文章编号:1000-5404(2011)21-2271-03

论著

创伤后应激障碍患者静息状态下脑默认网络研究

张 晔[1],邱明国[1],谢 兵[2],陈 翰[3],张佳佳[4],张 钰[4],张静娜[1],桑林琼[1],王 莉[1],李 敏[4],王 健[2] (400038 重庆,第三军医大学:生物医学工程与医学影像学院医学信息与医学图像学教研室[1],西南医院放射科[2],西南医院康复科[3],护理学院心理学教研室[4])

[摘要] **目的** 探讨创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorders ,PTSD)患者脑默认网络结构的变化。**方法** 采用静息态功能磁共振成像技术,采集9例临床确诊PTSD患者和10名正常自愿者静息态脑功能数据,并运用独立成分分析方法(ICA)分离出每例受试者的脑默认网络,将其结果进行组内分析和组间分析。**结果** PTSD患者的脑默认网络左侧前内侧额叶和后扣带回区域功能连接度下降,而楔前叶区域功能连接显著增强。**结论** 在静息状态下PTSD患者的脑默认网络连接发生改变,这为PTSD患者影像学诊断提供了一个灵敏的生物信号特征。

[关键词] 创伤后应激障碍;默认网络;功能磁共振成像;独立成分分析;静息状态
[中图法分类号] R749.5; R741; R445.2 [文献标志码] A

Brain's default network in patients with post-traumatic stress disorder at resting state

Zhang Ye[1], Qiu Mingguo[1], Xie Bing[2], Chen Han[3], Zhang Jiajia[4], Zhang Yu[4], Zhang Jingna[1], Sang Linqiong[1], Wang Li[1], Li Min[4], Wang Jian[2] ([1]Department of Medical Informatics and Medical Image, College of Biomedical Engineering and Medical Imaging, [2]Department of Radiology, Southwest Hospital, [3]Department of Rehabilitation, Southwest Hospital, [4]Department of Psychology, School of Nursing Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the changes of brain's default network in patients with post-traumatic stress disorders (PTSD). **Methods** Resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) was performed in 9 patients with PTSD and 10 healthy volunteers. Independent component analysis (ICA) was applied to separate the brain's default network of all the subjects. Two sample *t*-test was used to analyze the difference of the brain's default network between the patients and the healthy controls. **Results** A decreased functional connectivity was detected in the left anteromedial frontal lobe and the cingulate gyrus of the patients with PTSD, while an increased functional connectivity was detected in the precuneus. **Conclusion** Functional connectivity changes of the brain's default network in patients with PTSD provide a sensitive biological signal for imaging diagnosis of PTSD.

[**Key words**] post-traumatic stress disorder; default network; functional MRI; independent component analysis; resting-state

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30670595), the Starting Funds for Personnel Returning From Overseas of Third Military University of China (2009XHG01), and the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2009BB5019). Corresponding author: Qiu Mingguo, Tel: 86-23-68772485, E-mail: qiumingguo@yahoo.com

创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)是指突发性、威胁性或灾难性生活事件导致个体延迟出现和长期持续存在的精神障碍,其临床表现以再度体验创伤为特征并伴有情绪的易激惹和回避行为[1]。流行病学调查显示,遭受重大创伤的高危人群PTSD发病率为3%~58%[2]。目前,我国道路交通事故频发,交通伤已成为现代社会PTSD发生的常见因素[3-4],这一较为高发的心理学疾病也给患者个人、家庭以及社会带来沉重的心理、生理和经济等方面的负担。PTSD的发病机制至今仍不十分明确,尤其是对相关脑区之间功能连接如何变化还缺乏研究[5]。静息态功能磁共振技术(resting-fMRI)可以在活体状态下无创地反映脑自发活动,在研究PTSD脑功能连接方面显示出巨大的潜力和优势[6]。因此,我们选择交通事故等意外伤后PTSD患者为研究对象,应用静息态功能磁共振成像技术获取脑功能数据,从脑默认网络区间的功能连接以及脑功能网络的整合等多个角度进行分析,寻找与PTSD相关的生物学指标,为PTSD的早期发现、早期干预及治疗追踪等提供客观有效的形态学指标。

[基金项目] 国家自然科学基金(30670595);第三军医大学回国人员启动基金(2009XHG01);重庆市自然科学基金(CSTC2009BB5019)
[通信作者] 邱明国,电话:(023)68772485, E-mail:qiumingguo@yahoo.com

