



女性抑郁症患者低维生素D水平和认知功能下降的关系由异常的脑功能连接中介

赵文明，朱佳佳，余永强

安徽医科大学第一附属医院神经影像实验室



研究背景

什么是抑郁症

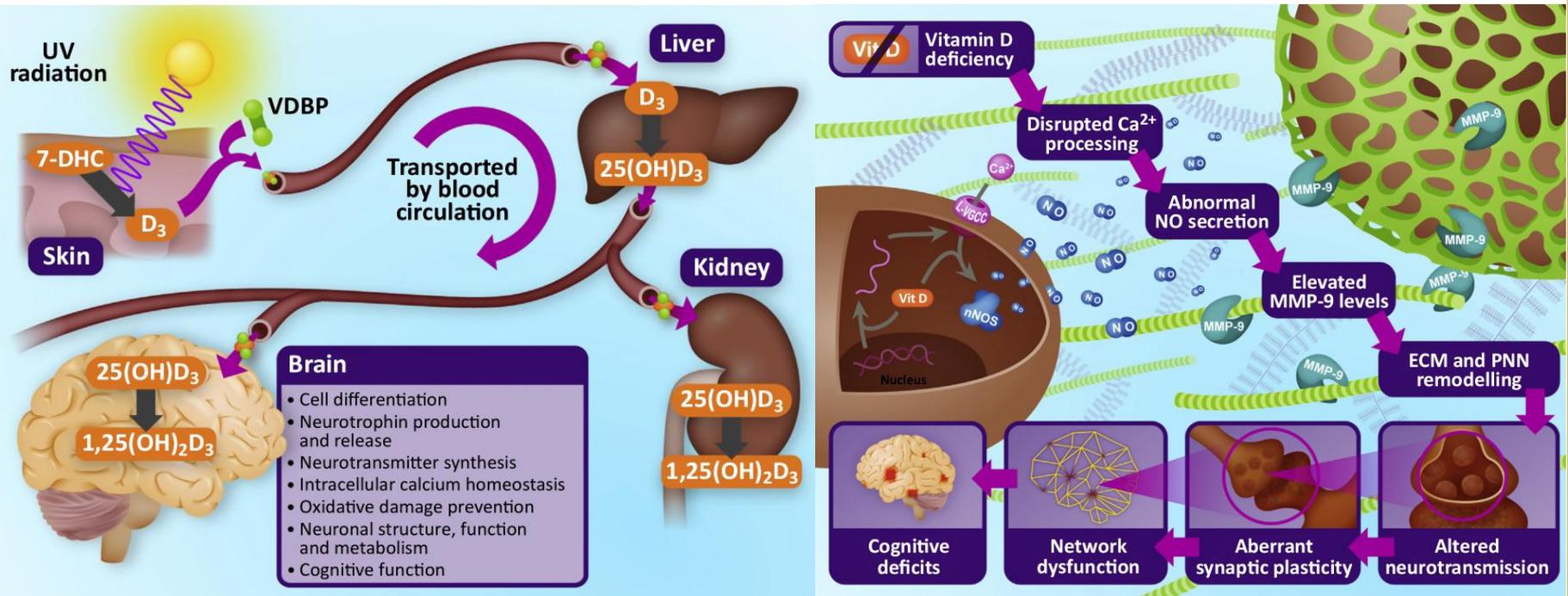
抑郁症是一种
情绪问题的脑疾病



重度抑郁症（MDD）是一种严重的精神疾病，是世界范围内致残的主要原因。抗抑郁药、心理疗法及其联合治疗在常规临床实践中经常使用。然而，这些治疗的效果是中度的，功效和耐受性因人而异。因此，新的证据鼓励对MDD采取更综合的治疗方法，并表明生活方式因素如饮食、锻炼和睡眠在MDD的发生、发展和治疗中也起着重要的中介作用。在这种情况下，人们越来越认识到MDD中一些营养成分的重要性。研究已证明维生素D能够影响MDD的风险、发病机制、持久性和治疗。

