

## Morphological changes of cortical and subcortical nuclei for differentiating Parkinson disease with or without depression

QU Mingrui<sup>1</sup>, GAO Bingbing<sup>1</sup>, JIANG Yuhan<sup>1</sup>, LI Yuan<sup>1</sup>, SONG Qingwei<sup>1</sup>,  
PEI Chenhui<sup>2</sup>, MIAO Yanwei<sup>1\*</sup>

(1. Department of Radiology, 2. Department of Neurology, The First Affiliated  
Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the value of morphological changes of cortical and subcortical nuclei for differentiating Parkinson disease with depression (PDD) or with non-depressed (PDND). **Methods** Forty PDD patients (PDD group) and 26 PDND patients (PDND group) were retrospectively enrolled, and 33 healthy controls (HC group) were prospectively recruited. The cortical thickness and subcortical nuclei volume were compared among 3 groups and between each 2 groups, respectively, and the value of the above parameters for differentiating PDD and PDND were analyzed. **Results** Compared with HC group, the cortical thickness of bilateral superior frontal gyrus, left middle temporal gyrus, right superior temporal gyrus and right insular decreased in PDD group (all  $P < 0.05$ ), so did that of left superior frontal gyrus, right rostral anterior cingulate and right superior temporal gyrus in PDND group (all  $P < 0.05$ ). Compared with PDND group, the thickness of left lateral orbitofrontal cortex decreased in PDD group ( $P < 0.05$ ). Compared with HC group, the volume of bilateral hippocampus, bilateral amygdala, left thalamus and right nucleus accumbens decreased in PDD group (all  $P < 0.05$ ), while of bilateral caudate and putamen increased in PDD group and PDND group (all  $P < 0.05$ ). Compared with PDND group, the volume of bilateral thalamus, left amygdala and right nucleus accumbens decreased in PDD group (all  $P < 0.05$ ). Taken PDND group as the controls, the course of disease, thickness of left lateral orbitofrontal cortex, volume of left thalamus and right nucleus accumbens were all independent predictors of PDD, with the area under the curve (AUC) for differentiating PDD and PDND of 0.662, 0.682, 0.742 and 0.706, respectively. The AUC of the combination of the above parameters was 0.881, significantly higher than each index alone (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The thickness of left lateral orbitofrontal cortex, volume of left thalamus and right nucleus accumbens combined with the course of disease were helpful for differentiating PDD and PDND.

**[Keywords]** Parkinson disease; depression; cerebral cortex; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.04.009

## 以皮层和皮层下形态学改变鉴别帕金森病伴或不伴抑郁

屈明睿<sup>1</sup>, 高冰冰<sup>1</sup>, 蒋玉涵<sup>1</sup>, 李媛<sup>1</sup>, 宋清伟<sup>1</sup>, 裴晨卉<sup>2</sup>, 苗延巍<sup>1\*</sup>

(1. 大连医科大学附属第一医院放射科, 2. 神经内科, 辽宁 大连 116011)

**[摘要]** **目的** 观察皮层及皮层下核团形态学改变鉴别诊断帕金森病伴抑郁(PDD)与不伴抑郁(PDND)的价值。**方法** 回顾性纳入 40 例 PDD 患者(PDD 组)和 26 例 PDND 患者(PDND 组), 并前瞻性招募 33 名健康对照者(HC 组); 对比 3 组间及两两组间皮层厚度及皮层下核团体积, 并分析其用于鉴别诊断 PDD 与 PDND 的效能。**结果** 相比 HC 组, PDD 组双侧额上回、左侧颞中回、右侧额上回和右侧岛叶皮层厚度, PDND 组左侧额上回、右侧前扣带回和右侧额上回皮层厚度

