

· 青少年抑郁障碍专题 ·

基于独立成分分析的青少年抑郁症默认网络和情感调控网络的研究

姚倩楠 贾金星 季健 黄新淋 程劲晨 李雨桐 孙洪言

154007 佳木斯大学临床医学院(姚倩楠、黄新淋、程劲晨、李雨桐); 215137 苏州市广济医院影像科(贾金星、季健、孙洪言)

通信作者: 孙洪言, Email: hoyal2@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.10.003

【摘要】目的 基于独立成分分析(ICA), 对比处于静息状态的青少年抑郁症患者与健康对照组的默认模式网络(DMN)及情感调控网络(AN)的差异。**方法** 选取2022年10月—2023年7月苏州市广济医院门诊和住院收治的47例青少年抑郁症患者为青少年抑郁症组, 同期选取性别、年龄、学历相匹配的35名健康对照者为健康对照组。对两组受试者进行静息态功能磁共振(rs-fMRI)扫描, 采用ICA法分别提取两组受试者的DMN和AN, 比较两组的网络内差异; 采用Pearson相关分析青少年抑郁症患者差异脑区与患者健康问卷(PHQ-9)评分和病程的相关性。**结果** 与健康对照组相比, 青少年抑郁症组DMN中的左侧额上回、左侧角回、左侧后扣带回、左侧顶下小叶、右侧额上回显著激活; AN中的左侧前扣带回、左侧颞极颞上回、左侧楔前叶、右侧脑岛激活(FWE校正, $P < 0.05$, 体素大小 > 25)。青少年抑郁症组左侧前扣带回与PHQ-9评分呈正相关($r=0.327$, $P=0.025$), 左侧楔前叶与患者病程呈正相关($r=0.394$, $P=0.006$), 右侧额上回与患者病程呈正相关($r=0.297$, $P=0.043$)。**结论** 青少年抑郁症患者存在静息态下DMN和AN中脑区的异常激活, 并且部分脑区与量表评分及病程存在显著相关性, 提示其可能与青少年抑郁症情绪加工、记忆处理等认知功能变化相关。

【关键词】 青少年; 抑郁症; 静息态功能磁共振; 独立成分分析; 默认网络; 情感调控网络
基金项目: 苏州市心境障碍临床医学中心项目(Szlcyxz202109)

Study of default mode network and affective network among adolescents with depressive disorder based on independent component analysis Yao Qiannan, Jia Jinxing, Ji Jian, Huang Xinlin, Cheng Shaochen, Li Yutong, Sun Hongyan

School of Clinical Medicine, Jiamusi University, Jiamusi 154007, China (Yao QN, Huang XL, Cheng SC, Li YT); Imaging Department, Suzhou Guangji Hospital, Suzhou 215137, China (Jia JX, Ji J, Sun HY)

Corresponding author: Sun Hongyan, Email: hoyal2@126.com

【Abstract】Objective To compare the differences in default mode network (DMN) and affective network (AN) between adolescents with depressive disorder and a healthy control group in a resting state based on independent component analysis (ICA). **Methods** From October 2022 to July 2023, 47 adolescents with depressive disorder admitted to the outpatient and inpatient departments of Suzhou Guangji Hospital were selected as adolescent depression group, while 35 healthy controls matched for gender, age, and education were selected as the healthy control group during the same period. Two groups of subjects underwent resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) scans. ICA was used to extract the DMN and AN of two groups of subjects, compare the intra network differences between the two groups. Pearson correlation was used to analyze the correlation between differential brain regions and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) score and disease course in adolescents with depressive disorder. **Results** Compared with healthy control group, the left superior frontal gyrus, left angular gyrus, left posterior cingulate gyrus, left inferior parietal lobule, and right superior temporal gyrus were significantly activated in DMN of adolescent depression group, and the left anterior cingulate gyrus, left temporal pole superior temporal gyrus, left anterior cingulate cortex, and right insula in AN were significantly activated (FWE correction, $P < 0.05$, voxel size > 25). The left anterior cingulate gyrus

in the adolescent depression group was positively correlated with PHQ-9 score ($r=0.327$, $P=0.025$), the left anterior cingulate gyrus was positively correlated with the patient's disease course ($r=0.394$, $P=0.006$), and the right superior temporal gyrus was positively correlated with the patient's disease course ($r=0.297$, $P=0.043$), with statistically significant differences. **Conclusions** Adolescents with depressive disorder exhibit abnormal activation of DMN and AN brain regions in a resting state, and some brain regions are significantly correlated with scale scores and disease course, suggesting that it may be related to cognitive function changes such as emotional processing and memory processing in adolescents with depressive disorder.

【Key words】 Adolescent; Depressive disorder; Resting state functional magnetic resonance imaging; Independent component analysis; Default mode network; Affective network

Fund program: Suzhou Clinical Medical Center for Mood Disorders Project (Szlcycxz202109)

抑郁症以抑郁、倦怠、兴趣与快感减退为主要特征,为常见的情感性精神障碍^[1]。据统计,约75%的成年抑郁症患者在青少年时期经历过第一次抑郁发作^[2],当青少年进入青春期后,抑郁症的发病率会显著增加,为1.7%~3.9%^[3]。青春期是脑发育的关键期,青少年的神经生理机制等方面与成年人有较大差别。研究表明,抑郁青少年早亡及患其他疾病的风险增加,并有向成年期延伸的趋势^[4]。因此,开展青少年抑郁症的早期诊断与干预对预测其成年后抑郁的发生具有重要意义。

青少年抑郁症与大脑结构如皮质表面积减少和脑功能改变有关,目前越来越多的研究关注其静息态时脑功能活动的变化^[5]。研究表明,青少年抑郁症患者在静息态下多个脑区出现功能异常,参与多个脑功能网络,而默认模式网络(default mode network, DMN)和情感调控网络(affective network, AN)被认为是其发病机制中的关键因素^[6-9]。因此,明确DMN、AN在青少年抑郁症中的功能活动状态,对于阐明其发病机理及进行有效的干预措施,具有重要意义。以静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)为基础的多尺度脑功能研究方法,极大地丰富了抑郁症的神经病理研究^[10-11]。然而,上述方法对于DMN和AN的研究仍存在不足之处,如处理信号混叠时网络成分模糊,导致精确度降低。数据驱动的独立成分分析(independent component analysis, ICA)能够弥补这些不足,它在不依赖假设的前提下,将MRI信号分解为一组独立的成分,每一个成分都相对于它的静息态网络^[12]。这种独立性使得ICA简化了连通性的分析,使其适用于整个大脑网络结构^[13],即使它们在空间上有重叠,有助于揭示网络的复杂性和变化,为深入理解青少年抑郁症的大脑整体网络特性提供新的视角。

