

基于静息态 fMRI 低频振幅的首发抑郁症与功能脑区关联研究

邱天爽¹ 戴睿娇¹ 刘亚洁²

(1. 大连理工大学电子信息与电气工程学部, 大连, 116024; 2. 大连医科大学附属第二医院, 大连, 116027)

摘要: 利用功能磁共振成像(Functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术, 研究静息态下首发抑郁症患者脑功能的改变。采用 Siemens 3.0T 磁共振仪对 5 名首发抑郁症患者和 1 名性别年龄相仿的正常对照志愿者进行静息态 fMRI 采集, 采用低频振幅(Amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)的方法分析数据, 进行双样本 t 检验后分析静息态脑功能的差异。结果发现, 抑郁症组大脑左侧小脑 6 区、左侧颞下回、双侧尾状核、右侧舌回、左侧眶部额上回、右侧中央沟盖、右侧前扣带和旁扣带脑回、右侧额中回、右侧岛盖部额下回、右侧补充运动区、左侧顶上回、右侧中央后回、右侧背外侧额上回 ALFF 降低。首发抑郁症患者大脑的额叶、颞叶、扣带回及尾状核等位置存在功能异常, 这些区域的异常与情绪、认知、记忆等领域有关, 与抑郁症息息相关。

关键词: 功能磁共振; 静息态; 抑郁症; 低频振幅

中图分类号: R749.4 **文献标志码:** A

Amplitude of Low-Frequency Fluctuation in First-Episode Depressed Patients on Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging

Qiu Tianshuang¹, Dai Ruijiao¹, Liu Yajie²

(1. Faculty of Electronic Information and Electrical Engineering, Dalian University of Technology, Dalian, 116024, China; 2. The Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian, 116027, China)

Abstract: To investigate the discrepancies in brain function of first-episode depressed patients, five first-episode depressed patients and one healthy volunteer of the same age undergo resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) scans by Siemens 3.0T and collecting data are analyzed by the amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF). Then, the ALFF results are possessed by two-sample t -test. The result shows the ALFF value of the depressed group are decreased in the particular areas, including the left cerebellar lobe, the left superior temporal gyrus, the bilateral caudate nucleus, the right lingual gyrus, the left superior frontal gyrus, the right rolandic operculum, the right anterior cingulate gyri, the right middle frontal gyrus, the right inferior frontal gyrus, the right supplementary motor area, the left superior parietal gyrus, and the right postcentral gyrus. The research result suggests that the first-episode depressed patients have functional discrepancies in the frontal lobe, the temporal lobe, the cingulate gyrus and the caudate nucleus. These areas are directly correlated with emotion, cognition and memory. Abnormalities in these areas are closely bound up with depression.

Key words: functional magnetic resonance imaging; resting-state ;depression; amplitude of low-frequency fluctuation

引 言

在科技进步与社会发展带来巨大成功的同时,由于人们压力增加而使得抑郁症的发病率逐年增加。世界卫生组织调查显示,目前全球抑郁症患者约 3.5 亿人,约占世界总人口的 6%。据调查,50%~60%的抑郁症患者有自杀言行,15%~20%自杀身亡。抑郁症已经成为世界第 4 大疾病,并预计到 2020 年将跃升为仅次于冠心病的威胁人类健康生命的第 2 大疾病。由此可见,抑郁症对于人类社会是一项发病高、后果严重的疾病。抑郁症是一类心境障碍疾病,常伴随显著而持久的心境低落、焦虑、运动性激越和认知障碍等现象,严重者可能出现幻觉或其他精神病症状。然而,目前对于抑郁症的研究尚不充分,对于抑郁症的发病机制和病因尚不明确。

