

# The Functional Dysconnectivity Within the Emotion Regulation System Is Associated with Anhedonia in Major Depressive Disorder

Zongling He<sup>1,2,\*</sup>, Fengmei Lu<sup>1,2</sup>, Huafu Chen<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>The Clinical Hospital of Chengdu Brain Science Institute, MOE Key Lab for Neuroinformation, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, China

<sup>2</sup>Center for Information in BioMedicine, Key Laboratory for Neuroinformation of Ministry of Education, School of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, China

## Email address:

hzl\_811015@163.com (Zongling He), fengmei\_lu@126.com (Fengmei Lu), chenhf@uestc.edu.cn (Huafu Chen)

\*Corresponding author

## To cite this article:

Zongling He, Fengmei Lu, Huafu Chen. The Functional Dysconnectivity Within the Emotion Regulation System Is Associated with Anhedonia in Major Depressive Disorder. *Science Discovery*. Vol. 7, No. 1, 2019, pp. 26-31. doi: 10.11648/j.sd.20190701.17

Received: February 22, 2019; Accepted: April 9, 2019; Published: April 28, 2019

**Abstract:** Objective: The neuro-pathophysiological abnormalities of Major Depressive Disorder (MDD) have been reported to be distributed in emotion regulation system, involving the prefrontal cortex, limbic and subcortical nuclei. Anhedonia is recognized as a hallmark of MDD. Characterizing the aberrant functional connectivity (FC) within this system and exploring the relationships between these dysconnectivity and anhedonia will help us better look into the neuro-pathophysiological mechanisms underlying MDD. Methods: Sixty-three MDD and 63 healthy controls (HCs) underwent resting-state functional magnetic resonance imaging (rsfMRI). The spatial pairwise clustering (SPC) analysis and network-based statistic (NBS) were used to explore the alterations in the emotion regulation system of MDD from voxel level to network level. The alterations in FC and their relationships with anhedonia symptom were explored. Result: This study suggested that the aberrant FC subnetworks within the emotion regulation system mainly involved in prefrontal-limbic system, prefrontal-striatum system and within the limbic system. In addition, the aberrant subnetworks of prefrontal cortex/anterior cingulate cortex and amygdala/hippocampus could predict the anhedonia symptom in MDD. Conclusion: These findings demonstrated that MDD showed characteristic pathological alterations of the emotion regulation system. Moreover, the abnormal FC between the prefrontal cortex/anterior cingulate cortex and the amygdala/hippocampus might be the potential neural markers of depression-related anhedonia.

**Keywords:** Major Depressive Disorder, Emotion Regulation System, Resting State, fMRI, Anhedonia

## 情感调控系统的功能连接异常与抑郁症愉快感缺失相关

何宗岭<sup>1,2\*</sup>, 卢凤梅<sup>1,2</sup>, 陈华富<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>成都脑科学研究院临床医院, 电子科技大学, 成都, 中国

<sup>2</sup>神经信息教育部重点实验室生物医学信息中心, 生命科学与技术学院, 电子科技大学, 成都, 中国

## 邮箱

hzl\_811015@163.com (何宗岭), fengmei\_lu@126.com (卢凤梅), chenhf@uestc.edu.cn (陈华富)

**摘要:** 目的: 抑郁症的神经病理异常可能分布在由前额叶皮层、边缘皮层和皮层下核团构成的情感调控系统, 愉快感缺失被认为是抑郁症的核心症状。探索抑郁症情感调控系统功能连接异常的特点, 以及与愉快感缺失之间的关联, 将

有助于揭示抑郁症的神经病理学机制。方法：采集63例抑郁症患者和63例正常对照的静息态功能磁共振数据，结合成对空间聚类（SPC）和基于网络的分析方法（NBS），从体素水平到网络水平探索抑郁症情感调控系统的神经病理变化，并进一步分析功能连接异常与愉快感缺失症状的相关性。结果：抑郁症情感调控系统内部功能连接异常的子网络涉及前额叶-边缘系统、前额叶-纹状体系统以及边缘皮层内部。并且，前额叶/前扣带回与杏仁核/海马构成的异常功能连接子网络能够预测抑郁症的愉快感缺失症状。结论：抑郁症存在特征性的情感调控系统功能连接异常，且前额叶/前扣带回与杏仁核/海马构成的异常功能连接可能是与抑郁症愉快感缺失相关的神经生物学标记。

