

脑梗死后抑郁症患者海马及杏仁核体积的 MRI 研究

陈宇, 徐坚民, 冯敢生, 吴明祥, 孙国平, 李莹, 龚静山, 饶梓彬, 陈文娇

【摘要】 目的:探讨脑梗死后抑郁症(PSD)患者海马及杏仁核体积改变特点及与抑郁症关系。**方法:**研究 11 例梗死后抑郁症(PSD)患者及 13 例脑梗死无抑郁症(CONT)患者和 15 例健康志愿(NORM)者,运用容积分析软件测量两侧海马及杏仁核体积。**结果:**各组均显示海马及杏仁核体积左侧<右侧,其中 PSD 组与 NORM 组两侧海马及杏仁核体积差异有显著性;PSD 组中两侧海马及杏仁核体积均明显<对照组(海马左右 $P=0.001, 0.040$;杏仁核左右 $P=0.000, 0.000$), PSD 组右侧海马体积明显<正常组($P=0.034$);PSD 患者双侧海马及杏仁核体积缩小与 HAMD 抑郁量表评分均缺乏相关性。**结论:**海马及杏仁核体积异常可能构成梗死后抑郁症的神经生物学基础,也说明边缘系统在抑郁症的发病机制中起着重要作用。

【关键词】 脑梗死; 抑郁症; 海马; 杏仁核; 磁共振成像

【中图分类号】 R743.33; R749.42; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2009)06-0603-04

Volumetric MRI Analysis of the Amygdala and the Hippocampus in Patients with Post-stroke Depression CHEN Yu, XU Jian-min, FENG Gan-sheng, et al. Department of Radiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong Science and Technology University, Wuhan 430022, P. R. China

【Abstract】 Objective: To study the MRI volume of the amygdala and hippocampus in patients with post-stroke depression (PSD). **Methods:** Quantitative MRI of the amygdala and hippocampus was studied in 11 patients with post-stroke depression and compared with 13 stroke patients without depression (CONT) and 15 age-matched controls (NORM). **Results:** PSD group and NORM group exhibited similar significant hippocampal and amygdala asymmetry (left smaller than right). The volume of the bilateral hippocampus and amygdala was significantly smaller in PSD group than that in CONT group ($P<0.05$). The right hippocampus was smaller in PSD group than that in NORM group ($P=0.034$); No correlation was found between the hippocampal and amygdala volume abnormalities and the score of HAMD in PSD patients. **Conclusion:** These findings support the hypothesis that the hippocampus and amygdala within limbic-cortical networks may play a crucial role in the pathogenesis of post-stroke depression.

【Key words】 Brain infarction; Depressive disorder; Hippocampus; Amygdala; Magnetic resonance imaging

脑梗死是当前严重危害人类生命与健康的常见病、多发病,是中老年患者致死、致残的主要原因之一。梗死后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中常见并发症。据国内外文献报道,PSD 总体发病率 40%~50%^[1],远高于其他人群。PSD 不仅影响患者的生存质量,还妨碍神经功能的恢复。目前国内外研究已基本肯定抑郁症与海马及杏仁核有关,但结果相互矛盾,且对 PSD 研究较少。本研究拟通过对梗死后抑郁症及对照组的海马及杏仁核体积进行分析,以探讨 PSD 脑形态结构改变的特点。

材料与方法

1. 研究对象

梗死后抑郁(PSD)组:11 例,8 男 3 女,年龄 41~76 岁(64.8 ± 12.2)。入组标准:符合 1994 年全国脑血管病工作会议制订的脑梗死的诊断标准。检查时患者意识清醒,无明显的智能障碍、失语及脑出血史,患者无精神疾病个人史和家族史,均为右利手。符合中国精神疾病诊断与分类标准第三版(CCMD-3)抑郁症诊断标准,抑郁评定主要采用 24 项汉密尔顿抑郁量(HAMD)表,由专业神经科医生判定。评分>7 分者确定为 PSD 组,8~17 分为轻度,18~24 分为中度,大于 24 分为重度。本组评分 8~31 分,平均 16.5 ± 7.1 分;受教育程度 5~13 年,平均受教育程度 8.5 ± 3.1 年。

梗死后无抑郁症组:13 例,6 男 7 女,年龄 59~77

作者单位: 430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院(陈宇、冯敢生);518020 广东,深圳市人民医院放射科(徐坚民、吴明祥、孙国平、李莹、龚静山、饶梓彬、陈文娇)

作者简介: 陈宇(1970-),男,湖南长沙人,博士,副主任医师,主要从事中枢神经系统诊断工作。

通讯作者: 冯敢生, E-mail: chenyl722@163.com

基金项目: 2006 年深圳市卫生局科技重点项目(200604)

