

## · 述评 ·

# 双相情感障碍与躯体疾病共病：从病理机制到整合治疗

王丞基 邹韶红

830001 乌鲁木齐，新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科

通信作者：邹韶红，Email: zoushaohong@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2026.01.001

**【摘要】** 双相情感障碍(BD)为一种以心境反复波动为主要特征的重性精神障碍,病程迁延且复发率高。流行病学证据显示,BD患者共患躯体疾病的风险显著高于一般人群,且共病类型呈多系统聚集,对功能结局与死亡风险具有较大影响。BD与躯体疾病的共病关系较为复杂,其机制可能涉及BD患者自身病理生理改变、药物不良反应、共同生物学机制或不健康的生活方式等。基于此,现综述BD与常见躯体疾病共病的流行病学特征与潜在机制,分析共病对诊断识别、药物选择、依从性及医疗协作带来的管理难点,并提出以早期风险分层、规律躯体监测与多学科整合照护为核心的临床应对策略,以期为改善BD患者长期预后提供参考。

**【关键词】** 双相情感障碍； 躯体疾病； 共病； 病理机制； 整合治疗

基金项目：“天山英才”医药卫生领军人才培养项目(TSYC202401A004)

**Bipolar disorder and physical disease comorbidity: from pathological mechanisms to integrated treatment** Wang Chengji, Zou Shaohong

*Department of Clinical Psychology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China*

*Corresponding author: Zou Shaohong, Email: zoushaohong@126.com*

**【Abstract】** Bipolar disorder (BD) is a severe mental disorder characterized primarily by recurrent mood swings, with a prolonged course and high recurrence rate. Epidemiological evidence indicates that individuals with BD have a significantly higher risk of developing physical diseases compared to the general population. These comorbidities exhibit a multisystem clustering pattern and exert a substantial impact on functional outcomes and mortality risk. The comorbidity relationship between BD and physical diseases is relatively complex, and its mechanisms may involve pathological and physiological changes in BD patients, adverse drug reactions, shared biological mechanisms, or unhealthy lifestyles. Accordingly, this paper reviews the epidemiological characteristics and potential mechanisms of BD and common physical disease comorbidities, analyzes the management difficulties posed by comorbidity in diagnostic identification, medication selection, treatment adherence, and medical collaboration, and proposes clinical response strategies centered on early risk stratification, regular physical monitoring, and multidisciplinary integrated care, aiming to provide references for improving the long-term outcome of BD patients.

**【Key words】** Bipolar disorder; Physical diseases; Comorbidity; Pathological mechanism; Integrated treatment

**Fund program:** "Tianshan Elite" Medical and Health Leadership Talent Training Project (TSYC202401A004)

双相情感障碍(bipolar disorder, BD)是一种严重的慢性复发性精神障碍,流行病学调查显示,BD的全球患病率为1%~2%,给患者和社会带来了沉重的负担<sup>[1-2]</sup>。研究发现,BD患者共患躯体疾病的风险显著高于一般人群<sup>[3]</sup>,且与多种躯体疾病共病率较高,已成为临床中不可忽视的问题。BD与躯体疾

病的共病关系较为复杂,其机制可能涉及BD患者自身病理生理改变、药物不良反应、共同生物学机制或不健康的生活方式等<sup>[4]</sup>。因此,本文综述国内外关于BD与躯体疾病共病的最新研究进展,对其现状、机制及管理策略进行分析,深入探讨BD与躯体疾病共病的机制,优化临床共病的治疗与管理策

略,以期为改善BD患者的生存质量和长期预后提供参考。

### 一、BD与躯体疾病共病的流行病学与临床特征

1.心血管疾病:心血管疾病是导致BD患者预期寿命缩短的主要原因。研究显示,BD患者的预期寿命比普通人群少10~20年<sup>[5]</sup>。荟萃分析显示,BD患者发生心肌梗死、心力衰竭等心血管事件的风险为普通人群的1.5~2倍,且其高血压的患病率较普通人群也显著升高,达35%~40%<sup>[6]</sup>。综上,心血管共病在BD患者中表现出高风险和高患病率,是BD患者超额死亡风险增加及预期寿命缩短的重要原因之一<sup>[7]</sup>。然而,关于心血管风险升高的机制目前尚未形成共识。有研究在充分校正吸烟、肥胖、饮酒、社会经济地位以及抗精神病药物暴露后,BD患者心血管风险的增幅明显减小,这表明行为因素和治疗暴露可能在其中起到关键作用。不同研究结果的差异可能与患者的年龄、病程及其他混杂因素有关。未来仍需通过分层的前瞻性队列研究进一步明确心血管风险的内在机制。

