

· 综述 ·

双相情感障碍中的自杀及自杀企图研究进展

张猛 杨楹

272100 济宁医学院精神卫生学院(张猛); 250000 济南, 山东省精神卫生中心(杨楹)

通信作者: 杨楹, Email: 1817602498@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.08.018

【摘要】 自杀行为是一种异质性的现象,是患者的素质因素和环境因素交互作用的结果。目前双相情感障碍的自杀行为越来越受到关注。已有的研究致力于探索双相情感障碍患者自杀及自杀企图的预测因素及干预手段。现从流行病学、风险因素、预防、神经影像学及分子生物机制4个方面对双相情感障碍患者的自杀及自杀企图进行综述。

【关键词】 双相情感障碍; 自杀; 预防; 综述

Research progress on suicide and suicide attempts in bipolar disorder Zhang Meng, Yang Ying
School of Mental Health, Ji'ning Medical University, Ji'ning 272100, China (Zhang M); Mental Health Center of Shandong Province, Ji'nan 250000, China (Yang Y)
Corresponding author: Yang Ying, Email: 1817602498@qq.com

【Abstract】 Suicidal behavior is a heterogeneous phenomenon, which is caused by the interaction of patient's quality factors and environmental factors. Recently, suicidal behavior of bipolar disorder have attracted widespread attention. Previous studies have been devoted to exploring predictors and interventions for suicide and suicide attempts in patients with bipolar disorder. This review summarizes the epidemiology, risk factors, prevention, imaging and molecular biological mechanism of the disease.

【Key words】 Bipolar disorder; Suicide; Prevention; Review

双相情感障碍(bipolar disorder)是指既有躁狂或轻躁狂发作、又有抑郁发作或混合发作的一类疾病,它与单相抑郁在病因、表现、发病机制等方面均有很大的差异,《精神疾病诊断与统计手册》第5版(DSM-5)中将双相情感障碍从心境障碍中单列出来,作为了一个独立的章节。自杀行为可在不同精神障碍的背景下看到,双相情感障碍与自杀的关系尤为密切。本文从流行病学、风险因素、预防、神经影像学及分子生物机制4个方面对双相情感障碍患者的自杀及自杀企图进行综合阐述。文献主要来源于STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder)的相关研究。

一、双相情感障碍的自杀及自杀企图流行病学研究进展

来自世界精神卫生组织的调查显示,自杀意念、自杀计划及自杀企图的发生率在发达国家为2.0%、0.6%和0.3%,发展中国家为2.1%、0.7%和0.4%^[1]。在自杀成功者中,约有1/4为双相情感障碍患者。有分析研究显示双相情感障碍的自杀率是一般人群

的15倍,自杀成功率更是一般人群的58倍^[2],而且这一人群的自杀率可能被低估,因为有一部分双相情感障碍患者误诊成了单相抑郁障碍。也有研究报道显示双相情感障碍患者终生的自杀企图发生率为25%~50%,其中以女性双相情感障碍Ⅱ型患者的自杀企图发生率为最高^[3]。来自于STEP-BD的一项研究表明,入组的4 360例双相情感障碍患者中,182人尝试了270次自杀,8人自杀成功。182例患者中,有1/3的患者尝试过至少2次自杀。自杀成功的患者往往发生在随访早期,一半的人在第一次企图自杀时即成功,1~3月份发生自杀的患者比例最高,约32%,其他3个季度分布比较均匀,药物过量是主要的自杀方式^[4]。此项STEP-BD研究中的平均自杀死亡率为0.014%/人年,低于6项关于双相情感障碍患者研究的总样本量为21 783人的自杀平均值(0.48%/人年)^[5-9]。这项研究之所以呈现了更低的自杀率,是因为它是一项干预性研究,与其有充分循证医学证据的标准化药物干预及密切随访有关。

二、双相情感障碍的自杀及自杀企图的风险因素

目前很多研究力图探索自杀(包括双相障碍患者)及自杀企图的预测因素及建立预测模型,但因为自杀是小概率事件,因自杀死亡的人数更少,而且自杀发生的人群、年龄、民族等跨度都很大,可能影响自杀的因素又非常多,预测自杀风险因素的样本量就需要很大,因此到目前为止,这些研究涵盖的因素还比较局限。但仔细的临床评估及识别自杀的危险信号非常有必要,特别是自杀风险与死亡率极高的双相患者。概括来说,自杀及自杀企图的风险因素可分为以下几个方面:

