

肝气郁结证脑深部核团及扣带回的 磁共振扩散张量成像

刘明¹ 熊航² 陈云翔¹ 彭楠¹ 任珊¹ 王志群¹

(1 北京中医药大学东方医院,北京,100078; 2 北京通州区中医院,北京,101100)

摘要 目的:研究肝气郁结证患者脑深部神经核团及扣带回微结构损伤的特点。方法:选取2012年5月至2015年5月在北京中医药大学东方医院收治的肝气郁结证患者16例,同时选取正常对照者13例,进行磁共振DTI扫描,原始数据通过后处理计算出部分各向异性分数(FA)图和表观扩散系数(ADC)图。分别测量两侧海马、杏仁核、丘脑、豆状核、尾状核头和扣带回的FA值和ADC值。2组感兴趣区对应测量相同部位。并对2组结果进行统计学比较分析。结果:肝气郁结证组的右侧丘脑、双侧中扣带回FA值明显高于对照组($P=0.043, 0.004, 0.001$),左侧豆状核FA值明显低于对照组($P=0.033$)。肝气郁结证组的左侧前扣带回、双侧后扣带回ADC值明显低于对照组($P=0.019, 0.039, 0.049$)。右中扣带回FA值ROC分析显示,曲线下面积(AUC=0.87, $P=0.001$),最佳诊断界值FA值=0.383750,灵敏度92.3%,特异度68.7%。结论:通过对肝气郁结证患者脑深部核团及扣带回的DTI研究,发现肝气郁结证患者脑深部神经核团及扣带回损伤存在于特定的脑区,其中右中扣带回FA值对鉴别诊断具有重要的意义。

关键词 肝气郁结证;脑深部核团;扣带回;磁共振;扩散张量成像;部分各向异性;表观弥散系数;鉴别诊断

Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging of Deep Brain Nucleus and the Cingulate Gyrus of the Liver Qi Stagnation Syndrome

Liu Ming¹, Xiong Hang², Chen Yunxiang¹, Peng Nan¹, Ren Shan¹, Wang Zhiqun¹

(1 Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 2 Dongzhimen Hospital Eastern Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 101100, China)

Abstract Objective: To study the microstructural damage characteristics of the nerve nuclei and cingulate cortex in the brain of the patients with liver qi stagnation using magnetic resonance diffusion tensor imaging (DTI) technique. **Methods:** A total of 16 patients with liver qi stagnation syndrome clinically confirmed by Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine from May 2012 to May 2015 were selected. Meanwhile, 13 normal controls were selected. These subjects were performed by magnetic resonance DTI scanning. After raw data processing, the map of fractional anisotropy (FA) and apparent diffusion coefficient (ADC) were calculated. The FA and ADC values were measured in the bilateral hippocampus, amygdala, thalamus, lentiform nucleus, caudate nucleus and cingulate cortex. Region of interest (ROI) was set at the same brain region. The FA and ADC value of 2 groups were analyzed statistically. **Results:** The FA values of the right thalamus and bilateral middle cingulate cortex in the disease were significantly higher than that of the control group ($P=0.043, 0.004, 0.043$). The FA value of the left lentiform nucleus was lower than that of the control group significantly ($P=0.033$). The ADC value of the left anterior cingulate cortex (ACC) and bilateral posterior cingulate cortex (PCC) were significantly lower than that of the control group ($P=0.019, 0.039, 0.049$). The FA value of the right middle cingulate cortex was taken as the biomarker, ROC analysis showed the area under the curve (AUC=0.87, $P=0.001$), the best diagnostic value FA value was 0.383750, sensitivity 92.3%, and the specificity 68.7%. **Conclusion:** By the DTI analysis of the deep brain nuclei and cingulate cortex of the patients with liver qi stagnation syndrome, we found that the injury of the patient's deep brain nerve nuclei and cingulate cortex exists in specific brain regions. The FA value of the right middle cingulate cortex played an important role for syndrome differentiation.

