

· 非自杀性自伤专题 ·

非自杀性自伤及双相抑郁患者磁共振波谱及血氧水平依赖功能磁共振成像研究进展

王丞基 邹韶红

832000 石河子大学医学院(王丞基); 830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科(邹韶红)

通信作者: 邹韶红, Email: zoushaohong@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.01.008

【摘要】 目前, 国内外对非自杀性自伤及双相抑郁患者的功能磁共振研究主要集中于磁共振波谱(MRS)及血氧水平依赖功能磁共振成像(BOLD-fMRI), 现对MRS及BOLD-fMRI在非自杀性自伤及双相抑郁患者中的应用进行综述, 以期了解两者的神经影像学研究进展, 并探索潜在的研究方向。

【关键词】 双相抑郁; 非自杀性自伤; 磁共振波谱; 血氧水平依赖功能磁共振成像; 综述

基金项目: 天山创新团队计划(2022D14011)

Research progress of magnetic resonance spectroscopy and blood oxygen level dependent-functional magnetic resonance imaging in non-suicidal self-injury and bipolar depression Wang Chengji, Zou Shaohong

School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000, China (Wang CJ); Department of Clinical Psychology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China (Zou SH)

Corresponding author: Zou Shaohong, Email: zoushaohong@126.com

【Abstract】 At present, functional magnetic resonance imaging studies on non-suicidal self-injury and bipolar depression patients mainly focus on magnetic resonance spectroscopy (MRS) and blood oxygen level dependent-functional magnetic resonance imaging (BOLD-fMRI). This paper reviews MRS and BOLD-fMRI in non-suicidal self-injury and bipolar depression patients, to understand the progress of neuroimaging research and explore potential research directions.

【Key words】 Bipolar depression; Non-suicidal self-injury; Magnetic resonance spectroscopy; Blood oxygen level dependent-functional magnetic resonance imaging; Review

Fund program: Tianshan Innovation Team Program (2022D14011)

双相障碍是一种终身发作性疾病, 是既有躁狂或轻躁狂发作, 又有抑郁发作的一类心境障碍。双相障碍病程多变, 往往会导致患者不同程度的社会功能受损、生活质量下降及认知功能障碍。双相障碍发病通常发生在青春期和成年早期, 是一种高发病率、高病死率的致残性精神疾病^[1]。双相障碍是世界上第六大致残原因, 全球患病率估计为0.8%^[2], 是造成全球疾病负担的十大原因之一^[3]。当双相障碍患者处于抑郁状态时, 称为双相抑郁, 其将会引起更严重的损伤^[4]。1990—2017年, 双相障碍的全球发病率增加了47.74%, 伤残调整生命年增加了54.4%, 而10~19岁的受试者占发病病例总数的比例最大^[5]。

非自杀性自伤(non-suicidal self-injury, NSSI)是指个体在无自杀意念的情况下, 反复实施一系列直接伤害自身身体的行为^[6]。DSM-5已将NSSI行为作为单独的临床障碍^[7]。NSSI的发病年龄通常与青春早期一致^[8], 其检出率在不同国家与地区间存在较大差异, 且大量研究均针对青少年人群^[9]。作为全球公认的公共卫生问题之一, NSSI已经引起了卫生专业人员、研究人员、社会工作者和其他专业人员和受影响家庭的关注^[10]。

国外有研究表明, 冲动性和NSSI之间可能存在联系, 且在双相障碍患者中较一般人群更明显^[11-12]。国内的研究结果表明, 大量的单相抑郁或双相抑郁患者存在NSSI行为, 并且在国内抑郁或双相障碍患

者中,某些人口特征、冲动性和不良经历与NSSI相关^[10]。目前,双相障碍的临床诊断尚处于症状学层面,因此受患者的主观感受、描述和医师的主观评判影响较大,误诊率和漏诊率较高^[13]。神经影像学技术能够发现脑部微小的结构和功能改变,因此被越来越多地应用于精神疾病病因及发病机制的研究中^[14]。其中,血氧水平依赖功能磁共振成像(blood oxygen level dependent-functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)、磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)等功能影像学逐渐成为精神心理疾病的研究热点。现对功能磁共振成像技术在NSSI及双相抑郁患者中的应用进行综述,以进一步探讨伴NSSI双相抑郁患者的脑影像学特征及神经心理机制。

