

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2015.04.017

双相情感障碍患者前驱期症状检测方法研究进展*

王中刚¹ 曹玉英²¹济宁医学院附属第二医院,山东 济宁 272051;²济宁医学院附属医院,山东 济宁 272029)**关键词** 双相情感障碍;前驱期症状;检测方法**中图分类号**:R749 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-9760(2015)08-286-04

双相情感障碍是一种常见的精神疾病。虽然目前的药物治疗和心理治疗等治疗方法能在一定程度上缓解患者的社会功能,但是患者的预后仍不是非常理想。因此,能对双相情感障碍的发生或复发做到早发现,进而对患者进行早期干预尤为重要。本文对双相情感障碍前驱期症状的有关检测方面研究进展作一综述。

1 前驱期症状的定义

前驱期症状(prodromal symptoms)是预示某种疾病全面发作的一些早期症状和体征,可以作为预示疾病发作的短期指标。研究认为在双相情感障碍(bipolar disorder, BD)患者首次出现前驱期症状到疾病完全发作出现特征性症状或体征之间有比较长的时间间隔,这一阶段称为前驱期(prodromal period),在该阶段的已具备了BD发作的某些特征^[1]。Fava等学者提出了BD前驱症状的概念。BD的前驱期症状主要是指一次抑郁、躁狂或轻躁狂完全发作之前一段症状特点突出的时期,主要体现在认知损害、情感症状、精神病性症状以及饮食障碍、睡眠障碍等。

2 检测量表

2.1 BD前驱症状回顾性量表(the bipolar prodrome symptom scale-retrospective, BPSS-R)

BPSS-R能系统评估首次抑郁发作或首次躁狂发作前36种症状和体征的发病模式、持续时间、严重程度和出现频率^[2]。BPSS-R涵盖了DSM-IV中有关抑郁症和躁狂症的所有症状,并提供了更为准确的评定分级。前驱症状的严重程度具体划分如下:0=无,1=轻度(轻度影响工作),2=中度(明显影响工作),3=重度(影响工作以及其他方面)。

前驱症状出现频率的具体划分如下:0=无,1=轻度(每周少于1次),2=中度频繁(每周2次),3=非常频繁(每周有一半以上的时间出现前驱症状),4=重度频繁(前驱症状持续存在)。BPSS-R除了评估躁狂前驱期的症状表现之外,还评估首次躁狂发作期间同样症状的表现情况,也评定情感障碍中出现的精神病性症状。在评定时,除了对患者本人进行病史采集外,对患者血缘关系或者是法律意义上的监护人也进行病史采集,尽量完善信息。同时为了提高信息的可靠性,被采集信息的患者年龄至少12岁以上,或者是临床整体印象量表严重程度得分达到“中等”及以上。

Zeschel等^[3]采用该量表结合半结构化情绪波动问卷(semi-structured interview for mood swings)对BD患者前驱期的症状特征进行了研究。该研究在德国的多家医院实施,要求入组患者有8a以内的BD-I或BD-II病史。共有42例患者入组[男17例,女25例,平均年龄(35.1±10.0)岁,发病年龄(30.5±9.5)岁],发现躁狂发作初期主要是轻躁狂状态的表现,包括感觉精力充沛(85.7%)、思维联想快(78.6%)、激越(76.2%)、话多(71.4%)和睡眠需要减少(71.4%),而抑郁发作的前期表现主要有心情郁闷(83.0%)、活力下降(81.0%)、易劳累(78.6%)、乏力(76.2%)、失眠(66.7%)。情绪不稳定、怪异想法和精神病性因子分在发病前后均有显著性差异。两组前驱期症状的发作频率和程度间无显著性差异。前驱期症状的出现与后续情感障碍的发作存在显著相关性,抑郁发作前驱症状持续时间显著长于躁狂发作前驱症状的持续时间。因此,Zeschel认为躁狂发作或抑郁发作均存在前驱期症状,但两种前驱期症状的严重程度和发作频率无显著性差异。同时情绪不稳和昼夜节律紊乱均可作为BD发作的早期征象。

* [基金项目]济宁医学院2013年度校级科研计划项目(编号:JY2013KJ068);济宁市科技发展计划项目(编号:2013jnwkl22)

