

· 专家论坛 ·

双相混合状态:从克雷佩林到当代

白渊翰,杨海晨,刘铁榜*

(深圳市精神卫生中心,深圳市康宁医院,广东 深圳 518118)

*通信作者:刘铁榜, E-mail:liutbsz@126.com)

【摘要】 本文目的是为了解双相混合状态和开展后续研究提供参考。通过对双相混合状态相关文献进行回顾,本文就混合状态的发展史、诊断标准的变迁、流行病学、潜在的病理生理机制、疾病模型、治疗指南等方面进行阐述。

【关键词】 双相障碍;混合状态

中图分类号:R749.4

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20200910001

Mixed states in bipolar disorder: from Kraepelin to modern era

Bai Yuanhan, Yang Haichen, Liu Tiebang*

(Shenzhen Mental Health Center, Shenzhen Kangning Hospital, Shenzhen 518118, China)

*Corresponding author: Liu Tiebang, E-mail: liutbsz@126.com)

【Abstract】 The purpose of this article is to provide references for understanding the mixed states in bipolar disorder and carrying out follow-up research. The article was to review the profile of mixed states concerning historical development, current diagnostic criteria, epidemiology, underlying pathophysiological mechanisms, modelling, and psychotropic treatment guidelines. Also, this review could provide specific knowledge for understanding mixed states in bipolar disorder and further studies.

【Keywords】 Bipolar disorder; Mixed states

自 Kraepelin 时代起,关于双相混合状态的描述、定义、诊疗标准就一直争议不断。一般认为,混合状态是指同时出现躁狂和抑郁症状,是双相障碍(Bipolar disorder, BD)中一种常见的甚至占主导地位的异常心境。《国际疾病分类(第10版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)、《精神障碍诊断与统计手册(第4版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM-IV)和《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》(Chinese classification of mental disorders, third edition, CCMD-3)中的混合状态诊断标准便是来源于此概念。美国2013年发布的《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5)在此基础之上进一步扩大了混合状态(特征)的概念,在符合躁狂/轻躁狂或抑郁发作的基础上出现3项或以上相反极性的情感症状即可诊断^[1],而不需要像先前诊断标准那样需要同时满足躁狂/轻躁狂和抑郁发作诊断标准。有趣的是,上述诊断标准采用不同的术语描述混合状态,ICD-10、DSM-IV 和 CCMD-3 中采用的术语为混合发

作(mixed episode),混合特征(mixed features)的使用则见于 DSM-5,而多数文献采用混合状态(mixed states)一词进行报告,为统一表述,本文采用混合状态进行描述。混合状态的预后相对较差,患者通常经历更长、更频繁、更严重的情感发作,经常表现出更加严重的自杀企图,更容易合并物质滥用等问题^[2-3]。

1 混合状态的发展简史和诊断标准变迁

混合状态现代意义上的描述始于19世纪。德国精神病学家 Heinroth 最早采用德语词汇来定义这种相反状态并存的情况;Griesinger 汇总描述了忧郁和躁狂并存的状态;法国精神病学家 Ferlet 将混合状态描述为一种躁狂和抑郁之间的过渡状态^[4]。Kraepelin 是第一个系统描述混合状态的学者,他认为心境障碍是一个连续谱,单纯的躁狂和抑郁分别处于连续谱的两个极端。情感连续谱可以被三个具有特征性的状态术语来描述:思维障碍(thought disorder)、情感失调(affective disturbance)、意志力(volition)。这三种状态同向的升高或降低组成了躁狂和抑郁的两极状态,而其他的组合则被认为是混合状态^[5]。

20世纪20年代后,混合状态的相关研究陷入低谷。但在此期间,德国精神病学家 Mentzos 在 Karpelin 和其助手 Weygandt 前期研究基础上

基金项目:广东省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)资助项目(项目编号:SZGSP013);深圳市“医疗卫生三名工程”项目(项目编号:SZSM201612006);深圳市医学重点学科建设经费资助项目(项目编号:SZXK043)

