

双向障碍患者前额叶皮层与边缘神经系统病变的神经影像学诊断

蔡政忠¹ 严诗晨² 陈宇欣¹ 林琪祯¹ 苏翎清³ 陈玲滢⁴

1. 莆田学院医疗健康产业管理系, 莆田;

2. 新奥尔良大学, 美国路易斯安那州;

3. 黄冈师范学院, 黄冈;

4. 福州超德中学, 福州

摘要 | 双向障碍 (Bipolar Disorder, BD) 又称为双极性疾患, 是很常见的精神疾病, 全球患病率达到 3%, 是世界排名第六大致残性的疾病, 双向障碍不只分为轻躁狂双向障碍 II 型, 又有躁狂双向障碍 I 型的分别, 临床表现有认知、情感、运动的症状, 实际上还有情绪不稳定、自主神经功能异常、认知损害、精神病性症状与特别容易冲动等。本文在早期神经外科手术惯用治疗狂躁症、过动症与具有暴力倾向的反社会型人格疾患的“眶额叶切断术” (Transorbital Lobotomies) 基础上, 对比近代神经影像学的研究发现, 双向障碍患者的表现与眶额叶切断术的患者在很大程度上有雷同之处, 均出现个性迥异、记忆力恶化、智力低下、情绪失控与人格缺陷等问题。功能磁共振成像 (fMRI) 正在成为一种流行的非侵入性工具, 用于对健康和疾病中的功能活跃的大脑区域进行成像, 功能磁共振成像技术是探究脑功能的重要手段, 基于血氧水平依赖 (Blood Oxygenation Level Dependent, BOLD) 的脑皮层功能成像和基于扩散张量成像 (Diffusion Tensor Imaging, DTI) 的脑白质功能成像是目前应用最为广泛的功能磁共振成像技术。几种神经病理学的研究模式来概念化心境障碍中, 情感改变潜在神经生物学机制, 目前全球专家聚焦以下几个研究方向: 第一, 大脑奖赏回路遭破坏导致双向障碍患者明显动机受损; 第二, 处在应激环境下, HPA 轴与大脑心境反应的关系; 第三, 躁狂和抑郁本是互相调节平衡的状态, 神经生物学认为一旦神经组织出现破坏才是导致双向障碍的主因。Philips 团队

通讯作者: 严诗晨, 美国新奥尔良大学研究助理。研究方向: 健康管理学、卫生事业管理, E-mail: 1244528366@qq.com。

文章引用: 蔡政忠, 严诗晨, 陈宇欣, 等. 双向障碍患者前额叶皮层与边缘神经系统病变的神经影像学诊断 [J]. 临床医学前沿, 2021, 3 (4): 100-119.

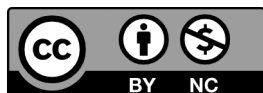
<https://doi.org/10.35534/fcm.0304012>

在2003年发现,调控人类情感的神经系统主要集中在前额叶腹侧皮层(VPFC)、眶额叶皮层(OFC)、岛叶、前扣带回腹侧皮层、腹侧纹状体、杏仁核、小脑蚓部、脑干核团(中缝核、躯体运动核、特殊内脏运动核、网状结构网状核、蓝斑核)。腹侧系统主要负责感知情绪刺激、形成情感状态、产生自主反应。与此相反的是,背侧系统包含前额叶背外侧皮层(DL-PFC)、前额叶内侧皮层(VM-PFC)、前扣带回背侧皮层(DL-ACC)、海马等负责调控情感状态、情绪抑制、工作记忆与专注力。近年来磁共振成像和波谱技术的发展已经改变了双向障碍的神经生理学研究,结构影像学还能识别大脑感兴趣区(ROIs)引导后来者的研究力度。

关键词 | 双向障碍; 前额叶皮层; 边缘神经系统; 结构影像学; 功能影像学

Copyright © 2021 by author (s) and SciScan Publishing Limited

This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



1 前额叶皮层—边缘神经系统与双向障碍

众所周知,前额叶皮层(PFC)是一个异质结构(见图1),分别对应纹状体、苍白球、丘脑等特定脑区并形成相对独立的神经环路^[1],可借此评估内外部刺激的各种行为输出,透过外部环境发生的信号与记忆反复循环并通过不同脑区的感受与重复加工刺激,进而产生情绪反应和社会化行为,而双向障碍患者就是在这反复循环的环节过程中受到干扰,导致信息输入的认知不正确、情感不稳定及表现出错误或不符合社会集体规范的行为,其中杏仁核是展现情绪基调的“恒温器”,如果杏仁核这颗恒温器设置错误,外加下丘脑、脑下垂体分泌神经调质,及脑组织各部位神经递质的分泌紊乱,海马回的短期记忆、各神经元长期记忆在脑海中反复循环过程的信息传导通路错误或受到干扰,以及过往经验记忆等影响,如此更加剧干扰杏仁核情绪恒温器判定,进而导致不良行为产生,如:焦虑、抑郁、狂躁、双向障碍、广泛型适应综合症^[2]。尽管小脑、纹状体是运动网络中的误差检测器,Schmahmann从功能影像学发现小脑蚓部是支配杏仁核、调节情感,并反复在“杏仁核—纹状体—苍白球—丘脑—小脑”