2.内分泌疾病:BD患者代谢负担显著增加,其中代谢综合征的患病率达30%~50%,远高于普通人群<sup>[8]</sup>。在糖代谢方面,BD患者中2型糖尿病的患病率为12%~20%,相较于普通人群的6%~9%呈升高趋势<sup>[9]</sup>。在我国,BD患者2型糖尿病患病率为14.7%,高于健康对照人群的5.2%<sup>[10]</sup>。目前,国内外有关BD患者共患2型糖尿病的研究均显示其患病率有上升趋势。脂代谢异常在BD患者也普遍存在,尤其是高甘油三酯血症在BD患者中较为多见。临床或亚临床甲状腺功能减退在BD患者中的患病率为15%~20%,尤其在长期使用锂盐治疗的BD患者中发生率可高达30%<sup>[11]</sup>,且患者罹患甲状腺功能亢进和甲状腺炎的风险也有所增加。有研究发现,60%~70%的BD患者存在皮质醇分泌节律异常或地塞米松抑制试验脱抑制,这表明下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴调节障碍在BD患者中较为普遍,且可能参与糖尿病、肥胖等代谢共病的发生发展<sup>[12]</sup>。

3.免疫与炎症相关疾病:BD与免疫失衡之间存在一定的关联,免疫炎症异常可能是BD与躯体疾病共病的重要背景。研究发现,BD患者处于慢性低度炎症状态,超过40%的BD患者,尤其是双相抑郁患者表现出CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 等炎症指标水平的升高<sup>[13-14]</sup>。有关BD患者自身免疫性疾病的研究显示,BD患者中类风湿性关节炎的患病率约为普通人群的1.5倍,系统性红斑狼疮为1.8倍,自身免疫性甲状腺炎为1.6倍,银屑病和炎症性肠病的风险也有所增加<sup>[15]</sup>。总体而言,现有证据支持BD患者存在炎症与自身免疫共病的易感性,但其具体风险幅度仍可能受发作期状态、药物暴露及混杂因素影响,后续需依托分层设计与长期随访进一步明确其中的关联机制。

4.神经系统及其他系统疾病:除心血管与内分泌代谢异常外,BD患者与神经系统及多器官系统疾病的共病风险同样有一定程度升高,提示其躯体疾病共病具有跨系统分布特征。在神经系统方面,BD患者中偏头痛的患病率为25%~35%,且与快速循环型BD相关,癫痫的患病率约为普通人群的2倍<sup>[16]</sup>。此外,长期随访研究显示,BD患者晚年罹患痴呆的风险增加,且发病年龄早于不患有BD者<sup>[17]</sup>。在呼吸系统方面,BD患者中哮喘患病率为15%~20%,慢性阻塞性肺疾病的风险增加1.8倍<sup>[18]</sup>。消化系统共病也较为常见,肠易激综合征在BD患者中患病率约为30%;此外,BD患者罹患胃食管反流病风险较普通人群增加1.6倍<sup>[19]</sup>。荟萃分析显示,BD患者总体癌症风险升高,其中,乳腺癌、前列腺癌和结直肠癌的患病风险较其他癌症显著增加<sup>[20]</sup>。

现有研究表明,BD与多种躯体疾病共病之间存在多机制、网络化的关联模式。因此,在应对BD共病躯体疾病时,需要基于多系统风险评估,重点关注心血管和代谢相关的共病问题,加强神经系统及其他相关系统疾病的筛查与动态监测<sup>[21]</sup>。

