

• 中枢神经影像学 •

首发重度抑郁症脑功能变化:基于静息态 fMRI 的低频振幅和局部一致性分析

叶郭锡,徐凡,熊玉超,陈松,叶泳松,曾旭文

【摘要】 目的:基于静息态 fMRI 探讨首发重度抑郁症患者(MDD)发作期间各脑区低频振幅(ALFF)和局部一致性(ReHo)的特点,进一步明确抑郁发病的脑神经机制。**方法:**纳入 2022 年 1 月—2022 年 10 月在本院根据《精神障碍诊断和统计手册》第四版(DSM-IV)确诊的首发 MDD 患者 40 例和健康志愿者(对照组)50 例,使用 3.0T 磁共振仪对每例受试者行静息态 fMRI 及高分辨率 T_1 WI 检查,采用双样本 t 检验比较两组间临床资料及各脑区 ALFF 及 ReHo 测量值的差异。**结果:**两组间年龄和教育程度的差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组相比,首发 MDD 组左侧颞下回、双侧丘脑、双侧额中回及左侧辅助运动区的 ALFF 值增高,而双侧中央后回、左侧颞中回、左枕中回、左侧后扣带回及左侧楔前叶的 ALFF 值降低(AlphaSim 校正,体素水平 $P<0.05$,簇水平 $P<0.05$);双侧颞下回、左脑岛和双侧额中回的 ReHo 值增高,左颞中回、双侧中央后回、左枕中回和右侧楔前叶的 ReHo 值降低(AlphaSim 校正,体素水平 $P<0.05$,簇水平 $P<0.05$)。ALFF 及 ReHo 值均升高的脑区主要位于左侧颞下回、双额中回,均降低的脑区位于左颞中回、双侧中央后回和左枕中回。**结论:**首发 MDD 患者的感觉运动网络、视听觉网络、默认网络和执行控制网络的脑活动存在广泛异常改变,从而为更好地了解 MDD 的发生发展提供初步线索。

【关键词】 首发抑郁症;脑功能;功能磁共振成像;低频振幅;局部一致性

【中图分类号】 R445.2;R749.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2024)02-0164-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.02.004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Brain functional changes in first-episode major depression disorder: low-frequency fluctuation and regional homogeneity analysis based on resting-state fMRI YE Guo-xi, XU Fan, XIONG Yu-chao, et al. Department of Radiology, Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou Red Cross Hospital of Jinan University, Guangzhou 510220, China

【Abstract】 Objective: To explore the multimodal characteristics of the amplitude of low-frequency fluctuations (ALFF) and regional homogeneity (ReHo) by fMRI in first-episode major depression disorder (MDD), and further clarify the central nervous system theory of depression. To investigate the characteristics of low frequency amplitude and local consistent brain area of resting state fMRI during the first major depressive episode, and further identify the neurological mechanism of depression. **Methods:** From January 2022 to October 2022, 40 cases in the first MDD group diagnosed by the Fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) and 50 cases in the healthy control group in Guangzhou Red Cross Hospital were included in this study. Each subject received 3.0T resting fMRI and HD T_1 WI examinations. Two-sample t -test was used to compare the inter-group differences in ALFF and ReHo indexes between the two groups, respectively. **Results:** There were no significant differences in age and education background between the two groups ($P<0.05$). Compared with the healthy control group, the ALFF values of the left inferior temporal gyrus, bilateral thalamus, bilateral middle frontal gyrus and left para-motor area increased in the first MDD group, while the ALFF values of the bilateral posterior central gyrus, left middle temporal gyrus, left

作者单位:510220 广东广州,广州市红十字会医院/广州市应急医院/暨南大学附属广州红十字会医院/广州市红十字会医院
互联网医院(叶郭锡、徐凡、熊玉超、陈松、曾旭文);510120 广东广州,广东省中医院影像科(叶泳松)

