

抑郁状态对认知影响的脑功能网络特征研究

穆 斌 王照丹 景 斌 于海阔 韩 璿

摘 要 **目的** 用功能磁共振构建功能脑网络,检测伴有抑郁的 MCI(MCI-d)患者的脑功能连接强度(FCS)的变化,并进一步探测抑郁与 AD 之间的关系。**方法** 共纳入 27 例不伴有抑郁的 MCI 患者(MCI-nd),19 例伴有抑郁的 MCI 患者(MCI-d)及 32 例年龄、性别和受教育程度相匹配的健康对照者(HC)。采集所有受试的功能磁共振(fMRI)数据,对数据进行常规预处理,构建基于脑图谱 AAL-1024 模板分区的脑功能网络,计算各脑区的 FCS 及核心节点(hub),比较 3 组在 FCS 上的差异,然后确定差异脑区及其功能连接特征。**结果** HC 与 MCI-nd 之间有差异的脑区($P < 0.005$):左脑背外侧额上回(FCS 增强)、右脑楔前叶(FCS 减弱);HC 与 MCI-d 之间有差异的脑区($P < 0.005$):右脑颞下回(FCS 减弱)、右脑背外侧额上回(FCS 减弱)、左脑颞中回(FCS 减弱)、右脑角回(FCS 减弱);MCI-nd 与 MCI-d 之间有差异的脑区($P < 0.005$):左脑额中回(FCS 减弱)、右脑额中回(FCS 减弱)、左脑角回(FCS 减弱)、右脑角回(FCS 减弱)。其中左脑颞中回、右脑角回为核心节点。**结论** 情感网络和默认网络在 MCI-d 中可能同时受损,提示抑郁有可能是临床前期 AD 的一个潜在的临床标志,可用于识别最有可能进展为 AD 的 MCI。

关键词 抑郁 轻度认知障碍 阿尔茨海默病 功能连接强度 脑网络

中图分类号 R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.08.011

Study on Functional Brain Network Characteristics in Mild Cognitive Impairment Patients with Depression Symptoms. Mu Bin, Wang Zhaodan, Jing Bin, et al. Department of Neurology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China

Abstract **Objective** To construct functional brain network by functional magnetic resonance imaging (fMRI) to detect the changes of brain functional connectivity in mild cognitive impairment with depression (MCI-d), and to explore the relationship between depression and Alzheimer's disease (AD). **Methods** This study included 27 patients with MCI who were not associated with depression (MCI-nd), 19 MCI with depression (MCI-d) and 32 healthy controls (HC) matched for age, sex and education level. Firstly, all subjects were collected for functional magnetic resonance (fMRI) data, then brain functional networks were constructed based on AAL-1024 template partition. Secondly, functional connectivity strength (FCS) and the hub regions were calculated, and the difference was compared between the three groups in FCS. At last, the different brain regions and the abnormal functional connectivity characteristics were determined. **Results** Different brain regions between HC and MCI-nd ($P < 0.005$) were the left dorsolateral frontal gyrus (FCS enhancement), right precuneus (FCS decrease). Different brain regions between HC and MCI-d ($P < 0.005$) were right inferior temporal gyrus (FCS decreased), right dorsolateral frontal gyrus (FCS decreased), the left middle temporal gyrus (FCS decrease), right angular gyrus (FCS decrease). Different brain regions between MCI-nd and MCI-d ($P < 0.005$) were left middle frontal gyrus (FCS decreased), right middle frontal gyrus (FCS decreased), left angular gyrus (FCS decreased), right angular gyrus (FCS decreased). The left middle temporal gyrus, right angular gyrus were belonged to the hub regions. **Conclusions** Emotional network and "default-mode" network in MCI-d may also be impaired simultaneously. Depression may be a potential biomarker of preclinical AD. It is possible to identify the MCI who is most likely to progress to AD.

