

首发抑郁障碍患者及其一级亲属扣带回-楔前叶功能连接的研究

康丽君 张爱霞 孙宁 刘鹏鸿 杨春霞 张克让

030001 太原,山西医科大学(康丽君、刘鹏鸿); 030001 太原,山西医科大学第一医院精神卫生科(张爱霞、孙宁、刘鹏鸿、杨春霞、张克让)

通信作者:张克让, Email: atomsxmu@vip.163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.08.002

【摘要】目的 探讨首发抑郁障碍患者及其一级亲属扣带回-楔前叶功能连接的异常。**方法** 收集 2016 年 6 月—2018 年 2 月就诊于山西医科大学第一医院的人口学资料相匹配的 23 例首发未用药抑郁障碍患者, 17 名未患病抑郁障碍一级亲属及 28 名无家族史的健康人群, 进行静息态功能磁共振扫描; 使用 HAMD-24 评估患者病情严重程度。**结果** 3 组受试者扣带回与左右楔前叶均存在功能连接差异; 与健康对照相比, 一级亲属在左侧楔前叶功能连接增加, 患者组左右侧楔前叶功能连接均增加; 与一级亲属组相比, 患者组在右侧楔前叶功能连接显著增加。偏相关分析发现患者扣带回-楔前叶功能连接与病情严重程度呈正相关($r=0.493$, $P=0.027$)。**结论** 抑郁障碍的发病与扣带回-楔前叶功能连接增加有关, 与疾病的严重程度相关, 其中扣带回-左侧楔前叶功能连接异常是可能的遗传病理机制。

【关键词】 扣带回; 楔前叶; 功能连接; 抑郁障碍; 一级亲属

基金项目: 国家自然科学基金项目(81471379); 国家精神心理疾病临床研究中心项目(2015BAI13B02); 山西省应用基础研究青年基金项目(201601D021151)

Functional connectivity between the cingulate and precuneus in first-episode depressive disorders and their first-degree relatives Kang Lijun, Zhang Aixia, Sun Ning, Liu Penghong, Yang Chunxia, Zhang Kerang Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China(Kang LJ, Liu PH); Psychology Department, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China(Kang LJ, Zhang AJ, Sun N, Liu PH, Yang CX, Zhang KR)

Corresponding author: Zhang Kerang, Email: atomsxmu@vip.163.com

【Abstract】Objective To investigate the abnormality of the cingulate-precuneus functional connection in the first-episode depressive disorder patients and their first-degree relatives. **Methods** From June 2016 to February 2018, 23 patients with first-episode untreated depressive disorder, 17 first-degree relatives without depressive disorder and 28 healthy people without family history were examined by resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI). HAMD-24 was used to assess the severity of the illness. **Results** There were differences in functional connectivity between the cingulate gyrus and the left and right precuneus among the three groups of subjects. Compared with healthy controls, the functional connectivity of the left anterior cuneal lobe was increased in the first-degree relatives, and the functional connectivity of the left and right anterior cuneal lobe was increased in the patient group. Compared with the first-degree relatives group, the functional connectivity increased significantly in the right precuneus in the patient group. Partial correlation analysis revealed that the cingulate-precuneus functional connection was positively related to the severity of the depressive disorder ($r=0.493$, $P=0.027$). **Conclusions** The onset of the depressive disorder is related to the increase of functional connectivity between the cingulum and the precuneus, which is related to the severity of the disease. The cingulate-left precuneus functional connectivity may be a possible genetic pathological mechanism.

