

· 综述 ·

双相情感障碍子代认知功能损害的研究进展

赵雅萱 王育梅 孙亚麒

050031 石家庄, 河北医科大学第一医院精神卫生中心 河北医科大学精神卫生研究所
河北省脑老化与认知神经科学实验室

通信作者: 王育梅, Email: wangyumei19771021@hotmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.07.011

【摘要】 目前普遍认为双相情感障碍子代是患双相情感障碍的高危人群, 存在不同程度的认知功能损害, 其机制可能与遗传、生物学等因素相关, 但尚未明确。这些认知损害并非是单一因素所造成的, 其损害机制可能与基因多态性、免疫炎症、大脑结构等多方面因素相关。现对双相情感障碍子代存在的认知损害及可能的机制研究进行综述。

【关键词】 双相情感障碍; 子代; 认知功能; 综述

Research progress of cognitive impairment in offspring with bipolar disorder Zhao Yaxuan, Wang Yumei, Sun Yaqi

Department of Psychiatry, the First Hospital of Hebei Medical University, Mental Health Institute of Hebei Medical University, Brain Aging and Cognitive Neuroscience Laboratory, Shijiazhuang 050031, China

Corresponding author: Wang Yumei, Email: wangyumei19771021@hotmail.com

【Abstract】 At present, it is generally believed that offspring of bipolar disorder (BDoff) is a high-risk population with bipolar disorder. Studies have shown that BDoff suffer from cognitive impairment to varying degrees, and the mechanism may be related to genetic and biological factors, but it has not been clarified. These cognitive impairment is not caused by single factor, as the damage mechanism may be related to gene polymorphism, immune inflammation, the brain structure, etc. This paper reviews the cognitive impairment and its possible mechanism in the BDoff.

【Key words】 Bipolar disorder; Offspring; Cognitive impairment; Review

双相情感障碍(bipolar disorder)是一种常见的病程迁延、致残率高的精神疾病, 以早年发病、频繁发作、高自杀风险和慢性结局为显著特点, 与严重的社会功能损害相关。据估计, 双相情感障碍的遗传力为56%~93%^[1], 而遗传因素也被认为是双相情感障碍最重要的危险因素之一。父母单亲诊断为双相情感障碍时, 子女患双相情感障碍的风险为4%~5%; 父母双亲均诊断为双相情感障碍时, 患病率可增加14%~35.8%^[2]。因此, 对双相情感障碍子代的认知功能进行评估, 可进一步探究该疾病首次发作的易感性因素。成人和儿童双相情感障碍患者的认知功能缺陷已被广泛证实, 如在语言记忆、注意力和执行功能方面存在异常^[3]。双相情感障碍子代与双相情感障碍患者也存在相似的认知功能缺陷, 但没有双相情感障碍患者严重。Balanzá-Martínez等^[4]系统回顾了双相情感障碍子代的23项研究, 双相情感障碍子代较健康对照组在记忆力、

语言学习、注意力和执行功能存在缺陷。

McGorry^[5]将双相情感障碍子代分为两种临床类型, 伴有亚临床综合征的子代, 称为超高危人群(ultra high risk, UHR), 伴有遗传风险但无临床症状或仅有轻微症状的子代, 称为高危人群(high risk, HR)。研究发现, 双相情感障碍人群中UHR和HR均有不同程度的认知功能下降, 这可能与特定脑区的功能连接异常有关, 并推测这种脑功能连接的异常是双相情感障碍高风险阶段的生物学标志物, 这有助于早期鉴别易感人群^[6]。由于影响脑影像学的结果因素较多, 对双相情感障碍子代的研究结果又常存在差异, 因此探究HR和UHR的风险因素, 对预测双相情感障碍发病的生物学标志物, 帮助临床早期识别和干预遗传易感人群具有重要意义。现对近年来有关双相情感障碍子代认知功能损害的研究进展进行综述。

