

双相情感障碍患者抑郁和缓解状态脑功能稳定性的比较

张志芳 薄奇静 李峰 赵蕾 王贇 刘瑞 陈熊鹰 陈真竹 李田 王怡梦 周媛 王传跃

100088 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(张志芳、薄奇静、李峰、赵蕾、王贇、刘瑞、陈熊鹰、陈真竹、李田、王怡梦、周媛、王传跃); 100088 北京脑重大疾病研究院精神分裂症研究所(薄奇静、李峰、赵蕾、陈真竹、李田、王怡梦、王传跃); 100069 北京, 首都医科大学人脑保护高精尖创新中心(王传跃); 100101 北京, 中国科学院所行为科学重点实验室 中国科学院心理研究所(周媛); 100049 北京, 中国科学院大学心理学系(周媛)

通信作者: 薄奇静, Email: bqj@mail.ccmu.edu.cn; 周媛, Email: zhouyuan@psych.ac.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.09.004

【摘要】目的 分析处于双相情感障碍(BD)缓解期的患者(EP)和BD抑郁期的患者(DP)脑功能稳定性的特点。**方法** 选取2009年2月至2016年6月于首都医科大学附属北京安定医院就诊的56例BD患者为研究组,并根据患者所处的情绪状态分为EP组($n=30$)和DP组($n=26$)。招募与研究组患者匹配的71名健康对照者作为健康对照组。采用17项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)比较EP组、DP组、健康对照组之间的抑郁程度。采集所有受试者的静息态功能性磁共振成像数据,采用DPABI软件对数据进行预处理和功能稳定性指标的计算并比较3组功能稳定性差异,变换不同窗宽、步长和窗的类型进行重复验证。采用Pearson相关分析患者右侧小脑后叶的功能稳定性与HAMD-17总分之间的相关性。**结果** EP组、DP组、健康对照组受试者HAMD-17总分比较[2.00(0, 4.00)分比14.00(10.75, 19.50)分比0(0, 1.00)分],差异有统计学意义($P < 0.01$)。不同窗宽/步长/窗类型的3组受试者右侧小脑后叶功能稳定性比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); EP组患者右侧小脑后叶的功能稳定性低于DP组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$); DP组和健康对照组功能稳定性比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组、EP组和DP组右侧小脑后叶的功能稳定性与HAMD-17总分无相关性($P > 0.05$)。**结论** EP、DP患者表现出不同的脑功能活动模式,仅EP患者表现出右侧小脑后叶的功能稳定性降低。

【关键词】 双相情感障碍; 功能磁共振成像; 静息态; 功能稳定性; 小脑后叶

基金项目: 国家自然科学基金(81901355); 国家科技支撑计划项目(2007BA117B05); 北京市科技计划项目(D121100005012002); 首都医科大学附属北京安定医院院级课题(YJ201901)

Comparison of brain functional stability in patients with bipolar disorder in depressive and euthymic mood states Zhang Zhifang, Bo Qijing, Li Feng, Zhao Lei, Wang Yun, Liu Rui, Chen Xiongying, Chen Zhenzhu, Li Tian, Wang Yimeng, Zhou Yuan, Wang Chuanyue

The National Clinical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China (Zhang ZF, Bo QJ, Li F, Zhao L, Wang Y, Liu R, Chen XY, Chen ZZ, Li T, Wang YM, Zhou Y, Wang CY); Beijing Institute for Brain Disorders Center of Schizophrenia, Beijing 100088, China (Bo QJ, Li F, Zhao L, Chen ZZ, Li T, Wang YM, Wang CY); Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069, China (Wang CY); CAS Key Laboratory of Behavioral Science, Institute of Psychology, Beijing 100101, China (Zhou Y); Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China (Zhou Y)

Corresponding authors: Bo Qijing, Email: bqj@mail.ccmu.edu.cn; Zhou Yuan, Email: zhouyuan@psych.ac.cn