【Key words】 Gyrus cinguli; Precuneus; Functional connection; Depressive disorder; First-degree relatives

Fund programs: National Natural Science Foundation of China(81471379); Program of National Clinical Research Center for Psychological Disease(2015BAI13B02); Shanxi Province on the Youth Fund Projects(201601D021151)

抑郁障碍是以情绪低落、兴趣减退、精力下降为核心的异质性疾病,已成为对全球负担影响最大的疾病之一,但其病因仍不明确^[1]。研究表明抑郁障碍具有家族聚集性,亲属患病率是普通人群的2~3倍,在早发人群及反复发作的抑郁障碍患者的亲属中发病风险可增加到普通人群的6倍^[2]。因此,可以通过对一级亲属的研究进一步探讨抑郁障碍的病因。

静息状态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)是一种安全、可靠、功能强大的神经影像学技术,已被作为诊断抑郁障碍的可能的指标之一^[3]。在抑郁障碍中已经识别出包括默认模式网络(default mode network, DMN)、突显网络、认知控制网络、情感网络和边缘系统部分在内的脑网络的改变^[4]。其中当大脑不参与目标指导的任务时,DMN是最活跃的^[5]。扣带回-楔前叶是DMN中重要的网络节点,不仅与DMN中其他脑区关系密切,也与其他脑网络关系紧密^[6]。因此,笔者假设扣带回-楔前叶在抑郁障碍的发病中有重要意义,为此做了如下研究,使用静息状态功能连接(resting-state functional connectivity, rs-FC)的方法,比较首发抑郁障碍患者、一级亲属及健康对照者扣带回-楔前叶之间功能连接的差异,探讨抑郁障碍的神经病理性机制。

对象与方法

1.研究对象:见表1。(1)抑郁障碍组:选择2016年6月—2018年2月就诊于山西医科大学第一医院的首发未治疗抑郁障碍患者。纳入标准:年龄18~60岁;符合精神障碍患者的诊断和统计手册第四版(DSM-IV)中抑郁障碍诊断标准,且经过DSM-IV-TR轴I障碍用临床定式检查(Chinese Version of the Modified Structured Clinical Interview for DSM-IV TR Axis I Disorders Patient Edition, SCID-I/P)筛查(由两名精神科医师获得一致性诊断)^[7];汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale 24, HAMD-24)评分 ≥ 20 分;入组前两周内未规律使用抗精神病药

物、抗抑郁药物及镇静催眠药物;右利手。共入组23例。(2)一级亲属组:选自抑郁障碍组患者的生物学父母、子女或同胞兄妹;无抑郁障碍;年龄18~60岁;右利手。共入组17人。(3)健康对照组:年龄18~60岁,年龄、性别和受教育程度与以上两组匹配,右利手。共入组28人。所有受试者的排除标准:患有重大躯体疾病或有颅脑外伤史;妊娠或哺乳期女性;存在有严重自杀倾向者;具有MRI扫描禁忌证者。3组被试者一般资料见表1,结果显示在性别、年龄、受教育年限方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),抑郁障碍组的HAMD-24评分明显高于其他两组。本研究获得山西医科大学第一医院伦理委员会批准。所有被试者自愿参与研究并签署知情同意书。

2.方法:(1)诊断及量表评定:抑郁障碍患者均由经验丰富的心理测评师使用HAMD-24对其进行评分。HAMD-24是用以评估抑郁障碍严重程度的量表,总分为所有项目评分之和,分值越高代表抑郁症状越严重,具有良好的信度及效度^[8]。(2)fMRI扫描:采用美国西门子公司3.0 T磁共振扫描仪及12通道相控阵表面头线圈采集数据。在扫描过程中要求受试者保持清醒、静息平卧,平静呼吸,固定头部并最大限度地减少头部移动,同时闭眼处于休息状态,不做任何思维活动。首先进行常规结构像的MRI平扫,排除颅脑器质性病变受试者。之后使用具有以下参数的回波平面成像(echo planar imaging, EPI)序列进行rs-fMRI扫描:重复时间(repetition time, TR)=2 000 ms,回波时间(echodelay time, TE)=30 ms,翻转角=70°,视野(field of view, FOV)=24 cm × 24 cm,矩阵=64 × 64,层厚=2 mm,层数=32层,总计6 min。(3)静息状态功能数据处理:①预处理。用MRIconvert软件将原始图像DICOM格式转化为NIFTI格式。基于MATLAB平台,应用DPARSF软件进行预处理。去除每个被试者前10个时间点数据,排除信号不稳定及被试者适应过程的影响,剩余170个时间点数据进行预处理,包括时间矫正、头动矫正(所有头部运动超过2 mm将被排除)、空间标准化(采用EPI模板,体素大小为3 mm × 3 mm ×

