综 述

功能磁共振成像在抑郁症的应用现状及进展研究

黄 丹，刘 勇
西南医科大学附属中医医院 磁共振室（泸州 646000）

【摘 要】抑郁症（depression）是一种严重的精神障碍性疾病，对个体和社会造成了严重影响。多种影像手段，包括X线、CT、MRI、PET/CT等，在抑郁症的研究进展中发挥了重要作用。基于磁共振成像的多种分析方法，以其独特的优势，在抑郁症诊断及指导治疗中占有一席之地。本文就磁共振功能成像“弥散张量成像、静息态功能磁共振成像、磁共振波谱和基于体素的形态学测量”几种技术在抑郁症应用现进展进行综述。

【关键词】抑郁症 功能磁共振弥散张量成像 静息态功能磁共振成像 磁共振波谱 基于体素的形态学测量
【中图分类号】 R445.2 文献标志码 A DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.06.016

Application of functional magnetic resonance imaging in depression: Current status and research advances

HUANG Dan，LIU Yong
Department of Magnetic Resonance，the Affiliated T.C.M Hospital of Southwest Medical University，Luzhou 646000，China

【Abstract】 Depression is a serious mental disorder that has a great impact on individuals and society. Various imaging methods，including X-ray，CT，magnetic resonance imaging（MRI），and PET/CT，have played an important role in the research advances in depression. Various MRI-based analytical methods，with their unique advantages，have taken a place in the diagnosis and treatment guidance of depression. This article reviews the current application status and advances in several functional magnetic resonance imaging techniques in depression，including diffusion tensor imaging，resting-state functional magnetic resonance imaging，magnetic resonance spectroscopy，and voxel-based morphometry.

【Keywords】 Depression Diffusion tensor imaging Resting-state functional magnetic resonance imaging Magnetic resonance spectroscopy Voxel-based morphometry

抑郁症（depression）是由多种原因引起的严重精神障碍性疾病，患者主要表现为长时间的心境低沉，并伴有睡眠障碍、意志活动下降、思维迟缓等特点，情况严重的甚至会产生轻生念头[1]。抑郁症病人本身不仅感到痛苦，还会给家庭以及社会带来严重的经济负担[2]。目前，国内外不少学者对抑郁症的病因学，包括遗传、生物标志物和心理社会等方面进行研究[3]，尽管不少研究表明，抑郁症患者主要在脑结构和脑功能表现异常[4-5]，然而关于抑郁症的发病机制仍尚未明确。目前，多种影像学技术对脑部疾病和功能异常发挥了举足轻重的作用，就抑郁症而言，对其发病机制、病理生理、疗效评价等方面提供了客观依据，从而对抑郁症的诊断及治疗具有关键性的辅助作用。例如，颅脑CT以脑部的解剖为基础，通过对

基金项目：西南医科大学附属中医医院自然科学重点项目（2018XYLH-011）
第一作者简介：黄 丹，硕士研究生。
通信作者：刘 勇，教授，硕导。E-mail:1909768139@qq.com

比解剖结构的不同,对疾病进行诊断和鉴别诊断,多个截面的显示使得病灶更为直观,尤其能够显示器质性病变导致的抑郁症[6]。脑电图价格低、易操作,方便快捷,并且有较高的时间分辨率,特别是动态脑电图的应用,能放大脑细胞的生物电位,并可全程动态观察神经及认知改变所带来的电位变化,并对此加以区分,也常用于抑郁症的辅助诊断[7]。PET/CT可清晰地取得大脑边缘系统神经细胞功能变化的基本资料,从分子影像水平对抑郁症的脑结构及功能进行研究[8]。高分辨磁共振检查,可敏感发现脑组织细微病变[9],是抑郁症的主要诊断方法。由于常规的磁共振缺乏标准的、可量化的参数[10],越来越多的学者将目光聚集在磁共振功能成像。磁共振功能成像包括多种成像技术,基于其多种分析方法,不仅对颅脑器质性病变能够明确诊断,而且能够对脑功能进行深入研究。磁共振功能成像以其独特的优势,成为了精神类疾病的常用研究手段[11]。本文就磁共振功能成像"弥散张量成像、静息态功能磁共振成像、磁共振波谱和基于体素的形态学测量"几种技术在抑郁症应用现状及进展进行综述。

