

· 论著 · 临床 ·

# 双相情感障碍 I 型患者脑灰质体积变化的偏侧性

曹龙龙<sup>1</sup>, 王静娟<sup>2</sup>, 聂彬彬<sup>3,4</sup>, 杨 晴<sup>5</sup>, 薛志敏<sup>6</sup>, 刘哲宁<sup>6\*</sup>

(1. 天津安定医院, 天津 300222;

2. 首都医科大学宣武医院, 北京 100053;

3. 中国科学院高能物理研究所, 北京市射线成像技术与装备工程技术研究中心, 北京 100049;

4. 中国科学院大学, 核科学与技术学院, 北京 100049;

5. 马萨诸塞州总医院, 波士顿 02114;

6. 中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 湖南 长沙 410011;

\* 通信作者: 刘哲宁, E-mail: zningl@163.com)

**【摘要】 目的** 探索双相情感障碍 I 型患者脑灰质体积的变化, 进一步研究双相情感障碍 I 型的病理生理学机制。**方法** 于 2012 年 1 月 - 2014 年 7 月, 随机入组 22 例符合《精神障碍诊断与统计手册 (第 4 版)》(DSM-IV) 诊断标准的双相情感障碍 I 型患者 (患者组) 和 25 名健康对照组, 两组年龄、性别及受教育年限匹配良好 ( $P > 0.05$ )。收集两组头部结构相磁共振影像资料, 使用 SPM8 对结构相影像资料进行分割、标准化、平滑, 采用两独立样本  $t$  检验, 分析两组灰质体积有统计学差异的脑区。**结果** 与对照组相比, 患者组灰质体积降低的脑区包括右侧颞上回 ( $P < 0.01$ )、右侧中央前回 ( $P < 0.01$ ) 及右侧楔叶 ( $P < 0.01$ ); 患者组灰质体积增大的脑区包括左侧小脑上部 ( $P < 0.01$ )、左侧颞中回 ( $P < 0.01$ ) 及左侧颞下回 ( $P = 0.001$ )。**结论** 与健康对照组相比, 双相情感障碍 I 型患者灰质体积降低的脑区主要集中于右侧, 体积增大的脑区主要集中于左侧。

**【关键词】** 双相情感障碍; 磁共振成像; 基于体素的形态学分析; 灰质体积

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2018.03.005

## Lateralization of grey matter volume alterations in patients with bipolar disorder I type

Cao Longlong<sup>1</sup>, Wang Jingjuan<sup>2</sup>, Nie Binbin<sup>3,4</sup>, Yang Qing<sup>5</sup>, Xue Zhimin<sup>6</sup>, Liu Zhening<sup>6\*</sup>

(1. Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China;

2. Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China;

3. Beijing Engineering Research Center of Radiographic Techniques and Equipment, Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

4. School of Nuclear Science and Technology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

5. Massachusetts General Hospital, Boston 02114, USA;

6. Institute of Mental Health, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China;

\* Corresponding author: Liu Zhening, E-mail: zningl@163.com)

**【Abstract】 Objective** To explore alteration of brain grey matter volume in patients with bipolar disorder (BD) I type, to further explore the underlying pathophysiology mechanisms of BD I subtype. **Methods** From January 2012 to July 2014, 25 healthy controls (control group) and 22 BD I patients (patient group) which well-matched in age, gender and education (all  $P > 0.05$ ) were enrolled at random. Specially, BD I patients were included according to the diagnosis criterion of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, fourth edition (DSM-IV) strictly. All subjects underwent cranial structural magnetic resonance imaging (MRI) scan and the image data were collected. SPM8 software was used to estimate and write image data. Two independent samples  $t$ -test was used to calculate clusters of significant difference in grey matter volume between two groups. **Results** Compared with the control group, patient group exhibited decreased grey matter volume scattered in brain areas including right superior temporal gyrus ( $P < 0.01$ ), right precentral gyrus ( $P < 0.01$ ), right cuneus ( $P < 0.01$ ); patient group exhibited increased grey matter volume in the left cerebellum superior ( $P < 0.01$ ), left middle temporal gyrus ( $P < 0.01$ ), left inferior temporal gyrus ( $P = 0.001$ ). **Conclusion** Compared with healthy controls, BD I patients exhibited decreased grey matter volume dominantly dispersed in the right cerebrum, while increased in the left, mostly.