1. 社会与人口学因素: 女性、年龄低、文化水平低、收入低、未婚、无业、有家族史、童年创伤史(如躯体虐待及性虐待史)是发生自杀的高危因素; 女性患者更容易出现自杀企图, 但自杀未遂者居多, 而男性患者更容易自杀成功^[1, 10]。有研究发现, 在双相情感障碍中年龄偏大是发生自杀未遂的风险因素^[11]。普遍的观点是, 有自杀意念特别是既往有自杀企图的患者在往后的一生中自杀的风险大大升高, 即既往的自杀企图史是预测自杀的强有力指标^[11-13]。自杀的理论模型认为, 当心境症状发生变化时, 这些患者更倾向于将记忆中有自杀企图方面的场景提取出来, 因此, 对有自杀企图史的患者更需要监测他们的自杀及自杀企图^[14-17]。

在STEP-BD的研究中, 8例自杀死亡的患者中4例存在自杀企图史。这项研究也提示了自杀的隐蔽性, 8例患者中只有2例在最后一次访视时暴露了自杀意念, 而且自杀前最后一次访视的症状评分并不严重, 这些患者的自杀大部分发生在随访的早期。

2. 特异的心境症状: 自杀的理论模型显示, 低自尊、自罪感、注意力不集中等心境症状与前额叶的调控能力降低有关, 从而阻止了对强烈情感的调控能力, 导致挫败感, 进而产生自杀意念; 睡眠缺失的患者, 认知能力及情感调控能力都会受到损害, 不容易找到其他的应对危机的方法, 容易产生自杀观念^[18]。

抑郁障碍中抑郁症状的严重程度可以作为自杀意念的强预测因子, 特异性的抑郁症状包括睡眠缺失、食欲低下、自罪感都与自杀有明确联系, 但双相情感障碍中关于特异性心境症状预测自杀研究不多。横断面的双相情感障碍研究显示, 低自知力水平、低自尊、加重的精神运动性激越与自杀意念有关^[19-21]。也有证据显示, 轻躁狂症状与双相情感障碍患者中的自杀有关, 但关于特异性的躁狂症状与

自杀意念之间关系的研究还比较少。

来自于STEP-BD的一项研究显示, 几项特异的症状包括自罪感、低自尊、精神运动性迟滞、激越、食欲增加以及注意力随境转移是预测自杀意念的有力因素。在有自杀企图史的患者中, 注意力集中困难、注意力随境转移、失眠、睡眠需要减少是更强的预测因素; 而自尊心增强是自杀观念的保护因素^[14]。自罪感和低自我价值感可能导致挫败感, 这种挫败感是自杀的风险因素。而注意力不集中、注意力随境转移、失眠可能干扰对负面情绪的调控能力, 看不到未来症状改善的希望, 在自杀企图的患者中尤其可能引发自杀观念。

3. 自杀的急性风险因素: 急性风险因素被描述为在自杀发生前6个月内急剧加重的症状。自杀企图史是一个大家公认的预测因素, 但是这是一种静态的、固定的因素, 并不能预测患者在接下来的1周到1个月内是否会自杀。一过性的、动态变化的因素, 更能提示患者近期的自杀风险。在某些研究中, 自杀意念的增强及向别人赠送财物是更紧急的自杀预警因子, 它预示着自杀可能在接下来的几分钟、几小时或几天就可能发生^[22-24]。

最近的研究显示, 在自杀意念、快感缺失、焦虑、精神运动性激越、高危行为这5个因子中, 自杀意念是自杀行为的风险因素, 在自杀前的几个月内明显加重, 且独立于抑郁心境, 表明动态评估自杀意念的重要性^[25-26]。快感缺失也是自杀行为的预警因子, 快感缺失是与自杀意念联系在一起的, 且独立于抑郁。焦虑是另外一个急性风险因素, 与自杀意念向自杀行为的转化相关^[27-28]。精神运动性激越和高危行为并不是自杀的急性风险因素, 例如攻击性冲动是自杀的内表型^[29], 特别是在年轻患者中, 但它的作用可能是作为影响患者一生的长期因素^[30]。

