论著

文章编号:1000-5404(2014)15-1600-04

抑郁症静息态脑功能异常及其与行为抑制/激活的关系

王晓霞[1],蒋成刚[2],张 俐[1],冯正直[3] (400038 重庆,第三军医大学心理学院:基础心理学教研室[1],行为医学教研室[3];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** 分析抑郁症患者静息态功能磁共振成像技术结合比率低频振幅(fractional amplitude of low-frequency fluctuation,fALFF)指标,考察抑郁症患者脑结构和功能变化。**方法** 选取2010年1月至2011年1月第三军医大学西南医院临床心理科和新桥医院神经内科收治的抑郁症患者10例,及同期正常对照组被试13例,利用fALFF分析抑郁症患者静息状态下脑功能异常特点及其与行为激活/抑制系统的关系。**结果** 抑郁症组右侧小脑、左侧海马旁回、左额内侧回的fALFF值显著高于正常对照组,而左侧额中回、右侧额上回和右中央前回的fALFF值显著低于正常对照组($P<0.05$)。对照组右侧小脑fALFF值和行为抑制(BIS)分数呈负相关($r=-0.647$,$P=0.009$),左额内侧回fALFF值和行为驱力(BASD)分数呈负相关($r=-0.593$,$P=0.020$)。抑郁症组左侧额中回的fALFF值和愉悦追求(BASF)分数呈正相关($r=0.605$,$P=0.049$)。**结论** 抑郁症患者在默认网络、情感调节环路等多个区域存在自发神经活动能量异常,且与行为抑制/激活功能异常相关。

[关键词] 比率低频振幅;静息态;抑郁症;磁共振成像
[中图法分类号] R338.2; R445.2; R749.402 [文献标志码] A

Correlation of abnormal resting-state with behavioral inhibition/activation in patients with major depressive disorder

Wang Xiaoxia[1], Jiang Chenggang[2], Zhang Li[1], Feng Zhengzhi[3] ([1]Department of Basic Psychology, [3]Department of Behavioral Medicine, School of Psychology, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]Department of Neurology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the brain structure and function in the patients of major depression disorder (MDD) by resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) and fractional amplitude of low-frequency fluctuation (fALFF). **Methods** Ten identified MDD patients and 13 healthy controls who were matched with the patients in the age, gender and educational level were enrolled in this study. They were scanned with 3.0T MRI scanner. fALFF was used for the features of resting-state brain function. The correlation of abnormal resting-state with behavioral inhibition/activation was investigated. **Results** MDD patients exhibited significantly higher fALFF in right cerebellum, left parahippacampus, left medial frontal gyrus, and obviously decreased fALFF in left median frontal gyrus, right superior frontal gyrus and right precental gyrus than the normal control ($P<0.05$). In controls, fALFF of right cerebellum was negatively correlated with behavioral inhibition system (BIS, $r=-0.647$, $P=0.009$), and fALFF of left medial frontal gyrus was negatively correlated with behavioral activation system-drive (BASD, $r=-0.593$, $P=0.020$). In MDD patients, fALFF of left median frontal gyrus was positively correlated with behavioral activation system-fun seeking (BASF, $r=0.605$, $P=0.049$). **Conclusion** There exists abnormal fALFF pattern in MDD patients in default mode network and mood regulation circuit, with positive correlation with behavioral inhibition/activation.

