

双相情感障碍患者静息态脑功能局部一致性的研究进展

孙利婷^{1*}, 孙洪军^{2#}, 张引¹

¹内蒙古医科大学精神卫生学院, 内蒙古 呼和浩特

²通辽市第三人民医院办公室, 内蒙古 通辽

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

双相情感障碍是一类临床常见的精神疾病, 发病机制尚不明确, 目前诊断主要依靠患者临床症状。前期无躁狂表现时易误诊为抑郁障碍。静息态功能磁共振成像是一种基于血氧水平依赖神经成像技术的非侵入性检查手段。局部一致性是一种常用的rs-fMRI数据分析方法, 可有效反映局部大脑功能活动, 也反映了患者情感症状的严重程度。目前已经广泛应用于精神障碍相关的研究中。故本文就双相障碍患者静息态脑功能局部一致性的研究进展做一系统综述。

关键词

双相情感障碍, 静息态功能磁共振, 局部一致性

Research Progress on Local Consistency of Resting State Brain Function in Patients with Bipolar Disorder

Liting Sun^{1*}, Hongjun Sun^{2#}, Yin Zhang¹

¹School of Mental Health, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Office of The Third People's Hospital of Tongliao City, Tongliao Inner Mongolia

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 24th, 2024; published: May 31st, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 孙利婷, 孙洪军, 张引. 双相情感障碍患者静息态脑功能局部一致性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2242-2247. DOI: 10.12677/acm.2024.1451676

Abstract

Bipolar disorder is a common clinical mental illness, and its pathogenesis is not yet clear. Currently, diagnosis mainly relies on the patient's clinical symptoms. When there are no signs of mania in the early stage, it is easy to be misdiagnosed as depressive disorder. Resting state functional magnetic resonance imaging is a non-invasive examination method based on blood oxygen level dependent neuroimaging technology. Local consistency is a commonly used rsfMRI data analysis method, which can effectively reflect local brain functional activity and also reflect the severity of emotional symptoms in patients. It has been widely applied in research related to mental disorders. Therefore, this article provides a systematic review of the research progress on the local consistency of resting state brain function in patients with bipolar disorder.

Keywords

Bipolar Disorder, rs-fMRI, Regional Homogeneity

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

双相情感障碍(Bipolar disorder, BD)是一类临床常见精神疾病,具体表现为抑郁与躁狂、轻躁狂反复交替发作。该疾病具有病程长、易复发、共病率高、自杀率高、致残率高等特点[1]。双相情感障碍由于在前期缺乏躁狂或轻躁狂的表现,易误诊为抑郁障碍。此前已有调查显示,近60%的双相障碍患者曾被误诊为复发性抑郁障碍[2]。目前针对双相情感障碍的病因学、神经生物学和发病机制仍不清楚,诊断主要依靠临床表现,缺乏有效的客观指标与生物学界限[3],而常用的量表工具具有较高的假阳性率[4]。在过去,针对双相障碍的功能磁共振成像研究表明,脑功能异常可能与该疾病的病理生理机制有关[5]。因此通过影像学手段探索其发病机制与寻找客观和可靠的生物影像学证据以早期诊断、治疗双向情感障碍,以避免误诊与中途换药所带来的经济负担便显得极为重要。双相情感障碍的神经影像学检查技术包括结构影像学与功能影像学。静息态功能磁共振成像(Resting-state functional MRI, rs-fMRI)是一种基于血氧水平依赖(based on blood oxygen level dependency, BOLD)神经成像技术的非侵入性检查手段。局部一致性(Regional homogeneity, ReHo)是一种常用的rs-fMRI数据分析方法。其原理是用肯德尔系数的一致性(Kendall's coefficient concordance, KCC)测量给定体素与临近区域体素时间序列的一致性[6],可有效反映局部大脑功能活动[7]。同时,它也可以反映患者情感症状的严重程度[8]。ReHo值的增高或降低提示局部脑区神经元活动的异常、局部功能不平衡或全脑网络的非补偿性反应[9]。有研究显示ReHo较低振幅在捕捉影像特征差异性方面具有更高的敏感性[10],且ReHo具有较高的重测信度[11],故广泛应用于精神障碍相关的研究中。故本文就双相情感障碍患者静息态脑功能局部一致性的研究进展做一系统综述。

2. 双相情感障碍抑郁发作患者 ReHo 值的改变

Chun-Hong L等[12]人研究证实双相情感障碍抑郁发作患者与健康对照组比较,左内侧额回和左顶叶下叶的ReHo增加。随后研究中涉及ReHo值增加的脑区还包括左额中回、左额上回、左楔前叶、左枕叶、

