

## 双相障碍合并睡眠障碍的发病机制及治疗进展

李冰 卞清涛

100096 北京大学回龙观临床医学院

通信作者: 卞清涛, Email: qingtaobian@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.03.010

**【摘要】** 双相障碍中普遍存在睡眠障碍, 睡眠障碍可能是双相障碍首发和复发的预测因素, 同时睡眠障碍对双相障碍患者造成诸多不利影响。目前双相障碍中睡眠障碍的发病机制尚不完全明确, 且治疗方法较少。现综述双相障碍中睡眠障碍的发病机制和治疗现状, 以期为优化双相障碍睡眠治疗方法提供临床借鉴。

**【关键词】** 双相障碍; 睡眠; 发病机制; 治疗; 综述

**基金项目:** 北京市自然科学基金项目(7172104)

**Pathogenesis and treatment progress of bipolar disorder with sleep disorders** Li Bing, Bian Qingtao

Peking University Huilongguan Clinical Medical School, Beijing 100096, China

Corresponding author: Bian Qingtao, Email: qingtaobian@163.com

**【Abstract】** Sleep disorders are common in bipolar disorder. Sleep disorders may be a predictor of the first episode and recurrence of patients with bipolar disorder. At the same time, sleep disorders have many adverse effects on patients with bipolar disorder. At present, the pathogenesis of sleep disorders in bipolar disorder is not yet fully understood, and there are few treatment methods. This article summarizes the pathogenesis and treatment status of sleep disorders in bipolar disorder, in order to provide clinical reference for optimizing the sleep treatment of bipolar disorder.

**【Key words】** Bipolar disorder; Sleep; Pathogenesis; Therapy; Review

**Fund program:** Beijing Municipal Natural Science Foundation (7172104)

双相障碍(bipolar disorder, BD)是一种以反复的轻躁狂/躁狂发作和抑郁发作为特征的精神疾病。一项荟萃分析显示<sup>[1]</sup>, 双相障碍患者一年内的复发风险高达44%。双相障碍中普遍存在睡眠障碍, 主要表现为入睡潜伏期延长、入睡后觉醒时间增加、睡眠需求减少、嗜睡、睡眠-觉醒周期不稳定以及睡眠质量差<sup>[2-6]</sup>等多种形式, 可归纳为失眠障碍<sup>[7-9]</sup>、过度嗜睡障碍<sup>[6-7, 10-12]</sup>和睡眠-觉醒节律障碍<sup>[7, 13]</sup>这3种睡眠障碍类型。对于失眠障碍, Harvey等<sup>[8]</sup>研究发现, 超过半数(55%)双相障碍缓解期患者存在失眠障碍。对于过度嗜睡障碍(在DSM-5中, 将“嗜睡症”重新命名为“过度嗜睡障碍”), Grigolon等<sup>[12]</sup>对1 824例双相障碍患者进行荟萃分析表明, 双相障碍患者嗜睡症的患病率为29.9%, 这与Steinan等<sup>[10-11]</sup>的研究结果相一致。对于睡眠-觉醒节律障碍, Takaesu等<sup>[13]</sup>对104例缓解期双相障碍患者进行研究, 结果发现, 32.4%患者符合昼夜节律睡眠-觉醒障碍的诊断标准。这些研究表明, 睡眠障碍与双相障碍有很高的共病率。

睡眠在情绪调节中起着关键作用, 睡眠障碍是个体日后发展为双相障碍的重要预测因素<sup>[14]</sup>。Duffy等<sup>[15]</sup>研究发现, 儿童期[(16.48 ± 6.26)岁]存在睡眠障碍预示着个体未来发展成为双相障碍的风险增加1.6倍以上。其中, 睡眠质量差、夜间频繁觉醒和睡眠不足可能是具有双相障碍遗传风险(双相障碍患者的子女/一级亲属)的个体日后发展成双相障碍的重要预测因素<sup>[16-17]</sup>, 而入睡困难和早醒是双相障碍临床风险个体(一般人群后来发展成为双相患者)发展为双相障碍的预测因素<sup>[18]</sup>。此外, 睡眠障碍也是双相障碍复发的预测因素。Takaesu等<sup>[19]</sup>对104例缓解期双相障碍患者进行了一项为期48周的前瞻性研究发现, 27%的患者共病昼夜节律睡眠时相延迟障碍, 并且高达49.0%的患者在随访期内复发, 且该研究发现, 共病昼夜节律睡眠时相延迟障碍可能是双相障碍复发的重要预测因素。Kaplan等<sup>[6]</sup>研究发现, 过度嗜睡障碍能够独立预测双相抑郁复发。总之, 睡眠障碍在双相障碍的首发和复发中起

