

- [46] AMMINGER G P, SCHÄFER M R, PAPAGEORGIOU K, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders[J]. Arch Gen Psychiatry, 2010, 67(2): 146–154.
- [47] MCGORRY P D, NELSON B, MARKULEV C, et al. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders[J]. JAMA Psychiatry, 2017, 74(1): 19–27.
- [48] NELSON B, AMMINGER G P, YUEN H P, et al. NEURAPRO: A multi-centre RCT of omega-3 polyunsaturated fatty acids versus placebo in young people at ultra-high risk of psychotic disorders—medium-term follow-up and clinical course[J]. NPJ Schizophrenia, 2018, 4(1): 11.
- [49] ARMANDO M, CIAMPOLI M, PADULA M C, et al. Favorable effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids in attentional control and conversion rate to psychosis in 22q11. 2 deletion syndrome[J]. Neuropsychopharmacology, 2020, 168: 107995.
- [50] CHEN C, DENG Y, LI Y, et al. Network meta-analysis indicates superior effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids in preventing the transition to psychosis in individuals at clinical high-risk[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2024, 27(3): 1–11.
- [51] HOOKER C I, CAROL E E, EISENSTEIN T J, et al. A pilot study of cognitive training in clinical high risk for psychosis: Initial evidence of cognitive benefit[J]. Schizophr Res, 2014, 157(1–3): 314–316.
- [52] LOEWY R, FISHER M, SCHLOSSER D A, et al. Intensive auditory cognitive training improves verbal memory in adolescents and young adults at clinical high risk for psychosis[J]. Schizophr Bull, 2016, 42(suppl 1): S118–S126.

(收稿日期:2024-03-04 录用日期:2024-06-27)

(责任编辑:肖雅妮)

·综述·

功能磁共振成像评估抑郁症心理治疗后 脑功能变化研究进展[☆]

张云妍* 夏晓迪* 张坛玮* 周盈* 文可奕* 王芳易* 傅一笑[✉]

【摘要】 心理治疗是抑郁症广泛使用的疗法之一,但目前暂无明确的生物标志物作为疗效指标。使用功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)对抑郁症不同心理治疗前后进行影像学标志物评估,可见对应不同脑区激活及功能连接的改变,如认知行为疗法后患者前额叶皮质激活和动态功能连接变异性改变,正念疗法后颞叶部分脑区可见特征性改变。此外探讨特殊人群及结合互联网的心理干预研究发现其经心理治疗后存在脑区激活及功能连接的改变,这对相应心理治疗的疗效评估有指导意义。本文对不同心理治疗后抑郁症患者fMRI特征性脑区或脑网络改变进行综述,以期对抑郁症患者心理治疗结合脑影像学研究的未来方向做出探讨。

【关键词】 抑郁症 功能磁共振成像 心理疗法 认知行为疗法 正念 功能连接

【中图分类号】 R749.4

【文献标识码】 A

Advances in functional magnetic resonance imaging for assessing brain function changes in depression psychotherapy. ZHANG Yunyan, XIA Xiaodi, ZHANG Tanwei, ZHOU Ying, WEN Keyi, WANG Fangyi, FU Yixiao. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China. Tel: 023-68811360.

【Abstract】 Psychotherapy is one of the widely used therapies for depression. Yet there are currently no definitive biological markers as indicators of effectiveness. Using functional magnetic resonance imaging (fMRI) to assess the

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2024.06.012

[☆] 重庆市自然科学基金(编号:CSTB2022NSCQ-MSX0121)

* 重庆医科大学附属第一医院精神科(重庆 400042)

[✉] 通信作者(E-mail: fuyixiaoresearch@126.com)

neuroimaging biomarkers before and after different psychological treatments for depression reveals corresponding changes in brain region activation and functional connectivity. For example, after cognitive-behavioral therapy, the prefrontal cortex of patients may be activated and dynamic functional connectivity variability may change, while mindfulness therapy may show alterations in specific temporal lobe regions. Additionally, studies exploring special populations and internet-based psychological intervention have also found changes in brain region activation and functional connectivity, providing guidance for the efficacy evaluation of corresponding psychotherapies. This article reviews the characteristic brain region or network changes in fMRI activity after different psychotherapies in depressed patients, aiming to discuss future directions for research that integrates neuroimaging with psychological treatment for depression.

