论著

文章编号:1000-5404(2011)23-2516-04

中年女性首发重性抑郁症患者基于体素的形态学MRI研究

刘海霞[1],赵雯婧[1],邓 伟[2],蒙华庆[1],傅一笑[1],杜 莲[1],邱海棠[1],邱 田[1],邹志礼[1],王 婷[1],雍 那[1],吴 飞[3],罗庆华[1] (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院:心理卫生中心[1],放射科[3];610041 成都,四川大学华西医院精神科[2])

[摘要] **目的** 运用基于体素形态学(voxel-based morphometry,VBM)方法探索中年女性首发重性抑郁症患者与正常人脑结构差异。**方法** 对15例未经治疗的中年女性首发重性抑郁症患者和30例正常对照者进行头颅MRI检查,通过3D扰相梯度回波序列(spoiled gradient recall,SPGR)获得3D T1图像,采用优化的VBM方法进行全脑比较分析。**结果** 与正常对照组相比,抑郁症患者右侧枕中回灰质减少($P<0.01$,体素>100),未发现灰质明显增加的区域(体素<100);左侧眶额回、右侧尾状核区白质减少($P<0.01$,体素>100),未发现白质明显增加的区域($P>0.01$)。**结论** 中年女性首发重性抑郁症患者的发病可能与枕中回、眶额回及尾状核区的脑结构改变有关。

[关键词] 抑郁症;形态测量学;磁共振成像
[中图法分类号] R749.41; R445.2; R816.1 [文献标志码] A

A voxel-based morphometric MRI study in middle-aged female patients with first-episode major depressive disorders

Liu Haixia[1], Zhao Wenjing[1], Deng Wei[2], Meng Huaqing[1], Fu Yixiao[1], Du Lian[1], Qiu Haitang[1], Qiu Tian[1], Zou Zhili[1], Wang Ting[1], Yong Na[1], Wu Fei[3], Luo Qinghua[1] ([1]Mental Health Center, [3]Department of Radiology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [2]Department of Psychiatry, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan Province, 610041, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the differences of brain structures between middle-aged female patients with first-episode major depressive disorder (MDD) and healthy controls by optimized voxel-based morphometry (VBM). **Methods** Fifteen medication-naive middle-aged female patients with first-episode MDD and thirty healthy controls were examined by cranial MRI. Three-dimension (3D) T1 weighted MR images were obtained by 3D spoiled gradient recall (SPGR). The differences of the whole brain structure between the patients and the healthy controls were compared using optimized VBM. **Results** Compared with the healthy controls, the major depressive patients had significantly lower grey matter density ($P<0.01$, voxel>100) but without increase of grey matter (voxel<100) in right middle occipital gyrus; and had significantly lower white matter density ($P<0.01$, voxel>100) without increase of white matter in left orbital frontal gyrus and right caudate nucleus ($P>0.01$). **Conclusion** The mechanism of first-episode MDD in middle-aged female patients maybe related to the brain structure changes in middle occipital gyrus, orbital frontal gyrus and caudate nucleus.

[**Key words**] depression; morphometry; magnetic resonance imaging

Supported by the Project of Science and Technology Research of Chongqing Municipal Education Committee (KJ110318). Corresponding author: Luo Qinghua, Tel: 86-23-89012866, E-mail: doctorlqh@hotmail.com

抑郁症是以心境低落、兴趣缺乏、乐趣丧失为核心症状同时伴有认知障碍、自杀观念、行为等症状的一类精神障碍,其终生患病率为15%~17%,且女性患病率是男性的2~3倍[1]。韩娟等[2]研究显示35~55岁女性抑郁发生率为28.17%,说明中年女性抑郁发生率较高。其中重性抑郁症的自杀率、自残率高,对患者本人、家庭、社会带来了极大的危害和沉重的负担。

磁共振成像研究在抑郁障碍的病因学研究中方兴未艾,基于体素的形态学分析方法(voxel-based morphometry,VBM)能定量计算局部灰质体素的大小和信号强度,是一种完全自动化地对大脑形态进行客观分析的技术。目前已有磁共振脑结构图像采用VBM方法进行分析,但研究结果尚无一致的结论,甚至有许多结论是相矛盾的[3],且有研究表明抑郁症患者脑功能具有性别差异[4]。目前鲜见针对中年女性重性抑郁

[基金项目] 重庆市教委科技项目(KJ110318)
[通信作者] 罗庆华,电话:(023)89012866,E-mail:doctorlqh@hotmail.com

患者的磁共振结构研究,本研究采用优化的 VBM 探索中年女性首发重性抑郁症患者脑灰白质结构的异常,进一步探讨抑郁症的病理生理机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

