论著

文章编号:1000-5404(2011)10-1052-04

抑郁症患者局部脑功能静息态磁共振成像研究

王晓霞[1],蒋成刚[2],冯正直[1] (400038 重庆,第三军医大学护理系心理教研室[1];400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科[2])

【摘要】 **目的** 通过静息态功能磁共振成像(rsfMRI)技术和局部一致性(regional homogeneity, ReHo)分析方法,探讨抑郁症患者基础状态下自发神经活动特点及脑功能变化。**方法** 选取年龄、性别和文化程度匹配的10例抑郁症患者和13例正常对照组被试,采用DPARSF软件进行静息态功能数据的预处理,计算两组被试全脑的ReHo值。采用SPM5软件对两组全脑ReHo值进行基于体素的组间比较,考察抑郁症患者和正常对照组静息状态脑功能差异。**结果** 与正常对照组相比,抑郁症患者存在涉及顶叶、颞叶和边缘叶等多个认知控制和情绪加工相关脑区的自发神经活动异常,其中右侧丘脑、左侧下顶叶、缘上回、右侧小脑、右侧顶内沟和右侧齿状回表现出功能一致性增强($P<0.01$),中脑和右侧后扣带回功能一致性减弱($P<0.01$)。**结论** 抑郁症患者存在多个脑区的静息态功能一致性异常,这些区域多与认知控制和情绪加工有关。

【关键词】 局部一致性;静息态;抑郁症;功能磁共振成像
【中图法分类号】 R749.4;R338.2;R445.2 【文献标志码】 A

Regional brain functional connectivity of depressed patients with restingstate functional magnetic resonance imaging

Wang Xiaoxia[1], Jiang Chenggang[2], Feng Zhengzhi[1] ([1]Department of Psychology, School of Nursing, Third Military Medical Uniuersity, Chongqing, 400038; [2]Department of Neurology, Institute of Surgey Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

【**Abstract**】 **Objective** To examine spontaneous neuronal activity (SNA) and brain function alteration of major depression patients with resting-state functional magnetic resonance imaging (rsfMRI) and regional homogeneity (ReHo) analysis. **Methods** Ten major depression patients and thirteen healthy controls, matched for age, sex and education, were enrolled and scanned with rsfMRI. The rsfMRI data were preprocessed and calculated to obtain whole brain ReHo values with DPARSF software. The raw ReHo values were subjected to t-test of two independent samples with SPM5 software. **Results** Compared with controls, major depression patients had abnormal SNA in several brain regions related to cognitive control and emotional processing, including the parietal lobe, temporal lobe and limbic lobe. ReHo increase was observed in the right thalamus, left inferior parietal lobe, supramarginal gyrus, right cerebellum, right intraparietal sulcus, and right fusiform gyrus ($P<0.01$), and ReHo decrease was observed in the midbrain and right posterior cingulate gyrus ($P<0.01$). **Conclusion** Abnormal resting-state functional connectivity exists in several brain regions of major depression patients. These regions are associated with cognitive control and emotional processing.

【**Key words**】 regional homogeneity; resting state; depression; functional magnetic resonance imaging

Supported by the National Natural Science Foundation of China(30970898). Corresponding author: Feng Zhengzhi, Tel: 86-23-68752269, E-mail: fengzhengzhi@gmail.com

抑郁症是最常见、易复发的一类精神障碍[1],严重影响患者的生存质量,给家庭和社会带来巨大的经济负担。目前抑郁症的病因、发病机制尚不明确,而影像学技术的发展为其提供了可能的研究途径。静息态功能磁共振成像(resting state fMRI, rsfMRI)是指在静息状态下测量的BOLD信号,即在没有特定认知任务,即无外部输入输出信息情况下大脑的自发神经活动(spontaneous neuronal activity, SNA)。同任务相关的fMRI研究相比,减少了由于被试执行任务本身的差异造成的干扰。目前已有静息态fMRI研究采用功能联

【基金项目】 国家自然科学基金(30970898)
【通信作者】 冯正直,电话:(023)68752269,E-mail:fengzhengzhi@gmail.com