引入动态概念。Mentzos 认为心境状态主要由心境(mood,影响思维的主要情感基调)和驱力(boost,心理过程背后的潜在力量)组成。躁狂或抑郁被认为是一种协调的心境和驱力变化(如精力充沛和心境高涨),而混合状态则被认为是一种不协调的变化(如精力充沛和与之不协调的心境)。Mentzos 还将混合状态分为“稳定”和“不断变化”两型。然而,这套分类系统过于复杂,并未被广泛接受^[4]。自 20 世纪 80 年代起,受 Mentzos 观点的影响,“维也纳标准(Vienna Criteria)”将混合状态分为稳定(固定混合

的两极症状)和不稳定(快速变化的两极症状)两种类型,提出了首个混合状态的诊断标准^[4]。尽管“维也纳标准”没有被广泛应用,但是极大推进了混合状态的认识和相关研究。

定义的不一致导致混合状态的诊断标准不断变化,但总的趋势是标准逐渐变宽。目前国内流行的诊断标准有 ICD-10、DSM-IV、CCMD-3 和 DSM-5,其中 DSM-IV 诊断标准结合其标准化的诊断评估工具在科研中较多使用。从 ICD-10 到 DSM-5,关于混合状态的诊断变迁可窥一斑。见表 1。

表 1 混合状态在 ICD-10、DSM-IV/DSM-IV-TR、CCMD-3、DSM-5 中的诊断要点

各系统要点	ICD-10	DSM-IV/DSM-IV-TR	CCMD-3	DSM-5
公布时间	1992 年	1994 年/2000 年	2001 年	2013 年
症状	轻躁狂、躁狂和抑郁症状同时出现或快速变化	同时满足躁狂发作和抑郁发作诊断标准	目前发作以躁狂和抑郁症状混合或迅速交替(即在数小时内)为特征,躁狂和抑郁均很突出	躁狂混合抑郁:满足躁狂发作标准同时在每天大部分时间满足抑郁发作 6 条中的 3 条 抑郁混合躁狂:满足抑郁发作标准同时在每天大部分时间满足躁狂发作 7 条中的 3 条
病程	至少 2 周	至少 1 周	至少 2 周	轻躁狂混合抑郁:至少 4 天 躁狂混合抑郁:至少 1 周 抑郁混合躁狂:至少 2 周
严重性	无明确描述	职业功能、社会功能、人际关系损害,或需要住院治疗,或伴有精神病性症状	严重损害社会功能,或给别人造成危险或不良后果	由于躁狂发作明显的功能损害和临床严重性,满足躁狂和抑郁诊断标准同时,应诊断躁狂发作,伴混合特征
纳入/排除标准	既往至少有 1 次确诊的躁狂、轻躁狂、抑郁、或混合发作(F31.6) 发作不是由于器质性 疾病或精神活性物质 所致(F38)	发作不能归因于任何医学状况或某种物质的生理效应	以前至少有 1 次发作符合某一型抑郁标准或躁狂标准 排除器质性精神障碍,或精神活性物质和非成瘾物质等因素	发作不能归因于某种物质的生理效应

注:ICD-10,《国际疾病分类(第 10 版)》;DSM-IV/DSM-IV-TR,《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》/《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》修订版;CCMD-3,《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》;DSM-5,《精神障碍诊断与统计手册(第 5 版)》

从 ICD-10 到 DSM-5 的诊断标准中,有几个关键点值得注意:①混合状态的诊断标准逐渐变宽,不再需要同时满足躁狂和抑郁的诊断标准;②在 DSM-5 的诊断标准中,第一次描述了抑郁发作混合躁狂症状的状态;③DSM-5 中混合状态(特征)不再作为一个独立的诊断单元,而成为躁狂或抑郁发作的一个伴随特征;④DSM-5 将器质性所致的精神异常状态在不同精神障碍中分别列为单独的诊断单元,所以不再在排除标准中进行描述;⑤有学者采用聚类分析计算 DSM-5 诊断标准下的单相抑郁和双相障碍的相似度,结果提示单相抑郁伴混合特征与双相障碍之间的相似度更高,研究从一个侧面为心境障碍连续谱提供支持^[6]。