### 二、BD与躯体疾病共病的潜在病理生理机制

BD与躯体疾病两者可能存在共享的生物学基础。首先,遗传易感性、表观遗传的改变与早期应激的叠加,可能增加BD患者应激系统的敏感性,使得HPA轴长期兴奋、皮质醇水平升高,导致胰岛素抵抗和脂代谢异常<sup>[22]</sup>。其次,线粒体功能受损和氧化应激增加可能引发BD患者的炎症反应<sup>[23]</sup>,进而影响其神经可塑性和情绪的稳定<sup>[24]</sup>。此外,生活方式、治疗因素以及部分药物的代谢不良反应可能加剧心血管、代谢和免疫系统的异常<sup>[25]</sup>,最终导致恶性的共病循环<sup>[26]</sup>。现重点探讨以下几个关键机制。

1.神经内分泌轴失调:HPA轴是人体对应应激的核心神经内分泌系统。在BD患者中,HPA轴功能紊乱表现为多层次的失调。首先,负反馈抑制受损,糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)和盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)在

海马等脑区介导对 HPA 轴的负反馈调节,使 BD 患者存在 GR/MR 表达或功能下调,以及 FK506 结合蛋白 5(FK506-binding protein 5, FKBP5) 等辅助伴侣蛋白的异常表达<sup>[27]</sup>。其次,FKBP5 启动子区甲基化水平改变也被认为参与其中<sup>[28]</sup>,这一变化导致 BD 患者无法有效抑制应激后的皮质醇升高。此外,在 BD 患者皮质醇基础水平升高的同时,常表现为皮质醇昼夜节律扁平化,即晨间峰值降低,夜间谷值升高,以及对急性应激源的皮质醇反应增强或延长<sup>[29]</sup>。这种紊乱的节律本身即是一种生理应激源。综上,HPA 轴负反馈受损与皮质醇节律异常的叠加,可能通过持续性应激负荷影响情绪稳定性,并为代谢及心血管等躯体疾病共病的发生提供神经内分泌基础。

**2. 慢性低度炎症与免疫激活:**炎症状态在 BD 患者中并非简单的伴随现象,而是与患者的病理生理密切相关。研究发现,缓解期的 BD 患者其炎症标志物水平仍然较高<sup>[30]</sup>。这种慢性炎症状态可能是由遗传易感性、线粒体功能障碍、肠道屏障功能受损以及不良生活方式等多种因素引起。炎症介质不仅可直接损害血管内皮促进动脉粥样硬化,还能透过血脑屏障,影响神经递质代谢、神经可塑性和神经元的存活,形成“外周炎症-脑功能异常-情绪症状”的恶性循环<sup>[31]</sup>。除此之外,慢性低度炎症与免疫激活在 BD 的长期病程中也可能发挥关键作用,加重精神症状与外周多系统损害的相互影响,促进共病的发生。

**3. 氧化应激与线粒体功能障碍:**现有研究表明,BD 患者氧化还原稳态存在异常,主要表现为脂质过氧化物、蛋白羰基化产物水平升高,以及谷胱甘肽、超氧化物歧化酶等抗氧化系统活性下降<sup>[32]</sup>。线粒体作为能量代谢与活性氧生成的关键细胞器,在 BD 患者中表现出电子传递链复合物活性受损、ATP 合成效率降低等改变,从而加重细胞能量供应不足与氧化负荷积累。该类线粒体异常并不限于 CNS,心肌细胞、血管内皮及胰岛  $\beta$  细胞等外周组织亦可能受累,提示线粒体-氧化应激通路可能构成 BD 与代谢性、心血管疾病共病之间的共享病理基础<sup>[33]</sup>。同时,不同研究在氧化应激指标水平与 BD 发作期关系上仍存在差异,提示其可能具有一定状态依赖性,未来,可通过前瞻性研究进一步明确其因果方向。

**4. 遗传与表观遗传因素:**全基因组关联研究已发现,BD 与心血管疾病、2 型糖尿病等疾病共享部分遗传风险位点<sup>[34]</sup>。这些位点涉及免疫调节、脂质

代谢、葡萄糖稳态等多个方面,这一发现为 BD 与躯体疾病的共病机制研究提供了重要的生物学依据。然而,遗传易感性并不能等同于临床结局,环境暴露仍具有十分重要的作用。环境因素通过影响 DNA 甲基化、组蛋白修饰等表观遗传机制能够调节相关基因的表达,增加 BD 患者共病躯体疾病的风险<sup>[35]</sup>。未来,仍需要更多纵向研究来区分遗传重叠与表观遗传效应在 BD 患者共病躯体疾病中的相对作用。

