

Changes of static and dynamic functional connectivity of default mode network in patients with major depressive disorder

LI Hong^{1,2}, JI Yuqi¹, WANG Yunjie³, LIANG Peipeng³, LI Kuncheng^{4,5*}

(1. Department of Mental Health, First Hospital of Shanxi Medical University/the First Clinical Medical College, Taiyuan 030001, China; 2. Shanxi Key Laboratory of Artificial Intelligence Assisted Diagnosis and Treatment for Mental Disorder, Taiyuan 030001, China; 3. School of Psychology, Capital Normal University, Beijing 100048, China; 4. Department of Radiology and Nuclear Medicine, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 5. Beijing Key Laboratory of Magnetic Resonance Imaging and Brain Informatics, Beijing 100053, China)

[Abstract] **Objective** To explore changes of static and dynamic functional connectivity of default mode network (DMN) in patients with major depressive disorder (MDD) based on resting-state functional MRI (rs-fMRI). **Methods** Brain high-resolution structural MRI and rs-fMRI data of 55 MDD patients (MDD group) and 35 healthy subjects (control group) were retrospectively analyzed. Pre-processing and group independent component analysis (ICA) were performed to extract DMN using CONN toolbox running on the Matlab. Static and dynamic changes of functional connectivity of DMN and whole brain were compared between groups. Pearson correlation analysis was used to explore correlations of DMN in MDD group being different functional connectivity compared with control group and scores of Hamilton depression scale-24 (HAMD-24), Hamilton anxiety scale (HAMA) and Wechsler intelligence test. **Results** Compared with control group, static functional connectivity of DMN over thalamus, precuneus and precentral gyrus in MDD group were weakened (all $P < 0.05$), while functional connectivity strength between DMN and thalamus was lowly negatively correlated with HAMD-24 scores ($r = -0.333$, $P = 0.014$). Compared with control group, dynamic functional connectivity between both medial prefrontal cortex and left/right lateral parietal lobe of DMN and nucleus accumbens, as well as left lateral parietal lobe, posterior cingulate gyrus of DMN and thalamus in MDD group were all weakened. In MDD group, dynamic functional connectivity strength of medial prefrontal cortex-nucleus accumbens and posterior cingulate gyrus-thalamus of DMN were both lowly positively correlated with HAMD-24 scores ($r = 0.313$, $P = 0.019$; $r = 0.311$, $P = 0.021$). **Conclusion** MDD patients had abnormal static and dynamic functional connectivity of DMN and other brain regions, some were associated with the severity of depressive disorder.

[Keywords] depressive disorder; default mode network; magnetic resonance imaging; functional connectivity

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.04.025

重型抑郁障碍患者默认网络静态与动态功能连接变化

李宏^{1,2}, 吉钰琪¹, 王鋆杰³, 梁佩鹏³, 李坤成^{4,5*}

(1. 山西医科大学第一医院/第一临床医学院精神卫生科, 山西太原 030001; 2. 精神障碍人工智能辅助诊疗山西省重点实验室, 山西太原 030001; 3. 首都师范大学心理学院, 北京 100048; 4. 首都医科大学宣武医院放射与核医学科, 北京 100053; 5. 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室, 北京 100053)

[基金项目] 国家自然科学基金(82101610)、中国博士后科学基金(2023M732156)。

[第一作者] 李宏(1990—), 女, 山西晋中人, 博士, 讲师。研究方向: 认知神经科学。E-mail: lihong2012412@163.com

[通信作者] 李坤成, 首都医科大学宣武医院放射与核医学科, 100053; 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室, 100053。

