

◆ 中枢神经影像学

Combination of resting-state and dynamic functional connectivity in evaluation of amygdala in subjects with internet gaming disorder

HAN Xu¹, LI Lei¹, WANG Yao¹, SUN Yawen¹, DING Weina¹, JIANG Wenqing², ZHOU Yan^{1*}

(1. Department of Radiology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. Department of Child & Adolescent Psychiatry, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China)

[Abstract] **Objective** To explore the altered functional connectivity of the amygdala in adolescents with internet gaming disorder (IGD) using resting-state functional connectivity (rsFC) and dynamic functional connectivity (dFC) analysis. **Methods** Thirty adolescents with IGD (IGD group) and 30 demographically matched healthy controls (HC group) were recruited. The right and left amygdala were selected as seed regions, the rsFC and dFC between 2 groups were calculated. The regions showing altered connectivity in IGD were adopted as ROIs for correlation analysis. **Results** Compared to HC group, IGD group had higher rsFC with the right amygdala over the right inferior temporal, middle temporal gyrus, middle frontal gyrus, lower rsFC with the right amygdala over the left inferior temporal, superior temporal and the right inferior occipital gyrus, superior occipital gyrus. The IGD group had lower rsFC with the left amygdala over the right rectal gyrus and thalamus. Compared to HC group, the IGD group showed higher dFC variance with the left amygdala over the right middle temporal and the left media frontal gyrus, and lower dFC variance over the right precuneus, inferior parietal lobe, posterior cingulate and the left postcentral gyrus. The IGD group showed higher dFC variance with the right amygdala over right middle frontal gyrus and lower dFC variance with the right amygdala over the right middle temporal, the left media frontal gyrus and paracingulate cortex, inferior parietal lobe. The rsFC between the left amygdala and right rectal gyrus was negatively correlated with Chinese Internet Addiction Scale (CIAS) scores. The dFC variance between the left amygdala over the left postcentral gyrus was positively correlated with CIAS scores. The dFC variance between the left amygdala and the right inferior parietal lobe were negatively correlated with CIAS scores. **Conclusion** The amygdala participates in the development of IGD.

[Key words] Amygdala; Behavior, addictive; Functional connectivity; Magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.201612107

联合运用静息态及动态功能连接分析探讨杏仁核在网络游戏成瘾中的意义

韩旭¹, 李磊¹, 汪耀¹, 孙雅文¹, 丁伟娜¹, 江文庆², 周滢^{1*}

(1. 上海交通大学医学院附属仁济医院放射科, 上海 200127; 2. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心儿童和青少年心理科, 上海 200030)

[摘要] **目的** 联合运用静息态功能连接(rsFC)及动态功能连接(dFC)技术分析网络游戏成瘾(IGD)患者杏仁核与其

[基金项目] 国家自然科学基金(81571650)。

[第一作者] 韩旭(1992—),女,江苏沐阳人,在读硕士。研究方向:脑功能成像。E-mail: hanxu_ygritte@163.com

[通信作者] 周滢,上海交通大学医学院附属仁济医院放射科,200127。E-mail: clare1475@hotmail.com

[收稿日期] 2016-12-27 **[修回日期]** 2017-05-14

他脑区脑功能连接的改变。**方法** 对 30 例 IGD 患者(IGD 组)与 30 名志愿者(HC 组)行头颅 fMRI,分析 2 组间以双侧杏仁核为种子点的脑功能连接差异,及其与 IGD 严重程度的关系。**结果** 与 HC 组比较,IGD 组右侧杏仁核与右侧颞下回、右侧颞中回和右侧额中回 rsFC 增强;与左侧颞下回、左侧颞上回、右侧枕下回和右侧枕上回 rsFC 减弱;左侧杏仁核与右侧直回及丘脑 rsFC 减弱。与 HC 组比较,IGD 组左侧杏仁核与右侧颞中回、左侧额内侧回的 dFC 方差增大,与右侧楔前叶、右侧顶下小叶、右侧后扣带回以及左侧中央后回 dFC 方差显著减小;右侧杏仁核与右侧额中回 dFC 方差增大,与右侧颞中回、左额内侧回及旁扣带回、左侧顶下小叶 dFC 方差减小。左侧杏仁核与右侧直回的 rsFC 强度与中文网络成瘾量表(CIAS)评分呈负相关;左侧杏仁核与左侧中央后回的 dFC 方差与 CIAS 评分呈正相关,左侧杏仁核与右侧顶下小叶的 dFC 方差与 CIAS 评分呈负相关。**结论** 杏仁核参与了 IGD 的形成和发展,dFC 可以作为 rsFC 的补充,有助于更好地探索 IGD 形成和发展的神经学机制。