**关键词：**抑郁症，情感调控系统，静息态，功能磁共振，愉快感缺失

## 1. 引言

抑郁症又被成为重性抑郁障碍（major depressive disorder, MDD），其具有较高的发病率和死亡率。据世界卫生组织（World Health Organization 2014）的报道，抑郁症目前已经成为全世界排位第三的致残原因，在所有非致死性的健康威胁原因中，抑郁症占到所有生命调整寿命年损失的12%，全球有超过3亿的抑郁症患者[1]，其防治问题已经成为当前重大的公共卫生问题之一。

情感调控过程相关的心理机制的失调被认为是抑郁症的病理心理机制。其中包括对负性情感刺激的感知性偏倚、对情感刺激的再评估和调控机制异常、以及奖赏性心理机制失调[2]。既往研究发现，抑郁症的大脑病理变化可能分布在由前额叶皮质（Prefrontal cortex, PFC）、边缘皮层结构（Limbic）和皮层下核团（Subcortical）构成的神经系统，又被称为情感调控系统[3]。杏仁核、脑岛、海马等边缘皮层，以及皮层下的纹状体，与情绪加工和情感体验密切相关，是位于情感调控通路上的低阶结构；而前额叶能对情感过程产生认知性调控，是情感调控通路上的高阶结构[4]。该神经系统的功能异常，被广泛的认为可能与抑郁症的情感调控机制失效有关。愉快感缺失（Anhedonia）是抑郁症的核心情感症状，被认为是抑郁症的一个最具代表性的核心特征，以及潜在的内表型标记[5, 6]。因此，系统性地研究抑郁症患者前额叶-边缘皮层-皮层下情感调控神经系统的功能连接异常，以及该病理变化与核心情感症状之间的关联具有重要的临床意义。

## 2. 材料与与方法

### 2.1. 研究对象

抑郁症患者组：本研究纳入抑郁症患者63例，均来自成都市第四人民医院，也是电子科技大学脑科学研究院临床医院。采用病人版的临床定式晤谈表（SCID-P）[7]对所有患者进行筛查。入组标准：符合DSM-IV重性抑郁障碍诊断标准。排除标准：患有精神分裂症、双相情感障碍、焦虑障碍或其他精神障碍，存在任何意识丧失、严重的躯体或神经系统疾病史。患者临床症状的严重程度采用24项汉密尔顿抑郁量表（HAMD-24）进行评估。正常对照组：通过海报广告的方式从社区招募63名健康对照被试，采用非患者版本的结构化临床精神晤谈表（SCID-NP）进行筛查。确定健康对照没有严重的躯体疾病或神经精神疾病史，直系亲属中的也没有精神疾病或神经系统疾病。本

研究由电子科技大学伦理委员会批准，所有受试者均对研究内容完全知晓，并签署书面知情同意书。

### 2.2. 愉快感缺失症状评估

采用SHAPS愉快感缺失量表（the Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS）对被试进行评估，该量表为包含14项内容的调查问卷，旨在通过评估被试在各种情况下享受快乐的能力来反映愉快感缺失的程度。

### 2.3. MRI数据采集与预处理

MRI数据在电子科技大学医学信息中心进行采集，采集设备为3T的GE Discovery MR750。功能影像数据采用梯度回波平面成像（EPI）序列，具体参数为：TR/TE: 2000/30 ms, 层数: 43, 矩阵: 64 × 64, 翻转角: 90度, 视野（FOV）: 24 cm × 24 cm, 层厚: 3.2 mm, 层间没有间隔。每个被试的功能磁共振成像扫描持续了8分30秒，采集的体素大小为3.75 × 3.75 × 3.2 mm<sup>3</sup>。最终获得了255个时间点的功能影像数据。所有的预处理步骤都是利用Statistical Parametric Mapping version 12（SPM12，<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>）软件进行。包括去除前15个时间点、层校正、头动校正、标准化处理、去线性漂移、滤波（0.01-0.08 Hz）和高斯平滑核（半高全宽=6mm）。利用多元回归模型来去除不感兴趣的协变量，包括：24个头动参数、白质信号和脑脊液信号。