E-mail: cjr.likuncheng1955@vip.163.com

[收稿日期] 2023-11-07 **[修回日期]** 2024-01-04

[摘要] **目的** 基于静息态功能 MRI(rs-fMRI)观察重型抑郁障碍(MDD)患者默认网络(DMN)静态与动态功能连接变化。**方法** 回顾性分析 55 例 MDD 患者(MDD 组)及 35 名健康体检者(对照组)头颅高分辨率结构图像及 rs-fMRI;以 Matlab 平台 CONN 工具箱进行图像预处理及独立成分分析(ICA)以提取 DMN;比较组间 DMN 与全脑静态与动态功能连接变化;采用 Pearson 相关性分析观察 MDD 组与对照组存在差异脑区 DMN 与汉密尔顿抑郁量表-24 项(HAMD-24)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)及韦氏智力测验评分的相关性。**结果** 相比对照组,MDD 组 DMN 与丘脑、楔前叶及中央前回静态功能连接均减弱($P < 0.05$);MDD 组 DMN 与丘脑功能连接强度与 HAMD-24 评分呈低度负相关($r = -0.333, P = 0.014$)。相比对照组,MDD 组 DMN 内侧前额叶皮层、左/右侧顶叶与伏隔核,以及左外侧顶叶、后扣带回与丘脑动态功能连接均减弱。MDD 组 DMN 内侧前额叶皮层-伏隔核、后扣带回-丘脑动态功能连接强度与 HAMD-24 评分呈低度正相关($r = 0.313, P = 0.019; r = 0.311, P = 0.021$)。**结论** MDD 患者 DMN 与局部脑区存在静态与动态连接异常,部分与抑郁症严重程度相关。

[关键词] 抑郁症;默认网络;磁共振成像;功能连接

[中图分类号] R749.41; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2024)04-0598-05

重型抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)是以情感加工异常、过度自我关注及认知控制能力下降为主要特征的精神疾病,与大脑情感网络、奖赏网络、默认网络(default mode network, DMN)及认知控制网络密切相关^[1],且发病率及致残、致死风险均较高^[2]。近年 MDD 患者 DMN 功能连接模式备受关注,但不同研究之间结果存在差异,且多集中于 DMN 自身功能活动模式异常而忽略了其与全脑功能连接强度^[3-5]。本研究基于静息态功能 MRI(resting-state functional MRI, rs-fMRI)观察 MDD 患者 DMN 静态与动态功能连接变化。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2017 年 1 月—12 月 55 例于山西医科大学第一医院精神科确诊的 MDD 患者(MDD 组),男 25 例、女 30 例,年龄 18~40 岁、平均(29.0 ± 9.9)岁。纳入标准:①由 2 名精神科主治医师及以上职称医师分别根据《美国精神障碍诊断与统计手册》第 5 版(diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV criteria, DSM-IV)诊断 MDD;②汉族,右利手;③年龄 18~50 岁。排除标准:①合并其他精神障碍;②酒精、药物等成瘾或滥用史;③妊娠或哺乳期女性;④MR 检查禁忌证。同时纳入 35 名年龄、性别及受教育年限相匹配的健康体检者(对照组),男 10 名、女 25 名,年龄 20~35 岁、平均(25.7 ± 5.2)岁;均为汉族、右利手;排除标准同 MDD 组。所有受检者均接受汉密尔顿抑郁量表-24 项(Hamilton depression scale-24, HAMD-24)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)及韦氏智力测验(包括总分、记忆及操作)^[6]。本研究于中国临床试验注册中心注册(www.chictr.org.cn;ChiCTR1900024988)并经医院伦理委员

会批准(HX201601)。受检者或家属知情同意。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Magnetom Trio 3.0T MR 仪。嘱受检者平卧、保持安静,予以耳塞降低噪声,行头颅扫描;序列及参数:以 3D 梯度回波序列采集矢状位高分辨率结构图像,TR 2 300 ms,TE 2.95 ms,FOV 225 mm×240 mm,矩阵 240×256,层数 160,层厚 1.2 mm,FA 9°;以梯度回波平面成像序列采集 rs-fMRI,TR 2 500 ms,TE 30 ms,FOV 240 mm×240 mm,矩阵 64×64,层数 32,层厚 4 mm,共 212 个时间点。

1.3 数据预处理 采用 MATLAB 2013 平台 CONN 工具箱预处理数据;剔除前 5 个时间点及校正时间层;校正头动,即帧间位移(frame-wise displacement, FD)均 < 0.5 mm 且组间 FD 无明显差异($P > 0.05$);空间标准化及以 8 mm 半高全宽高斯平滑核行空间平滑;行 0.008~0.090 Hz 带通滤波。

1.4 独立成分分析与提取功能网络 以 CONN 工具箱进行组独立成分分析(independent component analysis, ICA)并确定大脑网络。首先利用主成分分析降维数据,以最小二乘法评估独立成分(independent component, IC)数量,最终确定 20 个 IC,重点关注包括内侧前额叶皮层、外侧顶叶和后扣带回在内的 DMN;以 Infomax 算法行组 ICA;利用时空回归重建 IC 时间和空间图。完成重建后获得代表 IC 网络与大脑体素功能连接的回归系数图,于其中提取 DMN。见图 1。