【Keywords】 Depression Functional magnetic resonance imaging Psychotherapy Cognitive behavioral therapy Mindfulness Functional connectivity

抑郁症(depression)治疗主要有药物治疗、心理治疗、物理治疗等方法^[1-3]。相较于药物治疗和物理治疗,患者更容易接受心理治疗^[4],且药物治疗联合心理治疗对抑郁症治疗效果优于任何一项单一疗法^[5]。现在已经有较多被广泛运用且收获良好疗效的心理治疗方法,例如认知行为疗法(cognitive behavioral therapy, CBT)、正念疗法(mindfulness therapy)。适用于特殊人群及使用网络为介质的心理治疗也被逐渐关注。目前临床常通过标准化量表衡量抑郁症状减轻程度,其评估效果偏主观,抑郁症的疗效评价缺少一定的客观生物指标。抑郁症作为一种复杂的脑部疾病,脑影像学在抑郁症的病因及其转归的探索上有重要意义^[6],其中功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)可通过脑内的血氧水平反映大脑区域的神经元活动情况^[7]。有关fMRI与抑郁症的病因学研究发现,默认模式网络、边缘区域和其他抑郁相关网络中静息态功能连接(resting-state functional connectivity, rsFC)的改变,对于预测治疗反应和作为缓解的生物标志物具有潜在的效用^[8]。此外fMRI相关影像学变化用来作为药物治疗的疗效预测工具已被多篇文献证实^[9-10]。现关于抑郁症心理治疗后fMRI变化的研究较少,在心理治疗前后出现的相关影像学变化差异是否能作为疗效指标并进一步指导患者选择不同心理疗法仍值得商榷,故本文将从抑郁症患者的功能磁共振成像在不同心理治疗后影像学标志物变化落脚对其展开讨论。

1 认知行为疗法后fMRI变化

CBT作为现在应用相对广泛的心理治疗方法,已被证实实在抑郁症治疗上有显著效果,甚至有研究表明,CBT对成年人抑郁症的治疗比药物治疗更有效,复发率也更低^[11]。大量研究运用脑静息态功能连接评估抑郁症患者CBT治疗前后脑影像学变化,研究结果表明,CBT可以加强前额叶皮

质中认知控制大脑区域的激活,例如腹外侧前额叶皮质(ventrolateral prefrontal cortex, vlPFC)、背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC)和腹侧前额叶皮质(ventromedial prefrontal cortex, vmPFC)^[12-13]。此外, CBT治疗后右侧楔形皮质区域激活与后续症状变化有关,这对心理治疗的疗效预测有重要意义^[14]。脑动态功能连接(dynamic functional connectivity, dFC)可以观察不同区域之间的连接强度随时间的变化^[15],研究显示,与健康对照相比, MDD患者在dlPFC和楔前叶连接方面保持过度稳定,这与情绪认知症状有关, CBT治疗后患者在dlPFC和楔前叶中表现出dFC变异性增加^[16]。以上fMRI变化提示CBT治疗改善抑郁可能的通路与前额叶皮质等认知相关区域有关,且该区域激活改变对认知相关症状的后续变化有一定的预测作用。

使用任务态的fMRI可对抑郁症一些特征性症状进行治疗前后变化的监测。一项共计纳入38例抑郁症患者的CBT随机临床研究使用未来思维任务(future-thinking task)结合任务态fMRI来比较抑郁症患者CBT治疗后脑部成像差异,该研究发现与非结构化心理治疗(talking control, TC)对比, CBT治疗后患者在遥远未来思维任务中额极皮质的激活较少, CBT以不同于TC的方式改变抑郁症患者的未来思维变化,并且该研究提示大脑额极皮质与患者想象未来功能有关,该区域能作为监测CBT治疗抑郁症成功与否的标志^[17]。将CBT治疗与实时fMRI结合,实时fMRI可向患者展示使用CBT策略时自身认知相关前扣带皮质(anterior cingulate cortex, ACC)神经反馈变化,为患者后续的CBT技能使用提供激励^[18]。CBT与神经影像学结合可对治疗机制进一步探索,并对抑郁症患者治疗后转归进行预测和评估。目前的研究将任务态fMRI与CBT治疗抑郁症患者特定症状相结合,结果提示大脑额极皮质与想象未来有关,且能作为疗效评估的位点。此外可使用fMRI作为ACC激活的神