研究背景

维生素D能够影响大脑发育和功能

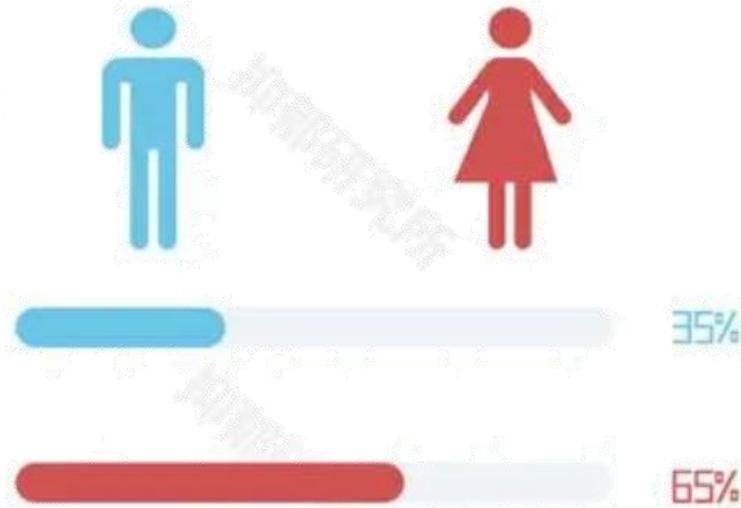


Trends in neurosciences, 2019



研究背景

中国抑郁症患者男女性别比例



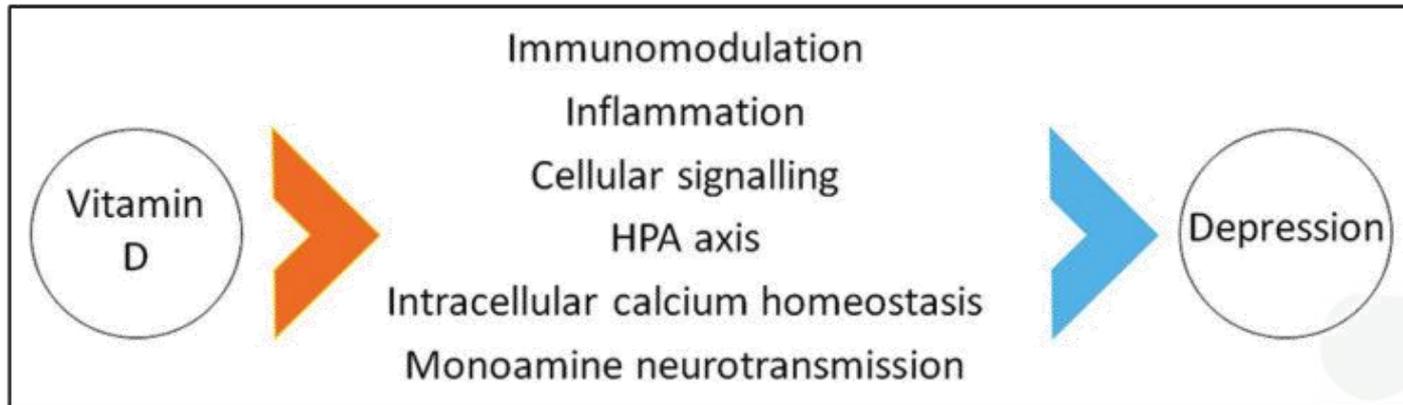
数据来源：Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study

抑郁症流行病学的研究表明，女性比男性更易患抑郁症。然而，这种性别差异背后的确切机制尚不完全清楚。几个潜在的可能包括单胺系统、应激反应、下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴功能和性腺类固醇激素（如雌激素）水平的性别差异。



研究背景

基于人群的研究发现，在维生素D水平上也存在显著的性别差异，其特征是女性维生素D水平低于男性。值得注意的是，维生素D与性激素的产生/释放之间存在联系，这可能为维生素D与抑郁症之间的性别特异性关系提供了一种机制解释。此外，以前的研究已经证实了维生素D水平和认知能力之间的关系。



