

静息状态下未服药首发重性抑郁 症患者杏仁核功能连接的研究

张小崔¹, 雷辉¹, 朱雪玲², 朱熊兆¹, 姚树桥¹

(1.中南大学湘雅二医院医学心理学研究所,长沙 410011;

2.国防科学技术大学人文与社会科学学院,长沙 410074)

【摘要】 目的:采用静息态功能磁共振技术,探讨静息状态下未服药首发重性抑郁症患者杏仁核功能连接的异常改变。方法:对32例未服药首发重性抑郁症患者及35例健康对照者进行静息态功能磁共振成像扫描。以双侧杏仁核为感兴趣区,分别进行静息态脑功能连接分析。结果:与健康对照组相比,首发重性抑郁症患者左侧杏仁核与左侧眶额皮层的功能连接显著减弱。结论:情感网络中眶额皮层-杏仁核功能连接的异常可能是重性抑郁症的一个重要神经病理机制。

【关键词】 抑郁症;杏仁核;眶额皮层;磁共振成像

中图分类号: R395.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-3611(2014)01-0016-03

The Study on Functional Connectivity of Amygdala in First-episode Medication-naive Major Depressive Disorder During Resting-state

ZHANG Xiao-cui¹, LEI Hui¹, ZHU Xue-ling², ZHU Xiong-zhao¹, YAO Shu-qiao¹

¹Medical Psychological Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China;

²School of Humanities and Social Sciences, National University of Defense Technology, Changsha 410074, China

【Abstract】 **Objective:** Using resting-state functional magnetic resonance imaging technique, to study the functional connectivity of amygdala in first-episode, medication-naive patients with major depressive Disorder(MDD) during resting-state. **Methods:** Resting-state functional magnetic resonance imaging scans were performed in 32 first-episode, medication-naive patients with MDD and 35 matched healthy controls(HC). The resting-state functional connectivity was investigated using bilateral amygdala as seed regions. **Results:** Compared to HC, MDD patients showed reduced functional connectivity during resting-state between left amygdala and left orbitofrontal cortex(OFC). **Conclusion:** In the affective network, abnormal functional connectivity between the amygdala and OFC may represent the important neuropathological mechanisms of MDD.

【Key words】 Depression; Amygdala; Orbitofrontal cortex; Magnetic Resonance Imaging(MRI)

抑郁症是一种常见的严重损害人类健康的情感性精神障碍疾病,主要表现为持久的情绪低落或快感缺失^[1]。杏仁核是边缘系统的重要组成部分,参与了情感行为的形成、自主活动、内分泌整合过程,在抑郁症的发病过程中起着重要的作用^[2]。以往研究表明,首发重性抑郁症患者杏仁核存在体积增大^[3,4]及异常活跃^[5,6]的改变。已有很多的研究发现杏仁核本身以及该脑区与其他脑结构的联系与抑郁症的发生发展密切相关。前额叶皮层作为与杏仁核存在紧密联系的一个重要脑区,在情绪性决策和情绪的自我调节以及反应抑制中具有特异性作用^[7]。前额叶皮质与杏仁核间的功能和电生理特征联系相互依赖且相互重叠^[8],这两个脑区之间功能连接环路的

受损可能是抑郁症的一个重要病理机制。由此,我们认为静息状态下首发重性抑郁症患者很可能存在杏仁核与前额叶功能连接的异常。本研究通过静息态功能磁共振技术,探讨首发重性抑郁症患者杏仁核功能连接的特点,为揭示抑郁症发生的神经病理机制提供实验依据。

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 抑郁症患者组 来自中南大学湘雅二医院心理咨询门诊初诊的首发抑郁症患者。入组标准:①符合DSM-IV重性抑郁症的诊断标准;②无抑郁发作、躁狂发作及轻躁狂、恶劣心境和环性心境障碍的既往史,无精神疾病家族史;③未经任何精神类药物治疗;④汉族,右利手;⑤文化程度均是在读大学生或大学毕业生;⑥截至入组时无酒精和药物依赖

【基金项目】 湖南省研究生科研创新项目(CX2011B068);国家自然科学基金项目(81071104,30670709)
通讯作者:姚树桥 shuqiaoyao@163.com

等病史,无电休克治疗史,无口服或静脉注射类固醇及精神活性物质滥用史。排除标准:①心、肝、肾等重大躯体疾病;②神经系统变性疾病、脑外伤或脑血管病患者;③精神分裂症或酒精、药物依赖所致的抑郁发作;④最近六个月内接受过无抽搐电休克治疗(ECT)、抗精神病或抗抑郁药物治疗。实际入组32人,男性14例,女性18例,年龄 20.53 ± 1.78 岁。