**[第一作者]** 屈明睿(1998—), 女, 黑龙江鸡西人, 在读硕士, 医师。研究方向: 中枢神经系统影像学。E-mail: 604948076@qq.com

**[通信作者]** 苗延巍, 大连医科大学附属第一医院放射科, 116011。E-mail: ywmiao716@163.com

**[收稿日期]** 2023-09-22 **[修回日期]** 2024-01-25

均显著下降( $P$ 均 $<0.05$ );相比 PDND 组, PDD 组左侧外侧眶额回皮层厚度显著下降( $P<0.05$ )。相比 HC 组, PDD 组双侧海马、双侧杏仁核、左侧丘脑和右侧伏隔核体积显著缩小( $P$ 均 $<0.05$ ), PDD 组和 PDND 组双侧尾状核和壳核体积均显著增加( $P$ 均 $<0.05$ );相比 PDND 组, PDD 组双侧丘脑、左侧杏仁核和右侧伏隔核体积显著缩小( $P$ 均 $<0.05$ )。以 PDND 组为对照, 病程、左侧外侧眶额回皮层厚度、左侧丘脑体积及右侧伏隔核体积均为 PDD 的独立预测因素, 其鉴别 PDD 与 PDND 的曲线下面积(AUC)分别为 0.662、0.682、0.742 及 0.706;各参数联合的 AUC 为 0.881, 均高于单一参数( $P$ 均 $<0.05$ )。结论 左侧外侧眶额回皮层厚度、左侧丘脑体积及右侧伏隔核体积结合病程有助于鉴别诊断 PDD 与 PDND。

[关键词] 帕金森病; 抑郁; 大脑皮质; 磁共振成像

[中图分类号] R742; R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2024)04-0520-06

抑郁是帕金森病(Parkinson disease, PD)患者常见精神异常, 发病率高达 40%~50%<sup>[1]</sup>, 且可能出现在运动症状之前<sup>[2]</sup>而表现为 PD 首发症状。PD 伴抑郁(PD with depression, PDD)表现与 PD 症状或药物不良反应存在重叠, 常致漏诊<sup>[3]</sup>。病理学研究<sup>[4]</sup>表明, PD 病理学改变广泛涉及皮层和皮层下区域; 结构及功能成像研究<sup>[5-7]</sup>发现, 额颞叶、基底神经节和边缘系统是抑郁相关潜在脑区, 且上述区域由多巴胺能、血清素能、胆碱能和去甲肾上腺素能神经递质系统调节。本研究观察 PDD 患者皮层及皮层下核团形态学改变鉴别 PDD 与 PD 不伴抑郁(PD with non-depressed, PDND)的价值。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2019 年 10 月—2022 年 7 月大连医科大学附属第一医院 66 例 PD 患者, 男 35 例、女 31 例, 年龄 40~79 岁、平均(64.7±6.5)岁; 根据汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评定其是否伴抑郁( $>7$ 分), 并据此分为 PDD 组( $n=40$ )及 PDND 组( $n=26$ ): PDD 组男 17 例、女 23 例, 年龄 40~79 岁、平均(65.9±7.4)岁; PDND 组男 18 例、女 8 例, 年龄 55~71 岁、平均(62.7±4.2)岁。纳入标准: ①符合中华医学会神经病学分会 PD 及运动障碍学组《中国 PD 诊断标准(2016 版)》<sup>[8]</sup>; ②资料完整。排除标准: ①血管性帕金森综合征、帕金森叠加综合征等其他神经系统疾病; ②严重颅脑器质性病变、脑外伤及神经系统手术史; ③酗酒史、药物滥用史; ④简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE) $<24$ 分。同时前瞻性招募性别、年龄及受教育年限相匹配的 33 名健康成人作为健康对照(healthy control, HC)组, 男 16 名、女 17 名, 年龄 48~79 岁、平均(62.2±8.9)岁。排除标准: ①精神疾病家族史; ②其余同 PD 组。本研究经院伦理委员会批准(PJ-KS-KY-2021-121); 受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 GE Signa HDx 3.0T 超导 MR 仪, 8 通道相控阵头部线圈。嘱受试者仰卧, 采集全脑 3D-T1W 高分辨率结构像; 参数: TR 10.2 ms, TE 4.2 ms (shortest), FA 13°, FOV 256 mm × 256 mm, 矩阵 256 × 256, 体素 1.0 mm × 1.0 mm × 1.0 mm, 层厚 1.0 mm。