岁(66.8 ± 5.5)。脑梗死诊断标准等同上,经抑郁自评量表及 24 项汉密尔顿抑郁量(HAMD)表排除忧郁状态;受教育程度 5~13 年(9.5 ± 3.6)年。

正常对照组:与 PSD 组患者年龄、教育程度相匹配的健康志愿者 15 名,无精神疾病家族史,无颅脑外伤史及脑器质性疾病史,均为右利手,扫描前通过抑郁自评量表排除抑郁情绪状态。受试者年龄 41~74 岁(59.5 ± 7.4),受教育程度 5~13 年(9.5 ± 2.6)年。CONT、NORM 2 组与 PSD 组性别、年龄及受教育年数差异均无显著性意义($P > 0.05$)。

本研究获医院医学伦理委员会批准,实验前告知实验内容,并由本人或家属签署知情同意书。

2. 方法

采用 Siemens 公司 1.5T AVANTO 核磁共振成像系统,多通道阵列头线圈。扫描序列:先常规横断面 SE T₁WI、T₂WI 加扩散成像(DWI),三维扫描采用矢状面 FLASH-3D 序列,TR 11 ms,TE 4.4 ms,翻转角为 15°。矩阵 256×224,视野 256 mm×224 mm,层厚 1 mm,层距 0.2 mm,共 176 层。

3. 数据处理

杏仁核体积的确定:杏仁核是位于颞叶背内侧的灰质核团,其边界在 MRI 上难以准确划分,目前已经制定了一些杏仁核体积测量的指南。参照 Tamraz 和 Watson 等^[2,3]的方法,杏仁核前界以鼻内侧沟的起始部出现为基准计算,杏仁核内缘被一部分鼻内区皮质覆盖,也构成了环回的表层,半月沟 MRI 上难以显示,以小脑幕切迹为杏仁核腹内侧面界限,小脑幕切迹下的鼻内区皮质未计入杏仁核体积内;杏仁核的下缘及侧缘以颞叶的白质纤维为界,通过侧脑室颞角确定,杏仁核的上缘以鼻内沟至环池下部的连线为界。

海马体积的确定:海马结构分为海马本部与齿状回两部分,海马下脚和齿状回的外部在海马沟的深部相对。参照 Frodl 及 Mervaala 等^[4,5]的测量方法,以侧脑室下角确定海马头,海马头的特征是其上的几个指状突

起,在其腹脑室面上表现显著,代表海马结构上的折叠,海马的下界通过海马下脚来确定,海马旁回被排除在体积测量之外。海马体测量范围包括海马下脚、海马本部、齿状回、海马槽及海马伞;对于海马尾,我们将穹窿脚、海马旁回排除在测量范围外,其测量后缘确定在穹窿脚与海马、海马伞的分界平面(图 1、2)。

体积分析:通过 FLASH-3D 序列获得与连合-脑门参考线平行的斜冠状面重建像(层间距为 0),将图像资料传输到 PC 工作站。导入到 AFNI 软件中,同时打开矢状面、冠状面、横轴面 3 个视窗,调节窗宽、窗位至灰白质对比明显,用鼠标按照上述标准结合矢状面、轴面三维图像逐层勾画出海马及杏仁核的范围,同时在其他窗口监视勾画范围不超过相应的解剖结构。工作站通过计算兴趣区的面积及前后覆盖的层数,分别自动计算出海马及杏仁核体积。同时在 T₁WI 轴面及矢状面上测量颅腔的最大左右径、前后径,并测量枕骨大孔前下缘至颅顶内板间的最远距离,得到平均颅腔体积。

标准化:取得 PSD 组及 CONT、NORM 组受试者海马和杏仁核体积的原始数据后,为消除个体头颅大小差异的影响,按下面公式对原始数据进行标准化处理。

$$V_{\text{标}} = V_{\text{原}} \times V_{\text{均}} / V_{\text{n}}$$

$V_{\text{标}}$ 为海马及杏仁核标准化后的体积, $V_{\text{原}}$ 为海马及杏仁核的原始数据; $V_{\text{均}}$ 为平均颅腔体积; V_{n} 为受试者的颅腔体积。

