

综述

## 双相障碍稳定期执行功能损害的神经影像学研究进展

杨 涛, 赵国庆, 方贻儒, 陈 俊

上海交通大学 医学院附属精神卫生中心心境障碍科, 脑科学与技术研究中心, 上海 200030

**[摘要]** 双相障碍 (BD) 是一种高复发率、高致残率的慢性精神疾病, 认知功能损害是其核心症状之一, 并存在于病程的各个阶段。神经影像学研究发现, 大脑体积、白质纤维完整性、关键脑区脑血流信号及血氧饱和度等多是 BD 患者执行功能受损相关因素。该文就 BD 稳定期患者执行功能损害的大脑结构及功能改变的现状和进展进行综述。

**[关键词]** 双相障碍; 执行功能; 神经影像

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.08.021 **[中图分类号]** R749.4 **[文献标志码]** A

### Advances in neuroimaging studies on executive impairment of patients with euthymic bipolar disorder

YANG Tao, ZHAO Guo-qing, FANG Yi-ru, CHEN Jun

Brain Science and Technology Research Center, Depressive Disorders Program, Division of Mood Disorders, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

**[Abstract]** Bipolar disorder (BD) is a chronic mental illness with high recurrence rate and disability. As one of the core symptoms, cognitive impairment may occurs at every stage of the disease. Evidence from the neuroimaging studies revealed that the abnormal brain volumes, the blood flow and oxygen saturation of key brain areas are related to executive impairment in patients with bipolar disorder. This article reviews current structural and functional neuroimaging studies about the executive impairment of patients with euthymic bipolar disorder and research progresses.

**[Key words]** bipolar disorder; executive impairment; neuroimaging

双相障碍 (bipolar disorder, BD) 是指临床上既有躁狂或轻躁狂发作, 又有抑郁发作的一类精神疾病, 具有高复发性和高致残率等特点。Merikangas 等<sup>[1]</sup>的研究显示, BD I 型 (BD-I) 及 BD II 型 (BD-II) 的终生患病率分别约为 1.0%、1.1%。WHO 的调查也指出, BD 患病率 (prevalence) 及伤残损失生命年 (years lived with disability, YLDs) 自 1990 年以来呈现快速上升趋势<sup>[2]</sup>。其中, BD 所致的认知功能损害已成为患者心理社会功能受损、生活质量下降的重要因素<sup>[3]</sup>。

BD 患者存在广泛的认知功能损害, 主要包括执行功能 (executive function)、注意 (attention)、反应时间 (reaction time)、记忆 (memory) 等损害<sup>[4]</sup>, 可出现在不同的病程阶段, 而执行功能的损害尤为显著。执行功能异常在发病早期业已出现, 即使经急性期药物治疗达到

临床治愈, 部分患者的执行功能损害仍难以逆转而持续存在<sup>[5]</sup>, 并可能随日后病程迁延及发作次数增多而逐渐加重<sup>[6-7]</sup>。前期的尸脑研究及动物实验发现, 认知相关脑区结构的改变、胶质细胞密度异常及神经递质受体活化可能与认知功能损害相关<sup>[8-10]</sup>。针对以上病理改变, 研究者对 BD 患者进行了大量执行功能相关的神经影像学研究。目前, 比较常用的神经影像学方法包括结构性磁共振成像 (structural magnetic resonance imaging, sMRI)、功能磁共振成像 (functional MRI, fMRI)、弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 等, 可对人脑中认知相关脑区进行灰质体积、皮层厚度、表面积、血氧饱和度、白质完整性等分析, 从而探索 BD 患者执行功能损害的大脑结构及功能基础。本文将对 BD 稳定期患者执行功能的神经影像学研究进行系统的综述。