Key words Depression; Mild cognitive impairment; Alzheimer's disease; Functional connectivity strength; Brain network

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31371007,81430037,61633018);北京市自然科学基金资助项目(7161009);北京市科委首都市民健康培育项目(Z131100006813022,Z161100002616020);首都医科大学基础临床合作项目(16JL-L08);中国科学院心理学研究所行为科学重点实验室开放基金资助项目(ZKYKF2016001);顺义区卫计委基金资助项目(SY2016002);顺义区张镇政府及张镇卫生院基金资助项目(ZZZZF2016003)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科(穆斌、韩璿);065000 廊坊,中国石油天然气集团公司中心医院神经内科(穆斌);100069 北京,首都医科大学生物医学工程系(王照丹、景斌);100053 北京,首都医科大学宣武医院康复科(于海阔)

通讯作者:韩璿,电子信箱:13621011941@163.com;景斌,电子信箱:bjing@ccmu.edu.cn

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性疾病,严重影响患者生活质量,给社会和家庭带来沉重负担^[1]。然而,对于 AD,目前尚无有效的治疗,故近年来,国内外研究一直致力于寻找 AD 生物学标志物以实现其早期诊治,其中,AD 与抑郁之间的关系受到越来越多的关注。一项研究统计,约 25%~40% 的阿尔茨海默病患者可能患有抑郁症^[2]。有 Meta 分析证实抑郁是 AD 发病的主要危险因素^[3]。Heser 等^[4]研究发现晚发性抑郁 (late-onset depression, LOD) 合并当前抑郁症状可以特异性地预测 AD。轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是正常老化和 AD 之间的过渡状态,研究证实,MCI 患者是转化为 AD 的高风险人群^[5]。据调查,MCI 患者常伴有抑郁、淡漠等精神方面的症状^[6,7]。且前期研究发现,抑郁症状对 MCI 患者转化为 AD 有一定的促进作用。一项最近的研究表明,MCI 患者的抑郁症状与 AD 情感脑区的更明显萎缩有关(额叶、顶叶、颞叶的白质萎缩),与明显的认知下降和 MCI-AD 高转化率有关^[8]。静息态功能磁共振 (resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI) 可通过探测静息状态下大脑血氧水平依赖 (blood oxygen level dependent, BOLD) 信号所产生的自发低频振荡信息来间接反映自发神经活动,是新近发展的一种影像学技术,其安全、无创、无辐射,兼有较高的时间分辨率和空间分辨率,可以为 AD 诊断提供新途径,并探测 AD 基于影像的生物学标志物。近年来的研究已经发现,相比于健康人,MCI 患者的脑功能连接 (functional connectivity strength, FCS) 已经出现异常。对于 rs-fMRI 分析研究表明,MCI 患者在楔前叶、双内侧额叶、海马旁回、颞中回、左角回的 FCS 减弱^[9]。朱俊娟等^[10]用 rs-fMRI 对抑郁症的研究提示静息态下抑郁症患者默认网络 (default-mode network, DMN) 神经活性普遍紊乱。

先前的研究主要是分别针对 MCI 或者抑郁的 rs-fMRI 研究,但对于伴有抑郁的 MCI 的研究还很少,虽然目前很多研究已经开始关注伴有抑郁的 MCI 及其影像学特征,但其具体的作用机制及其脑网络属性尚不明确,故本研究主要选用 FCS 并构建脑网络进行计算及统计分析,以进一步探索抑郁与 AD 之间的关系。本研究采用 rs-fMRI 成像技术,对 3 组受试者:①不伴有抑郁的 MCI 患者 (MCI combined without depression, MCI-nd);②伴有抑郁状态的 MCI 患

者 (MCI combined with depression, MCI-d);③年龄、性别、受教育程度匹配的健康对照 (healthy control, HC) 的脑 FCS 在 AAL-1024 分区下进行研究,寻找 MCI-d 患者的 FCS 异常区域,判定其是否属于核心节点,然后分析其与其他脑区的功能连接变化。