4. 统计学分析

运用 SPSS16.0 软件处理,组间各参数比较运用 one-way ANOVA 分析,组内各参数运用配对样本 t

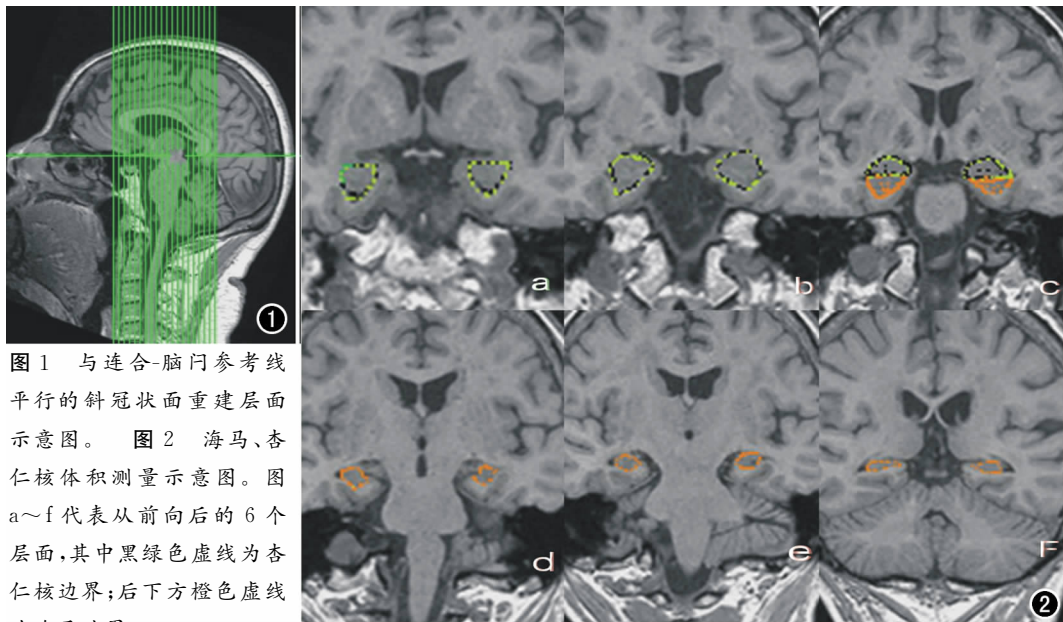


图 1 与连合-脑门参考线平行的斜冠状面重建层面示意图。图 2 海马、杏仁核体积测量示意图。图 a~f 代表从前向后的 6 个层面,其中黑绿色虚线为杏仁核边界;后下方橙色虚线为海马边界。

检验, HAMD 忧郁量表评分与双侧海马及杏仁核体积之间的关系运用相关分析的 Bivariate 过程。

结 果

各组基本资料及双侧海马及杏仁核平均体积见表 1。各组均显示海马及杏仁核体积左侧<右侧, 其中 PSD 组与 NORM 组两侧海马及杏仁核体积差异有显著性意义。左侧海马: 右侧海马 (PSD 组: $t = -3$, $P = 0.013$; NORM 组: $t = -7.46$, $P = 0.000$), 左侧杏仁核: 右侧杏仁核 (PSD 组: $t = -5.04$, $P = 0.001$; NORM 组: $t = -3.28$, $P = 0.005$), 而 CONT 组两侧海马及杏仁核体积差异无显著性意义(图 3)。

表 1 PSD、CONT、NORM 3 组受试者基本资料
双侧海马及杏仁核平均体积(mm^3)

组别	人数	左侧海马	右侧海马	左侧杏仁核	右侧杏仁核
PSD 组	11	2433.5 $\pm$ 310.7	2801.8 $\pm$ 374.4	861.9 $\pm$ 255.5	1103.2 $\pm$ 207.7
CONT 组	13	3058.8 $\pm$ 554.5	3182.9 $\pm$ 539.1	1469.4 $\pm$ 365.1	1585.9 $\pm$ 293.2
NORM 组	15	2749.0 $\pm$ 346.9	3183.7 $\pm$ 374.4	1016.1 $\pm$ 217.5	1164.2 $\pm$ 266.1