因此,本研究采用ICA技术,提取青少年抑郁症患者和健康受试者的DMN和AN,探索青少年在

抑郁中的异常脑区及其与脑网络的关联,并对异常脑区与临床指标进行相关分析,提供关于青少年抑郁症发生机制的参考依据。

一、对象与方法

1. 研究对象:选取2022年10月—2023年7月于苏州市广济医院就诊的青少年抑郁症患者为青少年抑郁症组。采用《简明国际神经精神访谈中文版》(Mini-International Neuropsychiatric Interview, MINI)^[14],由2名主治以上医师对患者进行结构性评估。纳入标准:(1)符合DSM-5中的抑郁症诊断标准^[15];(2)患者健康问卷(Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9)得分 ≥ 5 分^[16];(3)小学及以上学历,能看懂试验和量表的内容;(4)年龄11~18岁;(5)汉族,右利手;(6)入院一周内完成MRI检查,既往未接受系统的药物治疗。排除标准:(1)患有其他类型的精神疾病或一级亲属患有抑郁症;(2)存在躯体严重病变或依赖药物、酒精等;(3)有癫痫发作风险;(4)近期参加过其他临床用药或研究课题;(5)脑部结构异常或符合MRI禁忌证。3例患者在MRI检查中出现头部运动幅度过大因而被剔除,最终共47例患者纳入研究。

同期选取35名性别、年龄、文化程度与抑郁症组匹配的健康对照者为健康对照组。纳入标准:(1)未满足任一精神障碍的诊断标准,也未患有精神疾病的家族病史;(2)无药物滥用或酗酒史;(3)无严重的身体疾患、神经系统疾病等;(4)MRI检查无禁忌证;(5)右利手,汉族。本研究经苏州市广济医院伦理委员会(批准文号:2019-054),所有受试者均签署知情同意书。收集两组受试者的性别、年龄、受教育年限以及PHQ-9得分。

2. 样本量计算方法:根据样本量的计算公式 $n=Z^2p(1-p)/d^2$ ^[17],其中 Z 为自由度,针对95%的置信度,取置信区间为1.96; p 为估计特定特征的群体比例,根据《2022年国民抑郁症蓝皮书》,青少年抑郁症的患病率在15%~20%,为保守起见,选取15%作为计算基础; d 为容许误差,设定为0.1。经计算,

样本量 $n \approx 49$ 。为确保样本量能够满足统计分析的需要,最终确定本研究样本量为 50。

3. 数据采集: 在苏州市广济医院采集了所有受试者的 MRI 数据。采用西门子 3.0T 磁共振 20 通道头线圈进行 MRI 扫描,扫描前告知 MRI 扫描注意事项,扫描时被试仰卧,头先进,佩戴耳机,避免听力损伤,用海绵垫将受试者头部固定,并嘱被试闭眼休息,在不思考其他特定事情的情况下保持清醒,头保持不动。为排除头部有明显器质性病变的被试,全脑常规 MRI 扫描随后进行以下检查。静息态功能磁共振成像采用平面回波成像(echo planar imaging, EPI)序列采集, TR2 s, TE30 ms, 层数 32 层, 层厚 3.5 mm, 翻转角度 90° , 视野 $224 \text{ mm} \times 224 \text{ mm}$, 共扫描 240 个时间点; 结构像采用 T1 加权三维梯度回波(T1WI three dimensional magnetization prepared rapid acquisition gradient echo, T1WI3DMP-RAGE)序列, TR2 530 ms, TE2.98 ms, 层厚 1.0 mm, 翻转角度 7° , 视野 $256 \text{ mm} \times 256 \text{ mm}$, 扫描层数 192 层。

4. 数据处理: (1) 数据预处理。利用 DPABI(<http://rfmri.org/dpabi>) 的 DPARSFA 软件, 在 MATLAB 平台对所有 MRI 数据进行预处理。首先, 将 DICOM 格式的图像转化为 NIFTI 格式。在剔除了每个受试 MRI 数据的前 10 个时间点后, 再进行时间层和头动校正, 移除 2 mm 以上平动和 2° 以上旋转的受试者, 目的是让被试对扫描环境有一个初步的适应, 并获得稳定的血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)信号。随后将其标准化至蒙特利尔神经病学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)坐标空间, 并将其重新取样至 $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$ 的体素尺寸。最终采用半高全宽高斯平滑法, 进行 $4 \text{ mm} \times 4 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$ 的平滑处理, 使图像的配准误差降低, 数据的信噪比增大, 正态分布得到改善。(2) ICA。将预处理后的两组被试数据进行 ICA, 调用 MATLAB 平台的 GIFTv3.0c 软件(<http://icatb.sourceforge.net/>), 利用 Informax 算法分解成独

立于组的组件, 使用最小描述长度, 即 MDL 准则, 来自动估计分离的成分数量, 最终确定青少年抑郁症组和健康对照组分别为 51 和 55 个独立成分。根据与具体模板网络的最大空间相关性, 提取出两组的 DMN(其中青少年抑郁症组相关性 $r=0.457$, 健康对照组 $r=0.426$) 和 AN(青少年抑郁症组相关性 $r=0.406$, 健康对照组 $r=0.470$)。

5. 统计学方法: 采用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。采用 Shapiro-Wilk 检验方法进行正态性分布检验, 符合正态分布的计量资料用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用 χ^2 检验。采用 SPM12 工具包在青少年抑郁症组和健康对照组中分别对 DMN 和 AN 进行组内单样本 t 检验, 得到相同网络成分的两组 mask, 然后使用 ImCalc 算法计算出两者的并集从而得到一个新的 mask。在利用双样本 t 检验进行两个空间网络组分差异分析时, 性别、年龄以及受教育年限等因素作为协变量加以考虑, 同时采用 FWE 校正来保证结果的可靠性, $P < 0.05$, 体素激活阈值取 25, 从而获得静息态下两组在上述两网络中的差异脑区。通过 DPABI 提取有差异的脑区, 将差异脑区的 ROI signals 均值与患者的 PHQ-9 评分和病程做 Pearson 相关性分析。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组受试者一般资料比较: 两组受试者性别、年龄、受教育年限比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

