

# 首发未服药抑郁症静息态默认网络研究

朱雪玲<sup>1,2</sup>, 王湘<sup>1</sup>, 肖晶<sup>1</sup>, 廖坚<sup>\*</sup>, 姚树桥<sup>1</sup>

(1.中南大学湘雅二医院医学心理学研究所, 湖南 长沙 410011;

2.国防科学技术大学人文与社会科学学院, 湖南, 长沙 410074)

**【摘要】** 目的:分析首发未治疗抑郁症患者静息态默认网络功能改变。方法:采用独立成分分析方法,对25例首发抑郁症患者与25名正常被试进行静息态功能磁共振数据处理,并依据空间最匹配原则对缺省模式网络的独立成分进行挑选,分析患者默认网络的改变。结果:与正常对照比较,抑郁症患者的默认网络呈现前部升高后部降低的模式:即背部额内侧回、腹部额内侧回和腹部前扣带回功能连接升高,楔前叶和后扣带回、角回功能连接减低。结论:静息态下抑郁症默认网络存在广泛的异常。

**【关键词】** 抑郁症;默认网络;磁共振成像;冗思

中图分类号: R395.2

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2011)02-0146-03

## Altered Brain Activity of Default-mode Network in First-episode, Treatment-naïve Major Depressive Disorder

ZHU Xue-ling, WANG Xiang, XIAO Jin, LIAO Jian, YAO Shu-qiao

Medical Psychological Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

**【Abstract】 Objective:** The aim of the present study was to explore resting-state DMN in first-episode, treatment-naïve young adults with major depressive disorder(MDD) and in healthy controls. **Methods:** The resting-state fMRI data from 25 (10 male and 15 female) first-episode, treatment-naïve young adults with MDD and 25 age-, gender- and education-matched healthy controls were analysed by independent component analysis (ICA). **Results:** A dissociation patterns was presented of anterior and posterior functional connectivity within resting-state default-mode network in first-episode, treatment-naïve young adults with major depression. Compared with healthy controls, increased functional connectivity in anterior medial cortex (especially the medial prefrontal cortex (MPFC) and anterior cingulate cortex (ACC)) and decreased functional connectivity in posterior medial cortex(especially the posterior cingulate cortex/precuneus(PCC/precuneus)) and angular gyrus were observed in MD. **Conclusion:** Such results provide new evidence that DMN is widely affected in MDD and suggest that the abnormal activity of the DMN may be a trait for MDD patients.

**【Key words】** Depressive disorder; Default mode network; Independent component analysis; Resting-state

近几年,大规模脑网络的研究逐步受到重视,通过研究不同脑区之间的相互作用,可以进一步深入了解大脑认知功能的神经机理。默认网络(default mode network, DMN)就是当前研究的热点之一。默认网络是指一组在功能上表现为一致性的脑区,即静息状态下高代谢,而在有目标指向任务执行时表现活动下降<sup>[1,2]</sup>。主要涉及内侧前额叶/腹侧扣带回前部、扣带回后部/楔前叶、角回、内侧颞叶、外侧颞下回等脑区。默认网络同自我意识、情景记忆、环境监视等内在精神活动有密切的关系。先前的研究表明,抑郁症患者存在默认状态网络的异常<sup>[3-5]</sup>。但是,以往研究被试均未排除药物和病程的影响。在本研究中,以首发未服药的重症抑郁症病人为研究对象,采用静息功能磁共振成像技术,对抑郁症患者脑DMN

的改变情况进行研究。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

1.1.1 患者组 共25例(男10例,女15例),为2008到2009年中南大学湘雅二医院心理门诊的患者。年龄 $21.34 \pm 2.66$ 岁,受教育 $14.55 \pm 0.35$ 年,发病年龄 $21.35 \pm 2.38$ 岁,病程 $11.45 \pm 7.20$ 月。入组标准:汉族,右利手;符合美国精神疾病诊断与统计手册第四版(DSM-IV)抑郁症的诊断标准;年龄18~25岁;均为首次发病,从未接受过任何抗抑郁药物的治疗;流调中心用抑郁量表得分(CES-D)>29分;排除标准:神经系统变性疾病、脑外伤或脑血管病患者;有严重的心、肝、肾功能不全及控制不良的糖尿病等重大躯体疾病史或药物依赖史者;躯体疾病、精神分裂症或药物依赖所致的抑郁发作。

