



抑郁症脑网络 影像学研究

THE IMAGING
STUDY ON BRAIN NETWORK OF
MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

朱雪玲 / 著



湖南科学技术出版社



朱雪玲

1980年12月出生，山东济宁人，中共党员，应用心理学博士学位，现为国防科学技术大学人文与社会科学学院军事心理学研究室讲师，中校军衔，湖南省心理学会会员，中国军事心理学学会会员。研究方向为计算机软件与理论、脑认知与神经心理学、功能磁共振成像数据处理。研究领域涉及计算机科学与技术、心理学、认知科学、脑科学和影像学。既有扎实的跨学科理论基础，又有较强的动手能力。发表学术论文15篇，其中以第一作者发表SCI论文2篇。主持、参与课题14项，参编教材1部，参编著作2部。

责任编辑：李忠

封面设计：



盛世轩扬
010-63450784

刘苏斌

国防科学技术大学人文与社会科学学院青年骨干教师培养计划资助
国防科学技术大学学术著作出版资助专项经费资助

抑郁症脑网络 影像学研究

朱雪玲 / 著

CNS
PUBLISHING & MEDIA
中南出版传媒

湖南科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

抑郁症脑网络影像学 / 朱雪玲 著.

— 长沙 : 湖南科学技术出版社, 2013. 6

ISBN 978-7-5357-7511-5

I. ①抑… II. ①朱… III. ①抑郁症—影像学—诊断 IV. ①R749.404

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 295632 号

抑郁症脑网络影像学研究

著 者: 朱雪玲

责任编辑: 李 忠

出版发行: 湖南科学技术出版社

社 址: 长沙市湘雅路 276 号

<http://www.hnstp.com>

邮购联系: 本社直销科 0731 - 84375808

印 刷: 长沙欣发印务有限公司

(印装质量问题请直接与本厂联系)

厂 址: 长沙市开福区捞刀河镇捞刀河村 478 号

邮 编: 410153

出版日期: 2013 年 6 月第 1 版第 1 次

开 本: 720mm×1000mm 1/16

印 张: 8.5

字 数: 100000

书 号: ISBN 978-7-5357-7511-5

定 价: 20.00 元

(版权所有 · 翻印必究)

近些年来,“抑郁症的发病有着特定的生物学标记”这一观点越来越成为抑郁症研究领域的共识。国内外的学者纷纷从脑结构或脑功能的角度对抑郁症的发病机制进行研究。由于受研究思路、研究方法等问题的限制,以往的研究大都侧重于对特定的脑区进行分析,忽视脑区之间的整合研究。抑郁症患者脑区之间信息交流和相互作用的方式是否存在异常,这是目前和今后一段时间抑郁症脑机制研究的热点问题。抑郁症的脑结构网络是否异常,有什么异常,这些异常受什么因素影响?抑郁症的脑功能网络是否异常,有什么异常,这些异常受什么因素影响?毋庸置疑,研究清楚这些问题,对于揭示抑郁症的病理生理和病理心理机制具有重要的意义,同时还可进一步为抑郁症的诊断和治疗提供重要的参考。《抑郁症脑网络影像学》一书针对这一问题展开了系统研究。

本书主要分为两个部分:一是应用基于纤维束示踪的空间统计学方法研究抑郁症脑白质网络连接的异常改变,寻找抑郁症脑白质网络改变的生物学标记,同时讨论抑郁得分、发病年龄、发病时间与脑白质改变之间的关系。二是应用独立成分分析方法研究抑郁症静息态默认网络连接的异常改变,寻找抑郁症脑功能网络改变的生物学标记,同时讨论冗思、自传体记忆等抑郁心理易感素质与脑功能改变之间的关系。

本书贴近抑郁症认知神经科学研究的前沿,研究思路明确,研

究方法成熟，研究被试可靠，研究成果有一定的影响力。根据本研究发表的论文得到了生物精神病领域顶尖级杂志 *Biological Psychiatry* 主编、美国耶鲁大学心理学和精神病教授 John H. Krystal 的高度评价。对广大抑郁症临床、科研和教学工作者来说，这是一本具有较高参考价值的著作。

