

研究论文

抑郁症大学生静息态脑电图脑功能连接特征研究

梁安迪, 张 芑, 张 越, 纽晓丹, 池爱平*

陕西师范大学体育学院运动干预慢病研究团队, 西安 710119

摘 要: 本文旨在探讨抑郁症大学生基于静息态脑电图(electroencephalogram, EEG)的脑功能网络在一些功能连接上发生的变化, 以期观察抑郁发病涉及的脑区以及大脑皮层下神经细胞的电生理活动状况, 从而给抑郁症诊断提供额外的信息。根据贝克抑郁量表第二版(Beck Depression Inventory-II, BDI-II)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)筛选出20名具有抑郁症状的女大学生, 利用32导的脑电采集系统(Neuroscan)对其在静息状态下的EEG信息进行采集, 用MATLAB软件进行EEG数据处理与功能连接分析, 随后对所得数据进行Pearson相关分析、相干性分析、相位锁定值分析、相位滞后指数分析以及加权相位滞后分析以构建静息态大脑功能网络。结果显示, 与对照组相比, 抑郁症组EEG在 θ 和 β 频段的相关性显著升高($P < 0.05$), 在 α 频段极显著升高($P < 0.01$); 其中在 α 和 β 频段的相干性显著升高($P < 0.05$), 主要集中在左半球额叶和颞叶区域; 在 θ 、 α 和 β 频段的相位同步性显著升高($P < 0.05$), 在 α 频段的连接性最为明显, 主要集中在前额区和左半球的额区到颞区。相关性分析结果显示, 抑郁症组功能连接差异指标(相干性、相位锁定值)与BDI-II得分呈显著正相关, 且受试者操作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线显示, 这些差异指标的特异性高达85%。以上结果提示, 抑郁症大学生的大脑功能异常与其左半球尤其是在额区 α 频段的功能连接变化相关, 本研究结果对今后抑郁症的诊断具有重要意义。

关键词: 抑郁症; 脑电图; 功能连接; 大学生

Study on the EEG functional brain connectivity characteristics of college students with depression

LIANG An-Di, ZHANG Yan, ZHANG Yue, NIU Xiao-Dan, CHI Ai-Ping*

Sports Intervention Chronic Disease Research Team, School of Sports, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China

Abstract: The aim of the present study was to explore the changes in some functional connectivity in the resting-state electroencephalogram (EEG) based functional brain network of depressed college students, and to understand the brain regions involved in the onset of depression and the electrophysiological activity of subcortical nerve cells, hoping to provide additional information for the diagnosis of depression. Twenty female college students with depressive symptoms were selected according to the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) and the Self-rating Depression Scale (SDS). The EEG information of 20 female college students under resting-state was collected by using a 32-conduction EEG acquisition system (Neuroscan). Then Pearson correlation analysis, coherence analysis, phase locking value analysis, phase lag index analysis and weighted phase lag index analysis were used to construct the resting-state brain functional network. The results showed that, compared with the normal group, the depression group exhibited significantly increased correlation in θ and β bands of EEG ($P < 0.05$), and extremely significantly increased in α band ($P < 0.01$). Among them, the coherence in α and β bands was significantly increased ($P < 0.05$), mainly concentrated in the left hemisphere frontal lobe and temporal lobe region. The phase locking value in θ , α and β bands was significantly increased ($P < 0.05$), mainly concentrated in the prefrontal region and the left hemisphere from the frontal region to the temporal region, and the connectivity in α band was the most obvious. Correlation analysis showed a significant positive correlation between indicators of differential functional connectivity (coherence and phase locking value) and BDI-II scores in the depression group, and the receiver operating characteristics (ROC) curve indicated a high specificity of 85% for the differential indicators. These results suggest that the abnormal brain function of the depressed college

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31871209) and Shaanxi Normal University Graduate Student Innovation Team Project (No. TD2020003Z).

*Corresponding author. E-mail: chimu@snnu.edu.cn

students is related to the change of functional connectivity in the left hemisphere, especially α frequency band in the frontal region, which is of great significance for the diagnosis of depression in the future.

Key words: depression; electroencephalogram; functional connectivity; college students

抑郁症是一种常见的慢性精神障碍疾病, 致病原因复杂且康复率较低, 其临床症状主要表现为情绪低落、焦虑、失眠、认知障碍, 甚至产生自杀念头或行为^[1]。青少年是抑郁症的主要易患人群, 特别是大学生群体, 近年来其抑郁症问题相对突出, 对其身心健康与学习生活造成严重影响^[2]。社会心理学研究证实, 抑郁症的发生是多源性因素作用的结果, 与患者年龄、性格、文化程度、躯体疾病、生活压力、家庭环境等多因素相关^[3]; 而关于抑郁症发病机制的研究, 主要涉及神经生物学研究领域的范畴, 人们普遍认为抑郁症病因与神经内分泌功能紊乱^[4]、神经递质浓度变化^[5]、自主神经功能失调^[6]以及认知相关脑区功能变化^[7]等有关。因此, 解析抑郁症患者的脑功能状态的变化是揭示其发病机制的核心问题。

近年来, 大量文献表明抑郁情绪的产生与大脑的异常活动有密切关系^[8]。脑电图 (electroencephalogram, EEG) 是分析静息态脑网络中的一种低成本、无创成像技术, 通过测定自发性、节律性的生物电活动测量脑内的神经生理状态, 反映了丰富的生理和病理学信息, 并具有便于采集和实时监控的特点^[9]。抑郁症主要的临床特点是情感功能障碍和认知功能损伤, 这两种症状都与大脑不同脑区的功能失调有关^[10]。科学界已经使用 EEG 来更好地了解疾病背后的机制并寻找生物标志物, 这些标志物可以精确测量以识别或诊断疾病, 对检测抑郁症患者脑功能结构的变化具有重要意义^[11]。现阶段 EEG 相关研究表明, 抑郁症状可能会导致脑电频率异常、左右半球在 α 频段激活状态的不对称性, 异常的脑认知行为等^[12]。因此, 通过对 EEG 信号的研究, 可以对具有抑郁倾向的人群进行客观、有效的识别, 为抑郁症的诊断提供新的视角。

功能连接考虑的是电极之间或脑区之间的相互关联程度, 它是衡量不同神经组织活动的指标。现有的基于脑电数据构建脑功能网络的方法一般将电极测量的脑区作为网络节点, 通过信号之间的相互依赖程度来衡量节点之间的功能连接强弱。神经影像学证据提示抑郁症患者和正常人在脑区特别是与情绪调控相关的大脑边缘系统存在明显差异^[13]。频

谱分析技术可以将 EEG 信号分成不同的频段, 从而了解抑郁症患者和正常人在各频段上的差异^[14]。EEG 功能连接研究指标丰富。其中, 相干性 (coherence, COH) 指标主要用于推论出在认知功能中不同脑区可能存在的功能连接, 相位耦合指标主要计算不同频段之间信号同步性, 相位滞后指数是一种评估各个观测值之间相位差分布的度量, 而加权相位滞后指数则使度量标准更可靠地抵抗场扩散、噪声和样本量偏差等干扰因素^[15]。

