临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003593

童年期虐待对青少年抑郁症全脑灰质体积的影响——基于体素的形态学分析

李　雪[1]，邓　霏[1]，马伶丽[2]，戴林栖[2]，郁仁强[2]，汪星宇[2]，洪　素[2]，郑安海[2]，况　利[2]
（1.重庆医科大学附属大学城医院精神科，重庆　400000；2.重庆医科大学附属第一医院精神科/影像科，重庆　400010）

【摘　要】目的：探讨童年期虐待（childhood maltreatment，CM）是否会增加青少年罹患重性抑郁症（major depressive disorder，MDD）的风险以及脑灰质体积（gray matter volume，GMV）改变在CM和青少年MDD关系中发挥的调控作用，寻找青少年MDD可能的神经影像学指标用以辅助早期诊断。**方法：**收集2021年10月至2022年7月于重庆医科大学附属第一医院就诊的12~17岁青少年MDD患者47例（MDD组）和年龄、性别、受教育年限与之相匹配的健康对照28例（对照组）并进行3DT1加权结构像磁共振成像扫描，使用基于体素的形态学测量（voxel-based morphometry，VBM）方法比较2组GMV的差异，组间比较采用独立样本t检验。采用spearman相关性分析来分析差异脑区GMV以及17项汉密尔顿抑郁量表（Hamilton Depression Scale，HAMD-17）评分与儿童期创伤量表（Childhood Trauma Questionnaire Short Form，CTQ-SF）评分的相关性。建立中介效应模型探索差异脑区GMV在CM和抑郁之间关系的调控作用，采用Bootstrap方法进行检验。通过使用受试者工作曲线（receiver operating characteristic curve，ROC）来分析有统计学差异脑区的灰质体积大小在MDD诊断中的价值。**结果：**MDD组CTQ-SF总分和分维度评分显著高于对照组（P<0.05）。与对照组相比，MDD组左侧距状裂周围皮层（t=-5.61），右侧颞中回（t=-4.95），左侧背外侧额上回（t=-4.59），右侧中央旁小叶（t=-4.27）的GMV减少（P<0.05，基于体素的FDR校正，体素阈值为1 000），左侧距状裂周围皮层GMV减少对MDD诊断有一定准确性，曲线下面积为0.843，约登指数为0.587。差异脑区GMV与CTQ-SF总分，情感虐待（emotional abuse，EA）评分，躯体忽视（physical neglect，PN）评分或情感忽视（emotional neglect，EN）呈负相关（P<0.05），其中，PN与左侧距状裂周围皮层的相关性通过Bonferroni多重比较校正，P<0.002；CTQ-SF总分（r_s=0.611，P=0.000）。EA得分（r_s=0.617，P=0.000），EN得分（r_s=0.604，P=0.000）和PN得分（r_s=0.523，P=0.000）均与HAMD-17评分呈现显著正相关，均通过Bonferroni多重比较校正，P<0.008。中介分析发现左侧距状裂周围皮层，右侧颞中回，左侧背外侧额上，右侧中央旁小叶GMV显示了对CM和抑郁之间关系的间接效应；左侧距状裂周围皮层GMV显示了EN和抑郁之间关系的间接效应；左侧距状裂周围皮层，右侧颞中回GMV显示了PN和抑郁之间关系的间接效应。**结论：**青少年MDD人群相较于健康人群遭受各个维度CM的情况更严重。左侧距状裂周围皮层、右侧颞中回、左侧背外侧额上回和右侧中央旁小叶GMV的减少在CM经历和青少年抑郁之间发挥了至关重要的调控作用，不同的CM类型可以通过不同脑区GMV改变影响抑郁的发病风险。

【关键词】青少年抑郁症；磁共振成像；灰质体积；童年期虐待
【中图分类号】R74　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2024-06-21

Effect of childhood maltreatment on whole-brain gray matter volume in adolescents with major depressive disorder：a study of voxel-based morphometry

Li Xue[1]，Deng Fei[1]，Ma Lingli[2]，Dai Linxi[2]，Yu Renqiang[2]，Wang Xingyu[2]，Hong Su[2]，Zheng Anhai[2]，Kuang Li[2]
（*1. Department of Psychiatry，University-Town Hospital of Chongqing Medical University；2. Department of Psychiatry/Department of Radiology，The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*）

【Abstract】*Objective*：To investigate whether childhood maltreatment（CM）can increase the risk of major depressive disorder（MDD）in adolescents and the regulatory role of gray matter volume（GMV）change in the association between CM and MDD in adolescents，and to identify possible neuroimaging indicators for MDD in adolescents to assist in early diagnosis. ***Methods*：**A total of 47 adolescents with MDD，aged 12-17 years，who attended The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from October 2021 to July 2022 were enrolled as MDD group，and 28 healthy controls，matched for age，sex，and years of education，were enrolled as control group. All subjects underwent three-dimensional T1-weighted magnetic resonance imaging（MRI）scans，and the voxel-based morphometry（VBM）methods were used to compare GMV between the two groups. The independent samples t-test was used for comparison between the two groups. The Spearman correlation analysis was used to investigate the correlation of GMV of different brain regions