作者简介:叶郭锡(1988—),女,广东东莞人,硕士,主治医师,主要从事颅脑 MRI 影像诊断及多种疾病脑功能研究工作。

通讯作者:曾旭文, E-mail: 13926190802@163.com

基金项目:广州市中医药和中西医结合科技项目(2022A010033)

middle occipital gyrus, left posterior cingulate gyrus and left anterior cuneus decreased (AlphaSim correction, voxel level $P < 0.05$, cluster level $P < 0.05$). The ReHo values of bilateral inferior temporal gyrus, left insula and bilateral middle frontal gyrus in the first MDD group were higher than those in the control group, while the ReHo values of left middle temporal gyrus, bilateral posterior central gyrus, left middle occipital gyrus and right anterior cuneus were lower than those in the control group (AlphaSim correction, voxel level $P < 0.05$, cluster level $P < 0.05$). The increased ALFF and ReHo values were mainly located in the left inferior temporal gyrus and bilateral medial frontal gyrus, while the decreased ALFF and ReHo values were located in the left medial temporal gyrus, bilateral posterior central gyrus and left medial occipital gyrus. **Conclusion:** There are extensive abnormalities in the sensorimotor network, visual-auditory network, default network and executive control network in first-episode MDD. The results of this study may provide preliminary clues to better understand the occurrence and development of first-episode MDD.

【Key words】 Depression disorder; First-episode; Brain function; Functional magnetic resonance imaging; Amplitude of low-frequency fluctuations; Regional homogeneity

重度抑郁障碍 (major depression disorder, MDD) 是一种以持续的情感低落、兴趣丧失、多伴有认知功能障碍为特点的精神疾病^[1-2], 发病广泛, 高度致残致失能, 给患者带来了明显的痛苦, 增加了自杀风险, 给社会带来了沉重的负担^[3]。深入理解 MDD 的发病机制有助于更好地诊治本病患者。功能 MRI 是一种可无创性在体揭示疾病中枢发生机制的研究手段, 当前已有许多研究采用 fMRI 揭示了 MDD 患者存在广泛的大脑结构及功能的异常; 而另一方面, 首发 MDD 系首次确诊且未经治疗者, 可排除药物治疗的干扰, 是研究 MDD 疾病发生发展机制相对更为理想的状态, 但是, 当前针对首发 MDD 的 fMRI 研究仍较少见。因此, 本研究基于 fMRI 获得的低频振幅 (amplitude of low-frequency fluctuations, ALFF) 和局部一致性 (regional homogeneity, ReHo) 等定量参数, 初步揭示首发 MDD 患者大脑活动异常, 旨在为 MDD 的早期诊治提供潜在的线索和依据。

资料与方法

1. 一般临床资料

受试者均为女性, 包括 2022 年 1 月—2022 年 10 月在本院就诊并诊断为首发重度抑郁的患者 40 例及相匹配的健康志愿者 (对照组) 50 例。

首发 MDD 的确诊依据为《精神障碍诊断和统计手册》第四版。MDD 患者的纳入标准: ①年龄 25~60 岁, 右利手; ②首次确诊为抑郁症且之前未接受相关药物治疗; ③在本院就诊时有抑郁发作, 汉密顿抑郁量表 (Hamilton Depression Scale, HAMD) 评分 ≥ 21 分; ④抑郁状态持续时间 > 2 周但 ≤ 40 周。排除标准: ①有抗精神病药物史; ②目前或以往有其它精神疾病等; ③有心血管或其它严重全身性疾病病史; ④目前有某物

成瘾状态, 如酒精、烟草或药物依赖等。

对照组纳入标准: ①健康人群; ②年龄 25~60 岁, 右利手; ③年龄和受教育程度与 MDD 组相匹配。排除标准: ①有严重的器质性疾病; ②有磁共振检查禁忌证。