结分析方法,发现抑郁发作和前扣带回、背内侧丘脑联结减弱有关[2]。此外采用局部一致性(regional homogeneity, ReHo)分析方法,发现重性抑郁患者存在右侧眶额叶、右侧齿状回、腹右侧前扣带回、左背侧前扣带回、右背侧后扣带回、左侧豆状核和左脑岛的自发神经活动减弱[3]。目前对于抑郁症患者静息态局部一致性的研究结论不甚一致。本研究采用rsfMRI技术和ReHo分析方法,观察重性抑郁患者静息状态下局部一致性的特点和脑功能变化。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2010年11月至2011年1月重庆医科大学第一附属医院精神科门诊经专家诊断为抑郁症且自愿参加本实验者共10例(抑郁症患者组),其中男性4例,女性6例,年龄19~47岁,平均受教育年限11.3年,均为右利手。符合美国精神疾病诊断与统计手册第4版(DSM-Ⅳ)重性抑郁症的诊断标准,符合贝克抑郁量表(BDI)、自评抑郁量表(SDS)和汉米尔顿抑郁量表(24项版)(HAMD)的抑郁诊断标准(BDI≥14,SDS≥50,HAMD≥20)。排除标准:①合并其他精神障碍或者药物、酒精依赖者;②患有严重躯体疾病者;③近期无严重感染及经历手术者。选择同期自愿参加本研究的身体健康的个体13例为正常对照组,其中男性7例,女性6例,平均受教育年限15.4年。入组标准:①符合BDI、SDS的评定标准(BDI≤4,SDS≤50),无抑郁发作史及其他精神疾病史,无重大躯体疾病;②无酒精及药物滥用史。所有被试双眼视力或矫正视力正常,体内无金属植入物。两组性别、年龄和受教育程度的差异无统计学意义($P>0.05$)。在实验前告知实验目的、方法,可能存在的风险和不适,签署知情同意书。

1.2 数据采集

MRI数据在第三军医大学西南医院Simens3.0T机器上采集。扫描时被试平卧于扫描台上,头部用泡沫垫固定来减少头动,佩戴耳机以减轻噪音干扰,最后佩以标准正交单通道头线圈。要求被试保持清醒、闭眼。尽量避免头部活动以及系统性地思考问题。由影像科医师完成所有被试的常规T_1WI、T_2WI、EPI功能成像和3D-MPRAGE扫描。

扫描步骤:①液体衰减反转恢复序列(Flair):T_1 flair轴位成像,与前后联合连线平行,脉冲重复时间/回波时间(TR/TE)=500 ms/14 ms,层厚4 mm,视野(FOV)=240 mm×240 mm,Matrix=256×160。②T_2 flair矢状位在同一位置采用梯度回波-回波平面成像,TR/TE=3 000 ms/40 ms,FOV=240 mm×240 mm,Matrix=128×128,每个时间点连续30层图像,层厚4 mm。平扫结果未发现异常者,对其进行静息态扫描。③用三维磁化准备快速梯度回波成像(MPRAGE)序列行矢状位连续176层覆盖全脑扫描,以进行三维重建及空间配准,TR/TE=1 970 ms/3.93 ms,翻转角15°,层厚1.70 mm,间隔0.85 mm,FOV 250 mm×250 mm,矩阵448×512。④利用平面回波成像序列(EPI)采集240幅血氧水平依赖静息态功能像,定位同T1结构像,TR/TE=2 000 ms/30 ms,扫描36层,层间距33 mm,FOV=240×240,矩阵64×64。

1.3 数据处理和统计分析

1.3.1 预处理 采用MRIcro软件(http://www.mricro.com)对原始数据进行格式转换。数据的预处理采用国际通用的statistical parametric mapping(SPM5)软件进行。首先剔除静息态功能数据的前10个TR,排除被试不适应以及纵向磁化弛豫未达到稳定状态带来的影响。然后删除头部平动超过1 mm或者旋转角度超过1°的被试数据,并对入选被试的数据进行头动校正,目的是减少被试在扫描过程中因为头部运动带来的噪音信号的干扰。再进行图像配准,将不同时间获得的图像在空间和时间上对齐。为了使不同形状和大小的被试脑图具有可比性,下一步将所有入选被试的功能像和标准模板进行空间标准化处理。

1.3.2 局部一致性分析 对经SPM5处理的图像进行局部一致性分析。采用DPARSF软件对静息态fMRI图像进行去线性漂移和滤波,计算全脑ReHo值。去线性漂移目的是降低接收线圈在扫描过程中热噪声带来的信号基线漂移。对所有被试的数据进行频率为0.01~0.08的带通滤波,以排除生理噪音如心跳、呼吸节律的影响。采用rsfMRI的ReHo分析方法[5],测量全脑不同区域时间序列的相关。ReHo指的是全脑每个体素与其临近的26个体素时间序列的同步性,以Kendall's系数(KCC)为指标。KCC值0~1,代表BOLD信号的局部一致性由弱到强。通过计算全脑每个体素的KCC值,形成该被试的ReHo图。为了标准化,将每个被试的ReHo图除以全脑mask内的平均ReHo值,得到标准化的ReHo图(sReHo),用4 mm高斯核做半高全宽(full wave at half maximum,FWHM)平滑,以获得低频段信号做后处理。