2. 两组受试者 DMN 和 AN 脑区比较: 在 DMN 中, 左侧额上回、左侧角回、左侧后扣带回、左侧顶下小叶、右侧颞上回的激活情况高于健康对照组, 见表 2、图 1。而在 AN 中, 青少年抑郁症组患者的左侧前扣带回、左侧颞极颞上回、左侧楔前叶、右侧脑岛的激活情况高于健康对照组, 见表 3、图 2。

表 1 青少年抑郁症组和健康对照组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 [岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	受教育年限 (年, $\bar{x} \pm s$)	病程 [年, $M(P_{25}, P_{75})$]	PHQ-9 总分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男	女				
青少年抑郁症组	47	10	37	15(13, 16)	8.55 ± 1.60	1.58(0.75, 2.00)	19.57 ± 4.75
健康对照组	35	7	28	14(13, 15)	8.86 ± 1.85	-	-
χ^2/Z 值		0.02		-1.72	-0.95	-	-
P 值		0.888		0.086	0.341	-	-

注: PHQ-9 患者健康问卷; - 无数据

表2 青少年抑郁症组和健康对照组默认模式网络
差异脑区

脑区	MNI坐标			体素大小	t值	P值
	x	y	z			
左侧额上回	-18	60	21	841	10.91	<0.001
左侧角回	-54	-66	27	148	9.60	<0.001
左侧后扣带回	-3	-51	30	127	8.91	<0.001
左侧顶下小叶	-60	-27	30	29	6.12	<0.001
右侧额上回	57	-63	18	51	8.00	<0.001

注: MNI 蒙特利尔神经病学研究所

表3 青少年抑郁症组和健康对照组情感调控网络
差异脑区

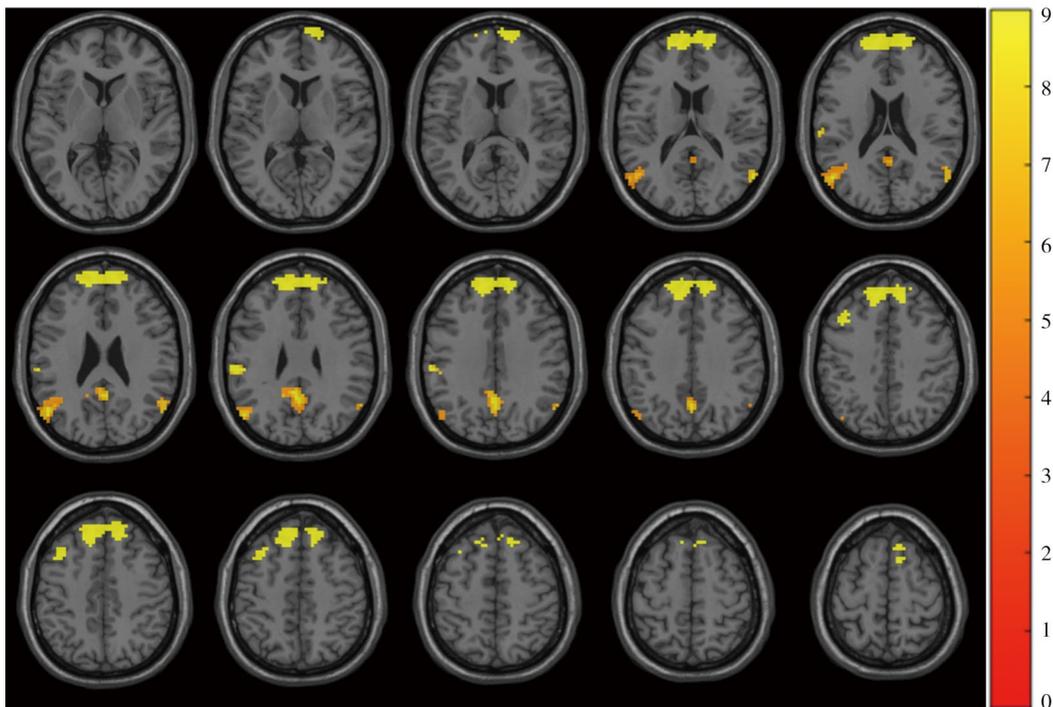
脑区	MNI坐标			体素大小	t值	P值
	x	y	z			
左侧前扣带回	0	18	36	460	10.56	<0.001
左侧额极额上回	-54	9	-6	34	7.79	<0.001
左侧楔前叶	-30	-75	39	135	9.02	<0.001
右侧脑岛	60	12	-3	206	11.49	<0.001

