

综述

Research Progress of Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging in Adolescent Depression*

WANG Shu-xin¹, YANG zhi-min², ZHANG Cao-yang¹, WANG Meng-xing^{1*}.

1.School of Medical Imaging, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China

2.Department of Radiology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai 200011, China

青少年抑郁症的静息态功能磁共振成像研究进展*

王舒心¹ 杨智敏² 张曹阳¹
王梦星^{1,*}1.上海健康医学院医学影像学院
(上海 201318)

2.第九人民医院放射科(上海 200011)

【摘要】 抑郁症是青少年常见的心理疾病之一,造成青少年患者多方面能力下降,严重地影响了患者的学习和生活。目前,青少年抑郁症的发病机制还未明确。静息态功能磁共振成像(MRI)作为探究青少年抑郁症患者脑功能改变的有效方法,对于研究青少年抑郁症神经生物学机制具有重要作用。基于静息态功能MRI的分析方法,主要包括局部一致性、低频振幅、功能连接、独立成分分析、图论等。研究人员通过以上分析方法,发现青少年抑郁症患者的部分脑区存在自发性脑活动异常,脑区间的功能协同模式也发生变化。本文就青少年抑郁症患者脑功能的研究现状进行综述,探讨青少年抑郁症病理机制改变的影像学依据,以及未来的研究展望,旨在为进一步探索青少年抑郁症更全面的神经机制研究提供重要参考。

【关键词】 青少年抑郁症;
静息态功能磁共振成像; 脑功能成像

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 基于脑功能MRI的原发性单症状
遗尿症儿童认知控制和情绪加工研究
(81901720)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2026.02.053

ABSTRACT

Depression is one of the common mental diseases in adolescents, which leads to a decline in various abilities of patients and seriously affects their studies and lives. At present, the pathogenesis of adolescent depression is not clear. As an effective method to explore brain functional changes in adolescent depression patients, resting-state functional magnetic resonance imaging (MRI) plays an important role in studying the neurobiological mechanism of adolescent depression. The analysis methods based on resting-state functional MRI mainly include regional homogeneity, amplitude of low frequency fluctuation, functional connection, independent component analysis, graph theory, etc. Using the above analysis methods, researchers have found that some brain regions in adolescent depression patients have abnormal spontaneous brain activity, and the functional coordination patterns between brain regions have also changed. This article reviews the current status of research on brain function in adolescent depression, and discusses the imaging basis of pathological mechanism changes in adolescent depression and future research prospects. It aims to provide an important reference for further exploration of a more comprehensive neural mechanism of adolescent depression.

Keywords: Adolescent Depression; Functional Magnetic Resonance Imaging; Brain Function Imaging

抑郁症是一种以情绪低落、思维迟缓、认知功能损害为临床特点,对人类身心健康造成严重危害的精神疾病。值得注意的是,抑郁症的发病率在青少年群体中显著上升,这一年龄段(10-19岁)的个体已成为抑郁症的高发人群。根据《2022国民抑郁症蓝皮书》调查数据显示,在我国18岁以下抑郁症患者占抑郁症总人数的30.28%^[1],抑郁症将会造成青少年患者学习和生活等方面能力下降,影响青少年健康成长和未来发展。

当前研究显示,青少年抑郁症的产生较为复杂,可能在于神经、心理、遗传和家庭环境等多方面因素共同作用,其具体病因及作用机理尚不明确。深入探索青少年抑郁症的病因机理,为青少年患者提供早期诊断和更为高效的干预措施及治疗,显得尤为重要。静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)为我们理解青少年抑郁症的脑功能改变提供了新的视角。该技术通过血氧水平依赖效应探测静息状态下大脑的MRI信号变化,反映相应的神经细胞活动的变化,显示活动脑区的具体位置和活跃程度。通过这种方法,能够提取出与抑郁症相关的脑功能特征,对精神疾病的早期鉴别诊断、皮层功能重组的观察、治疗具有重要指导作用^[2]。

在青少年抑郁症研究领域,rs-fMRI的应用日益广泛,有助于观察患者自发神经活动的变化。基于rs-fMRI的分析方法可从多个角度对青少年抑郁症患者的脑功能进行深入研究。一方面,反映局部特征的分析方法,如局部一致性(regional homogeneity, ReHo)分析、低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)分析,能够揭示抑郁症患者大脑中特定区域的异常活动情况。另一方面,反映全脑水平的分析方法,如基于种子点的功能连接(functional connection, FC)、独立成分分析(independent component analysis, ICA)、图论分析(graph theory),有助于从全脑水平理解脑区间的相互影响和连接。