Key Words Liver qi stagnation syndrome; Deep brain nerve nuclei; Cingulate gyrus; Magnetic resonance; Diffusion tensor imaging; Partial anisotropy; Apparent dispersion coefficient; Differential diagnosis

中图分类号:R228 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.10.061

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81571648)

作者简介:刘明(1964.03—),男,本科,副主任技师,副主任,研究方向:功能磁共振成像技术,E-mail:liuming2801@sohu.com

通信作者:王志群(1975.07—),男,博士,副主任医师,主任,研究方向:神经影像学,E-mail:wangzhiqun@126.com

肝气郁结证是指由于情绪抑郁或其他慢性疾病导致情绪波动,并最终造成肝部不适的一组综合征。肝气的疏泄功能是调畅全身气机,推动血液和津液正常运行的必要条件。疏泄功能正常,气机通畅,气血调和,会使人心情舒畅,开朗乐观,身心健康。若肝气疏泄不及,则肝气郁结,导致气滞血瘀或气郁化火,肝火妄动。近年来随着发病率逐步增多,肝郁证的临床实验研究包括影像学的研究也已经开始出现,但报道数量很少。磁共振扩散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)技术主要通过水分子在脑组织中弥散的快慢和方向来间接反映脑微结构损伤情况,目前已经在神经科学的临床和科研广泛应用。本研究利用 DTI 技术对 16 例肝气郁结和 13 例正常志愿者进行头颅磁共振 DTI 扫描,并重建部分各向异性分数(Fractional Anisotropy, FA)和表观扩散系数(Apparent Diffusion Coefficient, ADC)图,测量脑深部核团和扣带回区 FA 值和 ADC 值,观察肝气郁结证脑部相关神经核团及扣带回的异常损伤特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 5 月至 2015 年 5 月在北京中医药大学东方医院收治的肝气郁结证患者 16 例,男 9 例,女 7 例,年龄 25~40 岁,平均 35 岁,采用中南大学湘雅医院中西医结合研究所典型肝气郁结证的诊断标准。无药物过敏史、吸烟史、酗酒史、家族史。未经药物治疗。常规 MRI 扫描排除头部其他病变,年龄、性别匹配的正常对照组 13 例,男 7 例,女 6 例,年龄 23~40 岁,平均 34.5 岁,无各种临床症状及异常体征。本研究经北京中医药大学东方医院伦理委员会批准,2 组受试者均签署知情同意书。

1.2 诊断标准 以下 5 项中具有 3 项或兼有 1 项脾虚症状(神疲体倦;纳差;腹胀;便溏),可辨证为肝气郁结证:1)胸胁、乳房、少腹胀痛;2)抑郁太息;3)咽有梗阻感;4)痛经、闭经或月经先后不定期;5)脉弦。

1.3 纳入标准

1.3.1 肝气郁结证组 无脑部器质性病变,右利手,符合肝气郁结证诊断标准,无兼证者。受试者均为中国人,汉族,母语为汉语,小学以上文化程度,右利手,听觉和语言功能正常,体内无金属植入物,既往无心肺肝肾等重要脏器疾病史,也无脑部疾患和精神病史。无烟酒嗜好,未服用镇静催眠药、抗精神病药、抗抑郁药、抗躁狂药与抗癫痫药等药物。所有