4. 抗抑郁药物与自杀的关系: 众所周知, 食品和药品管理局关于抗抑郁药的黑框警告中明确表明, 年轻的成年患者使用抗抑郁药物出现自杀想法和自杀行为的风险增加, 且不同抗抑郁药物之间的风险没有明显区别。回顾性研究也显示, 双相情感障碍抑郁发作时单用抗抑郁剂尤其是文拉法辛的患者与联合应用心境稳定剂的患者相比, 出现了更高的自杀企图, 因此, 对此类患者, 应在联用心境稳定剂的基础上再给予抗抑郁剂^[31]。

STEP-BD的一项研究结果显示, 未发现在随访过程中发生的自杀行为与抗抑郁使用、剂量增加以

及更换抗抑郁药物之间的关系,新发的自杀与以往的自杀企图、抑郁躁狂的严重程度以及神经质特性有关^[32]。有一些因素参与介导或调节抗抑郁治疗和自杀风险之间的联系,如药物治疗的剂量、疗程及依从性,及共病情况等。有研究认为,自杀率高的原因主要是抑郁发作和混合发作这两种状态的优化治疗不足而导致,不是抗抑郁剂本身导致自杀^[33-34]。

有研究指出,标准的抗抑郁药物治疗理论上可以降低自杀率^[35]。也有大样本的回顾性研究显示,在年龄<25岁的患者中,使用抗抑郁药并不能立即降低其自杀风险,而且这一群体的自杀风险在治疗前也是非常高的,这种风险并非使用抗抑郁药所引起的。相反,在>25岁的患者中,抗抑郁药的使用在初期即可显著降低自杀风险^[36]。

所以,自杀与抗抑郁药之间有没有直接因果关系还不能最终确定,但目前达成共识的是,在年轻的双相情感障碍患者中,抗抑郁药应在充分应用情感稳定剂的基础上使用,且在抑郁状态缓解后的2~3个月内停用,对于快速循环发作和混合发作患者,应禁用抗抑郁药。

三、双相情感障碍中自杀及自杀企图的预防

自杀行为是一种异质性的现象,是患者的素质因素和环境因素交互作用的结果。DSM-5中已将“自杀行为障碍”单列出来,大量证据显示,它可能有独特的病理生理学机制。除了对上述风险因素进行综合评估外,更重要的是发现自杀的迹象,防患于未然。预防也分为两个方面:

1. 心理治疗:包括行为治疗、认知行为治疗(cognitive behavioral therapy, CBT)、家庭治疗、森田疗法、人际心理治疗、接受与承诺治疗等。研究发现, CBT联合药物治疗可以有效预防双相情感障碍自杀行为的出现;森田疗法以“顺其自然,为所当为”为原则,注重现在和当下,促使患者接纳现实,改变对事物的看法,修正不良的认知模式,亦能在一定程度上预防自杀与自杀企图的发生。

2. 药物治疗:有文献指出,在双相情感障碍患者的治疗中,锂盐可以将自杀企图和自杀死亡率降低6~8倍,且锂盐的这种预防自杀作用独立于它的对躁狂或抑郁发作的预防作用^[37],相关研究也显示锂盐可以降低自杀风险及蓄意自伤的行为^[38]。但是,最近的研究发现,抗抑郁剂或抗精神病药物与锂盐联用时具有预防自杀作用,锂盐单独应用时似乎并无此作用^[39]。锂盐对自杀的预防可解释为自杀

意念和自杀行为的分离,即自杀行为常常与冲动有关,而不是有计划的预谋,锂盐可以减少这种冲动性,从而减少自杀行为,但不降低自杀意念^[40-41]。目前在临床上真正用碳酸锂治疗来预防自杀的情况并不常见,原因可能是医师对碳酸锂过量的担忧,而更倾向于使用安全系数更高及不需要密切监测的药物,以及医师普遍认为抗抑郁剂对抑郁和自杀意念更有效。

也有研究发现用双丙戊酸盐治疗患者时,自杀死亡率是用碳酸锂治疗的2.7倍,即对自杀的预防作用低于碳酸锂,对于有自杀风险的个体,应优先考虑使用碳酸锂。但这些研究并没有控制混杂因素,比如抗抑郁药联用以及疾病的严重程度,这就说明不了药物治疗和自杀之间的因果关系^[42-43]。

关于二代抗精神病药物预防自杀的作用研究比较少。在一项多中心的双盲研究中,氯氮平的防自杀作用优于奥氮平;另外一些研究的二次分析中显示,奥氮平的防自杀作用要优于利培酮和氟哌啶醇^[44-45]。

