

## · 脑功能成像影像学专题 ·

## 创伤后应激障碍患者创伤暴露后不同时期静息脑功能初探

李磊, 孙雅文, 王振, 秦玲娣, 苏珊珊, 万杰清, 周滢, 许建荣

**【摘要】** 目的:探讨创伤后应激障碍(PTSD)患者在创伤后不同时期静息态脑功能连接的变化,旨在进一步了解 PTSD 的发病机制。方法:12例 PTSD 确诊患者在创伤后2天和6个月后分别行静息态脑功能 MRI 检查,运用 DPARSF 软件进行以后扣带回为种子点的脑功能连接分析,采用配对  $t$  检验,  $P < 0.05$  (AlphaSim 校正)为差异有统计学意义。结果:与创伤暴露后2天比较,6个月后 PTSD 患者双侧内侧前额叶皮层/前扣带回、右侧前扣带回、左侧额上回和右侧额中回与后扣带回的功能连接显著降低( $P < 0.05$ )。结论:创伤暴露后内侧前额叶皮层、前扣带回与后扣带回的功能连接随着时间推移而降低,这一变化对于 PTSD 的发病可能有重要意义。

**【关键词】** 创伤后应激障碍; 功能磁共振成像; 功能连接; 后扣带回

**【中图分类号】** R445.2; R749.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2013)03-0256-04

**A preliminary study of alterations in resting-state functional MRI in posttraumatic stress disorder patients following trauma in different periods** LI Lei, Sun Ya-wen, Wang Zhen, et al. Department of Radiology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, P. R. China

**【Abstract】** **Objective:** Resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) was used to investigate whether functional connectivity was altered in patients with post-traumatic stress disorder (PTSD) following trauma in different periods and tried to make a deeper understanding of the pathogenesis of PTSD. **Methods:** Posterior cingulate cortex connectivity was determined from 12 PTSD patients within 2 days and 6 months post trauma by DPARSF. Paired  $t$  test was used to observe the changes of functional connectivity, and two-tailed  $p$ -value of 0.05 (AlphaSim corrected) was considered statistically significant. **Results:** Compared with 2 days post trauma, the bilateral medial prefrontal cortex / anterior cingulate cortex, right anterior cingulate cortex, left superior frontal gyrus and right middle frontal gyrus exhibited decreased connectivity significantly in 6 months post trauma in PTSD patients ( $P < 0.05$ , AlphaSim corrected). **Conclusion:** These results suggest functional connectivity in the medial prefrontal cortex / anterior cingulate cortex decreases over time which may be a major risk factor predisposing people to develop PTSD.

**【Key words】** Post-traumatic stress disorder; Functional magnetic resonance imaging; Functional connectivity; Posterior cingulate cortex

创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)是对创伤等严重应激因素的一种异常精神反应,主要包括创伤再体验、情感麻木和感觉性增高三大类症状<sup>[1]</sup>。大部分针对 PTSD 的影像研究都证实了 PTSD 与杏仁核、脑岛等情感产生区域和内侧前额叶皮层/前扣带回(medial prefrontal cortex/anterior cingulate cortex, mPFC/ACC)等情感调节区域的功能异常有关<sup>[2-3]</sup>。研究认为 PTSD 的发病与 mPFC/ACC 对于杏仁核的正常调控能力异常以及海马等与记忆相关脑区的功能紊乱有关<sup>[2-5]</sup>。既往的研究中受试者大都是已经确诊的 PTSD 患者,缺乏对患者创伤

暴露后不同时期默认网络改变的随访研究。本研究通过比较 PTSD 患者创伤暴露后不同时期的脑默认网络功能连接(functional connectivity, FC)的改变来深入探讨 PTSD 发病机制。

## 材料与方法

### 1. 一般资料

选取 2011 年 1 月—2012 年 1 月本院急诊科收治的道路交通事故受伤患者。入组标准:①经历或目睹严重创伤事件;②年龄 18~60 岁;③急性应激障碍问卷<sup>[6]</sup>(the acute stress disorder inventory, ASDI)得分  $> 3$  分;④初中及以上文化程度。

排除标准:①创伤事故造成脑器质性损伤或严重的躯体损伤;②既往遭受过严重的创伤事件;③存在明确诊断的神经系统疾病史(如癫痫、脑血管意外等);④存在诊断明确的精神疾病或有精神疾病家族史;⑤有酒精、吗啡类药物滥用史或精神科药物使用史。