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (91232719, 81201056, 81301159); 上海市卫生系统优秀人才培养项目 (XYQ2011014); 上海市科委医学引导类项目 (12401906200); 国家临床重点专科 - 上海市精神卫生中心 (卫生部医政司 2011-873); 上海市精神疾病临床医学中心 (2014); 科技部“十二五”国家科技支撑项目 (2012BAI01B04); 上海市卫生系统优秀学科带头人培养计划 (XBR2013087); 国家高技术研究发展计划“863 计划” (2015AA020509) (National Natural Science Foundation of China, 91232719, 81201056, 81301159; Excellent Young Talents Program of Shanghai Health System, XYQ2011014; Medicine Guidance Project of Shanghai Committee of Science and Technology, 12401906200; National Key Clinical Disciplines at Shanghai Mental Health Center, OMA-MH, 2011-873; Shanghai Clinical Center for Mental Disorders, 2014; The “12th Five-year Plan” of National Key Technologies R&D Program, Ministry of Science and Technology of China, 2012BAI01B04; Excellent Academic Leaders Training Plan of Shanghai Health System, XBR2013087; National High-tech R&D Program of China, “863 Program”, 2015AA020509)。

**[作者简介]** 杨 涛 (1988—), 女, 硕士生; 电子信箱: yangtao2015sjtu@foxmail.com。

**[通信作者]** 陈 俊, 电子信箱: doctorcj2010@gmail.com。



## 1 BD 稳定期执行功能与神经影像学变化的相关性

### 1.1 执行功能的定义

执行功能是精神医学领域疾病所致认知损害研究的重点之一,目前尚无确切定义。广义的执行功能内涵广泛,包括计划能力、组织能力、时间管理、工作记忆、反省认知、反应抑制、感情自我调节、任务启动、适应能力、有目的地坚持(持续注意)等,即指个体有意识控制思想和行动的心理过程。BD 稳定期执行功能损害普遍存在。Eric 等<sup>[6]</sup>在汉族人群中对 52 名 BD- I 稳定期患者与 52 名健康对照的对比研究发现,BD- I 患者执行功能平均分显著低于对照组,其达到执行功能损害标准的患者比例高达 53.8%。

### 1.2 额叶体积改变与 BD 稳定期患者执行功能

额叶在认知过程中的作用已得到普遍认可,但近期研究并未发现额叶体积与 BD 稳定期患者执行功能损害之间的相关性。Kozicky 等<sup>[11]</sup>采用感兴趣区(region of interest, ROI)方法对执行功能与额叶—皮质纹状体形态学进行相关分析发现,首次躁狂发作后达到稳定期的 BD 患者的执行功能总分与背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)无显著相关,而双侧尾状核体积越大,患者的认知功能损害越明显。另一项研究也得到类似结果,即该研究采用 ROI 方法对 75 名 BD 稳定期患者认知功能与白质进行相关分析,结果显示虽然患者组前额叶体积低于对照组,但并没有表现出与执行功能的相关性;而白质低信号区(white matter hypointensity, WMH)总体积增加 1 个标准差,执行功能评分则下降 0.29 个标准差<sup>[12]</sup>。一项纳入了 33 名执行功能未受损的 BD 稳定期患者、28 名执行功能受损的 BD 稳定期患者和 28 名健康对照的研究发现,执行功能受损的 BD 患者与未受损患者的大脑灰质、白质体积无明显差异,而执行功能未受损患者在大脑右侧中央前回、双侧额枕下束、钩束、胼胝体膝部及额下回周围的白质体积均下降<sup>[13]</sup>。

### 1.3 认知相关皮层下结构的功能异常与 BD 稳定期患者认知功能损害

由上述 BD 稳定期患者额叶研究的结果可知,额叶体积改变不能作为 BD 稳定期患者执行功能损害的预测因素。因此更多的研究则转向另一方,即认知相关皮层下结构的功能异常可能是 BD 稳定期患者认知功能损害的脑结构基础。这些皮层下结构是额叶—皮层下环路的重要