着重要的预测作用,并且可能会增加该病发生或复发的风险。

虽然睡眠障碍是双相障碍的伴随症状还是与之共病尚未有统一的定论,以往大多数观点仅将睡眠障碍当作双相障碍的伴随症状来看待和治疗。然而,上述研究表明,双相障碍和睡眠障碍有着很高的共病率,且睡眠障碍是双相障碍首发和复发的预测因素。此外,睡眠障碍对双相障碍患者造成诸多负面影响,比如病情加重,降低药物治疗效果<sup>[20]</sup>,损害认知功能<sup>[21]</sup>和躯体健康<sup>[22]</sup>,还会导致患者长时间处于失业状态<sup>[23]</sup>。这些研究结果均提示,将改善睡眠障碍作为双相障碍的一个重要且独立的治疗目标具有积极的临床意义。现对近年来双相障碍中睡眠障碍发病机制和治疗方面的研究进行综述,以期为准治疗双相障碍中的睡眠障碍提供理论依据,并为研发和改进双相障碍中睡眠障碍的治疗方法提供新思路。

#### 一、双相障碍中睡眠障碍的发病机制

现有的研究表明,双相障碍中睡眠障碍的发病机制可能与内源性昼夜节律和睡眠内稳态、免疫以及运动等有关。

##### (一)内源性昼夜节律和睡眠内稳态过程紊乱

人类的睡眠和觉醒状态是通过内源性昼夜节律和睡眠内稳态之间的相互作用进行调节的<sup>[24]</sup>,在双相障碍患者中,影响这一过程的因素主要包括:遗传因素、内分泌系统、光刺激和压力性生活事件。

1. 遗传因素:一些生物钟基因与双相障碍的睡眠和情绪调节有关。Takaesu等<sup>[25]</sup>研究报道,昼夜节律运动输出周期蛋白故障基因(Circadian Locomotor Output Cycles Kaput, CLOCK)3'非编码区的T3111C多态性位点与睡眠-觉醒时相延迟障碍相关。Roybal等<sup>[26]</sup>研究发现,CLOCK基因突变的小鼠表现为过度活跃、睡眠时间减少等躁狂发作样行为。此外,McCarthy等<sup>[27]</sup>研究表明,情感稳定剂锂盐通过抑制糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )的活性,起到调节双相障碍昼夜节律、改善睡眠的作用。然而,Scaini等<sup>[28]</sup>研究结果并未发现双相障碍与GSK-3 $\beta$ 基因多态性之间的关联。上述研究提示,CLOCK、GSK-3 $\beta$ 等生物钟基因异常与双相障碍的睡眠障碍有关,这为深入研究双相障碍遗传学机制提供了思路,然而,研究结论并不完全一致,这可能与样本量大小、测序方法等方面的不同有一定的关系。

2. 内分泌系统:褪黑素和皮质醇在调节睡眠时间和维持睡眠-觉醒周期方面起着重要作用。高水平的皮质醇与清醒状态有关,相对的,高水平的褪

黑素与睡眠状态有关<sup>[29]</sup>。与抑郁障碍患者相比,双相障碍患者夜间褪黑素分泌量显著减少且分泌时间延迟<sup>[30]</sup>。而且,无论双相障碍患者处于情绪发作期还是缓解期,患者24h的皮质醇分泌量明显高于健康对照组<sup>[31]</sup>。综上所述,双相障碍患者通常处于高皮质醇水平和低褪黑素水平的状态,从而使双相障碍患者在白天无法保持足够清醒,且在夜晚无法维持良好的睡眠。

3. 光刺激:夜间过多的光刺激与双相障碍的睡眠障碍有关。Esaki等<sup>[24]</sup>首次在双相障碍患者中进行了夜间光干扰(light at night, LAN)与睡眠质量之间关系的研究,结果发现,与接受LAN强度 $\leq 5$  lx的双相障碍患者相比,接受LAN强度 $\geq 5$  lx的患者入睡潜伏期更长、夜间觉醒次数更多以及睡眠效率更差。此外,Hallam等<sup>[32]</sup>研究表明,与健康对照相比,双相障碍缓解期患者对夜间光线高度敏感。综上,夜间过多的光照会干扰双相障碍患者的睡眠,这可能与患者夜间暴露于光线,导致其下丘脑前部的视交叉上核(suprachiasmatic nuclei, SCN)抑制松果体分泌褪黑素有关<sup>[33]</sup>。

4. 压力性生活事件:压力性生活事件与双相障碍的睡眠障碍有关。Takaesu等<sup>[25]</sup>研究报道,压力性生活事件扰乱了双相障碍患者的社会授时因子,比如睡眠时间,从而导致内源性昼夜节律紊乱,进而导致双相障碍复发。同样,Saunders等<sup>[34]</sup>研究发现,双相障碍患者过去6个月经历应激性生活事件是其睡眠质量差的独立预测因素,然而,该研究采用的是主观量表对患者的睡眠状况进行评估,未来还需要客观评估睡眠的工具来印证有这一观点。

