文章编号:1000-5404(2011)19-2077-04

论著

基于纤维束骨架的空间统计方法研究创伤后应激障碍患者脑白质结构变化

张静娜[1],邱明国[1],谢 兵[2],陈 翰[3],张佳佳[4],张 钰[4],张 晔[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],护理系心理学教研室[4])

[摘要] **目的** 探讨创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder,PTSD)患者大脑白质纤维束的微观变化。**方法** 对9例临床确诊PTSD患者和9例正常对照进行全脑弥散张量成像扫描,应用基于纤维束骨架的空间统计方法(tract-based spatial statistics, TBSS)对2组被试白质纤维束的部分各向异性(fractional anisotropy,FA)值进行比较。**结果** PTSD患者双侧的钩束、下额枕束、及右侧的额钳、丘脑前辐射、皮质脊髓束的FA值较对照组明显降低($P<0.01$)。**结论** PTSD患者的相关脑区的脑白质FA值的显著下降,提示与记忆、情绪调节相关中枢的脑白质纤维髓鞘结构完整性发生退变或白质纤维数量减少。

[关键词] 创伤后应激障碍;脑白质;弥散张量成像;部分各向异性
[中图法分类号] R319; R322.81; R640.2 [文献标志码] A

Alteration of white matter in patients with post-traumatic stress disorder: a study based on tract-based spatial statistics

Zhang Jingna[1], Qiu Mingguo[1], Xie Bing[2], Chen Han[3], Zhang Jiajia[4], Zhang Yu[4], Zhang Ye[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 Image; [2]Department of Radiology, [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 the white matter in patients with post-traumatic stress disorder (PTSD). **Methods** Diffusion-tensor imaging (DTI) was performed on 9 PTSD patients and 9 matched normal volunteers. Fractional anisotropy (FA) values of the white matter in PTSD patients were compared with those in volunteers by tract-based spatial statistics (TBSS). **Results** Compared with control participants, FA values were significantly decreased in the white matter of PTSD patients that include the bilateral uncinate fasciculus, the inferior fronto-occipital fasciculus, and the right frontal forceps, the anterior thalamic radiation, and the corticospinal tract($P<0.01$). **Conclusion** Significant decrease of FA values in the white matter of brain regions related to memory and emotion regulation in PTSD patients suggests degeneration or fewer fibers of these brain regions.

[**Key words**] post-traumatic stress disorder; white matter; diffusion tensor imaging; fractional anisotropy

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)常见于残酷的战争、灾难事故、暴力伤害的身受或目击者,表现的症状为反复出现创伤体验,持续地警觉性增高或回避,也可表现为普遍性的反应麻木[1-2]。交通事故是一种严重威胁生命或躯体完整的灾难事故,较战争,自然灾害等更普遍。目前,有关战争、自然灾害的PTSD报道较多[1-3],交通事故所致PTSD的研究较少。流行病调查研究发现,交通事故后PTSD的发病率很高,占事故亲历者30%以上[4-5]。目前我国已进入交通事故的高发期,交通事故已成为现代社会PTSD发生的常见因素。但目前交通事故伤后PTSD的研究还处于早期探索阶段,其发病机制仍不明确,尤其是有关PTSD脑白质结构方面的研究还很缺乏。磁

[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

共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是目前唯一一种无创性活体显示大脑白质纤维束结构损害的方法。故此本研究利用DTI技术,对交通事故意外伤后PTSD患者大脑白质微观结构变化进行探讨,以期进一步揭示PTSD患者发病机制,寻找与PTSD相关的生物学指标,为PTSD的早期发现、早期干预等提供客观有效的形态学指标。

1 资料与方法

1.1 研究对象

从2008-2010年西南医院康复科住院的交通意外伤后康复患者中筛选出PTSD患者9例,男性5例,女性4例,年龄18~45(32±14)岁,病程均大于6个月,均为右利手。经临床精神科医师及心理咨询师检查,符合美国精神疾病诊断与统计手册第4版(DSM-IV)中PTSD的诊断标准,所有患者通过PTSD症状清单平民版(PTSD Checklist-civilian Version, PCL-C)进行PTSD症状自我评分,评分均>38分。该组患者主要是交通伤后下肢或脊柱损伤患者,并排除了脑外伤、药物滥用以及癫痫等其他神经系统疾病。正常对照组9例,男性4例,女性5例,年龄20~40(28±12)岁,均为右利手,排除标准同PTSD患者。2组被试在年龄、性别、受教育程度方面的差异均无统计学意义($P>0.05$)。2组被试对本研究均知情及同意。该研究经学校医学伦理委员会批准通过。