【关键词】 杏仁核;行为;成瘾;功能连接;磁共振成像

【中图分类号】 R745.1; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-3289(2017)07-0969-06

网络游戏成瘾(internet gaming disorder, IGD)是青少年网络成瘾中最常见的一个亚型^[1],被美国精神病学协会收录在《精神疾病诊断统计手册》第 5 版中^[2],近年来得到学术界广泛重视和研究^[3-4]。功能连接是 fMRI 的一种重要分析技术^[5]。传统的 fMRI 对大脑进行功能连接(functional connectivity, FC)分析多基于连接的时间静态假设,但忽略了人脑是在不同时间点从事不同的神经活动^[6]。大脑的 FC 具有随时间变化的特性,如果将大脑在某一时刻的状态用脑区域间功能连接强度表示,大脑状态变化过程即可用全脑动态功能连接(dynamic functional connectivity, dFC)强度表示^[7-8]。既往关于结构和静息态功能连接(resing-state functional connectivity, rsFC)研究^[9-10]表明,IGD 青少年杏仁核灰质密度减低,杏仁核-额叶环路存在异常功能连接。本研究联合 rsFC 及 dFC 技术,综合分析 IGD 患者杏仁核与其他脑区的功能连接变化,并探讨这些改变与 IGD 严重程度的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月—2016 年 8 月本院收治的符合 Beard 诊断标准^[11]的 30 例 IGD 患者(IGD 组),其中男 12 例,女 18 例,年龄 16~27 岁,平均 (21.2 ± 2.7) 岁;另收集与 IGD 组性别、年龄、教育程度相匹配的 30 名健康志愿者(HC 组),男 13 名,女 17 名,年龄 18~27 岁,平均 (20.8 ± 2.9) 岁。所有受检者均为右利手。排除标准:脑部器质性损伤;有物质滥用史;因精神疾病进行过住院治疗或有精神科药物使用史;MRI 检查禁忌证。采用中文网络成瘾量表(Chinese Internet Addiction Scale, CIAS)、焦虑自评量表(Self-Rating Anxiety Scale, SAS)、抑郁自评量表(Self-Rating Depression Scale, SDS)和 Barratt 冲动量表第 11 版(BIS-11)对受检者进行临床评估。其

中 CIAS 用于评价 IGD 严重程度。本研究经上海交通大学医学院附属仁济医院伦理委员会批准,所有受检者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 GE Signa HDxt 3.0T MR 扫描仪。采集 fMRI 数据时嘱受检者静息状态平卧、闭目、平静呼吸、不进行任何思维活动。fMRI 采用梯度回波—平面回波序列,TR 2 000 ms,TE 30 ms,FOV $230 \text{ mm} \times 230 \text{ mm}$,体素大小 $3.6 \text{ mm} \times 3.6 \text{ mm} \times 4.0 \text{ mm}$,总扫描时间 440 s。脑结构像扫描采用三维快速扰相梯度回波序列,TR 6.1 ms,TE 2.8 ms,TI 450 ms,矩阵 256×256 ,层厚 1.0 mm,间隔 0,翻转角 15° ,视野 $256 \text{ mm} \times 256 \text{ mm}$,体素大小 $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$ 。

1.3 图像处理和数据分析

1.3.1 图像处理 采用软件包括基于 Matlab2014b 平台的 SPM8 ([http://www. fil. ion. ucl. ac. uk/ spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm))、DPABI V2.1 ([http://rfmri. org/dpabi](http://rfmri.org/dpabi))以及 REST v1.8 ([http://www. restfmri. net](http://www.restfmri.net))。采用 DPABI 软件对转换格式后的数据进行预处理以及 ROI 时间序列的提取。剔除前 10 个时间点的图像,再进行时间校正、图像对齐、空间标准化、高斯平滑(半宽半高 6 mm)、去线性漂移和滤波处理(0.01~0.08 Hz)、回归协变量和 spike 回归。