一、双相情感障碍子代的认知功能损害

随着人们对于双相情感障碍研究的不断深入,已经证实UHR发展为双相情感障碍的风险大大增加,对双相情感障碍发生最有力的预测作用因素包括:早期的精神病性症状,有早期的情绪症状和(或)非典型症状^[7]。研究发现双相情感障碍人群中,UHR和HR均有不同程度的认知功能损害,因此认知功能损害对双相情感障碍的发生有强烈的预测作用,即在早期阶段就可以观察到双相情感障碍子代具体的认知功能缺陷,同时贯穿双相情感障碍的整个病程^[6]。现将有关双相情感障碍子代的认知功能的文献归纳如下。

1. 记忆力和语言学习能力

双相情感障碍子代的视觉空间记忆、语言学习能力较健康对照明显受损^[8-9]。Frias等^[10]的研究中提到双相情感障碍子代在记忆、认知灵活性和社会认知方面存在更大的缺陷。与健康对照组相比,HR在语言学习和记忆方面表现明显较差;UHR在视觉空间记忆存在缺陷^[6]。Tempelaar等^[11]对双相情感障碍子代随访12年,发现语言学习和记忆方面缺陷可能是双相情感障碍认知功能的内表型特征,而Maziade等^[12]进一步证实视觉空间记忆较文字记忆能力可能更能预测双相情感障碍的患病风险。

2. 注意力

双相情感障碍患者疾病早期阶段的注意力较健康对照组存在明显受损已经得到证实,注意力的稳定性与集中性也存在持续受损^[13],而注意力受损也被列为能够预测双相情感障碍发生的非典型症状之一。Diwadkar等^[14]通过运用情感障碍和精神分裂症儿童版量表(K-SADS)和DSM-IV分类诊断标准配套的定式临床精神检查(SCID)分别对15岁以下和15岁及以上的双相情感障碍子代进行临床评估,发现双相情感障碍子代较健康对照组的注意力持续功能明显受损,注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)的发病率也更高。双相情感障碍子代对ADHD易感性的显著增加及皮质下通路存在的缺陷表明皮质-纹状体通路的损伤可能是双相情感障碍子代的患病特征之一。

3. 执行功能

执行功能的损害被认为是导致患者注意力受损的重要原因之一,但对双相情感障碍子代执行功能研究的结果却并不一致。Klimes-Dougan等^[15]评估了双相情感障碍青少年子代的执行功能较健康对照组存在异常,而de la Serna等^[8]通过威斯康辛卡片

分类测试和Stroop测验对双相情感障碍子代执行功能(包括计划、动机及抑制)进行评估未发现较健康对照组明显异常。

4. 其他

Bauer等^[16]通过研究双相情感障碍子代的易感因素发现,与对照组相比双相情感障碍子代的认知功能受损,尤其是处理速度和情感处理方面发生明显改变。也有学者对双相情感障碍子代的认知功能进行了前瞻性研究,发现低智商可能预示双相情感障碍子代的神经发育异常^[17]。这些研究表明信息处理速度、情感处理以及较低的智商可能是双相情感障碍子代在儿童期发病的标志。还有一些研究通过评估年龄>25岁的双相情感障碍子代的认知功能,发现双相情感障碍子代的言语学习能力、加工速度、工作记忆较对照组有一定的差距,从而将认知功能损害作为双相情感障碍家族谱系患病风险的内表型标志^[18]。

二、影响双相情感障碍子代认知功能的因素

(一) 遗传学因素

由于遗传和环境因素的交互作用,父母患有重型精神障碍(如精神分裂症、双相情感障碍或复发性抑郁症)的儿童较健康人群相比出现精神异常和认知缺陷的概率更高,更有可能出现发育迟缓、认知功能损害。Rasic等^[19]在荟萃分析中对重型精神障碍患者子代出现不同精神障碍的风险进行量化,双相情感障碍子代罹患重型精神障碍的风险比增加6.42。另有研究表明,遗传学因素可能影响双相情感障碍子代的认知功能,使其在信息处理方面发生异常^[12]。此外,L-型电压依赖钙离子通道A1C亚基(CACNA1C)、KASH蛋白的基因(SYNE1)、重组人Tyr-3/Trp-5单氧酶激活蛋白ETA的基因(YWHAH)多态性可使双相情感障碍子代罹患双相情感障碍的风险更高^[20]。也有学者认为编码Ankyrin G蛋白的基因(ANK3)携带单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)等位基因位点rs10761482的风险与语言理解力、逻辑记忆和信息处理速度等认知功能损害有关^[21],而ANK3基因中SNP等位基因位点rs9804190可能通过影响额颞叶结构影响执行功能和记忆力等认知功能维度^[22]。

