

双相情感障碍临床高危患者的临床特征分析

张盛敏^{1,2}, 孟鑫宇^{1,2}, 徐颖珍^{1,2}, 孙静雯¹, 茆致康¹, 周书喆¹, 周天航¹, 袁艺琳¹, 谢晨妹²,
赵心瑞², 马燕桃¹, 马弘², 于欣¹, 管丽丽^{1,2}

(1. 北京大学第六医院临床研究室, 北京 100191; 2. 北京大学第六医院公共卫生事业部, 北京 100191)

[摘要] **目的:** 比较双相情感障碍临床高危 (CHR-BD) 患者、双相情感障碍 (BD) 患者和低风险健康对照者 (HC) 的临床特征差异, 为 CHR-BD 的诊治提供依据。**方法:** 在 16~30 岁门诊就诊者中首次联合使用 BD 风险标准和前瞻性结构化评估工具, 纳入 43 例 CHR-BD 患者, 以确保判定的准确性, 同时纳入 33 例 BD 患者和 32 例 HC, 使用他评和自评工具评估 3 组研究对象临床症状、神经认知和整体功能水平。将 CHR-BD 和 BD 患者进行整合, 采用 Logistic 回归法分析与诊断状态有关的独立影响因素。采用 Pearson 或 Spearman 相关性分析法分析 CHR-BD 组和 BD 组患者整体功能水平与症状及神经认知特征的相关性。**结果:** HC 组、CHR-BD 组和 BD 组研究对象症状及整体功能水平量表得分比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 HC 组比较, CHR-BD 组和 BD 组患者心境症状 (焦虑、抑郁和躁狂/轻躁狂)、精神病性症状、情感气质问卷总分及部分维度 (循环、抑郁、易激惹和焦虑气质) 得分均明显升高 ($P < 0.001$), 整体功能水平明显降低 ($P < 0.001$)。与 BD 组比较, CHR-BD 组患者过去 1 年最低整体功能水平得分明显升高 ($P = 0.022$), 当前整体功能水平得分明显降低 ($P = 0.005$)。3 组研究对象神经认知功能得分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。过去 1 年最低整体功能水平得分是研究对象诊断为 BD 的独立影响因素 [比值比 (OR) = 0.952, 95% 置信区间 (CI): 0.917~0.988, $P = 0.010$]。CHR-BD 和 BD 患者当前整体功能水平均与抑郁 ($r = -0.417$, $P = 0.005$; $r = -0.617$, $P < 0.001$) 和焦虑症状 ($r = -0.360$, $P = 0.018$; $r = -0.506$, $P = 0.003$) 呈负相关关系。BD 患者当前整体功能水平与终身躁狂/轻躁狂症状 ($r = -0.360$, $P = 0.039$)、精神病性症状 ($r = -0.502$, $P = 0.003$) 和情感气质得分 ($r = -0.479$, $P = 0.005$) 呈负相关关系, 过去 1 年最低整体功能水平与终身躁狂/轻躁狂症状呈负相关关系 ($r = -0.391$, $P = 0.024$)。**结论:** CHR-BD 与 BD 患者具有相似的心境症状特征, 其整体功能水平与抑郁焦虑症状呈负相关关系。已发展为 BD 患者过去 1 年最低整体功能水平更差, 且整体功能水平与躁狂/轻躁狂症状呈负相关关系。

[关键词] 双相情感障碍; 临床高危; 前驱期; 临床特征; 躁狂

[中图分类号] R749.4 **[文献标志码]** A

[收稿日期] 2024-12-13 **[录用日期]** 2025-03-22

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (32070589); 北京市科委首都临床诊疗技术研究及示范应用项目 (Z191100006619113)

[作者简介] 张盛敏 (1999—), 女, 贵州省贵阳市人, 在读硕士研究生, 主要从事双相情感障碍早期识别方面的研究。

[通信作者] 管丽丽, 研究员, 博士研究生导师 (E-mail: guanlili@bjmu.edu.cn)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部, 开放获取遵循 CC BY-NC-ND 协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

Clinical characteristics analysis on clinical high-risk patients with bipolar disorder

ZHANG Shengmin^{1,2}, MENG Xinyu^{1,2}, XU Yingzhen^{1,2}, SUN Jingwen¹, MAO Zhikang¹,
ZHOU Shuzhe¹, ZHOU Tianhang¹, YUAN Yilin¹, XIE Chenmei², ZHAO Xinrui², MA Yantao¹,
MA Hong², YU Xin¹, GUAN Lili^{1,2}

(1. Department of Clinical Research, Sixth Hospital, Peking University, Beijing 100191, China;