综上所述,遗传因素、内分泌因素、光刺激和压力性生活事件均与双相障碍中睡眠障碍的发病机制有关,这些研究结果为治疗双相障碍患者的睡眠障碍提供了理论依据。此外,关于这些因素导致双相障碍中睡眠障碍的具体机制等方面仍需要进一步探讨。

##### (二)免疫因素

睡眠障碍与免疫功能障碍密切相关,且两者之间互为因果关系。睡眠障碍可以激活人体免疫系统发生炎性反应,从而使得大脑中参与睡眠和昼夜节律调节的小胶质细胞和星形胶质细胞分泌炎性细胞因子<sup>[35]</sup>,比如在双相障碍情绪发作期会导致IL-6、TNF- $\alpha$ 、C-反应蛋白等升高,而在情绪稳定期会导致IL-1 $\beta$ 水平升高<sup>[36]</sup>,这些炎性细胞因子通过依赖于p38/MAPK和钙离子传递信息,进而抑制BMAL-1/CLOCK的转录或者通过NF- $\kappa$ B信号通路的激活来影响生物钟基因[如CLOCK基因、周期基因(Period,

PER)等]的表达,且这些炎症因子还会诱导下游基因转录异常,从而破坏睡眠结构和睡眠内稳态<sup>[35]</sup>;同样,氧化应激和亚硝化应激也可以导致双相障碍生物钟表达失调<sup>[37]</sup>,从而导致患者出现睡眠障碍,其机制可能是氧化应激和亚硝化应激使得在细胞代谢中起关键调节作用的分子的表达和信号转导过程失控,如一磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK),并且还通过半胱氨酸残基的过度氧化来促进非转录振荡器(例如过氧化物酶系统)的氧化失活<sup>[35]</sup>。Ritter等<sup>[38]</sup>研究发现,在CD14<sup>+</sup>单核细胞中,IL-6受体转录水平能够显著预测缓解期双相障碍患者的夜间睡眠质量,且IL-6受体转录水平与其夜间睡眠质量呈正相关。Dolsen等<sup>[39]</sup>研究发现,缓解期双相障碍患者IL-6水平不仅与躁狂症状严重程度呈正相关,而且与总睡眠时间呈负相关;并且,经过针对双相障碍患者失眠障碍的认知行为治疗(CBTI-BP)后,不仅使得患者的IL-6水平降低,睡眠状况也得到了较好改善,还使得疾病复发风险降低。

综合来看,免疫功能障碍可能是双相障碍出现睡眠障碍的机制,这也为双相障碍的神经免疫机制提供了依据,为双相障碍的睡眠障碍提供了新的诊断和治疗策略。然而,免疫功能障碍在双相障碍患者睡眠障碍中的具体作用机制尚不完全明确,并且有些研究的样本量比较小,未来还需要大样本的研究对这一问题进行进一步探讨。

### (三) 运动

在一般人群中,睡眠与运动存在双向交互关系<sup>[40]</sup>,5-羟色胺(5-HT)能够抑制脊上神经系统,有助于睡眠;而适当的运动,能够提高5-HT的水平,进而提高睡眠质量,但是高强度的运动会导致5-HT分泌紊乱,导致睡眠障碍<sup>[41-42]</sup>。Merikangas等<sup>[43]</sup>利用体动记录仪和生态瞬时评估(ecological momentary assessment, EMA)对242名成人的睡眠、运动水平、情绪和精力之间的关系进行了研究,结果发现,双相障碍患者情绪低落与夜间睡眠时间过长有关;而日间活动水平增加与随后夜晚睡眠时间减少、后续情绪改善有关。上述研究提示,旨在调节双相障碍患者运动水平的干预措施对改善双相障碍患者睡眠持续时间、睡眠规律及情绪方面均具有重要意义。

### 二、双相障碍中睡眠障碍的治疗

目前双相障碍中睡眠障碍的治疗方法包括药物治疗和非药物治疗两大类。

#### (一) 药物治疗

1. 锂盐: 锂盐是治疗双相障碍的一线药物,有助于改善患者的睡眠障碍。一项纳入95篇研究的

系统综述报道<sup>[44]</sup>,锂盐不仅可以直接作用于分子钟、延迟睡眠-觉醒节律时相,而且通过作用于视网膜-下丘脑松果体通路,从而影响机体的光敏性和褪黑激素的分泌,改善患者的睡眠。Geoffroy等<sup>[45]</sup>研究发现,在缓解期的双相I型障碍患者中,与未服用锂盐的患者相比,服用锂盐的女性患者似乎比男性患者睡眠质量更好、睡眠时间更长,且在夜间较少使用镇静药物,然而在双相II型障碍患者中没有发现这种关系。因此,锂盐对双相障碍患者睡眠障碍的治疗效果可能因双相障碍亚型和性别的不同而有所差异,未来还需要更多的研究来验证这一发现。目前将锂作为睡眠障碍靶向治疗的相关研究较少,未来需要进一步探讨。

