

## 青少年双相障碍缓解相患者功能磁共振成像局域一致性研究

陈浩然<sup>1</sup>, 高维佳<sup>2</sup>, 焦青<sup>1</sup>, 崔栋<sup>1</sup>, 许强<sup>4</sup>, 曹卫芳<sup>1</sup>, 郭永新<sup>1</sup>, 卢大力<sup>3</sup>, 肖茜<sup>3</sup>, 苏林雁<sup>3</sup>, 卢光明<sup>4</sup>

1. 泰山医学院放射学院, 山东 泰安 271016; 2. 浙江大学医学院附属儿童医院儿童心理科, 浙江 杭州 310003; 3. 中南大学湘雅二医院精神科, 湖南 长沙 410011; 4. 中国人民解放军南京总医院, 江苏 南京 210002

**【摘要】目的:**通过进行功能磁共振成像信号的局域一致性(ReHo)分析及认知功能测试,研究儿童青少年双相障碍(Pediatric Bipolar Disorder, PBD)缓解相患者的静息态脑活动一致性情况,以及脑活动与认知功能变化的关系。**方法:**18例PBD缓解相患者和18例年龄、性别匹配的健康青少年参与功能磁共振数据采集,并对所有受试者进行临床检查和认知功能测试。计算磁共振成像信号的ReHo指标,分析ReHo结果与临床指标和认知测试的相关性。**结果:**与健康青少年相比,PBD缓解相患者的Stroop色词干扰测试评分显著降低,ReHo数值在右侧小脑、左侧额下回、右侧后扣带回显著增加,在左侧顶上回及左侧辅助运动区显著降低。左侧额下回的ReHo值与发病年龄及Stroop色词干扰测试评分显著负相关,与连线测试评分显著正相关,右侧后扣带回及左侧辅助运动区的ReHo值分别与发病年龄呈显著负相关与正相关。**结论:**PBD缓解相患者存在小脑、额下回、后扣带回、顶上回及辅助运动区的神经活动一致性异常改变,且额下回的神经活动异常与PBD缓解相患者的发病年龄及认知功能受损有关。

**【关键词】**功能磁共振成像;局域一致性;青少年双相障碍;认知功能

**【中图分类号】**R445.2

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2018)01-0047-07

## Regional homogeneity in euthymic patients with pediatric bipolar disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study

CHEN Haoran<sup>1</sup>, GAO Weijia<sup>2</sup>, JIAO Qing<sup>1</sup>, CUI Dong<sup>1</sup>, XU Qiang<sup>4</sup>, CAO Weifang<sup>1</sup>, GUO Yongxin<sup>1</sup>, LU Dali<sup>3</sup>, XIAO Qian<sup>3</sup>, SU Linyan<sup>3</sup>, LU Guangming<sup>4</sup>

1. School of Radiology, Taishan Medical University, Tai'an 271016, China; 2. Department of Child Psychology, Children's Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; 3. Mental Health Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China; 4. Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China

**Abstract: Objective** To investigate the homogeneity of resting-state neuronal activity in euthymic patients with pediatric bipolar disorder (PBD) and analyze the relationship between neuronal activity and cognitive function. **Methods** Eighteen euthymic patients with PBD and 18 age- and gender-matched healthy controls were enrolled in this study. All the participants underwent functional magnetic resonance imaging (fMRI) scanning, clinical examination and cognitive function tests. The fMRI data were collected to calculate regional homogeneity (ReHo) values, and the association of ReHo values with the results of cognitive function tests and clinical findings were analyzed. **Results** Compared with healthy control subjects, the patients with PBD showed significantly decreased Stroop color-word test scores and significantly increased ReHo values in the brain regions including the right cerebellum, left inferior frontal gyrus (IFG), and right posterior cingulate cortex (PCC) but decreased ReHo values in the left superior parietal gyrus (SPG) and left supplementary motor area (SMA). ReHo value in the left IFG was negatively correlated with the age of disease onset and Stroop color-word test scores, and positively with the results of trail making test. ReHo value in the right PCC was negatively correlated while the value in the left SMA was positively correlated with the age of PBD onset. **Conclusion** Euthymic patients with PBD present with altered ReHo of neuronal activity in the brain regions including the cerebellum, IFG, PCC, the SPG and SMA. The dysfunction of the left IFG is related with cognitive impairment and age of disease onset in patients with PBD.

