

· 述评 ·

# 老年期抑郁障碍患者功能磁共振成像特征及治疗转归预测的进展

房圆 仇琦 李霞

200030 上海交通大学医学院附属上海市精神卫生中心老年科

通信作者: 李霞, Email: ja\_1023@hotmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.02.001

**【摘要】** 老年期抑郁障碍是常见的老年期精神障碍,功能磁共振成像脑网络连接分析可以帮助阐明与老年期抑郁障碍相关的大脑区域和功能。多项研究表明,老年期抑郁障碍存在3个突出的脑功能网络:执行控制网络、默认模式网络和突显网络。现综述老年期抑郁障碍患者上述3个突出的脑功能网络成像特点及对抑郁治疗效果的预测进展,以期对目前已有研究进行总结,为今后研究方向提供参考。

**【关键词】** 抑郁障碍,老年期; 功能磁共振; 治疗效果; 综述

**基金项目:**上海市卫生和计划生育委员会青年基金(20184Y0298);国家重点研发计划(2018YFC2002302)

## Functional magnetic resonance imaging and prediction of treatment outcome of late-life depression

Fang Yuan, Qiu Qi, Li Xia

Department of Geriatrics, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Li Xia, Email: ja\_1023@hotmail.com

**【Abstract】** Late-life depression (LLD) is a common senile mental disorder. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) brain network connection analysis can help to clarify the brain regions and functions related to LLD. A number of studies have shown that there are three prominent brain functional networks in LLD: executive control network, default mode network and salience/emotional processing network. This paper summarizes the above three prominent characteristics of brain functional network imaging in LLD and the progress in predicting the therapeutic effect of depression, in order to summarize the existing research and provide reference for the future research direction.

**【Key words】** Depression, late-life; Functional magnetic resonance imaging (fMRI); Treatment efficiency; Review

**Fund programs:** Youth Scientific Research Project of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (20184Y0298); National Key Research and Development Program of China (2018YFC2002302)

精神疾病病因未明,目前对精神疾病的临床诊断仅仅依靠症状表现,即当患者的精神行为或者情绪症状达到诊断标准时,就做出精神疾病的诊断。然而基于症状的诊断很可能存在异质性,同一疾病潜在的病理生理方面可能存在很大不同<sup>[1-2]</sup>。例如,老年期抑郁障碍(late-life depression, LLD)有多种可能的社会心理或生物病因,包括社会支持减少、内分泌异常、炎性过程、脑血管性疾病和神经退行性疾病等<sup>[3]</sup>,存在较大的疾病异质性。

LLD是一种常见的老年期精神疾病,约4%的老年女性和3%的老年男性目前被诊断为LLD<sup>[4]</sup>。LLD会增加患痴呆症的风险,LLD人群随后被诊断

为阿尔茨海默病的概率增加4倍,被诊断为血管性痴呆的概率增加6倍<sup>[5]</sup>。对中国社区老年人群进行抑郁焦虑症状与认知功能损害的横断面调查,结果显示抑郁症状阳性者认知功能损害比例是阴性者的2倍<sup>[6]</sup>。因LLD会造成较严重的后果,所以及时诊断和早期适合的治疗非常关键。然而,超过50%的患者对最初的药物治疗反应不佳;接受认知行为治疗或抗抑郁药物治疗的老年患者中,只有三分之一症状缓解<sup>[7]</sup>,这些可能都与LLD患者因疾病异质性而未获得适合的治疗有关。因此,通过神经成像技术,辨别LLD患者异质性,更好地了解LLD的大脑和行为之间的相关性可能有助于了解疾病并确定新

