

· 论著·临床·

首次发病且未用药的成年早发和晚发抑郁症患者 脑功能连接差异研究

沈宗霖,程宇琪,鲁毅,刘芳,卢瑾,许秀峰*

(昆明医科大学第一附属医院,云南 昆明 650032)

*通信作者:许秀峰,E-mail:xfxu2004@sina.com)

【摘要】目的 比较成年早发抑郁症(EOD)和成年晚发抑郁症(LOD)患者默认网络(DMN)内部功能连接的差异,探究不同发病年龄的抑郁症患者是否有不同的发病机制。**方法** 选取在昆明医科大学第一附属医院精神科门诊或住院的EOD患者($n=58$)和LOD患者($n=62$)为研究对象,同期招募年轻健康对照组($n=60$)和年老健康对照组($n=52$)。对受试者进行静息态功能磁共振扫描,选择左侧楔前叶为种子点,计算该种子点与全脑的功能连接,并比较各组间该种子点的功能连接差异。**结果** 四组之间功能连接具有差异的脑区涉及双侧额叶、颞叶、基底节、枕叶、顶叶及小脑等脑区。EOD组左侧楔前叶与左侧小脑 Crus1 区、左侧小脑 IX 区、左侧颞中回、右侧楔前叶、右侧前扣带回、右侧额中回、右侧角回、右侧脑岛、右侧内侧额上回、右侧颞中回的功能连接均高于年轻健康对照组($Z=3.752\ 4\sim 5.867\ 8, P$ 均 <0.05);而左侧楔前叶与左侧额中回、左侧中央旁小叶、右侧缘上回、右侧额上回、右侧颞下回、右侧中央后回、右侧中央前回、右侧枕上回的功能连接均低于年轻健康对照组($Z=-5.007\ 6\sim -3.797\ 7, P$ 均 <0.05)。LOD组左侧楔前叶与左侧小脑 Crus2 区、左侧尾状核、左侧颞下回、左侧小脑 Crus1 区、左侧角回、左侧额中回、右侧额中回、右侧角回、右侧眶额部额中回的功能连接均高于年老健康对照组($Z=4.122\ 8\sim 6.579\ 4, P$ 均 <0.05);与左侧海马旁回、左侧额上回、右侧枕中回、右侧中央前回、右侧内侧额上回、右侧锯状回、右侧颞下回、右侧中央旁小叶、右侧梭状回、右侧后扣带回的功能连接均低于年老健康对照组($Z=-5.884\ 0\sim -3.617\ 2, P$ 均 <0.05)。EOD组左侧楔前叶与左侧锯状回、左侧小脑 IV-VI 区、左侧小脑 Crus2 区的功能连接比 LOD 组高($Z=4.087\ 7, 3.937\ 4, 3.672\ 1, P$ 均 <0.05);EOD 组左侧楔前叶与右侧额中回、右侧眶额部额下回、右侧额上回的功能连接比 LOD 组低($Z=-4.274\ 8, -3.956\ 8, -4.724\ 3, -3.663\ 2, P$ 均 <0.05)。**结论** DMN 内部功能连接增高及额顶网络功能连接降低可能与 EOD 的发病机制相关,而 DMN 前部功能连接增高和后部功能连接降低可能与 LOD 的发病机制相关,不同发病年龄的成年抑郁症患者可能有不同的发病机制。

【关键词】 抑郁症;磁共振;楔前叶;功能连接;发病年龄

中图分类号:R749.4

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2019.05.005

Study of differences in brain functional connectivity between early and later onset depression among first-episode drug-naive adult patients

Shen Zonglin, Cheng Yuqi, Lu Yi, Liu Fang, Lu Jin, Xu Xiufeng*

(First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

*Corresponding author: Xu Xiufeng, E-mail: xfxu2004@sina.com)