2. Department of Public Mental Health, Sixth Hospital, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT Objective: To compare the differences in clinical characteristics among the patients at clinical high risk for bipolar disorder (CHR-BD), the patients with bipolar disorder (BD), and the healthy controls (HC) at low risk, and to provide the basis for the diagnosis and treatment of CHR-BD. **Methods:** For the first time, the BD risk criteria and prospective structured assessment tools were jointly used in outpatients aged 16–30 years, and 43 CHR-BD patients were included to ensure the accuracy of the assessment. Meanwhile, 33 BD patients and 32 HC subjects were also enrolled. The clinical symptoms, neurocognitive function, and global functional levels of the subjects in the three groups were evaluated using observer-rated and self-rated tools. The CHR-BD and BD groups were combined, and Logistic regression analysis was used to identify the independent influencing factors related to diagnostic status; Pearson or Spearman correlation analysis was used to analyze the correlations between the global functional levels and the symptoms or neurocognitive characteristics of the patients in CHR-BD and BD groups. **Results:** There were statistically significant differences in the scores of symptom and global functional level scales among HC, CHR-BD, and BD groups ($P < 0.05$). Compared with HC group, the scores of mood symptoms (anxiety, depression, and mania/hypomania), psychotic symptoms, total affective temperament questionnaire scores, and some dimensions (cyclothymic, depressive, irritable, and anxious temperaments) in CHR-BD and BD groups were significantly increased ($P < 0.001$), while the global functional levels were significantly decreased ($P < 0.001$). Compared with BD group, the lowest global functional level score in the past year in CHR-BD group was significantly increased ($P = 0.022$), while the current global functional level score was significantly decreased ($P = 0.005$). No significant differences were observed in neurocognitive function scores among the three groups ($P > 0.05$). The lowest global functional level score in the past year was an independent influencing factor for BD diagnosis [odds ratio (OR) = 0.952, 95% confidence interval (CI): 0.917–0.988, $P = 0.010$]. In both CHR-BD and BD patients, the current global functional levels were negatively correlated with depressive ($r = -0.417$, $P = 0.005$; $r = -0.617$, $P < 0.001$) and anxiety symptoms ($r = -0.360$, $P = 0.018$; $r = -0.506$, $P = 0.003$). In BD patients, the current global functional level was negatively correlated with lifetime manic/hypomanic symptoms ($r = -0.360$, $P = 0.039$), psychotic symptoms ($r = -0.502$, $P = 0.003$), and affective temperament scores ($r = -0.479$, $P = 0.005$), while the lowest global functional level in the past year was negatively correlated with lifetime manic/hypomanic symptoms ($r = -0.391$, $P = 0.024$). **Conclusion:** CHR-BD patients share similar mood symptom characteristics with BD patients, and their global functional levels are negatively correlated with depressive and anxiety symptoms. BD patients exhibit worse lowest global functional levels in the past year, and their global functional levels are negatively correlated with manic/hypomanic symptoms.

KEYWORDS Bipolar disorder; Clinical high risk; Prodromal stage; Clinical characteristics; Mania

双相情感障碍(bipolar disorder, BD)是一种常见精神障碍,表现为反复发作的情绪高涨和抑

郁,同时伴随患者行为和功能改变,具有高复发率、高共病率和高自杀自伤风险的特点^[1]。我国

BD 终身患病率为 0.6%^[2], 患者常于成年早期发病, 造成沉重的个人、家庭和社会负担^[3]。目前, 该疾病的早期识别和诊断仍面临困境, 易被延迟、漏诊或误诊^[4], 患者常在病情演进为 BD 完全发作之前早已出现亚临床症状的困扰, 即使患者在确诊疾病后立即接受干预, 仍难以获得理想的治疗效果^[5]。研究^[6]显示: 如能早期识别 BD 高危人群, 实施恰当的早期药物和心理干预, 则能够有效缓解情绪症状, 改善临床转归。

BD 高危人群通常分为两类: 遗传高危 (family high risk for bipolar disorder, FHR-BD) 和临床高危 (clinical high risk for bipolar disorder, CHR-BD)^[7]。FHR-BD 主要由一级亲属患 BD 的家族史确定。临床实践中, 多数 BD 患者并无阳性家族史。研究者^[5]参照精神分裂症的分类模式, 提出了 CHR-BD 这一概念。与 FHR-BD 比较, CHR-BD 具有更高的 BD 转化率^[8]。在不同的研究^[9-11]中, CHR-BD 界定标准不同, 随访 0.6~11.5 年, CHR-BD 的 BD 转化率为 13.0%~63.8%。为了规范 CHR-BD 的概念, BECHDOLF 等^[12]提出了 BD 风险标准 (bipolar at risk, BAR), 将 CHR-BD 主要分为三大类: 阈下躁狂、抑郁伴环性特质和抑郁伴 BD 遗传风险。根据该标准, 第 3 类 CHR-BD 是由已经展现部分情感症状的 FHR-BD 组成。

研究 BD 高危人群, 并将其与 BD 患者、低风险健康对照 (healthy control, HC) 进行比较, 有助于深入理解疾病演进发展不同阶段的临床特征, 为早期识别和干预提供关键线索。在国际上, 已有研究者^[13-14]比较了不同类型 BD 高危患者与 BD 患者、HC 研究对象在心境症状维度上的异同, 为 BD 疾病演进发展连续谱的绘制提供了依据。然而, 我国 BD 高危的研究^[15-19]多数针对 FHR-BD 开展, 在门诊患者中早期识别 CHR-BD 的临床实践和研究证据仍不足。BD 前驱症状量表完整前瞻性版本 (Bipolar Prodrome Symptom Scale-Full Prospective version, BPSS-FP)^[20]是专门针对 BD 发展早期阶段设计的结构化访谈评定工具, 在国际上已较为广泛地应用于 BD 高危人群的识别。与其他常用的结构化 BD 早期风险评估工具比较, 在 24 个月的随访期内采用 BPSS-FP 筛查入组的 CHR-BD 的 BD 疾病转化率最高, 为 6.6%^[21]。本研究首次在我国适龄门诊就诊者中采用 BPSS-FP 评估工具, 同时结

合 BAR 标准^[12]纳入 CHR-BD 个体, 以确保 CHR-BD 判定的准确性。通过比较 CHR-BD 患者、BD 患者和 HC 研究对象临床症状、神经认知和整体功能水平的差异, 详细地描述我国 CHR-BD 的临床特征, 为我国 BD 的早期识别和干预提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象来源、纳入和排除标准

本研究共纳入 3 组研究对象: CHR-BD 组、BD 组和 HC 组。其中 BD 患者和 CHR-BD 患者均来自北京大学第六医院门诊; HC 组研究对象招募于附近社区, 与上述 2 组患者在年龄分布和性别构成方面匹配 ($P>0.05$), 具有可比性。