资料与方法

1. 研究对象:本研究自 2009~2015 年共招募了 78 例右利手汉族受试者,包括 27 例 MCI-nd 患者、19 例 MCI-d 患者和 32 例 HC。所有的 MCI-nd 和 MCI-d 患者均来自首都医科大学宣武医院神经内科门诊,健康对照从地方社区招募而来。MCI 患者的纳入及排除标准参见美国国立老化研究院,阿尔茨海默病协会 2011 年版诊断标准及 Petersen 诊断标准^[11,12]。MCI-d 的诊断根据上述 MCI 诊断标准和简明国际神经精神访谈 (Mini-International Neuropsychiatric Interview, MINI) 关于轻度抑郁的诊断标准^[13]。这个抑郁诊断标准包括轻度抑郁的急性发作和 17 个条目的汉密尔顿量表 (Hamilton Depression Rating Scale, HAMD) 8~16 分的患者^[14,15]。根据《美国精神障碍诊断与统计手册》第 4 版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM-IV) 诊断的重度抑郁、经治疗过的抑郁症以及其他精神心理疾病被排除。MCI 组以及 HC 组的 HAMD 得分在 0~4 分。HC 组是按照 DSM-IV 结构性访谈问卷的非患者版确定的不曾患有精神及神经系统疾病的受试^[16]。

AD 所致 MCI 的纳入标准包括:①有记忆力减退的主诉,最好有一个知情者证实;②神经心理测验证实存在客观记忆的损伤,比年龄和受教育相匹配的正常人群低 1.5 个标准差 (standard deviation, SD)。简易精神状态检查 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 评分界限为 19 分 (文盲)、22 分 (小学毕业) 或 24 分 (初中毕业及以上);蒙特利尔认知评估 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 量表评分界限为 13 分 (文盲)、19 分 (小学毕业) 或 24 分 (初中毕业及以上);③有单域或多域认知功能减退,但日常生活能力和社会功能相对保留,根据 DSM-IV 不能诊断 AD^[16];④临床痴呆评分量表 (clinical dementia rating scales, CDR) 评分为 0.5 分;⑤结构磁共振证实海马萎缩;⑥汉族右利手 (爱丁堡利手评分 > 40 分),能配合完成测验,可以接受磁共振检查。所有受试的排除标准:①有脑卒中病史;②重度抑郁 (HAMD 得分 > 24 分);③其他导致认知损害的中枢

神经系统疾病,如脑肿瘤、帕金森病、脑炎和癫痫;④脑外伤导致的认知损害;⑤其他系统性疾病,如甲状腺功能异常、严重贫血、梅毒和艾滋病;⑥精神病史或者先天性精神发育迟缓;⑦具有核磁禁忌证。受试者的人口学资料详见表 1。所有受试者都接受了一个标准化的临床和神经心理学评价,包括 MMSE、Mo-

CA、CDR、HAMD、Rey 听觉词语学习测验(rey auditory verballearning test, RAVLT)、Hachinski 缺血量表(Hachinski ischemic scale, HIS)。此外,整个大脑 rs-fMRI 成像的图像质量是由有经验的神经放射专家质控的。本研究通过首都医科大学宣武医院伦理委员会批准,所有受试者及家属均签署知情同意书。

表 1 受试者人口统计学和临床量表

项目	HC (n = 32)	MCI - nd (n = 27)	MCI - d (n = 19)	F/χ^2	P
年龄(岁)	44 ~ 79 (65.8 ± 10.3)	53 ~ 80 (67.4 ± 8.5)	46 ~ 79 (64.9 ± 7.5)	1.408	0.144
性别(男性/女性)	16/16	13/14	0.9	3.308 _b	0.191
受教育年限(年)	2 ~ 18 (10.8 ± 3.8)	0 ~ 21 (10.3 ± 4.9)	0 ~ 20 (9.2 ± 5.7)	1.049	0.423
MMSE(分)	23 ~ 30 (27.7 ± 1.7)	17 ~ 29 (23.5 ± 3.1)	15 ~ 30 (24.6 ± 4.0)	2.425	0.011
MoCA(分)	18 ~ 29 (25.8 ± 2.6)	13 ~ 26 (19.3 ± 4.0)	10 ~ 26 (20.3 ± 4.4)	3.308	0.000
HAMD(分)	0 ~ 3 (0.4 ± 0.7)	0 ~ 4 (1.3 ± 1.5)	7 ~ 16 (10.2 ± 3.2)	16.708	0.000
AVLT - I(分)	18 ~ 41 (25.8 ± 5.4)	8 ~ 30 (15.7 ± 5.3)	11 ~ 27 (17.8 ± 4.2)	2.742	0.001
AVLT - D(分)	4 ~ 15 (9.8 ± 2.8)	0 ~ 11 (3.0 ± 2.8)	1 ~ 9 (5.1 ± 2.1)	4.778	0.000
AVLT - R(分)	7 ~ 15 (11.7 ± 2.4)	1 ~ 14 (6.8 ± 3.7)	4 ~ 13 (8.6 ± 2.6)	2.181	0.02
HIS(分)	0 ~ 1 (0.1 ± 0.3)	0 ~ 5 (0.7 ± 1.5)	0 ~ 4 (0.8 ± 1.4)	1.84 _a	0.116