1.5 功能连接分析

1.5.1 静态功能连接 以 DMN 区为 ROI,提取其内时序信号;以一般线性模型计算 ROI 与大脑体素的功能连接性并行 Fisher Z 转换;利用 CONN 工具箱设置对比矩阵进行组间比较。

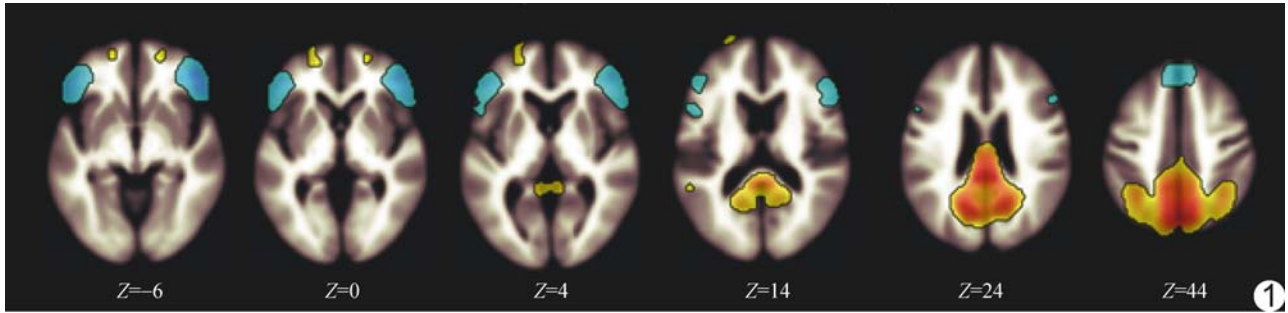


图 1 于回归系数图中提取 DMN, 阈值为 $P < 0.001$

表 1 MDD 组与对照组一般资料比较

组别	性别(例/名)		年龄(岁)	受教育年限	HAMD-24(分)	HAMA(分)	韦氏智力测验(分)		
	男	女					总和	记忆	操作
MDD 组(n=55)	25	30	29.0±9.9	15.33±2.86	17.07±5.62	12.71±5.85	132.50±18.71	121.58±12.80	89.63±26.55
对照组(n=35)	10	25	25.7±5.2	16.14±1.90	2.48±2.49	2.14±2.13	145.00±12.47	127.07±10.39	109.96±20.35
χ^2/t 值	2.565		1.835	-1.438	14.460	10.280	-3.466	-2.332	-3.543
P 值	0.109		0.069	0.154	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

1.5.2 动态功能连接 采用 20 TR(50 s) 矩形滑动窗口及 1 TR 步长计算每个窗口 ROI 与大脑体素的相关系数并行 Fisher Z 转换; 计算各 ROI 在时间窗口内的平均功能连接强度; 比较 2 组 DMN 内所有体素的时间频率及变异性。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料, 行独立样本 t 检验; 以频数表示计数资料, 行 χ^2 检验。采用 Matlab 2013 平台 CONN 工具箱及独立样本 t 检验比较组间 rs-fMRI, 并以年龄、性别、受教育年限及 FD 作为控制变量加入模型; 以 FDR 法对结果进行多重比较校正(团块水平校正 $P < 0.05$, 体素水平 $P < 0.001$)。记录组间存在差异脑区, 提取其内每个体素的特征值并计算平均值。以 Pearson 相关性分析观察 MDD 组各脑区特征值与 HAMD-24、HAMA 及韦氏智力测验的相关性: $|r| \geq 0.8$ 为高度相关, $0.5 \leq |r| < 0.8$ 为中度相关, $0.3 \leq |r| < 0.5$ 为低度相关, $0 < |r| < 0.3$ 为弱相关; 以 Bonferroni 法校正 P 值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 2 组患者性

别、年龄及受教育年限差异均无统计学意义(P 均 > 0.05); MDD 组 HAMD-24 及 HAMA 评分均高于, 而韦氏智力测验评分均低于对照组(P 均 < 0.001)。见表 1。

2.2 静态功能连接比较 相对对照组, MDD 组 DMN 与丘脑、楔前叶及中央前回静态功能连接均减弱(P 均 < 0.05)。MDD 组 DMN 与丘脑静态功能连接强度与 HAMD-24 评分呈低度负相关($r = -0.333, P = 0.014$)。见表 2 及图 2。

