

Analysis of microstructure and blood perfusion in thalamus and basal ganglia in patients with untreated depressive disorder

ZHANG Lei^{1,2}, ZHAO Lianping³, LIU Sirun¹, JIA Yanbin⁴, ZHONG Shuming⁴,
SUN Yao¹, WANG Xixi², HUANG Li¹, WANG Ying^{1*}

(1. Medical Imaging Center, 2. Comprehensive Ward, 4. Department of Psychology, the First
Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, China; 3. Department of
Radiology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Objective To investigate the changes of microstructure and blood perfusion of thalamus and basal ganglia in patients with untreated depressive disorder using diffusion kurtosis imaging (DKI) and three-dimensional arterial spin labeling (3D ASL) perfusion imaging. **Methods** Totally 21 untreated patients with depressive disorder (disease group) and 32 healthy volunteers (control group) underwent DKI, 3D ASL and routine MR scanning were enrolled. DKI parameters (mean kurtosis [MK], axial kurtosis [Ka], radial kurtosis [Kr], fractional anisotropy [FA], mean diffusivity [MD], axial diffusivity [Da] and radial diffusivity [Dr]) and 3D ASL parameters (cerebral blood flow [CBF]) of bilateral heads of caudate nucleus, thalamus and putamens were measured and compared between the 2 groups. **Results** Compared with control group, Ka of left caudate head in disease group was significantly higher, while Kr was significantly lower (both $P < 0.05$). Ka of right putamens in disease group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). Compared with control group, CBF of left caudate head and bilateral putamens decreased significantly in disease group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Untreated depressed patients show abnormal DKI parameters and blood perfusion in basal ganglia, which indicating that microstructure integrity is impaired and blood perfusion decreases. The abnormalities in basal ganglia microstructure and blood perfusion may serve as one of the neuroimaging features of depressive disorders.

[Key words] Depression; Basal ganglia; Thalamus; Magnetic resonance imaging; Diffusion kurtosis imaging; Cerebral blood flow

DOI:10.13929/j.1003-3289.201709068

分析未治疗抑郁症患者丘脑及基底核微观结构和血流灌注

张蕾^{1,2}, 赵莲萍³, 刘斯润¹, 贾艳滨⁴, 钟舒明⁴, 孙尧¹, 王希希², 黄力¹, 王颖^{1*}

(1. 暨南大学附属第一医院影像中心, 2. 综合病区, 4. 精神心理科, 广东 广州 510632;

3. 甘肃省人民医院放射科, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] 目的 采用扩散峰度成像(DKI)和三维动脉自旋标记灌注技术(3D ASL)分析未治疗抑郁症患者丘脑和基底核微观结构和血流灌注的改变。**方法** 收集未治疗抑郁症患者 21 例(病例组)及健康志愿者 32 名(对照组), 均接受 DKI、3D ASL 及常规 MR 扫描, 测量并比较 2 组间双侧丘脑、尾状核头、壳核的 DKI 参数[平均扩散峰度(MK)、轴向峰度(Ka)和径向峰度(Kr)]和扩散参数[各向异性分数(FA)、平均扩散率(MD)、轴向扩散系数(Da)和径向扩散系数(Dr)], 以及 3D ASL 参数[脑血流量(CBF)]的差异。**结果** 与对照组比较, 病例组左侧尾状核头 Ka 值增高、Kr 值减低($P < 0.05$)。右侧壳核 Ka 值增高, Kr 值减低($P < 0.05$)。病例组左侧丘脑 CBF 值减低($P < 0.05$)。右侧丘脑 CBF 值减低($P < 0.05$)。双侧丘脑 CBF 值均减低($P < 0.05$)。

[基金项目] 国家自然科学基金(81501456、81671670、81471650)。

[第一作者] 张蕾(1969—), 女, 黑龙江佳木斯人, 在读博士, 主治医师。研究方向: 神经影像学。E-mail: ls20032003@163.com

[通信作者] 王颖, 暨南大学附属第一医院影像中心, 510632。E-mail: johneil@vip.sina.com

[收稿日期] 2017-09-13 **[修回日期]** 2017-11-28

0.05), 右侧壳核 K_a 值增高(P 均 <0.05), 左侧尾状核头及双侧壳核 CBF 显著减低(P 均 <0.05)。结论 未治疗抑郁症患者存在基底核 DKI 参数及血流灌注的异常, 提示基底核区微观结构完整性受损、血流灌注减低, 可能是抑郁症的神经影像学特征之一。

[关键词] 抑郁症; 基底核; 丘脑; 磁共振成像; 扩散峰度成像; 脑血流量

[中图分类号] R749.41; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2018)02-0176-05