[**Key words**] fractional amplitude of low frequency fluctuation; resting state; major depression; magnetic resonance imaging

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

[基金项目] 国家自然科学基金(30970898)
[通信作者] 冯正直,E-mail:fengzhengzhi@gmail.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140116.1058.010.html(2014-01-16)

抑郁症是高发病率和高复发率的一类精神障碍[1]，严重影响患者的生存质量。Anand 等[2]提出皮层-边缘叶之间联结减弱是导致抑郁症情绪失调的原因。目前已发现不同脑区的血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent，BOLD)信号中存在同步低频震荡(low frequency fluctuation，LFF)的相关性，利用 LFF 探索人脑的功能连接已成为脑功能成像领域的一个热点。低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation，ALFF)从能量的角度直接反映局部脑区神经元自发性活动的强度，但是 ALFF 对生理噪声敏感。比率低频振幅(fractional amplitude of low frequency fluctuation，fALFF)是在 ALFF 方法的基础上改良所得，可减少生理噪音干扰，且比 ALFF 的特异性和敏感度更高。

目前发现抑郁症患者的静息态神经网络基于 ALFF 的 BOLD 信号较正常个体明显降低，主要位于扣带回膝部、前额叶背内侧及右外侧额叶、楔前叶/扣带回后方、右侧岛叶、小脑及背内侧丘脑[3-4]。比较患者组及其一级亲属与正常对照组的区别，发现患者组左额叶中央前回左顶叶中央后回左海与旁回以及小脑前叶所测得的 ALFF 值显著低于对照组；患者左扣带前回左丘脑以及左小脑前叶脑区所测得的 ALFF 值显著低于亲属组；亲属组左额中央前回左额中回脑区所测得的 ALFF 值也显著低于对照组[5]，说明 ALFF 值降低可能是抑郁症发作的危险预测因素。研究还发现右侧楔前叶的 ALFF 值和抑郁发作次数、fALFF 值和疾病持续期呈正相关[6]。且中医针刺、针药治疗抑郁症可改变额叶、前扣带回等抑郁发生相关核心脑区的功能连接 fALFF 指标[7]。因此 ALFF/fALFF 改变可能作为抑郁进程特异的神经影像学标记。

在行为学层面上，研究者提出人情绪和行为的两大调控系统：行为激活系统(behavioral activation system，BAS)和抑制系统(behavioral inhibition system，BIS)，分别对奖赏刺激以及惩罚和新异刺激敏感，并可能代表特定的神经递质系统[8]。研究表明抑郁症患者存在 BIS 偏高以及 BAS 偏低的表现[9]。抑郁症发作期的患者 BIS 分数偏高，而 BAS 分数偏低；抑郁症恢复期的患者 BIS 分数正常，而 BAS 分数仍然偏低。说明行为 BAS 活性降低可能是抑郁症的特质性的行为易感标记[10]。本研究拟考察抑郁症患者全脑静息态比率低频振幅的异常特点及其与行为抑制/激活系统的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究得到第三军医大学伦理委员会批准，所有被试在试验前被告知试验的目的、方法，可能存在的风险和不适，自愿参加本研究并签署知情同意书。选择 2010 年 1 月至 2011 年 1 月第三军医大学西南医院临床心理科和新桥医院神经内科抑郁症患者 10 例(抑郁症患者组)，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)和汉密尔顿抑郁量表(24 项版)(HAMD)的抑郁诊断标准(BDI≥14；SDS≥50；HAMD≥20)。排除躯体疾病伴发或者精神活性物质所致抑郁障碍以及诊断为精神分裂症或者其他情感障碍者。同期在社会上招募正常对照组 13 例。所有被试的人口学资料和抑郁量表评分见表 1。

表 1 两组研究对象的人口学资料及抑郁量表得分情况

组别	n	BDI	SDS	HAMD	男/女	年龄(岁)	受教育年限(年)
抑郁症组	10	27.30±9.67	52.30±6.60	25.50±5.04	4/6	29.90±8.39	11.30
正常对照组	13	4.46±4.37	29.60±4.57	–	7/6	24.30±4.23	15.40