注: MNI 蒙特利尔神经病学研究所

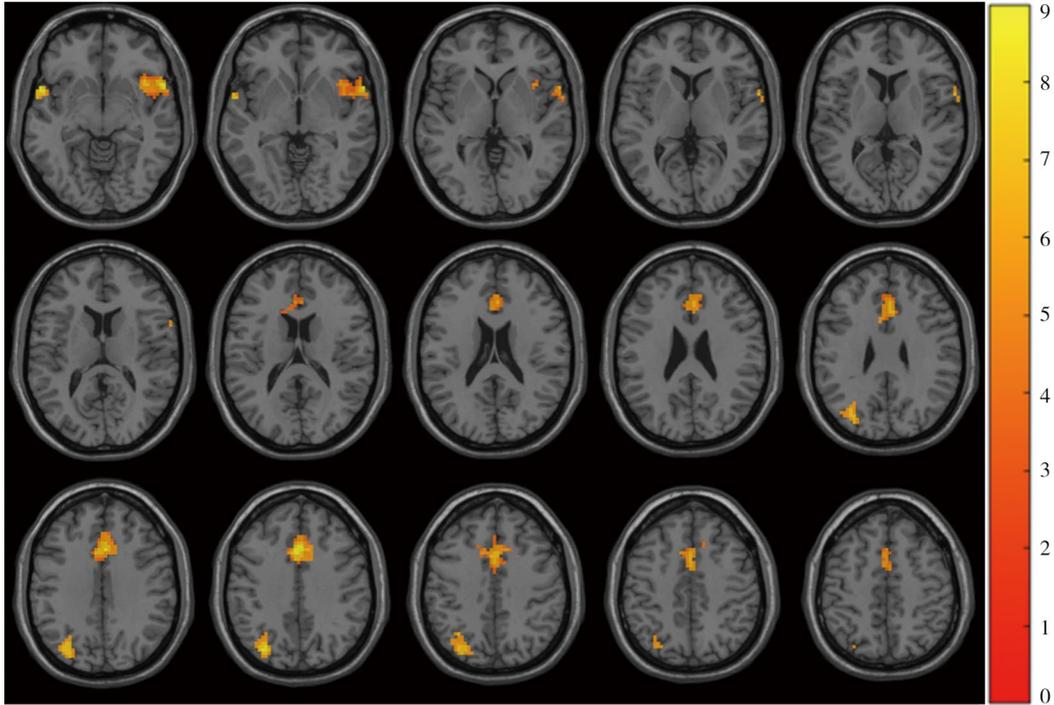
3. 相关性分析结果: 青少年抑郁症组左侧前扣带回脑区信号(ROISignals)均值与PHQ-9评分呈正相关($r=0.327, P=0.025$), 左侧楔前叶的ROISignals均值与患者病程呈正相关($r=0.394, P=0.006$), 右侧额上回的ROISignals均值与患者病程呈正相关($r=0.297, P=0.043$), 见图3。

讨论 本研究采用全脑的组ICA方法, 对青少年抑郁症患者的脑功能异常进行研究, 结果显示与健康对照组相比, 静息态下青少年抑郁症组患者脑内DMN和AN中多个脑区呈现被激活的趋势, 其中左侧前扣带回、左侧楔前叶和右侧额上回与PHQ-9评分和病程存在相关性, 提示其可能是青少年抑郁症发生的潜在神经病理依据。

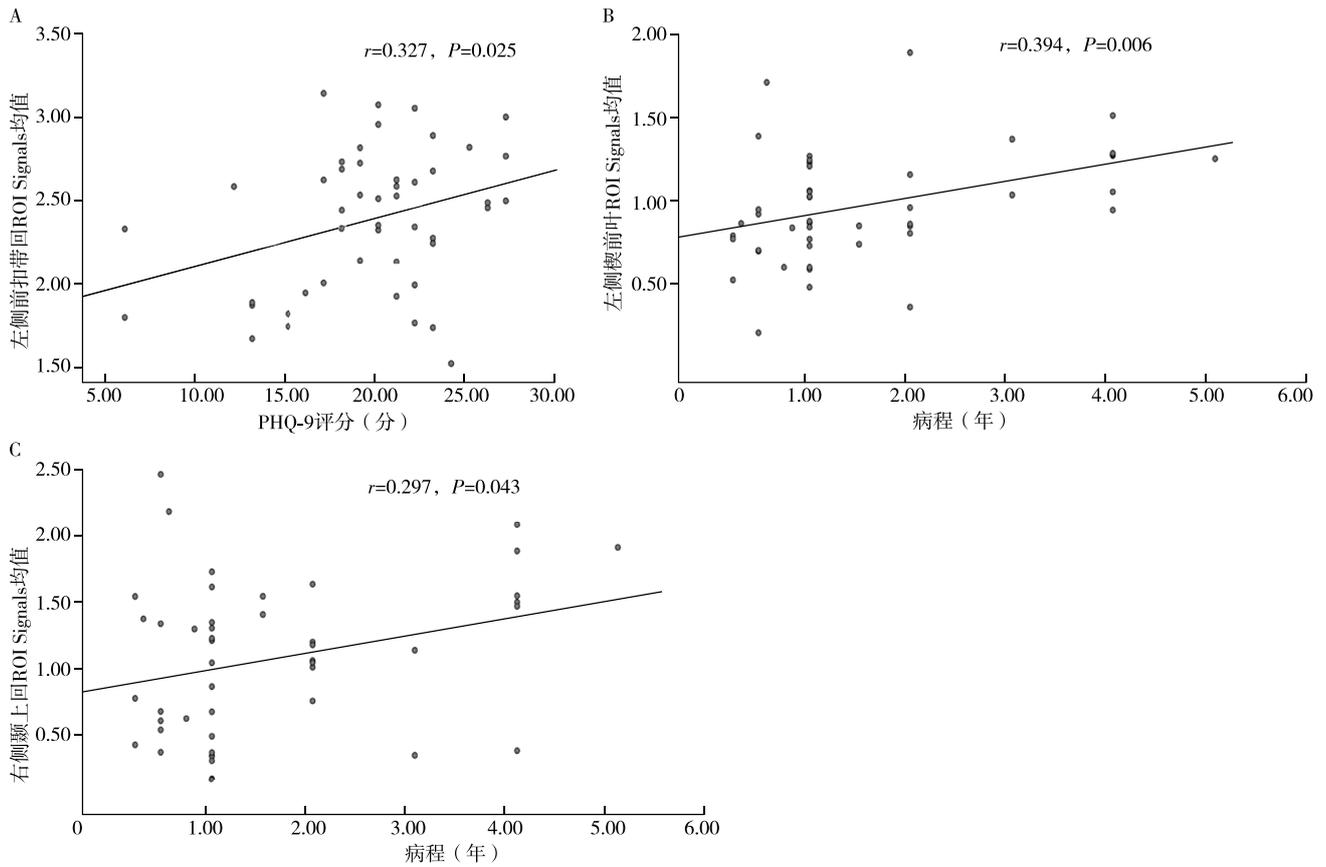
大脑DMN涉及通常在休息状态下活跃的大脑区域, 主要包括额叶、顶叶、扣带回、楔前叶及部分颞叶等, 它参与了多种活动, 包括内在认知、外环境监测、情景记忆等^[18]。既往研究表明, 青少年抑郁症患者与健康人的DMN存在差异, Wu等^[19]采用图论分析的方法研究了青少年抑郁症患者DMN的拓扑结构, 发现相较于对照组, 抑郁青少年的DMN关键区域节点中心性存在异常。另有研究显示, DMN内的异常连接与沉思和消极的自我参照思想有关^[20]。此外, 有学者采用ICA的研究方法, 也发现青少年抑郁症患者DMN的功能连接普遍增加^[21]。与本研究结果一致, 本研究结果显示, 青少年抑郁症患者在与DMN关系密切的左侧额上回、左侧角回、左侧后扣带回、左侧顶下小叶、右侧额上回脑活动激活, 即功能连接增强, 结果支持了抑郁特征是DMN内的高静息态功能连接这一说法^[22]。