作者介绍：李　雪，Email：2021110885@stu.cqmu.edu.cn，研究方向：青少年抑郁症。
通信作者：况　利，Email：201388@hospital.cqmu.edu.cn。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81971286）；重庆市科技创新与应用发展专项重点资助项目（编号：CSTC2021-jscx-gksb-N0002）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241023.0946.002（2024-10-23）

and 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) score with Childhood Trauma Questionnaire-Short Form (CTQ-SF) score. A mediating effect model was established to investigate the regulating effect of GMV of different brain regions in the association between CM and depression, and the Bootstrap method was used for testing. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to investigate the value of GMV of different brain regions in the diagnosis of MDD. ***Results***: Compared with the control group, the MDD group had significantly higher total score of CTQ-SF and scores of each dimension (P<0.05). Compared with the control group, the MDD group had significant reductions in the GMV of the left calcarine cortex (t=-5.61), the right middle temporal gyrus (t=-4.95), the left dorsolateral superior frontal gyrus (t=-4.59), and the right paracentral lobe (t=-4.27), with a P value of <0.05 based on voxel-based FDR correction and a voxel threshold of 1000. The reduction in the GMV of the left calcarine cortex had a certain accuracy in the diagnosis of MDD, with an area under the ROC curve of 0.843 and a Yoden index of 0.587. The GMV of the above four brain regions was negatively correlated with the total score of CTQ-SF, emotional abuse (EA) score, physical neglect (PN) score, and emotional neglect (EN) score (P<0.05), and the correlation between PN score and GMV of the left calcarine cortex was corrected by Bonferroni multiple comparisons (P<0.002). The total score of CTQ-SF (r_s=0.611, P=0.000), EA score (r_s=0.617, P=0.000), EN score (r_s=0.604, P=0.000), and PN score (r_s=0.523, P=0.000) were significantly positively correlated with HAMD-17 score, which were all corrected by Bonferroni multiple comparisons (P<0.008). The mediation analysis showed that GMV of the left calcarine cortex, the right middle temporal gyrus, the left dorsolateral superior frontal gyrus, and the right paracentral lobe showed an indirect effect on the association between CM and depression; GMV of the left calcarine cortex showed an indirect effect on the association between EN and depression; GMV of the left calcarine cortex and the right middle temporal gyrus showed an indirect effect on the association between PN and depression. ***Conclusion***: Adolescents with MDD suffer more from all dimensions of CM than healthy individuals. Reductions in GMV of the left calcarine cortex, the right middle temporal gyrus, the left dorsolateral superior frontal gyrus, and the right paracentral lobe play a crucial regulatory role in the association between CM experience and depression in adolescents, and different types of CM can affect the risk of depression through changes in GMV of different brain regions.

【Key words】adolescent depression; magnetic resonance imaging; gray matter volume; childhood maltreatment

重性抑郁障碍（major depressive disorder，MDD）是一种以情感低落和思维迟缓为主要特征的常见精神障碍[1]。据世界卫生组织统计，全世界有超过3.5亿人受抑郁症困扰，WHO预测2030年抑郁症将成为全球疾病负担第1位的疾病[2]。近年来，抑郁症患病呈现年轻化趋势，其中青少年时期未得到有效干预的心理健康问题会延续至成年期，甚至影响终身，《2022年青少年心理健康状况调查报告》表明，全国14.8%左右青少年有一定抑郁风险，4.0%为重度抑郁风险人群，10.8%为轻度抑郁风险人群。青少年抑郁症不仅患病率高，自杀自伤风险高，对社会功能影响大，且青少年抑郁症会增加成年后患抑郁症的风险[3]。因此，对青少年MDD的防治对全社会人群的健康发展起着至关重要的作用。

近年来随着神经影像学研究在抑郁症发病机制中的日渐深入，青少年MDD的大脑磁共振指标得到了广泛探索。其中基于体素的灰质体积（gray matter volume，GMV）指标较其他偏重于脑功能改变的指标更具有稳定性，能直观说明疾病可能的病理生理改变。与感兴趣区法（region of intrest，ROI）不同，基于体素的形态学分析（voxel based morphometry，VBM）方法不进行事前假设，排除了针对脑区的研究者偏移，直接分析处理磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）的原始数据，对全脑范围内的解剖差异进行相对公平和全面的比较[4]，在抑郁症的相关研究中得到了广泛应用和认可。现有研究表明抑郁症患者存在局部GMV的差异，其涉及脑区主要包括前额叶皮层[5]、尾状核[6]、海马[7]、后扣带回路[8]等。而针对青少年MDD，仅有的证据提示边缘系统、前额叶、颞叶等脑区GMV发生显著变化[9]，并且上述结论缺乏同质性。因此针对青少年MDD大脑GMV改变的研究仍需进一步细化和重复，以期找到该疾病的客观诊断指标。

青少年MDD是遗传因素、环境因素和个体心理特质等多因素作用的结果，童年期虐待（childhood maltreatment，CM）作为成长早期阶段影响最为深刻的负性生活事件之一，是MDD一个特别有力的风险因素[10]，预示着MDD的不良病程和治疗结局[11]。CM通常包括情感虐待（emotional abuse，EA）、躯体虐待（physical abuse，PA）、性虐待（sexual abuse，SA）、躯体忽视（physical neglect，PN）和情感忽视（emotional neglect，EN）。既往研究指出，CM通过使个体产生一系列神经和生理反应，从而改变大脑发育轨迹，影响大脑结构和功能，使遭受童年期创伤的个体更易产生抑郁等精神障碍症状[12-13]。研究指出，早期的虐待经历与GMV的降低以及区域和通路的完整性存在最密切的关联，涉及脑区包括双侧初级视觉皮质，视觉联想皮层，前扣带回，腹内侧前额

叶皮层，海马体，丘脑和感觉皮质等[14]；其中遭受CM的青少年中前额叶、岛叶、杏仁核和海马GMV显著减少[15]。上述脑区与面部识别和处理，压力应对，认知活动和情绪调节等方面的功能密切相关，而这些功能缺陷在前期研究中被证实是青少年MDD发病的重要原因。