**Keywords:** functional magnetic resonance imaging; regional homogeneity; pediatric bipolar disorder; cognitive function

**【收稿日期】**2017-08-18

**【基金项目】**国家自然科学基金(81371531);全军医学科技“十二五”科研重点基金(BWS11J063)

**【作者简介】**陈浩然,研究方向:医学影像技术,E-mail: 1071253121@qq.com;高维佳,E-mail: 421147453@qq.com

**【通信作者】**焦青,博士,教授,研究方向:磁共振成像技术、生物医学信号处理,E-mail: bingbao17@163.com;苏林雁,博士,主任医师,研究方向:精神病学,E-mail: xysulinyan@126.com

## 前言

儿童青少年双相障碍 (Pediatric Bipolar Disorder, PBD) 是儿童和青少年时期常见的精神障碍之一, 全世界范围内符合双相障碍诊断标准的青少年约占 1%<sup>[1]</sup>。与成人双相障碍相比, PBD 患者具有症状不典型、病程时间长、难以完全治愈、易复发等临床特征, 严重危害儿童青少年的成长<sup>[2]</sup>。研究表明, 与健康青少年相比, PBD 患者大脑结构与功能存在异常, 如大脑总体积<sup>[3]</sup>、杏仁核<sup>[4]</sup>及海马的体积<sup>[5]</sup>均减少。PBD 患者的视觉处理能力减弱<sup>[5]</sup>, 在面部表情加工任务中, 杏仁核与后扣带回的功能连接减弱<sup>[6]</sup>, 静息态下背外侧前额叶和颞上回之间的功能连接减弱, 提示 PBD 存在工作记忆和学习的前额-颞叶神经网络的功能连接性异常<sup>[7]</sup>。双相障碍患者左侧扣带回、左侧扣带后回的神经纤维各向异性分数值显著下降<sup>[8]</sup>, 双侧尾状核的血氧水平依赖 (Blood-Oxygen- Level Dependent, BOLD) 信号低频振幅 (Amplitude of Low Frequency Fluctuation, ALFF) 值增高, 而左侧顶上小叶和双侧枕下回的 ALFF 值降低<sup>[9]</sup>。另有研究显示, PBD 躁狂相患者与缓解相患者相比, 左侧楔前叶 ALFF 值减小, 双侧苍白球 ALFF 值增大<sup>[10]</sup>。缓解相患者只是没有临床心境障碍症状, 但是并未治愈。到目前为止, 对 PBD 缓解相的研究还较少, 我们的前期研究发现, 相比正常青少年, PBD 缓解相患者的 BOLD 信号 ALFF 数值在右侧小脑、右侧颞上回及左侧海马旁回显著增加, 在枕叶及楔叶显著降低, 显示出这些脑区神经活动的异常<sup>[9]</sup>。目前, 对于 PBD 缓解相患者脑区神经活动一致性状况还不清楚。

局域一致性 (Regional Homogeneity, ReHo) 方法是一种静息态磁共振数据分析方法, ReHo 值的异常可以反映该脑区神经元活动一致性的异常, ReHo 值升高与降低分别表示脑区局域神经元活动一致性增高与降低<sup>[11]</sup>。已在双相障碍研究有一些应用, 如成人双相障碍患者小脑的 ReHo 值比健康人显著降低<sup>[12]</sup>。PBD 躁狂相患者的 ReHo 值在双侧楔前叶、双侧中央前回和双侧额上回等显著减弱, 在双侧海马、左侧尾状核和右侧海马旁回显著增强<sup>[13]</sup>。与健康对照组相比, PBD 患者的 ReHo 值在额内侧回、双侧额中回和颞中回等脑区显著降低<sup>[11]</sup>。

本研究拟采用 ReHo 方法对 PBD 缓解相患者的静息态磁共振 BOLD 数据进行分析, 以了解 PBD 缓解相患者的脑神经活动一致性状况, 同时分析脑功能状况与认知行为受损之间的相关性。

## 1 临床资料与方法

### 1.1 临床资料

PBD 缓解相患者来自中南大学湘雅二医院儿童精神门诊收集的儿童青少年患者, 共 18 例, 平均年龄 ( $15.22 \pm 1.67$ ) 岁。入组标准为: (1) 年龄 8~17 岁; (2) 汉族; (3) 右利手; (4) Young 躁狂评定量表 (Young Mania Rating Scale, YMRS) 评分  $< 10$  分; (5) 儿童情绪与感受问卷 (Child Mood and Feelings Questionnaire, MFQ) 评分  $< 18$  分; (6) 能够在磁共振成像 (MRI) 扫描时听从指令并保持头部静止。排除标准为: (1) 综合智商 (Intelligence Quotient, IQ)  $< 85$ ; (2) 存在电休克治疗史; (3) 存在 MRI 检查的禁忌症, 如金属埋植物或者幽闭恐惧症; (4) 存在神经系统疾病; (5) 存在头颅创伤史; (6) 血液、尿液检查存在异常者。