1.2 数据采集

应用3.0 T超导磁共振扫描仪(Trio, Siemens Medical Erlangen, Germany)采集大脑结构及DTI数据,T1加权像采用3D MPRAGE序列矢状位扫描,TR 1900 ms, TE 3.93 ms, 翻转角15°, 层厚1.0 mm, 共160层。全脑DTI回波平面成像(EPI)序列的扫描参数为: TR 9000 ms, TE 106 ms, 视野(FOV) 24 cm×24 cm, 矩阵128×128, 激励次数(NEX) 2, 扩散敏感梯度方向30个,b值1 000 s/mm^2,层厚为3 mm,层间距0 mm。在扫描期间,要求受试者平卧于扫描仪内,保持安静状态,尽可能不做任何动作。

1.3 数据处理及分析

DTI数据采用脑图像处理软件Funtional MRI Software Library (FSL, Version 4.1.0; http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/)进行处理。处理的步骤:(1)数据预处理,使用FSL提供的FDT工具对DTI图像进行头动和涡流校正,然后通过最小二乘法拟合张量模型计算获取FA图。(2)配准,通过FSL,使用非线性配准方法将每个被试FA图像配准到目标模板上。本研究所选的目标模板为FSL软件自带FA的标准模板。通过配准,所有被试的FA图都被映射到MNI标准空间。(3)骨架(skeleton)提取,首先利用所有配准的FA图像制作平均FA模板并提取其骨架;然后将每个被试的FA图投射到平均FA模板的骨架上,得到每个被试的大脑白质纤维骨架图(图1)。(4)设计统计分析矩阵,然后对2组被试的数据进行双样本t检验,设$P<0.01$有显著差异,并将统计结果叠加到平均FA图及平均FA骨架(以绿色显示)上。

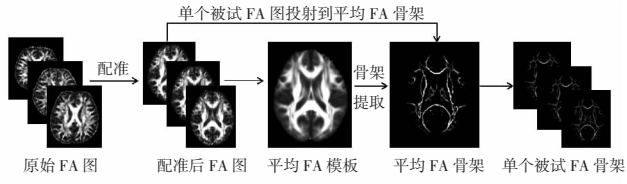


图1 大脑白质纤维骨架提取示意图

2 结果

与正常对照组相比,PTSD患者双侧的钩束(uncinate fasciculus, UF)、下额枕束(inferior fronto-occipital fasciculus, IFOF)及右侧的额钳(frontal forceps, FF)、丘脑前辐射(anterior thalamic radiation, ATR)、皮质脊髓束(corticospinal tract, CST)的FA值显著下降($P<0.01$),未见有FA值显著增高的区域。见图2、3。

