文章编号:1000-5404(2013)23-2577-05

论著

脑卒中后抑郁患者前扣带回、海马灰质体积磁共振成像研究

吴 磊[1],吴 文[1],曾 庆[1],赵一瑾[1],杨建明[2] (510282 广州,南方医科大学珠江医院:康复医学科[1],影像诊断科[2])

[摘要] **目的** 探讨脑卒中后抑郁(post-stroke dpression, PSD)患者前扣带回、双侧海马灰质体积的改变及其与抑郁严重程度的相关性。**方法** 13例脑卒中后抑郁患者(PSD组)和18例脑卒中后无抑郁患者(non-PSD组)接受3D高分辨率T_1WI磁共振扫描,采用VBM-DARTEL方法对扫描获得的结构图像进行预处理,并将双侧海马及前扣带回作为感兴趣区(region of interest,ROI),最后用双样本t检验比较PSD组与non-PSD组组间灰质体积差异。**结果** 与non-PSD组相比,PSD组患者双侧前扣带回(体素>200)及双侧海马(左侧体素>200,右侧体素>200)体积下降差异具有统计学意义($P<0.001$,未校正),未发现灰质体积显著增加的区域。在PSD组中,显著下降的灰质体积与汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分及抑郁持续时间无显著相关关系(与HAMD评分:$r_{双侧前扣带回}=0.343$,$r_{左侧海马}=0.356$,$r_{右侧海马}=0.240$;与抑郁持续时间:$r_{双侧前扣带回}=0.379$,$r_{左侧海马}=0.452$,$r_{右侧海马}=0.413$;$P>0.05$)。**结论** 与原发性抑郁相似,卒中后抑郁患者也存在前扣带回和海马灰质体积下降,但海马和前扣带回灰质体积下降与抑郁严重程度无显著相关关系。

[关键词] 脑卒中后抑郁;灰质体积;海马;前扣带回;磁共振成像;形态测量学
[中图法分类号] R445.2; R743.3; R749.4 [文献标志码] A

Magnetic resonance imaging of grey matter volume in anterior cingulate and hippocampus in patients with post-stroke depression

Wu Lei[1], Wu Wen[1], Zeng Qing[1], Zhao Yijin[1], Yang Jianming[2] ([1]Department of Rehabilitation Medicine, [2]Department of Radiology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong Province, 510282, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the changes of gray matter volumes in the hippocampus and anterior cingulate cortex (ACC) in patients with post-stroke depression (PSD), and investigate the correlation of the changes with depression severity. **Methods** Thirteen patients with PSD and 18 patients without PSD after stroke undergoing examination of three-dimensional high-resolution T1 weighted MRI in our hospital from June 2012 to May 2013 were enrolled in this study. Voxel-wise analyses of regional gray matter volume were conducted by the VBM analysis using DARTEL algorithm in SPM8. The bilateral hippocampus and ACC were regarded as regions of interest. Two-sample t-test and partial correlation analysis was used for statistical analysis. **Results** Compared with the non-PSD patients, the PSD group showed significantly lower gray matter volume in bilateral ACC ($P<0.001$, voxel>200) and bilateral hippocampus ($P<0.001$, voxel>200), and had no region with increased gray matter volume. In the PSD patients, there was no correlation of the decreased volumes of gray matter with the scores of Hamilton depression scale (HAMD) ($r=0.343$, 0.356, 0.240 for bilateral ACC, and left and right hippocampus respectively, $P>0.05$) and illness duration ($r=0.379$, 0.452, 0.413 for bilateral ACC, and left and right hippocampus respectively, $P>0.05$). **Conclusion** Similar with primary depression, PSD patients have decreased gray matter volumes in the ACC and hippocampus, but the decreases have no correlation with depression severity.