本文旨在就当前rs-fMRI在青少年抑郁症脑功能研究中的应用进展进行综述,对当前研究现状进行讨论,为未来基于rs-fMRI的青少年抑郁症神经机制研究提供有价值的参考方向,期待在预防和诊断等方面取得新的突破。

1 脑区局部活动

1.1 ReHo ReHo分析通过计算体素与其邻近体素的时间序列的相关性,反映局部脑区相邻体素时间序列的同步性,探索局部脑区的神经活动是否存在一致性,是目前应用广泛的rs-MRI分析方法之一。

青少年抑郁症ReHo研究主要通过横向对比患者和正常对照组之间的ReHo值差异,

【第一作者】 王舒心,女,学士,主要研究方向:医学影像技术。E-mail: viloti@163.com

【通讯作者】 王梦星,女,讲师,主要研究方向:磁共振成像应用。E-mail: wmxing90@163.com

来探索抑郁症对局部脑功能连接的影响^[3]。研究发现青少年抑郁症患者的 ReHo值在距状回和右侧小脑显著增高^[4]，该异常可能参与了患者情绪的形成及表达。张午阳^[5]研究发现，青少年抑郁症患者的右侧脑岛、双侧额中回、内侧额上回、左侧顶下回、补充运动区等脑区zReHo(将ReHo利用 z-score 法进行数据标准化)增加，距状皮层、直回、梭状回、右侧脑岛、右侧中央后回等部位zReHo值降低，提示多个脑区异常的局部同步性可能与青少年抑郁症患者的发病机制有关。Xia等^[6]发现患者右侧的中央沟zReHo升高，提示该脑区的异常活动，可能也是抑郁症的作用机理。

上述ReHo的改变与青少年抑郁症患者生理机制之间的联系并未被详细阐明，但为患者脑功能研究提供了新角度，值得进一步研究。

1.2 ALFF 低频振幅分析揭示了局部区域自发活动的 BOLD 信号强度，通过将时间序列经傅里叶变换转换到频域，计算功率谱中低频频率(0.01~0.08 Hz)对应的幅度均值得到低频振幅，测量单个体素区域的BOLD信号振荡幅度来评估脑部功能活动水平，与BOLD信号强度呈正相关^[3]，反映脑区自发神经活动的强弱。

研究发现，青少年抑郁症患者存在脑区ALFF值异常现象。双侧丘脑、右侧梭状回和双侧海马旁回的ALFF值增加，楔叶、内侧前额叶皮质和小脑区域的fALFF值(一种改进的低频振幅指标，与传统ALFF相比可提高自发神经元检测的灵敏度和特异性)增加^[4]，提示丘脑、内侧前额叶皮质神经元自发活动增加，边缘系统自发的异常脑功能活动可能与抑郁症发生有关，而梭状回的功能异常可能是抑郁症青少年产生孤独感、自卑感的神经生理基础。也有研究人员发现，右侧楔叶和左侧楔前叶ALFF值降低^[7]，推测右侧楔叶和左侧楔前叶是抑郁症易感脑区。Zhang等^[8]通过研究发现患者背外侧和内侧前额叶皮层的 ALFF值增加，Dai等^[9]在研究青少年抑郁症患者时发现，枕上回延伸至舌回的mALFF增加，右内侧额上回延伸至左侧眶内额上回的mALFF值降低。前额叶皮质和枕叶功能性神经元活动异常意味着抑郁症青少年存在认知和情感障碍，舌回的激活可能是情绪处理功能障碍的标志，额上回参与认知和运动控制任务，其活动性降低可能与患者认知紊乱相关。张午阳^[5]发现青少年抑郁症患者内侧额上回的ALFF值变化可能与其心理灵活性降低有关。同时，抑郁症青少年易产生自杀意念，研究人员^[10]发现海马、额上回等脑区的活动显著改变，这些脑区的功能异常可能有利于此类高危人群的早期识别与诊断。

ALFF值的改变是探究青少年抑郁症患者神经机制的较为有效的指标，虽然部分研究存在样本容量有限等相关问题，但ALFF值仍可以客观地提示与情绪、认知相关脑区的功能变化。

抑郁症青少年相关脑区ReHo值及ALFF值的变化提示患者存在神经元活动的异常，尤其是前额叶自发脑活动的改变可能与其认知和情感障碍有关。同时，我们也发现研究结论的多样性可能与样本特征有关。需要注意的是，ReHo值及ALFF值主要反映局部脑区神经元的自发活动，仅通过ReHo及ALFF的变化在阐述青少年抑郁症致病机制具有一定的局限性，因此需要与基于全脑水平的分析方法进行结合，共同探讨青少年抑郁症的潜在神经机制。

