

认知行为治疗联合氟西汀治疗对自杀未遂青年抑郁症患者脑区比率低频振幅的影响

舒燕萍¹ 况利² 黄乾坤³ 贺励慧³

¹贵州省第二人民医院心身科, 贵阳 550004; ²重庆医科大学附属第一医院精神科 400016; ³遵义医科大学 563006

通信作者: 况利, Email: KuangLi0606@163.com

【摘要】目的 采用静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)评估自杀未遂青年抑郁症患者经认知行为治疗(cognitive behavior therapy, CBT)联合氟西汀治疗后脑区比率低频振幅(fractional amplitude of low-frequency fluctuation, fALFF)的变化情况。**方法** 招募2017年3月至2019年12月来自贵州省第二人民医院的自杀未遂青年抑郁症患者45例, 以及与其年龄、性别、受教育程度相匹配的健康志愿者作为对照组。采用随机数字表法将患者分为CBT联合药物治疗组(简称联合组)和单纯抗抑郁药治疗组(简称药物组)。联合组给予8次CBT联合氟西汀抗抑郁治疗; 药物组给予单纯氟西汀药物治疗。分别于基线期和治疗后采集rs-fMRI数据, 采用HAMD₂₄、自杀意念量表(Scale for Suicide Ideation, SSI)及其治疗后的减分率(Δ HAMD₂₄、 Δ SSI)评估临床症状和自杀意念程度。采用fALFF分析治疗前后脑功能活动的变化, 并对临床心理量表及fALFF值进行相关分析。**结果** 基线期联合组fALFF值较对照组显著增高的脑区为左小脑后叶($t=4.312$)、右前扣带回($t=4.079$)、左顶下小叶/颞上回($t=3.983$)、左尾状核($t=4.109$)、左额上回/额中回($t=5.191$), 而左角回($t=-4.607$)的fALFF值较对照组显著降低。治疗8周后联合组抑郁症状较药物组显著改善, 自杀意念显著降低。治疗8周后联合组fALFF值高于药物组的脑区为右额中回/额下回($t=3.456$)、左小脑后叶/小脑前叶($t=5.120$); 低于药物组的脑区为左额内侧回/膝下前扣带回($t=-4.045$; $P<0.05$, AlphaSim校正)。相关分析示: 基线期联合组左额上回fALFF值与HAMD₂₄分呈负相关($r=-0.600$, $P=0.002$), 右前扣带回fALFF值与SSI分呈正相关($r=0.428$, $P=0.037$); 治疗8周后, 右内侧前额叶fALFF值与SSI减分值(Δ SSI)呈正相关($r=0.518$, $P=0.010$)。**结论** 经8周CBT联合药物治疗后, 自杀未遂青年抑郁症患者临床疗效显著高于单纯药物治疗, 患者脑局部自发活动发生显著改变, 尤其以额叶-边缘系统和小脑最为显著, 提示CBT联合氟西汀治疗可能对这些脑区的自发性活动产生有效调节并能重塑脑的情感处理过程及认知环路。

【关键词】 抑郁症; 自杀未遂; 认知疗法; 磁共振成像; 比率低频振幅

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81671360); 贵州省科技计划项目(黔科合基础[2018]1090); 贵阳市科技项目(筑科合同[2019]9-3-1; 筑科合同[2018]1-63); 贵州省卫健委科技项目(gzwmkj2016-1-027)

临床试验注册: 中国临床试验注册中心, ChiCTR1900024989

Altered fractional amplitude of low-frequency fluctuation after cognitive behavioral therapy combined with fluoxetine in young depressed patients with suicide attempts

Shu Yanping¹, Kuang Li², Huang Qiankun³, He Lihui³

¹Department of Psychosomatics, Guizhou 2nd Provincial People's Hospital, Guiyang 550004, China;

DOI: 10.3760/cma.j.cn113661-20200619-00285

收稿日期 2020-06-19 本文编辑 高蓓蕾

引用本文: 舒燕萍, 况利, 黄乾坤, 等. 认知行为治疗联合氟西汀治疗对自杀未遂青年抑郁症患者脑区比率低频振幅的影响[J]. 中华精神科杂志, 2020, 53(5): 392-399. DOI: 10.3760/cma.j.cn113661-20200619-00285.



²Department of Psychiatry, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; ³Zunyi Medical University, Zunyi 563006, China

