

· 综述 ·

脑影像数据模式识别在重度抑郁障碍诊疗中应用的研究进展

李改智 张爱霞 刘鹏鸿 张克让

030001 太原,山西医科大学第一医院精神卫生科

通信作者:张克让, Email: krzhang_sxmu@vip.163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.03.015

【摘要】 重度抑郁障碍的诊断主要基于临床症状,客观生物学指标物的寻找一直是研究的热点之一,近年来模式识别方法应用于脑影像学数据的分析取得一定研究成果,现对模式识别应用于重度抑郁障碍的诊断及治疗相关研究进行综述。

【关键词】 抑郁障碍; 脑影像学; 模式识别; 诊断; 治疗; 综述

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81471379);山西医科大学博士后启动基金项目;山西省2017年博士生启动基金项目

Research progress of neuroimaging data pattern recognition in diagnosis and treatment in major depressive disorder

Li Gaizhi, Zhang Aixia, Liu Penghong, Zhang Kerang

Department of Psychiatry and Mental Health, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Zhang Kerang, Email: krzhang_sxmu@vip.163.com

【Abstract】 The diagnosis of major depressive disorder (MDD) is mainly based on clinical symptoms. Objective biomarkers of MDD has been one of the research focuses. In recent years, the application of pattern recognition in the analysis of neuroimaging data has obtained certain research results. This paper reviews the application of pattern recognition in the diagnosis and treatment of MDD.

【Key words】 Depressive disorder; Neuroimaging; Pattern recognition; Diagnosis; Treatment; Review
and programs: National Natural Science General Foundation of China (81471379); Postdoctor Start-up Foundation Program of Shanxi Medical University; Shanxi 2017 Doctor Start-up Foundation Program

重度抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)是以情绪低落、兴趣下降、精力减退为主的精神疾病,目前的诊断依据是基于临床症状,关于MDD诊断的生物学指标有大量的研究,但是目前为止,尚无有效的生物学指标可以对诊断进行预测。脑功能影像学在近年来的研究中作为无创性手段受到了学者的青睐。目前的脑影像学研究从结构磁共振的皮层厚度、静息态的功能连接、弥散张量成像的白质整合程度等方面进行了研究,发现在MDD与健康对照之间存在一些差异,比如背外侧前额叶、前扣带回、杏仁核、海马等脑区^[1],而这些研究是基于组间(MDD与健康对照, MDD与双相情感障碍)比较得出的,研究结果无法为个体水平诊断提供指导,如何在个体水平进行脑影像学的诊断是目前的研究热点。

近年来的研究通过将病例组的脑影像学数据与健康对照进行比较,可以发现两组之间的差异,

而以发现的差异作为特征,进行机器学习(machine learning),如支持向量机(support-vector machine, SVM)等,可以对病例组和健康对照进行区分,有望在个体化水平提供指导。

一、模式识别在MDD与健康对照的分类研究

Mwangi等^[2]采用结构磁共振对62例MDD患者和健康对照组采用机器学习进行分类,发现预测的准确率高达90%。Sacchet等^[3]将14例女性MDD患者和18名健康对照女性弥散加权成像的数据采用局部图论分析来识别网络中特定节点的异常连接,准确率为71.88%,敏感度为71.43%,特异度为72.22%。其中小世界属性是能识别抑郁症的最有效的度量指标,右侧额下回眶部、顶下回和左侧前扣带回均表现异常的网络连接。Zhong等^[4]对29例MDD患者和33名健康对照组的静息态功能连接数据应用多变量模式识别(multivariate pattern analysis,

MVPA)进行分组,报道的准确率为91.9%,敏感度为89.6%,特异度为93.9%;在独立样本中,纳入46例MDD和57名健康对照,结果显示准确率为86.4%,敏感度为84.8%,特异度为87.7%;而这两组样本中,用于鉴别MDD的主要功能连接点位于凸显网络、默认网络、小脑、视觉皮层区域和情感网络,这也是第一个使用独立样本来进行验证的研究。

除外与健康对照组的比较研究,有学者对抑郁障碍高危人群进行发病预测,Foland-Ross等^[5]的研究中,对33名青少年女孩采集入组时的结构磁共振的扫描,进行为期5年的随访研究来探讨能否通过皮层厚度预测抑郁症的发作,发现整体的预测准确性为70%,敏感度69%,特异度70%($P=0.021$),其中最具有预测作用的为右侧眶额部皮层厚度。

可见分类技术应用于抑郁障碍与健康对照组的分类诊断以及预测疾病发作已经取得一定研究结果,但是由于不同研究分类特征的差异,可以在未来的研究中对多模态脑影像学数据进行研究,以找到最优化生物学指标。