1.3 图像预处理 采用 FreeSurfer 图像分析软件包进行图像预处理, 主要包括头动校正、去除非脑组织结构、Talairach 标准空间配准、图像分割、灰白质边界镶嵌、自动拓扑校正、脑组织表面变形、高斯平滑及重建双侧大脑半球皮层, 计算皮层厚度[白质表面(大脑灰质与白质的交界面)与脑膜表面(大脑灰质与脑脊液的交界面)的最短距离]及皮层下核团(尾状核、壳核、苍白球、海马、伏隔核、杏仁核)体积; 对每组结果进行目测检查, 以确保配准、头骨剥离、分割和皮层表面重建的准确性。

1.4 临床量表 采用改良 Hoeh-Yahr(H&Y)分级评估 PD 严重程度; 以 HAMD 评估抑郁程度; 利用汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评估焦虑程度; 以 MMSE 评估整体认知功能。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计分析软件。以  $\bar{x} \pm s$  表示正态分布的计量资料, 行单因素方差分析及独立样本  $t$  检验; 以中位数(上下四分位数)表示不符合者, 行 Kruskal-Wallis  $H$  检验及 Mann-Whitney  $U$  检验。采用  $\chi^2$  检验比较计数资料。以 FreeSurfer Qdec 插件比较皮层厚度并观察其与 HAMD 评分的相关性; 基于 1 000 次迭代的蒙特卡罗模拟对统计结果进行多重比较校正。采用协方差分析比较皮层下核团体积, 以偏相关分析评估组间存在差异的皮层下核团体积与 HAMD 评分的相关性; 以错误发现率(false discovery rate, FDR)进行多重比较校正。以年龄、性别、受教育年限及颅内总体积为协变量, 行多因素 logistic 逐步回归分析。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 以 DeLong 检验比

较曲线下面积 (area under the curve, AUC)。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 3 组 HAMD 评分和 HAMA 评分差异均有统计学意义 (P 均<0.05)。PDD 组病程、H&Y 分级、HAMD 评分及 HAMA 评分显著高于 PDND 组 (P 均<0.05), HAMD 评分及 HAMA 评分显著高于 HC 组 (P 均<0.05); PDND 组 HAMA 评分显著高于 HC 组 (P<0.05)。见表 1。

2.2 皮层厚度及皮层下核团体积 相比 HC 组, PDD 组双侧额上回、左侧颞中回、右侧颞上回和右侧岛叶皮层厚度, PDND 组左侧额上回、右侧前扣带回和右侧颞上回皮层厚度显著下降 (P 均<0.05); 相比 PDND 组, PDD 组左侧外侧眶额回皮层厚度显著下降 (P<0.05)。见表 2 和图 1。

相比 HC 组, PDD 组双侧海马、双侧杏仁核、左侧丘脑和右侧伏隔核体积显著缩小 (P 均<0.05), PDD 组、PDND 组双侧尾状核和壳核体积均显著增加 (P 均<0.05); 相比 PDND 组, PDD 组双侧丘脑、左侧杏仁核和右侧伏隔核体积显著缩小 (P 均<0.05)。见图 2。

2.3 相关性分析 PDD 组左侧颞中回皮层厚度与 HAMD 评分呈负相关 (r=-0.350, P=0.027); 见图 3。PDD 组双侧丘脑 (左侧 r=-0.379, P=0.021; 右侧 r=-0.429, P=0.008)、双侧海马 (左侧 r=-0.366, P=0.026; 右侧 r=-0.389, P=0.017)、双侧杏仁核 (左侧 r=-0.399, P=0.015; 右侧 r=-0.458, P=0.004) 体积与 HAMD 评分呈负相关; 见图 4。