1 对象与方法

1.1 研究对象

在2008－2010年在西南医院康复科住院治疗的交通伤患者中筛选出PTSD患者9例，其中男性5例，女性4例，年龄18～45岁，平均32.92岁。病程均大于6个月，并经2名经验丰富的临床精神科医师及心理咨询师确诊，均符合美国精神疾病诊断与统计手册第4版（DSM-IV）诊断标准。采用创伤后应激障碍症状清单-平民版（PCL-C），以PTSD总分38分划界将患者分为PTSD阳性组。患者在交通事故中没有脑部损伤，无精神活性物质滥用、无精神发育迟滞、无其他神经系统功能疾病，均为右利手。所有病例均有不同程度的睡眠障碍、记忆力衰退、智力下降等临床体征。另选择10名正常自愿者作为对照组，平均年龄（20～38）28.53岁，性别比例与研究组相同，均无神经及精神疾患。本研究经医学伦理委员会批准通过。以书面形式告知两组受试者本研究内容。

1.2 数据采集

应用3.0 T超导磁共振扫描仪（Trio, Siemens Medical Erlangen, Germany）采集脑结构及功能数据，静息态脑功能像采用平面回波成像（EPI）序列，扫描参数为TR 2000 ms，TE30 ms，翻转角90°，层厚3 mm，共36层，FOV为220 mm×220 mm，采集130个时间点共260 s。在扫描期间叮嘱受试者闭目平卧于扫描仪内，保持放松状态，尽可能不做任何动作或者进行意向性思维。T_1加权像采用3D MPRAGE序列矢状位扫描，扫描参数TR 1900 ms，TE 2.34 ms，翻转角7°，层厚1 mm，共扫描160层。

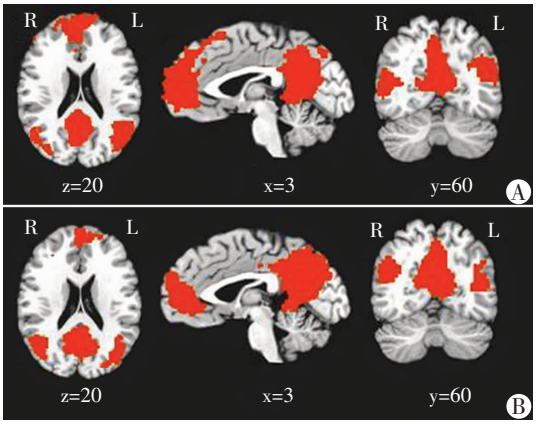
1.3 数据处理及分析

独立成分分析（independent component analysis，ICA）作为一种数据驱动方法，不需要对实验的时间序列有预先的了解，近年来常被用于处理fMRI数据以确定静息状态下的低频神经网络。数据获得后在工作站应用FSL软件（http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl）的独立成分分析包（MELODIC Version 3.04）进行处理分析，首先需要进行空间预处理包括时间校正、头动校正，以半高全宽（FWHM）为5 mm的高斯核进行平滑，并选择低通和高通滤波去除高频呼吸心跳及低频噪声，然后选择配准把个体脑图像配准到MNI标准空间。最后应用MELODIC计算出每例受试者的一系列脑功能成分。

参照Greicius等[7]分离出的静息态大脑默认网络模板，应用Matlab编写模板匹配程序选择与脑默认网络模板最匹配（best-fit）的成分，即可认为该成分是被试的大脑默认网络。使用AFNI软件（http://afni.nimh.nih.gov）进行组内分析，计算PTSD患者及正常对照组的平均值，观察其差异，然后作双样本t检验进行组间分析，定量比较这两组数据的脑默认网络的差异。取阈值为$P<0.05$，最后结果叠加在Talairach N27标准模板上进行显示。