大部分 BD 患者起病年龄较早, Kessler 等研究发现至少有一半以上的 BD 患者在 25 岁以前就出现了某些特征性的症状, Correll 等^[4]应用 BPSS-R 对 52 例青少年起病的首发躁狂患者(BD-I)的前驱期症状进行了研究, 发现约 88.5% 的患者在青年期出现前驱期症状, 表现为缓慢起病(占 59.6%)或快速加重(占 28.8%), 而急性起病或早期出现严重的精神病性症状相对较少(占 11.5%), 常见前驱期症状发生率大多超过 50%, 易激惹占 61.5%, 思维活跃占 59.6%, 精力亢进占 50.0%, 学习或工作能力下降占 65.4%, 情绪稳定性差占 57.7%, 抑郁心境占 53.8%、注意力不集中占 51.9%。青少年患者中出现前驱期症状的数量 ≥ 1 个占 84.6%, ≥ 2 个占 48.1%, ≥ 3 个占 26.9%。Correll 认为 BD 患者存在一个相对较长的前驱期, 在该阶段存在的某些特征性症状是大部分患者所共有的, 包括亚临床躁狂和抑郁, 提示将来对 BD 患者进行早期的临床鉴别和相关干预是切实可行和非常必要的。如果将来能发现与临床症状相关生物学标志物, 更能增加 BD 早发现和早预防的机会。

2.2 心境障碍问卷(mood disorder questionnaire, MDQ)

MDQ 由美国 Robert M A Hirschfeld 教授编制, 于 2000 年正式发表^[5]。中文版本由杨海晨等于 2009 年翻译并发表。MDQ 属于自评量表(适用于具有小学以上文化的受试者), 是根据 DSM-IV 标准制定的用于双相谱系障碍(主要应用于 BD-I 和 BD-II)的筛查工具, 可以在 BD 的任何阶段使用, 主要反映 BD 患者的疾病特点, 测评结果受病情影响不大。MDQ 包含 13 个问题, 每个问题有“是”和“否”两个回答。MDQ 分为 3 个部分, 第 1 部分: 13 个问题, 回答是否存在轻躁狂/躁狂的相关症状, 如“您比平时更自信?”; 第 2 部分: 1 个问题, 问及是否有 2 个及 2 个以上的上述症状同时发生; 第 3 部分: 1 个问题, 问及上述症状对功能损害的影响程度(无影响、轻微影响、中度影响及重度影响)。提示“双相情感障碍”诊断的 MDQ 划分标准: 第 1 部分: ≥ 7 个问题回答“是”; 第 2 部分: 2 个及 2 个以上症状同时发生; 第 3 部分: 至少中度或重度的功能受损。

Zimmerman 等^[6]回顾了 Medline 数据库有关 MDQ 的相关文献, 发现 MDQ 识别 BD 患者的敏感性为 61.3%、特异性 87.5%, 阳性预测值为 58.0%、阴性预测值 88.9%, 同时数据显示 MDQ

检测 BD-I 型障碍的敏感性高于检测 BD-II 型障碍的敏感性(分别为 66.3%、38.6%)。Leão 等^[7]采用 MDQ 对 200 例诊断为抑郁症的患者进行了研究, 发现 MDQ 识别 BD 的敏感性为 68.1%、特异性为 63%, 划界分为 7 分。研究者认为 MDQ 是筛查 BD-I、BD-II 以及其他类型双相谱系障碍的有效工具。

杨海晨等学者对此量表在国内的使用情况做了较多的研究, 在一项对 BD-I 患者的研究中发现 MDQ 为 7 分时, BD-I 患者例数有明显增加, 即当量表分达 7 分时对 BD-I 的敏感性及其特异性均较好。在另一项旨在检测心境障碍问卷区分不同类型心境障碍患者效果的研究^[8]中发现 MDQ 分在单相抑郁障碍(unipolar depression disorder, UP)、BP-II 及 BP-I 这 3 组患者中依次逐渐增高, 而且 MDQ 分在 BP-II、BP-I 之间有显著性差异, 提示 BP-II 是最接近 UP 的 BD 亚型; 同时发现 MDQ 可以区分 BP-I 和 BP-II, 其最佳划界为 8 分; MDQ 可以区分 BP-II、UP, 而最佳划界分为 5 分。在该项研究中有 45 例 BP-II 患者(占 68.2%)的 MDQ 分 ≥ 5 分, 仅有 32 例 BP-II 患者(占 48.5%)的 MDQ 分 ≥ 7 分。如果以 7 分为最佳划界分筛查 BP, 将会漏掉约一半的 BP-II 患者, 因此研究者认为以 5 分为最佳划界分可能更为恰当。当以 5 分为 BP、UP 之间的最佳划界分时, 其敏感性、特异性则分别为 0.80、0.54。虽然与 7 分为划界分比较, 特异性下降, 但敏感性增高, 而作为筛查工具, MDQ 为 5 分时能尽可能多地筛查出 BP-II 患者。