### 2.4. 脑功能连接分析

在本研究中，通过以下两个步骤创建一个大脑情感调控系统的二进制灰质模板。首先，根据既往的理论假设，基于解剖自动标记图谱（AAL），选取位于情绪调控系统内的40个感兴趣的脑亚区（见表1），这些亚区分别位于前额叶、边缘皮层和皮层下的核团。这些区域共包含17281个体素。随后，对于每一个被试，我们计算这些体素之间时间序列的皮尔逊相关，计算了位于情感调控系统模板内部（17362×17361/2 =）15.071亿对体素的功能连接。

**表1** 情感调控系统模板包含的AAL大脑结构分区。

AAL大脑结构分区			
前额叶皮层	体素的数量	边缘皮层	体素的数量
额上回（背侧）	2235	海马	561
额中回（背侧）	2958	杏仁核	132
额下回（背侧）	1355	脑岛	1105
额下回（岛盖部）	747	海马旁回	602
额上回（内侧）	1487	扣带回	823

AAL大脑结构分区			
前额叶皮层	体素的数量	边缘皮层	体素的数量
眶额皮层（内侧）	487	皮层下核团	体素的数量
直回	479	苍白球/纹状体	157
额上回（眶额部）	603	尾状核/纹状体	562
额中回（眶额部）	564	壳核/纹状体	628
额下回（眶额部）	1008	丘脑	620
嗅皮层	168		

**2.5. 成对空间聚类（Pairwise Spatial Clustering, SPC）**

根据SPC运算规则[8]，体素对在空间上被聚合成一对对的体素团块或体素簇（Clusters of voxel）。采用组间差异性分析，识别出抑郁症患者组与正常对照组之间存在显著功能连接差异的体素对，然后对这些体素对进行空间聚

类。具体方法：预先设定一个阈值来定义功能连接差异具有显著性的标准。在两组间，对所有可能配对的体素进行双样本t检验，分别对两个可能的单尾替代假设进行了测试。对于每一个备选假设，如果任何体素对的t统计值超过预先设定的阈值（即 $t > 3$ 或 $p < 0.00001$ ），则将其视为一组超阈值体素对。为了避免伪插值驱动的函数连通性，该集合只包含了相距大于2个体素（即 $2 \times 3.73 \text{ mm}$ ）的体素对。然后，成对空间聚类在超阈值的体素对集合中得以实现。根据既往的研究，我们将单个体素周围临近的26个体素视为潜在的相连接体素，因此体素对集合最大可以达到 $27 \times 27 - 1 = 728$ 对潜在相邻的邻居对。本研究采用SPC的方法共识别出13个相互独立的体素团块（见表2、图1）。

表2 成对空间聚类SPC发现的抑郁症存在功能连接异常的个体素团块涉及的脑区。

体素团块	包含的体素数量	涉及的主要脑区（AAL结构分区）	位于情感调控系统的功能亚区
团块-1	43	32 右侧额上回 7 右侧眶额皮层	前额叶皮层
团块-2	36	19 左侧海马 15 左侧杏仁核 18 左侧前扣带回	边缘皮层
团块-3	112	16 右侧前扣带回 17 右内侧眶额皮层 16 左内侧眶额皮层	前额叶皮层 边缘皮层
团块-4	28	25 右侧直回 12 左侧杏仁核 18 左侧海马旁回	边缘皮层
团块-5	65	65 右侧额中回	前额叶皮层
团块-6	48	46 左侧额中回	前额叶皮层
团块-7	32	22 左侧额上回 10 左内侧额上回	前额叶皮层
团块-8	148	77 左侧额下回眶额部 16 左侧额中回眶额部 25 左侧额上回眶额部 62 右侧额下回眶额部	前额叶皮层
团块-9	180	59 右侧额上回眶额部 35 右侧直回	前额叶皮层
团块-10	24	22 左侧海马旁回	边缘皮层
团块-11	54	22 右侧海马 22 右侧杏仁核	边缘皮层
团块-12	24	24 左侧壳核	纹状体
团块-13	31	25 右侧海马旁回 4 右侧杏仁核	边缘皮层