经反馈工具,改善CBT治疗中策略的使用。

2 正念相关心理治疗后fMRI变化

正念起源于古老的佛教传统和哲学,即不加判断地关注当下的目标^[19]。以正念为基础的多种心理疗法广泛应用于抑郁症患者治疗中,并对抑郁症状起缓解作用。基于正念的身心放松冥想研究表明,治疗前后抑郁症患者的静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)存在差异,治疗后基线中异常的功能连接趋于正常化,且干预后,抑郁症患者的左颞叶和左下枕之间的FC降低程度较给予相同干预的健康对照更为显著^[20]。同样一项纳入60例老年抑郁症患者基于正念的认知疗法(mindfulness-based cognitive therapy, MBCT)研究发现,抑郁症患者MBCT治疗后面部情绪识别能力改善的同时,神经影像也发生改变。该研究使用fMRI结合面部情绪识别任务,结果提示左颞上回(left superior temporal gyrus, L-STG)对负面情绪表达的激活变化方面,在MBCT干预前后存在明显的交互效应^[21]。MBCT还可以改善抑郁症患者的反刍状态,降低反刍状态下舌回与突显网络(salience network, SN)的连接,进一步改善患者抑郁症状,一项样本量为80例抑郁症患者的随机对照研究阐述了上述观点,并得出SN的连接变化介导患者对身体感觉的持续关注和控制能力的提高^[22]。在此之前SN区域(例如前循环皮质和岛叶皮质)激活已被发现可以预测患者对心理治疗的反应,这对心理治疗的效果预测具有重要意义^[13]。以上研究提示,抑郁症患者经正念相关心理治疗能产生fMRI上功能连接的变化,提示颞叶部分脑区及突显网络可能参与正念相关心理治疗改善抑郁症状过程。

3 特殊人群心理治疗后fMRI变化

对青少年抑郁症患者使用抑郁症青少年人际心理治疗后,也可发现其症状改善的同时伴神经影像学改变。rs-fMRI显示杏仁核与ACC更强的静息态功能连接与抑郁症状改善有关联,在面部情绪识别任务时可通过任务态fMRI观察到右ACC激活增强与抑郁症状改善相关^[23]。已有多项成年抑郁症患者研究证实ACC可作为多种药物和心理治疗的效果预测指标^[24],但青少年抑郁症患者仍处于生长发育阶段,其心理与神经生理均与成年人存在差异,经青少年心理治疗后ACC变化与抑郁症状改善相关,可对其疗效进行一定预测。

随着人口老龄化进程加快,老年抑郁症(late-life de-

pression, LLD)已成为严重的公共卫生问题^[25]。因其存在年龄较大、合并症较多等原因,老年人单独使用药物治疗风险较高,结合心理治疗更为适宜^[26]。一项在LLD人群中开展的药物结合MBCT研究发现,与单独使用药物治疗相比,结合MBCT组治疗后右额中回-右杏仁核等区域的功能连接显著增加,且该变化与患者汉密尔顿抑郁量表和焦虑量表评分呈显著正相关^[27]。有效的心理治疗对于LLD人群有重要意义,结合fMRI评估LLD人群心理治疗可见其存在功能连接改变,证实fMRI对于该人群选择特定心理治疗存在提示意义。

4 结合互联网的心理治疗后fMRI变化

随着科技发展,基于互联网的心理治疗应运而生,该方法具备就诊羞耻感低、成本低廉、地点灵活以及不受医生资源短缺影响等优势,已被证明可对抑郁症患者症状减轻起作用^[28],经该方法治疗后患者神经影像学改变也受到关注。基于互联网的认知行为疗法(internet-based cognitive-behavioral-therapy, iCBT)治疗后,抑郁症患者快感降低症状得到显著改善,并在执行结合fMRI的货币激励延迟任务时,相较于对照组,其伏隔核和亚前扣带皮质激活以及功能连接均增强,并且这种增强与iCBT治疗后患者快感缺乏的改善存在相关性^[29]。虚拟现实技术(virtual reality, VR)与心理治疗相结合,不仅让患者能够在与虚拟环境的互动中体验、释放情绪,从而有效缓解症状,同时也能为治疗师提供更好的途径全面记录患者的数据^[30]。一项针对认知功能障碍人群的完全沉浸式VR认知训练研究中,参与VR训练组的患者在治疗后,使用rs-fMRI评估,其额枕叶之间功能连接增加,同时,这些患者的老年抑郁量表评分也降低^[31]。该研究提示结合VR认知训练的治疗可以引发影像学层面的改变及抑郁评分改善,但目前尚缺乏采用结合VR的心理疗法直接针对抑郁症进行治疗的研究,故其治疗抑郁症的有效性及相关的影像学层面变化仍需深入探讨。抑郁症心理治疗结合互联网将是未来的发展趋势之一,验证该治疗方式的有效性将是未来研究关注的重点,故针对此类治疗方法的影像学标志物进行深入研究,是其发展与应用过程中必要的环节,这些影像学标志物研究有助于提升疗效检验的可操作性,还能有效评估治疗效果,对指导患者的治疗选择有重要意义。