综上，CM是MDD公认的强有力风险因素，前期的影像学研究基础证实青少年MDD脑区改变与CM人群存在高度重合，但CM如何通过调控大脑结构进而增加罹患MDD发病风险仍然不清楚，并且既往研究较少对CM进行分维度讨论，研究结果难以个体化。因此本研究拟采用VBM技术分析青少年MDD的GMV改变，并进一步探索青少年MDD人群与健康对照组暴露于CM经历严重程度的差异及其与GMV改变的相关性，通过建立中介效应模型对CM分维度探索GMV改变在CM和青少年MDD关系中发挥的调控作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 MDD组 选取2021年10月至2022年7月在重庆医科大学附属第一医院门诊和病房就诊的青少年MDD患者，共纳入47例，所有病人均来自西南地区。在MRI扫描当天使用17项汉密尔顿抑郁量表（Hamilton Depression Scale，HAMD-17）测量被试抑郁症的严重程度。MDD的诊断由2名主治及以上职称的精神科专科医生，根据DSM-5的诊断标准，通过简明国际神经精神访谈儿童与青少年版本（Mini International Neuropsychiatric Interview for children and adolescents，MINI KID）确诊。

MDD组入组标准：①由2名主治或更高职称的精神科专科医师按照DSM-5的重症抑郁诊断标准同时诊断为现患MDD，并且通过MINI KID定式访谈排除其他精神疾病共患；②HAMD-17总分≥17分；③汉族；④年龄12~17周岁；⑤右利手。排除标准：①有其他精神障碍或精神障碍史；②既往有重大躯体疾病或脑器质性疾病；③既往有神经发育性疾病；④脑外伤史；⑤有精神活性物质依赖史；⑥有金属植入物、幽闭恐惧症等MRI检查禁忌证；⑦有抑郁症家族史。

1.1.2 对照组 同时，本课题组还收集了与MDD组年龄、性别、受教育年限相匹配的右利手健康对照组，共纳入28例。入组标准：①不符合DSM-5任何精神障碍的诊断标准；②无其他精神障碍或精神障碍史、重大躯体疾病或脑器质性疾病；③无重大精神创伤经历；④无任何精神疾病史及精神活性物质滥用史；⑤无抑郁症的家族史；⑥无金属植入物、幽闭恐惧症等MRI检查禁忌证。

1.2 人口学信息及临床量表

1.2.1 人口学及临床资料收集 收集被试的姓名、性别、年龄、受教育年限、发病年龄和病程等一般人口学资料。

1.2.2 量表测评 完成HAMD-17量表评估和儿童期创伤量表（Childhood Trauma Questionnaire Short Form，CTQ-SF）的收集。由于数据遗缺，本研究共获得47例MDD患者和28例健康被试的HAMD-17量表评分以及43例MDD患者和26例健康被试的CTQ-SF量表评分。

1.3 影像数据收集与处理

本研究所有被试均在重庆医科大学附属第一医院放射科由1位有资质的技师操作完成扫描，扫描时，保证患者平卧，头部保持不动，闭眼安静休息。具体的扫描过程以及参数序列如下：①采用快速自旋回波序列，回波时间（time of echo，TE）=14 ms，重复时间（time of repeat，TR）=500 ms，翻转角（flip angle，FA）=45°，矩阵（matrix）=256×126，层厚（slice thickness，ST）=5.0 mm，层间距（slice gap，SG）=0 mm，采集层数（slice number，SN）=22层，采集次数（number of excitation，NEX）=1次，Time=26 s。②采用快速毁损梯度回波序列采集3D-T1全脑结构图像，TR=8.2 ms，TE=4.0 ms，ST=1 mm，准备时间=600 ms，FA=12°，扫描野256 mm×256 mm，NEX=1次，matrix=256×256，层厚/层间距=1.0/0 mm。所有受试者均未发现明显的脑组织结构异常。。

利用MATLAB2022工具箱对影像数据进行预处理，程序如下：①首先将原始DICOM文件转换成.nii格式；②采用CAT12工具包和SPM12软件进行图像分割和空间标准化，把分割好的T1图像标准化到MNI模板；③将标准化后的图像分割为白质、灰质和脑脊液；④质量检测切割后的灰质图像，确保图像质量良好；⑤使用8 mm平滑核（半高全宽）平滑灰质图像，用于进一步统计学分析2组之间的GMV差异，预处理结束。

1.4 统计学方法

（1）使用SPSS25.0软件进行统计学分析，使用两独立样本非参数检验比较了2组间的年龄、受教育年限、HAMD-17评分和CTQ-SF量表各维度评分以及总分，2组性别分析采用卡方检验。检验水准α=0.05。

（2）在SPM当中应用双样本t检验对平滑后的图像进行统计分析，添加年龄、性别、颅内体积作为协变量进行回归。采用基于体素的FDR校正（P<0.05），体素阈值为1 000。

（3）受试者工作曲线（receiver operating characteristic curve，ROC）分析：通过SPSS软件的ROC分析来评估差异脑区GMV大小对MDD的诊断能力，并且获取对应的曲线下面积（area under curve，AUC）。

（4）相关性分析：采用Spearman相关性分析CTQ-SF总分和各维度评分、HAMD-17评分以及2组差异脑区GMV三者之间的相关性。

（5）中介分析：为检验差异脑区GMV是否能够潜在调控CM经历与抑郁发病的关系，本研究建立了CTQ-SF量表分维度评分以及总分-差异脑区GMV-抑郁中介模型，并利用SPSS进行中介分析的验证，本研究中，自变量是CTQ-SF总分以及分维度评分，中介变量是2组差异脑区GMV，因变量是HAMD-17评分，采用Bootstrap方法进行验证。

1.5 伦理审批

本研究已通过重庆医科大学附属第一医院伦理委员会审核并获得批准，伦理批号为2021-546，所有参与者及其家属在研究前均签署了知情同意书。

2 结 果

2.1 一般人口资料和量表评分

本试验共有47例青少年MDD患者和28例健康对照者完成了磁共振检查，2组在年龄、性别、受教育年限上的差异无统计学意义。2组间的人口统计学和临床资料见表1和表2。

2.2 MDD组与对照组的全脑GMV差异

将年龄、性别、颅内体积作为协变量进行回归后发现，相较于对照组，青少年MDD患者在左侧距状裂周围皮层，右侧颞中回，左侧背外侧额上回，右侧中央旁小叶的GMV减少（P<0.05，经FDR校正，体素阈值为1 000）。青少年MDD患者与健康对照组相比，未见GMV增加的脑区（P>0.05，经FDR校正，体素阈值为1 000）。见图1和表3。