抑郁症组:选自 2010 年 8 月至 2011 年 2 月重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心住院患者共 15 例。入组标准:35 ~ 55 岁;家属及患者知情同意;符合 ICD-10 F32.2 无精神病性的抑郁发作诊断标准;HAMD(24 项版)评分≥35 分;1 个月以内未经任何抗精神病药物、抗抑郁药物、心境稳定剂、ECT 治疗。排除标准:排除既往和目前中枢神经系统疾病、内分泌系统疾病及其他严重躯体疾病、精神活性物质滥用者、孕妇或哺乳期妇女;躯体疾病、药物依赖、精神分裂症引起的抑郁发作。

按居住地、种族、年龄、性别、文化水平与抑郁症组匹配的 30 例健康志愿者作为正常对照组。24 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分≤8 分;具备能够配合完成研究所需检查的视听水平。排除标准同抑郁症组,且除外有精神病史及精神病家族史阳性者。

所有研究对象为汉族,右利手。体内无金属植入物,无 MRI 检查禁忌。实验前向所有研究对象告知实验的目的、方法以及可能的不适和风险,所有研究对象签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料及症状评定 一般资料包括姓名、性别、年龄、受教育年限。症状是由具备精神科主治医师资格以上专业人员运用 24 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD)对受试者进行评分。

1.2.2 MRI 解剖定位相及 VBM 结构 MRI 扫描参数 保持被试者头部被海绵垫固定,戴隔音耳塞。常规三平面定位后,通过 3D 扰相梯度回波序列(spoiled gradient recall,SPGR)获得 3D T1 图像,进行横断位扫描,扫描从颅顶至枕骨大孔。TR = 8.35 ms,TE = 3.27 ms,翻转角 = 12°,层厚 = 1 mm,单次激发,FOV = 24 cm × 24 cm,矩阵 = 512 × 512,体素大小 = 0.47 mm × 0.47 mm × 1 mm,全脑共采集 156 层轴位图像,扫描时间 6 min 53 s。

所有扫描使用 GE(General Electric, Waukesha, Wis)公司生产的 Signa 3.0T 磁共振成像系统,鸟笼状头部 8 通道线圈。磁共振操作由熟练使用 MR 技术的放射科技术人员担任。

1.2.3 图像后处理 将原始图像导入个人电脑工作站,使用 MRIcro 软件(作者:Chris Rorden,版本号 1.39 build 1,来源:www.mricro.com)将原始的 DICOM 图像转化为可分析的 IMG、HDR 文件格式。使用 SPM (statistical parametric mapping)8 软件进行分析,在 Matlab 平台上进行操作。首先对原始数据进行光照不均匀校正,生成 nu 文件。将所有抑郁症患者以及正常对照者的原始图像标化到 SPM 8 自带模板。

以优化的 VBM 方法对数据进行处理。经过图像计算产生所有图像的平均图像,得到本研究的模板。同时,将自制模板分割以后得到灰质模板。对所有被试的原始结构像进行了分割,分离出各自的脑灰质图像,然后将分割的灰质图像标化到自制灰质模板上,得到原始图像结构后,再次分割。将第 2 次分割的图像再进行体素大小重新采样,利用半高全宽 FWHM = 6 mm × 6 mm × 6 mm 的滤波器对标化后的图像进行平滑处理,最后得到个体的经过严格标化后的结构图像。利用颅脑大小作为协变量进行校正,排除颅脑大小不同造成的影响。

1.3 统计学分析

利用 SPM8 软件比较抑郁症组与正常对照组脑结构图像的差异。用 SPM8 对经过标化的脑结构图像进行两样本的 t 检验。100 个以上连续一体的像素集合高亮区(体素 > 100,P < 0.01)被视为差异有统计学意义的区域(经 FWE 校正后 P < 0.05)。

2 结果

2.1 一般资料

抑郁症组与正常对照组之间性别、年龄、教育年限匹配无统计学差异(P > 0.05),24 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分显示抑郁症组与正常对照组之间差异明显(P < 0.05)。见表 1。

表 1 人口学一般资料统计

组别	n	性别	HAMD 评分	年龄(岁)	教育年限(年)
抑郁症组	15	女	36.71 ± 3.55[a]	43.31 ± 9.61	9.67 ± 2.92
正常对照组	30	女	4.07 ± 1.64	40.81 ± 10.46	10.47 ± 3.86