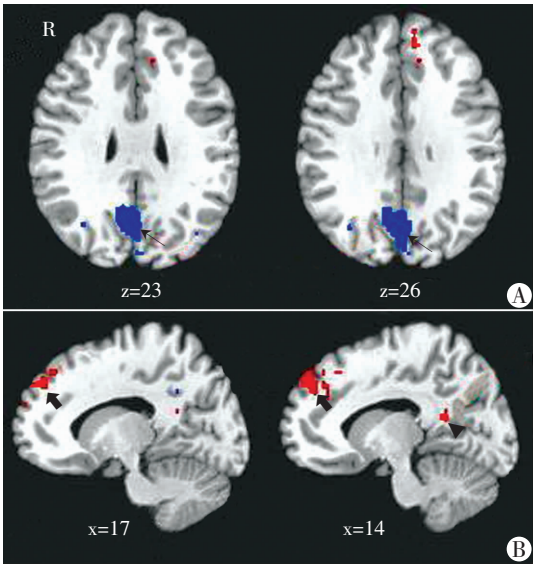
2 结果

应用独立成分分析方法可以准确提取被试者的大脑默认网络（default mode network，DMN）成分，将两组被试者的脑默认网络分别叠加于Talairach N27标准模版上，均显示内侧前额叶、前扣带回、角回、后扣带回及楔前叶在静息状态下有显著功能连接（图1）。双样本t检验分析结果显示，PTSD患者的脑默认网络左侧前内侧额叶和后扣带回区域功能连接度下降，而楔前叶区域功能连接度显著增强（图2）。



A：正常对照组；B：PTSD患者　从左至右分别为横断位、矢状位和冠状位

图1 健康人与创伤后应激障碍患者静息态大脑默认网络



A：横断位；B：矢状位　↑：示楔前叶；⬆：示内侧前额叶；▲：示后扣带回

图2 正常对照组和PTSD患者脑默认网络的差异

3 讨论

静息态fMRI是一种相对新的fMRI方法，它能够无创地度量人脑内部自发活动的组织模式，已经成为认知神经科学领域和神经精神疾病领域一个重要的研究方向。之前的研究发现，人脑在清醒静息状态下某些区域呈现较强的活动状态，这些区域形成一个连通的功能网络，而在有认知任务的状态下，这个网络中的脑区会呈现出负激活[8]。上述区域包括扣带回后部（PCC）以及邻近的楔前叶、前扣带回腹侧（vACC）、内侧前额叶（MPFC）、角回等，Raichle等[9]将之定义为大脑默认网络（default mode network，DMN）。这一默认网络维持着人脑在静息状态下的一些最基本的认知活动，包括对外在世界的感知和对自我行为的精神状态

的监控等。

我们应用 Resting-fMRI 技术研究 PTSD 在静息时的脑功能连接状态,比较 PTSD 患者静息状态下脑默认网络与健康对照组之间的差异,发现 PTSD 患者的脑默认网络左侧前内侧额叶和后扣带回区域功能连接度下降。Bluhm 等[10]以后扣带回/楔前叶作为感兴趣区,研究了 17 例因早期创伤引起 PTSD 的女患者,发现患者的后扣带回,内侧前额叶与大脑其他区域的功能连接降低,与我们的结果类似。一般认为,内侧前额叶在自我认知、情绪认知、推理与决策、对内外环境信息的整合等社会认知活动中有重要的作用[11]。因此 PTSD 患者对周围环境漠无反应的症状,可能与这一区域整合周围环境的功能受损有关。Kelley 等[12]发现内侧前额叶与自我相关信息的加工相对应。Matsumoto 等[13]进行的动物实验验证了内侧前额叶在个体根据正负反馈对其行为结果进行总结从而调整其后继行为的过程中扮演了重要角色。因此 PTSD 患者选择性遗忘、对未来缺乏思考和规划等症状,也可能与这一区域的功能连接降低有关。Maddock 等[14]综述了 51 个与情感相关的研究后指出,后扣带回和压后皮质(retrosplenial cortex)可能参与了情感加工。心理学领域的相关研究也支持这些区域参与部分情感加工的观点[15]。因此 PTSD 患者的大脑默认网络与正常人相比,后扣带回区域功能连接度下降,可能与患者的快感缺乏、情绪迟钝等回避性症状有密切的联系。

