

# 多站点自杀倾向抑郁症脑功能网络同质化研究

梁 军<sup>1</sup>, 宋艳新<sup>2</sup>, 王曰云<sup>1</sup>, 万春晓<sup>1</sup>

(1. 天津医科大学总医院康复医学科, 天津 300052; 2. 天津天狮学院医学院, 天津 301700)

**摘要:** 目前来自采集中心的具有自杀倾向的重度抑郁症(Major depressive disorder, MDD)患者脑功能影像存在异质性, 从而造成的计算瓶颈影响了分析可靠性。为此, 本文借助同质化多站点算法, 试图扩充MDD患者静息态功能磁共振成像(Resting-state functional magnetic resonance imaging, rfMRI)的样本体量, 探究自杀倾向对MDD脑功能网络的影响。实验纳入3个站点、共99例MDD患者(包括非自杀倾向(Non-suicidal MDD, nMDD)67例、自杀倾向(Suicidal MDD, sMDD)32例)及72例健康对照(Healthy controls, HC)组rfMRI数据, 计算Pearson相关性的功能连接并由ComBat技术同质化多站点功能连接; 以小世界属性为稀疏度判别标准, 以功能连接为边建立脑网络并进行图论分析; 在节点度、节点效率指标上采用多重比较校正进行组间显著性对比。实验结果表明, 同质化有效清除了站点间功能连接异质性。在小脑下半月小叶及蚓锥体, sMDD组较nMDD组和HC组皆具有组间显著性( $p_{FDR} < 0.05$ ), 即存在自杀倾向导致的异常脑功能活动。该研究克服了多站点的MDD患者的小样本缺陷, 有效地提取了自杀倾向患者脑功能影像标记, 有助于评估自杀风险。

**关键词:** 重度抑郁症; 自杀倾向; 静息态功能磁共振成像; 多站点同质化; 脑网络连接

**中图分类号:** R2      **文献标志码:** A

## Homogenization Study of Brain Network of Suicidal Patients with Major Depressive Disorder from Multiple Imaging Sites

LIANG Jun<sup>1</sup>, SONG Yanxin<sup>2</sup>, WANG Yueyun<sup>1</sup>, WAN Chunxiao<sup>1</sup>

(1. Department of Rehabilitation, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China; 2. Medical College, Tianjin Tianshi College, Tianjin 301700, China)

**Abstract:** Currently, there is heterogeneity in the functional brain images of suicidal patients with major depressive disorder (MDD) from multiple imaging sites, resulting in computational difficulties and affecting the reliability. According to the data from homogenizing multisite resting-state functional magnetic resonance imaging (rfMRI) from patients with MDD, the influence of suicidal tendencies on the MDD brain functional network is studied. Firstly, rfMRI of 99 MDD patients (including 67 non-suicidal MDD (nMDD), 32 suicidal MDD (sMDD)) along with 72 healthy controls (HC) subjects from 3 sites are enrolled. After preprocessing of rfMRI, the functional connectivity of the Pearson correlation is calculated on the whole brain, and multisite functional connectivity is homogenized by ComBat technology. Then, the brain network topology is established and the graph theory analysis is performed by taking the existence

of small-world attributes as the criterion for sparsity, the functional connectivity as edges and the brain areas as the nodes. Comparisons of the significance between groups are made on node degrees and node efficiency indicators in the graph theory. Experimental results show that the heterogeneity of functional connectivity in sites is effectively eliminated by the homogenization algorithm. Compared with the nMDD and HC groups, the sMDD group has significant between-group difference ( $p_{\text{FDF}} < 0.05$ ) in inferior cerebellar lobule and vermis cone. There exist abnormal functional activities in the inferior cerebellar lobules and vermis cones due to the suicidal tendencies. Based on the multisite homogenization of MDD network-level functional connectivity, this study effectively extracts the network characteristic indicators of suicidal patients and provides the functional imaging markers for the suicide risk assessment.

**Key words:** major depressive disorder(MDD); suicidal tendencies; resting-state functional magnetic resonance imaging(rfMRI); multisite homogenization; brain network-level connectivity

## 引 言

重度抑郁症(Major depressive disorder, MDD)是一种情绪性脑功能障碍疾病,常表现为持续自发的情绪低落,严重者伴有自杀行为。临床患者常采用汉密尔顿抑郁分级量表(Hamilton depression scale, HAMD)进行主观评测,其综合评定总分大于35分即可被认定为重度抑郁症。据报道,全球约有3.22亿抑郁症患者<sup>[1]</sup>,并且MDD是全球精神类疾病自杀死亡的主要原因<sup>[2]</sup>。大量研究表明,伴有自杀行为的重度抑郁症(Suicidal MDD, sMDD)患者相较于非自杀行为的重度抑郁症(Non-suicidal MDD, nMDD)患者存在特定的脑损伤及功能异常脑区<sup>[3]</sup>。Lee等<sup>[4]</sup>采集sMDD与nMDD患者结构磁共振影像各19例,发现sMDD患者相较于nMDD患者小脑灰质体积显著降低,认为小脑参与了情绪处理及情绪调节。特定脑区结构变化仅能解释为形态异常,但其功能代谢意义无法阐明。近年来,静息态功能磁共振成像(Rest-state functional magnetic resonance imaging, rfMRI)以高空间分辨率反映自发脑功能代谢活动,而在精神疾病研究领域受到关注<sup>[5]</sup>,其反应的血氧水平依赖(Blood oxygenation level dependent, BOLD)信号可在空间感兴趣区间构建功能连接指标,提取MDD的功能影像学标记<sup>[6-7]</sup>。