1.1.2 健康对照组 健康对照组的个体均来自长沙两所高校志愿参加本研究的健康大学生,既往无精神疾病、颅脑外伤、器质性精神障碍、酒精和药物依赖等病史,亦无精神疾病家族史以及其它躯体神经系统疾病家族史。所有被试均为汉族,右利手。实际入组35人,男性18例,女性17例,年龄 20.94 ± 1.37 岁。

1.2 方法

1.2.1 扫描方法 大脑磁共振图像采集采用Siemens公司的Avanto1.5T双梯度核磁共振扫描仪,在标准头部线圈内进行数据采集,线圈中垫用泡沫以减少头动。扫描时受试者保持清醒闭眼,头部固定,安静平卧于检查床,不执行特定的认知任务。扫描参数为:脉冲重复时间/回波时间(TR/TE):2000ms/40ms;视野(FOV): 240×240 mm;层数:26层;翻转角:90°;矩阵: 64×64 ;层厚5mm;层间距0mm;扫描时间共300s。

1.2.2 静息态数据预处理 使用统计参数图谱软件(SPM8, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)及REST软件(<http://resting-fMRI.sourceforge.net>)进行数据处理和统计分析。首先将每名受试者静息态扫描的前10个时间节点所扫描的图像剔除,以排除最初的信号不稳定及受试者适应过程的影响。接下来第一步,利用时间校正板块对每一层扫描图像进行时间校正;第二步,以第一张全脑图像为标准进行图像对齐并进行头动校正,受试者头动在任意方向超过1.5mm或者旋转角度超过1.5°将被排除在本研究之外;第三步,针对受试者脑的大小、形状不同进行图像配准,将所有受试者的图像与SPM8的标准EPI模板进行标准化,以 $3 \times 3 \times 3$ mm³大小为体积单元对图像数据进行重采样,利用8mm的半高全宽(FWHM)高斯平滑核进行空间平滑,减少空间噪声;第四步,使用REST软件在频率为0.01-0.08 Hz范围内进行滤波、去线性漂移。

1.2.3 感兴趣区杏仁核的确定 采用REST软件,分别选取左、右侧杏仁核为感兴趣区(region of interest)ROI,左右侧杏仁核的MNI坐标值分别为-25,

1,-17和25,1,-17。

1.2.4 功能连接分析 首先根据之前生成感兴趣区杏仁核的MASK文件提供的坐标信息计算出每名被试者ROI的平均时间序列作为参照时间序列,利用交叉相关分析对ROI的平均信号变化和全脑的每个体素时间序列进行相关分析。最后利用Fisher's-to-z转换,将相关系数转化为Z分。在做相关分析时,为排除脑白质、脑脊液、全脑信号以及6个头动参数的可能性作用,将它们作为协变量进行多元回归分析。

1.3 统计学分析

运用SPSS16.0软件对两组人口统计学资料进行独立样本t检验或 χ^2 检验,显著水平为 $P < 0.05$;利用SPM8软件对两组间杏仁核功能连接的比较采用两样本t检验。检验的显著水平为 $P < 0.001$,小于50体素的值被去除,该检验达到了体素水平上的FWE校正($P < 0.05$)。

2 结果

2.1 一般资料和行为数据比较

两组被试男女性别比例、年龄及受教育程度组间均无显著差异($P > 0.05$)。CES-D抑郁症状总分方面,两组间存在显著差异($t = 13.35$, $P < 0.001$)。见表1。

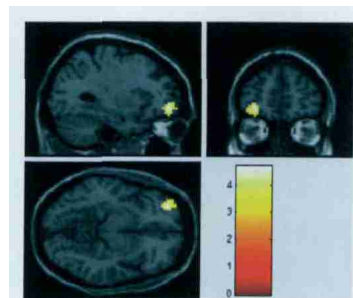
表1 首发重度抑郁组及健康对照组的
的一般资料和行为数据的比较($\bar{x} \pm s$)

	抑郁组	正常组	t/χ^2	P
人数(男/女)	14/18	18/17	0.40	0.627
年龄(年)	20.53 ± 1.78	20.94 ± 1.37	1.05	0.296
教育水平(年)	13.88 ± 1.01	13.97 ± 0.86	0.42	0.676
CES-D总分	38.03 ± 6.68	16.20 ± 6.69	13.35	<0.001

