

◆ 中枢神经影像学

DTI observation on different brain regions in patients with treatment-resistant depression

ZHANG Meihua*, YU Dehong, ZHAO Jianjiang, WEI Wenyan, SHEN Yun

(Department of Radiology, Zhejiang Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311202, China)

[Abstract] **Objective** To explore the microstructural changes in different brain regions of treatment-resistant depression (TRD) patients with DTI. **Methods** Totally 18 TRD patients (TRD group) and 18 gender, age and education-matched healthy volunteers (control group) underwent conventional MRI and DTI. The thickness of genu, body and pressure of corpus callosum were measured, and the FA value and ADC value of different brain regions were measured and compared between the two groups. **Results** No abnormality was found on routine MRI of all subjects. In control group, the size of the lateral ventricle and the third ventricle were both normal. In TRD group, the size of the lateral ventricle and the third ventricle in 16 patients were normal, while in 2 patients slightly enlarged. There was no significant difference in thickness of corpus callosum (all $P > 0.05$), nor in ADC values between the 2 groups (all $P > 0.05$). FA value of bilateral lower frontal gyrus and middle frontal gyrus, anterior cingulate gyrus, bilateral hippocampus, the genu and pressure part of the corpus callosum of TRD group were lower than those of control group (all $P < 0.05$). **Conclusion** DTI parameter FA value can quantitatively reflect the microstructural changes in multiple brain regions of TRD patients, which may be related to the drug resistance of depression.

[Key words] Depression; Magnetic resonance imaging; Diffusion tensor imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.201801148

DTI 观察难治性抑郁症患者不同脑区微观结构改变

张梅花*, 余德洪, 赵建江, 魏文艳, 沈 云

(浙江萧山医院放射科, 浙江 杭州 311202)

[摘要] **目的** 采用 DTI 观察难治性抑郁症 (TRD) 患者不同脑区微观结构改变。 **方法** 对 18 例 TRD 患者 (TRD 组) 和 18 名性别、年龄、受教育程度匹配的健康志愿者 (对照组) 行常规 MR 和 DTI 扫描, 测量胼胝体压部、体部和膝部厚度和不同脑区的 FA 值及 ADC 值, 比较 2 组间的差异。 **结果** 所有受试者常规 MRI 均未见异常。对照组侧脑室和第三脑室大小正常; TRD 组 16 例侧脑室和第三脑室大小正常, 2 例略扩大。TRD 组与对照组间胼胝体各部的厚度差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。2 组间各脑区 ADC 值差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05); TRD 患者双侧额下回和额中回、前扣带回、双侧海马、胼胝体膝部和压部的 FA 值低于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。 **结论** DTI 参数 FA 值可定量反映 TRD 患者多个脑区的微观结构改变, 后者可能与抑郁症的抗药性有关。

[关键词] 抑郁; 磁共振成像; 扩散张量成像

[中图分类号] R749.41; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2018)09-1333-04

抑郁症是一种严重影响患者身心健康的精神心理

疾病, 其确切发病机制尚不明确, 临床治疗困难, 部分患者在经过 2 种或以上抗抑郁药物足量、足疗程治疗后仍无效或疗效甚微, 而逐渐转为难治性抑郁症 (treatment-resistant depression, TRD)^[1]。目前临床主要通过国内或国际抑郁诊断标准及量表评分等诊断抑郁症, 并对其严重度进行判断, 这些方法均存在主观性较强、精确性较差等局限性。MR 成像设备的更新