表1 MDD组与对照组一般人口统计学资料和临床数据

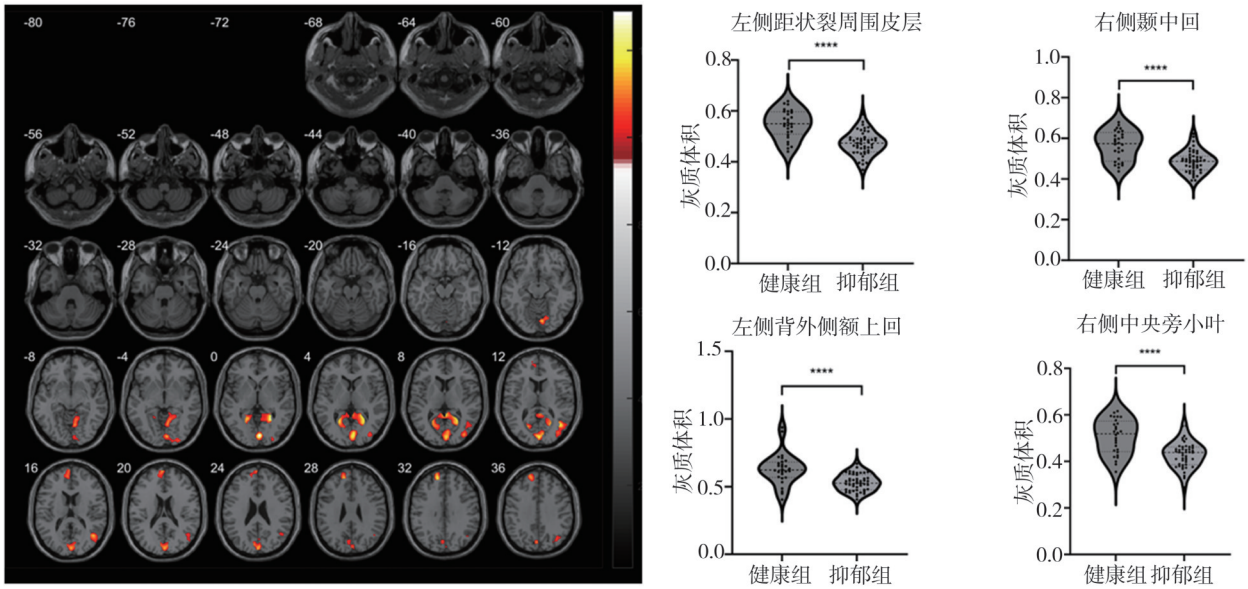
项目	MDD组（n=47）	健康组（n=28）	统计学
性别（例，男/女）	10/47[a]	9/28	P=0.295
年龄（岁）	15.00（14.00，16.00）[a]	16.00（14.00，17.00）	Z=−1.513，P=0.130
受教育年限（年）	9.00（9.00，11.00）[a]	10.00（7.25，11.75）	Z=−0.272，P=0.786
HAMD-17评分（分）	24.00（21.00，26.00）[b]	0.00（0.00，3.75）	Z=−7.245，P<0.001
发病年龄（岁）	14.00（12.00，15.00）	−	−
病程（月）	12.00（4.00，24.00）	−	−

注：MDD为重性抑郁障碍，a，与对照组相比，P>0.05；b，与对照组相比，P<0.001；M（Q_1，Q_3）是中位数和四分位距的一种测量方式，Q_1表示25%分位数（即第1个四分位数），Q_3表示75%分位数（即第3个四分位数）；−为无相关数据

表2 MDD组与对照组CM经历的差异

项目	MDD组（n=43）	健康组（n=26）	统计学
儿童期虐待总分	53.00（44.00，61.00）[a]	29.50（27.00，34.75）	Z=−6.387，P=0.000
情感虐待	12.00（10.00，16.00）[a]	5.00（5.00，7.00）	Z=−5.847，P=0.000
躯体虐待	6.00（5.00，11.00）[b]	5.00（5.00，6.00）	Z=−2.701，P=0.007
情感忽视	18.00（15.00，20.00）[a]	8.00（5.00，10.00）	Z=−6.188，P=0.000
性虐待	5.00（5.00，5.00）[c]	5.00（5.00，5.00）	Z=−1.993，P=0.046
躯体忽视	10.00（7.00，11.00）[a]	6.00（5.00，7.00）	Z=−4.700，P=0.000

注：MDD为重性抑郁障碍，a，与对照组相比，P<0.001；b，与对照组相比，P<0.01；c，与对照组相比，P<0.05；M（Q_1，Q_3）是中位数和四分位距的一种测量方式，Q_1表示25%分位数（即第1个四分位数），Q_3表示75%分位数（即第3个四分位数）



注：黄红色区域为MDD组GMV<对照组的脑区，包括左侧距状裂周围皮层，右侧颞中回，左侧背外侧额上回，右侧中央旁小叶（P<0.05，经FDR校正，体素阈值为1 000）；小提琴散点图显示MDD组上述脑区的GMV均低于对照组，P<0.000 1（双侧）

图1 MDD组（n=47）与对照组（n=28）GMV比较

表3 MDD组（n=47）与对照组（n=28）GMV差异脑区

差异脑区	MNI坐标			t值	团块大小（体素）
	X	Y	Z		
左侧距状裂周围皮层	4.5	−85.5	0.0	−5.605 8	5 593
右侧颞中回	42.0	−63.0	13.5	−4.949 1	1 276
左侧背外侧额上回	−12.0	48.0	31.5	−4.586 4	1 737
右侧中央旁小叶	4.5.0	−36.0	57.0	−4.264 6	1 180

