

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002298

青少年首发抑郁症眶额叶静息态功能磁共振研究

肖牟尼, 况 利

(重庆医科大学附属第一医院精神科, 重庆 400016)

【摘要】目的:研究青少年抑郁症患者静息态功能磁共振(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)眶额叶的功能特点。**方法:**选择符合 DSM-IV 抑郁症诊断标准的 71 名青少年患者作为病例组,同时收集年龄、性别相匹配的 44 名健康被试作为对照组,2 组被试均接受 3.0 T 磁共振仪扫描,获取大脑结构像与血氧水平依赖成像的静息态功能像数据,应用软件 DPABI 进行数据处理,采用低频振荡振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)的方法,探索 2 组被试大脑眶额叶静息态低频段(0.01~0.1 Hz)的功能活动情况,采用置换检验(permutation test)与无阈值簇群增强(threshold-free cluster enhancement, TFCE)校正方法进行统计分析。以大脑眶额叶 ALFF 差异脑区作为感兴趣区(region of interest, ROI),比较其与双侧丘脑、杏仁核、前中后扣带回及海马的功能连接(functional connectivity, FC)在 2 组被试之间的差异。**结果:**与健康组相比,抑郁组大脑左侧眶额叶 zALFF 值明显下降($t=-2.23, P<0.05$),zALFF 值降低脑区与左侧丘脑的功能连接明显下降($P=0.024$)。**结论:**青少年抑郁症患者大脑眶额叶功能活动相对于健康组有明显异常,眶额叶功能异常可能与青少年抑郁症的病理生理机制有关。

【关键词】青少年;抑郁症;眶额叶;静息态功能磁共振

【中图分类号】R749.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-07-09

Resting-state functional magnetic resonance imaging of orbitofrontal cortex in first-onset depressive adolescents

Xiao Muni, Kuang Li

(Department of Psychiatry, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the functional characteristics of the orbitofrontal cortex in adolescent depressive patients by resting-state functional magnetic resonance imaging(rs-fMRI). **Methods:** A total of 71 adolescent depressive patients meeting DSM-IV diagnostic criteria were taken as case group, and 44 age- and sex-matched healthy adolescents as control group. Both group were scanned by 3.0T MRI scanner, and rs-fMRI data and T1-weighted images were obtained and processed with DPABI. Data were analyzed by amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) to obtain resting-state information between 0.01 to 0.1 Hz in orbital frontal cortex. Final results were subjected to permutation test and corrected by threshold-free cluster enhancement(TFCE). Region of interest(ROI) was drawn for each subject based on the significantly changed brain area in ALFF. Functional connectivity(FC) was performed between ROI and bilateral thalamus and 12 limbic areas; bilateral amygdala, anterior-, middle- and posterior cingulate cortex, and hippocampus. **Results:** Compared with the healthy group, zALFF value of the left orbitofrontal cortex reduced in the depression group($t=-2.23, P<0.05$). FC value showed that FC of the orbitofrontal cortex and left thalamus decreased($P=0.024$). **Conclusion:** Compared with the healthy group, functional activities of the orbitofrontal cortex show obvious abnormalities in patients with adolescent depression, which may be correlated with the pathophysiological mechanism of adolescent depression.

【Key words】adolescents; depressive disorder; orbital frontal cortex; resting-state functional magnetic resonance imaging

抑郁症(major depressive disorder, MDD)是一种常见的重性精神疾病。青少年为抑郁症的高发人群^[1],

青少年抑郁症患者常伴有较强的自杀意念,自杀、自伤风险大^[2-3],同时青少年这一时期是大脑结构发生改变的重要阶段,相比于成年人抑郁症患者,青少年抑郁症患者不够成熟的大脑可能导致其患病机制与成年人不同,青少年时期发育中的大脑为我们了解抑郁症发生发展机制提供了一个窗口^[4]。基于血氧依赖水平的静息态功能磁共振是目前研究大脑自发功能活动的重要技术。其中,ALFF 指标用于反映大脑基线水平的功能活动情况,功能连接则反

