

首发儿童青少年抑郁障碍患者静息态双侧杏仁核功能连接异常

辛博 王朝敏 李娜 余明 郭新宇 王蒙 刘前莉 刘艳菊 刘春梅 刘虹

050000 石家庄, 河北医科大学第一医院精神卫生科

通信作者: 王朝敏, Email: 1459396630@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.06.004

【摘要】目的 采用静息态功能磁共振成像技术探讨首发儿童青少年抑郁障碍患者左右杏仁核与全脑功能连接特点, 并分析异常功能连接与抑郁症状的相关性。**方法** 选取2015年10月至2019年6月就诊于河北医科大学第一医院精神卫生中心的21例门诊和住院首发儿童青少年抑郁障碍患者作为患者组, 选取20名健康儿童青少年作为对照组, 均接受静息状态功能磁共振扫描。以左右杏仁核为感兴趣脑区进行全脑功能连接分析, 比较两组间的功能连接差异; 采用24项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD-24)评估患者组抑郁症状的严重程度, 并进一步分析抑郁症状与左右杏仁核功能连接的相关性。**结果** 与对照组相比, 患者组的右侧杏仁核与右侧额上回、左侧额上回、右侧颞中回功能连接降低($t=-4.49$ 、 -4.54 、 -4.91 , GRF校正, 均 $P < 0.05$), 左侧杏仁核与右侧楔前叶、左侧背外侧前额叶功能连接降低($t=-6.40$ 、 -5.51 , GRF校正, 均 $P < 0.05$); 右侧杏仁核与右侧颞中回之间的功能连接与HAMD-24评分呈负相关($r=-0.920$, $P < 0.05$, Bonferroni校正)。**结论** 静息态下首发儿童青少年抑郁障碍患者左右杏仁核功能连接异常, 且右侧杏仁核与右侧颞中回之间降低的功能连接与抑郁症状的严重程度相关。

【关键词】 抑郁障碍; 儿童; 青少年; 杏仁核; 功能连接

基金项目: 河北省卫健委医学科学研究课题(20201154)

Abnormal functional connectivity of bilateral amygdala at resting-state in first-episode of childhood and adolescent patients with depressive disorder

Xin Bo, Wang Chaomin, Li Na, Yu Ming, Guo Xinzi, Wang Meng, Liu Qianli, Liu Yanju, Liu Chunmei, Liu Hong

Department of Mental Health, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Wang Chaomin, Email: 1459396630@qq.com

【Abstract】Objective To explore the functional connection characteristics of left and right amygdala in first-episode of childhood and adolescent patients with depressive disorder by rest state functional magnetic resonance imaging, and to analyze the correlation between abnormal functional connectivity and depressive symptoms. **Methods** From October 2015 to June 2019, a total of 21 outpatients and inpatients with first-episode childhood and adolescent depressive disorder in Mental Health Center of the First Hospital of Hebei Medical University were selected as the patient group, and 20 healthy children and adolescents were recruited as the control group. All the subjects were scanned by resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI). The left and right amygdalas were used as the brain regions of interest for the whole brain functional connectivity analysis to compare the functional connectivity differences between the two groups. The 24-item Hamilton Depression Scale (HAMD-24) was used to evaluate the severity of depressive symptoms of the patient group, so as to analyze the correlation between depressive symptoms and functional connectivity of left and right amygdala. **Results** Compared with the controls group, the functional connections between the right amygdala and right superior frontal gyrus, left superior frontal gyrus, right middle temporal gyrus were reduced ($t=-4.49$, -4.54 , -4.91 , GRF corrected, all $P < 0.05$); the functional connections between the left amygdala and right precuneus, left dorsolateral prefrontal lobe were reduced ($t=-6.40$, -5.51 , GRF corrected, all $P < 0.05$). The functional connectivity between the right amygdala and the right middle temporal gyrus were negatively correlated with the HAMD-24 score ($r=-0.920$, $P < 0.05$, Bonferroni corrected). **Conclusions** The abnormal functional connectivity of bilateral amygdala at resting-state in first-episode of childhood and adolescent patients with depressive disorder and the decreased functional connectivity between the right amygdala and the right middle temporal gyrus are related to the severity of depressive symptoms.