**5. 自主神经系统功能紊乱:**研究显示,BD 患者中存在自主神经调节能力下降,主要表现为交感神经相对亢进、迷走神经活动减弱,临幊上多以心率变异性降低为客观指标<sup>[36]</sup>。在此背景下心率与血压的稳态调控受损,心血管系统对内外应激的适应空间减少,均与心血管事件风险上升相关。但仍要考虑自主神经功能紊乱可能受 BD 疾病发作期状态、药物使用及共病本身的影响。

**6. 生活方式因素与医源性影响:**BD 患者生活方式风险因素的暴露水平普遍较高,主要包括膳食结构不合理、体力活动不足、睡眠-觉醒节律失调、吸烟及物质使用比例升高等。上述因素在不同程度上促进肥胖、胰岛素抵抗及血管病变,从而增加代谢综合征与心血管疾病的发生概率。此外,多种第 2 代抗精神病药物,如奥氮平、氯氮平、喹硫平、利培酮等,具有体重增加及糖脂代谢异常的不良反应<sup>[37]</sup>;锂盐长期应用可能对肾脏与甲状腺功能产生影响,丙戊酸盐与体重上升及代谢损害也具有相关性。总体而言,在共病形成过程中生活方式与药物暴露具有可干预性,临床管理需在控制精神症状的同时加强代谢与器官功能的监测与风险控制。

综上,这些机制并非独立作用,而是相互影响形成了一个复杂的机制网络,导致了 BD 患者共病躯体疾病的发生。然而,现有研究以横断面研究和回顾性设计为主,各种机制的证据强度和可重复性存在差异,因果关系上目前还不确定。因此,BD 共病躯体疾病的机制网络仍处于验证阶段,关键通路与枢纽还需要通过纵向随访与干预研究进一步探讨。

### 三、临床管理的挑战与整合治疗策略

目前,BD 与躯体疾病共病对临床管理提出了较高的要求,主要体现在以下方面:第一,症状交叉。疲乏、疼痛等躯体表现容易与抑郁、焦虑的躯体化症状重叠,增加躯体疾病漏诊风险<sup>[38]</sup>。第二,治疗目标存在矛盾。部分精神药物有心脏毒性、代谢紊乱等不良反应,且某些躯体疾病用药可能影响情绪或与精神药物存在相互抑制作用<sup>[39]</sup>。第三,共病患

者常需长期、多药物联合治疗，药物负担和不良反应会降低患者的依从性<sup>[40]</sup>。第四，专科分割导致医生与患者信息共享和协作不足。患者重复就诊，整合管理难以实施<sup>[41]</sup>。第五，精神障碍污名化影响患者对躯体症状的关注和就医意愿<sup>[41]</sup>。面对这些挑战，整合治疗模式是必然选择。整合治疗策略强调以下几个方面。

1. 主动筛查与风险评估：BD 患者在确诊时及后续随访阶段均应开展系统的躯体健康筛查与风险分层，包括体重、体重指数、血糖、血脂等指标的监测，以及必要的心电图、肝肾功能和甲状腺功能检测，结合个体危险因素补充骨密度等检查<sup>[38-39]</sup>。同时，可酌情采用代谢综合征诊断标准、Framingham 风险评分等工具用于风险量化与随访追踪。

2. 个体化药物治疗方案：药物方案应兼顾情绪稳定与躯体健康。对于高代谢风险患者，应选择对代谢影响相对较低的第 2 代抗精神病药，如鲁拉西酮、卡利拉嗪等，或在监测下使用传统心境稳定剂如锂盐、丙戊酸盐等。对于已有代谢综合征者应避免或慎用高代谢风险药物<sup>[39]</sup>，若必须使用，药物剂量应控制在最低有效剂量，减少不良反应的发生。同时，需注意精神药物与躯体用药的相互作用。对已出现体重或糖代谢异常且生活方式干预效果有限者，可考虑二甲双胍等辅助治疗以改善代谢<sup>[40]</sup>。

