

论 著

长新冠患者纵向海马亚结构体积变化与认知的关系*

贺程成¹ 谢晶美¹ 郭宝琴¹
刘 浩¹ 朱志敏¹ 陈苗苗¹
李 华^{1,3,*} 张 明²

1.西安交通大学附属第一医院榆林医院

影像中心(陕西榆林719000)

2.西安交通大学第一附属医院

(陕西西安710000)

3.榆林市第一医院(陕西榆林719000)

【摘要】目的 基于磁共振3D-T1WI序列纵向分析长新冠患者各海马亚区的结构变化,探讨长新冠患者各海马亚区结构与认知变化的关系。方法 前瞻性收集21例长新冠患者COVID-19病毒阳转阴1个月后认知量表及3D-T1影像资料并在3个月后再次重复采集相关资料。基于AI全自动分割海马并得到各海马亚区结构容积参数。根据症状持续时间分为急性期与慢性期两组。使用配对样本t检验或配对样本秩和检验比较两组海马亚区体积差异,采用相关分析前后两次各量表差值与各海马亚区前后差值的相关性。结果 与急性期相比,慢性期双侧海马体总体积差异显著增加,双侧海马头、双侧海马角1、双侧海马分子层、双侧海马杏仁核过渡区、右侧海马体、右侧海马角4显著大于急性期组,而右侧侧齿状回显著小于急性期组。左侧CA1及右侧CA4前后脑体积变化与认知变化成负相关。结论 基于3D-T1WI可发现长新冠患者总体认知能力下降且双侧海马部分亚区体积异常,左侧CA1与右侧CA4海马亚区与总体认知功能成负相关。

【关键词】新型冠状病毒肺炎;长新冠;脑结构;认知;海马;定量分析

【中图分类号】R445.3; R563.1

【文献标识码】A

【基金项目】陕西省卫生健康脑科学与影像新技术科研创新平台(2023PT-09)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.02.014

Relationship between Volume Changes of Longitudinal Hippocampal Substructure and Cognition in Patients with Long COVID-19*

HE Cheng-cheng¹, XIE Jing-mei¹, GUO Bao-qin¹, LIU Hao¹, ZHU Zhi-min¹, CHEN Miao-miao¹, LI Hua^{1,3,*}, ZHANG Ming².

1. Image Center of Yulin Hospital, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Yulin 719000, Shaanxi Province, China

2. The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

3. Yulin City First Hospital, Yulin 719000, Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective To longitudinally analyze the structural changes of hippocampal subregions in long COVID-19 patients based on magnetic resonance 3D-T1WI sequence, and to explore the relationship between hippocampal subregions and cognitive changes in long COVID-19 patients. **Methods** The cognitive scale and 3D-T1 imaging data of 21 patients with long COVID-19 were prospectively collected 1 month after COVID-19 virus positive conversion, and the relevant data were collected again 3 months later. The hippocampal subregions were segmented automatically based on AI and the structure and volume parameters of each hippocampal subregion were obtained. According to the duration of symptoms, patients were divided into two groups: acute phase and chronic phase. The volume differences of hippocampal subregions of the two groups were compared by paired sample t-test or paired sample rank sum test. Partial correlation analysis was used to analyze the correlation between the volume changes of hippocampal subregions in acute and chronic phase and the cognitive differences before and after. **Results** Compared with the acute phase, the total volume of bilateral hippocampus in the chronic phase was significantly increased. Bilateral hippocampal head, bilateral hippocampal horn 1, bilateral hippocampal molecular layer, bilateral hippocampal amygdala transitional area, right hippocampal body and right hippocampal horn 4 were significantly larger than those in the acute group, while the right dentate gyrus was significantly smaller than that in the acute group. The changes of brain volume before and after left CA1 and right CA4 were negatively correlated with cognitive changes. **Conclusion** Based on 3D-T1WI, it can be found that the overall cognitive ability of long COVID-19 patients is decreased and the volume of bilateral hippocampal subregions is abnormal. There is a negative correlation between left CA1 and right CA4 subhippocampal subregions and overall cognitive function.