一再反复循环的运动网络，在实验组刻意电击干扰该回路，患者会出现认知理解错误、情绪不稳、行为功能障碍^[3]。（见图 2）

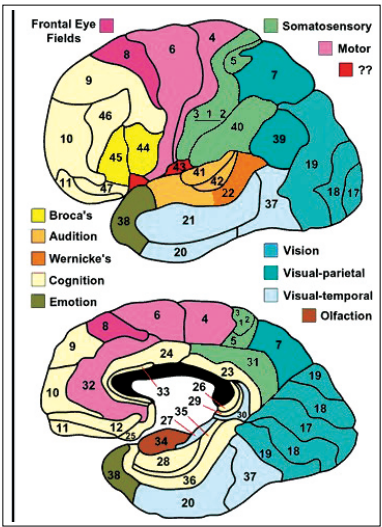


图 1 布罗德曼分区

Figure 1 Broadman Division

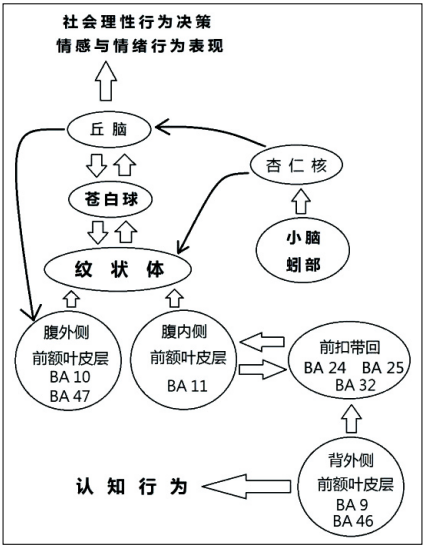


图 2 前额叶皮层与边缘神经系统

Figure 2 Prefrontal cortex and limbic nervous system

前额叶皮层—边缘神经系统又与调控情感的前额叶腹内侧皮层（VM-PFC）、理性行为决策的前额叶背外侧皮层（DL-PFC）以及透过前扣带回联结全脑，一些单极性、双极性的认知损害、情感错误联结、怪异的行为举止是否能透过结构影像学的早期判定来支持脑神经网络传导异常的神经解剖学基础？为此我们将逐一讨论。

2 双向障碍患者检测的研究方法

早期经常使用的形态磁共振成像方法使用具体的结构边界来确定大脑感兴趣区（Regions of Interest, ROIs），但因为每位患者脑沟和脑回界标存在相当大的差异性，如果将布罗德曼分区图进行对照参考（见图1），不只界标在特异性前额叶功能的解剖边界均存在极大的变异性，该方法在皮层分区的效度同样不佳，这导致许多前额叶皮层的影像学临床检测报告可描绘出非常大面积的 ROIs 脑区，甚至出现所有灰质到胼胝体的离谱现象，整个影像学检测报告早已完全不具备功能特异性的需求^[4]。为了突破这一研究限制，本研究采取了两种对照检测方法，一种是依循传统的布罗德曼分区，套用在双向障碍患者前额叶皮层的脑沟与脑回标记物的方式，将布罗德曼分区再更加细分到更小的亚区，小体积的研究在理论上则更具有功能上的同质性意义，但最终每位受试患者个体差异制约了该研究方法的特异性。为此，研究团队改采体素的形态测量法（Voxel-based Morphometry, VBM），VBM是把受试者大脑放进一个立体框架内，对照组内其他受试者来进行比较，完全摒弃传统的布罗德曼分区界标，虽然样本量少，导致统计学上的效度受影响，但是透过该种研究方法检测出双向障碍患者前额叶皮层比起正常人相比，不只厚度变薄，灰质和白质密度也降低，前额叶皮层普遍出现萎缩现象是当前神经影像学的基本共识，另外专注力测验也明显比正常人得分低。研究团队将依照上述两种研究方法，针对双向障碍患者进行脑组织结构的神经解剖学分析。

3 前额叶腹侧皮层（VPFC，BA 10、BA 11、BA 47）

前额叶腹侧皮层（VPFC）主要调控情感与社会行为，该区一旦出现问题就会造成双向障碍的临床症状。若从发病的时间轴与体素形态测量法（VBM）进行研究发现，双向障碍患者早期前额叶腹外侧皮层（VL-PFC，BA 10、BA 47）出现灰质体积增加，这与 Dickstein 团队发现双向障碍的青少年患者临床研究出现一致。随着疾病病程的进展，前额叶腹侧皮层（VPFC，BA 10、BA 11、BA 47）开始出现灰质体积萎缩，这代表灰质体积与双向障碍的病程发展呈现负相关，双向障碍后期青少年前额叶腹侧皮层（VPFC）萎缩速度更快于中老年或更年期患者。而且，躁狂与抑郁双极发病的时间间隔会随着前额叶腹侧皮层（VPFC）萎缩速度呈现正相关。前额叶腹侧皮层（VPFC）是判定双向障碍早期与晚期发病历程的最佳区域。（见表 1）

表 1 前额叶腹侧皮层（眶额皮层）的布罗德曼分区功能

Table 1 Broadman division function of the ventral prefrontal cortex (orbitofrontal cortex)

分区	位置	功能
BA 9	额叶	执行认知功能、信息
BA 10	额叶，额下回顶部延髓区（上额回和中额回最前侧的部分）	记忆和回忆、问题处
BA 11	额叶内侧腹面，前额叶皮层区(眶回，直回和上额回前侧的一部分)	理、情绪、信息传导
BA 12	上额回和下前回之间的区域	到前脑边缘神经系统
BA 47	下额叶皮层，额叶、眶回表面	处理语言中的语法
前额叶腹外侧皮层：BA 10、BA 47		

Ketter 连续操作测验（Continuous Performance Test，CPT）使用氟 18- 脱氧葡萄糖（18F-FDG）PET 的功能影像显示双向障碍患者前额叶左腹外侧皮层（VL-L-PFC）代谢增加，患者处于稳定期间，前额叶右腹侧皮层代谢增加^[5]。抑郁型单向障碍患者在稳定期间给予“认知任务”的 f-MRI 检测时发现 BA 11 区活动增强，给予“情绪任务”时发现 BA 11 区活动减弱，由此可见 BA 11 区是与情感、情绪有关。在检测躁狂双向障碍 I 型患者的一等直系血亲家属在执

行 f-MRI 和 N-back^① 工作记忆^② 任务测试时,发现 L-BA 10 和 L-BA 47 区域的前额叶左腹外侧皮层 (VL-L-PFC) 活动异常增强,由此可以证实前额叶左侧皮层 (L-PFC) 过度激活代表双向障碍疾病潜在的神经生物学内表型特征^[6]。与前额叶背外侧皮层 (DL-PFC, BA 9、BA 10、BA 46) 研究相比,前额叶腹内侧皮层 (VPFC, BA 10、BA 11、BA 47) 出现功能障碍问题则明显出现在整个双向障碍疾病的稳定和激活状态,在面对认情绪任务时,处在抑郁期的双向障碍患者的前额叶腹内侧皮层 (VPFC) 出现过度激活亢奋,而处在稳定期状态的双向障碍患者 VPFC 区出现“纹风不动”的减弱状态;在面对认知任务时,抑郁症患者的 VPFC 区同样也处于过度激活亢奋状态。由此可知,前额叶腹内侧皮层 (VPFC) 是判断双向障碍与单向障碍患者是否具有神经易感性体质的最佳识别区。