的治疗靶点。

### 一、与神经精神病学相关的主要神经网络

人类行为和临床精神症状通常涉及以脑网络为基础的多个大脑区域,功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)的功能连接(functional connectivity)分析可以帮助阐明与精神疾病相关的大脑区域和功能。功能连接是指在执行特定的大脑功能过程中,大脑区域同时被激活和去激活的现象。证据表明,在LLD和其他精神疾病中有3个突出的功能网络<sup>[8]</sup>,分别是执行控制网络(executive control network, ECN),是由背外侧前额叶、内侧额叶和外侧顶叶皮质组成的功能相连的系统<sup>[9]</sup>,参与复杂的认知,特别是执行控制<sup>[10]</sup>;默认网络(default mode network DMN),由内侧前额叶皮质、后扣带回(posterior cingulate cortex, PCC)、顶下皮质和海马组成,在复杂的认知加工过程中通常处于失活状态,在内部心理过程中处于活跃状态;突显/情绪处理网络(salience/emotional processing network, SN),以右前岛和背侧前扣带回(dorsal anterior cingulate cortex, DACC)为主要中枢的评估刺激的重要性,并与杏仁核活动一起为刺激赋予情绪,即调控外部刺激带来的主观感受。

研究脑区和脑网络之间的功能连接,可以帮助探索与脑神经相关的精神症状发生的可能原因,识别LLD的潜在治疗靶点,预测治疗效果和疾病转归。比如LLD患者存在一些与非老年抑郁患者不同的症状,包括执行功能障碍、多思多虑、淡漠和消极想法等,这与ECN活动减少、SN和DMN过度活跃<sup>[11-12]</sup>以及ECN-SN中连接的增加有关<sup>[13]</sup>。后在治疗过程中也观察到抑郁症状缓解者在ECN中表现为功能连接增加,在DMN中表现为功能连接降低,而治疗无效者则无此变化<sup>[14]</sup>。因此,研究者提出提高ECN处理效率,减少其与SN的连接等干预措施在LLD的治疗中可能有用,继而在临床实践中通过计算机认知矫正等执行功能训练进行了证实<sup>[15]</sup>。现将分别对上述三个与神经精神病学相关的主要神经网络对LLD患者fMRI及对治疗转归的预测进行详细阐述。

### 二、执行控制网络

执行功能障碍在LLD中很常见,fMRI结果表明ECN在LLD中存在改变,LLD患者存在ECN的功能下降甚至连接中断<sup>[12]</sup>。临床上,ECN的中断会导致注意力集中困难、注意力不能持续、多任务处理能力差、行为组织困难以及固有僵化思维等临床表现。在神经心理测量中,30%~40%的LLD的非痴呆老人表现出执行功能损害<sup>[16]</sup>,通常在词语生成、

解决问题能力、计划性以及注意力测试中表现不佳,这些测试的表现符合功能磁共振ECN功能下降的预期表现,认为与前额叶、额叶内侧和顶叶皮质的大脑异常<sup>[17-18]</sup>相关。执行控制能力受损也预示着LLD的治疗困难,抗抑郁药物无效的可能大。比如在神经心理测量中,LLD患者在词语生成和反应抑制方面存在缺陷,则预示着抗抑郁药效不佳,抑郁复发可能大,以及更严重的功能障碍<sup>[18]</sup>。

Gandelman等<sup>[19]</sup>使用基于种子点的分析方法来探索静息状态功能连接,结果显示LLD患者的抑郁严重程度与左侧背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)和包括DACC在内的双侧额叶区之间的功能连接呈正相关,即左侧DLPFC-DACC功能连接越紧密,LLD患者认知功能,如记忆功能越差。这与Alexopoulos等<sup>[12]</sup>的研究结果存在不一致之处,其研究结果认为ECN的功能连接降低,与认知减退有关。Weisenbach等<sup>[20]</sup>研究发现,在执行相同的单词列表学习任务中,LLD患者与健康对照组相比,在ECN的左下额下回表现出更大的激活,表明LLD中明显的功能连接异常也可能反映了患者处理信息的异常方式。