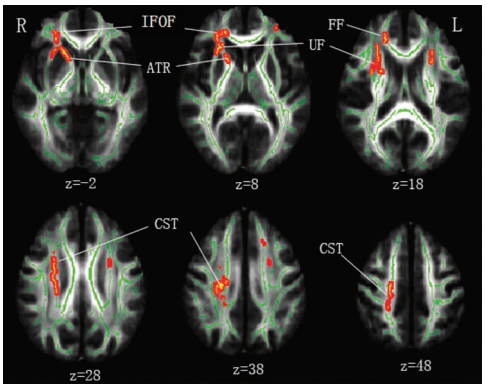


图2 在MNI坐标z轴上从下(z=-2)至上(z=48)大脑水平面显示PTSD患者FA值显著降低的白质纤维束

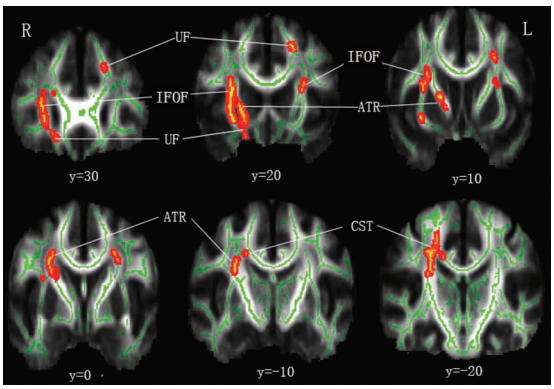


图3 在MNI坐标y轴上从前(y=30)至后(y=-20)大脑冠状面显示PTSD患者FA值显著降低的白质纤维束

3 讨论

DTI是在常规MRI和弥散加权成像基础上发展起来的一种新的磁共振成像技术,其基本原理是利用组织中水分子弥散运动的各向异性特征进行成像,使在活体内进行脑白质微观结构特性的测量和评估成为可能。FA值是DTI的常用参数之一,FA值可以定量分析水分子的各向异性的程度,其大小受白质纤维束的致密性、排列方向的一致性、神经纤维髓鞘的完整性等

因素的影响,因此FA值降低在一定程度上反映了白质纤维的损害、神经传导功能的下降以及白质纤维结构的完整性改变[6]。目前常用的FA值观测手段有手工勾画感兴趣区(ROI)法、基于体素的分析方法(VBA)。虽然手工勾画ROI法对局部微小结构的弥散异常较敏感,但存在一定局限性,明显依赖于操作者,ROI的大小、位置缺乏统一的标准,导致结果的可重复性和可比性差;仅能显示局部脑区的弥散异常,不利于疾病新的病理结构的探测;需在一系列层面上手动勾画ROI,比较耗时。为了解决以上问题,有研究者提出了VBA方法,这种方法克服了明显依赖于操作者的缺点,增强了测量结果的可重复性,但也存在明显局限性,图像空间配准准确率不高,部分FA值较小的区域,可能会误配准至灰质区;平滑处理时平滑中心的选择具有明显主观性;后处理过程中多次校准,造成对较小结构弥散异常不敏感。本研究应用的TBSS是一种基于纤维束骨架的空间统计方法,这种方法同VBA方法一样,能够完成全脑全自动测量,克服了手画ROI主观性强、空间位置不匹配的缺陷,同时该方法采用了"骨架化"的处理思想,将单个被试的FA图配准到标准空间后,提取所有被试平均FA图的骨架,再将单个被试的FA图投射到平均FA图的骨架上。正是由于这种骨架化的处理方法,大大降低了部分FA值较小的区域误配准至灰质区的可能性,从而达到较精准的组间比较,因此对脑白质异常区域定位更准确,产生假阳性结果的可能性明显下降[7]。

大量神经影像学的研究显示,PTSD患者在脑功能和结构方面的改变主要与海马、内侧前额叶及杏仁体等脑区密切相关[8-12]。本研究发现的FA值异常的白质纤维束是连接额叶、杏仁核、海马等功能脑区的主要纤维束,因此本研究结果表明相关脑区间的白质纤维束结构发生了微观变化,而这些变化很可能就是PTSD患者重要的生物学特性之一。已有fMRI研究表明在给予与创伤有关刺激时PTSD患者大脑内侧前额叶激活降低,杏仁核激活相对增高[8-10],并有研究发现PTSD患者的海马体积显著减小[11-12]。本研究发现PTSD患者钩束的FA值显著降低,而钩束是前额叶、杏仁核、海马等脑区之间连接一个非常重要的白质纤维束,这表明PTSD患者病理因素的产生是多个脑区异常以及多个脑区之间的纤维连接完整性改变共同作用的结果。丘脑前辐射负责将来自于海马信息经丘脑投射到前扣带回[13],海马负责长期的陈述记忆并将新的记忆归档,前扣带皮层的主要功能是识别并评价不同的情绪信息及调节情绪的不同反应。已有的fMRI研究也表明[8-9],PTSD患者在与创伤相关的图片刺激下,前扣带有明显激活,提示前扣带可能参与了创伤性信息的情绪加工过程。因此,本组PTSD患者右侧丘脑前辐射的FA值异常可能是与此类患者对创伤性记忆的反复体验以及记忆力减退等临床症状相吻合。额钳是连接内侧和外侧前额叶皮质的纤维束,有较多证据表明PTSD患者内侧前额叶包括前扣带回和内侧额上回存在结构、神经生化和功能的异常[8-10, 14]。本研究中右侧额钳的FA值降低,为PTSD内侧前额叶的结构异常提供了新的证据,并进一步从白质微观结构异常的角度证明了PTSD患者内侧前额叶解剖结构连接上的异常。