在 DSM-5 中,无论是躁狂混合抑郁还是抑郁混

合躁狂,有三种重叠的症状被排除在诊断标准之外,分别为易激惹、注意力障碍及精神运动性激越^[7]。然而,有学者认为,这三种症状恰恰是占主导地位的,亦或者说是混合状态的基础^[8]。一项多国多中心的研究显示,按照 DSM-5 诊断标准,抑郁混合状态的患病率约为 7.6%,若在 DSM-5 标准基础上添加上述 3 条症状,其患病率增加到 29.1%^[9]。若以该项研究为据,按照现行的 DSM-5 混合特征的诊断标准,仍有部分患者会被漏诊,这将给临床用药、判断药物副作用以及患者病情转归带来极大问题。

2 流行病学

从诊断标准的变迁不难看出,混合状态是一个不确定的概念,目前仍有很多争议性的定义。这些

不一致的定义和诊断标准变化导致了其流行病学数据的巨大变化。有研究显示,采用 ICD-10、DSM-IV 和 DSM-5 诊断标准,混合状态终生患病率分别约为 7.0%、28.0%、66.0%^[10-11]。2018 年的一项荟萃分析显示,按照 DSM-5 诊断标准,躁狂和抑郁伴有混合特征的患病率分别为 30.0% 和 33.5%^[12]。研究认为,双相障碍的男女患病率约为 1:1,而女性患者伴有混合状态的比例明显高于男性患者^[13]。

3 病理和发病机制

目前关于混合状态的发病机制不明,但现有研究主要聚焦于以下几个方面^[2,7]:①双相障碍患者可能存在明显的生物节律紊乱,这种紊乱可能与混合状态的发生有关;②调节昼夜节律的蛋白(CLOCK: BMAL1)功能异常,而锂盐通过 GSK-3 β 通路调节 PER/CRY 蛋白可影响该蛋白复合物,从而间接影响生物节律,这可能是锂盐发挥治疗作用的一个方面^[14]。在一项研究中,采用 RNA 干扰技术使得小鼠大脑腹侧被盖区 Clock 基因表达沉默,小鼠出现,明显活动增多和一些抑郁样行为、生物节律紊乱、腹侧被盖区多巴胺能神经元放电频率增加、离子通道和多巴胺相关基因表达变化^[15]。该研究提示,Clock 基因在腹侧被盖区中对模型大鼠混合状态样行为、生物节律、多巴胺的重要调控作用。另一项研究结果显示,Clock Δ 19 基因突变小鼠在白天表现出腹侧被盖区多巴胺能活性增加、酪氨酸羟化酶活性增加、多巴胺合成增多,这些因素导致小鼠出现快速循环的状态——交替性的白天活动增多和夜间行

为安静(与啮齿类动物习性相反),Clock 基因是抑制酪氨酸羟化酶转录的一个重要因子,在改善这种快速循环状态中发挥重要作用^[16];③躁狂和抑郁相互转相过程中出现的混合状态;④神经递质异常:多巴胺水平增加导致了帕金森患者赌博和冒险行为^[17],采用酪氨酸激酶抑制剂抑制多巴胺的合成,则导致心境转相^[18],单相和双相抑郁患者中,乙酰胆碱水平升高^[19],而儿茶酚胺能和胆碱能神经递质的失衡可能造成混合状态。