受试者均由北京中医药大学东方医院副主任医师以上职称的专家进行确诊符合入组标准。

1.3.2 正常对照组 除无肝气郁结证候外,其他条件与肝气郁结组的入组标准相同的正常人。

1.4 排除标准 1)不符合纳入标准者。2)肝气郁结证转化为兼夹证候者。3)智力低下,或理解力低下,不能完成试验者。

1.5 脱落与剔除标准 1)纳入后,病情出现很大变化者。2)依从性差者。3)不再符合实验条件者。4)自行退出或未完成实验者,均应视为脱落。

1.6 采集方法 使用荷兰 Philips 公司 Intera Achieva ND 1.5T 磁共振扫描仪,8 通道并行采集相控阵头线圈,首先,做标准头颅常规 MRI 检查,包括 T₁WI、T₂WI、液体衰减反转恢复序列(FLAIR),弥散加权成像(DWI)轴位像,T₂WI 矢位像。层厚 6 mm,间隔 1 mm。其次,行 DTI 扫描检查,采用单次激发平面回波成像技术(Single-shot Echo Planar Imaging, SS-EPI)序列。具体参数:重复时间(Time Repetition, TR)/回波时间(Time Echo, TE) = 2216/84 ms,反转角(Flip Angle, FA) = 90°,扩散梯度方向数 = 32,视野(Field of View, FOV) = 230 mm × 230 mm,采集矩阵(Matrix) = 112 mm × 90 mm,层厚/间隔 = 5 mm/1 mm,采集 16 层。

1.7 观察指标 DTI 扫描数据经磁共振扫描仪工作站配置的 DTI 软件处理后,重建出部分各向异性分数(FA)和表观扩散系数(ADC)参数图,在 2 个图上分别寻找感兴趣区的最佳层面,分别测量双侧海马、杏仁核、丘脑、豆状核、尾状核头和扣带回的前中后部,测量面积根据感兴趣区结构大小不同,分别为 30~100 mm² 不等,测量轨迹为圆形或椭圆形。记录感兴趣区的 FA 和 ADC 值(图 1)。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件对肝气郁结组和对照组的 FA 和 ADC 值进行统计学处理,独立样本 *t* 检验,选取统计学差异最显著的脑区做感兴趣区,并进一步分析 ROC 曲线,确定最佳诊断界值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组受试者的常规 MR 表现: T₁WI、T₂WI 和 FLAIR 图像均无异常表现。

2.2 肝气郁结组与对照组 FA 值统计比较 右侧丘脑 FA 值明显高于对照组($P = 0.04$)、左侧豆状核 FA 值明显低于对照组($P = 0.03$)、双侧中扣带回 FA 值明显高于对照组($P = 0.004$ 、 $P = 0.001$),2 组差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

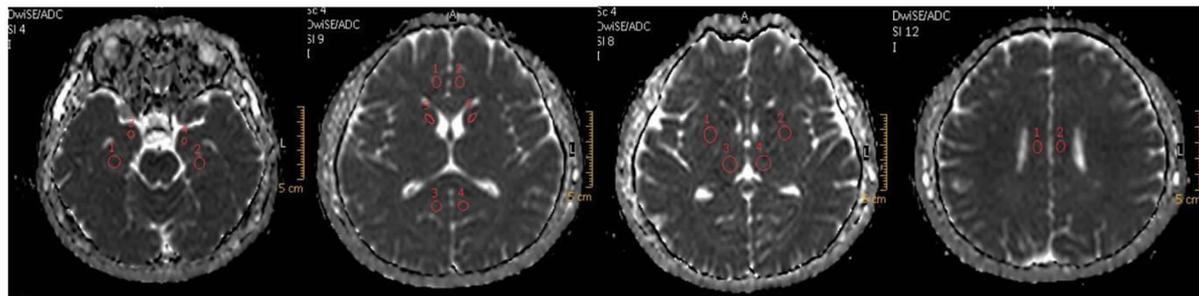


图 1 以 ADC 图为代表显示感兴趣区的测量位置

表 1 肝气郁结组和正常对照组各脑区 FA 值 ($\bar{x} \pm s, \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)

组别	海马	杏仁核	丘脑	豆状核	尾状核头	前扣带回	中扣带回	后扣带回
肝气郁结组 (n = 16)								
左侧	0.1918 ± 0.0336	0.1857 ± 0.0412	0.2810 ± 0.0410	0.1393 ± 0.0094 *	0.1688 ± 0.0425	0.2179 ± 0.0375	0.4899 ± 0.0743 *	0.2494 ± 0.027
右侧	0.2080 ± 0.0343	0.1807 ± 0.0409	0.3077 ± 0.0410 *	0.1416 ± 0.0191	0.1656 ± 0.0363	0.2096 ± 0.0332	0.4642 ± 0.0777 *	0.2436 ± 0.0308
正常对照组 (n = 13)								
左侧	0.1678 ± 0.040	0.1742 ± 0.0333	0.2669 ± 0.0329	0.1537 ± 0.0215 *	0.1714 ± 0.0384	0.2201 ± 0.0391	0.3915 ± 0.0912 *	0.2465 ± 0.0481
右侧	0.1883 ± 0.0407	0.1662 ± 0.0363	0.2776 ± 0.0352 *	0.1420 ± 0.0188	0.1652 ± 0.0353	0.2187 ± 0.0343	0.3472 ± 0.0804 *	0.2494 ± 0.0522