关于静息态脑功能网络的文献主要集中在方法和临床特征上, 包括与症状学和抗抑郁治疗相关的发现, 关于抑郁症定性方面的研究相对较少, 大多数研究则是将定量方面与不同的静息态功能连接性改变联系起来^[16]。静息态脑成像可通过低频振荡反映大脑内的自发活动, 而同步性反映脑区的功能连接模式, 其不受受试者主观表现的影响, 在认知脑研究中应引起重视。有研究表明, 抑郁症患者的前额脑区的功能连接明显增加, 所以 EEG 的 COH 也被作为判断抑郁症神经元之间通信的潜在标志物^[17]。现阶段关于抑郁症的研究方向涉及诸多方面, 如抑郁症的识别、抑郁症的衡量指标、抑郁症的治疗等^[18], 但关于青少年群体尤其是大学生抑郁症的 EEG 功能连接方面仍研究甚少。

本研究旨在探讨抑郁症大学生基于 EEG 的静息态脑功能网络在脑区功能连接上的变化特征。以筛选出的抑郁症大学生与对照大学生为实验对象, 通过相关性、COH 以及相位同步性等耦合方式, 完成功能连接的计算并构建相应的脑功能网络, 并通过对网络特征的计算, 探讨两组学生大脑的差异, 揭示其在静息时大脑皮层下神经细胞的电生理活动状况, 以期将其作为临床抑郁症的诊断工具。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象 采用 G*Power 先验分析进行本实验事前样本量的估计, 计算得到在效应量为 0.8 (大效应) 的前提下, 设定 $\alpha = 0.05$ 且检验效能为 0.7 时, 需要每组有 20 个样本。根据贝克抑郁量表第二版 (Beck Depression Inventory-II, BDI-II) 和抑郁自评量表 (Self-rating Depression Scale, SDS), 从我校大一

年级学生中筛选出具有中度及以上抑郁症状的学生, 筛选标准为: (1) BDI-II 得分 ≥ 15 分且 SDS 得分 > 50 分^[19], 符合条件的学生在陕西师范大学学院医院进行体检, 并经医院精神科确认抑郁症状及程度; (2) 近 1 月内无抑郁症治疗史; (3) 排除身体其他疾病及发育不良等症; (4) 无酒精或药物滥用史。按照上述要求最终筛选出 20 名符合中度抑郁症状的女性大学生 (18~20 岁) 作为抑郁症状组; 同时筛选出 20 名健康同龄的女性大学生作为健康对照组; 所有受试者均为右利手, 其基本信息如表 1 所示。他们均签署了参与该研究的知情同意书。本研究方案获得陕西师范大学学术委员会批准。

1.2 EEG 信号采集 EEG 信号采集设备为脑电采集系统 (Brain Vision Recorder, Neuroscan, U.S.), 共记录了 32 条通道 (顺序依次为: FP1、FP2、F7、F3、FZ、F4、F8、T3、T5、C3、CZ、C4、T4、T6、M1、P3、PZ、P4、M2、O1、O2、TP8、TP7、OZ、CP4、FC3、FT8、CP3、FT7、CPZ、FC4、FCZ) 的脑电信号数据; 实验在光线昏暗且安静隔音的房间内进行, 室内光线调弱, 采集数据前操作人员为受试者清洗头部, 降低头皮污垢对脑电信号的干扰; 采集时受试者尽可能避免吞咽、眼动、皱眉、抖腿等可能引起伪迹的动作^[20], 采用安静直立坐姿, 闭眼并保持清醒; 参考电极为左右乳突 M1、M2; 电极与头皮间的阻值均降至 5 k Ω 以下; 采集时间为 5 min, 采样频率为 1 024 Hz。

1.3 EEG 数据预处理 用 MATLAB 2013b EEGLAB 软件对数据进行分析。EEGLAB 是在 MATLAB 中运行的开放源码工具包, 内部有 MATLAB 函数^[21]。处理步骤: (1) 导入连续 EEG 数据; (2) 选取记录通道; (3) 采样率降至 300 Hz; (4) 对数据在

0.5~100 Hz 之间进行带通滤波; (5) 通过凹陷滤波消除 50 Hz 工频交流电干扰; (6) 查看波形图是否存在坏电极, 如存在则对其进行插补; (7) 将连续 EEG 数据分割为 2 s/epoch; (8) 使用独立成分分析 (Independent Component Analysis, ICA) 对眼球运动和眨眼、肌电图、心电图或任何存在非生理伪影影响的数据部分进行校正^[22]; (9) 对主成分特点进行辨别, 去除干扰成分; (10) 脑电波形图振幅值超过 $\pm 100 \mu\text{V}$ 电极值被否决; (11) 手动去除较大漂移段; (12) 对处理后的连续 EEG 数据进行保存。

1.4 EEG 功能连接分析 大脑神经网络的功能连接是指空间上分离的神经元在时间上的关联性, 通过电振荡活动评价神经网络功能连接的状态。振荡是由于局部神经元同步的阈下电活动引起, 通常将大脑神经振荡按频率分为 5 个节律: δ (1~4 Hz)、 θ (4~8 Hz)、 α (8~13 Hz)、 β (13~30 Hz) 和 γ (30~100 Hz)^[23]; 而经典的 EEG 分析通常在 30 Hz 以下的频段中进行, 即 δ 、 θ 、 α 和 β 频段。在探讨脑区差异时, 将头部分为额区 (FP1-F3, FP2-F4)、中央区 (F3-C3, F4-C4)、顶区 (C3-P3, C4-P4) 和枕区 (P3-O1, P4-O2)。在脑功能网络的研究中, 为了充分利用 EEG 信号的幅值和相位等信息, 本研究采用 MATLAB 软件进行 EEG 功能连接分析以构建静息态大脑功能网络, 这些分析包括 COH 分析和相位同步性分析, 相位同步包括相位锁定值 (phase locking value, PLV) 分析、相位滞后指数 (phase lag index, PLI) 分析和加权相位滞后指数 (weighted phase lag index, WPLI) 分析。相关分析指标或方法如下:

(1) Pearson 相关系数 (Pearson correlation coefficient): 通过 Pearson 相关系数测量通道信号间的线性相关性, 所得 r 值是最简单的 EEG 功能连接指标。对于信号 x 、 y , 两者的 Pearson 相关系数 r

$$\text{计算公式为: } r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}, \text{ 其}$$

中 r 的取值范围为 $[-1, 1]$, 因此 Pearson 相关系数可以测量出通道信号间呈正相关还是负相关, 且绝对值越大, 相关性越强。

(2) COH 分析: 计算静息态 EEG 的 δ 、 θ 、 α 和 β 频段的相干系数。通过将算法输入脚本运行, 最后在工作区域得到各个频率带组平均的相干系

$$\text{数, 其计算公式为: } coh\lambda(x, y) = \frac{|f_{xy}(\lambda)|^2}{F_{xx}(\lambda)f_{yy}(\lambda)},$$

表1. 受试者基本情况

Table 1. Basic information of subjects

	Normal	Depression
Sample size	20	20
Gender	Female	Female
Age (years)	18.82 $\pm$ 0.36	18.71 $\pm$ 0.42
BMI (kg/m ²)	22.05 $\pm$ 2.66	21.97 $\pm$ 1.88
Handedness, left/right	0/20	0/20
BDI-II score	8.10 $\pm$ 2.75	27.60 $\pm$ 3.50***
SDS score	29.55 $\pm$ 11.37	73.20 $\pm$ 5.18***

Mean $\pm$ SD. BMI: body mass index. *** $P < 0.001$ vs Normal group.