注: 图中右侧色阶代表t值, 颜色由深至浅代表t值增加, 即脑区激活程度增强
图1 青少年抑郁症组较健康对照组默认模式网络显著激活脑区分布图



注：图中右侧色阶代表*t*值，颜色由深至浅代表*t*值增加，即脑区激活程度增强
图2 青少年抑郁症组较健康对照组情感调控网络显著激活脑区分布图



注：ROI Signals脑区信号，也指功能连接值；PHQ-9患者健康问卷；A为青少年抑郁症组左侧前扣带回与PHQ-9评分的相关性；B为青少年抑郁症组左侧楔前叶与病程时间的相关性；C为青少年抑郁症组右侧颞上回与病程时间的相关性

图3 青少年抑郁症组差异脑区的相关分析

额叶是一个自上而下的脑功能区,在自主活动、情感加工、注意力和认知控制过程中扮演着重要角色^[23],它的静息态功能异常可能是导致青少年抑郁症患者情绪失调的重要生物学机制^[24]。既往研究发现,额上回度中心度下降导致抑郁症患者在认知过程中存在偏向性,进而造成患者认知障碍^[25]。青少年抑郁症患者左额上回连通性增加也被证实^[21]。同样地,本研究结果显示,青少年抑郁症患者组左侧额上回脑功能激活,推测其功能异常时,患者会出现认知功能障碍,过度关注自我感受和负面刺激。角回位于顶枕叶交界处,涉及广泛的认知功能,在注意力、记忆提取、情绪加工、决策和操纵等方面起到重要作用^[26]。Zhu等^[27]发现,青少年抑郁症患者可导致角回功能发生失调,从而导致患者对特定事件具有概括化的趋势。Kang等^[28]以角回为中心进行功能连接,发现角回功能连接异常,并与青少年抑郁症发病的快感缺乏有关。在成人重度抑郁症患者中同样发现DMN内角回的功能连接异常^[29]。据此推测,在青少年抑郁症患者中,由于角回的过度激活,使其处于负性情绪状态,在具体事件回忆时会产生更多的负性体验,从而加剧疾病的发生^[30]。DMN在颞叶也有突出的节点,与情绪和行为有关,并且之前有研究表明,颞叶还参与了焦虑的形成^[31]。相关研究发现,自杀未遂抑郁组的右颞上回低频波动振幅(amplitude of low frequency fluctuations, ALFF)增高^[32],表明颞叶功能亢进可能导致情绪行为异常,从而引起抑郁,甚至产生自杀行为。本研究结果显示青少年抑郁症患者右侧颞上回激活明显,且与病程呈正相关,右侧颞上回功能连接障碍可能是青少年抑郁症长期病程的易感因素,即该类患者功能连接增加越明显,其病程越长。提示青少年抑郁症患者颞上回功能连接受损,导致其负性认知偏向不能被矫正,对其造成不利影响,引起高度负面情绪进而导致偏激行为的发生。顶下小叶和后扣带回都是广泛连接其他脑区的DMN关键脑区,是信息沟通中枢。顶下小叶主要参与注意、感觉及空间信息整合等多个功能,后扣带回在负性情绪维持和处理、学习、记忆提取等方面具有显著的作用^[33-34]。一项纵向调查静息态功能连接和抑郁症关系的研究发现,青少年抑郁症患者在顶下小叶存在内在连通性的异常^[35]。此外,影像学研究表明,扣带皮层在先前企图自杀的抑郁症患者中表现出显著的激活,提示可能是自杀行为相关的神经解剖学机制^[36]。而青少年抑郁症患者表现出后扣带回的过度连接,并

且可能与青少年的反刍和持续注意相关^[37-38]。表明青少年抑郁症患者表现出顶下小叶和后扣带回的过度激活,可能是其该类患者负性认知加工和情感处理的神经基础,反映了青少年抑郁症患者对自我参照思想的不灵活以及持续关注,出现情绪调节受损,引起自杀意念或行为。综上,DMN的上述脑区功能异常,提示青少年抑郁症患者往往无法将注意力从负性刺激中有效地转移开来,从而带来长期持续的负性情感体验,并同时导致注意力调控和自我场景记忆等认知功能的受损。此外,青少年抑郁症患者的自杀行为可能与脑内DMN活动异常有关。因此,DMN被认为是青少年抑郁症临床生物学机制中的一个重要因素。

青少年大脑成熟度低,正处于脑发育的关键时期,与成人不同,青少年的情绪处理加工主要依赖于皮质下自下而上的调控体系^[39],因此,在情感信息加工过程中发挥作用的大脑皮质的发育和成熟是非常重要的。有研究表明,以前扣带回、杏仁核、眶额叶等为代表的青少年抑郁症脑皮质-边缘系统的功能结构发生变化^[40]。而AN则包括了以功能过程中参与调节情绪为主的脑区,如前扣带回、杏仁核、岛叶、颞极等^[41]。本研究结果显示,相较于健康对照组,青少年抑郁症患者AN的相应脑区表现出异常的激活状态,包括左侧前扣带回、左侧颞极颞上回、左侧楔前叶、右侧脑岛,未发现其他脑区如杏仁核等,这可能与儿童青少年这一群体神经发育尚未完善有关,确切的原因有待将神经影像学与神经生物学等结合起来进一步研究确认。前扣带回主要与情绪和自控、注意力、记忆和决策有关^[42],且在抑郁状态下,机体的代谢水平会明显升高^[43]。Connolly等^[44]将膝下前扣带皮层(subgenual anterior cingulate cortex, sgACC)定为感兴趣区,研究结果发现,与健康对照组相比,青少年抑郁症患者的sgACC与杏仁核、脑岛的功能连接明显增加。楔前叶是脑内能量代谢最活跃的脑区,与其他脑区间存在着丰富的结构及功能联系^[45],参与多种高级认知活动,例如情景记忆、自我思维和执行等^[46]。有研究对青少年抑郁症患者进行了楔前叶与全脑的功能连接分析,认为左侧楔前叶的超连通性可能反映了青少年抑郁症自我参照处理异常^[47]。上述研究结果与本研究结果相似,表明青少年抑郁症患者前扣带回和楔前叶的异常激活可能与参与自我处理的神经回路有关,致患者容易出现消极的,与自我相关的信念,如负担和受挫感等。此外,相关性结果