注:与正常对照组比较, * P < 0.05

表 2 肝气郁结组和正常对照组各脑区 ADC 值测量结果比较 ($\bar{x} \pm s, \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)

组别	海马	杏仁核	丘脑	豆状核	尾状核头	前扣带回	中扣带回	后扣带回
肝气郁结组 (n = 16)								
左侧	0.8349 ± 0.0417	0.7645 ± 0.0493	0.7470 ± 0.0320	0.7074 ± 0.0268	0.7199 ± 0.0287	0.7408 ± 0.0434 *	0.7080 ± 0.0714	0.7031 ± 0.0588 *
右侧	0.8384 ± 0.0389	0.7898 ± 0.0647	0.7422 ± 0.0270	0.7114 ± 0.0236	0.7329 ± 0.0278	0.7704 ± 0.0332	0.6841 ± 0.0559	0.7053 ± 0.0512 *
正常对照组 (n = 13)								
左侧	0.8074 ± 0.0479	0.7758 ± 0.0281	0.7501 ± 0.0345	0.7026 ± 0.0241	0.7103 ± 0.0287	0.7739 ± 0.0277 *	0.6885 ± 0.0377	0.7395 ± 0.0292 *
右侧	0.8126 ± 0.0465	0.7662 ± 0.0389	0.7432 ± 0.0284	0.7014 ± 0.0288	0.7154 ± 0.0292	0.7765 ± 0.0368	0.7081 ± 0.0531	0.7356 ± 0.0266 *

注:与正常对照组比较, * P < 0.05

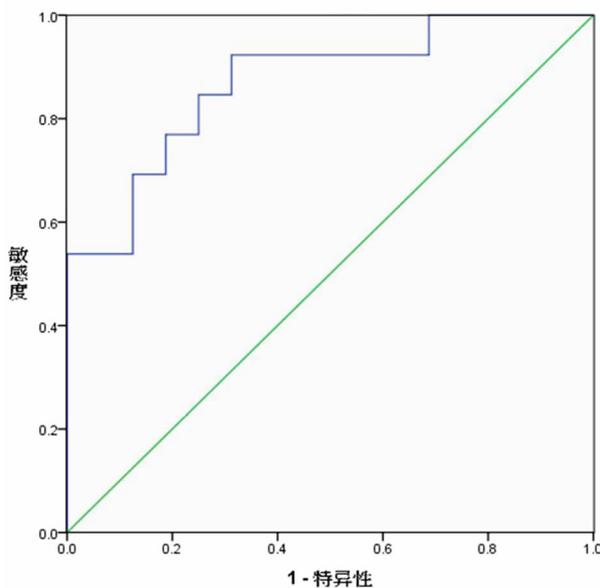


图 2 右中扣带回 FA 值的 ROC 分析

2.3 2 组 ADC 统计结果 示左侧前扣带回、双侧后扣带回 ADC 值明显低于对照组 ($P = 0.019$ 、 $P = 0.039$ 、 $P = 0.049$), 2 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 以右中扣带回 FA 值为变量 ROC 分析 右中

扣带回 FA 值对肝气郁结症的诊断具有重要价值, 曲线下面积 ($AUC = 0.87, P = 0.001$), 最佳诊断界值 FA 值 = 0.383750 (图 2)。