2 全脑水平分析

2.1 FC FC方法用于描述大脑自发功能活动在同一时间序列下大脑不同区域的BOLD信号的低频振荡之间的相关性，可反映不同脑区间功能活动的同步变化^[11]，连接上的功能差异以及不同脑区之间关系强弱。基于种子点的FC分析方法一般选择一个或多个ROI(感兴趣区)作为种子点，计算特定脑区与其他脑区间的相关系

数。青少年抑郁症研究中，通常将参与情绪调节、认知控制功能的相关脑区作为ROI，计算相关脑区之间的FC。

在情绪调节方面，杏仁核被广泛认为是处理感觉信息和调节情绪的重要脑区，小脑蚓部也同样参与情绪障碍的调节。Wu等^[12]发现左侧杏仁核与左腹侧前额叶皮层之间的FC降低，Connolly等也发现杏仁核与背外侧前额叶皮层及腹内侧前额叶皮层的FC降低。考虑到杏仁核被广泛认为是处理感觉信息和调节情绪的重要脑区，这提示杏仁核-前额叶环路的功能障碍可能出现在青少年抑郁症患者的早期发病中。但也需要注意到Cullen等人两项研究未能发现杏仁核-前额叶皮层存在功能连通性的异常，这可能与研究人员种子区的选择及实验设计的方法有关。Wang等^[13]也利用种子点分析的方法，发现小脑蚓部-颞部FC较高的患者治疗疗效更好，青少年抑郁症患者基线FC可能作为神经成像生物标志物，将来可用于区分情绪障碍患者对治疗有无反应。同时，所有患者小脑蚓部与右额叶FC值均显著增加，提示小脑蚓部与额叶的FC变化与治疗结果无关。中央沟也被认为参与人类情绪处理，Xiao等^[6]发现青少年患者右侧的中央沟与扣带回存在较强联系，同时患者右侧的中央沟与右侧眶额皮层、左侧中央后回的FC存在组间差异，可能与童年创伤等不良因素相关，是情绪处理受损的神经生物因素。

前额叶皮层被认为是许多高级认知功能复杂机制的基础。Chi^[14]选择背外侧前额叶皮层作为种子点时，发现患者背外侧前额叶皮层与额盖和舌回之间的正连接增加。Pan等^[15]通过实验，发现背外侧前额叶皮层FC降低的脑区主要位于颞叶、顶叶、额叶和边缘系统。LeWinn^[16]通过认知重评实验发现，背外侧前额叶皮层与前脑岛延伸至额下回之间的功能连接性降低。对选择性血清再吸收抑制剂治疗^[17]有反应的患者，其左侧背外侧前额叶皮层与腹内侧前额叶皮层和前颞叶的FC降低。虽然不同实验设计存在不同，但既往研究结果均提示背外侧前额叶皮层的FC的变化可能是青少年抑郁症患者潜在的神经生物学治疗标志物。

楔前叶和前扣带回是默认模式网络(DMN)的核心脑区，主要有认知与情绪调节的相关功能。Pan等^[15]选择DMN的核心脑区楔前叶作为种子点时，发现抑郁症青少年楔前叶与小脑和岛叶的FC降低，之前研究人员通过一项情绪识别任务，认为青少年抑郁症患者DMN的功能连接性增加，实验结果的差异性可能解释为由于患者不同的认知状态造成。前扣带回也对认知和情绪功能至关重要，膝下前扣带回皮层与颞叶、枕叶和小脑的FC增加^[15]。同时，抗抑郁药的使用可能导致前扣带回皮层和中央前回之间的连接强度降低，但将患者与健康组进行比较时，未能显示这些区域之间的正连接增加^[14]。

通过上述对基于种子点分析的功能连接的文献回顾，可以发现即使选取的种子点存在差异，青少年抑郁症患者不同脑区的功能连接确实存在异常。实验结果与ROI的位置和选择策略、样本量、患者的认知状态有关，既往结果的差异性可能与这些方面存在联系。青少年抑郁症患者认知功能的异常可能与ReHo、ALFF发现的前额叶内部神经活动改变以及FC发现的前额叶与全脑其他脑区的功能连接异常相关，将FC与ReHo、ALFF等数据分析方法联合应用，是可行的一个研究患者脑功能异常的方向。