其中，计算两个连续信号 x 和 y 的 COH, coh_{λ} 作为频率 λ 的函数，定义为由自谱 f_{xx} 和 f_{yy} 归一化的交叉功率谱 f_{xy} 的绝对平方，COH 的值在 0 到 1 之间。1 说明信号 y 是 x 的在某一频段上完全相关，0 表明信号 y 是 x 的在某一频段上完全独立。

(3) PLV 分析：PLV 提供了两个 EEG 信号之间的相位耦合信息；运用 MATLAB 分别计算静息态 EEG 的 δ 、 θ 、 α 和 β 频段的 PLV，计算信号 x 和 y 的相位差；分别计算每个 EEG 分段的 PLV/PLI，其计算公式为：

$$PLV = \left| \frac{1}{N} \sum_{j=0}^{N-1} e^{i\phi_{12}(j\Delta t)} \right| = \left(\left[\frac{1}{N} \sum_{j=0}^{N-1} \sin(\phi_{12}(j\Delta t)) \right]^2 + \left[\frac{1}{N} \sum_{j=0}^{N-1} \cos(\phi_{12}(j\Delta t)) \right]^2 \right)^{\frac{1}{2}},$$

其中， i 是虚数单位， Δt 是两个连续样本之间的时间间隔， N 是样本总数；在工作区域输出组平均的 PLV/PLI。

(4) PLI 分析：PLI 可以有效地避免由体积传导或者参考电极引起的共同源问题。PLI 可以量化两个信号相位差分布的不对称性，例如正的或者负的相位差。这种不对称性意味着两个信号之间存在非 0 的相位差，也就是存在相位滞后。如果是由共同源引起的相位同步，则该类型的相位差在 0 附近呈对称分布，其计算公式为：

$$PLI_{xy} = \frac{1}{N} \left| \sum_{t=1}^N \text{sgn}(\phi_x(t) - \phi_y(t)) \right|, \text{ 其}$$

中，sgn 是符号函数，如果相位差为正，则值表示 1，反之，如果相位差为负，则值为 -1，相位差为 0，则其值表示为 0。PLI 的值处于 0 到 1 之间，0 表示无同步，1 表示完美同步^[24]。

(5) WPLI 分析：加权后的 PLI 被称为 WPLI，其计算公式为： $WPLI = \frac{|\Im(\mathfrak{X})|}{\langle |\Im(\mathfrak{X})| \rangle} = \frac{|\Im(\mathfrak{X})| \text{sign}(\Im(\mathfrak{X}))}{\langle |\Im(\mathfrak{X})| \rangle}$ ，其中 $\Im(\mathfrak{X})$ 是 $x(t)$ 和 $y(t)$ 之间的交叉谱的虚分量；其

范围为： $0 \leq WPLI \leq 1$ ，0 代表不同步，1 表示同步。

1.5 统计分析 将两组学生的 EEG 功能连接数据从 MATLAB 软件中导出，输入 SPSS 22.0 软件进行统计分析，并使用 Shapiro-Wilk 检验判断数据的正态性。在数据为正态分布的情况下，首先采用 Pearson 相关系数构建对照组和抑郁症组的功能连接网络，之后采用 COH、PLV、PLI 和 WPLI 构建有效连接网络，分析两组学生分别在 δ 、 θ 、 α 和 β 四个频段中 30 个通道间的功能连接性；通过独立样本 t 检验判断 COH 和相位同步指数在不同组别下差异化发生的概率，从而分析差异结果是否显著；最后采用 Pearson 法分析抑郁量表评测结果与 EEG 脑网络分析结果的相关性，并使用受试者操作特征(receiver operating characteristics, ROC) 曲线分析 EEG 功能连接分析方法的曲线下面积、敏感度和特异性，统计学显著性水平设定为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组学生在各个频段的脑区相关性比较结果

为研究静息态下基于不同频段所构建的脑功能网络的拓扑特性，我们分别计算了 δ 、 θ 、 α 和 β 四个频段各指标间的 Pearson 相关系数。两组学生在 δ 、 θ 、 α 和 β 四个频段的 30 个通道间的相关性如表 2 所示。结果显示，与对照组相比，抑郁症组在 α 、 β 频段的 COH 相关性显著升高 ($P < 0.05$)；在 θ 、 β 频段的 PLV 相关性显著升高 ($P < 0.05$)，在 α 频段极显著性升高 ($P < 0.01$)。其余指标在各频段的相关性未见显著性差异，后文对没有显著差异的部分将不再赘述，只讨论 COH 和 PLV 分析在两组各频段的差异程度。

2.2 两组学生在各频段的脑区 COH 及相位同步性比较结果

为了进一步评估两组学生在各频段的脑区 COH 及相位同步性比较结果，本研究利用各频段的通道

表2. 两组学生在四个频段的通道相关性加权平均结果

Table 2. The weighted average results of the correlation between the two groups in the four frequency bands

Bands	Normal				Depression			
	COH	PLV	PLI	WPLI	COH	PLV	PLI	WPLI
δ	0.346	0.540	0.300	0.469	0.302	0.511	0.302	0.476
θ	0.307	0.487	0.258	0.421	0.368	0.543*	0.273	0.432
α	0.355	0.561	0.332	0.504	0.424*	0.648**	0.375	0.548
β	0.274	0.397	0.144	0.246	0.364*	0.480*	0.154	0.263

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Normal group. COH, coherence; PLV, phase locking value; PLI, phase lag index; WPLI, weighted phase lag index.

矩阵分布图观察产生相关性差异的具体通道, 其中横纵坐标代表通道编号, 颜色代表连接强度大小, 从蓝色到红色对应的连接值范围从 0 到 1。由于都是无向网络, 因此邻接矩阵关于对角线对称。

2.2.1 各个频段的COH比较结果

两组学生在 δ 、 θ 、 α 和 β 四个频段的脑区 COH 如图 1 所示, 与对照组相比, 抑郁症组在 α 频段 1~10 通道 (FP1-FCZ) 的 COH 连接强度较高, 在 β 频段 5~10 通道 (F4-FCZ) 的 COH 连接强度较高。结果提示两组学生的脑网络连接出现差异, 需要进一步对其变化规律进行解析。

2.2.2 各个频段的PLV比较结果

本研究通过 PLV 评估两组学生在 δ 、 θ 、 α 和 β

四个频段的脑区相位同步性, 如图 2 所示, 与对照组相比, 抑郁症组在 δ 、 β 频段 1~10 通道 (FP1-FCZ) 和 α 频段 1~15 通道 (FP1-CZ) 的 PLV 连接强度较高。结果提示两组学生的脑网络连接出现差异, 需要进一步对其变化规律进行解析。

2.3 两组学生在各频段的脑区功能连接比较结果

为了定位两组学生在各频段的 COH 及相位同步性脑区分布差异以及各通道之间的功能连接情况, 本研究采用 MATLAB 软件对预处理后的 EEG 功能连接数据进行统计与分析。