注：MDD为重性抑郁障碍；MNI为蒙特利尔神经科学研究所；P<0.05，经FDR校正，体素阈值为1000。

2.3 ROC分析

ROC分析显示，右侧颞中回，右侧中央旁小叶，左侧背外侧额上回和左侧距状裂周围皮层，GMV诊断抑郁症的AUC大小分别为0.797，0.785，0.808和0.843，约登指数为0.587，对应的特异度为82.1%，敏感度为76.6%。如图2所示。

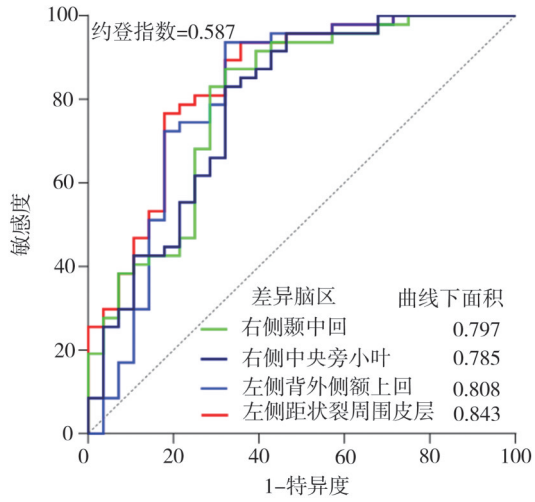


图2 差异脑区的GMV诊断MDD的受试者工作特征曲线

2.4 相关性分析

本研究采用Spearman相关分析2组青少年（43例MDD患者和26例对照）CTQ-SF总分和各维度评分、HAMD-17评分以及2组差异脑区GMV三者之间的相关性。

CTQ-SF总分与左侧距状裂周围皮层（r_s=−0.347，P=0.003），右侧颞中回（r_s=−0.311，P=0.009），左侧背外侧额上回（r_s=−0.271，P=0.024），右侧中央旁小叶（r_s=−0.258，P=0.033）GMV呈现显著负相关。情感虐待得分与左侧距状裂周围皮层（r_s=−0.307，P=0.01），左侧背外侧额上回（r_s=−0.249，P=0.039）GMV呈现显著负相关。EN得分与左侧距状裂周围皮层（r_s=−0.353，P=0.003），右侧颞中回（r_s=−0.310，P=0.009），左侧背外侧额上回（r_s=−0.289，p=0.016），右侧中央旁小叶（r_s=−0.267，P=0.027）GMV呈现显著负相关。躯体忽视得分与左侧距状裂周围皮层（r_s=−0.380，P=0.001），右侧颞中回（r_s=−0.334，P=0.005），左侧背外侧额上回（r_s=−0.315，P=0.008）GMV呈现显著负相关，见表4。其中，左侧距状裂周围皮层GMV与PN的相关性通过Bonferroni多重比较校正，P<0.002。

CTQ-SF总分（r_s=0.611，P=0.000），情感虐待得分（r_s=0.617，P=0.000），EN得分（r_s=0.604，P=0.000）和躯体忽视得分（r_s=0.523，P=0.000）均与HAMD-17评分呈现显著正相关，均通过Bonferroni多重比较校正，P<0.008，见表5。

表4 青少年受试者CM与差异脑区GMV相关性分析

差异脑区		CM总分	情感虐待	躯体虐待	性虐待	情感忽视	躯体忽视
左侧距状裂周围皮层	r_s	−0.347[a]	−0.307[a]	0.000	−0.212	−0.353[a]	−0.380[b]
	P	0.003	0.010	0.998	0.081	0.003	0.001
右侧颞中回	r_s	−0.311[a]	−0.199	−0.090	−0.143	−0.310[a]	−0.334[a]
	P	0.009	0.101	0.464	0.240	0.009	0.005
左侧背外侧额上回	r_s	−0.271[a]	−0.249[a]	−0.014	−0.084	−0.289[a]	−0.315[a]
	P	0.024	0.039	0.910	0.491	0.016	0.008
右侧中央旁小叶	r_s	−0.258[a]	−0.196	−0.011	−0.220	−0.267[a]	−0.234
	P	0.033	0.106	0.927	0.069	0.027	0.052

注：a，P<0.05；b，P<0.01

表5 青少年受试者CM与HAMD-17评分相关性分析

项目		CM总分	情感虐待	躯体虐待	性虐待	情感忽视	躯体忽视
HAMD	r_s	0.611[a]	0.617[a]	0.196	0.163	0.604[a]	0.523[a]
	P	0.000	0.000	0.107	0.181	0.000	0.000

注：a，P<0.01

2.5 中介效应

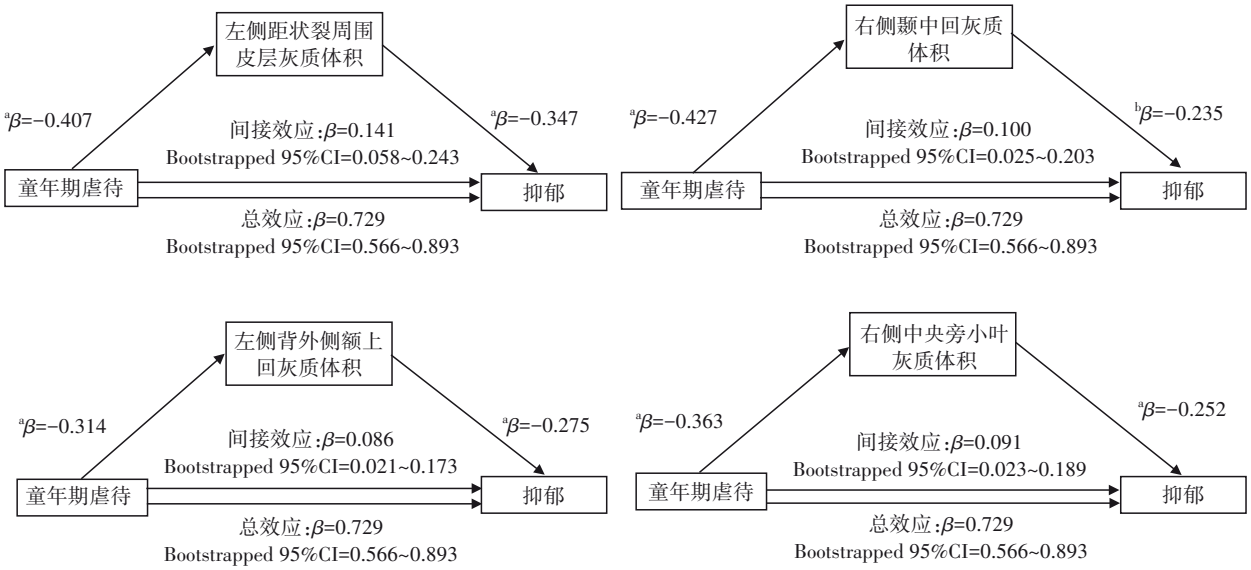
基于以上相关性分析的结果，CM 总分和分维度评分与差异脑区 GMV，HAMD-17 评分之间均存在显著的相关性，为进一步探索青少年 CM 与抑郁之间的关系，建立了 CM-差异脑区 GMV-抑郁中介模型来进行验证。