4 混合状态的疾病模型

自 Kraepelin 时代起,学者们一直致力于探索能解释混合状态的模型。尽管 DSM-5 已经在先前的基础上扩展了混合状态的定义和诊断标准,然而现任国际双相障碍协会(International Society for Bipolar Disorder, ISBD)主席 Malhi 仍然认为 DSM-5 没有抓住混合状态的核心。在借鉴了 Kraepelin 理论的同时,为了阐明混合状态的定义,Malhi 将情感障碍分为三个维度,行为(activity, A)、认知(cognition, C)、情绪(emotion, E)—ACE 模型^[20]。在这个模型中,Malhi 认为躁狂发作和抑郁发作是 ACE 三维同向的变化,其中,每一个维度随时间的推移是独立变化且方向不同的,这种快慢不一和不同方向的变化构成了混合状态。因此,混合状态应当被定义为 ACE 的“去同步化”状态^[7]。同时,该模型根据 ACE 每一个维度的增强减弱,可将心境障碍分为 8 种类型,包括躁狂和抑郁发作以及 6 种混合状态。见表 2^[7]。

表 2 八种心境障碍类型

维 度	躁狂 Mania	低效能躁狂 Unproductive mania	躁狂性木僵 Manic stupor	抑制性躁狂 Inhibited mania	激越性抑郁 Agitated depression	抑郁性躁狂 Depressive mania	抑郁伴有飘忽观念 Depression with flight of ideas	抑郁 Depression
行为(A)	+	+	-	-	+	+	-	-
认知(C)	+	-	-	+	-	+	+	-
情绪(E)	+	+	+	+	-	-	-	-

注:+,增强;- ,减弱

根据该模型,混合状态的临床成因可能有以下几种类型:①在躁狂/轻躁狂和抑郁相互转相过程中,约 20.0%~30.0% 的双相患者出现混合状态^[21];②快速循环,新近的研究发现,快速循环的心境状态也是混合状态的重要特征^[22];③药源性混合状态,如抗抑郁药物会增加抑郁转为躁狂的风险,此外,最近的一项研究结果显示,药源性躁狂转为抑郁的发生率约为 11.1%,联合使用第一代和第二代

抗精神病药物可能是一个主要的原因^[23];④特发性混合状态,不能归因于上述 3 条原因的特发性混合状态。

Malhi 的 ACE 模型在一定程度上解释了混合状态的表现。值得注意的是,在这个模型中,情绪的高低变化是区分躁狂和抑郁混合状态的主要指标,而目前的诊断标准和部分学者认为,精力旺盛和活动增多才是躁狂的特征性症状。故本文认为,要区

分混合状态,透彻理解双相的两个极性特征是必要的,而这需要未来进一步研究。

5 药物治疗

药物治疗混合状态的循证证据主要从躁狂或躁狂混合状态的临床随机对照研究中推断而出,很少有研究关注抗躁狂药物对躁狂状态和躁狂混合状态的疗效差异,而药物治疗抑郁混合状态的相关研究几乎处于真空状态。这种情况导致了临床指南中混合状态和单纯躁狂状态的治疗方案类似。但在临床实践中,相同的药物对混合状态和单纯躁

狂或抑郁状态的疗效并不一致。本文简要介绍国内外相关指南中对混合状态治疗的推荐。

5.1 世界生物精神病学学会联合会(World Federation of Societies of Biological Psychiatry,WFSBP) 2018 年关于混合状态的治疗指南

该指南根据现有药物治疗混合状态的循证证据进行排序,同时综合药物的耐受性和不良反应给出相应的推荐等级^[24]。根据原指南中列举的药物,并结合国内实际情况,摘录常用药物的证据和推荐等级,见表3。