左顶叶、右颞上回、右岛叶皮质, 左小脑蚓部 I/II、海马旁回、左丘脑、脑干、右海马体[8] [13] [14] [15] [16]。涉及 ReHo 减少的脑区包括左眶额皮质、左枕上回、双侧楔叶、右中央前回、左中央后回和右扣带回、小脑右前叶、脑桥[8] [16] [17] [18] [19]额叶皮质在情绪调节过程中起重要作用, 对认知功能也有影响。内侧额回参与了双相情感障碍抑郁发作的过程, 内侧前额回与皮下区域连接, 在情绪调节中有重要作用, 其功能异常是导致双相情感障碍病理生理机制之一。以上研究均显示额中回、额上回与内侧额回 ReHo 增加, 提示该脑区局部脑区活动的一致性增高可能是引起抑郁症状的影像学机制之一, 且 ReHo 的高低与抑郁症状严重程度有相关性。额下回是情绪强度调节和情绪信息整合的关键脑区[17], 既往研究显示, 双相障碍患者的额下回与多个脑区的功能连接存在异常, 额下回默认脑网络节点之间的功能连接异常可能与双相障碍患者的认知症状有关[18]。目前关于额下回 ReHo 值的结论尚不统一[8] [16] [17] [18] [19], 但均显示该脑区功能活动异常, 以上研究为额叶参与双相情感障碍抑郁发作的病机制提供了更多的影像学证据。

有研究显示双相抑郁患者枕叶 θ 波活动增加, 而异常增加的 θ 波活动与注意功能缺陷密切相关[19]。结合以上研究, 均提示双相情感障碍患者枕叶脑功能活动异常。Xiao Q 等[20]以 12~17 岁儿童为研究对象, 发现躁狂发作儿童左侧顶叶上小叶 ReHo 值升高。但柴学[21]等人研究发现与对照组相比, 单相抑郁组在左侧顶上小叶及顶下小叶 ReHo 值增加, 而双相抑郁组保持相对稳定。基于上述研究结论, 该脑区功能的改变可能引起双相情感障碍患者认知行为的异常原因之一。

海马体为边缘系统的一部分, 是默认脑网络的重要组成部分, 与情绪障碍的病理生理学机制相关。研究显示双相抑郁与单相抑郁患者在右侧海马旁回和右侧海马体的 ReHo 值均增加[20]。且有相关研究显示双相抑郁与单相抑郁患者海马和海马旁回的灰质体积减少[22]。也研究显示海马和海马旁回功能与结构异常引起患者的抑郁症状[23]。因此, 海马的功能结构紊乱可能同时参与了双相情感障碍抑郁发作与单相抑郁的病理过程。

Jiang X 等[24]人发现首发双相抑郁患者与首发重型抑郁患者在双侧楔前叶、双侧扣带回和副扣带回, 右中央后回, 右中央前回 ReHo 值均降低。中央前回是躯体运动中枢, 与执行功能密切相关, 其活动异常可见于双相抑郁与单相抑郁[25]。也有研究表明, 双相抑郁组左中央前回脑区 ReHo 值明显增高, 中央前回与扣带回与情绪调节相关, 其功能连通性改变可能与患者的情绪敏感性有关[26]。有研究显示中央前回与多个脑区, 例如楔前叶和左侧岛叶, 左侧背外侧额上回等功能连接增强[18]。脑区间功能连接的改变通常与认知功能异常有关, 以上研究为中央前回参与处于抑郁状态患者认知与情绪异常的病理生理学机制提供了更多的影像学证据。扣带回是边缘系统的重要组成部分, 对情绪的产生与调节起重要作用。关力杰等[27]人研究发现双相抑郁患者前扣带回功能连接减弱, 但在单向抑郁患者中功能连接增强。单向抑郁与双相抑郁患者均可见扣带回 ReHo 值异常, 因此, 扣带回功能连接与其神经元活动的异常可能与抑郁症状相关。

Yao 等[28]发现双相抑郁与单相抑郁在左眶额下回、额中回和额下回表现为 ReHo 值升高。眶额皮质与前额叶内侧共同构成边缘系统的额叶腹内侧部分, 与情绪处理密切相关。先前的一项结构性 MRI 研究发现, 抑郁症合并双相障碍患者的眶额皮质体积减少, 与抑郁症状强度相关[29]。因此眶额下回的异常与单向抑郁与双相抑郁的情绪低落相关, 可能是两种疾病的共同致病机制。