B 组受试者双侧海马及杏仁核平均体积对比柱形图

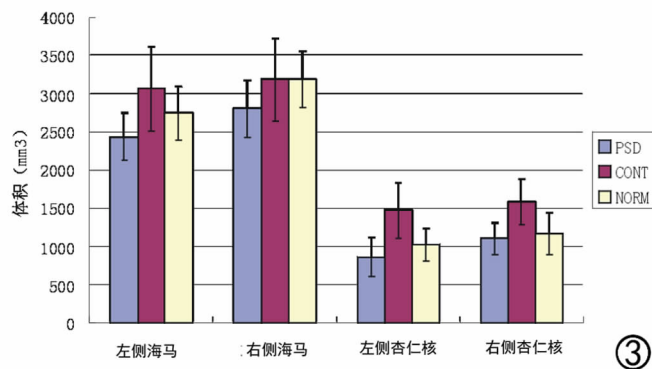


图 3 PSD、CONT、NORM 3 组受试者双侧海马及杏仁核平均体积对比柱形图。

PSD 组中两侧海马及杏仁核体积均明显<CONT 组(海马左右 $P = 0.001$, 0.040 ; 杏仁核左右 $P = 0.000$, 0.000), PSD 组右侧海马体积明显<NORM 组($P = 0.034$); CONT 组双侧杏仁核体积均明显>NORM 组($P = 0.000$, 0.000)。PSD 患者双侧海马及杏仁核体积缩小与 HAMD 抑郁量表评分均缺乏相关性($P > 0.05$)。

讨 论

梗死后抑郁(PSD)是脑卒中常见的并发症。据国内外文献报道 PSD 发病率公认为 40%~50%, 远高于其他人群。本组发生率是 45.8%(11/24), 与之相符

合。PSD 大部分为轻至中度抑郁^[6], 其临床表现轻者可表现为睡眠紊乱、早醒、食欲减退, 对自身缺乏信心等; 重者可表现为躯体不适及精神运动迟滞现象。不仅影响患者的生存质量, 还妨碍神经功能障碍的恢复和增加脑血管病的死亡率。

PSD 的发病机制不明, 存在不同的假设。目前认为影响 PSD 的因素主要有神经解剖学(脑血管病的部位)、神经递质学(5-羟色胺和去甲肾上腺素)、神经内分泌学和社会心理学。神经内分泌学发现抑郁症时存在着下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)的功能亢进, 表现为室旁核促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)神经元总数、加压素共表达 CRH 神经元数目明显增加, 故 CRH 被认为是抑郁症症状的发生因子, 而海马富含各种信使的受体, 尤其是皮质激素受体, 在应激反应中它不仅是高位调节中枢, 更是受应激累及的最敏感的区域。Rajkowska^[7]经过对抑郁症患者尸检发现海马区神经元大小明显减小, 伴发着由神经元和胶质细胞的突起和突触构成神经纤维网的萎缩。故认为下丘脑-垂体-肾上腺轴激活以后 CRH 表达增强, 其作用于垂体靶细胞引起促肾上腺皮质激素水平上升, 后者再作用于肾上腺皮质引起糖皮质激素(GC)升高。GC 主要靶区为海马, 海马内受体是中枢神经系统内密度最高的部分, 当海马受到长期、过量的 GC 攻击时细胞内谷氨酸上升而发生中毒、损害, 从而抑郁症患者产生认知障碍, 动机低下等症状。McEwen^[8]最早发现重复限制性应激会导致海马 CA3 锥体细胞树突萎缩, 顶树突的数量减少和长度缩短, 这些在树突方面的变化由长期反复(3 周)暴露于限制性应激造成, 并可在消除应激后得以逆转。Andres 等^[9]在动物实验中亦得到类似结果。这导致了临床上通过药物降低体内 GC 来治疗抑郁症的思路。

既往研究发现^[10]抑郁症患者存在神经解剖环路(边缘系统-皮层-纹状体-苍白球-丘脑环路)的结构与功能异常, 最明显的异常是杏仁核和海马体积以及额叶、颞叶等结构的改变^[11,12]。其中作为边缘系统的海马和杏仁核共同参与了情感行为的形成、自主活动、内分泌整合过程, 在抑郁症的发病机制中起着重要的作用。

本研究结果表明各组均显示双侧海马及杏仁核体积不对称, 左侧<右侧, 其中 PSD 组与 NORM 组差异有显著性意义, 与 Tamraz、Frodl 等学者的测量基本一致^[2,4]。同时我们也发现 PSD 组中两侧海马及杏仁核体积比 CONT 组有明显缩小。支持一些学者的双侧海马萎缩测量结果^[4], 但与有些学者认为抑郁症患

者只有一侧海马萎缩或者未见到海马体积改变的测量结果不一致^[5,13],我们推测与后者差异主要在于测量方法及病例条件的区别。

同属边缘系统的杏仁核具有整合和控制情绪、调节自主行为的作用,也涉及了抑郁的行为、情绪或心境改变的过程^[14]。Irwin 等^[15]发现抑郁患者杏仁核的半球间功能联系强与正常人,认为这是额皮质和杏仁核共同的功能障碍所导致。Bowley 等^[16]经尸检发现抑郁症患者的海马及杏仁核中胶质细胞数目及密度明显减少。但也有报道双相抑郁症患者有杏仁核体积增大^[17],且重症抑郁患者的左侧杏仁核体积大于右侧,并与抑郁的严重程度成正比。我们研究发现抑郁症患者两侧海马及杏仁核体积明显减少,支持前者观察的结果。