组成部分,额叶—纹状体环路、DLPFC 环路(DLPFC—尾状核—苍白球—丘脑—钩束/额枕下束/丘脑前辐射)、额叶—边缘环路(额叶—海马/杏仁核—前扣带回)等认知相关神经环路连接异常与 BD 稳定期患者执行功能损害关系密切。有研究者采用正电子发射断层扫描技术(positron emission tomography, PET)对 BD- I ( $n=17$ )、BD- II ( $n=17$ )及健康人群( $n=17$ )进行对比研究后认为,前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)、前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)、脑岛、尾状核、丘脑区域的葡萄糖摄取水平与执行功能呈正相关,BD- I 患者存在额叶—边缘系统、额叶—丘脑—边缘系统功能调节障碍<sup>[14]</sup>。另一项纳入了 29 项任务态 fMRI 的 meta 分析结果显示,儿童 BD 患者右侧海马旁回、ACC 膝下部、内侧 PFC、左腹侧纹状体等区域激活水平显著高于健康对照;同时,BD 高风险人群右侧 DLPFC、脑岛等脑区激活水平也显著高于健康对照<sup>[15]</sup>。由此说明,BD 认知相关的脑区功能水平及脑区间功能连接异常的出现可能先于结构改变。

值得注意的是,执行功能是内涵广泛的异质性领域,是多种高级认知功能的集合,仅仅对整体的执行功能进行神经影像学研究会可能会影响结果的一致性。因此,近年来研究者们针对执行功能的几个主要成分分别进行了相应的神经影像学研究。

## 2 BD 稳定期执行功能主要成分损害与神经影像学变化的相关性

### 2.1 工作记忆

工作记忆(work memory)是指在认知任务中暂时保持与操作信息的能力,与人类的学习、推理、创造力等高级认知活动密切相关,是 BD 患者执行功能领域中最常受损的成分,受到研究者的广泛关注。Cullen 等<sup>[4]</sup>对 BD 稳定期患者中认知损害发生率进行 meta 分析,结果显示,以数字广度测验得分为评价方法的注意/工作记忆损害发生率最高可达到 51.9%。

PFC 被认为是工作记忆过程中的关键脑区,ACC、脑岛、杏仁核等也与工作记忆相关。BD 稳定期患者 PFC 在工作记忆任务范式中主要表现为激活水平下降,而且其激活水平与任务难度呈负相关。Alonso-Lana 等<sup>[13]</sup>通过 n-back 任务评价发现,BD 稳定期认知损害患者工作记忆表现明显低于健康对照组;在任务态 fMRI 中,2-back 期较基线时 PFC 激活水平下降,而内侧前额叶、杏仁核、海马及后脑岛区域均未去激活;进一步分析显示,与认知

未受损患者相比, 认知损害患者从 1-back 期到 2-back 期任务时右外侧额叶激活水平更低。另一项研究发现, 与 0-back 期相比, BD 稳定期患者在 3-back 期右侧腹外侧前额叶 (ventrolateral PFC, vlPFC) 激活水平下降, 右侧额上回、额中回激活水平更高; 然而, 将 vlPFC 作为 ROI 提取血氧水平依赖 (blood oxygen level dependent, BOLD) 信号进一步分析发现, 该区域在 1-back 期及 2-back 期表现出过度激活<sup>[16]</sup>。由此说明, PFC 工作记忆相关脑区可能具有一定的代偿能力; 当任务难度较低时, 可通过过度激活提高功能水平来完成相应任务; 当任务难度提高而超出其代偿能力时, 这种代偿机制失效, 表现为激活水平下降。有研究者将额中回作为 ROI 进行分析后发现, 即使 BD 患者组及健康对照组在 n-back 任务中的表现 (包括反应准确性及反应时间) 相似, 而且不管是否处于工作记忆任务期, BD 患者右侧额中回均呈现出更高的激活水平; 值得注意的是, BD- II 患者在该脑区的 BOLD 信号改变处于 BD- I 患者及健康对照之间<sup>[17]</sup>。Brandt 等<sup>[18]</sup>则尝试将 BD 与精神分裂症患者及健康对照进行比较分析, 研究结果显示, BD 患者 n-back 任务中回答准确性低于健康对照, 但高于精神分裂症患者; 与此同时, BD 患者额叶和顶叶区域激活水平均呈现出同样的等级分布, 并且该区域与执行功能相关的额顶网络重叠。以上研究可能暗示了从生物学标记物层面出发, BD- I、BD- II、精神分裂症属于一个疾病连续谱。Stegmayer 等<sup>[19]</sup>采用语言工作记忆任务 (sternberg item-recognition task) 结合 fMRI 分析发现, 健康对照组杏仁核与双侧大脑都有广泛的负性功能连接, 而这种连接在 BD 患者组明显减少, 仅仅出现在左侧大脑的额下回、顶下小叶及顶内皮层, 并且右侧杏仁核与同侧中央前回、眶额区域等脑区的负性功能连接比正常对照组更弱。还有研究者采用样本延迟匹配任务 (delay sample-to-match task, DSMT) 作为评价标准的研究发现, BD 稳定期患者语言工作记忆准确性显著降低, 其 fMRI 结果显示 PFC、尾状核、丘脑、后视区在 DSMT 中样本呈现阶段激活水平下降, 而后感觉区在延迟阶段则过度激活<sup>[20]</sup>。由此可见, BD 稳定期患者工作记忆损害确实与 PFC 激活水平相关, 即使采用不同的工作记忆评价方法, 仍然可得到较为一致的结果; 此外, 在工作记忆任务中, 杏仁核、海马等与语音、视-空材料存储的短时记忆相关脑区激活水平及功能连接异常, 说明 BD 稳定期患者工作记忆的短时记忆系统部分可能受损。