3. 多学科协作与健康宣教：建立精神科与心内科、内分泌科、营养科等相关学科的协作机制，通过多学科会诊或联络门诊确保患者治疗的依从性<sup>[41]</sup>。同时，加强对患者与家属的健康宣教，并将生活方式干预作为 BD 共病躯体疾病管理的基础措施，通过结合 BD 患者的实际病情，设计个体化的生活方式干预方案。

4. 动态监测与随访管理：建立随访管理体系，动态评估 BD 患者的临床症状，监测药物血药浓度及各项躯体指标的变化。早期识别药物不良反应，了解共病进展的情况，确保治疗效果和治疗安全性动态平衡<sup>[39]</sup>。

#### 四、总结与展望

当前，BD 与躯体疾病共病的病理机制研究逐渐从单一机制转向多种机制的相互作用。这一转变推动了 BD 与躯体疾病共病个体化、预防性治疗策略的探索。未来的研究要深入阐明病理机制，优化风险分层模型，验证整合治疗策略的临床价值，可以重点关注以下方向。

1. 风险预测与干预窗口前移：研究表明在 40 岁以下 BD 患者中采取早期干预，能降低 34% 的十年心血管疾病风险<sup>[9]</sup>。因此，对于共病躯体疾病风险高的 BD 患者应在疾病早期就要调整预防性的干预措施<sup>[42]</sup>。临床医师在患者首次发作并确诊 BD 时，要做好前置性风险分层，在常规躯体检查的基础上，结合遗传易感性、炎症表型、代谢指标和生活方式因素等资料的收集，形成能动态随访更新的个体化共病风险档案。未来根据中国人群的疾病谱及危险因素，利用多组学数据调整、优化诊断算法及风险预测模型<sup>[43]</sup>。此外，现阶段对于 BD 共病躯体疾病高风险患者的干预证据，主要来自随访体系较为完善的医疗机构或地区，干预措施、依从性和医疗可及性在不同地区之间都存在一定的差异，可能会影响干预效果，因此，这些还有待在多中心前瞻性研究中进一步验证。

2. 靶向病理机制的精准干预：炎症与氧化应激机制的研究中，靶向生物通路的分层干预已成为 BD 共病治疗与管理的重要探索方向。有研究按照炎症水平对 BD 患者进行分层，予以抗炎治疗，研究发现 TNF-α 拮抗剂英夫利昔单抗对高炎症表型的 BD 患者具有一定疗效<sup>[44]</sup>。在氧化应激与线粒体损伤方面，可降低氧化应激标志物的 N-乙酰半胱氨酸，作为辅助治疗在部分研究中被观察到可以改善抑郁症状<sup>[45]</sup>。现有证据支持炎症-氧化应激通路可能是 BD 共病躯体疾病治疗的关键环节，但相关研究样本量与随访时间仍有限，疗效可能受生物表型差异的影响<sup>[46]</sup>。未来应根据生物标志物进一步完善分层标准，用随机对照试验和长期随访明确其对精神症状及躯体疾病共病改善的真实效益。

3. 机制研究的深度融合与转化：聚焦多种机制的交互作用，明确 BD 患者躯体疾病共病的关键病理环节。探讨外周免疫信号与 CNS 之间的联系，阐明炎症因子跨越血脑屏障后影响线粒体功能与能量代谢的具体过程，揭示免疫和代谢异常与 BD 的共病基础<sup>[47-48]</sup>。借助菌群移植等研究手段深入肠-脑轴研究，验证微生物组成与代谢表型之间的关系，明确菌群代谢物在表观遗传调控中的作用，为共病干预提供可验证靶点<sup>[49]</sup>。要整合高分辨率神经影像与突触标志物的检测，早期识别神经可塑性损伤及其与躯体疾病共病风险的关联<sup>[50]</sup>。机制研究需要结合多组学手段和功能指标进行整合验证，推动病理机制到临床分层管理的转化<sup>[51]</sup>。