【Key words】 Depressive disorder; Child; Adolescent; Amygdala; Functional connectivity

Fund program: Medical Science Research Project of Hebei Provincial Health Commission (20201154)

抑郁障碍是世界上造成残疾的主要原因之一^[1],其发病率在儿童青少年时期显著增加,估计有高达20%的儿童青少年受到影响^[2]。研究报告,儿童青少年抑郁障碍患者更易复发,且临床症状更不典型,治疗及预后效果更差,精神残疾的发生率更高^[3-4]。

随着神经影像学技术的发展,越来越多的研究发现抑郁障碍的发病机制与情绪处理及调节的脑区结构或功能异常有关^[5-6]。杏仁核是参与情绪调节的重要脑区之一,已有不少研究发现抑郁障碍患者存在双侧杏仁核功能连接的异常^[7-9],但关于首发儿童青少年抑郁障碍患者这一人群的相关研究较少。为此,本研究对首发儿童青少年抑郁障碍患者静息状态下双侧杏仁核的功能连接模式进行分析,并探讨其与抑郁症状之间的关系,旨在为明确杏仁核在抑郁障碍发病机制中的作用提供可借鉴的理论基础。

一、对象与方法

1. 研究对象:患者组为2015年10月至2019年6月就诊于河北医科大学第一医院精神卫生中心门诊和住院的首发儿童青少年抑郁障碍患者。入组标准:(1)符合美国精神障碍诊断与统计手册第5版(DSM-5)中抑郁障碍的诊断标准^[10];(2)年龄10~18岁,右利手;(3)24项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD-24)^[11]评分>21分;(4)首次发病且未服用任何抗抑郁药物;(5)韦氏智力测验评分 ≥ 70 分;(6)能够配合完成功能磁共振检查。共入组首发儿童青少年抑郁障碍患者21例。对照组为与患者组在性别、年龄及受教育年限等方面匹配的健康儿童青少年。入组标准:(1)年龄10~18岁,右利手;(2)无精神疾病和精神疾病家族史;(3)无神经系统疾病和严重的躯体疾病史;(4)能够配合完成功能磁共振检查;(5)签署知情同意书。共入组20例健康对照。本研究已获得河北医科大学第一医院伦理委员会批准(批准号:20190519)。

2. 研究方法:(1)临床评估。采用HAMD-24和汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA)^[11]对患者的抑郁和焦虑症状进行评估。(2)神经影像数据采集。数据采集使用带有12通道头线圈的西门子3.0 T扫描仪。扫描期间,嘱患者闭目、保持清醒和头部不动;采用平面回波成像序列获得静息状态功能图像,包括240层;参数中,重复时间为2 000 ms,回波时间为30 ms,翻转角为 90° ,层间分辨率为 64×64 ,层厚为3.5 mm,层间距为0.6 mm,扫描范围为 $200 \text{ mm} \times 200 \text{ mm}$,扫描时间为8 min。(3)数据预处理。采用DPABI软件对图像数据进行预处理,首先将原始DICOM数据转换为NFI格式,

为减少机器启动及被试适应的影响,去除前10个时间点的图像,再进行时间矫正、头动矫正,选用EPI模板进行空间标准化;去除协变量,采用4 mm平滑核进行高斯平滑、去线性趋势、滤波等预处理。(4)功能连接分析。采用DPABI软件进行全脑功能连接分析,以Anatomical Automatic Labeling(AAL)模板中提供的左侧杏仁核[Montreal Neurological Institute(MNI): $x=-24, y=-1, z=-17$]、[右侧杏仁核 MNI: $x=26, y=1, z=-18$]为坐标,6 mm为半径提取左右杏仁核种子区时间序列的平均值,将其与全脑范围内其他像素进行Pearson相关分析,得到相关系数 r 值,然后将相关系数 r 值应用于Fisher z 转换,从而得到左右杏仁核的功能连接 z 值。

3. 统计学方法:采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析,采用双样本 t 检验和 χ^2 检验对患者组和对照组的临床症状和人口学资料进行比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用DPABI软件对患者组和对照组左右杏仁核的功能连接 z 值进行双样本 t 检验,统计学标准为 $P < 0.05$,采用GRF校正。分别将左右杏仁核的功能连接 z 值与抑郁症状(HAMD-24)进行偏相关分析,同时,将患者组HAMA得分、性别和年龄作为协变量。统计学标准为 $P < 0.05$ (Bonferroni校正)。