2.3 动态功能连接比较 组间 DMN 与伏隔核、丘脑动态功能连接存在显著差异(经 FDR 校正)。相对对照组,

表 2 MDD 组 DMN 与全脑功能连接减弱脑区

脑区	MNI 坐标(mm)			体素	P 值
	X	Y	Z		
左侧丘脑	-20	-24	14	400	0.010
左侧楔前叶	-2	-78	38	276	0.012
右侧中央前回	28	20	42	129	0.012

注: MNI, 蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute)

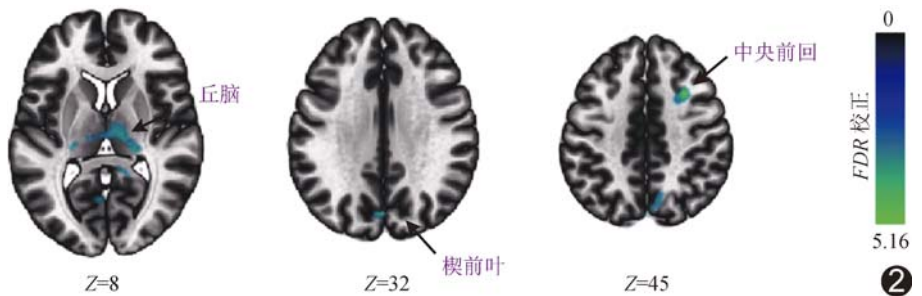


图 2 相对对照组, MDD 组 DMN 功能连接减弱脑区(以颜色带代表功能连接强度, 越绿代表功能连接越强)

MDD 组 DMN 内侧前额叶皮层、左/右外侧顶叶与伏隔核,以及 DMN 左外侧顶叶、后扣带回与丘脑动态功能连接均减弱。MDD 组 DMN 内侧前额叶皮层-伏隔核、后扣带回-丘脑动态功能连接强度均与 HAMD-24 呈低度正相关($r=0.313, P=0.019$; $r=0.311, P=0.021$),见图 3。

3 讨论

MDD 除表现为焦虑、抑郁等情感症状外,往往伴随认知功能损伤^[7]。既往研究^[8-9]显示,40%~50%的抑郁发作期 MDD 患者因执行能力下降、记忆力及注意力减退等认知功能障碍而就诊。本研究发现 MDD 患者认知评价(即韦氏智力测验总分、记忆及操作)均显著低于健康人(P 均 <0.001),与既往研究^[7]相符。

DMN 功能活动异常与产生自我参照思想、消极反刍思维及抑郁症状等密切相关^[10]。本研究 MDD 组 DMN 与丘脑、楔前叶及中央前回功能连接减弱,而上述脑区对机体认知、感觉运动及情绪调节至关重要,由此推测 MDD 情感障碍可能系 DMN 与相关脑区功能连接异常所致;MDD 组 DMN 与丘脑功能连接强度与抑郁得分呈低度负相关。

丘脑及伏隔核均与机体奖赏效应、情绪调节等有关^[11-14]。本研究尝试刻画 MDD 患者 DMN 与全脑功能活动动态连接,结果显示 DMN 核心脑区与伏隔核及丘脑间动态功能连接,即内侧前额叶皮层-伏隔核、后扣带回-丘脑均与抑郁得分呈低度正相关。

MDD 患者静态与动态功能连接易受大脑神经可塑性及脑网络平衡等因素影响。静态功能连接强度降低可能反映 DMN 与其他情感或认知网络失衡而致情感或认知功能障碍;动态功能连接强度降低则可能是大脑网络间协调性减低所致。MDD 患者 DMN 动、静态功能连接强度均与其抑郁程度相关,意味着异常神经连接强度可能影响抑郁症状的发展及恶化,而抑郁症状严重程度又可影响大脑区域间连接强度。

综上所述,MDD 患者 DMN 与局部脑区静态与动态连接异常,部分与抑郁症严重程度相关,有助于进一步揭示 MDD DMN 功能活动异常的神经机制。但本研究为单中心回顾性分析,样本量有限,且部分患者存在精神类用药史,认知评价方法亦不够全面,有待后续进一步完善。

