

首发抑郁症患者静息态脑结构网络的变化及其意义

陈旭丹¹, 胡孝朋², 陶龙香², 梁振³, 余永强^{1,2}

摘要 目的 探讨抑郁症患者两大半球脑结构网络与正常对照者间的差异。方法 选取 33 例首发抑郁症患者及 25 例性别、年龄及受教育年限相匹配的正常对照者进行功能磁共振扫描,分析两组受试者脑结构网络之间的差异以及这些脑区间距离与汉密尔顿评分(HAMD)之间的相关性。结果 与对照组相比,抑郁症组右侧眶部额下回与后扣带回、右侧后扣带回与海马旁回、右侧梭状回与楔前叶的脑结构网络间距离显著增加($P < 0.005$),右侧海马旁回与苍白球的脑结构网络间距离明显缩短($P < 0.005$)。相关分析结果提示这 4 对脑区间距离与 HAMD 评分两两相关。结论 抑郁症患者多对脑区结构网络存在异常,在抑郁症的发病机制中发挥重要作用。

关键词 抑郁症; 弥散张量成像; 脑结构网络

中图分类号 R 749.4

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)02-0222-05

抑郁症是当今社会最常见的一种精神障碍性疾病,主要表现为持续的心境低落、思维迟缓、反应迟钝,严重影响患者的生存质量和社会职业功能。研究^[1]显示,到 2020 年,抑郁症将在全球疾病总负担中跃居第二位,但其发病机制尚不明确。为提高对抑郁症发病机制的认识,研究人员在功能磁共振成像(fMRI)及磁共振波谱技术等方面取得了重要进展^[2],其中以前者应用最多。弥散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)是利用扩散敏感梯度从多个方向对水分子的扩散各向异性进行量化的一种新型 fMRI 技术,也是唯一可以在活体组织中研究大脑结构的成像方法。近年来,DTI 分析方法的进步使人们可以从网络的角度考察人脑的大规模连接结构^[3-4]。有研究^[5]显示,抑郁症患者皮质-皮质下神经通路的脑白质结构的变化是其主要发病机制之

一。该研究拟通过采集抑郁症患者 DTI 数据,对其脑白质纤维束进行追踪并构建结构网络,以直观地观察抑郁症患者与正常对照者大脑结构网络的差异。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2014 年 5 月~2015 年 4 月安徽省精神卫生防治中心住院或门诊首诊为抑郁症患者为抑郁症组。抑郁症入选标准:①符合美国精神障碍诊断与统计学手册第 4 版(DSM-IV)诊断标准;②年龄 18~60 岁,性别不限;③首次发作,病程在 1~3 个月;④此次就诊前未接受任何抗抑郁及抗精神病类药物治疗;⑤ 17 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分 > 17 分。排除标准:①合并其他神经系统或精神障碍性疾病;②有严重的躯体疾病;③妊娠及哺乳期女性;④有磁共振检查禁忌者。最终入组患者 33 例。正常对照者为 2014 年 6 月~2015 年 4 月于安徽医科大学第一附属医院体检正常者,年龄、性别及受教育年限均与实验组相匹配,共 25 例。受试者均自愿参加并签署知情同意书,本实验经过安徽省精神卫生防治中心伦理委员会及安徽医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准。

1.2 数据采集 对 58 名被试者进行 17 项 HAMD 评分,标准如下:①无抑郁:0~7 分;②轻度抑郁:8~17 分;③中度抑郁:18~24 分;④重度抑郁:>24 分。对年龄大于 50 岁者进行简易智力状况检查(MMSE),以排除痴呆及认知障碍,标准如下:① 27~30 分为正常;② 21~26 分为轻度认知障碍;③ 10~20 分为中度认知障碍。所有受试者 fMRI 图像在美国通用电器公司 3.0T 全身 MR 扫描仪(Signa HDxt,GE Milwaukee,WI,USA)上完成。DTI 扫描参数:脉冲重复时间/回波时间(TR/TE)=11 000 ms/72 ms,翻转角度=90°,视野=260 mm×260 mm,矩阵=128×128,层厚为 3 mm,设定 67 个各向同性分布弥散敏感梯度,其中 3 个为 $b=0$ s/mm²,在其余 64 个不同的非线性方向上施加 $b=1 000$ s/mm² 的弥散敏感梯度,每个方向为 50 层,共 3 350 张图像。