CHR-BD 组患者纳入标准: 年龄 16~30 岁 (含)。最近 1 年满足 BAR 标准中的任意 1 组: ①阈下躁狂: 出现部分躁狂/轻躁狂症状 (异常持续的情绪高涨或易激惹, 同时伴随自尊膨胀或夸大、睡眠需求减少、话多、思维奔逸、注意力分散、活动增加或精神运动性激越中的至少 2 条)。症状持续至少连续 2 d, 但少于 4 d; ②抑郁伴环性特质: 抑郁症状反复发作, 每次持续至少 1 周, 同时多次出现部分躁狂/轻躁狂症状 (描述同阈下躁狂组), 每次持续时间少于 2 d; ③抑郁伴 BD 遗传风险: 抑郁症状持续至少 1 周, 同时一级亲属有患 BD 的家族史。符合 BPSS-FP 量表中的躁狂风险综合征标准^[8]; BD 前驱症状不能被其他精神障碍的诊断所解释。

BD 组患者纳入标准: ①年龄 16~30 岁 (含); ②根据《精神疾病诊断与统计手册 (第 5 版)》(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition, DSM-5) 诊断标准, 诊断符合 BD I 型或 II 型。

HC 组研究对象纳入标准: ①年龄 16~30 岁 (含); ②无任何精神病理学症状; ③无长期药物服用史; ④生物学两系三代亲属无任何精神障碍疾病史。排除标准: ①既往半年有酒精和药物滥用史; ②脑器质性疾病、癫痫、颅脑外伤; ③妊娠; ④严重躯体疾病; ⑤无法配合评估。

本研究方案和知情同意书均已通过北京大学第六医院伦理委员会审批, 所有研究对象及未成年研究对象的监护人均已签署知情同意书, 伦理审批号: (2023) 伦审第 (8) 号。

1.2 一般资料

采用自编问卷收集研究对象的个人基本信息和生活史, 包括年龄、性别、民族、受教育年限、学

历及职业、吸烟史、饮酒史、精神障碍家族史和药物治疗情况。

1.3 诊断评估工具

由接受过规范化训练的精神科医生和研究人员结合临床病史及结构化访谈对研究对象进行评估,明确临床诊断。所使用的工具:简明国际神经精神访谈(The MINI-International Neuropsychiatric Interview, M.I.N.I.)和BPSS-FP量表。

M.I.N.I.是一种快速、简便可靠的精神科定式访谈^[22],包括了DSM-5中主要的轴I精神障碍。

BPSS-FP量表可用于识别BD高危人群,同时将其与BD患者进行区分^[20]。该量表将BD患者诊断为双相综合征;高危人群则诊断为躁狂风险综合征,可分为3类:弱化躁狂症状综合征、高危躁狂综合征和遗传躁狂风险与功能衰退综合征。本课题组已在前期工作中对BPSS-FP量表进行译制,经检验,该量表中文版具有良好的信效度^[23]。

1.4 临床症状评估

1.4.1 他评量表 由接受过规范化训练的精神科医生和研究人员采用他评工具对研究对象情绪及症状进行评估,包括汉密尔顿抑郁量表17项(Hamilton Depression Rating Scale-17 Items, HAMD-17)和杨氏躁狂量表(Young Manic Rating Scale, YMRS),其中文版本均具有良好的信效度。

HAMD-17用于评估过去1周的抑郁状态^[24],共有17个条目,总分为各条目得分之和,得分越高表示症状越严重。

YMRS量表用于评估过去1周的躁狂/轻躁狂状态^[25]。该量表由11个条目组成,总分为各条目得分之和,得分越高表示症状越严重。

1.4.2 自评量表 自评量表由研究对象本人在研究人员指导下填写完成。各量表中文版本均具有良好的信效度。

抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)旨在评估过去1周的抑郁情绪^[26]。通过对20个条目的回答求和计算粗分,并使用粗分计算出抑郁严重指数:抑郁严重指数=粗分/80。抑郁严重指数越高,表示抑郁程度越高。

焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)用于评估过去1周的焦虑情况^[26]。该量表的构造和形式与SDS量表相似,通过对20个条目的回答求和计算粗分。使用粗分乘以1.25后取整数

部分,得到标准分。标准分越高,表示焦虑程度越高。

心境障碍问卷(Mood Disorder Questionnaire, MDQ)用于评估一生中躁狂/轻躁狂症状出现情况^[27]。本研究仅对该量表的第一部分进行分析,该部分由13项躁狂/轻躁狂症状组成,总分为各项条目得分之和。

轻躁狂症状自评(Hypomania Checklist-32, HCL-32)量表用于评估一生中出现的躁狂/轻躁狂症状^[28]。该量表由32项躁狂/轻躁狂症状条目组成,总分为各项条目的得分之和。

精神病前驱期问卷(Prodromal Questionnaire-16, PQ-16)旨在识别最近1个月内精神病风险症状^[29]。该量表需要分别计算“条目分”和“痛苦分”。首先判断是否出现过相关症状,将各条目得分相加以获得“条目分”。若某一条目回答为“是”,则进一步评估该条症状造成的痛苦程度,得分相加获得“痛苦分”。

情感气质自评问卷(The Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Auto-questionnaire, TEMPS-A)用于评估情感气质特点^[30]。该问卷包含5个维度:循环气质、抑郁气质、易激惹气质、情感旺盛性气质和焦虑气质。总分为各项条目得分之和。

1.5 神经认知与整体功能评定

采用中国简版神经认知成套测验(Chinese Version of Brief Neurocognitive Test Battery, C-BCT)对评定神经认知功能^[31],包括连线测试(信息处理速度)、符号编码(信息处理速度、注意力、工作记忆和执行功能)、持续操作(注意力)和数字广度(工作记忆)4个部分。根据中国人群常模模型,计算出每个部分和整体的标准T分。标准T分越高,神经认知功能越好,当标准T分低于40分时被视为存在神经认知损害。

本研究采用功能大体评定量表(Global Assessment of Function, GAF)的中文译版^[32],从心理症状、社会功能和职业/学习功能3个维度评估入组时的整体功能水平以及近1年内功能最佳及最差的情况。总分为0~100分,得分越高代表整体功能越好。

