

## 双相障碍冲动性的神经机制

谢玉虹 赵杰 刘铁榜

518060 深圳大学心理与社会学院(谢玉虹); 518020 深圳市精神卫生中心 深圳市康宁医院  
深圳市心理健康重点实验室(谢玉虹、赵杰、刘铁榜)

通信作者: 刘铁榜, Email: liutbsz@sinna.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.11.001

**【摘要】** 双相障碍是重性精神障碍, 其中冲动性是双相障碍重要的临床症状, 但其神经机制等方面尚不清楚。本文从临床影响因素、事件相关电位、脑影像学以及神经递质和基因研究几个方面总结国内外关于双相障碍冲动性的研究进展, 并探讨其未来的研究方向。

**【关键词】** 双相情感障碍; 冲动性; 神经机制; 综述

**Progress on neurocognitive mechanism of impulsive in bipolar disorder** Xie Yuhong, Zhao Jie, Liu Tiebang

Department of Psychology and Society, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China(Xie YH); Shenzhen Mental Health Center, Shenzhen Kangning Hospital, Shenzhen Key Laboratory of Mental Health, Shenzhen 518020, China(Xie YH, Zhao J, Liu TB)

Corresponding author: Liu Tiebang, Email: liutbsz@sina.com

**【Abstract】** Bipolar disorder is a severe mental disorder. Impulsivity is an important clinical symptom of bipolar disorder, but its neurological mechanism is still unclear. This paper summarizes the research progress of impulsivity in bipolar disorder from the aspects of clinical factors, event-related potentials, brain imaging, neurotransmitters and genes, and explores the future research directions of impulsivity in bipolar disorder.

**【Key words】** Bipolar disorder; Impulsivity; Neurocognitive mechanism; Review

双相障碍是间歇性反复发作的重性精神疾病, 以心境波动大、具有冲动行为和社会认知功能受损为主要特征。其中冲动性是双相障碍躁狂发作的重要临床症状。Celikeloglu 等<sup>[1]</sup>认为冲动性包含两种成分, 第一种是不变的冲动成分, 另一种则是随着疾病状态改变的冲动成分。冲动性表现为抑制控制能力减弱, 而抑制控制能力是执行功能的核心领域<sup>[2]</sup>。

在发作期双相障碍的冲动性最为明显, 但缓解期和其他的心境状态下仍然存在<sup>[3]</sup>, 所以冲动性可能是双相障碍的内表型指标<sup>[4]</sup>。冲动行为会增加双相障碍的疾病负担, 给患者、家属和社会带来不良的影响。精神障碍冲动性机制受生物遗传学、社会心理因素等相互影响<sup>[5]</sup>, 双相障碍的冲动性较复杂, 受疾病特点、患者性格特质等多种因素影响。已有的研究较少关注不同精神疾病之间冲动性的差异, 而双相障碍的冲动性具有其独特性。双相障碍的冲动性与脑区受损有关, 因此, 从神经机制角度探讨双相障碍的冲动性很有必要。

### 一、双相障碍冲动性及影响因素

双相障碍冲动性的主要临床表现为花钱大手大脚、制定很多不切实际的计划和目标、兴趣爱好

增加等, 甚至出现攻击他人和伤害自己的行为。研究表明高冲动性在双相障碍成年患者<sup>[6]</sup>、双相障碍未成年患者<sup>[7]</sup>和未患病的家属身上都有体现<sup>[8-9]</sup>。双相障碍冲动性与病程、心境状态等因素有关。Ekinci 等<sup>[10]</sup>采用杨氏躁狂量表、Barratt 冲动量表(Barratt Impulsiveness Scale, BIS)、汉密尔顿抑郁量表对双相障碍患者进行调查, 发现相对于健康对照组, 患者组的 BIS 得分更高。研究还发现 BIS 得分较高与病程、精神病史有关。所以病程长短、精神病史可能会影响双相障碍患者的冲动行为。

此外, 研究者对双相障碍冲动性的相关危险因素也进行了研究, 认为双相障碍冲动性与生活质量、自杀企图有关。Kim 等<sup>[11]</sup>研究纳入缓解期双相障碍患者, 用 BIS 和生活质量评估量表进行测量, 得出缓解期患者的高冲动性与较低的生活质量有关。Izci 等<sup>[12]</sup>研究发现双相 I 型和 II 型的自杀倾向率分别为 60.52% 和 39.47%。而 Anestis 等<sup>[13]</sup>对冲动性和自杀企图的研究进行 Meta 分析后, 发现特质冲动和自杀企图的相关性较小。综上所述, 冲动性会降低患者的生活质量, 甚至可能增加患者的自杀风险, 这或许能够为我们进一步探索双相障碍患者的保护