**【Keywords】** Bipolar disorder; Magnetic Resonance Imaging (MRI); Voxel-Based Morphometry (VBM); Grey matter volume

双相情感障碍(Bipolar Disorder, BD)以抑郁相、缓解相及躁狂(轻躁狂)交替出现为显著临床特征<sup>[1]</sup>,影响全世界约 1.5% 的人口<sup>[2]</sup>,造成巨大的社会和经济负担<sup>[3]</sup>,同时也给患者带来精神症状、认知损害以及病耻感。即使经过系统规范化治疗,患者两年内的复发率仍高达 60%<sup>[4]</sup>。BD 的严重性及难治性使探索其病理生理学机制迫在眉睫。目前研究对 BD 的病理生理学机制尚不明确,神经影像学技术特别是核磁共振技术的发展,使在体内研究 BD 患者的大脑结构变化成为可能。BD 是一种神经进展性疾病,大脑结构态的改变甚至在起病前或复发前就存在<sup>[1]</sup>。因此,结构态改变也许更能反映疾病特征性的神经解剖学变化。

关于脑灰质体积结构相影像学的研究较多,灰质神经解剖学的异常或许是 BD 特质性的生物标记<sup>[5]</sup>。既往研究显示,BD 患者双侧丘脑<sup>[6]</sup>、颞上回、岛叶、梭状回、海马旁回以及前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)的灰质体积降低<sup>[7]</sup>,仅基底神经节的灰质体积增加<sup>[8]</sup>。而 Li 等<sup>[9]</sup>的研究显示,BD I 型患者左侧顶下小叶、右侧颞上回、右侧额中回、左侧尾状核等脑区的灰质体积减小。Bora 等<sup>[5]</sup>研究显示,病程长短与脑体积减少相关,提示灰质体积异常在 BD 中可能是进展性的。Neves 等<sup>[10]</sup>研究显示,BD 患者情绪相关脑区(左侧眶额叶皮层,上颞极部分和岛叶等)的灰质体积降低。一项荟萃分析显示,BD 患者边缘旁脑区的灰质体积持续性减少<sup>[11]</sup>。

Hallahan 等<sup>[12]</sup>研究显示,BD 患者侧脑室灰质体积增加。另外,长病程会导致 BD 患者基底神经节、ACC 和杏仁核等脑区灰质体积增加<sup>[13]</sup>。锂盐治疗可增加额叶、海马和杏仁核等脑区的灰质体积<sup>[14]</sup>。锂盐可能是通过调整 rs334558 位点的 G 等位基因表达来抑制 GSK-3 $\beta$  通路,从而增加 BD 患者右额叶灰质体积<sup>[15]</sup>。

关于 BD 结构相灰质体积改变的研究很多,但多数研究并未严格甄别 BD I 型和 BD II 型患者,而是将不同类型的 BD 患者混合,共同纳入分析,极易因选择偏倚导致样本存在较大的异质性,在一定程度上造成研究结论的不可信及缺乏相互印证。另外,有些研究由于样本量较小,可能导致研究结果出现较大的随机误差。本研究仅选取 BD I 型患者,在全脑范围内研究 BD I 型患者与健康对照组脑灰质体积的差异,采用基于体素的形态学分析(Voxel-Based Morphometry, VBM)方法研究 BD I 型患者组与健康对照组脑灰质体积存在差异的脑区,为进一