抑郁症是以心境低落为主要临床特征的情感障碍, 表现为情绪低落、思维迟钝、意志行为减退, 对生活失去兴趣等。基底核和丘脑是精神障碍相关的关键脑区, 其通过皮质—基底核、皮质—丘脑和皮质—边缘系统环路调节机体的认知和情感, 在抑郁症的发生中起重要作用^[1-2]。扩散峰度成像(diffusional kurtosis imaging, DKI)可表征非高斯分布的水分子扩散特性, 反映组织的微观结构特征^[3-4], 已用于对精神分裂症及注意缺陷多动障碍等脑部疾病的研究^[5]。研究^[6]表明脑部灌注功能改变在抑郁症发病中起重要作用。三维动脉自旋标记(three-dimensional arterial spin labeling, 3D ASL)是一种容积灌注成像技术, 具有高空间填充率、较短扫描时间、灌注效果均匀和高信噪比等特点。本研究采用 DKI 和 3D ASL 技术分析未治疗抑郁症患者基底核和丘脑的微观结构及灌注改变, 为抑郁症提供客观的诊断依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月—2014 年 5 月未经治疗的抑郁症患者 21 例(病例组), 男 8 例, 女 13 例, 年龄 20~48 岁, 平均(34.5±8.8)岁。纳入标准: ①符合美国《精神疾病诊断与统计手册(第五版)》抑郁症诊断标准^[7]; ②年龄 19~50 岁; ③ 24 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)评分 ≥ 20 分; ④既往未服用过任何精神科药物, 或至少有 2 个月未服用任何精神科药物; ⑤自愿参加本研究并签署知情同意书。排除标准: ①伴发严重的躯体疾病、神经系统疾病、脑器质性疾病或颅脑外伤患者; ②酒精、药物或其他精神活性物质滥用或依赖者; ③妊娠、哺乳期及产后妇女; ④MR 检查禁忌证。

同期招募自愿参加本研究的志愿者 32 名(对照组), 男 16 名, 女 16 名, 年龄 19~58 岁, 平均(30.8±11.0)岁。纳入标准: 年龄 19~50 岁, 无任何精神病史和家族史, 无任何躯体疾患和神经系统疾患, 签署知情同意书。排除标准同病例组。所有研究对象均对本研究知情同意并由受试者本人或家属签署知情同意书。本研究获得暨南大学伦理委员会审核批准, 伦理审批号: [2013]伦审批科 007 号。

1.2 仪器与方法 采用 GE Discovery 750 3.0T 扫描

仪, 8 通道头线圈。结构像扫描采用三维脑容积成像(three dimensional brain volume imaging, 3D-BRAVO)序列, TR 8.2 ms, TE 3.2 ms, TI 380 ms, FOV 240 mm×240 mm, 矩阵 256×256, 层厚 1 mm, 无间隔, NEX 1, 带宽 31.25 Hz, 扫描时间 3 min 45 s。DKI 采用双自旋平面回波序列, TR 4 500 ms, TE 106.8 ms, FOV 240 mm×240 mm, 矩阵 256×256, 层厚 2 mm, 无间隔, 体素大小 2 mm×2 mm×2 mm, b 值为 0、500、1 000、1 500、2 000 和 2 500 s/mm², 非零 b 值扩散敏感梯度场方向为 15 个, 扫描时间 12 min 5 s。3D ASL 采用伪连续动脉自旋标记技术, 标记后延迟时间 1 525 ms, TR 4 632 ms, TE 10.5 ms, FOV 240 mm×240 mm, 层厚 4 mm, 采用快速自旋回波序列及背景抑制技术以 3D 螺旋采集方式获得全脑图像, 共扫描 36 层, 扫描时间 4 min 29 s。

1.3 图像分析与数据处理 将 DKI 和 3D ASL 原始数据传至 AW 4.5 工作站, 采用 Functool 软件(9.4.05 版)对平面回波变形和涡流进行校正。对 DKI 数据采用 Jensen 等^[8]的扩散峰度和扩散张量计算模型分析; 对 3D ASL 数据采用 Alsop 和 Detre 的动力学模型。采用 Functool 处理软件, 分别将 DKI 及 ASL 原始图与 3D-BRAVO 结构像进行拟合, 于基底核最大层面, 根据形态人工勾画双侧尾状核头、壳核及丘脑为 ROI(图 1), 测量 DKI 参数, 包括平均扩散峰度(mean kurtosis, MK)、轴向峰度(axial kurtosis, K_a)和径向峰度(radial kurtosis, K_r)、各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散率(mean diffusivity, MD)、轴向扩散系数(axial diffusivity, D_a)和径向扩散系数(radial diffusivity, D_r), 并测量 3D ASL 参数脑血流量(cerebral blood flow, CBF)。由 1 名主治医师及 1 名住院医师分别测量, 取其平均值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间一般资料比较采用两独立样本 t 检验(年龄、受教育年限)或 χ^2 检验(性别)。2 组 DKI 和 3D ASL 参数的比较采用两独立样本 t 检验。病例组差异有统计学意义的 DKI 和 3D ASL 参