四、双相情感障碍自杀的神经影像学及分子生物学机制进展

有研究显示,在有自杀企图史的青少年及成年早期双相情感障碍患者中,大脑灰质体积减小,参与情感调节的腹侧额叶边缘系统连接减少,且前额侧杏仁核的功能连接可能与自杀意念及自杀企图的严重性相关^[46]。

昼夜节律的改变、褪黑素以及皮质醇分泌的变化、线粒体功能障碍、氧化应激、谷氨酸能神经递质也在双相情感障碍患者的自杀行为中扮演重要的角色,但目前这方面的研究相对较少^[47]。

综上所述,双相情感障碍是一种表现复杂的、功能损害严重的疾病,对这类患者的自杀进行风险评估与干预在临床中更面临巨大的挑战,既有患者基因及素质方面的因素,也有环境因素作为扳机效应诱发自杀企图和自杀行为的发生,患者本身的情感症状波动也是自杀发生的重要线索;双相情感障碍自杀的干预分为心理治疗和药物治疗,但相关研究较少且并不一致。未来应对双相情感障碍及自杀的分子生物学机制及神经影像学进行深入研究,以期发现双相情感障碍的自杀高危群体的特异性的客观标记物和靶点,更准确地评估和预防自杀的发生。

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 文献收集为张猛、杨楹,文章撰写为张猛,论文修订为杨楹

参 考 文 献

- [1] Borges G, Nock MK, Haro Abad JM, et al. Twelve-month prevalence of and risk factors for suicide attempts in the World Health Organization World Mental Health Surveys[J]. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(12): 1617-1628. DOI: 10.4088/JCP.08m04967blu.
- [2] Plans L, Nieto E, Benabarre A, et al. Completed suicide in bipolar disorder patients: A cohort study after first hospitalization[J]. *J Affect Disord*, 2019, 257: 340-344. DOI: 10.1016/j.jad.2019.07.048.
- [3] Vismara M, Grancini B, Cremaschi L, et al. Suicide attempts and clinical correlates in patients with bipolar I vs II disorder[J]. *Eur Psychiatry*, 2018, 52: 113-115. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2018.04.009.
- [4] Dennehy EB, Marangell LB, Allen MH, et al. Suicide and suicide attempts in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) [J]. *J Affect Disord*, 2011, 133(3): 423-427. DOI: 10.1016/j.jad.2011.04.036.
- [5] Osby U, Brandt L, Correia N, et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58(9): 844-850. DOI: 10.1001/archpsyc.58.9.844.
- [6] Brown GK, Beck AT, Steer RA, et al. Risk factors for suicide in psychiatric outpatients: a 20-year prospective study[J]. *J Consult Clin Psychol*, 2000, 68(3): 371-377. DOI: 10.1037/0022-006X.68.3.371.
- [7] Carlson GA, Kotin J, Davenport YB, et al. Follow-up of 53 bipolar manic-depressive patients[J]. *Br J Psychiatry*, 1974, 124(579): 134-139. DOI: 10.1192/bjp.124.2.134.
- [8] Angst J, Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985 [J]. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* (1985), 1995, 146(1): 5-16.
- [9] Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, et al. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients[J]. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59(8): 405-414. DOI: 10.4088/JCP.v59n0802.
- [10] 李献云, 费立鹏, 及惠郁, 等. 为什么女性自杀未遂率显著高于男性[J]. *中国心理卫生杂志*, 2004, 18(3): 191-195. DOI: 10.3321/j.issn:1000-6729.2004.03.016.
Li XY, Fei LP, Ji HY, et al. Why is the Suicide Attempt Rate Higher in Women[J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2004, 18(3): 191-195.
- [11] 陈林, 吉振鹏, 杨甫德, 等. 伴精神病性症状的双相障碍患者自杀未遂的危险因素分析[J]. *临床精神医学杂志*, 2017, 27(4): 221-224. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3220.2017.04.002.
Chen L, Ji ZP, Yang FD, et al. Risk factor analysis of suicide attempts in bipolar disorder patients with psychotic symptoms[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2017, 27(4): 221-224.
- [12] 陈林, 吉振鹏, 杨甫德, 等. 伴焦虑症状双相障碍患者自杀未遂的危险因素分析[J]. *精神医学杂志*, 2017, 30(2): 81-84. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2017.02.001.
Chen L, Ji ZP, Yang FD, et al. An analysis of risk factors for attempted suicide in bipolar disorder patients with anxious symptoms[J]. *Journal of Psychiatry*, 2017, 30(2): 81-84.