在对LLD治疗转归的预测方面,与治疗缓解者相比,未缓解者ECN关键区域之间的基线功能连接降低,包括双侧DLPFC、DACC和顶叶下部皮质<sup>[12]</sup>。计算机认知矫正是一种用于改善老年人认知的执行功能训练方法,Morimoto等<sup>[15]</sup>使用该方法对复发性抑郁患者进行认知训练,结果显示,与只用西酞普兰治疗的患者相比,在4~6周内完成30h的训练者可以改善反应迟缓,并使ECN静息态功能连接增加,SN静息态功能连接降低,且该变化与1年后认知的改善有关。

除抑郁情绪外,年龄的增加也会加重患者ECN的功能连接障碍。Rao等<sup>[21]</sup>比较了年龄和疾病对认知过程的影响,对比了LLD(年龄≥65岁)、年龄匹配的健康对照组和年轻的抑郁症患者(年龄18~33岁),结果显示与年龄匹配的健康对照组和年轻的抑郁症患者相比,LLD在ECN区域以及ECN以外的区域显示出更多的活动,表明LLD神经活动增强可能是年龄和疾病共同作用的结果,LLD的ECN功能障碍可能代表了加速衰老的过程。这与提出把抑郁症状作为痴呆前心理行为障碍,或抑郁症增加痴呆风险的结论相互印证。另一项Thomas等<sup>[22]</sup>的研究结果也表明,与同龄人相比,患抑郁症的年轻人和老年人均存在认知障碍,但认知损害程度在老年人中更大。

### 三、默认网络

DMN最初由Shulman和Raichle等<sup>[23]</sup>发现,他们在神经成像过程中观察到特定大脑区域之间的相关脑活动。DMN脑区现在通常被认为包括腹侧和背侧前额叶皮质、PCC、顶下小叶、外侧颞叶和海马结构,在休息时代谢活动增加,在从事认知相关行为,即与ECN相关的行为时活动减少。目前进一步的研究发现,DMN的活动并不是在简单休息期间增加,而是在内部信息处理过程中增加的。

DMN活动与ECN的活动呈负相关,可以理解为,为了专注于执行外部任务,大脑的内部过程需要减少,即DMN活动的减少。如果DMN活动不能减少,则可能是无法稳定情绪或抑制内部心理过程的表现,这在日常活动和复杂活动中都会发生<sup>[24]</sup>。Sheline等<sup>[25]</sup>发现,当观看负面图片时,抑郁症患者相对健康对照组DMN活动更活跃。此外,当要求抑郁症患者重新评估负面图片,即对负面图片进行积极思考时,抑郁症患者前扣带回和前额叶腹内侧皮质的DMN区域的活动也没有减少,这表明DMN活性增加可能与抑郁症患者无法调节负性情绪有关。DMN的过度活跃还可能推动老年期抑郁共病焦虑障碍的发生。研究发现,当完成认知控制测试时,与仅有抑郁症状的老年人相比,同时存在抑郁和焦虑的老年人DMN激活程度更大。一种解释该现象的假说是,存在焦虑的抑郁症患者在进行认知要求高的任务中DMN过度激活可能代表了内部心理的干扰<sup>[26-27]</sup>,焦虑合并抑郁患者DMN后脑区域的激活增加可能代表对环境警觉性增高。

在对LLD治疗转归的预测方面,与药物治疗有效者相比,对抗抑郁药物无效的患者负责犒赏机制的纹状体DMN功能连接增加。LLD疾病转归的一个重要方向是发展为痴呆,有随访研究发现,与健康对照组相比,一些LLD患者的DMN过度激活持续存在,即使在患者从急性抑郁状态缓解之后也是如此<sup>[27]</sup>,这类患者往往同时存在认知功能下降。因此,抑郁症治疗后DMN过度激活可能是LLD认知功能下降的一个指标,DMN过度激活与LLD患者转归为痴呆之间的关系仍有待进一步研究。除功能连接外,其他fMRI分析方法也可能有助于区分LLD和轻度认知障碍的异常脑活动。如与从不抑郁的老年人相比,患有LLD的老年人在颞叶中皮质、岛叶、梭形回和小脑的区域均匀性和低频波动幅度显著增加,而在顶叶下皮质、扣带中和PCC、楔前叶显著降低<sup>[28]</sup>。

