

# 帕金森病丘脑底核脑深部电刺激术抑郁改善率 相关脑功能连接分析

常博文 梅加明 熊赤 陈鹏 蒋曼丽 牛朝诗

**【摘要】** 目的 探讨帕金森病伴抑郁患者脑功能连接(FC)与丘脑底核脑深部电刺激术(STN-DBS)后抑郁改善率的相关性。方法 纳入 2019 年 9 月至 2020 年 4 月在中国科学技术大学附属第一医院行 STN-DBS 的 38 例帕金森病患者(包括帕金森病伴抑郁 25 例和帕金森病不伴抑郁 13 例)以及性别、年龄相匹配的 32 例健康志愿者,均进行静息态 fMRI 检查,术前和术后 2 年采用汉密尔顿抑郁量表 17 项(HAMD-17)评估抑郁程度,计算抑郁改善率。Spearman 秩相关分析探讨帕金森病伴抑郁患者功能连接与抑郁改善率的相关性。结果 帕金森病伴和不伴抑郁患者与正常对照者存在 34 个差异功能连接(均  $P=0.000$ )。帕金森病伴抑郁与不伴抑郁患者存在 4 个差异功能连接,分别为左侧枕下回-右侧辅助运动区( $t=6.028, P=0.000$ )、右侧岛叶-右侧外眶回( $t=5.525, P=0.000$ )、左侧旁中央小叶-左侧枕下回( $t=5.545, P=0.000$ )、右侧旁中央小叶-左侧枕下回( $t=5.578, P=0.000$ )。Spearman 秩相关分析结果显示,帕金森病伴抑郁患者右侧枕上回-右侧岛叶 zFC 值( $r_s=-0.544, P=0.009$ )和左侧颞下回-左侧岛叶 zFC 值( $r_s=-0.765, P=0.010$ )与抑郁改善率呈负相关关系。结论 帕金森病伴抑郁患者右侧枕上回-右侧岛叶和左侧颞下回-左侧岛叶的功能连接与抑郁改善率呈负相关关系。

**【关键词】** 帕金森病; 深部脑刺激法; 丘脑底核; 抑郁; 磁共振成像

## Functional connectivity analysis in the brain of subthalamic nucleus deep brain stimulation in the improvement of depression in Parkinson's disease

CHANG Bo-wen, MEI Jia-ming, XIONG Chi, CHEN Peng, JIANG Man-li, NIU Chao-shi

Department of Neurosurgery; Anhui Provincial Institute of Stereotactic Neurosurgery; Anhui Province Key Laboratory of Brain Function and Brain Diseases, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, Anhui, China

Corresponding author: NIU Chao-shi (Email: niuchaoshi@ustc.edu.cn)

**【Abstract】** **Objective** To explore the correlation between functional connectivity (FC) in the brains of Parkinson's disease (PD) patients with depression and the improvement rate of depression after subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS). **Methods** This study included 38 PD patients (25 with depression and 13 without depression) who underwent STN-DBS at The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China from September 2019 to April 2020. All participants underwent resting-state fMRI. The severity of depression was assessed using Hamilton Depression Rating Scale-17 Items (HAMD-17) before and 2 years after the surgery, and the improvement rate of depression was calculated. Spearman rank correlation analysis was used to investigate the relationship between FC and the improvement rate of depression in PD patients with depression. **Results** There were 34 different FC between PD patients with and without depression compared to control group ( $P=0.000$ , for all). Among patients with PD, those with depression showed 4 distinct FC compared to those without depression, including left precuneus-right supplementary motor area ( $t=6.028, P=0.000$ ), right insula-right lateral orbital gyrus ( $t=5.525, P=0.000$ ), left paracentral lobule-left precuneus ( $t=5.545, P=0.000$ ), and right

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.07.006

基金项目:安徽省医疗卫生重点专科建设项目[项目编号:皖卫函(2021)273号];安徽省高校优秀科研创新团队项目(项目编号:2023AH010080);医学人工智能联合基金资助项目(项目编号:MA12023Q023)

作者单位:230001 合肥,中国科学技术大学附属第一医院神经外科 安徽省脑立体定向神经外科研究所 脑功能与脑疾病安徽省重点实验室

通讯作者:牛朝诗,Email:niuchaoshi@ustc.edu.cn

paracentral lobule-left precuneus ( $t = 5.578, P = 0.000$ ). Spearman rank correlation analysis revealed a negative correlation between the zFC values of right precuneus-right insula ( $r_s = -0.544, P = 0.009$ ) and left temporal pole-left insula ( $r_s = -0.765, P = 0.010$ ) and the improvement rate of depression in PD patients with depression. **Conclusions** The FC of right precuneus-right insula and left temporal pole-left insula in PD patients with depression is negatively associated with the improvement rate of depression.

**【Key words】** Parkinson disease; Deep brain stimulation; Subthalamic nucleus; Depression; Magnetic resonance imaging

This study was supported by Construction Project of Key Medical and Health Specialties in Anhui [Wanwei Letter (2021) No. 273], Excellent Scientific Research and Innovation Team Project in Anhui (No. 2023AH010080), and Joint Fund for Medical Artificial Intelligence (No. MAI2023Q023).