性因素提供一些思路,应更加关注双相障碍患者的社会功能和生活质量。

## 二、双相障碍冲动性的事件相关电位研究

目前,国内外大多采用问卷直接测量冲动性,利用神经电生理的手段如事件相关电位(event-related potential, ERP)进行冲动性的直接研究较少,大多通过反应抑制能力、风险选择、奖赏敏感性等来反映冲动性。双相障碍躁狂发作期的行为表现为花钱大手大脚、做高风险投资等,所以风险决策、奖赏敏感性被作为评估双相障碍冲动性的指标。既往研究认为反馈负波(feedback-related negativity, FRN)和P300是研究双相障碍冲动性具有代表性的脑电成分。FRN出现在刺激呈现后250 ms左右,是由失去金钱等正性强化物和发生错误行为诱发的脑电波。它反映了脑内神经系统对反馈刺激的认知加工过程<sup>[14]</sup>,主要研究范式有赌博任务和奖赏激励延迟任务<sup>[15]</sup>,如Ibanez等<sup>[16]</sup>对缓解期双相障碍患者和多动症患者进行爱荷华赌博任务、快速决定任务测试且记录脑电信号,结果发现双相障碍患者FRN、P300与奖赏的重要性有关。奖赏越重要,双相障碍组P300波幅越大<sup>[17]</sup>。

采用Go/NoGo范式引发的P300波幅是通过评估反应抑制能力来反映双相障碍的冲动性。有研究发现双相障碍患者NoGo任务产生的P300波幅在抑制任务的皮质系统中较健康对照过度活跃,这可能是双相障碍通过增加皮质激活弥补早期抑制的困难<sup>[18]</sup>。

## 三、双相障碍冲动性的脑影像学研究

目前,脑影像学研究发现,前额叶是产生冲动性的重要脑区。健康群体的高冲动性与左前额叶皮层<sup>[19]</sup>、左眶额皮质的灰质体积<sup>[20]</sup>呈负相关。而双相障碍冲动性的神经环路较为复杂,包括了纹状体、脑岛等脑区和皮层边缘环路,如眶额叶皮质、前额皮层等。Townsend等<sup>[21]</sup>发现缓解期双相障碍患者眶额叶皮质和纹状体的激活减少。与躁狂发作期相比,缓解期患者抑制能力有所提升。但相对于健康对照组,损害仍然存在。提示在缓解期也要对患者的冲动行为加以关注。另一项关于缓解期双相障碍患者脑影像的研究,纳入缓解期双相障碍患者、一级亲属、重度抑郁患者、健康对照组,对受试者实施Stroop任务测试,同时进行功能性磁共振扫描,结果发现相比健康对照组,双相障碍患者和家属组的抑制控制能力减弱。双相障碍患者和重度抑郁患者的前额-纹状体通路存在激活异常,而双相障碍组还存在右腹外侧前额叶受损<sup>[22]</sup>,提示双相障碍冲动特质与其他精神疾病存在脑影像差异,可能与其症状相关。

此外,Tu等<sup>[23]</sup>采用磁共振技术对双相障碍I型和II型患者进行研究,结果发现双相障碍患者组BIS得分高于健康对照组。健康对照组的BIS得分

与左侧前额、中部和额中回的皮质较薄有关;而双相障碍患者的高冲动性与右侧脑岛的皮质较厚有关。提示健康对照群体的冲动特质主要由左侧前额叶调控,而双相障碍患者冲动行为主要由右侧脑岛调控。这与之前的研究结果不太一致,这可能受到病程、疾病严重程度等的影响。因此,右侧脑岛对双相障碍冲动性的影响需更多的研究来证实。

冲动性特质不仅在双相障碍表现明显,研究者对其他精神疾病也进行了对照研究。Nanda等<sup>[24]</sup>在一项多样本研究纳入了精神分裂症、分裂情感障碍、双相谱系障碍和健康对照组,所有被试者接受磁共振成像扫描,分别进行自杀倾向、整体功能评定量表和社会功能问卷测试。研究发现BIS得分与自杀史相关,双侧眶额区与分裂情感和双相障碍患者相关,与精神分裂症患者不相关,表明精神分裂症患者的冲动性可能存在不同的机制。所以,不同的精神疾病在冲动性相关脑区可能存在不一致,为疾病的鉴别诊断提供一些证据。由此可见,双相障碍的冲动性与前额叶皮层的异常激活有关,而与左侧脑岛、眶额区等脑区的关系需进一步研究。