1.3.2 种子点选取及功能连接分析 采用 WFU-Pick Atlas 软件基于 ALL 模板自动提取双侧杏仁核为 ROI^[4]。随后针对每个个体,将分割出的 ROI 区内所有的体素时间序列进行平均,以平均时间序列作为参考,逐一与全脑各个体素的时间序列做 Pearson 相关分析并获得相关系数 r ,采用 Fisher 转换将 r 标准化为 z 分, z 分代表脑区间的 rsFC 强度。

采用 dynamicBC 工具箱,以时变参数回归方程描述脑区之间的相互作用: $y(t) = x(t)\beta(t) + u(t)$,其中

$x(t)$ 和 $y(t)$ 分别表示种子点及目标区域的变量, $u(t)$ 表示相近误差, $\beta(t)$ 表示在 t 时间里变量 x 和 y 之间的动态连接系数。选择灵活的最小二乘法^[12-13]分析双侧杏仁核与大脑其他区域之间的dFC,Fixed选择80。对于所有时间点的功能连接系数,以方差表示随时间变化的功能连接^[14]。

采用DPABI软件双样本 t 检验比较2组间左、右杏仁核的rsFC和dFC的差异, $P<0.05$ (经AlphaSim校正, $P<0.001$,体素簇 >60 个体素)为差异有统计学意义。将IGD组与双侧杏仁核rsFC和dFC存在异常脑区的rsFC强度及dFC方差大小(MNI坐标为中心点,取10 mm直径的球形区域提取)与CIAS评分进行相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义,将差异有统计学意义的脑区叠加到MNI模板上显示。

1.4 统计学分析 采用SPSS 19.0 统计分析软件,采用两独立样本 t 检验和 χ^2 检验比较IGD组与HC组计量资料和计数资料的差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

IGD组平均每周上网时间明显高于HC组($P<0.001$),CIAS、SDS、BIS-11 评分均明显高于HC组(P

均 <0.001),2 组的 SAS 评分差异无统计学意义($P=0.27$),见表 1。2 组间性别、年龄和受教育年限差异无统计意义(P 均 >0.05)。

2.1 功能连接分析结果 IGD 组和 HC 组双侧杏仁核 rsFC 及 dFC 的组间分析结果见表 2、3,图 1、2。与 HC 组比较,IGD 组右侧杏仁核与右侧颞下回、右侧颞中回、右侧额中回 rsFC 增强,与左侧颞下回、左侧颞上回、右侧枕下回、右侧枕上回 rsFC 减弱;左侧杏仁核与右侧直回及丘脑 rsFC 减弱。与 HC 组比较,IGD 组右侧杏仁核与右侧额中回的 dFC 方差增大,与右侧颞中回、左侧额内侧和旁扣带回、左侧顶下小叶的 dFC 方差减小;左侧杏仁核与右侧颞中回、左侧额内侧回之间的 dFC 方差增大,与右侧楔前叶、右侧顶下小叶、右侧后扣带回以及左侧中央后回的 dFC 方差显著减小。

2.2 相关分析 左侧杏仁核与右侧直回的 rsFC 强度与 CIAS 评分呈负相关($r=-0.380,P=0.039$);左侧杏仁核与左侧中央后回的 dFC 方差与 CIAS 评分呈正相关($r=0.439,P=0.008$),左侧杏仁核与右侧顶下小叶的 dFC 方差与 CIAS 评分呈负相关($r=-0.513,P=0.004$)。

表 1 2 组一般资料和临床评分的比较($n=30$)

组别	年龄(岁)	男/女(例)	受教育年限 (年)	平均每周 上网时间(h)	CIAS 评分	SAS 评分	SDS 评分	BIS-11 评分
IGD 组	21.2±2.7	12/18	10.80±1.62	36.87±18.53	74.70±9.03	49.03±8.36	52.87±9.39	62.53±7.12
HC 组	20.8±2.9	13/17	11.80±2.17	9.80±8.80	41.60±9.39	46.37±10.41	41.33±8.64	56.25±7.07
t/χ^2 值	0.60	0.07	-1.99	7.11	13.91	1.07	4.13	4.10
P 值	0.61	1.00	0.48	<0.001	<0.001	0.27	<0.001	<0.001