作者介绍:肖牟尼, Email: xmn662xx@163.com,

研究方向:青少年抑郁症与自杀行为。

通信作者:况 利, Email: kuangli0308@163.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81671360);重庆市科委重点资助项目(编号:CSTC;2015shmszx120077)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190924.1328.004.html>

(2019-09-25)

映了不同脑区之间功能活动的时间同步性,用于探究空间上相隔甚远的脑区神经生理活动的相互关系。既往研究发现,抑郁症患者大脑多个脑区 ALFF 出现异常,其中对腹内侧前额叶活动增高以及运动与视觉网络活动降低的研究报道一致性较高^[5-6];Ananad 等^[7]针对抑郁症患者脑功能连接的研究结果显示,前扣带回皮层与边缘系统区域间功能连接明显降低,Cullen 等^[8]研究得出一致结果。眶额叶是位于额叶前下方的前额皮层,接收来自背内侧丘脑、颞叶、嗅觉系统以及杏仁核的直接神经传入,其发送的神经至大脑多个区域,包括扣带回、海马、下丘脑外侧和杏仁核,同时与前额叶其他区域也存在联系^[9]。研究表明,眶额叶与人类情绪活动及决策行为密切相关,尤其是奖励与快乐相关体验^[10]。在既往研究中,眶额叶是抑郁症患者自杀研究中发现最多的脑区之一,研究认为眶额叶功能异常可能是导致抑郁症患者自杀行为的潜在机制之一^[11],青少年大脑处于发育状态,大脑的结构功能均与成年人有较大差异^[12],那么青少年抑郁症与成年人抑郁症发病的脑神经机制可能存在不同,然而对青少年抑郁症患者眶额叶的研究尚未见报道。

2016 年 Eklund 等^[13]对既往大脑静息态功能磁共振研究进行回顾分析,发现经常校正方法(AlphaSim、FDR 等)校正后的静息态功能磁共振结果假阳性率达 70%以上,故其对既往研究的可信度提出了质疑。Winkler 等^[14]通过比较多种统计学方法在静息态 fMRI 中的实际应用,发现采用置换检验与 TFCE 校正的统计学方法能将结果假阳性率有效控制在 5%以下,明显优于其他检验-校正方法。本研究应用脑静息态功能磁共振技术研究青少年首发抑郁症眶额叶功能活动,并采用可信度更高的置换检验与 TFCE 校正方法进行统计分析,探究青少年首发抑郁症的脑生理病理机制。

本实验针对青少年这一特殊人群,领先采用了更加严格的数据处理方式与统计学方式,研究结果相比于既往的研究结果更加准确可信。同时,也为青少年抑郁症发生发展的神经生理机制提供了线索。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2015 至 2017 年重庆医科大学附属第一医院住院或门诊的青少年抑郁症患者。入组标准:①年龄 13~29 岁;②符合 ICD-10、DSM-IV 抑郁症的诊断标准;③汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)17 项评分 ≥ 7 分;④

首发抑郁症患者入组前 2 周末进行抗抑郁药物治疗,无电休克治疗史;⑤右利手。排除标准:①合并其他精神疾病或既往有其他精神疾病患者,如精神分裂症、分裂样情感障碍、双相情感障碍以及精神分裂症后抑郁患者等;②合并或既往有脑器质性疾病或严重脑外伤史患者;③合并心、肝、肾疾病,糖尿病及其他严重躯体疾病患者;④有物质依赖或滥用史(酒精、可卡因、药物等)、有精神疾病家族史患者;⑤存在磁共振扫描禁忌情况的患者。共收集 77 例患者,6 例因 MRI 扫描时头动等因素剔除。最终 71 例患者入组,其中男性 24 例,女性 47 例;年龄 13~25 岁,平均 (19.89 ± 3.05) 岁;教育年限 7~16 年,平均 (12.86 ± 2.11) 年;HAMD-17 评分 11~36 分,平均 (21.01 ± 5.08) 分。