步探索 BD I 型的病理生理学机制提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

于 2012 年 1 月 - 2014 年 7 月,随机选取在中南大学湘雅二医院精神科门诊或住院的 BD I 型患者作为患者组。纳入标准:①符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM - IV) BD I 型诊断标准,即以至少有一次重性抑郁发作、躁狂发作或混合发作,心境症状引起具有临床意义的痛苦或社交、职业或其他重要功能的损害,且心境症状不能用分裂情感障碍解释,也不是附加于精神分裂症、分裂样障碍、妄想性障碍或未加标明的精神病性障碍之上,心境症状不是由物质或躯体情况的直接生理效应所致,由至少两名对本研究完全不知情的主治及以上职称精神科医师独立诊断;②中国汉族;③18 ~ 45 岁,性别不限;④右利手;⑤受教育年限  $\geq 9$  年,能完全理解本研究内容并能配合完成各项检查;⑥自愿参与。排除标准:①有严重躯体疾病史者;②合并神经系统病变或脑结构性改变者;③合并其他重性精神疾病或物质滥用者;④孕产期女性;⑤影像学检查前 24 h 内使用过苯二氮草类药物或饮酒者。同期通过在网上发放信息或张贴广告的形式招募湖南省长沙市湘雅二医院周围社区的健康人群作为对照组。纳入标准:①根据 DSM - IV - TR 轴 I 障碍临床定式检查使用指南(研究版)非患者版本,不满足任何轴 I 障碍的诊断标准;②中国汉族;③18 ~ 45 岁,性别不限;④右利手;⑤受教育年限  $\geq 9$  年,能完全理解本研究内容并能配合完成各项检查;⑥自愿参与。排除标准:①有严重躯体疾病史者;②合并神经系统病变或脑结构性改变者;③合并其他重性精神疾病或物质滥用者;④孕产期女性;⑤影像学检查前 24 h 内使用过苯二氮草类药物或饮酒者;⑥一级亲属有明确的精神疾病发作史或明确的精神疾病诊断、治疗史。

所有研究对象及其法定监护人均对本研究知情同意,在研究人员言语和书面解释清楚并完全理解之后签署知情同意书。所有研究对象可随时退出本研究,退出标准包括安全原因、依从性差及撤销知情同意书等。对于所有进入本研究的患者,本课题组保证其正常的诊治过程和其他利益不受影响。本研究通过中南大学湘雅二医院伦理审查委员会审核批准。

## 1.2 磁共振成像扫描 (MRI, Magnetic Resonance Imaging)

所有 MRI 数据采集工作均由湘雅二医院放射科技师在医院的放射科磁共振室完成。使用荷兰飞利浦 3.0 T 磁共振成像系统,在标准的头线圈内完成核磁共振扫描。每位受试者均完成脑结构相的扫描,T1 加权结构图像,轴向位采集。扫描序列具体参数设置:重复时间 7.5 ms,回波时间 3.7 ms,翻转角 8°,层厚 1 mm,层间距 0,共计 180 层,图像矩阵为 256 × 256,视野为 256 mm × 256 mm。

## 1.3 图像处理

首先使用 MRICron 软件将所有被试的 MRI 脑结构 T1 加权像数据从 DICOM 格式转存为可分析的三维 NIFTI 格式,然后基于 MATLAB2011b 数据分析平台,采用 SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) 中的 VBM 软件进行分析。使用 VBM8 软件对所有被试的三维脑结构图像进行预处理。第一步:基于原始图像的强度分布和 MNI (Montreal Neurological Institute) 空间的组织概率图等信息对所有被试的脑结构图像进行分割,得到每个被试的空间灰质、白质、脑脊液组织图像;第二步:以 MNI 空间的灰质图像作为参考标准,原始图像分割后的灰质为源图像,迭代地使用图像配准和图像分割的方法将所有被试的脑结构图像标准化至 MNI 空间,并将图像的变换信息保存在雅可比行列式中,对分割后的图像进行重切片,重切片后的图像像素大小为 1.0 × 1.0 × 1.0 mm<sup>3</sup>,即可得到每个被试用于表征脑组织结构密度的概率图像,包括脑灰质和脑白质密度概率图;但目前的结果只能反映组织的密度信息。再次利用标准化过程中保存的雅可比行列式对分割结果进行调整,即得到标准空间反映组织体积的分割结果;第三步:用半高宽 (full-width at half maximization, FWHM) 12 mm 的高斯核进行图像平滑,一方面减小噪声对结果的影响,另一方面使数据更符合正态分布,尽可能满足后续统计分析方法的要求。