1.3 数据处理 应用 FSL 软件包(FMRIB's diffu-

2015-11-06 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:31400943)

作者单位:¹安徽医科大学第四附属医院放射科,合肥 230022

²安徽医科大学第一附属医院放射科,合肥 230022

³安徽医科大学生物医学工程系,合肥 230022

作者简介:陈旭丹,女,硕士研究生;

余永强,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail:

yuyongqiang@hotmail.com

sion toolbox ,http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fdt/index.html)对DTI图像进行预处理,其中包括对所有被试者的图像进行头动校正及涡流校正。脑白质结构网络构建和网络属性的计算:①脑白质结构网络的构建:利用解剖学自动标记模板(automated anatomical labeling,AAL)^[6]将整个大脑划分为90个区域,作为脑网络的节点;对全脑进行确定性纤维追踪,并结合节点模板构建网络中不同节点之间的边,最后利用MATLAB平台进一步构建所有样本的全脑结构的二值网络。②网络属性的计算“Distances”值代表彼此有神经通路的脑区间脑白质纤维束的距离,将计算出的58名受试者的该网络属性文件在脑连接工具箱(brain connectivity toolbox,BCT)^[7]中统计出两组差异有统计学意义的脑区(定义 $P < 0.005$)。

1.4 统计学处理 应用SPSS 17.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;组间比较采用两个独立样本 t 检验。Pearson相关用于分析差异有统计学意义的脑区间距离与HAMD的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料比较 抑郁症组共33例(男17例,女16例),正常对照组共25例(男11例,女14例),抑郁症组与正常对照组在性别、年龄[[38.15 ± 10.33] vs [39.36 ± 6.93]]、受教育年限[[11.03 ± 2.51] vs [11.48 ± 2.93]]差异均无统计学意义,而HAMD评分[[22.58 ± 3.46] vs [2.04 ± 1.31]]差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 脑白质网络构建结果 以AAL为模板构建的脑白质结构网络显示抑郁症患者脑白质网络连接较正常对照者减少。见图1。

2.3 两组被试者的脑网络属性结果 与正常对照者相比,抑郁症患者右眶部额下回与后扣带回、右后

扣带回与海马旁回、右梭状回与楔前叶、右海马旁回与苍白球间距离差异有统计学意义($P < 0.005$)。4对脑区均位于右侧大脑半球,前3对脑区间距离较正常对照组增加,第4对脑区间距离较正常对照组降低。见表1、图2。

2.4 抑郁症组脑网络属性结果与HAMD评分的相关性 4对脑区间距离与HAMD评分均为两两相关,其中右侧眶部额下回与后扣带回、右侧后扣带回与海马旁回、右侧梭状回与楔前叶间距离与HAMD评分呈正相关($r = 0.285, P = 0.114; r = 0.340, P = 0.057; r = 0.330, P = 0.065$),右侧海马旁回与苍白球间距离与HAMD评分呈负相关($r = -0.299, P = 0.097$),见图3。

表1 被试者的脑网络属性结果($\bar{x} \pm s$)

脑区	脑区间距离(mm)	
	抑郁症组($n = 33$)	正常对照组($n = 25$)
眶部额下回-后扣带回	78.50 ± 4.37*	75.49 ± 4.35
后扣带回-海马旁回	35.65 ± 3.15*	32.79 ± 3.84
梭状回-楔前叶	35.56 ± 3.69*	32.80 ± 3.50
海马旁回-苍白球	15.20 ± 2.19*	16.99 ± 2.32

