

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2016.12.019

抑郁症患者脑网络拓扑属性研究分析^①

张 红¹, 杨天亮², 卿 鹏¹

1. 西南大学 计算机与信息科学学院, 重庆 400715; 2. 西南大学 心理学部, 重庆 400715

摘要: 功能影像学从病理生理学角度研究发现, 抑郁症患者与正常人相比在皮质区域和边缘系统存在功能紊乱. 然而, 很少有研究涉及抑郁症患者在全局效率和局部效率方面的变化. 近年来随着图论方法的发展, 人们迫切希望了解抑郁症患者大脑功能脑网络拓扑结构的变化. 本文使用静息状态功能磁共振成像(fMRI)数据和图论的方法去研究正常人和抑郁症患者的全脑功能脑网络特征. 研究结果表明, 与正常人相比抑郁症患者显现出较高的局部效率. 与此同时, 抑郁症患者在很多脑区的节点属性有所改变. 这可能表明抑郁症患者更容易受到负面情绪的影响. 目前的研究可能揭示抑郁症的发病机制, 为临床治疗提供新的研究方向.

关 键 词: 抑郁症; 拓扑属性; 小世界属性; 全局效率; 局部效率

中图分类号: TP18 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-9868(2016)12-0115-05

抑郁症是最常见的精神疾病之一^[1]. 近年来, 静息状态功能磁共振方法已经广泛应用在抑郁症的研究中, 对于脑网络来说, 将脑区或体素看成节点, 脑区或体素间的功能连接或结构连接看成边, 这样就可以把脑网络抽象成图来表示, 进而用图论分析方法和指标来研究脑网络的拓扑特性. 图论和静息状态功能磁共振的研究不需要任务刺激, 操作简单, 研究结果相对稳定可靠, 已经广泛应用于脑功能机制的研究中, 尤其对临床上各种脑疾病的病理生理机制研究起着非常重要的作用. 本文采用静息状态功能磁共振成像和图论理论分析技术来构建抑郁症患者和正常对照组的功能脑网络, 从而进一步探讨相关的网络特性. 之前的研究已经证明抑郁症患者存在功能连通性的异常, 通过比较抑郁症患者和正常组之间的差异并结合网络结构中断的研究, 我们预测抑郁症打乱了人类大脑连接体的拓扑组织, 改变了脑功能网络的拓扑属性, 如小世界特性异常等.

1 实验处理及网络构建

1.1 被试选择

被试样本为 98(49 个重度抑郁症和 49 个正常组), 年龄范围处于 18~60 岁之间. 实验数据是从我们正在研究的抑郁症项目中随机选取的, 抑郁症患者的数据是由重庆医科大学第一附属医院经验丰富的精神病学家根据 DSM-IV 初次诊断而来, 正常组数据也是筛选而来. 所有患者的入选标准是: 1) 病人符合 DSM-IV 重度抑郁症诊断标准; 2) HAMD 测量表分数>24; 3) 病人无用药史; 4) 被诊断为抑郁症, 而不是双相情感障碍. 排除的标准包括: ① 其他精神疾病和症状; ② 历史性的大脑功能紊乱, 神经系统疾病或心血管疾病; ③ 怀孕或者其他个人病史; ④ 无法接受 fMRI 扫描. 正常对照组满足上述排除标准, 同时没有精神疾病史或任何重大精神疾病家族史. 实验研究获得西南大学的伦理委员会批准, 并得到每个被试的书面同意.

1.2 实验数据处理

扫描设备为德国西门子 Trio 3T scanner, 使用回波平面成像(EPI)序列得到每个被试的静息状态功能

① 收稿日期: 2016-05-14
基金项目: 国家自然科学基金资助项目(2015AA020504-3).
作者简介: 张 红(1989-), 男, 河南南阳人, 硕士研究生, 主要从事实时与嵌入式系统、模式识别、情感计算以及脑科学方面的研究.

图像. 使用 SPM8 进行数据预处理, 其中包含: 时间点矫正; 头动校准; 图像配准; 切割; 对图像进行标准化、平滑处理.