在 CM 总分-差异脑区 GMV-抑郁的中介模型中，CM 对抑郁关系存在总效应（β=0.729，95%CI=0.566~0.893）。其中右侧颞中回 GMV（β=0.100，95%CI=0.025~0.203），左侧距状裂周围皮层 GMV（β=0.141，95%CI=0.058~0.243），左侧背外侧额上回 GMV（β=0.086，95%CI=0.021~0.173），右侧中央旁小叶 GMV（β=0.091，95%CI=0.023~0.189）显示了对 CM 和抑郁之间关系的间接效应，见图 3。

本研究考虑 Bonferroni 多重比较校正过于严格，有删除掉真阳性结果的可能，因此将右侧颞中回和躯体忽视（P=0.005），EN 和左侧距状裂周围皮层（P=0.003）也纳入中介效应分析。CM 分维度评分为自变量，差异脑区 GMV 为中介变量，抑郁为因变量的中介模型中，EN（β=0.755，95%CI=0.597~0.912），躯体忽视（β=0.600，95%CI=0.409~0.792）对抑郁关系存在总效应。其中左侧距状裂周围皮层 GMV（β=0.138，95%CI=0.051~0.236）显示了 EN 和抑郁之间关系的间接效应；左侧距状裂周围皮层 GMV（β=0.179，95%CI=0.079~0.307），右侧颞中回 GMV（β=0.130，95%CI=0.042~0.253）显示了躯体忽视和抑郁之间关系的间接效应，见图 4。

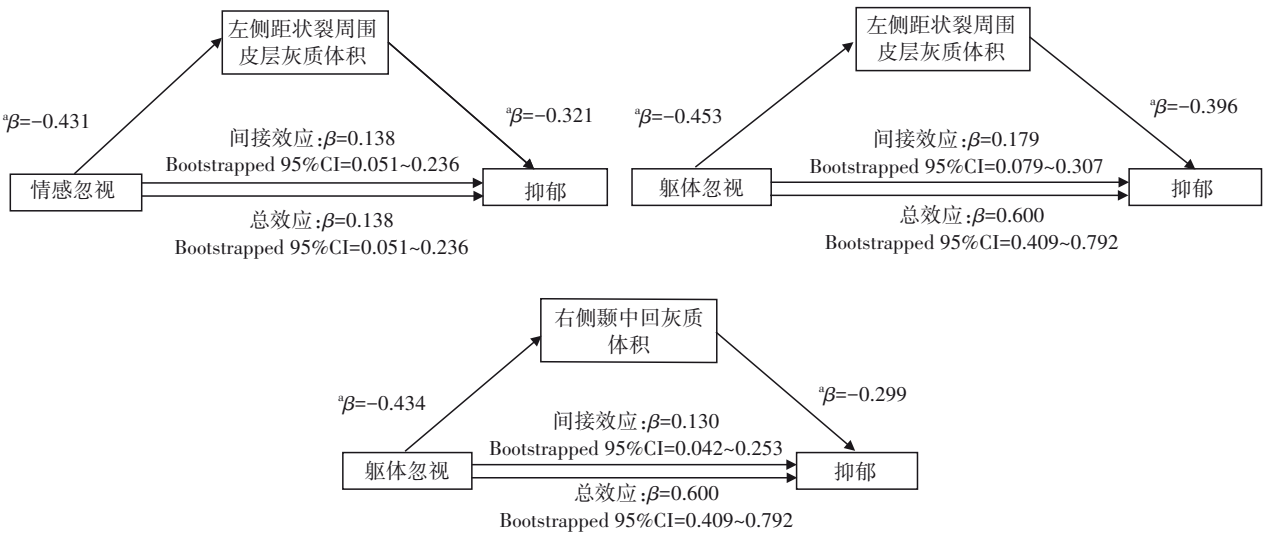
3 讨 论

处于青少年时期的个体经历了认知、心理生理和社会关系的明显变化，对 MDD 高度易感[16]。青少



注：a，显著水平为 P<0.01；b，显著水平为 P<0.05

图 3 童年期虐待-差异脑区 GMV-抑郁中介模型



注：a，显著水平为 P<0.01

图 4 分维度 CM-差异脑区 GMV-抑郁中介模型

年MDD不仅具有相较于成年MDD更严重的抑郁症状，且将来复发的风险也显著增加[17]。本研究采取VBM方法对青少年MDD患者的全脑GMV改变进行研究，发现与健康对照组相比，青少年MDD患者在左侧距状裂周围皮层，右侧中央旁小叶，右侧颞中回，左侧背外侧额上回的GMV减少，在后续的ROC曲线结果显示4个差异脑区中左侧距状裂周围皮层的AUC值最大（0.843），对青少年抑郁症具有一定的辅助诊断价值，约登指数（最佳截断点）为0.587；进一步针对2组的CM经历进行回顾，发现MDD组CTQ总分和分维度评分均显著高于对照组（P<0.05），即青少年MDD患者更为显著地暴露于CM经历；中介分析提示上述4个差异脑区GMV在CM和抑郁中起到部分中介效应；左侧距状裂周围皮层GMV在EN和抑郁之间起到部分中介效应；左侧距状裂周围皮层GMV和右侧颞中回GMV在PN和抑郁之间起到部分中介效应，其中左侧距状裂周围皮层在PN和抑郁发生之间的中介效应关系最为明显（β=0.179）。