与正常对照组比较: * $P < 0.05$

3 讨论

本研究通过对抑郁症患者及正常对照者的脑结构网络进行分析表明,与正常对照者相比,抑郁症患者脑结构网络属性连接存在广泛异常,主要位于右侧眶部额下回与后扣带回、右侧后扣带回与海马旁回、右侧海马旁回与苍白球、右侧梭状回与楔前叶,从而支持了边缘系统-皮质-纹状体-苍白球-丘脑这一神经解剖环路的异常在抑郁症的发病机制中发挥重要作用的假说^[8]。

其中,抑郁症组右侧眶部额下回与后扣带回、右侧后扣带回与海马旁回、右侧梭状回与楔前叶脑区

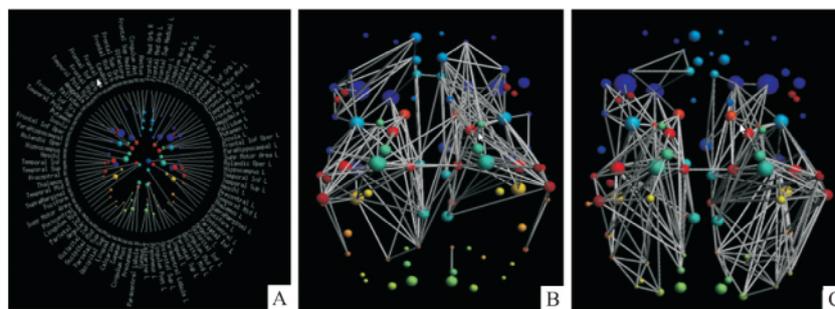


图1 全脑结构网络图

A: 以AAL模板为基础的全脑节点图; B: 抑郁症患者全脑节点(脑区)和边(脑白质连接); C: 正常对照组全脑节点(脑区)和边(脑白质连接)

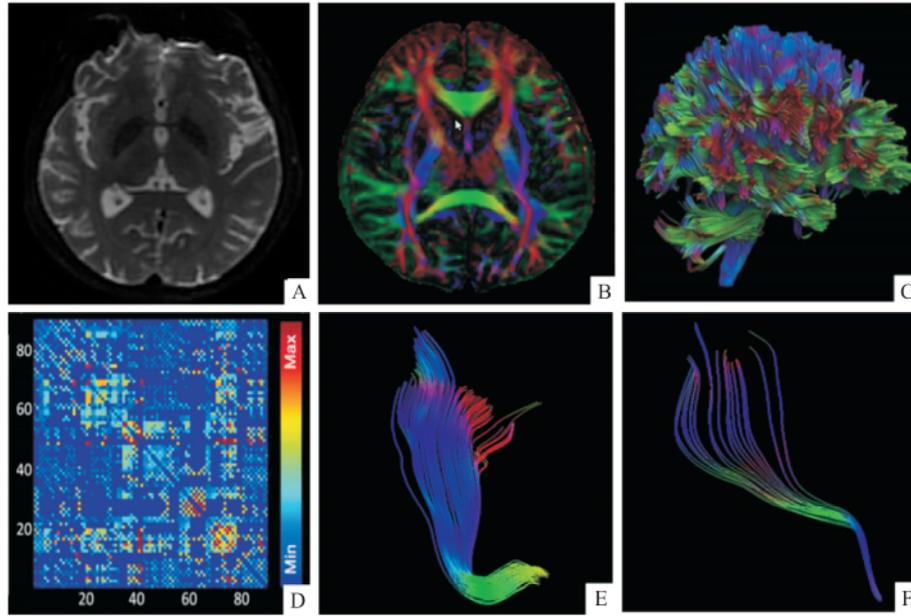


图2 脑白质纤维束追踪

A: 原始 DTI 图; B: 预处理后的 FA 图; C: 以 FA 为基础的全脑纤维束追踪图; D: 根据 AAL 模板中任意两个脑区计算出的 90 × 90 加权连接矩阵; E: 抑郁症患者右侧海马旁回与后扣带回间白质纤维束; F: 正常对照者右侧海马旁回与后扣带回间白质纤维束

