

## 首发抑郁症患者静息态MRI脑局部一致性的改变

孙洪言 刘海花 顾苗苗 王蕾 张渊

251000 苏州市广济医院医学影像科

通信作者: 刘海花, Email: hoyal3@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.11.007

**【摘要】目的** 利用静息态MRI技术去探索首发抑郁症患者特异脑区的脑功能改变。**方法** 对符合抑郁症诊断标准的20例患者及20名健康志愿者进行静息态MRI检查,使用静息态MRI局部一致性(ReHo)分析方法,比较抑郁症组与对照组ReHo值,发现特异性增高或减低的脑区。**结果** 抑郁症组对比对照组,ReHo增高的脑区有小脑后叶、颞下回、枕中回、舌回、中央后回、中央前回、额上回、顶叶等;ReHo降低的脑区有边缘叶、海马旁回、壳核、丘脑、豆状核、额下回、额中回、楔前叶、扣带回等。**结论** 静息态MRI的ReHo分析方法可能发现抑郁症异常的脑区,为抑郁症发病机制的探索提供帮助。

**【关键词】** 抑郁症; 磁共振成像,静息态; 局部一致性

**基金项目:** 苏州市“科教兴卫”青年科技项目(KJXW2017048)

**Study on the regional homogeneity of resting brain MRI in first-episode depression** Sun Hongyan,

Liu Haihua, Gu Miaomiao, Wang Lei, Zhang Yuan

Department of Medical Imaging, Suzhou Guangji Hospital, Suzhou 215000, China

Corresponding author: Liu haihua, Email: hoyal3@126.com

**【Abstract】Objective** To explore the changes of brain function in the specific brain regions of first-episode depressive patients using resting state magnetic resonance imaging (MRI) technology. **Methods** Resting state MRI examination was performed on 20 patients who met the diagnostic criteria of depression and 20 healthy volunteers. The resting state MRI regional homogeneity (ReHo) was used to compare the ReHo values of the depression group, to find brain regions with increased or reduced specificity. **Results** Compared with the control group, the brain areas with increased ReHo were posterior cerebellar lobe, inferior temporal gyrus, middle occipital gyrus, lingual gyrus, posterior central gyrus, anterior central gyrus, superior frontal gyrus and parietal lobe. While ReHo decreased in marginal lobe, parahippocampal gyrus, putamen, thalamus,

[13] 张开容, 谭贵基, 区健刚, 等. VitalStim 吞咽障碍治疗仪在卒中后中后咽障碍的应用研究[J]. 中国医学创新, 2015, 12(5): 13-15. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2015.05.004.

Zhang KR, Tan GJ, Qu JG, et al. Study of the Application of VitalStim Swallowing Therapy Instrument in the Treatment of Dysphagia after Stroke[J]. Medical Innovation of China, 2015, 12(05): 13-15.

[14] 范丽婵, 周惠嫦, 陈丽珊. 食物性状对鼻咽癌放疗后吞咽障碍病人误吸的影响[J]. 护理研究, 2016, 30(7): 2528-2529. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2016.20.034.

Fan LC, Zhou HC, Chen LS. Influence of food traits on aspiration of nasopharyngeal carcinoma patients with dysphagia after radiotherapy[J]. Chinese Nursing Research, 2016, 30(7): 2528-2529.

[15] 陈诗玲, 倪光夏. 针刺配合吞咽康复疗法治疗中风后假性球

麻痹吞咽困难患者40例临床观察[J]. 中医杂志, 2017, 58(5): 401-404. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.05.012.

Chen SL, Ni GX. Clinical Observation on 40 Cases Dysphagia Due to Pseudobulbar Palsy after Stroke Treated by Acupuncture Combined with Swallowing Rehabilitation Therapy[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 58(5): 401-404.

[16] 黎桂婵, 潘锋. 脑卒中中咽障碍患者进食体位依从性对误吸发生率的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2016, 22(17): 96-97. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2016.17.052.