2.3.1 各个频段的COH比较结果

结果显示, 通过 COH 的对比分析发现, 与对照组相比, 抑郁症组 COH 在 α 频段的左侧额区

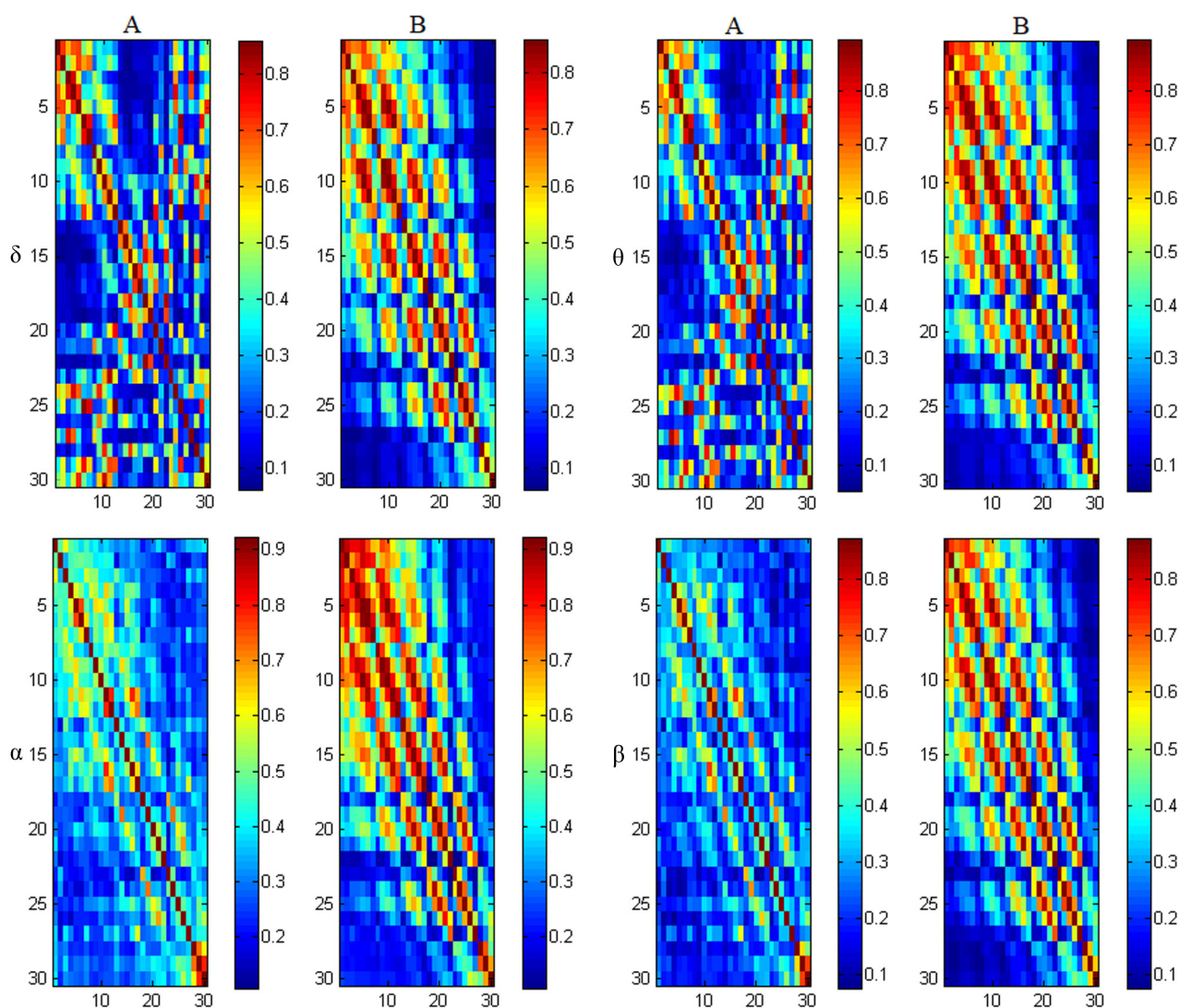


图 1. 两组学生在各频段的通道相干性矩阵比较结果

Fig. 1. Results of the channel coherence (COH) matrix comparison for two groups in each frequency band. A: Normal group; B: Depression group.

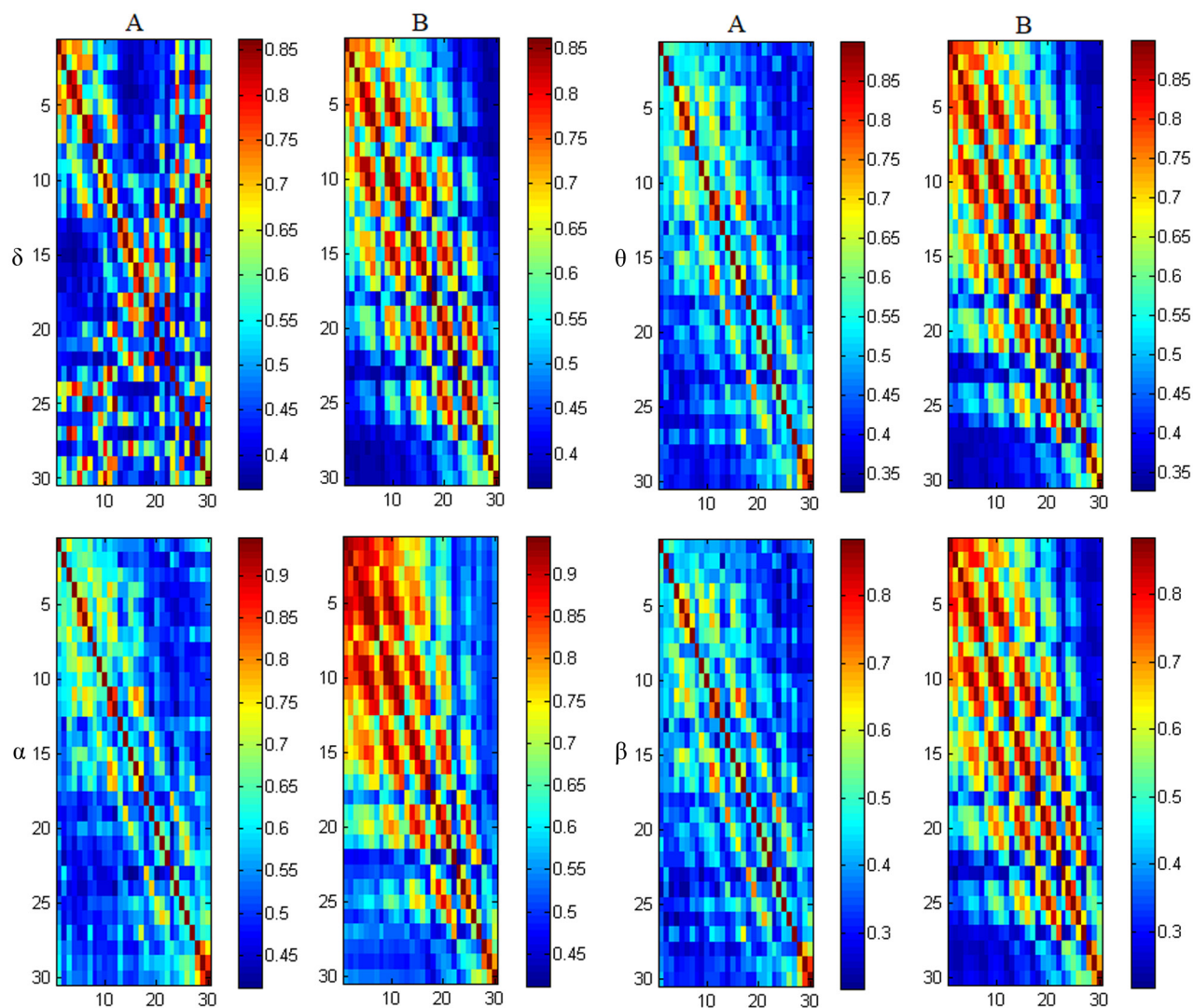


图 2. 两组学生在各频段的通道相位锁定值矩阵比较结果

Fig. 2. Results of the channel phase locking value (PLV) matrix comparison for two groups in each frequency band. A: Normal group; B: Depression group.