MMSE. 简易精神状态检查;MoCA. 蒙特利尔认知评估量表;HAMD. 汉密顿抑郁量表;AVLT - I. 听觉词汇学习测试立即回忆;AVLT - D. 听觉词汇学习测试延迟回忆;AVLT - R. 听觉词汇学习测试再认;HIS. Hachinski 缺血量表

2. 研究方法:(1)磁共振数据采集:所有的磁共振成像数据均来自首都医科大学宣武医院的 Siemens 3.0 Trio Tim MRI 成像系统(德国 Siemens 公司)。受试者佩戴耳塞并给予泡沫垫固定头部以减少在检查过程中机器噪声和头动的影响。扫描过程中,要求受试者闭眼,平躺于扫描床上,保持安静,身体放松不动,不进行任何系统性思维活动,维持清醒状态。静息态功能成像采用平面回波成像序列进行扫描。扫描参数:重复时间(TR) = 2000ms,延迟时间(TE) = 40ms,翻转角(FA) = 90°,层数 = 28,层厚 = 4mm,层间距 = 1mm,体素体积 = 4mm × 4mm × 4mm,矩阵 = 64 × 64,每次扫描时间为 478s。高分辨结构像采用 3D 的 T₁ 加权磁化快速梯度回波进行扫描。(2)磁共振数据预处理:使用 DPABI 软件对所有 rs-fMRI 数据进行常规预处理^[17]。包括去除前 10 个时间点,层面时间差校正、头动校正、空间标准化、空间平滑、带通滤波(0.01 ~ 0.08Hz)、回归无关信号(头动参数、脑白质、脑脊液及全脑信号)等步骤^[10,18]。(3)全脑功能连接强度分析:采用了 AAL - 1024 模板对大脑进行分区,计算任意两个脑区 i - j 平均时间序列的 Pearson 相关系数 r_{ij},以构建每一个被试的全脑功能连接矩阵。将相关性阈值设为 r = 0.2,以消除由于噪声影响所产生的伪功能连接^[19]。相关系数的分布不服从正态分布,为了之后进行统计分析,对相关值 r 值进行 Fisher r - to - z 变换转化成 z 值。最后,通过

计算该脑区与其他所有脑区的相关系数大于阈值的 z 值之和得到 FCS 值。然后,对任意两组的 FCS 进行双样本 t 检验的统计比较,在 P < 0.005 水平寻找组间差异脑区。核心节点(hub)是指具有较大功能连接强度的脑区,对于全脑的网络连接有更重要的影响^[21]。一般定义为 FCS 大于平均值加一倍标准差的区域。求出该模板下的 hub,并对寻找出的差异脑区与 hub 进行对照。为了进一步研究 3 组之间在异常区域功能连接的不同,笔者进行基于感兴趣区的 FCS 分析。选取组间比较中存在显著差异的脑区(表 2 中的脑区)为感兴趣区,脑区的时间序列为属于该脑区的所有体素的时间序列的平均值。对感兴趣区和模板下其他脑区求时间序列的 Pearson 相关系数,得到

表 2 组间比较功能连接强度的差异脑区

脑区	t	是否为 hub
左脑背外侧额上回	-2.97378915	否
右脑楔前叶	3.374507079	否
右脑颞下回	3.687686317	否
右脑背外侧额上回	3.488330968	否
左脑颞中回	3.087420176	是
右脑角回	3.087420176	是
右脑颞中回	4.134016128	否
左脑颞中回	3.433644232	否
右脑角回	3.348766786	是
左脑角回	3.043883518	否