1.4 统计学处理

采用SPM 5软件对抑郁症患者组和正常对照组的ReHo值进行独立双样本t检验,比较抑郁症患者和正常对照组在静息状态下全脑功能活动的ReHo差异。将连续团块(cluster)体积大于10的体素(voxel)经多重比较校正显著性,$P<0.01$的脑区考虑为有意义的激活区。采用xjView软件查看差异激活区,再把所得MNI坐标转换为Talairach坐标,查看脑区在Talairach坐标系上的解剖位置。

2 结果

2.1 常规颅脑磁共振检查

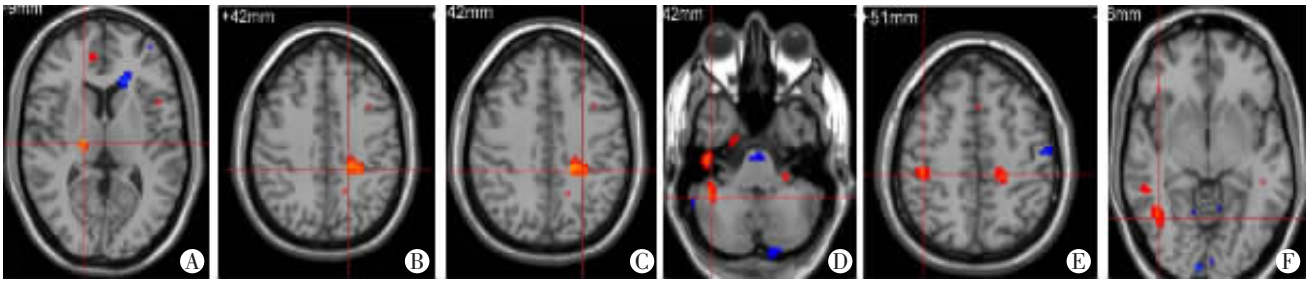
两组研究对象均未见异常信号。

2.2 抑郁患者组局部一致性高于正常对照组的差异脑区

对两组ReHo值进行独立双样本t检验,发现抑郁症患者局部一致性高于正常对照组的脑区,包括右侧丘脑、左侧下顶叶、左侧缘上回、顶内沟和齿状回($P<0.01$)。其中包含最大体素数的激活区依次为下顶叶、齿状回等。见图1、表1。

2.3 抑郁患者组局部一致性低于正常对照组的差异脑区

对两组ReHo值进行独立双样本t检验,抑郁症患者的ReHo值显著低于正常对照组脑区包括中脑和右侧后扣带回($P<0.01$)。见表1、图2。



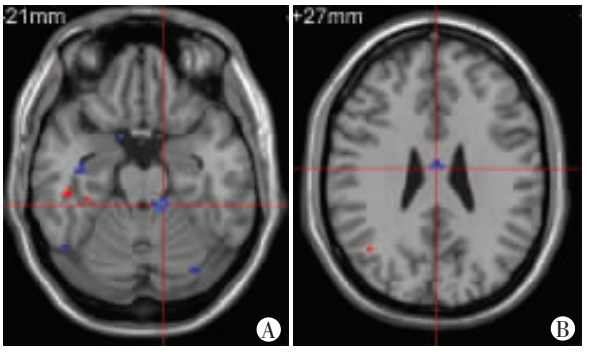
红色横竖线条交叉处代表相应部位在脑功能图谱中的解剖位置，红色区域代表正值，蓝色区域代表负值 A：右侧丘脑；B：左侧下顶叶；C：左侧缘上回；D：右侧小脑；E：右侧顶内沟；F：右侧齿状回

图1 抑郁症患者 ReHo 值升高的脑区的 rsfMRI 图像

表1 抑郁症患者组和正常对照组静息态 ReHo 值差异脑区及激活强度

激活脑区[a]	Talairach 坐标[b]	左侧/右侧	体素数目(K)[c]	激活强度(T)
患者组＞正常组				
丘脑	(15，－19，11)	右侧	10	6.9
下顶叶	(－18，－39，38)	左侧	48	5.69
缘上回	(－27，－39，38)	左侧		5.29
小脑	(38，－43，－37)	右侧	14	4.61
顶内沟	(37，－34，48)	右侧	17	4.57
齿状回	(37，－57，－6)	右侧	20	4.57
患者组＜正常组				
中脑	(－12，－33，－18)	左侧	12	5.35
后扣带回	(－1，－15，27)	右侧	20	4.72

a，c：两组样本 ReHo 值 t 检验具有统计显著性的脑区，阈值为 $P<0.01$（未校正），即脑区内连续激活的体素数 K 值≥10；b：两组样本 ReHo 值 t 检验统计显著性最大者体素的 Talairach 坐标