健康对照组青少年来自于长沙市某中学的青少年志愿者, 共 18 例, 平均年龄 ( $14.22 \pm 1.52$ ) 岁。入组标准为: (1) 年龄 8~17 岁; (2) 汉族; (3) 右利手; (4) 能够在 MRI 扫描时听从指令并保持头部静止。排除标准与患者组相同。

本研究由中南大学湘雅二医院伦理委员会审批通过, 试验开始前充分尊重受试者对此次研究的知情权并得到了受试者的同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 入组诊断** 由至少两名具有执业医师资格的儿童青少年精神病医师结合学龄儿童情感性障碍和精神分裂症半定式访谈手册, 对所有研究对象进行诊断性访谈与评估。采用 YMRS 和 MFQ 来评价受试者的精神状况。

**1.2.2 认知功能评定** (1) 连线测验 (Trail Making Test, TMT): 由 A、B 两个分测验组成。A 测验 (TMT-A) 给受试者呈现的是由 1~25 的 25 个打乱顺序的圆圈, 要求受试者在短时间内按照从小到大的顺序将圆圈依次连接。B 测验 (TMT-B) 给受试者呈现的是由 1~13 的 13 个打乱顺序的圆圈和由大写英文字母 A~L 的 12 个打乱顺序的圆圈, 要求受试者在最短时间内按照“数字~字母~数字~字母...”的顺序从小到大依次连接。测试过程中连线可以交叉, 但整个过程中不能提笔, 分别记录完成测试所用的时间。评判标准为用时越短者, 注意力、信息加工速度以及手眼协调能力越强。

(2) 数字广度测试 (Digit Span Test, DST): 该测验要求受试者复述听到的一系列数字, 分为顺背和倒背两种, 顺背 (Forward Digit Span Test, DST-F) 要求受试者按照听到的数字的顺序复述, 倒背

(Backward Digit Span Test, DST-B)要求受试者按照听到的数字的逆序复述。测试时间规定为20 s,记录在规定时间内受试者正确背出数字的个数。

(3) Stroop 色词干扰测试 (Stroop Color- Word Test, SCWT):该测验包括3种类型的卡片,① SCWT-A:A卡为用黑色写的“红、绿、蓝、黄”等4种颜色的色名,要求受试者快而正确地读出色名。② SCWT-B:B卡为红、绿、蓝、黄4种颜色的圆形,要求受试者快而正确地说出圆形的颜色。③ SCWT-C:C卡为用红、绿、蓝、黄等4种颜色书写的红、绿、蓝、黄等4种字,字的颜色和色名不一致,要求受试者快而正确地说出字的颜色。记录受试者读对的个数。

**1.2.3 静息态功能磁共振成像(fMRI)数据采集** 在湖南省人民医院的西门子3.0 T MRI成像仪上完成数据采集。要求受试者仰卧于MRI扫描床上,保持头部静止不动,双耳佩戴耳塞以降低噪声影响。采用平面回波成像序列进行数据采集,每个研究对象共采集250个体的BOLD数据,扫描时间为500 s。扫描参数设置:重复时间(Repeat Time, TR)=2 000 ms,层厚4.0 mm,层间隔0.4 mm,回波时间(Echo Time, TE)=30 ms,视野(FOV)=240×240,翻转角90°,矩阵=64×64,共30层。

**1.2.4 fMRI数据处理及ReHo计算** 采用DPABI软件对所有原始数据进行处理,去除前10个时间点,进行时间校正,头动校正,去除头动大于2.0 mm的fMRI数据。ReHo是一种以计算肯德尔和谐系数(Kendall Coefficient of Concordance, KCC)为基础的数据分析方法,反映某部分脑区神经元活动的同步性。其理论基础是在特定条件下,某功能脑区给定体素的BOLD信号与其周围的体素存在较高的时间一致性。ReHo值的升高或者下降,都表示该脑区神经元活动的一致性存在异常<sup>[11]</sup>。采用RESTPLUS软件对脑内每一个指定体素与邻近体素(26个体素)在同一时间序列上的一致性进行计算,即获得了该体素的KCC值,从而获得每个受试者的KCC图,将每一个体素的KCC值除以全脑所有体素平均KCC值生成标准化的ReHo图,最后对标准化的ReHo图进行全宽半高(FWHM)为4 mm的高斯核平滑,平滑后的图像用来进行ReHo值的比较。