**Conflicts of interest:** none declared

帕金森病(PD)是一种好发于老年人的神经系统变性疾病,男性发病率高于女性,静止性震颤、运动迟缓和肌强直是常见的运动症状<sup>[1]</sup>,还可见情绪障碍、认知功能障碍、睡眠障碍、自主神经功能障碍等非运动症状<sup>[2-3]</sup>。抑郁是常见的非运动症状,在帕金森病患者中患病率为20%~30%,是疾病进展的影响因素,与较低的生活质量相关<sup>[4-6]</sup>。随着神经调控技术的发展,脑深部电刺激术(DBS)成为中晚期帕金森病的有效治疗方法<sup>[7-8]</sup>,可以显著改善焦虑和抑郁情绪,但其作用机制尚不明确<sup>[9-10]</sup>。尽管近年通过fMRI研究脑部疾病神经回路越来越成熟,但在脑深部电刺激设备开机状态下行高场强MRI仍存在一定的生物安全问题,因此脑深部电刺激术影响帕金森病患者抑郁情绪的脑网络机制尚不清楚。既往国内有研究采用术前静息态fMRI(rs-fMRI)探究帕金森病患者脑功能连接(FC),为揭示丘脑底核脑深部电刺激术(STN-DBS)改善帕金森病抑郁的机制提供了影像学证据<sup>[11-12]</sup>;进一步探究脑功能连接与帕金森病患者脑深部电刺激术后抑郁改善率的关系同样至关重要<sup>[13]</sup>。基于此,本研究以在中国科学技术大学附属第一医院行STN-DBS的帕金森病患者作为研究对象,探讨其脑功能连接与抑郁改善率之间的关系,有助于理解脑深部电刺激术影响帕金森病患者抑郁情绪的潜在机制,并确定更有效的治疗策略。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 纳入标准 (1)参照《中国帕金森病的诊断标准(2016版)》<sup>[14]</sup>中的诊断标准明确诊断为原发性帕金森病。(2)Hoehn-Yahr分期 $\geq 2.5$ 级。(3)所有患者均行STN-DBS。(4)本研究经中国科学技术大学附属

第一医院医学研究伦理委员会审核批准(审批号:2022-RE-154)。(5)所有患者及其家属均对检查项目知情并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)继发性帕金森综合征。(2)中至重度认知功能障碍或重度精神障碍。(3)MRI显示重度脑萎缩或弥漫性脑缺血。(4)无法耐受手术。

3. 一般资料 (1)帕金森病组(PD组):选择2019年9月至2020年4月在我院神经外科住院并行STN-DBS的帕金森病患者共38例,男性20例,女性18例;年龄41~75岁,平均为(59.01 $\pm$ 7.91)岁;病程2~18年,平均(8.80 $\pm$ 3.83)年;入院时Hoehn-Yahr分期2.5级7例(18.42%),3级20例(52.63%),4级11例(28.95%);药物“关”期统一帕金森病评价量表第三部分(UPDRS III)评分为20~92分、平均为(55.05 $\pm$ 13.27)分,药物“开”期为4~55分、平均为(27.50 $\pm$ 11.04)分,并计算药物改善率[(药物“关”期UPDRS III评分-药物“开”期UPDRS III评分)/药物“关”期UPDRS III评分];左旋多巴日等效剂量(LED)150~2600 mg,中位值660(350,880) mg。(2)正常对照组:选择同期在我院进行体格检查的健康志愿者共32例,男性15例,女性17例;年龄为44~75岁,平均(63.09 $\pm$ 7.83)岁。

### 二、研究方法

1. 抑郁的诊断及评估 本组帕金森病患者术前由富有经验的精神科医师参照美国精神障碍诊断与统计手册第5版(DSM-5),满足以下两项中一项即诊断为抑郁:(1)每天大部分时间都感觉情绪低落、悲伤或空虚,或他人观察到情感低落如哭泣。(2)每天对所有或几乎所有活动都失去兴趣或愉悦感。进一步的抑郁程度评估采用汉密尔顿抑郁量表17项(HAMD-17),评估时间为术前和术后2年,HAMD-17评分 $\geq 17$ 分为抑郁,其中17~20分为轻度

抑郁、21~25分为中度抑郁、>25分为重度抑郁;计算抑郁改善率[(术前 HAMD-17 评分 - 术后 2 年 HAMD-17 评分)/术前 HAMD-17 评分]。

2. MRI 检查 所有受试者(帕金森病患者于术前停药后 8 h)均行头部 MRI 检查,采用美国 GE Healthcare 公司生产的 Discovery MR750 3.0T MRI 扫描仪,8 通道相控阵头部线圈,要求受试者扫描过程中保持清醒,采集结构和功能图像。(1)矢状位三维 T<sub>1</sub> 磁化准备快速梯度回波(3D-T<sub>1</sub>-MPRAGE):获取 T<sub>1</sub>WI 结构图像,重复时间(TR)8.50 ms、回波时间(TE)3.20 ms、反转时间(TI)450 ms,翻转角(FA)12°,扫描视野(FOV)256 mm × 256 mm,矩阵 64 × 64,激励次数(NEX)3 次,b 值 200 s/mm<sup>2</sup>,层厚为 3.60 mm、层间距为零,扫描时间 484 s,共 38 层,覆盖全脑。(2)横断面自旋回波序列(SE)-回波平面成像(EPI):获取功能图像,重复时间 2000 ms、回波时间 30 ms、反转时间 100 ms,翻转角为 90°,扫描视野 256 mm × 256 mm,矩阵 64 × 64,层厚 3.60 mm、层间距为零,扫描时间 484 s,共 38 层,覆盖全脑。

3. 数据预处理 采用基于统计参数图(SPM, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)的 rs-fMRI 数据分析工具包 RESTplus V1.25 (<http://restfmri.net/forum/index.php>)进行数据预处理。首先,剔除扫描的前 10 层以校正受试者对扫描环境的习惯和磁化稳定性,剔除头动 > 3 mm 或旋转 > 3° 的受试者,进行时间和头动校正;然后,将 3D-T<sub>1</sub>WI 结构图像与功能图像配准至加拿大蒙特利尔神经病学研究所(MNI)空间标准化模板,每个体素重新采样至 3 mm × 3 mm × 3 mm,以 6 mm 半高全宽(FWHM)各向同性高斯核对重采样图像进行平滑处理,再以线性趋势和带通滤波器(0.01~0.08 Hz)剔除高频噪声的影响;最后,将脑脊液信号、脑白质和 Friston-24 头部运动参数作为干扰性协变量,并从 fMRI 图像中回归。