表1 3组受试者人口学资料和HAMD-24评分比较

组别	例数	性别		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	受教育程度(年, $\bar{x} \pm s$)	HAMD-24(分, $\bar{x} \pm s$)
		男	女			
抑郁障碍组	23	17	6	28.72 ± 7.83	14.26 ± 2.22	27.30 ± 5.22
一级亲属组	17	11	6	30.67 ± 6.95	13.89 ± 1.78	4.88 ± 1.31
健康对照组	28	16	12	26.64 ± 6.84	14.75 ± 2.39	4.88 ± 1.31
F/χ^2 值		1.555		1.943	1.470	291.82
P 值		0.460		0.152	0.237	< 0.01

3 mm)、平滑处理(FWHM为6 mm)、去线性漂移、低频滤波(0.01 ~ 0.08 Hz)、去除协变量(白质信号、脑脊液信号和头部运动)。通过使用Fisher's转换改善变量分布的正态性。②定义感兴趣区(region of interest, ROI)选取。基于MATLAB平台,使用WFU PickAtlas软件(www.fmri.wfubmc.edu/download.htm)定义ROI楔前叶及扣带回,楔前叶定义为“Precentral_L、Precentral_R”,扣带回定义为“Cingulum_Ant_L、Cingulum_Ant_R、Cingulum_Mid_L、Cingulum_Mid_R、Cingulum_Post_L、Cingulum_Post_R”。然后,将图像重新采样到3 mm×3 mm×3 mm大小。③计算扣带回-楔前叶功能连接值:使用DPARSFA计算每个被试者扣带回与全脑的功能连接图,在楔前叶区进行统计分析,以计算楔前叶及扣带回功能连接。

3. 统计学方法:采用SPSS 23.0软件对3组之间年龄、性别、受教育程度进行 χ^2 检验及单因素方差分析(ANOVA),计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。影像学数据处理:采用DPARSFA软件对3组受试者扣带回-楔前叶功能连接值进行ANOVA分析,最小显著性差异法(least-significant difference, LSD)检验进行两两比较。使用REST查看统计结果,并做AlphaSim矫正[团块大小通过Monte Carlo模拟(1 000次),单个体素 $P < 0.01$,分别计算]。提取两组差异具有统计学意义的脑区的平均时间序列,以性别、年龄、受教育程度为协变量,与HAMD得分进行偏相关分析。

结 果

1. 3组受试者扣带回-楔前叶功能连接的比较:见表2、3,图1(见本期封三)。方差分析显示,3组受试者的扣带回与楔前叶左侧及右侧均存在功能连接差异。经LSD- t 检验所示,与健康对照组相比,一级亲属仅在左侧楔前叶与扣带回功能连接增强,患者组扣带回左侧及右侧楔前叶功能连接均增高;与一级亲属组相比,患者组在左侧楔前叶与扣带回功能连接未见差异,右侧楔前叶与扣带回功能连接增强。

2. 扣带回-楔前叶功能连接与抑郁障碍严重程度之间的关系:见图2。以性别、年龄、受教育程度为协变量,偏相关分析显示扣带回-楔前叶功能连接与抑郁障碍患者HAMD-24总分呈正相关($r=0.493, P=0.027$)。

讨 论

本研究探讨了首发抑郁障碍患者存在扣带回-楔前叶功能连接异常,与疾病的严重程度相关,且

表2 3组受试者扣带回-楔前叶功能连接的比较

脑区	侧别	簇大小 (mm ³)	峰值MIN坐标			峰值 t 值	P 值
			x	y	z		
楔前叶	左	720	6	-42	45	9.1931 ^a	<0.05
楔前叶	右	513	-6	-39	60	7.2628 ^a	<0.05