近年来功能影像学的迅速发展为抑郁症的诊断和研究带来了新思路。国内外的研究发现,抑郁症患者存在大脑特定区域的激活异常^[1-2]。针对这一现象,国内外学者利用脑网络分析^[3]、磁共振成像等技术对抑郁症与脑区之间的关联进行了分析与研究,尤其基于血氧水平依赖(Blood oxygen level dependent, BOLD)的功能磁共振成像(Functional magnetic resonance imaging, fMRI),因其具有较好的时间及空间分辨率、无创性及显著性。越来越多的学者利用血氧水平依赖功能磁共振成像来反映大脑的自发神经功能,研究表明,BOLD 信号主要用于测量区域内的神经元信息的输入和处理,并不测量传递到其他脑区的输出信号^[4]。而基于 BOLD 的低频振幅(Amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)方法以其在多动症^[5]和精神分裂症^[6]中优异的研究成果,被应用到其他精神疾病的研究中。

文献[7]研究表明,在与情绪相关的信息处理中,大脑前额叶的改变与抑郁症息息相关。右侧额中回在解剖学上对应于右侧背外侧前额叶皮质^[8],文献[9]证实它与情绪的调节相关,与抑郁症、躁狂症和精神分裂症等有关。文献[10]研究发现,杏仁核、豆状核、海马旁回与抑郁情绪的程度呈正相关;前扣带回和脑岛与失眠的严重程度呈正相关;焦虑与右前外侧眶额皮质直接相关;认知能力与颈后内侧眶额皮层和豆状核直接相关。抑郁情绪、失眠、焦虑以及认知障碍是抑郁症的主要表现,可以说明这些部位产生异常很可能与抑郁症状相关。文献[11]首次提出了“憎恨回路”的概念,该回路包括额上回、岛叶和壳核,他们认为“憎恨回路”可能反映了负面情绪产生时对自身和他人认知控制的减弱。文献[12]研究表明,前扣带回可能参与精神和情绪活动的调节。文献[13]利用局部一致性(Regional homogeneity, ReHo)^[14]方法证实,抑郁症组在左丘脑、左颞叶、左小脑后叶、双边枕叶的 ReHo 值显著下降。文献[15]利用局部一致性的方法证实,抑郁症患者颞上回局部一致性降低与负性认知和焦虑有关。既往的研究针对首发抑郁症的静息态脑功能改变的研究较少,本研究将 fMRI 技术结合低频振幅分析方法,通过观察首发抑郁症患者在静息态下各脑区的功能异常,试图揭示各功能脑区与首发抑郁症的关联。

1 实验对象和方法

1.1 对象

本文实验的受试者为经由大连医科大学附属第二医院神经科医师诊断为首发抑郁症的患者,共 5 例(抑郁症组),年龄范围 55~60 岁,1 例男性,4 例女性。正常对照组 1 例,来自健康人群,其性别、年龄、学历与抑郁症患者相匹配。

入组标准:受试者完全满足以下标准:(1) 右利手;(2) 高中以上教育程度;(3) 符合美国精神疾病

诊断与统计手册第四版(The diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV)抑郁症的诊断标准;(4) 首次发病,从未接受过任何抗抑郁药物的治疗;(5) 没有核磁共振扫描禁忌症;(6) 除外颅脑器质性病变的患者;(7) 家属或本人理解研究的内容,并签署参与实验的知情同意书。

排除标准:受试者符合以下标准之一的均予以排除:(1) 超过 5 分钟以上的意识障碍史;(2) 既往符合 DSM-IV 的物质滥用和物质依赖诊断标准;(3) 精神发育迟滞和现患有严重的躯体及神经系统疾病;(4) 现患或曾患除抑郁症以外的其他精神性疾病;(5) 在实验过程中不合作或不能有效完成本实验者;(6) 妊娠或哺乳期女性;(7) 符合核磁共振扫描的禁忌症标准。

正常对照组经由专业心理医师检查,满足汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)总分 ≤ 7 分,并完全满足以下条件:(1) 年龄 55~60 岁,右利手;(2) 高中以上教育程度;(3) 个人及家族无精神病史;(4) 无精神活性物质酒精、药物等滥用情况;(5) 无核磁共振扫描禁忌症;(6) 无颅脑器质性病变;(7) 本人理解研究内容,自愿参与研究,并签署知情同意书。

