

双相障碍共病强迫症的临床特征与治疗

吕楠¹, 李晓虹^{1,2*}

(1. 首都医科大学附属北京安定医院, 国家精神心理疾病临床医学研究中心,

精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室, 北京 100088;

2. 人脑保护高精尖创新中心, 首都医科大学, 北京 100069

*通信作者: 李晓虹, E-mail: lixiaohong_anding@ccmu.edu.cn)

【摘要】 本文目的是对双相障碍共病强迫症的临床特征与治疗进行综述, 以期为临床早期识别和干预提供参考。双相障碍共病强迫症的临床现象并不少见, 但两者的治疗原则存在差异甚至互斥, 导致治疗困境。本文就双相障碍共病强迫症的流行病学特征、临床特征及治疗进行探讨。

【关键词】 双相障碍; 强迫症; 共病

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10. 11886/scjsws20210530001

Clinical features and treatment of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder

Lyu Nan¹, Li Xiaohong^{1,2*}

(1. Beijing An Ding Hospital, Capital Medical University, The National Clinical Research Center for Mental Disorders,

Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing 100088, China;

2. The Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069, China

*Corresponding author: Li Xiaohong, E-mail: lixiaohong_anding@ccmu.edu.cn)

【Abstract】 The aim of this paper is to provide a review of the clinical features and treatment of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder, and to provide evidence for early identification and appropriate intervention. The clinical phenomenon of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder is hardly unusual, while the treatment strategies of the two kinds of diseases are different or even mutually exclusive, thus leading to the treatment dilemma. Based on this, the paper will discuss the research progress on the epidemiology, clinical features and treatment of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder.

【Keywords】 Bipolar disorder; Obsessive-compulsive disorder; Comorbidity

近年来,关于双相障碍和强迫症共病的疾病负担与治疗在国际精神病学界日益受到关注。由于双相障碍和强迫症治疗原则存在彼此矛盾的问题,可能会造成治疗困境,使双相障碍共病强迫症的治疗面临巨大挑战。本文就双相障碍共病强迫症的流行病学特征、临床特征及治疗进行探讨,以期为临床早期识别和干预提供参考。

1 流行病学特征

双相障碍共病强迫症的患病率为 11.1%~21.0%^[1],平均患病率约为 9.7%,终生患病率为 10.9% (7.8%~14.4%)^[2]。双相障碍患者出现强迫症的风险比普通人群高 4.4~7.3 倍^[2-3]。双相障碍不同亚型共病强迫症的患病率不同,双相障碍 I 型共病强迫症的

患病率为 3.9%~8.4%,双相障碍 II 型共病强迫症的患病率为 13.5%~14.3%^[2,4]。与成年群体相比,儿童及青少年群体出现双相障碍共病强迫症的比例更高^[5],大部分患者在双相障碍发作前经历了强迫症状的困扰。双相障碍的发病年龄和病程与强迫症的终生患病率呈负相关,早发型双相障碍共病强迫症的风险更高^[6]。与单纯双相障碍相比,共病患者出现快速循环和季节性发病的比例更高,强迫症状更容易随情绪发生波动,容易伴发冲动行为,且存在更多合并症^[7]。

2 临床特征

双相障碍共病强迫症患者在发病年龄、起病形式、病程和临床症状等方面具有独特的临床表现,但共病情况应被作为两种独立的疾病,还是作为双相障碍的一种亚型,目前尚存在争议。双相障碍与强迫症两次诊断之间间隔时间中位数为 1.1 年^[8]。先诊断强迫症、再诊断双相障碍的风险 ($RR=13.7$) 高于先

基金项目:北京市医院管理局临床医学发展专项“扬帆”计划(项目名称:重点医学专业发展计划-临床心理,项目编号:ZYLX201815);北京市科委首都临床特色研究应用研究专项课题(项目名称:双相障碍前驱期症状特征的探索性研究,项目编号:Z151100004015042)

诊断双相障碍、再诊断强迫症的风险($RR=1.2$)^[8]。双相障碍共病强迫症患者的发病年龄更早,抑郁及躁狂/轻躁狂发作更频繁,程度更重,住院率更高,社会功能及生活质量更差^[9]。家族史方面,与单纯强迫症患者相比,共病双相障碍的强迫症患者有较高比例的心境障碍家族史和较低比例的强迫症家族史^[10],但也有研究未发现此差异^[11]。