表3 常用药物治疗急性期双相混合状态的推荐等级

药 品	证据等级,躁狂混合状态		证据等级,抑郁混合状态		安全性	推荐等级
	单药	联合用药	单药	联合用药		
锂盐	F	F	F	F	-	没有推荐等级
丙戊酸盐	C,躁狂症状	F	F	F	+	4,单药,躁狂混合状态
拉莫三嗪	F	F	F	F	+	没有推荐等级
奥卡西平	F	C,躁狂症状	F	F	+	4,合用(锂盐),躁狂混合状态
卡马西平	C,躁狂症状 C,抑郁症状	F	C,抑郁症状	F	-	4,单药,躁狂混合状态 4,单药,抑郁混合状态,抑郁症状
氯氮平	C,躁狂症状	C,躁狂症状	F	F	-	4,单药或合用,躁狂症状
阿立哌唑	B,躁狂症状 B,抑郁症状	F	F	F	0	3,单药,躁狂混合状态
奥氮平	A,躁狂症状 C,抑郁症状	A,躁狂症状 A,抑郁症状	C	F	+	2,单药或合用(丙戊酸盐),躁狂混合状态 4,单药,抑郁混合状态
利培酮	C	E	F	F	0	4,单药,躁狂混合状态
帕利哌酮	B,躁狂症状 E,抑郁症状	E	F	F	0	3,单药,躁狂混合状态
喹硫平	E	C,躁狂症状 B,抑郁症状	F	F	0	4,合用,躁狂混合状态,躁狂症状 3,合用,躁狂混合状态,抑郁症状
齐拉西酮	C,躁狂症状 C,抑郁症状	F	F	B	+	4,单药,躁狂混合状态 3,合用,抑郁混合状态
阿塞那平	E,躁狂症状 C,抑郁症状	F	F	F	+	4,单药,躁狂混合状态,抑郁症状
鲁拉西酮	F	F	C	F	+	4,单药,抑郁混合状态
卡利拉嗪	C,躁狂症状 F,抑郁症状	F	F	F	+	4,单药,躁狂混合状态,躁狂症状

注:证据等级,A代表来自于RCT完全的证据,B代表来自于RCT有限的阳性证据,C代表来自于非对照研究,如个案报告/专家建议/RCT事后分析,D代表不一致的研究结论,E代表阴性证据,F代表缺乏证据;推荐等级,1代表A级证据并良好的风险获益比,2代表A级证据并中等程度风险获益比,3代表B级证据,4代表C级证据,5代表D级证据;安全性,++代表良好,+代表好,0代表优劣相等或未知,-代表存在一些风险,--代表存在较大风险

WFSBP指南较为详细地总结了混合状态治疗的循证证据。从表3可以看出,多数药物的循证证据集中于躁狂混合状态的治疗,而抑郁混合状态治疗证据屈指可数。造成这种情况的原因可能有三方面:①多数随机对照研究采用的是DSM-IV的诊断标准,而DSM-IV的诊断标准中没有对双相抑郁混合状态进行定义,所以多数研究未涉及抑郁混合状态的患者;②近10年来抗精神病药物新药研发

速度缓慢,研究相对较少;③大多数老药过了专利保护期,原研制药公司对药物临床试验支持减少。

WFSBP指南中涉及到混合状态治疗的药物主要有三类:锂盐、抗惊厥药、非典型抗精神病药物。锂盐对双相躁狂和抑郁混合状态均缺少相关的研究数据。在抗惊厥药物中,丙戊酸盐、奥卡西平、卡马西平单药或合用对躁狂混合状态有效。其中,仅卡马西平存在有限的证据显示对抑郁混合状态中

的抑郁症状有效。多数非典型抗精神病药物单药或合用对躁狂混合状态的躁狂和抑郁症状均有效,其中阿立哌唑和奥氮平的证据等级较为充分,推荐等级较高。对于抑郁混合状态,齐拉西酮在联合用药时有效,而奥氮平和鲁拉西酮的疗效证据有限。上述所有药物在急性期治疗时安全性较高。根据 WFSBP 指南,经典抗精神病药物对躁狂混合状态可能有效。

5.2 加拿大情绪和焦虑治疗网络/国际双相障碍协作会 (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments/International Society for Bipolar Disorder, CANMAT/ISBD) 2018 双相障碍管理治疗指南