[基金项目] 2016 年萧山区社会发展重大科技攻关项目 (2016201)。

[第一作者] 张梅花 (1980—), 女, 河南商丘人, 硕士, 副主任医师。研究方向: 中枢神经系统影像学。

[通信作者] 张梅花, 浙江萧山医院放射科, 311202。

E-mail: zmh1980914@163.com

[收稿日期] 2018-01-25 **[修回日期]** 2018-06-12

换代及相关脑功能成像技术的兴起及成熟,为客观评价抑郁症患者的脑结构和功能改变,从而探索其神经病理学机制提供了简单、无创的在体动态监测手段。本研究采用 DTI 技术研究 TRD 患者不同脑区域微观结构改变。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 8 月—2017 年 10 月我院心理卫生科收治的 18 例 TRD 患者(TRD 组),男 8 例,女 10 例,年龄 18~65 岁,平均 (41.4 ± 2.5) 岁,平均受教育 (13.35 ± 2.22) 年;MR 检查前 2 周内均未服用抗抑郁药物。TRD 诊断标准:符合 ICD-10 或 CCMD-3 抑郁发作诊断标准,且用现有 2 种或 2 种以上抗抑郁药,经足够剂量、足够疗程(6 周以上)治疗后无效或收效甚微^[1]。收集同期年龄、性别、受教育程度相匹配的 18 名正常志愿者为对照组,男 7 名,女 11 名,年龄 17~66 岁,平均 (40.6 ± 3.1) 岁,平均受教育 (14.25 ± 1.23) 年。排除标准:头部外伤史;精神发育迟滞;严重躯体疾病;MRI 发现脑器质性病变;酒精和药物滥用史;一级亲属罹患精神分裂症、心境障碍及其他严重精神疾病。所有受试者均为右利手。本项目经本院伦理委员会批准,受试者均知情并签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 GE Signa HDxt 1.5T 全身超导 MR 扫描仪,头部正交线圈。扫描参数:轴位 T1W, TR 420 ms, TE 8.49 ms, FOV 36 mm×36 mm, NEX 2, 层厚 8 mm;轴位 T2W, TR 3 200 ms, TE 102 ms, FOV 24 cm×24 cm, NEX 2, 层厚 6 mm;轴位 T2-液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列, TR 8 500 ms, TE 155 ms, FOV 24 cm×24 cm, NEX 1, 层厚 6 mm;矢状位 T1-FLAIR 序列, TR 1 750 ms, TE 24 ms, FOV 24 cm×24 cm, NEX 2, 层厚 6 mm;轴位 EPI 序列 DWI ($b=0, 1\ 000\ \text{s/mm}^2$), TR 4 560 ms, 最短 TE, FOV 24 cm×24 cm, 层厚 6 mm。DTI 扫描:采用单次激发自旋回波平面回波成像序列行全脑轴位扫描, TR 8 000 ms, 最短 TE, b 值为 $0, 1\ 000\ \text{s/mm}^2$, 扩散敏感梯度施加方向为 15 个, FOV 24 cm×24 cm, 层厚 5 mm。

1.3 图像分析 将图像传送输至 PACS 系统,观察各序列图像有无脑内异常信号。以侧脑室和第三脑室 4 点等级评定法^[2]对所有受试者的侧脑室及第三脑室进行分级:A 级为正常;B 级为轻度扩张;C 级为中度扩张;D 级为重度扩张。于矢状位 T1-FLAIR 图像上胼胝体最大层面测量胼胝体压部、体部和膝部厚度。

采用 AW4.6 工作站和 FuncTool 后处理软件包重

建 DTI 图像,获得 FA 图和 ADC 图,根据脑解剖结构不同选择合适大小的圆形 ROI,分别测量不同脑区的 FA 值及 ADC 值,包括双侧额上回、额中回和额下回、胼胝体膝部和压部、右侧内囊前支、膝部和后支、扣带回前部、双侧海马、右侧中央前回和中央后回以及双侧丘脑。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计分析软件。计量数据用 $\bar{x} \pm s$, 2 组间比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有受试者常规 T1WI、T2WI、FLAIR 及 DWI 均未见异常信号。对照组侧脑室及第三脑室大小正常,均为 A 级;TRD 组中 16 例侧脑室及第三脑室为 A 级(图 1A),2 例略扩张为 B 级(图 1B)。TRD 组与对照组胼胝体各部的厚度差异均无统计学意义(P 均 > 0.05 , 表 1)。