本研究经广州市红十字会医院伦理委员会批准, 受试者均签署了知情同意书。

2. MRI 数据采集

使用 Siemens Lumina 3.0T 磁共振系统完成头颅 MRI 扫描。每例受试者取仰卧位, 戴上防噪音耳塞; 为减少头部运动, 在头部两侧放置固定泡沫垫。磁共振检查全程嘱受试者保持清醒、闭眼和无系统思维活动的状态, 并调暗室内灯光避免外界视觉刺激。主要 MRI 扫描序列和参数如下。①三维磁化强度预备梯度回波序列 (three-dimensional magnetization prepared rapid acquisition gradient echo sequences, 3D-MPRAGE) 全脑 T_1 WI: TR 1900.00 ms, TE 2.35 ms, 层厚 1.0 mm, 层间距 0.6 mm, 视野 250 mm $\times$ 250 mm, 矩阵 256 $\times$ 256, 翻转角 9° , 160 帧。②EPI 序列静息态 fMRI: TR 2000 ms, TE 30 ms, 层厚 5 mm, 层间距 1 mm, 矩阵 64 $\times$ 64, 视野 192 mm $\times$ 192 mm, 翻转角 90° , 32 层。

3. 影像数据后处理

通过 REST、DPARSF 工具预处理图像。简单步骤如下: ①去掉前 10 个时间点; ②时间校正; ③头动校正 (排除标准定义为平移或旋转 > 2.5 mm 或 2.5°); ④分割及配准到 MNI 标准空间; ⑤功能图像重采样到 3 mm $\times$ 3 mm $\times$ 3 mm; ⑥去线性漂移、回归头动、脑白质及脑脊液信号。

ALFF 分析: 我们用 DPARSF 软件计算 ALFF。对于给定的体素, 利用快速傅立叶变换将滤波后的时

间序列转换到频域,得到功率谱。对 0.01~0.08 Hz 下信号的功率谱进行开方,得到 ALFF 值,用高斯核等于 4 mm×4 mm×4 mm 半高全宽进行平滑,最后通过 Z 值转化实现指标的归一化。

ReHo 分析:REST 软件用于计算 ReHo,ReHo 定义为计算每个体素于相邻 26 个体素的时间序列的相似性,即肯德尔和谐系数(KCC),在当前的研究中,我们首先将预处理数据在 0.01~0.08 范围进行滤波,然后计算每一个体素的 KCC,再用用 4 mm FWHM 的高斯核进行平滑,最后通过 Z 转化进行归一化处理。

4. 统计学分析

两组的临床相关数据均用 SPSS 22.0 统计软件分析。用 SPM12 分别对两组的 ALFF 值、ReHo 值行双样本 *t* 检验,采用 AlphaSim(体素水平 $P<0.05$,簇水平 $P<0.05$)进行多重比较校正。

结 果

1. 两组的人口学资料的比较

首发 MDD 组年龄 30~58 岁,平均(44.5±2.5)岁;对照组年龄 32~58 岁,平均(43.8±2.1)岁。两组之间年龄的差异无统计学意义($t=1.233,P>0.05$)。两组受试者的受教育年限分别为(9.2±2.1)和(9.5±1.9),差异无统计学意义($t=1.399,P>0.05$)。

2. MDD 组与对照组 ALFF 值的比较

与对照组比较,首发 MDD 组左颞下回、左眶部额下回、双侧丘脑、左背外侧额上回、右额中回、右内侧额上回、左额中回、右背外侧额上回及左辅助运动区的 ALFF 值升高,而双侧舌回、左枕中回、右中央后回、左颞中回、左后扣带回、右缘上回、左顶上回、左中央后回及左楔前叶的 ALFF 值降低(AlphaSim 校正,体素水平 $P<0.05$,簇水平 $P<0.05$),上述各脑区的(体素)大小、峰值 MNI 坐标和统计值详见表 1 和图 1。

2. MDD 组与对照组局部一致性的比较

首发 MDD 组双侧颞下回、左脑岛、右眶部额下回、左三角部额下回、双侧额中回 ReHo 值较对照组升高;而右舌回、右回直肌、左颞中回、左枕中回、双侧中央后回、右楔前叶、右中央前回较对照组降低(AlphaSim 校正,体素水平 $P<0.05$,簇水平 $P<0.05$),详图 2、表 2。

3. 两组之间 ALFF 与 ReHo 值均有差异的脑区

与对照组比较,MDD 组中 ALFF 和 ReHo 值均升高的脑区有左颞下回和双额中回,均降低的脑区有左颞中回、双侧中央后回和左枕中回。这可能表明 MDD 患者的感觉运动和物体识别相关脑区参与了 MDD 疾病的发生。

