

# 首发重症抑郁症的弥散张量成像研究： 基于纤维束示踪的空间统计学分析结果

朱雪玲<sup>1,2</sup>, 王湘<sup>1</sup>, 肖晶<sup>1</sup>, 廖坚<sup>\*</sup>, 姚树桥<sup>1</sup>

(1.中南大学湘雅二医院医学心理学研究所, 湖南 长沙 410011;

2.国防科学技术大学人文与社会科学学院, 湖南 长沙 410074)

【摘要】 目的:应用基于纤维束示踪的空间统计分析(Tract-Based Spatial Statistics, TBSS)方法,探讨重症抑郁症患者全脑白质纤维的完整性是否受到损害。方法:对 20(8 男, 12 女)例重症抑郁症患者组和 20(8 男, 12 女)例与抑郁症组按性别、年龄、教育程度匹配的正常人进行全脑弥散张量成像扫描。应用 TBSS 方法来比较两组的各向异性分数。结果:抑郁症组的左侧内囊前肢、右侧海马旁回、左侧后扣带回的各向异性分数显著低于正常组( $P < 0.05$ ,  $t > 3$ , 校正),患者组内囊前肢的各向异性分数和抑郁症严重程度呈现负相关。结论:白质病变在抑郁症发病早期即已存在,这些病变区域主要涉及前额叶和边缘系统等与认知和情感调节关系较密切的神经环路的纤维束,这些改变可能导致皮层和皮层下连接受损,从而有利于深入了解抑郁症疾病的发病机理。

【关键词】 重症抑郁症; 弥散张量成像; 白质; 各向异性

中图分类号: R395.1

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2011)01-0001-03

## Investigation of White Matter with Tract-based Spatial Statistics in Patients with Major Depressive Disorder

ZHU Xue-ling, WANG Xiang, XIAO Jin, YAO Shu-qiao

Medical Psychological Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】 **Objective:** The present study aimed to evaluate changes of white matter in patients with major depressive disorder (MDD) by use of a novel method called Tract-Based Spatial Statistics (TBSS). **Methods:** Diffusion tensor imaging (DTI) was performed in 20 patients with MDD and 20 healthy controls. TBSS was used to analyze the DTI data. **Results:** Compared with healthy controls, fractional anisotropy (FA) values were significantly decreased in the white matter of the left anterior limb of the internal capsule (ALIC), the right parahippocampal gyrus and the left posterior cingulate cortex. Further analysis revealed that FA values in the ALIC were negatively correlated with the severity of depressive symptoms. **Conclusion:** The present results support the hypothesis that altered WM integrity, especially in the cortical-subcortical neural circuit, may contribute to the pathophysiology of MDD. Furthermore, these findings provide novel evidence that microstructural abnormalities in WM may occur early in the course of depression.

【Key words】 Major depressive disorder; Diffusion tensor imaging; White matter; Fractional anisotropy

神经影像学的研究表明, 抑郁症不是某一种神经细胞或者某一脑结构发生病变, 而是由多个脑区组成的神经环路出现异常, 尤其是前额叶-子皮层环路和边缘系统-子皮层环路<sup>[1]</sup>。除了表现为功能异常外, 大量尸检、结构功能磁共振 (Magnetic Resonance Imaging, MRI)、磁传递研究表明, 神经环路的结构异常, 尤其是白质异常, 是导致该神经环路结构失连重要的神经病理基础<sup>[1]</sup>。弥散张量成像 (Diffusion Tensor Imaging, DTI) 是一种能有效观察和追踪脑白质纤维束的非侵入检查方法。常用的 DTI 数据处理方法是采用基于体素的分析技术 (Voxel-Based Analysis, VBA)。随着技术的进步, 基于纤维束示踪

的空间统计 (tract-based spatial statistics, TBSS)<sup>[2]</sup>方法逐步受到了重视。该方法采用了“骨架化”的处理思想, 无需进行标准化和平滑, 就可以实现不同被试纤维的对齐, 大大提高了组间比较的精准度。本文对首发的未经治疗的重症抑郁症进行 DTI 扫描, 然后使用 TBSS 的处理方法对扫描数据进行处理, 并进一步探讨抑郁症白质的损害程度与抑郁症严重程度、病程、发病年龄等临床指标之间的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

1.1.1 患者组 共 20 例 (男 8 例, 女 12 例), 均为 2008 年 9 月到 2009 年 9 月中南大学湘雅二医院心理门诊的患者。年龄  $20.55 \pm 1.86$  岁, 受教育  $13.70 \pm 0.55$  年, 发病年龄  $20.23 \pm 2.33$  岁, 病程  $10.34 \pm 8.35$

【基金项目】 国家自然科学基金 (30670709; 30700236)