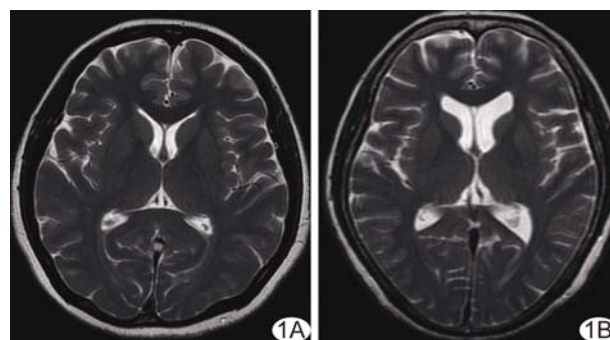


图 1 侧脑室分级图 A. 患者女,36 岁,TRD 组,侧脑室分级为 A 级; B. 患者女,57 岁,TRD 组,侧脑室分级为 B 级

表 1 TRD 组与对照组胼胝体各部厚度比较(mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	胼胝体压部	胼胝体体部	胼胝体膝部
TRD 组	9.94 ± 2.20	5.41 ± 1.67	10.42 ± 1.98
对照组	10.87 ± 1.20	5.62 ± 1.31	9.98 ± 2.21
t 值	-1.575	-0.420	0.629
P 值	0.123	0.677	0.534

TRD 组与对照组各脑区 ADC 值差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);TRD 组双侧额中回和额下回、胼胝体膝部和压部、扣带回前部、双侧海马的 FA 值低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),其他脑区两组间 FA 值差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2,图 2、3。

3 讨论

TRD 给患者家庭和社会带来巨大的经济负担。MRI 技术的快速发展,使对 TRD 的神经病理学研究成

表 2 不同脑区 TRD 组与对照组 ADC 值及 FA 值比较($\bar{x} \pm s$)

脑区	ADC 值($\times 10^{-10} \text{ mm}^2/\text{s}$)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	FA 值		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	TRD 组	对照组			TRD 组	对照组		
右侧额上回	8.23±1.12	8.65±1.18	−1.095	0.281	0.37±0.05	0.38±0.05	−0.600	0.553
右侧额中回	7.55±5.50	7.49±4.90	0.035	0.973	0.31±0.07	0.42±0.07	−5.062	<0.001
右侧额下回	7.94±2.78	7.67±3.52	0.255	0.800	0.27±0.07	0.34±0.04	−3.683	0.001
左侧额上回	7.98±2.23	8.09±3.09	−0.123	0.903	0.32±0.03	0.33±0.06	−0.633	0.531
左侧额中回	8.01±1.30	7.96±1.71	0.099	0.922	0.32±0.03	0.42±0.06	−6.325	<0.001
左侧额下回	7.94±2.78	7.52±2.02	0.519	0.607	0.28±0.03	0.39±0.07	−5.789	<0.001
胼胝体膝部	9.37±1.28	8.99±3.40	−0.444	0.660	0.76±0.05	0.82±0.04	−3.777	0.001
胼胝体压部	7.90±7.92	7.91±2.83	−0.005	0.996	0.70±0.06	0.75±0.02	−3.939	<0.001
右侧内囊前支	7.76±3.80	7.71±5.64	0.031	0.975	0.50±0.03	0.52±0.05	−1.455	0.155
右侧内囊膝部	7.54±2.48	7.24±2.12	0.390	0.699	0.55±0.06	0.56±0.07	−0.460	0.648
右侧内囊后支	7.48±3.02	7.59±3.46	−0.102	0.920	0.71±0.05	0.72±0.03	−0.354	0.472
扣带回前部	7.58±4.45	8.06±2.26	−0.408	0.686	0.34±0.05	0.44±0.05	−6.000	<0.001
左侧海马	8.51±4.34	8.77±2.24	−0.226	0.823	0.09±0.02	0.12±0.05	−2.363	0.002
右侧海马	7.63±1.94	8.43±2.31	−1.533	0.134	0.08±0.01	0.12±0.04	−4.116	<0.001
右侧中央前回	8.26±3.61	8.46±5.19	−0.134	0.894	0.31±0.05	0.32±0.11	−0.351	0.728
右侧中央后回	8.20±7.64	8.16±4.32	0.019	0.985	0.30±0.01	0.31±0.02	−1.897	0.066
左侧丘脑	7.40±2.71	7.66±3.03	−0.271	0.788	0.22±0.04	0.23±0.06	−0.588	0.560
右侧丘脑	8.29±2.90	8.40±5.64	−0.074	0.942	0.26±0.02	0.27±0.04	−0.949	0.350