双相障碍共病强迫症的临床特点:①50%~75%的共病患者强迫症状呈现发作性病程特点,强迫症状在抑郁发作时更易出现且症状明显,在躁狂及轻躁狂发作时,强迫症状常减轻或缓解。只有少数共病患者的强迫症状呈现出非发作性,与双相障碍临床相分离,呈现出“真实的”强迫症^[12-13]。Tonna等^[12]在165例双相障碍患者中探索强迫症的发作模式,也发现强迫症状的严重程度与抑郁严重程度相关,强迫症状在混合发作组中表现较重,而在躁狂及轻躁狂组中相对较轻。50%~70%的双相障碍共病强迫症患者仅在抑郁发作时出现强迫症状^[12]。②共病患者的强迫症状内容与单纯强迫症存在差异。共病患者更容易出现与性、宗教、污染、对称及囤积有关的强迫观念,在儿童及青年双相障碍共病强迫症患者中,囤积相关的强迫观念及行为更多见^[9],而单纯强迫症患者则更多表现为反复检查、排序、洗涤、仪式性动作等。③共病患者存在更强的自杀观念及更高的自杀率,并有较高的冲动性及愤怒情绪^[14],青少年患者的自杀风险是成年患者的2.4倍^[15]。在一项纳入10项研究的关于自杀风险的系统综述中,80%的研究显示双相障碍共病强迫症患者具有更高比例的自杀企图史^[16]。

与单纯双相障碍或强迫症患者相比,双相障碍共病强迫症患者更容易伴发惊恐障碍、恐怖障碍、创伤后应激障碍、进食障碍、注意缺陷多动障碍^[9],更容易出现镇静剂、兴奋剂、酒精、尼古丁及毒品滥用^[17];共病患者出现自恋型人格障碍及反社会人格障碍的比例更高^[18]。

3 治 疗

双相障碍共病强迫症对临床治疗提出了巨大挑战,一方面,高剂量的抗抑郁药,尤其是氯米帕明和选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI)是治疗强迫症的有效药物,但这类药物可能诱发躁狂/轻躁狂,造成循环加快或出现自杀行为^[19];另一方面,双相障碍治疗常用的第二代抗精神病药可能诱发强迫症状,治疗矛

盾给临床医生带来“两难选择”。鉴于双相障碍共病强迫症患者治疗的特殊性,临床上根据指南和研究建议,应审慎选择治疗方案。

3.1 药物治疗

3.1.1 心境稳定剂

心境稳定剂是双相障碍药物治疗的基础和核心,但在单纯强迫症中,其疗效甚微,无增效作用,对于共病双相障碍的强迫症患者,心境稳定剂则具有肯定疗效^[20]。锂盐联合第二代抗精神病药物对双相障碍共病强迫症有一定疗效,常联用的药物主要为阿立哌唑、奥氮平、喹硫平等^[20]。目前暂无单用碳酸锂治疗双相障碍共病强迫症的报道。有病例报道丙戊酸盐或拉莫三嗪可单独治疗强迫症共病双相障碍II型^[21],丙戊酸盐对不耐受SSRI的强迫症患者及氯氮平所致的强迫症状有一定疗效^[22]。丙戊酸盐联合第二代抗精神病药物治疗双相障碍共病强迫症已有较多报道,常联用的药物有喹硫平、奥氮平、阿立哌唑、利培酮等^[23]。拉莫三嗪已纳入双相障碍的一线治疗药物,并可用于强迫症的增效治疗,但新近研究报道拉莫三嗪可能有致强迫作用^[24],拉莫三嗪和强迫症状的关系需进一步探索。