健康对照组为重庆医科大学本科临床心理学专业学生。入组标准:①年龄 13~25 岁;②无符合 ICD-10、DSM-IV 诊断的精神疾病;③HAMD-17 评分 < 7 分;④无精神疾病病史或家族史;⑤无物质依赖或滥用史;⑥右利手。排除标准同抑郁症组。共收集 48 名健康对照,其中 4 名因 MRI 扫描时头动等因素剔除。最终纳入 44 名,其中男性 15 名,女性 29 名。年龄 18~24 岁,平均 (20.32 ± 2.11) 岁;教育年限 12~16 年,平均 (13.68 ± 1.57) 年;HAMD-17 评分 0~6 分,平均 (3.52 ± 1.92) 分。

本研究经过重庆医科大学伦理委员会同意。研究前详细告知被试者本研究目的,方法及参加研究的可能风险和不适,所有被试均签署知情同意书。

1.2 图像采集

脑磁共振扫描在重庆医科大学附属第一医院放射科进行,采用美国 GE 公司生产 3.0T 核磁共振扫描仪。嘱被试保持清醒、闭眼、匀速呼吸、头部固定、尽量不做任何思维活动,进行 T1 加权结构像与 BOLD 功能像扫描,扫描参数如下。① 3D 结构像:TR=8.3 ms, TE=3.3 ms, 翻转角为 15°, 层厚/间距=1.0/0 mm, FOV=240mm $\times$ 240 mm, 矩阵=256 $\times$ 192。② 功能像:TR=2000 s, TE=40 ms, 翻转角为 90°, 层厚/间距=4.0/0 mm, 矩阵=64 $\times$ 64, FOV=240mm $\times$ 240 mm, 横断面扫描 33 层, 扫描时间 480 s, 共 240 个时间点。

1.3 静息态数据预处理

数据预处理采用基于 Matlab 平台的 DPABI 软件(<http://rfmri.org/dpabi>)进行。原始数据经 DICOM 数据转换后剔除静息态扫描的前 10 个时间点,从而排除被试适应过程的影响及保证信号稳定。随后依次进行时间层校正、头动校正、分割配准、去除协变量^[15-16](头动、白质信号、脑脊液信号、多项性趋势)以及空间标准化处理。剔除头动平移 ≥ 2 mm 或旋转 $\geq 2^\circ$ 的被试。

1.4 ALFF 计算和功能连接分析

应用 WFU Pickatlas(http://www.nitrc.org/projects/wfu_pick-atlas/)软件制作基于 AAL 大脑模板的双侧眶额叶模板。ALFF 与功能连接均采用 DPABI 软件(<http://www.restfmri.net>)进行计算与分析。首先,采用快速傅里叶转换(fast fourier transform, FFT)算法将预处理数据每个体素的时间序列转换到频率域中,随后进行滤波(0.01~0.08 Hz)。计算功率谱的平均方根,亦即 ALFF。利用 Fisher's r -to- z [$z=0.5 \times \log[1+r]/[1-r]$]

转换将 ALFF 值进行 z 变换,得到双侧大脑眶额叶 z ALFF 值,对结果进行 $4\text{ mm} \times 4\text{ mm} \times 4\text{ mm}$ 高斯平滑。然后,以 ALFF 统计分析中眶额叶功能活动差异脑区作为感兴趣区(region of interest, ROI),计算 ROI 与大脑双侧丘脑、前、中、后扣带回、海马以及杏仁核的功能连接。具体来说,将预处理数据进行滤波($0.01 \sim 0.08\text{ Hz}$)与 $4\text{ mm} \times 4\text{ mm} \times 4\text{ mm}$ 高斯平滑。分别计算每个 ROI 与大脑双侧丘脑、前、中、后扣带回、海马以及杏仁核平均时间序列的线性相关性,并对功能连接值进行 z 转换。

1.5 统计学处理

一般人口学资料的统计学分析采用 SPSS 19.0 软件进行。计量资料中年龄、教育年限与 HAMD 评分采用独立双样本 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。男女构成采用卡方检验,检验水平 $\alpha=0.05$,应用 SPSS 19.0 软件包查看结果。抑郁症组与健康组 2 组被试间 z ALFF 值比较,应用 DPABI 软件对 2 组被试 z ALFF 值进行组间置换检验,以年龄、性别、教育年限及大脑灰质密度作为协变量,置换次数 1 000 次并进行 TFCE 校正,校正后 $P<0.05$,有体素激活即视为组间有统计学差异,采用 DPABI 软件包查看结果。抑郁症组与健康组被试间功能连接数值采用 SPSS 19.0 软件进行组间独立双样本 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,应用 SPSS 19.0 软件包查看结果。