朱雪玲

于国防科学技术大学



第一章 绪论 ----- 001

- 1.1 引言 |003
- 1.2 抑郁症神经影像学 research 现状 |004
- 1.3 脑网络连接的理论与方法 |006
 - 1.3.1 脑结构网络连接 |007
 - 1.3.2 脑功能网络连接 |015
- 1.4 抑郁认知易感的理论及相关研究 |022
 - 1.4.1 抑郁认知易感的基础理论 |023
 - 1.4.2 冗思与抑郁的相关研究 |024
 - 1.4.3 自传体记忆与抑郁的相关研究 |028
- 1.5 抑郁症脑网络连接的研究现状 |031
 - 1.5.1 抑郁症脑结构网络连接的研究现状 |031
 - 1.5.2 抑郁症脑功能网络连接的研究现状 |034
- 1.6 研究内容与创新点 |036

第二章 抑郁症脑结构网络连接研究 ----- 039

- 2.1 研究对象 |041
 - 2.1.1 抑郁症患者组 |041
 - 2.1.2 正常对照组 |042
- 2.2 研究工具与问卷 |042
 - 2.2.1 一般资料收集 |042
 - 2.2.2 流调中心用抑郁量表 |042
- 2.3 数据采集 |043
- 2.4 数据处理与统计 |043

2.4.1	数据预处理	044
2.4.2	数据分析	044
2.4.3	统计分析	045
2.4.4	相关分析	045
2.5	结果	045
2.5.1	研究对象的人口学及临床资料	045
2.5.2	基于所有被试者得到的平均骨架	046
2.5.3	两组统计分析结果	046
2.5.4	相关分析	048
2.6	讨论	049
2.6.1	内囊前肢	049
2.6.2	海马旁回	051
2.6.3	后扣带回	051
2.7	小结	052

第三章 抑郁症脑功能网络连接研究 ----- 053

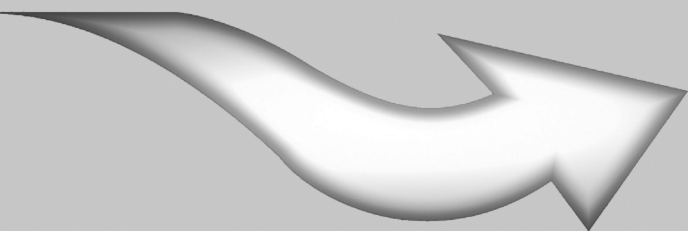
3.1	研究对象	055
3.2	研究工具与问卷	055
3.2.1	一般资料收集	055
3.2.2	流调中心用抑郁量表	055
3.2.3	认知情绪调节量表	055
3.2.4	自传体记忆测验量表	056
3.3	fMRI 数据采集	057
3.3.1	常规 MRI 扫描	057
3.3.2	静息态功能像扫描	058
3.4	fMRI 数据处理与统计	058
3.4.1	数据预处理	058
3.4.2	数据分析	059
3.4.3	回归分析	060
3.4.4	单样本 t 检验	060
3.4.5	双样本 t 检验	061
3.4.6	相关分析	061



3.4.7	其他统计方法	061
3.5	结果	061
3.5.1	研究对象的人口学及临床资料	061
3.5.2	DMN 成分的挑选	062
3.5.3	统计分析结果	063
3.6	讨论	068
3.6.1	一般资料分析	068
3.6.2	抑郁症患者的 DMN 特点分析	069
3.6.3	抑郁症患者 DMN 与冗思相关脑区分析	070
3.6.4	抑郁症患者 DMN 与过度概括化记忆相关脑区分析	071
3.7	小结	072
第四章	总结与展望	----- 073
4.1	研究结论	075
4.2	存在的不足	076
4.2.1	抑郁症脑结构网络连接研究存在的不足	076
4.2.2	抑郁症脑功能网络连接存在的不足	076
4.3	研究展望	077
综述	神经精神疾病的静息态默认网络磁共振成像研究	----- 079
1	静息态脑活动	081
2	静息态脑默认网络	082
3	默认网络在神经精神疾病中的应用	084
3.1	抑郁症	084
3.2	阿尔茨海默病	086
3.3	精神分裂症	087
3.4	癫痫	088
3.5	儿童注意缺陷障碍	089
4	总结与展望	090
附录一	认知情绪调节问卷	----- 093
附录二	自传体记忆问卷	----- 097

第一章

绪论



PART 1

1.1 引言

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，主要表现为情绪低落或快感缺失^[1]。据联合国世界卫生组织（World Health Organization, WHO）统计，全球抑郁症患者人数达到 1.2 亿，到 2020 年在全世界范围内，抑郁症将成为继癌症之后给人类造成严重负担的第二大疾病^[2]。抑郁症患者的自杀率比较高^[3]，研究显示在我国 15% 的抑郁症患者死于自杀，而在自杀死亡案例中，66% 是抑郁症患者^[4]。抑郁症给患者本人、家庭和社会带来极大的危害和沉重的负担。

