

综述

双相障碍 I 型患者磁共振成像的研究进展

杨 涛, 陈 俊, 方贻儒

上海交通大学医学院附属精神卫生中心临床研究中心, 上海 200030

[摘要] 虽然已发现双相障碍 (bipolar disorder, BD) 患者存在明显的情感、认知环路相关的大脑结构与功能改变, 但其特异性神经影像学机制到目前为止尚无定论, 其中一个原因可能是不同亚型 BD 导致的样本异质性。双相障碍 I 型 (bipolar I disorder, BD-I) 是 BD 中发病率最高、症状最典型的亚型之一, 集中对 BD-I 患者的研究或许更能揭示 BD 的疾病机制, 探索有效的治疗方案。该文就近 5 年来 BD-I 相关的磁共振成像研究进行综述, 以期了解目前 BD 的神经影像学研究进展, 并探索潜在的研究方向。

[关键词] 双相障碍 I 型; 磁共振成像; 结构; 功能

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.12.017 **[中图分类号]** R445.2 **[文献标志码]** A

Advances in magnetic resonance imaging study of bipolar I disorder

YANG Tao, CHEN Jun, FANG Yi-ru

Clinical Research Center, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

[Abstract] The brain structural and functional impairment in affective and cognitive circuits has been detected in bipolar disorder (BD) patients; however the specific neuroimaging mechanism of BD is still inconsistent. One of the reasons may be the sample heterogeneity caused by subtypes of BD. Bipolar I disorder (BD-I) is one of the BD types with the highest prevalence and the most typical symptoms. It may be better to reveal the mechanism of BD and explore targeted treatment through research focusing on BD-I patients. This article reviews the magnetic resonance imaging (MRI) studies about BD-I in recent 5 years to better know about advances in this field and explore the potential research directions.

[Key words] bipolar I disorder (BD-I); magnetic resonance imaging (MRI); structure; function

双相障碍 (bipolar disorder, BD) 是一类常见的精神疾病。我国 BD 终生发病率约为 0.6%, 其中双相障碍 I 型 (bipolar I disorder, BD-I) 为 0.4%, 双相障碍 II 型 (bipolar II disorder, BD-II) 小于 0.1%, 双相障碍未定型 (bipolar disorder-not otherwise specified, BD-NOS) 约为 0.1%^[1]。然而, 目前 BD 的发病机制尚不明确, 相关假说主要涉及遗传、环境因素和细胞功能紊乱 (如细胞凋亡、免疫炎症、神经递质、神经营养因子、钙离子信号通路、氧化和氮化应激、能量代谢和膜转运等), 最终导致大脑发育和神经可塑性异常、脑萎缩^[2], 在神经影像学研究中表现出相关大脑结构和功能异常。Phillips 等^[3]回顾并整合了大量多模态磁共振成像 (multimodal magnetic resonance imaging, mMRI) 研究, 认为 BD 存在双侧前额叶 - 海马 - 杏仁核情绪处理和情绪调节环路功能紊乱、左

侧腹内侧纹状体 - 背外侧和眶额皮层奖赏环路相关脑区结构异常。而锂盐和丙戊酸盐可以通过增加边缘系统等脑区的体积并改变白质微结构来实现心境的稳定作用^[4-5], 同时该类抗精神病药还会影响任务状态下前额叶的激活水平。说明这些结构与功能的改变是 BD 患者出现情感不稳、情绪调节异常及冒险行为等临床表现的潜在神经影像学机制。

然而, BD 存在不同亚型, 其中 BD-I 具有明确且典型的躁狂发作史, 而 BD-II、BD-NOS 的临床表现与 BD-I 存在差异, 且其轻躁狂发作特征与单相抑郁混合特征或焦虑症状的鉴别更困难, 可能会使样本异质性较大, 从而导致神经影像学研究结果一致性不佳。本文对近 5 年来 BD-I 相关 MRI 研究进行综述, 希望从一致性较高的样本中了解 BD 的神经病理机制, 为将来临床转化提供一定的线索。

[基金项目] 国家重点研发计划 (2016YFC1307100); 国家自然科学基金 (91232719, 81761128032); 深圳市“医疗卫生三名工程” (SZSM201612006)。

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

[通信作者] 方贻儒, 电子信箱: yirufang@aliyun.com。

[Funding Information] National Key R&D Program of China (2016YFC1307100); National Natural Science Foundation of China (91232719, 81761128032); Sanming Project of Medicine in Shenzhen (SZSM201612006)。