二、模式识别用于MDD与双相情感障碍的分类研究

此外,MDD在诊断方面还要区别于双相情感障碍(bipolar disorder, BD)抑郁相,BD是以躁狂和抑郁障碍间隔发作的一组疾病,目前的诊断依据同样是基于临床症状,在BD患者抑郁发作期(bipolar depression, BP)与MDD在临床症状上表现类似,基于临床症状进行区分尤为困难。据研究报告,BD患者常常在发病的6~10年之内误诊为MDD,而BD与MDD的治疗方案不同,抗抑郁药物的使用会导致BD患者症状的恶化^[6],所以准确区分两种疾病至关重要。Niu等^[7]报道MDD和BD相对于健康对照组表现出左侧颞下回皮层厚度的下降,同时,BD相比于MDD表现出左侧额中回前部区域皮层厚度下降;BD相比于健康对照组,表现出左侧颞下回、左侧额极、左侧额上回和右侧枕叶、右侧三角部、眶额区皮层厚度下降。Wang等^[8]发现BD和MDD组在双侧楔前叶均表现为短距离功能连接强度(short-range FCSs, sFCS)下降,而MDD患者在双侧小脑半球表现长距离功能连接强度(long-range FCS, lFCS)下降,BD患者反而表现增强;此外,BD患者在右侧颞下回表现lFCS增强,双侧丘脑sFCS增强。而在采用弥散张量成像的研究中,胼胝体常被报道与MDD、BD相关^[9]。

Serpa等^[10]使用结构磁共振对MDD和BD的

分类,发现准确率为54.67%,敏感度为57.90%,特异度为52.1%,Sacchet等^[11]的报道显示使用VBM-灰质区分MDD和BD时,准确率亦只有59.5%。但是,Fung等^[12]对于脑皮层厚度和表面积的分析,发现BD患者(16例)在左侧楔前叶、中央前回、顶下回、顶上回和右侧颞中回皮层表面积均高于MDD患者(19例),SVM的分析显示准确率为74.3%,敏感度为62.5%,特异度为84.2%。Jie等^[13]采用结构相灰质和静息态的比率低频振幅(fractional amplitude of low-frequency fluctuation, fALFF)结合起来,使用SVM-前进-后退搜索策略(SVM-forward-backward search strategy)方法来区分MDD和BD,发现准确率高达92.1%。Li等^[14]采用静息态节点中心度(degree centrality)对MDD和BD进行SVM分型,发现准确率为86%,阳性预测值为79%。

可见分类技术应用于MDD和BD的鉴别时,研究结果不尽一致,但是由于不同研究之间采用的分类特征不一致,且分类方法的不一致,难以解释这些研究之间的差异。而在抑郁障碍的治疗方面,同样使用抗抑郁药物治疗,部分患者对治疗有反应,而部分患者对治疗反应不敏感,那么能否从脑影像学的角度对治疗反应进行预测?这是研究的另一个热点。

三、模式识别用于治疗反应性的研究

根据对抗抑郁药物治疗的反应性可以分为治疗抵抗性抑郁(treatment-resistant depression, TRD)和治疗敏感性抑郁(treatment-sensitive depression, TSD)。现有的研究报道了TRD和TSD之间存在脑影像学的差异,有学者提出二者可能存在不同的发病机制,但是能够有效预测治疗反应的稳定的生物学指标和识别二者的方法是缺乏的^[15]。Liu等^[16]将不同脑区的灰白质体积来区分TSD和TRD,发现灰质和白质均可以准确区分TRD和TSD,准确率为82.9%,灰质可以将TRD或者TSD与健康对照区分,准确率分别为85.7%和82.4%,而白质可以达85.7%和91.2%。之后He等^[17]发现TSD的脑网络异常主要在额顶网络,而TRD的脑网络异常是广泛存在和很复杂的,主要包括情感网络、凸显网络、听觉网络、视觉网络和语言加工皮层。

除对药物治疗反应的研究外,有学者探讨了对电抽搐治疗(electroconvulsive therapy, ECT)的治疗反应,发现静息态两个网络均可以区分经ECT治疗的缓解组(25例患者)和未缓解组(20例患者),一个网络以背内侧前额叶皮层为中心,包括背外侧前

额叶皮层、眶额皮层和后扣带回, 敏感度为84%, 特异度为85%, 阳性预测值为88%; 另一网络以前扣带回为中心, 包括感觉运动皮层, 海马旁回和中脑, 敏感度为80%, 特异度为75%, 阳性预测值为80%^[18]。另一个研究中, 对24例MDD患者服用抗抑郁药和ECT治疗, 23例MDD患者单纯抗抑郁治疗, 双模式分类来计算对ECT反应的成功预测, 预测准确率为78.3%, 敏感度为100%^[19]。