二、结果

1. 患者组与对照组一般资料的比较:患者组和对照组的年龄、性别和受教育年限比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2. 患者组与对照组双侧杏仁核功能连接的组间比较:与对照组相比,患者组的右侧杏仁核与右侧额上回、左侧额上回、右侧颞中回功能连接降低($P < 0.05$, GRF校正);左侧杏仁核与右侧楔前叶、左侧背外侧前额叶功能连接降低($P < 0.05$, GRF校正)。见表2、图1。

3. 患者组双侧杏仁核功能连接与抑郁症状的相关分析:偏相关分析结果显示右侧杏仁核与右侧颞中回功能连接强度(z 值)与HAMD-24评分呈负相关($r=-0.920, P < 0.05$, Bonferroni校正)。见图2。

讨论 抑郁障碍是一种情绪障碍,而杏仁核是参与情绪识别和调节的重要脑区,其在焦虑、恐惧等负面情绪中的作用已被很好地证实,主要通过与其他情绪调节脑区联系参与抑郁障碍的病理生理机制^[5-6]。本研究以左右杏仁核为种子点进行全脑功能连接分析,探讨首发儿童青少年抑郁障碍患者静息状态下双侧杏仁核的功能连接模式,结果发现患者组右侧杏仁核与右侧额上回、左侧额上回、右侧颞

表1 患者组与对照组一般资料的比较

项目	患者组 (n=21)	对照组 (n=20)	t/χ ² 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	14.24 ± 2.59	13.86 ± 2.65	0.47	0.96
性别(例)				
男	7	8	0.20 ^a	0.66
女	14	12		
受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$)	6.86 ± 2.65	6.76 ± 2.72	0.12	0.85
病程(月, $\bar{x} \pm s$)	5.33 ± 2.73	-	-	-
HAMD-24(分, $\bar{x} \pm s$)	24.51 ± 3.74	-	-	-
HAMA(分, $\bar{x} \pm s$)	12.11 ± 4.17	-	-	-

注：^a χ²检验，其他为t检验；HAMD-24为24项汉密尔顿抑郁量表；HAMA为汉密尔顿焦虑量表；-无数据

表2 患者组与对照组双侧杏仁核功能连接差异脑区

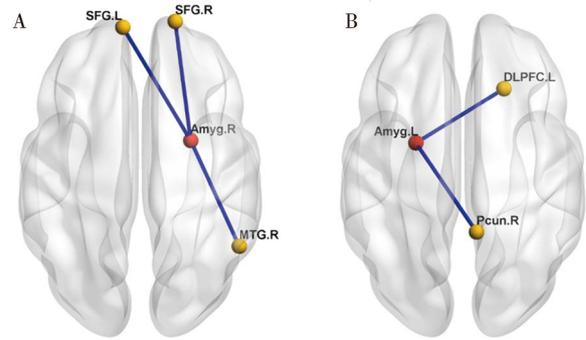
脑区	MNI坐标			体素	t值
	x	y	z		
种子点：右侧杏仁核					
左侧额上回	-9	60	36	48	-4.54
右侧额上回	18	63	27	57	-4.49
右侧颞中回	51	-54	15	38	-4.91
种子点：左侧杏仁核					
左侧背外侧前额叶	21	27	-21	152	-5.51
右侧楔前叶	7	-47	58	82	-6.40

注：MNI 蒙特利尔神经科学研究所，统计学标准为P < 0.05(GRF校正)