表2 首发重度抑郁组及健康对照组
基于左侧杏仁核两样本t检验的结果

脑区	布洛卡区	MNI坐标			体素大小	Z值	P值*
		X	Y	Z			
左侧眶额皮层	11	-30	51	-9	72	4.37	<0.001

注: *体素水平上的FWE校正



附图 以左侧杏仁核为感兴趣区,首发重度抑郁组与健康对照组之间功能连接的比较结果

2.2 首发重性抑郁症组及健康对照组杏仁核功能连接分析

与健康对照组相比,首发重性抑郁症患者左侧杏仁核与左侧眶额皮层功能连接显著减弱。两组之间右侧杏仁核功能连接无显著差异。见表2与附图。

3 讨 论

近期的功能影像学研究发现,抑郁症患者的病理生理学机制涉及大脑区域的复杂网络^[9]。因此研究脑区之间的功能连接情况对于了解抑郁症患者的神经病理机制有重要的意义。作为情感调节环路的重要脑区之一,杏仁核在抑郁症的病理机制中发挥了重要作用^[2],故本研究选取杏仁核作为感兴趣区域,采用静息态功能磁共振分析技术,探讨未用药首发重性抑郁症患者及健康对照者在静息状态下左、右两侧杏仁核与其他脑区功能连的特点。

本研究发现,首发重性抑郁症患者左侧杏仁核与左侧眶额皮层之间的功能连接显著减弱。以往研究发现,边缘(如杏仁核)和皮质(如前额叶)结构之间的环路受损与情绪失调及抑郁症的发生有密切的联系^[10,11]。大量研究表明,杏仁核在情绪加工及调节过程中起着至关重要的作用^[12-14]。眶额皮层作为前额叶的一个重要部位,在情绪加工中同样发挥着重要作用,该脑区与杏仁核之间存在一定的连接,并对杏仁核有自上而下的抑制调控作用^[15-17]。眶额皮质与杏仁核之间的环路是情绪加工、调控,尤其是负性情绪加工、调控的重要通路,该环路受损可导致个体在情感的启动、监测或修饰方面出现问题而引起抑郁的发作^[18-20]。本研究结果表明在静息状态下首发重性抑郁症患者杏仁核与眶额皮质之间的环路存在异常,从而支持了我们的假设,即静息状态下首发重性抑郁症患者存在杏仁核与前额叶功能连接的异常。

总之,本文采用静息态功能磁共振技术,对静息状态下首发重性抑郁症患者杏仁核功能连接进行研究。结果发现,首发重性抑郁症患者的左侧杏仁核与左侧眶额皮层功能连接显著减弱,这可能意味着皮质对边缘系统的抑制调控能力下降,进而导致持续的负性情绪状态。由此可见,杏仁核与眶额皮层这一情感环路的异常,可能是首发重性抑郁症的一个重要神经病理机制。

参 考 文 献

- 1 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., text Revision(DSM-IV-

- TR). Washington DC, 2000
- 2 Beauregard M, Paquette V, Lévesque J. Dysfunction in the neural circuitry of emotional self-regulation in major depressive disorder. *Neuroreport*, 2006, 17(8): 843-846
- 3 张小崔,廖坚,朱雪玲,等. 抑郁症认知易感者杏仁核体积的研究. *中国临床心理学杂志*, 2011, 19(1): 10-13
- 4 Frodl T, Meisenzahl E, Zetzsche T, et al. Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biological Psychiatry*, 2002, 51(9): 708-714
- 5 Victor TA, Furey ML, Fromm SJ, et al. Relationship between amygdala responses to masked faces and mood state and treatment in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2010, 67(11): 1128-1138
- 6 Mingtian Z, Shuqiao Y, Xiongzhao Z, et al. Elevated amygdala activity to negative faces in young adults with early onset major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2012, 201(2):107-112
- 7 Lee BT, Seok JH, Lee BC, et al. Neural correlates of affective processing in response to sad and angry facial stimuli in patients with major depressive disorder. *Progress in Neuropsychopharmacol and Biological Psychiatry*, 2008, 32(3): 778-785
- 8 Ghashghaei HT, Hilgetag CC, Barbas H. Sequence of information processing for emotions based on the anatomic dialogue between prefrontal cortex and amygdala. *Neuroimage*, 2007, 34(3): 905-923
- 9 Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, et al. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human Brain Mapping*, 2008, 29(6): 683-695
- 10 Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure and Function*, 2008, 213(1-2): 93-118
- 11 Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin*, 2003, 65: 193-207
- 12 Baxter M, Murray EA. The amygdala and reward. *Nature Reviews Neuroscience*, 2002, 3: 563-573
- 13 Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: From animal models to human behavior. *Neuron*, 2005, 48(2):175-187
- 14 Salzman CD, Fusi S. Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 2010, 33: 173-202
- 15 Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL, et al. Failure to regulate:Counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *The Journal of Ne-*

(下转第11页)