P = 0.005

FCS 值,通过组间对比感兴趣区与其他脑区的功能连接,从而得出感兴趣区 FCS 的变化。

3. 统计学方法:采用 DPABI 软件对 FCS 进行计算和统计,然后用 SPSS 17.0 进行统计分析,3 组间先进行方差分析,然后对任意两组的 FCS 进行双样本 *t* 检验的统计比较,在 $P < 0.005$ 水平找出组间差异脑区。最后,选取组间比较中存在显著差异的脑区为感兴趣区,并进一步比较感兴趣区与其他脑区 FCS 的变化。

结 果

1. 人口和临床数据:78 例受试者的人口和临床数据如表 1 所示。HC、MCI - nd 和 MCI - d 3 组在年

龄($P = 0.144$)、性别($P = 0.191$)和受教育年限($P = 0.423$)上差异无统计学意义。而 3 组在 MMSE、Mo-CA、HAM-D、听觉词汇学习测试立即回忆(AVLT - I)、听觉词汇学习测试延迟回忆(AVLT - D)、听觉词汇学习测试再认(AVLT - R)和 HIS 的临床量表检查中,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2. 全脑功能连接强度特征:将 HC、MCI - nd 和 MCI - d 组内得出的 FCS 进行平均,每组的平均 FCS 如图 1 所示,3 组间 FCS 分布已存在差异。与 HC 组相比,MCI - nd 与 MCI - d 的 FCS 都有较明显的变化,且 MCI - d 存在更多区域的 FCS 减弱。

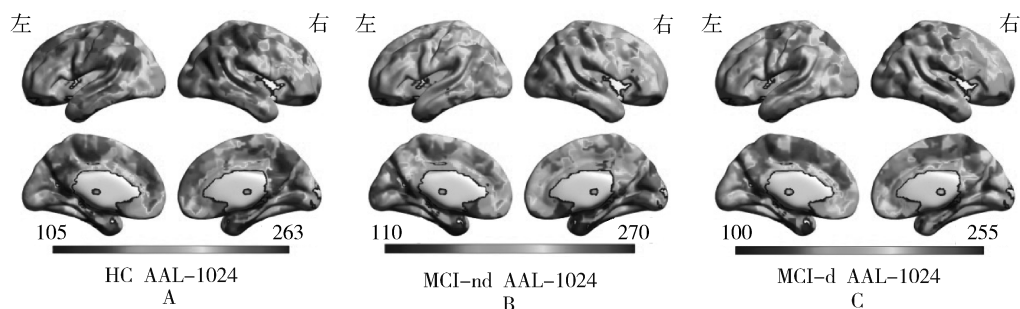


图 1 全脑平均功能连接强度

A. 健康对照组;B. 普通 MCI 患者;C. 并发抑郁的 MCI 患者;色条表示平均功能连接大小,在同一模板下,3 组功能连接强度分布已存在差异

3. 计算 hub 区:AAL - 1024 分区的 1024 个区域中有 149 个区域满足 hub 条件,其 FCS 位于 233 ~ 263,主要分布在左右脑中央后回、左右脑楔前叶、左脑内侧和旁扣带脑回、左右脑颞中回、左脑内侧额上回、右脑角回、左右脑中央前回、左脑背外侧额上回、右脑补充运动区和左脑颞上回等脑区。

4. 组间差异脑区及其功能连接特征:AAL - 1024 分区下,MCI - nd 与 HC 组间比较,在左脑背外侧额

上回和右脑楔前叶的 FCS 差异有统计学意义,其中左脑背外侧额上回 FCS 增强,右脑楔前叶的 FCS 下降;MCI - d 组对比 HC 组,在右脑颞下回、右脑背外侧额上回、右脑角回和左脑颞中回存在 FCS 的显著下降,其中左脑颞中回和右脑角回为 hub;MCI - d 与 MCI - nd 组对比,在左右脑颞中回、左右脑角回的 FCS 有所下降,其中右脑角回为 hub。其组间比较的差异脑区及具体数值可见表 2 及图 2。