(FP1-F7 通道)、左侧前额区与右侧额区 (FP1-F4 通道)、左侧额区与颞区 - 顶区的连接区 (F7-TP7 通道)、右侧前额区与左侧颞区 (FP2-T7 通道) 以及右侧颞顶区 (TP8-P4 通道) 显著升高 ($P < 0.05$)；此外，与对照组相比，抑郁症组 COH 在 β 频段的左侧额区 (F3-F7 通道) 以及左侧额区与右侧额区 - 颞区的连接区 (F7-FT8 通道) 显著升高 ($P < 0.05$)。在显著差异的情况下，左右脑功能连接上的表现并不对称 (图 3)。

2.3.2 各个频段的PLV比较结果

PLV 的对比分析结果显示，与对照组相比，抑郁症组 PLV 在 θ 频段的左右额区 (即 FP1-F4 通道) 以及左侧额区与颞区 - 顶区的连接区 (F7-TP7 通道)

显著升高 ($P < 0.05$)；此外，抑郁症组 PLV 在 α 频段的左半球前部区域功能连接相较于对照组有显著差异，其中额区与颞区 (FP1-T7、FP2-T7、F3-T7、FZ-T7 通道)、额区 - 中央区的连接区与颞区 (FCZ-T7 通道) 以及中央区与颞区 (CZ-T7 通道) 的连接性均显著升高 ($P < 0.05$)；而与对照组相比，抑郁症组 PLV 在 β 频段的右侧前额区与中央区 - 顶区的连接区 (FP2-CP4 通道) 显著升高 ($P < 0.05$)。在显著差异的情况下，左右脑功能连接上的表现也不对称 (图 4)。

2.4 显著差异指标与抑郁量表得分的相关性及预测价值

通过使用 Pearson 相关系数，我们评估了脑网络属性的差异与 BDI-II、SDS 得分等临床特征之间

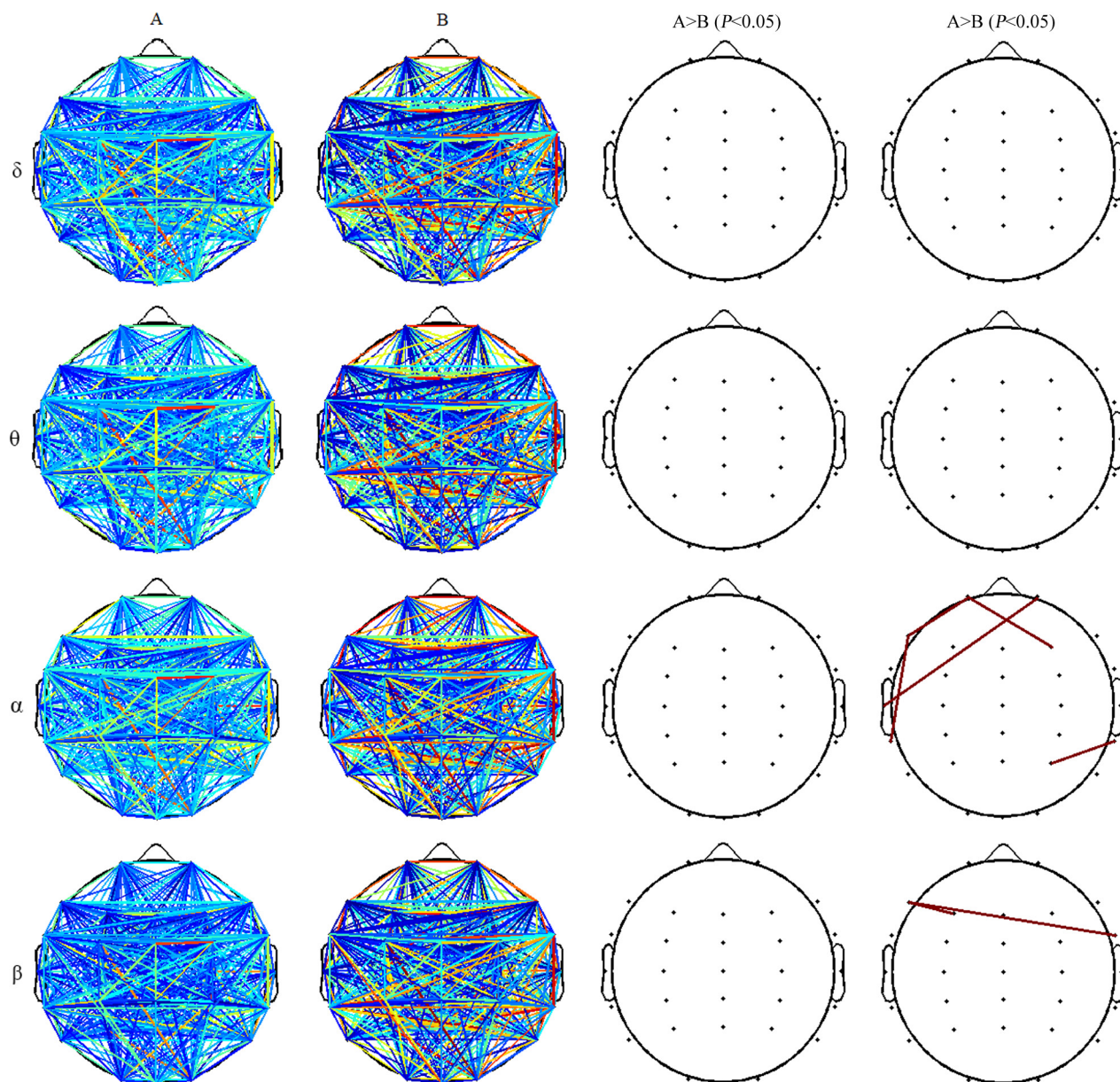


图 3. 两组学生在各频段通道相干性的脑区功能连接分布差异图

Fig. 3. Difference of functional connectivity distribution in brain regions of channel coherence (COH) in each band between the two groups. The colors indicate the strength of the connection as the color scale in Fig. 1 displaying. A: Normal group; B: Depression group.