4. 基于感兴趣区的功能连接分析 逐个提取 AAL3-170 Atlas ([www.oxcns.org/aal3.html](http://www.oxcns.org/aal3.html))中感兴趣区(ROI)作为候选特征。AAL3-170 Atlas 是 AAL2 Atlas 的改进版本,将整个大脑划分为 166 个感兴趣区,尚有 2 个 AAL3 模板(编号 133~134)的小区域未定义,故 AAL3-170 Atlas 中保留 164 个感兴趣区。将原始体素 1 mm × 1 mm × 1 mm 重新采样至 3 mm × 3 mm × 3 mm,校正性别、年龄、病程和 Hoehn-Yahr 分期后计算 164 个感兴趣区的 FC 值,并获得 FC 图;FC 图经 Fisher Z 变换对数据进行拟合正态分析,获得

zFC 图并进行错误发现率(FDR)校正( $q = 0.01$ )。提取每个感兴趣区的平均静息态血氧水平依赖(BOLD)时间序列,分析每位受试者每个感兴趣区的 BOLD 时间序列与所有其他感兴趣区的 BOLD 时间序列的相关性。

5. 统计分析方法 采用 SPSS 29.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用两独立样本的  $t$  检验或单因素方差分析,两两比较行事后检验(post hoc test);呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示,采用 Mann-Whitney  $U$  检验。帕金森病患者功能连接与抑郁改善率的相关性采用 Spearman 秩相关分析。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

本组 38 例帕金森病患者根据 DSM-5 分为帕金森病伴抑郁 25 例(抑郁组)以及帕金森病不伴抑郁 13 例(非抑郁组)。抑郁组、非抑郁组与正常对照组受试者性别、年龄差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ );抑郁组术前 HAMD-17 评分( $P = 0.000$ )和术后 2 年抑郁改善率( $P = 0.000$ )高于非抑郁组,而两组病程、Hoehn-Yahr 分期、药物“关”期和“开”期 UPDRS III 评分、药物改善率、LEDD、术后 2 年 HAMD-17 评分差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ , 表 1)。

通过计算 164 个感兴趣区的 FC 值,并经 Fisher Z 变换,获得每例受试者的 zFC 图,经 FDR 校正,排除冗余和对角元素,zFC 图保留 34 个存在差异的功能连接(图 1),即抑郁组、非抑郁组与正常对照组受试者功能连接存在差异(均  $P = 0.000$ , 表 2)。抑郁组与非抑郁组患者存在 4 个差异功能连接(图 2),分别为左侧枕下回-右侧辅助运动区、右侧岛叶-右侧外眶回、左侧旁中央小叶-左侧枕下回、右侧旁中央小叶-左侧枕下回(均  $P = 0.000$ , 表 3)。

Spearman 秩相关分析显示,帕金森病伴抑郁患者右侧枕上回-右侧岛叶 zFC 值( $r_s = -0.544, P = 0.009$ )和左侧颞下回-左侧岛叶 zFC 值( $r_s = -0.765, P = 0.010$ )与抑郁改善率呈负相关关系(表 4)。

## 讨 论

抑郁是帕金森病患者最常见的非运动症状之一,约 35% 患者病程中出现抑郁<sup>[15]</sup>。帕金森病患者

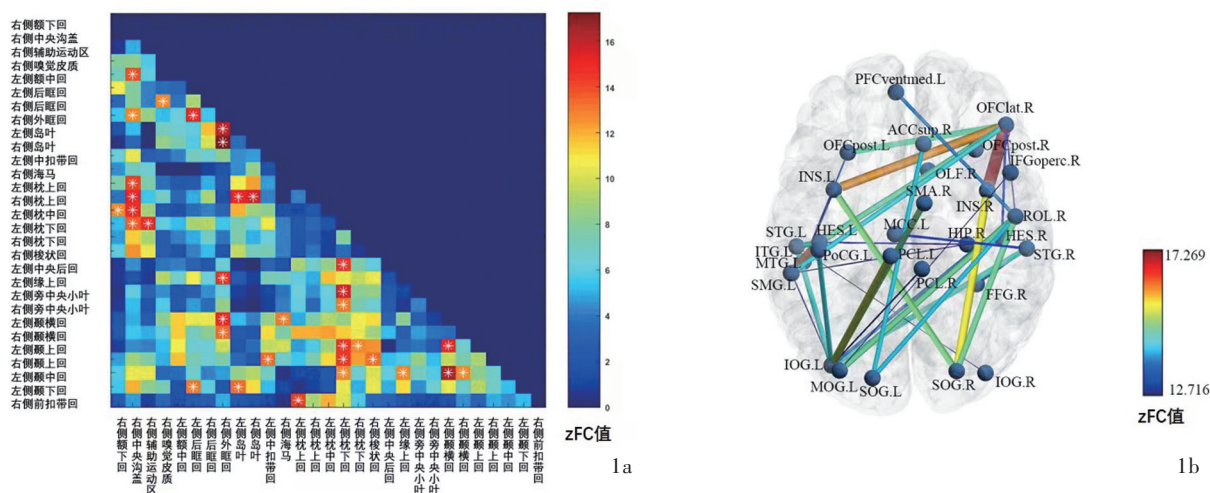


表 1 3组受试者临床资料的比较

Table 1. Comparison of the clinical data among control group, PD with and without depression groups