Corresponding author: Kuang Li, Email: KuangLi0606@163.com

[Abstract] Objective This study aimed to evaluate the changes of fractional amplitude of low frequency fluctuation (fALFF) in young depressed patients with suicide attempts after cognitive behavior therapy (CBT) combined with fluoxetine by using the resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI). **Method** From March 2017 to December 2019, 45 young depressed patients with suicide attempts were recruited from the Second People's Hospital of Guizhou Province. The patients were randomly allocated into CBT combined with antidepressant treatment (combination group) and antidepressant treatment alone (antidepressant group). Individuals in combination group were treated with 8-time CBT combined with fluoxetine, patients in antidepressant group were treated with fluoxetine alone. Healthy volunteers matched with the age, gender and education level of the patients were recruited as the control group. The rs-fMRI data were collected before and after the treatment. The clinical symptoms and the suicidal ideation were evaluated by HAMD₂₄ scale and the Scale for Suicidal Ideation (SSI). The brain function in response to the treatment was analyzed by fALFF, change after the treatment. And the correlation analysis was explored between the brain function and the clinical symptoms. **Result** At the baseline, compared with the control group, the fALFF values of combination group were significantly increased in the left posterior lobe ($t=4.312$), right anterior cingulate cortex ($t=4.079$), left inferior parietal lobe ($t=3.983$), left superior temporal cortex ($t=3.983$), left caudate nucleus ($t=4.109$), left superior frontal cortex ($t=5.191$) and left middle frontal cortex ($t=5.191$), while significantly decreased in left angular gyrus ($t=-4.607$). After 8 weeks of treatment, the depressive symptoms and the suicidal ideation in combination group were significantly improved compared to those in antidepressant group. Compared to antidepressant group, higher fALFF values were found in combination group in right middle frontal cortex ($t=3.456$), right inferior frontal cortex ($t=3.456$), left posterior cerebellar lobe ($t=5.120$), and left anterior cerebellar lobe ($t=5.120$); lower values were found in left medial frontal cortex ($t=-4.045$), and left anterior cingulate cortex ($t=-4.045$; $P<0.05$, AlphaSim correction). In combination group, the value of fALFF in left superior frontal cortex was negatively correlated with the score of HAMD₂₄ ($r=-0.600$, $P=0.002$), and that of right anterior cingulate cortex was positively correlated with SSI score ($r=0.428$, $P=0.037$); after treatment, the value of fALFF in right medial prefrontal lobe was positively correlated with the SSI improvement (Δ SSI) ($r=0.518$, $P=0.010$). **Conclusion** After 8 weeks of CBT combined with fluoxetine treatment, depressive symptoms may get more improved with less suicidal ideation than the fluoxetine treatment alone in young depressed patients who have suicide attempts before, and the local spontaneous brain activities change accordingly, especially in the frontal limbic system and cerebellum. It may suggest that CBT combined with fluoxetine may effectively regulate the spontaneous activities of these brain regions and possibly reshape the emotional processing as well as the cognitive circuit which contribute the symptoms improvement.

[Key words] Depressive disorder; Suicide, attempted; Cognitive therapy; Magnetic resonance imaging; Fractional amplitude of low-frequency fluctuation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (General Program 81671360); Science and Technology Plan of Guizhou Science and Technology Department ([2018]1090); Guiyang Science and Technology Bureau Science and Technology Plan ([2019]9-3-1; [2018]1-63); Guizhou Provincial Health Planning Commission Science and Technology Fund (gzwjkj2016-1-027)

Clinical Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR1900024989

抑郁症是一种以显著而持久的心境低落为主要临床特征的精神疾病,是导致自杀的高风险因素,25%的抑郁症患者曾有过自杀行为^[1]。全球目前有超过 3.5 亿的抑郁症患者^[2],我国抑郁症的终生患病率为 6.8%^[3]。认知行为治疗(cognitive behavior therapy, CBT)是治疗抑郁症短程有效的心理治疗方法。关于 CBT 治疗抑郁症的心理机制

目前有较多认知行为理论和假设,但关于 CBT 的神经生物学机制并不明确^[4],了解 CBT 作用于自杀未遂抑郁症的神经机制对患者选择治疗方案及疗效预测具有重要意义。

功能磁共振技术是探索抑郁症患者脑功能活动及其神经生物机制的重要手段。既往大量研究显示抑郁症患者脑结构及脑功能活动存在显著异

常。有研究者通过功能磁共振研究发现,重度抑郁症患者杏仁核左前额皮质神经回路存在功能连接异常^[5-6],静息态下脑默认网络的功能连接强度出现显著改变^[7-8]。还有研究显示伴自杀未遂行为青少年抑郁症患者的左侧海马与左直回功能连接增多,边缘系统等多个区域脑功能连接均出现显著改变,进而推测青少年自杀行为与额叶-边缘系统环路、额叶-顶叶-小脑环路、额-顶网络以及脑默认网络具有潜在关系^[9]。有研究者发现自杀未遂抑郁症患者的前扣带回及脑岛功能连接下降,纹状体和运动感觉网络的功能连接增加^[10-12],推测抑郁症患者自杀风险与其前额叶皮质结构和功能的改变有密切关系,提出额叶-纹状体环路可能是抑郁症自杀的重要潜在机制,认为楔前叶、左侧小脑的异常功能连接可作为预测青年抑郁症患者自杀行为的一个神经标记物^[13-14]。

然而,目前还没有关于 CBT 对青年自杀未遂抑郁症疗效的静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)研究,尤其是采用比率低频振幅(fractional amplitude of low frequency fluctuation, fALFF)的分析方法。与功能连接、脑网络分析等方法相比,采用 fALFF 分析方法可以降低生理噪声的影响,抑制非特异性信号,能有效地反映静息态脑的自发活动,具有较高的特异性。因此,我们使用 fALFF 分析及探索 CBT 合并药物干预前后患者的局部脑自发活动变化情况。