注:^a单个体素 $P < 0.01$, AlphaSim矫正后, $P < 0.05$

表3 3组受试者扣带回-楔前叶功能连接的两两比较

两两比较组	脑区	侧别	簇大小 (mm ³)	峰值MIN坐标			峰值 t 值	P 值
				x	y	z		
抑郁障碍组- 一级亲属组	楔前叶	右	999	6	-42	45	3.8089 ^a	<0.05
抑郁障碍组- 健康对照组	楔前叶	左	648	-6	-48	60	3.1833 ^a	<0.05
	楔前叶	右	1 026	9	-42	51	3.3798 ^a	<0.05
一级亲属组- 健康对照组	楔前叶	左	567	-6	-36	57	3.4474 ^a	<0.05

注:^a单个体素 $P < 0.01$, AlphaSim矫正后, $P < 0.05$

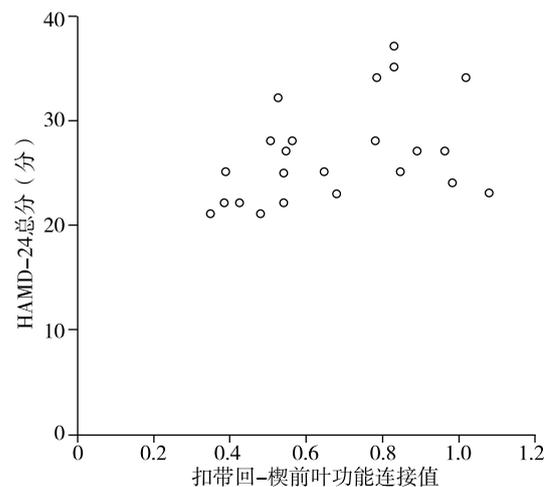


图2 抑郁障碍患者扣带回-楔前叶功能连接值与HAMD-24评分的相关性($n=23$)

这种异常在右侧楔前叶的出现有遗传倾向,而在左侧楔前叶是抑郁障碍患者区别于一级亲属及健康人的新改变。本研究突出体现了扣带回-楔前叶功能连接异常在抑郁障碍的发病中起着重要的意义,可能成为抑郁障碍发病的重要病因。

首发未用药抑郁障碍的Meta分析显示:首发未用药重度抑郁障碍者存在默认网络的改变^[9]。进一步的研究显示出更强的DMN抑制患者2周后表现出对抗抑郁药的耐药,其中楔前叶及扣带回皮质的失活预测HAMD评分的变化^[10]。扣带回及楔前叶是DMN的重要组成部分,前者负责注意力和情感信息的整合^[11],后者起调节认知及奖赏作用^[12]。因此这两脑区是本次研究探究的关键脑区。

有研究显示,扣带回与其他脑区的功能连接强度是抑郁障碍的可能预测指标^[13]。随着抑郁情绪的产生,扣带回与楔前叶的功能连接下降^[14]。对13名健康人使用氢溴酸西酞普兰(10 mg)后发现楔前叶和后扣带皮层功能连接改变,预示着氢溴酸西酞普兰治疗抑郁障碍的机制可能是扣带回-楔前叶功能连接的变化^[15]。一项研究发现,抑郁障碍患者存在楔前叶与扣带回功能连接增加,与抑郁障碍的严重程度相关^[16]。这项研究与本研究的结果一致,但本研究加入了一级亲属作为对比,更加突出了两者功能连接在疾病发病中的重要意义,为此可以将其考虑为可能的抑郁障碍内表型,为疾病的早期诊断及预防提供了新的理论。

抑郁障碍存在扣带回的活动异常^[9, 17]。一项Meta分析显示扣带回的过度激活与疾病持续时间呈正相关,与抗抑郁药物疗效亦相关^[18]。还有研究显示难治性抑郁障碍有扣带回改变^[19]。且有研究表明这种改变具有家族聚集性,这促使扣带回成为易感患者的标志物^[20]。本研究也进一步表明了扣带回功能异常与疾病发病相关,而且有一定的遗传倾向。

