

双相障碍“神经发育异常”假说的研究进展

孙志刚 薛曼 谷剑锋 李素水

050000 石家庄市第八医院精神五科

通信作者: 李素水, Email: sbylss@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.12.011

【摘要】 双相障碍(BD)是一组高异质性疾病,多成年早期发病,但病理学机制还不十分清楚。近年来,有证据支持“神经发育异常”假说可能参与了部分BD尤其是早发伴有精神病性症状患者的发病,为其病理学机制研究提供了新方向。现从围生期危险因素、早期临床特征、神经心理学、脑影像学 and 基因组等方面对相关证据进行综述。

【关键词】 双相障碍; 神经发育假说; 病理学机制; 综述

基金项目: 河北省高层次人才资助项目(A2016002087); 河北省科学技术研究与发展计划项目(152777223); 石家庄市科学技术研究与发展指导计划(171462273)

Advances in "neurodevelopmental abnormality" hypothesis in bipolar disorder Sun Zhigang, Xue Man, Gu Jianfeng, Li Sushui

Department of Psychiatry 5, the 8th Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Li Sushui, Email: sbylss@163.com

【Abstract】 Bipolar disorder (BD) is a group of highly heterogeneous diseases, mostly occurring in early adulthood, but the pathological mechanism is still unclear. In recent years, there is evidence to support the hypothesis that "neurodevelopmental abnormality" may be involved in the pathogenesis of some BD patients, especially those with early-onset psychotic symptoms, providing a new direction for the study of its pathological mechanism. This paper reviews the evidence from perinatal risk factors, early clinical features, neuropsychology, brain imaging and genome.

【Key words】 Bipolar disorder; Neurodevelopmental hypothesis; Pathological mechanism; Review

Fund Programs: Hebei Province High-Level Talents Funding Project (A2016002087); Science and Technology Research and Development Program of Hebei Province (152777223); Shijiazhuang Scientific and Technological Research and Development Guidance Plan (171462273)

双相障碍(bipolar disorder, BD)是一种常见的严重精神障碍,主要发病于成年早期,发病机制还不十分清楚。目前倾向是遗传与环境因素在其发病过程中均有重要作用,这些因素可能通过影响中枢神经信息传递等过程导致躁狂和抑郁症状。近年来,“神经发育异常”假说引起了精神病学专家的高度重视,该假说认为,在生命早期(宫内和新生儿)脑神经发育过程中,各种危险因素可能导致边缘系统、前额叶皮质等重要脑区的神经元筛选、髓鞘化和突触发生异常,并在脑成熟早期(即青少年或成年早期)发生脑结构和功能变化,是产生精神病学症状的重要成因^[1-4]。已有证据支持神经发育异常与精神分裂症的病理学机制有关^[1]。目前,关于BD和神经发育异常间的关系还不清楚,但有学者依据

病前表现、发病年龄、临床症状和共患病等特点提出该假说也可能参与了BD特别是早发伴有精神病性症状患者的病理生理学机制,这为研究病理机制提供了新方向^[1]。本文从围生期危险因素、早期临床特征、神经心理学、脑影像学 and 尸检以及基因组研究综述BD相关“神经发育异常假说”的证据。

一、BD患者围生期危险因素的研究

许多研究^[3-6]提示孕期感染、出生时并发症、剖宫产、宫内暴露药物、过量使用非处方药物和孕期母亲吸烟是后代患BD的危险因素。Freedman等^[7]进行的出生队列研究发现,围生期使用催产素增加后代发展为BD的风险,且认知能力下降,但缺点是重复性研究较少。大规模流行病学调查和Meta分析表明母孕期暴露流感、弓形虫等感染增加了后代

BD风险^[3-4],原因可能是围生期感染使母体免疫活化,引起后代患BD的风险增加。但是,Barichello等^[5]进行的系统性综述未能确定围生期暴露巨细胞病毒、EB病毒、单纯疱疹病毒、弓形虫、流感病毒和水痘带状疱疹病毒等感染增加后代BD风险。目前,相对一致的观点是围生期接触某些物质、产科并发症、使用催产素以及某些围生期感染等可能增加后代患BD风险,仍需进一步证实。

二、BD患者早期神经发育异常的临床特征研究
主要包括BD共病、早期临床特点、躯体轻微异常和神经系统软体征研究。

1. BD与家系共病研究:家系和双生子研究均发现BD和精神分裂症共集聚现象,这两类疾病的共同特点是多成年早期和夏季易发病,早期常遭遇不良事件^[1]。有报道显示,BD共病注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactive disorder, ADHD)的概率显著增加^[1]。Lau等^[8]的Meta分析发现,BD后代及其同胞的ADHD患病率较对照组显著增高,分别为16.4%和5.1%;且与对照组相比,高风险BD后代患ADHD的风险增加约2倍($RR=2.59$, $95\%CI$ 为 $1.87 \sim 3.60$, $P < 0.001$)。Skokauskas和Frodl^[9]报道了BD共病孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)的现象,进一步支持了BD起源于神经发育障碍。Borue等^[10]进行的前瞻性队列研究显示,与不共患ASD的年轻BD患者相比,共患高功能ASD的BD年轻人发病年龄更早。系统性综述和Meta分析^[11]发现,BD后代患ASD风险升高。上述研究表明BD及其家系中有精神分裂症、ADHD和ASD集聚特征,支持神经发育路径对BD发病的潜在效应。