4 眶额皮层 (OFC, BA 11、BA 12、BA 47)

前额叶眶额皮层接收来自嗅球、颞叶、杏仁核 (DA、ACh 主要分泌位置)、丘脑、腹侧被盖区 (VTA, DA 主要分泌位置) 的神经导入^[7],并传送到扣带回、颞叶、杏仁核、海马回、下丘脑外侧 (5-HT、NA、GABA、阿片样肽、神经调

① N-back 任务是一种神经心理学连续加工检测的任务类型,主试者要求受试者将刚刚出现过的刺激与前面第 N 个刺激进行比较,通过控制当前刺激与目标刺激间隔的刺激个数来操纵负荷程度,课题组相关研究请参阅蔡政忠,陈玲滢.漫谈躯体形式障碍的神经影像学及神经递质关联性[J].中国心理学前沿,2021,3(9):924-931.

② 工作记忆 (Working Memory, WM) 是一种对信息进行暂时加工和贮存的容量有限的记忆系统,在许多复杂的认知活动中起重要作用。1974 年,Baddeley 和 Hitch 用“工作记忆” (Working Memory, WM) 替代原来的“短时记忆” (Short-term Memory, STM) 概念。此后,工作记忆和短时记忆有了不同的意义和语境。工作记忆是认知心理学提出的有关人脑中存贮的信息的活动方式。人作为一种信息加工系统,把接受到的外界信息,经过模式识别加工处理而放入长时记忆。工作记忆易被抹去,并随时更换。工作记忆又称为作业记忆,在康复治疗领域进行作业治疗时可以侦测到病患能否及时掌握信息及短时间内对信息进行处理的能力,许多未治疗过的急性精神分裂症患者、慢性精神分裂症患者,以及未患病的直系血亲都有某种程度的工作记忆障碍。在认知探查任务的工作记忆在 f-MRI 解剖学上大多关注以下 6 大脑组织区域:背外侧前额叶皮层、腹外侧前额叶皮层、额极、前扣带回皮层、顶下小叶、海马回。工作记忆的认知建模设计包含:编码—短时间记忆—运作保持—运作识别—检索功能。工作记忆任务完成是否出现缺陷,则对慢性疲劳综合征甚至精神障碍的诊断起到重要的识别作用。

质分泌主要位置)。眶额皮层(OFC, BA 11、BA 12、BA 47)、杏仁核、前扣带回(ACC, BA 24、BA 25、BA 32)则是与人类情绪产生相关的大脑区域^[8]。眶额皮层除了情绪反应之外,还参与控制复杂行为,其中“后悔情绪”也是由眶额皮层根据信息与行为决策的上行反事实思维所引发的一种“悔不当初”的情绪感受,眶额皮层还参与喜怒哀乐、愉快、尴尬、愤怒、悲伤等人类的七情六欲有关,眶额皮层连接海马回记忆、杏仁核情绪来提供给前额叶进行情绪行为或理性行为的参考依据。早期神经外科手术惯用的“眶额叶切断术”(Transorbital Lobotomies)主要治疗狂躁症、过动症、具有暴力倾向的反社会型人格疾患,以及不顾一切奖惩规定来触犯法律和社会道德底线的犯人而设计。

4.1 模拟“贬值任务”(Devaluation Task)的新发现

在1988年德国柏林举办的欧洲神经科学年会眶额叶分论坛(The Mysterious Orbitofrontal Cortex)与会学者专家提出了“眶额叶掩藏的是基于价值的抉择”共识(Value-based Decision Making)这是指人们思考自身需求并透过行动来选择最大化收益,而收益是具备主观价值性(Subjective Value)的。美国国立卫生研究院 Elisabeth A. Murray 从猕猴的实验中,提出了眶额叶“贬值任务”,笔者团队尝试模拟猕猴实验过程中发现,眶额叶损伤的猕猴在训练阶段出现“暴食症”现象,实验组没法像对照组正常猕猴一样一旦吃腻了食物就不再进食,反倒是一直持续不断进食,不懂得适可而止。当训练告一段落进入试验阶段时,额叶损伤的猕猴已经忘记教育训练阶段找寻食物的诀窍,持续不按牌理出牌乱翻乱吃,不只出现吃腻了的食物持续进食的暴食症现象,也连带出现记忆、专注力、行为、好恶、兴趣的全面紊乱,额叶损伤的猕猴颇有类似谚语所言“好了伤疤忘了疼”“不碰南墙不回头”等行为特征,这也充分验证了上述“眶额叶切断术”和1848年美国铁路工人菲尼斯盖奇前额叶腹内侧皮层全部摘除后所表现的行事风格雷同。与此同时,笔者团队发现猕猴的大脑感兴趣区(ROIs)与对照组正常猕猴相比FA值均明显减少,这说明眶额叶损伤的猕猴早已对周遭事物不再留意关注和产生兴趣,因此训练学习阶段所带来的行为改变影响不大,但这是否与负责短期记忆的海马回萎缩病变或者“眶额叶—杏仁核—海马回”白质传导通路异常还有待进一步厘清。(见图3、图4)