1.2 方法

采用 Siemens 公司 3.0T MRI 磁共振成像系统行静息态扫描。扫描时要求被试静卧、清醒、闭眼并用泡沫垫固定头部，佩戴耳机以减少噪音干扰。同时嘱咐被试尽量避免系统思考。首先进行 T_1 加权定位扫描，然后在同一解剖位置进行 MPRAGE 全脑三维结构像扫描。扫描后经访谈确认所有被试按要求操作。扫描参数：T_1 flair 轴状位自旋回波序列，重复时间/回波时间(TR/TE) = 500 ms/14 ms，层厚 = 4 mm，FOV = 240 mm × 240 mm，Matrix = 256 × 160。平扫结果未发现异常者，对其进行静息态扫描。静息态功能像采集利用平面回波成像序列(EPI)，TR/TE = 2 000 ms/30 ms，层数 = 36 层，层厚 = 4 mm，FOV = 240 mm × 240 mm，Matrix = 64 × 64，FA = 90°，扫描时间 8 min 8 s。扫描参数设置参考文献[11]。所有被试在扫描后完成行为激活系统/行为抑制系统量表(behavioral activation system and behavioral inhibition system scale，BAS/BIS Scale)，包括行为 BIS 和 BAS 两个分量表，BAS 包含驱力(drive)、愉悦追求(fun seeking)和奖赏反应(reward responsiveness)3 个维度，分别是行为激活-驱力(behavioral activation system-drive，BASD)、行为激活-愉悦追求(behavioral activation system-fun seeking，BASF)、行为激活-奖赏反应(behavioral activation system-reward responsiveness，BASR)维度。该量表为国内李彦章等[8]于 2008 年翻译，经研究显示 BIS/BAS 量表有良好的信度和效度。

1.3 统计学分析

1.3.1 预处理　采用 SPM8 统计软件完成预处理。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。进行头动校正和图像配准，删除头部平动超过 1 mm 或者旋转角度超过 1°的被试数据，进行滤波(0.01 Hz < f < 0.08 Hz)以排除生理噪音如心跳、呼吸节律的影响，最后进行去线性漂移。

1.3.2 抑郁症组与对照组脑 fALFF 值差异脑区统计检验　使用 Song 等[12]编制的 REST_V1.4_100426(Song Xiaowei，http://resting-fmri.sourceforge.net)软件进行数据分析。2 组被试进行双样本 t 检验。利用 Rest Slice Viewer 进行多重比较校正并获取图像，将单个体素 $P < 0.05$，连续体素数≥20 区域定义为差异有统计学意义的区域。在 REST 中保存激活区域并采用 Mricron 显示激活区。在 Matlab 中将 MNI 转化为 Talaraich 坐标后，采用 Talaraich Client 2.4.3 软件输出各激活区在

Talaraich 坐标系中的 Brodmann(BA)分区。

1.3.3 抑郁症组与对照组脑 fALFF 值差异脑区与行为测量的相关分析 用 REST_V1.4_100426 软件对抑郁症组和对照组的 fALFF 值进行独立双样本 t 检验。将连续团块(cluster)体积>20 的体素(voxel)经多重比较校正显著性 $P<0.05$ 的脑区定义为具有统计学差异。提取2组被试在独立双样本 t 检验中差异显著脑区 ROI 的 fALFF 值,采用 SPSS 19.0 统计软件将其与 BIS/BAS 分数做相关分析。