1 弥散张量成像

弥散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)[12-13]是一种功能磁共振成像技术,主要是根据水分子在神经组织中的扩散,定量分析各个方向上的弥散特性,来检测脑白质束的方向和完整性,从而反映出组织微结构和功能的异常。它包括两个主要参数:表观弥散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)值和部分各向异性(fractional anisotropy,FA)值[14]。DTI技术是当下唯一能非侵入性地在活体人脑内重建脑白质纤维束并加以研究的方法[15],是无创性的检查方法,并且该技术对于早期脑白质微结构完整性的检测非常敏感[13],具有敏感性高的优势。自1994年Basser等[16]首次提出DTI技术这个概念以来,随着磁共振技术的成熟以及仪器设备的更新换代,国内外运用DTI展开了较多关于抑郁症的研究。Nobuhara等[17]研究发现,相对于对照组,抑郁症患者额、颞叶的广泛区域白质FA值显著降低,而顶、枕叶脑区域及胼胝体的白质FA值与正常对照组无显著差异,这种白质各向异性的减低表明额、颞叶白质纤维束的完整性可能丧失。Wu等[18]研究发现,青春期重度抑郁症患者的左杏仁核和左前额叶皮层之间的功能连接性降低,连接两者之间的钩状束(UF)的FA值明显较低。学者经过研究发现,这种白质的损伤是可以修复的。Tateishi等[19]用重复经颅磁刺激(rTMS)治疗难治性抑郁症患者,DTI提示白质的完整性得到改善,然而白质结构的改善与额叶功能的改善没有相关性。值得注意的是,所有DTI指标很大程度上取决于两个或多个交叉纤维种群之间的夹角,因此,DTI技术无法解析每个体素内不同的单纤维方向[20]。

2 静息态功能磁共振成像

静息态功能磁共振成像(resting-state fMRI,rs-fMRI)[21]是一种广泛用于大脑病变研究的非侵入性功能磁共振成像技术,指受试者在完全安静,大脑不做任何系统思考,通过扫描测量脑组织中氧合及脱氧血红蛋白的含量,从而间接反映大脑的神经活动,继而得知抑郁症的发生与相应脑区改变之间的联系。Hirshfeld-Becker等[22]学者应用自动化解剖标记通过fMRI预测首发抑郁症的准确度为92%、敏感度为90%、特异度为93%。由于fMRI能把脑内异常功能的脑区影像化,不涉及放射性物质,安全性高,空间分辨率高[23],因而被广泛运用于情感认知类疾病。现有的研究发现,抑郁症患者脑区功能连接异常,这往往与抑郁症的核心临床症状有关。例如Luan等[24]研究表明,抑郁症组右侧缰核与内侧额上回、前扣带皮层和内侧眶额回的连通性增强,与胼胝体的连通性降低;对于左侧缰核,抑郁症患者的颞下回功能连通性增强,岛叶功能连通性降低。Kang等[25]研究发现,抑郁症患者丘脑和初级体感皮层之间的功能连接性增强。此外,静息状态下的低频波动幅度(ALFF)可以反映自发性神经活动,被认为具有生理意义[26],因此Chen等[27]用rs-fMRI和ALFF联合进行分析,发现与健康对照组相比,抑郁症受试者的海马和杏仁核两侧的ALFF更大;通过图论分析,还发现抑郁症患者的聚类系数、局部效率和传递性降低。这表明,临时边缘ALFF的增加以及局部功能隔离的降低可能会导致边缘和额叶大脑区域之间的功能连接不足并中断,这也进一步证实了抑郁症是一个复杂、多变的多脑区域的改变,与Cattarinussi等[28]的研究结果一致。然而fMRI也有一定局限,它通过功能连接的方式,仅能反映不同脑区之间的作用关系和功能紊乱的变化,但不能精准找出异常位点[29],而且目前为止,仍尚未发现大尺度的脑网络研究[30]。

