

• 专家荐稿 •

儿童及青少年创伤后应激障碍的杏仁体磁共振波谱研究

刘梦奇, 吴杞柱, 李峻, 龚启勇, 月强

【推荐理由】 此文用磁共振波谱成像(MRS)研究了儿童和青少年创伤后应激障碍(PTSD)患者双侧杏仁体的神经生化改变,并对各代谢物的生理意义及其在 PTSD 发病机制中的可能作用进行了初步探讨,得到了很有价值的结论。文章具有以下特点:①研究立题新颖。目前普遍认为杏仁体在情绪、情感调节中具有重要作用,杏仁体的功能异常在包括 PTSD 在内的焦虑障碍、情绪障碍等疾病的发病机制中起着核心作用。然而,国内外目前尚无使用 MRS 研究 PTSD 患者杏仁体的神经生化改变的报道,而本研究则弥补了这一学术空白。②实验方法科学可靠。研究运用了 3.0T 高场强磁共振扫描仪和空间饱和技术。这种方法能获得较既往 1.5T 磁共振和普通扫描方法更好的波谱分辨力和信噪比,从而有助于得到更准确可靠的结论。LC Model 是磁共振波谱后处理事实上的国际标准,但目前国内配置 LC Model 的研究机构很少。该研究采用 LC Model 计算各代谢物的绝对浓度,较既往普遍使用的代谢物比值更加科学可靠。基于以上理由,我们认为这是一篇高质量的学术论文,对进一步阐明 PTSD 的病理生理机制具有重要价值,特此推荐发表。

(成都,四川大学华西医院放射科 龚启勇)

【摘要】 目的:运用磁共振波谱成像(MRS)探讨儿童及青少年创伤后应激障碍(PTSD)患者双侧杏仁体的神经生化改变。**方法:**共纳入 38 例汶川地震幸存者,包括 19 例 PTSD 患者[年龄(13.33 ± 1.91)岁]及 19 例健康人作为对照[年龄(13.11 ± 1.45)岁]。运用 3.0T 磁共振仪进行双侧杏仁体单体素 MRS 采集,采用 LC Model 测定各代谢物的绝对浓度,比较其组间差异及左右侧差异,并对各代谢物浓度与 PCL-C 量表评分进行相关性分析。**结果:**与对照组比较,PTSD 患者左侧杏仁体 NAA 及 Glx 浓度增高[分别为(9.402 ± 1.033)和(16.865 ± 2.270) mmol/kg],Cr 浓度[(7.243 ± 0.945) mmol/kg]降低;右侧杏仁体 NAA 及 Glx 浓度亦显著性增高[分别为(9.270 ± 1.555)和(16.081 ± 0.607) mmol/kg]。此外,对照组左侧杏仁体 Cr 浓度显著高于右侧,而 PTSD 组左右侧杏仁体 Cr 浓度无明显差异。PTSD 组右侧 Glx 浓度与 PCL-C 评分呈显著正相关($r=0.740, P=0.036$)。**结论:**儿童及青少年 PTSD 患者双侧杏仁体的神经生化均有异常改变,但左侧更明显;其中 Glx 的改变可能在 PTSD 病理生理机制中起关键作用。

【关键词】 应激障碍,创伤后;磁共振波谱学;杏仁体

【中图分类号】 R445.2; R749.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2012)07-0702-04

MR spectroscopy study of amygdala in pediatric and adolescent patients with post-traumatic stress disorder LIU Meng-qi, WU Qi-zhu, LI Jun et al, Huaxi MR Research Center, Department of Radiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