表明左侧前扣带回与PHQ-9评分呈正相关,即左侧前扣带回内在自发活动出现异常改变,可能会对患者抑郁症状的严重程度产生重要影响,抑郁症状越重,功能连接增加越明显。而左侧楔前叶与病程呈正相关提示青少年抑郁症患者左侧楔前叶的神经活动对情绪处理和认知功能损害的代偿,随着病情进展,代偿活动也随之增加,病程也就越长,不经有效治疗可能导致左侧楔前叶功能连接受损更加严重,从而加重病情^[48]。作为边缘系统的关键区域,脑岛被颞部、额部和顶叶的岛盖所覆盖,在情绪处理中扮演着重要角色^[49-50];其中右侧脑岛可能参与了从反刍到内感受意识的适应性转换^[51]。研究表明,与对照组相比,成年抑郁症患者右侧脑岛的功能连接降低,并表明脑岛可能作为情绪处理的整合中心,并在抑郁症患者中被破坏^[52]。然而,该研究发现与本研究结果相反,推测该机制在发育过程或疾病本身的过程中发生变化。颞极位于颞叶的前端,参与情感处理和记忆收集等高级神经活动,该区域功能对于青少年AN同样重要。在悲伤的情绪处理过程中,有研究发现抑郁症患者右侧颞极和右侧脑岛的异常功能激活^[53]。据此,提示右侧脑岛和右侧颞极的活动在情绪的产生和调节中起重要作用,其功能活动的异常激活可能是青少年抑郁症患者的神经病理机制之一。由此认为,青少年抑郁症的抑郁情绪与AN存在紧密关联。

本研究存在一定的局限性:首先,PHQ-9评分是由患者问卷调查所得,主观意识较强,无法准确评估差异脑区对PHQ-9评分的可能影响,并且该研究仅选取DMN和AN来进行研究,没有考虑其他静息态脑网络的变化,也未考虑网络间和脑区间的功能连接。此外,本研究为一项横断面研究,尚不能清晰地解释青少年抑郁症患者脑功能网络的异常活动与病程、抑郁症状等因果关系。最后,本研究纳入的样本量较小,且两组样本量不一致,可能会存在选择性偏倚。因而,今后的研究需要扩大样本量来验证,并进行纵向研究,更全面地探讨青少年抑郁症患者脑功能网络的神经活动异常及与临床症状之间的相关性。

综上所述,本研究基于ICA对青少年抑郁症患者的静息态fMRI数据进行了分析,获取脑功能网络的空间分布,并通过相关性分析评价异常脑区与临床症状的关联,结果发现存在DMN和AN内多个脑区的激活,且脑网络之间的部分相关脑区在功能上有一定的重合,这是因为大脑作为一个整体,各大

脑区域功能活动非完全独立,而是在时空上相互关联以应对复杂的外部环境。此外本研究还发现,各激活脑区与青少年抑郁症的临床症状如认知功能下降、情绪调节异常、自杀观念等相关,并且部分脑区与其临床量表评分或病程存在相关性,由此推断这些脑区的活动异常可能参与了青少年抑郁症发病的神经机制。

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 研究设计为孙洪言、姚倩楠,资料收集为贾金星、季健、黄新淋,数据处理与分析为姚倩楠、程劭晨、李雨桐,论文撰写及修订为姚倩楠,孙洪言审核

参 考 文 献

- [1] Singh P, Singh J, Peer S, et al. Assessment of resting-state functional magnetic resonance imaging connectivity among patients with major depressive disorder: a comparative study[J]. *Ann Neurol*, 2023, 0(0). DOI: 10.1177/09727531231191889.
- [2] 路光辉,高丽红.舍曲林联合高频重复经颅磁刺激对首发青少年抑郁症患者疗效及认知功能的影响[J].*中国健康心理学杂志*, 2020, 28(5): 663-668. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2020.05.007.
Lu GH, Gao LH. Effect of sertraline combined with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on the efficacy and cognitive function of adolescent patients with first-episode depression[J]. *Chin J Health Psychology*, 2020, 28(5): 663-668.
- [3] Wen Y, Li H, Huang Y, et al. Dynamic network characteristics of adolescents with major depressive disorder: attention network mediates the association between anhedonia and attentional deficit[J]. *Hum Brain Mapp*, 2023, 44(17): 5749-5769. DOI: 10.1002/hbm.26474.
- [4] Leone M, Kuja-Halkola R, Leval A, et al. Association of youth depression with subsequent somatic diseases and premature death[J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(3): 302-310. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3786.
- [5] Tse NY, Ratheesh A, Ganesan S, et al. Functional dysconnectivity in youth depression: systematic review, meta-analysis, and network-based integration[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 153: 105394. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2023.105394.
- [6] 朱妍.儿童青少年首发抑郁症患者默认网络功能连接及认知功能的关系[D].郑州:郑州大学,2018.
- [7] 朱俊娟,彭代辉,江开达,等.脑网络在抑郁症中的应用研究进展[J].*中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37(12): 760-763.
Zhu JJ, Peng DH, Jiang KD, et al. Research progress of brain network in depression[J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2011, 37(12): 760-763. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2011.12.017.
- [8] 谢生辉,高阳,乔鹏飞,等.青少年抑郁症磁共振静息态默认网络功能连接研究[J].*内蒙古医科大学学报*, 2021, 43(2): 129-131, 164. DOI: 10.16343/j.cnki.issn.2095-512x.2021.02.004.
Xie SH, Gao Y, Qiao PF, et al. A study on functional connection of default network in resting-state fMRI in adolescent depression[J]. *J Inner Mongolia Med Univ*, 2021, 43(2): 129-131, 164.