本研究发现青少年MDD患者存在左侧距状裂周围皮层GMV减少，该脑区GMV减少在识别青少年中的MDD患者具有较高的准确度，有望作为神经影像学指标用以辅助青少年MDD的早期诊断。枕叶皮层是视觉皮层的初级脑区[18]，距状裂周围皮层作为枕叶皮层的重要组成部分[19]，在视觉处理和自下而上的注意力控制中发挥着核心功能，而上述功能被认为是认知活动中的一个至关重要的部分，这些功能受到损伤将导致抑郁症的发病风险急剧上升[20]。在中央旁小叶发现的结果与1项成人研究的荟萃分析不一致[21]：本研究发现青少年MDD患者的中央旁小叶GMV较健康对照明显降低。2项研究在人群上存在明显的年龄差异可能是导致该结果的重要原因，但中央旁小叶在情绪障碍发病中的作用在其他研究中已有充分证据进行支持：在伴有自杀行为的抑郁症患者中右侧杏仁核-双侧中央旁小叶/楔前叶回路的功能连接增加[22]，Jiang XW等[23]研究发现首发抑郁症患者双侧中央旁小叶的局部一致性（regional homogeneity，ReHo）与健康人群相比显著降低。在额叶和颞叶脑区，本研究发现青少年MDD患者相较于健康对照，其左侧背外侧额上回和右侧颞中回均存在GMV的减少。在针对神经认知灵活性的神经影像学荟萃分析中指出，右侧颞中回参与了背侧注意网络[24-26]，背外侧额上回与额中回、额下回相连，参与了认知执行网络[27]，2个网络共同参与了认知灵活性的组成[26]，上述脑区的异常则可能导致认知灵活性的降低。而认知灵活性部分介导了童年创伤、应激事件与抑郁症发病之间的关系[28]。

本研究发现上述脑区作为诊断指标的潜力，同时也关注由于何种风险因素由脑结构的改变而导致了青少年MDD的高发病风险。如前言所述，CM作为慢性、长时间的应激因素和创伤事件，被认为是导致青少年抑郁症发病的高风险因素。本研究将CTQ评分与HAMD-17评分进行了相关性分析，结果与既往研究一致，早年的CM经历会增加后续抑郁症的患病风险[10]，进一步分维度分析提示：EA、EN、PN 3个维度与抑郁症发病的关联性最为密切。以目标脑区体积与CTQ评分进行相关性分析可见脑区体积也分别与CM经历存在部分相关，其中以左侧距状裂周围皮层GMV与PN的相关性最为显著。既往生物指标的研究证据显示有CM经历的个体存在较为广泛的视觉皮层改变：整合枕叶区域视觉信息、联络前颞叶的左下纵束等区域均存在更明显的白质损害[29]，枕下回（负责视觉记忆的存储）的皮质体积减小[30]。该结果在已有研究结论上进一步证实CM与青少年大脑情绪面孔识别受损相关[31]；因此，本研究认为CM介由视觉皮层、额叶、颞叶的皮层结构改变，增加青少年MDD患病风险，为进一步进行证实，本研究进行了中介效应分析。

通过中介效应分析可见，上述4个差异脑区均起到了CM与MDD高发病风险之间的中介作用，其中左侧距状裂周围皮层是中介效应为最明确的脑区。进一步将CTQ评分维度分析左侧距状裂GMV的中介作用，发现EN和PN是中介效应最显著的分维度。如前述，左侧距状裂周围皮层、颞中回、额上回、额中回的皮层体积下降直接导致了认知功能、执行功能、认知灵活性的损害，本研究中介效应结果在此基础之上进一步证明了早年的CM经历在改变脑区结构基础之上，很可能损害了上述功能，进而增加了后续MDD的发病风险。作为重要的剥夺相关不良童年经历，EN也在前瞻性纵向研究中被证实可导致认知功能更快的下降，而社会隔离是该过程的修饰因素[32]。有趣的是，本研究中介效应提示CM也能通过减少右侧中央旁小叶GMV增加MDD易感性。中央旁小叶在情绪障碍发病中的作用已被证实[22-23]，既往中央旁小叶改变与CM的研究提示具有CM经历的饮食失调患者，右侧中央旁小叶的皮层体积显著减少与CTQ情绪忽视呈负相关[33]，本研究在抑郁症患者中得到同样结果。而本研究的中介效应进一步阐释了CM经历不仅在认知相关的脑区能导致结构改变，也能以中央旁小叶的结构改变为基础，增加MDD的发病风险。

本研究具有一定创新性，相较于既往只对青少年MDD结构改变进行探讨的研究，本研究还在此基

础上回顾了该人群的MDD暴露因素——CM，探讨了全脑GMV改变是否可以调控CM和抑郁之间的关系；并且不仅对CTQ-SF的总分进行二分类，还细分维度进行中介效应的分析，寻找更个体化的虐待类型进行MDD风险因素的探讨；研究人群为青少年，相较于既往年龄较大的研究，降低了对CTQ-SF的回忆偏移。本研究也具有一定局限性，仅收集了横断面数据且样本量较小，无法得出因果关系，后续课题组将对患者进行纵向随访并增大样本量。

参 考 文 献

[1] Monroe SM, Harkness KL. Major depression and its recurrences: life course matters[J]. Annu Rev Clin Psychol, 2022, 18: 329-357.