【Abstract】Objective To analyze the difference of brain function stability among patients with bipolar disorder (BD) in remission (EP), patients with BD depression (DP) and healthy controls. **Methods** A total of 56 patients with BD treated in Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University from February

2009 to June 2016 were selected as the study group, and were divided into EP group ($n=30$) and DP group ($n=26$) according to their emotional state. Another 71 healthy controls matched with patients in the study group were recruited as the healthy control group. The degree of depression among EP group, DP group and healthy control group were compared by Hamilton Depression Scale (HAMD-17). Resting state functional magnetic resonance imaging (fMRI) data of all subjects were collected. DPABI software was used to preprocess the data and calculate the functional stability index, to compare the differences of the three groups of functional stability. Repeated verification was carried out using different window width, step size and window type. Pearson correlation was used to analyze the correlation between the functional stability of the right posterior cerebellar lobe and the total score of HAMD-17. **Results** The total score of HAMD-17 in the EP group, the DP group, and the healthy control group was [2.00 (0, 4.00) points vs 14.00 (10.75, 19.50) points vs 0 (0, 1.00) points], and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The functional stability of the right posterior cerebellar lobe of the three groups of subjects with different window width / step size / window type was compared, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The functional stability of the right posterior cerebellar lobe in EP group was significantly lower than that in DP group and healthy control group ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the difference of functional stability between DP group and healthy control group ($P > 0.05$). There was no correlation between the functional stability of the right posterior cerebellar lobe and the total score of HAMD-17 in the study group, EP group and DP group ($P > 0.05$). **Conclusions** EP and DP patients show different brain function activity patterns, only EP patients show decreased functional stability of the right posterior cerebellar lobe.

【 Key words 】 Bipolar disorder; Functional magnetic resonance imaging; Resting state; Functional stability; Posterior lobe of cerebellum

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81901355); National Science and Technology Support Plan (2007BAI17B05); Beijing Municipal Science & Technology Commission (D121100005012002); Beijing Anding Hospital, Capital Medical University (YJ201901)

双相情感障碍(bipolar disorder, BD)是一种常见的重性精神疾病,以抑郁、躁狂和缓解状态交替出现为临床特征。既往研究采用功能MRI(fMRI)技术对BD的病理生理机制进行探索,发现处于不同情绪状态的BD患者可能会有相似的或不同的脑功能活动表现^[1-2]。

人的大脑是一个动态变化的复杂神经系统^[3]。随着时间的推移,大脑可以动态地整合、协调和响应内部和外部的刺激,并调整神经活动和功能连接模式^[4]。最近一项研究通过计算体素与体素之间的动态功能连接在时间上的一致性,刻画了在连续状态下动态功能连接随时间的稳定性^[5]。以功能稳定性为计算指标,Zhu等^[6]纳入BD患者、精神分裂症患者、注意缺陷多动障碍患者和健康对照4组受试者,发现BD患者左侧颞下回的功能稳定性较健康对照组升高。然而,关于处于不同情绪状态的BD患者是否会表现出不同的功能稳定性的研究较少。

本研究纳入处于BD缓解期的患者(euthymic patients with BD, EP)和BD抑郁期的患者(depressed patients with BD, DP)以及与之匹配的健康对照者,采集静息态fMRI数据,以功能稳定性为计算指标,比较EP、DP和健康对照者之间功能稳定性的差异,从而探索处于BD不同情绪状态患者的静息态脑功能活动的差异。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选取2009年2月至2016年6月于首