(二) 神经生物学因素

1. 催产素:研究发现,双相情感障碍孕妇在分娩时使用催产素可能与双相情感障碍子代罹患精神障碍有关,患病风险较健康对照组相比增高2.4倍,即使没有患病,子代的认知功能也会出现一定程度的

下降^[23],这种促进分娩的外源性催产素可能影响母体的应激系统,通过影响胎儿神经发育和髓鞘形成进一步影响子代的认知功能^[24]。此外,目前的研究发现外源性催产素对 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的影响可能是影响双相情感障碍子代认知功能的机制之一。外源性催产素在胎儿发育期可促进前额叶和边缘区GABA的形成^[25],而GABA与谷氨酸在胎儿早期神经元发育有着影响神经元迁移、树突状结构和脑环路形成的重要作用^[26],从而在双相情感障碍及其他精神疾病发挥作用。

2. 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF):研究发现,与健康对照组相比,BDNF水平在双相情感障碍躁狂或抑郁急性发作期降低^[27-28],但BDNF水平在疾病稳定期不降低^[27]。随疾病进展,BDNF水平逐渐降低^[29]。Mansur等^[30]通过比较双相情感障碍和健康对照组子代BDNF的水平,探讨BDNF水平对脑部结构的影响,对照组的大脑体积与BDNF水平呈正相关,而双相情感障碍子代的大脑体积与BDNF水平呈负相关。因此,BDNF水平的异常调节可能是双相情感障碍发病的关键因素。Mesman等^[31]发现双相情感障碍子代较健康对照组在青春期BDNF水平下降,并与当前情绪状态无关。BDNF对脑发育有重要影响,即参与神经发生、突触可塑性、神经元细胞的存活和生长发育,推测可能是由于免疫系统激活而延迟或干扰了大脑发育,从而导致早期BDNF水平的降低。

3. 免疫炎症:双相情感障碍和双相情感障碍子代的血清炎症因子(如IL-1、IL-6和促肾上腺皮质激素释放激素)升高^[32]。研究表明脑脊液IL-6水平与抑郁严重程度相关,外周给予依那西普——肿瘤坏死因子(TNF- α)可消除慢性应激动物模型的抑郁样行为。研究发现IL-6可能通过改变双相情感障碍子代关键脑部结构如前扣带皮层的体积而影响临床症状和认知功能^[33]。UHR和HR的双相情感障碍子代可能表现出不同的炎症特征,推测炎症因子对预测双相情感障碍子代患病风险和评估预后情况具有重要作用。

4. 大脑结构: Barnea-Goraly等^[34]认为双相情感障碍子代的认知功能异常可能与脑白质有关。在双相情感障碍青少年涉及情绪、行为和认知功能的脑部区域,可以观察到脑白质的显著改变。在双相情感障碍家族谱系研究中,患者早期存在脑白质改变,推测此可能是双相情感障碍子代认知功能缺陷的原

因之一。另外,双相情感障碍子代认知功能受损可能与大脑脑区的功能连接改变有关,也可能是大脑的一种适应性改变^[35]。双相情感障碍子代的大脑右眶额皮质灰质体积减小,枕叶皮层下功能异常,而记忆力和执行功能的缺陷可能与额颞叶及大脑皮层下环路的神经生物模型有关^[36]。Lee等^[37]对HR和双相情感障碍患者大脑的认知功能相关研究进行荟萃分析,发现双相情感障碍子代在关键的认知和情绪处理脑区(如背外侧前额皮质、岛叶和顶叶皮层)存在代偿性活动增强。因此,早期识别双相情感障碍子代脑功能变化的标志物,可以在儿童和青少年发展为双相情感障碍之前筛查出与双相情感障碍有关的脑部病变。Sugranyes等^[38]的研究也发现,同健康对照组相比双相情感障碍子代存在明显的神经系统软体征(neurological soft signs, NSS)异常。这表明双相情感障碍子代脑白质功能连接的异常、较小的灰质体积和显著的NSS异常也有可能预测双相情感障碍子代罹患精神疾病的风险。

