

· 抑郁症的精准治疗专题 ·

伴混合特征抑郁症和双相障碍患者的静息态低频振荡振幅差异

刘瑞 吴航 周晶晶 王雪 王刚 周媛

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神疾病医学中心 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(刘瑞、吴航、周晶晶、王雪、王刚、周媛); 100069 首都医科大学人脑保护高精尖创新中心(刘瑞、吴航、周晶晶、王雪、王刚); 100101 北京, 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: 周媛, Email: zhoyuan@psych.ac.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.06.003

【摘要】目的 基于低频振荡振幅(ALFF)分析方法,探讨抑郁症、伴混合特征的抑郁症(MMF)、伴混合特征的双相障碍(BMF)和双相障碍患者之间局部自发脑活动的差异。**方法** 收集2021年6—12月就诊于首都医科大学附属北京安定医院门诊符合DSM-5诊断标准的20例抑郁症、15例MMF、20例BMF、25例双相障碍患者,以及40名性别和年龄与各组患者匹配的健康对照者的静息态功能磁共振数据和一般资料。影像数据预处理后,计算个体ALFF图,采用单因素方差分析和事后检验比较5组受试者局部自发脑活动的差异。**结果** 单因素方差分析结果显示,5组受试者的左侧颞下回($k=372$, $P < 0.001$)、左侧中缝核($k=271$, $P < 0.001$)、右侧前扣带和旁扣带回($k=193$, $P < 0.001$)、右侧颞中回($k=149$, $P < 0.001$)、右内侧额上回($k=117$, $P < 0.001$)、右侧小脑crus 2区($k=68$, $P=0.009$)、右侧颞下回($k=63$, $P=0.014$)和左侧颞中回($k=49$, $P=0.048$)的ALFF值比较,差异有统计学意义(P 均簇水平FWE校正)。事后检验结果显示,双相障碍和BMF组患者左侧颞下回的ALFF值高于抑郁症组患者,MMF、双相障碍和BMF组患者右侧小脑的ALFF值低于抑郁症组患者,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。BMF患者左侧中缝核ALFF值低于MMF和抑郁症组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 情感障碍谱系患者额叶、颞叶、小脑、中缝核等多个脑区局部自发脑活动异常,但BMF患者相对于MMF患者,中缝核局部自发脑活动较弱。

【关键词】 抑郁症; 双相障碍; 伴混合特征; 低频振荡振幅

基金项目: 国家自然科学基金(81901368, U19B2032); 北京市属医院科研培育计划(PX2020072, PX2020074); 首都卫生发展科研专项(首发2020-4-2125)

Differences in resting amplitude of low-frequency fluctuation between major depressive episode and bipolar disorder with mixed feature patients Liu Rui, Wu Hang, Zhou Jingjing, Wang Xue, Wang Gang, Zhou Yuan

Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, National Clinical Research Center for Mental Disorders & National Center for Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China (Liu R, Wu H, Zhou JJ, Wang X, Wang G, Zhou Y); Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069 (Liu R, Wu H, Zhou JJ, Wang X, Wang G); Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China (Zhou Y); Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China (Zhou Y)

Corresponding author: Zhou Yuan, Email: zhoyuan@psych.ac.cn

【Abstract】Objective To discuss the differences in local spontaneous brain activity among patients with depressive disorder, major depressive episode with mixed feature (MMF), bipolar disorder with mixed feature (BMF) and bipolar disorder (BD) by amplitude of low-frequency fluctuation. **Methods** From June to December 2021, resting state functional magnetic resonance imaging data and general information were collected from 20 patients with depression, 15 patients with MMF, 20 patients with BMF, and 25 patients with bipolar disorder who met DSM-5 diagnostic criteria and attended the outpatient clinic of Beijing Anding Hospital, Capital Medical University. 40 healthy people matched with each group in terms of gender and age