表 1 两组之间 ALFF 值有显著差异的脑区及其特征

脑区	体素数量	峰值 MNI 坐标			<i>t</i> 值
		x	y	z	
左侧颞下回	32	-54	-15	-30	2.9656
右侧舌回	120	-12	-90	12	-3.8941
左侧舌回	115	-27	-87	-12	-4.7349
左侧颞下回	45	-60	-51	-15	3.6146
左侧眶部额下回	65	-42	15	-6	3.6486
左侧丘脑	17	-12	-3	-3	3.2612
右侧丘脑	23	9	-12	12	3.0259
左侧枕中回	68	-48	-81	12	-4.4085
右侧中央后回	52	63	-6	24	-4.4116
左侧颞中回	15	-57	-60	21	-3.0056
左侧背外侧额上回	40	-15	33	27	3.0608
右侧额中回	77	33	48	18	3.4086
左侧后扣带回	9	6	-27	24	-3.4599
右侧缘上回	34	54	-30	36	-2.9639
右侧内侧额上回	70	-6	36	45	3.2939
左侧顶上回	32	-15	-63	57	-3.7205
左侧中央后回	15	-27	-45	48	-3.5974
左侧楔前叶	17	-9	-42	51	-3.3316
左侧额中回	47	-33	18	51	3.1525
右侧背外侧额上回	21	24	-12	72	2.7723
左侧辅助运动区	91	3	-12	78	4.2711

表 2 两组 ReHo 值不同脑区

脑区	体素数量	峰值 MNI 坐标			<i>t</i> 值
		x	y	z	
右侧颞下回	31	54	3	-42	2.9531
左侧颞下回	34	-54	-12	-30	3.1312
右侧舌回	167	-6	-72	-9	-4.2002
右侧回直肌	11	0	27	-6	-3.4912
左侧颞中回	82	-69	-21	-9	-3.1620
左侧脑岛	33	-30	24	-9	3.1096
右侧眶部额下回	23	48	33	-12	3.0230
左侧三角部额下回	24	-36	36	0	3.4831
左侧枕中回	67	-45	-81	12	-3.9587
右侧额中回	117	9	30	39	4.2880
右侧中央后回	36	66	-3	24	-3.4899
左侧额中回	41	-30	18	51	3.1451
左侧中央后回	115	-27	-48	66	-4.2163
右侧楔前叶	25	12	-57	63	-2.9587
右侧中央前回	23	45	-18	66	-2.2951

讨 论

抑郁症精神疾患对个体在日常和社会环境中的功能有重大影响^[4]。本研究中我们基于 fMRI 采集的 ALFF 和 ReHo 值来探索重度抑郁患者脑自发神经活动的变化,结果显示多个脑区的这 2 项指标值存在异常,其中 MDD 组左扣带回、左楔前叶和左颞中回的 ALFF 值较对照组明显减小,双侧额中回的 ALFF 值升高,与陈苑等^[5]和许洪敏等^[6]的研究结果相似。后扣带皮层、楔前叶和额中回、颞中回均归属于 DMN(默认模式网络)。后扣带皮层和楔前叶在 DMN 中起着关键作用,因为它们是直接与脑网络其它部分相互作用的唯一中枢^[7]。值得注意的是,这些区域在自我意识中起着至关重要的作用,这种自我意识促进了抑