(三) 童年期虐待与忽视

童年期虐待与忽视会增加双相情感障碍子代罹患精神分裂症和双相情感障碍的风险。40%的精神障碍患者回顾其在童年期曾受到虐待或忽视^[39],然而,机制尚不清楚。Berthelot等^[40]研究发现双相情感障碍子代曾遭受童年期虐待与忽视的子代智商明显低于没有遭受童年期虐待与忽视的子代,在视觉空间记忆和执行功能方面表现更差。在HR中,童年期虐待与忽视可能对成年罹患精神障碍的认知功能维度产生负面影响,这表明童年期虐待与忽视与成年精神障碍之间可能存在早期中介效应。

(四) 体质指数(BMI)和脂联素

脂联素是一种主要由脂肪细胞分泌的蛋白质激素,由ADIPOQ基因所编码。成人体内的脂联素水平与脂肪储量负相关。Subramaniapillai等^[41]收集了双相情感障碍有症状的子代和无症状子代以及非双相情感障碍子代的血浆脂联素和BMI,并分成3组,经研究发现,血浆脂联素水平对双相情感障碍子代的认知没有显著影响,然而,脂联素、认知和右小脑皮质BMI之间存在显著的交互作用,在这3个组中脂联素水平较高的个体,一旦校正BMI,右小脑皮质的体积就更大。这些发现提示BMI与中枢神经系统结构之间存在相互作用。另外Konarski等^[42]及Must和Anderson^[43]相继发现,BMI过高对年轻人小脑的神经元有损伤作用,小脑和大脑皮质的功能连接可能因肥胖而在治疗过程中受到抑制。上述发

现表明,高脂联素水平可能对双相情感障碍子代的认知功能有保护性作用,BMI可能通过改变中枢神经系统的结构来对双相情感障碍子代产生影响。

三、小结与展望

综上所述,目前研究发现双相情感障碍子代存在不同程度的认知功能的损害,并且这些认知损害并非单一因素所造成的,其损害机制可能与基因多态性、免疫炎症、大脑结构等多方面因素相关。国内对于双相情感障碍子代的研究较少,研究对象大多局限于双相情感障碍患者的认知功能损害。未来的研究可进一步探讨双相情感障碍子代特定维度认知功能损害的病理机制及各维度损害的病理机制关系,从而减缓双相情感障碍子代的认知功能损害,早期预防双相情感障碍子代精神障碍的发生。

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 资料收集与整理及论文撰写为赵雅萱,选题设计及论文修改为王育梅、孙亚麒