2. 褪黑素和褪黑素受体激动剂: 褪黑素和褪黑素受体激动剂(如阿戈美拉汀、雷美替胺)作为双相障碍睡眠障碍的治疗方法日益受到关注。外源性褪黑素具有治疗失眠障碍、睡眠时相延迟障碍以及改善睡眠质量的作用,且褪黑素耐受性良好,几乎没有依赖性<sup>[46]</sup>。褪黑素受体激动剂通过提高褪黑素受体敏感性,来间接提高褪黑素效用<sup>[29,33]</sup>。阿戈美拉汀不仅是褪黑素受体激动剂,而且还是5-HT<sub>2C</sub>受体拮抗剂,具有调节睡眠和抗抑郁作用<sup>[47]</sup>,然而,14.28%的患者因出现躁狂/轻躁狂发作而退出治疗。雷美替胺能够维持双相障碍情绪稳定,但对患者睡眠质量没有明显的改善效果<sup>[48]</sup>。综上所述,阿戈美拉汀治疗双相障碍睡眠障碍产生了一定的改善作用,然而,阿戈美拉汀具有诱发躁狂、轻躁狂发作的风险,且雷美替胺治疗双相障碍睡眠方面的改善不明显,因此未来还需要积极关注其他新型褪黑素受体激动剂。

#### (二) 光疗法(light therapy)

光疗法通过控制光线强度和曝光时间来控制视网膜对SCN的反馈信号的强度<sup>[29,33]</sup>,能够间接影响双相障碍患者的昼夜节律,进而增加患者的睡眠驱动力,从而起到快速改善双相障碍抑郁症状的作用<sup>[49]</sup>,该疗法具有安全性高、不良反应小及转躁风险低的特点<sup>[50]</sup>。目前光照疗法在双相障碍中的主要应用是基于明亮光照疗法(bright light therapy, BLT)的双相抑郁治疗。国内一项针对双相抑郁患者清晨辅助BLT的研究表明,与接受昏暗红光疗法(dim red light therapy, dRLT)的患者相比,接受BLT的患者抑郁症状改善效果更明显,且没有患者出现轻躁狂症状<sup>[51]</sup>。Sit等<sup>[47]</sup>对双相抑郁患者中午辅助BLT治疗,研究期间双相抑郁患者服用稳定剂量的抗躁狂药物治疗,研究发现,与接受dRLT的患者相比,有

68.2%的中午辅助BLT的患者病情得到缓解,并且没有患者出现轻躁狂/躁狂发作。以上研究表明,清晨或中午辅助BLT有助于改善双相抑郁患者的抑郁症状。目前光疗法对双相障碍患者的治疗仍处于起步阶段,其改善双相障碍患者症状的机制以及治疗双相障碍抑郁的最佳光照强度和频率尚不清楚,未来有待进一步探讨这些问题,从而为光疗法能够更加有效地治疗双相障碍提供科学依据。

### (三) 人际和社会节律治疗(interpersonal and social rhythm therapy, IPSRT)

IPSRT通过稳定双相障碍患者的社会节律和人际关系来调整睡眠和觉醒节律,从而有效改善双相障碍患者情绪症状和社会功能<sup>[52]</sup>。IPSRT能够提高缓解期双相障碍患者对锂盐治疗的反应,并在预防双相障碍复发中起到了重要作用<sup>[52]</sup>。此外,双相抑郁患者单用IPSRT治疗对改善抑郁症状疗效与单用喹硫平治疗疗效相当<sup>[53]</sup>,与单独使用IPSRT治疗相比,双相抑郁患者联合使用IPSRT和喹硫平治疗抑郁症状改善效果更明显<sup>[54]</sup>。

### (四) 失眠障碍的认知行为治疗(cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I)

CBT-I有助于改善双相障碍患者睡眠和情绪症状,是一种治疗双相障碍失眠的新方法<sup>[55]</sup>。CBT-I包括认知疗法、睡眠限制疗法、刺激控制疗法、放松疗法和睡眠卫生教育<sup>[56]</sup>。虽然CBT-I治疗双相障碍睡眠问题的疗效还没有明确定论,然而,多项研究表明,CBT-I对改善双相障碍睡眠问题可能有效<sup>[57-58]</sup>。睡眠限制和刺激控制是治疗双相障碍失眠的一种有效的干预手段,但可能引起患者情绪轻度高涨<sup>[57]</sup>,因此不适合睡眠时间较短的双相障碍患者。基于CBT-I、IPSRT、时间疗法和动机访谈等治疗方法的CBTI-BP<sup>[58]</sup>,不仅能够降低失眠症状的严重程度,而且能够降低疾病复发的风险。由此可见,CBTI-BP是治疗双相障碍睡眠问题的一种有前景的干预方法<sup>[29]</sup>,未来还需要更大样本以及更长的随访时间来印证这一结论。