的关系；并通过 ROC 曲线分析 EEG 功能连接分析方法的曲线下面积、敏感度和特异性。结果显示，COH、PLV 均与 BDI-II 得分呈显著正相关 ($r = 0.415$, $P < 0.05$ & $r = 0.422$, $P < 0.05$)，而与 SDS 得分的负相关性不显著 ($r = -0.213$, $P > 0.05$ & $r = -0.188$, $P > 0.05$)。预测价值 ROC 曲线显示，COH 预测抑郁症的 ROC 曲线下面积为 0.840，敏感度为 75%，特异性为 85%；PLV 预测抑郁症的 ROC 曲线下面积为 0.885，敏感度为 85%，特异性为 85%。

3 讨论

静息态的 EEG 信号包含了复杂的生理信息，反映了大脑在静息状态下的信息整合和处理过程。先前的研究显示，抑郁症患者出现多个频段下的静息态脑功能网络的连接性增强^[25]。本研究通过比较对照组和抑郁症组大学生闭眼状态下的 EEG 功能连接指标，考察两组学生在 δ 、 θ 、 α 和 β 四个频段的显著差异指标的 COH 和相位同步性差异，揭示了静息态脑功能网络在大脑皮层下神经细胞的电生理

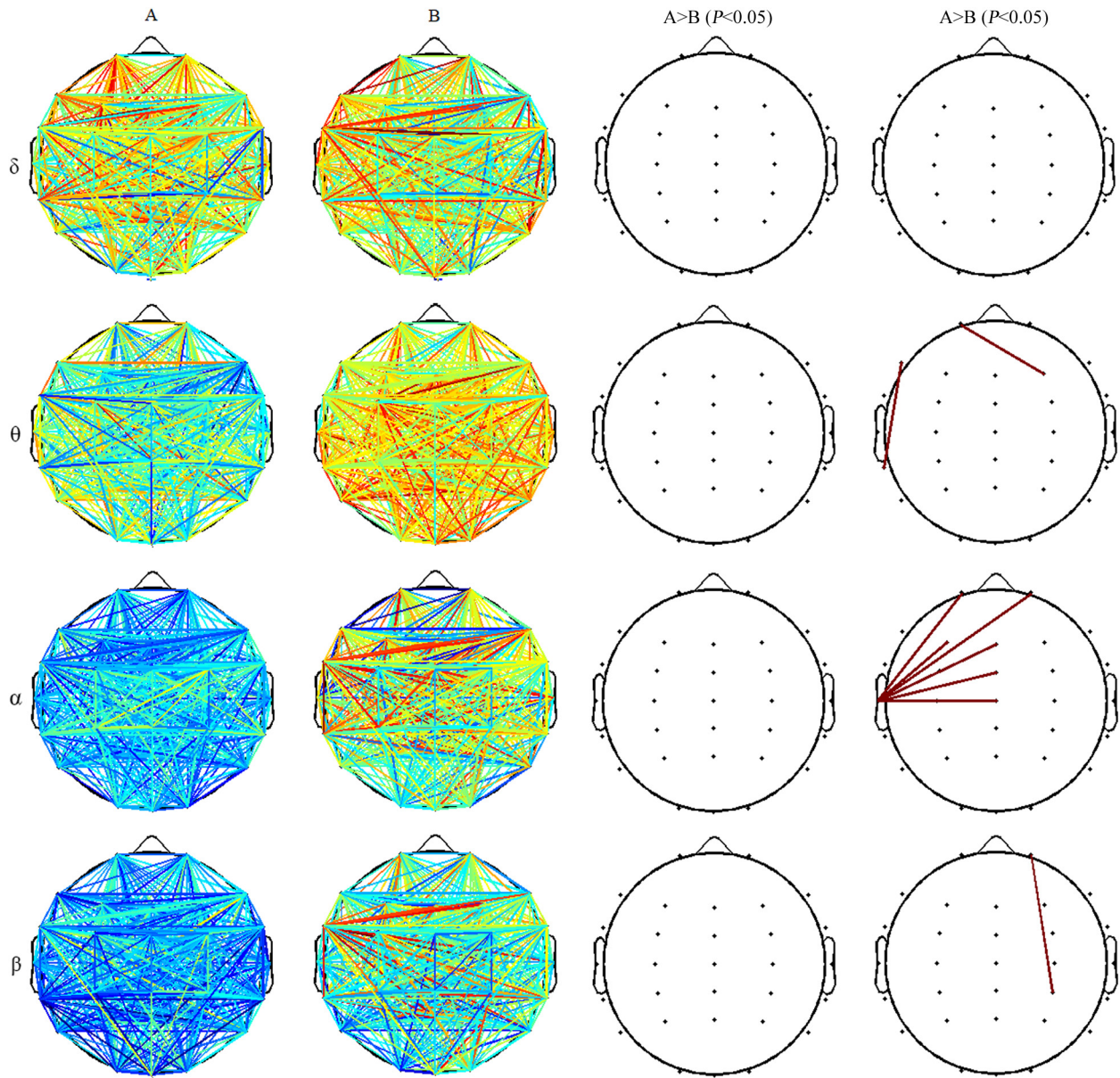


图 4. 两组学生在各频段通道相位同步性的脑区功能连接分布差异图
Fig. 4. Difference in functional connectivity distribution of brain regions in phase synchronization of channel in each band between the two groups. The colors indicate the strength of the connection as the color scale in Fig. 1 displaying. *A*: Normal group; *B*: Depression group.

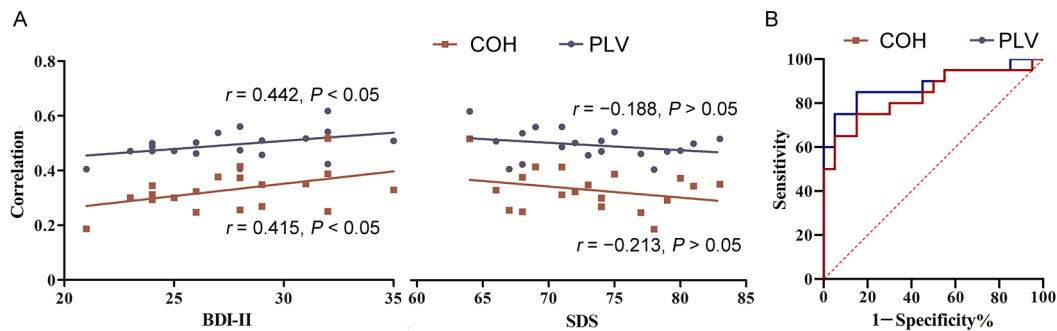


图 5. 抑郁症学生抑郁量表评分(BDI-II、SDS)与显著差异指标(COH、PLV)的相关性及预测价值ROC曲线
Fig. 5. The correlation between depression scale scores (BDI-II, SDS) and indicators of significant differences (COH, PLV) in depressed students and its predictive value of ROC curve. *A*: Correlation; *B*: Predictive value of ROC curve.