表 2 2 组间双侧杏仁核 rsFC 有差异脑区

脑区	MNI 坐标			体素个数	T 值
	x	y	z		
右侧杏仁核					
左侧颞下回(BA37)	-54	-57	-6	76	-3.40
右侧枕下回(BA19)	39	-81	-3	69	-3.62
左侧颞上回(BA40)	-60	-39	18	67	-3.39
右侧枕上回(BA7)	21	-84	48	61	-3.87
右侧颞下回(BA21)	63	-33	-18	77	3.23
右侧颞中回(BA39)	36	-63	27	62	3.36
右侧额中回(BA8)	30	18	48	91	3.87
左侧杏仁核					
右侧直回(BA11)	6	45	-27	69	-3.82
右侧丘脑	9	-24	0	61	-3.40

注:T>0 代表功能连接增强,T<0 代表功能连接降低

表 3 2 组间双侧杏仁核 dFC 方差有差异的脑区

脑区	MNI 坐标			体素个数	T 值
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		
右侧杏仁核					
右侧颞中回(BA17)	4	−72	9	26	−4.14
左侧额内侧和旁扣带回(BA24)	−6	12	33	22	−3.95
左侧顶下小叶(BA40)	−66	−42	36	21	−4.24
右侧额中回(BA44)	36	15	36	20	3.51
左侧杏仁核					
右侧颞中回(BA22)	60	−45	9	30	4.31
左侧额内侧回(BA10)	−15	61	15	24	4.48
右侧楔前叶(BA23)	12	−66	24	39	−3.80
右侧后扣带回(BA30)	3	−48	27	29	−3.99
右侧顶下小叶(BA40)	54	−42	57	36	−4.00
左侧中央后回(BA6)	−36	−15	69	31	−3.99