### 1.3 统计学方法

采用统计参数图软件(Statistical Parametric Mapping, SPM)对处理后的ReHo图像进行双样本 $t$ 检验,回归性别和年龄,取阈值 $P<0.001$ ,团簇 $>10$ 。采用SPSS 21.0软件对临床数据进行统计分析,两组间年龄、教育年限、IQ及SCWT等认知功能比较采用

独立样本 $t$ 检验,两组间性别采用卡方检验。采用Spearman秩相关对患者组ReHo结果与临床检查及认知功能测试结果进行相关性分析。

## 2 结果

### 2.1 临床资料及认知测试结果

PBD缓解相患者与健康对照组之间的YMRS评分存在统计学差异( $P<0.05$ )。两组间性别、年龄、受教育年限以及IQ等均无统计学差异( $P>0.05$ )。在认知测试结果中,两组的SCWT结果存在统计学差异( $P<0.05$ ),TMT和DST均无统计学差异( $P>0.05$ )。详细信息见表1。

### 2.2 PBD缓解相患者组与健康对照组ReHo结果比较

如图1所示,与健康对照组相比,PBD缓解相患者组的ReHo数值在右侧小脑( $t=4.26$ )、左侧额下回( $t=4.09$ )、右侧后扣带回后部( $t=4.46$ )显著增加,在左侧顶上回( $t=-4.88$ )、左侧辅助运动区( $t=-4.45$ )显著降低。脑区详细信息见表2。

### 2.3 PBD缓解相患者组ReHo数据与临床指标及认知功能测试的相关性分析

将患者组呈现ReHo显著变化脑区的ReHo数值与认知功能评定结果进行相关性分析,发现左侧额下回的ReHo值分别与发病年龄显著负相关( $P=0.014$ ,  $r=-0.566$ )(图2a);与SCWT-B评分显著负相关( $P=0.007$ ,  $r=-0.612$ )(图2b);与TMT-B评分显著正相关( $P=0.014$ ,  $r=0.569$ )(图2c)。发病年龄与右侧后扣带回的ReHo值显著负相关( $P=0.034$ ,  $r=-0.501$ )(图2d);与左侧辅助运动区的ReHo值呈显著正相关( $P=0.027$ ,  $r=0.519$ )(图2e),详细信息见图2。

## 3 讨论

本研究采用ReHo的分析方法,对PBD患者脑静息态磁共振成像的BOLD信号进行分析。研究发现,与健康青少年相比,BOLD信号的ReHo值在右侧小脑、左侧额下回及右侧后扣带回显著上升,在左侧顶上回和左侧辅助运动区显著降低。相比正常青少年,PBD缓解相患者SCWT的正确率显著降低,TMT所需的时间显著增加。其中左侧额下回的ReHo值与SCWT-B正确结果个数呈显著负相关(图2b),与TMT-B所需时间呈显著正相关(图2c)。

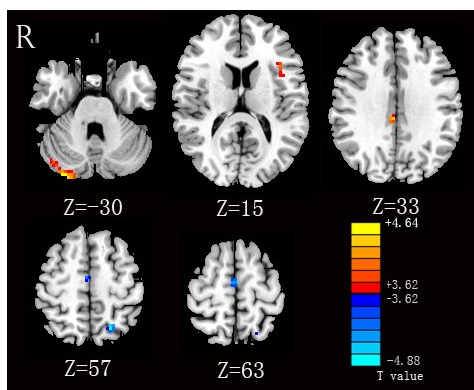
SCWT中,在规定时间内读出正确颜色个数的多少可反映受试者控制加工能力、注意力等认知功能状况。TMT的目的是检查受试者的注意力、信息加工速度以及手眼协调能力等。本研究发现相对于健康青少年,PBD缓解相患者组的SCWT正确个数明



表1 PBD缓解相组与对照组一般临床资料比较( $n=18$ )Tab.1 Comparison of demographic and clinical data between euthymic PBD patients and healthy controls ( $n=18$ )