2.2 ICA ICA源于盲源分离算法，在无需先验知识的情况下将一组混合信号分解为若干个相互独立的成分。ICA不仅能够探测到比传统ROI算法更明显的脑激活区，还可在无需任何预先假设的情况下探索不同脑区之间的联系^[18]，具有较高的敏感性，用于研究大脑静息状态下的功能连通网络。

Liu等^[19]利用ICA确定腹侧注意网络中的关键皮层区域，发现

较高抑郁评分的青少年腹侧注意网络内右侧腹外侧额叶皮层和左侧颞顶联合区之间表现出更强的有效连接。这可能是抑郁症青少年注意偏差的神经基础,可能有助于临床干预。Lisane等^[20]探讨青少年在重温自传体记忆时的神经网络(自传体记忆网络,即自我参照网络),发现当记忆的愉悦性和生动性相对较低时,抑郁青少年的自我参照网络的激活增加,当记忆愉悦性相对较低,而生动性较高时,该子网络内的激活减少,因此推测青少年抑郁症患者重拾自传体记忆的质量可能与异常的自我参照神经网络激活有关,靶向记忆重拾则有可能在培养自尊和减轻抑郁症状的治疗干预中发挥作用。Sarah等^[21]利用ICA分析,发现抑郁青少年的左侧执行控制网络、前侧DMN和突显网络各自内部功能连通的下降可与青少年抑郁症患者较高的终生自杀意念严重程度相关。该研究采用三重网络模型,发现左侧执行控制网络更能显著预测患者的自杀意念,提示在抑郁症青少年的高水平自杀意念研究中,对多重网络的关注不可或缺。

基于ICA的研究结果提示了抑郁症青少年存在与功能相关的脑网络的变化,提示患者功能联通网络的异常。虽然由于人脑网络的复杂性,利用ICA无法实现真正意义上的完全独立与分离,但可以有效克服线性相关分析的缺点。随着技术的不断发展,ICA技术也定会更加完善与成熟,发挥更大临床价值。

2.3 图论 图论分析(graph theory)通过定义节点和连接边的方式将人脑抽象成一个复杂的网络结构,使用数学工具定量描述复杂的大脑网络,为理解青少年抑郁症患者的拓扑紊乱提供了思路,通过在rs-fMRI研究中建立一个关注特征路径长度(characteristic path length, L_p)、聚类系数(clustering coefficient, C_p)、度中心性(degree centrality, DC)等相关拓扑性质指标变化的全面可持续的模型,检测大脑网络的拓扑模式,有助于从病理生理角度解释患者的认知和行为表现。

WU等^[22]利用图论分析方法研究了患者脑功能网络的拓扑性质,发现患者的小世界网络具有更低的 L_p 、归一化特征路径长度(λ)和 C_p ,更高的全局效率,提示患者的功能性脑网络整合能力提升,局部连通性水平降低,表明脑功能网络呈现随机化趋势。研究人员发现患者双侧额上回内侧、双侧海马、右侧枕上回、右侧角回、双侧楔前叶、左侧尾状核、双侧壳核、右侧颞上回等脑区的节点中心性显著低于对照组^[23],而抑郁症青少年脑区节点中心性改变,提示局部特性和全局整合受到干扰,脑区协调全脑网络的作用改变,可能是潜在神经相关因素。

图论将大脑建模为由边缘连接的节点集合,从信息传输的角度来描述抑郁症青少年复杂脑网络的拓扑属性,提示患者脑区功能的改变,补充了传统连接分析未能提供的信息,提高了我们对抑郁症青少年非典型神经结构的认识。

3 讨论

目前,rs-fMRI作为探索青少年抑郁症脑功能机制的重要手段,通过对其自发性神经活动的深入分析,研究人员发现青少年抑郁症患者主要在DMN、前额叶、颞叶、前扣带皮层以及小脑等关键区域存在显著的异常活动,同时相关脑区间的功能协同模式也发生变化。这些发现不仅为青少年抑郁症神经生物学的病理机制提供了影像学依据,而且支持抑郁症是一种神经功能紊乱以及认知和情绪处理缺陷疾病这一普遍认知。当前的研究也存在不足之处,针对青少年抑郁症患者脑区功能活动的实验结果不尽一致且实验设计具有一定局限性,这可能与研究样本量差异、人种、疾病的异质性等原因有关。同时,部分研究结果有待进一步验证,与之相关的纵向研究较为缺乏。

随着技术的不断发展与研究方法的创新,未来研究方向可从丰富研究样本数量、突破现有技术手段的局限、结合流行病学以及遗传学等角度入手进行,共同来探讨青少年抑郁症特有的神经机制,rs-fMRI将会发挥更大的临床价值,有利于更深入地了解青少年抑郁症的病理生理机制,为患者个性化的评估、治疗提供新思路,从而让更多青少年抑郁症患者获益。