数与临床指标间的相关性采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

病例组受教育年限为(13.14±3.23)年,对照组为(15.19±2.99)年,差异无统计学意义($t = -1.123, P = 0.294$)。病例组与对照组的性别、年龄差异无统计学意义($\chi^2 = 0.725, t = 0.367, P = 0.394, 0.547$)。病例组总病程(37.48±70.05)个月,首发年龄(30.7±11.1)岁,HAMD-24 评分(25.10±3.46)分。

2.1 DKI 参数 与对照组比较,病例组左侧尾状核头 Ka 值增高($P < 0.05$)、Kr 值减低($P < 0.05$),右侧壳核 Ka 值增高($P < 0.05$),余双侧尾状核头、壳核及丘脑各 DKI 参数 2 组间差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 1~3)。

2.2 CBF 与对照组比较,病例组左侧尾状核头及双侧壳核 CBF 值减低($P < 0.05$),2 组间右侧尾状核头和双侧丘脑 CBF 值差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 4)。

2.3 相关性 左侧尾状核头 Ka、Kr 和右侧壳核 Ka 值及左侧尾状核和双侧壳核 CBF 值与总病程、首发年龄、HAMD-24 总分均无相关性($P > 0.05$)。

3 讨论

DKI 各参数中,MK 值是所有方向的平均峰度值,反映组织微观结构的复杂程度,MK 值越大表明非正态分布水分子扩散受限越显著;Da 和 Dr 值可反映平行或垂直于轴突纤维的水分子扩散运动,表明轴突的完整性;Ka 和 Kr 反映平行或垂直于轴突纤维的水分子扩散运动的特征向量,表明髓鞘的完整性;FA 值是反映水分子各向异性扩散的指标,其减低提示白质完整性破坏;MD 值可反映各个方向水分子扩散运动的平均值,其增高表明限制水分子运动的微观结构受到破坏。研究^[9]发现抑郁症患者尾状核体积较正常人小,且尾状核体积变小与临床抑郁程度相关。静息态 MRI 研究^[10]发现抑郁症患者的伏隔核、尾状核、壳核功能连接异常。另有研究^[11]表明抑郁症患者双侧尾状核默认网络连接存在异常。本研究结果显示与对照组

表 1 病例组与对照组左右侧尾状核头 DKI 参数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	左侧尾状核头						
	MK	Ka	Kr	FA	MD($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	Da($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	Dr($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)
病例组	0.51±0.04	0.63±0.07	0.50±0.06	0.20±0.03	0.88±0.05	1.06±0.05	0.79±0.06
对照组	0.53±0.06	0.60±0.05	0.57±0.08	0.19±0.02	0.89±0.04	1.07±0.06	0.80±0.04
t 值	-1.543	2.203	-2.99	0.651	-0.831	-1.032	-0.692
P 值	0.129	0.032	0.004	0.518	0.410	0.307	0.492

组别	右侧尾状核头						
	MK	Ka	Kr	FA	MD($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	Da($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	Dr($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)
病例组	0.54±0.06	0.59±0.05	0.57±0.10	0.20±0.03	0.90±0.04	1.09±0.06	0.80±0.04
对照组	0.54±0.05	0.60±0.05	0.60±0.09	0.20±0.03	0.90±0.06	1.10±0.06	0.82±0.05
t 值	-0.243	-0.425	-0.916	0.466	-0.461	-0.938	-1.207
P 值	0.809	0.672	0.364	0.643	0.646	0.352	0.233

表 2 病例组与对照组左右侧壳核 DKI 参数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	左侧壳核						
	MK	Ka	Kr	FA	MD($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	Da($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	Dr($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)
病例组	0.59±0.05	0.73±0.04	0.55±0.08	0.22±0.04	0.84±0.03	1.04±0.04	0.75±0.03
对照组	0.60±0.05	0.71±0.03	0.55±0.08	0.22±0.03	0.84±0.03	1.04±0.05	0.74±0.03
t 值	-0.572	1.962	0.023	-0.750	0.580	-0.203	1.044
P 值	0.570	0.055	0.982	0.457	0.564	0.840	0.301