Parameters	Euthymic PBD patients	Healthy controls	<i>P</i> value
Gender(male/female)	9/9	6/12	0.500
Age(years)	15.22±1.67	14.22±1.52	0.068
Education(years)	8.33±1.81	7.44±1.38	0.107
IQ	107.17±10.07	105.61±7.61	0.604
Age of onset(years)	13.44±2.18		
BD type(I/II)	10/8		
Familial history(yes/no)	6/12		
Mental symptom(yes/no)	11/7		
MFQ score	6.50±4.12	5.78±3.10	0.556
YMRS score	5.39±1.65	3.72±2.08	0.012
SCWT-A	53.89±14.20	65.44±12.36	0.014
SCWT-B	71.28±15.65	87.11±8.83	0.001
SCWT-C	31.89±9.56	40.22±9.42	0.013
TMT-A	37.83±13.48	30.50±9.29	0.066
TMT-B	98.44±49.70	82.17±29.51	0.240
DST-F	8.89±1.57	8.94±1.06	0.901
DST-B	4.83±1.65	5.78±1.56	0.087

PBD: Pediatric bipolar disorder; IQ: Intelligence quotient; BD: Bipolar disorder; MFQ: Child mood and feelings questionnaire; YMRS: Young manic rating scale; SCWT: Stroop color-word test; TMT: Trail making test; DST-F: Forward digit span test; DST-B: Backward digit span test



Color coded regions indicated increased ReHo (warm color) and decreased ReHo (cold color) in euthymic PBD patients as compared with healthy controls.

图1 PBD缓解相组与对照组的ReHo差异脑区  
Fig.1 Brain regions with different ReHo values  
between euthymic PBD patients and healthy controls

显减少,TMT时间明显增长,表明PBD缓解相患者控制能力、注意力及手眼协调能力下降。

小脑与许多高级认知功能密切相关,在处理有关注意力、记忆力等认知任务时,小脑会出现激活。有研究表明小脑与神经认知发育、语言功能、执行功能、工作记忆等功能相关<sup>[14]</sup>。双相障碍患者小脑出现萎缩<sup>[15]</sup>,小脑体积随时间的推移而增加<sup>[16]</sup>,脑网络白质发生改变<sup>[17]</sup>。存在双相障碍家族病史的健康成人小脑体积增大,提示在双相障碍高风险人群中小脑体积未减小可能是一种自我保护<sup>[18]</sup>。本研究发现PBD缓解相患者小脑的ReHo值较健康青少年明显升高,提示小脑的活动异常可能与PBD缓解相患者的注意力和记忆力下降有关。

额下回是运动性语言中枢的一部分,与语言的产生有关,额下回参与情绪表情认知任务,比如情感处理。有研究显示PBD患者在执行情绪表情认知任务时,额下回表现为正激活<sup>[19]</sup>,提示额下回的正激活在情绪失调中起重要作用。但也有分析显示,额下回激活发生于躁狂状态而未发生在缓解相与抑郁相<sup>[20]</sup>。本研究发现PBD缓解相患者额下回的ReHo

表 2 PBD 缓解相组与对照组脑区的 ReHo 差异

Tab.2 Brain regions with different ReHo values between euthymic PBD patients and healthy controls

Brain regions	Hemisphere	Brodmann area	Peak MNI coordinate			Peak <i>t</i> value	Cluster size
			x	y	z		
PBD patients>healthy controls							
Cerebellum_CrusI	Right		28	-89	-30	4.263 09	40
IFG	Left		-39	18	15	4.091 10	11
PCC	Right	23	3	-30	33	4.463 80	11
PBD patients<healthy controls							
SPG	Left	7	-21	-63	57	-4.879 80	17
SMA	Left		0	-12	63	-4.451 20	20

IFG: Inferior frontal gyrus; PCC: Posterior cingulate cortex; SPG: Superior parietal gyrus; SMA: Supplementary motor area;  
MNI: Montreal neurological institute