2. 神经发育异常的早期临床特征研究:为了探讨BD神经发育异常的早期临床特征,以出生为序的队列研究发现,与正常发育的对照组相比,后来诊断为BD者的童年时期多表现为情绪和人际关系困难^[1]。Whitney等^[12]对24例有BD阳性家族史的高危年轻人群进行研究,与健康对照组相比,发现BD高危人群存在社会交往方面受损。大样本研究认为,儿童时期有特定发育方面异常者对未来躁狂发作有预测价值^[13]。回顾性研究发现,伴有精神病性症状的BD患者更可能经历童年语言、社交或运动发育迟缓^[1]。还有学者认为BD和精神分裂症发病时都有认知受损,但精神分裂症的神经心理功能受损更广泛,多表现为精神运动、语言和认知功能受损^[1]。进一步分析发现,伴有精神病性症状的早发

BD与早发精神分裂症有相似特点,存在认知受损、病前适应问题和脑结构异常,提示精神病性症状是神经发育异常跨诊断的临床标志物,神经发育异常也预示未来出现精神病性症状的可能性较大^[14]。评估BD患者神经发育里程碑,表明伴有精神病性特征的BD有神经发育里程碑延迟,发育异常比率显著增加,表现为走路、说话和生活自理能力方面发育延迟,与精神分裂症患者相似^[1]。Parellada等^[15]研究发现,伴有和不伴有精神病性症状的BD均有神经发育延迟问题。Grigoriu-Serbanescu等^[13]也报道,早发躁狂有神经发育里程碑的延迟。Marangoni等^[16]的系统性综述得出3个方面风险因素与BD相关,分别为神经发育异常、物质滥用和生理或心理应激,进一步支持上述结论。

3. 躯体轻微异常(minor physical anomalies, MPAs)、皮纹异常和神经学软体征(neurological soft signs, NSS)研究:神经发育障碍通常有其相应的临床表现,但由于早期神经发育受损将出现多重下游效应,因此可能出现不属于神经精神病学之核心症状的多个临床表现,现主要综述MPAs、皮纹异常和NSS。

MPAs是指没有严重医学后果的身体形态特征,在胚胎妊娠期,MPAs和神经发育异常同时发生,多发生于妊娠的头3个月和第2个三月早期,是遗传和(或)环境相互作用的结果。MPAs特别是脸部和头部的异常提示脑神经发育结构性异常。既往学者认为,MPAs常见于精神分裂症,而不是双相躁狂。但是目前发现,BD患者较健康对照组有较多的MPAs,却少于精神分裂症。与BD有关的MPAs主要为面部异常,如更宽的头骨、较短的下1/3面部、较短的头骨、皱起的舌头和高拱形腭^[1]。Berecz等^[17]应用Méhes量表研究MPAs,其中30例BD-I型、30例BD-II型和30例健康对照组,结果显示,与对照组相比,BD-I和BD-II患者中的MPAs显著增多。

另一个反映神经发育异常的外部标志物是手皮纹异常,即手指和手掌上细脊的花纹异常。在胚胎期,大脑和皮肤均起源于外胚层,皮纹脊分化开始于孕期第2个三月,同时是脑生长发育的重要时期。已有学者发现,BD患者皮纹脊分离的异常特征,尤其是发病年龄较早的BD患者更明显^[1]。Vonk等^[18]发现,BD与掌纹a-b脊数(palmar a-b ridge count)关联,掌纹a-b脊数关联大脑总体积减小以及皮层灰白质体积下降,提示BD存在神经发育障碍这一亚型,支持神经发育病理假说对部分BD有重要意义。该作者进一步分析BD和精神分裂症之间的皮纹差

异以及与脑体积的关系,未能得出有价值结论。

NSS也提示神经发育异常。Sagheer等^[19]进行了NSS表现型研究,发现与健康对照组相比,BD患者NSS得分较高。Mrad等^[20]的研究选取92例BD-I型患者、44例患者的健康同胞和60例健康对照,结果显示,BD-I组较其他两组出现更多的NSS,且同胞组高于健康对照组。Bora等^[21]进行的Meta分析结论显示,BD患者出现的各种NSS概率显著高于对照组,但少于精神分裂症。

总之,许多研究发现BD患者出现较高概率的MPAs、皮纹异常和NSS,提示生命早期的环境因素和神经发育问题可能参与了BD尤其是早发伴有精神病性症状亚型的病理学机制,支持BD的神经发育病理假说。目前,一些横断面的研究结果还不一致,多与BD本身的异质性有关。