Journal of Affective Disorders, 2017

维生素D与抑郁症联系的分子机制



研究目的



本研究旨在大样本的MDD患者和健康受试者（HC）中探索性别、血清维生素D浓度（SCVD）、认知功能和大脑功能连接密度（FCD）/功能连接（FC）之间的关系。



研究方法



被试收集：本研究共纳入122例MDD患者和119名HC。



临床检查：所有被试进行了临床症状（HAMD和HAMA）和认知能力（即前瞻记忆（EBPM和TBPM）和持续注意力（CPT得分））的评估。



实验室检查：所有被试均抽取空腹外周静脉血来测定SCVD浓度。



图像采集：所有被试均采集静息态功能MRI和3DT1数据，然后进行FCD和基于种子点的FC进行联合分析。



研究结果

首先，我们发现组别×性别对SCVD有显著的交互效应。随后进行的事后分析表明，与HC相比，女性MDD患者的SCVD较HC明显降低 ($P < 0.001$)，而男性组间的SCVD未见统计学差异 ($P > 0.05$) (图1)。因此，后续的分析主要在女性中进行。在82例女性患者中，11例 (13.41%) 为维生素D不足，70例 (85.37%) 为维生素D缺乏。

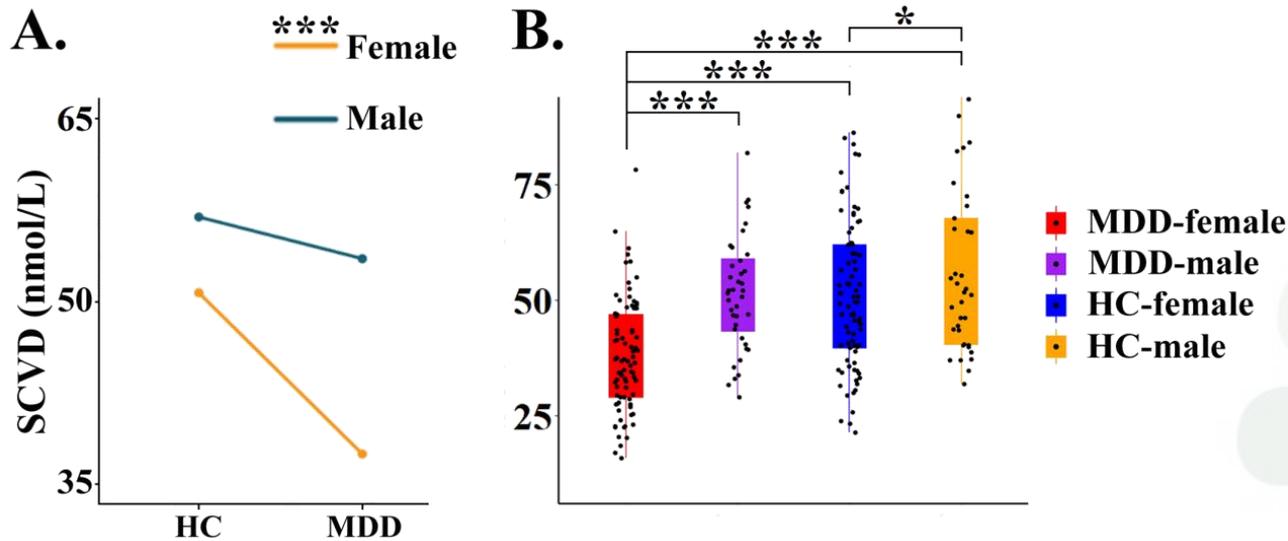


图1. 组别×性别对SCVD的交互效应



研究结果

随后，在女性中，我们利用偏相关分析探索SCVD和临床表征之间的关系。结果发现：SCVD与EBPM ($pr = 0.267$, $P < 0.001$)、TBPM ($pr = 0.355$, $P < 0.001$) 和CPT-IP-2 ($pr = 0.215$, $P = 0.006$) 均呈显著正相关 ($P < 0.05$, FDR校正)。而女性MDD患者的SCVD与临床症状 (HAMD和HAMA) 之间无显著相关性 ($P > 0.05$)。

然后，在女性中，我们探索FCD是否具有组间差异。结果发现：与女性HC相比，女性MDD患者表现为左侧中扣带皮层的FCD增加以及双侧壳核和左侧额中回的FCD减少 ($P < 0.05$, 团块水平的FWE校正) (图2)。