【Abstract】 Objective: This study was designed to evaluate the neuro-chemical changes in bilateral amygdalae of pediatric and adolescent post-traumatic stress disorder (PTSD) patients with MR spectroscopy (MRS). **Methods:** 38 earthquake survivors including 19 PTSD patients with the mean age as (13.33 ± 1.91) years, and 19 healthy controls with the mean age as (13.11 ± 1.45) years. The severity of symptoms was assessed by the PTSD Checklist-Civilian Version (PCL-C). Single-voxel proton magnetic resonance spectroscopy of bilateral amygdalae was performed on a 3.0 Tesla MR scanner. Spectral data were processed with LC model software to measure the absolute concentrations of different metabolites. The differences of each metabolite between patients and controls as well as left and right side were evaluated. Correlation between the concentration of metabolites and PCL-C scores were also studied. **Results:** Compared with the controls, N-acetylaspartate (NAA) and glutamate/ glutamine (Glx) concentration in the left amygdala increased, which was (9.402 ± 1.033) and (16.865 ± 2.270) mmol/kg respectively, and creatine (Cr) concentration decreased (7.243 ± 0.945) mmol/kg. Similarly, concentration of NAA and Glx was significantly increased in right amygdala, which was (9.270 ± 1.555) and (16.081 ± 0.607) mmol/kg respectively. In addition, creatine level of left amygdala was significantly higher than that of right amygdala in controls, while no significant difference of Cr concentration was existed in bilateral amygdale of PTSD patients. Glx level of the right amygdala in PTSD patients was found to be positively correlated with PCL-C scores ($r=0.740, P=0.036$). **Conclusion:** The neurobiochemistry of bilateral amygdalae altered in PTSD patients, while the left side was more significant. Changes of glutamatergic system might be the key factor in the pathogenesis of PTSD.

【Key words】 Stress disorder, post-traumatic; Magnetic resonance spectroscopy; Amygdala

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院放射科磁共振研究中心(刘梦奇、吴杞柱、龚启勇、月强), 老年科(李峻)

作者简介: 刘梦奇(1986-), 男, 重庆人, 博士研究生, 主要从事神经系统影像研究工作。

通讯作者: 月强, E-mail: qiangmoon@yahoo.com.cn

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(30900363)

创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)是指遭受异乎寻常的威胁性或灾难性打击后出现的延迟性和持续性精神障碍。常见的应激原包括洪水、地震等自然灾害,以及火灾、战争等人为灾难。其主要临床表现为创伤性体验的反复出现、持续性的回避和持续性的警觉性增高。近年来,越来越多的研究发现,杏仁体的功能异常在 PTSD 的发病机制中起着非常重要的作用^[1]。PTSD 患者中杏仁体反应性显著升高,从而导致对外界刺激的高警觉性。因此,深入研究杏仁体对进一步阐明 PTSD 的病理生理机制有非常重大的意义。

磁共振波谱分析作为一种无创性检查方法,可检测活体组织的生物化学和代谢功能状态。它利用原子核在不同化学环境中出现的磁共振频率上的微小差异(化学位移),对代谢物进行识别并定量分析。MRS 在神经精神疾病中的运用非常广泛,它对疾病的诊断、分级和预后都具有重要的参考价值。目前,国内外关于 PTSD 的 MRS 研究都集中在前扣带回和双侧海马^[2],却忽视了在 PTSD 神经环路中扮演重要角色的杏仁体。究其原因,可能是杏仁体体积很小、周围结构复杂,故使用传统的 1.5T 磁共振扫描仪很难获得满意的图像信噪比,从而限制了 MRS 的运用。笔者既往采用 3.0T 高场强磁共振仪和空间饱和技术对杏仁体进行波谱分析并取得了良好效果^[3]。本研究中笔者利用这一方法研究 PTSD 患者双侧杏仁体的生化改变,旨在为 PTSD 的病因学机制提供新的线索。

材料与方法

1. 病例资料

本研究共纳入 38 例汶川地震幸存者,包括 19 例 PTSD 患者[平均年龄(13.33±1.91)岁]及 19 例健康人作为对照[平均年龄(13.11±1.45)岁],并使用 PTSD 自评量表平民版(PCL-C)评估症状严重程度。所有 PTSD 患者均为右利手,检查前均未接受心理或药物治疗,由经验丰富的精神科医生根据美国精神病学协会 DSM-IV 标准确诊,无其它神经精神疾病合并症。对照组均为右利手,无神经精神疾病病史及阳性家族史。