3 磁共振波谱

磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy,MRS)是利用磁共振成像及化学位移,对特定区域原子核及其化合物分析的方法[31],通过测定人体内代谢物浓度变化,观察波谱曲线出现的不同峰值和比率,以确定组织出现的异常代谢情况,使检查情绪、认知和行为领域的生化相关性成为可能[13]。MRS是目前唯一可以定量测量活体特定的细胞水平代谢变化的非侵入性技术,有利于发现疾病的早期病理变化[32]。该技术自1973年问世以来,得到了学者的广泛关注,为抑郁症的生理功能、代谢变化等提供了新思路。王晓等[33]在用MRS观察代谢产物对抑郁症的诊断时发现,Cho-R及NAA/Cr-R的诊断特异度高达100%,这无疑对抑郁症的诊断给予了良好的预测价值。目前抑郁症的许多最新研究都针对边缘区域,例如海马体、前额皮质和前扣带回皮质的细分区域[34]。在现有的研究中,对于精神分裂和情绪障碍患者,谷氨酸能与γ氨酸神分裂代谢的改变已经被确定相对一致[35]。对于抑郁症患者,杨家明等[36]研究发现,抑郁症患者双侧前额叶NAA/Cr值低于对照组,提示可能存在神经元的结构或功能的损害。同样地,Jia Y等[37]在比较抑郁症患者脑部生化改变时,也发现额叶的NAA/Cr值减低。Moriguchi等[38]研究发现,抑郁症患者额叶内侧谷氨酸或谷氨酰胺水平明显降低,提示谷氨酸能神经传递的改变可能与抑郁症的病理生理有关。然而有趣的是,Evans等[39]用谷氨酸能调节剂氯胺酮进行双盲实验时,发现抑郁症患者使用氯胺酮后,谷氨酸的增加并没有达到预期值,提示可能存在抑郁症的亚型。也有一些学者,比如Truong V[40],在进行抑郁症患者与正常对照组的Meta分析时发现,抑郁症患者的枕部GABA没有变化,越来越多的证据表明,不同的疾病亚型被纳入了抑郁症的类别。当然MRS也有一定局限性,对于较低浓度的样品,灵敏度相对较差[13]。

4 基于体素的形态学测量

基于体素的形态学测量(voxel based morphometry,VBM)[41]是一种关于脑结构磁共振的新技术,在体素水平上,定量计算分析脑灰质、脑白质密度或体积的变化,来反映相应解剖结构的差异,从而评价全脑灰、白质病变。它能无创且较为精确的测量出脑皮质厚度及脑体积的改变[42],具有全面客观、可重复性强的优点[41]。Niida等[43]基于VBM技术,将抑郁症患者与双相情感障碍患者的前扣带皮层、胼胝体下区的改变进行相关性分析,发现前扣带皮层的曲线下面积较大,敏感性为95.7%,特异性为96.0%,而胼胝体下区的敏感性为61.3%,特异性为81.4%。袁术文等[44]用VBM将抑郁症认知易感者和正常人群作对照,分析结果显示:抑郁症认知易感者在双侧脑岛、左侧小脑、右侧辅助运动区及左侧中央前回的灰质密度显著低于正常组,而右侧额下回、右侧额中回及左侧楔叶的灰质密度显著高于正常组。Kong等[45]发现,未经药物治疗的抑郁症患者,其右后外侧前额叶皮层、左中额回以及左丘脑和右岛中的灰质体积减低。此外,与健康组相比,治疗后的抑郁症患者在左中额回和右眶额皮质的灰质体积增加。提示药物诱导的变化可能在短期内监测到。由此可见,VBM技术对于不同脑区脑体积或密度的改变比较敏感。当然VBM存在一些局限性:由于对空间进行了标准化,当部分区域和模板之间未精确匹配时,就会使结果出现系统性的形态差异,同时VBM对于一些微小、复杂的结构,较难分辨出差异[41]。

综上所述,抑郁症是一个多因素疾病,涉及包括额叶和颞叶在内的多个脑区结构和功能的改变。由于发病机制尚未完全明确,临床主要根据影像学来诊断该病,而磁共振功能成像能从脑微观结构了解抑郁症患者脑部早期的异常改变,为临床诊断与治疗提供有力支撑。磁共振功能成像的多种技术在抑郁症的应用研究上各有优势,DTI能无创地在活体人脑重建脑白质纤维束,fMRI能把脑内异常功能的脑区影像化,MRS可以非侵入性地定量测量活体内细胞水平代谢变化,VBM能定量计算分析脑灰质、脑白质密度或体积的变化。随着技术的日新月异,随着科技的不断进步,单一技术手段已经不能满足临床研究需求,联合应用多种影像学方法已成为大势所趋,可以从更多角度去解读疾病,相信人类终究会攻克下抑郁症。

参 考 文 献

[1] 阿拉木斯, 肖云心嫣, 梁宇然, 等. 吸烟与抑郁的关系及二者在血液生化指标上共同体现的研究进展[J]. 中国健康心理学杂志, 2020, 28(3): 471-476.