【Abstract】 Objective To compare the differences of functional connectivity (FC) of default mode network (DMN) between early onset depression (EOD) and later onset depression (LOD) adult patients, and to explore whether depression patients with different age of onset have different pathogenesis. **Methods** EOD patients ($n=58$) and LOD patients ($n=62$) from First Affiliated Hospital of Kunming Medical University were enrolled. Meanwhile, young healthy control group ($n=60$) and old healthy control group ($n=52$) were set as controls. Resting-state fMRI scan was performed on all selected subjects, and the left precuneus (PCu) was selected as the seed point to calculate the functional connectivity of whole brain, then the results among four groups were compared. **Results** Brain regions with different functional connectivity among four groups involved bilateral frontal lobe, temporal lobe, basal ganglia, occipital lobe, parietal lobe and cerebellum. Compared with the young healthy control group, the functional connectivity between the left precuneus and the Crus1 region of the left cerebellum, left cerebellum IX, left middle temporal gyrus, right precuneus, right anterior cingulate gyrus, right middle frontal gyrus, right angular gyrus, right insula, right medial superior frontal gyrus and the right middle temporal gyrus in the EOD group were all higher ($Z=3.752\ 4\sim 5.867\ 8, P<0.05$), the functional connectivity between the left precuneus and the left middle frontal gyrus, left paracentral lobule, right superior marginal gyrus, right

项目基金:国家自然科学基金(81660237);云南省卫生内设研究机构项目(2018NS0109);云南省应用基础研究[2017FE468(-176)]

superior frontal gyrus, right inferior temporal gyrus, right posterior central gyrus, right anterior central gyrus and right superior occipital gyrus were all lower in the EOD group ($Z=-5.007\ 6\sim-3.797\ 7$, $P<0.05$). Compared with the old healthy control group, the left precuneus in LOD group had higher functional connectivity with the left cerebellum Crus2 area, left caudatus nucleus, left inferior temporal gyrus, left cerebellum Crus1 area, left angular gyrus, left middle frontal gyrus, right medial frontal gyrus, right angular gyrus and right orbitofrontal gyrus ($Z=4.122\ 8\sim6.579\ 4$, $P<0.05$), and lower functional connectivity was also found between left precuneus and the left parahippocampal gyrus, left superior frontal gyrus, right middle occipital gyrus, right anterior central gyrus, right medial superior frontal gyrus, right sawed gyrus, right inferior temporal gyrus, right paracentral lobule, right fusiform gyrus, and right posterior cingulate gyrus in LOD group ($Z=-5.884\ 0\sim-3.617\ 2$, $P<0.05$). Compared with the LOD group, the functional connectivity between the left precuneus and left saw-like gyrus, left cerebellar IV-VI region and the left cerebellar Crus2 region in the EOD group were higher ($Z=4.087\ 7$, $3.937\ 4$, $3.672\ 1$, $P<0.05$), and the functional connectivity between the left precuneus and right middle frontal gyrus, right orbital inferior frontal gyrus and right superior frontal gyrus were lower ($Z=-4.274\ 8$, $-3.956\ 8$, $-4.724\ 3$, $-3.663\ 2$, $P<0.05$). **Conclusion** Increased FC within DMN and decreased FC in frontoparietal network (FPN) may associated with the pathological mechanism of EOD, while increased FC in anterior of DMN and decreased FC in posterior of DMN may associated with the pathological mechanism of LOD, suggesting depressed adult patients with different age at onset might have different pathological mechanism.

【Keywords】 Major depressive disorder; Magnetic resonance imaging; Precuneus; Functional connectivity; Age at onset

世界多中心的研究提示,抑郁症患者脑灰质体积及皮层厚度受发病年龄的影响,且晚发患者的遗传度高于早发患者(47% vs. 10%)^[1-3]。本课题组前期研究结果表明,成年早发抑郁症(Early adult onset depression, EOD, 发病年龄 18~29 岁)和成年晚发抑郁症(Later adult onset depression, LOD, 发病年龄 30~44 岁)患者的全脑灰质体积及局部一致性差异均有统计学意义^[4-5],提示不同年龄起病的成年抑郁症患者之间的病理机制可能不同。既往研究显示,抑郁症患者的默认网络(default mode network, DMN)与健康对照组比较差异有统计学意义^[6],但目前缺少对不同年龄发病的抑郁症患者 DMN 差异的研究。本课题组前期研究显示,EOD 和 LOD 患者左侧楔前叶(precuneus, PCu)的 ReHo 值差异有统计学意义^[5],由于后扣带回/楔前叶(posterior cingulate cortex, PCC)/PCu 是 DMN 的主要组成部分^[7]。因此本研究假设早发和晚发抑郁症患者静息态下 PCu 与全脑的功能连接异常,这种异常可能反映了不同年龄发病的抑郁症患者 DMN 内部功能连接的差异,DMN 内部功能连接的差异可能与不同年龄起病的成年抑郁症的发病机制相关。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2012 年 2 月-2015 年 7 月在昆明医科大学第一附属医院精神科门诊或住院部的患者为研究对象。入组标准:①符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM-IV)重性抑郁发作诊

