

脑卒中后抑郁症患者的海马形态分析

吴明祥, 陈宇, 凌人男, 汪娟, 冯霞, 徐坚民

【摘要】 目的:研究脑卒中后抑郁症患者的海马形状变化,并探讨其意义。方法:选取 22 例脑卒中后抑郁症(PSD)患者(病例组)及 29 例健康对照者(对照组),使用计算机自动分割和顶点分析技术,获得两组的校正后海马体积和海马表面模型,进行体积和形状的组间比较。结果:体积比较显示两组之间的左右侧海马体积差异均无统计学意义(左侧 P 值=0.60,右侧 P 值=0.09),形状分析显示病例组的双侧海马局部区域较对照组存在萎缩,以左侧海马体部腹侧最为明显。结论:PSD 患者的海马存在容易被常规体积测量方法所忽略的形状改变,对形状进行研究可能有助于疾病的早期诊断、鉴别和探讨疾病间的潜在联系。

【关键词】 卒中;抑郁症;海马;磁共振成像

【中图分类号】R741.04;R445.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2014)05-0521-04

An analysis of hippocampus shape in patients with post-stroke depression WU Ming-xiang, CHEN Yu, LIN Ren-ran, et al.
Department of Radiology, the People's Hospital of Shenzhen, Guangdong 518020, P. R. China

【Abstract】 Objective: To study the hippocampus morphology of patients with post-stroke depression. Methods: The volume after correction and the surface mold of the hippocampus of 22 post-infarction depression patients and 29 healthy controls were obtained and compared through auto-segmentation and vertex analysis technology. Results: Volume comparison showed no statistical difference of the bilateral hippocampus volumes between the two groups (left $P=0.09$, right $P=0.36$). But shape analysis showed that atrophy of the local hippocampus area was found in the patients' group compared with the health group, mainly in the ventral part of the left hippocampus. Conclusion: The hippocampus of PSD patients has shape changes that may not be found with conventional volume measurement. The study of hippocampus shape may contribute to the early diagnosis and differential diagnosis, and searching the potential connections between diseases.

【Key words】 Stroke; Depressive disorder; Hippocampus; Magnetic resonance imaging

脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是卒中中的常见并发症,其在很大程度上阻碍了脑卒中患者神经功能和认知功能的康复。然而,目前对 PSD 发病机制尚无定论,最流行的神经递质学说认为,PSD 的病因与脑损伤引起去甲肾上腺素和 5-羟色胺之间的平衡失调及其通路破坏、患者多巴胺(Dopamine, DA)能低下导致海马-额叶皮质突触的可塑性受损有关^[1],这种损伤可能导致海马的形态变化。

海马的形态学分析对探索 PSD 发生机制有重要意义,但是目前尚无针对 PSD 患者的海马形态学研究报道。有学者认为,老年抑郁症患者的病因与脑缺血性病变有关,所以其机制与 PSD 有共同之处^[2]。但对老年抑郁患者的海马形态的测量结果也有较大争议,如部分学者发现脑缺血灶较多的老年抑郁患者较年轻抑郁患者的海马体积缩小^[3,4],而另外的学者则认为两组之间无差异^[5]。此外,以往对海马形态的研究结果也存在争议^[6-11],这可能与传统海马体积测量方法的准确性不足有关^[12]。

针对以上争议,本文采用最新的海马计算机自动

分割及顶点分析方法,对缺血性脑梗死造成的 PSD 患者和正常对照组的海马形状改变进行总结分析。

材料与方法

1. 病例资料

病例组:搜集 2008 年 3 月—2010 年 4 月本院神经内科门诊或住院患者共 22 例,其中男 15 例,女 7 例,年龄 60~76 岁,平均 68.8 岁,受教育年限为(8.5±3.1)年,均为右利手。入组标准:①患者经 MRI 检查,扫描 T₁WI、T₂WI、DWI 序列,由两位放射专业医生阅片,参考 DWI($b=1000\text{s/mm}^2$)高信号病灶,诊断首次脑梗死。②患者无脑动脉主干阻塞引起的大面积脑梗死,梗死灶情况见表 1。③在确诊脑梗死 1 个月内,由一名专业神经科医生进行评判,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。抑郁评定采用 24 项汉密尔顿抑郁量(Hamilton Depression scale, HAMD)表,评分大于 7 分者确定为 PSD,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。④检查时患者意识清醒,无明显的智能障碍、失语症状,无明显运动功能障碍,无其他中枢神经系统疾病史。