组别	右侧壳核						
	MK	Ka	Kr	FA	MD($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	Da($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	Dr($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)
病例组	0.64±0.07	0.72±0.06	0.62±0.11	0.22±0.03	0.87±0.04	1.07±0.06	0.77±0.04
对照组	0.62±0.05	0.69±0.03	0.59±0.07	0.22±0.03	0.86±0.03	1.06±0.05	0.76±0.03
t 值	1.768	2.525	1.321	0.097	1.300	0.716	1.242
P 值	0.083	0.015	0.192	0.923	0.199	0.477	0.220

表 3 病例组与对照组左右侧丘脑 DKI 参数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	左侧丘脑						
	MK	Ka	Kr	FA	MD($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	Da($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	Dr($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)
病例组	0.73±0.04	0.68±0.04	0.79±0.06	0.29±0.04	0.91±0.03	1.19±0.06	0.77±0.03
对照组	0.72±0.04	0.67±0.04	0.79±0.07	0.30±0.03	0.90±0.02	1.18±0.04	0.76±0.04
t 值	0.569	0.676	0.187	-0.897	1.893	0.850	1.535
P 值	0.572	0.502	0.852	0.374	0.064	0.399	0.131

组别	右侧丘脑						
	MK	Ka	Kr	FA	MD($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	Da($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	Dr($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)
病例组	0.72±0.04	0.67±0.05	0.79±0.08	0.30±0.04	0.91±0.03	1.19±0.06	0.77±0.04
对照组	0.72±0.04	0.67±0.03	0.79±0.06	0.29±0.03	0.90±0.02	1.18±0.04	0.76±0.03
t 值	0.009	0.135	-0.082	0.468	1.037	1.413	0.693
P 值	0.992	0.893	0.935	0.642	0.305	0.164	0.492

表 4 病例组与对照组 CBF 比较 [$\text{ml}/(100 \text{ g} \cdot \text{min}), \bar{x} \pm s$]

组别	左侧尾状核头	右侧尾状核头	左侧壳核	右侧壳核	左侧丘脑	右侧丘脑
病例组	52.66±6.97	55.55±7.87	47.31±6.24	48.87±6.66	51.50±7.82	52.16±8.16
对照组	57.38±9.10	59.40±9.71	51.95±7.97	53.90±8.64	55.43±9.59	56.51±10.11
t 值	-2.019	-1.514	-2.250	-2.262	-1.564	-1.647
P 值	0.049	0.136	0.029	0.028	0.124	0.106

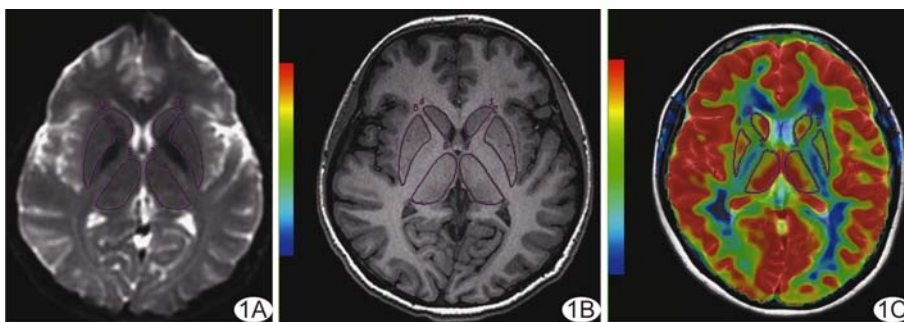


图 1 尾状核头、壳核及丘脑 ROI 勾画示意图 A. DKI 原始图; B. 3D BRAVO 序列脑结构图; C. 3D ASL 图

比较, 抑郁症患者左侧尾状核头和右侧壳核 Ka 值增高, 而左侧尾状核头 Kr 值降低, 提示这些脑区的微观结构受损, 为抑郁症发病机制提供了神经影像学生物学证据。

研究^[12]表明抑郁症患者尾状核血流量及葡萄糖代谢率减低。SPECT 研究^[13]发现抑郁症患者全脑低灌注。另一项 SPECT 研究^[14]也表明抑郁症患者表现出脑灌注减低, 包括基底核。本研究结果显示抑郁症患者左侧尾状核头和双侧壳核 CBF 值减低, 即脑血流灌注减少, 提示 CBF 减低可能是抑郁症病理生理学基础之一。