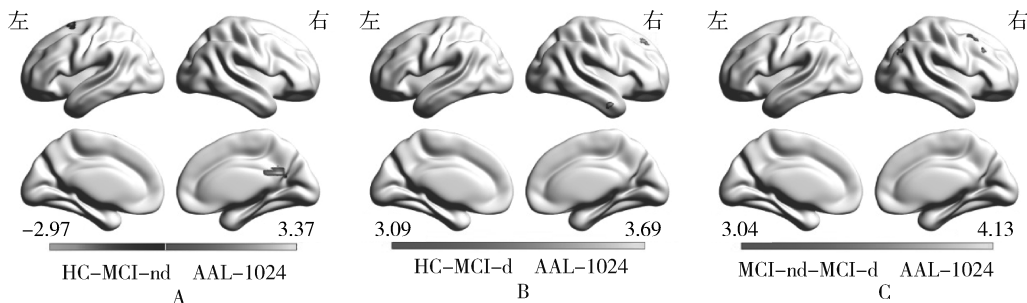


图 2 组间功能连接强度差异脑区

A. 健康对照组与普通 MCI 患者对比;B. 健康对照组与伴有抑郁 MCI 患者对比;C. 普通 MCI 患者与伴有抑郁的 MCI 患者对比;

色条为组间进行双样本 *t* 检验时得出的 *t* 值

讨 论

在静息状态下,rs - fMRI 能检测到广泛分布大脑

皮质的具有空间相关性的持续 BOLD 低频振荡信号脑区,即 DMN,主要包括大脑中轴线的后扣带回

(PCC)、前内侧额叶、楔叶、楔前叶、海马及部分颞叶。其功能活动与情景记忆的提取、认知和情感过程及维持大脑对周围环境自省状态的监测有关^[21,22]。大量 fMRI 研究证实,AD 患者存在 DMN 功能连接降低^[23,24]。Wang 等在遗忘型轻度认知障碍(amnestic mild cognitive impairment, aMCI)患者脑功能网络的研究中发现节点强度改变的节点和功能网络连接破坏的模块内连接都主要位于 DMN。而目前关于抑郁症脑网络的研究中,其中以 DMN 的研究最活跃,多项研究表明,抑郁症患者 DMN 也出现连接改变,由此提示抑郁症和 AD 可能享有共同的病理生理机制。

笔者的研究显示,MCI - nd 与 HC 组比较,在左侧背外侧额上回、右脑楔前叶存在差异,这与先前的结果一致,但左侧背外侧额上回 FCS 增强,考虑与大脑功能损伤后的代偿机制有关。先前的研究证实,MCI 是 AD 的前期阶段,且大脑损伤介于正常与 AD 之间,而笔者的结果提示 MCI - d 患者的脑网络存在异常,并已经产生了不同于 MCI - nd 患者的变化,MCI - d 存在更广泛的 FCS 下降,表明 MCI - d 大脑的功能损害较一般 MCI 更为严重,也更接近 AD。此外,笔者发现 AAL - 1024 分区下颞叶(左脑颞中回、右脑颞下回)、额叶(左右脑额中回)异常为 MCI - d 所特有的,对抑郁症脑网络的大多研究都显示,在情感调节回路(前额叶 - 杏仁核 - 苍白球纹状体 - 丘脑)的 FCS 减弱,在额中回、脑岛、海马、杏仁核、小脑的 FCS 减弱,内侧前额叶增加,而笔者的结果显示左右脑额中回 FCS 减弱,推测主要是基于抑郁症状对 MCI 脑网络的影响;结果中顶叶(左右脑角回)异常为 MCI - nd 与 MCI - d 共有,但 MCI - d 较 MCI - nd 的 FCS 下降明显,提示为抑郁症状使 MCI 患者本身存在加重的脑区。先前的一项研究发现转化为 AD 的 MCI 与未转化者左侧角回存在差异,同时也发现 AD 较 MCI 角回 FCS 下降,提示角回 FCS 下降可能预示患者病情更加严重,更加接近 AD,可能将更快的转化为 AD^[18]。而笔者的结果显示 MCI - d 顶叶(左右脑角回)FCS 明显下降,故笔者推测 MCI - d 具有更高的转化为 AD 的风险。