三、神经心理学研究证据

BD发病前、疾病早期神经认知功能水平以及神经认知内表型的研究也能为神经发育异常假说提供证据,主要通过两组人群,第一是高风险个体,即神经认知的内表型和前驱期个体;第二是首次躁狂发作以及儿童和青少年BD,尽可能评估到最初症状时的神经认知改变,防止反复发作和共病影响。一组早发BD亚型患者发现存在神经认知缺陷,且发病早期和全生命周期都有神经认知受损,支持神经发育异常的存在^[22]。Elias等^[23]的Meta分析发现,年轻BD患者在情绪发作的间歇期存在言语学习记忆、工作记忆和(或)视觉学习记忆的多个认知领域障碍。Bora等^[22]发现一些BD患者病前已发生神经发育认知受损,不同患者具有不同的神经认知受损程度,表明BD是一组高度异质性的疾病。Cardoso等^[24]的研究还发现,一些BD患者的神经认知功能为进行性加重,每次发作均有恶化。如果认知缺陷出现较早,如首次发作前或发作后不久即出现,最可能预测其进行性的神经发育进程;Davis等^[25]认为,易感进行性神经认知变化者也代表早期神经发育进程的下游效应,并以“两次打击”的病理方式影响疾病进程。

长期以来,一致认为首发患者只有精神分裂症才出现认知功能受损,但近年来认为首发BD尤其是伴有精神病性症状的重度躁狂发作也有神经认知受损,与精神分裂症的认知受损有很多交叉重叠现象^[21]。Burdick等^[26]通过临床研究发现,BD患者的认知功能受损存在显著异质性,有三种可能性分别为认知功能不受损、选择性认知受损(如处理速度、

注意力、语言学习和社会认知)、广泛而严重的认知受损(与精神分裂症患者受损相似)。Chan等^[27]对BD、精神分裂症和分裂情感障碍三类疾病组成的样本共160例通过病前社交功能和学业水平得分进行层次聚类分析,得出了3个最佳聚类,3种疾病的病前社交功能受损的比例比较,差异无统计学意义,表明BD和精神分裂症以及分裂情感障碍可能共享跨诊断的神经发育异常基础,病前神经发育轨迹异常贯穿上述各疾病。Meta分析结果证实,与健康对照组相比,首发BD患者注意力、处理速度、情景记忆和执行功能($d=0.26 \sim 0.80$)等维度受损,其平均受损程度处于健康对照组和精神分裂症之间。一般而言,即使是首发精神分裂症,其认知各维度的受损程度也较BD严重($d=0.05 \sim 0.63$),提示BD为轻微的神神经认知受损^[28]。Bora等^[22]认为,BD作为一种异质性疾病,其中有1个亚型存在神经心理学方面的受损,该亚型代表神经发育异常亚型,其特点是症状出现较早和病前认知损害。

由于BD患者心境发作恢复正常后和未受累的一级亲属中发现神经认知异常,因此有人将其神经认知建议为BD内表型。与健康对照组相比,BD患者和生物学亲属组较常见的神经认知异常为反应抑制(response inhibition)、定向移位(set shifting)、执行功能、文字记忆(verbal memory)和持续注意,其中BD患者受损的效应值为中到大,而健康亲属为小到中^[1]。Meta分析^[29]结论显示,BD一级亲属中社会认知能力尤其是头脑理论(theory of mind)表现更差,推测上述神经认知受损与早期神经发育异常有关,支持作为BD内表型。Bora等^[22]对BD后代的研究也得出了相似认知受损结论,进一步支持神经认知受损为BD内表型。

因此,上述关于BD高危人群、首发患者以及生物学亲属的神经心理学研究结论支持有1个BD亚型存在认知功能受损,但神经认知受损程度较精神分裂症轻,该亚型的特点是发病较早,伴有精神病症状,共病可能性大,预后较差。聚类分析^[30]的结论也表明BD的认知水平有很大异质性,支持上述理论。

四、遗传研究证据

1. 遗传关联研究和表观遗传研究:神经发育路径基因的研究对探讨神经发育假说也有重要意义。有研究报道,与健康对照组相比,BD患者更频繁出现神经调节素1基因和Reelin基因的多态性改变,尤其是女性BD患者存在性别特异性关联的Reelin

基因多态性^[1]。还有报道显示,精神分裂症和BD患者均与含溴域1启动子多态性相关联以及BD与神经细胞黏附分子基因多态性相关联^[1]。唾液酸转移酶基因也对神经发育有重要意义。一项澳大利亚人口的研究发现,该基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与BD关联^[1,31]。多基因研究也得出了有价值的结论,如Markota等^[32]的研究发现,精神分裂症的多基因风险得分和BD抑郁相及躁狂相之间有显著性关联;Richards等^[33]的出生队列研究也发现,精神分裂症的多基因风险得分与轻躁狂发作相关联,提示精神分裂症和BD发病共享神经发育路径。全基因关联分析(GWAS)^[31,34-36]表明,对神经发育有意义的许多基因与BD关联。来自精神病学基因组学联合会(Psychiatric genomics consortium)的研究资料显示,已发现30个SNPs显著关联BD,其中一些SNPs主要靶目标为神经发育路径^[31],如Ikeda等^[34]报道的BD患者CACNA1C基因和NCAN基因多态性改变,CACNA1C基因编码钙离子电压门控通道亚单位- $\alpha 1 C$, NCAN基因编码神经囊。动物实验研究发现,在大脑发育阶段CACNA1C基因对促进神经发育起关键作用,如轴突延伸和放射状迁移,而NCAN基因变异体可能影响皮层的褶皱,支持神经发育异常假说^[35]。综合精神病学研究联盟(integrative psychiatric research consortium)的GWAS确定了4个有显著意义的新共享关联位点,横跨包括BD的几种精神障碍;在妊娠中期新皮层发育过程中,这些基因位点(含变异体)调节放射状胶质细胞(radial glia)和中间神经元的基因表达^[36]。Muhleisen等^[37]进行的大规模全基因关联研究和基因表达数据库分析表明,神经发育路径基因参与了BD的病理生理学机制。Xiang等^[38]的系统性综述显示,海马和杏仁核的神经发育进程可能对BD发展有突出作用。认知功能作为判断神经发育、发展的一个因素,在BD和精神分裂症之间认知功能遗传有交叉重叠现象,进一步支持上述结论^[39]。来自表观遗传学研究结论如甲基化分析提示在CpG岛、侧翼区和CpG稀疏启动子区域BD有异常甲基化,这些区域有无数基因与神经发育路径有关^[40]。