对平滑后的灰质图像建立广义线性模型,逐像素统计分析患者组与对照组的随机效应 (cluster size > 50,  $P < 0.01$ ),通过与对照组比较,得到两组脑灰质体积存在差异的位置。根据显示结果像素点的 Talairach 坐标值,确定患者组灰质体积减少的具体脑区<sup>[16]</sup>。

## 1.4 统计方法

使用 SPSS 18.0 进行统计分析。采用两独立样本  $t$  检验比较两组年龄和受教育年限;使用  $\chi^2$  检验比较两组性别构成比。在 SPM8 软件中使用两独立样本  $t$  检验比较两组之间大脑灰质体积的差异性。

## 2 结 果

### 2.1 两组一般资料比较

符合纳入标准且不符合排除标准的 BD I 型患者与健康对照分别为 48 例、40 例,根据影像学研究要求,从年龄、性别及受教育年限 3 个维度进行严格匹配。从 BD I 型患者中筛选出 22 例作为患者组,其中男性 8 例,女性 14 例;平均年龄 (26.318 ± 5.195) 岁;平均受教育年限 (12.432 ± 2.037) 年。从健康对照中筛选出 25 名作为对照组,其中男性 10 名,女性 15 名;平均年龄 (27.080 ± 6.763) 岁;平均受教育年限 (12.920 ± 2.613) 年。两组年龄 ( $t = 0.428, P = 0.096$ )、受教育年限 ( $t = 0.707, P = 0.211$ ) 及性别构成比 ( $\chi^2 = 0.065, P = 0.798$ ) 差异均无统计学意义。

### 2.2 两组大脑灰质体积比较

基于 SPM8 运行环境,利用 VBM8 工具包对两组分别进行组织分割平滑,对分割平滑后的灰质图像进行两独立样本  $t$  检验 (未校正  $P < 0.01$ , cluster > 50),得到大脑灰质体积显著减少的脑区。与对照组相比,患者组右侧颞上回、右侧中央前回及右侧楔叶脑区的灰质体积更小,见表 1。与对照组相比,患者组左侧小脑脚 1 区 (小脑上部)、左侧颞中回及左侧颞下回脑区灰质体积更大。见表 2。

表 1 患者组较对照组灰质体积减少的脑区

脑 区	体 积	Talairach 坐标			$P$
		X	Y	Z	
右侧颞上回	13873	51	-1	-2	<0.01
右侧中央前回	331	47	-10	51	<0.01
右侧楔叶	108	15	-76	21	<0.01

表 2 患者组较对照组灰质体积增大的脑区

脑 区	体 积	Talairach 坐标			P
		X	Y	Z	
左侧小脑脚 1 区(小脑上部)	1000	-44	-70	-32	<0.01
左侧颞中回	902	-50	-34	6	<0.01
左侧颞下回	66	-50	-61	-9	0.001

### 3 讨 论

BD 是一种神经进展性疾病,结构性的异常可能在疾病早期甚至在起病之前就存在,如前额叶皮层、前扣带皮层及杏仁核等脑区,但由于样本质量、数量或样本异质性等原因,既往研究结论一致性较差<sup>[17]</sup>。随着疾病的反复发作以及病程迁延,BD 患者可能会进一步发生脑结构性的改变。这些结构性的异常可能是 BD 特质性异常<sup>[18]</sup>,作为 BD 的病理生理学基础因素影响 BD 的发作/复发和功能转归,并且可能比一些疾病的状态依赖性异常(功能连接或功能性的脑区激活/抑制等)更易造成 BD 患者的认知功能和社会功能损害,影响患者回归社会<sup>[19]</sup>。

本研究结果显示,与健康对照组相比,BD I 型患者右侧颞上回、右侧中央前回及右侧楔叶的灰质体积减小,提示右侧颞上回、右侧中央前回及右侧楔叶脑区可能存在灰质体积萎缩,与既往一些研究结果一致<sup>[7,9-10]</sup>。本研究中 BD I 型患者的灰质体积萎缩主要在右侧,提示右侧大脑非优势半球可能参与了 BD 的发生发展<sup>[20]</sup>。右侧颞叶与情绪反应、视觉记忆及语言理解等生理功能相关,楔叶主要参与视觉信息的处理,楔叶的灰质体积与抑郁发作期 BD 患者的抑制性控制相关<sup>[21]</sup>。BD I 型患者右侧颞上回及右侧楔叶脑区的灰质体积减小,提示患者可能存在情绪调节紊乱和认知功能受损。颞上回对语言理解有重要作用,中央前回主要决定认知功能,BD I 型患者右侧颞上回和右侧中央前回灰质体积减小,再次提示 BD I 型患者的认知功能可能降低<sup>[22]</sup>,右侧颞上回和右侧中央前回灰质体积的减小可能是 BD I 型患者认知能力降低的病理生理学基础因素,也可能是导致 BD I 型患者预后较差的神经解剖学基础。