[Corresponding Author] FANG Yi-ru, E-mail: yirufang@aliyun.com。

1 结构磁共振成像

Strakowski 等^[6]提出了一个一致性的神经解剖模型,认为 BD 的认知情感症状与边缘系统、杏仁核、脑岛、眶额叶皮层 (orbitofrontal cortex, OFC)、背外侧前额叶皮层 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) 等脑区相关。基于体素的形态学分析 (voxel-based morphometry, VBM) 结果显示, BD-I 心境稳定期患者左侧 OFC、颞极上部和脑岛的灰质体积显著低于健康对照 (healthy controls, HCs)^[7], 左侧海马体积减小, 以前头侧及内侧边缘区域为主^[8]。而大脑结构改变或许在出现临床症状前就已经开始。Sarıççek 等^[9]和 Yalin 等^[10]对心境稳定期 BD-I 患者和其健康一级亲属、HCs 进行的比较研究显示, 健康一级亲属的左侧旁海马、缘上回体积高于 HCs, 颞上回皮层表面积增加; 脑沟指数 (sulcal index, SI) 是一个反映神经发育过程的间接指标, 研究^[11]显示, 发病年龄更早的 BD-I 患者右侧 DLPFC 局部 SI 比发病年龄晚的患者更高, 说明 BD-I 患者在神经发育阶段的负荷较高。为期 2 年的青少年 BD-I 患者随访研究^[12-13]显示, 脑岛、OFC、前额叶喙部及 DLPFC 体积随着时间推移而减少, 躁狂发作会使 DLPFC 和额下回体积下降更明显。以上线索或可说明遗传因素在神经发育中具有重要作用, BD-I 高危人群在神经发育早期通过代偿作用尚能维持正常的脑功能水平, 发病后代偿机制失效, 出现以前额-边缘神经网络为主的关键脑区结构异常。随着病情发展及躁狂发作的出现, 大脑结构损害越明显, 在临床上表现出情感和认知症状群。

BD-I 与 BD-II 的临床表现存在明显差异, 或许意味着存在亚型特异性病理生理机制。Toma 等^[14]在青少年 BD 患者中进行的一项预实验显示, BD-II 组 ($n=16$) 前扣带皮层、双侧额上回、左额侧中回尾部皮层厚度稍低于 BD-I 组 ($n=14$)。而且 Abé 等^[15]还发现 BD-II 患者 ($n=28$) 执行功能与内侧前额叶、外侧前额叶和枕区皮层厚度有关, BD-I 患者 ($n=49$) 中与认知功能相关的脑区仅有左外侧额上回。然而, 大样本神经影像 meta 分析^[16-17]却提示, 无论是皮层厚度、皮层表面积, 还是皮层下结构体积, BD-I 和 BD-II 之间均无统计学差异。因此, BD-I 和 BD-II 在脑结构上的差异还存在争议。部分 BD-I 患者会在病程中体验到精神病性症状, 使 BD-I 与精神分裂症 (schizophrenia, SZ) 的鉴别存在困难。一项研究^[18]采用 VBM 对 34 名 SZ 患者、17 名有精神病性症状史的稳定期 BD-I 患者和 34 名 HCs 进行比较, 结果显示 2 组患者均存在广泛的额、颞、顶区体积下降, 而 SZ 患者双侧海

马后部、左侧 DLPFC 和左侧小脑体积比 BD-I 患者下降更明显, 有精神病性症状史的 BD-I 患者背侧前和膝下扣带皮层的脑回指数较 SZ 和 HCs 高, SZ 患者前内侧额叶和 OFC 脑回指数较 HCs 高, 说明 2 组患者的神经发育轨迹存在差异^[19]。以上研究可能提示 BD-I 患者与 SZ 患者存在共同的大脑结构基础, 但总体来说 SZ 患者的受损脑区比 BD-I 患者更加广泛, 且两者又存在相对特异的改变, 或许说明他们本质上属于 2 种独立的疾病, 只是共享了一些共同的非特异性疾病因素。