大脑功能网络的 hub 区主要分布在联合皮质,笔者的结果与先前研究是一致的,且这些区域与 AD 患者大脑中 A β 淀粉样蛋白沉积的区域高度重合,提示 AD 很可能选择性地累及核心脑区,hub 受到攻击破坏后,认知障碍的损害可能会迅速加重,进而进展为 AD。通过比较 MCI - d 组与 HC 和 MCI - nd,在得出

的 FCS 差异脑区中,仅左脑颞中回和右脑角回为 hub,且左脑颞中回为 MCI - d 所特有,右脑角回为 MCI - d 组与 MCI - nd 组有明显差异的脑区。进一步提示 MCI - d 较一般 MCI 可能与 AD 有更多的相似性,可能更容易转化为 AD。

综上所述,本研究提示了脑功能网络作为 AD 早期识别的潜在价值,对更好的理解 AD 这种疾病具有重要的提示作用。AD 尚无有效的治疗方法,而 AD 与抑郁关系的研究有可能给 AD 的治疗带来新思路。笔者的研究显示,情感网络和默认网络在 MCI - d 中可能同时受损,提示抑郁有可能是临床前期 AD 的一个潜在的临床标志,它有可能识别最有可能进展为 AD 的 MCI。本研究探索了伴有抑郁的 MCI 的 rs - fMRI 脑功能网络的特点,对于揭示抑郁与 AD 之间的关系具有一定意义。但是尚存在以下不足。首先,本研究纳入的样本量较小,可能造成结果有一定偏差,改进方法是进一步扩大样本量。此外,还可以进行纵向研究,观察脑功能的变化以及 MCI 向 AD 的转化率,以进一步验证抑郁是否可以加速 MCI 向 AD 的转化。最后,本研究仅采用了 rs - fMRI 数据中 FCS 构建脑功能网络,可以增加 rs - fMRI 的参数,如低频振幅(amplitude of low - frequency fluctuations, ALFF)、低频振幅比率(fractional ALFF, fALFF)等进行比较,以进一步探索抑郁与 AD 之间的关系。

参考文献

- Ballard C, Gauthier S, Corbett A, *et al.* Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2011, 377(9770): 1019 - 1031
- Reichman WE, Coyne AC. Depressive symptoms in Alzheimer's disease and multi - infarct Dementia[J]. *J Geriatric Psychiatr Neur*, 1995, 8(2): 96 - 99
- Gao Y, Huang C, Zhao K, *et al.* Depression and mild cognitive impairment: a meta - analysis of longitudinal studies[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2013, 28(5): 441 - 449
- Heser K, Tebarth F, Wiese B, *et al.* Age of major depression onset, depressive symptoms, and risk for subsequent dementia: results of the German study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients(AgeCoDe)[J]. *Psychol Med*, 2013, 43(8): 1597 - 1610
- Petersen RC, Smith G E, Waring S C, *et al.* Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. [J]. *Arch Neurol*, 1999, 56(3): 303 - 308
- Han Y, Wang J, Zhao Z, *et al.* Frequency - dependent changes in the amplitude of low - frequency fluctuations in amnestic mild cognitive impairment: a resting - state fMRI study[J]. *Neuroimage*, 2011, 55(1): 287 - 295
- Zhao ZL, Fan FM, Lu J, *et al.* Changes of low - frequency oscillations in amnestic MCI: An integrativemulti - modal MRI study[J].