一、双相障碍患者功能性磁共振成像研究

1. 氢质子磁共振波谱(¹H-magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)研究:¹H-MRS是一种独特的非侵入性和非放射性的方法,能够测量特定脑区的重要代谢物水平,可以提供体内可检测到的人脑中各种化合物的组织浓度或共振频率的差异等更详细的信息^[15-16]。¹H-MRS检测的神经代谢物主要包括N-乙酰天冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、谷氨酸和谷氨酰胺复合物(composed mainly of glutamate and glutamine, Glx)、胆碱、肌醇、肌酸等,这些指标为神经元功能、膜磷脂代谢状态、神经胶质细胞代谢、能量代谢产物的标志物,对理解双相障碍的情绪失调过程至关重要。既往研究指出,双相抑郁患者的脑能量代谢存在异常^[17]。对于双相障碍患者¹H-MRS的研究主要集中在前额叶、基底节、海马、扣带回等脑区。

前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)在双相障碍的病理生理学中起着重要作用,是大脑情绪调控的重要部分,且直接参与了认知功能改变^[18-19]。Huber等^[20]在早发性的儿童青少年双相障碍(pediatric bipolar disorder, PBD)患者的额叶中观察到NAA、Glx、肌酸/磷酸肌酸(Cr-PCr)、GABA和肌醇水平的异常。Olvera等^[21]对PBD患者及健康对照组的左背外侧前额叶皮层(the left dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)进行¹H-MRS研究发现,PBD患者DLPFC区域的NAA水平较健康对照组更低,这可能提示该区域存在神经元功能障碍。一项对20例双相抑郁患者及13名健康对照者的研究发现,双相障碍患者的左侧前额叶白质的NAA/肌酸水平显著低于健康对照者^[22]。Tannous等^[23]也发现,双相障碍受试者的

NAA水平较低,这与先前研究发现的双相障碍患者前额叶区域的NAA水平降低的结果一致。国外一项荟萃分析结果显示,双相障碍患者大脑额叶区域的谷氨酸水平升高,处于一种高谷氨酸能状态,与有关双相障碍的其他病理生理学理论,如高多巴胺能状态、氧化应激和线粒体功能障碍等保持一致^[24]。

基底节又叫基底核,是锥体外系的主要组成结构,为埋藏在大脑半球深部的部分灰质团块。其主要包括尾状核、豆状核(壳核和苍白球)、屏状核以及杏仁复合体。国内外研究发现,在双相障碍患者基底节区的胆碱和胆碱/肌酸比值水平增加,NAA含量减少^[16, 25-26]。一项对22例双相障碍患者及31名健康对照者的双侧基底节的MRS研究发现,急性和正常发作期双相障碍患者的基底节神经元活动功能障碍可能与双侧基底节的NAA/肌酸比值降低有关^[26]。Kubo等^[27]发现,双相障碍患者基底节区的谷氨酰胺及谷氨酰胺/谷氨酸比值升高,表明包括谷氨酸能神经传递在内的多种代谢过程与双相障碍的病理生理学有关,这同国内外对双相障碍患者前额叶MRS研究得出的双相障碍患者前额叶处于高谷氨酸能状态的结果一致。研究表明,双相障碍患者基底节区的胆碱水平升高,但在大脑的其他区域,缺少一致证据表明双相障碍患者的胆碱水平发生了改变^[28]。

海马参与学习和记忆,是大脑边缘系统的重要组成部分,其也参与了情境恐惧条件反射。国外研究发现,双相障碍患者海马区的NAA水平较健康人群低^[29-30]。关于双相障碍患者服用心境稳定剂后的研究也显示,额叶和海马区的NAA水平仍存在下降^[28]。成小芳等^[31]的研究显示,缓解期双相障碍-I型患者的海马NAA值与正常对照组相比降低,胆碱、肌酸、肌醇、Glx等值升高。崔立谦等^[32]的研究发现,在首发双相障碍-I型躁狂男性患者中,左侧海马NAA/肌酸降低,右侧海马NAA/肌酸及双侧海马胆碱/肌酸无明显变化。综合上述研究结果,双相障碍患者无论处于哪种疾病状态(抑郁相、躁狂相或缓解相),海马区NAA值均可能降低,提示双相障碍患者可能存在海马神经元功能紊乱。