目前 BD-I 患者的治疗以药物为主, 其中锂盐作为经典的心境稳定剂, 在躁狂发作急性期和维持期治疗中均作为一线推荐, 具有良好的疗效和安全性^[20]。近年来, MRI 研究发现锂盐对大脑结构损害具有正性校正作用。López-Jaramillo 等^[21]的研究显示, 使用锂盐治疗 2 年的 BD-I 患者 ($n=16$) 双侧杏仁核、双侧丘脑和左侧海马体积均高于未用药患者 ($n=16$), 锂盐治疗超过 2 年时双侧海马和杏仁核体积与 HCs 无显著差异^[22], 其中海马体积改变以前下托、下托、海马角 (cornu ammonis, CA) 2-3 区和 CA4 区齿状回的体积为主^[23]。部分抗精神病药也是治疗 BD-I 的一线选择, 但对患者大脑结构的影响与锂盐相反。Abramovic 等^[24]发现使用抗精神病药治疗的 BD-I 患者 ($n=114$) 海马和缘上回体积比未使用抗精神病药治疗的患者 ($n=134$) 更小, 说明抗精神病药与锂盐的神经机制可能存在差异。然而, 关于药物对 BD-I 患者大脑结构的研究以锂盐为主, 样本量都较小, 以丙戊酸盐为主的抗癫痫药和抗精神病药的研究还比较少, 且结论也不一致, 缺乏药物相关的纵向研究, 这或许是将来的研究方向之一。

2 弥散张量成像

大脑神经纤维由神经元的轴突与少突胶质细胞包绕形成的髓鞘组成, 在中枢神经系统内聚集成为大脑白质, 是各脑区之间功能整合的结构基础。Bauer 等^[25]对比了 38 名 BD-I 患者和 24 名 HCs 的白质结构, 发现 BD-I 患者右侧皮质脊髓束、左侧上纵束、左侧额枕下束、小脑的部分各向异性 (fractional anisotropy, FA) 值降低, 右侧皮质脊髓束、双侧额枕束径向扩散系数 (radial diffusivity, RD) 值增加, 说明 BD-I 患者存在广泛的白质完整性损害。这些白质微结构异常与患者的临床症状有关。BD-I 患者通常有生物节律紊乱的表现, 主要是睡眠觉醒节律异常, 甚至可以作为复发的早期征象之一。有研究^[26]基于纤维束示踪的空间统计分析显示, BD-I 抑郁发作期的患

者胼胝体、扣带回、钩束、左侧上纵束、下纵束、额枕束、丘脑辐射、冠状辐射、内囊的晶状体后部和皮质脊髓束的 FA 值与入睡时间、总睡眠时间呈正相关,说明睡眠觉醒节律的维持与各脑区的功能协调紧密相关。BD-I 患者的另一个值得关注的临床特征是冲动和冒险行为。即使在心境稳定期, BD-I 患者的冒险行为和冲动特征也高于 HCs, 且冒险行为与右侧扣带的完整性呈负相关 ($r=-0.420, P=0.003$)^[27]。从以上证据不难看出, 虽然白质结构完整性与临床症状相关, 但缺乏特异性, 或许说明脑区间虽然存在功能差异, 但高级功能的实现有赖于各脑区之间的功能整合。因此, 有研究人员通过弥散张量成像数据对大脑结构网络进行重建。对 216 名 BD-I 患者和 144 名 HCs 的结构连接组学分析^[28]发现, BD-I 患者的全局效率下降了 4.4%, 主要是因为半球间的连接强度降低了 13%, “富人俱乐部” (rich-club) 连接与 HCs 无显著差异; 对 42 名心境稳定期 BD-I 患者和 43 名 HCs 的比较研究^[29]显示, 患者额叶、枕叶的集聚系数和全局效率下降, 而 rich-club 连接密度轻度下降, 在 70% 组阈值 (group threshold) 下, BD-I 患者的 rich-club 缺少 2 个重要的中心脑区——额上回和丘脑, 它们也是额叶-边缘环路的关键组成部分。以上信息说明, BD-I 患者白质纤维完整性损害, 使以其为连接通路的脑区所组成的神经环路功能异常, 从而在临床上表现出情感、认知、生物节律和冲动控制等方面的症状。