[**Key words**] post-stroke depression; gray matter volume; anterior cingulate; hippocampus; magnetic resonance imaging; morphometry

Supported by the Natural Science Foundation of Guangdong Province (05300463). Corresponding author: Wu Wen, Tel: 86-20-62783189, E-mail: wuwen66@163.com

[基金项目] 广东省自然科学基金(05300463)
[通信作者] 吴 文,电话:(020) 62783189,E-mail: wuwen66@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130910.1409.010.html(2013-09-10)

卒中后抑郁(post-stroke dpression, PSD)是指脑卒中发生以后,以情绪低落、自责自罪、兴趣减退等临床症状为主的病症,是卒中后常见的并发症,其患病率集中在30% ~50%[1]。PSD的出现对患者躯体功能恢复、社会心理功能、日常生活质量及疾病预后等方面均可产生明显的负面影响。目前国内外大量研究已发现,原发性重度抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)患者边缘系统存在功能和结构异常[2-3]。迄今对PSD的影像学研究甚少,PSD的病因及发病机制尚不完全清楚。近年来,一种基于体素的形态测量学(voxel-basedmorphometry, VBM)方法已广泛应用于分析不同人群脑结构的差异[4],它能定量检测局部灰质浓度和/或体积。本研究应用VBM方法对PSD患者双侧海马和前扣带回灰质体积进行分析,探讨PSD患者是否也存在前扣带回和海马灰质体积的改变。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2012年6月至2013年5月我科收住院的33例首次脑梗死患者,包括男性14例,女性19例,年龄52 ~82 (64.39 ± 7.14)岁。纳入标准:首发脑梗死符合WHO的诊断标准[5],并经头颅CT或MRI证实前扣带回和双侧海马无梗死;意识清楚,中文简易智能精神状态检查量表(mini-mentalstate examination, MMSE)评分正常,右利手。2例受试者因MRI结构图像头动>3 mm被排除。余31例患者分为PSD组和non-PSD组,采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分评估抑郁严重程度。PSD组:13例符合美国精神障碍与诊断手册第4版(DSM-IV)抑郁发作诊断标准[6]及17项HAMD[7]评分>17分的脑梗死患者;non-PSD组:18例符合脑梗死诊断,但不符合DSM-IV抑郁发作诊断标准或HAMD总评分<7分的患者。排除标准:脑出血者,既往有卒中病史者,药物滥用史者,卒中前有抑郁症病史者,有MRI检查的禁忌证者等。为保证一致性,统一由1位研究者在试验前向受试者说明试验目的、方法、可能存在的风险及不适,并详细解答其疑问。该试验获得南方医科大学珠江医院伦理委员会批准,所有受试者签署知情同意书。

1.2 数据采集

使用飞利浦3.0T Achieva磁共振仪,8通道头颅线圈,检查前告知受检者本次检查所需时间、检查过程及安全性,消除紧张情绪,保持清醒安静状态。扫描时受试者仰卧,保持全身静止不动,用配套的泡沫垫限制头部的运动。扫描时双耳塞入棉球,降低噪音干扰。每例受试者先进行常规MRI扫描:包括横断面T1W-IR-TSE序列(TR/TE =2 000 ms/20 ms)、T_2W-TSE序列(TR/TE = 3 000 ms/80 ms)、T_2 W-FLAIR序列(TR/TE = 11 000 ms/125 ms)。由1位经验丰富的影像科医师对其进行诊断,用于排除颅内其他病变及确定所有受试者双侧海马及前扣带回有无梗死。并使用T_1加权3D快速场回波序列(fast field echo sequence)从横断面扫描获得高分辨率全脑结构像,扫描参数为TR 25 ms, TE 2 ms, 翻转角30°, 层数150层, 视野230 mm×230 mm, 矩阵192×256, 层厚2 mm, 层间距0 mm, 激励次数1次。