[17] 王红娟. 不同食物类型在老年患者误吸中的预防与应用[J]. 临床护理杂志, 2015, 14(4): 72-74. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8933.2015.04.031.

(收稿日期: 2018-07-05)

(本文编辑: 戚红丹)

lenticular nucleus, inferior frontal gyrus, middle frontal gyrus, anterior cuneiform lobe and cingulate gyrus.

**Conclusions** ReHo analysis of resting state MRI may discover abnormal brain regions of depression, which may help to explore the pathogenesis of depression.

**【Key words】** Depressive disorder; Magnetic resonance imaging, resting state; Regional homogeneity

**Fund program:** Suzhou Youth Science and Technology Program (KJXW2017048)

抑郁症是临床上最常见的精神类疾患之一,发病率逐年上升<sup>[1]</sup>,严重危害人们日常生活,加重社会负担。但是抑郁症的发病机制还不清楚,目前功能磁共振检查技术属于比较热门的研究领域,尤其是静息态 MRI 技术的发展,具有无创、较高的时间与空间分辨率、可重复性强等优势,逐渐成为脑科学研究领域的热门技术之一,在帮助认识抑郁症的发病机制中起到相当大的作用<sup>[2]</sup>,抑郁症的静息态 MRI 研究可以发现很多脑网络的异常<sup>[3]</sup>。

### 一、对象与方法

1. 研究对象: 选取 2015 年 3 月—2017 年 1 月苏州市广济医院门诊及住院患者 20 例纳入抑郁组, 年龄 18 ~ 60 岁, 入组标准: (1) 同时符合 CCMD-3 与 DSM-IV 抑郁障碍诊断标准; (2) 右利手; (3) HAMD-17  $\geq$  17 分; (4) 近期末服用抗精神类药物及相关物理治疗; (5) 首次发病或从未经系统治疗且未连续 2 周服用抗精神类药物。排除标准: (1) 患有其他基础疾病及脑部疾病(高血压、糖尿病等); (2) 合并其他精神障碍的抑郁发作者; (3) MRI 检查禁忌者。

通过临床及社区招募健康志愿者 20 人纳入对照组, 年龄、性别、受教育程度与抑郁组匹配。入组标准: (1) 以往身体健康, 未发现躯体及精神疾病; (2) 家族直系亲属内无患精神疾病者; (3) 无 MRI 检查禁忌证。

两组研究对象均对本研究内容知情、了解, 签署知情同意书, 研究由苏州市广济医院伦理委员会批准。

2. 检查方法: 利用西门子公司 3.0 T 磁共振诊断系统, 20 通道头线圈, 扫描过程中用海绵垫固定患者头部, 给予防噪耳塞, 嘱患者尽量放松闭眼, 并保持清醒状态, 检查步骤: (1) 常规头部扫描: T1WI/TRA、T2WI/TRA、T2FLAIR/TRA、T2WI/SAG、DWI 等用于排除头部疾病; (2) 血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD) 的扫描: 平面回波成像(echo planar imaging, EPI) 序列: 弛豫时间(re relaxation time, TR)=2 000 ms, 回波时间(echo time, TE)=30 ms, 视野=224  $\times$  224, 矩阵=64  $\times$  64, 层数 32 层, 时间点采集 256 个, 翻转角=80°, 体素大

小 3.5 mm  $\times$  3.5 mm  $\times$  3.5 mm, 最后数据分析时体素大小分割为 3 mm  $\times$  3 mm  $\times$  3 mm, 采集方式为间隔采集。

3. 数据分析方法: 在 Matlab R2013b 平台上运行 SPM、DPARSFA 对采集的数据进行预处理, 具体步骤包括: 格式转换、剔除 10 个时间点、空间标准化、头动矫正(排除平动  $>$  2 mm, 转动  $>$  2°), 滤波去除呼吸及心跳等生理噪声, 平滑核采用 4 mm  $\times$  4 mm  $\times$  4 mm 进行高斯平滑, 得到数据后进行局部一致性(regional homogeneity, ReHo) 值计算, 用 DPABI 进行统计分析。