Yang 等^[9]采用 MDQ 在国内的进行了一项多中心的研究。其目的是鉴别被诊断为抑郁症(major depressive disorder, MDD)或 UP 的患者是否存在 BD 的可能性。共有来自国内 12 家精神专科医院的 1487 名患者入组。首先完成 MDQ, 随后由 MINI 国际神经精神问卷检查。采用受试者操作特征曲线(ROC)来确定 MDQ 鉴别 BD(BD、BD-I 和 BD-II)和 MDD 或 UD 以及从 BD-II 中区分 BD-I 的能力。发现在 1487 名患者中, 有 309 例患者(占 20.8%)符合 DSM-IV 中 BD 的诊断, 118 例患者(占 7.9%)为 BD-I, 191 例患者符合(占 12.8%)为 BD-II。当采用 MDQ 的第 1 个部分时, MDQ 为 7 分时能很好地区分 BD 和 UD(敏感性 0.66, 特异性 0.88, 阳性预测值为 0.59, 阴性预测值 0.91), 为 6 分时能较好地地区分 BD-II 和 UD, 为 10 分时能区分 BD-I 和 BD-II。如果使用 MDQ 的所有 3 个部分, MDQ 为 6 分或 7 分均不

能区分 BD 和 UD, 此时的敏感性仅为 0.22。因此, 研究者认为如果忽略量表的第 2 部分和第 3 部分, 中国版的 MDQ 能够从抑郁患者中筛查 BD 患者。

2.3 32 项轻躁狂自评问卷(32-item hypomania checklist, HCL-32)

HCL-32 由 Jules Angst 教授于 2005 年编制, 中文版本由杨海晨等于 2010 年翻译并发表。该量表为自评量表适用于具有小学以上文化的受试者, 便于区分 BD/UP、BP-I/UP、BP-II/UP、BP-I/BP-II。HCL-32 可以在 BD 的任何阶段进行测评。HCL-32 包含 32 项症状条目, 每个问题有“是”和“否”两个回答, 最后统计回答“是”的条目数是否 ≥ 14 项, 将所有项目分为 2 个因子群, 因子 1 是指精力充沛/心境高扬, 因子 2 是指冒险/易激惹。区分 BP/UP 的划分界值为 14 分, 灵敏度 80%、特异度 51%, 区分 BP-I/UP^[10] 的划分界值为 20 分, 灵敏度 68%、特异度 83%, 区分 BP-II/UP(4d 轻躁狂症状) 的划分界值为 14 分, 灵敏度 82%、特异度 55%, 区分 BP-I/BP-II(2d 轻躁狂症状) 的划分界值为 21 分, 灵敏度 64%、特异度 73%。

张旭等^[11]探讨了中文版心境障碍调查问卷(Chinese version mood disorder questionnaire, CV-MDQ)、中文版 32 项轻躁狂症状清单(Chinese version 32 items hypomania check list, CV-HCL-32)能否从综合医院门诊诊断为抑郁障碍中筛查出既往有躁狂症状的患者。研究发现 CV-MDQ ≥ 7 分为既往躁狂症状阳性, CV-HCL-32 ≥ 14 分为既往轻躁狂症状阳性。CV-MDQ 报告显示 10.8% 的患者躁狂症状阳性, CV-HCL-32 报告显示 13.7% 的患者躁狂症状阳性。因此, 认为 CV-MDQ 和 CV-HCL-32 可在综合医院门诊 ICD 诊断为抑郁障碍患者中检出一定比例既往有躁狂或轻躁狂症状的患者。