脑结构及功能异常与 PSD 之间的关系仍是今后研究的重点问题,特别是目前的研究还没有明确脑结构和功能的改变是抑郁症的病因还是结果,还有待于进一步对高危患病人群与正常人群进行长期的跟踪研究。本研究从影像学角度论证了 PSD 时机体可能通过一系列的神经生化机制导致脑组织器质性损害,为临床治疗 PSD,保护海马及杏仁核结构,改善 PSD 患者症状及预后提供了新的思路。

参考文献:

- [1] Whyte EM, Mulsant BH. Poststroke Depression: Epidemiology, Pathophysiology, and Biological Treatment[J]. *Biol Psychiatry*, 2002, 52(3): 253-264.
- [2] Tamraz JC, Comair YG. Atlas of Regional Anatomy of the Brain Using MRI with Functional Correlations[M]. Berlin: Springer-Verlag, 2000. 168-181.
- [3] Watson C, Andemann F, Gloor P, et al. Anatomic Basis of Amygdaloid and Hippocampal Volume Measurement by Magnetic Resonance Imaging[J]. *Neurology*, 1992, 42(9): 1743-1750.
- [4] Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, et al. Hippocampal Changes in Patients with a First Episode of Major Depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(7): 1112-1118.
- [5] Mervaala E, Fohr J, Kononen M, et al. Quantitative MRI of the Hippocampus and Amygdala in Severe Depression[J]. *Psychological Medicine*, 2000, 30(1): 117-125.
- [6] Pohjavara T, Leppavuori A, Siira I, et al. Frequency and Clinical Determinants of Post-stroke Depression[J]. *Stroke*, 1998, 29(4): 2311-2317.
- [7] Rajkowska G. Depression what we can Learn from Postmortem Studies[J]. *Neuroscientist*, 2003, 9(4): 273-284.
- [8] Watanabe Y, Gould E, McEwen RS. Stress Induces Atrophy of Apical Dendrite of Hippocampal CA3 Pyramidal Neurons[J]. *Brain Res*, 1992, 588(2): 341-345.
- [9] Andres MK. Is Major Depression a Neurologic Disorder with Psychiatric Symptoms[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2004, 5(5): 636-644.
- [10] 汤艳清, 谢光荣. 抑郁症的脑结构影像学改变及其机制的研究进展[J]. *中国临床心理学杂志*, 2005, 13(3): 366-369.
- [11] 夏军, 陈军, 周义成, 等. 抑郁症患者海马及杏仁核容积异常的 MRI 研究[J]. *中华放射学杂志*, 2005, 39(2): 140-143.
- [12] 林明方, 李建军, 王桂华, 等. 抑郁症首次发病患者三维磁共振氢质子波谱的分析研究[J]. *中华精神科杂志*, 2006, 39(1): 5-8.
- [13] Vythilingam M, Heim C, Newport J, et al. Childhood Trauma Associated with Smaller Hippocampal Volume in Women with Major Depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(12): 2072-2080.
- [14] Perlov E, Philipsen A, Tebartz van Elst L, et al. Hippocampus and Amygdala Morphology in Adults with Attention-deficit Hyperactivity Disorder[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2008, 33(6): 509-515.
- [15] Irwin W, Anderle MJ, Abercrombie HC, et al. Amygdalar Inter-hemispheric Functional Connectivity Differs between the Non-depressed and Depressed Human Brain[J]. *Neuroimage*, 2004, 21(2): 674-686.
- [16] Bowley MP, Drevets WC, Ongur D, et al. Low Glial Numbers in the Amygdala in Major Depressive Disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2002, 52(5): 404-412.
- [17] Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging of Structural Abnormalities in Bipolar Disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56(3): 254-260.

(收稿日期: 2009-03-03)

《放射学实践》2009 年专刊征订启事

由《放射学实践》杂志编辑出版的 2009 年专刊, 内容为影像医学专业人员感兴趣的病例报道荟萃, 共搜集 43 个病例分 I、II 两册。

专刊现存少量, 对外发行。定价: 10 元/套(免邮费), 欲购从速!

联系人: 明桥 电话: 027-83662875 传真: 027-83662887

地址: 430030 武汉市解放大道 1095 号 同济医院《放射学实践》编辑部

E-mail: fsxsj@yahoo.cn radio@tjh.tjmu.edu.cn