- emotional arousal enhance long-term word-list retention when induced as long as 30 min after learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2007, 88(1): 40-47
- 3 Anderson AK, Wais PE, Gabrieli JDE. Emotion enhances remembrance of neutral events past. *Proceeding of National Academy of Sciences of the USA*, 2006, 103(5): 1599-1604
 - 4 郝晶, 李坤成. 人类记忆脑机制的功能成像研究. *中国CT和MRI杂志*, 2004, 2(3): 54-58
 - 5 Adolphs R, Tranel D, Buchanan TW. Amygdala damage impairs emotional memory for gist but not details of complex stimuli. *Nature Neuroscience*, 2005, 8(4): 512-518
 - 6 Sharot T, Delgado MR, Phelps EA. How emotion enhances the feeling of remembering. *Nature Neuroscience*, 2004, 7(12): 1376-1380.
 - 7 LaBar KS, Cabeza R. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 2006, 7: 54-64
 - 8 Phelps EA, Sharot T. How (and Why) emotion enhances the subjective sense of recollection. *Current Directions in Psychological*, 2008, 17(2): 147-152
 - 9 Wang B, Fu XL. Gender differences in the effects of post-learning emotion on consolidation of item memory and source memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2010, 93(4): 572-580
 - 10 王一牛, 周立明, 罗跃嘉. 汉语情感词系统的初步编制及评定. *中国心理卫生杂志*, 2008, 22(8): 608-612
 - 11 王海宝, 张达人, 余永强. 情绪记忆增强效应的时间依赖性. *心理学报*, 2009, 41(10): 932-938
 - 12 罗跃嘉, 卫星. 记忆机制中再认的事件相关电位. *心理科学进展*, 2002, 10(1): 1-6
 - 13 Antonio J, Jeffrey DJ, Maria C, Rugg MD. ERP correlates of the incidental retrieval of emotional information: Effects of study-test delay. *Brain Research*, 2009, 4: 1-9
 - 14 Rugg MD, Nagy ME. Event-related potentials and recognition memory for words. *Electroencephalograph and Clinical Neurophysiology*, 1989, 72(5): 395-406
 - 15 Rugg MD, Curran T. Event-related potentials and recognition memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 2007, 11(6): 251-257
 - 16 孟迎芳, 郭春彦. 内隐记忆和外显记忆的ERP分离与联系. *科学通报*, 2007, 52(17): 2021-2028
 - 17 孟迎芳, 郭春彦. 内隐与外显记忆的编码与提取非对称性关系. *心理学报*, 2009, 41(8): 694-705
 - 18 Weingardt K, Toland HK, Loftus EF. Reports of suggested memories: Do people truly believe them? In Ross D, Read J, Toglia M. *Adult eyewitness testimony: Current trends and developments*. New York: Cambridge University Press, 1994. 3-26
 - 19 Tollestrup PA, Turtle J, Yuille J. Actual victims and witnesses to robbery and fraud: An archival analysis. In Ross D, Read J, Toglia M. *Adult eyewitness testimony: Current trends and developments*. New York: Cambridge University Press, 1994. 144-162
 - 20 莫然. 心理学关于目击证人证词可靠性实证研究. *心理科学*, 2007, 30(3): 727-730
 - 21 马惠霞, 刘美延, 张非易. 理性情绪教育改善高一学生的学业情绪. *中国临床心理学杂志*, 2012, 20(1): 116-119
 - 22 Henckens MJ, Hermans EJ, Pu Z, et al. Stressed memories: how acute stress affects memory formation in humans. *Journal of Neuroscience*, 2009, 29: 10111-10119
 - 23 McGaugh JL. Make mild moments memorable: Add a little arousal. *Trends in Cognition Science*, 2006, 10(8): 345-347
 - 24 Van Steggen AH. The role of the noradrenergic system in emotional memory. *Acta Psychologica*, 2008, 127(3): 532-541
 - 25 Erk S, Kalckreuth AV, Walter H. Neural long-term effects of emotion regulation on episodic memory processes. *Neuropsychologia*, 2010, 48(4): 989-996

(收稿日期:2013-08-31)

(上接第18页)

- uroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience, 2007, 27(33): 8877-8884
- 16 Rosenkranz JA, Moore H, Grace AA. The prefrontal cortex regulates lateral amygdala neuronal plasticity and responses to previously conditioned stimuli. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2003, 23(35): 11054-11064
 - 17 Quirk GJ, Beer JS. Prefrontal involvement in the regulation of emotion: Convergence of rat and human studies. *Current Opinion in Neurobiology*, 2006, 16(6): 723-727
 - 18 Ochsner KN, Ray RD, Cooper JC, et al. For better or for worse: Neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage*, 2004, 23(2): 483-499
 - 19 Urry HL, van Reekum CM, Johnstone T, et al. Amygdala and ventromedial prefrontal cortex are inversely coupled during regulation of negative affect and predict the diurnal pattern of cortisol secretion among older adults. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2006, 26(16): 4415-4425
 - 20 Dougherty DD, Rauch SL, Deckersbach T, et al. Ventromedial prefrontal cortex and amygdala dysfunction during an anger induction positron emission tomography study in patients with major depressive disorder with anger attacks. *Archives of General Psychiatry*, 2004, 61(8): 795-804

(收稿日期:2013-10-25)