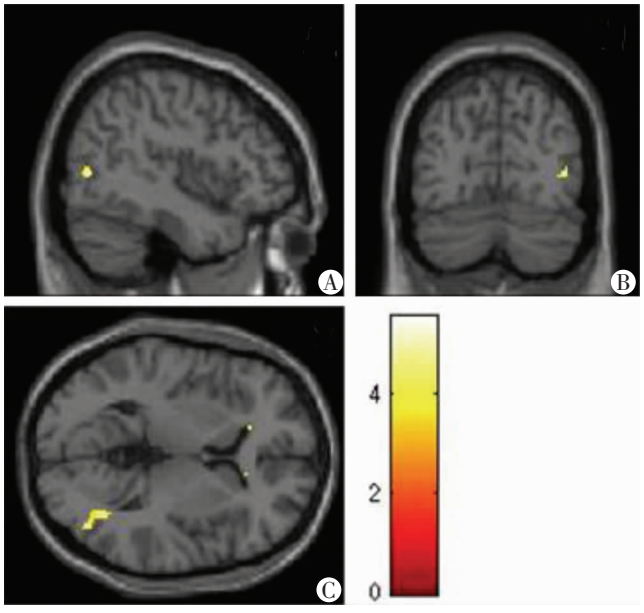
a:P < 0.05,与正常对照组比较

2.2 VBM 结构 MRI

与正常对照组相比,抑郁症患者右侧枕中回灰质减少(P < 0.01,体素 > 100),未发现灰质明显增加的区域(体素 < 100);左侧眶额回、右侧尾状核白质减少(P < 0.01,体素 > 100),未发现白质明显增加的区域(P > 0.01)。见表 2,图 1、2。

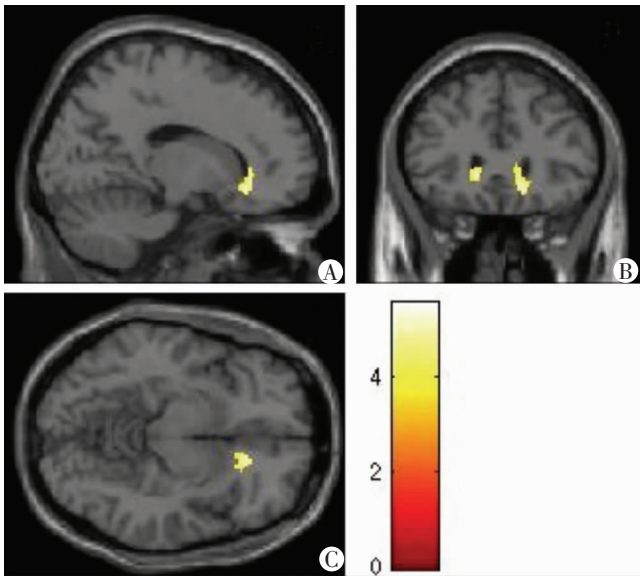
表 2 抑郁症组与正常对照组灰白质减少脑区分布的比较

脑区	脑成分	Coordinate 坐标(x,y,z)	R/L	体素	z 值	t 值
枕中回	灰质	45, -73,5	R	119	3.84	4.70
眶额叶	白质	-15,30, -2	L	149	4.29	5.53
尾状核	白质	24,22.5, -17	R	345	4.04	5.04



A ~ C:依次为大脑矢状位、冠状位、轴状位,黄色部分为灰质减少脑区,即右侧枕中回

图 1 抑郁症组 VBM 结构 MRI 与正常对照组相比灰质减少脑区



A～C:依次为大脑矢状位、冠状位、轴状位,黄色部分为白质减少脑区,即左侧眶额回、右侧尾状核

图2 抑郁症组 VBM 结构 MRI 与正常对照组相比白质减少脑区

3 讨论

磁共振成像研究大脑结构主要采用 T_1 加权成像(T_1WI)技术,主要有2种分析方法:感兴趣区(region of interest,ROI)测量和基于体素的全脑形态学测量(voxel-based method,VBM)。VBM 是以体素为基础的分析方法,即一种在像素水平上对大脑结构 MRI 图像进行分析的方法。它不需要预先设定感兴趣区域,克服了选取感兴趣区域的主观性和重复性差的特点,且 ROI 的方法难以发现患者可能存在的全脑范围的灰质异常。而 VBM 能够更全面的评估大脑结构。对于抑郁症等机制未明的疾病,异常脑区的部位往往并未完全明确,并且病变可能是弥漫分布的,这种情况下 VBM 方法是发现个体新的异常脑部结构区域更有效的研究手段。