2 结果

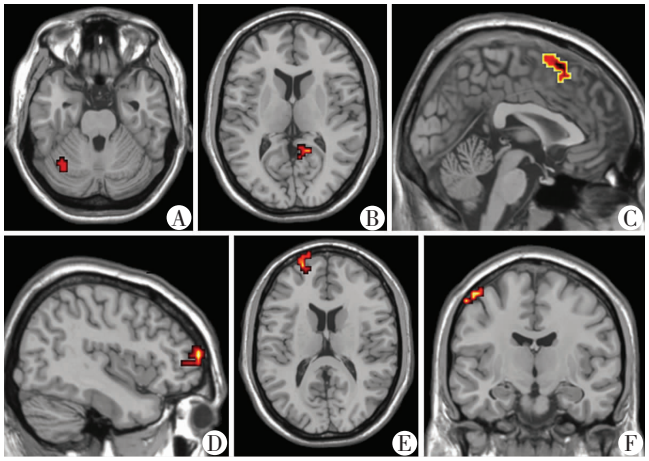
2.1 抑郁症组和正常对照组 fALFF 值比较

双样本 t 检验结果显示,抑郁症组 fALFF 值显著高于正常对照组的脑区包括右侧小脑、左侧海马旁回和左侧额内侧回;抑郁症组 fALFF 值显著低于正常对照组的脑区包括左侧额中回、右侧额上回以及右侧中央前回($P<0.05$,表2、图1)。

表2 两组研究对象静息态 fALFF 脑激活差异比较

激活脑区	脑分区	位置	体素数目[a]	激活强度(T)	MNI 坐标[b]		
					X	Y	Z
抑郁症组>正常对照组							
小脑	-	右侧	24	-3.102	36	-66	-30
海马旁回	30	左侧	22	-3.836	-9	-43	5
额内侧回	8	左侧	54	-3.470	-3	21	51
抑郁症组<正常对照组							
额中回	10	左侧	23	2.929	-42	57	9
额上回	10	右侧	25	3.461	21	57	18
中央前回	4	右侧	20	3.267	51	-15	60

a:脑区内体素数目 K 值≥20;b:激活区内激活强度最大者体素的 MNI 坐标; $P<0.05$,Alphasim 校正



A:右侧小脑;B:左侧海马旁回;C:左侧额内侧回;D:左侧额中回;E:右侧额上回;F:右侧中央前回

图1 抑郁症组较正常对照组 fALFF 值增高或降低的脑区(红色区域)

2.2 抑郁症组和正常对照组 fALFF 值差异脑区和行为测量的相关分析

将抑郁症组和正常对照组 fALFF 值差异显著脑区的 fALFF 值和 BIS/BAS 评分作相关分析后发现,正常对照组的右侧小脑 fALFF 值和 BIS 分数呈负相关($r=-0.647$,$P=0.009$),左额内侧回 fALFF 值和 BASD 分数呈负相关($r=-0.593$,$P=0.020$)。患者组左侧额中回的 fALFF 值和 BASF 分数呈正相关($r=0.605$,$P=0.049$)。其他区域 fALFF 值和行为测量的相关性不显著($P>0.05$,表3)。

表3 两组研究对象 fALFF 值差异脑区和行为测量的相关分析

激活脑区	fALFF	r 值			
		BIS	BASF	BASD	BASR
正常对照组					
右侧额上回	0.37±0.03	-0.457	-0.361	-0.223	-0.489
左额内侧回	0.34±0.02	-0.398	-0.593[a]	-0.206	-0.351
右侧小脑	0.31±0.03	-0.647[b]	-0.303	0.069	-0.209
右侧中央前回	0.36±0.04	-0.122	-0.060	0.020	0.123
左侧海马旁回	0.33±0.04	-0.407	-0.372	-0.080	-0.239
左侧额中回	0.39±0.04	-0.394	-0.409	0.098	-0.162
抑郁症组					
右侧额上回	0.33±0.04	0.216	0.328	0.540	0.177
左额内侧回	0.38±0.03	0.099	-0.231	-0.027	0.388
右侧小脑	0.35±0.03	-0.395	-0.170	-0.182	-0.177
右侧中央前回	0.30±0.03	0.072	0.343	0.126	0.156
左侧海马旁回	0.38±0.03	0.213	-0.183	0.045	-0.196
左侧额中回	0.33±0.04	0.468	0.309	0.605[b]	0.226