DMN内的活动变化随着年龄的增长而发生,可能先于认知能力的下降。我国研究者对成年早发

和晚发抑郁症患者的脑功能连接差异进行研究,结果显示不同发病年龄的成年抑郁症患者可能发病机制不同,DMN内部功能连接增高及额顶网络功能连接降低可能与成年早发抑郁症的发病机制相关,而DMN前部功能连接增高和后部功能连接降低可能与成年晚发抑郁症相关<sup>[29]</sup>。在阿尔茨海默病患者中观察到在静息和任务期间DMN内的激活减少。其中海马是参与空间认知和情景性记忆的重要组成部分,我国一项研究发现,非老年抑郁症患者DMN中海马功能连接强度与抑郁程度呈负相关<sup>[30]</sup>,这一结果在LLD中同样存在<sup>[31]</sup>。DMN内的激活模式因阿尔茨海默病的不同阶段而不同,早期阿尔茨海默病前额内侧DMN区域高度连接,而后部的PCC连接不足。随着疾病进展,前侧和后侧DMN的连通性最终都会降低<sup>[32]</sup>。

### 四、突显网络

SN在协调情绪与内脏功能、注意力的分配以及在刺激出现时协调其他脑网络方面起作用。SN是一个自下而上的处理器,它在响应显著刺激时联通其他大规模网络。例如,当尝试复杂的认知处理任务时,SN被认为脱离了DMN,而接合了ECN<sup>[33]</sup>。因此,在静息状态下,SN-DMN和SN-ECN之间的功能连接通常呈负相关,这与集中注意力而忽略内部和外部刺激的能力是一致的,这种标准的连通性模式在抑郁症中被破坏<sup>[34]</sup>。

与健康对照组相比,患有抑郁障碍的老年人ECN和SN之间的负相关功能连接降低<sup>[35]</sup>。此外,LLD中ECN和SN之间负相关的功能连接降低与较差的认知、较严重的抑郁程度和较差的抗抑郁药物治疗效相关。Wang等<sup>[36]</sup>对LLD患者和年龄匹配的健康对照组的主要神经网络之间的相关模式进行了对比,结果显示存在于非抑郁的对照组老年人中的ECN和SN关联性,在LLD患者中未观察到。LLD的SN功能障碍与自主神经症状和情感淡漠相关。一项研究结果发现,情感淡漠的LLD患者右前岛、右侧ACC、基底神经节和双侧顶后皮质的静息态功能连接降低。这项研究的结果还显示,与非情感淡漠抑郁老年患者相比,患有LLD和情感淡漠的老年人右侧脑岛至右侧PCC的功能连接增加<sup>[11]</sup>。此外,大脑核团体积分析显示,与没有明显自主神经症状的LLD患者相比,表现出明显抑郁和自主神经症状的老年人的基底节体积较小<sup>[37]</sup>。对这些发现的一种解释是,SN和DMN之间的FC增加可能会使个人倾向于产生抑郁情绪,其核心特征可能包括情感淡漠和难以忽略复杂任务时不相关的负面刺激。

与DMN功能连接相似,SN功能连接也会随着疾病进展而改变。Schultz等<sup>[38]</sup>研究显示,SN和DMN中连接性的增加与淀粉样蛋白成像的升高有关,而几乎没有tau相关的证据。然而,随着tau和淀粉样蛋白水平的增加,患者在SN和DMN中的连接性降低。这些发现强调临床前痴呆的连接性变化可能并不局限于DMN,SN的变化也需要考虑到。国内一项研究收录LLD、遗忘型轻度认知功能损害和遗忘型轻度认知功能损害伴发抑郁的患者,进行基于杏仁核的全脑静息态功能网络分析证实了这一观点。该研究通过叠加分析显示,抑郁情绪和记忆障碍存在共同损害的神经环路包括ECN中的左侧背外侧前额叶;DMN中的背内侧前额叶皮质、海马;SN中的脑岛叶<sup>[39]</sup>。鉴于抑郁症的严重程度与LLD的DMN和SN功能有关<sup>[11, 28, 40]</sup>,严重的抑郁症可能预示着固有的网络功能障碍,预示着LLD认知损害的临床转归可能指向认知能力下降。