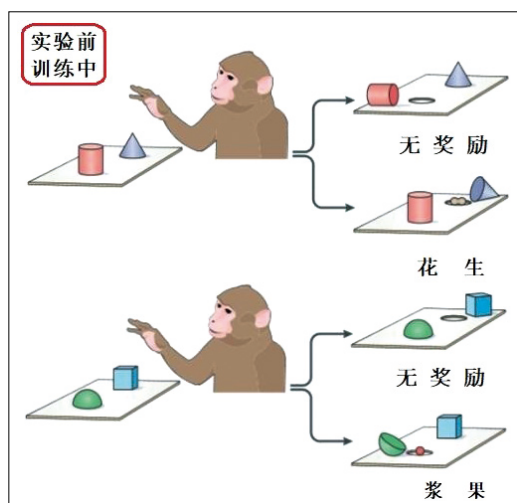


图3 猕猴进行贬值任务的训练阶段

Figure 3 The training phase of the devaluation task of the macaque

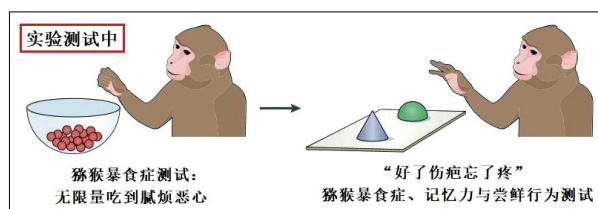


图4 猕猴进行贬值任务的测试阶段

Figure 4 The test phase of the devaluation task of the macaque

4.2 经济抉择（Economic Choice Task）任务的性别差异

在2019年美国神经科学年会上，来自华盛顿大学 Camillo Padoa-Schioppa 教授的“经济抉择任务”提出主观价值是通用货币，以不同奖励经过脑海中“价值天平”换算后的最终决定，在笔者研究团队模拟 Camillo 实验时发现，在人类面临好恶、习惯、需求与获益等多组态选择情况时，可以细分为理性选择和情绪选择两组，对照组所呈现出偏向理性选择则以年长的女性偏多，该组呈现的访谈回答则是对商品选择不是取决于对商品好恶而是取决于实惠性与性价比，厌恶感、可忍受度与理性实惠的消费态度，在综合考量之下，多数年长女性会

较多选择经济实惠的特价品,此种选择倾向在步行街消费购物、相亲市场的配偶选择尤为明显。而情绪型选择则往往以男性消费群体偏多,或者该物件含有令人上瘾成分(毒品、药品、咖啡因)才会出现品牌选择凌驾价格选择的现象。值得注意的是,一种状态则排除在上述情绪型选择性别模式,例如在特殊的购物促销日子(如:11、214、37、母亲节、520、618、七夕情人节、1111、1212、1224、1231、农历年前)各大电商促销时刻,非理性的情绪型消费则往往以年轻的女性居多(农历年期间则以年长女性为主),男性与年长女性则在总体数量上相对偏少。而另一种特殊例外的伴随情况,研究团队在模拟 Camillo 实验时也注意到,在商品的品牌、体积大小、价格高低、男女性别等与上述行为模型结果不相吻合,例如:物品的体积越大、物品价格越贵反而出现越多男性购买(例如:豪宅、豪车);物品的体积越小、物品价格越贵反而越多女性购买(例如:品牌包、黄金珠宝首饰等)。最后, Camillo 教授发现猕猴眶额叶的神经元可以提供编码信息来提供最终选择的主观价值,主观价值越大则神经元放率越大,跟具体喜好、偏爱等选择没有多大影响力;在经济抉择任务中,眶额叶需要将不同奖励转化成统一、可比较性的主观价值,大脑再加以综合考量,最终做出行为决策支持依据,当然选择错误的后悔感也同样会出现在眶额皮层当中。

根据 Camillo 教授在眶额叶神经元的研究试验结果,笔者团队在神经功能影像学(3项fMRI和1项PET研究)追踪时发现,购物狂的躁狂焦虑感在上述电商购物促销节日期间,N-back的认知和情绪任务都出现前额叶皮层(PFC)激活减弱,在手机、计算机网页、电视等各大购物平台上出现情感化的传播营销对同质心境状态进行追踪时发现,无论是单向障碍的抑郁症患者或是双向障碍患者,都对“购物=愉快”的屏幕画面表情,特别是患者在使用3C产品看到电商购物促销代言人的愉悦面部表情,都能使患者眶额皮层(OFC)激活增强^[9]。但是笔者研究团队鼓励患者家人,在购物狂欢节系统开启的时刻,同步质问购物者为啥要买这类物品的原始动机时发现,右利手患者的眶额左侧皮层(L-OFC, L-BA 11、L-BA 12、L-BA 47)激活减少,同步参照对比 Blumberg 团队在采取 15O-H2O 的 PET 研究发现,躁狂症患者在发作说话时眶额右侧皮层(R-OFC)

激活减少,情感表达的字词用语也相对较稳定期少,当躁狂症患者处于睡眠状态时眶额皮层(OFC)活动也减少。

5 前扣带回皮层(ACC, BA 24、BA 25、BA 32)

前扣带回皮层位于脑中线下方,开始于胼胝体膝部的前额叶皮层膝下部(the Subgenual Prefrontal Cortex, SG-PFC, BA 25),再向后延伸到胼胝体通向延髓的前扣带回腹侧皮层(VM-ACC, BA 24)、前扣带回背外侧皮层(DL-ACC, BA 32)。前额叶皮层膝下部(BA 25)与脑边缘系统紧密相连,并且和前段参与情绪调节的腹侧前额叶(VPFC, BA 10、BA 11、BA 47)起到信息联通作用。前扣带回(BA 24、BA 32)开始与前额叶背侧脑区的大脑认知皮层连接增多,与参与情绪调节的前额叶腹侧脑区连接逐渐远离。因此,前额叶皮层膝下部(SG-PFC, BA 25)与前扣带回皮层(ACC, BA 24、BA 32)正式将大脑的认知和情感功能整合起来,整合调节情感与行为逻辑,这就是俗称的“情商区”,双向障碍患者经常在躁狂、抑郁之间穿梭来回,从结构影像学发现,前扣带回皮层(ACC, BA 24、BA 32)在神经解剖模型中可能是关键的病灶中心。研究使用大脑感兴趣区(ROIs)方法,与健康受试者对照发现双向障碍患者、单向障碍抑郁症患者、一等直系血亲家属未发病者(UHR-NP)这三类群体的前额叶皮层膝下部(SG-PFC, BA 25)体积明显小于正常人,而药物治疗效果差的病人萎缩更加快速。在使用大脑感兴趣区(ROIs)方法的基础之上再增加体素的形态测量法(VBM)使得研究结果变得更加复杂,在发病最早期曾经出现过前扣带回皮层(ACC, BA 24、BA 32)灰质增加的“炎症现象”但随着双向障碍的病程发展,灰质体积逐渐萎缩,并连带到白质密度、厚度、体积均一并下降。