四、模式识别用于跨诊断的研究

有学者将机器学习的方法应用于精神分裂症和抑郁障碍的区分^[20-21]。Yu等^[20]将32例精神分裂症患者、19例MDD患者和38名健康对照组的静息态fMRI数据采用SVM联合判别分析(intrinsic discriminant analysis)进行区分, 准确率达80.9%, 前额叶、杏仁核和颞极在抑郁症和精神分裂症患者的表现不同, 前额叶和情感网络的连接有望作为鉴别抑郁症和精神分裂症的生物学标记物。Chen等^[21]入组了20例精神分裂症患者、20例抑郁症患者和20名健康对照组, 将功能连接密度(functional connectivity density, FCD)和MVPA结合使用, 发现抑郁症患者的眶额叶皮层中部和前部的局部FCD较精神分裂症和健康对照增高。

五、小结

综上所述, 这些研究报道在将机器学习用于抑郁障碍诊断和治疗反应预测时, 部分研究报道了较高的准确率, 然而另外一些研究未能够准确区分MDD和健康对照, 或者MDD和BD, 那么这些不一致的研究中, 大部分的研究样本量小, 不同研究被试的年龄、性别、共病情况存在差异, 而不同研究之间基于组间比较发现的用于特征分类的脑区、脑网络之间存在差异, 此外, 部分研究中的被试有服用药物, 而药物可能会影响静息状态下的功能连接; 而这些研究中绝大部分研究未采用独立样本进行验证其研究结果。国内在未来的研究中可以纳入多中心的、多分类指标以及采用独立样本来验证分类结果的准确性。

利益冲突 文章所有作者共同认可该文章无相关利益冲突。

作者贡献声明 论文撰写为李改智, 资料整理为张爱霞、刘鹏鸿, 论文修订为张克让

参 考 文 献

- [1] Hulvershorn LA, Cullen K, Anand A. Toward dysfunctional connectivity: a review of neuroimaging findings in pediatric major depressive disorder [J]. *Brain Imaging Behav*, 2011, 5(4): 307-328. DOI: 10.1007/s11682-011-9134-3.
- [2] Mwangi B, Ebmeier KP, Matthews K, et al. Multi-centre diagnostic classification of individual structural neuroimaging scans from patients with major depressive disorder [J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 5): 1508-1521. DOI: 10.1093/brain/aww084.
- [3] Sacchet MD, Prasad G, Foland-Ross LC, et al. Support vector machine classification of major depressive disorder using diffusion-weighted neuroimaging and graph theory [J]. *Front Psychiatry*, 2015, 6: 21. DOI: 10.3389/fpsyt.2015.00021.
- [4] Zhong X, Shi H, Ming Q, et al. Whole-brain resting-state functional connectivity identified major depressive disorder: A multivariate pattern analysis in two independent samples [J]. *J Affect Disord*, 2017, 218: 346-352. DOI: 10.1016/j.jad.2017.04.040.
- [5] Foland-Ross LC, Sacchet MD, Prasad G, et al. Cortical thickness predicts the first onset of major depression in adolescence [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2015, 46: 125-131. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2015.07.007.
- [6] Berk M, Hallam K, Malhi GS, et al. Evidence and implications for early intervention in bipolar disorder [J]. *J Ment Health*, 2010, 19(2): 113-126. DOI: 10.3109/09638230903469111.
- [7] Niu M, Wang Y, Jia Y, et al. Common and Specific Abnormalities in Cortical Thickness in Patients with Major Depressive and Bipolar Disorders [J]. *EBioMedicine*, 2017, 16: 162-171. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.01.010.
- [8] Wang Y, Wang J, Jia Y, et al. Shared and Specific Intrinsic Functional Connectivity Patterns in Unmedicated Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3570. DOI: 10.1038/s41598-017-03777-8.
- [9] Cyprien F, de Champfleury NM, Deverduin J, et al. Corpus callosum integrity is affected by mood disorders and also by the suicide attempt history: A diffusion tensor imaging study [J]. *J Affect Disord*, 2016, 206: 115-124. DOI: 10.1016/j.jad.2016.07.026.
- [10] Serpa MH, Ou Y, Schaufelberger MS, et al. Neuroanatomical classification in a population-based sample of psychotic major depression and bipolar I disorder with 1 year of diagnostic stability [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 706157. DOI: 10.1155/2014/706157.
- [11] Sacchet MD, Livermore EE, Iglesias JE, et al. Subcortical volumes differentiate Major Depressive Disorder, Bipolar Disorder, and remitted Major Depressive Disorder [J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 68: 91-98. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.06.002.
- [12] Fung G, Deng Y, Zhao Q, et al. Distinguishing bipolar and major depressive disorders by brain structural morphometry: a pilot study [J]. *BMC Psychiatry*, 2015, 15: 298. DOI: 10.1186/s12888-015-0685-5.
- [13] Jie NF, Zhu MH, Ma XY, et al. Discriminating Bipolar Disorder From Major Depression Based on SVM-FoBa: Efficient Feature Selection With Multimodal Brain Imaging Data [J]. *IEEE Trans Auton Ment Dev*, 2015, 7(4): 320-331. DOI: 10.1109/TAMD.2015.2440298.
- [14] Li M, Das T, Deng W, et al. Clinical utility of a short resting-state MRI scan in differentiating bipolar from unipolar depression [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2017, 136(3): 288-299. DOI: 10.1111/acps.12752.
- [15] Jentsch MC, Van Buel EM, Bosker FJ, et al. Biomarker approaches in major depressive disorder evaluated in the context of current hypotheses [J]. *Biomark Med*, 2015, 9(3): 277-297. DOI: 10.2217/bmm.14.114.