[2] Malhi GS, Mann JJ. Depression[J]. Lancet, 2018, 392(10161): 2299-2312.

[3] Costello EJ, Copeland W, Angold A. Trends in psychopathology across the adolescent years: what changes when children become adolescents, and when adolescents become adults?[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2011, 52(10): 1015-1025.

[4] Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains[C]//5th IEEE EMBS International Summer School on Biomedical Imaging. Berder Island, France. IEEE, 2002: 16pp.

[5] Pizzagalli DA, Roberts AC. Prefrontal cortex and depression[J]. Neuropsychopharmacology, 2022, 47(1): 225-246.

[6] Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response[J]. Neuropsychopharmacology, 2011, 36(1): 183-206.

[7] Sheline Y I. Depression and the hippocampus: cause or effect?[J]. Biological psychiatry, 2011, 70(4): 308-309.

[8] Mah L, Zarate CA Jr, Singh J, et al. Regional cerebral glucose metabolic abnormalities in bipolar Ⅱ depression[J]. Biol Psychiatry, 2007, 61(6): 765-775.

[9] Shad MU, Muddasani S, Rao U. Gray matter differences between healthy and depressed adolescents: a voxel-based morphometry study [J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2012, 22(3): 190-197.

[10] Humphreys KL, LeMoult J, Wear JG, et al. Child maltreatment and depression: a meta-analysis of studies using the Childhood Trauma Questionnaire[J]. Child Abuse Negl, 2020, 102: 104361.

[11] Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis[J]. Am J Psychiatry, 2012, 169(2): 141-151.

[12] Ito Y, Teicher MH, Glod CA, et al. Increased prevalence of electrophysiological abnormalities in children with psychological, physical, and sexual abuse[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1993, 5(4): 401-408.

[13] Schiffer F, Teicher MH, Papanicolaou AC. Evoked potential evidence for right brain activity during the recall of traumatic memories[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1995, 7(2): 169-175.

[14] Teicher MH, Samson JA, Anderson CM, et al. The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity[J]. Nat Rev Neurosci, 2016, 17(10): 652-666.

[15] Kirsch DE, Tretyak V, Radpour S, et al. Childhood maltreatment, prefrontal-paralimbic gray matter volume, and substance use in young adults and interactions with risk for bipolar disorder[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 123.

[16] Lerner RM, Galambos NL. Adolescent development: challenges and opportunities for research, programs, and policies[J]. Annu Rev Psychol, 1998, 49: 413-446.

[17] Zisook S, Lesser I, Stewart JW, et al. Effect of age at onset on the course of major depressive disorder[J]. Am J Psychiatry, 2007, 164(10): 1539-1546.

[18] Shmuel A, Leopold DA. Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: implications for functional connectivity at rest[J]. Hum Brain Mapp, 2008, 29(7): 751-761.

[19] Bezdek MA, Gerrig RJ, Wenzel WG, et al. Neural evidence that suspense narrows attentional focus[J]. Neuroscience, 2015, 303: 338-345.

[20] Zhu YJ, Song XP, Xu MZ, et al. Impaired interhemispheric synchrony in Parkinson's disease with depression[J]. Sci Rep, 2016, 6: 27477.

[21] Peng W, Chen ZQ, Yin L, et al. Essential brain structural alterations in major depressive disorder: a voxel-wise meta-analysis on first episode, medication-naive patients[J]. J Affect Disord, 2016, 199: 114-123.

[22] Zhang R, Zhang LH, Wei SN, et al. Increased amygdala-paracentral lobule/precuneus functional connectivity associated with patients with mood disorder and suicidal behavior[J]. Front Hum Neurosci, 2020, 14: 585664.

[23] Jiang XW, Fu SN, Yin ZY, et al. Common and distinct neural activities in frontoparietal network in first-episode bipolar disorder and major depressive disorder: preliminary findings from a follow-up resting state fMRI study[J]. J Affect Disord, 2020, 260: 653-659.

[24] Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain[J]. Nat Rev Neurosci, 2002, 3(3): 201-215.

[25] Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, et al. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems[J]. PNAS, 2006, 103(26): 10046-10051.

[26] Dajani DR, Uddin LQ. Demystifying cognitive flexibility: implications for clinical and developmental neuroscience[J]. Trends Neurosci, 2015, 38(9): 571-578.

[27] Li W, Qin W, Liu HG, et al. Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections[J]. NeuroImage, 2013, 78: 46-58.

[28] 季青宇，江剑平. 儿童青少年心境障碍治疗研究进展[J]. 保健医学研究与实践，2023，20(5)：142-150.
Ji QY, Jiang JP. Research progress on the treatment of mood disorders in children and adolescents[J]. Health Medicine Research and Practice, 2023, 20(5): 142-150.

[29] Olson EA, Overbey TA, Ostrand CG, et al. Childhood maltreatment experiences are associated with altered diffusion in occipito-temporal white matter pathways[J]. Brain Behav, 2020, 10(1): e01485.

[30] Tomoda A, Polcari A, Anderson CM, et al. Reduced visual cortex gray matter volume and thickness in young adults who witnessed domestic violence during childhood[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e52528.

[31] Garrett AS, Carrion V, Kletter H, et al. Brain activation to facial expressions in youth with PTSD symptoms[J]. Depress Anxiety, 2012, 29(5): 449-459.

[32] Lin L, Cao B, Chen WQ, et al. Association of adverse childhood experiences and social isolation with later-life cognitive function among adults in China[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(11): e2241714.

[33] Monteleone AM, Monteleone P, Esposito F, et al. The effects of childhood maltreatment on brain structure in adults with eating disorders [J]. World J Biol Psychiatry, 2019, 20(4): 301-309.

（责任编辑：周一青）