参 考 文 献

- [1] Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study [J]. *Lancet*, 2009, 373(9659): 234-239. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60072-6.
- [2] Wray NR, Gottesman II. Using summary data from the danish national registers to estimate heritabilities for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder [J]. *Front Genet*, 2012, 3: 118. DOI: 10.3389/fgene.2012.00118.
- [3] Lim CS, Baldessarini RJ, Vieta E, et al. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(3): 418-435. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.003.
- [4] Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, et al. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognotypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32(8): 1426-1438. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.05.019.
- [5] McGorry PD, Nelson B, Amminger GP, et al. Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions [J]. *J Clin Psychiatr*, 2019, 70(9): 1206-1212.
- [6] Lin K, Lu R, Chen K, et al. Differences in cognitive deficits in individuals with subthreshold syndromes with and without family history of bipolar disorder [J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 91: 177-183. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.05.005.
- [7] Palacio-Ortiz JD, Uribe-Villa E, Duque-Ríos P, et al. Description of Clinical and Neurocognitive Profiles in Offspring of Bipolar-Type-I Parents From a Multimodal Intervention Program: Prisma [J]. *Rev Colomb Psiquiatr*, 2015, 44(3): 150-158. DOI: 10.1016/j.rep.2015.03.004.
- [8] de la Sema E, Sugranyes G, Sanchez-Gistau V, et al. Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with schizophrenia or bipolar disorder [J]. *Schizophr Res*, 2017, 183: 110-115. DOI: 10.1016/j.schres.2016.11.007.
- [9] Quraishi S, Walshe M, McDonald C, et al. Memory functioning in familial bipolar I disorder patients and their relatives [J]. *Bipolar Disord*, 2009, 11(2): 209-214. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2008.00661.x.
- [10] Frías Á, Palma C, Farriols N, et al. Characterizing offspring of bipolar parents: a review of the literature [J]. *Actas Esp Psiquiatr*, 2015, 43(6): 221-234.
- [11] Tempelaar WM, Mesman E, Breetvelt EJ, et al. The Dutch Bipolar Offspring Study: Cognitive Development and Psychopathology [J]. *J Abnorm Child Psychol*, 2019, 47(9): 1559-1567. DOI: 10.1007/s10802-019-00532-7.
- [12] Maziade M, Rouleau N, Gingras N, et al. Shared neurocognitive dysfunctions in young offspring at extreme risk for schizophrenia or bipolar disorder in eastern quebec multigenerational families [J]. *Schizophr Bull*, 2009, 35(5): 919-930. DOI: 10.1093/schbul/sbn058.
- [13] Clark L, Goodwin GM. State- and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2004, 254(2): 61-68. DOI: 10.1007/s00406-004-0460-y.
- [14] Diwadkar VA, Goradia D, Hosanagar A, et al. Working memory and attention deficits in adolescent offspring of schizophrenia or bipolar patients: comparing vulnerability markers [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(5): 1349-1354. DOI: 10.1016/j.pnpb.2011.04.009.
- [15] Klimes-Dougan B, Ronsaville D, Wiggs EA, et al. Neuropsychological functioning in adolescent children of mothers with a history of bipolar or major depressive disorders [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(9): 957-965. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.03.031.
- [16] Bauer IE, Suchting R, Van Rheenen TE, et al. The use of component-wise gradient boosting to assess the possible role of cognitive measures as markers of vulnerability to pediatric bipolar disorder [J]. *Cogn Neuropsychiatry*, 2019, 24(2): 93-107. DOI: 10.1080/13546805.2019.1580190.
- [17] Wortinger LA, Engen K, Barth C, et al. Obstetric complications and intelligence in patients on the schizophrenia-bipolar spectrum and healthy participants [J]. *Psychol Med*, 2020, 50(11): 1914-1922. DOI: 10.1017/S0033291719002046.
- [18] Calafiore D, Rossell SL, Van Rheenen TE. Cognitive abilities in first-degree relatives of individuals with bipolar disorder [J]. *J Affect Disord*, 2018, 225: 147-152. DOI: 10.1016/j.jad.2017.08.029.
- [19] Rasic D, Hajek T, Alda M, et al. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies [J]. *Schizophr Bull*, 2014, 40(1): 28-38. DOI: 10.1093/schbul/sbt114.
- [20] Gassó P, Sánchez-Gistau V, Mas S, et al. Association of CACNA1C and SYNE1 in offspring of patients with psychiatric disorders [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 245: 427-435. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.08.058.
- [21] Hori H, Yamamoto N, Teraishi T, et al. Cognitive effects of the ANK3 risk variants in patients with bipolar disorder and healthy individuals [J]. *J Affect Disord*, 2014, 158: 90-96. DOI: 10.1016/j.jad.2014.02.008.
- [22] Lippard ETC, Jensen KP, Wang F, et al. Effects of ANK3 variation on gray and white matter in bipolar disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(9): 1345-1351. DOI: 10.1038/mp.2016.76.