前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)由于与边缘系统、PFC存在联系,可用于调节认知和情绪处理,在认知和情感中起着重要作用^[20]。Das等^[33]的MRS研究发现,双相障碍患者ACC谷胱甘肽水平增加。最近的一项荟萃分析发现,双相障碍患者前扣带回区域的Glx、谷氨酰胺和胆碱水平总体升高,但谷氨酸、NAA、GABA或肌醇没有显著差异^[34]。Kubo等^[27]

的研究发现,双相障碍患者该区域中的谷氨酰胺/谷氨酸比值和谷氨酰胺水平显著升高。Machado-Vieira等^[35]通过对无药物治疗的急性双相抑郁患者ACC的MRS研究发现,双相抑郁患者ACC区域的乳酸水平高于健康对照组。Soeiro-de-Souza等^[36]的研究也发现,双相障碍患者背侧ACC的乳酸水平高于对照组,且无论药物使用情况如何,双相障碍患者的乳酸水平平均会增加,且该脑区的乳酸水平与谷胱甘肽可能呈正相关。上述研究表明,双相障碍患者即使在心境良好期,其ACC中仍有较高的乳酸水平,这可能与线粒体功能改变和糖酵解转移有关。上述研究发现,双相障碍患者的前额叶、基底节及海马脑区的NAA水平下降,其他脑生化代谢产物如胆碱、肌醇、肌酸等尚未得出一致结论,这可能与目前研究的样本量较小有关。而针对前扣带回的研究则发现,该脑区的谷氨酰胺、乳酸水平升高,提示双相障碍的发生可能与神经元功能障碍有关。

2. BOLD-fMRI研究: BOLD-fMRI分为静息态和任务态功能磁共振成像2种模式,目前静息态功能磁共振成像成为研究热点,因其在研究设计、临床应用等方面较容易,同时研究成本低,具有显著优势。静息态功能磁共振成像的常用方法有低频振幅分析、局部一致性分析(regional homogeneity, ReHo)和功能连接分析。功能连接是常见的研究方法之一,通过计算大脑中感兴趣区功能活动与其余脑区在时间方面的同步性从而整体反映大脑功能改变。国外研究发现,成人双相障碍患者在杏仁核、海马、额颞叶、扣带回、尾状核等脑区与健康对照组相比均有不同程度的功能或结构改变^[37-39];而有关儿童双相障碍患者的研究则显示,与健康对照组相比,差异脑区更多表现在杏仁核、前额叶、扣带回、胼胝体、脑岛等方面^[19,40]。马银珠等^[19]对13~25岁女性双相障碍患者前额叶-杏仁核神经环路功能连接的研究发现,在左侧额中回、左侧眶部额下回、左侧岛盖部额下回及双侧三角部额下回存在功能连接降低;而对26~45岁的女性双相障碍患者的研究发现,功能连接无明显差异。但也有研究认为,双相障碍患者杏仁核与前额叶皮质、后扣带回的功能连接增加。采用低频振幅及ReHo方法的研究均发现,双相障碍患者存在多个脑区脑功能的异常。Liu等^[41]的研究发现,与对照组相比双相抑郁患者左侧额内侧回和左侧顶叶下叶的ReHo值增加。既往研究表明,双相障碍存在多个脑区的ReHo值异常,且皮质边缘系统ReHo值的改变与临床症状群及HAMD评分