#### 五、小结

因LLD的异质性,传统诊断下的患者很可能存在几种疾病亚型。在关于LLD的影像学研究中,存在一些相互矛盾的fMRI发现,对相同脑网络报道的不同功能连接状态,这可能可以用招募人群是不同亚型的抑郁障碍来解释。关于抑郁障碍的异质性,近期Drysedale等<sup>[40]</sup>报道,在重度抑郁发作的中年患者中,基于功能连接异常的不同模式区分了4种神经生理学亚型。其中2个亚型在DMN和SN区的功能连接明显降低,2个亚型在ECN和DMN区的功能连接明显降低;DMN-SN功能连接降低的患者表现出更多的自主神经症状,而ECN-DMN连接性降低的患者表现出更大的焦虑。虽然此类研究在LLD患者尚未进行验证,但根据目前已有研究,可以推断神经功能与LLD复杂的症状表现有关。导致LLD临床症状的3个大规模神经网络的多项文献也表明,ECN的活动减少以及SN和DMN的过度激活与LLD的一些最突出的症状,如执行功能障碍、焦虑和淡漠有关。如果以上面提到的研究作为基础,LLD的神经生物学亚型将来可能会成为识别疾病机制和预测疾病进展转归的精准医疗指南。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 论文构思框架、文献收集和撰写为房圆、仇琦,审核修订为李霞

#### 参 考 文 献

[1] Cuthbert BN, NIMH RDoC Workgroup. The RDoC framework: continuing commentary[J]. *World Psychiatry*, 2014, 13(2): 196-197. DOI: 10.1002/wps.20140.

[2] Lilienfeld SO. The Research Domain Criteria (RDoC): an analysis of methodological and conceptual challenges[J]. *Behav Res Ther*, 2014, 62: 129-139. DOI: 10.1016/j.brat.2014.07.019.

[3] Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression[J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(9): 963-974. DOI: 10.1038/mp.2013.20.

[4] Aziz R, Steffens DC. What are the causes of late-life depression[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2013, 36(4): 497-516. DOI: 10.1016/j.psc.2013.08.001.

[5] Mackin RS, Insel P, Aisen PS, et al. Longitudinal stability of subsyndromal symptoms of depression in individuals with mild cognitive impairment: relationship to conversion to dementia after 3 years[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2012, 27(4): 355-363. DOI: 10.1002/gps.2713.

[6] 周晶晶, 杨健, 周佳, 等.北京市社区老年人抑郁、焦虑症状与认知功能损害的相关性[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2018, 18(8): 543-547. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.08.003. Zhou JJ, Yang J, Zhou J, et al. Correlation study on the relationship between depression, anxiety symptoms and cognitive impairment in elderly people in Beijing community[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2018, 18(8): 543-547.

[7] Beyer JL, Johnson KG. Advances in Pharmacotherapy of Late-Life Depression[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2018, 20(5): 34. DOI: 10.1007/s11920-018-0899-6.

[8] Tadayonnejad R, Ajilore O. Brain network dysfunction in late-life depression: a literature review[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2014, 27(1): 5-12. DOI: 10.1177/0891988713516539.

[9] Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(9): 2349-2356. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007.

[10] Cole MW, Schneider W. The cognitive control network: Integrated cortical regions with dissociable functions[J]. *Neuroimage*, 2007, 37(1): 343-360. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.03.071.

[11] Yuen GS, Gunning-Dixon FM, Hoptman MJ, et al. The salience network in the apathy of late-life depression[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014, 29(11): 1116-1124. DOI: 10.1002/gps.4171.