1.6 质量控制

本研究所涉及的临床诊断和他评量表均由接受过规范化培训的精神科医师和课题组研究人员进行

评定,所有评定者定期接受评估一致性培训和检验。临床诊断结果由1名经验丰富的精神科主治医师和1名主任医师进行复核。采用电子化平台收集录入临床数据,以保证数据的准确性和规范性。

1.7 统计学分析

采用SPSS 25.0统计软件进行统计学分析。研究对象的性别、民族、学历、职业、吸烟史、饮酒史和精神障碍家族史以频率(构成比)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率检验法。研究对象的受教育年限、TEMPS-A量表总分、C-BCT量表总分和符号编码得分、GAF当前整体功能水平及过去1年最低整体功能水平得分符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,其余变量均不符合正态分布,以中位数(四分位数)[$M(P25, P75)$]表示。对于符合正态分布且方差齐的数据,多组间样本均数比较采用单因素方差分析,组间样本均数两两比较采用SNK- q 检验;对于不符合正态分布或方差不齐的数据,组间比较采用Kruskal-Wallis检验。

将CHR-BD组和BD组整合,以诊断状态为因变量进行Logistic回归分析,诊断为CHR-BD定义为0,诊断为BD定义为1,以年龄、受教育年限、焦虑症状、抑郁症状、躁狂/轻躁狂症状、精神病性症状、情感气质特征和整体功能水平为自变量进行单因素Logistic回归分析,筛选出 $P<0.200$ 的自变量。进而行多因素Logistic回归分析,筛选出研究对象的诊断为BD的独立影响因素。

进一步分析当前GAF整体功能水平与症状特征、神经认知特征的相关性,并观察其在CHR-BD与BD组间的差异;对于过去1年最高和最低GAF功能水平,与反映终身状态的量表MDQ、HCL-32和TEMPS-A进行相关性分析。2个变量均符合正态分布时采用Pearson相关性分析,不符合时则采用Spearman相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组研究对象的一般资料

本研究共纳入CHR-BD患者43例(男性9例和女性34例)、BD患者33例(男性9例和女性24例)及HC研究对象32名(男性10名和女性22名)。CHR-BD组患者年龄中位数为21.0(19.0, 25.0)岁, BD组患者年龄中位数为22.0(18.5, 25.5)岁, HC组研究对象年龄中位数为23.0(22.3, 24.0)岁。3组研究对象的年龄分布、性

别构成和民族构成情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。HC组研究对象平均受教育年限、学历水平和职业为学生的比例明显高于CHR-BD组和BD组($P<0.05$)。3组研究对象精神障碍家族史比较差异有统计学意义($P=0.001$)。见表1。

2.2 3组研究对象的诊断和治疗情况

诊断分类:根据BAR标准判定, CHR-BD组中19例(44.2%)患者符合阈下躁狂诊断标准, 24例(55.8%)患者符合抑郁伴环性特质。BPSS-FP量表评估结果显示: CHR-BD组患者均符合躁狂风险综合征标准, 其中3例(7.0%)患者符合高危躁狂综合征的诊断标准, 40例(93.0%)患者符合弱化躁狂症状综合征的诊断标准。M.I.N.I.心境障碍评估结果显示: HC组所有研究对象均无任何心境障碍; CHR-BD组中17例(39.5%)患者符合抑郁障碍诊断标准, 22例(51.2%)患者符合未特定BD诊断标准, 4例(9.3%)患者无任何心境障碍; BD组12例(36.4%)患者符合BD I型诊断标准, 21例(65.6%)患者符合BD II型诊断标准。

治疗情况: CHR-BD组和BD组中, 分别有20例(46.5%)和22例(66.7%)患者在精神专科医院接受过抗抑郁剂、情感稳定剂及抗精神病药物治疗; HC组研究对象均未接受过上述药物治疗。

2.3 3组研究对象的临床特征

症状特征: 3组研究对象临床特征量表得分比较差异有统计学意义($P<0.05$)。与HC组比较, CHR-BD组患者TEMPS-A情感旺盛气质维度得分差异无统计学意义($P=0.070$), 其余量表得分均明显升高($P<0.05$), BD组患者各量表得分均明显升高($P<0.05$)。CHR-BD组和BD组患者各量表得分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

认知特征: 3组研究对象C-BCT量表总标准T分和连线测试、符号编码、持续操作和数字广度4个维度标准T分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。根据总标准T分计算研究对象的神经认知损害情况: CHR-BD组有3例(7.0%)患者呈轻度神经认知损害, BD组和HC组研究对象均无神经认知损害, 3组研究对象神经认知损害情况比较差异无统计学意义($P=0.111$)。

整体功能特征: 3组研究对象GAF量表得分比较差异有统计学意义($P<0.001$)。与HC组比较, CHR-BD组和BD组患者当前整体功能水平、过去

表 1 3 组研究对象一般资料
Tab. 1 General informations of subjects in three groups

Variable	HC group(<i>n</i> =32)	CHR-BD group(<i>n</i> =43)	BD group(<i>n</i> =33)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
Age [year, <i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	23.0 (22.3, 24.0)	21.0 (19.0, 25.0)	22.0 (18.5, 25.5)	—	0.265
Gender [<i>n</i> (%)]				1.062	0.588
Male	10 (31.2)	9 (20.9)	9 (27.3)		
Female	22 (68.8)	34 (79.1)	24 (72.7)		
Ethnicity[<i>n</i> (%)]				1.487	0.564
Han	30 (93.8)	37 (86.0)	28 (84.8)		
Others	2 (6.2)	6 (14.0)	5 (15.2)		
Years of education (year, $\bar{x}\pm s$)	17.0 $\pm$ 1.8	14.6 $\pm$ 3.0*	14.8 $\pm$ 2.8*	8.419	<0.001
Education[<i>n</i> (%)]				17.419	0.002
High school	1 (3.1)	10 (23.3)	9 (27.3)		
College/bachelor's degree	14 (43.8)	25 (58.1)	19 (57.5)		
Master's degree or above	17 (53.1)	8 (18.6)	5 (15.2)		
Current occupation[<i>n</i> (%)]				11.476	0.012
Full-time employed	3 (9.4)	15 (34.8)	8 (24.2)		
On campus students	29 (90.6)	26 (60.5)	21 (63.7)		
Unemployed/semi-unemployed	0 (0.0)	2 (4.7)	4 (12.1)		
Smoking history[<i>n</i> (%)]				3.109	0.247
No	31 (96.9)	37 (86.0)	28 (84.8)		
Yes (including former smokers)	1 (3.1)	6 (14.0)	5 (15.2)		
Drinking history[<i>n</i> (%)]				6.421	0.107
Never	18 (56.2)	16 (37.2)	9 (27.3)		
Sometimes	14 (43.8)	26 (60.5)	23 (69.7)		
Always	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (3.0)		
Family history of mental disorders[<i>n</i> (%)]				22.544	<0.001
Negative	32 (100.0)	27 (62.8)	19 (57.6)		
Positive	0 (0.0)	16 (37.2)	14 (42.4)		