对象和方法

一、对象

患者组:2017 年 3 月至 2019 年 12 月就诊于贵州省第二人民医院的伴有自杀未遂行为的青年抑郁症患者。根据哥伦比亚分类法(Columbia Classification Algorithm for Suicide Assessment, C-CASA)^[15],本研究中将自杀定义为:有自杀意图,有自残行为,但没有成功,有明确的证据表明自杀企图可以从他/她的行为和环境推断出来。入组标准:(1)汉族,年龄 18~28 岁,右利手,初中及以上文化程度;(2)符合 DSM-IV 中关于抑郁发作的诊断标准;(3)HAMD₂₄ 评分>35 分,至少有 1 次自杀未遂史;(4)入组前 1 个月内未接受抗抑郁药治疗、无电休克治疗史或经颅磁刺激治疗史。排除标准:(1)被诊断为其他精神障碍,如双相情感障碍、

精神分裂症、人格障碍、智力发育迟缓等;(2)HAMA 评分>14 分;(3)伴有脑器质性疾病,其他由药物引起的器质性疾病或者抑郁症状,有药物依赖史;(4)MRI 检查、妊娠、哺乳、妊娠准备禁忌证;(5)伴有严重躯体疾病。中止标准:(1)治疗中出现严重不良反应;(2)未能完成治疗流程,如不能完成家庭作业或缺席 CBT 超过 2 周;(3)病例脱落。

对照组:同期招募与患者组年龄、性别、受教育程度相匹配的健康志愿者。入组标准:(1)汉族;(2)年龄 18~28 岁;(3)右利手;(4)初中及以上文化程度;(5)HAMD₂₄ 评分<8 分。排除标准:(1)诊断为抑郁、人格障碍、焦虑障碍、智力障碍、躁狂发作、精神分裂症等精神障碍;(2)HAMA<7 分;(3)患有严重躯体疾病;(4)有药物滥用史;(5)MRI 检查、妊娠、哺乳、妊娠准备禁忌证。

本研究获得贵州省第二人民医院伦理委员会批准[院伦理(2018)01 号],所有被试者均知晓研究的主要内容,并自愿签署知情同意书。

二、方法

本研究为单中心、随机、平行对照研究。

1. 分组与干预方案:采用随机数字表法将抑郁症患者分为 CBT 联合药物治疗组(简称联合组)和单纯抗抑郁药治疗组(简称药物组)。药物组接受单一氟西汀治疗,剂量为 20~50 mg/d。联合组在采用氟西汀治疗的同时给予 8 次结构式个体 CBT,每周 1 次,每次 35~50 min。CBT 内容主要包括:心理教育、识别自动思维、修正核心信念、去标签化、执行行为策略、陈述问题、任务分解法、构建预防复发技巧^[16]。采用 HAMD₂₄ 评估抑郁症状及其严重程度;采用自杀意念量表(Scale for Suicide Ideation, SSI)^[17]评估自杀意念及自杀风险。分别于基线期、治疗 8 周后对被试者进行量表评估并计算治疗后与治疗前的临床量表减分值(Δ HAMD₂₄、 Δ SSI)。采集 rs-fMRI 数据(对照组仅采集 1 次)进行 fALFF 分析。

2. fMRI 图像采集与处理:采用 GE Signa HDE MRI 扫描获得 fMRI 图像。在扫描过程中,被试者取平卧位,保持清醒、安静、闭眼,不做主动思考。具体扫描序列和参数如下:(1)3D-T₁ 结构成像:采用三维磁化准备快速扰相梯度回波,扫描参数为:重复时间/回波时间=12.5 ms/5.4 ms,层厚=1.2 mm,扫描 232 层,20° 翻转角,视野=240 mm×240 mm,矩阵=256×256,扫描时间共 4 min 43 s。(2)BOLD 成像:采用梯度回波-平面回波序列,扫描参数为:重

复时间/回波时间=3000 ms/40 ms, 层厚/间距=4.0/0 mm, 视野=240 mm×240 mm, 矩阵=64×64, 90°翻转角, 共 4 352 层, 采集 128 个时间点, 扫描时间 6 min 24 s。

fMRI 数据处理主要包括原始数据预处理和图像数据的统计分析 2 个步骤。在 Matlab_2013b (Mathworks, Inc) 平台运行 DPARSFA 软件^[18] (<http://restfmri.net/>) V2.3 版本对 rs-fMRI 数据进行预处理, 包括 8 个步骤: (1) 数据格式转换; (2) 去除前 10 个时间点; (3) 时间层校正; (4) 头动校正(头动范围平动≤2 mm, 旋转≤2°); (5) 空间标准化; (6) 空间平滑, 平滑核 4 mm×4 mm×4 mm; (7) 去线性漂移; (8) 低通滤波(0.01~0.10 Hz)。