越来越多的证据表明,MDD患者异常脑功能网络传播机制可与神经递质信号传导以及神经连接失调联系起来,因而该疾病与其相关的神经环路有关<sup>[8-10]</sup>。脑网络是各个脑区协同完成信息沟通与整合的抽象理论模型,网络级别的功能连接从复杂网络角度量化脑皮层的功能连通性,是功能连接的高阶计算<sup>[11-12]</sup>。Zhang等<sup>[13]</sup>最早结合图论方法对MDD患者构建了脑功能网络,发现未服药MDD患者默认模式网络的节点中心度显著升高,证实了MDD患者情绪认知障碍与功能性大脑网络拓扑连接有关。2019年中国科学院心理所成立了抑郁症脑影像联盟(REST-meta-MDD consortium),吸纳并公开了来自国内多家医院MDD脑影像数据,其中包含大量sMDD和nMDD患者数据<sup>[14]</sup>。然而,在MDD自杀倾向的脑功能网络研究中,由于单站点样本量稀少,多站点样本具有扫描参数不一的异质性,从而造成站点效应,严重影响了功能连接分析的可靠性<sup>[1]</sup>。此外,影像学也常因错误地使用差异性 $t$ 检验导致假阳性泛滥,使得结果缺乏可信度<sup>[15]</sup>。由Yu等开发的Combat多站点功能连接同质化分析<sup>[16]</sup>目前已经成功地应用在fMRI连接组学上,其利用经验贝叶斯模型的先验参数估计,可以在克服站点效应的同时保留生物变异性,提高泛化统计能力。而且,通过目前较严格的多重比较校正方法可平衡差异检出率,消除假阳性<sup>[17]</sup>。

本文通过影像数据的同质化算法,消除多个影像采集中心之间MDD患者功能连接的站点效应,建立脑网络的高阶功能连接分析指标,结合严格的统计学方法,在sMDD、nMDD患者组及健康对照组

(Healthy control, HC)间评估自杀倾向对MDD患者脑功能的影响,准确提取功能影像学标志物。区别于现有MDD自杀影像学研究的小样本局限性,文章利用高阶脑网络功能连接计算在多中心间获得了一致性结果,为利用多站点数据扩充样本量、提高评估自杀倾向的可靠性提供了科学算法。研究流程如图1所示。

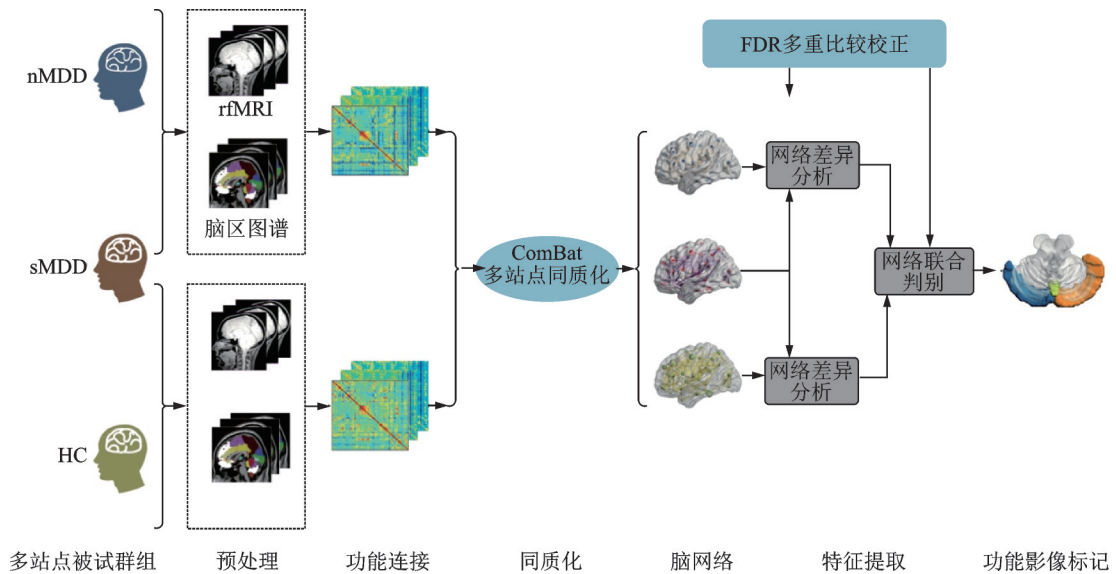


图1 研究流程图

Fig.1 Flowchart of study

## 1 实验材料与方法

### 1.1 实验材料

汉密尔顿抑郁分级量表对抑郁症患者的自杀倾向评级共分为5个等级,分别对应0~4分。0分:未出现自杀想法。1分:觉得生活失去意义。2分:希望自己已经死去,或常想与死亡有关的事情。3分:有自杀倾向但未有自杀行为。4分:已有严重的自杀行为。依据此标准,本研究中0~1分MDD患者被认为无自杀倾向患者,3~4分被认定为有自杀倾向患者。MDD患者组及健康对照组rfMRI数据来自REST-meta-MDD consortium的3个站点,其中站点1、2和3分别为中国医科大学第一附属医院、重庆医科大学第一附属医院和中南大学湘雅二医院。研究共选取未经服药治疗的MDD患者99例,其中sMDD患者32例,nMDD患者67例,与之对应的同站点HC组72例。各站点组别被试信息及fMRI数据扫描参数分别如表1和2所示。

不同组别间除扫描参数外,其余无关变量(年龄、性别和受教育年龄等)不存在显著性差异( $p_{FDR} < 0.05$ )。所有患者均为右利手,且从未接受过抗抑郁药物治疗。所有影像数据在采集站点均得到采集被试的知情同意。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 预处理