“—”: No data; **P*<0.05 compared with HC group.

1 年最高整体功能水平及过去 1 年最低整体功能水平平均降低 (*P*<0.001)。CHR-BD 组患者当前整体功能水平低于 BD 组 (*P*=0.005)，而过去 1 年最低整体功能水平则高于 BD 组 (*P*=0.022)，2 组研究对象 GAF 过去 1 年最高整体功能水平差异无统计学意义 (*P*>0.05)。见表 2。

2.4 Logistic 回归分析研究对象诊断为 BD 的独立影响因素

根据单因素 Logistic 回归分析结果，筛选出 *P*<0.200 的变量 HAMD-17 (*P*=0.146)、SDS (*P*=0.178)、MDQ (*P*=0.106)、HCL-32 (*P*=0.080)、GAF 当前功能水平 (*P*=0.021) 和 GAF 过去 1 年最低整体功能水平 (*P*=0.047)。见表 3。

多因素 Logistic 回归分析结果显示：GAF 过去 1 年最低整体功能水平得分是与研究对象诊断状态

有关的独立影响因素，随着 GAF 过去 1 年整体功能水平得分的降低，研究对象诊断为 BD 的风险增加 [比值比 (odds ratio, OR) =0.952, 95% 置信区间 (confidence interval, CI): 0.917~0.988, *P*=0.010)。见表 4。

2.5 CHR-BD 组和 BD 组患者整体功能水平与症状和神经认知特征的相关性

CHR-BD 组患者中，GAF 当前整体功能水平与 HAMD-17 (*r*=−0.501, *P*=0.001)、SDS (*r*=−0.417, *P*=0.005) 和 SAS (*r*=−0.360, *P*=0.018) 呈负相关关系；BD 组患者中，当前整体功能水平与 HAMD-17 (*r*=−0.843, *P*<0.001)、SDS (*r*=−0.617, *P*<0.001)、SAS(*r*=−0.506, *P*=0.003)、HCL-32 (*r*=−0.360, *P*=0.039)、PQ-16 条目分 (*r*=−0.502, *P*=0.003)、PQ-16

表2 3组研究对象的临床特征
Tab. 2 Clinical characteristics of subjects in three groups

Variable	HC group (<i>n</i> =32)	CHR-BD group (<i>n</i> =43)	BD group (<i>n</i> =33)	<i>F</i>	<i>P</i>
Symptom					
HAMD-17 [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	1.0 (0.0, 3.0)	15.0 (12.0, 20.0)*	14.0 (7.5, 20.0)*	—	<0.001
YMRS [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	0.0 (0.0, 0.0)	6.0 (3.0, 11.0)*	5.0 (1.0, 13.0)*	—	<0.001
SDS [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	0.3 (0.3, 0.4)	0.7 (0.6, 0.8)*	0.6 (0.5, 0.8)*	—	<0.001
SAS [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	29.0 (26.0, 32.5)	56.0 (48.0, 63.0)*	54.0 (43.5, 70.0)*	—	<0.001
MDQ [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	0.5 (0.0, 2.0)	8.0 (6.0, 10.0)*	9.0 (6.5, 11.0)*	—	<0.001
HCL-32 [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	6.5 (3.3, 13.0)	22.0 (16.0, 24.0)*	22.0 (18.5, 24.5)*	—	<0.001
PQ-16					
Positive symptoms items score [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	1.0 (0.0, 2.0)	6.0 (4.0, 10.0)*	8.0 (5.0, 10.0)*	—	<0.001
Pain level score [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	0.0 (0.0, 0.8)	7.0 (4.0, 12.0)*	8.0 (3.0, 13.0)*	—	<0.001
TEMPS-A total ($\bar{x}\pm s$)	4.8±3.4	21.6±6.7*	21.6±8.6*	75.268	<0.001
Cyclothymic [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	1.0 (0.0, 2.0)	9.0 (6.0, 11.0)*	9.0 (7.0, 11.0)*	—	<0.001
Depressive [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	0.0 (0.0, 1.0)	5.0 (4.0, 7.0)*	5.0 (2.5, 7.0)*	—	<0.001
Irritable[[<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	0.0 (0.0, 0.0)	3.0 (1.0, 4.0)*	2.0 (0.0, 4.5)*	—	<0.001
Hyperthymic [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	2.0 (1.0, 3.0)	3.0 (1.0, 5.0)*	4.0 (2.0, 6.0)*	—	0.010
Anxious [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	0.0 (0.0, 1.0)	2.0 (1.0, 3.0)*	3.0 (1.0, 3.0)*	—	<0.001
Neurocognition					
C-BCt total standard T-score ($\bar{x}\pm s$)	54.5±5.9	54.1±7.9	54.3±2.6	0.026	0.975
Connection test standard T-score [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	49.0 (47.3, 50.0)	49.0 (46.0, 50.0)	49.0 (48.0, 50.0)	—	0.853
Symbol coding standard T-score ($\bar{x}\pm s$)	55.7±10.1	55.6±9.7	55.8±9.3	0.003	0.997
Continuous operation standard T-score [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	49.0 (48.0, 52.0)	51.0 (49.0, 52.0)	51.0 (48.0, 52.0)	—	0.364
Digit span standard T-score [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	55.5 (53.0, 56.0)	54.0 (50.0, 57.0)	55.0 (48.0, 59.0)	—	0.825
Global functioning					
GAF current ($\bar{x}\pm s$)	92.0±4.6	59.9±14.7*	67.8±12.8* [△]	68.536	<0.001
Highest in the past year [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	92.5 (91.0, 98.0)	87.0 (78.0, 91.0)*	83.0 (79.0, 88.0)*	—	<0.001
Lowest in the past year ($\bar{x}\pm s$)	84.3±8.7	47.4±15.5*	39.9±15.2* [△]	98.304	<0.001