本研究发现中年女性首发重性抑郁症患者大脑右侧枕中回灰质减少,与既往大多磁共振相关研究中抑郁症患者脑灰质减少的结果相似[5-6]。枕叶为视觉皮质中枢,主要参与视觉形成和视知觉的功能活动,视觉信息的加工是人脑的信息处理、学习记忆和语言加工等高级脑功能的重要途径。在视觉信息的加工与综合过程中,枕叶与两半球的其他区域有广泛的联系,在将视觉信息与由听觉及其他感觉系统汇集来的信息的整合过程中起重要作用,同时也将视觉信息与言语和其他执行功能的大脑加工系统联系起来[7],因而枕叶参与人的注意、视觉记忆、视觉运动、语言运动等神经心理活动[8]。我们同时进行的静息态功能磁共振结果显示抑郁症患者左、右侧枕叶区域脑功能活动下降,推测该区可能是中年女性首发重性抑郁症患者脑结构异常的一个重要脑区。抑郁症患者在基础状态下视觉皮层的自发神经活动一致性减弱,在对外界正性刺激进行视觉信息处理过程中,相关皮层功能较健康对照者减弱。提示枕叶病变可能与抑郁症患者执行、注意、视觉记忆、情绪处理等功能下降有关。

本研究发现患者左侧眶额叶、右侧尾状核脑区白质减少。眶额叶皮质对于外界和内在的信息编码、奖赏有关的行为、冲动控制和情绪调节均有关。基底节区的尾状核是多数学者认可的抑郁神经环路(边缘系统-皮质-纹状体-苍白球-丘脑环路)的重要组成部分。抑郁症患者在情感障碍的同时伴有持续的认知功能损害,主要为执行功能障碍和记忆损害。执行功能区域包括前额叶皮层-纹状体通路,该通路和情绪的调节密切相关。Videbech 等[9]研究显示抑郁症的执行功能障碍和额叶、岛叶以及基底节附近白质损伤的量有关。刘想林等[10]在针对青年重性抑郁症的研究中发现患者前额叶脑白质完整性失常。我们推测,眶额叶、尾状核白质减少及相应环路神经连接失常,可能是抑郁症发病的重要因素之一。有相似报道发现,老年男性抑郁症患者的自杀与额叶、颞叶等区域灰质、白质量的下降有关[11]。

本研究未发现灰质、白质明显增加的区域。最近一项报道也显示单相抑郁症患者脑白质量与正常对照相比无明显增加或减少[6]。Egger 等[12]对老年抑郁症患者的研究也显示白质无明显变化。既往研究中灰白质密度升高的结果也相对较少。有研究报道,首发未治疗的老年抑郁症患者右扣带回、左后叶灰质密度显著增高[13]。Yuan 等[14]发现老年抑郁症患者左顶下小叶、右额下回脑白质量大于正常对照。但是研究者多考虑为代偿性的增加。

海马、杏仁核、扣带回、颞叶是目前抑郁症脑结构研究中涉及较多的脑区[15-16],本研究并未发现上述脑区灰质、白质与正常对照组间存在显著性差异。既往研究中不乏上述脑区的阴性结果[17]。目前对于抑郁症患者发生改变的脑区尚无一致性定论,以既往广泛报道的额叶灰质减少为例,张江华[18]、Koolschijn[19]等发现前额叶脑结构变化在疾病早期就已出现,然而刘海燕等[20]对首发及复发女性抑郁症患者的额叶灰质密度的研究中,并未发现首发抑郁症患者与对照组及复发组之间存在差异,但复发患者与对照组间存在额

叶灰质密度的显著差异。一项针对老年女性重性抑郁患者的研究中,学者认为抑郁症本身对大脑皮层厚度和灰质密度无明显影响,患病时间、严重程度、发作次数与老年患者神经生物学的异常无显著相关性,且发现年龄对皮层厚度有非常显著的影响[21]。Duman等[22]提出神经可塑模型(stress-toxicity 应激毒性假设模型)则认为在应激或抑郁过程中结构上的变化会随症状变化,Salvadore 等[23]研究发现:重性抑郁患者前额叶的灰质密度下降随着病情的缓解会出现恢复。上述结果差异的原因还有待进一步研究,且可能与研究对象的年龄、病程、样本量、扫描环境以及分析统计方法不同等有关。

总之,本研究通过 VBM 对中年女性首发重性抑郁症患者磁共振脑结构图像进行分析,发现灰白质异常较多涉及认知控制和情绪加工相关脑区。抑郁症不只存在局部脑结构的异常,也可能存在神经环路的功能障碍,所以白质与灰质联合研究将更加有助于揭示该病的病因。扩大样本量,结合弥散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)分析中年女性首发重性抑郁症患者的临床表现与影像学数据的相关性,将更深入的探索抑郁症的相关病理生理机制。

参考文献:

[1] Ebmeier K P, Donaghey C, Steele J D. Recent developments and current controversies in depression[J]. Lancet, 2006, 367(9505): 153-167.