REST-meta-MDD consortium采用相同的预处理方法,使用Dpabi软件工具包完成图像预处理<sup>[18]</sup>,具体步骤包括:(1)前序时间帧移除,去除每个被试扫描的前10个时间帧,以稳定由于扫描仪器启动噪

表1 多站点扫描被试信息

Table 1 Subject information of multisite scanning

组别	站点	人数	组人数	年龄(平均值±标准差)/岁	性别比(男/女)	受教育年龄(平均值±标准差)/岁
nMDD	站点1	18				
	站点2	13	67	30.76±9.30	20/47	12.22±3.60
	站点3	36				
sMDD	站点1	8				
	站点2	11	32	31.59±9.03	9/23	13.38±3.32
	站点3	13				
HC	站点1	39				
	站点2	4	72	30.96±9.39	25/47	13.54±2.74
	站点3	29				
组间无关变量差异的ANOVA单因素方差分析				$F=0.09$ $p=0.916$	$F=0.3$ $p=0.745$	$F=2.73$ $p=0.068$

表2 多站点rfMRI数据扫描参数

Table 2 Scan parameters for multisite rfMRI data

站点编号	扫描场强/ T	射频重复时 间/ms	回波时间/ ms	翻转角度/ (°)	体素大小/ (mm×mm×mm)	扫描视野/ (mm×mm)	层厚/层 间距/mm
1	3.0	2 000	30	90	3.75×3.75×3.00	240×240	3.0/0.0
2	3.0	2 000	30	90	3.75×3.75×4.00	240×240	5.0/0.0
3	3.0	2 500	25	90	3.75×3.75×3.50	240×240	3.5/0.0

声带来的图像信号波动;(2) 时间层校正,将一个时间帧内原本不同时刻扫描的体素校正至同一时刻;(3) 头动校正,去除头动伪影带来的影响;(4) 图像联合配准,将  $T_1$  加权图像联合配准到功能图像上,分割为灰质、白质和脑脊液;(5) 空间标准化,将原始扫描空间转换到蒙特利尔神经研究所(Montreal neurological institute, MNI)的标准空间;(6) 带通滤波,使用 0.01~0.1 Hz 的带通滤波器滤波,以减少低频漂移和高频生理噪声的影响;(7) 回归干扰信号,去除白质、脑脊液等干扰信号,并减弱呼吸及心跳带来的影响;(8) 空间平滑,采用 4 mm 半高全宽的高斯平滑核对图像进行空间平滑;(9) 匹配脑区模板,将 fMRI 影像匹配自动解剖标记图谱(Automated anatomical labeling atlas, AAL)<sup>[19]</sup>,将全脑分割为 116 个脑区,提取出各个脑区长达 190 个时间帧的 BOLD 时间信号。

### 1.2.2 Pearson 相关的功能连接

在两个脑区 BOLD 时间信号间建立经典 Pearson 相关的功能连接,以获得脑区间功能协同的一致性,其计算公式为

$$p_{X,Y} = \frac{\text{cov}(X, Y)}{\sigma_X \sigma_Y} = \frac{E(XY) - E(X) * E(Y)}{\sqrt{E(X^2) - [E(X)]^2} * \sqrt{E(Y^2) - [E(Y)]^2}} \quad (1)$$

式中:  $X$ 、 $Y$  分别代表两脑区 BOLD 时间信号序列;  $\text{cov}$  代表时间序列间协方差;  $\sigma$  代表时间序列方差;  $E$  代表时间序列期望。

通过 Pearson 相关可以在单个被试全脑 116 个脑区间形成 116×116 的对称功能连接矩阵,然后对

每个被试的功能连接矩阵进行 Fisher Z 变换,使其满足正态分布。

### 1.2.3 ComBat 多站点同质化

不同站点间的功能连接值通过 ComBat 技术<sup>[16]</sup>进行多站点同质化。首先,将连接矩阵中上三角的连接值( $116 \times 115 / 2 = 6\ 670$ )依固定顺序排列,每个被试连接矩阵被整合为  $1 \times 6\ 670$  连接向量,向量维度取决于脑区模板的选择,不影响同质化计算。

其次,假定所有的功能连接值分布服从 ComBat 模型<sup>[20]</sup>,即

$$y_{i,j,v} = a_v + \mathbf{X}_{i,j}^T \boldsymbol{\beta}_v + \gamma_{i,v} + \delta_{i,v} \epsilon_{i,j,v} \quad (2)$$

式中: $i$ 为多中心站点的站点编号; $j$ 为被试编号; $v$ 为单个被试内依次排列连接值编号; $y_{i,j,v}$ 为未经同质化  $i$  站点  $j$  被试第  $v$  号连接值; $a_v$ 代表所有被试第  $v$  个连接值平均; $\mathbf{X}_{i,j}$ 为协变量设计矩阵,记录了扫描被试的站点及组别信息; $\boldsymbol{\beta}_v$ 是与  $\mathbf{X}$  对应的回归系数向量; $\gamma_{i,v}$ 和  $\delta_{i,v}$ 分别对应站点连通性的相加效应和相乘效应; $\epsilon_{i,j,v}$ 表示残差项。

进一步假设  $\epsilon_{i,j,v}$  来自均值为 0,方差为  $b^2$  的正态分布。经 ComBat 同质化后的功能连接值则可表示为

$$y_{i,j,v}^{\text{ComBat}} = \frac{y_{i,j,v} - \widehat{a}_v - \mathbf{X}_{i,j} \widehat{\boldsymbol{\beta}}_v - \widehat{\gamma}_{i,v}}{\widehat{\delta}_{i,v}} + \widehat{a}_v + \mathbf{X}_{i,j} \widehat{\boldsymbol{\beta}}_v \quad (3)$$