作者单位:518020 广东,深圳市人民医院放射科

作者简介:吴明祥(1980—),男,湖北宜昌人,硕士,主治医师,主要从事影像诊断与医学图像处理工作。

对照组:搜集与抑郁组患者年龄、受教育程度相匹配的志愿者 29 例,其中男 19 例,女 10 例。无精神疾病家族史,无其它中枢神经系统病变史,受试者年龄 44~73 岁,平均(59.5±7.4)岁,受教育年限(9.3±4.4)年,均为右利手。入组标准:检查时患者意识清醒,无明显的智能障碍、失语症状,无明显运动功能障碍。扫描前通过抑郁自评量表评分均小于 7 分。

本研究获本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。

表 1 病例组梗死灶情况

梗死灶部位	梗死灶数量(个)	梗死灶面积(cm ²)
顶叶皮质区	0.83±0.93	16.39±18.38
额叶皮质区	0.83±1.00	18.04±21.85
颞叶皮质区	0.59±0.78	12.54±16.69
枕叶皮质区	0.48±0.78	8.06±13.10
基底节区	0.66±0.97	17.10±25.42
放射冠区	0.93±0.84	30.91±27.96
脑干	0.17±0.38	2.79±6.23
小脑	0.17±0.38	6.07±13.53
全脑	4.66±3.00	111.91±72.11

2. 检查方法

MRI 检查采用 Siemens 1.5T AVANTO 磁共振成像系统,多通道阵列头颅线圈。扫描序列:①TSE T₁WI 序列,TR 550 ms,TE 14 ms,矩阵 256×256,视野 256 mm×256 mm,层厚 4 mm,层距 1 mm,共 26 层;②TSE T₂WI 序列,TR 550 ms,TE 14 ms,层面参数和 T₁WI 相同;③DWI 序列,TR 2900 ms,TE 89 ms,矩阵 192×192,视野 256 mm×224 mm,层面参数与 T₁WI 相同;b 值取 0、1000 s/mm²;并行采集 SENSE 技术;④三维解剖像扫描采用矢状面快速小角度激发(fast low angel shot,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. 图像分析

所有原始图像数据均传输至图像处理计算机。本实验的数据处理采用互联网下载的免费软件 FMRIB Software Library(FSL 4.1)的 FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool(first)模块(下载地址 <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/first/index.html>)。海马的边界采用计算机自动分割。首先将每个被试者的脑进行标准化处理,再进行分割。海马形态和边界的确定依据是美国形态学分析中心(Center for Morphometric Analysis,CMA)提供的表面形状模型,FSL 软件基于多重高斯假设,将海马形状最大概率参数提取出来,建立核团的主成分平均参数模型。当计算机自动分割结束后,由人工再次检查分割结果,若出现错误,则调整参数后重新处理。当海马结构被

成功分割出来后,由软件自动计算其所包含的体素数量,海马体积=体素数量×体素体积。

4. 统计学分析

病例组与对照组的左右侧海马体积比较采用 SPSS 19.0 软件进行独立样本 t 检验。

两组形状比较采用 FSL 4.1 软件进行基于顶点分析技术的分析方法^[13]。顶点分析将海马表面分成多个三角形,三角形的每个顶点有其在三维空间中的坐标,这些坐标可以描述海马的表面形状。不同被试者的海马顶点坐标作为原始数据进行统计分析,每个顶点均可得到一个统计量,经过多次计算后即可描绘出海马表面形状的统计参数图。由于多次统计可能增加结果的假阳性率,故本研究进行了多重检验校正。得到海马表面模型的统计参数图后,进行人工观察。

结 果

1. 海马边界分割结果

FSL 成功分割出两组被试者的海马图像,经人工检查,未发现明显错误者,故将所有被试者图像纳入分析(图 1)。

2 海马体积测量结果

经过计算后得到两组各被试者的海马体积,两组之间左右侧海马体积差异均无统计学意义(P>0.05)。

表 2 两组受试者双侧海马体积比较

组别	病例组	对照组	t 值	P 值
左侧海马(mm ³)	2,797.29±442.68	2,971.83±472.83	-1.342	0.60
右侧海马(mm ³)	2,949.85±414.52	3,000.51±548.05	-0.362	0.09