断标准;②汉密尔顿抑郁量表 17 项版(Hamilton Depression Scale-17 item, HAMD-17)评分 ≥ 18 分;③性别不限,年龄 18~45 岁;④病程 ≤ 12 个月;⑤首次发作未经任何抗抑郁药物治疗;⑥汉族、右利手。排除标准:①共病其他轴 I 精神障碍;②患其他神经系统疾病或严重躯体疾病;③有物质滥用史;④孕妇或哺乳期妇女;⑤正在进行无抽搐电休克治疗、经颅磁刺激治疗或系统心理治疗者。符合入组标准且不符合排除标准共 147 人,其中成年早发抑郁症组(EOD, 18~29 岁)72 人,成年晚发抑郁症组(LOD, 30~44 岁)75 人。同期通过广告和社区招募健康人群为对照组。入组标准:①不符合 DSM-IV-TR 轴 I 障碍临床定式检查使用指南(研究版)非患者版本中任何轴 I 障碍的诊断标准;②汉族、且右利手;③性别不限,年龄 18~45 岁。排除标准:①有躯体疾病史或神经系统疾病史;②有精神疾病家族史;③有物质滥用史;④有脑部外伤史;⑤孕期及哺乳期妇女。符合入组标准且不符合排除标准共 130 人,其中年轻健康对照组 72 人,年老健康对照组 58 人。本研究通过昆明医科大学伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 图像采集

使用 Philips Achieva 3.0T 磁共振仪器收集所有受试者的头颅静息态磁共振数据。首先通过常规 T1 和 T2 加权像扫描去除有明显脑部结构异常的研究对象,然后采用回波平面成像序列采集符合条件的受试者闭眼静息状态下的功能影像。扫描参数如下:TR/TE=2200 ms/35 ms,翻转角=90°,视

野=230 mm×230 mm,矩阵=128×128,层厚=3.0 mm,层间距=0,层数=50层,扫描持续时间=8 min 50 s。全脑数据均在轴向平行于前联合与后联合进行采集。

1.3 功能磁共振数据预处理

对获得的原始DICOM格式的图像采用MRIconvert software (<http://lcn.uoregon.edu/downloads/mriconvert/mriconvert-and-mcverter>)转换成NIFTI格式。在Matlab 2012a(MathWorks, Natick, MA, USA)工作平台上使用静息态功能磁共振数据处理助手(Data Processing Assistant for Resting-State fMRI, DPARSF, <http://rfmri.org/DPARSF>)进行预处理,步骤如下:首先将数据信息采集的前10个不稳定信号丢弃,剩余的230个时点进入后续分析,并进行时间校正和头动校正;然后进行3 mm×3 mm×3 mm的重采样,利用SPM8中的蒙特利尔神经研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)的EPI模板对数据进行空间标准化。对所得数据进行0.01~0.08 Hz的滤波以去除低频漂移和来自生理的高频噪音,如呼吸和心跳。最后对所得图像采用4 mm的半高全宽高斯平滑核进行空间平滑。

1.4 功能连接计算

本研究结合既往研究,将楔前叶作为感兴趣区域,作为MASK保存,然后在DPARSF软件中对左侧楔前叶的时间序列进行提取,并进行与全脑的时间序列的相关性分析,分析中将6个方向头动信号、全脑平均信号、白质信号以及脑脊液信号作为回归变量加以处理,去除上述信号对功能连接结果的影响。逐一计算其与全脑每个体素的时间序列的相关系数 r ,以度量该体素与种子点的连接强度。利用Fisher's t -to- z 转换,将相关系数 r 转化为 Z 值,以改善其分布的正态性, Z 值代表该体素与种子感兴趣区域的功能连接强度,最终获得每