本研究中,BD I 型患者灰质体积萎缩的偏侧性结果与崔立谦等<sup>[23]</sup>对 BD 躁狂期患者的研究结果相互印证。Li 等<sup>[9]</sup>的研究结果显示,BD I 型患者右侧颞上回及右侧额中回灰质体积减小,进一步支持本研究灰质体积萎缩的偏侧性结论,且灰质体积减小的脑区也一致。王鹏等<sup>[24]</sup>的研究也得出,BD 患

者右侧颞上回、右侧岛叶和右侧后扣带回等脑区灰质体积下降这一结果。Watson 等<sup>[25]</sup>的研究显示,BD 患者右侧楔前叶、右侧楔叶及右侧小脑出现萎缩,与本研究结果的偏侧性一致,即体积萎缩的脑区主要集中于右侧,且萎缩的脑区也一致。樊丽丹等<sup>[16]</sup>对 BD 患者进行性别分层后研究结果显示,患者灰质体积减小的脑区均分布于右侧,研究结果的偏侧性更显著,进一步支持本研究结论。可能由于本课题入组的患者均为右利手,根据大脑的交叉支配原则,左侧大脑由于长期使用和锻炼而功能良好,保持相对稳定的体积,但右侧大脑由于受 BD 病理生理学机制的影响,认知和情绪控制等功能相关脑区损害严重进而灰质体积减小,加之右侧大脑使用或者训练程度不高得不到代偿,所以右侧大脑情绪和认知相关脑区的灰质体积与左侧相比减小更显著。

本研究结果显示,BD I 型患者灰质体积增大的脑区包括左侧小脑上部、左侧颞中回及左侧颞下回,几乎都集中在左侧颞叶脑区,可能是因为颞叶与情绪反应有关。颞叶不仅与情绪相关,还与认知处理、视觉记忆和语言理解相关,小脑也与情绪及认知处理相关<sup>[26]</sup>。可能由于 BD I 型患者情绪与认知处理能力降低,患者为达到或维持正常的情绪和认知处理能力,因而左侧颞叶与小脑灰质体积代偿性增大,以达到和健康人同等水平的情绪与认知处理能力。

综上所述,本研究结果显示 BD I 型患者灰质体积变化存在偏侧性,与健康人群相比,BD I 型患者灰质体积减小的脑区主要集中于右侧,包括右侧颞上回、右侧中央前回及右侧楔叶脑区;BD I 型患者灰质体积增大的脑区主要集中于左侧,包括左侧小脑脚 1 区(小脑上部)、左侧颞中回及左侧颞下回脑区。提示在今后的临床治疗中,可相应地增加提升认知和情绪控制等功能的康复训练项目,重点恢复 BD I 型患者的认知和情绪处理能力,对于 BD I 型患者尽早恢复社会功能并重返社会具有积极作用。本研究存在一定的局限性,样本量较小且患者均来自同一医院,可能导致结果产生一定的选择偏倚,今后可进行多中心大样本研究,以进一步确证 BD I 型患者功能性(情感和认知功能)改变的神经解剖学