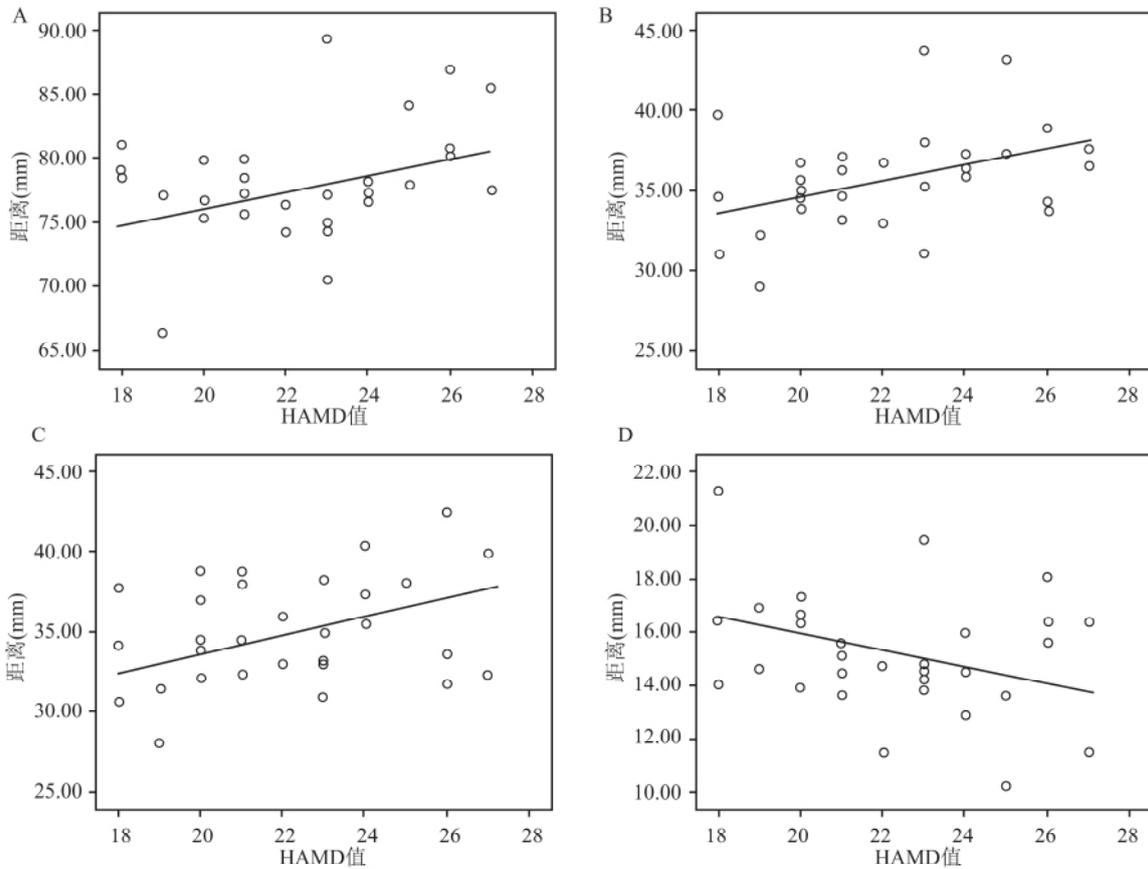


图3 4 对脑区间距离与 HAMD 评分相关性

A: 右侧眶部额下回与后扣带回脑区间距离; B: 右侧后扣带回与海马旁回脑区间距离; C: 右侧梭状回与楔前叶脑区间距离; D: 右侧海马旁回与苍白球脑区间距离

间距离较正常对照组增加。眶部额下回是前额叶的组成部分,前额叶主要参与了能够体现自我意识某一方面的认知加工过程,因此,有国内学者^[9]提出抑郁症患者额叶与认知、情感活动、记忆及执行功能障碍有关。后扣带回是人脑静息状态下代谢最为旺盛的区域,与情景记忆提取有关^[10],也有少数研究^[11]显示与绝望感有关。本研究中眶部额下回与后扣带回间脑白质纤维束距离增加,即脑结构网络连接增加,提示其可能在抑郁症患者认知及负性情景记忆活动加工过程中,信息传递路径增加、信息传导速度减慢或信息加工时间延长,这可能是导致抑郁症患者负性情绪持续存在的一个病理机制,同时也支持既往研究^[9-11]结果。海马旁回是将多种感知信息输入海马的门户^[12],即海马旁回对多种认知功能均存在影响,因此后扣带回与海马之间脑白质微观通路连接增加意味着两个脑区间功能连接加强,这可能是加重抑郁症患者认知功能障碍的发病机制。梭状回有高层次的视觉识别功能,如面部感知、目标识别及阅读^[13],楔前叶与视空间意象、情景记忆提取及自我意识有关^[14],而梭状回与楔前叶之间白质纤维束距离增加,说明抑郁症患者可能存在脑白质纤维束信息传递速度下降、效率减低或是脑白质纤维束数目减少等。

另外,右侧海马旁回与苍白球间白质纤维束连接较正常对照组减低,即两对脑区间白质纤维束长度缩短。Nautail 在 1972 年就提出了抑郁症边缘系统-皮质-纹状体-苍白球-丘脑的神经病理环路,也有学者^[15]认为,这一病理环路在调控情绪和抑郁症的发病机制中起重要作用。苍白球是锥体外系的组成部分,在调节躯体运动中起到重要作用。海马旁回对多种认知功能均存在影响。这两个脑区间脑白质纤维束长度缩短,提示抑郁症患者调控情绪及学习记忆的能力与脑白质纤维束长度呈正相关,这可能与脑白质纤维束数量减少、纤维束变性、髓鞘缺失等有关。

同时本研究进行相关分析表明,抑郁症患者以上 4 对脑区间距离与 HAMD 评分两两相关,其中右侧后扣带回与海马旁回、右侧梭状回与楔前叶间距离均与 HAMD 评分呈边缘显著正相关,可能与样本量、性别等有关。

本实验结果显示,脑功能的变化伴随着神经纤维束结构异常,这些结构异常区域多出现在右侧大脑半球,与以往实验结果不同,但均可表明抑郁症患者大脑半球结构及功能连接存在异常,这些脑区结构的异常连接可能是抑郁症发病机制的关键所在。

参考文献

- [1] Michaud C M, Murray C J, Bloom B R. Burden of disease-implications for future research [J]. *JAMA* 2001, 285(5): 535-9.
- [2] 谢生辉, 牛广明, 韩晓东, 等. 抑郁症磁共振脑功能应用研究进展 [J]. *国际医学放射学杂志* 2013, 36(6): 520-4.