预处理后使用 RESTplus V1.21 软件 (<http://www.restfmri.net/>) 进行数据分析和 fALFF 值计算。提取低频振幅信号(0.01~0.10 Hz)计算 ALFF 值, 将此范围内的 ALFF 值相加的总和除以整个频段的振幅总和即得到 fALFF 值^[19]。再通过快速傅里叶变换(Fisher-Z)转化得到 zfALFF 值, 最后对 zfALFF 值进行统计分析。脑图统计分析采用 AlphaSim 多重比较校正, 参数为: 采用边连接 rmm=5, 半峰全宽=4 mm×4 mm×4 mm, $P=0.05$, 团块簇=89, 激活范围阈值>486 mm³(即体素=18)。

3. 质量控制: 临床量表评分由接受过一致性培训的研究人员完成, 磁共振扫描者、量表评估者均不知道患者分组情况。心理治疗师为精神科副主任医师, 获得中国心理卫生协会 CBT 资格认证, 每 2 周接受 1 次上级督导。为确保 fMRI 图像符合标准, 在扫描前医生向被试者告知统一的指导语, 让其尽量保持平静状态, 在扫描过程中保持身体不移动。扫描时医生对原始图像进行观察, 对有明显伪影或变形的图像进行剔除或重新进行扫描。

4. 统计学处理: 使用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析, 采用 Kolmogorov-Smirnov (K-S) 检验对量表

分值进行正态检验。3 组一般临床资料中计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析(one-way analysis of variance, ANOVA), 对 ANOVA 分析结果差异有统计学意义的变量采用 LSD-*t* 检验进行两两比较, 计数资料比较采用卡方检验(chi-squared test)。治疗 8 周后联合组和药物组的临床量表评分比较进行独立样本 *t* 检验。治疗前联合组与对照组 zfALFF 值比较, 治疗后联合组分别与对照组、药物组的 zfALFF 值比较均采用独立样本 *t* 检验。使用 RESTplus V1.21 软件提取差异具有统计学意义的脑区的平均 fALFF 值, 然后将其与年龄、受教育年限以及临床心理量表评分分别做线性相关分析, 探讨临床症状与存在异常活动脑区之间的相关性。

结 果

一、一般临床资料及量表评分比较

本研究共纳入 116 例, 其中因图像质量不符合要求剔除 5 例(联合组 2 例、药物组 1 例、对照组 2 名), 脱落 28 例(联合组 13 例、药物组 15 例)。病例脱落原因主要为: (1) 被试者不愿接受第 2 次 MRI 扫描; (2) 未按时复诊及做第 2 次 MRI 扫描; (3) 治疗期间因治疗方案改变而退出。完成全部治疗流程、MRI 扫描的被试者共计 83 例, 其中对照组 38 名、联合组 24 例、药物组 21 例。基线期对照组、联合组及药物组在年龄、性别及受教育年限方面差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。联合组与药物组 HAMD₂₄ 和 SSI 评分差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗 8 周后, 联合组 HAMD₂₄ 评分($P=0.004$)和 SSI 评分($P=0.007$)显著低于药物组。见表 1。

二、zfALFF 分析

基线期联合组静息态 BOLD 信号 zfALFF 值高于对照组的脑区为: 左小脑后叶、右前扣带回、左顶

表 1 3 组一般临床资料及量表评分比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=38$)	药物组($n=21$)	联合组($n=24$)	检验值	P 值
性别(男/女, 例)	17/21	9/12	9/15	$\chi^2=0.321$	0.852
年龄(岁)	23.0±2.2	23.0±3.5	22.2±2.9	$F=0.763$	0.470
受教育年限(年)	14.6±2.3	13.5±3.1	13.3±3.4	$F=1.995$	0.142
基线期 HAMD ₂₄ 评分(分)	3.6±2.3	53.9±9.2	51.0±8.2	$t=1.103$	0.276
基线期 SSI 评分(分)	3.2±2.2	42.2±7.1	43.6±11.3	$t=-0.469$	0.641
治疗 8 周 HAMD ₂₄ 评分(分)	-	29.1±13.1	19.2±8.8	$t=3.017$	0.004
治疗 8 周 SSI 评分(分)	-	15.0±11.5	7.3±6.5	$t=2.831$	0.007

注: HAMD₂₄ 为 24 项汉密尔顿抑郁量表, SSI 为自杀意念量表; - 为无相关数据

下小叶、左颞上回、左尾状核、左额上回、左额中回；zfALFF 值较对照组降低的脑区为左角回。治疗 8 周后，联合组 zfALFF 值较治疗前增高的脑区为：右额中回、右中央前回、左额下回、右枕叶、右楔前叶；联合组 zfALFF 值较治疗前降低的脑区为：右膝下前扣带回、右额内侧回。治疗 8 周后联合组较药物组 zfALFF 值增高的脑区为：右额中回、右额下回、左小脑后叶、左小脑前叶；联合组 zfALFF 值低于药物组的脑区为：左额内侧回、左膝下前扣带回 ($P < 0.05$, AlphaSim 校正)。见表 2 和图 1。