使用国际神经精神科简式访谈问卷(mini inter-

作者单位:200127 上海,上海交通大学医学院附属仁济医院放射科(李磊、孙雅文、秦玲娣、周滢、许建荣);200030 上海,上海交通大学医学院附属精神卫生中心(王振);200127 上海,上海交通大学医学院附属仁济医院神经外科(万杰清)

作者简介:李磊(1969—),男,浙江定海人,主管技师,主要从事 MR 成像技术工作。

通讯作者:周滢, E-mail: clare1475@hotmail.com

基金项目:国家自然科学基金(30800370)、国家自然科学基金(81171325)、上海市浦江人才计划(09PJ1408900)、上海市科委医学引导项目(114119a0900)资助

national neuropsychiatric interview, MINI) 5.0.0 中文版对所有受试者进行心理访谈,排除《美国精神障碍诊断与统计手册第四版》(DSM-IV)和国际精神障碍统计分类手册(ICD-10)中16种轴I精神疾病<sup>[7]</sup>。入组时被试均未经过任何治疗,并均于创伤暴露后2天内完成MRI扫描。

在交通事故发生6个月后,由上海交通大学医学院附属精神卫生中心2位医师根据DSM-IV诊断标准,使用PTSD临床评定量表(the clinician-administered PTSD scale, CAPS)<sup>[8]</sup>对被试进行诊断评估。达到诊断标准即归为PTSD组并再进行一次MRI扫描。在此6个月期间,患者未进行任何针对精神疾病的药物治疗。本研究经伦理委员会批准,被试者均签署知情同意书。

## 2. MRI 数据采集

共有12例被试创伤暴露6个月后被诊断为PTSD并完成了两次MRI检查,其中男10例,女2例,年龄(36.5±10.79)岁,受教育年限(11.30±2.77)年,确诊时CAPS评分为(43.63±15.61)分。所有受试者均为右利手。

使用GE Signa Excite 3.0T 磁共振扫描仪和标准头线圈。扫描时采用泡沫头垫固定头部以减少头部移动,横轴面扫描基线平行于前-后联合。扫描序列及参数:①静息态功能成像采用GRE-EPI序列,TR 2000 ms,TE 30 ms,视野23.0 cm×23.0 cm,矩阵64×64,层厚4 mm,间隔0,扫描层数34层,总扫描时间440 s;②三维磁化准备FSE序列,TR 9.4 ms,TE 4.6 ms,翻转角15°,视野24.0 cm×24.0 cm,矩阵240×240,层厚1 mm,间隔0 mm,扫描层数为164层;③横轴面FFE序列T<sub>1</sub>WI,TR 331 ms,TE 4.6 ms,视野25.6 cm×25.6 cm,矩阵512×512,层厚4 mm,间隔0,扫描层数34层;④横轴面TSE序列T<sub>2</sub>WI,TR 3013 ms,TE 80 ms,视野25.6 cm×25.6 cm,矩阵512×512,层厚4 mm,间隔0,层数34层。

## 3. 数据后处理

使用由北京师范大学心理研究所编制的静息态功能磁共振数据处理工具包V2.0(data processing assistant for resting-state fMRI, DPARSF)进行数据预处理和FC分析。预处理包括DICOM数据格式转换、去除最初10个时间点、时间校正、头动校正、空间标准化,采用3 mm再采样进行归一化,然后进行4 mm高斯核平滑。依据头动校正曲线,将头动平移>1.5 mm和/或旋转>1.5°的数据剔除。DPARSF先将预处理好的数据去线形漂移和滤波(0.01~0.08 Hz)之后,选取后扣带回(posterior cingulate cortex, PCC)为种子点进行FC分析,具体方法为应用

WFU-Pick Atlas software<sup>[9]</sup>软件选定PCC(包括Brodmann's areas 29、30、23和31区),然后去除协变量(包括头动参数,全脑信号、白质和脑脊液信号)的影响,计算每个被试PCC与全脑其它各体素的Pearson相关系数,为使数据符合正态分布,将Pearson相关系数进行Fisher变换,以z值代表功能连接系数。

## 4. 统计分析

采用配对t检验对PTSD患者以PCC为种子点的两次静息态脑功能FC的差异,统计阈值取P<0.01,体素值大于16个体素,相当于AlphaSim校正后P<0.05。

## 结果

PTSD患者创伤后2天及6个月时脑功能连接下降区的测量值见表1、图1。本组结果显示,与创伤后6个月时比较,PTSD患者暴露后2天时双侧mPFC/ACC、右侧ACC、左侧额上回和右侧额中回与PCC的功能连接显著降低,没有发现功能连接明显增高的脑区。