- [3] Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex [J]. *PLoS Biol* 2008, 6(7): 1479-93.
- [4] Bassett D S, Brown J A, Deshpande V, et al. Conserved and variable architecture of human white matter connectivity [J]. *Neuroimage* 2011, 54(2): 1262-79.
- [5] Honey C J, Sporns O, Cammoun L, et al. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106(6): 2035-40.
- [6] 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): 273-89.
- [7] Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations [J]. *Neuroimage* 2010, 52(3): 1059-69.
- [8] 曹燕翔, 姚志剑, 谢世平. 抑郁症执行功能的研究进展 [J]. *国际精神病学杂志* 2007, 34(4): 208-11.
- [9] 周春英, 顾永健. 抑郁症认知功能研究的进展 [J]. *国际精神病学杂志* 2009, 36(4): 206-10.
- [10] Maddock R J, Garrett A S, Buonocore M H. Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval [J]. *Neuroscience* 2001, 104(3): 667-76.
- [11] 姚志剑, 王丽, 卢青, 等. 静息态下抑郁症患者脑功能与临床症状的相关性 [J]. *中国心理卫生杂志* 2009, 23(9): 680-4.
- [12] Burwell R D. The parahippocampal region: corticocortical connectivity [J]. *Ann N Y Acad Sci* 2000, 911: 25-42.
- [13] Weiner K S, Zilles K. The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus [J]. *Neuropsychologia* 2015.
- [14] Cavanna A E, Trimble M R. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates [J]. *Brain* 2006, 129(Pt 3): 564-83.
- [15] 彭红军, 李凌江, 郝蓉蓉. 抑郁症静息状态功能磁共振研究进展 [J]. *国际精神病学杂志* 2013, 40(4): 218-21.