- [13] 王茜, 刘振宇, 高琦, 等. 住院双相情感障碍患者自杀行为影响因素分析[J]. *中华健康管理学杂志*, 2017, 11(4): 333-337. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-0815.2017.04.008.
Wang Q, Liu ZY, Gao Q, et al. Influencing factors for suicidal behavior in bipolar disorder inpatients[J]. *Chinese Journal of Health Management*, 2017, 11(4): 333-337.
- [14] Stange JP, Kleiman EM, Sylvia LG, et al. Specific mood symptoms confer risk for subsequent suicidal ideation in bipolar disorder with and without suicide attempt history: multi-wave data from step-bd[J]. *Depress Anxiety*, 2016, 33(6): 464-472. DOI: 10.1002/da.22464.
- [15] Malhi GS, Bargh DM, Kuiper S, et al. Modeling bipolar disorder suicidality[J]. *Bipolar Disord*, 2013, 15(5): 559-574. DOI: 10.1111/bdi.12093.
- [16] Ballard ED, Vande Voort JL, Luckenbaugh DA, et al. Acute risk factors for suicide attempts and death: prospective findings from the STEP-BD study[J]. *Bipolar Disord*, 2016, 18(4): 363-372. DOI: 10.1111/bdi.12397.
- [17] Biftu BB, Dachew BA, Tiruneh BT, et al. Prevalence of suicidal ideation, suicidal attempt and completed suicide in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis protocol[J]. *Syst Rev*, 2019, 8(1): 72. DOI: 10.1186/s13643-019-0986-8.
- [18] Boland EM, Alloy LB. Sleep disturbance and cognitive deficits in bipolar disorder: toward an integrated examination of disorder maintenance and functional impairment[J]. *Clin Psychol Rev*, 2013, 33(1): 33-44. DOI: 10.1016/j.cpr.2012.10.001.
- [19] de Assis da Silva R, Mograbi DC, Bifano J, et al. Correlation Between Insight Level and Suicidal Behavior/Ideation in Bipolar Depression[J]. *Psychiatr Q*, 2017, 88(1): 47-53. DOI: 10.1007/s11126-016-9432-4.
- [20] Allen MH, Chessick CA, Miklowitz DJ, et al. Contributors to suicidal ideation among bipolar patients with and without a history of suicide attempts[J]. *Suicide Life Threat Behav*, 2005, 35(6): 671-680. DOI: 10.1521/suli.2005.35.6.671.
- [21] Aaltonen K, Näätänen P, Heikkinen M, et al. Differences and similarities of risk factors for suicidal ideation and attempts among patients with depressive or bipolar disorders[J]. *J Affect Disord*, 2016, 193: 318-330. DOI: 10.1016/j.jad.2015.12.033.
- [22] Rudd MD, Berman AL, Joiner TE Jr, et al. Warning signs for suicide: theory, research, and clinical applications[J]. *Suicide Life Threat Behav*, 2006, 36(3): 255-262. DOI: 10.1521/suli.2006.36.3.255.
- [23] Glenn CR, Nock MK. Improving the short-term prediction of suicidal behavior[J]. *Am J Prev Med*, 2014, 47(3 Suppl 2): S176-S180. DOI: 10.1016/j.amepre.2014.06.004.
- [24] Claassen CA, Harvilchuck-Laurenson JD, Fawcett J. Prognostic models to detect and monitor the near-term risk of suicide: state of the science[J]. *Am J Prev Med*, 2014, 47(3 Suppl 2): S181-S185. DOI: 10.1016/j.amepre.2014.06.003.
- [25] Jordans M, Rathod S, Fekadu A, et al. Suicidal ideation and behaviour among community and health care seeking populations in five low- and middle-income countries: a cross-sectional study[J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2018, 27(4): 393-402. DOI: 10.1017/S2045796017000038.
- [26] Britton PC, Ilgen MA, Rudd MD, et al. Warning signs for suicide within a week of healthcare contact in Veteran decedents[J]. *Psychiatry Res*, 2012, 200(2/3): 395-399. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.06.036.
- [27] Nock MK, Hwang I, Sampson NA, et al. Mental disorders,