1.3 功能脑网络构建

使用 AAL 模版将大脑划分为 90 个感兴趣区域(ROIs), 通过对每个脑区的体素时间序列进行线性回归和头动矫正之后把所有体素时间序列的平均值作为该节点的平均时间序列, 对每一对 ROIs 进行皮尔森相关系数计算, 再对其进行费舍尔相关映射转换($r-z$)^[2]得到关联矩阵, 之后将绝对的 z 值转换成一个二进制连接矩阵图形的大脑网络模型. Dnod 代表每个结点的度, 同时网络中边的总数除以最大可能边的总数称为网络成本^[3]. 因为在大脑网络的研究中没有准确的方法来选择一个阈值^[4], 所以构建功能脑网络成本的值以 0.01 的步长变化. 类似的趋势观察差异在 0.03~0.50 的范围, 而本研究发现抑郁症患者和正常组之间最大的区别是成本为 0.21 时, 因此报告结果使用成本为 0.21 进行分析^[5].

2 功能脑网络参数

在功能脑网络中我们使用全局网络参数和区域节点参数来描述全局功能网络的拓扑组织和每个脑区的节点属性^[6]. 效率是从信息流的角度来描述脑网络生物学可解释的指标. 全局效率和局部效率分别度量了信息在全局网络和局部网络的传输能力. 对于一个给定的 N 个节点的图 G , 全局效率(Eglobal)被定义为每对节点之间最短路径倒数的平均值:

$$E_{\text{global}} = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j \in G} \frac{1}{L_{ij}}$$

局部效率定义为:

$$E_{\text{local}} = \frac{1}{N} \sum_{i \in G} E_{\text{global}}(i)$$

大脑网络可以被认为是一个小世界网络, 因为它符合下列标准^[7]:

- 1) $E_{\text{global}}(\text{Regular}) < E_{\text{global}}(\text{Real}) < E_{\text{global}}(\text{Random})$;
- 2) $E_{\text{local}}(\text{Random}) < E_{\text{local}}(\text{Real}) < E_{\text{local}}(\text{Regular})$.

$E_{\text{global}}(\text{Regular})$ 、 $E_{\text{global}}(\text{Real})$ 和 $E_{\text{global}}(\text{Random})$ 分别代表规则网络、正常网络和随机网络的全局效率. $E_{\text{local}}(\text{Regular})$ 、 $E_{\text{local}}(\text{Real})$ 和 $E_{\text{local}}(\text{Random})$ 分别代表了规则网络、正常网络和随机网络的局部效率.

度是节点间互连接统计特性的重要描述, 也是反映网络演化特性的重要参数. 节点的度定义为与节点直接相连的边数, 即

$$D_{\text{nod}} = \sum_{j \neq i \in G} e_{ij}$$

节点的度越大则该节点的边连接越多, 节点在网络中的地位也就越重要. 节点效率被定义为

$$E_{\text{nod}} = \frac{1}{N-1} \sum_{j \neq i \in G} \frac{1}{L_{ij}}$$

节点效率是节点对全网络信息传播贡献程度的一个量化. 介数是网络中一个重要的参量, 节点介数被用来衡量节点在网络中的地位和影响力. 节点介数能反映出一个节点对其他节点之间信息流的影响, 它被定义为

$$N_b = \sum \frac{\delta_{jk}(i)}{\delta_{jk}}$$

其中 δ_{jk} 是节点 j 和节点 k 之间的最短路径长度的数量. $\delta_{jk}(i)$ 是节点 j 和节点 k 之间经过节点 i 的最短路径长度的数量.

3 实验结果及分析

3.1 抑郁症患者小世界属性的改变

图论分析显示, 抑郁症患者和正常组功能脑网络的全局效率大于规则网络但低于随机网络(图 1(a)), 在 0.03~0.50 的范围内局部效率大于随机网络但低于常规网络(图 1(b)). 这些结果符合小世界属性的

典型特征, 与之前有关大脑小世界特性的研究不冲突^[8]. 在这些小世界属性中, 我们发现当网络成本在 0.15~0.30 之间时, 抑郁症患者与正常组相比局部效率明显增加, 而全局效率没有明显差异(图 1).