个被试楔前叶与全脑的功能连接图,该结果进入下一步统计分析。

1.5 统计方法

采用SPSS 17.0对受试者一般人口学资料及临床资料进行统计分析。在REST软件中对四组间的功能连接进行单因素方差分析(ANOVA),采用事后 t 检验(post hoc t test)比较EOD患者与年轻对照组、LOD患者与年老对照组、EOD患者与LOD患者之间的功能连接差异。将年龄、性别、受教育年限作为协变量进行分析。在REST软件(http://restfmri.net/forum/REST_V1.8)中采用基于蒙特卡洛模拟的Alphasim(Monte Carlo simulation-based Alphasim)校正方法对得到的结果进行多重比较校正。基于全脑的MASK上,设定多重比较校正的检验水平 $\alpha=0.05$,即当单个体素的 $P<0.001$ 且激活团(cluster)的体素值 >6 个体素。采用xjview 8.0(<http://www.alivelearn.net/xjview8/>)对结果进行可视化呈现,记录有统计学意义的体素所在的脑区、体积(cluster大小)、强度及MNI坐标。

2 结果

2.1 一般人口学资料及临床资料

由于过度头动(在 x 、 y 、 z 轴上平移位移 >1.5 mm或头部旋转 $>1.5^\circ$),剔除EOD患者14人、LOD患者13人、年轻健康对照12人、年老健康对照6人,最终共计EOD患者58人、LOD患者62人、年轻健康对照60人和年老健康对照组52人纳入下一步的影像学统计分析。纳入影像学统计分析的早发和晚发患者与其匹配的对照组之间性别及年龄差异均无统计学意义(P 均 >0.05),抑郁症患者组受教育年限均低于对照组(P 均 <0.01),因此将受教育年限作为协变量加以控制。两患者组的病程及HAMD-17评分差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表1。

表1 人口学资料及临床特征

变 量	年轻健康对照组 ($n=60$)	年老健康对照组 ($n=52$)	成年早发抑郁症组 ($n=58$)	成年晚发抑郁症组 ($n=62$)	$t/F/\chi^2$	P
性别(男性/女性)	25/35	16/36	27/31	15/47	8.025	0.046
年龄(岁)	24.63±2.37	36.83±4.33	23.98±2.89	36.74±4.38	-	<0.010
发病年龄(岁)	-	-	23.23±2.97	36.06±4.53	-	<0.010
病程(月)	-	-	8.98±7.06	8.24±7.89	0.539	0.591
受教育年限(年)	16.57±2.34	14.09±4.71	14.00±3.41	10.47±4.17	27.586	<0.010
HAMD-17评分(分)	0.42±0.65	0.54±0.75	22.91±4.19	23.98±4.82	-1.295	0.198

注:HAMD-17,汉密尔顿抑郁量表17项版

2.2 各组间左侧楔前叶与全脑的功能连接差异

四组间功能连接差异有统计学意义的脑区涉及双侧额叶、颞叶、基底节、枕叶、顶叶及小脑。左侧额叶(左侧额上回、左侧内侧额上回),左侧颞叶(左侧颞中回、左侧颞下回),左侧基底节(左侧壳核),左侧顶叶(左侧中央后回、左侧角回),左侧小脑(左侧小脑 Crus1 区、左侧小脑 IV-V 区、左侧小脑 IX 区),右侧额叶(右侧额中回、右侧额上回、右侧辅助运动区、右侧眶额部额中回、右侧中央前回),右侧颞叶(右侧颞极颞上回),右侧基底节区(右侧壳核),右侧顶叶(右侧角回、右侧中央后回、右侧旁边缘回),右侧枕叶(右侧舌回、右侧枕中回、右侧枕上回、右侧楔前叶),右侧小脑(右侧小脑 VI 区),右侧边缘叶(右侧前扣带回,右侧脑干)。见图1。