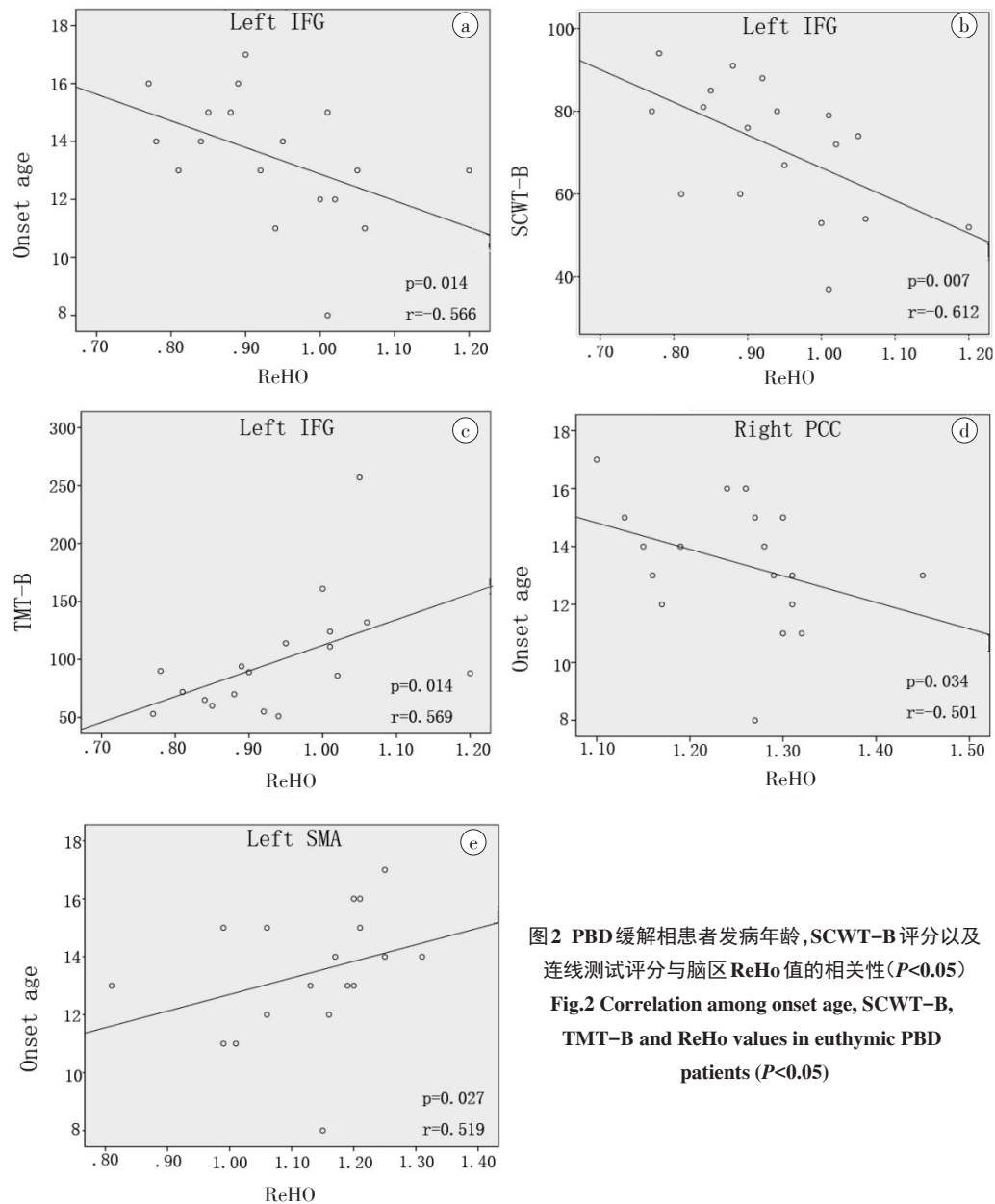


图 2 PBD 缓解相患者发病年龄, SCWT-B 评分以及连线测试评分与脑区 ReHo 值的相关性 ( $P<0.05$ )  
Fig.2 Correlation among onset age, SCWT-B, TMT-B and ReHo values in euthymic PBD patients ( $P<0.05$ )

值较健康对照组明显升高,说明额下回神经活动的一致性增加,反映出神经活性的增强。同时我们还发现额下回的 ReHo 值与 SCWT-B 实验结果呈显著负相关(图 2b),即 PBD 缓解相患者额下回神经活动一致性增强与 SCWT-B 的正确率降低有关,提示额下回神经活动的改变可能是 PBD 缓解相患者认知功能出现异常的原因之一。有研究显示 PBD 患者 TMT 所用的时间显著长于健康对照组<sup>[21]</sup>。本研究发现额下回的 ReHo 值与 TMT-B 所需的时间呈明显正相关(图 2c),因而提示额下回神经活动的改变可能影响到 PBD 缓解相患者的注意力、信息加工能力以及手眼的协调能力。