流行病学研究表明，在不同的年龄阶段，抑郁症有不同的发病率。儿童期发病率低于 3%^[5]，到青少年期（15~18 岁）却增加到 14%^[6]，进入成年早期（19~22 岁）则可达到 17%^[7] 左右，并且整个成年期的发病率都稳定地保持这个数字。可以看出，成年早期（19~22 岁）是抑郁症发病率从不断变化到逐渐趋于稳定的时期。有研究表明，75% 的抑郁症发生与青少年期尤其是成年早期的抑郁经历密切相关^[8]。因此，如果对该一年龄阶段的抑郁症患者展开神经病理学研究，对于抑郁症的早期诊断具有重要的指导意义。

先前抑郁症的早期诊断主要集中于行为学指标研究，而近 10 年来，随着遗传学和无创脑功能成像技术的快速发展，针对抑郁症早期诊断的客观生物学指标这一科学问题，正在积累越来越多的证据，将行为学指标和生物学指标相结合进行抑郁症的早期诊断正在展示出良好的前景。

1.2 抑郁症神经影像学研究现状

长期以来，抑郁症一直被定位为功能性疾病范畴。近些年来神经影像技术的发展，使得人们可以对中枢神经系统进行形态学和功能状态的显像研究，为寻找抑郁症发病的神经生物学标准提供了方法和思路^[9]。功能影像学技术是当今脑科学研究特别是人脑高级功能研究不可或缺的工具。在脑功能成像技术的辅助下，研究人员可以在脑系统、中枢神经系统环路、神经元以及分子水平上对脑的结构与功能及其相互关系进行深入研究，以期阐明行为和精神的神经机制。

目前广泛应用的功能影像学技术主要分为两类^[10]。①电、磁生理成像技术：包括脑电图成像（electro encephalo graphy, EEG），脑诱发电位（evoked response potential, ERP），脑磁图（magneto encephalo graphy, MEG）。它们具有很高的时间分辨率，但空间分辨率较低。②正电子发射断层扫描（position emission tomography, PET）技术，单光子发射计算机断层扫描（single photon emission computed tomography, SPECT）技术和功能磁共振技术（functional magnetic resonance image, fMRI）。fMRI是近几年发展比较快的技术。从广义上来讲，fMRI包括血氧水平依赖的功能磁共振技术（blood oxygenation level dependent functional MRI, BOLD-fMRI），磁共振波谱（magnetic resonance spectroscopy, MRS），磁共振灌注成像（perfusion weighted imaging, PWI）及磁共振弥散张量成像（diffusion tensor imaging, DTI）等，其中 BOLD-fMRI 技术在目前应用最为广泛，它可以实现活体下、高空间分辨率、无创伤、可反复、动态观测脑代谢改变，还可考察各激活脑区间的相互联系等。该方法备受认知科学、神经科学和信号处理专家的广泛关注，在研究感知觉、注意、记忆、思考、语言等认知活动的神经生理机制方面取得了大量成果。目前，该技术也广泛应用于如精神分裂症、阿尔茨海默病和抑郁症等精神疾病

的诊断和治疗方面。

大量神经影像学的研究发现,前额叶皮质、扣带回、海马、杏仁核和基底核是与抑郁症相关的热点核团或部位^[11~13]。

前额叶皮质的面积占全部大脑皮质的 23.5%,为人类大脑的 1/4~1/3,是与认知、自发反应等高级认知功能相关的脑区。前额叶皮质在思维、逻辑推理、认知、情感、行为计划、工作记忆及注意力调节等大脑的高级功能中起关键作用。它将内部感受信息与外部感受信息相结合,负责决策的制定及阻止对无关刺激信息的处理。尸检^[14~16]研究发现重型抑郁症患者前额叶皮质部位的皮质厚度下降、神经元体积下降及神经胶质细胞数目显著减少。

杏仁核作为边缘系统的皮质下中枢,在情绪反应中特别是在评估获得信息情绪的严重程度起着重要作用,是抑郁症患者处理负性情绪及负性评价偏倚的关键性的脑区^[17,18]。PET 研究发现抑郁症患者的杏仁核的脑血流量和葡萄糖代谢与其抑郁的严重程度呈稳定正相关^[19],抑郁症患者杏仁核在负性面孔、语言、图片的刺激下会显示出激活增加,而杏仁核对负性情绪刺激的激活异常增强可能是原发性抑郁症的特异性指标^[20]。结构像方面的研究结论不一,有研究显示杏仁核体积减小^[21],但也有人报道体积不变^[22]甚至是体积增大^[23]。