2.4 logistic 回归及 ROC 曲线分析 以 PDND 组为对照, 病程、左侧外侧眶额回皮层厚度、左侧丘脑体积及右侧伏隔核体积均为 PDD 的独立预测因素, 其鉴别 PDD 与 PDND 的 AUC 分别为 0.662、0.682、0.742 及 0.706, 其联合诊断的 AUC 为 0.881, 均高于各单一参数 (P 均<0.05)。见表 3 和图 5。

表 1 PDD、PDND 及 HC 一般资料比较

组别	性别(例/名)		年龄(岁)	受教育年限	病程(年)
	男	女			
PDD 组 (n=40)	17	23	65.9±7.4	10.60±3.08	5.00(2.00, 9.00)
PDND 组 (n=26)	18	8	62.7±4.2	11.12±3.20	2.50(1.00, 4.50)
HC 组 (n=33)	16	17	62.2±8.9	12.39±4.12	—
$\chi^2/F/Z/H$ 值	4.690		2.923	2.460	-2.192
P 值	0.096		0.059	0.091	0.028

组别	H&Y 分级	HAMD 评分	HAMA 评分	MMSE 评分
PDD 组 (n=40)	2.00(2.00, 2.50)	13.83±2.99*#	15.00(11.25, 19.00)*#	26.13±1.83
PDND 组 (n=26)	2.00(1.00, 2.13)	5.08±1.57	7.00(4.75, 10.00)*	26.73±2.29
HC 组 (n=33)	—	4.21±1.32	2.00(1.00, 4.00)	26.60±2.19
$\chi^2/F/Z/H$ 值	-2.020	209.877	72.058	0.818
P 值	0.043	<0.001	<0.001	0.445

注: \* : 与对照组比较 P<0.05; # : 与 PDND 组比较 P<0.05

表 2 PDD、PDND 及 HC 顶点水平皮层厚度存在差异的脑区

脑区	团块表面积 (mm <sup>2</sup> )	MNI 坐标			顶点数
		X	Y	Z	
PDD 组<HC 组					
左侧额上回	8 491.32	-11.5	-7.7	47.3	16 059
左侧颞中回	912.05	-53.5	-20.2	-25.5	1 339
右侧额上回	6 267.57	13.8	22.4	30.5	10 753
右侧颞上回	1 001.43	65.2	-170	3.0	2 249
右侧岛叶	729.47	36.9	6.2	-1.3	1 752
PDND 组<HC 组					
左侧额上回	2 495.20	-6.6	33.8	49.8	4 296
右侧前扣带回	2 231.01	8.3	37.0	-3.9	3 980
右侧颞上回	1 169.93	65.2	-17.0	3.0	2 674
PDD 组<PDND 组					
左侧外侧眶额回	1 715.03	-41.2	25.2	-13.4	2 528

注: MNI: 蒙特利尔神经研究所 (Montreal Neurological Institute)

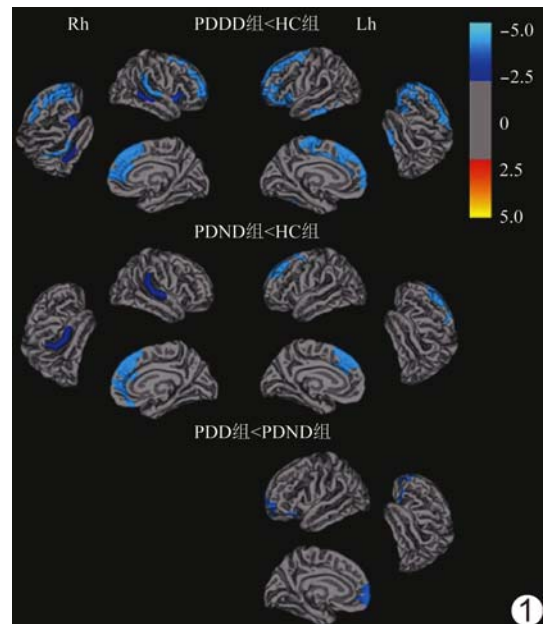


图 1 PDD、PDND 及 HC 顶点水平皮层厚度存在差异的脑区图 (Lh: 左侧大脑半球, Rh: 右侧大脑半球; 色带数值为 P 值的负对数 -log P, 蓝色表示皮层厚度显著减低, 红-黄色表示皮层厚度显著增加)