1.3 数据处理

将MRI扫描获得的原始高分辨率3维结构图像导入个人电脑工作站,在MATLAB 7.10平台上,以SPM8(http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)处理脑结构图像,首先将图像由DICOM格式转换为NIFTI格式。VBM分析主要使用SPM8所配备的VBM-DARTEL软件包[8]完成。数据预处理的基本步骤包括:①检查每个被试的扫描伪迹及整体的解剖异常;②调整原点位置:将原点调整至前联合(anterior commissure, AC),使分割更加准确;③将所有受试者的原始结构图像分割成灰质、白质和脑脊液三部分,得到每个被试者的灰质、白质、图像和分割参数;④运行DARTEL(diffeomorphic anatomic registration through exponentiated Lie algebra algorithm)软件:利用受试者的分割参数,得到严格校准的灰、白质图像。然后将所有受试者图像的平均作为初始模板,进行6次迭代过程,每次迭代均将所有个体的图像与前一次的模板进行配准,产生一系列流动场(flow field),将配准后的个体图像再次平均得到新的模板,最后将图像配准到MNI空间,使用8 mm半高全宽(full width at halfmaximum, FMWH)高斯核对图像进行空间平滑。经过上述预处理我们得到用于统计分析的平滑、调制后的标准化数据,并采用WFU_PickAtlas(http://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/)软件,分别从AAL模板(anatomicalautomatic labeling)中选择前扣带回及双侧海马作为感兴趣区,制作成mask(图1)。

1.4 统计学分析

计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,根据正态性检验结果,采用两样本t检验或Mann-Whitney U检验;两组间性别比较采用χ^2检验,样本$n<40$,则采用Fisher确切概率法;提取灰质体积显著下降脑区的灰质值与HAMD评分和抑郁持续时间作偏相关分析(年龄作为协变量)。采用SPM8的两样本t检验比较两组患者灰质体积的差异,在explicit mask中选入前扣带回和双侧海马mask,将$P<0.001$(未校正)且相连体素大于200个的组块视为有差异的脑区,并将此结果叠加到结构图模板。