4. 统计学方法: 一般人口学资料年龄、性别及受教育程度用统计学软件 SPSS 17.0 统计完成, 两组比较采用独立样本 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义; 抑郁组与对照组影像学数据分析利用 DPABI 软件, 采用两样本 *t* 检验, 设定  $P < 0.001$ , AlphaSim 校正体素范围  $\geq 40$  为差异有统计学意义。

### 二、结果

1. 抑郁组与对照组的一般资料比较: 见表 1。两组人群性别、年龄、受教育程度差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2. 抑郁组与对照组 ReHo 值比较: 见图 1、2(见本期封三), 表 2、3。抑郁组 ReHo 降低的脑区有边缘叶、海马旁回、壳核、丘脑、豆状核、额下回、额中回、楔前叶等; ReHo 增高的脑区有小脑后叶、颞下回、枕中回、舌回、中央后回、中央前回、额上回等。

**讨论** 抑郁症发病机制目前不是很清楚, 对其发病机制的研究方法有很多, 静息态 MRI 是当前比较热门的研究方法之一, ReHo 分析方法利用肯德尔和谐系数(the Kendall coefficient of concordance, KCC) 作为一个标准, 来计算一个体素与其相邻的 26 个体素间的时间序列上的一致性, 时间一致性好, ReHo 值高, 反之减低, 可以反映脑组织内神经元的同步性, 但不能反映神经元的活动程度。以往比较公认的抑郁症患者异常脑区主要在边缘系统-皮质-纹状体-苍白球-丘脑环路(limbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic, LCSPT), 其中额叶、海马、纹状体、丘脑是其中的重要组成结构<sup>[4-5]</sup>。

**表1** 抑郁症组与对照组人口学资料

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	受教育年限 (年, $\bar{x} \pm s$ )
		女	男		
抑郁症组	20	12	8	35.32 ± 12.33	9.20 ± 2.36
对照组	20	10	10	33.25 ± 10.25	10.25 ± 2.35
$\chi^2/t$ 值		0.088		0.264	-0.458
P值		0.756		0.775	0.665

**表2** 抑郁症组较对照组 ReHo降低的脑区

脑区	峰值点标准空间坐标			体素数目	t值
	X	Y	Z		
扣带回	-15	-60	18	42	5.84
边缘叶				53	4.69
海马旁回	24	-3	-21	42	
楔前叶	-3	-75	36	75	6.40
额中回	45	57	-9	179	5.67
豆状核				191	
壳核				182	7.27
丘脑	-30	3	-6	127	
额下回				113	

**表3** 抑郁症组比对照组 ReHo增高的脑区

脑区	峰值点标准空间坐标			体素数目	t值
	X	Y	Z		
中央后回				53	4.70
中央前回	42	-6	36	47	
额上回	18	-18	78	46	5.54
枕中回				324	8.60
舌回	45	-57	-6	125	
颞下回	54	-36	-27	84	5.82
顶叶	-42	-66	51	96	4.92
小脑后叶	21	-69	-57	227	5.63

本研究显示小脑后叶、颞下回、枕中回、舌回、中央后回、中央前回、额上回 ReHo 值增高, 与以往研究显示的前额叶与认知障碍有很高的相关性的结果一致<sup>[6]</sup>, 但是 Liu 等<sup>[7]</sup>研究结果显示左侧额叶内侧 ReHo 增高亦较明显。有研究发现未用药患者 MRI 静息态表现中前额叶皮层、颞上回、枕叶皮层、梭状回、壳核、楔前叶激活显著异常, 与本次研究结果有很高的相似性<sup>[8]</sup>, 额叶对情绪、记忆、工作以及执行能力有很重要的功能, 特别前额叶还参与情感的发动、调节等功能<sup>[9]</sup>。额叶通常与大脑的各个脑区均存在连接, 包括功能连接与结构连接, 比如海马、扣带回、杏仁核等结构<sup>[10]</sup>。额叶功能和情绪控制有很强的相关性, Iwabuchi 等<sup>[9]</sup>研究发现在额叶的皮层静息态 MRI 研究中 ReHo 值存在着较明显的