- comorbidity and suicidal behavior: results from the National Comorbidity Survey Replication[J]. *Mol Psychiatry*, 2010, 15(8): 868-876. DOI: 10.1038/mp.2009.29.
- [28] 辛立敏, 陈林, 吉振鹏, 等. 伴与不伴焦虑症状抑郁患者的自杀风险[J]. *中国心理卫生杂志*, 2015, 33(11): 812-816. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2015.11.003.
- Xin LM, Chen L, Ji ZP, et al. Risk factors of suicidality in major depressive disorder patients with and without anxious characteristics[J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2015, 33(11): 812-816.
- [29] Mann JJ, Arango VA, Avenevoli S, et al. Candidate endophenotypes for genetic studies of suicidal behavior[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(7): 556-563. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.11.021.
- [30] 艾明, 陈建梅, 王敏建, 等. 冲动性和攻击性对大学生自杀未遂行为的影响[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37(11): 650-655. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2011.11.003.
- Ai M, Chen JM, Wang MJ, et al. The impulsiveness and aggression among suicide attempters in college students[J]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 2011, 37(11): 650-655.
- [31] Davis A, Gilhooley M, Agius M, et al. Suicide risk and choice of antidepressant[J]. *Psychiatr Danub*, 2010, 22(2): 358-359. DOI: 10.1016/S0924-977X(09)70651-0.
- [32] Bauer MS, Wisniewski SR, Marangell LB, et al. Are antidepressants associated with new-onset suicidality in bipolar disorder? A prospective study of participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) [J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(1): 48-55. DOI: 10.4088/JCP.v67n0108.
- [33] Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE Jr, et al. Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 1996, 153(5): 674-676. DOI: 10.1176/ajp.153.5.674.
- [34] Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, et al. Association of recurrent suicidal ideation with nonremission from acute mixed mania[J]. *Am J Psychiatry*, 1998, 155(12): 1753-1755. DOI: 10.1176/ajp.155.12.1753.
- [35] Möller HJ, Grunze H. Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2000, 250(2): 57-58. DOI: 10.1007/s004060070035.
- [36] Termorshuizen F, Palmen SJ, Heerdink ER. Suicide Behavior Before and After the Start with Antidepressants: A High Persistent Risk in the First Month of Treatment Among the Young[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 19(2).pii: pyv081. DOI: 10.1093/ijnp/pyv081.
- [37] Goldberg JF, Allen MH, Miklowitz DA, et al. Suicidal ideation and pharmacotherapy among STEP-BD patients[J]. *Psychiatr Serv*, 2005, 56(12): 1534-1540. DOI: 10.1176/appi.ps.56.12.1534.
- [38] Cipriani A, Pretty H, Hawton K, et al. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials[J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(10): 1805-1819. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.10.1805.
- [39] Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, et al. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years[J]. *J Affect Disord*, 2002, 68(2/3): 167-181. DOI: 10.1016/s0165-0327(01)00377-9.
- [40] Baca-García E, Diaz-Sastre C, Basurte E, et al. A prospective study of the paradoxical relationship between impulsivity and lethality of suicide attempts[J]. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62(7): 560-564. DOI: 10.4088/jcp.v62n07a11.
- [41] Sheard M. Effect of lithium on human aggression[J]. *Nature*, 1971, 230(5289): 113-114. DOI: 10.1038/230113a0.
- [42] Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex[J]. *JAMA*, 2003, 290(11): 1467-1473. DOI: 10.1001/jama.290.11.1467.
- [43] Song J, Sjölander A, Joas E, et al. Suicidal Behavior During Lithium and Valproate Treatment: A Within-Individual 8-Year Prospective Study of 50, 000 Patients With Bipolar Disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(8): 795-802. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16050542.
- [44] Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT) [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(1): 82-91. DOI: 10.1001/archpsyc.60.1.82.
- [45] Pompili M, Baldessarini RJ, Forte A, et al. Do Atypical Antipsychotics Have Antisuicidal Effects? A Hypothesis-Generating Overview[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10). DOI: 10.3390/ijms17101700.
- [46] Johnston JAY, Wang F, Liu J, et al. Multimodal Neuroimaging of Frontolimbic Structure and Function Associated With Suicide Attempts in Adolescents and Young Adults With Bipolar Disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(7): 667-675. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.15050652.
- [47] Kim Y, Santos R, Gage FH, et al. Molecular Mechanisms of Bipolar Disorder: Progress Made and Future Challenges[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 30. DOI: 10.3389/fncel.2017.00030.

(收稿日期: 2019-06-30)

(本文编辑: 戚红丹)