## 四、双相障碍冲动性的神经递质和基因研究

目前,遗传因素可能是影响双相障碍冲动性的重要因素之一,但是关于双相障碍冲动性的基因和神经递质研究较少。陈淑宝等<sup>[25]</sup>认为目前5-羟色胺基因启动子区域(serotonin transporter gene promoter region, 5-HTTLPR)、5-羟色胺第2受体(HTR2A基因)、多巴胺D4受体第3外显子48-bp(DRD4 exon III 48-bp VNRT)基因、多巴胺D4受体(DRD2TaqIA)基因与冲动性的关系较为明确。

Prisciandaro等<sup>[26]</sup>的研究纳入双相障碍和酒精滥用成瘾患者,测量其前额叶的 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)和谷氨酸水平,结果表明BIS得分与GABA水平呈负相关。因此,双相障碍和酒精滥用成瘾患者在药物治疗时可以考虑增加GABA和谷氨酸水平。赵容等<sup>[27]</sup>认为精神障碍的冲动是与5-羟色胺(5-HT)递质系统有关,5-HT系统活性降低是冲动性攻击行为的危险因素。这提示双相障碍的冲动性可能与5-HT系统降低有关,可适当增加双相障碍患者GABA和谷氨酸水平以减少冲动性。所以,未来研究可从基因和神经递质方面出发,探讨双相障碍冲动性的生物学因素。

综上所述,双相障碍的冲动性神经机制较复杂,有许多发现尚需进一步明确。已有的研究可知P300和FRN作为反映双相障碍冲动性的脑电成分,双相障碍的前额皮层、眶额皮层异常激活,这使得患者的控制冲动能力减弱。未来的研究可从这几个方面着手:(1)采取纵向研究,追踪患者在发作期、

稳定期、缓解期的冲动行为及其变化；(2) 从神经递质和基因等方面研究双相障碍的冲动性；(3) 关注双相障碍的冲动性对其社会功能、病程等的影响，探讨心理社会因素在双相障碍冲动性中的作用。

**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** 资料收集、论文撰写为谢玉虹、赵杰，论文修订为赵杰、刘铁榜

### 参 考 文 献

[ 1 ] Celikeloglu G, Buturak SV, Rezaki H, et al. Impulsivity in euthymic bipolar disorder patients and relation with age at onset of the disorder[ J ]. *Mood Disord*, 2015, 5(4): 173-178. DOI: 10.5455/jmood.20151203013145.

[ 2 ] Newman AL, Meyer TD. Impulsivity: present during euthymia in bipolar disorder? - a systematic review[ J ]. *Int J Bipolar Disord*, 2014, 2: 2. DOI: 10.1186/2194-7511-2-2.

[ 3 ] Wessa M, Kollmann B, Linke J, et al. Increased impulsivity as a vulnerability marker for bipolar disorder: evidence from self-report and experimental measures in two high-risk populations[ J ]. *J Affect Disord*, 2015, 178: 18-24. DOI: 10.1016/j.jad.2015.02.018.

[ 4 ] Swann AC, Anderson JC, Dougherty DM, et al. Measurement of inter-episode impulsivity in bipolar disorder[ J ]. *Psychiatry Res*, 2001, 101(2): 195-197. DOI: 10.1016/S0165-1781(00)00249-3.

[ 5 ] 喻东山. 冲动性攻击的机制与治疗[ J ]. *国际精神病学杂志*, 2004, 31(4): 196-199. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2004.04.002.

[ 6 ] Powers RL, Russo M, Mahon K, et al. Impulsivity in bipolar disorder: relationships with neurocognitive dysfunction and substance use history[ J ]. *Bipolar Disord*, 2013, 15(8): 876-884. DOI: 10.1111/bdi.12124.

[ 7 ] Nandagopal JJ, Fleck DE, Adler CM, et al. Impulsivity in adolescents with bipolar disorder and/or attention-deficit/hyperactivity disorder and healthy controls as measured by the Barratt Impulsiveness Scale[ J ]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2011, 21(5): 465-468. DOI: 10.1089/cap.2010.0096.

[ 8 ] Wessa M, Kollmann B, Linke J, et al. Increased impulsivity as a vulnerability marker for bipolar disorder: evidence from self-report and experimental measures in two high-risk populations[ J ]. *Journal of Affective Disorders*, 2015, 178: 18-24. DOI: 10.1016/j.jad.2015.02.018.

[ 9 ] Lombardo LE, Bearden CE, Barrett J, et al. Trait impulsivity as an endophenotype for bipolar I disorder[ J ]. *Bipolar Disord*, 2012, 14(5): 565-570. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2012.01035.x.

[ 10 ] Ekinci O, Albayrak Y, Ekinci AE, et al. Relationship of trait impulsivity with clinical presentation in euthymic bipolar disorder patients[ J ]. *Psychiatry Res*, 2011, 190(2/3): 259-264. DOI: 10.1016/j.psychres.2011.06.010.