基础;同时可比较 BD I 型与 II 型患者的脑影像学差异,探索 BD 亚型(I 型和 II 型)之间病理生理学机制的差异性。

## 参考文献

- [1] Kozičky JM, McGirr A, Bond DJ, et al. Neuroprogression and episode recurrence in bipolar I disorder: a study of gray matter volume changes in first - episode mania and association with clinical outcome[J]. *Bipolar Disord*, 2016, 18(6): 511 - 519.
- [2] Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study[J]. *JAMA*, 1990, 264(19): 2511 - 2518.
- [3] Adler CM, Levine AD, DelBello MP, et al. Changes in gray matter volume in patients with bipolar disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 58(2): 151 - 157.
- [4] Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder[J]. *Lancet*, 2013, 381(9878): 1672 - 1682.
- [5] 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.
- [6] Nery FG, Gigante AD, Amaral JA, et al. Gray matter volumes in patients with bipolar disorder and their first - degree relatives [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 234(2): 188 - 193.
- [7] Poletti S, Aggio V, Hoogenboezem TA, et al. Brain - derived Neurotrophic Factor (BDNF) and gray matter volume in bipolar disorder [J]. *Eur Psychiatry*, 2017, 40: 33 - 37.
- [8] Knöchel C, Stäblein M, Prvulovic D, et al. Shared and distinct gray matter abnormalities in schizophrenia, schizophrenia relatives and bipolar disorder in association with cognitive impairment [J]. *Schizophr Res*, 2016, 171(1 - 3): 140 - 148.
- [9] Li M, Cui L, Deng W, et al. Voxel - based morphometric analysis on the volume of gray matter in bipolar I disorder [J]. *Psychiatry Res*, 2011, 191(2): 92 - 97.
- [10] Neves Mde C, Albuquerque MR, Malloy - Diniz L, et al. A voxel - based morphometry study of gray matter correlates of facial emotion recognition in bipolar disorder [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 233(2): 158 - 164.
- [11] Ellison - Wright I, Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta - analysis [J]. *Schizophr Res*, 2010, 117(1): 1 - 12.
- [12] Hallahan B, Newell J, Soares JC, et al. Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega - analysis of individual adult patient data [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(4): 326 - 335.
- [13] Bora E, Fornito A, Yücel M, et al. Voxelwise meta - analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(11): 1097 - 1105.
- [14] Ferencstajn - Rochowiak E, Rybakowski JK. The effect of lithium on hematopoietic, mesenchymal and neural stem cells [J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(2): 224 - 230.
- [15] Benedetti F, Poletti S, Radaelli D, et al. Lithium and GSK - 3 $\beta$  promoter gene variants influence cortical gray matter volumes in bipolar disorder [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, 232(7): 1325 - 1336.
- [16] 樊丽丹, 赵书俊, 吴国伟, 等. 双相障碍患者脑灰质体积变化性别差异性研究 [J]. *中国临床心理学杂志*, 2016, 24(3): 395 - 399.
- [17] Chen X, Wen W, Malhi GS, et al. Regional gray matter changes in bipolar disorder: a voxel - based morphometric study [J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2007, 41(4): 327 - 336.
- [18] Fusar - Poli P, Howes O, Bechdolf A, et al. Mapping vulnerability to bipolar disorder: a systematic review and meta - analysis of neuroimaging studies [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2012, 37(3): 170 - 184.
- [19] Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, et al. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state - and trait - related dysfunction in ventral prefrontal cortices [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(6): 601 - 609.
- [20] Lyoo IK, Kim MJ, Stoll AL, et al. Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(6): 648 - 651.
- [21] Benedetti F, Radaelli D, Poletti S, et al. Opposite effects of suicidality and lithium on gray matter volumes in bipolar depression [J]. *J Affect Disord*, 2011, 135(1 - 3): 139 - 147.
- [22] Goodwin GM, Martinez - Aran A, Glahn DC, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008, 18(11): 787 - 793.
- [23] 崔立谦, 邓伟, 蒋莉君, 等. 偏执型精神分裂症和双相情感障碍躁狂患者脑灰质体积的比较分析 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2010, 41(1): 5 - 9.
- [24] 王鹏. 单、双相抑郁障碍患者脑灰质体积的研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [25] Watson DR, Anderson JM, Bai F, et al. A voxel based morphometry study investigating brain structural changes in first episode psychosis [J]. *Behav Brain Res*, 2012, 227(1): 91 - 99.
- [26] Schmahmann JD. The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy [J]. *Neuropsychol Rev*, 2010, 20(3): 236 - 260.

(收稿日期:2017 - 10 - 13)

(本文编辑:唐雪莉)