2. 神经发育功能性遗传研究: 在患者个性化方面,人类诱导多能干细胞(human-induced pluripotent cells, hiPSCs)的发展已成为研究神经精神疾病的一种新型工具。Madison等^[41]的研究显示,与未受累的一级亲属对比,BD患者的神经发生明显异常(如神经祖前体细胞分化);在神经祖细胞定向神经分化

中,调节神经可塑性和神经发生的路径基因表达差异(如WNT信号路径和离子通道亚单位)。综上所述,来自遗传研究的结论表明,调节或关联神经发育分子路径的相关基因参与BD发病,尤其是对伴有精神病症状的BD亚型更为密切。

五、神经影像学 and 脑尸检研究

1. 神经影像学研究: BD个体的大脑结构和功能性研究也能为神经发育假说提供重要证据,如果能判定其神经发育的结构异常先于首次心境发作并参与心境障碍的发病,将对BD病因学产生重要意义。为了减少混杂因素的影响,应主要研究高危人群、早发BD患者(早发和首发未服药者)。目前,较大的问题是绝大多数横断面研究非前瞻性,个体从前驱期到第一次躁狂(轻躁狂)发作,大脑进程如何演变还不清楚,因此需谨慎评价结论。(1) 高危人群研究。仅有几个研究发现高危易感人群和前驱期症状者出现大脑结构和功能改变,提示神经发育异常^[1]。BD未受累生物亲属脑结构和功能异常的Meta分析^[42]发现,在执行认知任务过程中,生物学亲属的额纹状体区域过度活化以及顶叶活化减弱;在情绪处理过程中生物学亲属杏仁核以及奖赏过程中前额脑区底部活化增加;与健康对照组相比,生物学亲属的额叶和海马上皮区肥大;在认知任务过程中,亲属的右侧额叶额下回表现活性增加和体积扩大。上述结果表明高危人群存在脑影像学的异常,与关键阶段的神经发育畸变有关,也称为中间表现型(intermediate phenotypes)。Acuff等^[43]对BD后代的纵向研究进一步发现,在情绪调节任务中较高的大脑前扣带皮层活性和功能性连接与情感障碍易感性相关,因此可能是BD风险的特异性标志物。Mahapatra等^[44]通过弥散张量成像(DTI)研究发现,BD一级亲属中广泛的白质结构异常,但较BD患者程度轻。Sprooten等^[45]发现,BD的未受累亲属只有胼胝体各向异性分数(fractional anisotropy, FA)减少,白质结构为局限性异常,表明高危人群存在白质完整性的异常,但较BD更轻、更局限,支持神经发育路径对BD发病有作用。追踪2年的研究^[46]报道,BD高危人群和健康对照组之间的FA差异无统计学意义。分析不一致的原因可能与样本含量小,未控制性别等混杂因素有关。(2) 首发躁狂患者的研究。首发和首发不久的躁狂患者脑结构和功能异常的研究相对较少,相对一致的结论如下。① 首发躁狂存在情绪调节、奖赏加工和认知功能相关脑区异常,特别是位于前额叶皮质(PFC)区域、前额脑区

底部、杏仁核、海马和伏隔核的体积异常;②白质束体积减小,提示大脑联通性受损^[1,47]。关键PFC脑区和杏仁核、腹侧纹状体之间连接的白质束FA减小,此路径对BD患者的情绪调节和奖赏加工有重要意义。分析这些白质异常可能来源于神经发育异常,其早期发育未能形成正确的白质束和髓鞘。在理论方面,BD白质缺陷将导致皮质和皮质下区域之间连接受损,出现神经下游效应,导致进行性认知受损。Berk等^[48]对首发躁狂患者应用锂盐治疗发现,锂盐抗躁狂效应主要是对白质的神经保护作用。(3)其他证据研究。脑硫化作用是间接测量脑神经发育效应的一种方法。有研究将BD患者设为一组,将健康者设为另一组,虽然两组之间硫化指数差异无统计学意义,但是早发BD患者右侧前额叶背外侧区有较高的局部硫化指数以及伴有精神病症状的BD患者左侧顶叶上皮质较低的硫化指数^[1]。Sarrazin等^[49]通过独立样本重复了早发BD的研究结论,支持早发BD神经发育异常的假说。另外,透明隔膜是一种神经发育性异常,既往报道与精神分裂症的病理学机制有关。新近Meta分析^[50]认为,与健康对照组相比,BD个体更频繁出现不同大小的透明隔膜,支持上述假说。可见,BD高危人群的白质异常和早发BD亚型的脑结构异常支持潜在的神经发育病理机制。需要指出的是,BD具有高度的异质性;当认知功能长期缺陷时,情感性和非情感性精神病患者的神经影像学结果均有与神经发育异常相一致的表现;与没有神经心理受损的患者相比,认知受损或伴有精神病的BD以及精神分裂症患者在额顶控制网络系统均有广泛的功能性连接障碍^[51]。