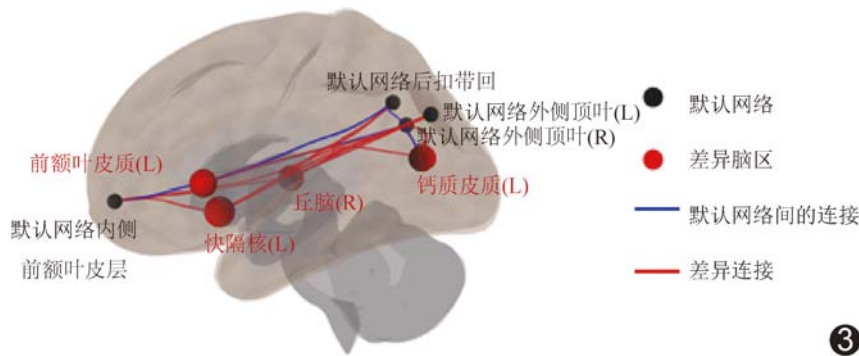


图 3 组间 DMN 动态功能连接存在显著差异脑区(经 FDR 校正)

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:李宏研究设计、撰写和修改文章;吉钰琪查阅文献、研究实施;王鋈杰图像处理、数据分析;梁佩鹏审阅文章;李坤成指导、研究设计。

[参考文献]

- [1] LI B J, FRISTON K, MODY M, et al. A brain network model for depression: From symptom understanding to disease intervention[J]. CNS Neurosci Ther, 2018,24(11):1004-1019.
- [2] KENNEDY S H, CENITI A K. Unpacking major depressive disorder: From classification to treatment selection [J]. Can J Psychiatry, 2018;63(5):308-313.
- [3] HAMILTON J P, FARMER M, FOGELMAN P, et al. Depressive rumination, the default-mode network, and the dark matter of clinical neuroscience[J]. Biol Psychiatry, 2015,78(4):224-230.
- [4] POLDRACK R A, BAKER C I, DURNEZ J, et al. Scanning the horizon: Towards transparent and reproducible neuroimaging research[J]. Nat Rev Neurosci, 2017,18(2):115-126.
- [5] YAN C G, CHEN X, LI L, et al. Reduced default mode network functional connectivity in patients with recurrent major depressive disorder [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116 (18): 9078-9083.
- [6] BORTOLATO B, MISKOWIAK K W, KÖHLER C A, et al. Cognitive remission: A novel objective for the treatment of major depression? [J]. BMC Med, 2016,14:9.
- [7] VARGHESE S, FREY B N, SCHNEIDER M A, et al. Functional and cognitive impairment in the first episode of depression: A systematic review [J]. Acta Psychiatr Scand, 2022,145(2):156-185.
- [8] CONRADI H J, ORMEL J, de JONGE P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: A 3-year prospective study[J]. Psychol Med, 2011,41 (6):1165-1174.
- [9] REPPERMUND S, ZIHL J, LUCAE S, et al. Persistent cognitive impairment in depression: The role of psychopathology and altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system regulation[J]. Biol Psychiatry, 2007,62(5):400-406.
- [10] PERKINS A M, ARNONE D, SMALLWOOD J, et al.

Thinking too much: Self-generated thought as the engine of neuroticism[J]. Trends Cogn Sci, 2015, 19(9):492-498.

- [11] 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.
- [12] ZALACHORAS I, RAMOS-FERNÁNDEZ E, HOLLIS F, et al. Glutathione in the nucleus accumbens regulates motivation to

exert reward-incentivized effort[J]. Elife, 2022, 11:e77791.

- [13] LI H, LI X, FENG Y, et al. Deficits in ascending and descending pain modulation pathways in patients with postherpetic neuralgia[J]. Neuroimage, 2020, 221:117186.
- [14] GOEDHOOP J, ARBAB T, WILLUHN I. Anticipation of appetitive operant action induces sustained dopamine release in the nucleus accumbens[J]. J Neurosci, 2023, 43(21):3922-3932.