近年来, 也有研究人员从遗传、环境、细胞、分子水平来探索影响 BD-I 患者白质完整性的因素。对 27 名 BD-I 患者、20 名 BD-I 患者的健康同胞和 29 名 HCs 的比较研究^[30]显示, 健康同胞与患者一样, 存在左侧丘脑后辐射、穹窿 FA 值下降, 且健康同胞相应脑区的 FA 值处于 BD-I 患者和 HCs 之间, 说明 BD-I 患者的白质微结构损害存在遗传学基础。童年期虐待是 BD-I 发病的危险因素之一, 大约有 30.6% 的 BD-I 患者遭受过童年期虐待, 远高于 HCs; 这部分患者与未遭受童年期虐待的患者相比, 会出现更为广泛的白质微结构损害, 从而使临床症状更复杂^[31]。有观点认为, 基因和环境因素可从细胞和分子层面通过炎症免疫机制介导神经纤维损害。调节性 T 细胞是 T 细胞的一个亚群, 可以通过多种机制抑制免疫应答, 具有维持机体免疫平衡的重要作用。对 25 名 BD-I 抑郁发作患者和 21 名 HCs 进行细胞分型与计数, 结果^[32]显示, BD-I 患者循环调节性 T 细胞百分比增高, 且与双侧上纵束、下纵束、额枕下束和胼胝体体部等白质纤维的 RD 值和平均弥散率 (mean diffusivity, MD) 增高有关。躁狂发作期患者 $CD4^+$ T 细胞百分比增加, $CD8^+$ T 细

胞及其效应型记忆 T 细胞亚群、终末分化效应型记忆 T 细胞和 $CD8^+IFN\gamma^+$ T 细胞百分比下降, 且存在广泛的 FA 和 RD 的改变, 主要涉及胼胝体体部和冠状辐射上部, 这 2 个脑区 FA 值与 $CD8^+CD28^-CD45RA^+$ T 细胞和 $CD8^+IFN\gamma^+$ T 细胞百分比呈中等和较强程度的正相关 ($r=0.485, P=0.041$; $r=0.487, P=0.040$; $r=0.611, P=0.007$; $r=0.661, P=0.003$), 这些亚群是易于组织迁移的终末分化效应细胞, 说明 T 细胞可能在 BD 患者白质微结构损害中起重要作用^[33]。综合以上, 推测在遗传易感性和生活境遇等环境因素的作用下, 个体的免疫炎症水平长期偏高, 损伤白质微结构, 从而影响大脑神经环路功能, 成为 BD-I 患者发病的神经基础之一。

3 静息态磁共振成像

大脑结构的改变通常伴随着功能的异常, 最终表现为外显行为的改变。通过静息态磁共振成像分析^[34]发现, 即使仅有 1 次躁狂发作的青少年 BD-I 患者 ($n=20$), 其杏仁核基底外侧区与海马和中央前回的功能连接 (functional connectivity, FC) 下降, 而与楔前叶的 FC 增强, 其中右侧杏仁核基底外侧区-右侧海马 FC 与患者的焦虑水平呈正相关 ($r=0.672, P=0.007$), 右侧杏仁核基底外侧区与右侧楔前叶的 FC 越强, 患者对自身疾病的自知力越差 ($r=0.482, P=0.040$), 说明杏仁核相关静息态 FC 异常不仅影响情绪处理, 还与自我意识密切相关。一项以腹侧前扣带回为种子点的 FC 研究^[35]显示, 与 HCs 相比, 有精神病性症状史的稳定期 BD-I 患者, 背内侧前额叶-腹侧前扣带回 FC 降低 (Cohen's $d=-0.69$), 且与 SZ 患者无显著差异, 而无精神病性症状史的患者 FC 增强 (Cohen's $d=0.8$), 其中内侧前额叶皮层与扣带回、OFC 等形成皮层-皮层的网络连接, 参与情感、认知调控, 还与自我指涉有关, 可能 BD-I 与 SZ 共享的某些神经基础具有程度上的差异。Zhou 等^[36]采用全脑度中心性分析发现, BD-I 患者皮层区域的度中心性降低, 但皮层下区域的度中心性显著增加, 并且皮层-皮层下度中心性的相关性显著降低。大脑 FC 随着患者所处的疾病状态而存在差异。对 23 例躁狂发作期 BD-I 患者、24 例心境稳定期 BD-I 患者和 23 名 HCs 进行大尺度脑网络分析^[37]显示, 处于躁狂发作期的患者, 背侧注意网络中顶叶、枕叶和额叶节点之间 FC 高于心境稳定期患者和 HCs, 默认网络 (default mode network, DMN) 中背侧额叶节点与其他节点的 FC 也存在组间差异。继而说明 BD-I 患者各脑区之间的联系紊乱, 总体趋于松散, 不利于功能整合。然而,