三、临床量表评分与 fALFF 值的相关分析

为验证治疗 8 周后抑郁症状的改善及自杀意念的降低是否与 fALFF 值改变相关，提取联合组治疗前、治疗 8 周后的 fALFF 值与 HAMD₂₄、SSI 分值及其减分值分别进行相关分析，结果显示基线期左额上回 fALFF 值与 HAMD₂₄ 分呈负相关 ($r = -0.600, P = 0.002$)，右前扣带回 fALFF 值与 SSI 分呈正相关 ($r = 0.428, P = 0.037$)；治疗 8 周后，右内侧前额叶 fALFF 值与 Δ SSI 值呈正相关 ($r = 0.518, P = 0.010$)；见图 2。其他脑区的 fALFF 值与量表评分均无相关性。

讨 论

抑郁症是一种心理、社会、生物等综合因素作用导致的疾病，最常见的症状是认知功能失调和思

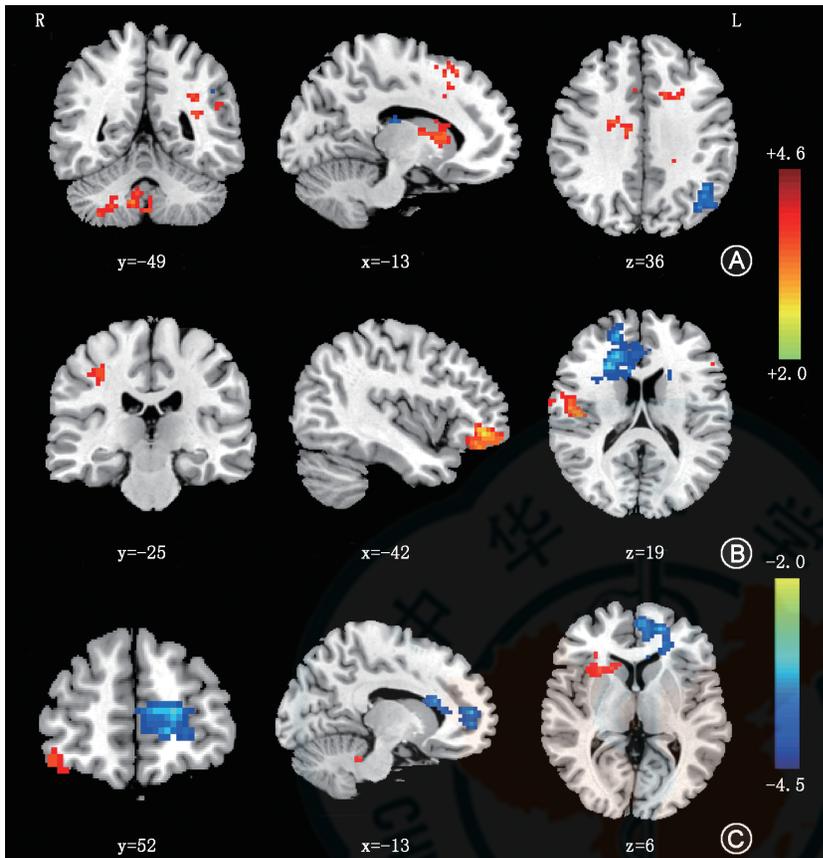
维反刍。患者会倾向于以一种负性的认知偏向模式来处理信息，容易忽略积极信息而出现信息处理错误，并不断导致消极信息进一步扩大。在这些消极认知的影响下，患者易出现绝望感及自杀意念，最终导致自杀行为的出现。CBT 是一种治疗抑郁症的重要手段，其最主要的优点是治疗内容结构化、模式化，并且疗程相对较短，效果明显。经过 CBT 后，可以减少抑郁症患者的负性自我关注，使患者重新建立自我调整情绪的能力，最终显著改善及减少患者的绝望感及自我伤害行为^[20-21]。本研究结果表明，与常规单纯药物治疗相比，CBT 联合氟西汀治疗 8 周后患者抑郁症状及自杀意念改善程度均显著高于单纯药物组。

对于 CBT 的神经生物学作用机制，Yoshimura 等^[22-23]通过 fMRI 研究发现，在完成 12 周的 CBT 干预后，抑郁症患者的腹侧前扣带回皮质 (ventral anterior cingulate cortex, vACC) 在积极刺激下出现活性升高，在消极刺激下 vACC 的活性与 CBT 的干预效果呈负相关，进一步以内侧前额叶 (medial prefrontal cortex, mPFC) 为种子点进行全脑功能连接分析发现，经 CBT 干预后抑郁症患者的 mPFC-vACC 功能连接减弱。Goldapple 等^[24]利用 PET 研究发现，在接受 CBT 15~20 周后，患者楔前叶、mPFC、额上回、下顶叶活动减少，而背侧前扣带回、海马的活性增加。最近，Dunlop 等^[25]通过 fMRI