通讯作者: 姚树桥

\* 中南大学湘雅三医院影像科

月。入组标准:汉族,右利手;符合美国精神疾病诊断与统计手册第四版(DSM-IV)抑郁症的诊断标准;年龄 18~25 岁;均为首次发病,从未接受过任何抗抑郁药物的治疗;流调中心用抑郁量表得分(CES-D)>29 分;排除标准:神经系统变性疾病、脑外伤或脑血管病患者;有严重的心、肝、肾功能不全及控制不良的糖尿病等重大躯体疾病史或药物依赖史者;躯体疾病、精神分裂症或药物依赖所致的抑郁发作。

1.1.2 健康对照组 共 20 例(男 8 例,女 12 例),均为湖南长沙市中南大学、湖南大学等 5 所高校的大学生。年龄  $20.33 \pm 1.68$  岁,受教育  $13.60 \pm 0.65$  年。入组标准:年龄 18~25 岁;流调中心用抑郁量表得分(CES-D)<18 分;排除标准:神经系统疾病、脑外伤史或脑血管病患者;有严重的心、肝、肾功能不全及控制不良的糖尿病等重大躯体疾病或药物依赖者;有精神疾病病史或家族史者。

患者组与对照组的年龄( $t=0.011, P=0.95$ ),受教育年限( $t=0.007, P=0.98$ )的差异无统计学意义。所有对象,对试验研究签署知情同意书,自愿参加。

## 1.2 方法

1.2.1 MRI 扫描 所有研究对象的扫描均使用美国西门子电器公司 1.5T 磁共振成像系统完成(Siemens Magnetom Symphony scanner)。采用自旋回波序列在平行于前后联合线平面扫描得到弥散加权成像。扩散敏感梯度方向 13 个,扩散敏感系数  $b=1000\text{s/mm}^2$ 。同时进行轴位扫描得到弥散张量成像( $b=0$ ),采集参数:重复时间(repetition time, TR)=12000ms;回波时间(echo time, TE)=105ms;矩阵(matrix)= $128 \times 128$ ;视野(field of view, FOV)= $24 \times 24\text{cm}$ ;激发次数=5;层厚(slice thickness)=4mm,层间隔(gap)=0mm,每个梯度方向扫描 30 个连续层面。

1.2.2 数据分析 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.354.ac.uk/fsl>)。处理步骤如下:①数据预处理,将数据格式转换为 nii 格式;②采用 Eddy current correction 方法进行 FA 数据的头动和涡流伪影矫正;③采用 DTIFIT 软件进行张量计算;④所有被试的 FA 数据非线性对齐到标准空间;⑤计算所有被试 FA 的均值,制作骨架;⑥骨架化处理即将所有被试 FA 标准到骨架上;⑦设计统计分析矩阵;⑧两组数据进行双样本  $t$  检验。

## 2 结 果

### 2.1 患者组与对照组 FA 值差异显著的脑区

由附表可见,患者组左侧内囊前肢、右侧海马旁回、左侧后扣带回白质的 FA 值显著低于对照组( $P<0.05, \text{cluster}>60$ );未发现患者组脑白质 FA 值显著高于对照组的区域。

附表 抑郁组 FA 值较正常人组显著降低的脑白质区域

体素大小	坐标	脑区	白质束	$P$ 值
175	-20, 0, 14	左	内囊前肢	0.039
115	27, -19, -29	右	海马旁回	0.039
60	-10, -45, 28	左	后扣带回	0.043

### 2.2 相关分析

取患者组与对照组 FA 值差异有统计学意义脑区与患者组的 CES-D 得分,病程、发病年龄等指标做相关。结果显示,患者组左侧内囊前肢 FA 值与 CES-D 得分呈负相关( $r=-0.42, P<0.05$ )。其他脑区的 FA 值与 CES-D 得分无显著性相关。此外,患者组 FA 值显著下降的其它脑区的 FA 值与患者组的病程和发病年龄均不存在显著性相关( $P>0.05$ )。

## 3 讨 论

本研究的结果提示抑郁症存在前额叶-子皮层和边缘系统-子皮层环路的白质结构异常,并且抑郁症严重程度可能是影响前额叶-子皮层白质异常的重要因素之一。本研究支持抑郁症患者脑环路受损假说,并且提示这种受损情况在抑郁症发病早期就已存在。

前额叶-子皮层环路包含前额叶、纹状体、苍白球、丘脑和 5 个子神经环路,如运动神经环路,眼动神经环路,背外侧前额叶环路,眶额回环路和前扣带回环路<sup>[3]</sup>。以往影像学的研究发现,前额叶-子皮层环路异常在抑郁症的发病中起着重要的作用,尤其是作为子环路的背外侧前额叶环路和眶额回环路与抑郁症的执行功能缺陷和情绪的不稳定有着重要的关系<sup>[4]</sup>。解剖学研究发现,前额叶-子皮层环路相当一部分神经束交汇在内囊前肢<sup>[5]</sup>。可以推测内囊前肢白质结构异常很大程度和范围内会引起前额叶和子皮层环路交流的异常。因此我们的发现支持以往的研究结果。另外,最近也有研究报道,抑郁症病人内囊前肢的白质存在异常<sup>[6]</sup>。因此,将本研究结果和以往的研究报道综合分析,内囊前肢的白质异常可能是抑郁症患者的生物学特性之一。