扣带回是眶额皮质、杏仁核、岛叶、中隔核和下丘脑相互连接的重要区域,故而可能是与情感整合功能相关的关键脑区^[24]。前扣带回的激活往往也和主动注意有关,对认知和情绪的加工处理均有调节作用。Malhi GS 与 Amit Anand 等的研究均表明,在接受情感刺激、尤其是负性情绪刺激时患者显示出显著的前扣带回的激活增加^[25]。Ueda Kazutake 等则发现,前扣带回与杏仁核调节传入的负性信息以便建立适应性反应,是对信息的情绪意义进行评价的重要脑区^[26]。

海马被认为在抑郁症的情绪管理和认知加工过程中起着“中枢”的作用。近年的动物实验证实,海马在对恐惧的感受、恐惧情感的储存及固定联想的形成起着关键的作用。因而抑郁症患者出现海马体积和功能的改变,可能使患者出现情感联想和调节异常。抑郁症患者情景记忆提取的损伤与海马的功能异常有关^[27]。此外,海马与广泛的皮质与皮质下结构有连接,这些区域均与情绪管理有关^[28]。Lawrence 及 Surguladze S 等发

现, 抑郁症患者悲伤面孔刺激导致左侧海马旁回的激活增加, 其激活程度与抑郁症状的严重程度呈显著正相关, 而右侧海马旁回则对于愉快面孔刺激的激活减低^[29]。形态学的多数研究发现抑郁组海马存在体积缩小或萎缩现象^[30,31], 但是需要谨慎对待海马体积变小的结论, 因为绝大多数研究对象都是针对老年人、中年人或长期患病患者的慢性病例。

基底节是由尾状核、壳核、苍白球和丘脑下核团组成, 被认为是运动、感觉和情绪的信息在皮层运行至此进行分离的通路。功能磁共振的研究有的发现基底节在抑郁时活性降低, 而有的研究认为抑郁组相对正常对照组基底节活性增强, 经治疗后呈下降趋势^[32]。而 Chen^[33] 等人发现抑郁组经治疗后症状减轻的程度与增加的基底节活性呈正相关。形态学方面的研究大多发现抑郁症组基底节的体积无显著性变换, 但是也有研究报道抑郁组的尾状核体积减小, 并且左侧尾状核的体积与抑郁症状严重程度呈负相关^[34]。

1.3 脑网络连接的理论与方法

随着研究的深入, 人们发现单个脑区或系统的功能缺陷均不能全面解释抑郁症的病理特征, 如前额叶、杏仁核和海马的功能障碍等都只能解释部分抑郁症状。而多个脑区功能整合异常则可以较好地解释抑郁症的病理特征。也就是说, 抑郁症以负性情绪为主的核心特征可能涉及的是一个包括了前额叶、边缘系统和皮质下区域的大范围网络。现有的研究发现, 抑郁症存在与情感加工相关的神经环路的异常, 主要包括边缘系统-皮质-纹状体-苍白球-丘脑环路 (limbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic, LCSPT)。随着技术的不断进步, 越来越多的发现抑郁症存在脑结构网络或功能网络的异常。

大脑皮质的信息处理基于两个原则^[35~37]: 功能分化和功能整合。功能分化强调不同脑区的功能特化, 而功能整合^[35~37]描述了不同空间位置



脑区之间的相互作用，强调了脑区之间的信息交流。当前，脑功能研究开始逐渐把重点放在大尺度脑网络内部相互作用上，从而更深入探讨大脑的功能机制^[38~41]。人脑总是作为一个网络完成其功能的，因此从网络的角度来研究人脑是非常有必要的。脑网络的研究对于认识和理解人脑具有重要的意义，目前已经成为认知神经科学发展的一个重要方向^[38~41]。

大脑本身就是一种复杂网络，其中神经元之间的连接和同步构成了最基本的神经系统网络。据统计，人类大脑的神经元细胞总量约为 10^{12} 个，这些数量庞大的神经元细胞之间通过大约 10^{15} 个神经突触互相连接，形成了一个高度复杂的脑结构连接网络^[42]。另一方面，在大脑的结构基础上，神经元之间通过突触相互传递自身的自发活动或受外界刺激而产生的兴奋和抑制信息，通过这种方式，神经元之间、神经系统各部分之间的神经活动才能相互配合、相互协调地进行，从而形成了动态的复杂的功能连接网络^[43,44]。