were recruited as healthy controls during the same period. After image data preprocessing, individual ALFF maps were calculated, and differences in local spontaneous brain activity were explored using one-way ANOVA and post hoc tests. **Results** The results of one-way ANOVA show that patients with depressive disorder, MMF, BMF, and BD exhibited significant difference of ALFF in the left inferior temporal gyrus [cluster size $k=372$, $P < 0.001$, Family Wise Error (FWE) corrected], left raphe nuclei ($k=271$, $P < 0.001$, FWE corrected), right anterior cingulum ($k=193$, $P < 0.001$, FWE corrected), right middle temporal gyrus ($k=149$, $P < 0.001$, FWE corrected), right superior media frontal gyrus ($k=117$, $P < 0.001$, FWE corrected), right cerebellum crus ($k=68$, $P=0.009$, FWE corrected), right inferior temporal gyrus ($k=63$, $P=0.014$, FWE corrected), and left middle temporal ($k=49$, $P=0.048$, FWE corrected). The post hoc test results showed that the ALFF values of the left inferior temporal gyrus in patients with bipolar disorder and BMF were higher than those in patients with depression, while the ALFF values of the right cerebellum in patients with MMF, bipolar disorder and BMF were lower than those in patients with depression, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). The left raphe nuclei ALFF value of BMF patients was lower than that of MMF and depression patients ($P < 0.05$). **Conclusions** In patients with affective disorder spectrum, local spontaneous brain activity in frontal lobe, temporal lobe, cerebellum, raphe nuclei and other brain regions is abnormal, but in BMF patients, compared with MMF patients, local spontaneous brain activity in raphe nuclei is weak.

【Key words】 Depressive disorder; Bipolar disorder; Mixed feature; Amplitude of low-frequency fluctuations

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81901368, U19B2032); Beijing Municipal Administration of Hospitals Incubating Program (PX2020072, PX2020074); the Capital's Funds for Health Improvement and Research (2020-4-2125)

伴混合特征的抑郁症(major depressive disorder with mixed feature, MMF)和伴混合特征的双相障碍(bipolar disorder with mixed features, BMF)在DSM-5中的定义为在情感发作(符合抑郁发作或躁狂/轻躁狂发作标准)的同时具有至少3项反极情感症状^[1-2]。在临床上,伴混合特征的患者比单纯的情感障碍患者临床表现更复杂,病程更长,复发率、共病率、自杀风险和致残率都更高,还会出现合并物质依赖(例如酒精成瘾),其社会功能受损更重,治疗预后较差,给患者、家庭和社会带来沉重的负担。

目前,MMF和BMF主要依赖临床医生的主观判断和评估,容易造成漏诊和误诊。既往研究显示,近1/3的抑郁症患者伴有混合特征^[3],门诊就诊的抑郁症患者中有10.8%伴有混合特征^[4-5]。此外,据国际情绪障碍项目组统计,近1/4的抑郁症和1/3的双相障碍患者伴有混合特征,却容易被诊断为抑郁症或双相障碍,增加误诊率^[6]。诊断不足或诊断过度,可能导致躁狂或轻躁狂转相,增加快速循环发作风险,不利于患者的治疗康复。此外,部分学者建议MMF和BMF作为情感障碍谱系中的独立亚型,具有特异性的治疗诊断标准^[7];部分学者建议将MMF归类于双相障碍^[8],但目前仍没有明确的研究结论。因此,探索MMF和BMF的发病机制,开展客观生物标志物研究有助于实现MMF和BMF的鉴别诊断^[9]。

低频振荡振幅(amplitude of low-frequency fluctuations, ALFF)是衡量大脑局部自发神经活动和生理状态的

重要指标,能够可靠地反映脑区的局部特征^[10]。既往有关ALFF的研究表明,与健康人相比,抑郁症和双相障碍患者存在广泛的局部自发脑活动异常,主要涉及与情绪调节相关的脑区,如前额叶皮层、楔前叶、颞回、小脑、扣带回等脑区^[11-14]。然而,MMF和BMF是否也存在自发脑活动异常尚不清楚。

本研究通过ALFF分析方法,探讨抑郁症、MMF、BMF和双相障碍患者之间局部自发脑活动的差异性,以期寻找可鉴别诊断伴混合特征的情感障碍患者的影像标志物。

一、对象与方法

1.研究对象:本研究为横断面研究,选取2021年6—12月就诊于首都医科大学附属北京安定医院门诊的20例抑郁症患者(不伴有混合特征)、15例MMF患者、20例BMF患者、25例双相障碍患者(不伴有混合特征),以及通过海报招募的性别和年龄与4组患者匹配的40名健康对照者为研究对象。患者纳入标准:(1)符合DSM-5中抑郁症、MMF、BMF和双相障碍的诊断标准;(2)汉族,右利手;(3)年龄18~60岁;(4)小学以上学历;(5)自愿参与本研究并签署知情同意书。患者排除标准:(1)有其他精神类疾病或家族遗传性疾病史;(2)酒精、药物、吸烟依赖;(3)精神发育迟滞;(4)处于妊娠期或哺乳期;(5)合并严重的内分泌系统疾病或颅脑器质性病变;(6)存在MRI扫描禁忌证。MMF的诊断标准:符合DSM-5中抑郁症的诊断标准,同时在重性抑郁发作的大部分日子里,几乎每天都存在至少3个躁狂/轻