参考文献

- [1] 《2022国民抑郁症蓝皮书》: 94%的患者接受线上问诊[EB/OL]. [2024-01-13]. <https://wap.peopleapp.com/article/rmh30340650/rmh30340650>.
- [2] 石杰. 基于静息态功能磁共振成像的精神疾病患者动态脑网络特性研究[D]. 兰州大学, 2020.
- [3] 韩小语. 基于脑区生理特征与脑网络融合技术对阿尔茨海默症的研究[D]. 电子科技大学电子信息, 2023.
- [4] 李杨. 首发青少年抑郁症患者生活事件与脑功能磁共振的相关性研究[D]. 西南医科大学精神病学与精神卫生学, 2021.
- [5] 张午阳. 首次发作的儿童青少年重性抑郁障碍患者功能磁共振特点与心理灵活性相关研究[D]. 郑州大学精神医学科, 2021.
- [6] XIA X, TANG J, PENG Y, et al. Brain alterations in adolescents with first-episode depression who have experienced adverse events: evidence from resting-state functional magnetic resonance imaging[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2024, 15: 1358770.
- [7] DING H, ZHANG Q, SHU Y, et al. Vulnerable brain regions in adolescent major depressive disorder: A resting-state functional magnetic resonance imaging activation likelihood estimation meta-analysis[J]. *World Journal of Psychiatry*, 2024, 14(3): 456-466.
- [8] ZHANG X, CAO J, HUANG Q, et al. Severity related neuroanatomical and spontaneous functional activity alteration in adolescents with major depressive disorder[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2023, 14.
- [9] DAI L, ZHANG X, YU R, et al. Abnormal brain spontaneous activity in major depressive disorder adolescents with non-suicidal self injury and its changes after sertraline therapy[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2023, 14.
- [10] 潘红庆, 李淑英, 王源莉, 等. 伴自杀意念青少年抑郁症患者低频振幅的静息态功能磁共振成像研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2019, 28(12): 1091-1095.
- [11] 王梦瑶. 伴自杀未遂的青少年抑郁症患者内侧额叶的功能连接分析[D]. 重庆医科大学, 2020.
- [12] WU F, TU Z, SUN J, et al. Abnormal functional and structural connectivity of amygdala-prefrontal circuit in first-episode adolescent depression: a combined fMRI and DTI study[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2020, 10.
- [13] WANG L, ZHAO P, ZHANG J, et al. Functional connectivity between the cerebellar vermis and cerebrum distinguishes early treatment response for major depressive episodes in adolescents[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2023, 339: 256-263.
- [14] CHI S, SONG M, LEE J, et al. Prospective study on resting state functional connectivity in adolescents with major depressive disorder after antidepressant treatment[J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2021, 142: 369-375.
- [15] 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-naïve adolescent depression[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2020, 264: 455-463.
- [16] LEWINN K Z, STRIGO I A, CONNOLLY C G, et al. An exploratory examination of reappraisal success in depressed adolescents: Preliminary evidence of functional differences in cognitive control brain regions[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2018, 240: 155-164.
- [17] LEE K H, SHIN J, LEE J, et al. Measures of connectivity and dorsolateral prefrontal cortex volumes and depressive symptoms following treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in adolescents[J]. *JAMA Network Open*, 2023, 6(8): e2327331.
- [18] 李可, 闫镔, 单保慈. 功能磁共振图像处理的ICA方法综述[J]. *中国图象图形学报*, 2005(5): 561-566.
- [19] LIU J, XU P, ZHANG J, et al. Ventral attention-network effective connectivity predicts individual differences in adolescent depression[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2019, 252: 55-59.
- [20] van HOUTUM L A E M, van SCHIE C C, WEVER M C M, et al. Aberrant neural network activation during reliving of autobiographical memories in adolescent depression[J]. *Cortex*, 2023, 168: 14-26.
- [21] ORDAZ S J, GOYER M S, HO T C, et al. Network basis of suicidal ideation in depressed adolescents[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2018, 226: 92-99.
- [22] 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.
- [23] WU B, ZHANG X, XIE H, et al. Disrupted structural brain networks and structural-functional decoupling in first-episode drug-naïve adolescent major depressive disorder[J]. *Journal of Adolescent Health*, 2024, 74(5): 941-949.

(收稿日期: 2024-07-30)

(校对编辑: 翁佳鸿)