### (五) 其他新兴治疗方法

运动疗法可能是双相障碍的一种辅助治疗方法。双相障碍患者通常具有久坐(缺乏身体运动)的生活方式,Melo等<sup>[42]</sup>对80例缓解期双相障碍患者,进行了一项为期18个月的纵向研究表明,与不爱运动(或久坐)的患者相比,适度运动的患者失眠比例较低,且患者活动少与情绪发作次数更多和住院治疗次数更多相关。适度运动可能能够改善双相障碍睡眠问题,有利于患者的预后,因此,鼓励双相障碍

患者适度运动具有积极的临床意义。然而,该研究样本量较小,随访时间较短<sup>[42]</sup>,且目前在双相障碍中进行运动疗法的前瞻性研究较少,因此该治疗方法的长期疗效尚不确定,未来需要更大样本量、更长随访时间的研究来探讨这一问题。

随着互联网、智能手机和可穿戴设备的普及,越来越多的学者开始研究如何使用这项技术来加强对双相障碍等慢性疾病的管理。智能手机中的心理教育应用程序有助于改善双相障碍患者的睡眠问题<sup>[59]</sup>,但是,目前网络上有关双相障碍的应用程序的内容大都不符合实践指南<sup>[60]</sup>。未来可以依托互联网的互联互通、智能手机独立运算平台和可穿戴设备人体生理信息的监控信息,来实现对患者睡眠、情感状态的实时监控,进而开发出面向个体的改善睡眠的治疗方案。

### 三、小结

综上所述,双相障碍中普遍存在睡眠障碍,尤其是失眠障碍、过度嗜睡障碍和睡眠-觉醒节律障碍。睡眠障碍对双相障碍的预后等许多方面存在着重要影响,并且是双相障碍首发和复发的预测因素。因此,对双相障碍患者及其高危人群中的睡眠障碍进行定期评估和干预,有助于早日识别出双相障碍高危人群、延缓疾病复发以及改善患者的预后。然而,目前双相障碍中睡眠障碍的发病机制尚不完全明确,其治疗方法较少,研究结论也不一致,且治疗方面的研究大多集中在双相障碍失眠和昼夜节律紊乱问题上,在未来的研究中,需开展更多的前瞻性、大样本量、随机对照研究,进一步探讨双相障碍中睡眠障碍的发病机制和治疗策略,这可能在探索双相障碍的发病机制,研发新的防治策略中具有积极的意义。

**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** 资料收集与整理、选题设计及论文撰写为李冰,论文修订和审校为卞清涛

### 参 考 文 献

- [1] Radua J, Grunze H, Amann BL, et al. Meta-Analysis of the Risk of Subsequent Mood Episodes in Bipolar Disorder[J]. *Psychother Psychosom*, 2017, 86(2): 90-98. DOI: 10.1159/000449417.
- [2] Ng TH, Chung KF, Ho FY, et al. Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 20: 46-58. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.06.006.
- [3] Tazawa Y, Wada M, Mitsukura Y, et al. Actigraphy for evaluation of mood disorders: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2019, 253: 257-269. DOI: 10.1016/j.jad.2019.04.087.
- [4] Soehner AM, Kaplan KA, Harvey AG, et al. Insomnia comorbid to severe psychiatric illness[J]. *Sleep Med Clin*, 2013, 8(3): 361-371. DOI: 10.1016/j.jsmc.2013.04.007.