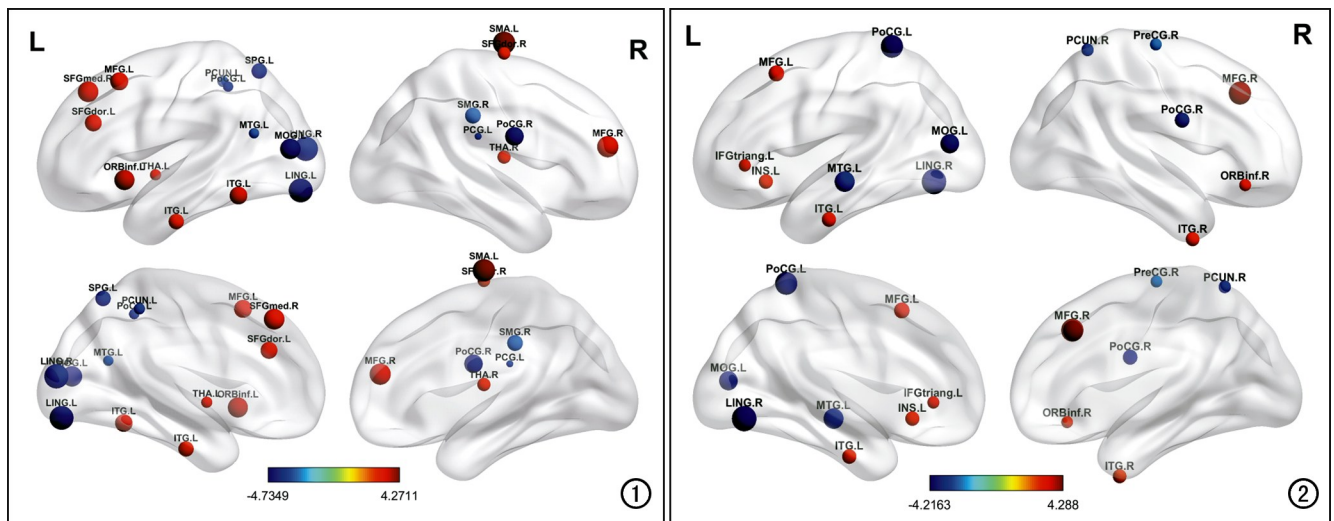


图1 MDD组 ALFF 值与对照组相比有显著差异脑区的分布图。左颞下回(ITG.L)、左眶部额下回(ORB-inf.L)、双侧丘脑(THA.L、THA.R)、左背外侧额上回(SFGdor.L)、右额中回(MFG.R)、右内侧额上回(SFG-med.R)、左额中回(MFG.L)、右背外侧额上回(SFGdor.R)、左辅助运动区(SMA.L) ALFF 值升高(呈偏红色的色调);而双侧舌回(LING.L、LING.R)、左枕中回(MOG.L)、右中央后回(PoCG.R)、左颞中回(MTG.L)、左后扣带回(PCG.L)、右缘上回(SMG.R)、左顶上回(SPG.L)、左中央后回(PoCG.L)、左楔前叶(PCUN.L) ALFF 值降低(呈偏蓝色的色调)。

图2 MDD组 ReHo 值与对照组相比有显著差异脑区的分布图。双侧颞下回(ITG.L、ITG.R)、左脑岛(INS.L)、右眶部额下回(ORBinf.R)、左三角部额下回(IFGtriang.L)和双侧额中回(MFG.L、MFG.R)的 ReHo 值较对照组升高(呈偏红色的色调);而右舌回(LING.R)、右回直肌(REC.R)、左颞中回(MTG.L)、左枕中回(MOG.L)、双侧中央后回(PoCG.L、PoCG.R)、右楔前叶(PCUN.R)和右中央前回(PreCG.R)的 ReHo 值较对照组降低(呈偏蓝色的色调)。

郁个体反思自我相关症状的严重程度。本研究中 MDD 组存在 DMN 内后扣带回、楔前叶、额中回和颞中回的自发活动异常,提示以上脑区与抑郁发病和患者自我意识的受损密切相关。

另外,本研究结果显示 MDD 组的左颞中回和双侧中央后回的 ALFF 值和 ReHo 值均较对照组降低。颞中回参与情绪感知、视听处理、记忆和社会认知功能^[8-10]。既往有研究结果表明,难治性抑郁(treatment resistant depression, TRD)患者 DMN 的功能活动异常,且随疾病阶段和年龄的不同,DMN 中颞中回有所不同^[11-13]。本研究结果提示在 MDD 的发病机制中左颞中回异常可能起到重要作用。中央后回属于体感-运动区,是调节人体体感和运动功能的高级中枢,是额顶神经网络的重要组成部分,与执行控制和情绪管理功能密切相关^[14]。中央后回在 TRD 的生理病理机制中也起着重要作用,因此,中央后回的异常容易使 TRD 患者发生躯体疾病^[15]。本研究中发现 MDD 组的左颞中回和双侧中央后回的 ALFF 值和 ReHo 值均发生异常变化,也表明 MDD 发病与认知控制和体感-运动功能损伤有关。