1.2 实验条件与数据采集

本文所有 fMRI 扫描均使用 Siemens 3.0T (Magnetom verio tim) 磁共振扫描仪,采用 12 通道头颅相控阵表面线圈进行数据采集,扫描设备梯度场设置为 45 mT/m,梯度切换率为 200 mT/(m·ms)。所有受试者均采用相同的扫描序列,且均由同一操作熟练的 mR 技师采集完成。扫描前给受试者佩戴耳机,保护听力,并告知受试者扫描过程中保持头部静止不动,同时在扫描过程中保持清醒闭目状态,身体放松,尽量不进行思考。扫描中采集结构像和血氧水平依赖像。其中结构像扫描采用三维快速扰相梯度回波采集全脑结构像,包含头皮,参数 TR/TE/TI 为 1 900 ms/2.52 ms/900 ms,层厚 1.00 mm,间隔 0.5 mm,层数 160,矩阵 256×245,层面分辨率 100%。BOLD 像扫描采用平面回波成像序列,TR/TE 为 3 000 ms/30 ms,层厚 3.0 mm,层间隔 0.75 mm,层数 36,矩阵 64×64,FOV 192×192 mm,扫描时间 10'08",扫描 200 期。

1.3 数据预处理

图像预处理采用 Statistical parametric mapping (SPM) 软件 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)。将采集到功能磁共振原始图像转换为 NIFTI 格式,为了排除扫描初期磁场不均匀或受试者自身原因可能对数据产生的影响,剔除开始 10 个时间点的数据,然后进行时间校正、头动矫正(剔除图像平动幅度大于 2.5 mm 和(或)转动幅度大于 2.5°的受试者)、图像配准、分割、空间标准化、高斯平滑(采用半高全宽值为 4 mm 的高斯核)、去线性漂移和滤波(0.01 Hz $<f<$ 0.08 Hz)。

1.4 低频振幅分析

对经过预处理的静息态 fMRI 数据进行 ALFF 分析。ALFF 方法在全脑体素上进行统计分析,通过计算 0.01~0.08 Hz 频段内所有频率幅值的均值来表示一个体素自发活动的强弱,从能量的角度描述了全脑各体素静息态下自发活动的增强或减弱^[6]。Zang 等人^[5]首次将 ALFF 方法应用于对儿童注意力缺陷多动障碍的研究中。目前国内外学者已将 ALFF 方法应用到多种神经疾病的研究中。ALFF 方法表明了低频振荡(Low-frequency oscillator, LFO)的强度^[16],它的测量方法与静息态波动幅度(Resting-state fluctuations amplitude, RSFA)的测量方法相类似,RSFA 方法将算得的时域 LFO 幅度看作静息态时间序列低频滤波的标准差^[16]。ALFF 方法首先将 BOLD 像时间序列经由快速傅里叶变换变换到频域,得到其功率谱。然后计算功率谱上每个频率的平方根,计算平方根的均值就得到每个体素在 0.01~0.08 Hz 频段的 ALFF 值^[5]。首先将时域信号 $x(t)$ 分解,然后计算特定低频范围内(0.01 Hz $<f<$ 0.08 Hz)的幅值均方根,即为 ALFF 值^[16]。

$$x(t) = \sum_{k=1}^N (a_k \cos(2\pi f_k t) + b_k \sin(2\pi f_k t)) \tag{1}$$

$$ALFF = \sum_{k: f_k > \in [0.01, 0.08]} \sqrt{\frac{a_k^2(f_k) + b_k^2(f_k)}{N}} \tag{2}$$

ALFF 值的增减与 BOLD 信号的强弱相一致,当局部脑区 ALFF 值升高,说明该处神经元活动性增强,反之,如果局部脑区 ALFF 值下降,则说明该处神经元活动性减弱。

1.5 统计分析

为了比较抑郁症组与正常对照组在静息态下的脑功能差异,对两组 ALFF 分析结果做双样本 *t* 检验。双样本 *t* 检验常用于检验两类样本的均值与各自总体的差异是否具有显著性^[17]。在统计分析时,认为 $P < 0.05$,体素簇大小 $Cluster > 54$ 的区域具有统计学意义。