2 结果

2.1 人口学与临床资料

抑郁症组与健康对照组被试性别($\chi^2=0.009, P=0.925$)、年龄($t=-0.822, P=0.413$)差异均未见统计学意义;2 组之间教育年限与 HAMD-17 评分存在差异,且差异有统计学意义($P<0.05$)。目前国内外尚无研究明确表明教育年限对人类大脑结构及功能的影响,且在本研究的数据统计分析中教育年限已被作为协变量回归掉,一定程度上减少了被试间教育年限的差异对研究结果的影响。具体见表 1。

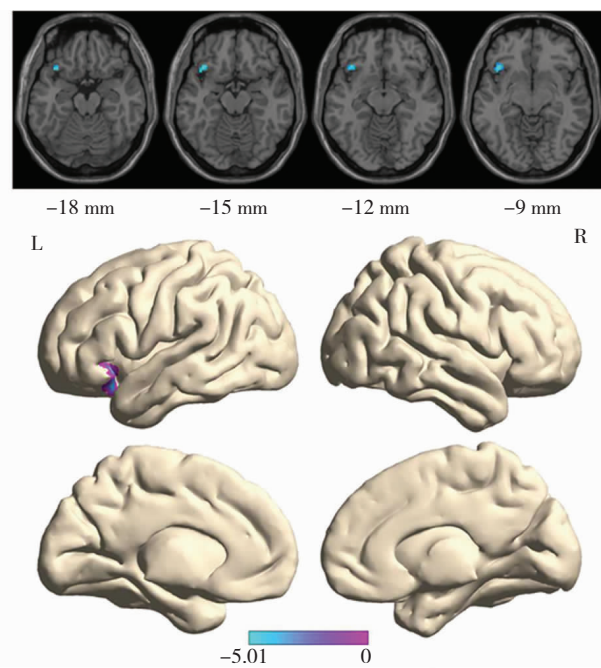
表 1 病例组与对照组一般临床资料

组别	对照组 ($n=44$)	病例组 ($n=71$)	t/χ^2 值	P 值
平均年龄(年)	20.32 ± 2.11	19.89 ± 3.05	-0.822	0.413
性别(男/女)	15/29	24/47	0.001	0.975
教育程度(年)	13.68 ± 1.57	12.86 ± 2.11	-2.223	0.028
HAMD-17 评分	3.52 ± 1.92	21.01 ± 5.08	21.868	0.001

2.2 ALFF 与功能连接分析结果

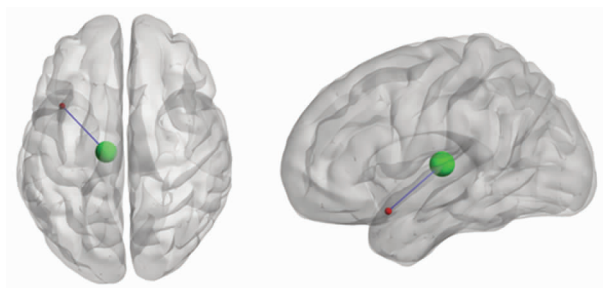
眶额叶 z ALFF 分析结果显示,相比于健康对照组,抑郁症组患者大脑左侧眶额叶 z ALFF 值明显降低(置换检验 1 000 次,TFCE 校正, P 取 0.05)(图 1)。差异脑区包含 39 个体素,其峰值坐标为 MNI: $X=-39, Y=12, Z=-18$ 。其余阳性脑区因包含体素数量小于 10,故不纳入结果分析。

功能连接分析结果显示,相比于健康对照组,抑郁症组患者左侧眶额叶 ROI 与左侧丘脑的功能连接降低($t=-2.197, P=0.030$),而与右侧丘脑、双侧杏仁核、双侧海马、双侧前、中、后扣带回未见明显差异(图 2,表 2)。