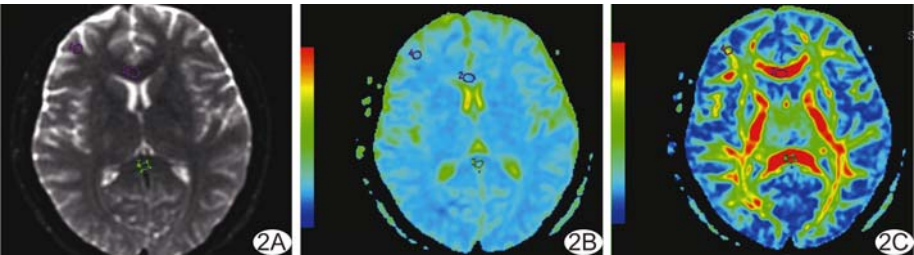


图 2 患者女,33 岁,TRD 组 A. DTI 图; B. ADC 图; C. FA 图

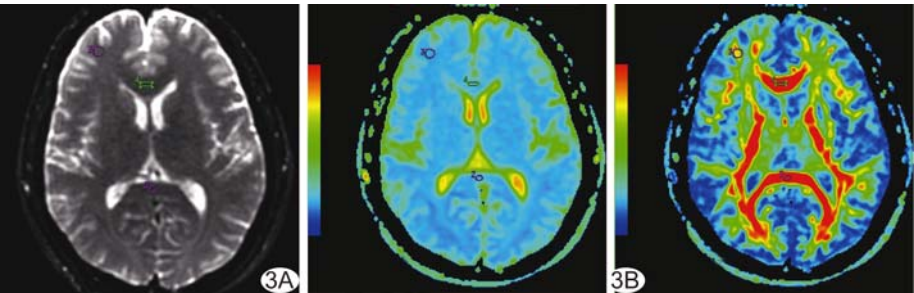


图 3 志愿者男,34 岁,对照组 A. DTI 图; B. ADC 图; C. FA 图

为可能。目前临床主要以 CT 和 MRI 观察各种精神类疾病患者的脑结构。CT 扫描时间短,多用于不能配合 MR 扫描的患者,如精神分裂症、躁狂症等。抑郁、失眠等疾病患者配合良好,可进行常规 MRI 及 fMRI,以获得更加全面的脑结构和功能信息。

Shah 等^[3-4]发现 TRD 患者脑室扩大、灰质体积缩小。本研究中,对照组的侧脑室及第三脑室大小正常,均为 A 级;TRD 组 16 例侧脑室及第三脑室为 A 级,

仅 2 例患者脑室略扩张,为 B 级,其与 TRD 间的关系还需进一步研究。本研究 TRD 组和对照组常规 MRI 表现均未见异常,且 2 组间胼胝体各部厚度差异无统计学意义,提示常规 MRI 并不能发现 TRD 患者脑结构的细微改变。

1996 年,Basser 等^[5]首次提出 DTI 技术。DTI 可在活体内无创检测神经纤维的完整性和连通性,其原理是通过测量水分子的弥散运动来重建白质纤维束的轨迹,并可提供定量特征性参数,如 ADC 值和 FA 值,ADC 值反映水分子的整体扩散水平。脑白质的髓鞘和纤维限制了水分子在垂直方向上的扩散,因而平行于髓鞘和纤维走向的水分子的扩散程度大于垂直方向,即水分子扩散存在各向异性。FA 值用来评价脑白质内水分子扩散的各向异性改变,FA 值大,表明纤维走向较为一致、紧密,髓鞘发育正常;FA 值降低则提示纤维微细结构受损。作为脑的高级功能区之一,额叶主要参与情感、记忆、专注、自制力等高级精神活动。额中回和扣带回前部是默认模式网络(default-mode network, DMN)的重要组成部分^[6],额中回的异常自

主神经活动可导致自上而下调控的失能,这可能是抑郁症患者情感、行为、认知和内分泌改变的发病基础^[7]。扣带回前部与情绪、心境、自我控制等有关^[8]。认知控制网络(cognitive control network, CCN)包括前额叶皮层背外侧和前扣带回膝部,与注意的上下调节、情感反应的调节、工作记忆和认知控制功能有关;额下回对于认知功能非常重要,额下回三角部是反应控制的关键脑区,主要包括对刺激的辨别、冲突察觉及反应选择等。本研究中,TRD 组额下回、额中回及扣带回前部 FA 值下降,提示 TRD 患者 DMN 和 CCN 存在微观结构异常或损伤。