综上所述,前扣带回腹内侧皮层(VM-ACC, BA 24)参与情感发生,前扣带回背外侧皮层(DL-ACC, BA 32)参与情感调控。在 Liotti、Ridderinkhof 与 Tsai Chengchung 团队还发现,前扣带回皮层(ACC, BA 24、BA 32)还参与了后悔情绪,如:因决策错误造成局面恶化等不利结果的冲突反应,及丧亲之痛的悲伤情绪控制等。采用氟 18-脱氧葡萄糖(18F-FDG)PET 的功能影像显

示, 未经药物治疗过的抑郁症患者在进行贝克抑郁自评量表 (Beck Depression Inventory) 测试时出现快感缺乏症、前扣带回皮层 (ACC, BA 24、BA 32) 糖代谢增加、大脑感兴趣区 (ROIs) 明显减少, 笔者研究团队尝试复制 Lennox 教授关于躁狂症在进行 N-back 任务时, 针对以下三个区位与任务进行测试:

(1) 背外侧前额叶皮层 (BA9、BA10、BA46) 的 1-back 认知任务的工作记忆、注意力及反应抑制测试; (2) 腹侧前额叶 (BA10、BA11、BA47) 的 2-back 情感识别障碍测试; (3) 前额叶—顶叶通路、扣带回—盖部通路、颞叶的 3-back 核心阳性症状的思维形式障碍与幻听测试。总的结果发现并非如 Lennox 指出的躁狂症患者应对情绪任务出现激活减弱状态, 反倒是情绪任务更加深狂躁行为的无法控制, 以及应对认知任务激活的无感, 其主因可能是因为 Lennox 在使用情绪任务的具体事件、内容与测量工具均无法吸引躁狂症患者的注意, 才导致其论文所描述的躁狂症患者应对情绪任务时激活减弱的结论。相反, Malhi 团队针对抑郁症患者进行情绪任务时所出现前扣带回皮层 (ACC, BA 24、BA 32) 激活增强的状态, 以及针对抑郁症患者进行运动来进行干预治疗等都同样出现前扣带回皮层 (ACC) 激活增强的状态。

另外一项观察发现, 锂盐治疗各种躁狂症或抑郁发作与分裂心境障碍、精神分裂症伴随兴奋冲动或攻击性行为, 长期服用锂盐患者, 一旦断药停用会出现躁狂复发, 前扣带回皮层 (ACC, BA 24、BA 32) 与左额叶皮层均同时出现血流灌注增加。锂盐的疗效一般认为, 单双向障碍中以双向障碍效果较好, 双向障碍患者中后期一旦出现狂躁和抑郁快速循环发作则锂盐治疗效果差, 一等直系血亲家属已发病者 (UHR-P) 特别是有双相障碍狂躁阳性病史者疗效较好, 40 岁以下未有心血管疾病患者疗效效果好。

6 前额叶背外侧皮层 (DL-PFC, BA 9、BA 10、BA 46)

前额叶背外侧皮层 (DL-PFC) 管理人的认知功能、工作记忆与注意力, 是从情感层面转化到理性认知行为的调节, 双向障碍患者在心境障碍发作时存在大量认知功能损害, 其中, 不少包含前额叶腹侧皮层 (VPFC, BA 10、BA 11、

BA 47) 损伤而出现情感障碍的证据。运用大脑感兴趣区 (ROIs) 和体素的形态测量法 (VBM) 发现, 双向障碍患者前扣带回皮层 (ACC, BA 24、BA 25、BA 32) 的原发性异常与定义情感症状的条件一致, 透过上纵束白质联结对应前额叶背外侧皮层 (DL-PFC) 的继发性改变并同时出现灰质萎缩。Mayber 提出了“前额叶腹—背侧功能负相关假说”指出前额叶任何一个部位出现原发功能障碍均会导致另一个脑区出现继发功能失调, Yamasaki 团队也证实前扣带回皮层 (ACC, BA 24、BA 25、BA 32) 参与调节 Mayber 的“前额叶腹—背侧功能负相关假说”, 前额叶腹侧皮层 (VPFC) 原发性异常终将导致前额叶背外侧皮层 (DL-PFC) 继发性异常。(见表 2、表 3)

表 2 双向障碍患者前额叶皮层、前扣带回皮层的功能变化

Table 2 Functional changes of prefrontal cortex and anterior cingulate gyrus in patients with bipolar disorder

对象	脑区	功能变化
正常人	前额叶腹侧皮层 (VPFC)	透过白质上纵束联结额叶—纹状体—苍白球—丘脑环路反复循环, 以调节情感与情绪行为、社会理性行为决策
	前扣带回皮层 (ACC)	前扣带回皮层 (ACC, BA 24、BA 25、BA 32) 整合前额叶腹侧皮层 (VPFC, BA 10、BA 11、BA 47) 情感状态、前额叶背外侧皮层 (DL-PFC, BA 9、BA 10、BA 46) 认知状态, 进行反复循环、调节、整合, 以符合社会的理性行为与认知价值
	前额叶背外侧皮层 (DL-PFC)	透过白质上纵束、钩束的传导联结额叶—纹状体—苍白球—丘脑环路反复循环, 以调节情感与情绪行为
	前额叶腹侧皮层 (VPFC)	BA 10、BA 11、BA 47 等脑区原发功能障碍导致情绪失控、冲动行为
双向障碍患者	前扣带回皮层 (ACC)	透过白质上纵束、钩束的传导与前扣带回皮层 (ACC, BA 24、BA 25、BA 32) 联结异常, 导致前额叶腹侧皮层 (VPFC, BA 10、BA 11、BA 47) 无法监控、调节与抑制前额叶腹侧皮层 (VPFC, BA 10、BA 11、BA 47) 异常状态。情绪感受形成主观认知, 固化想法并转化成为最终行动
	前额叶背外侧皮层 (DL-PFC)	认知功能的工作记忆、注意力明显出现障碍与衰退
	前额叶腹侧皮层 (VPFC)	灰质体积出现萎缩
fMRI 检测	前扣带回皮层 (ACC)	双向障碍患者随着病程时间逐渐进展, 前扣带回皮层 (ACC, BA 24、BA 25、BA 32) 的体积开始出现萎缩, 更加加剧认知与情绪失调, 及工作记忆和注意力等认知功能明显降低
	前额叶背外侧皮层 (DL-PFC)	在 fMRI 环境下, 无法检测认知功能的工作记忆、注意力等有效性