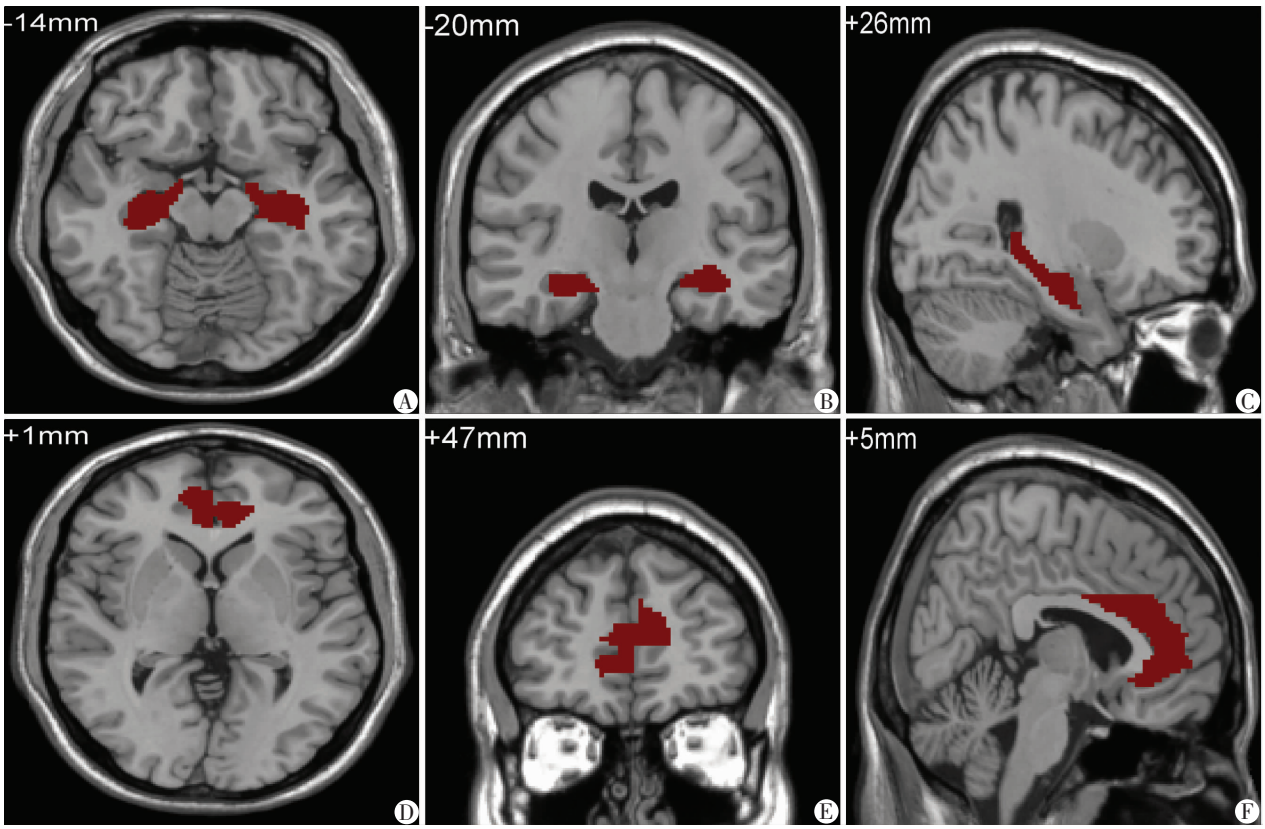
2 结果

2.1 人口学特征及临床症状

PSD组与non-PSD组性别构成、年龄、受教育年限、梗死部位及MMSE评分的差异均无统计学意义($P>0.05$);HAMD评分差异具有统计学意义($t=23.92$, $P<0.01$)。见表1。

2.2 PSD组与non-PSD组感兴趣区灰质体积比较

经SPM8双样本t检验,与non-PSD组相比,脑卒中后抑郁患者双侧前扣带回(体素>200)和双侧海马(左侧体素>200,右侧体素>200)灰质体积显著降低($P<0.001$,未校正)。见图2、表2。



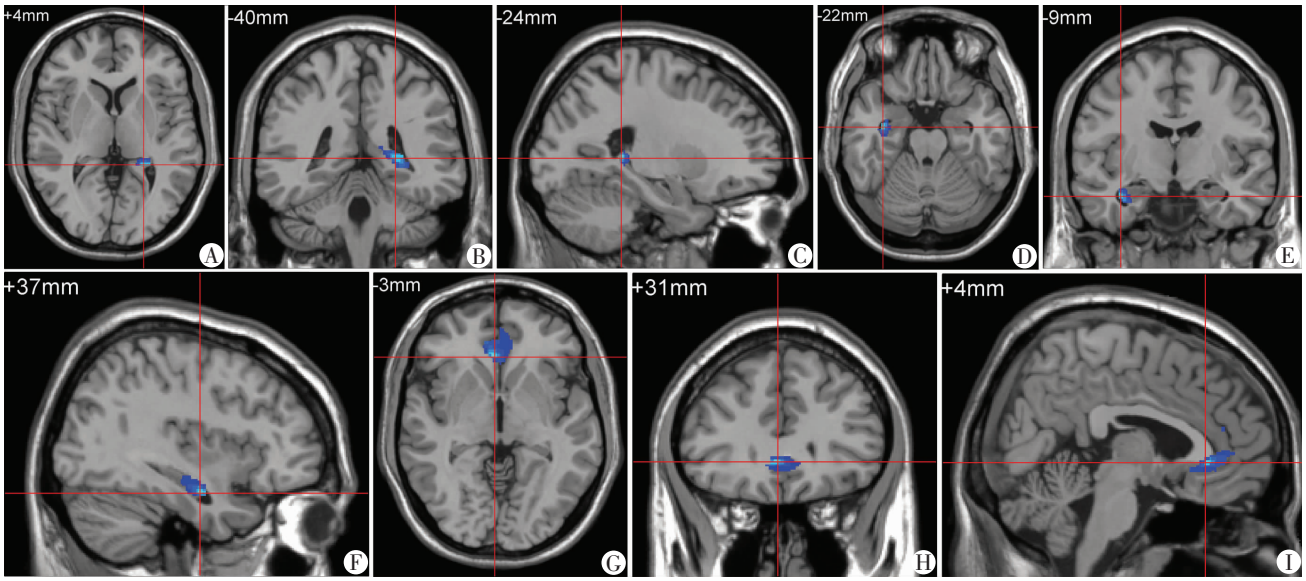
A～C:依次为轴位、冠状位及矢状位的海马 mask;D～F:依次为轴位、冠状位及矢状位的前扣带回 mask;红色部分为感兴趣区