中回功能连接降低，左侧杏仁核与右侧楔前叶、左侧背外侧前额叶功能连接降低，且右侧杏仁核与右侧颞中回功能连接与抑郁症状的严重程度呈负相关。

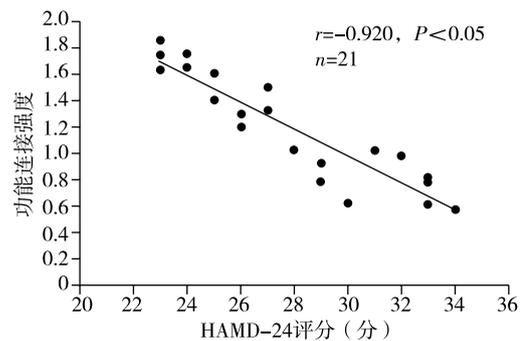
额叶是大脑发育中最高级的部分，参与情感整合、工作记忆、高级认知调节等功能^[12-13]。既往多项研究均发现，抑郁障碍患者存在杏仁核与额叶的功能连接异常^[5-6, 14]。Connolly等^[15]的研究报道，青少年抑郁障碍患者存在杏仁核与背外侧前额叶及腹内侧前额叶功能连接降低。Luking等^[16]通过对有抑郁障碍病史的儿童进行研究，发现杏仁核与背侧额叶的功能连接降低。He等^[9]通过交互分析的研究方法发现抑郁障碍患者抑郁症状越重，杏仁核与额叶间的功能连接强度越低。本研究发现，儿童青少年抑郁障碍患者存在杏仁核与额上回及背外侧前额叶的功能连接降低，提示杏仁核与额叶间的功能连接在情绪的产生和调节中起重要作用。

颞中回被认为参与社会认知加工和情绪信息处理^[17]，而抑郁障碍患者在处理情绪刺激时表现为负性认知和负性情感，进而会导致抑郁障碍患者人际功能损害和社会功能缺陷，为此，纠正其负性认知是改善患者长期预后的一个重要问题^[18]。本研究



注：1A 首发儿童青少年抑郁障碍患者右侧杏仁核功能连接降低的脑区，1B 首发儿童青少年抑郁障碍患者左侧杏仁核功能连接降低的脑区；Amrg.R 右侧杏仁核，SFG.L 左侧额上回，SFG.R 右侧额上回，MTG.R 右侧颞中回，Amrg.L 左侧杏仁核，DLPFC.L 左侧背外侧前额叶；Pcun.R 右侧楔前叶，L为左侧，R 右侧；统计学标准为P < 0.05(GRF校正)

图1 功能磁共振成像示患者组与对照组双侧杏仁核功能连接模式图



注：HAMD-24 24项汉密尔顿抑郁量表

图2 右侧杏仁核与右侧颞中回功能连接强度与抑郁症状的相关性

结果显示，儿童青少年抑郁障碍患者存在杏仁核与颞中回的功能连接降低，且与抑郁症状的严重程度呈负相关，即这类患者的抑郁症状越严重，杏仁核与颞中回的功能连通性下降越明显，这有可能是该类型患者负性认知加工和负性情感信息处理的神经基础，提示杏仁核与颞中回的功能连接受损，进而使抑郁障碍患者的负性认知偏差无法得到纠正，从而对患者产生负面影响。

有学者通过Meta分析及大样本调查发现，抑郁障碍患者杏仁核除了与额叶、颞叶功能连接异常外，扣带回、海马旁回、脑岛、顶叶、楔前叶等脑区与杏仁核也存在功能连接的异常^[19]，而本研究仅发现杏仁核-楔前叶功能连接降低，未发现上述其他脑区。这可能与儿童青少年这一群体神经发育尚未完善有关，确切的原因有待于将神经影像学与神经生物学等结合起来进一步研究。

虽然青少年多容易为双相障碍，但本研究在选择研究对象入组时为抑郁障碍，排除了躁狂发作。由于儿童青少年时期是成长的特殊时期，青少年时

期起病的抑郁障碍可能是成年期双相障碍的重要预测因素^[20]。所以目前本课题组也正在跟踪随访这部分研究对象的转归,后续研究将进一步比较转相与未转相青少年抑郁障碍患者脑影像学方面的差异,从而有助于临床诊疗以及改善疾病的预后情况。

综上所述,本研究发现静息状态下首发儿童青少年抑郁障碍患者双侧杏仁核功能连接异常,且右侧杏仁核与右侧颞中回之间降低的功能连接与抑郁症状的严重程度有关。本研究仍存在一定的局限性,首先,本研究样本量较小,未对首发儿童青少年抑郁障碍患者进行轻、中、重得分之间的比较分析,今后研究中将扩大样本量,将首发儿童青少年抑郁障碍患者分为轻、中、重度进行脑功能及结构的讨论。此外,本研究未采集与认知、情绪有关的神经心理学数据,今后我们将通过研究儿童青少年抑郁障碍患者脑功能、脑结构、认知、情绪及抑郁症状之间的相互关系,并与神经生物学结合起来,这对儿童青少年抑郁障碍患者这一特殊人群的发病机制研究及诊疗可能更有意义。