式中参数上有“ $\widehat{\quad}$ ”代表该参数的经验贝叶斯估计值。

最后,将 ComBat 同质化公式计算后的连接值依照原先顺序还原为功能连接矩阵,完成多站点同质化。

### 1.2.4 脑网络图论分析

结合图论的脑网络分析,以脑区为节点,以功能连接为连边,在小世界属性(小世界属性参数  $\sigma > 1$ )的稀疏度序列内,对每个被试功能连接矩阵进行稀疏度阈值化,形成二值脑网络拓扑结构。再利用局部节点指标中节点度、节点效率对全脑网络节点进行评估,各指标以其稀疏度序列的曲线下面积作为特征值<sup>[21]</sup>,用于后续分析。

### 1.2.5 特征脑区选择

在各个局部节点指标内,为强调 sMDD 患者组区别于另外两组的脑网络特征,对 3 组被试特征值间两两进行双样本  $t$  检验而非方差分析,并经过错误发现率(False discovery rate, FDR)多重比较校正选取显著性特征脑区。特征脑区提取需同时满足以下两个条件:(1)网络差异分析。该脑区节点指标同时在 sMDD 组和 nMDD 组间及 sMDD 组与 HC 组间存在显著性差异( $p_{\text{FDR}} < 0.05$ );(2)网络联合判别。该脑区节点指标在 nMDD 组和 HC 组间不存在显著性差异( $p_{\text{FDR}} > 0.05$ )。以此条件寻找 sMDD 患者独特的生物功能影像学标志物。所有特征脑区将被采用 Brain-Net Viewer 软件包(<https://www.nitrc.org/projects/bnv/>)投射到大脑皮层用于展示<sup>[22]</sup>。

## 2 实验结果

### 2.1 Pearson 相关的功能连接及 ComBat 多站点同质化

经过 Pearson 相关及 Fisher Z 变换可得到各个站点 3 个被试组的平均功能连接矩阵,结果如图 2 所示。

由于扫描参数的不同,功能连接矩阵间存在明显的站点效应。在 3 个组别内,对 3 个站点两两对应的功能连接值间进行差异显著性分析( $p_{\text{FDR}} < 0.05$ ,  $n = 6\ 670$ ),统计存在差异的连接数量以显示站点效应,结果如图 3 所示。由图 3 可见,扫描的站点效应主要存在于 nMDD 组及 HC 对照组内,且站点 1 与站



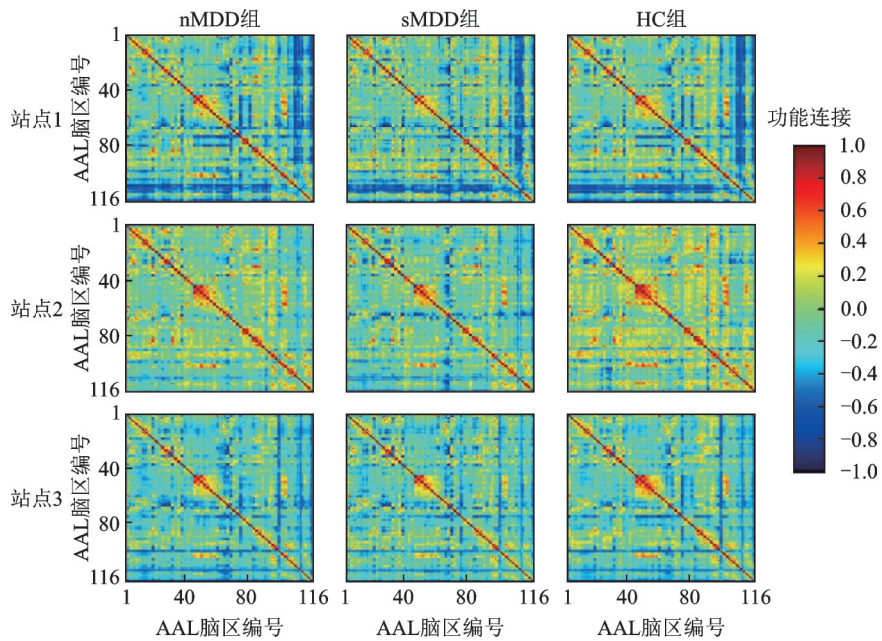


图2 各站点被试组平均功能连接矩阵

Fig.2 Average functional connectivity matrix of groups at each site

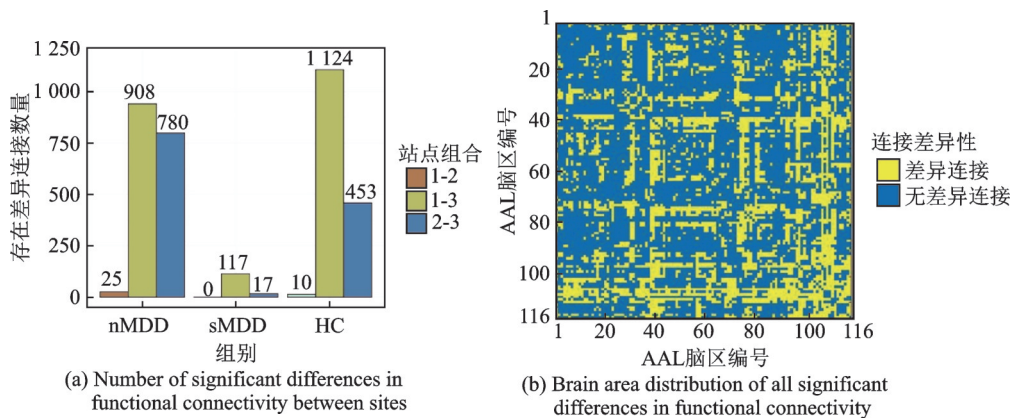


图3 功能连接站点效应

Fig.3 Functional connectivity site effects

点3之间差异最为显著。

经ComBat多站点同质化后,各组别内、各站点组合间,各连接点均不再具有显著性差异,在全脑范围内消除了站点效应带来的影响,同质化后差异最大的连接位置如表3所示,其余连接的站点差异程度更小。

