人口学资料及疾病临床特征的计量资料比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

| 组别 | 例数 | 年龄(岁) | 教育年限(年) | 总病程(年) | 发作次数(次) | 近2年发作数(次) | 住院次数(次) |
|-------|-----|------------|------------|----------|---------|-----------|---------|
| 总样本 | 121 | 35(26, 43) | 15(12, 16) | 6(3, 12) | 5(4, 8) | 3(2, 4) | 2(1, 3) |
| 临床痊愈组 | 93 | 33(28, 44) | 15(12, 16) | 8(3, 13) | 5(4, 8) | 3(2, 3) | 2(1, 3) |
| 残留症状组 | 28 | 31(24, 39) | 12(11, 15) | 6(2, 8) | 5(4, 8) | 3(3, 5) | 2(1, 4) |
| Z值 | | -0.92 | -1.75 | -1.58 | -0.15 | -2.46 | -0.45 |
| P值 | | 0.36 | 0.08 | 0.12 | 0.88 | 0.01 | 0.96 |

表3 双相障碍患者各自评量表得分比较 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

| 组别 | 例数 | 健康问卷 (PHQ-15) | SDS | | | | WHOQOL-BREF | | | | | |
|-------|-----|------------------|-------------|-------------|-------------|----------|-------------|----------|--------------|------------|--------------|--------------|
| | | | 工作/ 学习影响 | 社交/ 业余生活 | 家庭生活/ 责任 | 损失 天数 | 生活 质量 | 自身 健康 | 生理 领域 | 心理 领域 | 社会关系 领域 | 环境 领域 |
| 总样本 | 121 | 4(1, 8) | 2(0, 4) | 2(0, 4) | 2(0, 4) | 3(0, 7) | 3(3, 4) | 3(3, 4) | 14(12, 15) | 15(13, 17) | 15(12, 16) | 14(13, 16) |
| 临床痊愈组 | 93 | 2(0, 6) | 2(0, 3) | 1(0, 3) | 1(0, 4) | 2(0, 7) | 3(3, 4) | 4(3, 4) | 14(13, 15) | 15(13, 17) | 15(12.5, 16) | 15(13, 16) |
| 残留症状组 | 28 | 8(6, 19) | 3(2, 6) | 5(3, 6) | 4(0.3, 6) | 7(2, 7) | 3(3, 3) | 2(2, 4) | 12.5(10, 14) | 13(11, 17) | 12.5(11, 16) | 13.5(12, 16) |
| Z值 | | -4.82 | -2.45 | -4.16 | -2.31 | -2.19 | -2.46 | -3.09 | -3.86 | -2.24 | -2.34 | -1.79 |
| P值 | | < 0.01 | 0.01 | < 0.01 | 0.02 | 0.03 | 0.01 | < 0.01 | < 0.01 | 0.03 | 0.02 | 0.07 |

4. 影响残留抑郁症状的因素：将在表1、2中临床痊愈组与残留抑郁症状组的人口学资料以及疾病临床特征比较差异有统计学意义的变量(性别、近2年发作次数多、急性期伴睡眠障碍)带入二类 Logistic 回归模型中, 结果见表4。其中男性、急性期伴有睡眠障碍、近2年发作次数多均是急性期治

疗后残留抑郁症状的独立危险因素。

讨论 本研究为单中心、横断面研究, 主要探讨BD抑郁发作在经过急性期有效治疗后残留抑郁症状及功能损害、影响残留抑郁症状的因素。研究中我们收集了患者的社会人口学、疾病的临床特征, 使用HAMD-17采集患者目前残留的抑郁症状, 使用

表4 二分类Logistic回归分析影响残留抑郁症状的因素(n=121)

| 项目 | B值 | S.E. | χ^2 值 | P值 | OR值 | 95%CI |
|----------|-------|------|------------|--------|------|-------------|
| 男性 | -2.38 | 0.58 | 16.8 | <0.001 | 0.09 | 0.03 ~ 0.29 |
| 急性期伴睡眠障碍 | -1.38 | 0.53 | 6.8 | 0.009 | 0.25 | 0.09 ~ 0.71 |
| 近2年发作次数 | 0.40 | 0.18 | 5.7 | 0.017 | 1.50 | 1.08 ~ 2.13 |