[12] Alexopoulos GS, Hoptman MJ, Kanellopoulos D, et al. Functional Connectivity in the Cognitive Control Network and the Default Mode Network in Late-Life Depression[J]. *J Affect Disord*, 2012, 139(1): 56-65. DOI: 10.1016/j.jad.2011.12.002.

[13] Pan F, Xu Y, Zhou W, et al. Disrupted intrinsic functional connectivity of the cognitive control network underlies disease severity and executive dysfunction in first-episode, treatment-naïve adolescent depression[J]. *J Affect Disord*, 2019, 264: 455-463. DOI: 10.1016/j.jad.2019.11.076.

[14] Karim HT, Andreescu C, Tudorascu D, et al. Intrinsic functional connectivity in late-life depression: trajectories over the course of pharmacotherapy in remitters and non-remitters[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(3): 450-457. DOI: 10.1038/mp.2016.55.

[15] Morimoto SS, Wexler BE, Liu J, et al. Neuroplasticity-based computerized cognitive remediation for treatment-resistant geriatric depression[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4579. DOI: 10.1038/ncomms5579.

[16] Mace RA, Gansler DA, Suvak MK, et al. Therapeutic relationship in the treatment of geriatric depression with executive dysfunction[J]. *J Affect Disord*, 2017, 214: 130-137. DOI: 10.1016/j.jad.2017.03.006.