**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** 文章撰写、文献收集与整理为王丞基, 邹韶红审校

## 参 考 文 献

- [1] Grande I, Berk M, Birmaher B, et al. Bipolar disorder[J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1561-1572. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X.
- [2] Singh B, Swartz HA, Cuellar-Barboza AB, et al. Bipolar disorder[J]. Lancet, 2025, 406(10506): 963-978. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01140-7.
- [3] Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A, et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness[J]. Lancet Psychiatry, 2019, 6(8): 675-712. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30132-4.
- [4] Léda-Rêgo G, Studart-Bottó P, Sarmento S, et al. Psychiatric comorbidity in individuals with bipolar disorder: relation with clinical outcomes and functioning[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2023, 273(5): 1175-1181. DOI: 10.1007/s00406-023-01562-5.
- [5] Hayes JF, Marston L, Walters K, et al. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000-2014[J]. Br J Psychiatry, 2017, 211(3): 175-181. DOI: 10.1192/bj.psy.117.202606.
- [6] Prieto ML, Cuéllar-Barboza AB, Bobo WV, et al. Risk of myocardial infarction and stroke in bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis[J]. Acta Psychiatr Scand, 2014, 130(5): 342-353. DOI: 10.1111/acps.12293.
- [7] Shah D, Singh B, Varnika F, et al. Linking hearts and minds: understanding the cardiovascular impact of bipolar disorder[J]. Future Cardiol, 2024, 20(13): 709-718. DOI: 10.1080/14796678.2024.2408944.
- [8] Godin O, Olié E, Fond G, et al. Incidence and predictors of metabolic syndrome onset in individuals with bipolar disorders: a longitudinal study from the FACE-BD cohort[J]. Acta Psychiatr Scand, 2024, 149(3): 207-218. DOI: 10.1111/acps.13655.
- [9] Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, et al. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study[J]. JAMA Psychiatry, 2013, 70(9): 931-939. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1394.
- [10] Yocom AK, Zhai Y, McInnis MG, et al. Covid-19 pandemic and lockdown impacts: a description in a longitudinal study of bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2021, 282: 1226-1233. DOI: 10.1016/j.jad.2021.01.028.
- [11] Joseph B, Nunez NA, Pazdernik V, et al. Long-term lithium therapy and thyroid disorders in bipolar disorder: a historical cohort study[J]. Brain Sci, 2023, 13(1): 133. DOI: 10.3390/brainsci13010133.
- [12] George MY, Abdel Mageed SS, Mansour DE, et al. The cortisol axis and psychiatric disorders: an updated review[J]. Pharmacol Rep, 2025, 77(6): 1573-1599. DOI: 10.1007/s43440-025-00782-x.
- [13] Rios U, Pérez S, Martínez C, et al. Inflammation and cognition in bipolar disorder: diverging paths of interleukin-6 and outcomes[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(13): 6372. DOI: 10.3390/ijms26136372.
- [14] Glauco CM, Donatella M. Bipolar disorder and inflammation: a clinical study of NLR and dNLR across mood states and subtypes[J]. World J Biol Psychiatry, 2026, 27(1): 82-88. DOI: 10.1080/15622975.2025.2586514.
- [15] Chen M, Jiang Q, Zhang L. The prevalence of bipolar disorder in autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(1): 350-361. DOI: 10.21037/apm-20-2293.
- [16] Samalin L, Godin O, Moisset X, et al. Clinical features and comorbidities associated with migraine in bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort[J]. J Affect Disord, 2025, 379: 289-296. DOI: 10.1016/j.jad.2025.03.045.
- [17] Velosa J, Delgado A, Finger E, et al. Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: a systematic review and meta-analyses[J]. Acta Psychiatr Scand, 2020, 141(6): 510-521. DOI: 10.1111/acps.13153.
- [18] Jiménez-Peinado A, Laguna-Muñoz D, Jaén-Moreno MJ, et al. Respiratory disease in people with major depressive disorder: a systematic review and Meta-analysis[J]. Eur Psychiatry, 2025, 68(1): e34. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2025.13.
- [19] Ge L, Liu S, Li S, et al. Psychological stress in inflammatory bowel disease: psychoneuroimmunological insights into bidirectional gut-brain communications[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1016578. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1016578.
- [20] Anmella G, Fico G, Lotfaliany M, et al. Risk of cancer in bipolar disorder and the potential role of lithium: international collaborative systematic review and meta-analyses[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2021, 126: 529-541. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.03.034.
- [21] Kang J, Lee H, Park J, et al. Comorbid physical health outcomes in patients with bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses[J]. Asian J Psychiatr, 2024, 99: 104138. DOI: 10.1016/j.ajp.2024.104138.
- [22] Ram D, Prashar S, Pathak N, et al. Pathophysiologic mechanisms of cardiovascular disease in patients with bipolar disorder[J]. Cureus, 2025, 17(9): e93029. DOI: 10.7759/cureus.93029.
- [23] Kageyama Y, Okura S, Sukigara A, et al. The association among bipolar disorder, mitochondrial dysfunction, and reactive oxygen species[J]. Biomolecules, 2025, 15(3): 383. DOI: 10.3390/biom15030383.
- [24] Jones GH, Vecera CM, Pinjari OF, et al. Inflammatory signaling mechanisms in bipolar disorder[J]. J Biomed Sci, 2021, 28(1): 45. DOI: 10.1186/s12929-021-00742-6.
- [25] Kong L, Wang H, Yan N, et al. Effect of antipsychotics and mood stabilisers on metabolism in bipolar disorder: a network meta-analysis of randomised-controlled trials[J]. EClinicalMedicine, 2024, 71: 102581. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102581.
- [26] Chaudhari M, Mendez L, Olvera RL, et al. Cardiovascular disease and bipolar disorder: a review of pathophysiology and treatment implications[J]. Int J Psychiatry Med, 2025, 912174251316947. DOI: 10.1177/00912174251316947.
- [27] Israel-Elgali I, Hertzberg L, Shapira G, et al. Blood transcriptional response to treatment-resistant depression during electroconvulsive therapy[J]. J Psychiatr Res, 2021, 141: 92-103. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.06.039.