大脑白质是各脑区之间形成广泛而紧密的功能连接的结构基础, 其中胼胝体 (corpus callosum)、钩束 (uncinate fasciculus, UF) 及纵束 (longitudinal fasciculus,

LF) 等白质纤维异常被认为与 BD 工作记忆损害相关。McKenna 等<sup>[21]</sup>融合了 fMRI 及 DTI 的研究认为, 除了双侧 DLPFC 以外, 胼胝体压部、左侧 UF 及双侧上 LF 也可作为 BD 患者工作记忆准确性的特异性预测因子。另一项 DTI 研究将胼胝体纤维束作为 ROI 进行分析则发现, 虽然 BD 患者大脑中投射到眶额叶、额前、额上及顶叶皮层的胼胝体纤维束各向异性值 (fractional anisotropy, FA) 显著低于健康对照组, 但是这些纤维束异常并没有表现出与工作记忆能力下降有关<sup>[22]</sup>。目前, 关于 BD 稳定期患者白质纤维异常与工作记忆损害相关性的研究还非常有限, 因此尚未得出较一致的结论。

## 2.2 反应抑制

反应抑制 (response inhibition) 是对不符合当前需要的或不恰当行为反应的抑制能力, 其对人们基于环境变化做出灵活且有目标指向的行为至关重要<sup>[23]</sup>。目前, 与反应抑制相关的脑区尚无定论。

多项研究报道, 在 BD 患者反应抑制任务期间, 额下回、前扣带皮层等脑区功能发生改变。Dev 等<sup>[24]</sup>研究发现, BD 稳定期患者在色词抑制测验中的表现 (反应抑制功能) 明显比健康对照组差, 回归模型分析显示双侧前扣带回、双侧 DLPFC 及右侧顶下小叶脑血流水平与反应抑制功能呈正相关。在一项纳入了 12 项研究的 meta 分析中, BD 稳定期患者在 Go/No-go、Stroop 及停止信号任务中的表现虽然与健康对照组相似, 但是与健康对照相比, 其反应抑制任务中左侧额上回、右侧额中回到右侧额下回喙部等脑区激活显著增强, 左侧豆状核/壳核、右侧额下回、双侧顶下小叶、左侧楔前叶等脑区激活则显著减弱<sup>[25]</sup>。Townsend 等<sup>[26]</sup>也发现 BD 稳定期患者反应抑制的准确性和反应时间与健康对照并无明显差别, 但在 Go/No-go 任务中 BD 患者双侧额下回、额中回、额上回、左侧脑岛、右侧扣带回等皮层区域及右侧壳核、尾状核等皮下结构激活, 其右侧顶上、顶下小叶、右侧额中回到枕叶区也处于激活状态; 与健康对照相比, 患者双侧额下回及双侧壳核、尾状核、苍白球等激活水平明显降低; 其额下回在反应抑制任务中激活水平下降, 甚至在年轻的 BD 高风险患病人群中就已经出现<sup>[27]</sup>。也就是说, BD 稳定期患者反应抑制功能受到广泛的大脑激活水平影响, 主要涉及额顶连接及额叶-基底神经节模型等脑网络连接, 然而对于这些反应抑制加工区域的关键脑结构激活水平尚无确切结论。究其原因, 除了受试者异质性影响以外, 研究者采用的评估工具也存在诸多差异。有研究者认为, Stroop 测试可能与认知抑制有关而非反应抑制, Go/No-go 则涉及