SPC识别出存在功能连接异常的体素团块

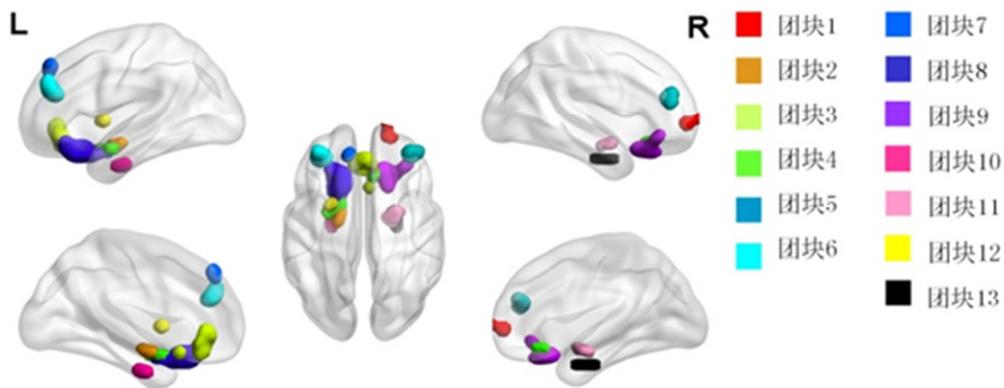


图1 成对空间聚类识别出13个在抑郁症存在功能连接异常的体素团块。

### 2.6. 基于网络的分析 (Network-based statistic, NBS)

NBS的目的是将SPC所识别的独立的异常功能连接节点(连接级别),转变为相互之间功能连接异常的连接网络(网络级别),然后根据网络的大小将校正后的P值赋给分析出的功能连接异常子网络[9]。置换检验

(Permutation tests)被用来定义找到由一个或更多功能连接组成的连接网络的概率[9]。需要注意的是,使用NBS在网络层面上检验统计显著性时,不能单独解释该功能网络内任何特定成对集群的显著性,只能在一个成对集群所属的网络级别上进行统计检验,分析流程见图2。