双相 I 型障碍躁狂发作伴混合特征推荐:丙戊酸盐和非典型抗精神病药物(阿塞那平、阿立哌唑、奥氮平、齐拉西酮)可能是相对较好的选择,通常需要联合治疗;双相 I 型障碍抑郁发作伴混合特征治疗推荐:主要为非典型抗精神病药物,包括奥氮平、阿塞那平、鲁拉西酮;双相 II 型障碍轻躁狂发作伴混合特征的推荐:目前关于轻躁狂发作伴混合特征治疗的临床研究屈指可数,仅有一些小样本或开放性研究提示丙戊酸盐、N-乙酰半胱氨酸、喹硫平、利培酮可能有效;双相 II 型障碍抑郁发作伴混合特征治疗,只有关于齐拉西酮的有限研究提示其对抑郁发作伴有轻躁狂的混合状态可能有效^[25]。该指南仅对现有证据进行一些陈述,并未就药物对混合状态的疗效和安全性进行排序。

5.3 中国 2018 年《双相障碍伴混合特征临床诊治指导建议》

该指导建议在《中国双相障碍防治指南》(第二版)治疗原则的基础上进行拓展,提出双相混合状态的治疗原则有:充分的量化评估、综合、全程、建立治疗联盟等。建议推荐:①躁狂/轻躁狂发作伴混合特征,单一用药包括丙戊酸盐、锂盐、奥氮平、利培酮、帕利哌酮、阿立哌唑、卡马西平,联合用药包括丙戊酸盐/锂盐+奥氮平/利培酮/帕利哌酮/喹硫平/阿立哌唑;②抑郁发作伴混合特征,单一用药包括丙戊酸盐、锂盐、喹硫平,联合用药包括丙戊酸盐/锂盐+喹硫平/奥氮平。该建议提出,任何抗抑郁药物不适用于双相混合状态的治疗^[1]。

目前,针对混合状态治疗的循证证据主要集中在躁狂混合状态,而抑郁混合状态的循证证据稀缺,证据等级不高。在上述三项指南当中,只有国

内的指导建议推荐锂盐在混合状态中的应用。在抗惊厥药物中,丙戊酸盐对混合状态有效,国外指南推荐其主要应用于躁狂混合状态的治疗,而国内指南推荐其可应用于躁狂或抑郁混合状态。WSFBP 指南提示卡马西平可用于躁狂混合状态和抑郁混合状态中的抑郁症状,而国内指南仅推荐其用于躁狂混合状态的治疗。非典型抗精神病药物在混合状态的治疗中扮演重要角色,现有证据表明,阿立哌唑、奥氮平、利培酮、帕利哌酮、喹硫平、齐拉西酮、阿塞那平等药物均有不同程度的疗效,其中奥氮平和阿立哌唑对躁狂混合状态治疗的证据等级较高。值得注意的是,WSFBP 和 CANMAT/ISBD 2018 指南均提到齐拉西酮对抑郁混合状态的疗效有一定的证据支持。尚未有证据表明抗抑郁药物可以应用到混合状态的治疗当中。