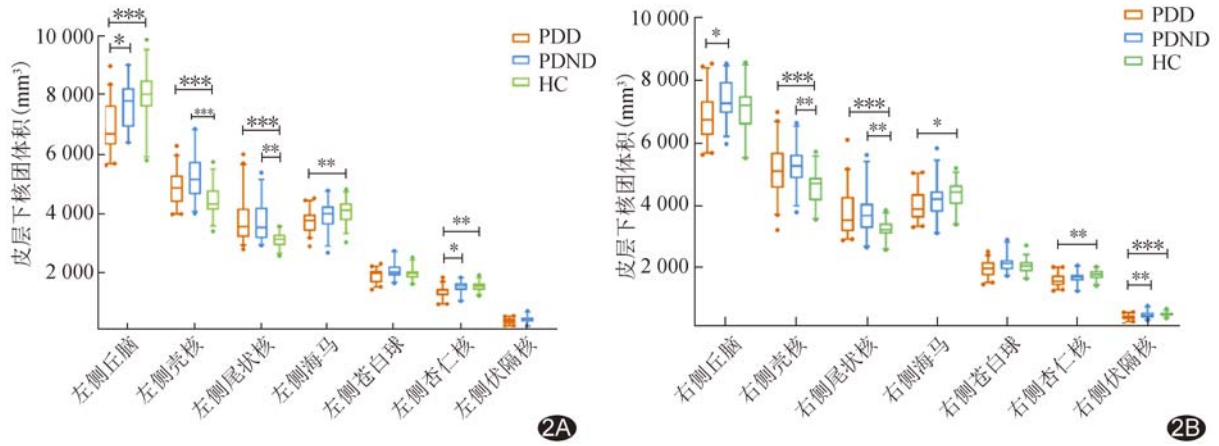


图 2 PDD、PDND 及 HC 者皮层下核团体积比较箱式图 A. 左侧大脑半球; B. 右侧大脑半球 (\*:  $P < 0.05$ ; \*\*:  $P < 0.01$ ; \*\*\*:  $P < 0.001$ )

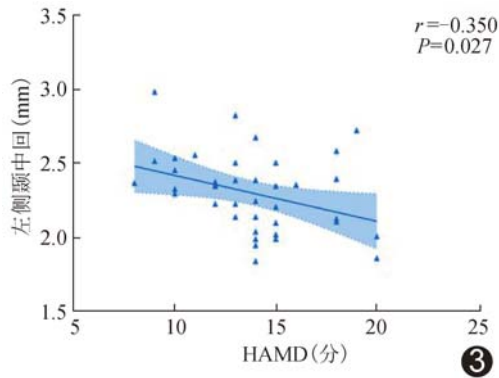


图 3 PDD 组左侧额中回皮层厚度与 HAMD 评分的相关性分析图

### 3 讨论

本研究 PDD 组、PDND 组及 HC 组 HAMA 评分及 HAMD 评分均依次下降,表明 PD 患者抑郁症状常与焦虑共同发生、互相影响,且其病理生理机制可能存在部分重叠<sup>[9]</sup>。

额上回是前额叶皮层的组成部分,参与高级认知功能,并作为自上而下的情绪调节器参与抑郁机制<sup>[10]</sup>;抑郁发作期间神经元和胶质细胞密度减低,可致前额叶皮层萎缩<sup>[11]</sup>。额上回与额叶-边缘系统共同参与情绪处理和社会认知功能<sup>[12]</sup>,PD 伴重度抑郁患者额上回及额中回皮层变薄<sup>[13]</sup>。岛叶为处理情感和情