注：T>0 代表 dFC 方差增大，T<0 代表 dFC 方差减小

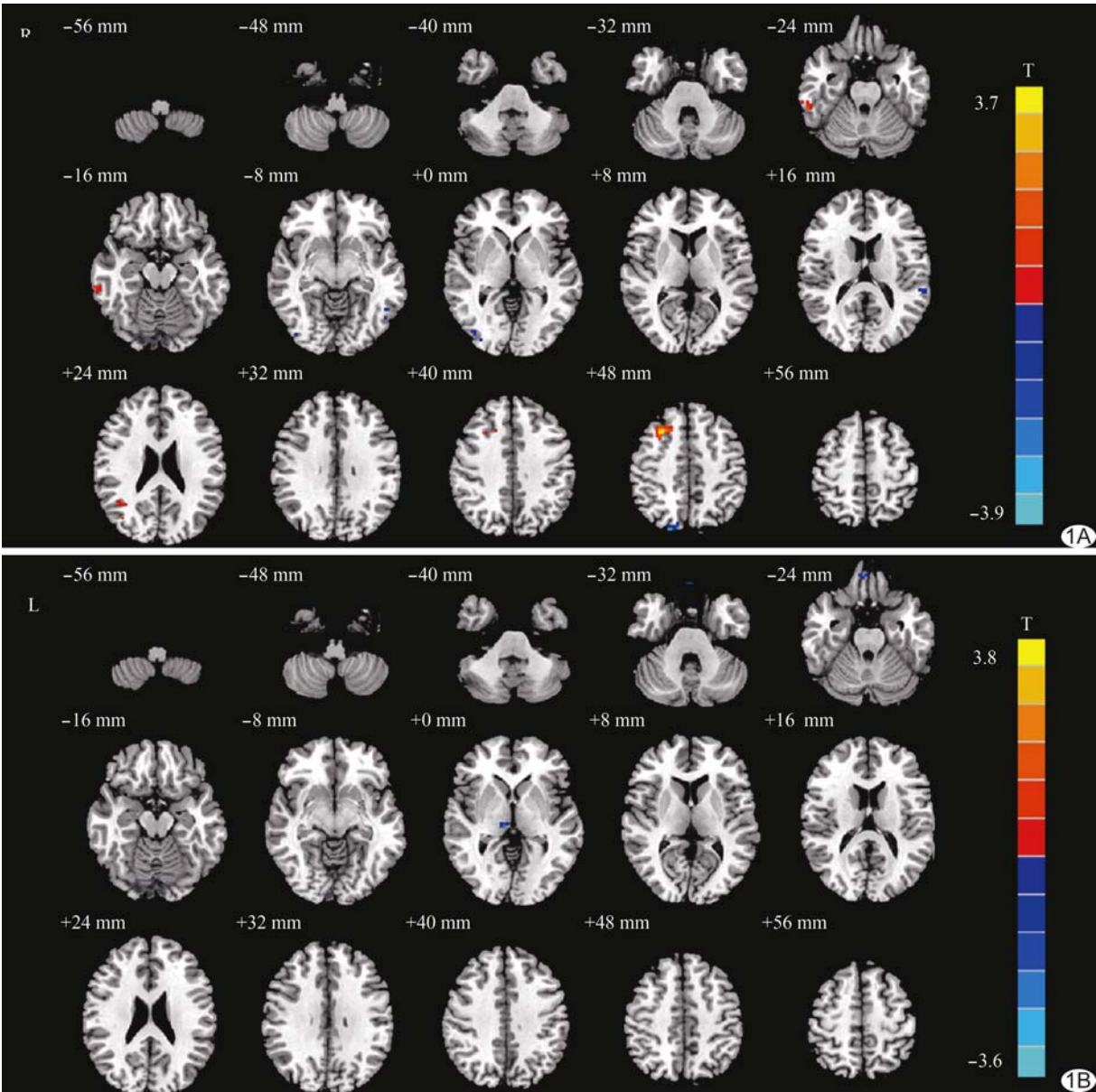


图 1 静息态功能连接激活图(P<0.05, AlphaSim 校正) A. 右侧杏仁核; B. 左侧杏仁核

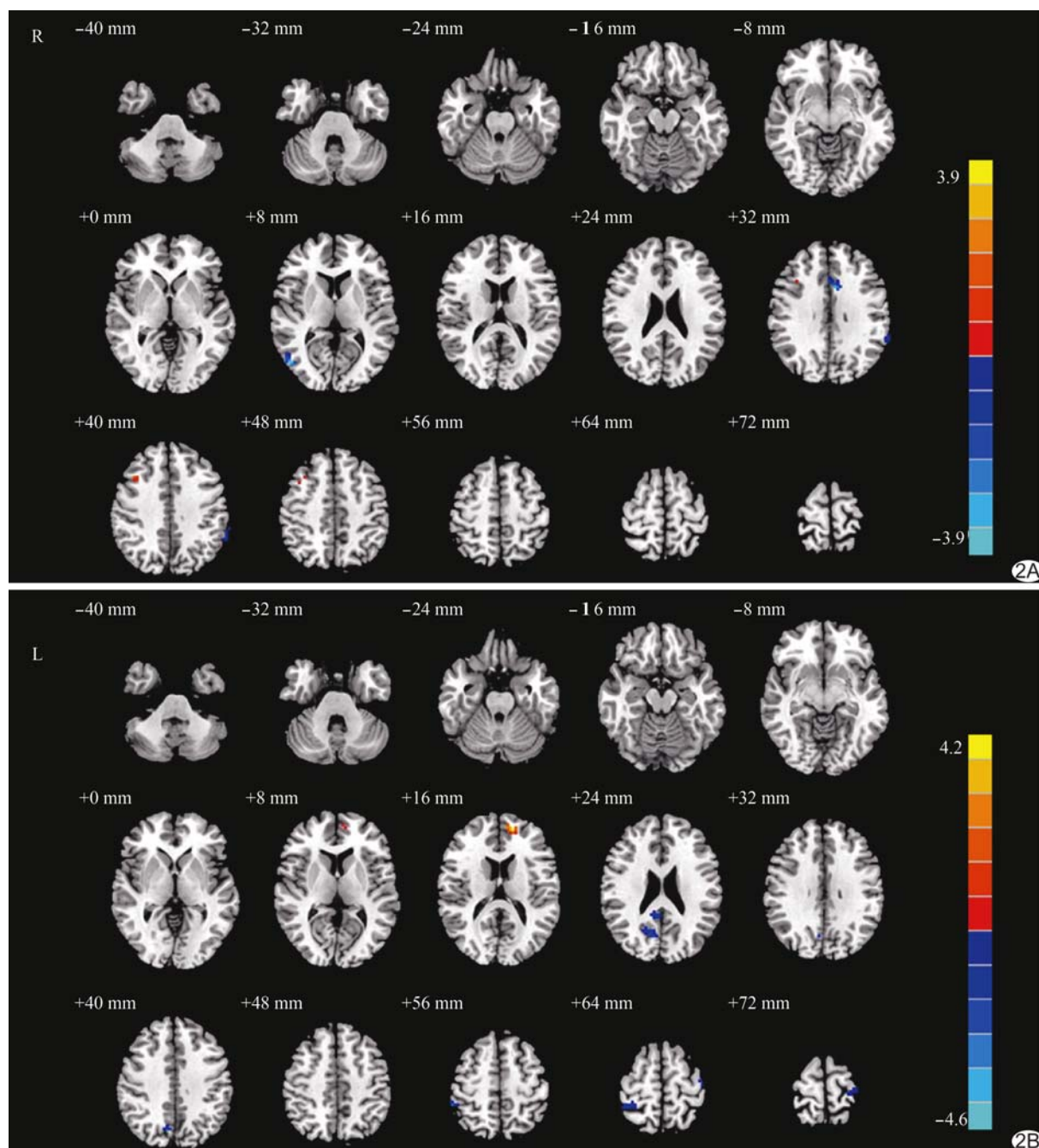


图 2 动态功能连接激活图 ($P < 0.05$, AlphaSim 校正) A. 右侧杏仁核; B. 左侧杏仁核

3 讨论

本研究结果表明,与 HC 组比较,IGD 组左右杏仁核 rsFC 强度和 dFC 方差改变的脑区各不相同。Ko 等^[4]在以双侧杏仁核为种子点的 rsFC 分析中认为,双侧杏仁核功能连接改变的脑区不统一,与本研究结果一致。杏仁核是边缘系统的重要组成部分,负责情绪加工,具有偏侧性^[15],右侧杏仁核可对突发的负性刺激做出反应^[16]。rsFC 分析中 IGD 组以右侧杏仁核功能连接改变较多,网络游戏对青少年的视觉冲击力

作为一种突然遇到的未经加工的负性刺激,经右侧杏仁核转换为主观的情绪体验,引发网络游戏成瘾障碍。此外,相关分析显示多个脑区与左侧杏仁核之间的 rsFC 或 dFC 与网络成瘾严重程度存在相关性。