3.1.2 抗抑郁药物

SSRI是目前治疗强迫症处方量最多的抗抑郁药物,占有抗抑郁药物的88%,其中使用最多的为舍曲林(45%),其次为氟西汀(21%)和西酞普兰(20%)^[25]。此外,11%的患者使用氯米帕明^[25]。但是高剂量的抗抑郁药物使用容易诱发强迫症患者躁狂/轻躁狂发作。有研究显示,64.3%的强迫症患者在服用抗抑郁药物治疗的12周内出现躁狂/轻躁狂表现,平均时间为9.08周^[26-27]。与躁狂/轻躁狂发作有关的最常见的抗抑郁药为氟西汀(21.4%),其次是氟伏沙明、依地普仑和西酞普兰(各占10.7%)。抗抑郁药物可能会诱发双相障碍患者向躁狂或轻躁狂相转换,其中,SSRI和氯米帕明会导致大约39%和14%的双相障碍共病强迫症患者向躁狂/轻躁狂转换^[23]。与三环类抗抑郁药(Tricyclic Antidepressants, TCAs)及5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRI)相比,SSRI所致的转躁风险较低。基于抗抑郁药物的转躁风险,在治疗双相障碍共病强迫症时,应避免单独使用抗抑郁药物。一项关于治疗双相障碍共病强迫症的系统综述显示,在大多数情

况下,SSRIs的使用是非必需的,42%的患者需要联用多种心境稳定剂,10%的患者需要将心境稳定剂与第二代抗精神病药联合使用^[27]。

3.1.3 抗精神病药物

第二代抗精神病药治疗强迫症的效果不一,常作为增效剂用于难治性强迫症的增效治疗。第二代抗精神病药物,如氯氮平、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、利培酮、鲁拉西酮、卡利拉嗪已被证明具有一定的心境稳定作用,可用于双相障碍的治疗。尽管有报道显示,部分第二代抗精神病药物,特别是氯氮平和奥氮平会加重强迫症共病双相障碍患者的强迫症状,但在一些情况下可以协助稳定心境,对患者仍是有益的^[28]。研究显示,阿立哌唑联合碳酸锂或丙戊酸盐似乎是双相障碍共病强迫症的有效治疗方案。较低剂量(10~15 mg/d)的阿立哌唑也能较好地改善强迫症状^[29]。由于接受SSRIs治疗的患者可能存在躁狂或轻躁狂发作,故可以考虑将第二代抗精神病药联合心境稳定剂作为双相障碍共病强迫症的另一种治疗策略。喹硫平在稳定心境及治疗强迫症状方面也有一定作用。近期一项单用喹硫平治疗双相障碍共病强迫症的开放性研究纳入了16例患者,68.8%的患者情感症状及强迫症状明显缓解^[30]。对于双相抑郁共病强迫症的患者,在使用SSRIs治疗的基础上联合喹硫平有助于改善抑郁及强迫症状,并有益于心境稳定^[31]。齐拉西酮也被报道对强迫症状有改善作用^[32]。

3.1.4 其他药物

双相障碍及强迫症的生物学机制与谷氨酸神经能传递异常有关,针对谷氨酸系统为靶点的治疗可能成为新的潜在治疗方法^[33]。美金刚是非竞争性NMDA(N-Methyl-D-aspartic Acid, NMDA)受体拮抗剂,具有改善认知功能及稳定情绪的作用。托吡酯可拮抗AMPA(Alpha-amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-isoxazole Propionic Acid, AMPA)受体,降低谷氨酸活性。Sahraian等^[34-35]随机对照试验结果显示,在接受奥氮平、锂盐及氯硝西洋治疗的基础上加用托吡酯治疗,双相障碍共病强迫症患者躁狂及强迫症状缓解率更高(52.9% vs. 12.5%, $P=0.039$),加用美金刚的患者强迫症状缓解率是安慰剂组的2倍。两项研究均在稳定心境的基础上联用谷氨酸调节剂,治疗过程中均未出现明显不良反应,并有协助稳定情绪、改善强迫症状的作用。但这两项研究的样本量较小,谷氨酸调节剂在双相障碍共病强迫症患者中

的治疗作用仍有待更多研究来揭示。

另外,N-乙酰半胱氨酸(一种基于氨基酸的成分)可调节谷氨酸,是一种有效的抗炎抗氧化剂,具有神经保护作用。其在治疗强迫症及双相障碍中也有报道,对药物治疗效果不佳的青少年强迫症患者,添加N-乙酰半胱氨酸可起到增效作用^[36]。对于双相障碍患者,一项Meta分析显示,N-乙酰半胱氨酸联合心境稳定剂对双相障碍抑郁发作及躁狂发作均有改善作用^[37]。目前尚无在双相障碍共病强迫症患者中添加N-乙酰半胱氨酸的报道,需要在以后的研究中进一步探索。