下额枕束是视觉区、听觉区和额叶皮质之间的纤维束连接,是视听觉高级心理反应的结构基础,也是注意力调节回路的重要组成部分[2]。本研究中PTSD患者右侧下额枕束FA值的异常可能是此类患者持续警觉性增高、注意力集中有困难等临床症状的形态学基础。研究中还发现了PTSD患者右侧皮质脊髓束FA值的降低,皮质脊髓束司肢体运动功能,本研究中PTSD患者为交通意外伤造成,多伴有截肢、截瘫等肢体运动功能障碍,因此我们推测,皮质脊髓束FA值降低可能与PTSD的临床症状或病理机制无关,而是由于这些患者运动功能障碍造成的。

到目前为止,采用DTI技术探测PTSD大脑白质结构变化的研究还很少,并且结果很不一致。Abe[15]研究了9例PTSD患者脑内白质结构FA值变化,发现PTSD左扣带FA值有显著增高并与PTSD症状呈正相关,但Kim等[16]报道1组21例PTSD患者左侧扣带FA值,显著低于健康对照组,这与Abe的研究结果正好相反。本研究通过基于纤维束骨架的空间统计分析方法发现交通意外伤后PTSD患者白质纤维FA值下降区域与以往研究结果也不是很一致,这可能与研究对象的选取、统计分析方法的不同有关。还需要我们进一步扩大研究样本,并进行长期纵向追踪研究,以期为PTSD的产生机制提供更多的形态学依据。

参考文献:

[1] Van-Boven R W, Harrington G S, Hackney D B, *et al*. Advances in neuroimaging of traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder [J]. J Rehabil Res Dev, 2009, 46(6): 717-757.

[2] Liberzon I, Sripada C S. The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review[J]. Prog Brain Res, 2008, 167: 151-169.

[3] 张佳佳,冯国君,郭禹, 等. 某部队汶川地震救援军人创伤后应激障碍追踪研究[J]. 第三军医大学学报, 2010,32(21): 2326-2328.

[4] 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.

[5] 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.

[6] Nusbaum A O, Tang C Y, Buchsbaum M S, *et al*. Regional and global

changes in cerebral diffusion with normal aging [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2001, 22(1): 136 – 142.
[7] Smith S M, Jenkinson M, Johansen-Berg H, *et al*. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data[J]. Neuroimage, 2006, 31(4): 1487 – 1505.
[8] Frewen P, Lane R D, Neufeld R W, *et al*. Neural correlates of levels of emotional awareness during trauma script-imagery in posttraumatic stress disorder[J]. Psychosom Med, 2008, 70(1): 27 – 31.
[9] Lanius R A, Frewen P A, Girotti M, *et al*. Neural correlates of trauma script-imagery in posttraumatic stress disorder with and without comorbid major depression: a functional MRI investigation[J]. Psychiatry Res, 2007,155 (1): 45 – 56.
[10] Simmons A N, Paulus M P, Thorp S R, *et al*. Functional activation and neural networks in women with posttraumatic stress disorder related to intimate partner violence[J]. Biol Psychiatry, 2008, 64(8): 681 – 690.
[11] Lindauer R J, Vlieger E J, Jalink M, *et al*. Smaller hippocampal volume in Dutch police officers with posttraumatic stress disorder[J]. Biol Psychiatry, 2004, 56(5): 356 – 363.
[12] Yehuda R. Post-traumatic stress disorder[J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 108 – 114.
[13] Mamah D, Conturo T E, Harms M P, *et al*. Anterior thalamic radiation integrity in schizophrenia: a diffusion-tensor imaging study[J]. Psychiatry Res, 2010, 183(2): 144 – 150.
[14] Woodward S H, Kaloupek D G, Streeter C C, *et al*. Decreased anterior cingulate volume in combat-related PTSD[J]. Biol Psychiatry, 2006, 59(7): 582 – 587.
[15] Abe O, Yamasue H, Kasai K, *et al*. Voxel-based diffusion tensor analysis reveals aberrant anterior cingulum integrity in posttraumatic stress disorder due to terrorism[J]. Psychiatry Res, 2006, 146(3): 231 – 242.
[16] Kim S J, Jeong D U, Sim M E, *et al*. Asymmetrically altered integrity of cingulum bundle in posttraumatic stress disorder[J]. Neuropsychobiology, 2006, 54(2): 120 – 125.