Keywords: COVID-19; Long COVID-19; Brain Structure; Cognition; Hippocampus; Quantitative Analysis

新型冠状病毒感染(coronavirus disease 2019, COVID-19)主要引起呼吸系统疾病并可造成大脑等全身多个器官的损伤。而认知功能的下降,包括执行功能、记忆力和注意力,将极大地影响人们的日常生活^[1]。海马区作为边缘系统至关重要的组成部分,并对记忆与学习起着重要的作用,而在COVID-19感染后海马体积的变化被诸多研究证实^[2-4]。目前,从初次感染新冠病毒的4周后,存在持续的症状或出现了新症状,且无法归因于其他疾病,被称为长新冠^[5-6],将对患者生活质量产生消极影响。海马多个不同亚区存在不同的功能,故有必要进一步了解长新冠患者海马亚结构变化与认知的关系。本研究基于AI全自动分割海马亚区的方法,探讨长新冠海马亚结构变化与认知的关系,旨在揭示海马亚区结构在长新冠认知功能变化的作用,为长新冠患者认知功能变化提供有效的影像学生物标志物。

1 资料与方法

1.1 研究对象 前瞻性收集2023年1月至2023年4月在西安交通大学第一附属医院榆林医院21例COVID-19阳转阴3个月后仍有症状的长新冠患者。将COVID-19患者症状持续1个月纳入急性期组,继续随访并将症状持续3个月以上的患者纳入慢性期组。

纳入标准:符合COVID-19诊断标准并经治愈后阳转阴;至少存在一种无法用其他诊断来解释的症状,且症状持续至少4周,并在感染前并未出现;年龄23~65周岁;右利手;初中及以上学历智力正常;无精神疾病史;治愈后未接受心理治疗,近2~3周并未使用精神药物;自愿签订知情同意书。排除标准: MRI扫描禁忌证,如体内有金属异物等; MRI图像质量差,无法达到分析要求的患者;有重度心脑血管病病史、精神及其他躯体疾病的患者;有酒精等精神物质依赖史;明显智力受损患者;月经、妊娠及哺乳期妇女;无法随访的患者。

1.2 仪器与方法 使用西门子Spectra3.0T MRI进行扫描,患者呈仰卧位进行透露MRI扫描。扫描参数:重复时间2530 ms,回波时间2.22 ms,翻转角7°,视野224 mm×224 mm,层数192,层厚1 mm。

1.3 认知功能评估 患者入组后分别填写3次专业神经心理学量表,即感染前症状量表、COVID-19阳转阴4周及12周后进行各项认知、症状评分量表。认知量表主要包括:(1)总体认知功能:蒙特利尔认知评估量表(MocA),总分为30分,小于26分时提示认知功

【第一作者】贺程成,男,住院医师,主要研究方向:中枢神经系统影像诊断。E-mail: 357194551@qq.com

【通讯作者】李 华,男,主任医师,主要研究方向:中枢神经系统影像诊断。E-mail: lihua860@163.com

能障碍,得分越高认知功能越好。(2)瞬时记忆力和注意力:使用数字广度测验(DST)评估,评估测试人瞬时记忆(顺背)以及注意力(倒背),总分为22分。(3)执行功能:采用连线测验-B部分(TMT-B)进行评估。受试者按照数字和字母交叉的顺序连接。得分依据受试者完成任务所需要的时间确定,分数越高提示功能损害越显著。(4)情景记忆:使用听觉词汇记忆测验(auditory verbal learning test, AVLT)即刻记忆、短延迟记忆、长延迟记忆和再认,主要是对12个词语进行3次重复学习;即刻记忆为第1次学习后回忆词语数,短延迟记忆为第2次学习后回忆词语数,长延迟记忆为第3次学习后回忆词语数,AVLT延迟为延迟回忆词语数;回忆词语数目越多,提示延迟回忆能力及瞬时记忆越佳。(5)认知加工速度:连线测验-A部分(Trail Making Test-A, TMT-A)