观察指标	正常对照组 (n = 32)	非抑郁组 (n = 13)	抑郁组 (n = 25)	统计量值	P 值
性别[例(%)]				0.139	0.933
男性	15(46.88)	7(7/13)	13(52.00)		
女性	17(53.13)	6(6/13)	12(48.00)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	61.01 $\pm$ 6.62	58.71 $\pm$ 7.52	59.42 $\pm$ 8.43	0.512	0.601
病程( $\bar{x} \pm s$ , 年)		9.02 $\pm$ 3.61	8.31 $\pm$ 3.82	0.540	0.592
Hoehn-Yahr分期[例(%)]				0.816	0.665
2.5级		3(3/13)	4(16.00)		
3级		6(6/13)	14(56.00)		
4级		4(4/13)	7(28.00)		
药物“关”期UPDRSⅢ( $\bar{x} \pm s$ , 评分)		53.50 $\pm$ 13.81	56.71 $\pm$ 12.62	0.697	0.489
药物“开”期UPDRSⅢ( $\bar{x} \pm s$ , 评分)		26.24 $\pm$ 11.01	28.92 $\pm$ 11.03	0.803	0.426
药物改善率( $\bar{x} \pm s$ )		0.52 $\pm$ 0.11	0.51 $\pm$ 0.12	0.280	0.780
LEDD[ $M(P_{25}, P_{75})$ , mg]		653.00(356.50, 846.00)	685.00(489.00, 877.00)	0.425	0.671
术前HAMD-17[ $M(P_{25}, P_{75})$ , 评分]		12.83( 11.76, 14.21)	26.52( 25.23, 28.91)	14.913	0.000
术后2年HAMD-17[ $M(P_{25}, P_{75})$ , 评分]		10.27( 8.69, 13.85)	11.44( 9.42, 14.37)	0.257	0.599
抑郁改善率[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]		0.19( 0.13, 0.25)	0.56( 0.47, 0.65)	5.803	0.000

$\chi^2$  test for comparison of sex and Hoehn-Yahr staging, Mann-Whitney *U* test for comparison of LEDD, pre- and post-operative 2-year HAMD-17 and depression improvement rate, and two-independent-sample *t* test for comparison of others, 性别、Hoehn-Yahr分期的比较采用 $\chi^2$ 检验, LEDD、术前和术后2年HAMD-17评分、抑郁改善率的比较行Mann-Whitney *U*检验, 其余指标的比较采用两独立样本的*t*检验。UPDRSⅢ, Unified Parkinson's Disease Rating Scale Ⅲ, 统一帕金森病评价量表第三部分; LEDD, levodopa equivalent daily dose, 左旋多巴日等效剂量; HAMD-17, Hamilton Depression Rating Scale-17 Items, 汉密尔顿抑郁量表17项



PFCventmed.L, 左侧额中回; OFCpost.L, 左侧后眶回; INS.L, 左侧岛叶; STG.L, 左侧颞上回; ITG.L, 左侧颞中回; SMG.L, 左侧缘上回; IOG.L, 左侧枕下回; MOG.L, 左侧枕中回; SOG.L, 左侧枕上回; PoCG.L, 左侧中央后回; HES.L, 左侧颞横回; MCC.L, 左侧中扣带回; PCL.L, 左侧旁中央小叶; OFClat.R, 右侧外眶回; OFCpost.R, 右侧后眶回; ACCsup.R, 右侧前扣带回; IFGoperc.R, 右侧额下回; OLF.R, 右侧嗅觉皮质; SMA.R, 右侧辅助运动区; INS.R, 右侧岛叶; ROL.R, 右侧中央沟盖; STG.R, 右侧颞上回; HES.R, 右侧颞横回; HIP.R, 右侧海马; PCL.R, 右侧旁中央小叶; FFG.R, 右侧梭状回; SOG.R, 右侧枕上回; IOG.R, 右侧枕下回

图 1 抑郁组、非抑郁组与正常对照组受试者存在显著差异的功能连接 1a zFC 值矩阵图显示 34 个存在差异的功能连接 (\*标所示) 1b 脑图可视化显示 34 个存在差异的功能连接

Figure 1 Significantly different FC existed among 3 groups zFC value matrix showed 34 different FC (\* indicates, Panel 1a). Brain map visualization showed 34 different FC (Panel 1b).

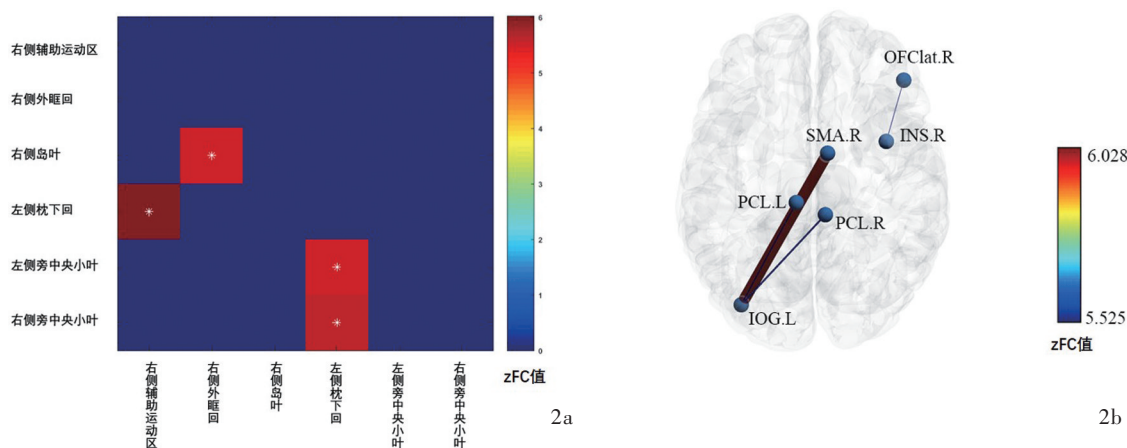
表 2 抑郁组、非抑郁组与正常对照组受试者 zFC 值的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 2. Comparison of zFC values of differential FC among control group, PD with and without depression groups ( $\bar{x} \pm s$ )