2 实验结果与分析

对采集到的数据进行上述分析,以 $P < 0.05$,体素簇大小 $Cluster > 54$ 体素($1\ 458\ \text{mm}^3$)为标准进行统计分析后,得到静息态下抑郁症组与正常对照组相比 ALFF 值降低的区域位置。图 1-3 分别显示了横断位、矢状位和冠状位情况下局部脑区活跃性减弱的位置。

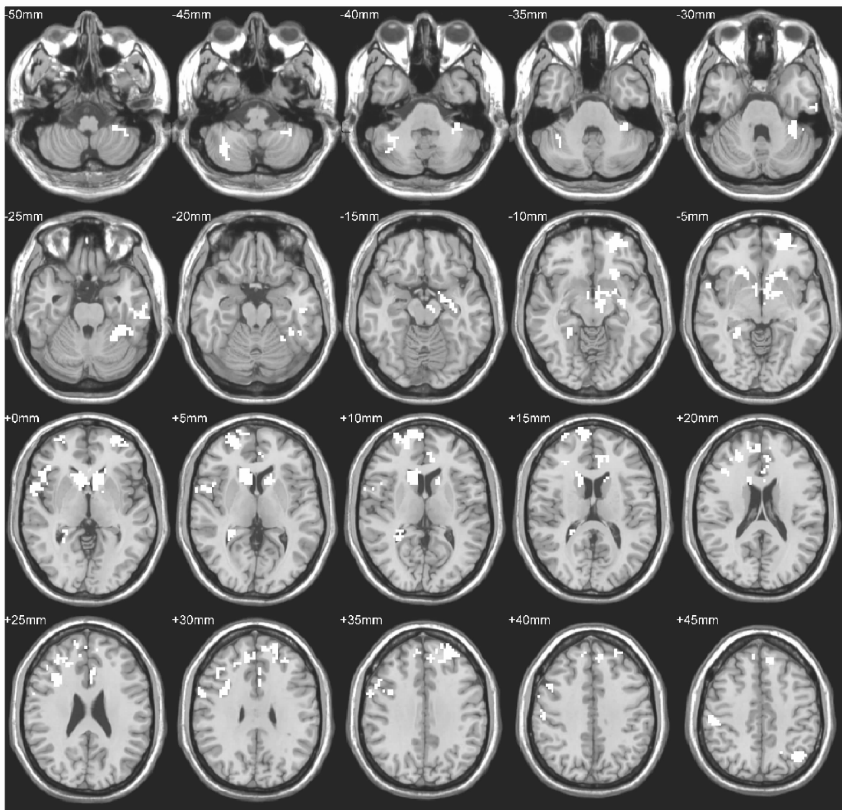


图 1 抑郁症组与正常对照组静息态功能磁共振横断位 ALFF 值比较

Fig. 1 Transverse image of brain area with disparate ALFF between depressed patients group and normal contrast group

图 1 为抑郁症组与正常对照组低频振幅分析后的横断位双样本 t 检验图像($t=2.7764, P<0.05$), 共 20 层图像, 每层间隔 5 mm。图 1 颅脑内的白色区域表示抑郁症组的 ALFF 值低于正常对照组的位置。图 2, 3 则分别表示矢状位和冠状位的双样本 t 检验图像, 图像中白色区域的含义与图 1 相同。图 1-3 中的白色区域各体素簇的峰值位置及大小如表 1 所示。