3 讨论

目前, 随着社会节奏加快、生活压力增加, 肝气郁结证型发病率日益增高, 目前已成为最常见的中医证型之一^[1]。现代分子生物学的研究还不能充分地认识中医肝气郁结证理论, 目前的假说包括中枢神经递质^[2]、海马内基因表达^[3]、外侧膝状体基因表达^[4]等, 近年来已有学者运用用脑电技术^[5]、功能磁共振^[6]、正电子发射断层扫描 (PET)^[7]等技术直观地观察定位肝气郁结证患者的相关脑区, 为肝气郁结证提供了客观理论依据。运用现代先进的影像学技术研究中医肝气郁结证逐渐受到重视。

肝气郁结证属于郁证范畴, 孙一奎《医旨绪余》称“木郁者, 肝郁也”。对肝气郁结证的病因病机、证候特点等作了精辟的阐述, 也说明了这一观点。中医的郁证与抑郁症的综合证有部分重叠, 但抑郁症与郁证二者不是简单的等同关系^[8], 中医认为, 抑郁症基本机制是肝失疏泄, 基础证候是肝气郁结,

研究发现抑郁症临床常见的中医证候类型主要是肝气郁结^[9],研究发现 570 例抑郁症患者中,有 176 例中医证型为肝气郁结证,约占 30.8%^[10],探索肝气郁结证的发病机制具有重要意义。

扩散张量成像是脑功能磁共振成像重要技术之一,可以无创性直接观察脑白质及神经细胞中的水分子结构的微观运动改变,并可通过部分各向异性 FA 值和表观扩散系数 ADC 值等参数来间接分析脑神经组织的完整性及损伤程度。由于抑郁症主要容易损伤边缘系统及深部核团^[11-12],本研究重点选择这些特定脑区作为感兴趣区,观察分析 2 组间弥散参数值差异,分析脑损伤的关键脑区,并寻找鉴别 2 组的敏感标志物。

研究发现,扣带回的 FA 值与对照组比较,2 组差异有统计学意义,部分扣带回的 ADC 值明显低于对照组。音乐刺激下脑功能成像研究提示左侧扣带回 BA30、右侧扣带回 BA23、左侧扣带回 BA32 呈高激活脑区^[6]。抑郁症研究发现:静息态下扣带回密切相关的脑默认网络存在功能连接异常^[13]。患者前扣带回^[14]、膝下前扣带回^[15]体积显著减小,病程越长、发作次数越多,体积减小越明显^[16-17],膝下前扣带回体积及皮层厚度与抑郁症程度负相关^[18]。抑郁症患者的膝下前扣带回与负性情绪的处理有关。这些研究对肝气郁结证的发病机制的认识提供了重要的依据。

肝气郁结证最主要的症状是情绪情志异常,与边缘系统有重要关系。边缘系统主要结构有:海马、海马旁回、扣带回、齿状回、乳头体和杏仁核等组成。海马和杏仁核是边缘系统的中心结构,下丘脑与边缘系统有密切联系,与海马和杏仁核有广泛联系,并通过神经冲动(Papez)环路相互联系进行信息交换。从中可见,丘脑在情绪调节中发挥着重要的中继站作用,本试验中发现右侧丘脑的 FA 值有异常表现。其他结构如:海马、杏仁核和尾状核头的 FA 和 ADC 值与对照组比较,差异无统计学意义,则可能与本组肝气郁结证患者的年龄、发病时间、严重程度和系统误差,或者是和肝气郁结证的特点有关。

本试验还发现了肝气郁结证患者豆状核的 FA 值减低,从而提示豆状核的结构异常。抑郁症患者存在边缘系统-皮质-纹状体-苍白球-丘脑环路的功能异常,基底节区的豆状核是这一神经解剖环路的重要组成部分,在情绪调节和传导中发挥重要作用。抑郁症结构影像研究发现患者苍白球、壳核体积减少^[15],PET 研究发现抑郁症患者的双侧豆状核代谢

减低^[19],静息态功能成像研究也发现抑郁症患者豆状核的局部脑活动异常^[20],以及静息态下海马与豆状核的功能连接减弱现象^[21]。这些研究与我们发现的豆状核 FA 值减低具有较好的一致性。