- [ 5 ] Meyer N, Faulkner SM, McCutcheon RA, et al. Sleep and Circadian Rhythm Disturbance in Remitted Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis[ J ]. *Schizophr Bull*, 2020, 46(5): 1126-1143. DOI: 10.1093/schbul/sbaa024.
- [ 6 ] Kaplan KA, Gruber J, Eidelman P, et al. Hypersomnia in inter-episode bipolar disorder: does it have prognostic significance? [ J ]. *J Affect Disord*, 2011, 132(3): 438-444. DOI: 10.1016/j.jad.2011.03.013.
- [ 7 ] Kanady JC, Soehner AM, Harvey AG. A Retrospective Examination of Sleep Disturbance Across the Course of Bipolar Disorder[ J ]. *J Sleep Disord Ther*, 2015, 4(2): 1000193. DOI: 10.4172/2167-0277.1000193.
- [ 8 ] Harvey AG, Schmidt DA, Scarnà A, et al. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems[ J ]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(1): 50-57. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.1.50.
- [ 9 ] Saunders EF, Fernandez-Mendoza J, Kamali M, et al. The effect of poor sleep quality on mood outcome differs between men and women: A longitudinal study of bipolar disorder[ J ]. *J Affect Disord*, 2015, 180: 90-96. DOI: 10.1016/j.jad.2015.03.048.
- [ 10 ] Steinan MK, Morken G, Lagerberg TV, et al. Delayed sleep phase: An important circadian subtype of sleep disturbance in bipolar disorders[ J ]. *J Affect Disord*, 2016, 191: 156-163. DOI: 10.1016/j.jad.2015.11.025.
- [ 11 ] Steinan MK, Scott J, Lagerberg TV, et al. Sleep problems in bipolar disorders: more than just insomnia[ J ]. *Acta Psychiatr Scand*, 2016, 133(5): 368-377. DOI: 10.1111/acps.12523.
- [ 12 ] Grigolon RB, Trevizol AP, Cerqueira RO, et al. Hypersomnia and Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis of opotion[ J ]. *J Affect Disord*, 2019, 246: 659-666. DOI: 10.1016/j.jad.2018.12.030.
- [ 13 ] Takaesu Y, Inoue Y, Murakoshi A, et al. Prevalence of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders and Associated Factors in Euthymic Patients with Bipolar Disorder[ J ]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159578. DOI: 10.1371/journal.pone.0159578.
- [ 14 ] Levenson JC, Axelson DA, Merranko J, et al. Differences in sleep disturbances among offspring of parents with and without bipolar disorder: association with conversion to bipolar disorder[ J ]. *Bipolar Disord*, 2015, 17(8): 836-848. DOI: 10.1111/BDi.12345.
- [ 15 ] Duffy A, Goodday S, Keown-Stoneman C, et al. The Emergent Course of Bipolar Disorder: Observations Over Two Decades From the Canadian High-Risk Offspring Cohort[ J ]. *Am J Psychiatry*, 2019, 176(9): 720-729. DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.18040461.
- [ 16 ] Levenson JC, Axelson DA, Merranko J, et al. Differences in sleep disturbances among offspring of parents with and without bipolar disorder: association with conversion to bipolar disorder[ J ]. *Bipolar Disord*, 2015, 17(8): 836-848. DOI: 10.1111/bdi.12345.
- [ 17 ] Melo MC, Garcia RF, Linhares Neto VB, et al. Sleep and circadian alterations in people at risk for bipolar disorder: A systematic review[ J ]. *J Psychiatr Res*, 2016, 83: 211-219. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.09.005.
- [ 18 ] Ritter PS, Höfler M, Wittchen HU, et al. Disturbed sleep as risk factor for the subsequent onset of bipolar disorder--Data from a 10-year prospective-longitudinal study among adolescents and young adults[ J ]. *J Psychiatr Res*, 2015, 68: 76-82. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.06.005.