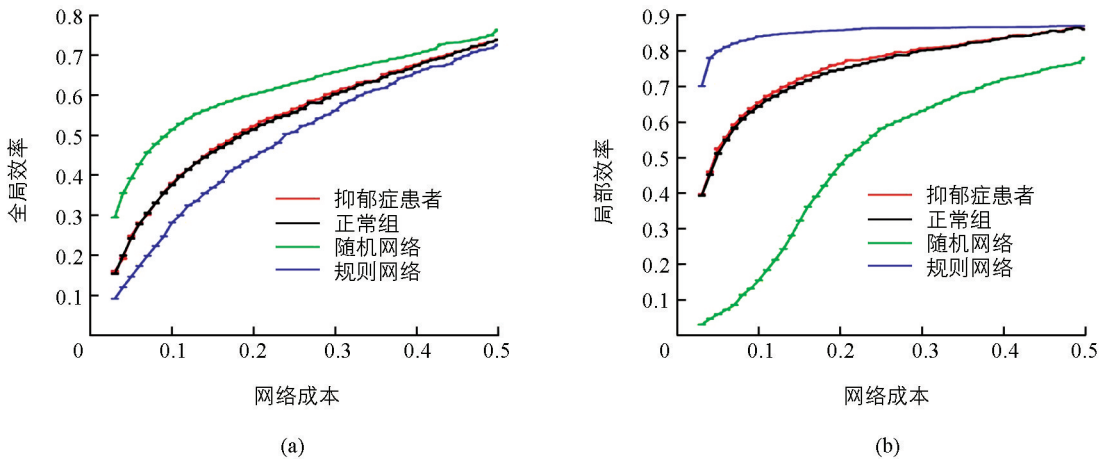


图 1 功能脑网络的小世界属性

3.2 抑郁症患者区域节点属性的改变

通过对照抑郁症患者与正常人的区域节点属性, 结果显示抑郁症患者和正常组之间除了右侧回腹直肌和右丘脑的节点介数差异不明显外, 其他相同节点都有明显的差异(表 1). 尤其是抑郁症患者与正常组相比在右侧回腹直肌、右侧海马体、双边杏仁核、右侧梭状回、双边颞中回、双边丘脑的很多区域节点效率增加, 而在双边背外侧额上回和双边前扣带和旁扣带脑回的节点效率降低(图 2).

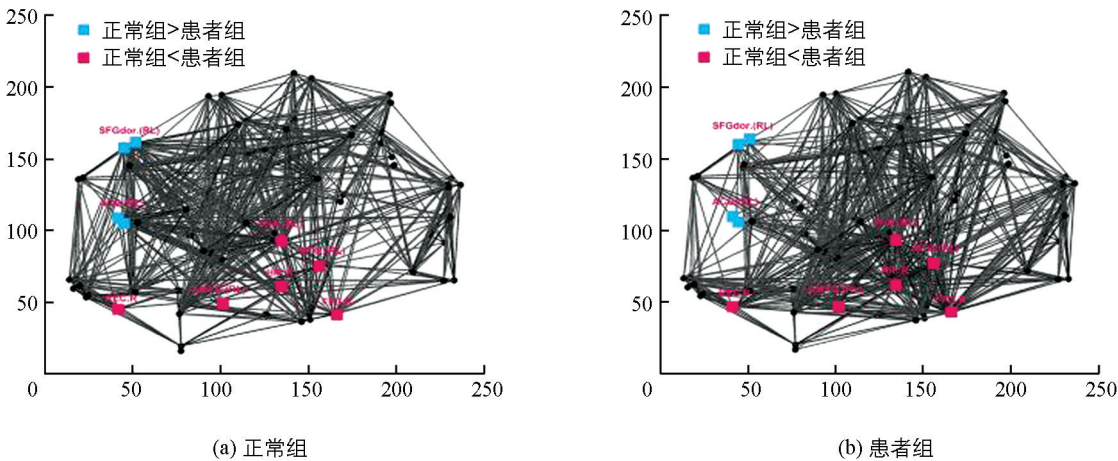


图 2 抑郁症和正常组点效率的拓扑结构图

3.3 结果分析

研究表明, 抑郁症患者和健康对照组的脑功能网络都显示出小世界属性. 网络具有小世界特性可以使局部网络和全局网络保持较高的信息处理效率. 在小世界特性中, 抑郁症病人的局部效率明显高于正常对照组, 而局部效率是衡量本地网络连接的效率, 因此抑郁症中局部效率的增加可能意味着信息在距离较远的大脑区域进行处理^[9-10].