评估,受试者按照升序顺序(从1到25)将带有编号的圆圈用线连接起来;按正确完成任务所需时间得分,分数越高提示功能损害越显著。

1.4 图像分析 将3D-T1序列dicom图像导入“联影”MR脑结构智能分析系统,该软件全自动分割海马并自动进一步划分海马亚区,并对各项子脑区进行量化,通过Excel导出海马各亚区量化参数。其中依据HBT分割方法(沿海马纵轴走向划分)将海马为海马头、海马体、海马尾,而依据FS60分割方法(依据内部结构差异划分)更为精细的分为海马旁下托、海马前下托、海马下托、CA1(海马角1)、CA3(海马角3)、CA4(海马角4)、侧齿状回、海马分子层、海马杏仁核过渡区、海马伞、海马尾、海马裂等亚区。

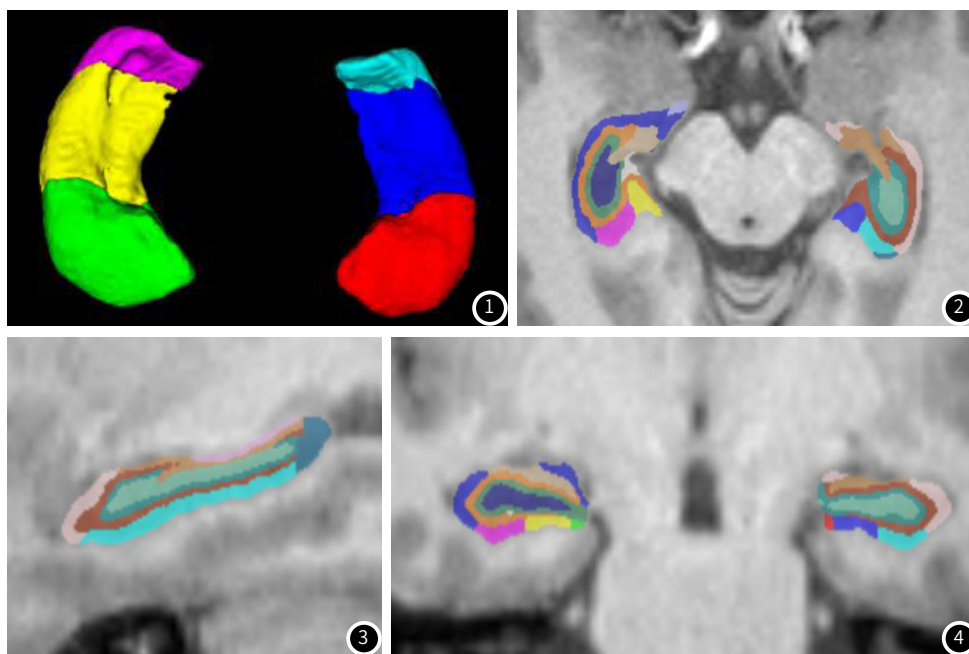


图1-图4 “MR脑结构智能分析系统”示意图。图1: HBT分割方法模式图(各颜色对应不同子脑区)。图2-图4: FS60分割方法轴位、矢状位及冠状位各海马亚区标注。

1.5 统计学方法 使用SPSS 26.0进行统计学分析。正态数据使用配对样本t检验或非正态使用配对样本秩和检验比较前后两次各海马亚区结构差异。使用偏相关分析前后两次各量表差值与各海马亚区前后差值的相关性。 $P < 0.05$ 存在显著性差异。

2 结果

2.1 一般资料 慢性期组MocA评分显著低于急性期($P < 0.05$),而DSTO评分、TMT-B评分、AVLT评分、TMT-A评分两组之间均无明显统计学差异($P > 0.05$)。(见表1)

2.2 海马神经影像学资料比较 慢性期组双侧海马头、双侧海马角1、双侧海马分子层、双侧海马杏仁核过渡区、右侧海马体、右侧海马角4显著大于急性期组,而右侧侧齿状回显著小于急性期组。 $(P < 0.05)$ 。(见表2)

2.3 长新冠患者海马前后变化与MOCA量表前后变化的相关性 采用偏相关分析(年龄及性别为协变量)结果显示MOCA与左侧海马头、左侧海马杏仁核过渡区、左侧分子层、右侧海马头、右侧海马体、右侧侧齿状回、海马杏仁核过渡区、CA1及分子层相关性依次为0.421、-0.361、-0.057、-0.225、-0.209、-0.366、-0.008、-0.177、0.0655,差异均无统计学意义($P > 0.05$),与左侧CA1、右侧CA4相关性为-0.516、-0.464,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 急性期组和慢性期组一般资料和认知功能各项量表比较