躁狂症状。BMF诊断标准:符合DSM-5中双相障碍的诊断标准,且最近的发作具有混合特征,即轻躁狂/躁狂发作伴随至少3种A3中的症状,或重性抑郁发作伴随至少3种C3中的症状^[2,15]。

健康对照者纳入标准:年龄18~60岁,小学以上学历,能够理解量表内容,通过DSM-5筛选后的健康志愿者。健康对照者的排除标准和患者的排除标准相同。

本研究获得首都医科大学附属北京安定医院医学伦理委员会批准[伦理批件号:(2020)科研第(83)号-2020128FS-2]。

2. 临床信息收集和症状评估:采用自制问卷收集受试者性别、年龄、受教育程度、是否吸烟、用药时间等一般资料。采用简明国际精神病访谈(the MINI-International Neuropsychiatric Interview, M.I.N.I.) 7.0.2版本作为诊断工具。临床诊断和症状评估由经过一致性培训的临床医师或研究者完成。临床症状评估工具包括:(1)HAMD。该量表用于评估患者抑郁的严重程度,包含17个条目,总分0~7分为无抑郁状态,8~17分为轻度抑郁,18~24分为中度抑郁,≥25分为重度抑郁^[16-17]。(2)HAMA。该量表用于评估患者的焦虑严重程度,包含14个条目,总分0~7分为无焦虑,8~14分为可能焦虑,15~21分为焦虑,22~29分为明显焦虑,≥30分为严重焦虑^[18-19]。(3)杨氏躁狂量表(Young Manic Rating Scale, YMRS)。YMRS用于评定患者的躁狂症状以及严重程度,包含11个条目,总分0~5分为正常,6~12分为轻度,13~19分为中度,20~29分为重度,≥30分为极重度^[20]。

3. 脑影像数据采集:采用我院放射科的西门子3.0 T Prisma MRI扫描仪采集静息态功能磁共振影像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)数据和全脑3D高分辨率结构像,共耗时约20 min。T1结构像采集参数:重复时间2 530 ms,回波时间1.85 ms,翻转角9°,视野范围256 mm×256 mm,层厚1 mm,层数192,体素大小1 mm×1 mm×1 mm。静息态功能像采集参数:重复时间2 000 ms,回波时间30 ms,翻转角90°,视野范围200 mm×200 mm,层间分辨率64×64,层厚3.5 mm,层间距0.7 mm,层数33,200个时间点。在扫描过程中,保持扫描间开灯状态,要求受试者在大脑清醒的状态下保持安静、闭眼、头部勿动以及正常呼吸。

4. 数据预处理:采用基于Matlab 2018a的DPARF软件对脑影像数据进行预处理^[21]。(1)格式转换:原始图像的DICOM格式转化为NIFTI格式。(2)时

间校正:去除前5个时间点,以33层为参考进行时间层校正。(3)头动校正及无关信号回归:使用Friston-24模型进行回归,包括白质信号、脑脊液信号、全脑平均信号及6个头动参数。(4)标准化:选用EPI模板并采用优化的12参数仿射变换,将每位受试者脑图像标准化至蒙特利尔神经病学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)制订的标准化大脑MNI空间;进一步将体素大小重采样至2 mm×2 mm×2 mm。(5)数据平滑:采用4 mm×4 mm×4 mm高斯核对数据进行平滑。(6)去除数据线性漂移,并对数据进行0.01~0.08 Hz带通滤波以减少高频生理噪声的影响。本研究剔除头动较大的被试者,排除fMRI扫描过程中头动在任意方向平移>2.5 mm或任一转动角度>2.5°的受试者。

5. ALFF分析:功能像预处理后,采用DPARF软件中的ALFF模块计算ALFF值。首先对全脑每个体素的时间序列进行傅里叶变换,转换成频域功率谱;然后计算功率谱平方根,得到ALFF值;最后对ALFF值进行Z值标准化处理,得到zALFF值进入后续统计分析。

6. 统计学方法:采用SPSS 24.0统计软件进行数据分析。计数资料以频数、百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料均进行了正态性检验和方差齐次性检验。正态分布的计量资料均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料用中位数及四分位数[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用Kruskal-Wallis H检验。影像学数据采用SPM进行组水平分析,以性别、年龄和用药时间作为协变量,采用单因素协方差分析对5组分别提取的zALFF统计图进行统计学差异分析,寻找5组之间存在差异的脑区。体素水平 $P < 0.001$,簇水平FWE校正 $P < 0.05$ (双侧检验)为差异有统计学意义。为了进一步揭示两两组别之间的具体差异,提取单因素协方差后有差异的脑区的平均zALFF值,进行方差齐次性检验后,分别采用LSD或者Games-Howell方法进行事后检验。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 5组受试者一般资料和量表评分比较:抑郁症、MMF、BMF、双相障碍和健康对照组受试者之间年龄、性别、受教育程度、吸烟比例、用药时间和HAMA评分比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。5组受试者的HAMD、YMRS评分比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表1。