3. 双相抑郁与单相抑郁患者脑区 ReHo 值差异

双相障碍患者在抑郁状态时与单向抑郁患者有着相似情绪表现, 且常以抑郁为首发症状, 处于抑郁状态时间长于躁狂状态[30]。因此如何在早期区分双相障碍与抑郁障碍, 成为研究重点与热点。已有研究发现左侧皮质 - 边缘 - 纹状体神经系统共同参与了单向抑郁和双相抑郁的病理生理机制, 而右侧皮质 -

边缘神经系统的病理改变为双相抑郁有独特表现[1]。邹文锦等[31]人研究显示 BD 组右侧小脑前叶 ReHo 值降低,左侧顶上小叶及右侧顶上、顶下小叶、角回 ReHo 值增;UD 组双侧楔前叶及右侧小脑前叶 ReHo 值降低。相比 BD 组,UD 组右侧顶上、顶下小叶 ReHo 值降低,左侧前扣带回 ReHo 值增高。

目前研究结论,仅见于双相抑郁患者的 ReHo 改变为右额上回,右内侧额上回、右侧颞下回、丘脑中的 ReHo 值升高[16] [29],这些发现提示,以上脑区局部功能活动的差异可能与疾病本身有关,而与抑郁症状无关。有研究显示大脑右侧半球与躁狂症状相关,轻度躁狂与由额叶活动介导的右半球的强烈不对称大脑活动有关[32],而由抑郁相转变为躁狂相是双相患者的特征性改变。因此右侧额上回可能是区分双相与单向抑郁的潜在生物学标记物。颞回参与了情绪、记忆、心理活动的调节[33]。有研究表明,颞回功能结构异常与双相障碍相关[34]。结合之前相关研究,我们没有发现单相抑郁患者右侧颞叶 ReHo 异常。关于儿童双相患者,研究显示无论处于躁狂期还是缓解期,右侧颞上回 ReHo 值均降低,且与缓解期相比,躁狂期右侧颞上回 ReHo 值更低[23]。因此右侧颞叶可能是区分单相抑郁与双相抑郁的特征性脑区。吴艳坤等[35]进行的横断面研究,通过对双相障碍(轻)躁狂发作期患者、抑郁发作期患者、双相缓解期患者静息态脑功能局部一致性的观察,发现处于以上三种状态的患者左侧小脑后部的 ReHo 值均降低;处于(轻)躁狂发作期、抑郁发作期患者在右侧小脑后部、双侧距状皮质和右侧颞上回的 ReHo 值升高。精神疾病可以基于神经解剖学标志物,通过应用多元模式识别技术,如支持向量机(SVM)进行预测。研究表明特异性或敏感性大于 0.7 有利于诊断指标的建立[36]。左侧小脑蚓部 I/II、海马旁回、脑干 ReHo 值精确度 78.38%,敏感性 75.68%,SVM 的特异性为 81.08%,右颞上回 ReHo 精确度 91.89%,敏感性 75.68%,SVM 的特异性为 83.78% [8]。故右颞上回可能是诊断双相情感障碍的潜在生物学标记物,与单向抑郁相比,双相抑郁患者显示右侧颞下回的 ReHo 明显升高,提示右颞下回可能是区分单向抑郁的潜在生物学标记物。

4. 结论

尽管各个研究设计之间存在差异,但以上结果均表明在双相情感障碍患者大脑区域中存在自发性神经元活动的局部同步性改变。基本认为左侧大脑半球更多地与患者的抑郁症状相关,参与单向抑郁与双相抑郁的发病机制,右侧半球与躁狂症状相关,其中一部分脑区,如右侧额上回、右侧颞下回与颞上回,是区分单向抑郁与双相抑郁的潜在生物学标记物。利用功能磁共振成像探索双相情感障碍的发病机制,寻找有效生物学标记物,已成既定趋势,它既可提高疾病的诊断率,也可对疾病的治疗提供准确靶点,实现精准医疗,减轻药物副作用,以改善预后,延缓疾病发展,提升患者生活质量与社会功能。综上所述,目前研究大多数是对比双相障碍患者与健康人群及单向抑郁人群的研究,而针对双相障碍自身的研究较少,因此,我们可以着重于双相障碍本身的分类及分期进行相关研究,以深入了解其发病机制。此外,对一部分脑区的结论并不一致,这可能是由于样本量较少,混杂因素过多导致,因此,以后的相关研究可以扩大样本量,控制混杂因素,以得出相对准确的结论。