图 1　PSD 组与 non-PSD 组感兴趣区分析的 mask

表 1　2 组患者人口学及临床资料统计($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	性别(男/女)	教育(年)	HAMD 评分	抑郁病程(月)	MMSE 评分	梗死脑半球		梗死部位		
								右侧	左侧	皮质下	皮质	二者均有
PSD 组	13	63.23±5.63	6/7	9.31±2.65	19.31±1.03[a]	8.92±3.49	24.62±1.44	5	8	7	2	4
non-PSD 组	18	65.22±8.12	7/11	8.50±3.74	5.22±1.92		23.89±1.96	7	11	11	2	5

a:$P<0.01$,与 non-PSD 组比较



A～C:依次为轴位、冠状位及矢状位的左侧海马灰质体积下降; D～F:依次为轴位、冠状位及矢状位的右侧海马灰质体积下降; G～I: 依次为轴位、冠状位及矢状位的双侧前扣带回灰质体积下降;蓝色部分为灰质减少的区域,十字线交叉点为峰值点的位置

图 2　PSD 组与 non-PSD 组相比灰质体积显著下降的脑区

表2 PSD组与non-PSD组相比灰质体积下降脑区分布

脑区	MNI坐标			体素	t值
	X	Y	Z		
双侧前扣带回	4.5	31.5	-3	1 474	-13.37[a]
右侧海马	37.5	-9	-22.5	285	-8.15[a]
左侧海马	-24	-40.5	4.5	365	-7.39[a]

a:$P<0.001$(未校正)

2.3 灰质体积下降脑区与HAMD评分及抑郁持续时间偏相关分析

PSD组中显著下降的灰质体积与HAMD评分及抑郁持续时间无显著相关关系(与HAMD评分:$r_{双侧前扣带回}=0.343$,$r_{左侧海马}=0.356$,$r_{右侧海马}=0.240$;与抑郁持续时间:$r_{双侧前扣带回}=0.379$,$r_{左侧海马}=0.452$,$r_{右侧海马}=0.413$;$P>0.05$)。

3 讨论

VBM已广泛用于原发性抑郁症患者脑结构的研究,早期对灰质体积研究多采用手动描绘感兴趣区的方法,这种非自动的方法不但费时费力,对操作者解剖知识要求高,而且带有主观性,容易受个体差异的影响。而VBM是一种自动、客观地检测不同组被试间脑结构的解剖学差异的技术,具有客观、对灰质或白质局部细小差异更加敏感及可重复性好等优点,但同时一个最主要的缺点是对原始结构图像不精确地配准会导致错误的评估[9]。DARTEL基于一种更复杂的配准模式,不仅可以基于研究样本的平均模板进行反复地配准,而且新的算法能更好地解决形变问题,使VBM图像配准与标准化的质量得到极大的改进,能提供更加准确和可靠的数据处理结果[8]。