3. 海马表面形状分析

通过对比两组海马形状的统计参数图,发现有统计学差异的部位主要为左侧海马体部腹侧,其范围最大;其次为左侧海马的尾部内侧、体部背侧。而右侧海马仅在体部腹侧有一较小区域存在统计学差异。

讨 论

在脑急性缺血病变中,由于缺血引起酶抑制,导致单胺合成下降,可能影响情绪、睡眠和习性。Robinson 等^[14]首先提出了生物胺假说:去甲肾上腺素与 5-羟色胺的神经元位于脑干,其轴突经过丘脑和基底节区到达额叶皮层。缺血灶会破坏这条含有生物胺的通路,使去甲肾上腺素与 5-羟色胺的总产出下降,损伤神经细胞的可塑性,最终导致抑郁症状。Huang 等^[15]的磁共振波谱研究发现,PSD 患者双侧海马、丘脑的 N-乙酰天冬氨酸/肌酐(NAA/Cr)比值明显低于正常对照组,这意味着神经元的受损及密度的降低。

海马是脑边缘系统中的重要组成部分,是编码情

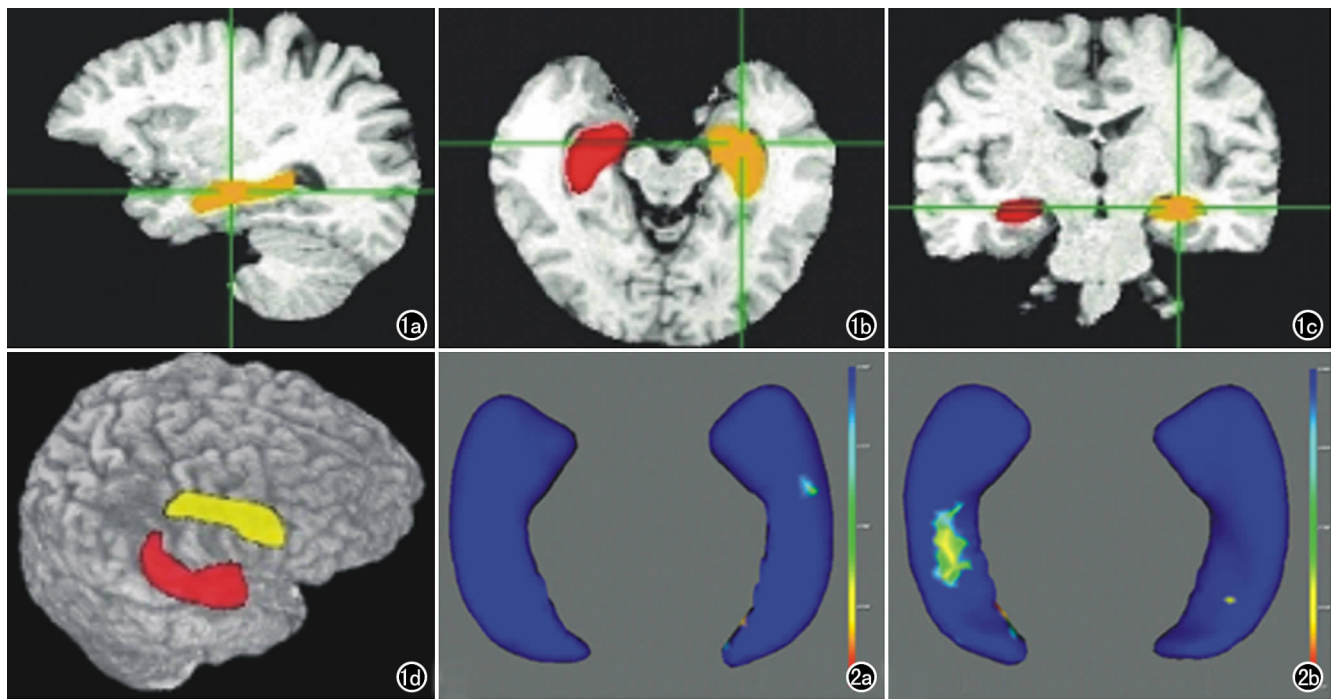


图 1 正常被试者的海马分割结果,黄色为左侧海马,红色为右侧海马,均经过标准化处理。a) 矢状面图像; b) 横轴面图像; c) 冠状面图像; d) 半透明体重建图像。图 2 双侧海马表面模型的 P 值参数图,暖色伪彩区域表示 P 值 0~0.05 的范围,越接近红色,P 值越小。a) 背侧(上下方向)图像; b) 腹侧(下上方向)图像。