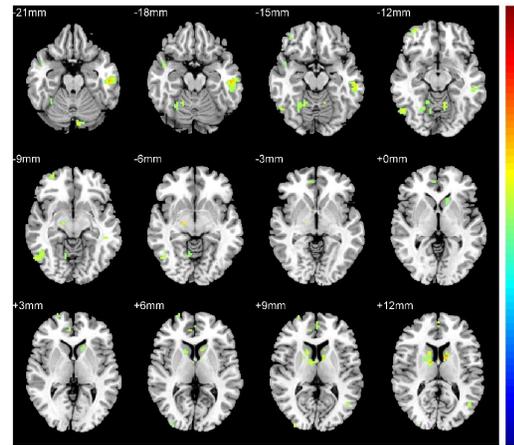


图1 四组间功能连接值存在差异的脑区

2.3 EOD组与年轻健康对照组左侧楔前叶与全脑功能连接差异的比较

EOD组左侧楔前叶与左侧小脑 Crus1 区、左侧小脑 IX 区、左侧颞中回、右侧楔前叶、右侧前扣带

回、右侧额中回、右侧角回、右侧脑岛、右侧内侧额上回、右侧颞中回的功能连接均高于年轻健康对照组($Z=3.7524\sim 5.8678, P$ 均 <0.05);而左侧楔前叶与左侧额中回、左侧中央旁小叶、右侧缘上回、右侧额上回、右侧颞下回、右侧中央后回、右侧中央前回、右侧枕上回的功能连接均低于年轻健康对照组($Z=-5.0076\sim -3.7977, P$ 均 <0.05)。见表2、图2。

表2 EOD组与年轻健康对照组左侧楔前叶与全脑功能连接的差异

脑区	半球	团块(体素)	MNI坐标(mm)			Z	P
			x	y	z		
EOD>年轻健康对照组							
小脑 Crus1 区	左侧	107	-15	-84	-27	5.8678	<0.05
小脑 IX 区	左侧	16	-9	-48	-45	4.2531	<0.05
颞中回	左侧	11	-45	-66	12	4.2162	<0.05
楔前叶	右侧	280	6	-48	39	5.4619	<0.05
前扣带回	右侧	162	3	45	27	5.7069	<0.05
额中回	右侧	40	42	9	54	5.1219	<0.05
额中回	右侧	11	48	24	45	4.2331	<0.05
角回	右侧	8	51	-63	36	3.7524	<0.05
岛叶	右侧	8	30	9	-18	4.3200	<0.05
内侧额上回	右侧	7	3	54	39	4.0939	<0.05
颞中回	右侧	6	60	-36	-6	3.8800	<0.05
EOD<年轻健康对照组							
额中回	左侧	25	-24	3	51	-4.1354	<0.05
中央旁小叶	左侧	6	-3	-18	66	-4.3311	<0.05
缘上回	右侧	114	54	-27	30	-4.8249	<0.05
额上回	右侧	65	18	-3	63	-4.9614	<0.05
颞下回	右侧	43	51	-57	-9	-5.0076	<0.05
中央后回	右侧	17	36	-39	66	-4.3500	<0.05
中央后回	右侧	11	39	-30	42	-4.3451	<0.05
中央前回	右侧	8	48	-12	51	-4.2853	<0.05
枕上回	右侧	7	24	-66	36	-3.7977	<0.05
中央后回	右侧	6	30	-39	54	-3.6388	<0.05

注:x、y、z为MNI坐标中差异脑区峰值坐标;Z为EOD组与年轻健康对照组脑灰质体积差异峰值的统计值;EOD,成年早发抑郁

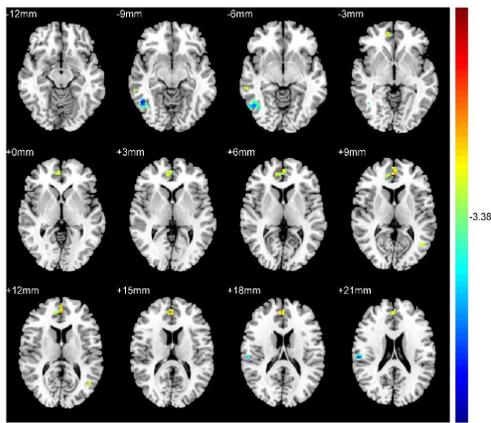


图2 EOD组与年轻健康对照组功能连接存在差异的脑区

2.4 LOD组与年老健康对照组左侧楔前叶与全脑功能连接差异的比较

LOD组左侧楔前叶与左侧小脑 Crus2 区、左侧尾状核、左侧颞下回、左侧小脑 Crus1 区、左侧角回、左侧额中回、左侧颞下回、右侧额中回、右侧角回、右侧眶额部额中回的功能连接均高于年老健康对

照组 ($Z=4.1228\sim6.5794, P$ 均 <0.05); 与左侧海马旁回、左侧额上回、右侧枕中回、右侧中央前回、右侧内侧额上回、右侧锯状回、右侧颞下回、右侧中央旁小叶、右侧梭状回、右侧后扣带回的功能连接均低于年老健康对照组 ($Z=-5.8840\sim-3.6172, P$ 均 <0.05)。见表3、图3。