都医科大学附属北京安定医院就诊的65例BD患者为研究组。研究组纳入标准:(1)年龄16~60岁;(2)符合DSM-IV中关于BD的诊断标准^[7];(3)汉族;(4)小学及以上文化程度,能理解量表内容;(5)右利手;(6)杨氏躁狂量表(Young Mania Rating Scale, YMRS)评分 < 7 分^[8]。研究组排除标准:(1)合并其他精神疾病或神经系统疾病;(2)有严重的闭合或开放性头颅损伤;(3)有药物、酒精、毒品滥用史;(4)处于妊娠期或哺乳期;(5)在研究开始前3个月有电休克治疗史;(6)有严重的自杀意念或自杀未遂;(7)患有重大慢性迁延性疾病;(8)符合MRI扫描禁忌证。社区招募与患者年龄、性别、受教育程度相匹配的85名健康对照者为对照组。对照组纳入标准:(1)根据《DSM-IV-TR轴I障碍定式临床检查》非患者版的评估确认无任何轴I疾病;(2)无神经、精神障碍疾病家族史。排除标准同研究组。本研究已获得北京师范大学脑成像中心和首都医科大学附属北京安定医院伦理委员会的批准[批件号:(2008)临审第(14)号、(2013)科研第(10)号]。所有受试者在研究开始前均已签署知情同意书。

2. 临床评估方法: 由2名主治医师及以上精神科医师根据DSM-IV中的诊断标准对就诊患者做出一致性诊断,诊断明确后入组。采用自编一般情况调查表收集受试者的人口学信息和既往健康状况等。采用HAMD-17对所有受试者的抑郁状况进行评估。参考既往文献^[9-10], HAMD-17评分 ≤ 7 分的患者被

认为是EP患者,纳入EP组($n=37$);HAMD-17评分 >7 分的患者被认为是DP患者,纳入DP组($n=28$)。

3. MRI数据采集:采用美国Siemens公司的3.0T MRI系统(Magnetom Trio)和64通道线圈采集所有受试者的MRI数据,包括静息态fMRI(240个Volumes)和T1结构相(128个Volumes)数据。在采集过程中,嘱受试者闭眼,保持清醒,尽量不要移动身体,尤其是头部。静息态fMRI数据采用快速平面回波成像序列扫描完成,扫描参数如下:轴位扫描,TR=2 000 ms, TE=30 ms, Matrix size=64 × 64, FA=90°, FOV=200 mm × 200 mm, 33层,层厚=3.5 mm,层间隔=0.7 mm。T1结构相数据采用T1加权3维磁化强度预备梯度回波序列扫描完成,扫描参数如下:矢状位扫描,TR=2 530 ms, TE=3.39 ms, Matrix size=192 × 192, FA=7°, FOV=256 mm × 192 mm,层厚=1.33mm。

4. 静息态fMRI数据预处理和个体分析:使用DPABI v5.1软件对静息态fMRI数据进行预处理^[11],步骤包括去除前5个时间点、时间层校正、头动校正、协变量回归(回归子包括24个头动参数^[12]、白质信号和脑脊液信号)、配准到蒙特利尔神经科学研究所(MNI)空间(采用DARTEL配准的方法基于T1相数据进行,重采样后体素大小为3 mm × 3 mm × 3 mm)、去线性漂移和滤波(0.01 ~ 0.1 Hz)。头动过大标准为平均帧位移(mean framewise displacement, mean FD) > 3 个标准差或FD < 0.2 mm的时间点数量 < 120 个。预处理后,剔除头动过大的受试者23例,其中EP组7例,DP组2例,健康对照组14名。余下56例患者(EP组30例,DP组26例)和71名健康对照者进入后续分析。

采用DPABI v5.1软件进行体素到体素的功能稳定性分析预处理后的数据。分析步骤:(1)采用滑动时间窗的方法,在全脑范围内逐个体素计算每个体素到全脑所有其他体素的动态功能连接,生成动态功能连接图谱。窗宽、步长和窗的类型分别设置为64 s(即32 TR)、4 s(即2 TR)和hamming窗;(2)计算动态功能连接图谱在各时间窗之间的肯德尔一致性系数,从而对单个体素的功能稳定性进行量化;(3)采用将得到的功能稳定性图谱减去平均值再除以标准差的方式进一步进行z标准化,从而得到z值图谱。功能稳定性指标数值越高,表示该体素与全脑所有其他体素之间的动态功能连接在时间上的一致性越高。采用半高全宽为6 mm的高斯核对z值图谱进行平滑,平滑之后的数据进入分析。