- [ 19 ] Takaesu Y, Inoue Y, Ono K, et al. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders Predict Shorter Time to Relapse of Mood Episodes in Euthymic Patients With Bipolar Disorder: A Prospective 48-Week Study[ J ]. *J Clin Psychiatry*, 2018, 79(1): 17m11565. DOI: 10.4088/JCP.17m11565.
- [ 20 ] Sylvia LG, Chang WC, Kamali M, et al. Sleep Disturbance May Impact Treatment Outcome in Bipolar Disorder: A Preliminary Investigation in the Context of a Large Comparative Effectiveness Trial[ J ]. *J Affect Disord*, 2018, 225: 563-568. DOI: 10.1016/j.jad.2017.08.056.
- [ 21 ] Kanady JC, Soehner AM, Klein AB, et al. The association between insomnia-related sleep disruptions and cognitive dysfunction during the inter-episode phase of bipolar disorder [ J ]. *J Psychiatr Res*, 2017, 88: 80-88. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.01.001.
- [ 22 ] Boudebesse C, Geoffroy PA, Henry C, et al. Links between sleep and body mass index in bipolar disorders: an exploratory study[ J ]. *Eur Psychiatry*, 2015, 30(1): 89-93. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2014.04.006.
- [ 23 ] Boland EM, Stange JP, Molz Adams A, et al. Associations between sleep disturbance, cognitive functioning and work disability in Bipolar Disorder[ J ]. *Psychiatry Res*, 2015, 230(2): 567-574. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.09.051.
- [ 24 ] Esaki Y, Kitajima T, Obayashi K, et al. Light exposure at night and sleep quality in bipolar disorder: The APPLE cohort study[ J ]. *J Affect Disord*, 2019, 257: 314-320. DOI: 10.1016/j.jad.2019.07.031.
- [ 25 ] Takaesu Y. Circadian Rhythm in Bipolar Disorder: A Review of the Literature[ J ]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 72(9): 673-682. DOI: 10.1111/pcn.12688.
- [ 26 ] Roybal K, Theobald D, Graham A, et al. Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK[ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(15): 6406-6411. DOI: 10.1073/pnas.0609625104.
- [ 27 ] McCarthy MJ, Nievergelt CM, Kelsoe JR, et al. A Survey of Genomic Studies Supports Association of Circadian Clock Genes With Bipolar Disorder Spectrum Illnesses and Lithium Response[ J ]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e32091. DOI: 10.1371/journal.pone.0032091.
- [ 28 ] Scaini G, Valvassori SS, Diaz AP, et al. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings[ J ]. *Braz J Psychiatry*, 2020, 42(5): 536-551. DOI: 10.1590/1516-4446-2019-0732.
- [ 29 ] Gold AK, Kinrys G. Treating Circadian Rhythm Disruption in Bipolar Disorder[ J ]. *Curr Psychiatry Rep*, 2019, 21(3): 14. DOI: 10.1007/s11920-019-1001-8.
- [ 30 ] Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, et al. Sleep-wake cycle and melatonin rhythms in adolescents and young adults with mood disorders: comparison of unipolar and bipolar phenotypes[ J ]. *Eur Psychiatry*, 2013, 28(7): 412-416. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2013.04.001.
- [ 31 ] Bellivier F, Geoffroy PA, Etain B, et al. Sleep- And Circadian Rhythm-Associated Pathways as Therapeutic Targets in Bipolar Disorder[ J ]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(6): 747-763. DOI: 10.1517/14728222.2015.1018822.
- [ 32 ] Hallam KT, Begg DP, Olver JS, et al. Abnormal Dose-Response Melatonin Suppression by Light in Bipolar Type I Patients Compared With Healthy Adult Subjects[ J ]. *Acta Neuropsychiatr*, 2009, 21(5): 246-255. DOI: 10.1111/j.1601-5215.2009.00416.x.
- [ 33 ] Hühne A, Welsh DK, Landgraf D, et al. Prospects for Circadian Treatment of Mood Disorders[ J ]. *Ann Med*, 2018, 50(8): 637-654. DOI: 10.1080/07853890.2018.1530449.