2. 5组受试者ALFF组间差异比较:抑郁症、

表1 5组受试者一般资料及各量表评分比较

项目	健康对照组(n=40)	抑郁症(n=20)	MMF(n=15)	BMF(n=20)	双相障碍(n=25)	χ^2/H 值	P值
性别[例(%)]							
女	22(55.0)	15(75.0)	10(10/15)	12(60.0)	16(64.0)	2.48	0.648
男	18(45.0)	5(25.0)	5(5/15)	8(40.0)	9(36.0)		
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	24.0(22.0, 28.0)	26.0(23.0, 28.8)	27.0(23.0, 30.0)	25.0(20.3, 26.8)	26.0(23.0, 32.0)	4.48	0.345
受教育程度[例(%)]							
中学	4(10.0)	1(5.0)	0	2(10.0)	0	14.37	0.073
大学	20(50.0)	16(80.0)	12(12/15)	16(80.0)	20(80.0)		
研究生及以上	16(40.0)	3(15.0)	3(3/15)	2(10.0)	5(20.0)		
吸烟[例(%)]	-	8(40.0)	4(4/15)	6(30.0)	5(20.0)	2.22	0.530
用药时间[d, $M(P_{25}, P_{75})$]	-	14.0(8.8, 60.0)	14.0(14.0, 20.0)	14.0(9.5, 114.8)	14.0(14.0, 72.5)	0.67	0.879
HAMD评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	-	14.7 ± 4.4	16.5 ± 6.6	16.2 ± 4.7	10.1 ± 6.9	11.58	0.009
HAMA评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	-	10.0(4.3, 16.3)	12.0(6.5, 19.0)	17.0(10.8, 19.3)	10.5(2.8, 17.0)	7.28	0.063
YMRS评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	-	0(0, 2.0)	3.0(2.0, 6.0)	9.0(5.0, 11.0)	2.5(0, 10.0)	19.15	<0.001

注: HAMD 汉密尔顿抑郁量表; HAMA 汉密尔顿焦虑量表; YMRS 杨氏躁狂量表; MMF 伴混合特征的抑郁症; BMF 伴混合特征的双相障碍

MMF、BMF、双相障碍和健康对照组 ALFF 值在左侧颞下回、左侧中缝核、右侧前扣带和旁扣带回、右侧颞中回、右内侧额上回、右侧小脑、右侧颞下回、左侧颞中回差异有统计学意义($P_{FWE校正} < 0.05$), 见表2。

表2 5组受试者 ALFF 值存在显著差异的脑区

脑区	体素大小	蒙特利尔峰值坐标			$P_{FWE校正}$ 值
		X	Y	Z	
左侧颞下回	372	-58	-22	-26	<0.001
左侧中缝核	271	-2	-32	-16	<0.001
右侧前扣带和旁扣带回	193	8	34	-4	<0.001
右侧颞中回	149	56	-70	4	<0.001
右内侧额上回	117	8	62	18	<0.001
右侧小脑 crus2 区	68	28	-74	-42	0.009
右侧颞下回	63	52	-18	-30	0.014
左侧颞中回	49	-54	-74	10	0.048