组别	急性期组(n=21)	慢性期(n=21)	χ^2/t	P
年龄/岁	41±5.6	-		
性别/(男/女)	9/12	-		
身高/(cm)	165±7.3	-		
体重/kg	69.8±11.1	-		
教育/年	17.6±1.7	-		
症状/(轻型/中重型)	20/1	-		
发病持续时间	5.0(3.5, 8.5)	-		
MocA评分/分	27.8±2.1	20.52±2.0	14.483	0.000
DST评分/分	14.7±2.4	15.0±3.3	-0.478	0.638
TMT-B评分/分	30.6±11.9	80.33±27.4	1.405	0.175
AVLT评分/分				
即刻记忆	26.8±5.3	27.2±7.5	-0.297	0.769
短延迟记忆	10.1±2.3	10.2±2.0	-0.367	0.718
长延迟记忆	11.0(9.0,12.0)	12.0(8.5,12.0)	-0.387	0.699
再认	22.0±1.8	22.0±2.0	0.102	0.920
TMT-A评分/分	30.6±11.9	32.6±10.1	-0.663	0.515

表2 急性期组和慢性期组神经影像学资料比较

部位	急性期组	慢性期组	χ^2/t	P
左侧海马				
HBT各亚区				
海马头	1.77±0.19	1.84±0.20	-4.082	0.001
海马体	1.23±0.12	1.25±0.14	-0.727	0.476
海马尾				
FS60各亚区	0.48(0.41, 0.54)	0.50(0.40, 0.53)	-1.338	0.181
海马旁下托	0.04±0.01	0.04±0.01	-0.938	0.360
海马前下托	0.29±0.03	0.29±0.04	-0.469	0.644
海马下托	0.44±0.05	0.45±0.05	-0.757	0.458
CA1	9.75±0.86	9.85±0.66	-3.733	0.001
CA3	0.24±0.03	0.23±0.03	0.559	0.582
CA4	0.27±0.03	0.28±0.03	-1.394	0.179
侧齿状回	0.33±0.03	0.34±0.03	-1.669	0.111
海马分子层	0.0031	0.0080	-3.737	0.000
	(0.00056, 0.0065)	(0.0026, 0.0458)		
海马杏仁核过渡区	0.08±0.003	0.11±0.03	-4.213	0.000
海马伞	0.60±0.06	0.60±0.06	0.503	0.620
海马尾	0.4805	0.4958	-1.338	0.181
	(0.4061, 0.5379)	(0.3967, 0.5302)		
海马裂	0.05±0.03	0.06±0.04	-1.505	0.148
右侧海马				
HBT各亚区				
海马头	1.81(1.72, 1.95)	1.92(1.70, 2.06)	-2.450	0.014
海马体	1.30(1.18, 1.30)	1.31(1.19, 1.36)	-2.624	0.009
海马尾				
FS60各亚区	0.53(0.46, 0.60)	0.53(0.47, 0.61)	-1.616	0.106
海马旁下托	0.04±0.01	0.04±0.01	-1.492	0.151
海马前下托	0.2798	0.2778	-1.477	0.140
	(0.2532,0.2909)	(0.2693,0.3028)		
海马下托	0.45±0.05	0.46±0.06	0.726	0.477
CA1	0.7455	0.7782	-2.277	0.023
	(0.6776,0.8008)	(0.7065,0.8670)		
CA3	0.26±0.03	0.26±0.03	-0.052	0.959
CA4	0.28±0.02	0.29±0.03	-3.189	0.005
侧齿状回	0.33±0.03	0.11±0.03	-2.723	0.013
海马分子层	0.0016	0.0056	-2.875	0.004
	(0.000037, 0.0042)	(0.0017, 0.0438)		
海马杏仁核过渡区	0.08±0.03	0.09±0.03	-2.110	0.048
海马伞	0.61±0.06	0.62±0.07	-0.721	0.480
海马尾	0.53±0.09	0.54±0.09	-1.449	0.163
海马裂	0.07(0.04,0.10)	0.07(0.04,0.11)	-0.435	0.664