rsFC 分析提示左侧杏仁核与右侧直回、丘脑功能连接强度较 HC 组减弱。既往研究^[17]报道,左侧杏仁核可对已经意识到的负性刺激做出反应,可以解释为网络游戏成瘾引起了 IGD 组左侧杏仁核功能连接的异常,今后应继续关注左侧杏仁核功能连接与网络成瘾的关系。

IGD 组右侧杏仁核与右侧额中回、颞中回间的 rs-FC 强度较 HC 组显著增强,与右侧额中回间 dFC 方差显著大于 HC 组,与右侧颞中回间 dFC 方差显著小于 HC 组。dFC 方差越大,连接强度切换越频繁^[14]。其中额叶、中央后回与认知控制相关,表明网络成瘾者存在认知障碍^[18]。成瘾性刺激引发奖赏寻求行为,负责认知的额叶皮层功能失调^[19],激发不稳定代偿机制,连接强度切换频繁。此外,与 HC 组相比,后扣带回皮层、楔前叶、顶下小叶、直回、丘脑、枕叶等脑区出现异常功能连接,由于大脑额叶的功能低下和大脑存在的功能代偿机制,为维持正常的功能,网络成瘾者需要激活更多的脑区。其中,丘脑、扣带回属大脑执行控制网络,楔前叶、顶下小叶等脑区属于默认网络^[20],因此,网络游戏成瘾患者认知控制障碍引起一系列脑区联通性改变,而不是单一脑区异常。此外,颞叶、枕叶控制视听功能^[21],其连接功能异常可能与 IGD 组经常接触网络游戏有关,视觉和听觉中枢反复接受刺激激活,因此动态连接切换频率降低。