“—”: No data; **P*<0.05 compared with HC group; [△]*P*<0.05 compared with CHR-BD group.

痛苦分 ($r=-0.367$, $P=0.036$) 和 TEMPS-A ($r=-0.479$, $P=0.005$) 呈负相关关系, 过去1年最低整体功能水平与 HCL-32 呈负相关关系 ($r=-0.391$, $P=0.024$)。见表5。

3 讨论

本研究首次在我国联合使用BAR标准和前瞻性结构化评估工具BPSS-FP量表, 识别门诊就诊者中的CHR-BD患者, 评估CHR-BD患者的症状、神经认知和整体功能特征。

与既往研究^[13-14, 19]结果一致, 本研究结果显示: CHR-BD和BD患者在心境症状特征、循环气质、抑郁气质、易激惹气质和焦虑气质方面存在相似性, 提示CHR-BD已是疾病演进发展过程中的前驱状态, 并具有部分与BD患者相似的情感特质,

疾病发生风险较高; 虽然尚未出现完全的躁狂/轻躁狂发作, 未达到BD诊断标准, 但已具有相当程度的前驱期临床表现, 如继续发展可能在随访中由高危状态转化为真正的疾病人群^[8-10], 提示在临床实践中, 对于以抑郁和焦虑为主诉的心境症状就诊者, 临床医师应结合MDQ、HCL-32和TEMPS-A量表的得分情况, 注重识别亚临床躁狂/轻躁狂症状, 并警惕具有循环和易激惹情感特质者的BD早期风险^[33]。与此同时, 本研究中CHR-BD患者也展示了部分不同于BD患者的临床特征。BD患者TEMPS-A情感旺盛性特质得分显著高于HC研究对象, 而CHR-BD组患者在该维度上得分虽也有升高趋势, 但与HC组比较差异无统计学意义, 可能是由于CHR-BD患者内部的异质性造成的。既

表 3 研究对象诊断为 BD 的独立影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Tab. 3 Univariate logistic regression analysis on independent impact factors for diagnosis of bipolar disorder among research subjects

Variable	β	SE	OR (95%CI)	Wald χ^2	P
Age	0.028	0.053	1.028(0.926—1.142)	0.267	0.606
Years of education	0.022	0.080	1.022(0.874—1.196)	0.075	0.785
HAMD-17	−0.047	0.032	0.954(0.896—1.016)	2.117	0.146
YMRS	−0.008	0.024	0.992(0.947—1.039)	0.121	0.728
SDS	−2.277	1.690	0.103(0.004—2.817)	1.815	0.178
SAS	0.004	0.021	1.004(0.964—1.045)	0.031	0.860
MDQ	0.129	0.080	1.138(0.963—1.332)	2.612	0.106
HCL-32	0.087	0.050	1.091(0.990—1.204)	3.068	0.080
PQ-16 positive symptoms items score	−0.056	0.067	0.946(0.829—1.079)	0.684	0.408
PQ-16 pain level score	0.001	0.036	1.001(0.933—1.074)	0.001	0.981
TEMPS-A total	−0.001	0.032	0.999(0.939—1.063)	0.001	0.972
GAF current	0.041	0.018	1.042(1.006—1.078)	5.363	0.021
GAF highest in the past year	0.003	0.021	1.003(0.962—1.046)	0.025	0.873
GAF lowest in the past year	−0.033	0.017	0.967(0.936—1.000)	3.934	0.047

表 4 研究对象诊断为 BD 的独立影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate Logistic regression analysis on independent impact factors for diagnosis of bipolar disorder among research subjects

Variable	β	SE	OR (95%CI)	Wald χ^2	P
HAMD-17	−0.003	0.057	0.997 (0.891—1.116)	0.002	0.963
SDS	−2.174	2.722	0.114 (0.001—23.586)	0.638	0.424
MDQ	−0.006	0.102	0.994 (0.813—1.214)	0.004	0.950
HCL-32	0.093	0.067	1.098 (0.963—1.251)	1.959	0.162
GAF current	0.049	0.026	1.050 (0.998—1.106)	3.565	0.059
GAF lowest in the past year	−0.049	0.019	0.952 (0.917—0.988)	6.569	0.010

往研究^[9-10]显示：在随访时间内，并非所有 CHR-BD 都会向 BD 发生转化，部分 CHR-BD 患者长期保持临床高危状态，或是转化为精神分裂症等其他精神障碍，该部分个体与 BD 患者在情感旺盛性特质维度可能存在本质差异，仍需进一步研究进行证实。在未来的研究中，应通过随访观察 CHR-BD 的临床转归情况，重点比较情感旺盛性特质得分不同者 BD 疾病转化率的差异。

整体功能水平反映了个体履行社会和职业角色的能力^[34]。本研究在 CHR-BD 和 BD 患者中均观察到了整体功能水平降低，与既往研究^[35]结果一致。本研究的组间分析和 Logistic 回归分析结果均显示：研究对象过去 1 年的最低整体功能水平得分与疾病演进状态有关，BD 组患者的整体功能减损较 CHR-BD 组更为严重。本研究结果印证了既往