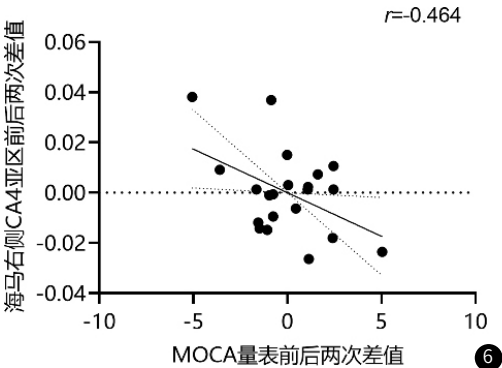
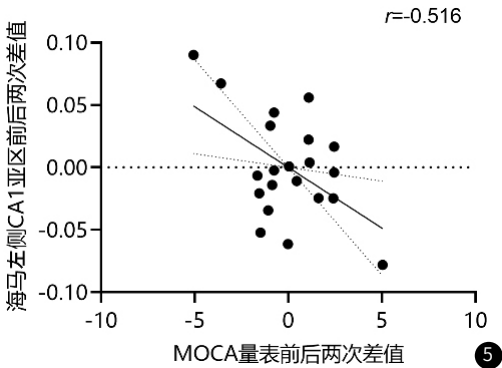


图5-图6 左侧CA1和右侧CA4海马亚区前后差值与MOCA前后差值的相关性。

3 讨论

随着新型冠状病毒对大脑神经损害的不断证实，人们逐渐发现一些人群仍存在明显的症状，如认知功能下降。目前对认知功能的下降并没有有效的治疗方法，在寻找有效的生物标志物并在早期观测、治疗，才有可能延缓甚至阻止病情的进展。海马与认知功能密切相关，是调节记忆、认知功能、情感调节及内分泌通路的重要结构，而海马由不同的亚区构成，且各个亚区功能不同^[7]，故本研究分析长新冠患者海马亚结构变化与认知关系，以期对长新冠认知变化病理机制提供更多的理论依据。

本研究发现慢性期较急性期相比MoCA评分降低，但其他认知量表评分未见明显下降，且急性期长新冠患者并未见明显的认知功能障碍，推测新型冠状病毒造成长新冠患者大脑认知功能的下降主要是慢性期，且可能是一种长期的损害过程，并且这种损伤可能主要是整体认知能力的下降而不是具体某项认知功能。Fatemeh等^[2]研究发现急性期COVID-19严重程度与长期随访症状数量、认知功能评分(MOCA)之间并无明显相关性，而急性期的全身神经症状与随访时较低的MOCA评分相关。Lavienraj等^[3]研究表明在慢性期，长新冠患者相较于急性期神经精神症状的患病率显著增加，疲劳、认知功能障碍及睡眠障碍是长新冠患者的主要特征，这与本研究结果相似。

本研究还显示双侧海马存在绝对体积的变化，基于HBT分割方法主要为双侧海马头及右侧海马体的变化，而基于FS60分割方法显示慢性期双侧海马角1、双侧海马分子层、双侧海马杏仁核过渡区、右侧海马角4均较急性期体积增大，仅有右侧侧齿状回体积缩小，长新冠患者总体认知功能变化与左侧CA1与右侧CA4有关，提示长新冠患者海马亚结构发生变化，并且总体认知功能发生下降并与部分海马亚区有关。María等^[1]研究表明长新冠患者相较于正常人认知功能明显下降，而在左右海马旁区域之间功能连接降低，且住院患者更为明显。Yiping等^[4]研究表明非COVID-19患者比，COVID-19康复患者双侧海马体积明显增加且DTI各向异性分数MD、AD、RD值普遍下降，双侧海马与记忆丧失有关，而左侧海马与嗅觉丧失相关，大脑微观结构和功能完整性受到新冠病毒的破坏。与本研究结果相似。目前，长新冠病理生理途径仍有待进一步研究，目前最为认可的潜在机制可能是病毒持续存在、微生物群破坏、自身免疫、内皮炎、代谢失调和重症监护后综合征等^[8]。而人体内长期的细胞因子可穿透血脑屏障可能改变神经元功能并导致中枢神经系统并发症^[9]。海马部分结构体积的增大可能与COVID-19患者在海马内往往表现出小胶质细胞的增生以及IL-6和IL-1 β 的异常表达有关。而神经炎症也可通过破坏脑神经血管系统的完整性和神经传递影响认知和部分异常行为，且神经炎症可长期存在于人体^[10]，刺激局部脑细胞增生。成人的神经发生仅限于两个区域，即室下区(SVZ)和海马齿状回的颗粒下层，不断的炎症刺激可能导致部分脑灰质等增大，部分大脑区域功能代偿可能导致神经元增大和树突棘数量增加，这可能是海马部分亚区体积增大的原因^[11-12]，但仍需进一步进行病理学探索。