异常, 而抑郁症主要的临床表现也是情绪的控制能力减弱, 研究发现额叶 ReHo 值异常, 这也可能与抑郁症的临床特征表现是一致的, 也就是说抑郁症是表现为情绪、认知、行为和身体功能紊乱为特征的精神疾病, 可能出现脑区的异常活动, 这种异常活动也可能参与了抑郁症的病理生理机制过程。

颞叶内侧海马属于边缘系统, 颞叶主要参与听觉、记忆、情绪调节等重要功能, Peng 等<sup>[11]</sup>研究显示左侧颞叶 ReHo 值较对照组明显减低, 也有研究显示右侧颞叶 ReHo 值明显增高, 本研究显示边缘叶、海马、海马旁回脑区 ReHo 降低, 研究结果不尽一致。这可能与研究样本数量少有关, 但研究均可证实颞叶内侧存在 ReHo 值降低或增高, 据此可推测颞叶 ReHo 的异常可能在抑郁症的发病中起一定作用。

扣带回是脑影像研究的重要脑区之一, Miller 等<sup>[12]</sup>对部分青少年的研究中发现膝下扣带回的激活异常, 本研究也发现扣带回脑区存在 ReHo 值降低, 扣带回在大脑神经信息传递的过程中起相当重要的作用, 有研究显示扣带回与认知障碍有关<sup>[13]</sup>。扣带回同时承担边缘系统与周围组织的整合作用, 可以调节情绪以及对部分认知功能起作用, 本研究显示扣带回 ReHo 减低, 与以往研究结果大体一致。

本研究显示顶叶大部分脑区 ReHo 增强, 此部位属于后注意网络的组成部分, 主要参与记忆相关、情绪相关的加工, 在自我情绪控制、空间意象中有重要的作用, 而此位置脑区的异常可能导致抑郁症患者的情绪低落、焦虑等<sup>[14]</sup>。既往认为小脑主要参与身体的平衡调节, 目前研究显示小脑也参与感觉、认知以及情绪调节等神经生理过程<sup>[15]</sup>, 本研究发现小脑后叶 ReHo 值增强, 认为小脑的 ReHo 异常可能是抑郁症的病因之一。

本研究主要方法为基于 ReHo 的方法对抑郁症患者的静息态 MRI 分析, 本研究发现抑郁症患者的多个脑区存在 ReHo 值异常, 主要涉及额叶、颞叶、顶叶、扣带回、小脑等多个脑区, 潘梦洁等<sup>[16]</sup>研究发现抑郁症的损害主要发生在边缘系统和默认状态网络等脑区, 并且部分脑区与抑郁症的严重程度有很高的相关性。Andrews-Hanna 等<sup>[17]</sup>认为大脑在安静、无任何任务时可能存在一定的自发活动, 这些脑区主要有前额叶内侧、扣带回后部、顶上小叶等, 利用静息态 MRI 可以发现这些脑区在静息状态下的自发活动。另外本次研究还发现抑郁症组 ReHo 值增高的脑区主要位于枕叶、顶叶、小脑等偏后下部

脑区,而ReHo降低的脑区主要位于额叶、颞叶及基底节等前上部脑区,分界看似很清楚,当然本次研究样本量不多,外展性受限,待后续增加样本量时可以对此结果继续验证。根据本次研究结果也可以推测,抑郁症患者异常的脑区主要改变在默认状态网络脑区,也就是静息态MRI的默认状态脑区。本研究样本数量过少,以后还需进一步增加样本数量,也会增加其他数据分析方法比如基于Granger因果检验、动态因果模型(dynamic causal model,DCM)等,对抑郁症的发病机制做进一步探讨。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 研究设计、试验指导为孙洪言、刘海花,文献检索、资料收集为顾苗苗、张渊,试验数据采集为王蕾,论文撰写、修订为孙洪言

### 参 考 文 献

[1] 俞立严.上海科学家揭示抑郁症发病机理[N].东方早报,2013-09-01(4).