表1 PTSD病例创伤6个月与2天比较功能连接下降的区域

脑区	MNI 坐标			体素*	T 值
	X	Y	Z		
右侧内侧前额叶皮层/前扣带回	12	21	-15	185	21.26
右侧额中回	18	45	3	33	11.87
左侧内侧前额叶皮层/前扣带回	-17	18	24	205	18.40
右侧前扣带回	3	30	30	57	11.50
左侧额上回	-15	36	39	31	12.33
右侧额中回	39	21	27	62	25.35

注:\* P<0.05(AlphaSim校正)。

## 讨论

默认脑网络主要的组成脑区包括双侧的mPFC、海马、丘脑、顶下小叶、楔前叶和颞叶外侧皮层<sup>[10]</sup>。静息态脑功能MRI检查因为对被试的配合程度要求低、无需特殊设备、能直观地进行认知等相关脑功能的组间比较而被广泛运用于精神疾病的研究<sup>[3-5]</sup>。本研究选取PCC为种子点,因为这是默认网络研究中最常选取的种子点<sup>[4-5]</sup>,而且关于PTSD患者与创伤回忆相关的脑功能研究已发现PCC有功能异常<sup>[11-12]</sup>。

近年来,关于PTSD患者静息态脑功能改变的研究主要关注的脑区集中在杏仁核、mPFC/ACC和海马<sup>[2]</sup>。Bluhm等<sup>[5]</sup>研究发现,PTSD患者较健康人群的右侧杏仁核、海马/海马旁回活动降低。Yin等<sup>[3]</sup>采用低频振幅(amplitude low-frequency fluctuation, ALFF)的分析方法发现,PTSD患者较同样暴露于创伤的对照组比较,右侧舌回、枕中回、小脑的ALFF降低而右侧额中回和额叶中部的ALFF增高,而且右侧mPFC的ALFF增高与疾病严重程度相关。Lanius等<sup>[4]</sup>比较了PTSD患者创伤暴露后6和12周时以