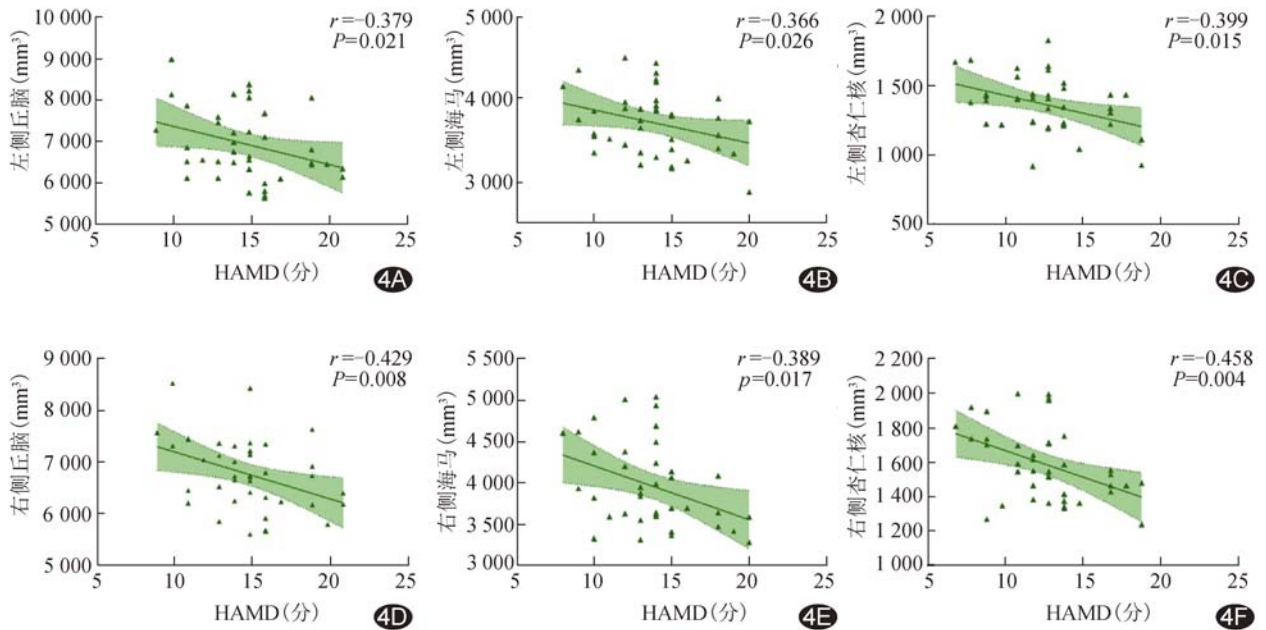


图 4 PDD 组皮层下核团体积与 HAMD 评分的相关性分析图 A. 左侧丘脑; B. 左侧海马; C. 左侧杏仁核; D. 右侧丘脑; E. 右侧海马; F. 右侧杏仁核

表 3 各参数鉴别 PDD 与 PDND 的效能

参数	敏感度	特异度	AUC	最佳截断值	95% CI
病程(年)	60.00%	80.80%	0.662	4.35	0.527,0.798
左侧外侧眶额回皮层厚度(mm)	82.50%	57.70%	0.682	2.43	0.545,0.820
左侧丘脑体积(mm <sup>3</sup> )	55.00%	88.50%	0.742	6 805.55	0.624,0.860
右侧伏隔核体积(mm <sup>3</sup> )	75.00%	57.70%	0.706	434.60	0.577,0.834
以上参数联合	72.50%	88.50%	0.881	—	0.802,0.959