- [23] 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.
- [24] Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring[J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(5): 889-895. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.5.889.
- [25] Le Magueresse C, Monyer H. GABAergic interneurons shape the functional maturation of the cortex [J]. *Neuron*, 2013, 77(3): 388-405. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.01.011.
- [26] Wessa M, Kanske P, Linke J. Bipolar disorder: a neural network perspective on a disorder of emotion and motivation[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2014, 32(1): 51-62. DOI: 10.3233/RNN-139007.
- [27] Fernandes BS, Gama CS, Ceres er KM, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis[J]. *J Psychiatr Res*, 2011, 45(8): 995-1004. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2011.03.002.
- [28] Pandey GN, Rizavi HS, Dwivedi Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor gene expression in pediatric bipolar disorder: effects of treatment and clinical response[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2008, 47(9): 1077-1085. DOI: 10.1097/CHI.0b013e31817eeed9.
- [29] Kauer-Sant' Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009, 12(4): 447-458. DOI: 10.1017/S1461145708009310.
- [30] Mansur RB, Brietzke E, McIntyre RS, et al. BDNF and BMI effects on brain structures of bipolar offspring: results from the global mood and brain science initiative[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2017, 136(6): 607-614. DOI: 10.1111/aeps.12822.
- [31] Mesman E, Hillegers MH, Ambree O, et al. Monocyte activation, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and S100B in bipolar offspring: a follow-up study from adolescence into adulthood[J]. *Bipolar Disord*, 2015, 17(1): 39-49. DOI: 10.1111/bdi.12231.
- [32] Sayana P, Colpo GD, Sim es LR, et al. A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients [J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 92: 160-182. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.03.018.
- [33] Lin K, Shao R, Wang R, et al. Inflammation, brain structure and cognition interrelations among individuals with differential risks for bipolar disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 83: 192-199. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.10.010.
- [34] Barnea-Goraly N, Chang KD, Karchemskiy A, et al. Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder: a tract-based spatial statistics analysis[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 66(3): 238-244. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.02.025.
- [35] Lin K, Shao R, Lu R, et al. Resting-state fMRI signals in offspring of parents with bipolar disorder at the high-risk and ultra-high-risk stages and their relations with cognitive function[J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 98: 99-106. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.01.001.
- [36] Lin K, Xu G, Wong NM, et al. A Multi-Dimensional and Integrative Approach to Examining the High-Risk and Ultra-High-Risk Stages of Bipolar Disorder[J]. *EBioMedicine*, 2015, 2(8): 919-928. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.06.027.
- [37] Lee MS, Anumagalla P, Talluri P, et al. Meta-analyses of developing brain function in high-risk and emerged bipolar disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2014, 5: 141. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00141.
- [38] Sugranyes G, de la Serna E, Borr s R, et al. Clinical, Cognitive, and Neuroimaging Evidence of a Neurodevelopmental Continuum in Offspring of Proband With Schizophrenia and Bipolar Disorder[J]. *Schizophr Bull*, 2017, 43(6): 1208-1219. DOI: 10.1093/schbul/sbx002.
- [39] Bonoldi I, Simeone E, Rocchetti M, et al. Prevalence of self-reported childhood abuse in psychosis: a meta-analysis of retrospective studies[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 210(1): 8-15. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.05.003.
- [40] Berthelot N, Paccalet T, Gilbert E, et al. Childhood abuse and neglect may induce deficits in cognitive precursors of psychosis in high-risk children[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2015, 40(5): 336-343. DOI: 10.1503/jpn.140211.
- [41] Subramaniapillai M, Mansur RB, Chen Y, et al. Effect of body anthropometrics on brain structure of offspring of parents with bipolar disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 124: 137-142. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.02.013.
- [42] Konarski JZ, McIntyre RS, Grupp LA, et al. Is the cerebellum relevant in the circuitry of neuropsychiatric disorders[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2005, 30(3): 178-186. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2004.08.004.
- [43] Must A, Anderson SE. Body mass index in children and adolescents: considerations for population-based applications [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2006, 30(4): 590-594. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803300.

(收稿日期: 2020-04-22)

(本文编辑: 戚红丹)