抑郁症相关节点间效率增加的区域是: 右侧海马体, 双边杏仁核, 右侧梭状回, 双边颞中回和双边丘脑, 其中大部分位于 DMN 区域. 而海马体、杏仁核、梭状回、颞中回、丘脑与情感功能异常中断活动相关. 具体来说, 丘脑被认为是直接参与情感感知功能的, 而杏仁核、梭状回和颞中回对消极刺激的神经反应发挥着关键的作用. 这些地区的功能紊乱可能导致偏压体的人际负反馈. 此外, 抑郁症患者的负偏压也与海马体功能紊乱密切相关, 海马体的功能紊乱可能会增加抑郁症患者对负性刺激的敏感性. 抑郁症相关节点间节点效率降低的区域主要是在与认知控制网络密切相关的双边前扣带皮层、背外侧前额叶皮层^[11]. 而前扣带皮层、背外侧前额叶皮层区域异常都与情绪调节密切相关^[12]. 而背外侧额上回被认为在认知控制功能方面起着重要作

用^[13]. 这些区域的功能紊乱可能会导致抑郁症病人更多关注自我的消极面, 而前扣带皮层在产生消极的情绪状态方面起着重要作用^[14]. 研究结果有助于我们更好地理解抑郁症的病理生理机制.

表 1 抑郁症患者与健康对照组区域节点属性

脑区(英文缩写)	P 值/ P_{cor} 值		
	节点度数	节点效率	节点介数
抑郁症<正常组			
左脑背外侧额上回(SFGdor. L)	0.004/0.020	0.010/0.026	0.004/0.009
右脑背外侧额上回(SFGdor. R)	0.023/0.052	0.034/0.040	0.010/0.020
左脑前扣带和旁扣带脑回(ACG. L)	0.009/0.006	0.040/0.041	0.009/0.023
右脑前扣带和旁扣带脑回(ACG. R)	<0.001/0.006	0.007/0.005	0.022/0.036
抑郁症>正常组			
右侧回腹直肌(REC. R)	0.015/0.040	0.012/0.031	NS
右侧海马体(HIP. R)	<0.001/0.005	0.010/0.030	0.020/0.035
左杏仁核(AMYG. L)	0.020/0.049	0.028/0.044	0.033/0.043
右杏仁核(AMYG. R)	0.004/0.017	0.030/0.046	0.009/0.025
右侧梭状回(FFG. R)	0.001/0.009	0.039/0.049	0.015/0.032
左丘脑(THA. L)	0.008/0.030	0.013/0.038	0.025/0.037
右丘脑(THA. R)	<0.001/0.007	0.016/0.039	NS
左颞中回(MTG. L)	0.002/0.012	0.009/0.008	0.011/0.026
右颞中回(MTG. R)	0.013/0.038	0.031/0.047	0.002/0.006

注: P 值(未修正); P_{cor} 值($p<0.05$, FDR 未修正); “NS”表明在抑郁症患者和正常组之间节点的介性没有明显的差异.

4 局限性和进一步的考虑

在我们的研究中还有几个问题需要解决. 首先, 抑郁症的临床诊断有一定的局限性很容易受主观知识和经验的影响. 因此, 抑郁症的客观诊断在预防严重疾病上具有较高的临床价值. 目前的研究表明拓扑属性的测量是诊断抑郁症的优先标准, 然而我们发现大脑功能网络和结构网络具有不同拓扑属性, 因此结合功能和结构的人类连接体拓扑属性的神经影像学研究也很重要. 另外, 使用多模 MRI 可以使诊断抑郁症的能力进一步提高. 其次, 大量研究表明, 小脑与高阶函数在情绪调节和认知过程方面密切相关, 因此小脑应该被包括在抑郁症的病理生理模型中. 然而, 由于我们选择的 AAL 模板不包含小脑, 所以研究分析中没有小脑脑功能网络. 未来可以通过选择更全面的模板或特殊小脑分析使小脑参与到分析过程中. 最后, 应用图论的方法研究抑郁症仍处于初步阶段, 还有许多问题需要解决. 直到现在, 我们仍广泛使用图论来研究抑郁症, 接下来我们应该形成一个成熟稳定的框架来研究拓扑属性和抑郁症异常之间的关系.