注:模型 $P < 0.001$, $R^2 = 0.364$

SDS、PHQ-15、WHOQOL-BREF 3个自评量表采集患者目前的社会功能、躯体健康状况以及生存质量。

研究得出BD抑郁发作急性期治疗后男性残留的抑郁症状较女性多,这与既往研究中得出的男性BD患者与女性BD患者相比,因发病年龄更早、病前功能更差、对药物治疗反应差、病情更严重,且疾病对男性患者造成的认知损害更严重,故男性患者各方面功能受损较女性严重的研究结果一致^[8]。与斯坦利基金会网络双相抑郁的治疗结果(The Stanley Foundation bipolar treatment outcome network, SFBN)研究中所得到的结果不同,该研究对711例BD患者(女性406例,男性305例)进行长达7年的跟踪随访,发现女性患者抑郁症状表现更明显。具体表现为,女性处于抑郁状态占35.6%的时间,男性处于抑郁状态占28.7%的时间^[9],但该研究没有将患者处于抑郁的时间划成急性期与经过有效治疗的缓解期来比较。

BD患者在抑郁发作急性期存在睡眠障碍者(使用镇静安眠药物)较无睡眠障碍者(未使用镇静安眠药物)经过有效治疗后残留的抑郁症状多,且急性期有睡眠障碍是影响缓解期残留抑郁症状的独立危险因素。先前研究中提到的睡眠节律紊乱是BD患者内源性病理学的一部分,急性期有睡眠节律紊乱的患者,缓解期仍持续存在,且睡眠节律紊乱与患者的抑郁程度呈正相关^[10]。本研究中急性期有睡眠障碍者较无睡眠障碍者在缓解期家庭生活、损失天数、躯体症状方面受损严重,这与既往研究中提到的睡眠节律的紊乱与异常的神经过程、认知之间存在相互作用,从而影响患者各方面功能的恢复^[11]。同时有研究提到生物节律障碍可能是BD患者不良心理社会功能的独立预测因素^[12]。

近两年疾病的发作次数与目前患者残留的抑郁症状呈正相关,这在既往的研究中也得到证实^[13]。随着疾病发作次数增加,缓解期患者各方面的功能受损也越来越严重^[14],这可能与疾病反复发作会使大脑结构发生变化,如脑室扩大、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)减少有关^[15-16]。同时也有最新研究提出残留的抑郁症状、既往抑郁发作次数均是疾病复发的危险因素,故提出BD抑郁发作时,可使用心境稳定剂附加抗抑郁

药物治疗,控制抑郁症状,减少疾病复发^[17]。

临床痊愈组与残留抑郁症状组在SDS自评量表的4个维度评分中,残留抑郁症状组在症状对工作/学习影响、社交/业余生活影响、家庭责任/生活影响以及损失天数上的得分均高于临床痊愈组,差异有统计学意义。急性期有效治疗后患者HAMD-17总分越高,其工作/学习能力受损越严重,既往研究也提到缓解期残留的抑郁症状是预测BD患者职业能力受损最好的指标^[18]。在一项长达15年的随访研究中得出BD残留的抑郁症状是患者多个心理、社会功能领域受损的独立危险因素^[19]。

残留抑郁症状组患者PHQ-15总分高于临床痊愈组,差异有统计学意义,这提示残留有抑郁症状的BD患者,伴有的躯体不适多,这可能与既往的研究中提到亚洲人往往以躯体化表达抑郁情绪^[20],同时与机体处于抑郁状态时疼痛阈值降低有关^[21]。在WHOQOL-BREF自评量表的生活质量、自身健康、生理领域、心理领域、社会关系、环境领域的6个维度中,临床痊愈组得分均高于残留抑郁症状组,差异有统计学意义,这可能与抑郁症状导致患者自卑、社交障碍和功能水平下降,从而降低患者生活质量有关^[22]。