- [ 17 ] Murphy CF, Gunning-Dixon FM, Hoptman MJ, et al. White-matter integrity predicts stroop performance in patients with geriatric depression[ J ]. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(8): 1007-1010. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.07.028.
- [ 18 ] Morimoto SS, Gunning FM, Kanellopoulos D, et al. Semantic organizational strategy predicts verbal memory and remission rate of geriatric depression[ J ]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2012, 27(5): 506-512. DOI: 10.1002/gps.2743.
- [ 19 ] Gandelman JA, Albert K, Boyd BD, et al. Intrinsic Functional Network Connectivity Is Associated With Clinical Symptoms and Cognition in Late-Life Depression[ J ]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2019, 4(2): 160-170. DOI: 10.1016/j.bpsc.2018.09.003.
- [ 20 ] Weisenbach SL, Kassel MT, Rao J, et al. Differential prefrontal and subcortical circuitry engagement during encoding of semantically related words in patients with late-life depression[ J ]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014, 29(11): 1104-1115. DOI: 10.1002/gps.4165.
- [ 21 ] Rao JA, Kassel MT, Weldon AL, et al. The double burden of age and major depressive disorder on the cognitive control network[ J ]. *Psychol Aging*, 2015, 30(2): 475-485. DOI: 10.1037/pag0000027.
- [ 22 ] Thomas AJ, Gallagher P, Robinson LJ, et al. A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression[ J ]. *Psychol Med*, 2009, 39(5): 725-733. DOI: 10.1017/S0033291708004042.
- [ 23 ] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function[ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(2): 676-682. DOI: 10.1073/pnas.98.2.676.
- [ 24 ] Raichle ME. The brain's default mode network[ J ]. *Annu Rev Neurosci*, 2015, 38: 433-447. DOI: 10.1146/annurev-neuro-071013-014030.
- [ 25 ] Sheline YI, Barch DM, Price JL, et al. The default mode network and self-referential processes in depression[ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(6): 1942-1947. DOI: 10.1073/pnas.0812686106.
- [ 26 ] Andreescu C, Butters M, Lenze EJ, et al. fMRI activation in late-life anxious depression: a potential biomarker[ J ]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009, 24(8): 820-828. DOI: 10.1002/gps.2327.
- [ 27 ] Chen J, Shu H, Wang Z, et al. Convergent and divergent intranetwork and internetwork connectivity patterns in patients with remitted late-life depression and amnesic mild cognitive impairment[ J ]. *Cortex*, 2016, 83: 194-211. DOI: 10.1016/j.cortex.2016.08.001.
- [ 28 ] Steffens DC, Wang L, Manning KJ, et al. Negative Affectivity, Aging, and Depression: Results From the Neurobiology of Late-Life Depression (NBOLD) Study[ J ]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25(10): 1135-1149. DOI: 10.1016/j.jagp.2017.03.017.
- [ 29 ] 沈宗霖, 程宇琪, 鲁毅, 等. 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[ J ]. *四川精神卫生*, 2019, 32(5): 406-412. DOI: 10.11886/j.issn.1007-3256.2019.05.005.
- Shen ZL, Chen YQ, Lu Y, et al. Study of differences in brain functional connectivity between early and later onset depression among first-episode drug-naive adult patients[ J ]. *Sichuan Mental Health*, 2019, 32(5): 406-412.
- [ 30 ] 朱俊娟, 彭代辉, 李建奇, 等. 静息态功能磁共振下抑郁症默认网络功能连接的研究[ J ]. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40(8): 454-458. DOI: 10.3936/j.issn.1002-0152.2014.08.002.
- Zhu JJ, Peng DH, Li JQ, et al. Default-mode network connectivity in depression: A resting-state fMRI study[ J ]. *Chin J Nerv Men Dis*, 2014, 40(8): 454-458.
- [ 31 ] Leal SL, Noche JA, Murray EA, et al. Disruption of amygdala-entorhinal-hippocampal network in late-life depression[ J ]. *Hippocampus*, 2017, 27(4): 464-476. DOI: 10.1002/hipo.22705.
- [ 32 ] Steffens DC, Wu R, Grady JJ, et al. Presence of neuroticism and antidepressant remission rates in late-life depression: results from the Neurobiology of Late-Life Depression (NBOLD) study[ J ]. *Int Psychogeriatr*, 2018, 30(7): 1069-1074. DOI: 10.1017/S1041610217002551.
- [ 33 ] Chand GB, Wu J, Hajjar I, et al. Interactions of the Salience Network and Its Subsystems with the Default-Mode and the Central-Executive Networks in Normal Aging and Mild Cognitive Impairment[ J ]. *Brain Connect*, 2017, 7(7): 401-412. DOI: 10.1089/brain.2017.0509.
- [ 34 ] 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. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0071.
- [ 35 ] Li W, Wang Y, Ward BD, et al. Intrinsic inter-network brain dysfunction correlates with symptom dimensions in late-life depression[ J ]. *J Psychiatr Res*, 2017, 87: 71-80. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.12.011.
- [ 36 ] Wang L, Chou YH, Potter GG, et al. Altered Synchronizations among Neural Networks in Geriatric Depression[ J ]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 343720. DOI: 10.1155/2015/343720.
- [ 37 ] Sachs-Ericsson NJ, Hajcak G, Sheffler JL, et al. Putamen Volume Differences Among Older Adults: Depression Status, Melancholia, and Age[ J ]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2018, 31(1): 39-49. DOI: 10.1177/0891988717747049.
- [ 38 ] Schultz AP, Chhatwal JP, Hedden T, et al. Phases of Hyperconnectivity and Hypoconnectivity in the Default Mode and Salience Networks Track with Amyloid and Tau in Clinically Normal Individuals[ J ]. *J Neurosci*, 2017, 37(16): 4323-4331. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3263-16.2017.
- [ 39 ] 谢春明, 龚亮, 何灿灿, 等. 老年抑郁情绪与记忆障碍共病的杏仁核脑网络影像学研究[ J ]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2018, 27(11): 981-987. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2018.11.005.
- Xie CM, Gong L, He CC, et al. Neuroimaging study of the amygdala functional connectivity network on the co-existence of depression and cognitive impairment in nondemented elderly[ J ]. *Chin J Behav Med & Brain Sci*, 2018, 27(11): 981-987.
- [ 40 ] Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression[ J ]. *Nat Med*, 2017, 23(1): 28-38. DOI: 10.1038/nm.4246.

(收稿日期: 2019-12-01)

(本文编辑: 戚红丹)