相关,未来有可能作为评估双相障碍患者疾病严重程度潜在有效指标^[42]。在任务态功能磁共振研究方面,双相障碍患者主要在前额叶、边缘系统等脑区出现脑功能异常。Diler等^[43]通过对10例双相障碍患者、10例单相抑郁患者及10名健康对照者进行面部表情刺激的比较发现,病例组与健康对照组相比,面对快乐面孔时颞叶和岛叶皮层激活减退显著,对于恐怖面孔则前额叶皮质激活减退。Morris等^[44]的研究发现,右侧腹外侧前额叶皮层(ventrolateral prefrontal cortex, vIPFC)异常激活与双相障碍患者对积极情绪的处理有关。Manelis等^[45]发现,双相障碍患者后代的右侧杏仁核存在异常激活,且与扣带回皮层功能连接减少,在面对积极的情绪时存在杏仁核-腹外侧前额叶功能连接增多。蔡溢等^[46]在对17例双相障碍-I型患者、18例抑郁症患者及21名健康对照组进行负性和中性情绪图片的研究发现,在负性和中性情绪图片任务下,右侧海马旁回激活降低通常表现在双相障碍-I型患者;双相障碍-I型患者在中性情绪图片任务下存在左侧楔前叶激活降低。Caseras等^[47]发现,双相障碍-I型及双相障碍-II型患者在执行情绪处理任务时均存在大脑边缘系统的异常激活,比如伏核、杏仁核、DLPFC等。但对于负性情绪的处理(如恐惧),双相障碍-II型患者表现为PFC和杏仁核之间负性功能连接增加,出现明显的额叶控制异常。综上所述,任务态功能磁共振研究发现,vIPFC、DLPFC、杏仁核、前扣带回等脑区的功能异常可能与双相障碍患者执行功能失衡的发生相关。

二、NSSI患者功能性磁共振成像研究

1. ¹H-MRS研究: 国内外诸多对NSSI的功能性磁共振成像研究表明,NSSI是一个复杂的神经活动过程,与多个脑区相关,主要集中在PFC、杏仁核回路等区域,其中奖赏回路(伏隔核、内侧丘脑、杏仁核以及前额灰质等)与NSSI关系最为密切^[48]。研究发现,青少年NSSI可能与丘脑执行功能障碍、NAA及胆碱代谢异常有关。具体而言,执行功能障碍可能与左丘脑和前扣带回的NAA代谢异常有关^[49]。需要关注的是,NSSI是冲动行为的常见表现^[50],因此在对NSSI患者的MRS研究中,还需关注具有冲动攻击行为患者的MRS相关研究。郑惠文和邹韶红^[51]对10例伴有冲动攻击行为的双相障碍患者和14例不伴有冲动攻击行为的双相障碍患者的MRS进行研究发现,具有冲动攻击行为的双相障碍患者左侧前额叶存在明显NAA/肌酸值异常,提示双相障碍患

者有冲动攻击行为可能与存在左侧前额叶神经元密度减少或存在神经元功能紊乱有关。目前,诸多对NSSI的MRS研究更加关注NAA水平变化,尤其是现有的研究发现,在前额叶、扣带回、丘脑等脑区的NAA、NAA/肌酸水平下降可能与NSSI的发生有关。

2. BOLD-fMRI研究:近年来,神经生物学研究发现,壳核和尾状核可能在功能方面与风险行为相关,因为其与伏隔核一起组成纹状体,而纹状体是奖励系统的关键组成部分,参与运动和行动计划、风险决策、动机、强化和奖励感知。壳核在解剖学方面与大脑的运动前区和初级运动区(即基底神经节)紧密相连,在评估感觉环境和奖励方面十分重要。Poon等^[48]发现,有NSSI想法的年轻人在壳核中表现出更高的双侧激活,且研究结果支持纹状体是一个与奖励相关的区域。Hooley等^[52]在一项初步调查中发现,NSSI行为的个体在观看情感图像时,表现出情绪处理和调节回路的激活改变。具体而言,与NSSI组相比,健康对照组在阴性图像中表现出更大的杏仁核激活,而NSSI组在阳性图像中表现出更大的杏仁核激活。Westlund Schreiner等^[53]的静息态功能磁共振研究也发现,存在NSSI行为的儿童青少年存在广泛的异常杏仁核回路。Santamarina-Perez等^[54]也发现,NSSI青少年的杏仁核和内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)连通性异常。Malejko等^[55]的联合分析显示,在PBD和NSSI中,ACC和前脑岛均有共同的神经功能增加。Groschwitz等^[56]的研究发现,与没有NSSI的青少年双相抑郁患者相比,患有NSSI的青少年双相抑郁患者表现出mPFC和vIPFC的激活相对增强。上述研究表明,NSSI的发生可能与壳核、杏仁核、前额叶等脑区的功能异常激活相关,这些异常激活可能成为NSSI诊断的功能影像学标志。