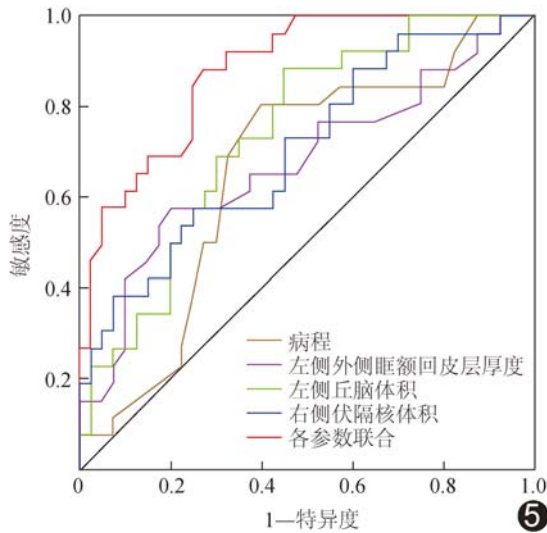


图 5 各参数鉴别 PDD 与 PDND 的 ROC 曲线

绪状态的中枢,其萎缩可能与 PD 患者缺乏动力及风险决策过程中冷漠、迟钝的情绪反应有关<sup>[14]</sup>。本研究发现 PDD 患者皮层萎缩范围较 PDND 患者更加广泛,主要见于双侧额上回、左侧外侧眶额回、左侧颞中回、右侧颞上回及右侧岛叶,与上述研究相符;且 PDD 组左侧颞中回皮层厚度与 HAMD 评分呈负相关,提示颞中回可能为 PDD 相关病理机制的关键脑区。眶额皮层在调节情绪反应中发挥重要作用,并与丘脑、尾状核和海马等其他脑区连接而介导抑郁症状<sup>[10]</sup>。本研究 PDD 组左侧外侧眶额回皮层厚度相比 PDND 组变薄,与 LUO 等<sup>[15]</sup>的结果一致,提示眶额皮层在 PDD 发病机制中扮演重要角色。

杏仁核是应激反应和情绪行为调节器。杏仁核皮质核和基底外侧核萎缩可能与 PD 患者嗅觉和情绪缺陷有关<sup>[16]</sup>。海马结构和功能异常可致抑郁<sup>[17]</sup>,其体积缩小或与树突萎缩、细胞萎缩凋亡、胶质细胞减少及海马神经受损有关<sup>[18]</sup>。丘脑是情绪相关神经网络的关键区域;PDD 患者丘脑多巴胺和去甲肾上腺素神经支配减少<sup>[19]</sup>。伏隔核与接收多巴胺能输入的奖赏系统密切相关,其功能障碍可致抑郁样效应<sup>[20]</sup>。本研究 PDD 组多个皮层下核团萎缩,包括双侧海马、双侧杏仁核、双侧丘脑和右侧伏隔核。既往研究<sup>[21]</sup>发现 PD

患者边缘脑区、纹状体及枕叶灰质体积增大,可能因多巴胺能系统功能障碍引起神经元活动水平过高,或为长期黑质纹状体功能障碍而主动补偿多巴胺能去神经支配所致<sup>[22]</sup>。本研究发现 PD 患者双侧新纹状体体积大于 HC,与既往研究结果不完全一致,可能与样本量、个体差异及研究方法不同有关。

既往研究<sup>[23]</sup>认为病程是 PDD 的危险因素。本研究中,左侧外侧眶额回皮层厚度、左侧丘脑体积、右侧伏隔核体积和病程均为 PDD 的独立预测因素,其联合鉴别 PDD 与 PDND 的 AUC 为 0.881,均高于单一因素。

综上所述,PDD 患者额颞叶及边缘脑区存在形态学改变;且联合应用病程、左侧外侧眶额回皮层厚度、左侧丘脑体积及右侧伏隔核体积有助于鉴别 PDD 与 PDND。本研究的主要局限性:①为横断面研究,样本量有限;②未考虑 PD 相关药物的影响;③未纳入原发性抑郁患者进行对照,有待后续加以完善。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:屈明睿研究实施、统计分析、查阅文献和撰写文章;高冰冰研究设计和修改文章;蒋玉涵图像分析;李媛图像处理;宋清伟指导;裴晨卉数据分析;苗延巍经费支持。

[参考文献]