表 2 联合组 ($n=24$) 与对照组 ($n=38$)、药物组 ($n=21$) 治疗前后 fALFF 值差异有统计学意义的脑区参数

差异脑区	BA	Peak 点 MNI 坐标			团块大小(体素)	t 值
		x	y	z		
基线期联合组与对照组比较						
左小脑后叶	-	0	-54	-39	74	4.312
右前扣带回	24	21	-21	39	69	4.079
左顶下小叶/颞上回	13	-30	-30	33	68/58	3.983
左尾状核	-	-9	12	6	52	4.109
左额上回/额中回	6	-24	-15	45	35/34	5.191
左角回	39	-42	-57	33	40	-4.607
联合组治疗前与治疗 8 周后比较						
右额中回/中央前回	6	63	0	39	354/270	5.199
左额下回	47	-39	42	-9	137	4.916
右枕叶/楔前叶	18	12	-102	6	76/57	4.258
右膝下前扣带回/额内侧回	32/24	24	21	18	160/139	-8.645
治疗 8 周后联合组与药物组比较						
右额中回/额下回	47	42	30	-15	32/82	3.456
左小脑后叶/小脑前叶	-	-45	-51	-42	224/137	5.120
左额内侧回/膝下前扣带回	10	-18	51	9	210/74	-4.045

注： $P < 0.05$, AlphaSim 多重比较校正；MNI 为蒙特利尔神经科学研究所；BA 为布罗德曼分区，-为未在 BA 区；Peak 点代表脑区差异最显著的峰值点



A 为基线期联合组与对照组差异脑区;B 为联合组治疗前与治疗 8 周后差异脑区;C 为治疗 8 周后联合组与药物组差异脑区;图中的 x、y、z 表示 MINI 坐标值

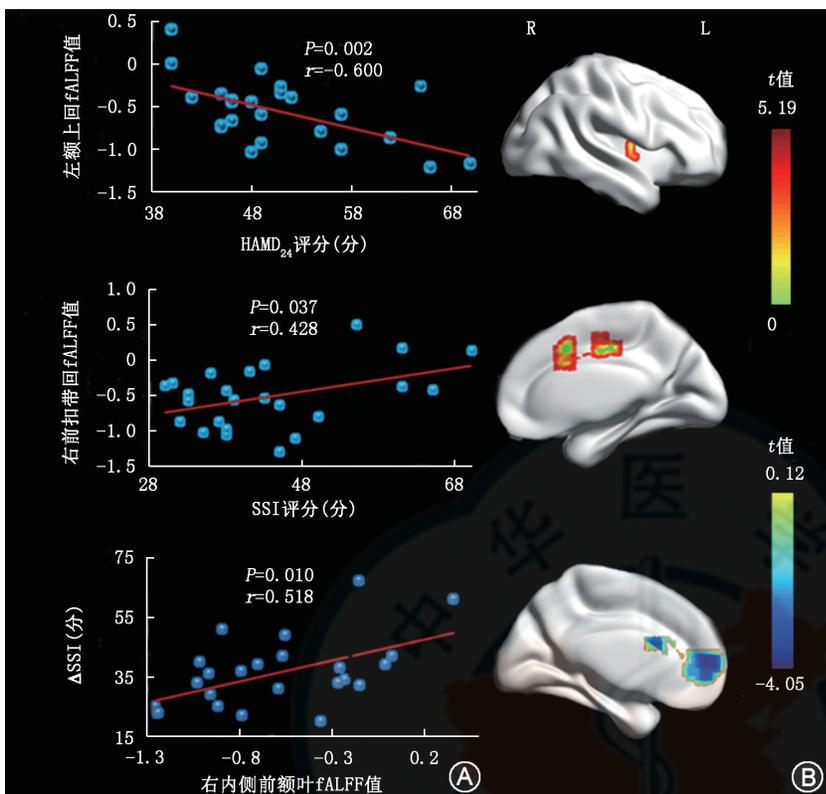
图 1 功能磁共振成像显示联合组(n=24)与对照组(n=38)、药物组(n=21)治疗前后 fALFF 值差异有统计学意义的脑区

发现重度抑郁症患者经 12 周 CBT 干预后,其左前腹外侧前额叶、岛叶、中脑背侧和左腹内侧前额叶 3 个区域与双侧胼胝体下扣带回静息状态功能连接出现显著改变。这些研究均表明 CBT 能够显著改变抑郁症患者的脑功能活动。

本研究通过 fALFF 研究分析显示,与健康者相比,自杀未遂青年抑郁症患者在治疗前的左小脑后叶、右前扣带回、左顶下小叶、左颞上回、左尾状核、左额上回、左额中回及左角回等多个脑区的局部活动出现显著改变。同时我们通过相关分析发现左额上回的局部活动强度与抑郁症状严重程度呈负相关,右前扣带回局部活动强度与自杀意念程度呈正相关。经过 8 周的 CBT 联合氟西汀干预后,该区域原本较低的 fALFF 值基本恢复正常,但左枕中回、左楔前叶脑局部活动出现显著增高,这可能与脑功能代偿性或适应性改变有关。此外,本研究相关分析结果显示治疗后联合组右内侧前额叶局部脑自发活动改变情况与自杀意念的减轻程度呈正相关。前扣带回、mPFC、楔前叶、尾状核及顶下叶