表3 新旧前额叶皮层英文缩写简称与分区对照表

Table 3 Comparison table of abbreviations and divisions of the English abbreviations of the prefrontal cortex in the new and old versions

中文	BA 分区	(新)简称	旧称
前额叶皮层		PFC	PFC
前额叶左侧皮层		L-PFC	
前额叶右侧皮层		R-PFC	
前额叶腹侧皮层	BA 10、BA 11、BA 47	VPFC	VPFC
前额叶腹外侧皮层	BA 10、BA 47	VL-PFC	VPFC
前额叶左腹外侧皮层	L-BA 10、L-BA 47	VL-L-PFC	VLPFC
前额叶右腹外侧皮层	R-BA 10、R-BA 47	VL-R-PFC	VRPFC
前额叶腹内侧皮层	BA 11	VM-PFC	VPFC
前额叶左腹内侧皮层	L-BA 11	VM-L-PFC	
前额叶右腹内侧皮层	R-BA 11	VM-R-PFC	
前额叶背外侧皮层	BA 9、BA 10、BA 46	DL-PFC	DLPFC
眶额皮层(前额叶)	BA 11、BA 12、BA 47	OFC	OFC
眶额左侧皮层	L-BA 11、L-BA 12、L-BA 47	L-OFC	
眶额右侧皮层	R-BA 11、R-BA 12、R-BA 47	R-OFC	
前扣带回皮层	BA 24、BA 32	ACC	ACC
前扣带回腹内侧皮层	BA 24	VM-ACC	
前扣带回背外侧皮层	BA 32	DL-ACC	
前额叶皮层膝下部	BA 25	SG-PFC	SGPFC

7 青少年首发精神分裂症与灰白质萎缩的争议

精神分裂症患者基于遗传易感性、亚临床症状和其他一些因素的影响，将“超高风险”(Ultra-high Risk, UHR)病患分为未发病者(UHR-NP)和后来发病者(UHR-P)两类，本文检测对象是指双向障碍患者的一等直系血亲未发病者(UHR-NP)为主。值得注意的是该观测组UHR-NP很可能早已是慢性精神分裂症(Chronic Schizophrenia, CSZ)，神经解剖学发现UHR-NP的前额叶背外侧皮层、下额叶皮层、扣带旁回、颞叶上回、岛叶皮层、脑下垂体的体积明显小于正常人。家族史的精神分裂症“超高风险”患者研究，能让我们针对首发精神分裂症(First Episode of Schizophrenia, FES)患者的早期发现，综上所述，神经影像学均给出了首发精神分裂症患者灰质体积减小的共识，而且萎缩的脑区与双向障碍患者受累的脑结构基

本一致，也就是首发精神分裂症患者与慢性精神分裂症患者共同的脑区病灶均存在于前额叶皮层、颞叶上回、岛叶皮层，并且出现广泛灰质体积萎缩。

7.1 神经纤维网减少假说与突触修剪假说

根据“神经纤维网减少假说”认为，精神分裂症患者脑神经元密度增加、灰质体积减小的原因是神经元胞体之间神经纤维网清除的结果，也就是树突结构和相关突触基础结构异常萎缩减少，并导致精神分裂症患者灰质体积减小。Pakkenberg 教授将 8 例精神分裂症患者和 16 例正常对照组，进行光学显微镜评估发现，正常人对照组的皮层神经元平均数目为 22.06×10^9 ，精神分裂症的数目为 22.12×10^9 ，两者数据具有统计学一致性（ $P = 0.97$ ），随后 Selemon、Goldman-Ra-kie、Tsai Chengchung 在前额叶皮层、扣带旁回、颞叶上回、岛叶皮层、脑下垂体等部位进行重复试验，均一致证实神经元并未出现死亡的证据，也同时发现精神分裂症患者灰质体积减小、神经元密度增加，因此“神经纤维网减少假说”不只指向神经元之间的距离缩小而神经元的总体数量没有变化。而“突触修剪假说”（Synaptic Prune）借助 MRI 技术指出在青少年晚期到成年人早期（16 ~ 30 岁）的阶段，人类大脑联合皮层大量的突触被修剪消除，青少年首发精神分裂症在这一过程即便出现微小的神经元异常，也会造成灾难性的后果，Feinberg 据此推测诸如青少年首发精神分裂症、青少年双向障碍、人格障碍、认知与价值观扭曲、反社会型人格障碍及行为异常等等，很大可能性是在青少年脑神经发育成熟阶段就早已出现异常，而灰质萎缩与突触过度修剪正是埋下未来出现精神分裂的最大隐患！据此环境心理学派 Tsai Chengchung 也提出精神分裂病患是人类脑神经变异与进化的最佳证据，患者表现出来的行为与认知方式，都是为了生存在自身所处的社会环境而产生适应与不适应的落差问题，治疗精神病患最佳方式最终还是得依靠改变环境才能缓解治愈。

7.2 双向障碍与白质异常

从 DTI 技术的各向异性（Fractional Anisotropy, FA）指标发现首发精神

分裂症 (FES) 存在 3 个白质区域的 FA 值普遍减小, 分别是: (1) 参与情绪调节与决策制定的前扣带回皮层 (ACC, BA 24、BA 32) 白质区; (2) 参与视觉辨认、语言理解、决策及情绪调节等高级认知功能的颞下回 (ITG) 白质区; (3) 参与初级体感觉皮层和情景记忆等自我相关意识信息处理的楔前叶 (Precuneus, BA5、BA7) 白质区。而且 FA 值与年龄呈现负相关, 尤其是双侧钩束白质体积在发病后第 2 ~ 3 年之间出现大幅萎缩。笔者发现, 单向障碍躁狂症患者比起单向障碍抑郁症患者 FA 值明显偏高, 例如发病初期出现幻听的患者身上, 检查发现在胼胝体、扣带、弓状束、下纵束的 FA 值显著增高。除此之外, 无论是躁狂症患者还是抑郁症患者, 大脑感兴趣区 (ROIs) 与正常人相比 FA 值均明显减少, 这说明患者早已对周遭事物不再留意关注和产生兴趣。另外 FA 值在精神药理学视角下另需要考虑神经阻滞剂的问题, 例如慢性精神病患者 (Chronic Schizophrenia, CSZ) 长期服用神经阻滞剂进行治疗, 但是药剂副作用会引起大脑本身及内部的萎缩, 尤其是构成白质的少突胶质细胞变异。