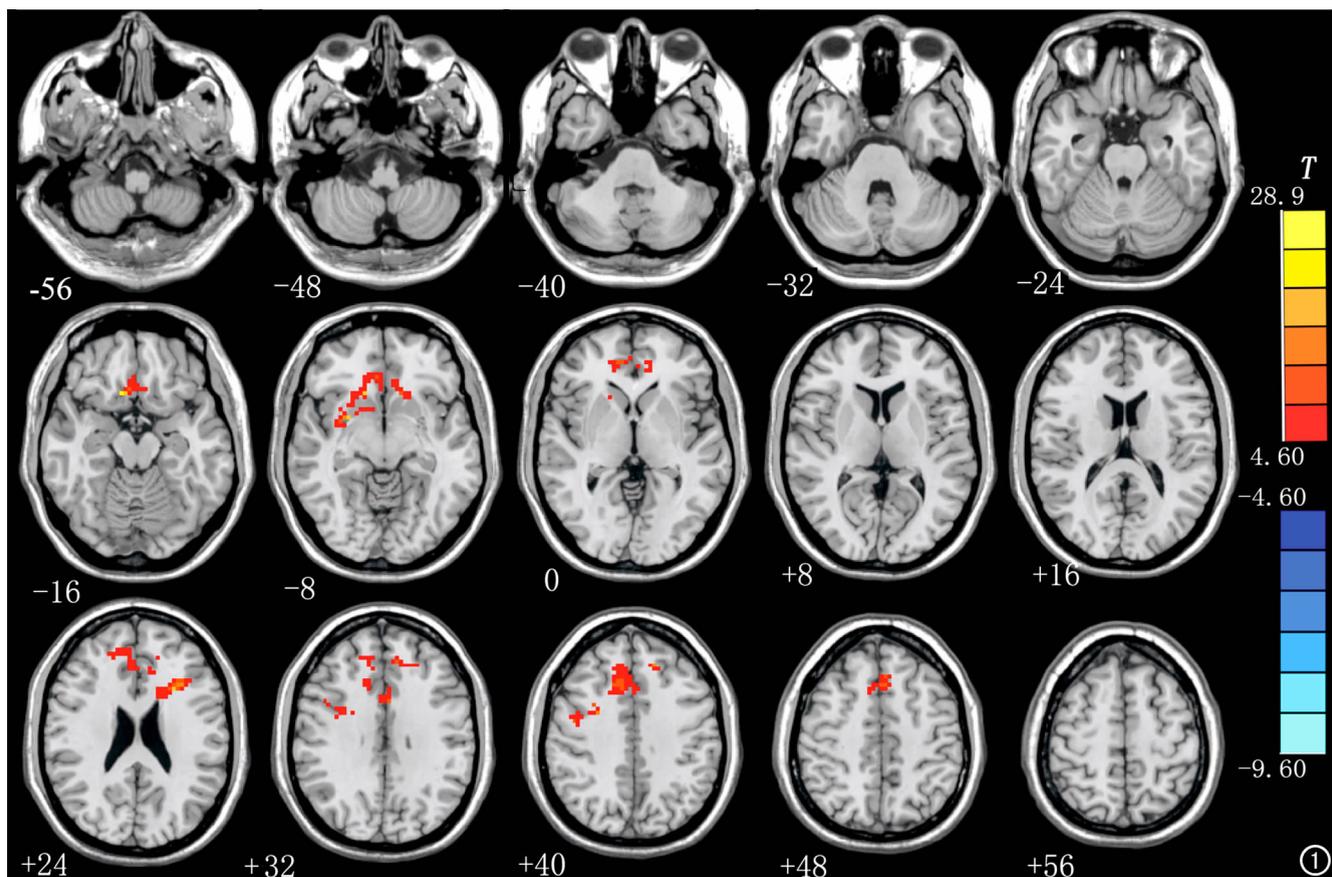


图1 经后处理获得的全脑图像,显示 PTSD 病例创伤 6 个月后与创伤 2 天后比较功能连结下降的区域。红色代表功能连接下降的区域( $P < 0.05$ , AlphaSim 校正)。

PCC 为种子点的默认脑网络后发现,右侧杏仁核和 ACC 的 FC 与 PTSD 患者疾病严重程度相关,而右侧杏仁核的 FC 能预测患者将来的疾病严重程度。MPFC 包括前扣带回、胼胝体下皮层(subcallosal cortex)和额叶内侧脑回(medial frontal gyrus),在灵长类动物解剖上 mPFC 与杏仁核紧密相连<sup>[13]</sup>,参与对恐惧反应的控制和消除<sup>[14]</sup>。PTSD 患者在日常生活中表现出持续的不正常的恐惧反应,以及无法消除对于恐惧刺激的表现<sup>[15]</sup>,支持 PTSD 存在 mPFC 功能异常的假设。我们的先期研究结果发现,创伤 2 天内 PTSD 患者较创伤暴露对照组的左侧 mPFC/ACC 和右侧额中回等脑区与 PCC 的功能连接增强,右侧舌回、右侧颞中回和左侧舌回/左侧舌回与 PCC 的功能连接降低<sup>[16]</sup>;而且左侧 mPFC 与 PCC 的功能连接强度与创伤 6 个月后的 PTSD 患者的 CAPS 评分成负相关。提示创伤暴露后早期 mPFC 与 PCC 的功能连接异常与 PTSD 的发病可能相关。本研究中发现,与创伤后 6 个月时比较,暴露后 2 天 PTSD 患者双侧 mPFC/ACC 与 PCC 的功能连接显著降低,推测 PTSD 患者在创伤暴露后 mPFC/ACC 与 PCC 的功能连接有一个从增高到降低的过程,而这个过程可能导致了 mPFC 对于杏仁核的正常抑制作用的丧失,从而导致了 PTSD 的

发病。既往文献也报道 PTSD 患者存在 mPFC/ACC 功能连接减弱,造成对于杏仁核过度活动的抑制功能的不足,导致患者对于创伤事件的过激反应和重复体验<sup>[2]</sup>。由此,创伤暴露后 mPFC/ACC 与 PCC 的功能连接是随着时间的推移而减弱的,这可能与 PTSD 发病密切相关。

杏仁核是恐惧形成和表达的关键中枢,作为大脑中一个关键区域来调节消极应激<sup>[17]</sup>。海马在与情感相关的记忆中与杏仁核有协同作用<sup>[18]</sup>,动物实验证明,海马细胞的损害将导致记忆功能不足,表现为对应激的高度反应<sup>[19]</sup>。本研究中没有发现杏仁核与海马的功能连接异常,可能原因为本研究样本量较小;杏仁核的活动在创伤暴露后的不同时期没有明显的变化;海马的损害出现于创伤暴露后较晚期,或者仅出现于某些 PTSD 的亚型或继发于一些共病的情况(如抑郁症、酒精依赖)<sup>[20]</sup>。