应用 DTI 技术研究分析肝气郁结证的脑部结构的微观改变,目前还没有相关报道,本研究发现肝气郁结证的脑深部核团和扣带回的功能异常存在于特定区域,主要集中在扣带回、丘脑、豆状核,这说明肝气郁结症患者可能损伤这些特定脑区,导致水分子弥散异常,从而表现为 FA 值或 ADC 值的异常,进一步 ROC 分析提示右中扣带回的 FA 值可能对肝气郁结证的鉴别诊断有一定的参考价值,可作为肝气郁结证的潜在敏感的影像学指标。

本研究尚存在一些不足之处,首先,研究对象的样本量较小,将来还需要大样本纵向、多模态深入研究来证实目前的结果。其次,该研究主要采用测量感兴趣区的方法分析肝气郁结症患者脑内深部核团和扣带回的 DTI 参数变化,没有进行全脑其他区域的分析,将来可采用计算机自动分析方法如基于纤维束的空间统计学分析方法探讨 2 组之间全脑范围的差异。最后,抑郁症有不同中医证型,肝气郁结证是主要证型之一,今后如能收集不同证型并进行影像学比较研究可能有助于发现肝气郁结证的独特损伤机制,从而为深入理解肝气郁结证提供理论依据。

参考文献

- [1] 滕晶,王玉来,刘子旺. 肝气郁结证的研究总结与未来发展探讨[J]. 中医药学刊,2006,24(12):2220-2221.
- [2] 毛海燕,叶林,叶向荣. 肝郁证大鼠中枢神经递质变化的观察[J]. 福建中医药,2002,33(2):17-18.
- [3] 李立甲,金光亮. 肝郁证模型大鼠海马内差异表达片段生物信息学分析[J]. 吉林中医药,2012,32(5):507-509.
- [4] 苏娜娜,郭承伟. 肝郁证大鼠外侧膝状体 NMDAR1 基因表达的实验研究[J]. 山东中医药大学学报,2013,37(4):327-329.
- [5] 滕晶,王玉来,姚斌,等. 肝气郁结证患者脑电非线性分析的研究[J]. 山东中医药大学学报,2008,31(5):378-382.
- [6] 刘明,刘子旺,赵晶,等. 肝郁证与正常人群欣赏欢快音乐的脑功能激活模式研究[J]. 世界中医药,2016,11(9):1909-1912.
- [7] 王爱成,王玉来,李柏,等. 肝气郁结证相关脑区的正电子发射断层成像[J]. 中华中医药杂志,2005,20(8):479-481.
- [8] 曲森,唐启盛. 抑郁症与中医“郁证”的关系探讨[J]. 北京中医药大学学报,2004,27(1):111-113.
- [9] 赵燕,王天芳,于春光,等. 抑郁症中医证候及证候要素分布特点的文献研究[J]. 中医杂志,2006,47(9):691-693.
- [10] 金卫东. 肝郁与抑郁症关系探讨[J]. 中医研究,2009,22(11):1-3.

势、症状体征、治法方药、调理预防等的古今研究成就,厘清“湿热证”发展源流、演变规律及与相关因素的关联性,并积极和深入探讨当代多发性、难治性疾病与“湿热证”的关联性,结合大样本临床流行病学调研,形成可指导现代临床实践的“湿热证”统一的辨证规范体系。

3.3 湿热证与多个系统的重大或慢性疾病有关
从湿热证型对应的疾病的分布来看,湿热证以中焦和下焦疾病最为常见,与脾胃^[10]、肝胆^[11]关系密切,体现了湿邪重浊,易袭下位的特点,病位以肝脾肾为主。我们对湿热证型的病证分布规律研究显示,湿热证还涉及代谢性疾病(糖尿病、脂肪肝、肥胖)、泌尿系统疾病(慢性肾病、急性间质性肾炎、急性肾损伤)、免疫性疾病(系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等)、肿瘤(如肝癌、大肠癌、膀胱癌)等多个系统,与多个重大或慢性疾病有关。因此,应注重湿热证与重大或慢性疾病的关联性研究,发挥中医药在防治重大或慢性疾病方面的特色和优势^[12]。