- [ 28 ] Hartmann J, Klengel C, Dillmann LJ, et al. SKA2 enhances stress-related glucocorticoid receptor signaling through FKBP4-FKBP5 interactions in neurons[ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(52): e2417728121. DOI: 10.1073/pnas.2417728121.
- [ 29 ] Yeim S, Boudebesse C, Etain B, et al. Circadian markers and genes in bipolar disorder[ J ]. Encephale, 2015, 41(4 Suppl 1): S38-S44. DOI: 10.1016/S0013-7006(15)30005-1.
- [ 30 ] Ozkaya AL, Gürbüz N, Tozoglu EÖ, et al. Serum galectin-3 and IL-6 as inflammatory markers in bipolar disorder: insights from manic and euthymic episodes[ J ]. J Clin Med, 2025, 14(3): 803. DOI: 10.3390/jcm14030803.
- [ 31 ] Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications[ J ]. Brain Sci, 2017, 7(11): 144. DOI: 10.3390/brainsci7110144.
- [ 32 ] Jiménez-Fernández S, Gurpegui M, Garrote-Rojas D, et al. Oxidative stress parameters and antioxidants in patients with bipolar disorder: results from a meta-analysis comparing patients, including stratification by polarity and euthymic status, with healthy controls[ J ]. Bipolar Disord, 2021, 23(2): 117-129. DOI: 10.1111/bdi.12980.
- [ 33 ] Madireddy S, Madireddy S. Therapeutic interventions to mitigate mitochondrial dysfunction and oxidative stress-induced damage in patients with bipolar disorder[ J ]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1844. DOI: 10.3390/ijms23031844.
- [ 34 ] Rødevand L, Bahrami S, Frei O, et al. Extensive bidirectional genetic overlap between bipolar disorder and cardiovascular disease phenotypes[ J ]. Transl Psychiatry, 2021, 11(1): 407. DOI: 10.1038/s41398-021-01527-z.
- [ 35 ] O'Connell KS, Koromina M, van der Veen T, et al. Genomics yields biological and phenotypic insights into bipolar disorder[ J ]. Nature, 2025, 639(8056): 968-975. DOI: 10.1038/s41586-024-08468-9.
- [ 36 ] Stautland A, Jakobsen P, Fasmer OB, et al. Reduced heart rate variability during mania in a repeated naturalistic observational study[ J ]. Front Psychiatry, 2023, 14: 1250925. DOI: 10.3389/fpsyg.2023.1250925.
- [ 37 ] Tully A, Smyth S, Conway Y, et al. Interventions for the management of obesity in people with bipolar disorder[ J ]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 7: CD013006. DOI: 10.1002/14651858.CD013006.pub2.
- [ 38 ] Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, 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. DOI: 10.1111/bdi.12609.
- [ 39 ] 方贻儒, 洪武, 刘铁榜, 等. 中国双相障碍防治指南[ M ]. 北京: 人民卫生出版社, 2025.
- [ 40 ] Khayachi A, Nunes A, Alda M, et al. The overlooked role of metabolic disorders in bipolar disorder[ J ]. Neurosci Biobehav Rev, 2025, 174: 106203. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2025.106203.