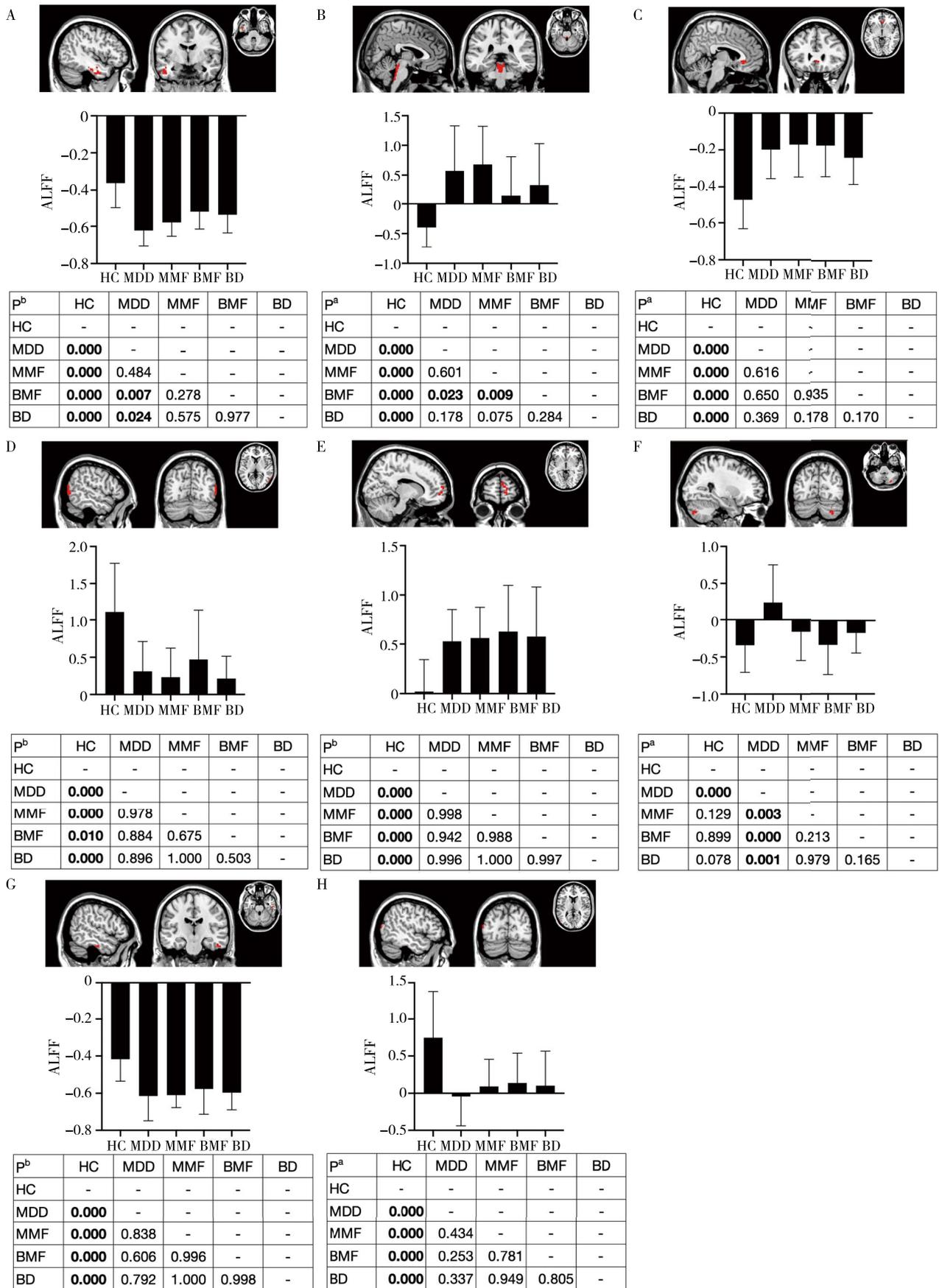
注: FWE 簇水平 FWE 校正

5组间 ALFF 值事后检验比较结果见图1。4组患者的双侧颞下回、双侧颞中回的 ALFF 值低于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 见图1A、1D、1G、1H。4组患者的左侧中缝核、右侧前扣带和旁扣带回、右内侧额上回 ALFF 值高于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 见图1B、1C、1E。双相障碍组和 BMF 组患者左侧颞下回的 ALFF 值高于抑郁症组, 右侧小脑的 ALFF 值低于抑郁症组, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 见图1A。MMF、BMF 和双相障碍组患者右侧小脑 ALFF 值低于抑郁组, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 见图1F。BMF 组患者左侧中缝核 ALFF 值低于 MMF 组和抑郁症组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见图1B。

讨论 本研究基于 ALFF 技术分析了 MMF 和 BMF 患者的局部自发脑活动, 结果显示情感障碍谱系(抑郁症、MMF、BMF 和双相障碍)患者存在颞叶、额叶、扣带回、中缝核、小脑多个脑区局部自发脑活动异常; 相对于抑郁症患者, 双相障碍和 BMF 患者左侧颞下回 ALFF 值升高, 双相障碍、BMF 和 MMF 患者右侧小脑 ALFF 值降低; 相对于 MMF 和抑郁症患者, BMF 患者左侧中缝核 ALFF 降低。