5. 验证性分析:变换不同的窗宽(48 TR和64 TR)、步长(1 TR)和窗的类型(rectwin)对上述功能稳定性

分析进行重复。在重复分析中,采用相同的方法比较EP组、DP组和健康对照组之间在功能稳定性指标上的差异,并进一步计算功能稳定性指标与受试者抑郁程度的相关性。显著性水平设置同前。将所有分析范围局限在事先制作的灰质掩模(mask)中。该mask的制作方法是基于功能相数据提取的所有被试的平均功能相mask和基于T1结构相数据提取的所有被试的平均灰质mask求交集。

6. 统计学方法:采用SPSS 20.0统计软件进行分析。计数资料采用频数、百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Shapiro-Wilk检验对连续变量做正态性检验,符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的计量资料采用中位数和四分位数[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用单因素方差分析或Kruskal-Wallis检验,事后比较采用独立样本t检验或Mann-Whitney U检验。使用SPM 12软件(Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)的统计模块,以年龄、性别、受教育水平和mean FD为协变量,采用单因素协方差分析比较EP组、DP组和健康对照组之间的功能稳定性差异。采用Family-wise Error (FWE)校正方法对结果进行多重比较校正,显著水平为团块水平 $P < 0.05$ 并且体素水平 $P < 0.001$ 。对于组间比较差异有统计学意义的脑区,提取该脑区功能稳定性指标数值并计算均值。然后,采用SPSS软件对3组之间功能稳定性的差异进行事后比较(Bonferroni校正)。采用Pearson相关分析法分析右侧小脑后叶的功能稳定性与患者HAMD-17总分之间的相关性。双尾检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 3组受试者人口学资料和临床资料比较:3组受试者年龄、性别、受教育水平和mean FD值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);3组受试者HAMD-17总分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。事后比较显示健康对照组HAMD-17总分低于EP组和DP组,EP组HAMD-17总分低于DP组,差异均有统计学意义($Z=-4.03$ 、 -7.96 、 -6.43 ;均 $P < 0.01$)。

2. 3组受试者功能稳定性分析:不同窗宽/步长/窗类型的3组受试者右侧小脑后叶的功能稳定性比较差异有统计学意义($P < 0.05$);EP组功能稳定性低于DP组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);DP组和健康对照组功能稳定性比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2、图1。研究组、EP组和DP组右侧小脑后叶的功能稳定性与HAMD-17总分无相关性($P > 0.05$)。

表1 EP组、DP组与健康对照组受试者人口学资料和临床资料比较

项目	EP组(n=30)	DP组(n=26)	健康对照组(n=71)	Z/ χ^2 值	P值
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	27.00(20.00, 32.00)	27.00(22.75, 41.25)	26.00(23.00, 35.00)	1.53	0.465
性别[例(%)]					
男	21(70.00)	14(53.85)	34(47.89)	4.16	0.125
女	9(30.00)	12(46.15)	37(52.11)		
受教育水平[例(%)]					
初中	5(16.67)	2(7.69)	6(8.45)	9.06	0.170
高中或中专	10(33.33)	12(46.15)	15(21.13)		
大专	7(23.33)	5(19.23)	18(25.35)		
本科及以上学历	8(26.67)	7(26.93)	32(45.07)		
病程[月, $M(P_{25}, P_{75})$]	19.00(7.86, 72.25)	13.00(3.62, 37.75)	-	-1.37	0.170
mean FD值[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.13(0.11, 0.18)	0.13(0.10, 0.16)	0.13(0.10, 0.16)	1.07	0.586
HAMD-17总分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.00(0, 4.00)	14.00(10.75, 19.50)	0(0, 1.00)	76.22	<0.001

注: EP 处于双相情感障碍缓解期的患者; DP 处于双相情感障碍抑郁期的患者; mean FD 平均帧位移; HAMD-17 17项汉密尔顿抑郁量表; - 无数据