红色横竖线条交叉处代表相应部位在脑功能图谱中的解剖位置，红色区域代表正值，蓝色区域代表负值 A：左侧中脑；B：右侧后扣带回

图2 抑郁症患者的 ReHo 值降低的脑区的 rsfMRI 图像

3 讨论

静息态功能成像是近年来功能成像领域的研究热点。无需实施特定任务，可缩短检查时间，提高患者的依从性，减少由于心理过程的个体差异以及动机等因素带来的误差，具有较好的临床应用价值。本研究发现抑郁症患者在多个脑区如右侧丘脑、左侧下顶叶、左侧缘上回、右侧小脑、右侧齿状回、右侧顶内沟等存在 ReHo 值高于正常水平，而中脑、右侧后扣带回区域 ReHo 值低于正常水平。这和以往研究发现关于抑郁症患者局部一致性升高主要存在于壳核、额叶和顶叶[4]的结论一致。

缘上回属于镜像神经元系统，在心理理论即理解他人情绪、进行情绪归因方面具有重要作用[5]。缘上回受损可导致对痛苦刺激的情绪反应缺乏。本研究发现，两组被试在左下顶叶出现最大范围激活差异，可能和该区域与多个涉及情绪加工的脑区存在功能联结，可整合来自杏仁核和扣带回的情绪信息有关。研究发现单相抑郁障碍在左下顶叶存在与其他脑区功能联结的异常，例如缺乏和内侧额叶皮质负性联结[6]。本研究推测抑郁症患者下顶叶自发神经活动异常，可能导致情绪信息在相关脑区之间传递时无法实现不同区域之间正常的功能调控。

右侧顶内沟属于额叶区域，参与对视觉加工区域自上而下的注意调控[7]，反映任务加工所需的认知努力，因此可能和执行控制或者一般性动机有关[8]。本研究发现抑郁症患者右侧顶内沟静息态 ReHo 异常升高，提示该区域在可能认知控制相关功能回路中对其他区域的代偿性作用，然而该假设需要进一步研究对比抑郁症患病期和缓解期的局部静息态脑功能一致性表现，来证实是否随着抑郁症病程延长和病情严重程度增加，该区域自发神经活动异常也进一步发展。

和以往研究不同的是，本研究发现抑郁症患者齿状回 ReHo 增强。该区域和情绪面孔的加工和提取有关。近期研究也发现齿状回和左下顶叶等区域在情绪面孔的记忆当中的作用可能是抑郁症患者的一个特质性特征[9]。应激引起的齿状回神经发生减少是诱发抑郁症状的重要因素[10]，并且在神经生化方面与多种递质及其受体有关[11]。尽管尚少见研究证实静息态和伴随任务的功能成像之间的关系，本研究发现抑郁症患者右侧齿状回 ReHo 增强，也从另一方面提示抑郁症患者该区域自发神经活动异常。

本研究还发现抑郁症患者小脑的局部一致性升高。小脑被认为和对伤害的感受性以及情绪体验有关，小脑损伤的患者体验积极情绪的能力受损[12]。本研究与相关研究不一致的原因可能在于相关研究采用重性抑郁患者为样本，而本研究采用的样本病程范围

较广，程度相对较轻。

后扣带回包括Brodmann 23区和31区（分别位于后扣带回的腹侧和背侧），是脑功能默认网络的一部分。通过比较正常个体和首发未用药抑郁症患者、抑郁症状缓解的个体，发现抑郁发作期存在特异性的双侧后扣带回体积减小[13]。从功能上讲，后扣带回是自传体记忆当中负责情景记忆提取的关键功能区，负责加工感觉输入信息的情绪意义，其传出神经主要投射至前扣带回，因而可以看作情绪加工通路的重要中介[9]。本研究发现后扣带回局部一致性下降可能与抑郁症存在自传体记忆负性偏向、难以提取具体性记忆[14]有关。