颞中回、颞下回、前扣带回、额上回等脑区是前额叶皮层-边缘系统环路的一部分, 是与情绪调节和认知决策相关的重要脑区。颞叶与边缘系统存在着紧密联系^[22-23], 其中颞中回和颞下回是颞叶的中间和下部, 与语言加工、注意及面部表情感知等脑功能有关^[24-25]。前扣带回也是边缘系统的组成部分, 与执行控制、情绪处理和情景记忆相关联^[26]。额上回通常被认为是情绪调节和认知控制的核心脑区, 主要与自我意识有关^[27-28]。本研究结果显示, 抑郁症和双相障碍患者存在颞中回、颞下回、前扣带回、额上回等脑区活动异常, 与既往研究结果一致^[14, 29-32]。本研究结果还显示, MMF 和 BMF 患者在这些区域同样存在显著性异常, 提示前额叶皮层-边缘系统环路及其相关脑区的功能缺陷, 有可能导致 MMF 和 BMF 患者的认知和情绪调节异常, 可能参与混合特征发生的神经影像病理机制。

中缝核是中枢神经系统 5-HT 的主要来源, 可以调节情感、思维和行为, 其功能失调与抑郁症关系密切, 中缝核可以投射到纹状体和丘脑以及扣带回、颞叶等脑区, 与默认网络、感知觉运动网络之间有广泛的关联性^[33-34]。与既往研究结果类似^[35-36], 本研究结果显示情感障碍谱系患者的中缝核存在脑功



注：A为左侧颞下回脑区ALFF值事后检验；B为左侧中缝核脑区ALFF值事后检验；C为右侧前扣带和旁扣带脑区ALFF值事后检验；D为右侧颞中回脑区ALFF值事后检验；E为右内侧额上回脑区ALFF值事后检验；F为右侧小脑crus2脑区ALFF值事后检验；G为右侧颞下回脑区ALFF值事后检验；H为左侧颞中回脑区ALFF值事后检验；^a表示变量方差齐次，采用LSD事后检验；^b表示方差不齐，采用Games-Howell事后检验；ALFF 低频振荡振幅；HC 健康对照；MDD 抑郁症；MMF 伴混合特征的抑郁症；BMF 伴混合特征的双相障碍；BD 双相障碍；- 无数据

图1 5组受试者ALFF值事后检验比较结果

能异常,提示该脑区与患者的情绪异常相关。此外,有学者发现中缝核活动与感知觉运动网络之间呈负相关,而感觉运动系统功能的变化与躁狂和抑郁状态有关,尤其是反向特征的改变^[34],这种相互作用有可能导致抑郁症和MMF、BMF之间的差异。本研究结果显示,相对于MMF患者,BMF患者中缝核的ALFF值降低,表明中缝核在BMF和MMF的发病机制中起着不同的作用。

小脑与额叶皮层、边缘区域(比如杏仁核、海马)等脑区连接,负责平衡、认知和运动控制,对情绪和认知处理至关重要^[32, 37-38]。相关研究表明小脑与情绪多变性相关,与大脑皮层区域之间呈现超连接模式^[39]。并且,小脑的异常有可能导致躁狂相关症状的发生,也有可能降低患者情绪感知,难以明确自身的情绪状态^[39-40]。本研究的结果与既往研究结果类似^[14, 41],相对于健康对照组,抑郁症患者小脑ALFF值升高;相对于抑郁症患者,双相障碍、BMF和MMF患者小脑ALFF值均降低。表明双相障碍、MMF和BMF患者小脑自发脑活动不同于抑郁症,提示其有可能与情绪低落与高涨之间的异常改变有关系,值得进一步研究。

本研究存在一些不足之处:(1)本研究纳入的样本量较小,纳入标准较宽泛,后续需要进一步细化纳入标准,扩大样本量,提高研究结果的可靠性;(2)本研究仅关注了脑区的局部自发脑活动特征,其脑功能连接模式有待进一步研究;(3)纳入患者中部分患者服用抗抑郁药物或心境稳定剂,可能会造成研究结果的偏倚,影响研究结果的合理性和可信性,未来研究需要严格限制用药天数,记录服药剂量和类型,分析用药对脑影像特征的影响;(4)混合特征的个数可能对局部脑活动的影响程度不同,在进一步研究中,应对混合特征个数进行分析;(5)本研究未进行多因素分析,未来研究需要进一步研究教育水平、吸烟等因素对MMF和BMF患者的作用;(6)本研究影像数据采集参数需要进一步优化,减少结构像层数,增加功能像采集层数,使得影像采集数据更加细化完整。

综上所述,情感障碍谱系患者存在中缝核、小脑、颞叶、额叶等多个脑区的局部自发脑活动异常。此外,相对于MMF,BMF患者的中缝核自发脑活动更弱,可能是区分MMF和BMF的重要病理机制,为早期鉴别诊断混合特征患者提供影像学证据。

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 研究构思与设计为刘瑞、王刚、周媛,研究实施、资料收集为刘瑞、吴航、周晶晶、王雪,论文撰写和文献收集为刘瑞,论文修订和审核为刘瑞、周媛