## 2.2 脑网络图论分析

采用ComBat多站点同质化后功能连接矩阵建立脑网络,在所有被试小世界属性均存在的稀疏度(0.10~0.50,以0.05为步长)下,提取节点度、节点效率两个节点指标进行特征脑区选择,其结果分别如表4和图4所示,其中“\*”表示 $p_{FDR} < 0.05$ ,“\*\*”表示 $p_{FDR} < 0.01$ ,“\*\*\*”表示 $p_{FDR} < 0.001$ 。在2个节点指标特征脑区的选取中,位于小脑的左、右下半月小叶(AAL 93、94)和蚓锥体(AAL 113)3个脑区被同时检出,且无其他特征脑区符合判定标准( $p_{FDR} < 0.05$ )。

表3 同质化后最大差异连接  
Table 3 Connections with the largest difference after homogenization

被试组	站点组合	连接位置	$p_{FDR}$
nMDD	1-2	回直肌-小脑扁桃体	0.999 9
	1-3	内侧额上回-小脑扁桃体	0.999 9
	2-3	脑岛-小脑小结	0.999 9
sMDD	1-2	背外侧额上回-角回	0.999 5
	1-3	前、旁扣带回-小脑蚓垂	0.999 4
	2-3	眶内额上回-小脑蚓垂	0.820 1
HC	1-2	顶上回-小脑绒球	0.999 6
	1-3	海马-小脑绒球	0.999 3
	2-3	中央旁小叶-小脑扁桃体	0.658 8

表4 各节点指标的特征脑区  
Table 4 Characteristic brain areas of each node index

节点指标	被试组别	特征脑区(AAL脑区序号)/ $p_{FDR}$ 值		
节点度	sMDD-nMDD	下半月小叶_右(94)/0.011 5	下半月小叶_左(93)/0.028 3	蚓锥体(113)/0.028 3
	sMDD-HC	下半月小叶_右(94)/0.000 7	蚓锥体(113)/0.007 3	下半月小叶_左(93)/0.045 3
节点效率	sMDD-nMDD	下半月小叶_左(93)/0.005 9	蚓锥体(113)/0.046 7	下半月小叶_右(94)/0.046 7
	sMDD-HC	下半月小叶_右(94)/0.012 6	下半月小叶_左(93)/0.012 6	蚓锥体(113)/0.012 6

注:左、右下半月小叶及蚓锥体脑区的节点度、节点效率在nMDD-HC组间无显著性差异。

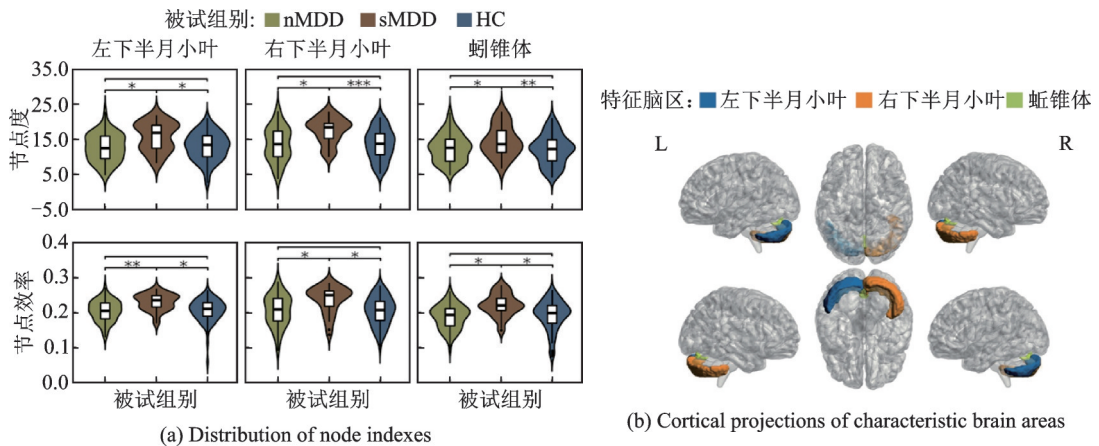


图4 具有自杀倾向的重度抑郁症患者脑网络异常

Fig.4 Brain network abnormalities in suicidal patients with major depressive disorder

### 3 讨 论

#### 3.1 ComBat多站点同质化

如图2所示,未经ComBat多站点同质化<sup>[16]</sup>前,各个组别内、各个站点间由于扫描参数的不同,被试的平均功能连接矩阵差异极大,各个站点间同类被试存在明显的站点效应。在统计数据上,如图3所示,在严格的多重比较校正下,其生成的功能连接存在显著性差异且分布广泛,遍及全脑大部分脑区。