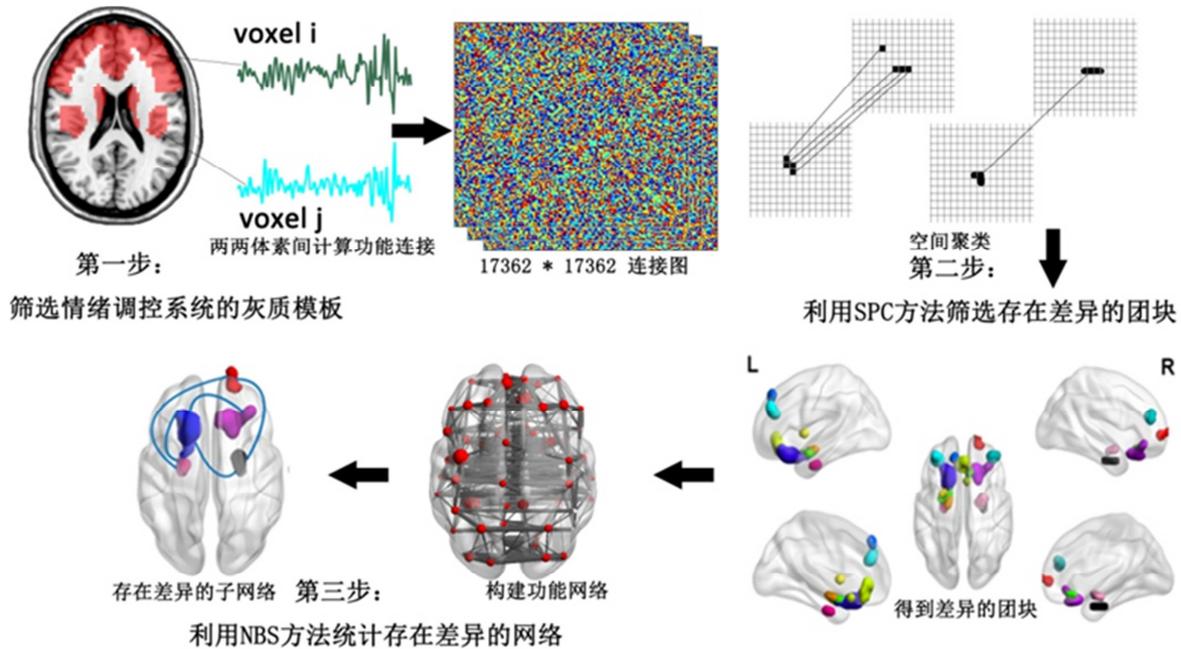


图2 结合成对空间聚类与基于网络分析的统计分析流程。

### 2.7. 愉快感缺失症状的预测分析

为了研究功能连接网络异常和愉快感缺失之间的关系,本研究用支持向量回归(Support vector regression, SVR)的方法构建预测模型,用组间存在差异的子网络来预测愉快感缺失症状评分,用留一交叉验证(Leave one out cross validation, LOOCV)的方法评定模型的好坏。具体方法为,我们提取异常子网络的功能连接值对被试的愉快感缺失评分进行预测。采用留一法交叉验证的方法进行分析[10],假设有n个被试,则每次留出一个被试,选取剩下n-1个被试来训练模型,然后用这个训练好的模型去预测之前留出来的被试的愉快感缺失症状评分。该过程将重复n次,从而最终预测所有n个被试的症状分数。在每一个LOOCV中,我们将使用剩下的被试的功能连接值作为自变量去训练模型,然后将该模型参数应用于留下的被试,从而预测愉快感缺失症状评分。所有样本经过交叉验证得到预测值,通过研究分析预测值和真实评分的线性相关系数和显著性,来评价预测效能。

( $t=1.054$ ,  $P=0.294$ )上没有显著性差异。抑郁症组的SHAPS愉快感缺失评分显著高于正常对照组( $t=-3.582$ ,  $P=0.001$ )。

表3 正常对照(HCs)和抑郁症患者(MDD)的人口学信息和特征。

项目	HCs (n=63)	MDD (n=63)	P值
年龄(岁)	31.78±10.56	35.35±11.02	0.067 <sup>a</sup>
性别(男性/女性)	33/30	31/32	0.829 <sup>b</sup>
教育年限(年)	13.95±3.76	13.29±3.28	0.294 <sup>a</sup>
平均头动(FD)(mm)	0.09±0.039	0.09±0.047	0.694 <sup>a</sup>
HAMD评分		26.11±6.38	
SHAPS评分	24.42±6.08	28.54±6.11	0.001 <sup>a</sup>

注: HAMD: 汉密尔顿抑郁量表; HAMA: 汉密尔顿焦虑量表; a: 独立样本t检验, b: 卡方检验。

## 3. 研究结果

### 3.1. 人口统计学和临床特征

抑郁症组和正常对照组对照的人口学信息见表3。两组被试在年龄( $t=-1.85$ ,  $P=0.067$ )、性别( $t=0.032$ ,  $P=0.859$ )、平均头动( $t=0.394$ ,  $P=0.694$ )以及教育年限

### 3.2. 抑郁症情感调控系统内部的功能连接异常子网络

通过NBS分析,在抑郁症组发现了4个存在显著功能连接异常的子网络或神经通路(见图2 A-D)。第一个子网络涉及的功能脑区包含双侧眶额皮层、双侧海马旁回和右侧内侧前额叶。第二个神经通路主要涉及左侧的前额叶以及左侧的壳核。第三个神经通路主要涉及双侧的海马和杏仁核。第四个神经通路主要涉及双侧的前扣带回、左侧海马旁回和左侧杏仁核。其中,异常功能连接子网络4能够预测抑郁症的愉快感缺失评分( $r=0.27$ ,  $p=0.020$ ),见图2 D。