[ 11 ] Kim YS, Cha B, Lee D, et al. The Relationship between Impulsivity and Quality of Life in Euthymic Patients with Bipolar Disorder[ J ]. *Psychiatry Investig*, 2013, 10(3): 246-252. DOI: 10.4306/pi.2013.10.3.246.

[ 12 ] Izei F, Fındıklı EK, Zincir S, et al. The differences in temperament-character traits, suicide attempts, impulsivity, and functionality levels of patients with bipolar disorder I and II[ J ]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 177-184. DOI: 10.2147/NDT.S90596.

[ 13 ] Anestis MD, Soberay KA, Gutierrez PM, et al. Reconsidering the link between impulsivity and suicidal behavior[ J ]. *Pers Soc Psychol Rev*, 2014, 18(4): 366-386. DOI: 10.1177/1088868314535988.

[ 14 ] 李鹏, 李红. 反馈负波及其理论解释[ J ]. *心理科学进展*,

2008, 16(5): 705-711.

Li P, Li H. Feedback Related Negativity and its Theoretical Explains[ J ]. *Advances in Psychological Science*, 2008, 16(5): 705-711.

[ 15 ] Massar SA, Kenemans JL, Schutter DJ. Resting-state EEG theta activity and risk learning: sensitivity to reward or punishment[ J ]. *Int J Psychophysiol*, 2014, 91(3): 172-177. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2013.10.013.

[ 16 ] Ibanez A, Cetkovich M, Petroni A, et al. The neural basis of decision-making and reward processing in adults with euthymic bipolar disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)[ J ]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37306. DOI: 10.1371/journal.pone.0037306.

[ 17 ] Bestelmeyer PE, Phillips LH, Crombie C, et al. The P300 as a possible endophenotype for schizophrenia and bipolar disorder: Evidence from twin and patient studies[ J ]. *Psychiatry Res*, 2009, 169(3): 212-219. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.06.035.

[ 18 ] Morsel AM, Dhar M, Hulstijn W, et al. Inhibitory control in euthymic bipolar disorder: Event related potentials during a Go/NoGo task[ J ]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(4): 520-528. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.12.006.

[ 19 ] Schilling C, Kühn S, Romanowski A, et al. Common structural correlates of trait impulsiveness and perceptual reasoning in adolescence[ J ]. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34(2): 374-383. DOI: 10.1002/hbm.21446.

[ 20 ] Schilling C, Kühn S, Romanowski A, et al. Cortical thickness correlates with impulsiveness in healthy adults[ J ]. *Neuroimage*, 2012, 59(1): 824-830. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.058.

[ 21 ] 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. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2012.01020.x.

[ 22 ] Pompei F, Jogia J, Tatarelli R, et al. Familial and disease specific abnormalities in the neural correlates of the Stroop Task in Bipolar Disorder[ J ]. *Neuroimage*, 2011, 56(3): 1677-1684. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.052.

[ 23 ] Tu PC, Kuan YH, Li CT, et al. Structural correlates of trait impulsivity in patients with bipolar disorder and healthy controls: a surface-based morphometry study[ J ]. *Psychol Med*, 2017, 47(7): 1292-1299. DOI: 10.1017/S0033291716003299.

[ 24 ] Nanda P, Tandon N, Mathew IT, et al. Impulsivity across the psychosis spectrum: Correlates of cortical volume, suicidal history, and social and global function[ J ]. *Schizophr Res*, 2016, 170(1): 80-86. DOI: 10.1016/j.schres.2015.11.030.

[ 25 ] 陈淑宝, 王绪轶, 廖艳辉, 等. 冲动性相关候选基因研究进展[ J ]. *中国药物依赖性杂志*, 2017, 26(1): 7-12. DOI: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2017.01.002.

Chen SB, Wang XY, Liao YH, et al. Advances in research on impulsive related candidate genes[ J ]. *Chinese Journal of Drug Dependence*, 2017, 26(1): 7-12.

[ 26 ] Prisciandaro JJ, Tolliver BK, Prescott AP, et al. Unique prefrontal GABA and glutamate disturbances in co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence[ J ]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(7): e1163. DOI: 10.1038/tp.2017.141.

[ 27 ] 赵容, 邵阳, 谢斌. 精神障碍冲动性攻击的相关机制研究进展[ J ]. *神经疾病与精神卫生*, 2017, 17(1): 52-55. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.01.015.

Zhao R, Shao Y, Xie B. Research progress on the mechanism of impulsive aggression in mental disorders[ J ]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2017, 17(1): 52-55.

(收稿日期: 2018-09-17)

(本文编辑: 戚红丹)