3.2 心理治疗

心理干预已成为强迫症治疗中不可或缺的一部分,认知行为疗法(Cognitive Behavior Therapy, CBT)对强迫症的效果已被多项Meta分析报道^[38-39]。CBT是国内外强迫症防治指南推荐作为与药物并重的一线治疗^[17,19,40]。迄今为止,尚未见对双相障碍共病强迫症实施单独或联合CBT治疗的病例对照研究。有2例病例报告显示,一例双相障碍共病强迫症患者使用锂盐治疗并接受每两周一次的行为治疗,持续一年,患者的强迫症状改善;另一例双相障碍患者在行为治疗干预4周时,强迫症状得以改善^[41]。对于部分强迫症亚型,如伴有与性、宗教、对称、囤积有关的强迫症状患者,心理治疗效果不佳,预后较差。而双相障碍共病强迫症患者更容易出现上述临床特征,提示心理治疗可能效果欠佳。也有研究提出,共病焦虑障碍的双相障碍患者需要更频繁的心理治疗才能达到较好疗效^[42]。对于处于双相障碍缓解期的强迫症患者,也可联合心理治疗。

3.3 物理治疗

电休克治疗(Electro Convulsive Therapy, ECT)对双相躁狂及双相抑郁均有一定疗效。但仅有54.5%的双相障碍共病强迫症患者对ECT有反应^[43]。对于青少年双相障碍共病强迫症患者,其临床症状常具有周期性特点,多伴有混合特征,在一线治疗效果不佳的情况下,可考虑使用ECT^[44]。重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)和直流电刺激(transcranial Direct Current Stimulation, tDCS)已被美国食品药品监督管理局批准为重度抑郁症和强迫症的辅助治疗。在强迫症的治疗中,rTMS主要刺激前额叶背外侧皮层和眶额皮层及辅助运动区。Meta分析显示,rTMS和tDCS辅助治疗可改善强迫症患者的强迫症状^[45]。既往研究表明,与未接

受 rTMS 的患者相比,接受 rTMS 后患者 Young 躁狂评定量表(Young Manic Rating Scale, YMRS)评分减分率更高^[46]。目前尚未检索到 rTMS 对双相障碍共病强迫症治疗效果评价的报道,但 rTMS 有望作为药物疗效不佳的双相障碍共病强迫症的辅助治疗。深部脑刺激治疗(Deep Brain Stimulation, DBS)主要用于治疗难治性强迫症,通常认为双相障碍是其禁忌症^[47]。应用 DBS 治疗强迫症共病双相障碍仍在探索中,近期一项研究对 5 例难治性强迫症共病双相障碍患者进行 DBS,刺激靶点为内囊前肢,随访 15~68 个月,患者强迫症状和抑郁症状改善,但仍有一定诱发临床相转为躁狂发作的风险^[48]。

4 小结与展望

双相障碍共病强迫症在临床较普遍。与单纯双相障碍或强迫症相比,双相障碍共病强迫症的发病年龄更早、程度更重、病情容易波动,患者社会功能及生活质量更差,因此,对这类人群的早期识别及干预尤为重要。双相障碍共病强迫症患者的强迫症状与情感症状类似,具有波动性,常随临床时相发生变化;强迫症状内容多与性、宗教、污染、对称及囤积有关。双相障碍与强迫症的治疗原则存在冲突为临床治疗带来新的挑战,目前的观点认为,对其共病的治疗应以稳定心境为主,建议使用心境稳定剂及第二代抗精神病药物。对于难治性强迫症共病双相障碍,可在稳定心境治疗的基础上谨慎给予 SSRIs。此外,心理治疗和物理治疗也有益于双相障碍共病强迫症临床症状的缓解。