7.3 伴随放电假说

急性精神病、精神病重症患者、单向障碍躁狂症患者的 FA 值明显比起慢性精神病患者 (CSZ) 更接近于正常人, 这起因于 Whitford 提出的“伴随放电假说” (Corollary Discharges, CDs) 提到的“连接 CDs 起点和终点的白质纤维束异常引起的某些精神性症状, 在髓鞘形成障碍导致 FA 值减小发生在连接 CDs 起点和终点的白质纤维束, 继而 CDs 传导速度减慢可引起 CDs 和原始放电到达各自的终点不同步”伴随放电假说认为, 如果原始放电和 CDs 是在某一临界时间段到达各自终点, 无论到达的信息是否相应对口, 或大量放电、应激后胡乱放电、滥发多余指令信息、胡乱投递信息邮包造成信息错收或货不对板等诸如此类的现象屡屡出现, 表面上可以赶在同一时间抵达并整合执行传达的指令, 但是这些信息指令都是呈现出“病理性整合”如: 单向障碍躁狂症患者的妄念与焦虑感; 相反地, 如果信息传导速度越慢或信息包丢失, 又或者 CDs 发出的放电信息从下达指令到接收不同步, 一旦信息发送与接收不同步情况越

严重,甚至无法与原始放电的错误信息指令呈现“病理性整合”最明显的临床诊断表现为大脑感兴趣区(ROIs)与正常人相比FA值均明显减少,病患整体呈现精神运动性贫乏或思维贫乏(抑郁症)这就类似计算机与发出的信号无法匹配就造成死机是一样道理,这也是为何急性精神病、精神病重症患者、单向障碍躁狂症患者的FA值明显比起慢性精神病患者(CSZ)更接近于正常人的合理解释。

8 小结

PET和fMRI均已证实双向障碍、单向抑郁、稳定期患者、一等血亲亲属的前额叶腹侧皮层(VPFC, BA 10、BA 11、BA 47)出现功能较一般健康人增强,在Yurgelun-Todd和Killgore团队所进行被动恐惧面孔的感知测试实验,发现随着病程时间的增长,慢性双向情感障碍患者的表现出现前额叶左腹内侧皮层(VM-L-PFC, L-BA 11)和前额叶右腹内侧皮层(VM-R-PFC, R-BA 11)出现血氧水平依赖(BOLD),但激活程度又与年龄呈现负相关,该团队指出随着年龄增长,双向障碍患者表现出对处理视觉情感刺激的额叶区依赖逐渐减少。笔者再次仿照上述针对双向障碍、单向躁狂、单向抑郁等三类患者实验发现,激活减弱只出现在躁狂发作患者身上,而激活程度与年龄呈现负相关很可能是年长的被研究者上述脑区出现萎缩以致调节抑制功能紊乱,又或者过多的生活压力以至于无心逐一判别事件的情绪事件,最后仰赖生活上的经历增加了“以经验办事”的行为处事与态度反射,并借以理性“中庸”的行为决策来模块化行为处遇态度,用以应付生活上较为经常遇到的情境。这也验证了Yurgelun-Todd团队另一项被动恐惧面孔的感知任务实验所发现的结果一致,随着双向障碍受试者年龄越大,右侧小脑BOLD激活越显著,患者越仰赖使用小脑来处理视觉情感信息更频繁。基于小脑、基底节纹状体、脑干共同协作完成各种肢体运动的大前提下,神经递质与狂躁症的关联性则有待深挖探讨。(见图5、图6)

综上所述,前额叶腹侧皮层(VPFC, BA 10、BA 11、BA 47)在双向障碍的神经生物学机制中发挥关键作用。在使用认知、情绪和运动任务的多种

功能影像学研究发现,双向障碍患者前额叶背侧和腹侧调节系统存在异常,前额叶背外侧皮层(DL-PFC, BA 9、BA 10、BA 46)激活减弱表明有效调控受损,才导致前额叶腹侧皮层(VPFC)持续功能亢进,也有可能两者伴随交叉出现,由此可知,前额叶腹侧皮层与前额叶背外侧皮层是互为表里的调控平衡关系。

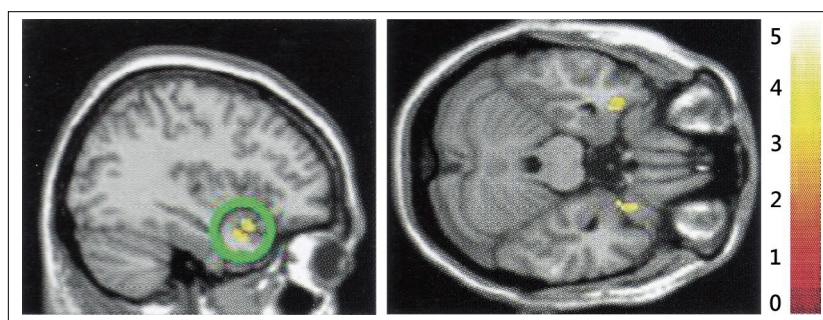


图 5 慢性双向障碍患者血氧水平依赖 (BOLD) 激活情况 (BA 12)

Figure 5 Blood oxygen level dependent activation in patients with chronic bipolar disorder