2. 检查方法

所有 MRS 检查均在 GE Signa Excite 3.0T 超导型全身磁共振仪上进行。首先行高分辨 MRS 定位相扫描,包括横轴面 3D FSPGR T₁WI (TR 8.5 ms, TE 3.7 ms, FA:15°,重建层厚 1.0 mm,重建矩阵 512×512,视野 24 cm×24 cm)、矢状面三维快速扰相梯度回波序列 T₁WI(参数同横轴面)、平行于杏仁体长轴的斜冠状面快速恢复 FSE T₂WI (TR 2500 ms, TE

100 ms,层厚 2 mm,层间距 0 mm,采集矩阵 384×224,视野 24 cm×18 cm)。单体素磁共振波谱成像采用扫描参数:TR 1500 ms, TE 35 ms,带宽 2000 Hz,波谱数据点 1024 个,重复 128 次,扫描时间 5 min 4 s。ROI 以杏仁体为中心,结合横轴、冠状及矢状面图像行三维定位,在避开周围其它解剖结构的前提下,尽量包全杏仁体,并在 ROI 的周围施加饱和带屏蔽周围的脑脊液、颅骨、血管等产生的混杂信号。此方法可以在不延长扫描时间的前提下显著提高杏仁体波谱信噪比^[3]。数据采集前由磁共振扫描仪自动完成匀场、频率调整、水抑制等步骤。

3. 数据分析和处理

数据采集完成后,将得到的波谱原始文件导入 LC Model 软件并自动计算出 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、肌酸(Cr)、胆碱(Cho)、肌醇(MI)、谷氨酸、谷氨酰胺(Glx)等物质的绝对浓度。计算绝对浓度所用的基础数据集由软件作者提供,是利用 GAMMA 软件在相同序列和相同参数下进行模拟的结果。采用 *t* 检验比较 PTSD 组与对照组之间上述代谢物浓度的差异及每一组内各代谢物浓度的左右侧差异。此外,还将各代谢物浓度与 PCL-C 量表评分进行相关性分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。所有的统计分析均在 SPSS 18.0 软件包中进行。

结 果

两组代谢物的测量值及统计分析结果见表 1。在左侧杏仁体区,与正常对照相比,PTSD 组 NAA 和 Glx 浓度显著升高,Cr 浓度显著降低(图 1a、b);同时,在右侧杏仁体区,仅发现 PTSD 组 NAA 和 Glx 浓度较显著性升高(图 2a、b),其余代谢物浓度差异均无显著性意义。此外,对照组左侧杏仁体 Cr 浓度显著高于右侧,而 PTSD 组则因左侧杏仁体 Cr 浓度降低而与右侧 Cr 浓度差异无显著性意义。PTSD 组右侧 Glx 浓度与 PCL-C 量表评分呈显著正相关(*r*=0.740, *P*=0.036,图 3)。

表 1 两组双侧杏仁体各代谢物浓度测量值及统计分析结果

代谢物	PTSD 组 (mmol/kg)	对照组 (mmol/kg)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
左侧杏仁体				
MI	8.337±1.401	8.076±2.119	0.346	0.733
NAA	9.402±1.033	8.495±1.206	2.137	0.042
Cho	2.701±0.362	2.678±0.452	0.168	0.867
Cr	7.243±0.945	8.071±1.107	-2.170	0.039
Glx	16.865±2.270	14.790±1.344	2.323	0.035
右侧杏仁体				
MI	8.458±1.675	7.763±1.318	1.063	0.301
NAA	9.270±1.555	8.316±1.112	1.746	0.093
Cho	2.717±0.283	2.512±0.305	1.600	0.126
Cr	7.247±0.441	6.792±0.923	1.405	0.177
Glx	16.081±0.607	15.078±1.465	1.977	0.066