观察指标	正常对照组 (n=32)	非抑郁组 (n=13)	抑郁组 (n=25)	F 值	P 值
左侧枕中回-右侧额下回	15.07 ± 1.80	14.54 ± 1.64	13.96 ± 1.43	12.716	0.000
左侧额中回-右侧中央沟盖	15.27 ± 1.76	14.76 ± 1.60	14.23 ± 1.39	13.827	0.000
右侧后眶回-右侧中央沟盖	15.10 ± 1.74	14.61 ± 1.67	14.05 ± 1.49	12.884	0.000
左侧枕上回-右侧中央沟盖	15.29 ± 1.73	14.71 ± 1.58	14.14 ± 1.41	14.197	0.000
右侧枕上回-右侧中央沟盖	15.40 ± 1.68	14.82 ± 1.64	14.28 ± 1.46	14.844	0.000
左侧枕中回-右侧中央沟盖	15.41 ± 1.79	14.78 ± 1.65	14.21 ± 1.48	14.831	0.000
左侧枕下回-右侧中央沟盖	15.21 ± 1.73	14.68 ± 1.62	14.05 ± 1.44	13.704	0.000
左侧枕下回-右侧辅助运动区	15.41 ± 1.78	14.82 ± 1.65	14.29 ± 1.48	14.828	0.000
右侧后眶回-右侧嗅觉皮质	15.12 ± 1.78	14.60 ± 1.67	14.03 ± 1.44	12.949	0.000
右侧外眶回-左侧后眶回	15.42 ± 1.73	14.81 ± 1.67	14.23 ± 1.48	14.726	0.000
左侧颞下回-左侧后眶回	13.15 ± 1.92	12.73 ± 1.77	12.25 ± 1.68	12.997	0.000
左侧岛叶-右侧外眶回	16.45 ± 1.63	16.09 ± 1.53	15.60 ± 1.42	16.022	0.000
右侧岛叶-右侧外眶回	17.67 ± 1.52	17.29 ± 1.42	16.81 ± 1.31	17.269	0.000
左侧缘上回-右侧外眶回	14.45 ± 1.51	14.20 ± 1.43	13.79 ± 1.31	14.313	0.000
左侧颞横回-右侧外眶回	14.86 ± 1.56	14.52 ± 1.47	14.06 ± 1.38	14.705	0.000
右侧颞横回-右侧外眶回	13.50 ± 1.67	13.15 ± 1.61	12.78 ± 1.51	13.279	0.000
右侧枕上回-左侧岛叶	15.21 ± 1.70	14.84 ± 1.58	14.38 ± 1.45	14.978	0.000
左侧颞下回-左侧岛叶	13.53 ± 1.63	13.19 ± 1.51	12.82 ± 1.43	13.300	0.000
右侧枕上回-右侧岛叶	15.73 ± 1.51	15.38 ± 1.42	15.03 ± 1.31	15.549	0.000
右侧颞上回-左侧中扣带回	13.57 ± 1.73	13.19 ± 1.66	12.72 ± 1.56	13.321	0.000
左侧颞横回-右侧海马	13.62 ± 1.74	13.27 ± 1.64	12.90 ± 1.53	13.011	0.000
右侧前扣带回-左侧枕上回	14.37 ± 1.62	14.01 ± 1.50	13.56 ± 1.41	14.208	0.000
左侧中央后回-左侧枕下回	14.69 ± 1.51	14.37 ± 1.42	14.01 ± 1.31	14.312	0.000
左侧旁中央小叶-左侧枕下回	15.72 ± 1.46	15.36 ± 1.39	14.95 ± 1.28	15.394	0.000
右侧旁中央小叶-左侧枕下回	13.85 ± 1.53	13.51 ± 1.45	13.13 ± 1.34	13.003	0.000
左侧颞上回-左侧枕下回	14.94 ± 1.47	14.61 ± 1.40	14.20 ± 1.28	14.469	0.000
右侧颞上回-左侧枕下回	15.02 ± 1.55	14.66 ± 1.43	14.19 ± 1.36	14.554	0.000
左侧颞中回-左侧枕下回	13.71 ± 1.68	13.36 ± 1.63	12.89 ± 1.50	12.897	0.000
左侧颞上回-右侧枕下回	13.44 ± 1.69	13.08 ± 1.57	12.62 ± 1.46	12.721	0.000
右侧颞上回-右侧梭状回	13.68 ± 1.61	13.33 ± 1.50	12.97 ± 1.40	13.377	0.000
左侧颞中回-左侧缘上回	13.43 ± 1.78	13.11 ± 1.67	12.70 ± 1.56	12.723	0.000
左侧颞上回-左侧颞横回	14.86 ± 1.69	14.51 ± 1.58	14.08 ± 1.48	14.624	0.000
左侧颞中回-左侧颞横回	16.32 ± 1.55	16.01 ± 1.45	15.67 ± 1.36	16.298	0.000
左侧颞中回-右侧颞横回	13.97 ± 1.70	13.61 ± 1.58	13.18 ± 1.47	12.872	0.000