表2 不同窗宽/步长/窗类型3组受试者功能稳定性比较

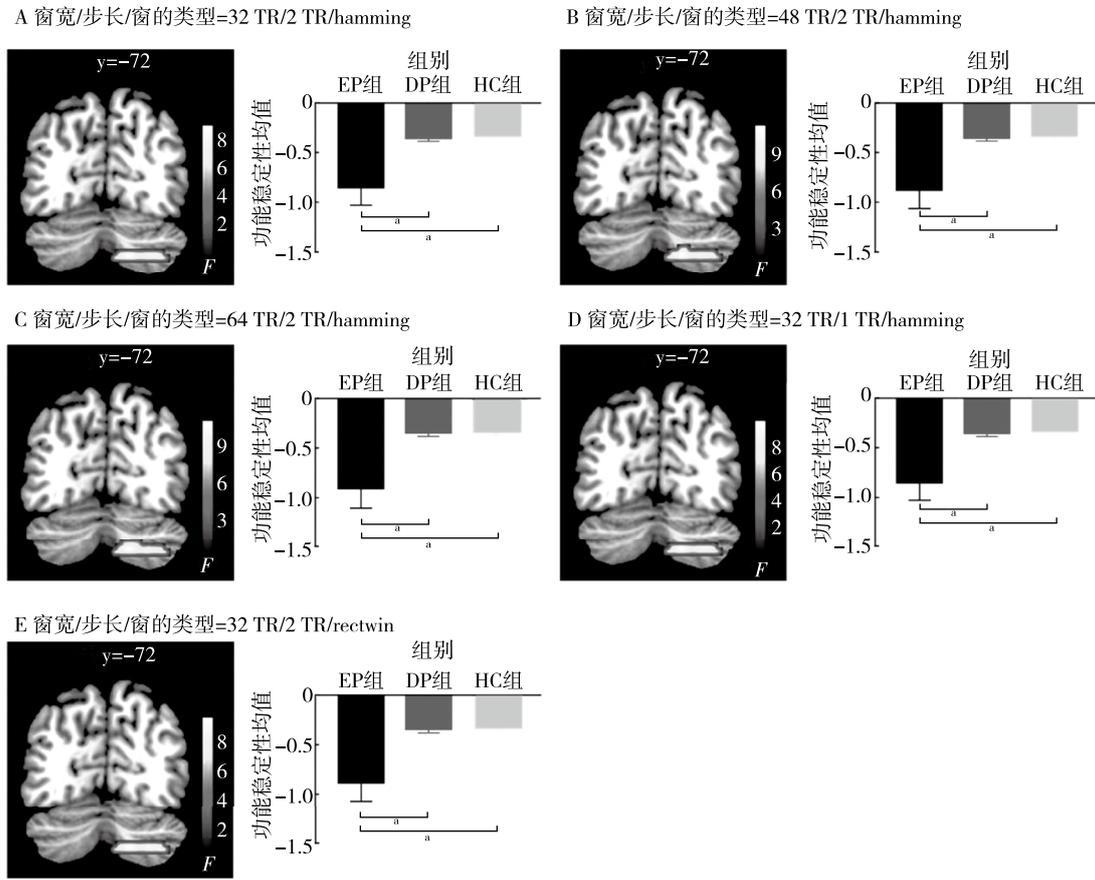
窗宽/步长/窗的类型	脑区	Peak点MNI坐标			F值	团块大小	团块水平P值 ^a	事后比较 ^b	
		x	y	z				组别比较	P值
32 TR/2 step/hamming	右侧小脑后叶	15	-72	-42	9.97	69	0.043	EP组 < DP组	0.001
								EP组 < 健康对照组	<0.001
								DP组 = 健康对照组	1.000
48 TR/2 step/hamming	右侧小脑后叶	15	-72	-42	10.60	81	0.020	EP组 < DP组	0.001
								EP组 < 健康对照组	<0.001
								DP组 = 健康对照组	1.000
64 TR/2 step/hamming	右侧小脑后叶	15	-72	-42	10.93	89	0.012	EP组 < DP组	0.001
								EP组 < 健康对照组	<0.001
								DP组 = 健康对照组	1.000
32 TR/1 step/hamming	右侧小脑后叶	15	-72	-42	9.96	68	0.045	EP组 < DP组	0.001
								EP组 < 健康对照组	<0.001
								DP组 = 健康对照组	1.000
32 TR/2 step/rectwin	右侧小脑后叶	15	-72	-42	9.92	79	0.023	EP组 < DP组	0.001
								EP组 < 健康对照组	<0.001
								DP组 = 健康对照组	1.000