三、总结和展望

综上所述,由于双相障碍患者处于躁狂状态时情绪不稳定,均不能很好地配合完成相关量表测评、辅助检查及治疗,故目前对于双相障碍患者的研究多为抑郁状态或缓解状态。对于NSSI的研究,目前较多研究者使用BOLD-fMRI作为研究工具。通过上述研究可以发现,对NSSI及双相障碍患者的功能性磁共振成像研究,PFC、杏仁核是最受关注的脑区^[53, 57]。在对双相障碍及NSSI的研究中均发现NAA、谷氨酰胺等脑生化代谢产物水平变化,且不论在双相障碍还是NSSI患者中都出现NAA水平的降低,提示NAA水平变化可能与NSSI和双相障碍的发生均有关。同

时,上述两种疾病患者均表现出杏仁核的异常激活。目前,国内外对双相障碍及NSSI的功能影像学研究已有一定进展,但对于伴NSSI和双相障碍患者,尤其是双相抑郁患者的功能影像学研究仍处于初步阶段。未来可通过神经影像学研究进一步识别功能紊乱的脑区和环路,以便更好地了解伴有NSSI双相抑郁患者的潜在神经生物过程,这对NSSI双相抑郁患者的早期干预、预测及防范具有重要意义。

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 文献收集及整理、论文撰写为王丞基,论文修订和校对为邹韶红

参 考 文 献

- [1] Yatham LN, Chakrabarty T, Bond DJ, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations [J]. *Bipolar Disord*, 2021, 23(8): 767-788. DOI: 10.1111/bdi.13135.
- [2] Czepielewski L, Daruy Filho L, Brietzke E, et al. Bipolar disorder and metabolic syndrome: a systematic review [J]. *Braz J Psychiatry*, 2013, 35(1): 88-93. DOI: 10.1016/j.rbp.2012.07.004.
- [3] Grover S, Mehra A, Chakravarty R, et al. Change in prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder [J]. *Asian J Psychiatr*, 2020, 47: 101876. DOI: 10.1016/j.ajp.2019.101876.
- [4] Sole B, Bonnin CM, Torrent C, et al. Neurocognitive impairment and psychosocial functioning in bipolar II disorder [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2012, 125(4): 309-317. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2011.01759.x.
- [5] He H, Hu C, Ren Z, et al. Trends in the incidence and DALYs of bipolar disorder at global, regional, and national levels: results from the global burden of Disease Study 2017 [J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 125: 96-105. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.03.015.
- [6] 李雅兰,冉柳毅,艾明,等.青少年抑郁症患者非自杀性自伤的系统性评价[J].*中华行为医学与脑科学杂志*, 2020, 29(6): 567-571. DOI: 10.3760/ema.j.cn371468-20200415-01259. Li YL, Ran LY, Ai M, et al. Systematic evaluation of non-suicidal self-injury in adolescent depressive patients [J]. *Chin J Behav Med & Brain Sci*, 2020, 29(6): 567-571.
- [7] Battle DE. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM) [J]. *Codas*, 2013, 25(2): 191-192. DOI: 10.1590/s2317-17822013000200017.
- [8] Sahasrabudhe SA, Silamongkol T, Park YW, et al. Identifying biological signatures of N-acetylcysteine for non-suicidal self-injury in adolescents and young adults [J]. *J Psychiatr Brain Sci*, 2021, 6. DOI: 10.20900/jpbs.20210007.
- [9] 薛中峰,张文娟,路庆忠.青少年抑郁症患者非自杀性自伤的影响因素分析[J].*医学食疗与健康*, 2021, 19(10): 3-5. Xue ZF, Zhang WJ, Lu QZ. Analysis of influencing factors of non-suicidal self-injury in adolescents with depression [J]. *Medical Diet and Health*, 2021, 19(10): 3-5.
- [10] Wang L, Liu J, Yang Y, et al. Prevalence and risk factors for non-suicidal self-injury among patients with depression or bipolar