与既往研究结果一样,在本研究也未发现BD I型与BD II型患者急性期治疗后残留的抑郁症状程度、工作能力、社会交往、家庭生活上受损的差异^[23-24]。既往研究以及本研究均提示经过急性期有效治疗后BD抑郁发作患者仍然存在残留的抑郁症状,抑郁症状的存在提示着疾病的不稳定性,增加了疾病复发的风险,同时严重影响患者各方面的功能恢复^[17]。这要求我们要对BD抑郁发作的患者抑郁症状进行持续的监控及治疗,在维持药物治疗的同时加强心理治疗,包括认知行为治疗、家庭治疗、人际与社会节律治疗等,这些社会心理干预措施对BD抑郁患者改善残留的抑郁症状以及其他方面的功能影响显著^[25-26]。

本研究也存在一定的不足,首先本研究是个单中心、横断面、样本量较少的调查报告,没有对受试者进行跟踪随访,没有观察到这些残留有抑郁症状的患者在抑郁症状好转后的社会功能、躯体健康状况以及生存质量是不是随着改善。这需进行大样本、前瞻性研究进一步的探索。其次,本研究只采集急性期治疗后的数据,没有采集患者基线时疾病的严重程度,研究结果相对片面。本研究没有评估受试者的认知功能,也得出急性期治疗后患者认知功能的损害与目前患者各方面功能受损的关系。最后,本研究与既往研究使用的评价量表不同,将本研究结果与既往研究结果相比较仍需慎重。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文总设计、资料收集、撰写、修改为黄娟,文献调研与整理、研究实施为杨帆,数据整理为付冰冰