注: MNI 蒙特利尔神经科学研究所; EP 处于双相情感障碍缓解期的患者; DP 处于双相情感障碍抑郁期的患者; ^a 采用 Family-wise Error 校正法进行多重比较校正; ^b 采用 Bonferroni 校正法进行事后比较

讨论 本研究纳入EP、DP患者和健康对照组,通过计算动态功能连接在时间上的一致性,比较3组受试者功能稳定性差异,结果显示EP组患者右侧小脑后叶的功能稳定性低于DP组和健康对照组,而后DP组和健康对照组比较差异无统计学意义。当变换不同的参数(窗宽、步长和窗的类型)进行重复分析时,该结果与上述结果一致。此外,本研究结果显示3组受试者右侧小脑后叶的功能稳定性与抑郁程度无相关性。

本研究结果显示,EP组患者的右侧小脑后叶功能稳定性低于健康对照组。小脑可分为前叶、后叶和绒球小结叶^[13]。既往的多项研究发现小脑后叶可以参与情绪调节、工作记忆和决策等认知功能,

并且在对5种主要情绪(悲伤、快乐、愤怒、恐惧和厌恶)进行反应时,小脑后叶均可被激活^[14-17]。在BD患者中,小脑被认为是“情绪起搏器”^[18]。因为小脑病变导致大脑网络的功能连接异常被认为可能是BD(至少是躁狂状态)出现的根源^[19]。与健康对照组相比,EP患者会表现出小脑网络内的静态功能连接降低^[20],右侧小脑后叶的功能连接强度降低,右侧小脑后叶与多个脑区(包括双侧小脑后叶、双侧海马等)的静态功能连接降低^[21-22]。虽然报道EP患者右侧小脑后叶的动态功能连接异常的研究较少,但一项研究发现,以双侧小脑脚为种子点,与健康对照组相比,EP患者表现出双侧小脑脚之间的动态功能连接升高,右侧小脑脚与左侧角回之间的动态



注: EP 处于双相情感障碍缓解期的患者; DP 处于双相情感障碍抑郁期的患者; HC 健康对照; * $P < 0.05$; 左侧脑图为方差分析后差异有统计学意义的脑区, 右侧柱图代表各组功能稳定性平均值比较(右侧小脑后叶)

图1 不同窗宽/步长/窗类型3组受试者功能稳定性的比较

功能连接升高, 右侧小脑脚与右侧楔前叶之间的动态功能连接降低^[23]。此外, EP患者还会表现出右侧小脑的血流量和灰质体积降低^[24-25]。本研究结果显示, EP组患者右侧小脑后叶的功能稳定性低于DP组和健康对照组, 即右侧小脑后叶与全脑所有其他体素之间的动态功能连接在时间上的一致性降低, 提示小脑在BD病理生理学中起着重要作用。

本研究仅在EP患者中发现右侧小脑后叶的功能稳定性降低, 而DP患者并未表现出类似趋势。EP、DP患者不同的右侧小脑后叶功能稳定性变化模式和既往采用动态/静态功能连接的研究一致。比如, 研究报道EP患者双侧小脑脚之间的动态功能连接较健康对照者降低, 而这一结果并未在DP患者中发现; 且在EP、DP患者中, 与双侧小脑脚存在动态功能连接异常的脑区也不同^[23]。相关研究表明, 右侧小脑后叶与左侧杏仁核的功能连接及右侧小脑后叶与右侧额下回的功能连接均呈现DP患者 < 躁狂状态BD患者 < 健康对照者的等级性变化^[26-27];