等脑区是脑默认网络的重要节点脑区。默认网络是指抑郁症患者该区域内的脑网络活动在静息状态下存在自发性增加,甚至比在执行任务状态时的脑活动更加活跃,处于一种功能活动的“分离模式”。默认网络内的这些脑区主要与情绪体验、情感表达和认知控制、行为决策的处理过程等密切相关,因此可推测 CBT 联合药物治疗可能通过作用于默认网络中的重要脑区节点而起到改善抑郁症状和自杀意念的作用。近期孙也婷等^[26]的研究也证实了这一点,采用基于机器学习等人工智能技术从精神影像学的角度对抑郁症的诊断、治疗等生物学标记物进行分析,认为扣带回、楔前叶、顶下缘角回、额中回及枕中回等脑区的活动对抑郁症的治疗效果具有较好的预测价值。Goldstein-Piekarski 等^[27]研究发现前扣带回、内侧前额叶的功能连接强度对抗抑郁治疗的效果预测准确度较高。

为了解联合组与药物组患者脑局部活动的差异,本研究中在治疗 8 周后将 2 组进行比较分析,发现脑局部活动差异具有统计学意义的脑区主要集中在内侧前额叶、额中回、额下回、小脑和膝下前扣带回。前额叶与个体的情感调节、思维过程、注意功能、问题解决、需求动机、行为计划制定等高级认知活动有密切关系。前扣带回主要参与个体的情绪加工过程,尤其是情绪处理的自我参照加工过程。此外,前扣带回还负责对反应冲突与错误进行监控,并对出现的错误信息、动机与情绪进行评价,对行为的决策与意志行动的控制具有重要作用。而小脑与平衡控制及认知、情感加工有关,并与涉及情感、认知功能的额叶和边缘网络脑区存在紧密联系,小脑在抑郁症的发生及发展过程中起重要作用^[28]。这些脑区的功能主要与认知、记忆、自我关注以及情绪加工等过程有密切联系。当患者的这些脑区出现功能上的改变时,就可能导致其情绪加工过程出现异常,进而出现过度关注负面刺激、认知偏差、反应抑制、决策功能受损、冲动控制障碍、处理负面情绪能力受损等问题。因此,这些区域的脑自发活动改变



HAMD₂₄为24项汉密尔顿抑郁量表,SSI为自杀意念量表

图2 联合组(n=24)治疗前后fALFF值与临床心理量表评分相关分析散点图(A)以及功能磁共振提示相关脑区(B)

反映了抑郁症自杀未遂患者在情绪控制、思维过程及消极行为方面的异常。由此推测,当联合组患者接受8周干预后,在CBT与氟西汀药物联合治疗的作用下,通过重塑情绪加工过程和激活认知监控系统,使患者在面对负性刺激时能自行调控及处理不良情绪和行为带来的影响,从而改善患者的抑郁症状。而这些脑区的自发活动出现改变即提示其可能是通过作用于该区域的神经环路来调节并改善患者的反应抑制功能,增强对边缘系统的情绪调节功能,调整患者对负性情绪刺激的体验及认知而达到改善抑郁症状的作用。本研究结果进一步证明了脑神经生物易感因素在抑郁症自杀的产生过程中所起到的关键作用,提示内侧前额叶、额中回、额下回、小脑和膝下前扣带回脑自发活动的改变在自杀未遂抑郁症的发生、治疗反应及转归中起着重要的介导作用。

本研究由于样本量偏小,治疗结束后的脱落率高,未对病程、性别、年龄等进行分层分析,对照组仅进行了1次MRI扫描,因此尚不能完全排除脑功能自然发展等因素对研究结果的影响。此外,本研究中未设置心理治疗安慰剂,为开放性研究,因此不能排除心理治疗的安慰剂效应。目前国内外相

关研究中所报道的脑自发活动异常区域的结果并不完全一致,尚缺乏足够的证据证实这些发生改变的功能活动具有特异性,进一步的结果还需要在今后更大样本量的双盲临床研究中去探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. Lancet, 2016, 388(10053): 1545-1602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- [2] World Health Organization. Depression and other common mental disorders[EB/OL]. World Health Organization, 2017. (2020-06-19)https://www.who.int/mental_health/management/depression/en/.
- [3] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. Lancet Psychiatry, 2019, 6(3): 211-224. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X.
- [4] Creswell C, Hentges F, Parkinson M, et al. Feasibility of guided cognitive behaviour therapy (CBT) self-help for childhood anxiety disorders in primary care[J]. Ment Health Fam Med, 2010, 7(1):49-57.
- [5] Kong L, Chen K, Tang Y, et al. Functional connectivity between the amygdala and prefrontal cortex in medication-naive individuals with major depressive disorder[J]. J Psychiatry Neurosci, 2013, 38(6): 417-422. DOI: 10.1503/jpn.120117.
- [6] Lewis CC, Simons AD, Kim HK. The role of early symptom trajectories and pretreatment variables in predicting treatment response to cognitive behavioral therapy[J]. J Consult Clin Psychol, 2012, 80(4):525-534. DOI: 10.1037/a0029131.
- [7] Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, et al. Structural brain alterations in patients with major depressive disorder and high risk for suicide: evidence for a distinct neurobiological entity? [J]. Neuroimage, 2011, 54(2): 1607-1614. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.082.
- [8] Ma C, Ding J, Li J, et al. Resting-state functional connectivity bias of middle temporal gyrus and caudate with altered gray matter volume in major depression[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e45263. DOI: 10.1371/journal.pone.0045263.