参 考 文 献

- [1] 中华医学会精神医学分会双相障碍协作组. 双相障碍伴混合特征临床诊治指导建议[J]. 中华精神科杂志, 2018, 51(2): 83-89. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2018.02.002.
- [2] 金卫东. DSM-5中的混合特征: 存在的问题及解决方法[J]. 四川精神卫生, 2021, 34(5): 393-397. DOI: 10.11886/scjsws20210512002. Jin WD. Mixed features in DSM-5: problems and solutions[J]. Sichuan Mental Health, 2021, 34(5): 393-397. DOI: 10.11886/scjsws20210512002.
- [3] Benazzi F. Bipolar disorder-focus on bipolar II disorder and mixed depression[J]. Lancet, 2007, 369(9565): 935-945. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60453-X.
- [4] Miller S, Suppes T, Mintz J, et al. Mixed depression in bipolar disorder: prevalence rate and clinical correlates during naturalistic follow-up in the stanley bipolar network[J]. Am J Psychiatry, 2016, 173(10): 1015-1023. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.15091119.
- [5] Frazier EA, Swenson LP, Mullare T, et al. Depression with mixed features in adolescent psychiatric patients[J]. Child Psychiatry Hum Dev, 2017, 48(3): 393-399. DOI: 10.1007/s10578-016-0666-z.
- [6] Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders[J]. Am J Psychiatry, 2013, 170(11): 1249-1262. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13020185.
- [7] Verdolini N, Agius M, Ferranti L, et al. The state of the art of the DSM-5 "with mixed features" specifier[J]. Scientific World Journal, 2015, 757258. DOI: 10.1155/2015/757258.
- [8] Liu X, Jiang K. Should major depressive disorder with mixed features be classified as a bipolar disorder?[J]. Shanghai Arch Psychiatry, 2014, 26(5): 294-296. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.214146.
- [9] 钱敏才. 伴混合特征的重性抑郁障碍是单相障碍还是双相障碍?[J]. 浙江医学, 2021, 43(5): 462-466. DOI: 10.12056/j.isn.1006-2785.2021.43.5.2021-589. Qian MC. Analysis of influence of comorbidity with mixed feature and co-treatment with mood stabilizers on treatment-emergent affective switch to mania in the patients with major depressive disorder[J]. Zhejiang Medical Journal, 2021, 43(5): 462-466.
- [10] 辛博, 王朝敏, 李娜, 等. 有非自杀性自伤行为首发儿童青少年抑郁障碍患者的大脑自发神经活动特点[J]. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(1): 13-17. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.01.003. Xin B, Wang CM, Li N, et al. Study of spontaneous neural activities in first-episode of childhood and adolescent depressive disorder with non-suicidal self-injury[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2022, 22(1): 13-17.
- [11] Gong J, Wang J, Qiu S, et al. Common and distinct patterns of intrinsic brain activity alterations in major depression and bipolar disorder: voxel-based meta-analysis[J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1): 353. DOI: 10.1038/s41398-020-01036-5.
- [12] Fan T, Wu X, Yao L, et al. Abnormal baseline brain activity in suicidal and non-suicidal patients with major depressive disorder[J]. Neurosci Lett, 2013, 534: 35-40. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.11.032.