选择性注意忽视, 停止信号任务则被认为是反应抑制功能的最佳工具。因此, 选择恰当的测量方法是保证研究结果准确性的因素之一。

### 2.3 持续性注意、认知灵活性、问题解决

持续性注意 (sustained attention) 是指在一段较长的时间内对某一刺激保持注意的能力, 是更高层次的注意, 也是认知功能的基础。然而, BD 稳定期患者持续性注意能力明显低于抑郁症患者及健康人群。Leung 等<sup>[28]</sup>和 Maqbool 等<sup>[29]</sup>在成人及青少年 BD 稳定期患者的研究中均得到类似的结果。已有研究显示, 扣带回功能及与额叶—顶叶—感觉区网络功能连接可能与持续性注意相关。Martino 等<sup>[30]</sup>发现, BD 稳定期患者膝周扣带回与颞顶联合左侧区域的功能连接下降, 且在持续性操作测试 (continuous performance test, CPT) 中的表现也不如健康对照组, 但是没有进行相关性分析。在另一项以 CPT 作为持续性注意能力评价方法的任务态 fMRI 研究中, BD 稳定期患者及未患病一级亲属的目标探测准确性均明显低于健康对照组; 在错误目标识别过程中, 患者和一级亲属双侧脑岛、中间扣带回后部激活水平明显增加, 在正确目标识别过程中, 患者右侧脑岛未激活, 而未患病一级亲属左侧脑岛、双侧顶下小叶激活水平增加, 后扣带回/压后皮质出现去激活<sup>[31]</sup>。由此推断, 可能在 BD 高风险患病人群中, 持续性注意损害就存在。

认知灵活性 (cognitive flexibility) 是一种灵活的转换心理表征, 以及将反应定势转换到能够适应变化的或不可预测的情境中的能力。Ajilore 等<sup>[32]</sup>研究发现, BD-I 稳定期患者 ( $n=22$ ) 认知灵活性与健康对照人群 ( $n=20$ ) 无显著差异, 且未与胼胝体白质完整性呈现出相关性 (ROI 分析)。

问题解决是指认知操作的一切目标定向过程, 是思维最一般的形式, 帮助人类适应环境、解决生存与发展中的各种问题。Oertel-Knochel 等<sup>[33]</sup>研究显示, BD 稳定

期患者伦敦塔测试 (tower of london test) 问题解决能力显著低于健康对照组, 且与穹隆及丘脑辐射的完整性显著相关。

然而, 目前与 BD 稳定期患者持续性注意、认知灵活性及问题解决相关的神经影像学研究, 尤其是 fMRI 研究还非常有限。因此, 对于这些执行功能子成分相关脑区或神经环路的结构、功能特征仍需要进一步探索。

## 3 总结与展望

目前已有大量关于 BD 稳定期认知功能的神经影像学研究, 但其主要集中于执行功能领域, 尤其是工作记忆, 而对于持续性注意、认知灵活性、问题解决、计划能力、组织能力等成分的影像学研究相对较少, 且研究方法主要是通过 fMRI 的 BOLD 信号来反映相应脑区的激活水平, 而对于白质纤维完整性及脑区间白质纤维连接的研究也相对有限。因此, 可以尝试将 BD 患者特定执行功能水平与白质纤维完整性指标及纤维追踪等进行相关性分析。