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 数据分析为辛博、李娜、余明,论文撰写为辛博,资料收集为郭新宇、王蒙、刘前莉、刘艳菊、刘春梅、刘虹,研究设计、文章修改为王朝敏

参 考 文 献

- [1] Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the world health organization's world mental health survey initiative[J]. *World Psychiatry*, 2007, 6(3): 168-176.
- [2] Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010 [J]. *PLoS Med*, 2013, 10(11): e1001547. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001547.
- [3] Garnefski N, Legerstee J, Kraaij VV, et al. Cognitive coping strategies and symptoms of depression and anxiety: a comparison between adolescents and adults[J]. *J Adolesc*, 2002, 25(6): 603-611. DOI: 10.1006/jado.2002.0507.
- [4] Copeland WE, Alaie I, Jonsson U, et al. Associations of childhood and adolescent depression with adult psychiatric and functional outcomes[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2020. [Online ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jaac.2020.07.895.
- [5] Wu F, Tu Z, Sun J, et al. Abnormal functional and structural connectivity of amygdala-prefrontal circuit in first-episode adolescent depression: a combined fMRI and DTI study[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 10: 983. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00983.
- [6] Zhang A, Yang C, Li G, et al. Functional connectivity of the prefrontal cortex and amygdala is related to depression status in major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2020, 274: 897-902. DOI: 10.1016/j.jad.2020.05.053.
- [7] Quevedo K, Yuan Teoh J, Engstrom M, et al. Amygdala circuitry during neurofeedback training and symptoms' change in adolescents with varying depression[J]. *Front Behav Neurosci*, 2020, 14: 110. DOI: 10.3389/fnbeh.2020.00110.
- [8] Qiao J, Tao S, Wang X, et al. Brain functional abnormalities in the amygdala subregions is associated with anxious depression[J]. *J Affect Disord*, 2020, 276: 653-659. DOI: 10.1016/j.jad.2020.06.077.
- [9] He C, Gong L, Yin Y, et al. Amygdala connectivity mediates the association between anxiety and depression in patients with major depressive disorder[J]. *Brain Imaging Behav*, 2019, 13(4): 1146-1159. DOI: 10.1007/s11682-018-9923-z.
- [10] Messent P. DSM-5 [J]. *Clin Child Psychol Psychiatry*, 2013, 18(4): 479-482. DOI: 10.1177/1359104513502138.
- [11] 张明园, 何燕玲. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2015: 143-148, 181-183.
- [12] Dixon ML, Christoff K. The lateral prefrontal cortex and complex value-based learning and decision making[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 45: 9-18. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.04.011.
- [13] Delgado MR, Beer JS, Fellows LK, et al. Viewpoints: dialogues on the functional role of the ventromedial prefrontal cortex[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(12): 1545-1552. DOI: 10.1038/nn.4438.
- [14] Qiu L, Xia M, Cheng B, et al. Abnormal dynamic functional connectivity of amygdalar subregions in untreated patients with first-episode major depressive disorder[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2018, 43(4): 262-272. DOI: 10.1503/jpn.170112.
- [15] Connolly CG, Ho TC, Blom EH, et al. Resting-state functional connectivity of the amygdala and longitudinal changes in depression severity in adolescent depression[J]. *J Affect Disord*, 2017, 207: 86-94. DOI: 10.1016/j.jad.2016.09.026.
- [16] Luking KR, Repovs G, Belden AC, et al. Functional connectivity of the amygdala in early-childhood-onset depression[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2011, 50(10): 1027-1041. DOI: 10.1016/j.jaac.2011.07.019.
- [17] Deen B, Saxe R, Kanwisher N. Processing communicative facial and vocal cues in the superior temporal sulcus[J]. *Neuroimage*, 2020, 221: 117191. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117191.
- [18] Altinay M, Karne H, Beall E, et al. Quetiapine extended release open-label treatment associated changes in amygdala activation and connectivity in anxious depression: an fMRI study[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2016, 36(6): 562-571. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000600.
- [19] Tang S, Lu L, Zhang L, et al. Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in adults and adolescents with major depressive disorder: a comparative meta-analysis[J]. *EbioMedicine*, 2018, 36: 436-445. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.09.010.
- [20] Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, et al. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(7): 709-717. DOI: 10.1001/archpsyc.60.7.709.

(收稿日期: 2021-01-17)

(本文编辑: 赵金鑫)