目前 BD-I 功能网络相关研究中的被试处于不同心境状态下,可能会对结果产生干扰,因此单一心境状态下的功能网络特征还有待于进一步探索。

4 任务态功能磁共振成像

任务态功能磁共振成像采用特定的任务范式诱发大脑活动,记录血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)信号,从而间接反映大脑的功能状态。BD-I 患者在不同任务范式刺激下,多个脑区激活水平存在异常。 n -back 是常用于反映工作记忆的任务范式,处于首次躁狂发作期的患者($n=31$) 在 2-back 任务时,腹内侧前额叶(DMN 前部中心)激活水平下调较 HCs ($n=31$) 更少,虽然其与 DMN 其他区域的 FC 仍然存在,但与额上回的连接增强^[38]。DMN 被认为与内在思维有关,在安静状态下激活,而在外界刺激作用下活动被抑制,从而使注意力资源从内在转向外界环境。BD-I 患者的 DMN 在 n -back 任务中激活抑制失败,可能正是患者出现认知症状的因素之一。Caseras 等^[39]将情绪图片与 n -back 任务结合起来探索心境稳定期 BD 患者的情绪调节能力,发现在存在情绪干扰的情况下,BD-I 患者($n=16$)反应速度变慢,杏仁核、伏隔核和 DLPFC 的 BOLD 信号反应增加,而前额叶与皮层下区域的负性 FC 没有增强;BD-II 患者($n=19$)反应速度无明显改变,且前额叶-杏仁核负性 FC 增强。采用表情图片进行情绪调节任务时,稳定期 BD-I 患者($n=22$) 在认知重评过程中杏仁核激活水平下调受损,其与眶额皮层的负性 FC 甚至出现反转,说明前额叶与情感控制有关的脑区可能受损^[40]。值得注意的是,在反应抑制 Go/NoGo 范式中,稳定期 BD-I 患者($n=32$) 做 NoGo 任务时,

BA47 区激活水平明显低于做 Go 任务^[41]。BA47 区主要为 OFC 区域,与语义加工、认知功能和认知评价密切相关。以上证据或许说明,反应抑制相关脑区在脑网络中具有调控作用,其活动水平异常会导致关联脑区激活水平失调,尤其是与认知情感相关的脑区过度活跃,从而使 BD-I 患者在临床上表现出认知情感失调的症状。

5 结语与展望

综上所述,MRI 研究结果显示,BD-I 患者以前额叶、边缘系统为主的认知情感环路、奖赏环路相关脑区结构改变,抑制相关脑区,使其功能异常,导致大脑功能失衡,从而出现相应的临床症状,且不同的临床症状可能存在不同的神经基础。然而,正是由于 BD-I 患者的临床症状丰富,即使同一患者每次发作的症状也存在差异,且药物、疾病状态等对大脑结构和功能的影响、研究方法的差异、样本量偏小等因素,使 BD-I 的 MRI 研究结果仍存在争议,应用神经生物标志物进行疾病的诊断、治疗选择和疗效预测的进展也不尽如人意。因此未来仍需要高质量的磁共振成像研究,甚至可以建立大样本的队列,以期得到更可靠的结论。

通过以上综述,我们还发现无论是 BD-I、BD-II 还是 SZ,均存在一定程度的神经病理机制重叠。因此,有研究者^[42]从生物标志物的角度进行分类研究,发现采用灰质密度可将 SZ 和 BD 患者分为 3 个类型,且该生物学分型较传统的诊断分类具有更好的区分度。说明根据生物标志物进行分类分型或许可靠性更高。未来或可尝试跨病种的生物学分类分型方法,并采用相应的神经生物学标志物预测治疗结局,从而帮助临床医生选择特异性的治疗方案。