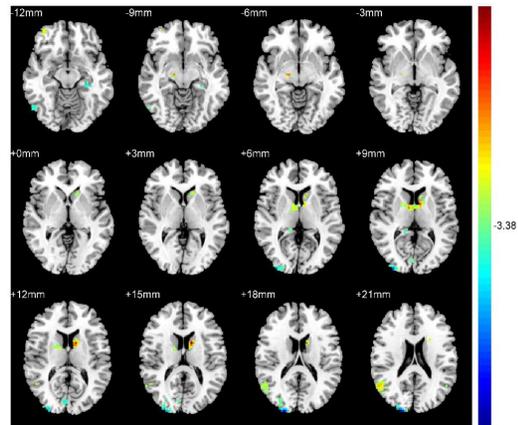


图3 LOD组与年老健康对照组功能连接存在差异的脑区

表3 LOD组与年老健康对照组左侧楔前叶与全脑功能连接的差异

脑区	半球	团块(体素)	MNI坐标(mm)			Z	P
			x	y	z		
LOD>年老健康对照组							
小脑 Crus2 区	左侧	173	-36	-78	-42	4.988 1	<0.05
尾状核	左侧	87	-12	6	15	6.579 4	<0.05
颞下回	左侧	47	-54	-21	-21	5.019 0	<0.05
小脑 Crus1 区	左侧	14	-30	-63	-30	5.134 3	<0.05
角回	左侧	14	-51	-60	27	4.268 8	<0.05
尾状核	左侧	9	-15	21	3	4.030 4	<0.05
额中回	左侧	7	-30	27	27	4.425 2	<0.05
颞下回	左侧	7	-45	-18	-33	4.122 8	<0.05
尾状核	左侧	6	-9	15	6	4.321 3	<0.05
小脑 Crus1 区	左侧	6	-27	-66	-39	3.960 3	<0.05
额中回	右侧	158	45	15	54	5.979 2	<0.05
角回	右侧	151	54	-57	24	5.007 1	<0.05
眶额皮质额中回	右侧	11	36	54	-12	4.310 8	<0.05
LOD<年老健康对照组							
海马旁回	左侧	16	-30	-27	-15	-4.727 4	<0.05
额上回	左侧	16	-24	-9	51	-4.814 1	<0.05
额上回	左侧	7	-30	-6	66	-4.040 7	<0.05
枕中回	右侧	84	21	-99	21	-5.567 6	<0.05
中央前回	右侧	18	54	0	33	-5.884 0	<0.05
内侧额上回	右侧	18	18	-18	57	-5.375 9	<0.05
锯状回	右侧	13	6	-84	12	-4.161 2	<0.05
中央前回	右侧	11	33	-18	57	-4.321 1	<0.05
颞下回	右侧	11	54	-66	-12	-4.078 6	<0.05
中央旁小叶	右侧	6	3	-30	75	-3.617 2	<0.05
梭状回	右侧	6	27	-66	-15	-3.794 1	<0.05
后扣带回	右侧	6	15	-42	9	-4.004 4	<0.05

注:x、y、z为MNI坐标中差异脑区峰值坐标;Z为LOD组与年老健康对照组脑灰质体积差异峰值的统计值;LOD,成年晚发抑郁

2.5 EOD组与LOD组左侧楔前叶与全脑功能连接差异的比较

EOD组左侧楔前叶与左侧锯状回、左侧小脑IV-V区、左侧小脑Crus2区的功能连接比LOD组高

($Z=4.0877, 3.9374, 3.6721, P$ 均 <0.05);EOD组左侧楔前叶与右侧额中回、右侧眶额部额下回、右侧额上回的功能连接比LOD组低($Z=-4.2748, -3.9568, -4.7243, -3.6632, P$ 均 <0.05)。见表4、图4。

表4 EOD组与LOD组左侧楔前叶与全脑功能连接差异

脑区	半球	团块(体素)	MNI坐标(mm)			Z	P
			x	y	z		
EOD>LOD							
锯状回	左侧	10	-15	-99	-3	4.0877	<0.05
小脑IV-V区	左侧	10	-6	-48	-6	3.9374	<0.05
小脑Crus2区	左侧	9	-3	-78	-33	3.6721	<0.05
EOD<LOD							
额中回	右侧	18	33	45	-6	-4.2748	<0.05
眶额皮质额下回	右侧	10	27	24	-18	-3.9568	<0.05
额上回	右侧	10	15	30	54	-4.7243	<0.05
额上回	右侧	6	27	48	9	-3.6632	<0.05