[2] 韩娟, 杜玉开, 杨森焙. 35~55岁女性抑郁及其影响因素的研究[J]. 中国妇幼保健, 2005, 20(11): 1402-1403.

[3] Vasic N, Walter H, Hose A, *et al*. Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: a voxel-based morphometry study[J]. J Affect Disord, 2008, 109(1/2): 107-116.

[4] 王丽, 姚志剑, 滕皋军, 等. 静息态下不同性别抑郁症患者脑功能及其差异的 fMRI 研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2008, 22(4): 271-275.

[5] 孙军, 刘含秋, 孙华平, 等. 首发抑郁症患者基于体素的脑形态学 MRI 研究[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2009, 15(6): 495-499.

[6] Abe O, Yamasue H, Kasai K, *et al*. Voxel-based analyses of gray/white matter volume and diffusion tensor data in major depression[J]. Psychiatry Res, 2010, 181(1): 64-70.

[7] 方环海, 王梅, 曹培卫, 等. 语言功能与枕叶的工作机制[J]. 神经损伤与功能重建, 2007, 2(3): 184-186.

[8] Jiang T, He Y, Zang Y, *et al*. Modulation of functional connectivity during the resting state and the motor task[J]. Hum Brain Mapp, 2004, 22(1): 63-71.

[9] Videbech P, Ravnkilde B, Gammelgaard L, *et al*. The Danish PET/depression project: performance on Stroop's test linked to white matter lesions in the brain[J]. Psychiatry Res, 2004, 130(2): 117-130.

[10] 刘想林, 王玉忠, 刘海洪, 等. 青年重性抑郁症患者弥散张量和静息状态下的功能磁共振成像[J]. 中南大学学报: 医学版, 2010, 35(1): 25-31.

[11] Hwang J P, Lee T W, Tsai S J, *et al*. Cortical and subcortical abnormalities in late-onset depression with history of suicide attempts investigated with MRI and voxel-based morphometry[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2010, 23(3): 171-184.

[12] Egger K, Schocke M, Weiss E, *et al*. Pattern of brain atrophy in elderly patients with depression revealed by voxel-based morphometry[J]. Psychiatry Res, 2008, 164(3): 237-244.

[13] 陈晋东. 老年抑郁症的临床及神经影像学研究[D]. 长沙: 中南大学精神病与精神卫生学, 2008.

[14] Yuan Y, Zhang Z, Bai F, *et al*. Larger regional white matter volume is associated with executive function deficit in remitted geriatric depression: an optimized voxel-based morphometry study[J]. J Affect Disord, 2009, 115(1/2): 225-229.

[15] Cheng Y Q, Xu J, Chai P, *et al*. Brain volume alteration and the correlations with the clinical characteristics in drug-naive first-episode MDD patients: a voxel-based morphometry study[J]. Neurosci Lett, 2010, 480(1): 30-34.

[16] 王晓霞, 蒋成刚, 冯正直. 抑郁症患者局部脑功能静息态磁共振成像研究[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(10): 1052-1055.

[17] Rosso I M, Cintron C M, Steingard R J, *et al*. Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression[J]. Biol Psychiatry, 2005, 57(1): 21-26.

[18] 张江华, 肖晶, 朱雪玲, 等. 首发抑郁症患者大脑灰质密度基于体素的形态测量学分析[J]. 中南大学学报: 医学版, 2011, 36(4): 307-311.

[19] Koolschijn P C, van-Haren N E, Lensvelt-Mulders G J, *et al*. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies[J]. Hum Brain Mapp, 2009, 30(11): 3719-3735.

[20] 刘海燕, 姚志剑, 卢青, 等. 女性抑郁症患者额叶灰质密度与认知功能的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(8): 463-466.

[21] Koolschijn P C, van-Haren N E, Schnack H G, *et al*. Cortical thickness and voxel-based morphometry in depressed elderly[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2010, 20(6): 398-404.

[22] Duman R S. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity[J]. Eur Psychiatry, 2002, 17(Suppl 3): 306-310.

[23] Salvadore G, Nugent A C, Lemaitre H, *et al*. Prefrontal cortical abnormalities in currently depressed versus currently remitted patients with major depressive disorder[J]. Neuroimage, 2011, 54(4): 2643-2651.

(**收稿**:2011-08-09;**修回**:2011-09-28)

(编辑 王小宴)