参 考 文 献

- [1] Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2013, 382(9904): 1575-1586. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61611-6.
- [2] Pallaskorpi S, Suominen K, Ketokivi M, et al. Five-year outcome of bipolar I and II disorders: findings of the Jorvi Bipolar Study[J]. *Bipolar Disord*, 2015, 17(4): 363-374. DOI: 10.1111/bdi.12291.
- [3] Miller S, Dell'Osso B, Ketter TA. The prevalence and burden of bipolar depression[J]. *J Affect Disord*, 2014, 169 Suppl 1: S3-S11. DOI: 10.1016/S0165-0327(14)70003-5.
- [4] Shippee ND, Shah ND, Williams MD, et al. Differences in demographic composition and in work, social, and functional limitations among the populations with unipolar depression and bipolar disorder: results from a nationally representative sample[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2011, 9: 90. DOI: 10.1186/1477-7525-9-90.
- [5] 王永良,王育梅,高媛媛,等.双相障碍残留症状的研究现状[J].*神经疾病与精神卫生*, 2017, 17(6): 381-383. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.06.001.
Wang YL, Wang YM, Gao YY, et al. Research progress of residual symptoms of bipolar disorder[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2017, 17(6): 381-383.
- [6] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
- [7] 陈银娣,汪作为,张少平,等.抑郁症残留症状及对疾病结局影响[J].*临床精神医学杂志*, 2010, 20(2): 76-78.
Chen YD, Wang ZW, Zhagn SP, et al. The residual symptoms of depression and their effects on outcome of disease[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2010, 20(2): 76-78.
- [8] Vaskinn A, Sundet K, Simonsen C, et al. Sex differences in neuropsychological performance and social functioning in schizophrenia and bipolar disorder[J]. *Neuropsychology*, 2011, 25(4): 499-510. DOI: 10.1037/a0022677.
- [9] Altshuler LL, Kupka RW, Helleman G, et al. Gender and depressive symptoms in 711 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation bipolar treatment outcome network[J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(6): 708-715. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09010105.
- [10] Gonzalez R, Tammaing C, Tohen M, et al. Comparison of objective and subjective assessments of sleep time in subjects with bipolar disorder[J]. *J Affect Disord*, 2013, 149(1/3): 363-366. DOI: 10.1016/j.jad.2013.02.013.
- [11] McKenna BS, Drummond SP, Eyster LT. Associations between circadian activity rhythms and functional brain abnormalities among euthymic bipolar patients: a preliminary study[J]. *J Affect Disord*, 2014, 164: 101-106. DOI: 10.1016/j.jad.2014.04.034.
- [12] Pinho M, Sehmbi M, Cudney LE, et al. The association between biological rhythms, depression, and functioning in bipolar disorder: a large multi-center study[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2016, 133(2): 102-108. DOI: 10.1111/acps.12442.
- [13] Tohen M, Bowden CL, Calabrese JR, et al. Influence of sub-syndromal symptoms after remission from manic or mixed episodes[J]. *Br J Psychiatry*, 2006, 189: 515-519. DOI: 10.1192/bjp.bp.105.020321.
- [14] Wingo AP, Baldessarini RJ, Compton MT, et al. Correlates of recovery of social functioning in types I and II bipolar disorder patients[J]. *Psychiatry Res*, 2010, 177(1/2): 131-134. DOI: 10.1016/j.psychres.2010.02.020.
- [15] Kapczynski F, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, et al. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder [J]. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8(7): 1101-1113. DOI: 10.1586/14737175.8.7.1101.
- [16] Kapczynski F, Vieta E, Andreazza AC, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32(4): 675-692. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2007.10.005.
- [17] Tundo A, Musetti L, Benedetti A, et al. Predictors of recurrence during long-term treatment of bipolar I and II disorders.A 4 year prospective naturalistic study[J]. *J Affect Disord*, 2018, 225: 123-128. DOI: 10.1016/j.jad.2017.08.013.
- [18] Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study[J]. *J Affect Disord*, 2010, 121(1/2): 156-160. DOI: 10.1016/j.jad.2009.05.014.
- [19] Goldberg JF, Harrow M. A 15-year prospective follow-up of bipolar affective disorders: comparisons with unipolar nonpsychotic depression[J]. *Bipolar Disord*, 2011, 13(2): 155-163. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2011.00903.x.
- [20] Cho MJ, Kim JK, Jeon HJ, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM- IV psychiatric disorders among Korean adults[J]. *J Nerv Ment Dis*, 2007, 195(3): 203-210. DOI: 10.1097/01.nmd.0000243826.40732.45.
- [21] Bahk WM, Park S, Jon DI, et al. Relationship between painful physical symptoms and severity of depressive symptomatology and suicidality[J]. *Psychiatry Res*, 2011, 189(3): 357-361. DOI: 10.1016/j.psychres.2011.01.009.
- [22] Hawke LD, Michalak EE, Maxwell V, et al. Reducing stigma toward people with bipolar disorder: impact of a filmed theatrical intervention based on a personal narrative[J]. *Int J Soc Psychiatry*, 2014, 60(8): 741-750. DOI: 10.1177/0020764013513443.
- [23] Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62(12): 1322-1330. DOI: 10.1001/archpsyc.62.12.1322.
- [24] Rosa AR, Bonnín CM, Vázquez GH, et al. Functional impairment in bipolar II disorder: is it as disabling as bipolar I [J]. *J Affect Disord*, 2010, 127(1-3): 71-76. DOI: 10.1016/j.jad.2010.05.014.
- [25] Reinares M, Sánchez-Moreno J, Fountoulakis KN. Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when[J]. *J Affect Disord*, 2014, 156: 46-55. DOI: 10.1016/j.jad.2013.12.017.
- [26] Berk M, Berk L, Dodd S, et al. Stage managing bipolar disorder[J]. *Bipolar Disord*, 2014, 16(5): 471-477. DOI: 10.1111/bdi.12099.

(收稿日期: 2018-08-27)

(本文编辑: 戚红丹)