研究结果

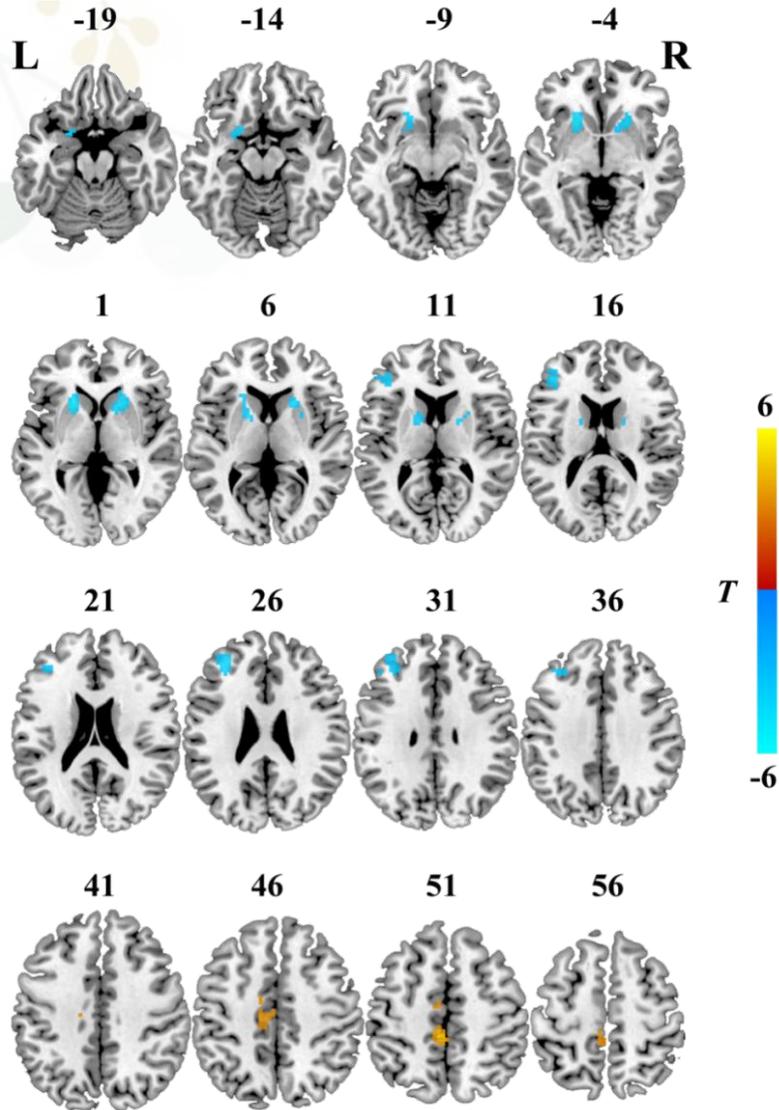


图2. 与女性HC相比，
女性MDD患者显示出
多发脑区的FCD异常



研究结果

接下来，在女性中，我们利用偏相关分析和中介分析探索SCVD、FCD和认知功能之间的关系。结果发现：左侧额中回的FCD与SCVD呈显著正相关 ($pr = 0.221$, $P = 0.005$, 图3A和B) ($P < 0.05$, FDR校正)。此外，左侧额中回的FCD与TBPM呈显著正相关 ($pr = 0.261$, $P = 0.001$, 图3C) ($P < 0.05$, FDR校正)。最后，我们发现女性中左侧额中回的FCD显著中介了SCVD和TBPM之间的关系 (间接效应 = 0.0065, SE = 0.0034, 95% CI: 0.0014, 0.0154, 图3D)。FCD与女性中其他认知变量 (EBPM、CPT-IP-2、CPT-IP-3和CPT-IP-4) 或与女性MDD患者的临床症状 (HAMD和HAMA) 均无显著相关性 ($P > 0.05$)。