- disorder in China[J]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 389. DOI: 10.1186/s12888-021-03392-y.
- [11] Weintraub MJ, Van de Loo MM, Gitlin MJ, et al. Self-harm, affective traits, and psychosocial functioning in adults with depressive and bipolar disorders[J]. *J Nerv Ment Dis*, 2017, 205(11): 896-899. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000744.
- [12] Lombardo LE, Bearden CE, Barrett J, et al. Trait impulsivity as an endophenotype for bipolar I disorder[J]. *Bipolar Disord*, 2012, 14(5): 565-570. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2012.01035.x.
- [13] 姚永成, 杨勇哲, 黄飏, 等. 双相障碍的MR研究进展[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(6): 975-978. DOI: 10.13929/j.1003-3289.2016.06.043.
- [14] 王靓, 陆邵佳. 儿童青少年双相情感障碍的神经影像学研究进展[J]. *浙江创伤外科*, 2021, 26(6): 1205-1207. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7147.2021.06.097.
- [15] Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: a meta-analysis[J]. *Psychiatry Res*, 2006, 147(1): 1-25. DOI: 10.1016/j.psychres.2005.12.004.
- [16] Zhong S, Wang Y, Zhao G, et al. Similarities of biochemical abnormalities between major depressive disorder and bipolar depression: a proton magnetic resonance spectroscopy study[J]. *J Affect Disord*, 2014, 168: 380-386. DOI: 10.1016/j.jad.2014.07.024.
- [17] Xu J, Dydak U, Harezlak J, et al. Neurochemical abnormalities in unmedicated bipolar depression and mania: a 2D 1H MRS investigation[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 213(3): 235-241. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.02.008.
- [18] de Sá AS, Campos C, Rocha NB, et al. Neurobiology of bipolar disorder: abnormalities on cognitive and cortical functioning and biomarker levels[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2016, 15(6): 713-722. DOI: 10.2174/1871527315666160321111359.
- [19] 马银珠, 魏胜男, 殷志洋, 等. 不同年龄阶段女性双相障碍前额叶——杏仁核功能连接比较研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2017, 43(12): 710-714. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2017.12.002.
- Ma YZ, Wei SN, Yin ZY, et al. Resting state functional connectivity analysis of the frontal lobe-amygdala in different age paragraph female patients with bipolar disorder[J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2017, 43(12): 710-714.
- [20] Huber RS, Kondo DG, Shi XF, et al. Relationship of executive functioning deficits to N-acetyl aspartate (NAA) and gamma-aminobutyric acid (GABA) in youth with bipolar disorder[J]. *J Affect Disord*, 2018, 225: 71-78. DOI: 10.1016/j.jad.2017.07.052.
- [21] Olivera RL, Caetano SC, Fonseca M, et al. Low levels of N-acetyl aspartate in the left dorsolateral prefrontal cortex of pediatric bipolar patients[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2007, 17(4): 461-473. DOI: 10.1089/cap.2007.0102.
- [22] Liu T, Wang Y, Zhong S, et al. A comparison of neurometabolites between remitted bipolar disorder and depressed bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study[J]. *J Affect Disord*, 2017, 211: 153-161. DOI: 10.1016/j.jad.2017.01.009.
- [23] Tannous J, Cao B, Stanley JA, et al. Altered neurochemistry in the anterior white matter of bipolar children and adolescents: a multivoxel (1)H MRS study[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(8): 4117-4126. DOI: 10.1038/s41380-020-00927-9.