杨海晨等^[12]探讨了 CV-HCL-32 在 BD 患者中的信度、效度以及与 UP 区分的最佳划界分、敏感性和特异性等情况。共有 300 例 BD 患者、156 例 UP 患者入组, 所有研究对象使用 CV-HCL-32 进行测评, 其中 155 例 BD 患者(占 51.7%) 在 8~14d 后重测。发现 BD 患者的 CV-HCL-32 平均分为(16.6 \pm 6.2)分, 而 UP 患者的 CV-HCL-32 平均分为(10.9 \pm 6.4)分, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。经 ROC 曲线法, HCL-32 对于 BD 患者与 UP 患者的最佳划界分为 14 分, 相应的敏感性、特异性分别为 0.74、0.66, 阳性预测值 0.81, 阴性预

测值 0.57。因此, 认为 CV-HCL-32 的信度、效度能满足心理测量学要求, 并可作为 BD 筛查的辅助工具。

2.4 双相谱系诊断量表(bipolar spectrum diagnostic scale, BSDS)

BSDS 由 Nassir 等于 2005 年提出, 包括一个描述性叙述, 用于采集 BD 的某些细小特征。对于双相谱系障碍有高度的灵敏度和特异性, 特别是对于 BD-II 型的筛查效果更优。目前此类研究较少。Nassir 等对 68 例 BD 和 27 例 UP 患者进行了研究, 显示 BSDS 的敏感度为 0.76, 对于 BD-I 和 BD-II 的敏感性分别为 0.75 和 0.79, 二者大致相等, 提示 BSDS 对于筛查 BD 具有较好的敏感性。

Chu 等^[13]采用 BSDS 对台湾地区的精神障碍患者进行了研究, 以判别中国版 BSDS (the Chinese version of the bipolar spectrum diagnostic scale, C-BSDS) 能否作为 BD 的辅助诊断方法。该研究为横断面研究, 共 200 例门诊 BD 患者入组。结果发现该量表的重测信度系数为 0.85, 专家效度为 0.85, 其检测 BD 的敏感性和特异性分别为 0.74 和 0.97, 检测 BD-II 的敏感性和特异性分别为 0.79 和 0.68。上述结果显示 C-BSDS 有良好的信度和效度, 结果与 BSDS 的英文版本一致。因此, 在临床工作中采用 BSDS 可以提高 BD 的检出率, 尤其是对 BD-II, BSDS 有良好的敏感性和特异性。

Lee 等^[14]学者则研究了 MDQ 和 BSDS 联合应用的效果, 该研究纳入 113 例诊断为 BD 和 UP 的患者, 分析数据显示单独应用上述两个量表时 MDQ 的敏感性和特异性分别为 0.741 和 0.844, BSDS 的敏感性和特异性分别为 0.731 和 0.742, MDQ 和 BSDS 联合应用时的敏感性和特异性分别为 0.901 和 0.688。结果显示二者联合应用具有更高的灵敏度, 能够筛查出更多的 BD 患者。

3 影像学技术

近年来随着神经影像学技术的发展和运用, 对精神疾病患者的早期发现和诊断起到了积极的辅助作用。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是核磁共振成像的特殊形式, 它计量的是组织内水分子随机运动方向的特性, 并以此作为判断组织结构和功能部分特性的依据。由于 DTI 的特性, 该技术通常应用在脑皮层中水分子各向异性比较明显的区域—脑白质结构的检查中。

脑白质是大脑内部神经纤维聚集的地方, 脑白

质病是一种大脑的结构性改变,以中枢神经细胞的髓鞘损害为主要特征,病变累及发挥高级大脑功能的白质束。脑白质病最显著的临床表现是精神状态的变化,表现为注意力、记忆力、视觉空间技能、执行功能和情感状态等方面的损害。Borgwardt 等^[15]认为在 BD 患者的前驱期阶段可能已存在脑白质的异常改变。认为脑白质的病理结构改变是研究 BD 发病的大脑结构性标记物,可能代表疾病遗传内表型和神经生物学标志的联系,对于研究 BD 发病遗传风险的尤为重要。