参考文献

- [1] Jiang, X., Edmiston, E.K., Zhou, Q., et al. (2017) Alteration of Cortico-Limbic-Striatal Neural System in Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder. *Journal of Affective Disorders*, **221**, 297-303. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.025>
- [2] Hirschfeld, R.M.A., Lewis, L. and Vornik, L.A. (2003) Perceptions and Impact of Bipolar Disorder: How Far Have We Really Come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 Survey of Individuals with Bipolar Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, **64**, 161-174. <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0209>
- [3] 胡爱民, 薛志敏, 刘哲宁, 等. 基于功能磁共振的单相与双相抑郁障碍神经生物学机制研究进展[J]. 中国临床心理学杂志, 2015, 23(5): 878-880, 914.

- [4] Zimmerman, M. (2017) Screening for Bipolar Disorder with Self-Administered Questionnaires: A Critique of the Concept and a Call to Stop Publishing Studies of Their Performance in Psychiatric Samples. *Depression and Anxiety*, **34**, 779-785. <https://doi.org/10.1002/da.22644>
- [5] 姜晓薇, 周千, 汤艳清, 等. 双相障碍抑郁相患者静息态脑功能磁共振局部一致性的研究[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(4): 305-308.
- [6] Zang, Y., Jiang, T., Lu, Y., et al. (2004) Regional Homogeneity Approach to fMRI Data Analysis. *NeuroImage*, **22**, 394-400. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.030>
- [7] Shan, X., Qiu, Y., Pan, P., et al. (2020) Disrupted Regional Homogeneity in Drug-Naive Patients with Bipolar Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, **11**, Article 825. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00825>
- [8] Lai, C.-H. and Wu, Y.-T. (2016) The Alterations in Regional Homogeneity of Parieto-Cingulate and Temporo-Cerebellum Regions of First-Episode Medication-Naive Depression Patients. *Brain Imaging & Behavior*, **10**, 187-194. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9381-9>
- [9] Dai, X.-J., Gong, H.-H., Wang, Y.-X., et al. (2012) Gender Differences in Brain Regional Homogeneity of Healthy Subjects after Normal Sleep and after Sleep Deprivation: A Resting-State fMRI Study. *Sleep Medicine*, **13**, 720-727. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.09.019>
- [10] 魏鑫茹, 段佳, 张然, 等. 基于功能磁共振成像与深度学习的双相障碍辅助诊断模型[J]. 中华精神科杂志, 2022, 55(1): 30-37.
- [11] Zuo, X.-N., Xu, T., Jiang, L., et al. (2013) Toward Reliable Characterization of Functional Homogeneity in the Human Brain: Preprocessing, Scan Duration, Imaging Resolution and Computational Space. *NeuroImage*, **65**, 374-386. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.017>
- [12] Liu, C.-H., Ma, X., Li, F., Wang, Y.-J., et al. (2012) Regional Homogeneity within the Default Mode Network in Bipolar Depression: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *PLOS ONE*, **7**, e48181. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048181>
- [13] Liang, M.-J., Zhou, Q., Yang, K.-R., et al. (2013) Identify Changes of Brain Regional Homogeneity in Bipolar Disorder and Unipolar Depression Using Resting-State fMRI. *PLOS ONE*, **8**, e79999. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079999>
- [14] Qiu, S.A., Chen, F.A., Chen, G.A., et al. (2019) Abnormal Resting-State Regional Homogeneity in Unmedicated Bipolar II Disorder. *Journal of Affective Disorders*, **256**, 604-610. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.037>
- [15] Xu, Z., Lai, J., Zhang, H., et al. (2019) Regional Homogeneity and Functional Connectivity Analysis of Resting-State Magnetic Resonance in Patients with Bipolar II Disorder. *Medicine*, **98**, e17962. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017962>
- [16] Liu, P., Li, Q., Zhang, A., et al. (2020) Similar and Different Regional Homogeneity Changes between Bipolar Disorder and Unipolar Depression: A Resting-State fMRI Study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **16**, 1087-1093. <https://doi.org/10.2147/NDT.S249489>
- [17] Foland-Ross, L.C., Bookheimer, S.Y., Lieberman, M.D., et al. (2012) Normal Amygdala Activation but Deficient Ventrolateral Prefrontal Activation in Adults with Bipolar Disorder during Euthymia. *NeuroImage*, **59**, 738-744. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.054>
- [18] Ricciardiello, L. and Fornaro, P. (2013) Beyond the Cliff of Creativity: A Novel Key to Bipolar Disorder and Creativity. *Medical Hypotheses*, **80**, 534-543. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.12.018>
- [19] 贾凤南, 汤浩, 史家波, 等. 双相抑郁患者特定临床症状与脑磁图特征[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015(8): 477-481.
- [20] Xiao, Q., Cui, D., Jiao, Q., et al. (2019) Altered Regional Homogeneity in Pediatric Bipolar Disorder during Manic and Euthymic State: A Resting-State fMRI Study. *Brain Imaging and Behavior*, **13**, 1789-1798. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00117-4>
- [21] 柴学, 薛晨, 张荣荣, 等. 首发单、双相抑郁症患者脑局部一致性分析[J]. 临床精神医学杂志, 2021, 31(2): 115-119.
- [22] Tannous, J., Amaral-Silva, H., Cao, B., et al. (2018) Hippocampal Subfield Volumes in Children and Adolescents with Mood Disorders. *Journal of Psychiatric Research*, **101**, 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.03.003>
- [23] Wise, T., Radua, J., Nortje, G., et al. (2016) Voxel-Based Meta-Analytical Evidence of Structural Disconnectivity in Major Depression and Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, **79**, 293-302. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.004>
- [24] Jiang, X., Fu, S.C., Yin, Z.C., et al. (2020) Common and Distinct Neural Activities in Frontoparietal Network in First-Episode Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: Preliminary Findings from a Follow-Up Resting State fMRI Study. *Journal of Affective Disorders*, **260**, 653-659. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.09.063>