研究结果

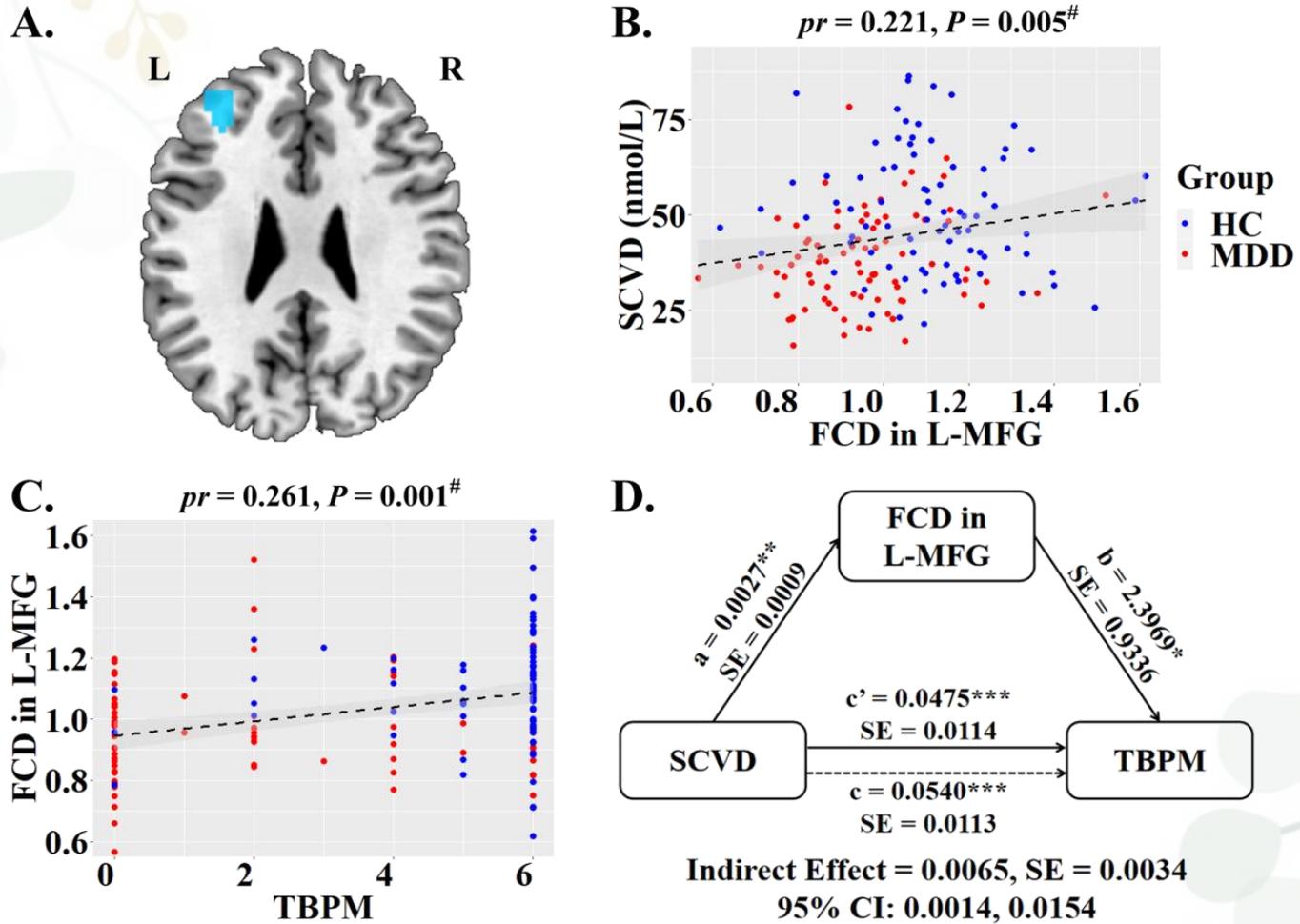


图3. 女性中SCVD、FCD和TBPM之间的关系



研究结果

我们选择左侧额中回作为种子点进行全脑FC分析。结果发现：与女性HC相比，女性MDD患者表现出左侧额中回与左外侧颞叶皮层（图4A）、右侧颞下回（图4B）和左侧额下回（图4C）的FC降低（ $P < 0.05$, 团块水平的FWE校正）。