5 总结与展望

近些年针对抑郁症心理治疗后fMRI的研究,主要关注

大脑皮质功能连接、脑区激活程度等改变,研究中揭示的影像学差异证明了心理治疗能在大脑层面对抑郁症患者产生干预作用,且不同种类心理治疗所引发的脑区激活模式及功能连接的变化均存在差别,这些发现在一定程度上为解释特定心理治疗改善抑郁症状的机制提供了有力证据。部分研究观察到心理治疗过程中,影像学变化先于临床症状的改善而发生,这被认为与预测心理治疗的效果相关,这些影像学变化可能会成为帮助患者个体化选择适合自身心理治疗方法的生物标志物。但因目前研究样本量较少,不同研究使用的影像学处理方法不尽相同,尚无统一的治疗后神经影像学疗效标志物。未来研究需纳入更大样本量、涵盖更广泛患者人群、制定统一的神经影像学差异标准,并深入探讨心理治疗后影像学变化与患者临床病情变化之间的关联,探索能预测患者对特定心理治疗敏感性的早期指标,从而为临床决策和治疗方法选择提供支持。

既往抑郁症的神经影像学相关研究,还使用了正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)、脑电图(electroencephalography, EEG)、事件相关电位(event-related potential, ERP)等多种研究工具^[32],分别关注抑郁症患者的大脑代谢状态及炎症反应^[33],以及神经电生理活动的变化^[34]。但目前仍未有以这些影像学工具为媒介,直接比较抑郁症患者心理治疗前后相关大脑功能变化的研究。不同的影像学工具存在不同关注重点,为深入探索抑郁症患者心理治疗后大脑代谢、神经炎症及其他指标变化提供了可能,值得在未来研究中进一步利用。

参 考 文 献

- [1] LUNGI C, ANTONAZZO I C, BURATO S, et al. Prevalence and determinants of long-term utilization of antidepressant drugs: A retrospective cohort study[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 1157-1170.
- [2] BARBATO A, BOTTESI G, BIONDI M, et al. The Italian consensus conference on psychological therapies for anxiety and depressive disorders: Findings and recommendations[J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2022, 31: e89.
- [3] CAI H, DU R, YANG K, et al. Association between electroconvulsive therapy and depressive disorder from 2012 to 2021: Bibliometric analysis and global trends[J]. *Front Hum Neurosci*, 2022, 16: 1044917.
- [4] SERBANESCU I, BACKENSTRASS M, DROST S, et al. Impact of baseline characteristics on the effectiveness of disorder-specific cognitive behavioral analysis system of psychotherapy (CBASP) and supportive psychotherapy in outpatient treatment for persistent depressive disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 607300.
- [5] DRIESSEN E, FOKKEMA M, DEKKER J J M, et al. Which patients benefit from adding short-term psychodynamic psychotherapy to antidepressants in the treatment of depression? A systematic review and meta-analysis of individual participant data[J]. *Psychol Med*, 2023, 53(13): 6090-6101.
- [6] BONDI E, MAGGIONI E, BRAMBILLA P, et al. A systematic review on the potential use of machine learning to classify major depressive disorder from healthy controls using resting state fMRI measures[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 144: 104972.
- [7] 黎嘉雯, 王谨敏. 抑郁症脑影像的研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2022, 24(9): 100-105.
- [8] TALISHINSKY A, DOWNAR J, VÉRTES P E, et al. Regional gene expression signatures are associated with sex-specific functional connectivity changes in depression[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5692.
- [9] ZHANG F, WANG C, LAN X, et al. Ketamine-induced hippocampal functional connectivity alterations associated with clinical remission in major depression[J]. *J Affect Disord*, 2023, 325: 534-541.
- [10] NGUYEN K P, CHIN FATT C, TREACHER A, et al. Patterns of pretreatment reward task brain activation predict individual antidepressant response: Key results from the EMBARC randomized clinical trial[J]. *Biol Psychiatry*, 2022, 91(6): 550-560.
- [11] WU Z, WANG C, DAI Y, et al. The effect of early cognitive behavior therapy for first-episode treatment-naïve major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2022, 308: 31-38.
- [12] FEURER C, JIMMY J, URIBE M, et al. Brain activity during reappraisal and associations with psychotherapy response in social anxiety and major depression: A randomized trial[J]. *Psychol Med*, 2024, 22: 1-11.
- [13] YANG Z, OATHES D J, LINN K A, et al. Cognitive behavioral therapy is associated with enhanced cognitive control network activity in major depression and posttraumatic stress disorder[J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2018, 3(4): 311-319.
- [14] MARWOOD L, WISE T, PERKINS A M, et al. Meta-analyses of the neural mechanisms and predictors of response to psychotherapy in depression and anxiety[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 95: 61-72.
- [15] GU Y, LIN Y, HUANG L, et al. Abnormal dynamic functional connectivity in Alzheimer's disease[J]. *CNS Neurosci Ther*,