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,Alphasim 校正

3 讨论

本研究采用 fALFF 的计算方法,用低频段的功率除以全频段的功率测量局部脑区自发性活动的振幅,其优点在于可以减小生理噪声导致的脑室信号增强,不依赖于任何外在的时间信息和模型[13]。近年研究多使用 ALFF 为测量指标,而较少使用敏感性更强的 fALFF 探测抑郁症患者自发神经活动异常表现。本研究发现抑郁症组右侧小脑、左侧海马旁回、左侧额内侧回的 fALFF 值显著高于正常对照组,而左侧额中回、右侧额上回和右侧中央前回的 fALFF 值显著低于正常对照组。因此除了与以往研究报道较多的额中回[6,14-15]、左侧额上回[14]、左前扣带回[14]、右腹侧前额叶[16]、左侧壳核及脑岛[14]等脑区自发活动 fALFF 异常一致外,本研究发现的左侧海马旁回和右侧小脑区域 fALFF 异常也值得关注。海马旁回区域属于腹内侧神经系统,与刺激的早期评价、编码和自动情绪调控有关[17];右侧额上回活性降低则可能与抑郁症患者的沉思倾向有关[18]。小脑在社会认知中具有重要作用[19],小脑萎缩可损害其对额叶的抑制功能以及奖赏系统(伏隔核)的激活功能[20],而后两者在抑郁症病理性情感调节环路(mood regulating circuit,MRC)中起着重要作用[21]。研究已发现,正常个体中静息状态下 fALFF 水平较高的区域主要存在于默认网络(default mode network,DMN)如内侧前额叶和双侧顶下小叶等[22],而抑郁症患者静息态 fALFF 活动异常的区域散见于 MRC 环路可能反映了抑郁症患者情绪失调的病理生理机制。

目前大多考察抑郁症的研究采用 fALFF 为指标关注全脑功能脑区,有可能忽视了特定脑区的功能特征。此外,根据抑郁症的应激易感素质模型,抑郁症患者在人格维度上存在易感素质,导致其抑郁发生高于常人。

而近年研究证实了行为激活/抑制系统存在脑结构相关的神经生物基础,如BIS与眶额叶和楔前叶脑灰质体积的相关[23]。从人格的行为激活/抑制系统出发,其与特定脑区的静息态功能特征有何联系,目前少见报道。本研究进一步将fALFF与抑郁症的特质性标记BIS/BAS作相关分析,发现大多数异常脑区位于默认网络或情感调节神经回路,证实BIS/BAS系统作为抑郁症行为异常指标的有效性,进一步说明行为抑制/激活系统与抑郁症情绪调节异常脑区可能存在的内在联系。

本研究发现正常个体小脑fALFF得分和BIS分数呈负相关,与小脑负责运动机能的特性有关,并且符合实验对被试活动限制的要求。左侧额内侧回fALFF值和BASD分数呈负相关,额内侧回属于默认网络,和情绪表达、评价以及自我监控有关,静息状态下该区域活动较强,而静息态实验要求尽量减少系统思考,从而表现为行为驱力系统与默认网络内侧前额叶区域相反的活动模式。

以往研究发现右侧额中回的ALFF分数对于区分抑郁症患者发作期和恢复期具有100%的特异性,而额中回可能和情绪反应的调控有关[6]。本研究中抑郁症患者左侧额中回的静息态活动和BASF(愉悦追求)正相关,可以理解为更高的愉悦追求对应于更强的静息态自发活动能量。而该区域静息态活动降低与抑郁症患者临床表现中常见的情绪低迷、兴趣降低和动机减弱一致。

本研究证实了抑郁症全脑静息态脑功能fALFF指标的异常,并考察其与人格的行为激活/抑制系统的关系,为抑郁症患者人格异常的生理基础提供新的证据。本研究发现抑郁症患者的多个脑区静息态自发活动fALFF异常,然而该异常特点是特质性还是状态性的尚不明确。今后可考察行为及药物等不同治疗方法对抑郁症自发活动fALFF的影响。

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*. Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study[J]. Biol Psychiatry, 2005, 57(10): 1079-1088.

[3] 孙军, 刘含秋, 孙华平, 等. 首发抑郁症患者治疗前后的静息态fMRI研究[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2011, 17(3): 212-216.