-
- [25] 禹华良. 双相抑郁与单相抑郁脑结构和功能特征及其临床相关性研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2021.
- [26] Torrisi, S., Moody, T.D., Vizueta, N., *et al.* (2013) Differences in Resting Corticolimbic Functional Connectivity in Bipolar I Euthymia. *Bipolar Disorders*, **15**, 156-166. <https://doi.org/10.1111/bdi.12047>
- [27] 关力杰, 邹文锦, 张若曦, 等. 不同类型抑郁障碍患者静息态功能磁共振成像下前扣带回功能变化及鉴别诊断价值[J]. 中国当代医药, 2021, 28(28): 92-95.
- [28] Yao, X., Yin, Z., Liu, F., *et al.* (2018) Shared and Distinct Regional Homogeneity Changes in Bipolar and Unipolar Depression. *Neuroscience Letters*, **673**, 28-32. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.02.033>
- [29] Nery, F.G., Chen, H.-H., Hatch, J.P., *et al.* (2010) Orbitofrontal Cortex Gray Matter Volumes in Bipolar Disorder Patients: A Region-of-Interest MRI Study. *Bipolar Disorders*, **11**, 145-153. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00662.x>
- [30] Judd, L.L. and Akiskal, H.S. (2003) Depressive Episodes and Symptoms Dominate the Longitudinal Course of Bipolar Disorder. *Current Psychiatry Reports*, **5**, 417-418. <https://doi.org/10.1007/s11920-003-0077-2>
- [31] 邹文锦, 陈宁宁, 李小岳, 等. 对比单相抑郁与双相障碍抑郁期患者脑自发性神经元活动[J]. 中国医学影像技术, 2022, 38(10): 1458-1463. <https://doi.org/10.13929/j.issn.1003-3289.2022.10.004>
- [32] Ulla, M., Thobois, S., Llorca, P.-M., *et al.* (2011) Contact Dependent Reproducible Hypomania Induced by Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Clinical, Anatomical and Functional Imaging Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **82**, 607-614. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.199323>
- [33] Young, K.D., Bodurka, J. and Drevets, W.C. (2016) Differential Neural Correlates of Autobiographical Memory Recall in Bipolar and Unipolar Depression. *Bipolar Disorders*, **18**, 571-582. <https://doi.org/10.1111/bdi.12441>
- [34] Moorhead, T.W., McKirdy, J., Sussmann, J.E., *et al.* (2007) Progressive Gray Matter Loss in Patients with Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, **62**, 894-900. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.03.005>
- [35] 吴艳坤, 陈超, 李茜, 等. 双相障碍患者 3 种临床相静息态脑功能局部一致性研究[J]. 中华精神科杂志, 2022, 55(1): 38-46.
- [36] Swets, J.A. (1988) Measuring the Accuracy of Diagnostic Systems. *Science*, **240**, 1285-1293. <https://doi.org/10.1126/science.3287615>