抑郁发生率高于同龄健康对照者或其他慢性致残性疾病(如糖尿病)患者<sup>[16]</sup>。随着帕金森病进展,抑郁与运动功能下降、认知功能障碍和压力增加相关,严重影响患者生活质量,但帕金森病伴抑郁的神经生物学基础仍不清楚,探究其潜在脑功能异常以及基于已识别的标志物辅助临床诊断的研究正在进行中<sup>[17]</sup>。

fMRI 研究显示,帕金森病患者抑郁与前额叶、

边缘系统和皮质萎缩相关<sup>[18]</sup>。帕金森病伴抑郁患者 rs-fMRI 显示,边缘系统与运动区之间存在较强的功能连接,皮质与边缘系统以及皮质与小脑网络之间则存在较弱的功能连接<sup>[19]</sup>。即使在有亚临床神经精神症状的帕金森病患者中,也可以观察到不同神经回路之间的功能连接异常。有研究发现,通过 rs-fMRI 分析功能连接具有诊断帕金森病患者抑郁的潜力<sup>[20]</sup>。本研究帕金森病伴抑郁与不伴抑郁患



PCL.L, 左侧旁中央小叶; IOG.L, 左侧枕下回; SMA.R, 右侧辅助运动区; PCL.R, 右侧旁中央小叶; OFClat.R, 右侧外眶回; INS.R, 右侧岛叶

图2 抑郁组与非抑郁组患者存在显著差异的功能连接 2a zFC值矩阵图显示4个存在差异的功能连接(\*标所示) 2b 脑图可视化显示4个存在差异的功能连接

Figure 2 Significantly different FC existed between PD with and without depression groups The zFC value matrix showed 4 different FC (\* indicates, Panel 2a). Brain map visualization showed 4 different FC (Panel 2b).

表3 抑郁组与非抑郁组患者zFC值的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3. Comparison of zFC values of differential FC between PD with and without depression groups ( $\bar{x} \pm s$ )

观察指标	非抑郁组(n=13)	抑郁组(n=25)	t值	P值
左侧枕下回-右侧辅助运动区	6.11 ± 0.91	5.86 ± 0.82	6.028	0.000
右侧岛叶-右侧外眶回	5.68 ± 0.71	5.43 ± 0.66	5.525	0.000
左侧旁中央小叶-左侧枕下回	5.70 ± 0.83	5.44 ± 0.76	5.545	0.000
右侧旁中央小叶-左侧枕下回	5.72 ± 0.79	5.47 ± 0.71	5.578	0.000

表4 帕金森病伴抑郁患者zFC值与抑郁改善率的Spearman秩相关分析

Table 4. Spearman rank correlation of zFC value and depression improvement rate in PD patients with depression

变量	$r_s$ 值	P值
右侧枕上回-右侧岛叶	-0.544	0.009
左侧颞下回-左侧岛叶	-0.765	0.010

者存在4个差异功能连接,分别位于枕叶、岛叶、右侧外眶回和辅助运动区,与既往认为的帕金森病患者抑郁主要是由于边缘系统与其他脑区功能连接异常所致相似<sup>[21]</sup>。进一步探究上述差异功能连接与STN-DBS术后抑郁改善率的相关性,发现帕金森病抑郁患者右侧枕上回-右侧岛叶zFC值和左侧颞下回-左侧岛叶zFC值与抑郁改善率呈负相关关系,这两个功能连接均与岛叶密切相关。前额皮质和边缘系统与情感气质的基本维度相关,岛叶可能是其中的关键脑区,该脑区在解剖学上与额叶、边缘系统和丘脑均有联系;此外,岛叶还是内部情绪与外部刺激交换的枢纽,内外感受整合的中断被认为是抑郁的核心机制。既往神经影像学研究显示,岛叶与重度抑郁的关键症状存在关联,例如,岛叶功能连接改变与抑郁严重程度相关<sup>[22]</sup>。由于岛叶的关键解剖位置,相较于负责冲动和自动情绪处理的杏仁核,更倾向将主观感受引入认知和动机,因此岛叶及其功能连接可能在情感方面发挥更重

要的作用,通过整合情绪与认知,确定个人情绪反应倾向的生物或遗传基础,进而塑造个性<sup>[23-25]</sup>。脑深部电刺激术可能通过刺激丘脑底核调控岛叶相关功能连接,从而改善帕金森病患者抑郁情绪。研究显示,电极触点与丘脑底核亚区的位置关系与电刺激效果密切相关,即不同的丘脑底核亚区对应不同的电刺激效果<sup>[26]</sup>。丘脑底核可分为背外侧感觉运动区、中间关联区和腹内侧边缘区共3个功能区域。研究显示,丘脑底核作为基底节的组成部分,在运动、认知和情绪行为的调控中发挥重要作用,是整合运动、认知和情绪行为的纽带<sup>[27]</sup>。来自前扣带回皮质、岛叶和海马的信息传递至丘脑底核腹内侧边缘区<sup>[28]</sup>。这可能是STN-DBS改善帕金森病伴抑郁的解剖学基础。

本研究探究帕金森病伴抑郁患者大脑功能连接与STN-DBS术后抑郁改善率的相关性,发现右侧枕上回-右侧岛叶zFC值和左侧颞下回-左侧岛叶zFC值与抑郁改善率呈负相关关系。然而,本研究