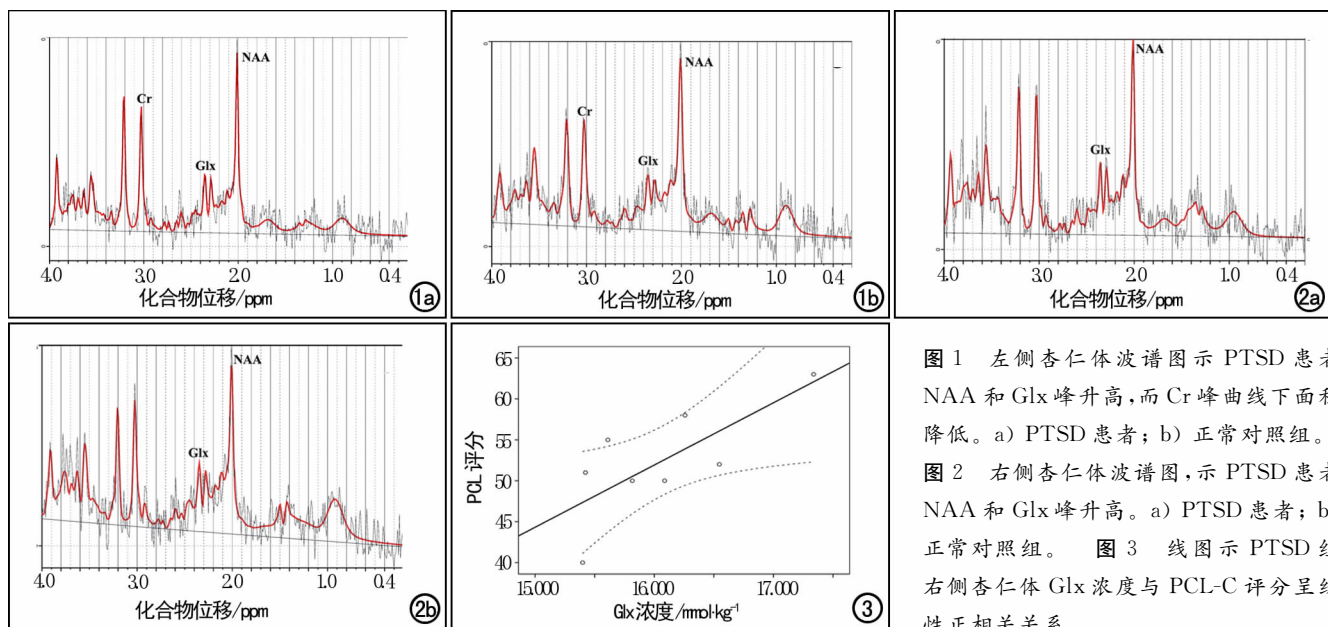


图 1 左侧杏仁体波谱图示 PTSD 患者 NAA 和 Glx 峰升高, 而 Cr 峰曲线下面积降低。a) PTSD 患者; b) 正常对照组。

图 2 右侧杏仁体波谱图, 示 PTSD 患者 NAA 和 Glx 峰升高。a) PTSD 患者; b) 正常对照组。图 3 线图示 PTSD 组右侧杏仁体 Glx 浓度与 PCL-C 评分呈线性正相关关系。

讨论

自从 Freeman 等^[4]于 1998 年发表首例 PTSD 患者的 MRS 报道起, MRS 被越来越多的应用于 PTSD 的研究中。根据最近的神经环路模型, 以下区域与 PTSD 的发病机制密切相关^[1,5-6]: 杏仁体、前额叶脑皮质(包括前扣带回)、海马、丘脑以及某些岛叶皮质。目前关于 PTSD 的 MRS 研究都集中在海马和扣带回, 而本研究则首次报道了双侧杏仁体的神经生化改变。

既往认为中枢神经系统中 Cr 的浓度在各种病理生理条件下都保持稳定, 故早期的波谱研究均把 Cr 当作内参照物, 即将其它代谢物与 Cr 比值的变化视为代谢物自身浓度的变化。然而, 近年来越来越多的研究发现 Cr 浓度在某些精神疾病患者中有显著性改变。Gruber 等^[7]研究发现抑郁症患者前额叶 NAA/Cr 明显降低, 但是计算绝对浓度后却发现这是由于 Cr 浓度的降低所致, NAA 浓度却没有变化。此外, 已有研究发现 PTSD 患者海马区 Cr 浓度降低^[8]。所以, 使用 Cr 作内参照物有可能导致对结果的错误解读。因此, 本研究通过 LC Model 计算代谢物绝对浓度用以探讨 PTSD 的神经生化改变。Cr 是能量代谢中高能磷酸盐的缓冲储备物, 研究表明 Cr 浓度在高代谢状态下会降低, 相反, 在低代谢状态下会升高^[9]。本研究发现, PTSD 组左侧杏仁体区 Cr 浓度明显降低, 表明 PTSD 患者左侧杏仁体呈高代谢状态。既往功能磁共振成像研究发现 PTSD 患者在中性或负面刺激下杏仁体激活程度异常增高^[10], 与本研究结果相符。目前普遍认为, PTSD 的发病机制可能为前额叶(尤其是前扣带回)对杏仁体的抑制降低, 杏仁体在各种负面刺激下过度激活, 从而产生警觉性增高等 PTSD 核心症