活动状况, 并进一步分析利用 EEG 信号构建的脑功能网络的差异。

EEG 的 COH 可以测量大脑不同区域之间的同步性, 这种同步性也被称作耦合关系, 也就是不同区域之间的一种功能连接性^[26]。相关文献表明, 与正常人相比, 在特定频率下的半球不对称性和 COH 增加等都是抑郁症患者出现异常的属性^[27]。Hinrikus 等人^[28]发现与正常对照组相比, 重度抑郁症患者部分脑区之间的 COH 有所增加; 早前 Tucker 和 Dawson^[29]也报道, 抑郁症患者在左半球顶叶和颞叶区域的 COH 更加显著; Ay 等的研究印证了上述发现, 即抑郁症患者在 θ 频段的全局 COH 有所增加, 且在大脑左半球具有较高的 COH, 特别是在顶区和颞区^[10]。Leuchter 等人^[25]发现患者在 α 和 β 频段的额叶脑区 COH 增加。而 Knott 等^[30]的研究则显示, 与正常对照组相比, 重度抑郁症患者的 COH 有所降低。上述研究结果之间存在差异, 可能与所采用的研究方法和所测试的研究对象不同有关。本研究结果显示, 抑郁症组 EEG 在 α 和 β 频段的 COH 显著升高, 左右脑功能连接上的表现并不对称, 其主要集中在左半球额叶和颞叶区域, 此结果与 Ay、Leuchter、Hinrikus 和 Tucker 等人的研究结果相似^[10, 25, 28, 29]。前额叶皮层不仅参与到大脑高级认知功能的控制, 还与大脑系统不同功能的有效性调节有关。早前 Biver 等人^[31]发现单相抑郁症患者的额叶代谢紊乱; 然而, 在有关抑郁症患者前额脑区的研究中提到最多的是前额脑区不对称性, 与大脑的左侧额区相比, 右侧额区的功率谱表现出更大的激活程度^[32], 因此大脑前额左右功能失衡是抑郁症前额受损的合理机制。此外, 一些研究人员将抑郁症患者 EEG 的 COH 增加解释为某种适应性和补偿机制, 旨在克服在语义整合方面的缺陷^[17]。但是关于相干性增加的频段及脑区分布研究存在些许差异。在构建 EEG 功能连接时, 大部分研究通常使用阈值将 COH 转换为边, 而对于阈值的选择带有很强的主观性, 这可能是导致研究结果出现异质性的一个不容忽视的原因。

相位同步是指不同来源的信号序列在特定频段呈现稳定的相位锁定, EEG 信号的同步, 尤其是信号中高频段同步振荡, 被认为是大脑区域信息传递的重要方式之一。 β 频段的振荡活动一般代表着高级神经信息加工的过程, 如运动和认知等, 在神经信息集成中起非常重要的作用。同步指的是通过振

荡相位的同步, 将每个振荡神经细胞编码的局部信息“捆绑”起来, 实现不同脑区的协同工作; 神经网络就是在同步和非同步状态之间切换, 实现两个或以上不同脑区间功能联系^[33]。越来越多的研究证明, 多频段范围的同步振荡是大脑运动与认知学习过程中信息加工的重要机制之一, 而异常的同步振荡可能是许多脑功能障碍性疾病发生、发展的基础^[34]。在关于抑郁症人群的脑功能网络分析中, Fingelkurts 等人^[17]的研究显示, 重度抑郁症患者不同脑区的 EEG 信号在 θ 、 α 频段的同步性增加。Quraan 等人^[35]使用同步性耦合方式计算得到抑郁症人群在 EEG 的 θ 频段的前额区和顶区到颞区的长程连接性出现差异。Olbrich 等^[36]的相关研究显示, 使用滞后相位同步的方式构建的脑功能网络, 抑郁症患者表现出了前额区功能连接的增强; 随后, 研究也通过相位滞后指数构建的脑功能网络发现, 抑郁人群大脑的左半球与正常人群存在明显差异^[37]。本研究结果表明, 通过相位同步性指标的对比分析, 抑郁症学生 EEG 在 θ 、 α 和 β 频段的功能连接性显著升高, 左右脑功能连接上的表现并不对称, 主要集中在前额区和左半球的额区到颞区, 在 α 频段最为明显。此结果与 Fingelkurts、Quraan 等人的研究结果基本相同^[17, 35], 这些研究结果从整体上来看都提示抑郁组患者的脑功能网络更加偏向于随机化; 同时, 其脑功能连接的值比正常人群更高, 即更多的神经元或脑区被同步激活^[37]。虽然不同网络构建方式的结果可能不一致, 但是上述主要差异均表现在左右脑区的不对称性上, 对于各研究出现的脑功能连接增强或减弱的不同结果, 需要进一步的比较分析。

此外, 本研究显著差异指标与抑郁量表得分的相关性分析结果显示, COH 与 PLV 结果均与 BDI-II 得分呈显著正相关, 且预测价值 ROC 曲线分析表明 COH 与 PLV 分析的曲线下面积均大于 0.5, 特异性高达 85%。因此抑郁症学生的脑网络差异可能反映了抑郁症的病理生理学机制, 其指标对抑郁症具有一定的诊断价值, 将来也可能作为预测抑郁症疗效的生物学指标, 为临床治疗提供依据。但这一研究结果尚需大样本试验和纵向随访的进一步验证。

然而, 本研究在进行两组学生的 PLI 对比分析时, 虽然观察到抑郁症学生的相关性结果均有所升高, 但不具有统计性意义, 这与 Olbrich 等人的研究结果存在差异^[36]。而就抑郁症人群与正常人的前

额区差异与半球不对称性而言, 本研究结果与上述结果相一致。虽然我们目前还不清楚为什么大脑左半球获得了更高的相关性, 但是抑郁症患者在情绪处理过程中的半球不对称性已经被观察到, 左右半球的功能互补对于适应性情绪调节非常重要, 而情绪调节能力的缺陷是抑郁症患者的主要表现^[38, 39]。所以我们猜想大脑左半球显示出的更高的 COH 和相位同步性可能与大脑左半球的功能障碍有关。但是需要指出的是, 功能连接只是不同脑区直接的同步活动的一种统计度量, 这种连接并不意味着实际上它们之间就存在解剖学上的结构性连通。未来我们需要通过 EEG 溯源定位来揭示脑功能网络在生理结构的解剖定位, 以获取更加精确的疾病信息。

综上所述, 本研究结果表明, 抑郁症大学生的大脑功能异常与其左半球 EEG 尤其是在 α 频段的额区功能连接性的变化相关, 这可能为抑郁症的诊断和研究提供更为科学的脑电监测指标。