注:x、y、z为MNI坐标中差异脑区峰值坐标;Z为EOD组和LOD组脑灰质体积差异峰值的统计值;EOD,成年早发抑郁;LOD,成年晚发抑郁

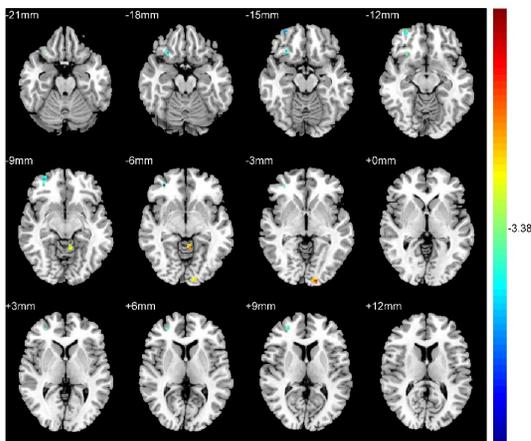


图4 EOD组和LOD组功能连接存在差异的脑区

3 讨论

基于本课题组既往研究结果^[5],本研究采用感兴趣区域的方法,选用左侧楔前叶为种子点,对不同年龄发病的抑郁症患者DMN内部差异进行分析。研究结果显示,与年轻健康对照组相比,EOD组左侧PCu与右侧额叶(额中回、内侧额上回)、右侧前扣带回、右侧角回、右侧楔前叶以及右侧颞中回的功能连接增强。这些脑区是DMN的其他组成部分,表明EOD患者的DMN内部功能连接增强。既往研究表明,DMN在任务刺激情况下抑制(负激活),而在与内部心理活动相关的诸如自我参照、情景记忆等活动时激活^[7]。与年老发病的抑郁症患者相比,年轻抑郁症患者更容易感到悲伤、注意力难以集中,更易有自杀想法^[8],这些临床症状多涉及自我参照、

自我指向性信息处理等内部心理活动变化。因此,推测EOD患者DMN内部功能连接增强可能与EOD患者内部心理信息加工有关。

本研究中,EOD患者PCu与额顶脑区(中央前回、中央后回、中央旁小叶、缘上回)的功能连接减弱。Qin等^[9-10]研究表明,额顶脑区主要构成了额顶网络(Frontoparietal Network, FPN),FPN主要与注意的认知控制和情绪管理有关;重性抑郁症患者的FPN异常,且FPN内部功能减弱以及FPN与背侧注意网络的顶叶区域的功能减弱是重性抑郁症患者的特征,同时其病理机制与FPN和DMN之间的功能连接增加有关,提示FPN和DMN的功能连接变化与抑郁症的发病机制相关。Buchanan等^[11]研究表明,重性抑郁症患者FPN的功能连接比对照组小。因此,推测EOD患者PCu(DMN后部的核心区域)与FPN的功能减弱可能是EOD的发病机制之一。

与年老健康对照组比较,LOD患者左侧楔前叶与右侧颞下回、左侧海马旁回、右侧后扣带回及右侧枕中回的功能连接降低,与右侧眶额皮质额中回、双侧额中回、双侧角回的功能连接升高。颞下回及后扣带回位于DMN的后部区域,海马及海马旁回位于大脑的中后部,与DMN具有重要的功能连接^[12]。眶额部额中回、双侧额中回则是DMN前部区域的重要脑区。本研究中,LOD患者左侧PCu与DMN的后部区域的功能连接降低,而与前部区域的功能连接升高,与朱雪玲等^[13-14]研究结果一致。因此,提示DMN前部功能连接升高而后部功能连接降