状^[1,6]。本研究为此假说提供了进一步的证据。

本研究发现 PTSD 组双侧杏仁体 Glx 浓度均升高, 并且右侧杏仁体 Glx 浓度与 PCL-C 评分呈正相关。谷氨酸和谷氨酸能神经元通过下丘脑-垂体-肾上腺轴在应激反应的调控中起着重要作用。在正常情况下, 各种精神性应激原会导致下丘脑室旁核的促肾上腺皮质激素释放激素分泌增多, 后者再通过一系列反应导致肾上腺皮质醇分泌增多。大量增多的皮质醇反馈抑制促肾上腺皮质激素释放激素的合成及分泌, 从而终止应激反应。动物实验表明, 杏仁体内注射谷氨酸能导致促肾上腺皮质激素释放激素水平显著升高^[11], 而谷氨酸受体拮抗剂则能有效降低促肾上腺皮质激素的浓度^[12], 证明下丘脑-垂体-肾上腺轴受谷氨酸调控。目前已有研究证实慢性应激能增强谷氨酸信号传递, 并能导致谷氨酸 N-甲基-D-天冬氨酸受体表达上调^[13]。有学者认为增多的谷氨酸参与创伤性事件后的创伤性记忆的编码及巩固^[14]。在动物杏仁体内注射谷氨酸 N-甲基-D-天冬氨酸受体激动剂能使动物产生焦虑样症状^[15], 而使用能降低谷氨酸浓度的拉莫三嗪则能有效缓解 PTSD 患者的闪回及回避症状^[16]。结合本实验结果, 可以推测, PTSD 导致谷氨酸浓度升高、谷氨酸能神经元兴奋性增高, 进而通过下丘脑-垂体-肾上腺轴或其它途径导致闪回、回避等 PTSD 主要症状。

本实验中 PTSD 组左侧杏仁体 NAA 显著升高, 而右侧杏仁体 NAA 亦有升高, 虽然无统计学意义 ($P=0.093$)。NAA 被认为是神经元的标记物, 与神经元的发育及髓鞘的形成有关。研究表明正常儿童大脑中 NAA 浓度会随着中枢神经系统的逐渐成熟而升高, 在 10 岁左右达到最高峰^[17], 并从中年开始因神经

元的退变而逐渐降低^[18]。笔者认为 PTSD 患者杏仁体区 NAA 升高可能原因是本研究纳入的是儿童及青少年患者,平均年龄仅为 13 岁,他们的神经系统尚未完全发育成熟,创伤性事件刺激引起杏仁体长期过度激活,继发导致神经元的密度及活性增高,从而导致 NAA 升高,这可能是人脑对创伤性刺激的一种适应性反应。这一假说还需要更多研究,尤其是神经发育及神经生化研究来佐证。

左右两侧大脑半球在功能上的不对称性已为人们所熟知,而其在代谢物分布上的不对称性也有所报道:Jayasundar^[19]报道了 NAA/Cr 的非对称性,Golden 等^[20]进一步指出右利手人群的左侧大脑半球神经元密度有比右侧高的趋势。本研究观测到对照组左侧杏仁体 Cr 浓度显著高于右侧,从而证实了正常儿童及青少年大脑左右侧代谢物浓度分布的非对称性,与既往研究结果相符。PTSD 组则因左侧杏仁体 Cr 浓度降低而与右侧 Cr 浓度无明显差异。由此可以推测,健康人群的杏仁体也存在代谢物分布上的非对称性,而 PTSD 导致这种非对称性被破坏,这也可能是 PTSD 的病理生理机制之一。