存在一定的局限性:首先是回顾性研究,缺乏可重复性分析,即相同条件下不同时间点检测同一个体;其次,受限于回顾性研究,未估计所需样本量和统计学效能,未在收集随访信息后进行预测性分析;最后,由于可能的电极金属伪影以及高场强 MRI 使电极过热致脑组织损伤,未收集术后 fMRI 数据,因此出于安全性考虑,建议收集术后数据前进行长期随访。未来拟采用高场强 MRI 兼容脑深部电刺激仪采集术后开机状态下 fMRI 数据,进一步探究脑深部电刺激术改善帕金森病患者抑郁情绪的作用机制。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Elsworth JD. Parkinson's disease treatment: past, present, and future[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127:785-791.
- [2] Chang BW, Ni C, Mei JM, Xiong C, Chen P, Jiang ML, Niu CS. Nomogram for predicting depression improvement after deep brain stimulation for Parkinson's disease [J]. *Brain Sci*, 2022, 12:841.
- [3] Chang BW, Ni C, Zhang WW, Mei JM, Xiong C, Chen P, Jiang ML, Niu CS. Nomogram to predict cognitive state improvement after deep brain stimulation for Parkinson's disease [J]. *Brain Sci*, 2022, 12:759.
- [4] Gharpure V, Parab S, Ryain A, Ghosh A. Therapeutic potential of recreation on non-motor symptoms in Parkinson's disease: a literature review[J]. *Adv Mind Body Med*, 2024, 28:28-32.
- [5] Mayeli M, Shafie M, Shiravi M, Adl Parvar T, Mirsepassi Z, Rahiminejad F, Sattarpour R, Aghamollai V. Depression is associated with the nonmotor symptoms of Parkinson's disease: a comparative analysis[J]. *Health Sci Rep*, 2024, 7:e2106.
- [6] Assogna F, Pellicano C, Savini C, Macchiusi L, Pellicano GR, Alborghetti M, Caltagirone C, Spalletta G, Pontieri FE. Drug choices and advancements for managing depression in Parkinson's disease [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18:277-287.
- [7] Chang BW, Mei JM, Xiong C, Chen P, Jiang ML, Niu CS. Bilateral globus pallidus interna combined with subthalamic nucleus variable frequency deep brain stimulation in the treatment of young-onset Parkinson's disease with refractory dyskinesia: a case report[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:782046.
- [8] Mei JM, Chang BW, Xiong C, Jiang ML, Niu CS. A new application of functional zonal image reconstruction in programming for Parkinson's disease treated using subthalamic nucleus-deep brain stimulation [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:916658.
- [9] Cartmill T, Skvarc D, Bittar R, McGillivray J, Berk M, Byrne LK. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a Meta-analysis of mood effects [J]. *Neuropsychol Rev*, 2021, 31:385-401.
- [10] Niu CS, Xiong C. The achievement and prospect of deep brain stimulation for the treatment of movement disorders [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2020, 20:1027-1031.[牛朝诗,熊赤.脑深部电刺激术治疗运动障碍性疾病现状与展望[J].中国现代神经疾病杂志,2020,20:1027-1031.]
- [11] Zhang WW, Chen P, Jiang ML, Xiong C, Wang Y, Niu CS. Alternation of amplitude of low-frequency fluctuation and functional connectivity in the patients of Parkinson's disease with working memory impairment: a resting-state fMRI study [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2020, 20:1037-1044.[张伟文,陈鹏,蒋曼丽,熊赤,汪莹,牛朝诗.帕金森病合并工作记忆障碍患者低频振幅和功能连接静息态磁共振成像研究[J].中国现代神经疾病杂志,2020,20:1037-1044.]
- [12] Bai YT, Diao Y, Gan L, Zhuo ZZ, Yin ZX, Hu TQ, Cheng D, Xie HT, Wu DL, Fan HY, Zhang Q, Duan YY, Meng FG, Liu YO, Jiang Y, Zhang JG. Deep brain stimulation modulates multiple abnormal resting-state network connectivity in patients with Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:794987.
- [13] Bucur M, Papagno C. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a Meta-analysis of the long-term neuropsychological outcomes[J]. *Neuropsychol Rev*, 2023, 33:307-346.
- [14] Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association; Parkinson's Disease and Movement Disorders Committee, Neurologist Branch, Chinese Medical Doctor Association. Diagnostic criteria for Parkinson's disease in China (2016 edition)[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2016, 49:268-271.[中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会.中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J].中华神经科杂志,2016,49:268-271.]
- [15] Filip P, Lasica A, Uhrová T, Mana J, Růžička F, Keller J, Mueller K, Burdová K, Kiakou D, Jech R. Mixed anxiety-depressive disorder in Parkinson's disease associated with worse resting state functional response to deep brain stimulation of subthalamic nucleus[J]. *Heliyon*, 2024, 10:e30698.
- [16] Semmler C, Stopic V, Jost ST, Fink GR, Weiss PH, Barbe MT. Preoperative motor deficits and depressive symptoms predict quality of life in patients with Parkinson's disease at different time points after surgery for subthalamic stimulation: a retrospective study[J]. *Neurol Res Pract*, 2024, 6:8.
- [17] Su W, Liu HJ, Jiang YY, Li SH, Jin Y, Yan CZ, Chen HB. Correlation between depression and quality of life in patients with Parkinson's disease [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 202:106523.
- [18] Wang M, Tan CL, Shen Q, Cai SN, Liu QR, Liao HY. Altered functional-structural coupling may predict Parkinson's patient's depression [J]. *Brain Struct Funct*, 2024, 229:897-907.
- [19] Spellman T, Liston C. Toward circuit mechanisms of pathophysiology in depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177:381-390.
- [20] Tinaz S, Kamel S, Aravala SS, Sezgin M, Elfil M, Sinha R. Distinct neural circuits are associated with subclinical neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2021, 423:117365.
- [21] Han SZ, Li XX, Wei SC, Zhao D, Ding JJ, Xu YM, Yu C, Chen Z, Zhou DS, Yuan TF. Orbitofrontal cortex-hippocampus potentiation mediates relief for depression: a randomized double-blind trial and TMS-EEG study [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4:101060.
- [22] Schnellbacher GJ, Rajkumar R, Veselinović T, Ramkiran S, Hagen J, Shah NJ, Neuner I. Structural alterations of the insula in depression patients: a 7-Tesla-MRI study [J]. *Neuroimage Clin*, 2022, 36:103249.
- [23] Gilbert JR, Ballard ED, Galiano CS, Nugent AC, Zarate CA Jr. Magnetoencephalographic correlates of suicidal ideation in major depression [J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2020, 5:354-363.
- [24] Yan R, Geng JT, Huang YH, Zou HW, Wang XM, Xia Y, Zhao