此外, 前期多数研究纳入样本量相对较小, 对同一认知领域的评价指标存在差异; 患者用药种类繁多, 无法排除长期用药对执行功能、大脑结构和功能的影响<sup>[34]</sup>; 且多数研究采用横断面设计, 对于治疗前后执行功能表现存在差异的患者, 其大脑结构和功能变化的纵向研究还非常少。因此, 在使用相似药物治疗方案的 BD 患者中进行大样本纵向研究, 对了解认知功能与大脑结构、功能的相关性具有重要意义。

最后, 已有研究认为某些基因多态性与 BD 患者认知功能表现相关<sup>[35]</sup>, 还可能与某些认知相关脑区的结构和功能有关; 外周血 C 反应蛋白、皮质醇水平等也对某些脑区存在影响<sup>[36]</sup>。因此, 遗传、生化指标结合认知功能的神经影像学研究可以对 BD 进行深入的探索, 进而为精准医疗提供有力的证据支持。

## 参·考·文·献

- [1] Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication[J]. Arch Gen Psychiatry, 2007, 64(5): 543-552.
- [2] GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990—2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. Lancet, 2016, 388(10053): 1545-1602.
- [3] Anaya C, Torrent C, Caballero FF, et al. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life[J]. Acta Psychiatr Scand, 2016, 133(5): 386-398.
- [4] Cullen B, Ward J, Graham NA, et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: a systematic review[J]. J Affect Disord, 2016, 205: 165-181.
- [5] Santos JL, Aparicio A, Bagney A, et al. A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder[J]. Bipolar Disord, 2014, 16(7): 722-731.
- [6] Eric YW, Halari R, Cheng KM, et al. Cognitive performance is impaired in euthymic Chinese patients with bipolar I disorder[J]. J Affect Disord, 2013, 151(1): 156-163.
- [7] Kozicky JM, Torres JJ, Silveira LE, et al. Cognitive change in the year after a first manic episode: association between clinical outcome and cognitive performance early in the course of bipolar I disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2014,