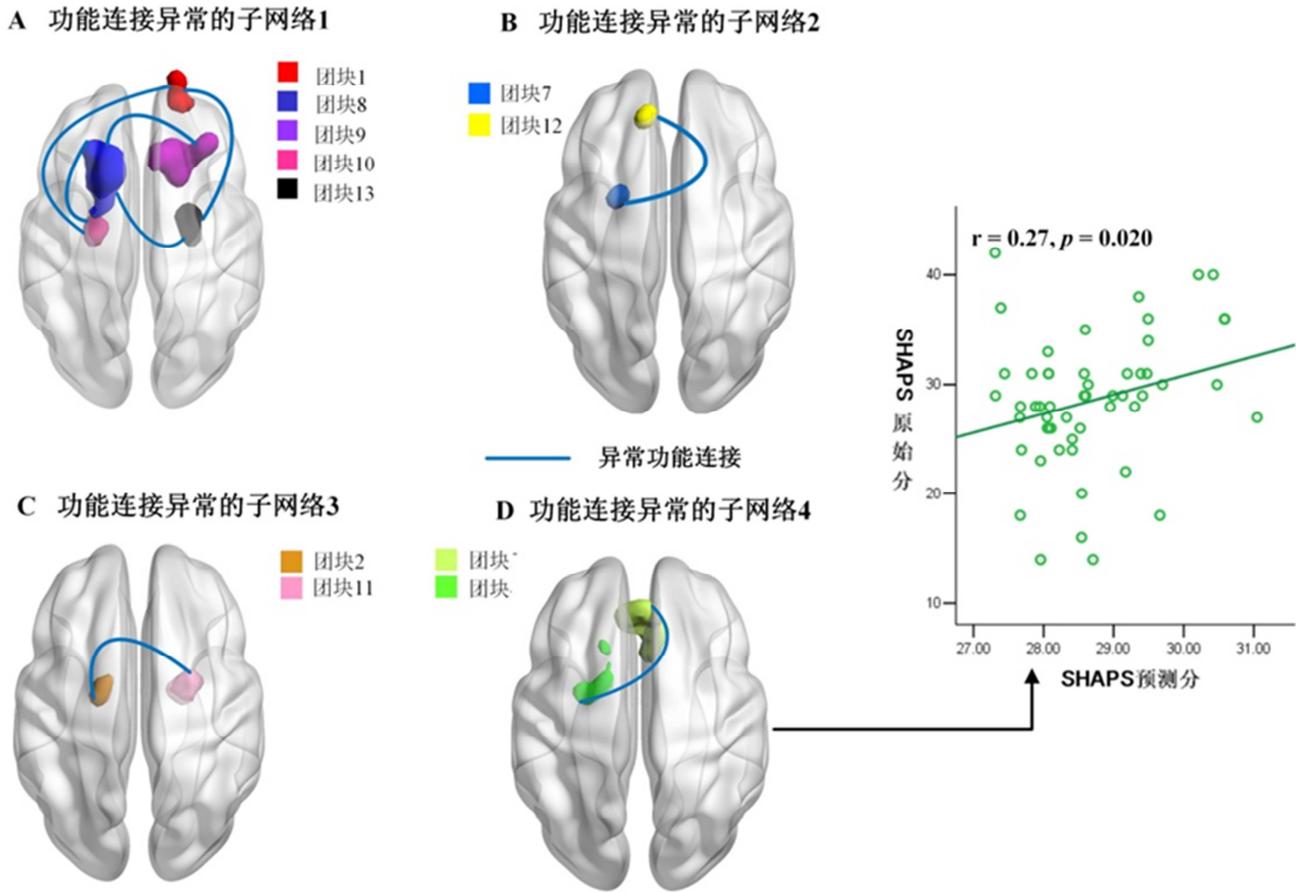


图3 抑郁症与正常对照相比存在功能连接异常的子网络或神经通路。

#### 4. 讨论

本研究尝试刻画抑郁症情感调控系统的功能连接异常的特点,并进一步探讨脑功能异常与抑郁症快感缺失的关系。研究发现:1)抑郁症存在情感调控系统内部的功能连接异常,功能连接异常子网络涉及前额叶-边缘系统,前额叶-纹状体系统以及边缘皮层内部。2)前额叶/前扣带回与杏仁核/海马构成的异常功能连接子网络能预测抑郁症的愉快感缺失症状。