本研究通过静息态功能磁共振技术考察抑郁症患者的自发神经活动，采用局部一致性方法进行数据分析并结合异常活动区域的神经认知功能进行探讨，发现自发神经活动异常较多涉及认知控制和情绪加工相关脑区，而这些静息状态下异常活动区域是否会影响相应的神经认知功能，需要进一步研究设计实验任务进行探讨。此外，本研究未对抑郁症的病程和自发神经活动的关系进行考察，因此无法推断多个区域的自发神经活动异常在多大程度上预测抑郁症的发生，有待进一步扩大研究对象的样本，对抑郁症的亚型、病程、症状表现等因素进行考察。

志谢 感谢重庆医科大学第一附属医院精神科蒙华庆教授在被试收集过程中给予的帮助

参考文献：

[1] Gotlib I H, Joormann J. Cognition and depression: current status and future directions[J]. Annu Rev Clin Psychol, 2010, 6: 285-312.
[2] Anand A, Li Y, Wang Y, *et al*. Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression[J]. Psychiatry Res, 2009, 171(3): 189-198.
[3] Yao Z, Wang L, Lu Q, *et al*. Regional homogeneity in depression and its relationship with separate depressive symptom clusters: a resting-state fMRI study[J]. J Affect Disord, 2009, 115(3): 430-438.
[4] Yuan Y, Zhang Z, Bai F, *et al*. Abnormal neural activity in the patients with remitted geriatric depression: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. J Affect Disord, 2008, 111(2/3): 145-152.
[5] Sommer M, Sodian B, Dohnel K, *et al*. In psychopathic patients emotion attribution modulates activity in outcome-related brain areas[J]. Psychiatry Res, 2010, 182(2): 88-95.
[6] Benson B E, Willis M W, Ketter T A, *et al*. Interregional cerebral metabolic associativity during a continuous performance task (Part II): differential alterations in bipolar and unipolar disorders[J]. Psychiatry Res, 2008, 164(1): 30-47.
[7] Desseilles M, Schwartz S, Dang-Vu T T, *et al*. Depression alters "top-down" visual attention: a dynamic causal modeling comparison between depressed and healthy subjects[J]. Neuroimage, 2011, 54(2): 1662-1668.
[8] Fairhall S L, Sharma S, Magnusson J, *et al*. Memory related dysregulation of hippocampal function in major depressive disorder[J]. Biol Psychol, 2010, 85(3): 499-503.
[9] van-Wingen G A, van-Eijndhoven P, Cremers H R, *et al*. Neural state and trait bases of mood-incongruent memory formation and retrieval in first-episode major depression[J]. J Psychiatr Res, 2010, 44(8): 527-534.
[10] Taupin P. Neurogenic factors are targets in depression[J]. Drug Discovery Today, 2008, 5(3): 157-160.
[11] 牟君，谢鹏. 海马神经发生障碍——抑郁症发病机制的新观念[J]. 第三军医大学学报，2006，28(11)：1264-1266.
[12] Turner B M, Paradiso S, Marvel C L, *et al*. The cerebellum and emotional experience[J]. Neuropsychologia, 2007, 45(6): 1331-1341.
[13] Caetano S C, Kaur S, Brambilla P, *et al*. Smaller cingulate volumes in unipolar depressed patients[J]. Biol Psychiatry, 2006, 59(8): 702-706.
[14] 赵晓晶，冯正直，王新，等. 具体性自传体记忆任务下抑郁症患者的功能磁共振成像特点[J]. 第三军医大学学报，2010，32(19)：2121-2123.

（收稿 2011-02-23 修回 2011-03-20）
（编辑 王小寒）

第三军医大学快速高效编成《核事件医学应急与公众防护》



2011年3月11日日本特大地震、海啸引发的福岛5级核电站事故，受到各方面的高度关注。3月31日由人民军医出版社正式出版发行《核事件医学应急与公众防护》。

第三军医大学军事预防医学院防原医学教研室、全军复合伤研究所积极行动，3月18日完成初稿，快速高效编著完成《核事件医学应急与公众防护》。这本具有权威性的科普性读物，由我国著名防原医学专家程天民院士和粟永萍教授担任主编，罗成基等专家学者参编，以新颖的"条目式"编写方式，分设基本知识、核事件、核损伤、医学应急、辐射防护和心理防护六个部分，100项条目，共9万余字。该书阐述了有关核的基本知识，介绍了核事件，特别是核电站事故的发生情况和核事件造成的伤害，地区医院到专科医院的医学应急处置，不同层次的辐射防护，以及心理防护的原则和措施。这本书的出版，将对公众普及核知识、防控核事件、加强核防护、医治核损伤、消缓核恐慌、确保核安全起到积极的促进作用。

（冉新泽，赵虹霖 供稿）