- 75(6): e587-e593.
- [8] Gos T, Schroeter ML, Lessel W, et al. S100B-immunopositive astrocytes and oligodendrocytes in the hippocampus are differentially afflicted in unipolar and bipolar depression: a postmortem study[J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(11): 1694-1699.
- [9] Walker AG, Wenthur CJ, Xiang Z, et al. Metabotropic glutamate receptor 3 activation is required for long-term depression in medial prefrontal cortex and fear extinction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(4): 1196-1201.
- [10] Lima A, Sardinha VM, Oliveira AF, et al. Astrocyte pathology in the prefrontal cortex impairs the cognitive function of rats[J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(7): 834-841.
- [11] Kozicky JM, Ha TH, Torres JJ, et al. Relationship between frontostriatal morphology and executive function deficits in bipolar I disorder following a first manic episode: data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM)[J]. *Bipolar Disord*, 2013, 15(6): 657-668.
- [12] Rolstad S, Abe C, Olsson E, et al. Cognitive reserve lessens the burden of white matter lesions on executive functions in bipolar disorder[J]. *Psychol Med*, 2016, 46(15): 3095-3104.
- [13] Alonso-Lana S, Goikolea JM, Bonnin CM, et al. Structural and functional brain correlates of cognitive impairment in euthymic patients with bipolar disorder[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0158867.
- [14] Li CT, Hsieh JC, Wang SJ, et al. Differential relations between fronto-limbic metabolism and executive function in patients with remitted bipolar I and bipolar II disorder[J]. *Bipolar Disord*, 2012, 14(8): 831-842.
- [15] 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.
- [16] Jogia J, Dima D, Kumari V, et al. Frontopolar cortical inefficiency may underpin reward and working memory dysfunction in bipolar disorder[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2012, 13(8): 605-615.
- [17] Brun JB, Peters R, de Aguiar BW, et al. Altered prefrontal cortex activity during working memory task in bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study in euthymic bipolar I and II patients[J]. *J Affect Disord*, 2015, 184: 116-122.
- [18] Brandt CL, Eichele T, Melle I, et al. Working memory networks and activation patterns in schizophrenia and bipolar disorder: comparison with healthy controls[J]. *Br J Psychiatry*, 2014, 204: 290-298.
- [19] Stegmayer K, Usher J, Trost S, et al. Disturbed cortico-amygdalar functional connectivity as pathophysiological correlate of working memory deficits in bipolar affective disorder[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 265(4): 303-311.
- [20] McKenna BS, Sutherland AN, Legenkaya AP, et al. Abnormalities of brain response during encoding into verbal working memory among euthymic patients with bipolar disorder[J]. *Bipolar Disord*, 2014, 16(3): 289-299.
- [21] McKenna BS, Theilmann RJ, Sutherland AN, et al. Fusing functional MRI and diffusion tensor imaging measures of brain function and structure to predict working memory and processing speed performance among inter-episode bipolar patients[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2015, 21(5): 330-341.
- [22] Yamada S, Takahashi S, Ukai S, et al. Microstructural abnormalities in anterior callosal fibers and their relationship with cognitive function in major depressive disorder and bipolar disorder: a tract-specific analysis study[J]. *J Affect Disord*, 2015, 174: 542-548.
- [23] Logan GD, Van Zandt T, Verbruggen F, et al. On the ability to inhibit thought and action: general and special theories of an act of control[J]. *Psychol Rev*, 2014, 121(1): 66-95.
- [24] Dev SI, McKenna BS, Sutherland AN, et al. Increased cerebral blood flow associated with better response inhibition in bipolar disorder[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2015, 21(2): 105-115.
- [25] Hajek T, Alda M, Hajek E, et al. Functional neuroanatomy of response inhibition in bipolar disorders: combined voxel based and cognitive performance meta-analysis[J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(12): 1955-1966.
- [26] Townsend JD, Bookheimer SY, Foland-Ross LC, et al. Deficits in inferior frontal cortex activation in euthymic bipolar disorder patients during a response inhibition task[J]. *Bipolar Disord*, 2012, 14(4): 442-450.
- [27] 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.
- [28] Leung MM, Lui SS, Wang Y, et al. Patients with bipolar disorder show differential executive dysfunctions: a case-control study[J]. *Psychiatry Res*, 2016, 238: 129-136.
- [29] Maqbool M, Sinha VK, Vikas. Sustained attention and executive functioning among remitted adolescents with bipolar disorder[J]. *Indian J Psychol Med*, 2015, 37(3): 322-326.
- [30] Martino M, Magioncalda P, Saiote C, et al. Abnormal functional-structural cingulum connectivity in mania: combined functional magnetic resonance imaging-diffusion tensor imaging investigation in different phases of bipolar disorder[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2016, 134(4): 339-349.
- [31] Sepede G, De Berardis D, Campanella D, et al. Impaired sustained attention in euthymic bipolar disorder patients and non-affected relatives: an fMRI study[J]. *Bipolar Disord*, 2012, 14(7): 764-779.
- [32] Ajilore O, Vizueta N, Walshaw P, et al. Connectome signatures of neurocognitive abnormalities in euthymic bipolar I disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 68: 37-44.
- [33] Oertel-Knochel V, Reinke B, Alves G, et al. Frontal white matter alterations are associated with executive cognitive function in euthymic bipolar patients[J]. *J Affect Disord*, 2014, 155: 223-233.
- [34] Forlenza OV, Coutinho AM, Aprahamian I, et al. Long-term lithium treatment reduces glucose metabolism in the cerebellum and hippocampus of nondemented older adults: an [ $^{18}$ F]FDG-PET study[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2014, 5(6): 484-489.
- [35] Cao B, Bauer IE, Sharma AN, et al. Reduced hippocampus volume and memory performance in bipolar disorder patients carrying the BDNF val66met met allele[J]. *J Affect Disord*, 2016, 198: 198-205.
- [36] Chung KH, Huang SH, Wu JY, et al. The link between high-sensitivity C-reactive protein and orbitofrontal cortex in euthymic bipolar disorder[J]. *Neuropsychobiology*, 2013, 68(3): 168-173.

[ 收稿日期 ] 2017-01-10

[ 本文编辑 ] 朱宝渊 邢宇洋