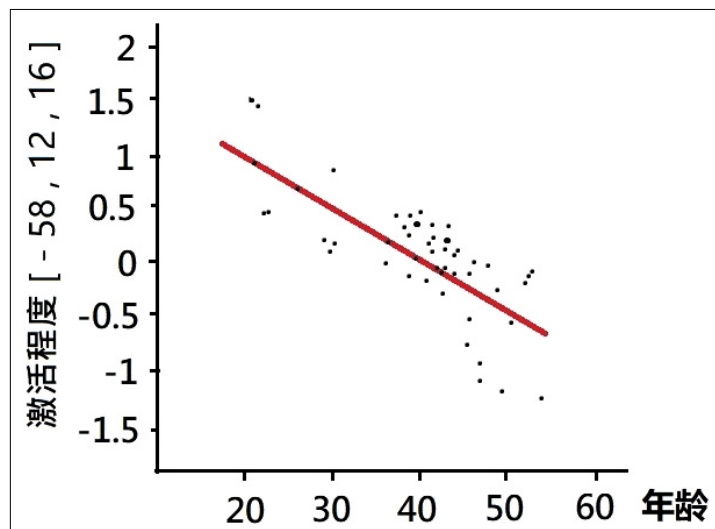


图 6 视觉情感刺激与年龄的负向回归分析

Figure 6 Negative regression analysis of visual emotional stimuli and age

参考文献

- [1] 蔡政忠, 张倩雯, 李铮铮. 间脑基底节及中脑黑质、中缝核神经元环路递质变化对神经心理的影响 [J]. 东方药膳, 2021 (7): 19-20.
- [2] 蔡政忠, 严诗晨, 陈宇欣. 广泛型焦虑症 (GAD) 的神经通路与递质变化 [J]. 家有孕宝, 四川成都: 四川家有孕宝杂志出版有限公司, 2021, 3 (16): 186-187.
- [3] 蔡政忠, 刘家勇, 于立生. 边缘语音系统影响神经心理的情感表达 [J]. 养生保健指南, 2021 (6): 135-136.
- [4] 蔡政忠, 苏翎清. 判别陈述记忆与程序记忆障碍在 Wernicke 脑区病灶研究 [J]. 健康必读, 2021 (3): 187-188.
- [5] 蔡政忠, 何维, 林泽宇. 左脑语言功能定位与儿童早期母语能力的形成 [J]. 东方药膳, 2021 (1): 3-5.
- [6] 蔡政忠, 陈玲滢. 漫谈躯体形式障碍的神经影像学及神经递质关联性 [J]. 中国心理学前沿, 2021, 3 (9): 924-931.
- [7] 蔡政忠, 靳开鑫, 林泽宇. 基底节、丘脑在大脑偏侧化发展下的替代语言功能探究 [J]. 家有孕宝, 2021, 3 (4): 55-59.
- [8] 蔡政忠, 苏翎清, 刘峯铭. POIS 综合症与神经递质间的关联性研究 [J]. 医学美容美容, 2020, 29 (17): 198-199.
- [9] 蔡政忠, 苏翎清. 深度睡眠对大脑代谢蛋白质废物与认知障碍的关联性研究 [J]. 医学美容美容, 2020, 29 (19): 73-74.
- [10] 蔡政忠, 陈玲滢. 漫谈躯体形式障碍的神经影像学及神经递质关联性 [J]. 中国心理学前沿, 2021, 3 (9): 973-986.

Neuroimaging Diagnosis of Prefrontal Cortex and Peripheral Nervous System Lesions in Patients With Bipolar Disorder

Tsai Chengchung¹ Yan Shichen² Chen Yuxin¹ Lin Chijen¹
Su Lingching³ Chen Lingying⁴

1. *Department of Medical Management, Putian University, Fujian;*

2. *University of New Orleans, Louisiana, USA;*

3. *Huanggang Normal University, Huanggang;*

4. *Fuzhou Chaode Middle School, Fuzhou*

Abstract: As a commonly seen mental illness with a global prevalence rate of 3%, bipolar disorder(BD), also known as a bipolar affective disorder, ranks top 6 among global disabling diseases. Besides the categories of hypomanic BD type II and I, BD also shows the clinical symptoms in cognition, affection and movement, such as out-of-control emotions, abnormal autonomic nerve function, impaired cognition, psychotic symptoms and impulsive disposition. In this paper, based on the transorbital lobotomies of inchoate neurosurgery for mania, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and antisocial personality disorders with violent tendencies, and the comparison between the studies of modern neuroimaging, it was found that there are great similarities between the symptoms of patients with BD and those with transorbital lobotomies, such as personality difference, memory loss, hypophrenia, mood disorders and personality defects. Functional magnetic resonance imaging

(fMRI) is becoming a popular non-invasive tool for brain region imaging with active functions. As an important means to explore brain functions based on blood oxygenation level depended (BOLD) functional imaging of the cerebral cortex and diffusion tensor imaging (DTI) based functional imaging of the white matter, fMRI has become the most widely used technique. Several neuropathology research models are used to conceptualize the underlying neurobiology mechanism of mood disorders. Nowadays, the attention of global experts is mainly paid to the directions as follows. First, the destruction of brain reward circuits leads to obvious motivational impairment in patients with BD; Second, in a stressful environment, the relationship between the HPA axis and the brain's mood response; Last but not least, mania and depression are a state of mutual adjustment and balance. In neurobiology, it is believed that the damage of the nerve tissues is the major cause of BD. According to Philip's findings, the nervous system of regulating human emotions is mainly concentrated in the ventral lateral prefrontal cortex (VPFC), orbitofrontal cortex (OFC), insular cortex, ventral anterior cingulate cortex, nucleus accumbens, amygdala, cerebellar vermis, and brainstem nucleus (raphe nuclei, somatic motor nucleus, special visceral motor nucleus, Reticular formation, reticular nucleus, locus coeruleus) in 2003. The ventral system is mainly responsible for sensing emotional stimuli, forming emotional states, and generating autonomous responses. In contrast, the dorsal system involves the dorsal lateral prefrontal cortex (DLPFC), dorsal medial prefrontal cortex, dorsal anterior cingulate cortex and hippocampus, which are responsible for regulating emotional states, emotional inhibition, working memory, and concentration. Over these years, the development of magnetic resonance imaging and spectroscopy technology has changed the neurophysiological research of bipolar disorder. Structural imaging can also identify regions of interest (ROIs) in the brain to guide the research efforts of latecomers.

Keywords: Bipolar Disorder; Prefrontal Cortex; Peripheral Nervous System; Structural Imaging; Functional Imaging