对于特殊人群,如伴有肝肾功能损害、心血管系统疾病、孕龄期女性、孕妇、儿童青少年和老年人群等,锂盐和丙戊酸钠的应用受限或禁用。在这种特殊用药情况下,风险和获益必须要权衡,需要医患双方积极参与到治疗方案的决策中去。一些非药物干预手段,如无抽搐电休克治疗、重复经颅磁刺激、心理治疗等也可尝试用于药物治疗手段有限的特殊人群中。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Muneer A. Mixed states in bipolar disorder: etiology, pathogenesis, and treatment[J]. Chonnam Med J, 2017, 53(1): 1-13.
- [3] Solé E, Garriga M, Valenti M, et al. Mixed features in bipolar disorder[J]. CNS Spectr, 2017, 22(2): 134-140.
- [4] Maina G, Bertetto N, Domene Boccolini F, et al. The concept of mixed state in bipolar disorder: from Kraepelin to DSM-5[J]. J Psychopathol, 2013, 19: 287-295.
- [5] Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states[J]. J Affect Disord, 2001, 67(1-3): 229-240.
- [6] Ferentinos P, Fountoulakis KN, Lewis CM, et al. Validating a two-dimensional bipolar spectrum model integrating DSM-5's mixed features specifier for major depressive disorder[J]. Compr Psychiatry, 2017, 77: 89-99.
- [7] Malhi GS, Fritz K, Elangovan P, et al. Mixed states: modelling and management[J]. CNS Drugs, 2019, 33(4): 301-313.
- [8] Malhi GS, Fritz K, Allwang C, et al. Are manic symptoms that 'dip' into depression the essence of mixed features? [J] J Affect Disord, 2016, 192: 104-108.
- [9] Perugi G, Angst J, Azorin JM, et al. Mixed features in patients

- with a major depressive episode: the BRIDGE-II-MIX study[J]. *J Clin Psychiat*, 2015, 76(3): e351-358.
- [10] Cassidy F, Yatham LN, Berk M, et al. Pure and mixed manic subtypes: a review of diagnostic classification and validation[J]. *Bipolar Disord*, 2008, 10(1 Pt 2): 131-143.
- [11] Betzler F, Stöver LA, Sterzer P, et al. Mixed states in bipolar disorder - changes in DSM-5 and current treatment recommendations[J]. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2017, 21(4): 244-258.
- [12] Vázquez GH, Lolic M, Cabrera C, et al. Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: a systematic review[J]. *J Affect Disord*, 2018, 225: 756-760.
- [13] Baldessarini RJ, Tondo L, Visioli C. First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2014, 129(5): 383-392.
- [14] Oliveira T, Marinho V, Carvalho V, et al. Genetic polymorphisms associated with circadian rhythm dysregulation provide new perspectives on bipolar disorder[J]. *Bipolar Disord*, 2018, 20(6): 515-522.
- [15] Mukherjee S, Coque L, Cao JL, et al. Knockdown of clock in the ventral tegmental area through RNA interference results in a mixed state of mania and depression-like behavior [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(6): 503-511.
- [16] Sidor MM, Spencer SM, Dzirasa K, et al. Daytime spikes in dopaminergic activity drive rapid mood-cycling in mice[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(11): 1406-1419.
- [17] Santangelo G, Barone P, Trojano L, et al. Pathological gambling in Parkinson's disease. A comprehensive review [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(7): 645-653.
- [18] van Enkhuizen J, Janowsky DS, Olivier B, et al. The catecholaminergic-cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 753: 114-126.
- [19] Hannestad JO, Cosgrove KP, DellaGioia NF, et al. Changes in the cholinergic system between bipolar depression and euthymia as measured with [123I] 5IA single photon emission computed tomography[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(10): 768-776.
- [20] Malhi GS, Irwin L, Hamilton A, et al. Modelling mood disorders: an ACE solution?[J]*Bipolar Disord*, 2018, 20(Suppl 2): 4-16.
- [21] Angst J. Switch from depression to mania, or from mania to depression[J]. *J Psychopharmacol*, 1987, 1(1): 13-19.
- [22] Bartoli F, Crocarno C, Carrù G. Clinical correlates of DSM-5 mixed features in bipolar disorder: a meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2020, 276: 234-240.
- [23] Maccariello G, Barbuti M, Vannucchi G, et al. Predictors of depressive switch in patients with bipolar disorder who initiated or changed pharmacologic treatment for mania or mixed-mania: a prospective observational study[J]. *J Clin Psychiat*, 2020, 81(4): 19m12896.
- [24] Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, 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.
- [25] 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.

(收稿日期:2020-09-10)

(本文编辑:吴俊林)