- [24] Gigante AD, Bond DJ, Lafer B, et al. Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder a meta-analysis[J]. *Bipolar Disorders*, 2012, 14(5): 478-487. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2012.01033.x.
- [25] Bustillo JR, Jones T, Qualls C, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of gray and white matter in bipolar- I and schizophrenia[J]. *J Affect Disord*, 2019, 246: 745-753. DOI: 10.1016/j.jad.2018.12.064.
- [26] Lai S, Zhong S, Liao X, et al. Biochemical abnormalities in basal ganglia and executive dysfunction in acute- and euthymic-episode patients with bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study[J]. *J Affect Disord*, 2018, 225: 108-116. DOI: 10.1016/j.jad.2017.07.036.
- [27] Kubo H, Nakataki M, Sumitani S, et al. 1H-magnetic resonance spectroscopy study of glutamate-related abnormality in bipolar disorder[J]. *J Affect Disord*, 2017, 208: 139-144. DOI: 10.1016/j.jad.2016.08.046.
- [28] Tundo A, Musetti L, de Filippis R, et al. Is there a relationship between depression with anxious distress DSM-5 specifier and bipolarity? A multicenter cohort study on patients with unipolar, bipolar I and II disorders[J]. *J Affect Disord*, 2019, 245: 819-826. DOI: 10.1016/j.jad.2018.11.024.
- [29] Ehrlich A, Schubert F, Pehrs C, et al. Alterations of cerebral glutamate in the euthymic state of patients with bipolar disorder[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 233(2): 73-80. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.05.010.
- [30] Aydin B, Yurt A, Gökmen N, et al. Trait-related alterations of N-acetylaspartate in euthymic bipolar patients: a longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study[J]. *J Affect Disord*, 2016, 206: 315-320. DOI: 10.1016/j.jad.2016.09.002.
- [31] 成小芳, 钟良达, 肖叶玉, 等. 缓解期双相障碍 I 型患者海马磁共振波谱特征[J]. *功能与分子医学影像学(电子版)*, 2018, 7(3): 1487-1493. DOI: 10.3969/j.issn.2095-2252.2018.03.002.
- Cheng XF, Zhong LD, Xiao YY, et al. The characteristics of hippocampus in bipolar I euthymia on magnetic resonance spectroscopy[J]. *Funct Mol Med Imaging (Electronic Edition)*, 2018, 7(3): 1487-1493.
- [32] 崔立谦, 蒋莉君, 邓伟, 等. 首发男性双相障碍 I 型躁狂发作患者额叶白质和海马氢质子波谱研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2012, 21(4): 330-332. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2012.04.014.
- Cui LQ, Jiang LJ, Deng W, et al. A proton magnetic resonance spectroscopy imaging study on prefrontal lobe and hippocampus in male patients with first-episode mania[J]. *Chin J Behav Med & Brain Sci*, 2012, 21(4): 330-332.
- [33] Das TK, Javadzadeh A, Dey A, et al. Antioxidant defense in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis of MRS studies of anterior cingulate glutathione[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 91: 94-102. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.08.006.
- [34] Scotti-Muzzi E, Umla-Runge K, Soeiro-de-Souza MG. Anterior cingulate cortex neurometabolites in bipolar disorder are influenced by mood state and medication: a meta-analysis of 1H-MRS studies[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2021, 47: 62-73. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2021.01.096.
- [35] Machado-Vieira R, Zanetti MV, Otaduy MC, et al. Increased brain lactate during depressive episodes and reversal effects