注:平面图显示,相比于健康被试,青少年抑郁症患者大脑左侧眶额叶 z ALFF 明显降低(蓝色区域)(1 000 次置换检验,TFCE 校正, P 取 0.05);大脑 3D 结构图显示 z ALFF 降低区域位于左侧眶额叶内侧

图 1 青少年抑郁症眶额叶 ALFF 分析



注:大脑 3D 结构图显示,相比于健康被试,青少年抑郁症患者左侧眶额叶(红色)与左侧丘脑(绿色)功能连接下降(独立双样本 t 检验, P 取 0.05)

图 2 青少年抑郁症眶额叶功能连接分析

表 2 病例组与对照组左侧眶额叶 ROI-wise 功能连接结果

解剖部位	左右侧	功能连接系数(r 值)		t 值	P 值 (经校正)
		病例组	对照组		
丘脑	左	0.294 ± 0.067	0.401 ± 0.089	-2.231	0.024
	右	0.260 ± 0.058	0.339 ± 0.071	-1.690	0.093
杏仁核	左	0.416 ± 0.092	0.410 ± 0.088	0.142	0.889
	右	0.419 ± 0.077	0.395 ± 0.049	0.551	0.581
海马	左	0.338 ± 0.038	0.402 ± 0.090	-1.568	0.121
	右	0.341 ± 0.044	0.378 ± 0.051	-0.936	0.356
前扣带回	左	0.491 ± 0.104	0.463 ± 0.099	0.584	0.560
	右	0.480 ± 0.085	0.454 ± 0.072	0.532	0.594
中扣带回	左	0.407 ± 0.066	0.464 ± 0.069	-1.222	0.225
	右	0.415 ± 0.046	0.460 ± 0.055	-0.925	0.358
后扣带回	左	0.134 ± 0.099	0.120 ± 0.097	0.339	0.743
	右	0.116 ± 0.033	0.098 ± 0.024	0.393	0.695

3 讨论

青少年这一时期是人类大脑发育的关键时期,青少年的大脑功能相比于成年人具有独有的特点,但目前针对青少年这一特殊人群抑郁症的 fMRI 研究尚不多见。静息态 fMRI 是研究大脑功能活动的主要方法之一,相比于脑电研究,静息态 fMRI 具有空间分辨率高、定位准确等优势,对探究精神疾病的神经机制、指导治疗以及预测治疗效果等方面具有重要意义,而相比于结构磁共振结果,功能磁共振更能反映脑部的功能活动,可以一定程度上从功能活动的角度反映神经活动与临床表现之间的联系^[17]。低频振荡振幅与功能连接是静息态 fMRI 常用分析方法。低频振荡振幅是将时间序列经傅里叶转换变换到频域,通过计算功率谱中低频频率(0.01~0.08 Hz)对应的幅度均值等到低频振幅,用于反映大脑静息状态下自发活动的幅度^[18]。功能连接是通过脑区域之间功能活动在时间上的同步性与一致性,从时间层面上计算脑区域之间的功能关联,是作为评价大脑活动相关性的指标^[19]。本研究采用以上 2 种分析方法,从基线功能活动以及与多个脑区之间神经活动同步性方面独立探究青少年首发抑郁症眶额叶的功能活动特点。研究结果显示,相比于健康对照组,青少年抑郁症患者静息状态下大脑左侧眶额叶 zALFF 值下降,差异脑区与左侧丘脑的功能连接下降。

眶额叶是大脑前额叶的重要组成部分,接收来自经典五大感觉刺激的信息,同时接收躯体内脏感觉刺激信息,同时介导人类许多高级认知与行为过程,如奖赏与惩罚评估、决策与预测、反应抑制等神经活动,是大脑皮层功能最丰富的脑区之一^[7]。既往基于体素的形态学研究发现,相比于健康对照组,抑郁症组大脑双侧眶额叶的灰质体积明显下降^[20]。本研究发现,青少年抑郁症患者静息状态下大脑左侧眶额叶的低频活动下降,活动异常处位于左侧眶额叶外侧部(Brodman 47 区)。既往眶额叶功能分区的研究及荟萃分析认为,人脑眶额叶存在外-内与前-后的差异,其中内侧皮层的功能活动与奖赏刺激的监控、学习及记忆有关,而外侧皮层则与惩罚刺激的评估有关并在反转学习任务中被激活^[21]。本研究中青少年抑郁症患者大脑左侧眶额叶外侧部静息态低频活动降低可能导致了抑郁症患者对惩罚刺