我们还发现,相比正常人 PTSD 患者的楔前叶区域功能连接度显著增强。武瑞芝等[16]运用静息态 fMRI 方法,选取左、右侧后扣带回为种子点进行全脑静息态功能连接分析并进行组间比较,发现患者功能连接增强的区域包括右楔前叶及右侧颞上回和右侧颞中回,与我们的研究部分吻合。由于楔前叶位于顶叶内侧部分,因此关于楔前叶的神经影像学以及神经心理学文献相对较少。但是近期的脑功能成像研究发现,楔前叶与许多高水平的认知功能有关,如情景记忆,自我相关的信息处理,以及意识的各个方面[17]。另有证据表明,楔前叶区域参与了视觉空间加工[8],对动物的研究也指出这一区域与对环境的定位有关[18]。因此楔前叶可能是大脑中负责不断地从我们自身和周围世界中收集信息的区域。这一区域的功能连接度增强,可能与 PTSD 患者过分注意周围,警觉性增高(易激惹)的症状有关。Cabeza 等[19]的研究也发现,楔前叶后部区域参与了有意识的短时记忆回想。因此,静息状态下 PTSD 患者的楔前叶区域功能连接度增强,可能与患者的反复发生的闯入性创伤性体验重现有关。

本研究采用 fMRI 技术,运用 ICA 计算受试者的脑默认网络,发现了 PTSD 患者的脑默认网络功能连接的变化,为 PTSD 的诊断和治疗提供了新的影像学依据。但我们的研究也存在一定的不足之处,因为被试的严格筛选致使我们样本量较小,今后还需要进一步大样本的重复研究。功能连接变化影响 PTSD 的具体神经机制,也需要更深层次的探索与发现。

参考文献:

[1] Liberzon I, Sripada C S. The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review[J]. Prog Brain Res, 2008, 167: 151 - 169.
[2] 陈翰, 张佳佳, 李敏, 等. 创伤康复期患者应激障碍与心理弹性的相关研究[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(18): 2006 - 2009.
[3] 施建国, 侯振海, 周继红, 等. 高速公路交通伤后创伤后应激障碍分析[J]. 中华创伤杂志, 2006, 22(12): 934 - 936.
[4] 闫宝昌, 邢淑美. 156 例交通事故引起精神损害的初步研究[J]. 中国民康医学, 2008, 20(17): 2022, 2033.
[5] Bremner J D. Functional neuroimaging in post-traumatic stress disorder [J]. Expert Rev Neurother, 2007, 7(4): 393 - 405.
[6] Lanius R A, Bluhm R, Lanius U, *et al*. A review of neuroimaging studies in PTSD: heterogeneity of response to symptom provocation [J]. J Psychiatr Res, 2006, 40(8): 709 - 729.
[7] Greicius M D, Krasnow B, Reiss A L, *et al*. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(1): 253 - 258.
[8] Gusnard D A, Raichle M E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain[J]. Nat Rev Neurosci, 2001, 2 (10): 685 - 694.
[9] Raichle M E, Snyder A Z. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea[J]. Neuroimage, 2007, 37(4): 1083 - 1090.
[10] Bluhm R L, Williamson P C, Osuch E A, *et al*. Alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma[J]. J Psychiatry Neurosci, 2009, 34(3): 187 - 194.
[11] 李稳, 余细连, 张力. 内侧前额叶与社会认知[J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(11): 2119 - 2131, 2128.
[12] Kelley W M, Macrae C N, Wyland C L, *et al*. Finding the self? An event-related fMRI study[J]. J Cogn Neurosci, 2002, 14(5): 785 - 794.
[13] Matsumoto M, Matsumoto K, Abe H, *et al*. Medial prefrontal cell activity signaling prediction errors of action values[J]. Nat Neurosci, 2007, 10(5): 647 - 656.
[14] Maddock R J. The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain[J]. Trends Neurosci, 1999, 22(7): 310 - 316.
[15] Reeves B, Lang A, Kim E Y, *et al*. The effects of screen size and message content on attention and arousal[J]. Media Psychol, 1999, 1(1): 49 - 67.
[16] 武瑞芝, 张俊然, 邱昌建, 等. 地震创伤后应激障碍患者脑静息态默认网络研究[J]. 四川大学学报: 医学版, 2011, 42(3): 397 - 400.
[17] Margulies D S, Vincent J L, Kelly C, *et al*. Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(47): 20069 - 20074.
[18] Vogt B A, Finch D M, Olson C R. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions[J]. Cereb Cortex, 1992, 2(6): 435 - 443.
[19] Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies[J]. J Cogn Neurosci, 2000, 12(1): 1 - 47.

(**收稿**:2011-07-18;**修回**:2011-09-08)
(编辑 王小宴)