胼胝体是连接两侧大脑半球的主要神经纤维束,与大脑各脑叶、透明隔和穹窿之间均有纤维联系,其纤维呈扇形向两侧半球投射,形成胼胝体辐射,在脑正中矢状面上由前向后分为嘴部、膝部、体部和压部;其功能与执行两侧大脑半球的协调功能有关,损伤后会引发两侧大脑半球失连接的症状,导致认知及情感障碍。Guo 等^[9]发现 TRD 患者胼胝体 FA 值降低。本研究于轴位胼胝体膝部和压部显示最佳层面上测量 FA 值,发现 TRD 患者胼胝体膝部和压部 FA 值下降,提示胼胝体白质完整性缺失可能与 TRD 的发病机制有关。

海马是边缘系统中最为重要的灰质核团,参与情感、记忆及情绪调节,与抑郁症的发生、发展有密切联系。邹可等^[10]发现 TRD 患者右侧海马代谢增强,双侧海马 NAA/Cr 不对称性消失;赵亮等^[11]对首发单相抑郁症患者的海马组织代谢及回流静脉进行分析,发现抑郁症患者双侧海马 NAA/Cr 和 Cho/Cr 显著降低,且侧脑室下静脉直径、长度及分支数目明显减少。上述研究均印证了海马异常在抑郁发生、发展中的关键作用。本研究发现 TRD 患者双侧海马的 FA 值均较对照组降低,提示海马微结构损伤可能参与 TRD 的发生、发展。Kochanski 等^[12]采用 DTI 识别深部脑刺激手术中的靶向部位丘脑髓纹,以研究 TRD 患者的病理生理机制,发现丘脑髓纹是外侧缰核的主要传入白质束,而外侧缰核则是与 TRD 的病理生理密切相关的丘脑核团。在今后的研究中,将 DTI 与临床非药物治疗手段(如深部脑刺激、迷走神经刺激和重复经颅磁刺激等)相结合,观察治疗效果,或有望解决 TRD 药物治疗抵抗的问题。

总之,DTI 参数 FA 值可反映 TRD 患者多个脑区微结构的损伤,不同脑区微结构损伤的联合作用可能有助于解释 TRD 的发生机制。本研究为回顾性研究,忽略了 TRD 初始起病的生物学异常。TRD 初始起病的生物学标记、不同脑区血流灌注的变化^[13]将是今后进一步研究的方向。

[参考文献]

- [1] Little A. Treatment-resistant depression. *Am Fam Physician*, 2009,80(2):167-172.
- [2] Zasler ND, katz DI, Zafonte RD. *Brain injury medicine*. New York: Demos Medical Publishing, 2006:217.
- [3] Shah PJ, Glabus MF, Goodwin GM, et al. Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy. *Br J Psychiatry*, 2002,180:434-440.
- [4] Liu F, Guo W, Yu D, et al. Classification of different therapeutic responses of major depressive disorder with multivariate pattern analysis method based on structural MR scan. *PLoS One*, 2012,7(7):e40968.
- [5] Bassar PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*, 1996,111(3):209-219.
- [6] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brains default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2008,1124:1-38.
- [7] SavitzJB, Drevets WC. Imaging phenotypes of major depressive disorder: Genetic correlates. *Neuroscience*, 2009, 164 (1): 300-330.
- [8] Killgore WD, Yurgelun-Todd DA. Activation of the amygdala and interior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces. *Neuroimage*, 2004,21(4):1215-1223.
- [9] Guo WB, Liu F, Chen JD, et al. Altered white matter integrity of fore-brain in treatment-resistant depression: A diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012,38(2):201-206.
- [10] 邹可,孙学礼,黄晓琦,等. 难治性抑郁症患者海马代谢的磁共振质子波谱研究. *中华精神科杂志*, 2007,40(2):74-77.
- [11] 赵亮,李月峰,王冬青,等. 磁共振质子波谱和磁敏感对首发单相抑郁症患者海马组织代谢及回流静脉的联合分析. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2014,23(10):901-903.
- [12] Kochanski RB, Dawe R, Eddelman DB, et al. Identification of the stria medullaris thalami using diffusion tensor imaging. *Neuroimage Clin*, 2016,12:852-857.
- [13] 张蕾,赵莲萍,刘斯润,等. 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. *中国医学影像技术*, 2018,34(2):176-180.