免疫细胞及其相关细胞因子与吉兰-巴雷综合征相关性的新进展

张吉勋 孙伟

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 孙伟, Email: 13634809995@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.03.016

【摘要】 吉兰-巴雷综合征(GBS)是一种自身免疫介导的周围神经病,主要损害多数脊神经根和周围神经,同时也可累及脑神经,目前GBS确切病因不明,既往已有多个研究证实免疫细胞及其细胞因子在GBS发病中占有重要位置,近年来,研究人员通过进一步研究,对两者之间的关系有了新的发现,现就此进行阐述。

【关键词】 吉兰-巴雷综合征; 免疫细胞; 细胞因子; 综述

Progress on the relationship between immune cells and cytokines and Guillain-Barré syndrome Zhang Jixun, Sun Wei

Neurology Department, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Sun Wei, Email: 13634809995@163.com

【Abstract】 Guillain-Barré syndrome (GBS) is an autoimmune-mediated peripheral neuropathy which mainly damages most of the spinal roots and peripheral nerves and also affects the cranial nerves. The exact cause of GBS is unknown. Previous studies have shown that immune cells and their cytokines occupy an important position in the pathogenesis of GBS. In recent years, researchers have made new discoveries on the relationship between them through further studies. This article will elaborate on this.

【Key words】 Guillain-Barré syndrome; Immune cell; Cytokine; Review

吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS),也称为急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病,是临床上比较常见的神经脱髓鞘疾病,会引起四肢进行性加重的、对称性的迟缓性肌无力、感觉障碍、自主神经功能障碍等症状,是临床上引起急性迟缓性瘫痪的常见原因。GBS的确切发病机制目

前尚未完全明确,既往已有研究证明免疫细胞及其相关细胞因子在其发病中占有重要位置,近年来,研究人员通过进一步研究,对两者之间的关系有了更新的发现,现将最新研究简要阐述如下。

一、Th1 细胞及其相关细胞因子

Th1 细胞由 Th0 细胞在 IL-12 等细胞因子的作用

[16] Liu F, Guo W, Yu D, et al. Classification of different therapeutic responses of major depressive disorder with multivariate pattern analysis method based on structural MR scans[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40968. DOI: 10.1371/journal.pone.0040968.

[17] He Z, Cui Q, Zheng J, et al. Frequency-specific alterations in functional connectivity in treatment-resistant and -sensitive major depressive disorder[J]. J Psychiatr Res, 2016, 82: 30-39. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.011.

[18] van Waarde JA, Scholte HS, van Oudheusden LJ, et al. A functional MRI marker may predict the outcome of electroconvulsive therapy in severe and treatment-resistant depression[J]. Mol Psychiatry, 2015, 20(5): 609-614. DOI: 10.1038/mp.2014.78.

[19] Redlich R, Opel N, Grotegerd D, et al. Prediction of Individual

Response to Electroconvulsive Therapy via Machine Learning on Structural Magnetic Resonance Imaging Data[J]. JAMA Psychiatry, 2016, 73(6): 557-564. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0316.

[20] Yu Y, Shen H, Zeng LL, et al. Convergent and divergent functional connectivity patterns in schizophrenia and depression[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e68250. DOI: 10.1371/journal.pone.0068250.

[21] Chen X, Liu C, He H, et al. Transdiagnostic differences in the resting-state functional connectivity of the prefrontal cortex in depression and schizophrenia[J]. J Affect Disord, 2017, 217: 118-124. DOI: 10.1016/j.jad.2017.04.001.

(收稿日期: 2018-02-08)

(本文编辑: 赵静姝)