- [9] 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-naive adolescent depression[J]. *J Affect Disord*, 2020, 264: 455-463. DOI: 10.1016/j.jad.2019.11.076.
- [10] 胡丹, 段淑荣, 姚辉, 等. 静息态功能磁共振在血管性轻度认知障碍研究中的应用进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2019, 19(2): 205-208. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.02.021.
- Hu D, Duan SR, Yao H, et al. Application of rs-fMRI in research on vascular mild cognitive impairment[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2019, 19(2): 205-208.
- [11] 李海东, 王峻, 牛金亮. 重度抑郁症患者治疗前后脑功能及结构的MRI研究进展[J]. *磁共振成像*, 2022, 13(3): 143-146. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2022.03.035.
- Li HD, Wang J, Niu JL. MRI research progress of brain function and structure in patients with major depressive disorder before and after treatment[J]. *Chin J Magn Reson Imaging*, 2022, 13(3): 143-146.
- [12] Rosazza C, Minati L, Ghielmetti F, et al. Functional connectivity during resting-state functional MR imaging: study of the correspondence between independent component analysis and region-of-interest-based methods[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33(1): 180-187. DOI: 10.3174/ajnr.A2733.
- [13] Yoon N, Kim S, Oh MR, et al. Intrinsic network abnormalities in children with autism spectrum disorder: an independent component analysis[J]. *Brain Imaging Behav*, 2024, 18(2): 430-443. DOI: 10.1007/s11682-024-00858-x.
- [14] 司天梅, 舒良, 党卫民, 等. 简明国际神经精神访谈中文版的临床信效度[J]. *中国心理卫生杂志*, 2009, 23(7): 493-497, 503. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2009.07.011.
- Si TM, Shu L, Dang WM, et al. Evaluation of the Reliability and Validity of Chinese Version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview in Patients with Mental Disorders[J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2009, 23(7): 493-497, 503.
- [15] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed[M]. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
- [16] Wang W, Bian Q, Zhao Y, et al. Reliability and validity of the Chinese version of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) in the general population[J]. *General Hospital Psychiatry*, 2014, 36(5): 539-544. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2014.05.021.
- [17] Araoye, M.O. Sample size determination in research methodology with statistics for health and social sciences[M]. Nathadex Publishers: Ilorin, 2004: 115-121.
- [18] Schmitt AP. Resting-state functional connectivity in adolescents experiencing subclinical and clinical symptoms of depression: a mini-review of recent evidence[J]. *J Neurophysiol*, 2022, 127(1): 146-149. DOI: 10.1152/jn.00327.2021.
- [19] Wu B, Li X, Zhou J, et al. Altered whole-brain functional networks in drug-naïve, first-episode adolescents with major depression disorder[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 52(6): 1790-1798. DOI: 10.1002/jmri.27270.
- [20] Aruldass AR, Kitzbichler MG, Morgan SE, et al. Dysconnectivity of a brain functional network was associated with blood inflammatory markers in depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 98: 299-309. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.08.226.
- [21] Zhang S, Chen JM, Kuang L, et al. Association between abnormal default mode network activity and suicidality in depressed adolescents[J]. *BMC Psychiatry*, 2016, 16(1): 337. DOI: 10.1186/s12888-016-1047-7.
- [22] 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.
- [23] 周猛, 李祥林, 高全胜. 基于静息态功能磁共振成像的青年男性军人抑郁症患者多尺度脑异常研究[J]. *磁共振成像*, 2023, 14(3): 42-47, 64. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2023.03.008.
- Zhou M, Li XL, Gao QS. Multiscale brain abnormalities in young male military patients with depression based on resting-state functional magnetic resonance imaging[J]. *Chin J Magn Reson Imaging*, 2023, 14(3): 42-47, 64.
- [24] 高维佳, 崔栋, 陆邵佳, 等. 儿童青少年双相障碍抑郁相患者静息态功能磁共振的局部脑区活动时空四维一致性研究[J]. *中国临床心理学杂志*, 2022, 30(3): 505-509. DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2022.03.002.
- Gao WJ, Cui D, Lu SJ, et al. Four-dimensional (spatio-temporal) consistency of local neural activity in pediatric bipolar depression: a resting-state fMRI study[J]. *Chin J Clin Psychology*, 2022, 30(3): 505-509.
- [25] 陈诚, 王惠玲, 王高华, 等. 首发抑郁症的患者静息态脑网络度中心度与认知功能研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2021, 21(1): 10-14, 封3. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.01.003.
- Chen C, Wang HL, Wang GH, et al. Study on the degree centrality of resting state brain network and cognitive function in patients with first episode depression[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2021, 21(1): 10-14, feng3.
- [26] Liu C, Han T, Xu Z, et al. Modulating gamma oscillations promotes brain connectivity to improve cognitive impairment[J]. *Cereb Cortex*, 2022, 32(12): 2644-2656. DOI: 10.1093/cercor/bhab371.
- [27] Zhu X, Wang X, Xiao J, et al. Evidence of a dissociation pattern in resting-state default mode network connectivity in first-episode, treatment-naive major depression patients[J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(7): 611-617. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.10.035.
- [28] Kang L, Wang W, Zhang N, et al. Anhedonia and dysregulation of an angular gyrus-centred and dynamic functional network in adolescent-onset depression[J]. *J Affect Disord*, 2023, 324: 82-91. DOI: 10.1016/j.jad.2022.12.057.
- [29] de Kwaasteniet BP, Rive MM, Ruhé HG, et al. Decreased resting-state connectivity between neurocognitive networks in treatment resistant depression[J]. *Front Psychiatry*, 2015, 6: 28. DOI: 10.3389/fpsy.2015.00028.
- [30] Williams JM, Barnhofer T, Crane C, et al. Autobiographical memory specificity and emotional disorder[J]. *Psychol Bull*, 2007, 133(1): 122-148. DOI: 10.1037/0033-2909.133.1.122.
- [31] Sawalha J, Yousefnezhad M, Selvitella AM, et al. Predicting pediatric anxiety from the temporal pole using neural responses to emotional faces[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16723. DOI: 10.1038/s41598-021-95987-4.