接下来，我们利用偏相关分析和中介分析继续在女性中探索SCVD、FC和认知功能之间的关系。结果发现：SCVD和左侧额中回与左外侧颞叶皮质（ $pr = 0.179$, $P = 0.023$, 图4A）、右侧颞下回（ $pr = 0.159$, $P = 0.044$, 图4B）和左额下回（ $pr = 0.174$, $P = 0.027$, 图4C）的FC呈显著正相关（ $P < 0.05$, FDR校正）。

研究结果

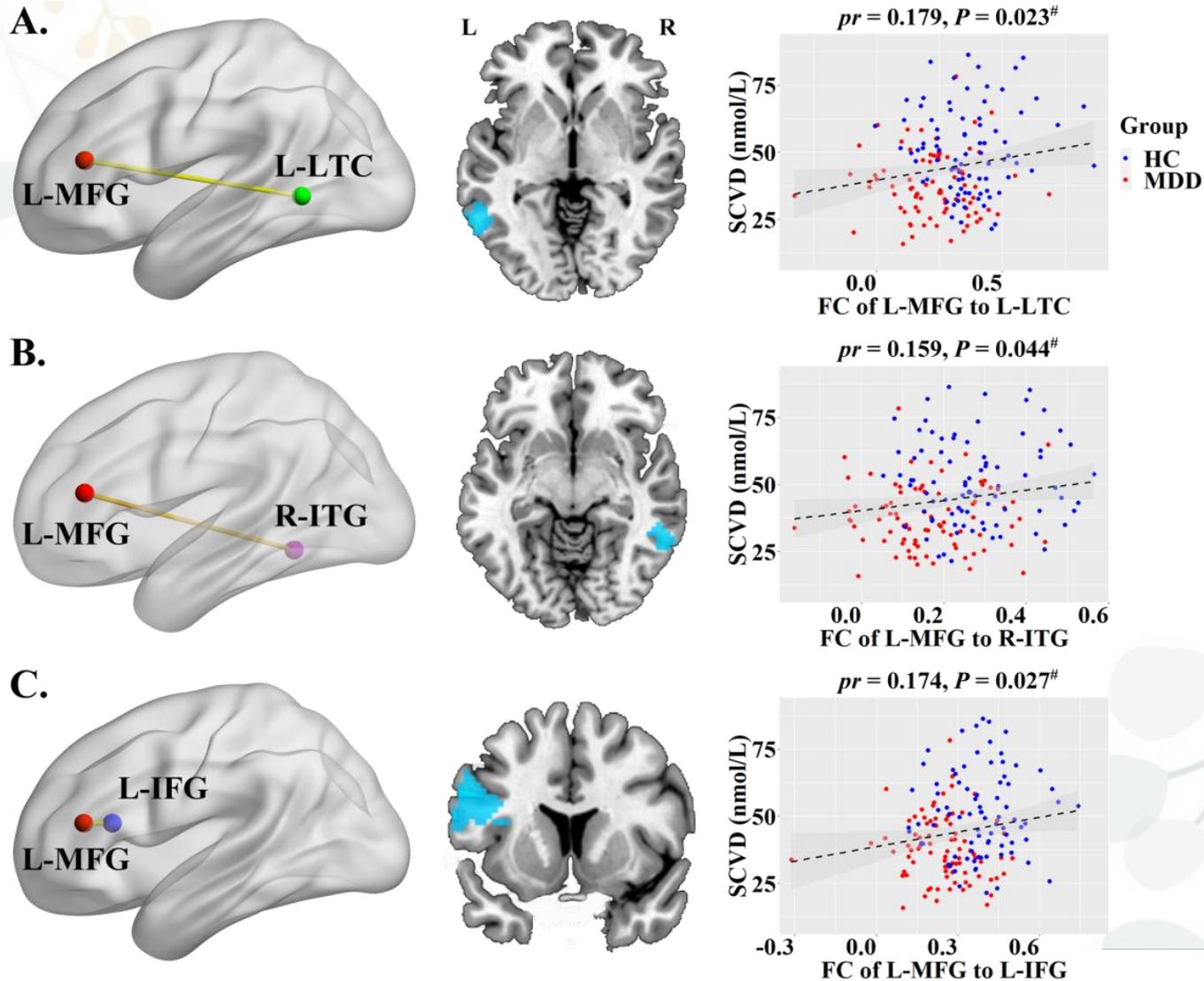


图4. 女性中SCVD与FC之间的关系



研究结果

此外，左侧额中回与左外侧颞叶皮层的FC与EBPM ($pr = 0.249$, $P = 0.001$, 图5A) , TBPM ($pr = 0.272$, $P < 0.001$, 图5B) 和 CPT-IP-2 ($pr = 0.161$, $P = 0.041$, 图5C) 呈显著正相关。左侧额中回与右侧颞下回的FC与EBPM ($pr = 0.196$, $P = 0.013$, 图5D) 和TBPM ($pr = 0.251$, $P = 0.001$, 图5E) 呈显著正相关。左侧额中回与左侧额下回的FC与TBPM ($pr = 0.244$, $P = 0.002$, 图5F) 呈显著正相关。