参·考·文·献

- [1] Huang YQ, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. Lancet Psychiatry, 2019, 6(3): 211-224.
- [2] Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J, et al. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2017, 71(2): 77-103.
- [3] Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research[J]. Am J Psychiatry, 2014, 171(8): 829-843.
- [4] McDonald C. Brain structural effects of psychopharmacological treatment in bipolar disorder[J]. Curr Neuropsychopharmacol, 2015, 13(4): 445-457.
- [5] Lai C, Houenou J. Brain functional effects of psychopharmacological treatments in bipolar disorder[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2016, 26(11): 1695-1740.
- [6] Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model[J]. Bipolar Disord, 2012, 14(4): 313-325.
- [7] Neves MDCL, 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.
- [8] Quigley SJ, Scanlon C, Kilmartin L, et al. Volume and shape analysis of subcortical brain structures and ventricles in euthymic bipolar I disorder[J]. Psychiatry Res, 2015, 233(3): 324-330.
- [9] Sarıççek A, Yalın N, Hıdıroğlu C, et al. Neuroanatomical correlates of genetic risk for bipolar disorder: a voxel-based morphometry study in bipolar type I patients and healthy first degree relatives[J]. J Affect Disord, 2015, 186: 110-118.
- [10] Yalın N, Sarıççek A, Hıdıroğlu C, et al. Cortical thickness and surface area as an endophenotype in bipolar disorder type I patients and their first-degree relatives[J]. Neuroimage Clin, 2019, 22: 101695.
- [11] Sarrazin S, Cachia A, Hozer F, et al. Neurodevelopmental subtypes of bipolar disorder are related to cortical folding patterns: an international multicenter study[J]. Bipolar Disord, 2018, 20(8): 721-732.
- [12] Najt P, Wang F, Spencer L, et al. Anterior cortical development during adolescence in bipolar disorder[J]. Biol Psychiatry, 2016, 79(4): 303-310.
- [13] Abé C, Ekman CJ, Sellgren C, et al. Manic episodes are related to changes in frontal cortex: a longitudinal neuroimaging study of bipolar disorder I[J]. Brain, 2015, 138(11): 3440-3448.