部分研究表明抑郁障碍存在楔前叶功能活动异常^[9, 17]。这种改变可能与抑郁发作次数相关^[21]。其区域一致性改变是抑郁障碍区别于焦虑障碍的改变^[22]。本研究显示左右楔前叶对于抑郁障碍发病具有不同的意义,这可能与左右楔前叶的功能有关,右楔前叶在记忆及图像辨别中有重要作用^[23],可能会使高危人群在选择图片识别与记忆中有倾向性,导致抑郁情绪。既往的研究发现治愈的抑郁障碍患者有异常左侧楔前叶的恢复^[24],而本研究也显示左侧楔前叶的异常可能是抑郁障碍的状态性指标,不是素质性指标,然而没有对治愈患者做进一步比较。

本研究有一些局限性。第一,未对两者功能连接与疾病严重程度做因果关系的研究;第二,扣带回及楔前叶都可分为不同的脑区,但没有对其进行进一步的细分;第三,没有采取进一步的随访观察来得到更深刻的试验结果。总之,笔者发现扣带回-楔前叶功能连接异常是抑郁障碍可能的遗传内表型,但仍待进一步阐明。

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 研究实施、资料收集为康丽君、刘鹏鸿,试验设计为张爱霞、张克让,审校为孙宁,论文撰写为康丽君,论文修订为杨春霞

参 考 文 献

- [1] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390(10100): 1211-1259. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
- [2] Weissman M, Gershon E, Kidd K, et al. Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1984, 41(1): 13-21. DOI: 10.1001/archpsyc.1984.01790120015003.
- [3] Kambeitz J, Cabral C, Sacchet MD, et al. Detecting Neuroimaging Biomarkers for Depression: A Meta-analysis of Multivariate Pattern Recognition Studies [J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 82(5): 330-338. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.10.028.
- [4] Bora E, Fornito A, Pantelis C, et al. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies [J]. *J Affect Disord*, 2012, 138(1/2): 9-18. DOI: 10.1016/j.jad.2011.03.049.
- [5] Wang L, Hermens DF, Hickie IB, et al. A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression [J]. *J Affect Disord*, 2012, 142(1/3): 6-12. DOI: 10.1016/j.jad.2012.04.013.
- [6] Fransson P, Marrelec G. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis [J]. *Neuroimage*, 2008, 42(3): 1178-1184. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.05.059.
- [7] First MB, Spitzer RL, Miriam G, et al. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders; SCID-I: clinical version: administration booklet [M]. New York: Americann Psychiatric Press, 1997.
- [8] 张作记.行为医学量表手册 [M].北京:中华医学电子音像出版社, 2005.
- [9] 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.
- [10] Spies M, Kraus C, Geissberger N, et al. Default mode network deactivation during emotion processing predicts early antidepressant response [J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(1): e1008. DOI: 10.1038/tp.2016.265.
- [11] Tolomeo S, Christmas D, Jentsch I, et al. A causal role for the anterior mid-cingulate cortex in negative affect and cognitive control [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 6): 1844-1854. DOI: 10.1093/brain/aww069.
- [12] Zhang WN, Chang SH, Guo LY, et al. The neural correlates of reward-related processing in major depressive disorder: a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies [J]. *J Affect Disord*, 2013, 151(2): 531-539. DOI: 10.1016/j.jad.2013.06.039.
- [13] Leaver AM, Wade B, Vasavada M, et al. Fronto-Temporal Connectivity Predicts ECT Outcome in Major Depression [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 92. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00092.
- [14] Renner F, Siep N, Arntz A, et al. Negative mood-induction modulates default mode network resting-state functional