2. 脑尸检研究: BD患者脑尸检研究^[52,54-58]发现了代表神经发育畸变的特殊标志物,支持神经发育异常假说。Mechawar和Savitz^[52]的研究发现,BD患者存在脑神经解剖学和脂肪酸分子异常。也有报道显示,下颞前扣带皮层的皮质厚度和胶质密度减少,杏仁核神经元密度降低和PFC钙结合蛋白阳性神经元密度降低以及BD患者出现海马CA4区Reelin阳性细胞的数量减少^[1]。但是,Harrison等^[53]进行的系统性综述和Meta分析显示,由于脑尸检研究标本数量相对较小,未能得出肯定的神经病理学结论。神经毒素(neuregulin, NRG)基因亚型I~IV影响脑新皮层发育。在BD个体中,NRG亚型I和II增加,rs10748842风险基因型预测NGR II基因亚型,该基因型导致神经调节蛋白信号传递紊乱,为BD神经发育异常提供了证据^[54]。Chang等^[55]报道,

通过尸检脑标本的研究发现,BD个体携带光钙黏蛋白17(photocadherin 17)风险等位基因增加,该基因在神经发育和突触形成过程中有重要作用。微小RNA(miRNAs)是一非编码小RNA家族,功能是在mRNA和蛋白质水平负调控基因表达。Bavarian等^[56]的研究发现,与对照组相比,BD患者小脑前叶和hiPSCs中miR-34a含量增加,miR-34a逐渐分化为神经元。神经元祖细胞中miR-34a增加损害神经元分化和破坏神经元外形,其效应部分由ANK3和电压依赖性L-型钙通道亚单位 β -3介导,这两个基因为BD风险基因,靶目标是miR-34a。该作者进一步研究^[57]发现,BD患者脑组织的中miR-34a水平升高,功能是作用于神经元分化和突触蛋白表达。对有BD病史患者的前额叶miRNA进行分析,发现miRNA差异表达,在神经发育中靶击脑特异性基因过度表达,路径分析这些生物学机制参与脑发育过程。全面分析发育过程中的大脑miRNA,结果显示,差异性表达目标基因富含与自闭症、精神分裂症、BD和抑郁症关联的基因^[1]。多种不饱和脂肪酸缺乏将影响脑神经发育,出现神经病理学改变,尸检研究发现与BD发病有关^[58]。神经元异位是早期的神经迁移紊乱,也是神经发育异常假说的有力证据,发现BD患者内鼻皮质高比例的神经元异位^[1]。因此,上述脑尸检结论从宏观结构异常到微观分子改变有证据支持BD的神经发育假说。但是,需要注意的是多数尸检样本量较小,神经发育改变也受尸检时间和储存变量的影响,也无法排除疾病病程、共病、药物治疗和死因的影响,需进行鉴别。

六、神经发育异常的相关机制研究

在孕期暴露应激源、围生期感染、孕期吸烟、不健康饮食和产科并发症等不良事件和并发症是BD的危险因素,可能通过以下机制对神经发育产生不利影响。孕期暴露应激源导致下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴紊乱,使胎儿暴露于过多的糖皮质激素环境,出现各种不良的神经发育效应,也可能对后代HPA轴功能产生持久的影响^[59];围生期缺氧、母孕期营养缺乏和过剩的糖皮质激素暴露等因素通过表观遗传机制影响胎儿的正常脑神经发育,孕期遭遇各种社会心理应激均可通过表观遗传机制导致后代机体免疫功能长期失调,影响神经发育,增加BD患病风险。肠道微生物群在怀孕期间经历了巨大的变化,微生物群的组成是一个从子宫开始的进化过程。围生期的肠道微生物定殖有助于肠道内稳态、血管生成和免疫功能。

母孕期的母亲心理健康状态、剖宫产和孕早期生活环境等因素可引起围生期母亲的微生物群改变,继而持久地影响后代微生物。肠道微生物群通过激素、神经元和免疫相关途径在内的多种信号与大脑进行交流。已有证据支持微生物成分的早期紊乱对肠-脑轴产生持久效应,影响大脑发育,增加后代易感包括BD在内的多种精神障碍^[60]。