Dansereau等<sup>[23]</sup>借助1 000 functional connectome project公开数据集发现在静息态脑网络分析中,站点数据间都可被确认存在至少一个连接以上的显著性差异。其平均功能连通性、连通性复杂度等站点差异明显,随着单站点样本数量增加,显著性差异得以减小。Xia等<sup>[24]</sup>联合5个站点、709名MDD患者及725名健康对照被试发现,基础功能指标也在站点间存在明显差异,经同质化分析后的站点效应显著消失。脑功能指标与临床变量间关系也因站点不同存在较低的可重复性。这些结果都说明了未经多站点同质化前的功能连接不可纳入统计分析。本研究中经ComBat多站点同质化后,如表3所示,FDR多重比较校正法的 $p$ 值大多数超过0.95,功能连接差异显著性完全消失,且如表4和图4所示,特征脑区在不同指标下呈现高度一致性,这说明本文采用的Combat功能连接同质化分析方法在有效消除站点效应的同时保留了组间生物变异性。

### 3.2 脑网络节点指标的特征脑区

一项MDD患者脑网络meta分析表明,MDD患者全局拓扑属性改变存在争议性,多数研究表明其小世界属性未呈现明显特异性<sup>[25]</sup>,且在小世界属性下脑网络呈现高信息传递能力,节点度的节点效率具有更高的敏感度<sup>[26]</sup>。本文在小世界属性的稀疏度阈值下,通过脑网络节点指标提取MDD患者自杀倾向的特征脑区。如表4和图4所示,在节点度和节点效率上,即使通过严格的FDR多重比较校正仍能一致地检出位于小脑的左、右下半月小叶及蚓锥体网络连接异常,3个脑区的节点指标呈现统一规律,即sMDD患者节点度、节点效率显著高于nMDD患者及HC对照组,处于异常模式,且nMDD患者与HC对照组间则不存在显著性差异。

先前研究表明,小脑不仅影响运动与平衡,还参与认知与情绪控制,与扣带回等默认模式网络脑区存在纤维束连接<sup>[27-28]</sup>,在结构上MDD患者常表现为小脑体积缩小,其自杀倾向与小脑灰、白质减少有关<sup>[29]</sup>。功能上抑郁症患者小脑小叶的蚓部与后扣带回皮质的连通性增高并与MDD严重程度有关。小脑蚓部也存在与前、后扣带回皮质的异常功能连接<sup>[30]</sup>。2020年,Shu等<sup>[31]</sup>发现青年自杀抑郁症患者在未经治疗前小脑后叶(包含下半月小叶及蚓锥体)、扣带回等脑区存在显著的低频振幅值升高。此外,Zhang等<sup>[32]</sup>利用rfMRI的独立成分分析发现有自杀倾向的MDD患者左小脑与左侧舌回连接性增强,并认为左小脑的异常连接可能是MDD青少年患者自杀行为的预测因素。小脑同时存在的结构和功能异常是本研究异常脑区集中于小脑的根本原因。除此之外,本研究采用确定特征脑区的多重比较校正法也更倾向于识别差异最大的脑区。仅能够通过未经FDR多重比较校正的组间差异脑区可见于表5,其中中央沟盖<sup>[33]</sup>、颞上回<sup>[34]</sup>和丘脑<sup>[35]</sup>等也是MDD自杀环路的常见脑区。Jia等<sup>[36]</sup>研究表明,在神经影像研究中广泛应用的多重比较校正法在有效拒绝假阳性的同时也存在统计过于严格的特点。在双样本 $t$ 检验的众多显著性脑区中,小脑在重度抑郁症自杀脑环路中表现活跃,但本文组别数据样本量较小,这种仅存在于小脑的突显性尚待扩大样本量验证。因此,严格的统计学校正及有待扩大的样本数据规模是差异脑区仅存在于小脑的主观原因。本文在脑网络图论拓扑属性上强调了位于小脑下半月小叶、蚓锥体的异常网络连接与MDD患者自杀倾向的高度相关性,即sMDD患者存在独特的脑功能网络。

### 3.3 局限性

虽然本文采用多站点同质化网络连接分析取得了良好的实验结果,但在脑区图谱选择、数据体量、分布和统计校正上,仍存在不可规避的局限性。脑区模板选择上,本文采用经典的AAL结构解剖图谱,但目前该图谱对小脑划分不够细致,功能意义并不明确;数据体量上,虽然综合了3个站点的功能影像学数据,但控制无关变量后,可用数据仍不足;数据分布上,本文虽控制了性别比例的组间差异,但总体由于疾病固有的女性多发特征,组内男女比例呈现1:2数据分布,结果则更多体现女性的脑功能特



表 5 各节点指标存在组间差异的脑区  
Table 5 Brain areas with differences between groups in each node index