- [ 41 ] Park JH, Breitinger SA, Savitz ST, et al. Delays in bipolar depression treatment in primary care vs. integrated behavioral health and specialty care[ J ]. J Affect Disord, 2025, 369: 404-410. DOI: 10.1016/j.jad.2024.10.011.
- [ 42 ] Johnson SL, Murray G, Kriegsfeld LJ, et al. A randomized controlled trial to compare the effects of time-restricted eating versus Mediterranean diet on symptoms and quality of life in bipolar disorder[ J ]. BMC Psychiatry, 2024, 24(1): 374. DOI: 10.1186/s12888-024-05790-4.
- [ 43 ] Ringin E, Dunstan DW, Meyer D, et al. Relative associations of behavioral and physiological risks for cardiometabolic disease with cognition in bipolar disorder during mid and later-life: findings from the UK biobank[ J ]. Psychol Med, 2024, 54(10): 2612-2622. DOI: 10.1017/S0033291724000722.
- [ 44 ] Lee Y, Mansur RB, Brietzke E, et al. Efficacy of adjunctive infliximab vs. placebo in the treatment of anhedonia in bipolar I / II depression[ J ]. Brain Behav Immun, 2020, 88: 631-639. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.063.
- [ 45 ] Peng T, Lin H, Tseng T, et al. Efficacy of N-acetylcysteine for patients with depression: an updated systematic review and meta-analysis[ J ]. Gen Hosp Psychiatry, 2024, 91: 151-159. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2024.10.018.
- [ 46 ] Yahia Z, Yahia A, Abdelaziz T. N-acetylcysteine clinical applications[ J ]. Cureus, 2024, 16(10): e72252. DOI: 10.7759/cureus.72252.
- [ 47 ] Pineda SS, Lee H, Ulloa-Navas MJ, et al. Single-cell dissection of the human motor and prefrontal cortices in ALS and FTLD[ J ]. Cell, 2024, 187(8): 1971-1989.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2024.02.031.
- [ 48 ] Martella F, Caporali A, Macellaro M, et al. Biomarker identification in bipolar disorder[ J ]. Pharmacol Ther, 2025, 268: 108823. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2025.108823.
- [ 49 ] Eslami M, Adampour Z, Dowlat BF, et al. A novel frontier in gut-brain axis research: the transplantation of fecal microbiota in neurodegenerative disorders[ J ]. Biomedicines, 2025, 13(4): 915. DOI: 10.3390/biomedicines13040915.
- [ 50 ] Maj W, Pertile G, Różalska S, et al. Comprehensive antifungal investigation of natural plant extracts against *Neosartorya* spp. (*Aspergillus* spp.) of agriculturally significant microbiological contaminants and shaping their metabolic profile[ J ]. Sci Rep, 2024, 14(1): 8399. DOI: 10.1038/s41598-024-58791-4.
- [ 51 ] Hansen L, Bernstorff M, Enevoldsen K, et al. Predicting diagnostic progression to schizophrenia or bipolar disorder via machine learning[ J ]. JAMA Psychiatry, 2026, 82(5): 459-469. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2024.4702.

(收稿日期: 2025-11-21)

(本文编辑: 王影)