七、小结和展望

本文从围生期因素、临床特征、神经心理学、神经影像学、遗传学和尸检研究综述了BD“神经发育异常假说”的相关证据,证据支持神经发育异常可能参与了部分BD尤其是伴有精神病症状的早发BD亚型的发生和发展过程。临床中,许多研究均发现,与晚发BD相比,早发BD有更差的病程和预后,与“神经发育异常假说”出现的长期病理学效应相一致。因此,推测早发BD为一种神经发育性疾病,具有进行性的病程,长期预后较差,为这一亚型的诊断、治疗和预防提供了方向。但是,未来还需要进一步从以下几个方面完善该假说。(1)临床中继续观察早发BD共病问题、家系ADHD、ASD共集聚现象,MPAs和NSS表现情况,发病前的前驱期症状,这些特点与BD发病年龄和伴有精神病性症状间的关系,还需观察早发BD患者的家族遗传史、自杀频率、快速循环性占比以及躁狂和抑郁发作频次等。(2)本文综述的内容有的是整个BD样本,还需应用同质性样本(早发伴有精神病性症状BD)进一步实施神经发育影像学 and 路径基因的研究,提供更多的有力的相关证据。(3)进一步实施系统性综述和Meta分析,研究早发伴有精神病性症状的BD和神经发育假说之间的关系。(4)继续观察“神经发育异常假说”与双相II型的关系。最后,重要的是依据神经发育异常假说为早发BD提供合理的预防和干预方法,全面改善预后。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集为薛曼、谷剑锋,撰写为孙志刚、李素水,修订审校为李素水

参 考 文 献

- [1] Kloiber S, Rosenblat JD, Husain M, et al. Neurodevelopmental pathways in bipolar disorder[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 112: 213-226. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.02.005.
- [2] Debnath M, Venkatasubramanian G, Berk M. Fetal programming of schizophrenia: select mechanisms[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 49: 90-104. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.12.003.
- [3] Canetta SE, Bao Y, Co MD, et al. Serological documentation of maternal influenza exposure and bipolar disorder in adult offspring[J]. *Am J Psychiatry*, 2014, 171(5): 557-563. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13070943.
- [4] Sutherland AL, Fond G, Kuin A, et al. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2015, 132(3): 161-179. DOI: 10.1111/acps.12423.
- [5] Barichello T, Badawy M, Pitcher MR, et al. Exposure to perinatal infections and bipolar disorder: a systematic review[J]. *Curr Mol Med*, 2016, 16(2): 106-118. DOI: 10.2174/1566524016666160126143741.
- [6] Chudal R, Brown AS, Gissler M, et al. Is maternal smoking during pregnancy associated with bipolar disorder in offspring?[J]. *J Affect Disord*, 2015, 171: 132-136. DOI: 10.1016/j.jad.2014.09.030.
- [7] Freedman D, Brown AS, Shen L, et al. Perinatal oxytocin increases the risk of offspring bipolar disorder and childhood cognitive impairment[J]. *J Affect Disord*, 2015, 173: 65-72. DOI: 10.1016/j.jad.2014.10.052.
- [8] Lau P, Hawes DJ, Hunt C, et al. Prevalence of psychopathology in bipolar high-risk offspring and siblings: a meta-analysis[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2018, 27(7): 823-837. DOI: 10.1007/s00787-017-1050-7.
- [9] Skokauskas N, Frodl T. Overlap between autism spectrum disorder and bipolar affective disorder[J]. *Psychopathology*, 2015, 48(4): 209-216. DOI: 10.1159/000435787.
- [10] Borue X, Mazefsky C, Rooks BT, et al. Longitudinal course of bipolar disorder in youth with high-functioning autism spectrum disorder[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2016, 55(12): 1064-1072.e6. DOI: 10.1016/j.jaac.2016.08.011.
- [11] Ayano G, Maravilia JC, Alati R. Risk of autistic spectrum disorder in offspring with parental mood disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2019, 248: 185-197. DOI: 10.1016/j.jad.2019.01.038.
- [12] Whitney J, Howe M, Shoemaker V, et al. Socio-emotional processing and functioning of youth at high risk for bipolar disorder[J]. *J Affect Disord*, 2013, 148(1): 112-117. DOI: 10.1016/j.jad.2012.08.016.
- [13] Grigoriou-Serbanescu M, Propping P, Becker T, et al. Predicting spectrum of adult mania, psychosis and depression by prospectively ascertained childhood neurodevelopment[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 72: 22-29. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.10.013.
- [14] Arango C, Fraguas D, Parellada M. Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenia disorders[J]. *Schizophr Bull*, 2014, 40 Suppl 2(Suppl 2): S138-S146. DOI: 10.1093/schbul/sbt198.
- [15] Parellada M, Gomez-Vallejo S, Burdeus M, et al. Developmental differences between schizophrenia and bipolar disorder[J]. *Schizophr Bull*, 2017, 43(6): 1176-1189. DOI: 10.1093/schbul/sbx126.
- [16] Marangoni C, Hernandez M, Faedda GL. The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: a systematic review of longitudinal studies[J]. *J Affect Disord*, 2016, 193: 165-174. DOI: 10.1016/j.jad.2015.12.055.
- [17] Berez H, Csabi G, Jeges S, et al. Minor physical anomalies in bipolar I and bipolar II disorders-Results with the Mehes Scale[J]. *PLoS One*, 2017, 249: 120-124. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.01.014.