绪相关记忆的关键结构^[16],因此是抑郁症研究的重点区域。然而,诸多研究对海马形态的测量结果不尽一致^[6-11]。有学者认为,人脑结构可能存在着更加细微的亚结构的改变,这种改变可能并不造成整体的显著体积变化,所以难以用传统的体素分析(voxel based morphometry, VBM)方法发现统计学差异^[12]。随着计算机图形技术的进一步发展,核团自动分割与顶点分析技术让研究者可以对脑亚皮层结构的形状进行更加细微的研究^[17-19]。核团自动分割相比传统的人工勾画感兴趣区域,能提高准确性和可重复性;顶点分析技术则对核团的形状而非体积进行精确比较,可发现更加早期或细微的改变。Posener 等^[20]首次使用该技术发现成年抑郁患者的海马下托的变形与抑郁存在相关性;而 Zhao 等^[21]采用该技术对老年抑郁患者的海马形状进行分析,发现患者的双侧海马都存在局部萎缩,以左侧海马体中部和头侧部最明显。本研究首先使用传统 VBM 方法测量 PSD 患者的双侧海马体积,发现和对照组差异无统计学意义(左侧 P 值=0.60,右侧 P 值=0.09);而使用顶点分析技术进行表面形状分析后,则发现 PSD 患者的海马存在局部区域的萎缩($P=0\sim0.05$),并且以左侧海马体部腹侧最为明显。这和 Zhao 等^[21]的研究结果相近,并与一些学者认为左侧海马更易受损萎缩的结论一致^[10]。

除 PSD 以外,有多种神经心理疾病的研究都报道了海马体积的缩小^[22],而形状分析则为鉴别这些疾病

提供了可能的依据。如 Wang 等^[23]对老年痴呆症患者的海马形状进行研究发现,老年痴呆患者的海马变形更广泛地存在于 CA1 区。Scher 等^[24]则认为老年痴呆症可能与海马齿状回的变形或 CA2、CA3 区有关。更多的跨疾病的横向研究对海马形状进行进一步的比较,有助于这些疾病的早期诊断、鉴别和探讨疾病间的潜在联系。

本研究存在以下局限性:首先,大样本能提高形状分析的准确性,但本研究的样本量较少,可能无法完全体现 PSD 患者海马形态改变的特征。其次,原发抑郁症与 PSD 均报道有发现海马形态改变,但本研究并未将原发抑郁患者纳入分析,未能发现两者的异同。

参考文献:

- [1] Jay TM, Rocher C, Hotte M, et al. Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses is impaired by loss of dopamine and stress; importance for psychiatric diseases [J]. *Neurotox Res*, 2004, 6(3): 233-244.
- [2] Xekardaki A, Santos M, Hof P, et al. Neuropathological substrates and structural changes in late-life depression: the impact of vascular burden [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 124(4): 453-464.
- [3] Lloyd AJ, Ferrier IN, Barber R, et al. Hippocampal volume change in depression: late- and early-onset illness compared [J]. *Br J Psychiatry*, 2004, 184(6): 488-495.
- [4] Hickie I, Naismith S, Ward PB, et al. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression [J]. *Br J Psychiatry*, 2005, 186(3): 197-202.
- [5] Janssen J, Hulshoff Pol HE, de Leeuw FE, et al. Hippocampal vol-