1972年Nauta[10]提出了神经解剖环路的概念,即边缘系统-皮层-纹状体-苍白球-丘脑神经环路(limbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic, LCSPT),目前普遍认为抑郁症脑功能及结构改变主要位于这一环路的相关区域。大脑边缘系统是神经解剖环路的重要组成部分,它在启动和调节行为和情感反应中起着重要作用,包括边缘叶(海马、海马旁回、扣带回、齿状回)和与之有密切联系的皮质下结构(杏仁核、下丘脑、背侧丘脑前核群等)。因此我们根据MRI扫描结果选择受试者未出现梗死的前扣带回和双侧海马进行感兴趣区分析。本研究主要发现,与卒中后无抑郁的患者相比,PSD患者前扣带回体积和双侧海马体积显著下降。前扣带回体积下降与既往对原发性抑郁症研究[11]的结果一致。Cotter等[12]对MDD患者尸检也发现前扣带回神经胶质细胞密度和神经元大小的下降。从解剖结构来说,扣带回与眶额皮质、杏仁核、岛叶、中隔核和下丘脑等情绪相关脑区连接复杂,因而它可能是对信息的情绪意义进行评价及情感整合的关键脑区。其中前扣带回在情感和认知调控中有至关重要的作用,它的前部及膝下部分被认为是与情感控制管理有关的区域,与焦虑、恐惧、伤心等情感的处理过程有关[13]。Du等[14]对包括543例MDD患者的20个VBM研究的荟萃分析也发现ACC灰质体积下降是最持续一致的。海马是边缘系统的重要组成部分,它与情绪处理有关边缘区域有着复杂的相互联系[15]。双侧海马体积下降与Bergouignan等[16]的发现一致,但同时也与许多其他的报道存在不同。如Zou等[17]发现MDD患者右侧海马体积显著下降;Cheng等[18]未发现抑郁患者海马体积显著下降。可能的原因包括抗抑郁药的使用、组间性别不同及数据处理的方法不同等。如本研究中受试者有服用抗抑郁药,而Zou等[17]及Cheng等[18]的研究对象均未服用抗抑郁药;Bergouignan等[16]采用VBM-DARTEL法可以检测到海马体积的差异,而采用标准VBM法却未发现组间海马体积差异,本研究也采用VBM-DARTEL法分析MRI数据,Cheng等[18]的研究并未使用VBM-DARTEL法分析数据。

目前研究已证实抑郁症存在脑灰质功能和结构的异常[11,19],但仍未明确抑郁症的发病机制及脑结构和功能的改变是抑郁症的病因还是结果。对于脑卒中后抑郁,有研究证实脑内参与情感调节的单胺类神经递质神经元轴突经过情感调节通路[20]的丘脑下部、基底节、额叶等部位。当急性脑卒中累及并破坏以上相关结构时,可造成去甲肾上腺素和5-HT水平下降,因而患者更容易出现抑郁[1];也有研究认为PSD可能是卒中后心理应激障碍的反应[21]。应激反应系统的障碍是MDD神经生物机制的一个关键因素,Mason等[22]也报道了抑郁症患者存在着下丘脑-垂体-肾上腺轴(disturbances of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)的功能亢进和循环糖皮质激素水平升高,在抗抑郁药物治疗后可以恢复正常。海马富含各种信使的受体,尤其是皮质激素受体,应激后过量的糖皮质激素可能引起海马的损伤。而在动物模型中,急性应激也会直接引起脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) mRNA表达下调[23],BDNF对维持各类中枢神经系统神经元的树突有着重要的作用[24],因此BDNF下降可能导致海马神经元树突萎缩。这些研究提示海马体积下降可能主要是由BDNF下降引起的。对前扣带回及海马未发现梗死的PSD患者进行研究,发现急性脑卒中对情感调节通路相关脑区的损害和应激反应系统的障碍共同在PSD的发生中起着重要的作用,前扣带回及海马体积的显著下

降可能主要是由卒中后应激引起的HPA轴功能亢进及BDNF下降等代谢改变引起的,而前扣带回及海马体积的下降则可能进一步加重了抑郁及相关临床症状。

既往研究报道了MDD患者海马体积下降与抑郁持续时间存在显著负相关[18],随着抑郁时间的增加,海马体积下降将会更显著。本研究并未发现PSD患者海马和前扣带回灰质体积下降与HAMD评分和抑郁持续时间存在显著相关关系,与文献[17]报道一致,可能主要是因为选取的PSD患者抑郁持续时间相对较短。本研究纳入的PSD患者均为轻到中度抑郁,无重度抑郁的患者,这可能导致了未发现与HAMD评分的显著关系,提示海马和前扣带回灰质体积下降与抑郁严重程度无显著相关。

综上所述,同大部分MDD患者灰质体积的VBM研究结果一样,本研究发现PSD患者也存在前扣带回和海马灰质体积显著下降。本研究不足之处:首先,样本量较小可能会限制研究结果的通用性;其次我们采用感兴趣法对脑梗死后抑郁患者的海马及扣带回进行研究,未进行全脑灰质体积的比较;最后本试验的所有受试者多处在卒中后恢复期,并未在患者卒中后急性期或抑郁发生前进行VBM数据的采集。所以进行PSD大样本纵向研究是很有必要的。

参考文献:

[1] Whyte E M, Mulsant B H. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment[J]. Biol Psychiatry, 2002, 52(3): 253 - 264.