的研究^[36]结果：即随着疾病的进展，BD 患者的整体功能将会进一步受到损害。本研究中 CHR-BD 组患者当前整体功能损害较重，与入组时该组患者正处于心境症状发作期有关，而 BD 组患者在入组时多数已经接受过诊治，病情得到部分缓解。本研究结果显示：与 CHR-BD 和 BD 患者当前整体功能水平显著相关的临床症状存在相似性，亦存在差异。CHR-BD 患者尚未经历典型的躁狂/轻躁狂发作，临床症状以抑郁发作为主，其整体功能水平暂未受躁狂/轻躁狂症状的影响，主要与抑郁和焦虑症状有关。BD 患者当前整体功能水平除了与抑郁和焦虑症状有关之外，还展示了与躁狂/轻躁狂症状、精神病性症状和情感特质得分的相关性，体现了 CHR-BD 和 BD 患者所处不同病程阶段的临床特点。研究^[37]显示：随着躁狂症状严重程度增加，

表5 CHR-BD组和BD组研究对象整体功能水平与症状、神经认知特征的相关性

Tab. 5 Associations between global function levels, symptoms, and neurocognition characteristics of subjects in CHR-BD group and BD group

Variable	CHR-BD group (n=43)		BD group (n=33)	
	r	P	r	P
GAF-Current				
HAMD-17	-0.501	0.001	-0.843	<0.001
YMRS	0.262	0.090	-0.141	0.435
SDS	-0.417	0.005	-0.617	<0.001
SAS	-0.360	0.018	-0.506	0.003
MDQ	0.168	0.282	-0.128	0.477
HCL-32	0.079	0.615	-0.360	0.039
PQ-16-positive symptoms items score	-0.249	0.107	-0.502	0.003
PQ-16-pain level score	0.279	0.070	-0.367	0.036
TEMPS-A total	0.114	0.465	-0.479	0.005
C-BCT total standard T-score	0.021	0.896	-0.267	0.134
GAF-highest in the past year				
MDQ	-0.099	0.529	0.220	0.219
HCL-32	-0.143	0.361	0.067	0.713
TEMPS-A Total	0.032	0.839	-0.232	0.194
GAF-lowest in the past year				
MDQ	0.035	0.824	-0.391	0.024
HCL-32	-0.110	0.481	-0.176	0.328
TEMPS-A total	-0.122	0.437	-0.062	0.733

BD患者整体功能损害明显加重，BD患者过去1年的最低整体功能水平与躁狂/轻躁狂症状得分呈明显负相关关系；而CHR-BD的整体功能损伤较轻，且未见与躁狂/轻躁狂症状得分的相关性。上述结果表明：及时识别CHR-BD个体，并利用干预措施预防躁狂/轻躁狂症状的发作，对延缓BD造成的功能损害并改善疾病预后至关重要。

除了常见的情感症状，神经认知功能损害亦被视为BD患者的核心临床特征，与患者的临床预后密切相关^[38]。既往研究^[15]显示：BD早期阶段即可检测到注意力缺陷，执行功能和记忆力的损害甚至可能早于心境症状的出现，并随着心境症状发作次数的增加呈现进行性加重的趋势。然而，本研究并未观察到BD组和CHR-BD组患者存在神经认知功能损害，可能与BD患者神经认知特征的异质性有关，部分BD患者神经认知功能保留完整或呈高功能水平^[39-40]；本研究样本量的不足亦可能影响神经认知差异检测的统计学效能。

综上所述，本研究为建立标准化的CHR-BD队列提供了参考，在CHR-BD患者中发现部分患者与

BD患者相似的临床特征，为临床实践中通过系统的临床问诊和量表评估早期识别BD高危人群提供了理论依据。

利益冲突声明：

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：

张盛敏参与临床评估、统计学分析和论文撰写，孟鑫宇、徐颖珍、孙静雯和茆致康参与临床评估及数据整理，周书喆、周天航、袁艺琳、谢晨妹和赵心瑞参与研究对象招募及临床评估，马燕桃、马弘和于欣参与研究选题和设计及临床评估督导，管丽丽参与课题立项、论文撰写和审校。

[参考文献]

[1] MCGRATH J J, AL-HAMZAWI A, ALONSO J, et al. Age of onset and cumulative risk of mental disorders: a cross-national analysis of population surveys from 29 countries[J]. Lancet Psychiatry, 2023, 10(9): 668-681.