海马旁回作为海马的主要皮层输入,与认知和情绪有重要的关系。除了有大量文献报道抑郁症海马旁回存在认知功能缺陷外<sup>[7]</sup>,海马的灰质体积异常也同抑郁症有着密切的关系<sup>[8]</sup>。此外,后扣带回接受

来自于杏仁核、眶额回和额内侧回的输出,并将神经冲动传入前扣带回和纹状体<sup>[9]</sup>,也一向是情绪回路的重要组成部分<sup>[10]</sup>。影像学研究发现抑郁症的后扣带回存在脑血流量和新陈代谢的异常,并且同抑郁症的症状保持有密切的关系<sup>[11]</sup>。本研究显示海马旁回和后扣带回白质异常,为抑郁症海马旁回和后扣带的异常提供了新的证据支持。

值得一提的是,海马旁回和后扣带是默认网络的重要组成部分<sup>[12]</sup>。默认网络是在大脑在静息状态下,大脑用来处理自省相关、情景记忆、未来计划、环境监测及记忆漫游等内在精神活动,并表现为静息状态下高代谢,而在有目标指向任务执行时表现活动下降<sup>[13]</sup>。最近几年的研究发现,多种精神类疾病均存在默认网络功能的改变<sup>[14]</sup>。先前的研究报道长期服药的抑郁症患者丘脑和膝下扣带部位功能连接增强<sup>[15]</sup>,而早发抑郁症病人后扣带回和尾状核功能连接降低<sup>[16]</sup>。结合以往的发现,我们从白质微结构异常的角度证明了抑郁症存在默认网络的异常。

本文采用首发未服药的病人为研究对象,可以排除长期的药物治疗带来的影响。采用最基于神经束空间统计学的处理方法对 DTI 的数据进行处理,可以避免常规的 VBA 方法因为标准化和平滑带来的误差,大大增加了结果的精确度。今后的研究中,我们将采用更大的样本和追踪研究的方法,探讨抑郁症患者白质改变情况,并进一步研究白质改变随年龄变化的关系。

#### 参 考 文 献

- 1 Sexton CE, Mackay CE, Ebmeier KP. A systematic review of diffusion tensor imaging studies in affective disorders. *Biol Psychiatry*, 2009, 66: 814-823
- 2 Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 2006, 31: 1487-1505
- 3 Rogers MA, Bradshaw JL, Pantelis C, Phillips JG. Frontostriatal deficits in unipolar major depression. *Brain Res Bull*, 1998, 47: 297-310
- 4 Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An update. *J Psychosom Res*, 2002, 53: 647-654
- 5 Axer H, Keyserlingk DG. Mapping of fiber orientation in human internal capsule by means of polarized light and confocal scanning laser microscopy. *J Neurosci Meth*, 2000, 94: 165-175
- 6 Zou K, Huang X, Li T, Gong Q, et al. Alterations of white matter integrity in adults with major depressive disorder: A magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci*, 2008, 33: 525-530
- 7 Werner NS, Meindl T, Materne J, et al. Functional MRI study of memory-related brain regions in patients with depressive disorder. *J Affect Disord*, 2009, 119: 124-131
- 8 Abe O, Yamasue H, Kasai K, et al. Voxel-based analyses of gray/white matter volume and diffusion tensor data in major depression. *Psychiatry Res*, 2010, 181: 64-70
- 9 Drevets W. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive emotional manifestations of mood disorder. *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11: 240-249
- 10 Vogt BA, Vogt L, Laureys S, et al. Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *Neuroimage*, 2006, 29: 452-466
- 11 VanWingen GA, van Eijndhoven P, Cremers HR, et al. Neural state and trait bases of mood-incongruent memory formation and retrieval in first-episode major depression. *J Psychiatr Res*, 2010, 44: 527-534
- 12 Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci*, 2001, 98: 676-682
- 13 Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 253-258
- 14 Broyd SJ, Demanuele S, Debener SK, et al. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009, 33: 279-296
- 15 Greicius MD, Flores BH, Menon V, et al. Resting-state functional connectivity in major depression: Abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry*, 2007, 62: 429-437
- 16 Bluhm R, Williamson P, Lanius R, et al. Resting state default-mode network connectivity in early depression using a seed region-of-interest analysis: Decreased connectivity with caudate nucleus. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2009, 63: 754-761

(收稿日期:2010-10-12)