- connectivity in chronic depression[J]. J Affect Disord, 2017, 208: 590-596. DOI: 10.1016/j.jad.2016.10.022.
- [15] Arnone D, Wise T, Walker C, et al. The effects of serotonin modulation on medial prefrontal connectivity strength and stability: A pharmacological fMRI study with citalopram[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 84(Pt A): 152-159. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.01.021.
- [16] Crowther A, Smoski MJ, Minkel J, et al. Resting-state connectivity predictors of response to psychotherapy in major depressive disorder[J]. Neuropsychopharmacology, 2015, 40(7): 1659-1673. DOI: 10.1038/npp.2015.12.
- [17] Wang L, Kong Q, Li K, et al. Frequency-dependent changes in amplitude of low-frequency oscillations in depression: A resting-state fMRI study[J]. Neurosci Lett, 2016, 614: 105-111. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.01.012.
- [18] Zhou M, Hu X, Lu L, et al. Intrinsic cerebral activity at resting state in adults with major depressive disorder: A meta-analysis[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2017, 75: 157-164. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.02.001.
- [19] Machino A, Kunisato Y, Matsumoto T, et al. Possible involvement of rumination in gray matter abnormalities in persistent symptoms of major depression: an exploratory magnetic resonance imaging voxel-based morphometry study[J]. J Affect Disord, 2014, 168: 229-35. DOI: 10.1016/j.jad.2014.06.030.
- [20] Hajek T, Kozeny J, Kopecek M, et al. Reduced subgenual cingulate volumes in mood disorders: a meta-analysis[J]. J Psychiatry Neurosci, 2008, 33(2): 91-99.
- [21] Liu CH, Ma X, Yuan Z, et al. Decreased Resting-State Activity in the Precuneus Is Associated With Depressive Episodes in Recurrent Depression[J]. J Clin Psychiatry, 2017, 78(4): e372-e382. DOI: 10.4088/JCP.15m10022.
- [22] Lai CH. The regional homogeneity of cingulate-precuneus regions: The putative biomarker for depression and anxiety[J]. J Affect Disord, 2018, 229: 171-176. DOI: 10.1016/j.jad.2017.12.086.
- [23] Ripp I, Zur Nieden AN, Blankenagel S, et al. Multisensory integration processing during olfactory-visual stimulation-An fMRI graph theoretical network analysis[J]. Hum Brain Mapp, 2018. DOI: 10.1002/hbm.24206.
- [24] Amen DG, Taylor DV, Meysami S, et al. Deficits in Regional Cerebral Blood Flow on Brain SPECT Predict Treatment Resistant Depression[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 63(2): 529-538. DOI: 10.3233/JAD-170855.

(收稿日期: 2018-06-10)

(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志 2018 年征稿通知

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊(CN23-1479/R, ISSN1009-6574, 月刊)。为更好地服务神经科学、精神科学以及精神卫生领域的专家、作者和读者, 构建理想的学术交流平台, 配合本刊 2018 年的重点号刊发, 特发出征稿通知, 希望有关学科方向的医护工作者和学者能多给予支持。

解读本刊

中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)

征稿内容

1. 精神疾病的流行病学调查; 2. 社区精神病学; 3. 女性心理健康; 4. 中西医结合治疗精神疾病; 5. 老年精神病学; 6. 睡眠障碍; 7. 帕金森及运动障碍疾病; 8. 神经康复; 9. 神经介入及内镜治疗; 10. 神经退行性疾病的基础研究; 11. 颅脑创伤研究; 12. 脑小血管病。此外, 以上所列方向相关的护理研究同为本刊重点征稿范围。

来稿要求

详见稿约。

相关事宜

(1) 来稿请注明为征稿稿件, 并备注相对应的征稿方向及编号(如: 1. 精神疾病的流行病学调查); (2) 所有符合征稿方向的稿件均享受优先审稿、优先发表的权利。

联系方式

地址: 北京市宣武门外大街香炉营东巷 2 号院 1-7-302 神经疾病与精神卫生杂志社 邮编: 100052
电话: 010-83191160 传真: 010-83191161 电子信箱: ndmh@ndmh.com