后扣带回与认知功能相关,参与情绪性任务的加工处理等。有研究发现在参与面部表情加工任务时,PBD 患者相比健康对照组,杏仁核与后扣带回功能连接性减弱<sup>[6]</sup>。成人双相障碍缓解相的研究发现在执行抑制情绪性任务时,后扣带回的活性增加<sup>[22]</sup>。本研究发现 PBD 缓解相患者后扣带回的 ReHo 值较健康对照组有明显升高,表明 PBD 缓解相患者后扣带回的活动异常可能会影响到患者的情绪,提示静息状态下后扣带回的活动异常是 PBD 患者普遍存在的脑功能异常现象。在本次研究中还发现后扣带回的 ReHo 值与发病年龄呈明显负相关(图 2d),说明 PBD 缓解相患者的后扣带回在发病早期就已经存在了活动异常现象。

顶上回为分辨性触觉和实体感觉皮质中枢,上下顶叶与工作记忆存储和注意力分配等功能相关<sup>[23-24]</sup>。双相障碍患者在执行工作记忆任务时,顶叶的神经活性增强。在静息态 fMRI 研究中,基于 ReHo 的研究表明,PBD 躁狂相患者会出现顶上回活动一致性减弱<sup>[13]</sup>。本研究发现 PBD 缓解相患者顶上回的 ReHo 值较健康对照组有明显降低,与上述 PBD 躁狂相患者表现一致,表明顶上回的活动异常并没有因为临床症状的缓解而消失,可能会影响到患者注意力和工作记忆功能。

辅助运动区参与控制身体的近端和躯干肌肉。有研究显示在运动想象任务下,辅助运动区与背侧运动前区,对侧躯体感觉皮层以及初级运动皮层这 3 个脑区之间存在双向有效连接<sup>[25]</sup>。有研究发现双相障碍患者与健康志愿者相比,前辅助运动区灰质的体积增大<sup>[26]</sup>,与双相障碍低风险组相比,双相障碍高危人群扣带回与辅助运动区的功能连接降低<sup>[27]</sup>。一项独立成分分析的研究发现辅助运动区是区分精神分裂症患者、双相障碍患者、精神情感障碍患者与健康人的脑区之一<sup>[28]</sup>。本研究发现 PBD 患者辅助运动

区的 ReHo 值较健康青少年显著降低,且与发病年龄呈显著正相关(图 2e),说明辅助运动区在双相障碍早期就出现了功能异常,且该异常与患者年龄相关。

## 4 总结

本研究通过分析静息态磁共振 BOLD 信号的 ReHo,发现右侧小脑、左侧额下回、右侧后扣带回 ReHo 值升高,左侧顶上回和左侧辅助运动区 ReHo 值降低。其中左侧额下回的脑区神经活动一致性与 PBD 缓解相患者认知功能受损有关,左侧额下回、右侧后扣带回以及左侧辅助运动区的神经活动异常与发病年龄相关。本研究结果将有助于 PBD 缓解相病理生理机制的理解。

## 【参考文献】

- [1] GOLDSTEIN B I, BIRMAHER B. Prevalence, clinical presentation and differential diagnosis of pediatric bipolar disorder [J]. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 2012, 49(1): 3-14.
- [2] PERLIS R H, DENNEHY E B, MIKLOWITZ D J, et al. Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study [J]. *Bipolar Disord*, 2009, 11(4): 391-400.
- [3] DELBELLO M P, ZIMMERMAN M E, MILLS N P, et al. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder [J]. *Bipolar Disord*, 2004, 6(1): 43-52.
- [4] PFEIFER J C, WELGE J, STRAKOWSKI S M, et al. Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder [J]. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2008, 47(11): 1289-1298.
- [5] PAVULURI M N, O'CONNOR M M, HARRAL E M. An fMRI study of the interface between affective and cognitive neural circuitry in pediatric bipolar disorder [J]. *Psychiatry Res*, 2008, 162(3): 244-255.
- [6] RICH B A, FROMM S J, BERGHORST L H, et al. Neural connectivity in children with bipolar disorder: impairment in the face emotion processing circuit [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2008, 49(1): 88-96.
- [7] DICKSTEIN D P, GORROSTIETA C, OMBAO H, et al. Fronto-temporal spontaneous resting state functional connectivity in pediatric bipolar disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(9): 839-846.
- [8] HA T H, HER J Y, KIM J H, et al. Similarities and differences of white matter connectivity and water diffusivity in bipolar I and II disorder [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 505(2): 150-154.
- [9] WEI M, GAO W, JIAO Q, et al. Altered amplitude of low-frequency fluctuation in remitted patients with pediatric bipolar disorder: a resting-state fMRI study [J]. *American Scientific Publishers*, 2017, 7(1): 1-5.
- [10] LU D, JIAO Q, ZHONG Y, et al. Altered baseline brain activity in children with bipolar disorder during mania state: a resting-state study [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10: 317-323.
- [11] GAO W, JIAO Q, LU S, et al. Alterations of regional homogeneity in pediatric bipolar depression: a resting-state fMRI study [J]. *BMC Psychiatry*, 2014, 14(1): 222.
- [12] YANG H, LI L, PENG H, et al. Alterations in regional homogeneity of resting-state brain activity in patients with major depressive disorder screening positive on the 32-item hypomania checklist (HCL-32) [J]. *J Affect Disord*, 2016, 203: 69-76.