- [18] Vonk R, van der Schot AC, van Baal GC, et al. Dermatoglyphics in relation to brain volumes in twins concordant and discordant for bipolar disorder[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(12): 1885-1895. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.09.010.
- [19] Sagheer TA, Assaad S, Haddad G, et al. Neurological soft signs in bipolar and unipolar disorder: a case-control study[J]. *Psychiatry Res*, 2018, 261: 253-258. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.12.073.
- [20] Mrad A, Wassim Krir M, Ajmi I, et al. Neurological soft signs in euthymic bipolar I patients: a comparative study with healthy siblings and controls[J]. *Psychiatry Res*, 2016, 236: 173-178. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.11.047.
- [21] Bora E, Akgul O, Ceylan D, et al. Neurological soft signs in bipolar disorder in comparison to healthy controls and schizophrenia: a meta-analysis[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, 28(11): 1185-1193. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.006.
- [22] Bora E, Can G, Ilchz A, et al. Neurocognitive heterogeneity in young offspring of patients with bipolar disorder: the effect of putative clinical stages[J]. *J Affect Disord*, 2019, 257: 130-135. DOI: 10.1016/j.jad.2019.07.015.
- [23] Elias LR, Miskowiak KW, Vale AM, et al. Cognitive impairment in euthymic pediatric bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2017, 56(4): 286-296. DOI: 10.1016/j.jaac.2017.01.008.
- [24] Cardoso T, Bauer LE, Meyer TD, et al. Neuroprogression and cognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2015, 17(9): 75. DOI: 10.1007/s11920-015-0605-x.
- [25] Davis J, Eyre H, Jacka FN, et al. A review of vulnerability and risk for schizophrenia: beyond the two hit hypothesis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 65: 185-194. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.017.
- [26] Burdick KE, Russo M, Frangou S, et al. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications[J]. *Psychol Med*, 2014, 44(14): 3083-3096. DOI: 10.1017/S0033291714000439.
- [27] Chan C.C., Shanahan M, Ospina L.H., et al. Premorbid adjustment trajectories in schizophrenia and bipolar disorder: a transdiagnostic cluster analysis[J]. *Psychiatry Res*, 2019, 272: 655-662. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.12.169.
- [28] Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls[J]. *Schizophr Bull*, 2015, 41(5): 1095-1104. DOI: 10.1093/schbul/sbu198.
- [29] Bora E, Ozerdem A. Social cognition in first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a meta-analysis[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, 27(4): 293-300. DOI: 10.1016/j.euroneuro.
- [30] Sole B, Bonnin C, Jimenez E, et al. Heterogeneity of functional outcomes in patients with bipolar disorder: a cluster-analytic approach[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2018, 137(6): 516-527. DOI: 10.1111/acps.12871.
- [31] Stahl E, Breen G, Forstner A, et al. Genomewide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(5): 793-803. DOI: 10.1038/s41588-019-0397-8.
- [32] Markota M, Coombes BJ, Larrabee BR, et al. Association of schizophrenia polygenic risk score with manic and depressive psychosis in bipolar disorder[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 188. DOI: 10.1038/s41398-018-0242-3.
- [33] Richards A, Horwood J, Boden J, et al. Associations between schizophrenia genetic risk, anxiety disorders and manic/hypomanic episode in a longitudinal population cohort study[J]. *Br J Psychiatry*, 2019, 214(2): 96-102. DOI: 10.1192/bjp.2018.227.
- [34] Ikeda M, Saito T, Kondo K, et al. Genome-wide association studies of bipolar disorder: a systematic review of recent findings and their clinical implications[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 72(2): 52-63. DOI: 10.1111/pcn.12611.
- [35] Kamijo S, Ishii Y, Horigane SI, et al. A critical neurodevelopmental role for L-Type voltage-gated calcium channels in neurite extension and radial migration[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(24): 5551-5566. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2357-17.2018.
- [36] Schork AJ, Won H, Appadural V, et al. A genome-wide association study of shared risk across psychiatric disorders implicates gene regulation during fetal neurodevelopment[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 353-361. DOI: 10.1038/s41593-018-0320-0.
- [37] Muhleisen TW, Reinbold CS, Forstner AJ, et al. Gene set enrichment analysis and expression pattern exploration implicate an involvement of neurodevelopmental processes in bipolar disorder[J]. *J Affect Disord*, 2018, 228: 20-25. DOI: 10.1016/j.jad.2017.11.068.
- [38] Xiang B, Liu K, Yu M, et al. Systematic genetic analyses of genome-wide association study data reveal an association between the key nucleosome remodeling and deacetylase complex and bipolar disorder development[J]. *Bipolar Disord*, 2018, 20(4): 370-380. DOI: 10.1111/bdi.12580.
- [39] Smeland OR, Bahrani S, Frei O, et al. Genome-wide analysis reveals extensive genetic overlap between schizophrenia, bipolar disorder, and intelligence[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(4): 844-853. DOI: 10.1038/s41380-018-0332-x.
- [40] Li Y, Camarillo C, Xu J, et al. Genome-wide methylome analyses reveal novel epigenetic regulation patterns in schizophrenia and bipolar disorder[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 201587. DOI: 10.1155/2015/201587.
- [41] Madison JM, Zhou F, Nigam A, et al. Characterization of bipolar disorder patient-specific induced pluripotent stem cells from a family reveals neurodevelopmental and mRNA expression abnormalities[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(6): 703-717. DOI: 10.1038/mp.2015.7.
- [42] Cattarinussi G, Di Giorgio A, Wolf RC, et al. Neural signatures of the risk for bipolar disorder: a meta-analysis of structural and functional neuroimaging studies[J]. *Bipolar Disord*, 2019, 21(3): 215-227. DOI: 10.1111/bdi.12720.
- [43] Acuff HE, Veisace A, Bertocci MA, et al. Association of neuroimaging measures of emotion processing and regulation neural circuitries with symptoms of bipolar disorder in offspring at risk for bipolar disorder[J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(12): 1241-1251. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2318.
- [44] Mahapatra A, Khandelwal SK, Sharan P, et al. Diffusion tensor imaging tractography study in bipolar disorder patients compared to first-degree relatives and healthy controls[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2017, 71(10): 706-715. DOI: 10.1111/pcn.12530.
- [45] Sprooten E, Brumbaugh MS, Knowles EE, et al. Reduced white matter integrity in sibling pairs discordant for bipolar disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2013, 170(11): 1317-1325. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12111462.