目前的研究认为脑白质异常在 BD 的发病中发挥重要作用,但是这种异常是否在 BD 的发病早期已经出现,是否是 BD 具有异遗产意义的标志物,Mahon 等^[16]对此进行了研究。研究人员采用 DTI 技术检测了脑白质的完整性,检测指标为 DTI 的部分各向异性指数(fractional anisotropy, FA)。FA 是指水分子各向异性成分占整个弥散张量的比例,它的变化范围从 0~1。该研究入组 26 例 BD 患者、15 例亲属(未发病的患者同胞)和 27 例健康志愿者。结果发现 3 组受试者右颞叶的 FA 值有显著差异,健康对照组最大,BD 患者组最小,亲属组居中。此外,相关分析显示患者组上述部位 FA 的异常与其情绪的调节存在显著相关性,而亲属组在该区域的 FA 值与冲动特质呈显著负相关。该项研究表明右颞叶脑白质的完整性可能是 BD 发病的生物标志物之一,存在于 BD 及其未患病的同胞中,可用于预测 BD 的遗传风险。

4 小结

纵观国内外相关文献发现 BD 患者存在前驱期症状,采用有效的工具能及时发现这些前驱症状,目前该方面的研究较少。在有限的研究中大部分采用量表工具进行研究,采用影像学方法对高危人群进行的研究更少,期待有更多的研究能对此进行深入的探讨,为 BD 的早期发现和预防提供有力的帮助。

参考文献:

[1] Sahoo M K, Chakrabarti S, Kulhara P. Detection of prodromal symptoms of relapse in mania & unipolar depression by relatives & patients[J]. Indian J Med Res, 2012, 135: 177-183.
 [2] Correll C U, Penzner J B, Frederickson A M, et al. Differentiation in the preonset phases of schizophrenia and mood dis-

orders: evidence in support of a bipolar mania prodrome[J]. Schizophr Bull, 2007, 33(3): 703-714.
 [3] Zeschel E, Correll C U, Haussleiter I S, et al. The bipolar disorder prodrome revisited: Is there a symptomatic pattern? [J]. J Affect Disord, 2013, 151(2): 551-560.
 [4] Correll C U, Hauser M, Penzner J B, et al. Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode[J]. Bipolar Disord, 2014, 16(5): 478-492.
 [5] Hirschfeld R M, Williams J B, Spitzer R L, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire[J]. Am J Psychiatry, 2000, 157(11): 1873-1875.
 [6] Zimmerman M, Galione J N. Screening for bipolar disorder with the Mood Disorders Questionnaire: a review[J]. Harv Rev Psychiatry, 2011, 19(5): 219-228.
 [7] Leão IA, Del Porto JA. Cross validation with the mood disorder questionnaire(MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Brazil: The 32 item hypomania symptom check-list, first Revision(HCI-32-R1) [J]. J Affect Disord, 2012, 140(3): 215-221.
 [8] 杨海晨,苑成梅,刘铁榜,等.心境障碍问卷区分不同类型心境障碍患者[J].临床精神病学杂志,2012,22(2):122.
 [9] Yang H C, Liu T B, Rong H, et al. Evaluation of Mood Disorder Questionnaire(MDQ) in Patients with Mood Disorders: A Multicenter Trial across China[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e91895.
 [10] Forty L, Smith D, Jones L, et al. Identifying hypomanic features in major depressive disorder using the hypomania checklist(HCL-32)[J]. J Affect Disord, 2009, 114(1-3): 68-73.
 [11] 张旭,陆崢,吴文源,等.两种自评问卷筛查综合医院诊断抑郁障碍患者的既往躁狂症状[J].中国行为医学与脑科学杂志,2011,20(7):658-660.
 [12] 杨海晨,苑成梅,Angst J.中文版 32 项轻躁狂症状清单效度与信度[J].中华行为医学与脑科学杂志,2010,19(8):760-762.
 [13] Chu H, Lin C J, Chiang K J, et al. Psychometric properties of the Chinese version of the Bipolar Spectrum Diagnostic Scale[J]. J Clin Nurs, 2010, 19(19-20): 2787-2794.
 [14] Lee D, Cha B, Park CS, et al. Usefulness of the combined application of the Mood Disorder Questionnaire and Bipolar Spectrum Diagnostic Scale in screening for bipolar disorder [J]. Compr Psychiatry, 2013, 54(4): 334-340.
 [15] Borgwardt S, Fusar-Poli P. White matter pathology—an endophenotype for bipolar disorder? [J]. BMC Psychiatry, 2012, 12: 138.
 [16] Mahon K, Burdick K E, Ikuta T, et al. Abnormal temporal lobe white matter as a biomarker for genetic risk of bipolar disorder[J]. Biol Psychiatry, 2013, 73(2): 177-182.

(收稿日期 2015-01-27)