- 2020, 26(9): 962–971.
- [16] ZHOU W, YUAN Z, YINGLIANG D, et al. Differential patterns of dynamic functional connectivity variability in major depressive disorder treated with cognitive behavioral therapy[J]. *J Affect Disord*, 2021, 291: 322–328.
- [17] KATAYAMA N, NAKAGAWA A, UMEDA S, et al. Cognitive behavioral therapy effects on frontopolar cortex function during future thinking in major depressive disorder: A randomized clinical trial[J]. *J Affect Disord*, 2022, 298(Pt A): 644–655.
- [18] MACDUFFIE K E, MACINNES J, DICKERSON K C, et al. Single session real-time fMRI neurofeedback has a lasting impact on cognitive behavioral therapy strategies[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 19: 868–875.
- [19] AL OZAIRI A, ALSAEED D, AL-OZAIRI E, et al. Effectiveness of virtual mindfulness-based interventions on perceived anxiety and depression of physicians during the COVID-19 pandemic: A pre-post experimental study[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 1089147.
- [20] CHEN F, LV X, FANG J, et al. Body-mind relaxation meditation modulates the thalamocortical functional connectivity in major depressive disorder: A preliminary resting-state fMRI study[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 546.
- [21] LIU W, LI H, LIN X, et al. Blunted superior temporal gyrus activity to negative emotional expression after mindfulness-based cognitive therapy for late-life depression[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 1001447.
- [22] VAN DER VELDEN A M, SCHOLL J, ELMHOLDT E M, et al. Mindfulness training changes brain dynamics during depressive rumination: A randomized controlled trial[J]. *Biol Psychiatry*, 2023, 93(3): 233–242.
- [23] KLIMES-DOUGAN B, BAŞGÖZE Z, MUELLER B, et al. Structural and functional neural correlates of treatment response for interpersonal psychotherapy for depressed adolescents[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(7): 1878.
- [24] PIZZAGALLI D A. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(1): 183–206.
- [25] 朱丹迪, 潘伟刚, 刘超猛, 等. 住院老年抑郁症患者自杀行为影响因素分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2023, 49(6): 357–361.
- [26] 吴晨欣, 肖爱祥, 叶君荣, 等. 行为激活疗法在老年抑郁症患者中的应用研究进展[J]. *四川精神卫生*, 2022, 35(4): 376–380.
- [27] LI H, YAN W, WANG Q, et al. Mindfulness-based cognitive therapy regulates brain connectivity in patients with late-life depression[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 841461.
- [28] ROSSO I M, KILLGORE W D, OLSON E A, et al. Internet-based cognitive behavior therapy for major depressive disorder: A randomized controlled trial[J]. *Depress Anxiety*, 2017, 34(3): 236–245.
- [29] HANUKA S, OLSON E A, ADMON R, et al. Reduced anhedonia following internet-based cognitive-behavioral therapy for depression is mediated by enhanced reward circuit activation[J]. *Psychol Med*, 2023, 53(10): 4345–4354.
- [30] 李嘉祺, 罗光丽, 陈星宇, 等. 信息技术对抑郁症心理调适的模式开发创新研究——基于VR沉浸技术的应用[J]. *电子质量*, 2022(1): 62–66.
- [31] KANG J M, KIM N, LEE S Y, et al. Effect of cognitive training in fully immersive virtual reality on visuospatial function and frontal-occipital functional connectivity in predementia: Randomized controlled trial[J]. *J Med Internet Res*, 2021, 23(5): e24526.
- [32] 王馨苑, 刘琰, 谭曦. 抑郁症脑成像技术和核脑影像成像技术的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(21): 2701–2706.
- [33] VAZQUEZ-MATIAS D A, DE VRIES E F J, DIERCKX R, et al. PET imaging of animal models with depressive-like phenotypes[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(6): 1564–1584.
- [34] SHOR O, YANIV-ROSENFELD A, VALEVSKI A, et al. EEG-based spatio-temporal relation signatures for the diagnosis of depression and schizophrenia[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 776.

(收稿日期:2024-03-29 录用日期:2024-06-27)

(责任编辑:肖雅妮)