- [13] XIAO Q, ZHONG Y, LU D, et al. Altered regional homogeneity in pediatric bipolar disorder during manic state: a resting-state fMRI study[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e57978.
- [14] KOZIOL L F, BUDDING D, ANDREASEN N, et al. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition[J]. Cerebellum, 2014, 13(1): 151-177.
- [15] WATSON D R, ANDERSON J M, BAI F, et al. A voxel based morphometry study investigating brain structural changes in first episode psychosis[J]. Behav Brain Res, 2012, 227(1): 91-99.
- [16] FARROW T F, WHITFORD T J, WILLIAMS L M, et al. Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder[J]. Biol Psychiatry, 2005, 58(9): 713-723.
- [17] ADLER C M, HOLLAND S K, SCHMITHORST V, et al. Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study[J]. Bipolar Disord, 2004, 6(3): 197-203.
- [18] KEMPTON M J, HALDANE M, JOGIA J, et al. Dissociable brain structural changes associated with predisposition, resilience, and disease expression in bipolar disorder[J]. J Neurosci, 2009, 29(35): 10863-10868.
- [19] WEGBREIT E, CUSHMAN G K, PUZIA M E, et al. Developmental meta-analyses of the functional neural correlates of bipolar disorder[J]. JAMA Psychiatry, 2014, 71(8): 926-935.
- [20] 王童, 刘阳. 功能磁共振成像在精神疾病中的应用[J]. 四川精神卫生, 2017, 30(1): 45-47.  
WANG T, LIU Y. Application of functional magnetic resonance imaging in mental illness[J]. Sichuan Mental Health, 2017, 30(1): 45-47.
- [21] 张海燕, 温盛霖, 康庄, 等. 双相障碍Ⅱ型患者的认知功能及其影响因素[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(15): 6918-6921.
- ZHANG H Y, WEN S L, KANG Z, et al. Cognitive function and related factors in bipolar II disorder [J]. Chinese Journal of Clinicians, 2013, 7(15): 6918-6921.
- [22] WESSA M, HOUENOU J, PAILLÈRE-MARTINOT M L, et al. Frontostriatal overactivation in euthymic bipolar patients during an emotional go/nogo task[J]. Am J Psychiatry, 2007, 164(4): 638-646.
- [23] COMPTON R J, BANICH M T, MOHANTY A, et al. Paying attention to emotion: an fMRI investigation of cognitive and emotional stroop tasks[J]. Cogn Affect Behav Neurosci, 2003, 3(2): 81-96.
- [24] POSNER J, RUSSELL J A, GERBER A, et al. The neurophysiological bases of emotion: an fMRI study of the affective circumplex using emotion-denoting words[J]. Hum Brain Mapp, 2009, 30(3): 883-895.
- [25] CHEN H, YANG Q, LIAO W, et al. Evaluation of the effective connectivity of supplementary motor areas during motor imagery using Granger causality mapping[J]. Neuroimage, 2009, 47(4): 1844-1853.
- [26] ADLEMAN N E, FROMM S J, RAZDAN V, et al. Cross-sectional and longitudinal abnormalities in brain structure in children with severe mood dysregulation or bipolar disorder[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2012, 53(11): 1149-1156.
- [27] SINGH M K, CHANG K D, KELLEY R G, et al. Early signs of anomalous neural functional connectivity in healthy offspring of parents with bipolar disorder[J]. Bipolar Disord, 2014, 16(7): 678-689.
- [28] DU Y, LIU J, SUI J, et al. Exploring difference and overlap between schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorders using resting-state brain functional networks[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2014: 1517-1520.

(编辑:陈丽霞)