- [32] Wagner G, Li M, Sacchet MD, et al. Functional network alterations differently associated with suicidal ideas and acts in depressed patients; an indirect support to the transition model[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 100. DOI: 10.1038/s41398-021-01232-x.
- [33] 彭靖, 单艺, 李杨, 等. 首发抑郁症患者脑白质微结构异常的扩散张量成像研究[J]. *中国医学影像学杂志*, 2021, 29(5): 420-424. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2021.05.002.
Peng J, Shan Y, Li Y, et al. Whole-brain white matter abnormalities in first-episode patients with major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study[J]. *China Academic J Electronic Publishing House*, 2021, 29(5): 420-424.
- [34] Wang Z, Baeken C, Wu GR. Metabolic covariance connectivity of posterior cingulate cortex associated with depression symptomatology level in healthy young adults[J]. *Metabolites*, 2023, 13(8): 920. DOI: 10.3390/metabo13080920.
- [35] Hirshfeld-Becker DR, Gabrieli JDE, Shapero BG, et al. Intrinsic functional brain connectivity predicts onset of major depression disorder in adolescence: a pilot study[J]. *Brain Connect*, 2019, 9(5): 388-398. DOI: 10.1089/brain.2018.0646.
- [36] Pan LA, Hassel S, Segreti AM, et al. Differential patterns of activity and functional connectivity in emotion processing neural circuitry to angry and happy faces in adolescents with and without suicide attempt[J]. *Psychol Med*, 2013, 43(10): 2129-2142. DOI: 10.1017/S0033291712002966.
- [37] Berman MG, Peltier S, Nee DE, et al. Depression, rumination and the default network[J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2011, 6(5): 548-555. DOI: 10.1093/scan/nsq080.
- [38] Jacobs RH, Jenkins LM, Gabriel LB, et al. Increased coupling of intrinsic networks in remitted depressed youth predicts rumination and cognitive control[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104366. DOI: 10.1371/journal.pone.0104366.
- [39] Vetter NC, Pilhatsch M, Weigelt S, et al. Mid-adolescent neurocognitive development of ignoring and attending emotional stimuli[J]. *Dev Cogn Neurosci*, 2015, 14: 23-31. DOI: 10.1016/j.dcn.2015.05.001.
- [40] Keresztes R, Davey CG, Stephanou K, et al. Functional brain imaging studies of youth depression: a systematic review[J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 4: 209-231. DOI: 10.1016/j.nicl.2013.11.009.
- [41] 李在望, 党鸽, 韩晶, 等. 卒中后抑郁脑网络的研究进展[J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(5): 477-483. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.05.004.
Li ZW, Dang G, Han J, et al. Advances on brain network in post-stroke depression[J]. *Chin J Stroke*, 2020, 15(5): 477-483.
- [42] Journée SH, Mathis VP, Fillinger C, et al. Janus effect of the anterior cingulate cortex: pain and emotion[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 153: 105362. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2023.105362.
- [43] 邱晶, 王碧馨, 王蕾, 等. 首发抑郁症患者静息态脑功能局部一致性研究[J]. *磁共振成像*, 2020, 11(9): 721-725. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2020.09.001.
Qiu J, Wang BX, Wang L, et al. Research on regional homogeneity of resting state functional magnetic resonance imaging in first-episode depressive disorder patients[J]. *Chin J Magn Reson Imaging*, 2020, 11(9): 721-725.
- [44] Connolly CG, Wu J, Ho TC, et al. Resting-state functional connectivity of subgenual anterior cingulate cortex in depressed adolescents[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(12): 898-907. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.05.036.
- [45] Cunningham SI, Tomasi D, Volkow ND. Structural and functional connectivity of the precuneus and thalamus to the default mode network[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(2): 938-956. DOI: 10.1002/hbm.23429.
- [46] 占雅如, 曹源, 赵国舒, 等. 基于独立成分分析的脊髓型颈椎病患者静息态脑网络的功能连接改变[J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39(8): 1473-1477. DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2020.08.003.
Zhan YR, Cao Y, Zhao GS, et al. Study of functional connectivity alterations of resting state network in patients with cervical spondylotic myelopathy based on ICA[J]. *J Clin Radiol*, 2020, 39(8): 1473-1477.
- [47] Schreiner MW, Klimes-Dougan B, Cullen KR. Neural correlates of suicidality in adolescents with major depression: resting-state functional connectivity of the precuneus and posterior cingulate cortex[J]. *Suicide Life Threat Behav*, 2019, 49(3): 899-913. DOI: 10.1111/sltb.12471.
- [48] 朱妍, 李淑英, 吕培培, 等. 青少年首发抑郁症患者前扣带回和杏仁核功能连接异常改变研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2018, 27(6): 505-510. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1674-6554.2018.06.005.
Zhu Y, Li SY, Lyu PP, et al. Abnormal changes of functional connectivity between anterior cingulate cortex and amygdala in adolescents patients with first-episode depression[J]. *Chin J Med & Brain Sci*, 2018, 27(6): 505-510.
- [49] Motomura K, Terasawa Y, Natsume A, et al. Anterior insular cortex stimulation and its effects on emotion recognition[J]. *Brain Struct Funct*, 2019, 224(6): 2167-2181. DOI: 10.1007/s00429-019-01895-9.
- [50] Hu L, Xiao M, Cao J, et al. The association between insular subdivisions functional connectivity and suicide attempt in adolescents and young adults with major depressive disorder[J]. *Brain Topogr*, 2021, 34(3): 297-305. DOI: 10.1007/s10548-021-00830-8.
- [51] Horn DI, Yu C, Steiner J, et al. Glutamatergic and resting-state functional connectivity correlates of severity in major depression—the role of pregenual anterior cingulate cortex and anterior insula[J]. *Front Syst Neurosci*, 2010, 4: 33. DOI: 10.3389/fnsys.2010.00033.
- [52] Guo W, Liu F, Xiao C, et al. Decreased insular connectivity in drug-naive major depressive disorder at rest[J]. *J Affect Disord*, 2015, 179: 31-37. DOI: 10.1016/j.jad.2015.03.028.
- [53] Beauregard M, Paquette V, Lévesque J. Dysfunction in the neural circuitry of emotional self-regulation in major depressive disorder[J]. *Neuroreport*, 2006, 17(8): 843-846. DOI: 10.1097/01.wnr.0000220132.32091.9f.

(收稿日期: 2024-04-22)

(本文编辑: 赵金鑫)