综上所述,本研究首次报道了儿童及青少年 PTSD 患者双侧杏仁体神经生化改变。这种变化同时影响到左右两侧,但以左侧为重,并涉及到 Glx、Cr 和 NAA 浓度的异常变化,其中 Glx 的升高在 PTSD 的发病机制中可能起着关键作用。本研究的发现将为进一步阐明 PTSD 的病理生理机制提供有价值的证据。

参考文献:

- [1] Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress and anxiety disorders[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1): 169-191.
- [2] Karl A, Werner A. The use of proton magnetic resonance spectroscopy in PTSD research-meta-analyses of findings and methodological review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 34(1): 7-22.
- [3] 唐鹤菡, 月强, 陈佳, 等. 利用空间饱和技术提高杏仁体波谱质量[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2011, 42(2): 269-272.
- [4] Freeman TW, Cardwell D, Karson CN, et al. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of the medial temporal lobes of subjects with combat-related posttraumatic stress disorder[J]. *Magn Reson Med*, 1998, 40(1): 66-71.
- [5] Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research—past, present and future[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(4): 376-382.
- [6] Kent JM, Rauch SL. Neurocircuitry of anxiety disorders[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2003, 5(4): 266-273.
- [7] Gruber S, Frey R, Mlynarik V, et al. Quantification of metabolic differences in the frontal brain of depressive patients and controls obtained by ¹H-MRS at 3T[J]. *Invest Radiol*, 2003, 38(7): 403-408.
- [8] Schuff N, Neylan TC, Fox-Bosetti S, et al. Abnormal N-acetylaspartate in hippocampus and anterior cingulate in posttraumatic stress disorder[J]. *Psychiatry Res*, 2008, 162(2): 147-157.
- [9] Castillo M, Kwock L, Mukherji SK. Clinical applications of proton MR spectroscopy[J]. *AJNR*, 1996, 17(1): 1-15.
- [10] Brunetti M, Sepede G, Mingoia G, et al. Elevated response of human amygdala to neutral stimuli in mild post traumatic stress disorder: neural correlates of generalized emotional response[J]. *Neuroscience*, 2010, 168(3): 670-679.
- [11] Gabr RW, Birkle DL, Azzaro AJ. Stimulation of the amygdala by glutamate facilitates corticotropin-releasing factor release from the median eminence and activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in stressed rats[J]. *Neuroendocrinology*, 1995, 62(4): 333-339.
- [12] Tokarev D, Jezova D. Effect of central administration of the non-NMDA receptor antagonist DNQX on ACTH and corticosterone release before and during immobilization stress[J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1997, 19(5): 323-328.
- [13] Ziegler DR, Cullinan WE, Herman JP. Organization and regulation of paraventricular nucleus glutamate signaling systems: N-methyl-D-aspartate receptors[J]. *J Comp Neurol*, 2005, 484(1): 43-56.
- [14] Joca SR, Ferreira FR, Guimaraes FS. Modulation of stress consequences by hippocampal monoaminergic, glutamatergic and nitroergic neurotransmitter systems[J]. *Stress*, 2007, 10(3): 227-249.
- [15] Rainnie DG, Bergeron R, Sajdyk TJ, et al. Corticotrophin releasing factor-induced synaptic plasticity in the amygdala translates stress into emotional disorders[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(14): 3471-3479.
- [16] Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 1999, 45(9): 1226-1229.
- [17] Horska A, Kaufmann WE, Brant LJ, et al. In vivo quantitative proton MRSI study of brain development from childhood to adolescence[J]. *JMRI*, 2002, 15(2): 137-143.
- [18] Raininko R, Mattsson P. Metabolite concentrations in supraventricular white matter from teenage to early old age: a short echo time ¹H magnetic resonance spectroscopy (MRS) study[J]. *Acta Radiologica*, 2010, 51(3): 309-315.
- [19] Jayasundar R. Human brain: biochemical lateralization in normal subjects[J]. *Neurol India*, 2002, 50(3): 267-271.
- [20] Golden CJ, Graber B, Coffman J, et al. Structural brain deficits in schizophrenia. Identification by computed tomographic scan density measurements[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1981, 38(9): 1014-1017.

(收稿日期: 2012-03-16 修回日期: 2012-05-11)