(**收稿**:2011-06-13;**修回**:2011-07-21)
(编辑　王小寒)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2011)19-2080-01

肝硬化患者血清脂联素水平与炎性细胞因子和胰岛素抵抗的相关性研究

庄旭东　(409600 重庆,重庆市彭水县人民医院内科)

[**关键词**] 肝硬化;脂联素;肿瘤坏死因子-α;白细胞介素-6;胰岛素抵抗
[**中图法分类号**] R575.202　[**文献标志码**] B

胰岛素抵抗和炎性细胞因子是肝硬化发病机制中的重要环节[1-2]。肝功能下降及门脉高压的形成可导致肝硬化患者产生各种代谢紊乱,有学者认为脂联素可能参与了肝硬化发生、发展进程[3]。本研究通过观察肝硬化患者血清脂联素水平与炎性细胞因子和胰岛素抵抗的相关性,进一步探讨其发病机制。

1　对象与方法

1.1　研究对象

选择2008年2月至2010年10月我院收治的肝炎后早期肝硬化患者50例作为实验组,男性34例,女性16例,年龄(52.26±13.42)岁,纳入标准:符合2000年9月西安中华医学会传染病与寄生虫学分会、肝病学分会联合修订的肝硬化诊断标准。排除标准:①糖尿病、甲状腺功能亢进症、侏儒症、肢端肥大症、严重感染、心、肺、肝、肾功能不全等疾病;②1周内输血;③1年内服用糖皮质激素或免疫抑制剂。选择同期50例健康体检者作为对照组,男性33例,女性17例,年龄(51.93±14.19)岁。2组受试者的年龄、性别差异无统计学差异。

1.2　研究方法

各组被试者清晨抽取肘静脉血5ml,以ELISA法测定血清脂联素、血清IL-6、和TNF-α,以酶法测定血清TC、TG、LDL-c、HDL-c、ALT、AST,以葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FPG),以放射免疫分析法测定空腹胰岛素(FINS),采用正常血糖高胰岛素钳夹试验测定外周葡萄糖清除率(GDR)。

1.3　统计学分析

数据通过SPSS 13.0处理,采用t检验进行2组间比较,Pearson公式行两变量相关分析。

2　结果

2.1　2组受试者的临床指标比较

实验组血清脂联素、IL-6、TNF-α、FBG、FINS、TC、TG、ALT和AST均显著高于对照组($P<0.05$),GDR显著低于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1　2组受试者临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组($n=50$)	实验组($n=50$)	t值	P值
脂联素(mg/L)	5.34±1.67	9.59±2.68	5.231	0.000
IL-6(pg/ml)	66.82±21.33	115.45±39.38	8.642	0.000
TNF-α(mg/ml)	26.73±6.22	49.25±12.19	7.128	0.000
FBG(mmol/L)	5.22±0.63	5.82±0.84	2.953	0.039
FINS(mU/L)	5.18±1.19	8.75±2.93	4.015	0.013
GDR(%)	13.12±1.67	7.16±1.13	5.675	0.000
TC(mmol/L)	5.09±1.28	5.51±1.38	2.882	0.043
TG(mmol/L)	1.61±0.62	2.96±1.02	4.435	0.011
HDL-c(mmol/L)	1.44±0.38	1.41±0.41	0.896	0.477
LDL-c(mmol/L)	2.47±0.82	2.51±0.78	1.123	0.256
ALT(IU/L)	21.75±8.73	53.54±15.89	11.673	0.000
AST(IU/L)	28.24±7.36	51.28±14.31	7.869	0.000

[**通信作者**] 庄旭东,E-mail:1078243481@qq.com

(下转2084页)