- S, Chen ZL, Zhou HL, Chen Y, Yao ZJ, Shi JB, Lu Q. Aberrant functional connectivity in insular subregions in somatic depression: a resting - state fMRI study [J]. BMC Psychiatry, 2022, 22:146.
- [25] Kroemer NB, Opel N, Teckentrup V, Li M, Grotegerd D, Meinert S, Lemke H, Kircher T, Nenadic I, Krug A, Jansen A, Sommer J, Steinsträter O, Small DM, Dannlowski U, Walter M. Functional connectivity of the nucleus accumbens and changes in appetite in patients with depression [J]. JAMA Psychiatry, 2022, 79:993-1003.
- [26] Kähkölä J, Lahtinen M, Keinänen T, Katisko J. Stimulation of the presupplementary motor area cluster of the subthalamic nucleus predicts more consistent clinical outcomes [J]. Neurosurgery, 2023, 92:1058-1065.
- [27] Pierce JE, Péron J. The basal ganglia and the cerebellum in human emotion [J]. Soc Cogn Affect Neurosci, 2020, 15:599-613.
- [28] van Wouwe NC, Neimat JS, van den Wildenberg WPM, Hughes SB, Lopez AM, Phibbs FT, Schall JD, Rodriguez WJ, Bradley EB, Dawant BM, Wylie SA. Subthalamic nucleus subregion stimulation modulates inhibitory control [J]. Cereb Cortex Commun, 2020, 1:tgaa083.

(收稿日期:2024-06-06)

(本文编辑:彭一帆)

## · 小词典 ·

### 中英文对照名词词汇(二)

- 海马-杏仁核脑深部电刺激术  
amygdala-hippocampus deep brain stimulation(AH-DBS)
- 汉密尔顿抑郁量表17项  
Hamilton Depression Rating Scale-17 Items(HAMD-17)
- 黑质网状部 substantia nigra reticulata(SNr)
- 红细胞平均体积 mean corpuscular volume(MCV)
- 红细胞平均血红蛋白 mean corpuscular hemoglobin(MCH)
- 红细胞压积 hematocrit(HCT)
- 回波平面成像 echo planar imaging(EPI)
- 回波时间 echo time(TE)
- Burke-Fahn-Marsden肌张力障碍量表  
Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale(BFMDRS)
- 基于体素的形态学分析 voxel-based morphometry(VBM)
- 激励次数 number of excitation(NEX)
- 脊髓小脑性共济失调 spinocerebellar ataxia(SCA)
- 继发性全面性强直-阵挛发作  
secondary generalized tonic-clonic seizure(SGTCS)
- 加拿大蒙特利尔神经病学研究所  
Montreal Neurological Institute(MNI)
- N-甲基-D-天冬氨酸受体  
N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)
- 简单视觉空间记忆测验  
Brief Visuospatial Memory Test(BVMT)
- 简易智能状态检查量表  
Mini-Mental State Examination(MMSE)
- 健康调查简表36项  
36-Item Short Form of Health Survey(SF-36)
- 交叉性小脑失联络 crossed cerebellar diaschisis(CCD)
- 接触蛋白相关蛋白-2  
contactin-associated protein 2(CASPR2)
- 经颅磁刺激 transcranial magnetic stimulation(TMS)
- 静息态功能磁共振成像  
resting-state functional magnetic resonance imaging(rs-fMRI)
- 局部脑血流量 regional cerebral blood flow(rCBF)
- 局灶知觉损害性发作  
focal impaired awareness seizures(FIAS)
- 局灶知觉性发作 focal aware seizures(FAS)
- 抗癫痫发作药物 antiepileptic seizure medicine(ASM)
- 抗核抗体 anti-nuclear antibody(ANA)
- 抗线粒体抗体 anti-mitochondria antibody(AMA)
- 抗中性粒细胞胞质抗体  
anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)
- 可提取性核抗原 extractable nuclear antigen(ENA)
- 快速眼动睡眠期行为障碍  
rapid eye movement sleep behavior disorder(RBD)
- 立体定向脑电图 stereo-electroencephalography(SEEG)
- 路易小体 Lewy body(LB)
- 脉冲发生器 implantable pulse generator(IPG)
- 梅毒螺旋体 Treponema pallidum(TP)
- 美国精神障碍诊断与统计手册第5版  
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition(DSM-5)
- 美国泌尿协会症状指数  
The American Urological Association Symptom Index(AUA-SI)
- 蒙特利尔认知评价量表  
Montreal Cognitive Assessment(MoCA)
- 迷走神经刺激术 vagus nerve stimulation(VNS)
- 弥漫性大B细胞淋巴瘤  
diffuse large B cell lymphoma(DLBCL)
- 囊泡乙酰胆碱转运体  
vesicular acetylcholine transporter(VAChT)
- 脑成像数据结构 Brain Imaging Data Structure(BIDS)
- 脑磁图 magnetoencephalography(MEG)
- 脑深部电刺激术 deep brain stimulation(DBS)
- 内侧颞叶癫痫 mesial temporal lobe epilepsy(mTLE)
- 帕金森病 Parkinson's disease(PD)
- 帕金森病预后量表-自主神经功能部分  
Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic(SCOPA-AUT)
- 膀胱过度活动症 overactive bladder(OAB)