参考文献:

[1] GOTLIB I H, HAMILTON J P. Neuroimaging and Depression: Current Status and Unresolved Issues [J]. Current Directions in Psychological Science, 2008, 17(2): 159—163.

[2] LIU Y, LIANG M, ZHOU Y, et al. Disrupted Small-World Networks in Schizophrenia [J]. Brain, 2008, 131(4): 945—961.

[3] Latora V, Marchiori M. Economic Small-World Behavior in Weighted Networks [J]. The European Physical Journal B, 2003, 32(2): 249—263.

[4] BASSETT D S, Bullmore E. Small-World Brain Networks [J]. The Neuroscientist, 2006, 12(6): 512—523.

[5] BAGGIO H C, SALA-LLONCH R, SEGURA B, et al. Functional Brain Networks and Cognitive Deficits in Parkinson's Disease [J]. Human Brain Mapping, 2014, 35(9): 4620—4634.

[6] RUBINOV M, SPORNS O. Complex Network Measures of Brain Connectivity: Uses and Interpretations [J]. NeuroImage, 2010, 52(3): 1059—1069.

[7] ACHARD S, BULLMORE E. Efficiency and Cost of Economical Brain Functional Networks [J]. PLoS Computational Biology, 2007, 3(2): 1403—1415.

[8] ZHANG J, WANG J, WU Q, et al. Disrupted Brain Connectivity Networks in Drug-Naive, First-Episode Major Depressive Dis-

order [J]. *Biological Psychiatry*, 2011, 70(4): 334—342.

[9] SACHER J, NEUMANN J, FÜNFSTÜCK T, et al. Mapping the Depressed Brain: A Meta-Analysis of Structural and Functional Alterations in Major Depressive Disorder [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2012, 140(2): 142—148.

[10] SINGH M K, KESLER S R, HOSSEINI S M H, et al. Anomalous Gray Matter Structural Networks in Major Depressive Disorder [J]. *Biological Psychiatry*, 2013, 74(10): 777—785.

[11] SHELINE Y I, PRICE J L, YAN Z, et al. Resting-State Functional Mri in Depression Unmasks Increased Connectivity Between Networks Via the Dorsal Nexus [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(24): 11020—11025.

[12] FITZGERALD P B, LAIRD A R, MALLER J, et al. A Meta-Analytic Study of Changes in Brain Activation in Depression [J]. *Human Brain Mapping*, 2008, 29(6): 683—695.

[13] JIN C W, GAO C G, CHEN C, et al. A Preliminary Study of the Dysregulation of the Resting Networks in First-Episode Medication-Naïve Adolescent Depression [J]. *Neuroscience Letters*, 2011, 503(2): 105—109.

[14] BORA E, FORNITO A, PANTELIS C, et al. Gray Matter Abnormalities in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Voxel Based Morphometry Studies [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2012, 138(1/2): 9—18.

Study on Brain Network Topological Properties of the Depression Patients

ZHANG Hong¹, YANG Tian-liang², QING Peng¹

1. School of Computer and Information Science, Southwest University, Chongqing, 400715, China;
2. Department of psychology, Southwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: The functional encouraging studies have shown that the depressive is associated with dysfunction of cortical regions and limbic system compared with healthy controls. However, there are few research is about alterations of the global and local efficiency in abnormal regions of MDD patients. Recently, the developments in graph theory have heightened the need for investigating the alter in the topological structure of functional brain network in MDD. In this study, we use the resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) and graph theory to examine the whole-brain functional networks among the MDD patients and healthy controls. Our results showed that compared with healthy controls, MDD patients showed higher local efficiency. Furthermore, MDD patients showed altered nodal centrality of many brain regions. It might suggest that MDD are more susceptible to the effects of negative emotions. The present study may shed light on the pathological mechanism of major depression and provide potential biomarkers for clinic treatment of depression.

Key words: depression; topological properties; small world properties; Global Efficiency; Local Efficiency

责任编辑 崔玉洁