网络出版时间: 2016-1-20 10:32:26 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160120.1032.034.html>

通过呼气鉴定乳腺癌分子分型的可能性研究

花庆岭^{1*} 张伟^{2*} 石大友³ 丁露⁴ 徐珍琴⁵ 宋琪⁶ 秦涛⁷ 宋耕⁸ 刘虎²

摘要 目的 探讨通过人体呼出气体鉴定乳腺癌分子分型的可能性。方法 筛选出 251 例符合入组标准的研究对象, 每人收集 2 份呼气样本, 分别经热脱附-气相色谱-质谱(TD-GC-MS)技术及纳米传感器技术检测。结果 发现 13 种可挥发性有机化合物(VOCs)浓度在人类表皮生长因子受

体-2(HER-2)过表达型乳腺癌与非 HER-2 过表达患者间存在显著差异($P < 0.05$), 三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌间 5 种, Luminal B 型乳腺癌与非 Luminal B 型乳腺癌间 1 种, Luminal A 型乳腺癌与非 Luminal A 型乳腺癌间 0 种。纳米传感器经留一法交叉验证判别各分子分型的乳腺癌时亦获得较高的精确度(73.64%~90.70%)、灵敏度(40.00%~93.75%)与特异度(73.77%~93.42%)。结论 “呼气检测”可作为一种新型的鉴定乳腺癌分子分型的无创检查方法。

关键词 乳腺癌; 分子分型; 呼气; 气相色谱质谱; 纳米传感器

中图分类号 R 737.9

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)02-0226-05

乳腺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率居女性肿瘤发病率前列^[1]。在乳腺癌的临床治疗中, 其分子分型是选择治疗模式的重要依据。目前临床上乳腺癌的分子分型主要为 Luminal A 型、Luminal B 型、人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)过表达型、三阴性等

2015-11-17 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金(编号: 1508085MH171)

作者单位: ¹皖南医学院弋矶山医院肿瘤内科, 芜湖 241001

²安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科, 合肥 230022

³九江市第一人民医院肿瘤内科, 九江 332000

⁴合肥市第二人民医院肿瘤内科, 合肥 230000

⁵安庆市第一人民医院肿瘤内科, 安庆 246000

⁶铜陵市第一人民医院肿瘤内科, 铜陵 244000

⁷滁州市第一人民医院肿瘤内科, 滁州 239000

⁸安徽医科大学第二附属医院肿瘤内科, 合肥 230000

作者简介: 花庆岭, 男, 硕士研究生;

张伟, 男, 硕士研究生;

刘虎, 男, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 责任

作者, E-mail: drliuhu@gmail.com

* 对本文具有同等贡献

Changes and significance of resting state brain structure network in patients with depression

Chen Xudan¹, Hu Xiaopeng², Tao Longxiang², et al

(¹Dept of Radiology, The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Dept of Radiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the difference of interhemispheric brain structure between depression patients and healthy patients. **Methods** Thirty-three patients with first episode depression patients and twenty-five healthy person were selected as controls matched for age, gender and education. All subjects underwent fMRI scan. Analysis were conducted on two groups of subjects brain structure network and compared the differences between the two groups, and the linear relationship between the distance of these brain regions with HAMD scores. **Results** Compared with the control group, depression patients showed significantly increased distance in structure network of brain regions between right orbital frontal gyrus and posterior cingulate, right posterior cingulate and parahippocampal gyrus, right fusiform and precuneus ($P < 0.005$), and significantly decreased in parahippocampal gyrus and globus pallidus ($P < 0.005$). Correlation analysis showed that four pairs of brain interval distance were associated with HAMD scores. **Conclusion** Depression patients show abnormality in structure network of brain regions, which plays an important role in the pathogenesis of depression.

Key words depression; diffusion tensor imaging; brain structure network