激的异常加工,该异常可能与抑郁症患者出现情绪低落、悲观等症状有一定联系。

眶额叶接收大量来自背中部丘脑大细胞内侧核的神经纤维投射^[22],同时与大脑其他重要脑区之间有丰富的往返神经纤维,如杏仁核、扣带回、海马等边缘系统脑区^[9]。本研究应用低频振荡振幅的差异脑区作为种子点,探究其与丘脑及边缘系统脑区的功能连接情况。研究结果显示,相比于健康对照组,青少年抑郁症组大脑左侧眶额叶(位于 Brodmann 47 区)与左侧丘脑的功能连接降低,但其与边缘系统的功能连接未见明显差异。丘脑是情绪加工及认知/执行网络的整合部分,既往研究发现,抑郁症患者大脑双侧丘脑灰质体积降低,其结构异常可能导致负性情绪自上而下调节机制受损,从而导致抑郁症状易感性^[20]。既往在体结构与功能成像及成人尸体研究结果显示,额叶-纹状体-丘脑与边缘系统-丘脑-额叶神经环路在抑郁症病理生理机制中起重要的作用^[23-24]。2013 年, Jia 等^[25]对 63 例重性抑郁症患者与 46 例健康被试的弥散张量成像研究发现,相比于健康对照,抑郁症组大脑眶额叶与丘脑之间经左侧内囊的神经纤维明显减少。本研究应用静息态功能磁共振,采用基于种子点的功能连接方法,发现青少年抑郁症组大脑左侧眶额叶与左侧丘脑的功能连接下降,从静息态功能磁共振的角度进一步验证了大脑额叶-丘脑神经环路的异常与青少年抑郁症的病理生理机制相关,该环路的功能活动异常可能导致个体认知与情绪加工过程异常,从而与青少年抑郁症的发生与发展相关。

目前,有部分研究指出,既往采用的不恰当统计学方法会使静息态功能磁共振研究结果存在较大的假阳性率,研究结果可信度受到质疑^[13]。而本研究领先采用了目前国际学术推荐的置换检验与无阈值簇群增强的统计学方法对静息态磁共振最终结果进行分析,相比于既往传统的检验校正方法,该方法可以有效降低结果假阳性率至 5% 以下,增加研究结果的可信度。但此种方法目前应用尚不广泛,尤其在国内外静息态功能磁共振研究中应用极少。

研究并未发现眶额叶与边缘系统重要脑区杏仁核、扣带回、海马的功能连接在 2 组之间存在明显差异。Pearson 相关分析显示,眶额叶 ALFF 及以上功能连接与汉密尔顿抑郁量表之间未见明显相关,汉密尔顿抑郁量表是评估抑郁症程度的一个常用量表,但并不是抑郁症的诊断依据,本次实验结

果与汉密尔顿抑郁量表未见相关性并不能说明该结果不是青少年抑郁症的发病机制,同样在 Jia 等的研究中,眶额叶与丘脑之间经左侧内囊的神经纤维数量与汉密尔顿量表之间也未见明显相关。

综上所述,大脑眶额叶-丘脑环路的功能异常可能介导了青少年抑郁症的神经生理机制。但由于受到 fMRI 技术原理的限制,对所发现神经生物机制的进一步理解与分析存在一定难度,目前国内外对抑郁症的研究尚无法完全揭示抑郁症的发生发展机制。未来研究将尝试运用更科学的实验方法从多个维度对眶额叶在青少年抑郁症中的神经机制进行探索,针对青少年这一特殊人群,尽可能多地揭示抑郁症发生发展的神经生物机制。本研究中 2 组被试在教育年限上有统计学差异,此差异可能对研究结果产生影响。