- [14] Toma S, Islam AH, Metcalfe AWS, et al. Cortical volume and thickness across bipolar disorder subtypes in adolescents: a preliminary study[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2019, 29(2): 141-151.
- [15] Abé C, Røstad S, Petrovic P, et al. Bipolar disorder type I and II show distinct relationships between cortical thickness and executive function[J]. Acta Psychiatr Scand, 2018, 138(4): 325-335.
- [16] Hibar DP, Westlye LT, van Erp TGM, et al. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder[J]. Mol Psychiatry, 2016, 21(12): 1710-1716.
- [17] Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group[J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(4): 932.
- [18] Nenadic I, Maitra R, Langbein K, et al. Brain structure in schizophrenia vs. psychotic bipolar I disorder: a VBM study[J]. Schizophr Res, 2015, 165(2/3): 212-219.
- [19] Nenadic I, Maitra R, Dietzek M, et al. Prefrontal gyrification in psychotic bipolar I disorder vs. schizophrenia[J]. J Affect Disord, 2015, 185: 104-107.
- [20] Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder[J]. Bipolar Disord, 2018, 20(2): 97-170.
- [21] López-Jaramillo C, Vargas C, Díaz-Zuluaga AM, et al. Increased hippocampal, thalamus and amygdala volume in long-term lithium-treated bipolar I disorder patients compared with unmedicated patients and healthy subjects[J]. Bipolar Disord, 2017, 19(1): 41-49.
- [22] Sani G, Simonetti A, Janiri D, et al. Association between duration of lithium exposure and hippocampus/amygdala volumes in type I bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2018, 232: 341-348.
- [23] Simonetti A, Sani G, Dacquino C, et al. Hippocampal subfield volumes in short- and long-term lithium-treated patients with bipolar I disorder[J]. Bipolar Disord, 2016, 18(4): 352-362.
- [24] Abramovic L, Boks MPM, Vreeker A, et al. The association of antipsychotic medication and lithium with brain measures in patients with bipolar disorder[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2016, 26(11): 1741-1751.
- [25] Bauer IE, Wu MJ, Meyer TD, et al. The role of white matter in personality traits and affective processing in bipolar disorder[J]. J Psychiatr Res, 2016, 80: 64-72.
- [26] Benedetti F, Melloni EMT, Dall'aspezia S, et al. Night sleep influences white matter microstructure in bipolar depression[J]. J Affect Disord, 2017, 218: 380-387.
- [27] Scholz V, Houenou J, Kollmann B, et al. Dysfunctional decision-making related to white matter alterations in bipolar I disorder[J]. J Affect Disord, 2016, 194: 72-79.
- [28] Collin G, van den Heuvel MP, Abramovic L, et al. Brain network analysis reveals affected connectome structure in bipolar I disorder[J]. Hum Brain Mapp, 2016, 37(1): 122-134.
- [29] O'Donoghue S, Kilmartin L, O'Hara D, et al. Anatomical integration and rich-club connectivity in euthymic bipolar disorder[J]. Psychol Med, 2017, 47(9): 1609-1623.
- [30] Sarıççek A, Zorlu N, Yalın N, et al. Abnormal white matter integrity as a structural endophenotype for bipolar disorder[J]. Psychol Med, 2016, 46(7): 1547-1558.
- [31] Stevelink R, Abramovic L, Verkooijen S, et al. Childhood abuse and white matter integrity in bipolar disorder patients and healthy controls[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2018, 28(7): 807-817.
- [32] Poletti S, de Wit H, Mazza E, et al. Th17 cells correlate positively to the structural and functional integrity of the brain in bipolar depression and healthy controls[J]. Brain Behav Immun, 2017, 61: 317-325.
- [33] Magioncalda P, Martino M, Tardito S, et al. White matter microstructure alterations correlate with terminally differentiated CD8⁺ effector T cell depletion in the peripheral blood in mania: combined DTI and immunological investigation in the different phases of bipolar disorder[J]. Brain Behav Immun, 2018, 73: 192-204.
- [34] Singh MK, Kelley RG, Chang KD, et al. Intrinsic amygdala functional connectivity in youth with bipolar I disorder[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2015, 54(9): 763-770.
- [35] Antićević A, Savić A, Repovš G, et al. Ventral anterior cingulate connectivity distinguished nonpsychotic bipolar illness from psychotic bipolar disorder and schizophrenia[J]. Schizophr Bull, 2015, 41(1): 133-143.
- [36] Zhou Q, Womer FY, Kong LT, et al. Trait-related cortical-subcortical dissociation in bipolar disorder: analysis of network degree centrality[J]. J Clin Psychiatry, 2017, 78(5): 584-591.
- [37] Brady RO Jr, Tandon N, Masters GA, et al. Differential brain network activity across mood states in bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2017, 207: 367-376.
- [38] Goikolea JM, Dima DN, Landín-Romero R, et al. Multimodal brain changes in first-episode mania: a voxel-based morphometry, functional magnetic resonance imaging, and connectivity study[J]. Schizophr Bull, 2019, 45(2): 464-473.
- [39] Caseras X, Murphy K, Lawrence NS, et al. Emotion regulation deficits in euthymic bipolar I versus bipolar II disorder: a functional and diffusion-tensor imaging study[J]. Bipolar Disord, 2015, 17(5): 461-470.
- [40] Kanske P, Schönfelder S, Forneck J, et al. Impaired regulation of emotion: neural correlates of reappraisal and distraction in bipolar disorder and unaffected relatives[J]. Transl Psychiatry, 2015, 5(1): e497.
- [41] 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.
- [42] Ivleva EI, Clementz BA, Dutcher AM, et al. Brain structure biomarkers in the psychosis biotypes: findings from the bipolar-schizophrenia network for intermediate phenotypes[J]. Biol Psychiatry, 2017, 82(1): 26-39.

[收稿日期] 2019-12-11

[本文编辑] 包玲 邢宇洋

学术快讯

上海交通大学医学院附属第九人民医院郝永强教授团队在 *Engineering* 发表 3D 打印技术临床转化应用最新成果

上海交通大学医学院附属第九人民医院郝永强教授作为第一及通信作者于2020年11月在 *Engineering* 杂志发表3D打印技术临床转化最新研究成果“3D printing hip prostheses offer accurate reconstruction, stable fixation, and functional recovery for revision THA with complex acetabular bone defect”。

人工全髋关节置换是目前解决髋关节退行性骨关节炎、髋关节肿瘤、股骨头坏死、类风湿性关节炎等疾病的重要手段，被誉为20世纪最成功的外科手术之一。但全髋关节置换术后仍有部分患者因各种原因导致假体松动、假体周围骨溶解而需行再次或多次翻修手术。郝永强教授聚焦骨盆复杂、巨大缺损重建这一临床难题，首次提出复杂骨盆缺损分型与力求恢复结构、实现即刻及长期力学稳定的“一体化翻修”理念，研发出了拥有自主知识产权的“一体化翻修假体”（专利号：ZL 2018 2 1515389.3），通过医工合作，实现了复杂髋关节翻修的个性化精准治疗。