脑岛大致上主要由前部和后部组成,后部区域的主要作用是传递内稳态的信息^[16]。值得注意的是,在健康个体中,脑岛是控制内感受意识的关键区域^[17],

可能在 MDD 病理状态中发挥关键作用^[17]。脑岛被认为是调节对身体感觉信息,这有助于解释患者的情绪状态^[19]。因此,脑岛的异常活动可能是诸如躯体抱怨和在解释身体反馈时的负面偏见等抑郁症状的基础。本研究中 MDD 组的脑岛 ReHo 值较健康对照组明显增高,脑岛内感受信号的扩增可能是 MDD 发病的原因之一^[20]。

既往有研究表明,辅助运动区(supplementary motor area, SMA)参与认知活动,如内隐学习、执行功能和情绪处理^[21-22]。一项结构性 MRI 研究结果显示, MDD 患者在一系列反映时间任务中表现出内隐学习缺陷,这种缺陷可能是由 SMA 体积的减少造成的^[23]。此外, fMRI 研究示 MDD 在 SMA 中表现出异常自发神经活动^[24],与上述研究结果相似,本研究结果亦显示 MDD 组的左侧补充运动区的 ALFF 值较对照组明显升高,抑郁发作时患者的运动和认知异常与 SMA 的异常改变密切相关。

ALFF 方法具有较高的特异性,显示了单体素的自发神经元活动的强度。本研究中与对照组相比,MDD 组双侧丘脑和左侧颞下回的 ALFF 值升高。Tadayonnejad 等^[25]的研究结果显示,MDD 患者情感网络、皮质纹状体回路和运动/躯体感觉网络中 ALFF 的异常改变,左侧躯体感觉网络中高频段的 fALFF 值

与抑郁严重程度呈显著正相关。有作者基于大量相关研究总结前颞叶的整体功能,认为其主要功能是参与了与个人、社会或情感相关的语义处理^[26]。另一项研究结果显示,MDD 患者的丘脑内侧与颞叶之间的连通性显著增加,且丘脑-颞叶的连通性与症状的严重程度呈正相关^[27]。本研究的结果与既往的研究结果基本一致,即 MDD 患者的丘脑和颞下回的 ALFF 值增加,表明这 2 个脑区的神经活动增加,连通性也增加,从而更进一步促进了抑郁的发生,使得患者的情感处理失调,抑郁症状加重。

综上所述,本研究结果显示 MDD 组出现较多 ALFF 和 ReHo 值异常的脑区,重度抑郁症的发病不仅仅是单个脑网络发生异常,可能是认知控制、体感-运动、视听网络及默认网络等多个网络的连通异常并相互影响的结果。

参考文献:

- [1] Battle DE. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)[J]. *Codas*, 2013, 25(2): 191-192.
- [2] Yu M, Linn KA, Shinohara RT, et al. Childhood trauma history is linked to abnormal brain connectivity in major depression[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(17): 8582-8590.
- [3] Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review[J]. *WPA*, 2014, 13(2): 153-160.
- [4] Armour M, Smith CA, Wang LQ, et al. Acupuncture for depression: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *J Clin Med*, 2019, 8(8): e1140[2019 Jul 31]. DOI: 10.3390/jcm8081140.
- [5] 陈苑, 程敬亮, 张勇, 等. 首发早发性抑郁症患者脑自发活动改变与临床特征及认知功能的相关性[J]. *放射学实践*, 2021, 36(4): 440-446.
- [6] 许洪敏, 傅红梅, 贺娜英, 等. 晚发性抑郁患者随访一年的认知功能变化及静息态 fMRI 研究[J]. *放射学实践*, 2019, 34(2): 130-135.
- [7] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease[J/OL]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1124: e1-e38[2008 Apr 3]. DOI: 10.1196/annals.1440.011.
- [8] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(2): 676-682.
- [9] Raichle-Marcus E, Snyder-Abraham Z. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea[J]. *NeuroImage*, 2007, 37(4): 1083-1090.
- [10] Xu J, Lyu H, Li T, et al. Delineating functional segregations of the human middle temporal gyrus with resting-state functional connectivity and coactivation patterns[J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(18): 5159-5171.
- [11] Huang H, Botao Z, Jiang Y, et al. Aberrant resting-state functional connectivity of salience network in first-episode schizophrenia[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 14(5): 1350-1360.
- [12] de Kwaasteniet BP, Rive MM, Ruhe HG, et al. Decreased resting-state connectivity between neurocognitive networks in treatment resistant depression[J/OL]. *Front Psychiatry*, 2015, 6: e28[2015