Prenatal ultrasonic diagnosis of fetal pericardial teratoma: Case report 产前超声诊断胎儿心包畸胎瘤 1 例

何予姝¹, 马斌^{2*}, 潘婷¹, 王刚², 张敏红¹, 王颜翌²

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省妇幼保健院超声医学中心, 甘肃 兰州 730050)

[Keywords] fetus; teratoma; pericardium; ultrasonography [关键词] 胎儿; 畸胎瘤; 心包; 超声检查

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.04.026

[中图分类号] R714.53; R445.1 [文献标识码] B [文章编号] 1003-3289(2024)04-0602-01

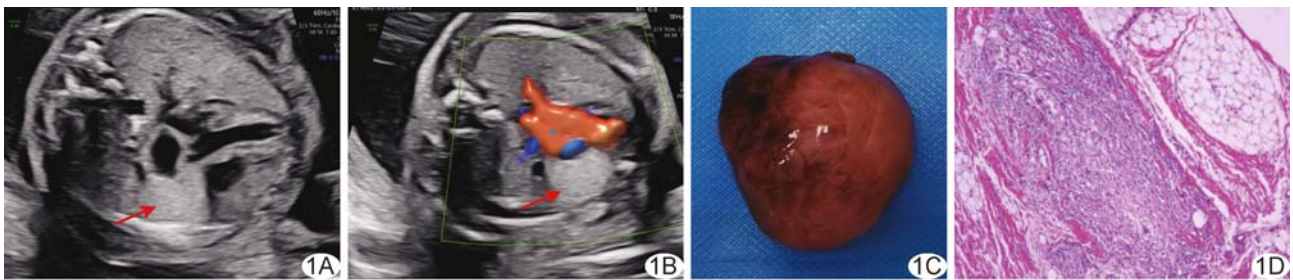


图 1 胎儿成熟型心包实性畸胎瘤 A. 四腔心切面声像图; B. 三血管气管切面 CDFI; C. 胎儿标本; D. 病理图(HE, ×200) (箭头病灶)

孕妇 29 岁, 孕 1 产 0, 孕 23 周产前超声提示胎儿胸腔占位; 既往无特殊病史及家族史。孕 23 周胎儿超声: 于三血管气管切面探及大血管旁 1.3 cm×1.2 cm 略高回声包块, 形态规则, 向上延伸至主动脉与上腔静脉间隙内, 四腔心切面及矢状切面见包块向下达右心房后方(图 1A); CDFI 于包块内未见明显血流信号, 于室间隔膜周部探及宽 2 mm 过隔血流束, 心室水平见右向左分流(图 1B)。超声诊断: 心包畸胎瘤可能性大; 可疑室间隔缺损。孕妇选择引产。胎儿标本心脏右后方见 1.4 cm×1.2 cm×1.0 cm 包块, 形态规整, 边界清晰(图 1C); 光镜下见囊腔内衬假复层纤毛柱状上皮、扁平上皮或鳞状上皮, 实性部分内见平滑肌及脂肪组织(图 1D)。病理诊断: 心包成熟型实性畸胎瘤。本例报道经医院伦理委员会批准[(2023)GSFY 伦审(65)号]。

讨论 心包畸胎瘤为起源于心包、附着于肺动脉或主动脉根部的罕见生殖细胞肿瘤, 以成熟型最常见, 其中 25% 为恶性或

具有恶变潜能, 患者死亡率超过 50%。胎儿心包畸胎瘤常于妊娠中晚期经产前超声获得明确诊断, 表现为心包腔内边界清楚的无回声或低回声为主混合回声肿物, 肿瘤迅速生长引起严重心室流入道/流出道受阻、心包积液时, CDFI 评估血流动力学有助于诊断。本例超声表现为心包腔内略高回声包块, 可能与肿瘤成分单一、其内甲状腺滤泡上皮分泌的胶冻样物较少有关。鉴别诊断: ①横纹肌瘤, 为胎儿最常见心脏肿瘤, 超声多表现为边界清晰的多发高回声结节; ②纤维瘤, 多附着于左心室游离壁或室间隔, 发生钙化或囊变时可呈不均质混合回声; ③血管瘤, 好发于右心房, 超声多见囊实性杂乱回声。确诊需依赖病理学检查。

利益冲突: 全体作者声明无利益冲突。

作者贡献: 何予姝撰写和修改文章; 马斌经费支持; 潘婷、王刚修改文章; 张敏红、王颜翌审阅文章。

[基金项目] 甘肃省科技计划项目基础研究计划(23JRRA1383)。

[第一作者] 何予姝(1997—), 女, 甘肃静宁人, 在读硕士。E-mail: 17339856371@163.com

[通信作者] 马斌, 甘肃省妇幼保健院超声医学中心, 730050。E-mail: 153873545@qq.com

[收稿日期] 2024-01-03 [修回日期] 2024-01-24