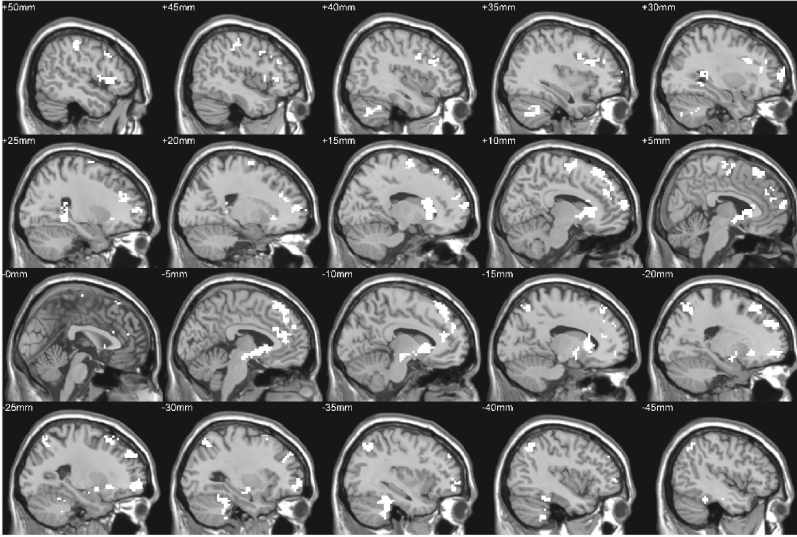


图 2 抑郁症组与正常对照组静息态功能磁共振矢状位 ALFF 值比较

Fig. 2 Sagittal image of brain area with disparate ALFF between depressed patients group and normal contrast group

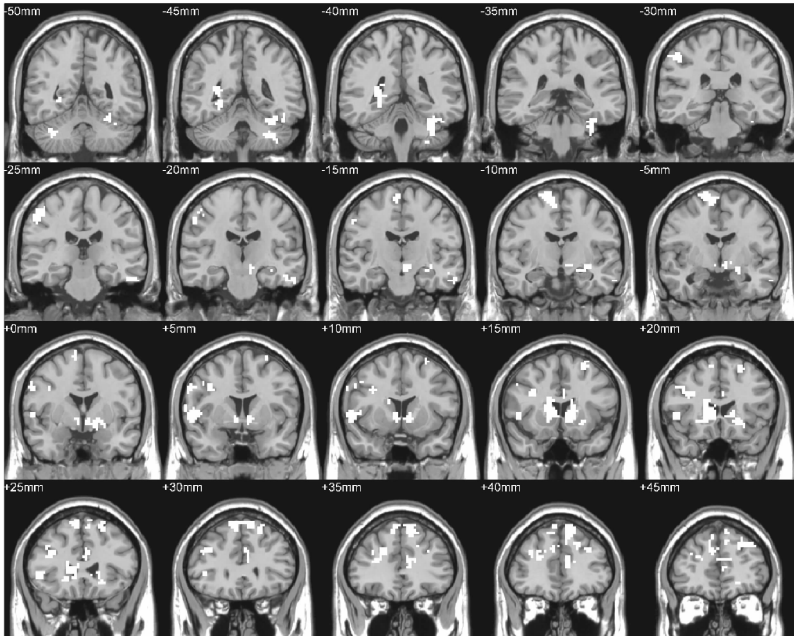


图 3 抑郁症组与正常对照组静息态功能磁共振冠状位 ALFF 值比较

Fig. 3 Coronal image of brain area with disparate ALFF between depressed patients group and normal contrast group

表 1 抑郁症组静息态下 ALFF 值降低的脑区
Table 1 Brain areas with decreased ALFF in depressed patients group

AAL 区	脑区	体素簇大小	MNI 坐标			峰值 <i>T</i>	R/L
			<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>		
Cerebelum_6_L	小脑 6 区	153	-36	-36	-30	-29.184 5	L
Temporal_Inf_L	颞下回	55	-60	-27	-24	-9.843 1	L
Caudate_L	尾状核	227	-12	15	3	-54.217 2	L
Lingual_R	舌回	75	27	-48	-3	-19.698 2	R
Caudate_R	尾状核	184	12	18	3	-42.330 1	R
Frontal_Sup_Orb_L	眶部额上回	119	-27	60	-6	-19.703 1	L
Rolandic_Oper_R	中央沟盖	110	60	6	3	-11.288 5	R
Cingulum_Ant_R	前扣带和旁扣带脑回	102	6	48	21	-10.537 3	R
Frontal_Mid_R	额中回	60	33	39	24	-12.581 4	R
Frontal_Inf_Oper_R	岛盖部额下回	135	30	15	30	-17.518 5	R
Supp_Motor_Area_R	补充运动区	285	9	24	57	-14.534	R
Parietal_Sup_L	顶上回	141	-24	-69	54	-13.888 9	L
Postcentral_R	中央后回	67	48	-27	54	-11.418 5	R
Frontal_Sup_R	背外侧额上回	99	18	-9	69	-25.535 4	R