本研究的不足:①dFC 分析结果在神经认知领域所代表的含义尚未完全明确;②仅对功能连接改变进行了分析,忽略了大脑结构改变以及结构改变与功能连接改变的因果关系;③作为一项横向研究,本结果不能确切证明 IGD 组所表现出的功能连接异常是在发病之前,还是由于过度使用网络所致。

总之,杏仁核参与了 IGD 的形成和发展,dFC 可以作为 rsFC 的补充,有助于更好地探索 IGD 形成和发展的神经学机制,并为网络成瘾青少年的行为干预治疗打开新的思路。

[参考文献]

- [1] Young KS, Rogers RC. The relationship between depression and internet addiction. *Cyberpsychology & Behavior*, 1998, 3 (1): 237-244.
- [2] Association A. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013:22.
- [3] Zhang Y, Mei W, Zhang JX, et al. Decreased functional connectivity of insula-based network in young adults with internet gaming disorder. *Exp Brain Res*, 2016, 234(9):2553-2560.
- [4] Ko CH, Hsieh TJ, Wang PW, et al. Altered gray matter density and disrupted functional connectivity of the amygdala in adults with Internet gaming disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2015, 57:185-192.
- [5] Weinstein A, Livny A, Weizman A. New developments in brain research of internet and gaming disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 75:314-330.
- [6] Hutchison RM, Womelsdorf T, Allen EA, et al. Dynamic functional connectivity: Promise, issues, and interpretations. *Neuroimage*, 2013, 80:360-378.
- [7] Onton J, Makeig S. Information-based modeling of event-related brain dynamics. *Prog Brain Res*, 2006, 159:99-120.
- [8] Makeig S, Delorme A, Westerfield M, et al. Electroencephalographic brain dynamics following manually responded visual targets. *Plos Biol*, 2004, 2(6):e176.
- [9] Schumann CM, Bauman MD, Amaral DG. Abnormal structure or function of the amygdala is a common component of neurodevelopmental disorders. *Neuropsychologia*, 2011, 49(4):745-759.
- [10] Yang X, Kendrick KM, Wu Q, et al. Structural and functional connectivity changes in the brain associated with shyness but not with social anxiety. *Plos One*, 2013, 8(5):e63151.
- [11] Beard KW, Wolf EM. Modification in the proposed diagnostic criteria for Internet addiction. *Cyberpsychol Behav*, 2001, 4(3): 377-383.
- [12] Sebastian CL, McCrory EJ, De Brito SA, et al. Modulation of amygdala response to task-irrelevant emotion. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2017 Jan 24. pii: nsw174
- [13] Liao W, Wu GR, Xu Q, et al. DynamicBC: A MATLAB toolbox for dynamic brain connectome analysis. *Brain Connect*, 2014, 4(10):780-790.
- [14] Wang X, Zhang W, Sun Y, et al. Aberrant intra-salience network dynamic functional connectivity impairs large-scale network interactions in schizophrenia. *Neuropsychologia*, 2016, 93 (Pt A):262-270.
- [15] Jao T, Li CW, Vértés PE, et al. Large-scale functional brain network reorganization during taoist meditation. *Brain Connect*, 2016, 6(1):9-24.
- [16] Adolphs R. Fear, faces, and the human amygdala. *Curr Opin Neurobiol*, 2008, 18(2):166-172.
- [17] Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby JC, et al. Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nature Neuroscience*, 2001, 4(4):437-441.
- [18] Park HS, Kim SH, Bang SA, et al. Altered regional cerebral glucose metabolism in internet game overusers: A 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *CNS Spectr*, 2010, 15(3):159-166.
- [19] Dong G, Lin X, Hu Y, et al. Imbalanced functional link between executive control network and reward network explain the online-game seeking behaviors in Internet gaming disorder. *Sci Rep*, 2015, 5:9197.
- [20] Zhang JT, Yao YW, Li CS, et al. Altered resting-state functional connectivity of the insula in young adults with Internet gaming disorder. *Addic Biol*, 2016, 21(3):743-751.
- [21] van Holst RJ, Lemmens JS, Valkenburg PM, et al. Attentional bias and disinhibition toward gaming cues are related to problem gaming in male adolescents. *J Adolesc Health*, 2012, 50(6):541-546.