- by lithium monotherapy in drug-naïve bipolar disorder: a 3-T 1H-MRS study[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2017, 37(1): 40-45. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000616.
- [36] Soeiro-de-Souza MG, Pastorello BF, Leite Cda C, et al. Dorsal anterior cingulate lactate and glutathione levels in euthymic bipolar I disorder: ¹H-MRS study[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19(8): pyw032. DOI: 10.1093/ijnp/pyw032.
- [37] Townsend JD, Torrisi SJ, Lieberman MD, et al. Frontal-amygdala connectivity alterations during emotion downregulation in bipolar I disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(2): 127-135. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.06.030.
- [38] Bora E, Pantelis C. Structural trait markers of bipolar disorder: disruption of white matter integrity and localized gray matter abnormalities in anterior fronto-limbic regions[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(4): 299-300. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.12.020.
- [39] Roberts G, Green MJ, Breakspear M, et al. Reduced inferior frontal gyrus activation during response inhibition to emotional stimuli in youth at high risk of bipolar disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(1): 55-61. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.11.004.
- [40] Najt P, Wang F, Spencer L, et al. Anterior cortical development during adolescence in bipolar disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(4): 303-310. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.03.026.
- [41] Liu CH, Ma X, Li F, et al. Regional homogeneity within the default mode network in bipolar depression: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48181. DOI: 10.1371/journal.pone.0048181.
- [42] 孙尧, 王颖, 黄力. 双相情感障碍的静息态功能MRI研究进展[J]. *磁共振成像*, 2016, 7(1): 77-80. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2016.01.015.
- Sun Y, Wang Y, Huang L. Progress of resting-state functional magnetic resonance imaging in bipolar disorder[J]. *Chin J Magn Reson Imaging*, 2016, 7(1): 77-80.
- [43] Diler RS, de Almeida JR, Ladouceur C, et al. Neural activity to intense positive versus negative stimuli can help differentiate bipolar disorder from unipolar major depressive disorder in depressed adolescents: a pilot fMRI study[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 214(3): 277-284. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.06.013.
- [44] Morris RW, Sparks A, Mitchell PB, et al. Lack of cortico-limbic coupling in bipolar disorder and schizophrenia during emotion regulation[J]. *Transl Psychiatry*, 2012, 2(3): e90. DOI: 10.1038/tp.2012.16.
- [45] Manelis A, Ladouceur CD, Graur S, et al. Altered amygdala-prefrontal response to facial emotion in offspring of parents with bipolar disorder[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 9): 2777-2790. DOI: 10.1093/brain/aww176.
- [46] 蔡溢, 李卫晖, 李则宣, 等. 抑郁症和双相抑郁患者情绪图片任务下脑功能磁共振成像研究[J]. *中华精神科杂志*, 2016, 49(4): 202-209. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2016.04.003.
- Cai Y, Li WH, Li ZX, et al. The characteristics of brain function activity between patients with bipolar depression and major depressive disorder: a functional magnetic resonance imaging study of affective pictures task[J]. *Chin J Psychiatry*, 2016, 49(4): 202-209.
- [47] Caseras X, Murphy K, Lawrence NS, et al. Emotion regulation deficits in euthymic bipolar versus bipolar II disorder: a functional and diffusion-tensor imaging study[J]. *Bipolar Disord*, 2015, 17(5): 461-470. DOI: 10.1111/bdi.12292.
- [48] Poon JA, Thompson JC, Forbes EE, et al. Adolescents' reward-related neural activation: links to thoughts of nonsuicidal self-injury[J]. *Suicide Life Threat Behav*, 2019, 49(1): 76-89. DOI: 10.1111/sltb.12418.
- [49] Zhang Y, Lai S, Wu W, et al. Associations between executive function impairment and biochemical abnormalities in depressed adolescents with non-suicidal self-injury[J]. *J Affect Disord*, 2022, 298(Pt A): 492-499. DOI: 10.1016/j.jad.2021.10.132.
- [50] 阿德拉·阿吉, 芹那尔·波拉提江, 阿力甫·吾甫尔, 等. 双相障碍患者氧化应激反应与冲动攻击行为的相关性[J]. *临床精神医学杂志*, 2022, 32(1): 46-48. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3220.2022.01.013.
- Aji A, Bolatjiang Q, Wufuer A, et al. Correlation between oxidative stress response and impulsive aggressive behavior in patients with bipolar disorder[J]. *J Clin Psychiatry*, 2022, 32(1): 46-48.
- [51] 郑惠文, 邹韶红. 伴有冲动攻击行为的双相情感障碍患者前额叶磁共振波谱研究[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(3): 378-381. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2018.03.016.
- Zheng HW, Zou SH. A study of prefrontal cortical magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder with impulsive aggressive behavior[J]. *Journal of Chinese Physician*, 2018, 20(3): 378-381.
- [52] Hooley JM, Dahlgren MK, Best SG, et al. Decreased amygdalar activation to NSSI-stimuli in people who engage in NSSI: a neuroimaging pilot study[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 238. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00238.
- [53] Westlund Schreiner M, Klimes-Dougan B, Mueller BA, et al. Multi-modal neuroimaging of adolescents with non-suicidal self-injury: amygdala functional connectivity[J]. *J Affect Disord*, 2017, 221: 47-55. DOI: 10.1016/j.jad.2017.06.004.
- [54] Santamarina-Perez P, Romero S, Mendez I, et al. Fronto-limbic connectivity as a predictor of improvement in nonsuicidal self-injury in adolescents following psychotherapy[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2019, 29(6): 456-465. DOI: 10.1089/cap.2018.0152.
- [55] Malejko K, Neff D, Brown RC, et al. Neural signatures of social inclusion in borderline personality disorder versus non-suicidal self-injury[J]. *Brain Topogr*, 2019, 32(5): 753-761. DOI: 10.1007/s10548-019-00712-0.
- [56] Groschwitz RC, Plener PL, Groen G, et al. Differential neural processing of social exclusion in adolescents with non-suicidal self-injury: an fMRI study[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2016, 255: 43-49. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.08.001.
- [57] 张书懂, 况利. 双相情感障碍患者伴自杀未遂的神经影像学研究[J]. *四川精神卫生*, 2015, 28(6): 568-570. DOI: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.06.024.

(收稿日期: 2022-06-24)

(本文编辑: 赵金鑫)