基于网络的功能连接分析发现,抑郁症患者与正常对照相比,在情感调控系统内部呈现出三类病理改变:(1)前额叶与边缘系统的功能连接异常,包括子网络1和子网络4;前额叶-边缘系统的功能连接障碍可能与抑郁症在负性情感调节处理过程中的障碍有关。边缘皮层,特别是杏仁核、海马等区域,被认为是处于情感调控系统的低级结构,与情绪加工和情感活动产生有关系。前额叶作为处于情感调控系统的高级结构,实施对低级结构的主动性、认知性的调控,该通路上的功能异常,会导致自下而上的情感加工过程过度增强,或自上而下的情感调控过程失效,最终导致抑郁症患者出现情感调控能力不足[11-13];(2)前额叶与纹状体功能连接异常,包括子网络2;纹状体作为与奖赏过程和强化学习有关的神经结构,在个人动机的激发、体验愉快感等方面发挥重要作用[14, 15],它与边缘

皮层、前额叶均存在广泛的联系,对情绪刺激信息具有整合作用。前额叶与纹状体的功能连接异常,可能导致通过纹状体介导的愉快感减少、兴趣活动不足等[16, 17];(3)子网络3呈现了抑郁症边缘系统内部功能连接异常。该网络主要涉及了杏仁核和海马结构,这两个区域可能发挥相互协同的作用,它们与中脑的单胺类神经元、下丘脑的神经细胞具有密切联系,涉及调整神经内分泌和神经递质系统的稳定性[18]。从全局角度,抑郁症呈现出在前额叶-边缘系统,前额叶-纹状体系统,以及边缘结构内部,存在相对独立的的功能连接异常网络。

愉快感缺失是抑郁症的核心症状,也被认为是抑郁症的内表型标记之一,对于抑郁症的诊断、以及疗效预测均具有重要意义[19, 20]。在本研究中,该症状评分可以被涉及内侧前额叶/前扣带回-杏仁核/海马旁回的异常功能连接网络所预测。内侧前额叶和前扣带回是DMN的重要组成部分,参与介导自我觉察和自我状态的监控。同时,它们也是情感调控系统内重要的结构,特别是前扣带回发挥着重要的介导机制,在低阶情感结构与高阶情感结构之间进行情感相关信息的整合[21],协调高级情感中枢对低级情感中枢的调控作用。内侧前额叶、前扣带回与海马旁回、杏仁核的功能连接受损,可能介导了抑郁症在情感调控方面的功能失调,特别是参与对愉快体验的调节。同时,该发现也说明该病理损害可能具有疾病特异性,是有助于对疾病诊断的生物学标记。

## 5. 结论

本研究发现抑郁症存在特征性的情感调控系统功能连接异常，且前额叶/前扣带回与杏仁核/海马构成的异常功能连接可能是与抑郁症愉快感缺失相关的神经生物学标记。本研究采用横断的对照研究，未对抑郁症进行发病前、发病期，以及缓解期等多时点、全病程的随访研究，这是研究抑郁症发生发展极为重要的研究方式，在未来的研究中需要考虑。其次，本研究纳入的患者接受了药物治疗，虽然我们己经采用计算药物负荷的方式对该因素进行评估，并且相关分析也未发现药物负荷对异常功能连接的影响，但是本研究的结果依然需要谨慎解读，在未来的研究中纳入未服药的被试进行研究是有必要的。