- Mar 2]. DOI: 10.3389/fpsy.2015.00028.
- [13] Woody ML, Panny B, Degutis M, et al. Resting state functional connectivity subtypes predict discrete patterns of cognitive-affective functioning across levels of analysis among patients with treatment-resistant depression[J/OL]. *Behav Res Ther*, 2021, 146: e103960[2021 Sep 2]. DOI: 10.1016/j.brat.2021.103960.
- [14] Zhang H, Qiu M, Ding L, et al. Intrinsic gray-matter connectivity of the brain in major depressive disorder[J/OL]. *J Affect Disord*, 2019, 251: e78-e85[2019 May 15]. DOI: 10.1016/j.jad.2019.01.048.
- [15] Klok MPC, van Eijndhoven PF, Argyelan M, et al. Structural brain characteristics in treatment-resistant depression: review of magnetic resonance imaging studies[J/OL]. *B J Psych Open*, 2019, 5(5): e76[2019 Sep 2]. DOI: 10.1192/bjo.2019.58.
- [16] Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex[J]. *Nat Neurosci*, 2000, 3(2): 184-190.
- [17] Kyle Simmons WK, Avery JA, Barcalow JC, et al. Keeping the body in mind: Insula functional organization and functional connectivity integrate interoceptive, exteroceptive, and emotional awareness[J]. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34(11): 2944-2958.
- [18] Avery JA, Drevets WC, Moseman SE, et al. Major depressive disorder is associated with abnormal interoceptive activity and functional connectivity in the insula[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(3): 258-266.
- [19] Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(8): 655-666.
- [20] Paulus MP, Stein MB. Interoception in anxiety and depression[J]. *Brain Struct Funct*, 2010, 214(5-6): 451-463.
- [21] Alalade E, Denny K, Potter G, et al. Altered cerebellar-cerebral functional connectivity in geriatric depression[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20035[2011 May 26]. DOI: 10.1371/journal.pone.0020035.
- [22] Krienen FM, Buckner RL. Segregated fronto-cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity[J]. *Cereb Cortex*, 2009, 19(10): 2485-2497.
- [23] Exner C. Impaired implicit learning and reduced pre-supplementary motor cortex size in early-onset major depression with melancholic features[J]. *J Affect Disord*, 2009, 119(1-3): 156-162.
- [24] Duan X, Liao W, Liang D, et al. Large-scale brain networks in board game experts: insights from a domain-related task and task-free resting state[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32532[2012 Mar 12]. DOI: 10.1371/journal.pone.0032532.
- [25] Tadayonnejad R, Yang S, Kumar A, et al. Clinical, cognitive, and functional connectivity correlations of resting-state intrinsic brain activity alterations in unmedicated depression[J/OL]. *J Affect Disord*, 2015, 172: e241-e250[2014 Oct 19]. DOI: 10.1016/j.jad.2014.10.017.
- [26] Wong C, Gallate J. The function of the anterior temporal lobe: a review of the empirical evidence[J/OL]. *Brain Res*, 2012, 1449: e94-e116[2012 Feb 15]. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.02.017.
- [27] Brown EC, Clark DL, Hassel S, et al. Thalamocortical connectivity in major depressive disorder[J/OL]. *J Affect Disord*, 2017, 217: e125-e131[2017 Apr 5]. DOI: 10.1016/j.jad.2017.04.004.