[2] 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.

[3] Peng J, Liu J, Nie B, *et al*. Cerebral and cerebellar gray matter reduction in first-episode patients with major depressive disorder: a voxel-based morphometry study[J]. Eur J Radiol, 2011, 80(2): 395 - 399.

[4] 郭小娟, 姚力, 金真. 基于像素的形态测量学方法及其在脑图像处理中的应用[J]. 北京师范大学学报: 自然科学版, 2006, 42(2): 213 - 216.

[5] Bamford J, Sandercock P, Dennis M, *et al*. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction[J]. Lancet, 1991, 337(8756): 1521 - 1526.

[6] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM- IV)[M]. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.

[7] Hamilton M. A rating scale for depression[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960, 23: 56 - 62.

[8] Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm[J]. Neuroimage, 2007, 38(1): 95 - 113.

[9] Bookstein F L. "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images[J]. Neuroimage, 2001, 14(6): 1454 - 1462.

[10] Nauta W J. Neural associations of the frontal cortex[J]. Acta Neurobiol Exp (Wars), 1972, 32(2): 125 - 140.

[11] Lai C H. Gray matter volume in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies[J]. Psychiatry Res, 2013, 211(1): 37 - 46.

[12] Cotter D, Mackay D, Landau S, *et al*. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder[J]. Arch Gen Psychiatry, 2001, 58(6): 545 - 553.

[13] Bush G, Luu P, Posner M I. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex[J]. Trends Cogn Sci, 2000, 4(6): 215 - 222.

[14] Du M Y, Wu Q Z, Yue Q, *et al*. Voxelwise meta-analysis of gray matter reduction in major depressive disorder[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2012, 36 (1): 11 - 16.

[15] Nieuwenhuys R, Voogd J, van-Huijzen C. The Human Central Nervous System: a Synopsis and Atlas[M]. 3th ed. Berlin: Springer Verlag, 1988: 232 - 236.

[16] Bergouignan L, Chupin M, Czechowska Y, *et al*. Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression?[J]. Neuroimage, 2009, 45(1): 29 - 37.

[17] Zou K, Deng W, Li T, *et al*. Changes of brain morphometry in first-episode, drug-naive, non-late-life adult patients with major depression: an optimized voxel-based morphometry study[J]. Biol Psychiatry, 2010, 67(2): 186 - 188.

[18] 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.

[19] Wang X, Li Y H, Li M H, *et al*. Glutamate level detection by magnetic resonance spectroscopy in patients with post-stroke depression[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2012, 262(1): 33 - 38.

[20] Soares J C, Mann J J. The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies[J]. Biol Psychiatry, 1997, 41(1): 86 - 106.

[21] 谭雪莉, 耿直. 脑卒中早期康复与卒中后抑郁的相关性[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2010, 37(3): 294, 封3 - 封4.

[22] Mason B L, Pariante C M. The effects of antidepressants on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. Drug News Perspect, 2006, 19(10): 603 - 608.

[23] Ueyama T, Kawai Y, Nemoto K, *et al*. Immobilization stress reduced the expression of neurotrophins and their receptors in the rat brain[J]. Neurosci Res, 1997, 28(2), 103 - 110.

[24] Horch H W, Kruttgen A, Portbury S D, *et al*. Destabilization of cortical dendrites and spines by BDNF[J]. Neuron, 1999, 23(2): 353 - 364.

(**收稿**:2013-06-06;**修回**:2013-07-16)

(编辑 王小寒)