参考文献

- Guo W (国威), Xiao X, Tian YT, Yang JJ. The role and mechanism of SIRT1 gene in depression. *Acta Physiol Sin* (生理学报) 2021; 73(5): 828–834 (in Chinese).
- Beiter R, Nash R, McCrady M, Rhoades D, Linscomb M, Clarahan M, Sammut S. The prevalence and correlates of depression, anxiety, and stress in a sample of college students. *J Affect Disord* 2015; 173: 90–96.
- Ebert DD, Buntrock C, Mortier P, Auerbach R, Weisel KK, Kessler RC, Cuijpers P, Green JG, Kiekens G, Nock MK, Demyttenaere K, Bruffaerts R. Prediction of major depressive disorder onset in college students. *Depress Anxiety* 2019; 36(4): 294–304.
- Asarnow LD. Depression and sleep: what has the treatment research revealed and could the HPA axis be a potential mechanism? *Curr Opin Psychol* 2019; 34: 112–116.
- Su WJ (苏文君), Cao ZY, Jiang CL. Inflammatory mechanism of depression and its new strategy for diagnosis and treatment. *Acta Physiol Sin* (生理学报) 2017; 69(5): 715–722 (in Chinese).
- Liang AD, Zhao SG, Song J, Zhang Y, Zhang Y, Niu XD, Xiao T, Chi AP. Treatment effect of exercise intervention for female college students with depression: analysis of electroencephalogram microstates and power spectrum. *Sustainability* 2021; 13(12): 6822.
- Zhou H, Hua L, Jiang H, Dai Z, Han Y, Lin P, Wang H, Lu Q, Yao Z. Autonomic nervous system is related to inhibitory and control function through functional inter-region connectivities of OFC in major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16: 235–247.
- Bai ZY (白芷嫣), Bian YC, Zhu YY, Du RY. Depressive emotion based on electroencephalography. *Beijing Biomed Eng* (北京生物医学工程) 2018; 37(1): 21–26 (in Chinese).
- Feng JW (冯静雯), Lai HY, Deng W, Zeng JK, Zhang JP, Li T. The comparative study of resting state EEG's power spectral entropy between schizophrenic and depressive patients. *Chin J Biomed Eng* (中国生物医学工程学报) 2019; 38(4): 385–391 (in Chinese).
- Ay B, Yildirim O, Talo M, Baloglu UB, Aydin G, Puthankattil SD, Acharya UR. Automated depression detection using deep representation and sequence learning with EEG signals. *J Med Syst* 2019; 43(7): 205.
- de Aguiar Neto FS, Rosa JLG. Depression biomarkers using non-invasive EEG: A review. *Neurosci Biobehav Rev* 2019; 105: 83–93.
- Riemann D, Hohagen F, Bahro M, Berger M. Sleep in depression: the influence of age, gender and diagnostic subtype on baseline sleep and the cholinergic REM induction test with RS 86. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994; 243(5): 279–290.
- Stuhrmann A, Suslow T, Dannlowski U. Facial emotion processing in major depression: a systematic review of neuroimaging findings. *Biol Mood Anxiety Disord* 2011; 1(1): 10.
- Rudie JD, Brown JA, Beck-Pancer D, Hernandez LM, Dennis EL, Thompson PM, Bookheimer SY, Dapretto M. Altered functional and structural brain network organization in autism. *Neuroimage Clin* 2012; 2: 79–94.
- Kong LX (孔伶旭), Wu HF, Zeng Y, Lu XL. Diagnosis of mild cognitive impairment using deep learning and brain functional connectivities with different frequency dimensions. *J Comput Appl* (计算机应用) 2021; 41(2): 590–597 (in Chinese).
- Shim M, Im CH, Kim YW, Lee SH. Altered cortical functional network in major depressive disorder: a resting-state electroencephalogram study. *Neuroimage Clin* 2018; 19: 1000–1007.
- Fingelkurts AA, Fingelkurts AA. Three-dimensional components of selfhood in treatment-naïve patients with major depressive disorder: A resting-state qEEG imaging study. *Neuropsychologia* 2017; 99: 30–36.
- Liao ZZ (廖智舟), Li C, Zhou J, Zhou HY, Qin YL, Feng L, Feng Y. Resting EEG based disorders in the anterior and posterior brain in depression. *J Intell Syst* (智能系统学报) 2014; 9(2): 168–173 (in Chinese).
- Zhao SG, Chi AP, Yan JH, Yao C. Feature of heart rate variability and metabolic mechanism in female college students with depression. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 5246350.

- 20 Wu M (吴敏), Wang HN, Zhang YY, Wang ZH, Teng CL, Xu J. A difference study of brain microstates for depression using recognition of emotional faces. *J Xi'an Jiaotong Univ (西安交通大学学报)* 2019; 53(4): 143–149 (in Chinese).
- 21 Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 2004; 134(1): 9–21.
- 22 Gao F, Jia HB, Wu XC, Yu DC, Feng Y. Altered resting-state EEG microstate parameters and enhanced spatial complexity in male adolescent patients with mild spastic diplegia. *Brain Topogr* 2017; 30(2): 233–244.
- 23 Shi KX (时凯旋), Liu XL, Qiao DC. Research progress on neuroplasticity mechanism of cortical-basal ganglia circuit functional connection and PD motor prevention. *Prog Physiol Sci (生理科学进展)* 2019; 50(1): 25–29 (in Chinese).
- 24 Bastos AM, Schoffelen JM. A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls. *Front Syst Neurosci* 2016; 9: 175.
- 25 Leuchter AF, Cook IA, Hunter AM, Cai C, Horvath S. Resting-state quantitative electroencephalography reveals increased neurophysiologic connectivity in depression. *PLoS One* 2012; 7(2): e32508.
- 26 Del Percio C, Iacoboni M, Lizio R, Marzano N, Infarinato F, Vecchio F, Bertollo M, Robazza C, Comani S, Limatola C, Babiloni C. Functional coupling of parietal alpha rhythms is enhanced in athletes before visuomotor performance: a coherence electroencephalographic study. *Neuroscience* 2011; 175: 198–211.
- 27 Tas C, Cebi M, Tan O, Hızlı-Sayar G, Tarhan N, Brown EC. EEG power, cordance and coherence differences between unipolar and bipolar depression. *J Affect Disord* 2015; 172: 184–190.
- 28 Hinrikus H, Suhhova A, Bachmann M, Aadamsoo K, Võhma U, Lass J, Tuulik V. Electroencephalographic spectral asymmetry index for detection of depression. *Med Biol Eng Comput* 2009; 47: 1291–1299.
- 29 Tucker DM, Dawson SL. Asymmetric EEG changes as method actors generated motions. *Biol Psychol* 1984; 19: 63–75.
- 30 Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression. *Psychiatry Res* 2001; 106(2): 123–140.
- 31 Biver F, Goldman S, Delvenne V, Luxen A, De Maertelaer V, Hubain P, Mendlewicz J, Lotstra F. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 381–388.
- 32 Allen JJ, Reznik SJ. Frontal EEG asymmetry as a promising marker of depression vulnerability: summary and methodological considerations. *Curr Opin Psychol* 2015; 4: 93–97.
- 33 Nozaradan S, Peretz I, Keller PE. Individual differences in rhythmic cortical entrainment correlate with predictive behavior in sensorimotor synchronization. *Sci Rep* 2016; 6: 20612.
- 34 Ellens DJ, Leventhal DK. Review: electrophysiology of basal ganglia and cortex in models of Parkinson disease. *Parkinsons Dis* 2013; 3(3): 241–254.
- 35 Quraan MA, Protzner AB, Daskalakis ZJ, Giacobbe P, Tang CW, Kennedy SH, Lozano AM, McAndrews MP. EEG power asymmetry and functional connectivity as a marker of treatment effectiveness in DBS surgery for depression. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39(5): 1270–1281.
- 36 Olbrich S, Tränkner A, Chittka T, Hegerl U, Schönknecht P. Functional connectivity in major depression: increased phase synchronization between frontal cortical EEG-source estimates. *Psychiatry Res* 2014; 222(1–2): 91–99.
- 37 Mumtaz W, Malik AS. A comparative study of different EEG reference choices for diagnosing unipolar depression. *Brain Topogr* 2018; 31(5): 875–885.
- 38 Davidson RJ. Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry* 2002; 51(1): 68–80.
- 39 Joormann J, Gotlib IH. Emotion regulation in depression: relation to cognitive inhibition. *Cogn Emot* 2010; 24(2): 281–298.