女性患者的FC与其他认知变量 (CPT-IP-3和CPT-IP-4) 或与临床症状 (HAMD和HAMA) 无显著相关性 ($P > 0.05$) 。



研究结果

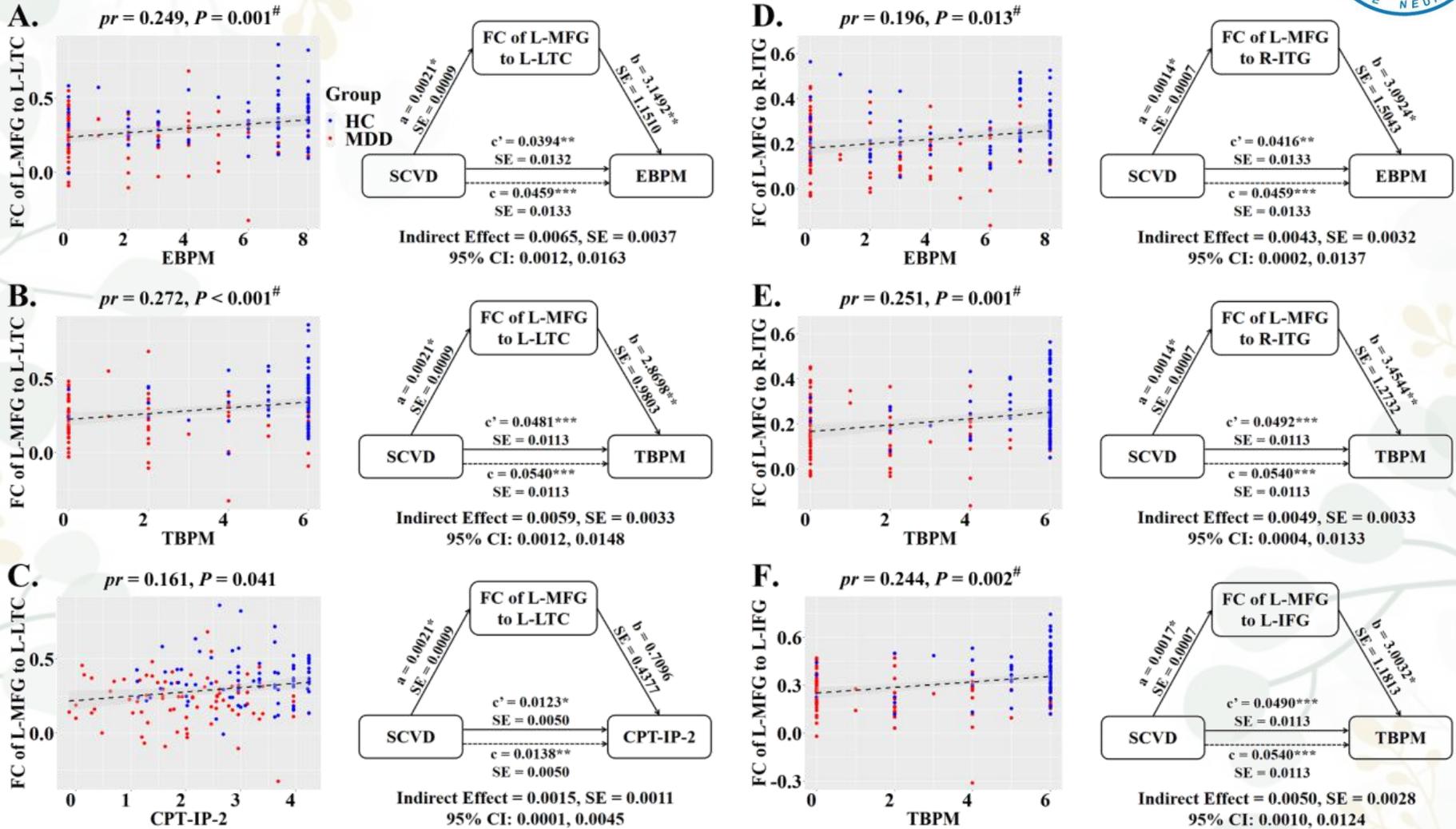


图5. 女性中SCVD、FC和认知功能之间的关系



研究结果

在中介分析中，左侧额中回与左外侧颞叶皮质的FC（间接效应 = 0.0065，SE = 0.0037，95% CI: 0.0012, 0.0163，图5A）以及左额中回与右侧颞下回的FC（间接效应 = 0.0043，SE = 0.0032，95% CI: 0.0002, 0.0137，图5D）显著中介了SCVD与EBPM之间的关系。左侧额中回与左外侧颞叶皮层的FC（间接效应 = 0.0059，SE = 0.0033，95% CI: 0.0012, 0.0148，图5B），左侧额中回与右侧颞下回的FC（间接效应 = 0.0049，SE = 0.0033，95% CI: 0.0004, 0.0133，图5E）和左侧额中回与左侧额下回的FC（间接影响 = 0.0050，SE = 0.0028，95% CI: 0.0010, 0.0124，图5F）显著中介了SCVD和TBPM之间的关系。最后，左侧额中回与左外侧颞叶皮层的FC（间接效应 = 0.0015，SE = 0.0011，95% CI: 0.0001, 0.0045，图5C）显著中介了SCVD与CPT-IP-2之间的关系。



研究结果