Sexton 等^[15]发现抑郁症患者丘脑体积较正常对照组减小, 丘脑体积与抑郁严重程度相关, 且抑郁症患者伏隔核和丘脑功能连接异常, 提示丘脑在抑郁症发

病机制中起重要作用。本研究显示抑郁症患者丘脑的 DKI 参数及 CBF 参数均无改变, 与 MacMaster 等^[16]研究报道抑郁症患者丘脑体积与正常对照组无差异的结果一致。虽然功能神经影像学认为丘脑在抑郁症发病机制中起重要作用, 但仍存在争议, 特别是丘脑结构(尤其体积的变化)与血流灌注变化间的关系还有待进一步探讨。

本研究的不足: ①样本量相对较小; ②未对抑郁症患者分亚型进行研究。

总之, 本研究表明抑郁症患者基底核多个部位表现出水分子扩散受限程度减低, 微观结构完整性受损等改变, 提示组织学上细胞结构屏障损伤、细胞密度减低和轴突/髓鞘可能受到破坏, 且基底核血流灌注减低, 表明基底核可能在抑郁症发病机制中起重要作用。

[参考文献]

[1] Arsalidou M, Duerden EG, Taylor MJ. The centre of the brain: Topographical model of motor, cognitive, affective, and somatosensory functions of the basal ganglia. Hum Brain Mapp, 2013, 34(11):3031-3054.

- [2] Lai CH. Patterns of cortico-limbic activations during visual processing of sad faces in depression patients: A coordinate-based meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2014, 26(1):34-43.
- [3] Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, et al. Diffusional kurtosis imaging: The quantification of non-Gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*, 2005, 53(6):1432-1440.
- [4] 单艺, 卢洁, 李坤成. 扩散峰度成像在缺血性脑卒中的研究进展. *中国医学影像技术*, 2013, 29(12):2046-2048.
- [5] Zhu J, Zhuo C, Qin W, et al. Performances of diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging in detecting white matter abnormality in schizophrenia. *Neuroimage Clin*, 2015, 7:170-176.
- [6] Macintosh BJ, Shirzadi Z, Scavone A, et al. Increased cerebral blood flow among adolescents with bipolar disorder at rest is reduced following acute aerobic exercise. *J Affect Disord*, 2017, 208:205-213.
- [7] American Psychiatric Association. Updates to DSM-5 Criteria, Text & ICD-10 Codes. 2015. [2017-09-01]. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/updates-to-dsm-5//updates-to-dsm-5-criteria-text-5>.
- [8] Jensen JH, Helpert JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed*, 2010, 23(7):698-710.
- [9] Sacchet MD, Livermore EE, Iglesias JE, et al. Subcortical volumes differentiate major depressive disorder, bipolar disorder, and remitted major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 2015, 68:91-98.
- [10] Alexopoulos GS, Hoptman MJ, Yuen G, et al. Functional connectivity in apathy of late-life depression: A preliminary study. *J Affect Disord*, 2013, 149(1-3):398-405.
- [11] 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(6):754-761.
- [12] Videbech P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: A critical review. *Acta Psychiatr Scand*, 2000, 101(1):11-20.
- [13] Fountoulakis KN, Iacovides A, Gerasimou G, et al. The relationship of regional cerebral blood flow with subtypes of major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2004, 28(3):537-546.
- [14] Ebmeier KP, Prentice N, Ryman A, et al. Temporal lobe abnormalities in dementia and depression: A study using high resolution single photon emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 63(5):597-604.
- [15] Sexton CE, Mackay CE, Ebmeier KP. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2013, 21(2):184-195.
- [16] MacMaster FP, Carrey N, Langevin LM, et al. Disorder-specific volumetric brain difference in adolescent major depressive disorder and bipolar depression. *Brain Imaging Behav*, 2014, 8(1):119-127.

使用阿拉伯数字和汉字数字的一般原则

根据 GB/T 15835《出版物上数字用法的规定》

(1)在统计图表、数学运算、公式推导中所有数字包括正负整数、小数、分数、百分数和比例等,都必须使用阿拉伯数字。

(2)在汉字中已经定型的词、词组、成语、缩略语等都必须使用汉语数字,例如:一次方程、三维超声、二尖瓣、法洛四联症、星期一、五六月、八九个月、四十七八岁等。

(3)除了上述情况以外,凡是使用阿拉伯数字而且又很得体的地方,都应该使用阿拉伯数字。遇到特殊情况时,可以灵活掌握,但应该注意使全篇同一。

(4)如果数字的量级小于 1 时,小数点前面的零(0)不能省去,如 0.32 不能写成.32。