1.1.2 健康对照组 共25例(男10例,女15例),

**【基金项目】** 国家自然科学基金(30670709;30700236)

通讯作者:姚树桥

\*中南大学湘雅三医院影像科

为湖南长沙市中南大学、湖南大学等 5 所高校的大学生。年龄  $20.33 \pm 1.68$  岁,受教育  $13.60 \pm 0.65$  年。入组标准:年龄 18~25 岁;流调中心用抑郁量表得分(CES-D) $<18$  分;排除标准:神经系统疾病、脑外伤史或脑血管病患者;有严重的心、肝、肾功能不全及控制不良的糖尿病等重大躯体疾病或药物依赖者;有精神疾病病史或家族史者。

患者组与对照组的年龄、受教育年限的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。所有对象,对试验研究签署知情同意书,自愿参加。

1.2 方法

1.2.1 MRI 扫描 所有研究对象的扫描均使用美国西门子电器公司 1.5T 磁共振成像系统完成(Siemens Magnetom Symphony scanner)。描时受试者仰卧,戴耳塞,以减少机器噪音对试验的影响,同时采用由生产商提供的泡沫垫来减少头部运动。采集研究数据前,先对每个被试进行常规结构像扫描,确认没有脑结构异常,没有脑部疾病。结构像采用液体抑制反转恢复(T1 FLAIR)序列,平行于前后联合轴位扫描,共 30 层包括全脑。重复时间(repetition time, TR)=2200ms;回波时间(echo time, TE)=24ms;层厚(slice thickness)=4mm,层间隔(gap)=0.5mm,矩阵(matrix)= $256 \times 256$ 。功能像采用基于梯度回波的平面回波(GRE-EPI)序列,TR/TE:2000/40ms, matrix: $64 \times 64$ ,定位同结构像,26 层,层厚=5.0mm,无间隔,体素大小= $5 \times 3.85 \times 3.85 \text{mm}^3$ ,共采集 150 个时间点 300s。

1.2.2 数据分析 采用 REST (<http://restfmri.net/forum/index.php>) 软件进行功能像预处理:包括时间、空间标准化,校正头动并映射到标准脑、滤波( $0.0101 \text{Hz} < \text{频率} < 0.108 \text{Hz}$ )、去线性漂移。头动校正去除头部平动大于 1.5mm,转动大于  $1.5^\circ$  的数据。

采用 GIFT (<http://icatb.sourceforge.net/>) 软件对被试的 DMN 网络进行检测。主要采用的算法是独立成分分析(independent component analysis, ICA),具体步骤包括:首先确定每个受试者的空间独立成分的个数,本实验为 30。每个独立成分对应一个时间序列,该成分空间上每个体素的值可以理解为该处原始信号与此时间序列的相关值,该值在指定的阈值之上意味着存在功能连接。然后采用最佳空间匹配算法(best-fit)挑选 DMN 成分<sup>[6]</sup>。DMN 空间标准模板来自于 G. DAnnunzio 大学曼蒂尼教授的研究小组<sup>[7]</sup>。

挑选出患者及对照组中每个受试者的 DMN 成

分后,首先采用 SPM5 (statistical parametric mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) 软件进行单样本  $t$  检验 [ $P<0.05$  (FDR 校正)],得到每组被试缺省模式脑区解剖位置空间分布图。然后再进行患者与正常对照组之间的双样本  $t$  检验, [ $P<0.05$  (FDR 校正)]。在 ICA 检出的每个具有生理意义的空间成分上,每个体素的值(本研究采用的  $z$ -值)可以理解为与该成分时间序列的相关值,组分析结果的  $z$  值改变则反映了功能连接度的升高或降低。

2 结 果

2.1 DMN 成分挑选

采用最佳空间匹配法对两组被试的缺省模式脑区成分进行挑选,对于第一位最佳匹配值,患者组与对照组有明显的统计学差异 [抑郁症与对照组比较的  $t$  值分别为:3.84、2.15 ( $P<0.05$ )]。

2.2  $t$  检验结果

单样本  $t$  检验结果显示,正常组表现出典型的 DMN 网络分布,包括内侧前额叶/腹侧扣带回前部、扣带回后部/楔前叶、角回、内侧颞叶、外侧颞下回等脑区。双样本  $t$  检验结果显示(见附表),相对于对照组,抑郁症患者静息态的默认网络呈现前部升高后部降低的趋势。升高的部位主要包括内侧前额叶/腹侧扣带回,降低的部位为扣带回后部/楔前叶、角回。

附表 抑郁症与对照组 DMN 改变的脑区

脑区	大脑分区	坐标	$t$ 值	体素
dMPFC /vACC	9/24/32	-3, 33, 11	4.47	1100
vMPFC	10/11	-9, 69, 12	[0]6.17	
mOPFC	11/12	-6, 56, -15	5.55	
PCC/precuneus	30/23/7/31	15, -66, 24	-6.97	700
Right AG	39	42, -72, 39	-7.20	249
Left AG	39/19	-36, -75, 39	-6.75	150