- [13] Chang M, Edmiston EK, Womer FY, et al. Spontaneous low-frequency fluctuations in the neural system for emotional perception in major psychiatric disorders: amplitude similarities and differences across frequency bands[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2019, 44(2): 132-141. DOI: 10.1503/jpn.170226.
- [14] Wang L, Dai W, Su Y, et al. Amplitude of low-frequency oscillations in first-episode, treatment-naive patients with major depressive disorder: a resting-state functional MRI study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e48658. DOI: 10.1371/journal.pone.0048658.
- [15] American Psychiatric Association DS, American Psychiatric A. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 [M]. Washington DC: American Psychiatric Association, 2013.
- [16] Hamilton M. A rating scale for depression[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23(1): 56-62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.
- [17] 汤毓华, 张明园. 汉密顿抑郁量表(HAMD) [J]. *上海精神医学*, 1984, 2(2): 61-64.
- [18] 汤毓华, 张明园. 汉密顿焦虑量表(HAMA) [J]. *上海精神医学*, 1984, 2(2): 64-65.
- [19] Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating[J]. *Br J Med Psychol*, 1959, 32(1): 50-55. DOI: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x.
- [20] 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.
- [21] Yan CG, Zang YF. DPARSF: a MATLAB toolbox for "Pipeline" data analysis of resting-state fMRI[J]. *Front Syst Neurosci*, 2010, 4: 13. DOI: 10.3389/fnsys.2010.00013.
- [22] Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1): 192-216. DOI: 10.1038/npp.2009.104.
- [23] Kelberman C, Biederman J, Green A, et al. Differentiating bipolar disorder from unipolar depression in youth: a systematic literature review of neuroimaging research studies[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2021, 307: 111201. DOI: 10.1016/j.psychresns.2020.111201.
- [24] Goghari VM, Macdonald AW 3rd, Sponheim SR. Temporal lobe structures and facial emotion recognition in schizophrenia patients and nonpsychotic relatives[J]. *Schizophr Bull*, 2011, 37(6): 1281-1294. DOI: 10.1093/schbul/sbq046.
- [25] Yang C, Zhang A, Jia A, et al. Identify abnormalities in resting-state brain function between first-episode, drug-naive major depressive disorder and remitted individuals: a 3-year retrospective study[J]. *Neuroreport*, 2018, 29(11): 907-916. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001054.
- [26] Bubb EJ, Metzler-Baddeley C, Aggleton JP. The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 92: 104-127. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.008.
- [27] Goldberg IL, Harel M, Malach R. When the brain loses its self: prefrontal inactivation during sensorimotor processing[J]. *Neuron*, 2006, 50(2): 329-339. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.03.015.
- [28] 姜晓薇. 首发抑郁的双相障碍患者与首发重性抑郁障碍患者前额叶和扣带回静息态脑功能磁共振低频振幅的比较研究[C]. 沈阳: 中国医科大学, 2014.
- [29] Li W, Chen Z, Wu M, et al. Characterization of brain blood flow and the amplitude of low-frequency fluctuations in major depressive disorder: a multimodal meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2017, 210: 303-311. DOI: 10.1016/j.jad.2016.12.032.
- [30] Jiang X, Dai X, Kale Edmiston E, et al. Alteration of cortico- limbic-striatal neural system in major depressive disorder and bipolar disorder[J]. *J Affect Disord*, 2017, 221: 297-303. DOI: 10.1016/j.jad.2017.05.025.
- [31] Zhang B, Qi S, Liu S, et al. Altered spontaneous neural activity in the precuneus, middle and superior frontal gyri, and hippocampus in college students with subclinical depression[J]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 280. DOI: 10.1186/s12888-021-03292-1.
- [32] Zhou M, Hu X, Lu L, et al. Intrinsic cerebral activity at resting state in adults with major depressive disorder: a meta-analysis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 75: 157-164. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.02.001.
- [33] Wagner G, De La Cruz F, Kohler S, et al. Treatment associated changes of functional connectivity of midbrain/brainstem nuclei in major depressive disorder[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8675. DOI: 10.1038/s41598-017-09077-5.
- [34] Conio B, Martino M, Magioncalda P, et al. Opposite effects of dopamine and serotonin on resting-state networks: review and implications for psychiatric disorders[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(1): 82-93. DOI: 10.1038/s41380-019-0406-4.
- [35] Han S, He Z, Duan X, et al. Dysfunctional connectivity between raphe nucleus and subcortical regions presented opposite differences in bipolar disorder and major depressive disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 92: 76-82. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.12.017.
- [36] 陈苑, 韩少强, 陈艺, 等. 首发青少年抑郁症患者中缝核动态功能连接异常改变的静息态功能磁共振成像分析[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(37): 3018-3023. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210412-00870.
- Chen Y, Han SQ, Chen Y, et al. Analysis of abnormal dynamic functional connectivity of the raphe nucleus in adolescent patients with first-episode depression on resting-state functional magnetic resonance imaging [J]. *Natl Med J China*, 2021, 101(37): 3018-3023.
- [37] Guo WB, Liu F, Xue ZM, et al. Alterations of the amplitude of low-frequency fluctuations in treatment-resistant and treatment-response depression: a resting-state fMRI study[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 37(1): 153-160. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.01.011.
- [38] Schmahmann JD, Caplan D. Cognition, emotion and the cerebellum[J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 2): 290-292. DOI: 10.1093/brain/awh729.
- [39] 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.
- [40] Clausi S, Lupo M, Olivito G, et al. Depression disorder in patients with cerebellar damage: awareness of the mood state[J]. *J Affect Disord*, 2019, 245: 386-393. DOI: 10.1016/j.jad.2018.11.029.
- [41] Liu CH, Li F, Li SF, et al. Abnormal baseline brain activity in bipolar depression: a resting state functional magnetic resonance imaging study[J]. *Psychiatry Res*, 2012, 203(2-3): 175-179. DOI: 10.1016/j.psychresns.2012.02.007.

(收稿日期: 2022-03-22)

(本文编辑: 赵金鑫)