- [ 34 ] Saunders EF, Novick DM, Fernandez-Mendoza J, et al. Sleep quality during euthymia in bipolar disorder: the role of clinical features, personality traits, and stressful life events[ J ]. *Int J Bipolar Disord*, 2013, 1: 16. DOI: 10.1186/2194-7511-1-16.
- [ 35 ] Morris G, Stubbs B, Köhler CA, et al. The putative role of oxidative stress and inflammation in the pathophysiology of sleep dysfunction across neuropsychiatric disorders: Focus on chronic fatigue syndrome, bipolar disorder and multiple sclerosis[ J ]. *Sleep Med Rev*, 2018, 41: 255-265. DOI: 10.1016/j.smrv.2018.03.007.
- [ 36 ] Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression[ J ]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(12): 1696-1709. DOI: 10.1038/mp.2016.3.
- [ 37 ] Brown NC, Andreazza AC, Young LT. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder[ J ]. *Psychiatry Res*, 2014, 218(1/2): 61-68. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.04.005.
- [ 38 ] Ritter P, Brandt M, Schrempf W, et al. Role of the IL-6-Receptor expression in CD14+ monocytes in modulating sleep in patients with bipolar disorder[ J ]. *J Affect Disord*, 2018, 239: 152-160. DOI: 10.1016/j.jad.2018.06.037.
- [ 39 ] Dolsen MR, Soehner AM, Harvey AG. Proinflammatory Cytokines, Mood, and Sleep in Interepisode Bipolar Disorder and Insomnia: A Pilot Study With Implications for Psychosocial Interventions[ J ]. *Psychosom Med*, 2018, 80(1): 87-94. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000529.
- [ 40 ] Chennaoui M, Arnal PJ, Sauvet F, et al. Sleep and Exercise: A Reciprocal Issue? [ J ]. *Sleep Med Rev*, 2015, 20: 59-72. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.06.008.
- [ 41 ] Melancon MO, Lorrain D, Dionne IJ. Exercise and Sleep in Aging: Emphasis on Serotonin[ J ]. *Pathol Biol (Paris)*, 2014, 62(5): 276-283. DOI: 10.1016/j.patbio.2014.07.004.
- [ 42 ] Melo MCA, Garcia RF, de Araújo CFC, et al. Physical activity as prognostic factor for bipolar disorder: An 18-month prospective study[ J ]. *J Affect Disord*, 2019, 251: 100-106. DOI: 10.1016/j.jad.2019.03.061.
- [ 43 ] Merikangas KR, Swendsen J, Hickie IB, et al. Real-time Mobile Monitoring of the Dynamic Associations Among Motor Activity, Energy, Mood, and Sleep in Adults With Bipolar Disorder[ J ]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(2): 190-198. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.3546.
- [ 44 ] Moreira J, Geoffroy PA. Lithium and bipolar disorder: Impacts from molecular to behavioural circadian rhythms[ J ]. *Chronobiol Int*, 2016, 33(4): 351-373. DOI: 10.3109/07420528.
- [ 45 ] Geoffroy PA, Samalin L, Llorca PM, et al. Influence of lithium on sleep and chronotypes in remitted patients with bipolar disorder[ J ]. *J Affect Disord*, 2016, 204: 32-39. DOI: 10.1016/j.jad.2016.06.015.
- [ 46 ] Geoffroy PA, Etain B, Franchi JA, et al. Melatonin and Melatonin Agonists as Adjunctive Treatments in Bipolar Disorders[ J ]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(23): 3352-3358. DOI: 10.2174/1381612821666150619093448.
- [ 47 ] Sit DK, McGowan J, Wiltout C. Adjunctive Bright Light Therapy for Bipolar Depression: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial[ J ]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(2): 131-139. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16101200.
- [ 48 ] Norris ER, Burke K, Correll JR, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Adjunctive Ramelteon for the Treatment of Insomnia and Mood Stability in Patients With Euthymic Bipolar Disorder[ J ]. *J Affect Disord*, 2013, 144(1/2): 141-147. DOI: 10.1016/j.jad.2012.06.023.
- [ 49 ] Maruani J, Geoffroy PA. Bright Light as a Personalized Precision Treatment of Mood Disorders[ J ]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 85. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00085.
- [ 50 ] Tseng PT, Chen YW, Tu KY, et al. Light therapy in the treatment of patients with bipolar depression: A meta-analytic study[ J ]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26(6): 1037-1047. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.03.001.
- [ 51 ] Zhou TH, Dang WM, Ma YT, et al. Clinical Efficacy, Onset Time and Safety of Bright Light Therapy in Acute Bipolar Depression as an Adjunctive Therapy: A Randomized Controlled Trial[ J ]. *J Affect Disord*, 2018, 227: 90-96. DOI: 10.1016/j.jad.2017.09.038.
- [ 52 ] Steardo L Jr, Luciano M, Sampogna G, et al. Efficacy of the interpersonal and social rhythm therapy (IPSRT) in patients with bipolar disorder: results from a real-world, controlled trial[ J ]. *Ann Gen Psychiatry*, 2020, 19: 15. DOI: 10.1186/s12991-020-00266-7.
- [ 53 ] Swartz HA, Frank E, Cheng Y. A randomized pilot study of psychotherapy and quetiapine for the acute treatment of bipolar II depression[ J ]. *Bipolar Disord*, 2012, 14(2): 211-216. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2012.00988.x.
- [ 54 ] Swartz HA, Rucci P, Thase ME, et al. Psychotherapy Alone and Combined With Medication as Treatments for Bipolar II Depression: A Randomized Controlled Trial[ J ]. *J Clin Psychiatry*, 2018, 79(2): 16m11027. DOI: 10.4088/JCP.16m11027.
- [ 55 ] Steinar MK, Krane-Gartiser K, Langsrud K, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in euthymic bipolar disorder: study protocol for a randomized controlled trial[ J ]. *Trials*, 2014, 15: 24. DOI: 10.1186/1745-6215-15-24.
- [ 56 ] Moore M. Looking for a good night's sleep[ J ]. *Lancet*, 2012, 380(9839): 322-323. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61220-3.
- [ 57 ] Kaplan KA, Harvey AG. Behavioral Treatment of Insomnia in Bipolar Disorder[ J ]. *Am J Psychiatry*, 2013, 170(7): 716-720. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12050708.
- [ 58 ] Harvey AG, Soehner AM, Kaplan KA, et al. Treating insomnia improves mood state, sleep, and functioning in bipolar disorder: a pilot randomized controlled trial[ J ]. *J Consult Clin Psychol*, 2015, 83(3): 564-577. DOI: 10.1037/a0038655.
- [ 59 ] Hidalgo-Mazzei D, Reinares M, Mateu A, et al. Is a SIMPLE Smartphone Application Capable of Improving Biological Rhythms in Bipolar Disorder? [ J ]. *J Affect Disord*, 2017, 223: 10-16. DOI: 10.1016/j.jad.2017.07.028.
- [ 60 ] Nicholas J, Larsen ME, Proudfoot J, et al. Mobile Apps for Bipolar Disorder: A Systematic Review of Features and Content Quality[ J ]. *J Med Internet Res*, 2015, 17(8): e198. DOI: 10.2196/jmir.4581.

(收稿日期: 2020-12-17)

(本文编辑: 戚红丹)