1.3.1 脑结构网络连接



1.3.1.1 脑结构网络连接的神经学基础

脑结构连接是指神经细胞或不同脑区之间神经纤维连接^[45]。大脑是由上百亿个神经元组成的，而神经元又是由细胞体和神经纤维组成的。大脑从组织结构上分为白质和灰质。大脑灰质主要是由神经元胞体和树突组成，主要分布在脑皮质以及皮下神经核团。大脑灰质是信息处理和指挥控制中心，主要是将从外界获取的信息进行分析、整合、储存，最后产生指令。大脑白质主要是由神经纤维组成，神经纤维主要由神经元的轴突、髓鞘和神经膜组成。神经纤维的主要功能是对神经冲动以生物电的形式进行快速传导。因此大脑白质是信息传导的载体，正是因为白质的信息传导作用，才使得脑灰质结构之间能够及时地进行信息交流，有条不紊地实现对外界信息的获取、识别、处理、加工和作出指令。大脑内这些错综复杂的神经纤维构成的庞大复杂网络是维持大脑正常工作的物质基础。如果该网络的某一部位或环路出现受损或者异常，信息传递出现延缓或者中断，则很有可能导致人脑某项功能的障碍或丧失。



目前的技术还不能从微观水平全面描绘和研究大脑白质结构,但基于现有的解剖知识和相关技术的辅助,可以从宏观水平对大脑内粗大的白质纤维束进行描述和重建。图 1-1 展示了全脑纤维束示意图,按照纤维的走形不同,分别用红色代表左右走形纤维,绿色代表前后走形纤维,蓝色代表上下走形纤维。传统的解剖学把白质纤维束按其走行和联系分为 3 类:连合纤维 (commissural fibers)、联络纤维 (association fibers) 和投射纤维 (projection fibers)。图 1-2 展示了大脑白质纤维束的分类及其空间走形。

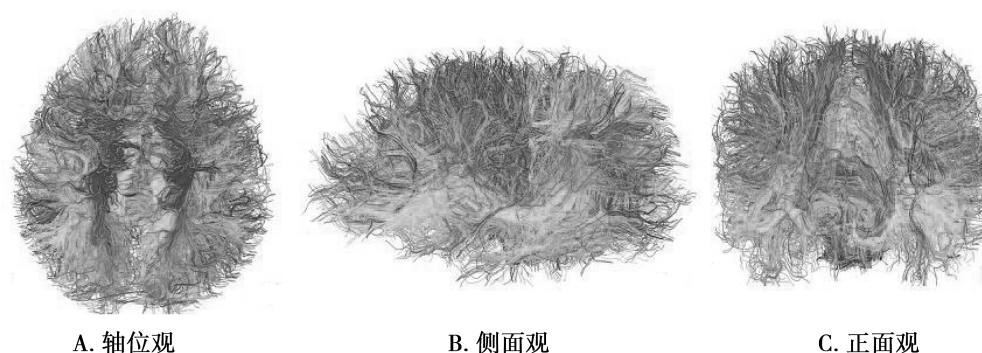


图 1-1 全脑纤维束示意图

红色代表左右走行纤维,绿色代表前后走行纤维,蓝色代表上下走行纤维

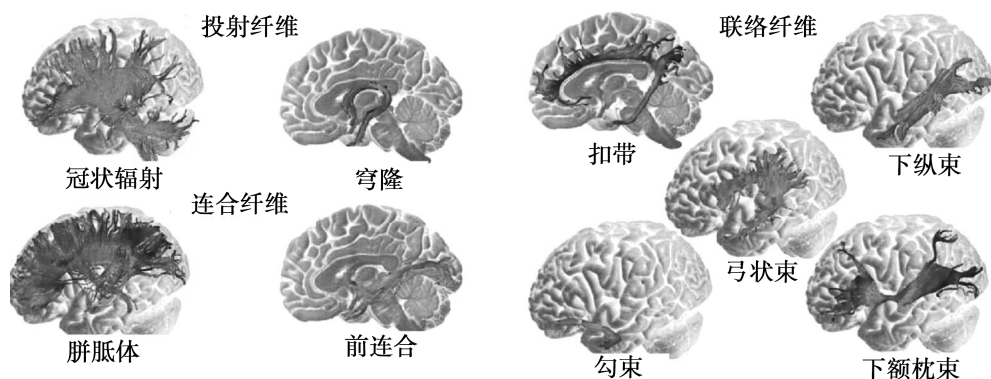


图 1-2 大脑白质纤维束的分类及其空间走向

(1) 联络纤维

联络纤维指连接同侧半球皮质内不同部位的神经纤维。联络纤维的数