最后，我们进行了敏感性和特异性分析：首先探索BMI对结果是否有影响，随后在男性中重复上述分析，以验证结果的性别特异性。在额外控制BMI后，组别×性别对SCVD的交互作用仍然显著（ $F = 6.066$ ， $P = 0.015$ ），SCVD与临床变量、FCD/FC的相关性仍然保持不变。在男性中，SCVD与认知功能之间无显著相关性、与FCD/FC之间亦无显著相关性，FCD/FC与认知功能之间无显著相关性，表明我们的结果具有女性特异性。此外，当不排除异常值而使用lnSCVD用于分析时，我们发现组别×性别对lnSCVD的交互作用仍然显著（ $F = 6.534$ ， $P = 0.011$ ）；FCD组间比较无明显变化；lnSCVD与临床变量的相关性得到保留；FCD与lnSCVD及临床变量的相关性略有变化。



研究结论

据我们所知，这是第一次在大样本的MDD患者和HC中研究性别、SCVD、认知功能和FCD/FC之间的关系。本研究有3个主要发现。首先，我们发现组别×性别对SCVD存在显著的交互效应，即在女性中，MDD患者的SCVD较HC低，而男性中没有显著差异。第二，SCVD与认知功能（即前瞻记忆和持续注意力）和MDD有关的广泛大脑区域的FCD/FC改变具有女性特异性的联系。最后，与MDD和SCVD相关的FCD/FC改变中介了SCVD与女性认知功能的关系。



感谢观看

作者简介

- 赵文明：安徽医科大学第一附属医院影像医学与核医学博士研究生
- 导师：余永强教授
- 研究方向：神经影像
- 邮箱：wenmingzhaon1@163.com