低可能与 LOD 的发病相关,其具体机制有待进一步研究验证。

与 LOD 患者比较,EOD 患者左侧楔前叶与右侧眶额部额下回、右侧眶额部额中回、右侧额上回、右侧额中回的功能连接降低,而与左侧小脑 Crus2 区、左侧小脑 IV-VI 区、左侧锯状回的功能连接增强。Opel 等^[15-16]研究显示,抑郁症患者的额叶灰质体积及眶额皮质灰质体积比健康对照组小,提示额叶及眶额皮质可能与抑郁症的发病机制相关。Cheng 等^[17]研究表明,抑郁症患者的外侧眶额皮质与 PCu 的功能连接升高,该连接与自卑、绝望及自我价值缺乏等抑郁症状相关。本研究中,EOD 患者左侧 PCu 与右侧眶额部额下回、右侧眶额部额中回的功能连接降低,推测 EOD 患者可能更易产生自卑、绝望和自我价值缺乏的主观体验。该结论也与 Korten 等^[8]的研究结果一致,即早发抑郁症患者比晚发抑郁症患者更容易感到悲伤,且更易激惹、自杀风险更高。

LOD 患者的 PCu 与小脑的功能连接比 EOD 患者低。研究表明,小脑在情绪信息处理及感知信息处理中具有重要作用,且小脑与额叶功能连接的增加及与默认网络功能连接的降低可能与抑郁症的发病机制相关^[18]。提示小脑与 DMN 后部区域功能连接的异常可能是晚发抑郁症的病理机制之一。

综上所述,EOD 患者和 LOD 患者 DMN 内部的功能连接改变不同,表明不同年龄发病的成年抑郁症患者可能有不同的发病机制。本研究的局限性在于:研究对象均为首次发病且未服药治疗的抑郁症患者,病程较短;本研究对早发抑郁和晚发抑郁的年龄划界基于既往研究结果,这种功能连接改变是否为抑郁症特征性表现需要进行长期研究来验证。因此,未来可通过对这些患者进行长期的随访研究以验证本研究所得的差异性结果是否为不同年龄发病抑郁症患者之间的特征性差异。

参考文献

- [1] Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TG, et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6): 806-812.
- [2] Schmaal L, Hibar DP, Samann PG, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22 (6) : 900-909.
- [3] Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, et al. A registry-based twin study of depression in men [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1998, 55 (5) :

- 468-472.
- [4] Shen Z, Cheng Y, Yang S, et al. Changes of grey matter volume in first-episode drug-naive adult major depressive disorder patients with different age-onset[J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 12: 492-498.
- [5] Shen Z, Jiang L, Yang S, et al. Identify changes of brain regional homogeneity in early and later adult onset patients with first-episode depression using resting-state fMRI[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184712.
- [6] Yan CG, Chen X, Li L, et al. Reduced default mode network functional connectivity in patients with recurrent major depressive disorder[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(18): 9078-9083.
- [7] Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity in psychopathology[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2012, 8: 49-76.
- [8] Korten NC, Comijs HC, Lamers F, et al. Early and late onset depression in young and middle aged adults: differential symptomatology, characteristics and risk factors? [J] *J Affect Disord*, 2012, 138(3): 259-267.
- [9] Qin J, Wei M, Liu H, et al. Abnormal brain anatomical topological organization of the cognitive-emotional and the frontoparietal circuitry in major depressive disorder[J]. *Magn Reson Med*, 2014, 72(5): 1397-1407.
- [10] Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, et al. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity [J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(6): 603-611.
- [11] Buchanan A, Wang X, Gollan JK. Resting-state functional connectivity in women with major depressive disorder [J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 59: 38-44.
- [12] 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.
- [13] 朱雪玲, 王湘, 肖晶, 等. 首发未服药抑郁症静息态默认网络研究 [J]. *中国临床心理学杂志*, 2011, 19(2): 146-148.
- [14] Mulders PC, van Eijndhoven PF, Schene AH, et al. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: a review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 56: 330-344.
- [15] Opel N, Zwanzger P, Redlich R, et al. Differing brain structural correlates of familial and environmental risk for major depressive disorder revealed by a combined VBM/pattern recognition approach [J]. *Psychol Med*, 2016, 46(2): 277-290.
- [16] Ribeiz SR, Duran F, Oliveira MC, et al. Structural brain changes as biomarkers and outcome predictors in patients with late-life depression: a cross-sectional and prospective study [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80049.
- [17] Cheng W, Rolls ET, Qiu J, et al. Medial reward and lateral non-reward orbitofrontal cortex circuits change in opposite directions in depression [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 12): 3296-3309.
- [18] Liu L, Zeng LL, Li Y, et al. Altered cerebellar functional connectivity with intrinsic connectivity networks in adults with major depressive disorder [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39516.

(收稿日期:2019-03-21)

(本文编辑:陈霞)