本研究存在一些不足之处,如样本量较小,缺乏临床资料的相关分析,因此本研究获得的结论尚需要进一步的研究来验证。

总之,在创伤暴露后不同时期,PTSD 患病的默认网络功能连接发生了变化,mPFC/ACC 与 PCC 的功能连接随着时间推移而减弱可能是 PTSD 发生的重

要因素。

#### 参考文献:

- [1] Breslau N. Epidemiologic studies of trauma, posttraumatic disorder, and other psychiatric disorders[J]. Can J Psychiatry, 2002, 47(10):923-929.
- [2] Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1071(1):67-79.
- [3] Yin Y, Li LJ, Jin CF, et al. Abnormal baseline brain activity in posttraumatic stress disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. Neurosci Lett, 2011, 498(3):185-189.
- [4] Lanius RA, Bluhm RL, Coupland NJ, et al. Default mode network connectivity as a predictor of post-traumatic stress disorder symptom severity in acutely traumatized subjects[J]. Acta Psychiatr Scand, 2010, 121(1):33-40.
- [5] Bluhm RL, Williamson PC, Osuch EA, et al. Alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma[J]. J Psychiatry Neurosci, 2009, 4(3):187-194.
- [6] Bryant RA, Harvey AG, Dang ST, et al. Assessing acute stress disorder: psychometric properties of a structured clinical interview [J]. Psychol Assess, 1998, 10(3):215-220.
- [7] Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The mini-international neuropsychiatric interview (M. I. N. I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10[J]. J Clin Psychiatry, 1998, 59(Suppl 20):22-33.
- [8] Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, et al. The development of a clinician-administered PTSD scale [J]. J Trauma Stress, 1995, 8(1):75-90.
- [9] Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, et al. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets[J]. Neuroimage, 2003, 19(3):1233-1239.
- [10] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(1):253-258.
- [11] Lanius RA, Bluhm R, Lanius U, et al. A review of neuroimaging studies in PTSD: heterogeneity of response to symptom provocation[J]. J Psychiatr Res, 2006, 40(8):709-729.
- [12] Nemeroff CB, Bremner JD, Foa EB, et al. Posttraumatic stress disorder: a state-of-the-science review[J]. J Psychiatr Res, 2006, 41(1):1-21.
- [13] Stefanacci L, Amaral DG. Some observations on cortical inputs to the macaque monkey amygdala: an anterograde tracing study[J]. J Comp Neurol, 2002, 451(4):301-323.
- [14] Milad MR, Quirk GJ. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction[J]. Nature, 2002, 420(1):70-74.
- [15] Rothbaum BO, Kozak MJ, Foa EB, et al. Posttraumatic stress disorder in rape victims: autonomic habituation to auditory stimuli[J]. J Trauma Stress, 2001, 14(2):283-293.
- [16] Qin LD, Wang Z, Sun YW, et al. A preliminary study of alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder patients following recent trauma[J]. Brain Research, 2012, 1484(1):50-56.
- [17] Ledoux JE. Emotion circuits in the brain[J]. Annu Rev Neurosci, 2000, 23(1):155-184.
- [18] Mcgaugh JL. The amygdale modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences [J]. Annu Rev Neurosci, 2004, 27(1):1-28.
- [19] Watanabe YE, Gould BS. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons [J]. Brain Res, 1992, 588(2):341-345.
- [20] Woon FL, Sood S, Hedges DW. Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010, 34(7):1181-1188.

(收稿日期:2012-08-15 修回日期:2012-12-17)

## 《请您诊断》栏目征文启事

《请您诊断》是本刊2007年新开辟的栏目,该栏目以临床上少见或容易误诊的病例为素材,杂志在刊载答案的同时配发专家点评,以帮助影像医生更好地理解相关影像知识,提高诊断水平。栏目开办6年来受到广大读者欢迎。

本栏目欢迎广大读者踊跃投稿,并积极参与《请您诊断》有奖活动,稿件一经采用稿酬从优。

《请您诊断》来稿格式要求:①来稿分两部分刊出,第一部分为病例资料和图片;第二部分为全文,即病例完整资料(包括病例资料、影像学表现、图片及详细图片说明、讨论等);②来稿应提供详细的病例资料,包括病史、体检资料、影像学检查及实验室检查资料;③来稿应提供具有典型性、代表性的图片,包括横向图片(X线、CT或MRI等不同检查方法得到的影像资料,或某一检查方法的详细图片,如CT平扫和增强扫描图片)和纵向图片(同一患者在治疗前后的动态影像资料,最好附上病理图片),每帧图片均需详细的图片说明,包括扫描参数、序列、征象等,病变部位请用箭头标明。

具体格式要求请参见本刊(一个完整病例的第一部分请参见本刊正文首页,第二部分请参见2个月后的杂志最后一页,如第一部分问题在1期杂志正文首页,第二部分答案则在3期杂志正文末页)

主持人:石鹤 联系电话:027-83662875 15926283035