## 致谢

本研究受到自然科学基金项目（31400901，81771919）、四川省医学会科研项目（S15012）和四川省医学会青年创新基金（Q14014）的资助。

## 参考文献

- [1] H. Frankish, N. Boyce, R. Horton. Mental health for all: a global goal. [J]. *Lancet Glob Health*, 2018 392(10157): 1493-4.
- [2] B. D. Dunn. Opportunities and Challenges for the Emerging Field of Positive Emotion Regulation: A Commentary on the Special Edition on Positive Emotions and Cognitions in *Clinical Psychology* [J]. *Cognitive therapy and research*, 2017, 41(3): 469-78.
- [3] L. Wang, D. F. Hermens, I. B. Hickie, et al. A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression [J]. *J Affect Disord*, 2012, 142(1-3): 6-12.
- [4] I. Messina, M. Sambin, P. Beschoner, et al. Changing views of emotion regulation and neurobiological models of the mechanism of action of psychotherapy [J]. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2016, 16(4): 571-87.
- [5] E. S. Winer, J. Bryant, G. Bartoszek, et al. Mapping the relationship between anxiety, anhedonia, and depression [J]. *Journal of affective disorders*, 2017, 221: 289-96.
- [6] W. H. Liu, J. P. Roiser, L. Z. Wang, et al. Anhedonia is associated with blunted reward sensitivity in first-degree relatives of patients with major depression [J]. *Journal of affective disorders*, 2016, 190: 640-8.
- [7] J. Ventura, R. P. Liberman, M. F. Green, et al. Training and quality assurance with the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I/P) [J]. *Psychiatry Res*, 1998, 79(2): 163-73.
- [8] A. Zalesky, A. Fornito, G. F. Egan, et al. The relationship between regional and inter-regional functional connectivity deficits in schizophrenia [J]. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33(11): 2535-49.
- [9] A. Zalesky, A. Fornito, E. T. Bullmore. Network-based statistic: identifying differences in brain networks [J]. *NeuroImage*, 2010, 53(4): 1197-207.
- [10] J. Li, X. Duan, Q. Cui, et al. More than just statics: temporal dynamics of intrinsic brain activity predicts the suicidal ideation in depressed patients [J]. *Psychol Med*, 2018, 1-9.
- [11] J. P. Roiser, B. J. Sahakian. Hot and cold cognition in depression [J]. *CNS spectrums*, 2013, 18(3): 139-49.
- [12] Kevin N. Ochsner, Jennifer A. Silvers, a. J. T. Buhle. Functional imaging studies of emotion regulation: A synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1251: E1-24.
- [13] J. Graham, G. Salimi-Khorshidi, C. Hagan, et al. Meta-analytic evidence for neuroimaging models of depression: state or trait? [J]. *J Affect Disord*, 2013, 151(2): 423-31.
- [14] Hedy Kobera, Lisa Feldman Barrettb, Josh Josepha, et al. Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies [J]. *Neuroimage*, 2008, 42(2): 998-1031.
- [15] V. Gabbay, B. A. Ely, Q. Li, et al. Striatum-based circuitry of adolescent depression and anhedonia [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2013, 52(6): 628-41.
- [16] N. Watanabe, M. Sakagami, M. Haruno. Reward prediction error signal enhanced by striatum-amygdala interaction explains the acceleration of probabilistic reward learning by emotion [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(10): 4487-93.
- [17] E. G. Davis, L. C. Foland-Ross, I. H. Gotlib. Neural correlates of top-down regulation and generation of negative affect in major depressive disorder [J]. *Psychiatry research Neuroimaging*, 2018, 276: 1-8.
- [18] G. E. Tafet, C. B. Nemeroff. The Links Between Stress and Depression: Psychoneuroendocrinological, Genetic, and Environmental Interactions [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2016, 28(2): 77-88.
- [19] D. A. Pizzagalli. Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model [J]. *Annual review of clinical psychology*, 2014, 10: 393-423.
- [20] M. T. Treadway, D. H. Zald. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience [J]. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 2011, 35(3): 537-55.
- [21] N. Ichikawa, G. J. Siegle, N. P. Jones, et al. Feeling bad about screwing up: emotion regulation and action monitoring in the anterior cingulate cortex [J]. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2011, 11(3): 354-71.