[2] 白吉可, 周志超, 张大庆. 医学史视域下中国抑郁症发展研究[J]. 医学与哲学:A, 2018, 39(12): 83-86.

[3] Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional bio-

markers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology[J]. Neuropsychopharmacology, 2011, 36(12): 2375-2394.

[4] Groenewold NA, Opmeer EM, de Jonge P, *et al*. Emotional valence modulates brain functional abnormalities in depression: evidence from a meta-analysis of fMRI studies[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2013, 37(2): 152-163.

[5] Okada G, Okamoto Y, Morinobu S, *et al*. Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression[J]. Neuropsychobiology, 2003, 47(1): 21-26.

[6] 文璐. 单相抑郁症患者颅脑CT的研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2010.

[7] 王明月, 王玉莲, 许苑南, 等. 抑郁症诊断技术分析及应用[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(7): 357-359.

[8] 付爱兵, 胡佳佳. 抑郁症患者神经细胞18F-FDG摄取代谢的PET/CT差异分析[J]. 精神医学杂志, 2019, 32(2): 119-123.

[9] 刘瑜, 曹志宏, 罗一烽, 等. 轻度阿尔茨海默病患者治疗前后海马亚区体积的磁共振成像研究[J]. 中国康复理论与实践, 2020, 26(5): 592-596.

[10] 谢佳培, 肖亮. 功能磁共振成像技术与Ki-67标记指数对脑胶质瘤恶性度评估的研究进展[J]. 磁共振成像, 2020, 11(6): 462-465.

[11] 苏日娜, 谢生辉, 乔鹏飞, 等. 抑郁症基于磁共振脑功能成像研究进展[J]. 疾病监测与控制, 2019, 13(6): 466-467, 470.

[12] 刘明, 熊航, 陈云翔, 等. 肝气郁结证脑白质磁共振扩散张量成像研究[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(10): 44-47.

[13] 李晓陵, 姚春丽, 王丰, 等. 老年抑郁症影像学研究进展[J]. 磁共振成像, 2020, 11(3): 228-231.

[14] Yu CS, Lin FC, Li KC, *et al*. Diffusion tensor imaging in the assessment of normal-appearing brain tissue damage in relapsing neuromyelitis optica[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27(5): 1009-1015.

[15] Sikiö M, Kölhi P, Ryymin P, *et al*. MRI texture analysis and diffusion tensor imaging in chronic right hemisphere ischemic stroke[J]. J Neuroimaging, 2015, 25(4): 614-619.

[16] Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging[J]. Biophys J, 1994, 66(1): 259-267.

[17] Nobuhara K, Okugawa G, Sugimoto T, *et al*. Frontal white matter anisotropy and symptom severity of late-life depression: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(1): 120-122.

[18] Wu F, Tu ZY, Sun JZ, *et al*. Abnormal functional and structural connectivity of amygdala-prefrontal circuit in First-Episode adolescent depression: a combined fMRI and DTI study[J]. Front Psychiatry, 2019, 10: 983.

[19] Tateishi H, Nishihara M, Kawaguchi A, *et al*. Improvement of frontal lobe dysfunction and white matter integrity by rTMS in treatment-resistant depression[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 15: 3079-3087.

[20] Bergamino M, Kuplicki R, Victor TA, *et al*. Comparison of two different analysis approaches for DTI free-water corrected and uncorrected maps in the study of white matter microstructural integrity in individuals with depression[J]. Hum Brain Mapp, 2017, 38(9): 4690-4702.

[21] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, *et al*. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI[J]. Magn Reson Med, 1995, 34(4): 537-541.

[22] Hirshfeld-Becker DR, Gabrieli JDE, Shapero BG, *et al*. Intrinsic functional brain connectivity predicts onset of major depression disorder in adolescence: a pilot study[J]. Brain Connect, 2019, 9(5): 388-398.

[23] 郑燕婷. 基于DTI的首发抑郁症患者脑白质微观结构的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.

[24] Luan SX, Zhang L, Wang R, *et al*. A resting-state study of volumetric and functional connectivity of the habenular nucleus in treatment-resistant depression patients[J]. Brain Behav, 2019, 9(4): e01229.

[25] Kang LJ, Zhang AX, Sun N, *et al*. Functional connectivity between the thalamus and the primary somatosensory cortex in major depressive disorder: a resting-state fMRI study[J]. BMC Psychiatry, 2018, 18(1): 339.