参考文献

[1] 中华人民共和国国家标准. 中医临床诊疗术语·证候部分[S]. 北京:中国标准出版社,1997.
[2] 清·吴瑭. 温病条辨[M]. 2版. 北京:中国医药科技出版社,

2017.
[3] 周仲瑛. 新世纪全国高等中医药院校规划教材——中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007.
[4] 杨关林,陈志强. 中西医结合内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2016.
[5] 国家食品药品监督管理总局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社出版,2002.
[6] 李赛美,李易崇,李伟华,等. 糖尿病湿热证候特征及演变规律的探讨——1000例临床资料分析[J]. 湖南中医药大学学报,2007,27(5):65-68.
[7] 刘路路,吴秀艳,王天芳,等. 基于现代文献的脾胃湿热证疾病分布及处方用药研究[J]. 北京中医药大学学报,2016,39(8):685-689.
[8] 杨丽平,李平,杜金行,等. 350例2型糖尿病肾病患者中医证候分布及其与实验室指标的相关分析[J]. 中华中医药杂志,2010,25(5):686-689.
[9] 林育,项磊,肖雪,等. 基于临床研究的湿热证文本信息挖掘[J]. 广东药科大学学报,2017,33(5):654-658.
[10] 张声生,黄恒青,方文怡,等. 脾胃湿热证中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志,2017,58(11):987-990.
[11] 陈锦团,骆云丰,李灿东. 肝胆湿热源流探讨[J]. 中华中医药杂志,2015,30(10):3436-3439.
[12] 蒋文跃. 从中医药优生论重大慢性疾病的预防[J]. 中华中医药杂志,2005,20(8):493-495.

(2018-08-16 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 2620 页)

[11] Zhao K, Liu H, Yan R, et al. Cortical thickness and subcortical structure volume abnormalities in patients with major depression with and without anxious symptoms [J]. Brain Behav, 2017, 7(8): e00754.
[12] Li L, Li B, Bai Y, et al. Abnormal resting state effective connectivity within the default mode network in major depressive disorder: A spectral dynamic causal modeling study [J]. Brain Behav, 2017, 7(7): e00732.
[13] Lois G, Wessa M. Differential association of default mode network connectivity and rumination in healthy individuals and remitted MDD patients [J]. Soc Cogn Affect Neurosci, 2016, 11(11): 1792-1801.
[14] Bora E, Harrison BJ, Davey CG, et al. Meta-analysis of volumetric abnormalities in cortico-striatal-pallidal-thalamic circuits in major depressive disorder [J]. Psychol Med, 2012, 42(4): 671-681.
[15] Liu J, Xu X, Luo Q, et al. Brain grey matter volume alterations associated with antidepressant response in major depressive disorder [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10464.
[16] Bora E, Fornito A, Pantelis C, et al. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphom-

etry studies [J]. J Affect Disord, 2012, 138(1-2): 9-18.
[17] Dillon DG, Gonenc A, Belleau E, et al. Depression is associated with dimensional and categorical effects on white matter pathways [J]. Depress Anxiety, 2018, 35(5): 440-447.
[18] Jaworska N, MacMaster FP, Yang XR, et al. Influence of age of onset on limbic and paralimbic structures in depression [J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2014, 68(12): 812-820.
[19] 窦社伟,付畅,轩昂,等. 首发抑郁症患者脑葡萄糖代谢与脑功能局部一致性的关系 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2015, 35(1): 27-31.
[20] Shen Z, Jiang L, Yang S, et al. Identify changes of brain regional homogeneity in early and later adult onset patients with first-episode depression using resting-state fMRI [J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0184712.
[21] Pan PM, Sato JR, Salum GA, et al. Ventral Striatum Functional Connectivity as a Predictor of Adolescent Depressive Disorder in a Longitudinal Community-Based Sample [J]. Am J Psychiatry, 2017, 174(11): 1112-1119.

(2017-10-26 收稿 责任编辑:杨觉雄)