- [1] CONG S, XIANG C, ZHANG S, et al. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta analysis of 129 studies[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2022,141:104749.
- [2] JELLINGER K A. The pathobiological basis of depression in Parkinson disease: Challenges and outlooks[J]. J Neural Transm (Vienna), 2022,129(12):1397-1418.
- [3] LAUX G. Parkinson and depression: Review and outlook[J]. J Neural Transm (Vienna), 2022,129(5-6):601-608.
- [4] KOEGLSPERGER T, RUMPF S L, SCHLIEBER P, et al. Neuropathology of incidental Lewy body & prodromal Parkinson's disease[J]. Mol Neurodegener, 2023,18(1):32.
- [5] MORGAN H E, LEDBETTER C R, FERRIER C, et al. Altered cortico-limbic network connectivity in Parkinsonian depression:

- The effect of antidepressants[J]. *J Parkinsons Dis*, 2018, 8(3): 429-440.
- [6] BORGONOVO J, ALLENDE-CASTRO C, LALIENA A, et al. Changes in neural circuitry associated with depression at pre-clinical, pre-motor and early motor phases of Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 35:17-24.
- [7] 曹家骏, 屈明睿, 高冰冰, 等. 基于体素形态学测量评估帕金森病伴抑郁患者脑灰质体积变化及其与抑郁程度的关系 [J]. *中国医学影像技术*, 2023, 39(9):1316-1321.
- [8] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业. 中国帕金森病的诊断标准(2016 版) [J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4):268-271.
- [9] ASSOGNA F, PELLICANO C, SAVINI C, et al. Drug choices and advancements for managing depression in Parkinson's disease[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2020, 18(4):277-287.
- [10] ROLLS E T. Emotion, motivation, decision-making, the orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex, and the amygdala[J]. *Brain Struct Funct*, 2023, 228(5):1201-1257.
- [11] AFRIDI R, SUK K. Microglial responses to stress-induced depression: Causes and consequences [J]. *Cells*, 2023, 12(11):1521.
- [12] WANG H, XU J, YU M, et al. Functional and structural alterations as diagnostic imaging markers for depression in *de novo* Parkinson's disease [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17:1101623.
- [13] YIN W, LI A, YANG B, et al. Abnormal cortical atrophy and functional connectivity are associated with depression in Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:957997.
- [14] HUANG P, GUAN X, GUO T, et al. Damaged insula network contributes to depression in Parkinson's disease [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11:119.
- [15] LUO C, SONG W, CHEN Q, et al. Cortical thinning in drug-naive Parkinson's disease patients with depression[J]. *J Neurol*, 2016, 263(10):2114-2119.
- [16] VILLAR-CONDE S, ASTILLERO-LOPEZ V, GONZALEZ-RODRIGUEZ M, et al. Synaptic involvement of the human amygdala in Parkinson's disease[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2023, 22(12):100673.
- [17] ZHANG H, QIU Y, LUO Y, et al. The relationship of anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease with voxel-based neuroanatomical and functional connectivity measures [J]. *J Affect Disord*, 2019, 245:580-588.
- [18] LIM J, BANG Y, CHOI H J. Abnormal hippocampal neurogenesis in Parkinson's disease: Relevance to a new therapeutic target for depression with Parkinson's disease [J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(10):943-954.
- [19] SALEHI M A, MOHAMMADI S, GOURAVANI M, et al. Brain microstructural alterations of depression in Parkinson's disease: A systematic review of diffusion tensor imaging studies[J]. *Hum Brain Mapp*, 2022, 43(18):5658-5680.
- [20] JIANG Y, ZOU M, WANG Y, et al. Nucleus accumbens in the pathogenesis of major depressive disorder: A brief review [J]. *Brain Res Bull*, 2023, 196:68-75.
- [21] JIA X, LIANG P, LI Y, et al. Longitudinal study of gray matter changes in Parkinson disease [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36(12):2219-2226.
- [22] BINKOFSKI F, REETZ K, GASER C, et al. Morphometric fingerprint of asymptomatic Parkin and PINK1 mutation carriers in the basal ganglia[J]. *Neurology*, 2007, 69(9):842-850.
- [23] PRANGE S, KLINGER H, LAURENCIN C, et al. Depression in patients with Parkinson's disease: Current understanding of its neurobiology and implications for treatment[J]. *Drugs Aging*, 2022, 39(6):417-439.