而右侧小脑后叶与右侧杏仁核的功能连接降低仅表现在DP患者中, 躁狂状态BD患者与健康对照者比较差异无统计学意义^[27]。BD是一种具有异质性的精神疾病, 即处于不同情绪状态的BD患者的脑功能机制会有不同。本研究结果显示, EP患者右侧小脑后叶的功能稳定性降低, 这可能是一种保护机制, 即EP患者可能会通过降低右侧小脑后叶的功能稳定性以保证患者可以频繁、快速地从一种大脑状态转换到另一种大脑状态, 以更灵活地适应和处理来自内部和外部的刺激, 从而使自身的情绪状态保持正常。

本研究的局限性: (1) 依据患者的情绪状态将患者分为EP和DP两组, 每组中的受试者数量相对较少。后续需要在更大规模的样本中对本研究的结果进行重复。(2) 本研究未纳入处于BD躁狂状态的患者, 无法检测右侧小脑后叶的功能稳定性在此类患者群体中是否也会有不同的表现。后续需要纳入此类患者群体进行进一步研究。(3) 本研究纳入的患者在入组前均不同程度地服用了药物, 因此无法排除药物

对脑功能的影响。后续需要减少药物对研究结果的影响,最好纳入未服药的患者进行研究。(4)本研究未检测精神病性症状对研究结果的可能影响。

综上所述,EP患者右侧小脑后叶的功能稳定性降低,而DP患者则未能表现出类似趋势,进一步揭示了小脑在BD神经生物学机制中的作用,提示处于BD不同情绪状态的患者会有不同的功能稳定性表现。

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 构思与设计为薄奇静、周媛、王传跃,研究准备为薄奇静,研究实施、数据收集为李峰、赵蕾,数据整理为陈真竹、李田、王怡梦,数据分析、文献调研与整理、绘制图表、论文撰写为张志芳,数据解释为张志芳、王赞、刘瑞、陈熊鹰,论文修订为薄奇静、周媛,获取资助为王传跃