- Acta Radiol, 2015, 56(5): 614 – 621
- 8 Lee GJ, Lu PH, Hua X, *et al.* Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Depressive symptoms in mild cognitive impairment predict greater atrophy in Alzheimer's disease – related regions [J]. Biol Psychiatr, 2012, 71(9): 814 – 821
 - 9 Lee ES, Yoo K, Lee YB, *et al.* Default mode network functional connectivity in early and late mild cognitive impairment: results from the Alzheimer's disease neuroimaging initiative[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2016, 30(4): 289 – 296
 - 10 朱俊娟,彭代辉,李建奇,等. 静息态功能磁共振下抑郁症默认网络功能连接的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志,2014,40(8): 454 – 458
 - 11 Alberl MS, DeKosky ST, Dickson D, *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3): 270 – 279
 - 12 Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity[J]. J Intern Med, 2004, 256(3): 183 – 194
 - 13 Sheehan DV, Lecrubier Y. The Mini – International Neuropsychiatric Interview (M. I. N. I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM – IV and ICD – 10[J]. J Clin Psychiat, 1998, 59(Suppl 20): 22 – 33
 - 14 Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness[J]. Bri J Soc Clin Psychol, 1967, 6(4): 278 – 296
 - 15 Zimmerman M, Martinez JH, Young D, *et al.* Severity classification on the Hamilton depression rating scale[J]. J Affect Disord, 2013, 150(2): 384 – 388
 - 16 AP Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. 4th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994
 - 17 Yan CG, Wang XD, Zuo XN, *et al.* DPABI: Data processing & analysis for (resting – state) brain imaging[J]. Neuroinformatics, 2016, 14(3): 339 – 351
 - 18 Li Y, Wang X, Li Y, *et al.* Abnormal resting – state functional connectivity strength in mild cognitive impairment and its conversion to Alzheimer's disease[J]. Neural Plasticity, 2016, 2016(3): 1 – 12
 - 19 Wang L, Xia M, Li K, *et al.* The effects of antidepressant treatment on resting – state functional brain networks in patients with major depressive disorder[J]. Hum Brain Mapp, 2015, 36(2): 768 – 778
 - 20 Liang X, Zou Q, He Y, *et al.* Coupling of functional connectivity and regional cerebral blood flow reveals a physiological basis for network hubs of the human brain. [J]. Proc Nat Acad Sci U S A, 2013, 110(5): 1929 – 1934
 - 21 Bluhm RL, Clark CR, McFarlane AC, *et al.* Default network connectivity during a working memory task[J]. Hum Brain Mapping, 2011, 32(7): 1029 – 1035
 - 22 Gimbel SI, Brewer JB. Reaction time, memory strength, and fMRI activity during memory retrieval: Hippocampus and default network are differentially responsive during recollection and familiarity judgments [J]. Cogn Neurosci, 2011, 2(1): 19 – 23
 - 23 Fransson P, Marrelec G. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: evidence from a partial correlation network analysis [J]. Neuroimage, 2008, 42(3): 1178 – 1184
 - 24 Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, *et al.* Default mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(13): 4637 – 4642

(收稿日期:2016 – 12 – 19)

(修回日期:2016 – 12 – 29)

中老年人动脉血二氧化碳分压参考值的地理分布规律

马瑞飞 葛 森 王聪霞 李 鹏 井 静 刘 鑫

摘 要 目的 研究我国健康中老年人动脉血二氧化碳分压参考值与地理因子之间的关系,为制定不同地域的标准提供科学依据。**方法** 收集 66 个市县 5038 例健康中老年人的动脉血二氧化碳分压参考值,运用相关分析的方法研究其与地势、气候、土壤有关的 25 项地理指标之间的关系,并且推导出参考值与地理指标之间的回归方程: $\hat{Y} = 4.029 + 0.7140X_3 - 0.002000X_4 + 0.9240X_5 + 0.8760X_9 - 0.9130X_{13} + 4.599X_{14} \pm 3.29$ 。运用克里金插值法拟合出参考值的空间分布趋势图。**结果** 动脉血二氧化碳分压参考值与地理指标间存在显著的相关关系。从大体上看,参考值的分布图呈现出东部高西南低的分布特征。**结论** 若已知中国某地的纬度(X_3)、年日照时数(X_4)、年平均气温(X_5)、年平均风速(X_9)、表土碱度(X_{13})、表土盐分(X_{14}),可用此方程计算出该地区健康中老年人动脉血二氧化碳分压参考值,也可以通过查询参考值地理分布图得出某地区该参考值的范围。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(40371004)

作者单位:710119 西安,陕西师范大学旅游与环境学院健康地理研究所(马瑞飞、葛森、李鹏、井静、刘鑫);710004 西安交通大学第二附属医院心内科(王聪霞)

通讯作者:葛森,教授,博士生导师,电子信箱:gemiao@snnu.edu.cn