本研究发现海马各亚区体积的变化与总体认知功能存在相关性,随着长新冠患者认知功能的下降左侧CA1和右侧CA4海马亚区体积增大。海马内锥体细胞的不同使得海马不同结构具有不同的功能,而CA1内锥体细胞最为密集,是脑内参与记忆贮存功能的重要部位^[13]。而CA4位于齿状回内部,主要接受大脑皮层兴奋。故这两个区域是长新冠患者认知功能下降的重要位点^[14-15],可能与它们的功能环路中的解剖位置相关。

局限性:(1)单中心研究并且例数较少可能存在一定误差,仍需进一步扩大样本量继续验证研究结构;(2)仍需继续随访,长新冠患者海马异常区域是否恢复仍需进一步探讨;(3)总体学历较高并未纳入低学历层次人群,影响部分量表测试结果。

综上所述,基于3D-T1WI可对长新冠患者大脑海马亚区结构定量显示,发现长新冠患者总体认知能力下降且双侧海马体积异常,左侧CA1与右侧CA4亚海马亚区与总体认知功能成负相关,为临床观测长新冠患者认知功能下降提供有效的观测脑区。

参考文献

- [1] M Díez-Cirarda, M Yus, N Gómez-Ruiz, et al. Multimodal neuroimaging in post-COVID syndrome and correlation with cognition[J]. *Brain: A Journal of Neurology*, 2023, 146 (5): 2142-2152.
- [2] Mirfazeli Fatemeh-Sadat, Sarabi-jamab Atiye, Pereira-sanchez Victor, et al. Chronic fatigue syndrome and cognitive deficit are associated with acute-phase neuropsychiatric manifestations of COVID-19: a 9-month follow-up study[J]. *Neurological Sciences*, 2022, (4): 2231-2239.
- [3] L Premraj, NV Kannapadi, J Briggs, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis[J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2022, 434: 120162.
- [4] Yiping Lu, Xuanxuan Li, Daoying Geng, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – an MRI-based 3-month follow-up study[J]. *EclicinalMedicine*, 2020, 25 (7): 100484.

- [5] Lindenmann, J Porubsky, C Okresa, et al. Immediate and long-term effects of hyperbaric oxygenation in patients with long COVID-19 syndrome using SF-36 survey and VAS score: a clinical pilot study[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, 12 (19): 6253.
- [6] Staffolani S, Iencinella V, Cimatti M, et al. Long COVID-19 syndrome as a fourth phase of SARS-CoV-2 infectio[J]. *Le Infezioni in Medicina*, 2022, 30 (1): 22-29.
- [7] Alhazmi Fahad H, Alsharif Walaa M, Alshoabi Sultan Abdulwadoud, et al. Identifying cerebral microstructural changes in patients with COVID-19 using MRI: a systematic review[J]. *Brain Circulation*, 2023, 9 (1): 6-15.
- [8] Atucha E, Ku SP, Lippert MT, et al. Recalling gist memory depends on CA1 hippocampal neurons for lifetime retention and CA3 neurons for memory precision[J]. *Cell Reports*, 2023, 42 (11): 113317.
- [9] Tziolos NR, Ioannou P, Baliou S, et al. Long COVID-19 pathophysiology: what do we know so far? [J]. *Microorganisms*, 2023, 11 (10): 2458.
- [10] Klein R, Soung A, Sissoko C, et al. COVID-19 induces neuroinflammation and loss of hippocampal neurogenesis[J]. *Research Square*, 2021, 32 (1): 824-1031.
- [11] Goldstein M. Comment regarding: "COVID-19 vaccination may enhance hippocampal neurogenesis in adults" [J]. *Brain Behavior and Immunity*, 2023, 107 (1): 401-402.
- [12] Klein R, Soung A, Sissoko C, et al. COVID-19 induces neuroinflammation and loss of hippocampal neurogenesis[J]. *Research Square*, 2021, 15 (2): 103182.
- [13] Coughlin C, Ben-Asher E, Roome HE, et al. Interpersonal family dynamics relate to hippocampal CA Subfield Structure[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2022, 16: 872101.
- [14] 应丹青, 李霞, 董从松, 等. 帕金森病患者海马区MRI特征与认知功能的关系[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2023, 21 (11): 8-10.
- [15] 李朋, 王雪原, 刘同辉, 等. 基于¹H-MRS探究终末期肾病患者海马代谢异常的研究[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20 (8): 126-129.