参考文献

- [1] Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) [J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(12): 2222-2229.
- [2] Ferentinos P, Preti A, Veroniki AA, et al. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in bipolar spectrum disorders: systematic review and meta-analysis of its prevalence [J]. *J Affect Disord*, 2020, 263: 193-208.
- [3] Pavlova B, Perlis RH, Alda M, et al. Lifetime prevalence of anxiety disorders in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Psychiatry*, 2015, 2(8): 710-717.
- [4] Amerio A, Stubbs B, Odone A, et al. Bipolar I and II disorders; a systematic review and meta-analysis on differences in comorbid obsessive-compulsive disorder [J]. *Iran J Psychiatry Behav Sci*, 2016, 10(3): e3604.
- [5] Tonna M, Amerio A, Odone A, et al. Comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: which came first? [J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2016, 50(7): 695-698.
- [6] Yapici Eser H, Kacar AS, Kileksiz CM, et al. Prevalence and associated features of anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder: a meta-analysis and meta-regression study [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 229.
- [7] Ozdemiroglu F, Sevincok L, Sen G, et al. Comorbid obsessive-compulsive disorder with bipolar disorder: a distinct form? [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 230(3): 800-805.
- [8] Cederlöf M, Lichtenstein P, Larsson H, et al. Obsessive-compulsive disorder, psychosis, and bipolarity: a longitudinal cohort and multigenerational family study [J]. *Schizophr Bull*, 2015, 41(5): 1076-1083.
- [9] Mucci F, Toni C, Favaretto E, et al. Obsessive-compulsive disorder with comorbid bipolar disorders: clinical features and treatment implications [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(41): 5722-5730.
- [10] Perugi G, Akiskal HS, Gemignani A, et al. Episodic course in obsessive-compulsive disorder [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1998, 248(5): 240-244.
- [11] Angst J, Gamma A, Endrass J, et al. Obsessive-compulsive syndromes and disorders: significance of comorbidity with bipolar and anxiety syndromes [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2005, 255(1): 65-71.
- [12] Tonna M, Trinchieri M, Lucarini V, et al. Pattern of occurrence of obsessive-compulsive symptoms in bipolar disorder [J]. *Psychiatry Res*, 2021, 297: 113715.
- [13] Amerio A, Odone A, Liapis CC, et al. Diagnostic validity of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2014, 129(5): 343-358.
- [14] Domingues-Castro MS, Torresan RC, Shavitt RG, et al. Bipolar disorder comorbidity in patients with obsessive-compulsive disorder: prevalence and predictors [J]. *J Affect Disord*, 2019, 256: 324-330.
- [15] Dilsaver SC, Akiskal HS, Akiskal KK, et al. Dose-response relationship between number of comorbid anxiety disorders in adolescent bipolar/unipolar disorders, and psychosis, suicidality, substance abuse and familiarity [J]. *J Affect Disord*, 2006, 96(3): 249-258.
- [16] Amerio A. Suicide risk in comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review [J]. *Indian J Psychol Med*, 2019, 41(2): 133-137.
- [17] Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders [J]. *BMC Psychiatry*, 2014, 14(Suppl 1): S1.
- [18] Maina G, Albert U, Pessina E, et al. Bipolar obsessive-compulsive disorder and personality disorders [J]. *Bipolar Disord*, 2007, 9(7): 722-729.
- [19] 司天梅, 杨彦春. 中国强迫症防治指南 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2016: 35-37.