表 1 列出了图 1-3 中所示的静息态下抑郁症组与正常对照组相比 ALFF 值呈现负值的脑区,其中自动解剖标签区(Automated anatomical labeling, AAL)对应的名称在脑区中标明。体素簇大小表示该体素簇体素的个数,蒙特利尔神经病学研究所(Montreal neurological institute, MNI)坐标表示各体素簇峰值所在位置的坐标,峰值 *T* 为体素簇峰值的大小,R/L 为脑区位置(R 为右侧,L 为左侧)。由表 1 可以看出,图 1-3 中所有异常脑区体素簇的 ALFF 值均为负值。

结合图 1-3 和表 1 可以看出,首发抑郁症患者在左侧小脑后叶、左侧颞下回、双侧尾状核、右侧舌回、左侧眶部额上回、右侧中央沟盖、右侧前扣带和旁扣带脑回、右侧额中回、右侧岛盖部额下回、右侧补充运动区、左侧顶上回、右侧中央后回、右侧背外侧额上回等部位的 ALFF 值降低。

已有研究表明,扣带回前下部主要与情绪加工有关,后上部主要与认知功能相关,情绪加工障碍与认知障碍均是抑郁症的主要表现,可以说明这些部位产生异常很可能与抑郁症状相关。本文研究结果发现右侧前扣带和旁扣带脑回及左侧颞下回 ALFF 值降低,这一结果与既有结论相符合;抑郁症组前扣带回、左颞叶、左小脑后叶都出现 ALFF 值的降低,进一步表明了前扣带回与颞叶可能与抑郁症常伴随的认知障碍、情绪障碍和焦虑情绪有关。

不仅如此,本文研究还表明抑郁症组右侧额中回和右侧背外侧额上回 ALFF 值明显降低,说明了抑郁症可能与额叶异常有关这一结论。进一步地,本文研究显示尾状核 ALFF 值明显下降,这从另一个侧面验证了尾状核在情绪调节中有重要作用。文献[18]曾从结构研究的角度表明女性抑郁症初发患者可能存在尾状核缩小和杏仁体反应性增大的改变,而本文则从功能的角度进行研究,发现了首发抑郁症患者尾状核局部神经元活动性降低,这进一步说明尾状核很可能与抑郁症的产生有关。综上所述,本文结

果与以往的研究结果相符合,证明抑郁症患者的焦虑、情绪处理障碍、认知障碍等与额叶、颞叶、前扣带回及尾状核等区域功能异常相关。

3 结束语

本文采用 BOLD 的静息态磁共振成像技术结合 ALFF 分析的方法,研究了抑郁症患者与正常对照组间大脑各脑区活动性差异,试图揭示各功能脑区与首发抑郁症的关联。综上所述,本文研究结果显示静息态下抑郁症患者额叶、颞叶、扣带回等位置 ALFF 值有显著降低,存在功能异常,这些区域的异常与情绪、认知、记忆等领域有关,与抑郁症密切相关;另一方面,本文工作表明了 ALFF 分析技术是一种有效且具有潜力的静息态 fMRI 分析方法。但是,由于条件所限,本文可供研究的样本数量较少。临床上,通常依据抑郁情绪将抑郁症分为不抑郁、轻度抑郁、中度抑郁、中度抑郁和抑郁症 5 类,而在本文中,仅依据汉密尔顿抑郁量表将数据分为了抑郁和不抑郁两组。由于样本受限,无法进行更进一步的研究。为了更加深入的了解抑郁症患者的脑功能异常,还应对抑郁症患者进行分级考察,进一步探究抑郁症的产生原因、临床诊断和治疗方法。

参考文献:

- [1] Videbech P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: A critical review [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2000,101(1):11-20.
- [2] Irwin W, Anderle M J, Abercrombie H C, et al. Amygdalar interhemispheric functional connectivity differs between the non-depressed and depressed human brain[J]. *Neuroimage*, 2004,21(2):674-686.
- [3] 张道强, 接标. 基于机器学习的脑网络分析方法及应用[J]. *数据采集与处理*, 2015,30(1):68-76.
Zhang Daoqiang, Jie Biao. Machine-learning-based brain network analysis: Method and application[J]. *Journal of Data Acquisition and Processing*, 2015,30(1):68-76.
- [4] Logothetis N K. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2002,357(1424):1003-37.
- [5] 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.
- [6] Hoptman M J, Zuo X N, Butler P D, et al. Amplitude of low-frequency oscillations in schizophrenia: A resting state fMRI study[J]. *Schizophr Res*, 2010,117:13-20.
- [7] Di Simplicio M, Norbury R, Harmer C J. Short-term antidepressant administration reduces negative self-referential processing in the medial prefrontal cortex in subjects at risk for depression[J]. *Molecular Psychiatry*, 2012,17(5):503-510.
- [8] 秦玲娣, 周滢, 许建荣. 磁共振成像技术在评价抑郁症疗效方面的研究进展[J]. *医学影像学杂志*, 2009(11):1485-1488.
Qin Lingdi, Zhou Yan, Xu Jianrong. Advanced applications of MRI in evaluating the treatment efficiency of depression disorders[J]. *Journal of Medical Imaging*, 2009(11):1485-1488.
- [9] Phillips M L, Drevets W C, Rauch S L, et al. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders [J]. *Biological Psychiatry*, 2003,54(5):515-528.
- [10] Périco C A, Skaf C R, Yamada A, et al. Relationship between regional cerebral blood flow and separate symptom clusters of major depression: A single photon emission computed tomography study using statistical parametric mapping[J]. *Neurosci Lett*, 2005,384:265-270.
- [11] Tao H, Guo S, Ge T, et al. Depression uncouples brain hate circuit [J]. *Molecular Psychiatry*, 2013,18(1):101-111.
- [12] Bush G, Luu P, Posner M I. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex [J]. *Trends in Cognitive Sciences*, 2000,4(6):215-222.
- [13] Peng D H, Jiang K D, Fang Y R, et al. Decreased regional homogeneity in major depression as revealed by resting-state functional magnetic resonance imaging[J]. *Chinese Medical Journal-Beijing*, 2011,124(3):369.
- [14] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis [J]. *NeuroImage*, 2004,22(1):394-

400.

- [15] 郭牟莹,张水兴,许明智,等. 首发抑郁症患者的静息态功能成像[J]. 南方医科大学学报,2014(09):1277-1281.
Guo Mouying, Zhang Shuixing, Xu Mingzhi, et al. Resting- state functional magnetic resonance imaging of first-onset major depressive disorder: Analysis of 18 cases[J]. Journal of Southern Medical University, 2014(09):1277-1281.
- [16] Zuo X N, Di Martino A, Kelly C, et al. The oscillating brain: Complex and reliable[J]. NeuroImage, 2010,49(2):1432-45.
- [17] 文海霞. 基于低频振幅与功能连接度的功能性消化不良患者大脑异常的研究[D]. 西安:西安电子科技大学,2014.
Wen Haixia. The study of functional dyspepsia based on amplitude of low frequency and functional connectivity[D]. Xi'an: Xidian University, 2014.
- [18] 陈国中,宋慧慧,蔡晶,等. 女性抑郁症患者尾状核和杏仁体磁共振研究[J]. 临床精神医学杂志,2011(5):302-304.
Chen Guozhong, Song Huihui, Cai Jing, et al. An MRI study of the caudate nucleus and amygdala volumes in female major depression disorder [J]. Journal of Clinical Psychiatry,2011(5):302-304.

作者简介:



邱天爽(1954-),男,教授,博士生导师,研究方向:信号与信息处理和生物医学工程,E-mail:qiutsh@dlut.edu.cn。



戴睿娇(1992-),女,硕士研究生,研究方向:医学图像处理。



刘亚洁(1969-),女,副主任技师,研究方向:医学图像后处理。