[26] Yue YY, Jia XZ, Hou ZH, *et al*. Frequency-dependent amplitude alterations of resting-state spontaneous fluctuations in late-onset depression[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 505479.

[27] Chen VCH, Shen CY, Liang SHY, *et al*. Assessment of brain functional connectome alternations and correlation with depression and anxiety in major depressive disorders[J]. PeerJ, 2017, 5: e3147.

[28] Cattarinussi G, Delvecchio G, Maggioni E, *et al*. Ultra-high field imaging in major depressive disorder: a review of structural and functional studies[J]. J Affect Disord, 2021, 290: 65-73.

[29] 滑美焕, 安东侠, 李瑶, 等. 静息态功能磁共振在认知障碍中的应用[J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(1): 146-148.

[30] 王建军, 刘立瑾, 蔡浩斌, 等. 基于静息态fMRI评价中药复方干预抑郁症脑网络拓扑属性的理论探讨[J]. 中

医学报，2019，34(11)：2315-2318.

[31] 张一帆，王永志，李丽. 磁共振波谱技术应用于抑郁症治疗评价的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志，2014，13(19)：1648-1651.

[32] 汤小俐，郑海荣，莫信，等. MRS研究大脑γ -氨基丁酸水平与抑郁症关系的Meta分析[J]. 标记免疫分析与临床，2017，24(2)：162-166，213.

[33] 王晓，胡晓，刘海燕，等. 磁共振波谱分析海马诊断首发抑郁症[J]. 中国医学影像技术，2021，37(2)：189-193.

[34] Drago T，O´Regan PW，Welaratne I，*et al*. A comprehensive regional neurochemical theory in depression: a protocol for the systematic review and meta-analysis of 1H-MRS studies in major depressive disorder[J]. Syst Rev，2018，7(1)：158.

[35] Reddy-Thootkur M，Kraguljac NV，Lahti AC. The role of glutamate and GABA in cognitive dysfunction in schizophrenia and mood disorders - a systematic review of magnetic resonance spectroscopy studies[J]. Schizophr Res，2020：S0920-9964(20)30077-3. DOI：10.1016/j.schres.2020.02.001. Epub ahead of print.

[36] 杨家明，史振娟，甘景梨，等. 抑郁症患者前额叶和海马氢质子磁共振波谱特点比较研究[J]. 新乡医学院学报，2012，29(2)：907-910.

[37] Jia YB，Zhong SM，Wang Y，*et al*. The correlation between biochemical abnormalities in frontal white matter，hippocampus and serum thyroid hormone levels in first-episode patients with major depressive disorder[J]. J Affect Disord，2015，180：162-169.

[38] Moriguchi S，Takamiya A，Noda Y，*et al*. Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies[J]. Mol Psychiatry，2019，24(7)：952-964.

[39] Evans JW，Lally N，An L，*et al*. 7T 1 H-MRS in major depressive disorder: a ketamine treatment study[J]. Neuropsychopharmacology，2018，43(9)：1908-1914.

[40] Truong V，Cheng PZ，Lee HC，*et al*. Occipital gamma-aminobutyric acid and glutamate-glutamine alterations in major depressive disorder: an mrs study and meta-analysis[J]. Psychiatry Res Neuroimaging，2021，308：111238.

[41] 房俊芳，王倩，王滨，等. 功能MRI揭示抑郁症脑结构及功能变化的应用及展望[J]. 磁共振成像，2015，6(1)：52-57.

[42] 沈善昌，姜兴岳. 基于体素的形态学测量在认知障碍相关疾病中的研究进展[J]. 磁共振成像，2019，10(11)：851-854.

[43] Niida R，Yamagata B，Matsuda H，*et al*. Regional brain volume reductions in major depressive disorder and bipolar disorder: an analysis by voxel-based morphometry[J]. Int J Geriatr Psychiatry，2019，34(1)：186-192.

[44] 袁术文，雷辉，姚树桥，等. 抑郁症认知易感者脑灰质密度的基于体素的形态测量学分析[J]. 中南大学学报(医学版)，2017，42(6)：667-672.

[45] Kong LT，Wu F，Tang YQ，*et al*. Frontal-subcortical volumetric deficits in single episode，medication-naïve depressed patients and the effects of 8 weeks fluoxetine treatment: a VBM-DARTEL study[J]. PLoS One，2014，9(1)：e79055.

（2020-09-02 收稿）