节点 指标	被试 组别	特征脑区 $p_{FDR}/p$						
节点 度	sMDD-nM	下半月小 叶_右	下半月小 叶_左	蚓锥体	中央沟盖_ 左	角回_左	中央沟盖_ 右	颞上回_右
	DD	0.011 5/ <0.001	0.028 3/ 0.000 5	0.028 3/ 0.000 7	<b>0.861 2/</b> 0.041 7	<b>0.861 2/</b> 0.044 4	<b>0.861 2/</b> 0.046 2	<b>0.861 2/</b> 0.064 3
	sMDD-HC	下半月小 叶_右	蚓锥体	下半月小 叶_左	中央沟盖_ 右	小脑 小结	中央前回_ 右	颞上回_右
		0.000 7/ <0.001	0.007 3/ 0.000 1	0.045 3/ 0.001 2	<b>0.068 8/</b> 0.002 4	<b>0.111 3/</b> 0.004 8	<b>0.483 1/</b> 0.025 0	<b>0.580 9/</b> 0.047 1
节点 效率	sMDD-nM	下半月小 叶_左	蚓锥体	下半月小 叶_右	中央沟盖_ 左	中央沟盖_ 右	颞上回_左	颞上回_右
	DD	0.005 9/ 0.000 1	0.046 7/ 0.001 1	0.046 7/ 0.001 2	<b>0.924 2/</b> 0.031 9	<b>0.991 4/</b> 0.049 3	<b>0.991 4/</b> 0.068 7	<b>0.991 4/</b> 0.073 7
	sMDD-HC	下半月小 叶_右	下半月小 叶_左	蚓锥体	中央沟盖_ 右	小脑小结	丘脑_左	缘上回_右
		0.012 6/ 0.000 2	0.012 6/ 0.000 3	0.012 6/ 0.000 3	<b>0.098 8/</b> 0.003 4	<b>0.282 3/</b> 0.012 2	<b>0.759 6/</b> 0.039 3	<b>0.766 5/</b> 0.058 2

注:除此表外其余脑区均不能通过组间差异的假设检验;加粗数值代表不存在显著性组间差异(95%置信区间)。

征,未来应该着眼于更大体量的多站点联合分析,甚至独立分析疾病自杀倾向的性别特征差异。此外,文章选用的严格的多重比较校正正在有效拒绝假阳性的同时,仍存在统计过于严格的特点。

#### 4 结束语

本研究采用的多站点同质化脑功能网络联合分析可以有效提取MDD患者自杀倾向的功能影像学标志物。在严格的统计学校正下,具有自杀倾向的MDD患者小脑下半月小叶、蚓锥体呈现出异于无自杀倾向患者及健康人的网络级别的功能连接。具有自杀倾向的MDD患者存在独特的脑功能网络机制,为评估MDD患者自杀风险提供了科学指标和方法。

#### 参考文献:

[1] 于美霞,毛宁,张琪,等. 抑郁症自杀未遂患者脑磁共振研究进展[J]. 磁共振成像, 2019, 10(11): 855-858.  
YU Meixia, MAO Ning, ZHANG Qi, et al. Advances in brain magnetic resonance imaging of suicide attempted depression[J]. Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2019, 10(11): 855-858.

[2] BACHMANN S. Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2018, 15(7): 1425.

[3] BANI-FATEMI A, TASMIM S, GRAFF-GUERRERO A, et al. Structural and functional alterations of the suicidal brain: An updated review of neuroimaging studies[J]. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2018, 278: 77-91.

[4] LEE Y J, KIM S, GWAK A R, et al. Decreased regional gray matter volume in suicide attempters compared to suicide non-attempters with major depressive disorders[J]. Compr Psychiatry, 2016, 67: 59-65.

- [5] 李海东, 王峻, 牛金亮. 重度抑郁症患者治疗前后脑功能及结构的MRI研究进展[J]. 磁共振成像, 2022, 13(3): 143-146.  
LI Haidong, WANG Jun, NIU Jinliang. MRI research progress of brain function and structure in patients with major depressive disorder before and after treatment[J]. Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2022, 13(3): 143-146.
- [6] LI J, CHEN J, KONG W, et al. Abnormal core functional connectivity on the pathology of MDD and antidepressant treatment: A systematic review[J]. Journal of Affective Disorders, 2022, 296: 622-634.
- [7] 陈枫, 陈观茂, 龚佳英, 等. 抑郁症患者纹状体功能连接异常的静息态fMRI研究[J]. 中华精神科杂志, 2019, 52(3): 193-199.  
CHEN Feng, CHEN Guanmao, GONG Jiaying, et al. Abnormal striatum functional connectivity in major depressive disorder: A resting state functional magnetic resonance imaging study[J]. Chinese Journal of Psychiatry, 2019, 52(3): 193-199.
- [8] YANG Z, JIAN L, QIU H, et al. Understanding complex functional wiring patterns in major depressive disorder through brain functional connectome[J]. Translational Psychiatry, 2021, 11(1): 1-14.
- [9] 陆莉萍, 邵永良, 沈仲夏. 抑郁症脑网络的静息态功能磁共振分析[J]. 中国现代医生, 2020, 58(26): 120-123.  
LU Liping, SHAO Yongliang, SHEN Zhongxia. Resting state functional magnetic resonance imaging analysis of brain network in depression[J]. China Modern Doctor, 2020, 58(26): 120-123.
- [10] 王梦瑶, 肖牟尼, 胡兰, 等. 自杀未遂青少年抑郁症患者脑网络分析[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(7): 981-985.  
WANG Mengyao, XIAO Mouni, HU Lan, et al. Brain network analysis of adolescent depression with attempted suicide[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2020, 36(7): 981-985.
- [11] LONG Y, CAO H, YAN C, et al. Altered resting-state dynamic functional brain networks in major depressive disorder: Findings from the REST-meta-MDD consortium[J]. NeuroImage Clinical, 2020, 26: 102163.
- [12] YUN J, KIM Y. Graph theory approach for the structural-functional brain connectome of depression[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2021, 111: 110401.
- [13] ZHANG Y, WANG J, WU Q, et al. Disrupted brain connectivity networks in drug-naive, first-episode major depressive disorder[J]. Biological Psychiatry, 2011, 70(4): 334-342.
- [14] YAN C G, CHEN X, LI L, et al. Reduced default mode network functional connectivity in patients with recurrent major depressive disorder[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2019, 116(18): 9078-9083.
- [15] BENNETT C M, BAIRD A A, MILLER M B, et al. Neural correlates of interspecies perspective taking in the post-mortem atlantic salmon: An argument for proper multiple comparisons correction[J]. Journal of Serendipitous and Unexpected Results 2009, 1(1): 1-5.
- [16] YU M, LINN K A, COOK P A, et al. Statistical harmonization corrects site effects in functional connectivity measurements from multi-site fMRI data[J]. Human Brain Mapping, 2018, 39(11): 4213-4227.
- [17] 宋颖超, 胡理, 梁猛. 不同多重比较校正方法在脑功能影像数据分析中的有效性[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2019, 28(10): 941-946.  
SONG Yingchao, HU Li, LIANG Meng. The validity of different multiple comparison correction methods in the analysis of brain function im-age data[J]. Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science, 2019, 28(10): 941-946.
- [18] YAN C, ZANG Y. DPARSF: A MATLAB toolbox for "pipeline" data analysis of resting-state fMRI[J]. Frontiers in Systems Neuroscience, 2010, 4(13): 1-7.
- [19] TZOURIO-MAZOYER N, LANDEAU B, PAPATHANASSIOU D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain[J]. NeuroImage, 2002, 15(1): 273-289.
- [20] JOHNSON W E, LI C, RABINOVIC A. Adjusting batch effects in microarray expression data using empirical Bayes methods[J]. Biostatistics, 2006, 8(1): 118-127.
- [21] YANG H, CHEN X, CHEN Z B, et al. Disrupted intrinsic functional brain topology in patients with major depressive disorder[J]. Molecular Psychiatry, 2021, 26: 7363-7371.
- [22] XIA M, WANG J, HE Y. BrainNet Viewer: A network visualization tool for human brain connectomics[J]. PloS One, 2013, 8(7): e68910.
- [23] DANSEREAU C, BENHAJALI Y, RISTERUCCI C, et al. Statistical power and prediction accuracy in multisite resting-state fMRI connectivity[J]. NeuroImage, 2017, 149: 220-232.