- [46] Ganzola R, Nickson T, Bastin ME, et al. Longitudinal differences in white matter integrity in youth at high familial risk for bipolar disorder[J]. *Bipolar Disord*, 2017, 19(3): 158-167. DOI: 10.1111/bdi.12489.
- [47] Pezzoli S, Emsell L, Yip SW, et al. Meta-analysis of regional white matter volume in bipolar disorder with replication in an independent sample using coordinates, T-maps, and individual MRI data[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 84: 162-170. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.11.005.
- [48] Berk M, Dandash O, Daglas R, et al. Neuroprotection after a first episode of mania: a randomized controlled maintenance trial comparing the effects of lithium and quetiapine on grey and white matter volume[J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(1): e1011. DOI: 10.1038/tp.2016.281.
- [49] Sarrazin S, Cachia A, Hozer F, et al. Neurodevelopmental subtypes of bipolar disorder are related to cortical folding patterns: an international multicenter study[J]. *Bipolar Disord*, 2018, 20(8): 721-732. DOI: 10.1111/bdi.12664.
- [50] Beraldi GH, Prado KS, Amann BL, et al. Meta-analyses of cavum septum pellucidum in mood disorders in comparison with healthy controls or schizophrenia[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, 28(12): 1325-1338. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.10.001.
- [51] Lewandowski RE, McCarthy JM, Ongur D, et al. Functional connectivity in distinct cognitive subtypes in psychosis[J]. *Schizophr Res*, 2019, 204: 120-126. DOI: 10.1016/j.schres.2018.08.013.
- [52] Mechawar N, Savitz J. Neuropathology of mood disorders: do we see the stigmata of inflammation? [J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(11): e946. DOI: 10.1038/tp.2016.212.
- [53] Harrison PJ, Colbourne L, Harrison CH. The neuropathology of bipolar disorder: systematic review and meta-analysis[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(8): 1787-1808. DOI: 10.1038/s41380-018-0213-3.
- [54] Paterson C, Wang Y, Hyde TM, et al. Temporal, diagnostic, and tissue-specific regulation of NRG3 isoform expression in human brain development and affective disorders[J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(3): 256-265. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16060721.
- [55] Chang H, Hoshing N, Zhang C, et al. The protocadherin 17 gene affects cognition, personality, amygdala structure and function, synapse development and risk of major mood disorders[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(2): 400-412. DOI: 10.1038/mp.2016.231.
- [56] Bavamian S, Mellios N, Lalonde J, et al. Dysregulation of miR-34a links neuronal development to genetic risk factors for bipolar disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(5): 573-584. DOI: 10.1038/mp.2014.176.
- [57] Bavamian S, Mellios N, Lalonde J, et al. Noncoding RNAs connect genetic risk factors to the neurodevelopmental basis of bipolar disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(5): 548. DOI: 10.1038/mp.2015.51.
- [58] Messamore E, Almeida DM, Jandacek RJ, et al. Polyunsaturated fatty acids and recurrent mood disorders: phenomenology, mechanisms, and clinical application[J]. *Prog Lipid Res*, 2017, 66: 1-13. DOI: 10.1016/j.plipres.2017.01.001.
- [59] Molenaar NM, Tiemeler H, van Rossum EFC, et al. Prenatal maternal psychopathology and stress and offspring HPA axis function at 6 years[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 99: 120-127. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.003.
- [60] Codagnone MG, Spichak SO, Mahony SM, et al. Programming bugs: microbiota and the developmental origins of brain health and disease[J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(2): 150-163. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.06.014.

(收稿日期: 2020-10-30)

(本文编辑: 祁海文)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.ndmh.com)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部