(收稿日期: 2023-12-07)

(校对编辑: 姚丽娜)

(上接第19页)

- [8] Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, et al. Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders[J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54 (5): 515-528.
- [9] Shaw ME, Sachdev PS, Abhayaratna W, et al. Body mass index is associated with cortical thinning with different patterns in mid- and late-life[J]. *Int J Obes (2005)*, 2018, 42: 455-461.
- [10] Taki Y, Kinomura S, Sato K, et al. Relationship between body mass index and gray matter volume in 1,428 healthy individuals[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16 (1): 119-124.
- [11] Walther K, Birdsill AC, Glisky EL, et al. Structural brain differences and cognitive functioning related to body mass index in older females[J]. *Hum Brain Mapp*, 2010, 31 (7): 1052-1064.
- [12] Kurth F, Levitt JG, Phillips OR, et al. Relationships between gray matter, body mass index, and waist circumference in healthy adults[J]. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34 (7): 1737-1746.
- [13] Yokum S, Ng J, Stice E. Relation of regional gray and white matter volumes to current BMI and future increases in BMI: a prospective MRI study[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2012, 36 (5): 656-664.
- [14] Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, et al. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65 (10): 1156-1165.
- [15] Marqué s-Iturria I, Pueyo R, Garolera M, et al. Frontal cortical thinning and subcortical volume reductions in early adulthood obesity[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 214 (2): 109-115.
- [16] Walther K, Birdsill AC, Glisky EL, et al. Structural brain differences and cognitive functioning related to body mass index in older females[J]. *Hum Brain Mapp*, 2010, 31 (7): 1052-1064.
- [17] Batterink L, Yokum S, Stice E. Body mass correlates inversely with inhibitory control in response to food among adolescent girls: an fMRI study[J]. *Neuroimage*, 2010, 52 (4): 1696-1703.

- [18] Kishinevsky FI, Cox JE, Murdaugh DL, et al. fMRI reactivity on a delay discounting task predicts weight gain in obese women[J]. *Appetite*, 2012, 58 (2): 582-592.
- [19] Galecki P, Talarowska M, Anderson G, et al. Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent major depression[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 1535-1547.
- [20] Zhang Y, Liu J, Yao J, et al. Obesity: pathophysiology and intervention[J]. *Nutrients*, 2014, 6 (11): 5153-5183.
- [21] Nagai M, Kishi K, Kato S. Insular cortex and neuropsychiatric disorders: a review of recent literature[J]. *Eur Psychiatry*, 2007, 22 (6): 387-394.
- [22] Liu C H, Jing B, Ma X, et al. Voxel-based morphometry study of the insular cortex in female patients with current and remitted depression[J]. *Neuroscience*, 2014, 262: 190-199.
- [23] Medford N, Critchley HD. Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response[J]. *Brain Struct Funct*, 2010, 214: 535-549.
- [24] Damasio A. Feelings of emotion and the self[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 1001: 253-261.
- [25] Ricardo-Silgado ML, Singh S, Cifuentes L, et al. Association between CYP metabolizer phenotypes and selective serotonin reuptake inhibitors induced weight gain: a retrospective cohort study[J]. *BMC Med*, 2022, 20 (1): 261.

(收稿日期: 2023-12-04)

(校对编辑: 江丽华)