[4] 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.

[5] 徐成, 颜宝云. 首发抑郁症及其一级亲属脑基础活动的fMRI研究[J]. 实用医学影像杂志, 2010, 11(2): 69-72.

[6] Jing B, Liu C H, Ma X, *et al*. Difference in amplitude of low-frequency fluctuation between currently depressed and remitted females with major depressive disorder[J]. Brain Res, 2013, 1540: 74-83.

[7] 易洋, 徐放明, 谢鹏, 等. 针刺太冲调节抑郁症脑功能的静息态功能磁共振研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(2): 369-373.

[8] 李彦章, 张燕, 姜英, 等. 行为抑制/激活系统量表中文版的信效度分析[J]. 中国心理卫生杂志, 2008, 22(8): 613-616.

[9] 李彦章, 向娟, 罗海燕. 临床抑郁青少年行为抑制和行为激活系统的特点[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2013, 22(3): 193-195.

[10] Pinto-Meza A, Caseras X, Soler J, *et al*. Behavioural Inhibition and Behavioural Activation Systems in current and recovered major depression participants[J]. Pers Individ Dif, 2006, 40(2): 215-226.

[11] 王晓霞, 蒋成刚, 冯正直. 抑郁症患者局部脑功能静息态磁共振成像研究[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(10): 1052-1055.

[12] Song X W, Dong Z Y, Long X Y, *et al*. REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing[J]. PLoS One, 2011, 6(9): e25031.

[13] Zang Y F, He Y, Zhu C Z, *et al*. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI[J]. Brain Dev, 2007, 29(2): 83-91.

[14] 阎锐, 姚志剑, 卢青, 等. 抑郁症首次发病与复发患者静息态功能磁共振低频振幅比率的差异[J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(3): 145-148.

[15] Guo W B, Liu F, Xun G L, *et al*. Reversal alterations of amplitude of low-frequency fluctuations in early and late onset, first-episode, drug-naive depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 40: 153-159.

[16] Cullen K R, Gee D G, Klimes-Dougan B, *et al*. A preliminary study of functional connectivity in comorbid adolescent depression[J]. Neurosci Lett, 2009, 460(3): 227-231.

[17] Almeida J R, Mechelli A, Hassel S, *et al*. Abnormally increased effective connectivity between parahippocampal gyrus and ventromedial prefrontal regions during emotion labeling in bipolar disorder[J]. Psychiatry Res, 2009, 174(3): 195-201.

[18] Schiller C E, Minkel J, Smoski M J, *et al*. Remitted major depression is characterized by reduced prefrontal cortex reactivity to reward loss[J]. J Affect Disord, 2013, 151(2): 756-762.

[19] Van-Overwalle F, Baetens K, Marien P, *et al*. Social cognition and the cerebellum: a meta-analysis of over 350 fMRI studies[J]. Neuroimage, 2014, 86: 554-572.

[20] Turner B M, Paradiso S, Marvel C L, *et al*. The cerebellum and emotional experience[J]. Neuropsychologia, 2007, 45(6): 1331-1341.

[21] Liu Z, Xu C, Xu Y, *et al*. Decreased regional homogeneity in insula and cerebellum: a resting-state fMRI study in patients with major depression and subjects at high risk for major depression[J]. Psychiatry Res, 2010, 182(3): 211-215.

[22] Zou Q H, Zhu C Z, Yang Y, *et al*. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF[J]. J Neurosci Methods, 2008, 172(1): 137-141.

[23] Fuentes P, Barros-Loscertales A, Bustamante J C, *et al*. Individual differences in the Behavioral Inhibition System are associated with orbitofrontal cortex and precuneus gray matter volume[J]. Cogn Affect Behav Neurosci, 2012, 12(3): 491-498.

(**收稿**:2013-12-04;**修回**:2013-12-19)

(编辑 王小寒)