[2] 王静,彭红军,杨勇哲,等.基于多模态磁共振影像的抑郁障碍自动分类研究[J].中国神经精神疾病杂志,2018,44(10):583-588. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2018.10.002.  
Wang J, Peng HJ, Yang YZ, et al. Automatic classification of major depressive disorder with multi-modal magnetic resonance imaging[J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 2018, 44(10): 583-588.

[3] Dichter GS, Gibbs D, Smoski MJ. A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder[J]. J Affect Disord, 2015, 172: 8-17. DOI: 10.1016/j.jad.2014.09.028.

[4] Nugent AC, Davis RM, Zarate CA Jr, et al. Reduced thalamic volumes in major depressive disorder[J]. Psychiatry Res, 2013, 213(3): 179-185. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.05.004.

[5] Nauta WJ. Neural associations of the frontal cortex[J]. Acta Neurobiol Exp (Wars), 1972, 32(2): 125-140.

[6] Stuss DT. Functions of the frontal lobes: relation to executive functions[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2011, 17(5): 759-765. DOI: 10.1017/S1355617711000695.

[7] Liu CH, Ma X, Li F, et al. Regional homogeneity within the default mode network in bipolar depression: a resting-state

functional magnetic resonance imaging study[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e48181. DOI: 10.1371/journal.pone.0048181.

[8] Zhong X, Pu W, Yao S. Functional alterations of fronto-limbic circuit and default mode network systems in first-episode, drug-naïve patients with major depressive disorder: A meta-analysis of resting-state fMRI data[J]. J Affect Disord, 2016, 206: 280-286. DOI: 10.1016/j.jad.2016.09.005.

[9] Iwabuchi SJ, Krishnadas R, Li C, et al. Localized connectivity in depression: a meta-analysis of resting state functional imaging studies[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2015, 51: 77-86. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.01.006.

[10] Lemogne C, Delaveau P, Freton M, et al. Medial prefrontal cortex and the self in major depression[J]. J Affect Disord, 2012, 136(1/2): e1-e11. DOI: 10.1016/j.jad.2010.11.034.

[11] Peng DH, Shen T, Zhang J, et al. Abnormal functional connectivity with mood regulating circuit in unmedicated individual with major depression: a resting-state functional magnetic resonance study[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(20): 3701-3706.

[12] Miller CH, Hamilton JP, Sacchet MD, et al. Meta-analysis of Functional Neuroimaging of Major Depressive Disorder in Youth[J]. JAMA Psychiatry, 2015, 72(10): 1045-1053. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1376.

[13] Hugdahl K, Rund BR, Lund A, et al. Brain activation measured with fMRI during a mental arithmetic task in schizophrenia and major depression[J]. Am J Psychiatry, 2004, 161(2): 286-293. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.2.286.

[14] Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates[J]. Brain, 2006, 129(Pt 3): 564-583. DOI: 10.1093/brain/awl004.

[15] Gordon N. The cerebellum and cognition[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2007, 11(4): 232-234. DOI: 10.1016/j.ejpn.2007.02.003.

[16] 潘梦洁,陈峰,林明芳,等.基于局部一致性的重度抑郁症患者脑静息态功能磁共振成像研究[J].海南医学,2016,27(3):363-367. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2016.03.007.  
Pan MJ, Chen F, Lin MF, et al. Study of brain regional homogeneity in patients with major depressive disorder using resting-state functional MR[J]. Hainan Medical Journal, 2016, 27(3): 363-367.

[17] Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, et al. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network[J]. Neuron, 2010, 65(4): 550-562. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.02.005.

(收稿日期:2018-08-08)

(本文编辑:戚红丹)