- [9] 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 Res*, 2015, 231(2): 95-102. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.10.011.
- [10] van Heeringen K, Mann JJ. The neurobiology of suicide[J]. *Lancet Psychiatry*, 2014, 1(1): 63-72. DOI: 10.1016/S2215-0366(14)70220-2.
- [11] van Heeringen C, Bijttebier S, Godfrin K. Suicidal brains: a review of functional and structural brain studies in association with suicidal behaviour[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35(3): 688-698. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.08.007.
- [12] Desmyter S, Bijttebier S, van Heeringen K. The role of neuroimaging in our understanding of the suicidal brain [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2013, 12(7): 921-929. DOI: 10.2174/18715273113129990093.
- [13] Zhang H, Chen Z, Jia Z, et al. Dysfunction of neural circuitry in depressive patients with suicidal behaviors: a review of structural and functional neuroimaging studies [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 53:61-66. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.03.002.
- [14] Martin PC, Zimmer TJ, Pan LA. Magnetic resonance imaging markers of suicide attempt and suicide risk in adolescents[J]. *CNS Spectr*, 2015, 20(4): 355-358. DOI: 10.1017/S1092852915000048.
- [15] 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]. *J Neurosci Methods*, 2008, 172(1):137-141. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2008.04.012.
- [16] Posner K, Oquendo MA, Gould M, et al. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants[J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(7): 1035-1043. DOI: 10.1176/appi.2007.164.7.1035.
- [17] Arean PA. High-Yield Cognitive-Behavior Therapy for Brief Sessions: An Illustrated Guide by Wright Jesse H. Sudak Donna M. Turkington Douglas and Thase Michael E. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2010, 383 pp., \$74.00 [J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(11): 1413. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.10081139.
- [18] Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation[J]. *J Consult Clin Psychol*, 1979, 47(2): 343-352. DOI: 10.1037//0022-006x.47.2.343.
- [19] Yan CG, Wang XD, Zuo XN, et al. DPABI: data processing & analysis for (resting-state) brain imaging[J]. *Neuroinformatics*, 2016, 14(3): 339-351. DOI: 10.1007/s12021-016-9299-4.
- [20] van Spijker BA, van Straten A, Kerkhof AJ. Effectiveness of online self-help for suicidal thoughts: results of a randomised controlled trial[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e90118. DOI: 10.1371/journal.pone.0090118.
- [21] Asarnow JR, Hughes JL, Babeva KN, et al. Cognitive-behavioral family treatment for suicide attempt prevention: a randomized controlled trial[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2017, 56(6): 506-514. DOI: 10.1016/j.jaac.2017.03.015.
- [22] Yoshimura S, Okamoto Y, Onoda K, et al. Cognitive behavioral therapy for depression changes medial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with self-referential processing[J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2014, 9(4):487-493. DOI: 10.1093/scan/nst009.
- [23] Yoshimura S, Okamoto Y, Matsunaga M, et al. Cognitive behavioral therapy changes functional connectivity between medial prefrontal and anterior cingulate cortices [J]. *J Affect Disord*, 2017, 208: 610-614. DOI: 10.1016/j.jad.2016.10.017.
- [24] Goldapple K, Segal Z, Garson C, et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(1): 34-41. DOI: 10.1001/archpsyc.61.1.34.
- [25] Dunlop BW, Rajendra JK, Craighead WE, et al. Functional connectivity of the subcallosal cingulate cortex and differential outcomes to treatment with cognitive-behavioral therapy or antidepressant medication for major depressive disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(6): 533-545. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16050518.
- [26] 孙也婷, 陈桃林, 何度, 等. 基于精神影像和人工智能的抑郁症客观生物学标志物研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2019, 46(9): 879-899. DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0025.
- Ye-Ting S, Tao-Lin C, Du HE, et al. Research progress of biological markers for depression based on psychoradiology and artificial intelligence[J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2019, 46(9):879-899. DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0025.
- [27] Goldstein-Piekarski AN, Staveland BR, Ball TM, et al. Intrinsic functional connectivity predicts remission on antidepressants: a randomized controlled trial to identify clinically applicable imaging biomarkers[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1):57. DOI: 10.1038/s41398-018-0100-3.
- [28] Phillips JR, Hewedi DH, Eissa AM, et al. The cerebellum and psychiatric disorders[J]. *Front Public Health*, 2015, 3: 66. DOI: 10.3389/fpubh.2015.00066.