参 考 文 献

- [1] Zhang Z, Bo Q, Li F, et al. Increased ALFF and functional connectivity of the right striatum in bipolar disorder patients[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 111: 110140. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110140.
- [2] Liu M, Wang Y, Zhang A, et al. Altered dynamic functional connectivity across mood states in bipolar disorder[J]. *Brain Res*, 2021, 1750: 147143. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.147143.
- [3] Faghiri A, Stephen JM, Wang YP, et al. Changing brain connectivity dynamics: from early childhood to adulthood[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(3): 1108-1117. DOI: 10.1002/hbm.23896.
- [4] Dehaene S, Lau H, Kouider S. What is consciousness, and could machines have it?[J]. *Science*, 2017, 358(6362): 486-492. DOI: 10.1126/science.aan8871.
- [5] Li L, Lu B, Yan CG. Stability of dynamic functional architecture differs between brain networks and states[J]. *Neuroimage*, 2020, 216: 116230. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.116230.
- [6] Zhu J, Zhang S, Cai H, et al. Common and distinct functional stability abnormalities across three major psychiatric disorders[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 27: 102352. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102352.
- [7] First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. Structured clinical interview for DSM-IV -TR axis I disorders -patient edition (SCID-I/P) [M]. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; 2002.
- [8] Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity[J]. *Br J Psychiatry*, 1978, 133: 429-435. DOI: 10.1192/bjp.133.5.429.
- [9] Munkholm K, Weikop P, Kessing LV, et al. Elevated levels of IL-6 and IL-18 in manic and hypomanic states in rapid cycling bipolar disorder patients[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 43: 205-213. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.09.021.
- [10] Frank E, Prien RF, Jarrett RB, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1991, 48(9): 851-855. DOI: 10.1001/archpsyc.1991.01810330075011.
- [11] Yan CG, Wang XD, Zuo XN, et al. DPABI: data processing & analysis for (resting-state) brain imaging [J]. *Neuroinformatics*, 2016, 14(3): 339-351. DOI: 10.1007/s12021-016-9299-4
- [12] Friston KJ, Williams S, Howard R, et al. Movement-related effects in fMRI time-series[J]. *Magn Reson Med*, 1996, 35(3): 346-355. DOI: 10.1002/mrm.1910350312.
- [13] Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study[J]. *Neuroimage*, 2012, 59(2): 1560-1570. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.065.
- [14] Schmahmann JD. Emotional disorders and the cerebellum: Neurobiological substrates, neuropsychiatry, and therapeutic implications[J]. *Handb Clin Neurol*, 2021, 183: 109-154. DOI: 10.1016/B978-0-12-822290-4.00016-5.
- [15] Schmahmann JD, Guell X, Stoodley CJ, et al. The theory and neuroscience of cerebellar cognition[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2019, 42: 337-364. DOI: 10.1146/annurev-neuro-070918-050258.
- [16] Semprini M, Bonassi G, Barban F, et al. Modulation of neural oscillations during working memory update, maintenance, and readout: an hdEEG study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42(4): 1153-1166. DOI: 10.1002/hbm.25283.
- [17] Tobón S, Suárez PD, Pérez EB, et al. Lisdexamfetamine Alters BOLD-fMRI Activations Induced by Odor Cues in Impulsive Children[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2020, 19(4): 290-305. DOI: 10.2174/1871527319666200613222502.
- [18] Minichino A, Bersani FS, Trabucchi G, et al. The role of cerebellum in unipolar and bipolar depression: a review of the main neurobiological findings[J]. *Riv Psichiatr*, 2014, 49(3): 124-131. DOI: 10.1708/1551.16907.
- [19] Lupo M, Olivito G, Siciliano L, et al. Evidence of cerebellar involvement in the onset of a manic state[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 774. DOI: 10.3389/fneur.2018.00774.
- [20] Bellani M, Bontempi P, Zovetti N, et al. Resting state networks activity in euthymic bipolar disorder[J]. *Bipolar Disord*, 2020, 22(6): 593-601. DOI: 10.1111/bdi.12900.
- [21] Wang Y, Zhong S, Chen G, et al. Altered cerebellar functional connectivity in remitted bipolar disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2018, 52(10): 962-971. DOI: 10.1177/0004867417745996.
- [22] 张一智. 临床缓解早期双相情感障碍的静息态功能连接研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2017.
- [23] 罗晓梅. 基于静息态fMRI的双相情感障碍患者抑郁发作期和缓解期的小脑-大脑动态功能连接比较研究[D]. 广州: 暨南大学, 2019.
- [24] Culha AF, Osman O, Dogangün Y, et al. Changes in regional cerebral blood flow demonstrated by 99mTc-HMPAO SPECT in euthymic bipolar patients[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2008, 258(3): 144-151. DOI: 10.1007/s00406-007-0766-7.
- [25] Baldaçara L, Nery-Fernandes F, Rocha M, et al. Is cerebellar volume related to bipolar disorder?[J]. *J Affect Disord*, 2011, 135(1/3): 305-309. DOI: 10.1016/j.jad.2011.06.059.
- [26] Zhang L, Li W, Wang L, et al. Altered functional connectivity of right inferior frontal gyrus subregions in bipolar disorder: a resting state fMRI study[J]. *J Affect Disord*, 2020, 272: 58-65. DOI: 10.1016/j.jad.2020.03.122.
- [27] Li M, Huang C, Deng W, et al. Contrasting and convergent patterns of amygdala connectivity in mania and depression: a resting-state study[J]. *J Affect Disord*, 2015, 173: 53-58. DOI: 10.1016/j.jad.2014.10.044.

(收稿日期: 2022-03-30)

(本文编辑: 赵金鑫)