- [24] XIA M, SI T, SUN X, et al. Reproducibility of functional brain alterations in major depressive disorder: Evidence from a multisite resting-state functional MRI study with 1 434 individuals[J]. *NeuroImage*, 2019, 189: 700-714.
- [25] SUO X, LEI D, LI L, et al. Psychoradiological patterns of small-world properties and a systematic review of connectome studies of patients with 6 major psychiatric disorders[J]. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2018, 43(6): 416-427.
- [26] LIAO X, VASILAKOS A V, HE Y. Small-world human brain networks: Perspectives and challenges[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2017, 77: 286-300.
- [27] 张巧莹, 张宏, 高明, 等. 静息态功能MRI下抑郁症前扣带回认知亚区脑网络功能连接的研究[J]. *实用放射学杂志*, 2021, 37(10): 1590-1593.  
ZHANG Qiaoying, ZHANG Hong, GAO Ming, et al. Dysfunction of cognitive subregion of anterior cingulate cortex in patients with major depressive disorder: A resting-state functional MRI study[J]. *Journal of Practical Radiology*, 2021, 37(10): 1590-1593.
- [28] 尹顺雄, 闵连秋. 小脑在血管性认知功能障碍中的作用[J]. *中国卒中杂志*, 2013, 8(10): 844-848.  
YIN Shunxiong, MIN Lianqiu. Role of cerebellum on vascular cognitive impairment[J]. *Chinese Journal of Stroke*, 2013, 8(10): 844-848.
- [29] ORGANIZATION W H. Preventing suicide: A global imperative[M]. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [30] DEPPING M S, SCHMITGEN M M, KUBERA K M, et al. Cerebellar contributions to major depression[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2018, 9: 634-638.
- [31] SHU Y, KUANG L, HUANG Q, et al. Fractional amplitude of low-frequency fluctuation (fALFF) alterations in young depressed patients with suicide attempts after cognitive behavioral therapy and antidepressant medication cotherapy: A resting-state fMRI study[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2020, 276: 822-828.
- [32] ZHANG S, CHEN J M, KUANG L, et al. Association between abnormal default mode network activity and suicidality in depressed adolescents[J]. *BMC Psychiatry*, 2016, 16(1): 337.
- [33] CHENG X, CHEN J, ZHANG X, et al. Alterations in resting-state global brain connectivity in bipolar I disorder patients with prior suicide attempt[J]. *Bipolar Disorders*, 2021, 23(5): 474-486.
- [34] FAN T, WU X, YAO L, et al. Abnormal baseline brain activity in suicidal and non-suicidal patients with major depressive disorder[J]. *Neuroscience Letters*, 2013, 534: 35-40.
- [35] KIM K, KIM S W, MYUNG W, et al. Reduced orbitofrontal-thalamic functional connectivity related to suicidal ideation in patients with major depressive disorder[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 15772.
- [36] JIA X Z, ZHAO N, DONG H M, et al. Small *P* values may not yield robust findings: An example using REST-meta-PD[J]. *Science Bulletin*, 2021, 66(21): 2148-2152.

## 作者简介:



梁军(1986-),男,博士研究生,主管康复师,研究方向:脑机接口技术在神经系统疾病的康复临床及科研, E-mail: 15122878711@163.com。



宋艳新(1987-),通信作者,女,硕士研究生,讲师,研究方向:老年及外科护理教学及临床, E-mail: 553690127@qq.com。



王白云(1993-),女,硕士研究生,主管康复师,研究方向:神经系统疾病的电生理诊断及康复临床。



万春晓(1973-),通信作者,女,博士,主任医师,研究方向:神经重症康复临床, E-mail: Wcx2226@163.com。

(编辑:王静)