- [20] Marazziti D, Mucci F, Avella MT, et al. Treatment of the obsessive-compulsive and bipolar disorders comorbidity: pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15(8): 619-631.
- [21] Bisol LW, Lara DR. Improvement of obsessive-compulsive disorder with divalproex and lamotrigine in two patients with bipolar II disorder[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2009, 42(1): 37-39.
- [22] Zink M, Englisch S, Knopf U, et al. Augmentation of clozapine with valproic acid for clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2007, 40(5): 202-203.
- [23] Kazhungil F, Mohandas E. Management of obsessive-compulsive disorder comorbid with bipolar disorder[J]. *Indian J Psychiatry*, 2016, 58(3): 259-269.
- [24] Sharma V, Doobay M. Lamotrigine-induced obsessive-compulsive disorder in patients with bipolar disorder [J]. *CNS Spectr*, 2019, 24(4): 390-394.
- [25] Isomura K, Nordsletten AE, Rück C, et al. Pharmacoepidemiology of obsessive-compulsive disorder: a Swedish nationwide cohort study [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26(4): 693-704.
- [26] Bertolin S, Alonso P, Segalàs C, et al. First manic/hypomanic episode in obsessive-compulsive disorder patients treated with antidepressants: a systematic review [J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 137: 319-327.
- [27] Amerio A, Odone A, Marchesi C, et al. Treatment of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review [J]. *J Affect Disord*, 2014, 166: 258-263.
- [28] Albert U, Marazziti D, Di Salvo G, et al. A systematic review of evidence-based treatment strategies for obsessive-compulsive disorder resistant to first-line pharmacotherapy [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(41): 5647-5661.
- [29] Amerio A, Odone A, Ghaemi SN. Aripiprazole augmentation in treating comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review [J]. *J Affect Disord*, 2019, 249: 15-19.
- [30] Poyurovsky M, Braverman L, Weizman A. Beneficial effect of quetiapine monotherapy in patients with bipolar depression and comorbid obsessive-compulsive disorder [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2021, 36(1): 50-53.
- [31] Poyurovsky M, Weizman A. Quetiapine for bipolar depressive episode in obsessive-compulsive disorder patients maintained on selective serotonin reuptake inhibitor treatment [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2021, 44(4): 123-125.
- [32] Gan Z, Zhang M, Han H, et al. Ziprasidone in the treatment of bipolar disorder with comorbid obsessive-compulsive disorder and gambling disorder [J]. *Bipolar Disord*, 2020, 22(4): 425-428.
- [33] Netto VM, Flores CA, Pallanti S. Pharmacological treatment for comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder in adults [J]. *J Psychiatr Pract*, 2020, 26(5): 383-393.
- [34] Sahraian A, Bigdeli M, Ghanizadeh A, et al. Topiramate as an adjuvant treatment for obsessive compulsive symptoms in patients with bipolar disorder: a randomized double blind placebo controlled clinical trial [J]. *J Affect Disord*, 2014, 166: 201-205.
- [35] Sahraian A, Jahromi LR, Ghanizadeh A, et al. Memantine as an adjuvant treatment for obsessive compulsive symptoms in manic phase of bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2017, 37(2): 246-249.
- [36] Yazici KU, Percinel I. N-acetylcysteine augmentation in children and adolescents diagnosed with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: case series [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2015, 35(4): 486-489.
- [37] Deepmala, Slattery J, Kumar N, et al. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: a systematic review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 55: 294-321.
- [38] Uhre CF, Uhre VF, Lønfeldt NN, et al. Systematic review and meta-analysis: cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2020, 59(1): 64-77.
- [39] Eddy KT, Dutra L, Bradley R, et al. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder [J]. *Clin Psychol Rev*, 2004, 24(8): 1011-1030.
- [40] Koran LM, Simpson HB. Guideline Watch (March 2013): practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder [M]. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013: 6-8.
- [41] Baer L, Minichiello WE, Jenike MA. Behavioral treatment in two cases of obsessive-compulsive disorder with concomitant bipolar affective disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 1985, 142(3): 358-360.
- [42] Deckersbach T, Peters AT, Sylvia L, et al. Do comorbid anxiety disorders moderate the effects of psychotherapy for bipolar disorder? Results from STEP-BD [J]. *Am J Psychiatry*, 2014, 171(2): 178-186.
- [43] Popiolek K, Bejerot S, Brus O, et al. Electroconvulsive therapy in bipolar depression—effectiveness and prognostic factors [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2019, 140(3): 196-204.
- [44] Rask O, Suneson K, Holmström E, et al. Electroconvulsive therapy for manic state with mixed and psychotic features in a teenager with bipolar disorder and comorbid episodic obsessive-compulsive disorder: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2017, 11(1): 345.
- [45] Rapinesi C, Kotzalidis GD, Ferracuti S, et al. Brain stimulation in obsessive-compulsive disorder (OCD): a systematic review [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(8): 787-807.
- [46] Gold AK, Ornelas AC, Cirillo P, et al. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in bipolar disorder [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(10): e01419.
- [47] Beszlej JA, Wiczorek T, Kobyłko A, et al. Deep brain stimulation: new possibilities for the treatment of mental disorders [J]. *Psychiatr Pol*, 2019, 53(4): 789-806.
- [48] Graat I, van Rooijen G, Mocking R, et al. Is deep brain stimulation effective and safe for patients with obsessive compulsive disorder and comorbid bipolar disorder? [J]. *J Affect Disord*, 2020, 264: 69-75.

(收稿日期:2021-05-30)

(本文编辑:戴浩然)