[2] HUANG Y Q, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-

- sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [3] KALMAN J L, OLDE LOOHUIS L M, VREEKER A, et al. Characterisation of age and polarity at onset in bipolar disorder [J]. *Br J Psychiatry*, 2021, 219(6): 659-669.
- [4] VIETA E, SALAGRE E, GRANDE I, et al. Early intervention in bipolar disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(5): 411-426.
- [5] COURTIN C, MARIE-CLAIRE C, GROSS G, et al. Gene expression of circadian genes and CIART in bipolar disorder: a preliminary case-control study [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2023, 122: 110691.
- [6] SARAF G, MOAZEN-ZADEH E, PINTO J V, et al. Early intervention for people at high risk of developing bipolar disorder: a systematic review of clinical trials [J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(1): 64-75.
- [7] CORRELL C U, PENZNER J B, LENCZ T, et al. Early identification and high-risk strategies for bipolar disorder [J]. *Bipolar Disord*, 2007, 9(4): 324-338.
- [8] MARTINI J, BRÖCKEL K L, LEOPOLD K, et al. Young people at risk for developing bipolar disorder: Two-year findings from the multicenter prospective, naturalistic Early-BipoLife study [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2024, 78: 43-53.
- [9] SALAZAR DE PABLO G, CABRAS A, PEREIRA J, et al. Predicting bipolar disorder I / II in individuals at clinical high-risk: Results from a systematic review [J]. *J Affect Disord*, 2023, 325: 778-786.
- [10] KERAMATIAN K, CHAKRABARTY T, SARAF G, et al. Transitioning to bipolar disorder: a systematic review of prospective high-risk studies [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2022, 35(1): 10-21.
- [11] MENG X Y, ZHANG S M, ZHOU S Z, et al. Putative risk biomarkers of bipolar disorder in at-risk youth [J]. *Neurosci Bull*, 2024, 40(10): 1557-1572.
- [12] BECHDOLF A, NELSON B, COTTON S M, et al. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults [J]. *J Affect Disord*, 2010, 127(1-3): 316-320.
- [13] HAFEMAN D, AXELSON D, DEMETER C, et al. Phenomenology of bipolar disorder not otherwise specified in youth: a comparison of clinical characteristics across the spectrum of manic symptoms [J]. *Bipolar Disord*, 2013, 15(3): 240-252.
- [14] SALAZAR DE PABLO G, GUINART D, CORNBLATT B A, et al. Demographic and clinical characteristics, including subsyndromal symptoms across bipolar-spectrum disorders in adolescents [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2020, 30(4): 222-234.
- [15] LIN K G, SHAO R, WANG R H, et al. Inflammation, brain structure and cognition interrelations among individuals with differential risks for bipolar disorder [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 83: 192-199.
- [16] HOU L, LAM B Y, WONG N M L, et al. Integrity of cerebellar tracts associated with the risk of bipolar disorder [J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 335.
- [17] 卢玮聪, 张若曦, 徐贵云, 等. 双相障碍未患病子代前驱症状及其对整体功能的影响 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47(7): 395-399.
- [18] LI X Y, LU W C, ZHANG R X, et al. Integrity of the uncinate fasciculus is associated with the onset of bipolar disorder: a 6-year followed-up study [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 111.
- [19] LIU T, XU G Y, LU W C, et al. Affective temperament traits measured by TEMPS-A and their associations with cognitive functions among offspring of parents with bipolar disorder with and without subthreshold symptoms [J]. *J Affect Disord*, 2021, 283: 377-383.
- [20] CORRELL C U, OLVET D M, AUTHER A M, et al. The bipolar prodrome symptom interview and scale-prospective (BPSS-P): description and validation in a psychiatric sample and healthy controls [J]. *Bipolar Disord*, 2014, 16(5): 505-522.
- [21] MARTINI J, BRÖCKEL K L, LEOPOLD K, et al. Young people at risk for developing bipolar disorder: Two-year findings from the multicenter prospective, naturalistic Early-BipoLife study [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2024, 78: 43-53.
- [22] 司天梅, 舒良, 党卫民, 等. 简明国际神经精神访谈中文版的临床信效度 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2009, 23(7): 493-497, 503.
- [23] SUN J, MAO Z, ZHANG S, et al. Validation and psychometric properties of the bipolar prodrome symptom interview and scale-full prospective Chinese version to assess individuals at risk for bipolar disorder [J]. *J Affect Disord*, 2025, 370: 532-537.
- [24] Hamilton M. A Rating Scale for Depression [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23(1): 56-62.
- [25] YOUNG R C, BIGGS J T, ZIEGLER V E, et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity [J]. *Br J Psychiatry*, 1978, 133: 429-435.
- [26] 汪向东. 心理卫生评定量表手册 [M]. 增订版. 北京: 中

- 国心理卫生杂志社, 1999.
- [27] 杨海晨, 苑成梅, 刘铁榜, 等. 中文版心境障碍问卷的效度与信度[J]. 中华精神科杂志, 2010, 43(4): 217-220.
- [28] 杨海晨, 苑成梅, ANGST J, 等. 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(8): 760-762.
- [29] 苏娜, 王璐, 史靖宇, 等. 精神病前驱期问卷(PQ-16)评估大学生精神病风险的信效度检验[J]. 同济大学学报(医学版), 2015, 36(3): 123-127.
- [30] 苑成梅, 黄佳, 李则挚, 等. 情感气质自评量表简版中文版的信效度[J]. 中国心理卫生杂志, 2014, 28(2): 151-155.
- [31] YE S L, XIE M J, YU X, et al. The Chinese brief cognitive test: normative data stratified by gender, age and education[J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 933642.
- [32] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1993.
- [33] 苑成梅. 双相障碍早期识别的临床及生物学指标筛选[D]. 上海: 上海交通大学, 2010.
- [34] ROSA A R, REINARES M, MICHALAK E E, et al. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder[J]. Value Health, 2010, 13(8): 984-988.
- [35] WATSON M, FILIA K, STEVENS A, et al. A systematic review and meta-analysis of global and social functioning among people at risk of bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2023, 321: 290-303.
- [36] FUSAR-POLI P, SALAZAR DE PABLO G, CORRELL C U, et al. Prevention of psychosis: advances in detection, prognosis, and intervention[J]. JAMA Psychiatry, 2020, 77(7): 755-765.
- [37] JUDD L L, AKISKAL H S, SCHETTLER P J, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study[J]. Arch Gen Psychiatry, 2005, 62(12): 1322-1330.
- [38] BORA E, EYUBOGLU M S, CESIM E, et al. Neurocognition and social cognition in youth and young adults at ultra-high-risk for psychosis and bipolar disorder[J]. Schizophr Res, 2024, 266: 58-65.
- [39] GREEN M J, GIRSHKIN L, KREMERSKOTHE K, et al. A systematic review of studies reporting data-driven cognitive subtypes across the psychosis spectrum[J]. Neuropsychol Rev, 2020, 30(4): 446-460.
- [40] HEMAGER N, CHRISTIANI C J, THORUP A A E, et al. Neurocognitive heterogeneity in 7-year-old children at familial high risk of schizophrenia or bipolar disorder: The Danish high risk and resilience study-VIA 7[J]. J Affect Disord, 2022, 302: 214-223.