3 讨 论

本研究发现静息状态下首发未服药抑郁症病人存在默认网络的异常,提示持静息态下抑郁症默认状态网络的连接效能降低、协调性紊乱。这和以往的发现结果相一致。重要的是,我们的研究进一步发现了抑郁症默认网络异常呈现前高后低的模式,不仅符合了先前 Grecious 的抑郁症异常默认网络的理论假设<sup>[3]</sup>,支持默认网络连接功能的紊乱与其执行功能紊乱的相互关系,为进一步讨论两者之间的相关打下基础。

抑郁症默认网络的前部功能连接升高,主要部位包括内侧前额叶和腹侧前扣带回。在抑郁症功能

或结构的磁共振研究中,内侧前额叶是重要的部位,静息态的 PET 中常表现为高代谢,形态学研究发现抑郁症前额叶皮层体积异常。内侧前额叶是重要的缺省模式网络节点,负责个体的自我身份认知(self-referential)等高级脑功能<sup>[8]</sup>。抑郁症的核心症状是持久、普遍的情绪低落、有罪感和无价值感,这可能导致此默认网络中与自我指示和情绪过程相关的前额叶部分出现功能连接的增强<sup>[3]</sup>。此外,腹侧前扣带回也是情绪调节的关键部位。以往 PET 的研究也发现,抑郁症该部位的新陈代谢升高。本研究不仅从静息态默认网络的角度提示抑郁症内侧前额叶和腹侧前扣带回脑区存在的异常,更为下一步研究该异常与抑郁症负性冗思症状的关系提供重要的支持。

抑郁症的内侧前额叶和腹侧前扣带回同时出现功能连接的升高也并非偶然,两者之间存在相关性在先前的抑郁症研究中也有报道。最近一篇采用多变量 granger 因果分析(multivariate granger causality analysis)的方法研究抑郁症静息态功能连接的文献报道,抑郁症的内侧前额叶和腹侧前扣带回功能连接升高<sup>[9]</sup>。此外,通过电极刺激相应的白质束,发现腹侧前扣带回活动的降低会导致内侧前额叶活动的降低。此外,在睡眠剥夺的治疗中,抑郁症的 MPFC 和 VACC 区域比正常人新陈代谢要高。

抑郁症默认网络的后部,如后扣带回和楔前叶、角回功能连接出现下降。后扣带回被认为是最重要的 DMN 节点<sup>[2]</sup>,主要参与情绪状态维持及片段记忆提取<sup>[10]</sup>。目前在与记忆损害相关的其他疾病如 Alzheimer 的研究发现,PCC 是静息态 DMN 连接信号强度降低的关键脑区。此外,楔前叶被报道与自传体记忆的提取相关<sup>[11]</sup>,角回也与语义的处理和注意相关<sup>[12]</sup>。以上研究提示,抑郁症默认网路后部连接信号强度降低可能来自于抑郁症记忆功能的损害。

本文采用首发未服药的病人为研究对象,可以排除长期的药物治疗带来的影响。在今后的研究中,我们将引入与默认网络功能相关的任务范式,如有关自我、记忆的范式,进一步探讨默认网络与认知功能之间的关系。

#### 参 考 文 献

1 Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default

- mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 676-682
- 2 Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network anatomy, function and relevance to disease. *Ann NY Acad Sci*, 2008, 1124: 1-38
- 3 Greicius MD, Flores BH, Menon V, et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry*, 2007, 62: 429-437
- 4 Bluhm R, Williamson P, Lanius R, et al. Resting state default-mode network connectivity in early depression using a seed region-of-interest analysis: decreased connectivity with caudate nucleus. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2009, 63: 754-761
- 5 姚志剑,王丽,卢青,等. 抑郁症静息态默认状态网络内功能连接的初步探讨. *中国神经精神疾病杂志*, 2008, 34(5): 278-281
- 6 Greicius MD, Supekar K, Menon V, et al. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 253-258
- 7 Mantini D, Perrucci MG, Del Gratta C, et al. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 13170-13175
- 8 Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, et al. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 4259-4264
- 9 Hamilton JP, Chen G, Thomason ME, et al. Investigating neural primacy in major depressive disorder: multivariate granger causality analysis of resting-state fmri time-series data. *Mol Psychiatry*, 2010
- 10 Fransson P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp*, 2005, 26: 15-29
- 11 Northo, G., Heinzel, A, de Greck, M, et al. Self-referential processing in our brain—a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage*, 2006, 31: 440-457
- 12 Binder JR, Desai RH, Graves WW, et al. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex*, 2009, 19: 2767-2796

(收稿日期:2010-12-25)