参 考 文 献

- [1] Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, et al. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2013, 382(9904): 1564-1574.
- [2] Cao J, Kuang L, Kuang L, et al. Abnormal regional homogeneity in young adult suicide attempters with no diagnosable psychiatric disorder: a resting state functional magnetic imaging study[J]. *Psychiatry Res*, 2014, 231(2): 95-102.
- [3] 张 爽, 陈建梅, 况 利, 等. 自杀未遂青年女性抑郁症患者脑默认网络 rs-fMRI 研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2016, 41(8): 836-840.
- [4] Sun J, Guo X, Zhang J, et al. Incidence and fatality of serious suicide attempts in a predominantly rural population in Shandong, China: a public health surveillance study[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(2): e006762.
- [5] Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, et al. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data[J]. *American Journal of Psychiatry*, 2012, 169(7): 693-703.
- [6] Cao J, Chen X, Chen J, et al. Resting-state functional MRI of abnormal baseline brain activity in young depressed patients with and without suicidal behavior[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2016, 205: 252-263.
- [7] Anand A, Li Y, Wang Y, et al. Reciprocal effects of antidepressant treatment on activity and connectivity of the mood regulating circuit: an FMRI study[J]. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 2007, 19(3): 274-282.
- [8] Cullen KR, Gee DG, Klimesdougan B, et al. A preliminary study of functional connectivity in comorbid adolescent depression[J]. *Neuroscience Letters*, 2009, 460(3): 227-231.
- [9] Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex[J]. *Cerebral Cortex*, 2000, 10(3): 295-307.
- [10] Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2005, 6(9): 691-702.
- [11] Cao J, Chen JM, Kuang L, et al. Abnormal regional homogeneity in young adult suicide attempters with no diagnosable psychiatric disorder: a resting state functional magnetic imaging study[J]. *Psychiatry Research*, 2015, 231(2): 95-102.
- [12] Courchesne E, Chisum HJ, Townsend J, et al. Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers[J]. *Radiology*, 2000, 216(3): 672-682.
- [13] Eklund A, Nichols TE, Knutsson H. Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(28): 7900-7905.
- [14] Winkler AM, Ridgway GR, Douaud G, et al. Faster permutation inference in brain imaging[J]. *Neuroimage*, 2016, 141: 502-516.
- [15] Yan CG, Craddock RC, Zuo XN, et al. Standardizing the intrinsic brain: towards robust measurement of inter-individual variation in 1000 functional connectomes[J]. *Neuroimage*, 2013, 80(20): 246-262.
- [16] Liu TT, Nalci A, Falahpour M. The global signal in fMRI: nuisance or information?[J]. *Neuroimage*, 2017, 150: 213-229.
- [17] Zhang S, Kuang L, Kuang L, et al. Association between abnormal default mode network activity and suicidality in depressed adolescents[J]. *BMC Psychiatry*, 2016, 16(1): 337.
- [18] Zou QH, Zhu CZ, Yang Y, et al. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: Fractional ALFF[J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2008, 172(1): 137-141.
- [19] Gao W, Zeng LL. Estimating medication status via resting-state functional connectivity in major depression[C]. *Sino-Foreign-Interchange Conference on Intelligent Science and Intelligent Data Engineering*, 2011: 153-159.
- [20] Zhao Y, Chen L, Zhang W, et al. Gray matter abnormalities in non-comorbid medication-naïve patients with major depressive disorder or social anxiety disorder[J]. *Ebiomedicine*, 2017, 21: 228-235.
- [21] Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology[J]. *Progress in Neurobiology*, 2004, 72(5): 341-372.
- [22] Tavoni G, Ferrari U, Battaglia FP, et al. Functional coupling networks inferred from prefrontal cortex activity show experience-related effective plasticity[J]. *Network Neuroscience*, 2017, 1(3): 275-301.
- [23] Ordway GA, Klimek V. Neurocircuitry of mood disorders[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1): 192-216.
- [24] Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment[J]. *British Medical Bulletin*, 2003, 65(1): 193-207.
- [25] Jia Z, Wang Y, Huang X, et al. Impaired frontothalamic circuitry in suicidal patients with depression revealed by diffusion tensor imaging at 3.0 T[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2014, 39(3): 170-177.

(责任编辑: 冉明会)