- ume and subcortical white matter lesions in late life depression; comparison of early and late onset depression[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78(6): 638-640.
- [6] 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.
- [7] Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression; the role of stress and medical comorbidity[J]. Biol Psychiatry, 2000, 48(8): 791-800.
- [8] Mervaala E, Fohr J, Kononen M, et al. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression [J]. Psychol Med, 2000, 30(1): 117-125.
- [9] 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.
- [10] Bremner JD. Does stress damage the brain? [J]. Biol Psychiatry, 1999, 45(7): 797-805.
- [11] Rusch BD, Abercrombie HC, Oakes TR, et al. Hippocampal morphometry in depressed patients and control subjects; relations to anxiety symptoms[J]. Biol Psychiatry, 2001, 50(12): 960-964.
- [12] Du H, Zhang Y, Xie B, et al. Regional atrophy of the basal ganglia and thalamus in idiopathic generalized epilepsy[J]. J Mag Reson Imaging, 2011, 33(4): 817-821.
- [13] Patenaude B, Smith SM, Kennedy D, et al. A bayesian model of shape and appearance for subcortical brain [J]. NeuroImage, 2011, 56(3): 907-922.
- [14] Robinson RG, Bloom FE. Pharmacological treatment following experimental cerebral infarction; implications for understanding psychological symptoms of human stroke[J]. Biol Psychiatry, 1977, 12(5): 669-680.
- [15] Huang Y, Chen W, Li Y, et al. Effects of antidepressant treatment on N-acetyl aspartate and choline levels in the hippocampus and thalami of post-stroke depression patients; a study using ¹H-magnetic resonance spectroscopy[J]. Psychiatry Res, 2010, 182(1): 48-52.
- [16] La Bar KS, Cabeza R. Cognitive neuroscience of emotional memory[J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7(1): 54-64.
- [17] Narr KL, Thompson PM, Szeszko P, et al. Regional specificity of hippocampal volume reductions in first episode schizophrenia[J]. Neuroimage, 2004, 21(4): 1563-1575.
- [18] Ballmaier M, Narr KL, Toga AW, et al. Hippocampal morphology and distinguishing late-onset from early-onset elderly depression[J]. Am J Psychiatry, 2008, 165(2): 229-223.
- [19] Bearden CE, Soares JC, Klunder AD, et al. Three-dimensional mapping of hippocampal anatomy in adolescents with bipolar disorder[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2008, 47(5): 515-525.
- [20] Posener JA, Wang L, Price JL, et al. High dimensional mapping of the hippocampus in depression[J]. Am J Psychiatry, 2003, 160(1): 83-89.
- [21] Zhao Z, Taylor WD, Styner M, et al. Hippocampus shape analysis and late-life depression[J]. PLoS ONE, 2008, 3(3): e1837.
- [22] Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders[J]. Arch Gen Psychiatry, 2000, 57(10): 925-935.
- [23] Wang L, Swank JS, Glick IE, et al. Changes in hippocampal volume and shape across time distinguish dementia of the Alzheimer type from healthy aging[J]. NeuroImage, 2003, 20(2): 667-682.
- [24] Scher AI, Xu Y, Korf ESC, et al. Hippocampal shape analysis in Alzheimer's disease; a population-based study[J]. NeuroImage, 2007, 36(1): 8-18.

(收稿日期: 2013-08-08 修回日期: 2013-01-10)

《中国医学创新》杂志 2014 年征订函

《中国医学创新》杂志是中华人民共和国卫生部主管,《中国医学创新》杂志社编辑出版的国家一类医学科技综合性学术期刊。本刊已被万方数据数字化期刊群、中国核心期刊(遴选)数据库全文收录。现为旬刊,国际标准刊号 ISSN 1674-4985 国内统一刊号 CN11-5784/R 邮发代号 82-189。每期定价 15.00 元,全年 540 元(包邮资),全国邮局发行。

主要栏目:论著、临床研究、基础研究、卫生管理、护理园地、影像与检验、经验交流、学术讲座、医药之窗、医学综合、个案报道等栏目。根据全国继续医学教育委员会的《继续医学教育学分授予与管理办法》学分授予标准,在本刊发表的论文可获得国家级继续教育学分。

本刊每月 5 日、15 日、25 日出版,全年 36 期,对省级以上科研基金项目论文予以优先发表。《中国医学创新》杂志常年接受读者订阅,预订者可直接向本刊通联部办理邮购订阅业务,或直接在当地邮局订阅。本刊通联部同时接受破月订阅和补缺。欢迎各医学院校、医药厂家、医学工作者订阅和刊登广告。

地址:100054 北京市丰台区菜户营 58 号财富西环 15A05 室《中国医学创新》通联部

电话:010-63357546 传真:010-51112832

网址:www.zgyxcx.com 邮箱:zgyxcx01@163.com