

新兵适应障碍的亚频段低频振幅功能 MRI 研究

潘洁娜, 王晓阳, 李辉, 杨艳秋, 郑敏, 陈自谦

【摘要】 目的:应用亚频段低频振幅(ALFF)分析方法,研究适应障碍新兵脑静息状态下自发性神经活动改变的点。**方法:**17 例适应障碍新兵及 20 例健康军人(对照组)行静息态下脑功能 MRI 扫描,成像数据经后处理,获得各频段的 ALFF 图,采用双样本 t 检验比较两组间各频段 ALFF 值的差异,并分析 ALFF 值改变与患者临床量表评分之间的相关性。**结果:**与正常对照组比较,患者组在 Slow-5 亚频段 ALFF 值减低的脑区包括右侧小脑脚、左侧眶部额下回、左内侧前额叶、右侧额中回及双侧额上回($P<0.01$, AlphaSim 校正),在 Slow-4 亚频段 ALFF 值减低的脑区有左内侧前额叶和左侧眶部额下回($P<0.01$, AlphaSim 校正)。患者组中各 ALFF 值异常脑区的 ALFF 值与临床量表评分间的相关性均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**适应障碍新兵有多个脑区存在自发性神经活动异常,这些脑区与认知、情绪调节及执行功能有关,且不同亚频段异常活动脑区的空间分布不同。

【关键词】 适应障碍; 低频振幅; 功能磁共振成像; 静息态; 新兵

【中图分类号】 R445.2; R749.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)12-1256-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.12.011

Frequency-dependent alterations in amplitude of low-frequency fluctuations in recruits with adjustment disorder: a functional magnetic resonance imaging study PAN Jie-na, CHEN Zi-qian, WANG Xiao-yang, et al. Department of Radiology, Fuzhou General Hospital of People's Liberation Army, Fuzhou 350025, China

【Abstract】 Objective: To investigate changes of spontaneous brain activity in recruits with adjustment disorders by the amplitude of low-frequency fluctuations (ALFF) on subbands. **Methods:** Seventeen recruits with adjustment disorder and twenty matched healthy controls were recruited and underwent brain rest state (rs)-fMRI scans. The ALFF charts of each frequency band (slow-4~slow-5) were calculated, and then two-sample t -test was used to compare the difference of ALFFs in different frequency bands between the two groups. Pearson correlation analysis was performed to analyze the correlation between the brain areas of abnormal ALFFs and clinical symptoms in patients with adjustment disorder. **Results:** Compared to the controls, the adjustment disorder subjects demonstrated decreased ALFFs in right cerebellum-crus, left orbit inferior frontal gyrus, left medial prefrontal cortex, right middle frontal gyrus and bilateral superior frontal gyrus in frequency band slow-5 ($P<0.01$, AlphaSim corrected). The patients with adjustment disorder in frequency band slow-4 showed decreased ALFFs in left orbit inferior frontal gyrus and left medial prefrontal cortex ($P<0.01$, AlphaSim corrected). Compared with the slow-4 band, the slow-5 band showed a more extensive regions with ALFF difference in abnormal spontaneous brain activity. The differences between the ALFFs in the abnormal brain areas and clinical symptoms in patients with adjustment disorder had no statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion:** Recruits with adjustment disorder exhibit abnormal spontaneous activity among brain regions associated with cognition, emotion regulation and executive function. Moreover, the abnormal regions exhibit different spatial patterns depending on the subbands of low-frequency fluctuations.

【Key words】 Adjustment disorder; Amplitude of low-frequency fluctuations; Functional magnetic resonance imaging; Recruits

适应障碍指具有易感性的个体,由于某一明显生活环境改变或应激性生活事件,引起以情绪低落、焦虑、恐慌和抑郁等反应性情感障碍为主及适应不良的行为或生理功能障碍^[1]。部队是承担了重要使命的群体,在训练、管理和育人等各方面都很严厉。而近年来由于生活水平的提高,入伍新兵大多家庭及生活条件良好,阅历简单,经历的挫折少,而到部队后因生活环

境的较大改变,新兵心理平衡易遭到破坏而发生适应障碍,进而影响部队的整体作训规划及后续战斗能力。据赵等^[2]对入伍新兵的调查,适应障碍患者发病率达 4.24%。有报道揭示当前部队心理障碍的主要表现形式为适应障碍^[3]。

目前,国内外对适应障碍患者的脑功能研究很少,尚缺乏针对适应障碍患者的有效评估工具,而且其发病机制尚未明确,患者的脑功能活动特点也未弄清。静息态功能 MRI (resting-state functional MRI, rs-fMRI) 能将脑功能区的活动信息化,能更直观地显示结构与功能的变化关系^[4],是研究认知功能损害神经

作者单位:350025 福州,中国人民解放军福州总医院影像科

作者简介:潘洁娜(1990—),女,福建泉州人,硕士研究生,住院医师,主要从事影像医学和核医学诊断工作。

通讯作者:陈自谦, E-mail: chenziqianfz@sina.com

基金项目:全军医药卫生科研基金资助项目(10Z030)

生理机制的有效手段^[5]。低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)算法是目前应用较多的 rs-fMRI 研究方法,它反映大脑在低频段(0.01~0.08 Hz)自发神经活动的血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)信号,以能量水平为基础反映大脑各脑区自发神经活动强度的高低,可探测大脑内局部的活动情况^[6],在创伤后应激障碍、强迫症等神经精神疾病的研究中已得到广泛应用^[7-8],而且相关研究已证实了 ALFF 算法是研究大脑局部区域活动情况的有效方法。目前,许多海内外研究人员开始运用亚频段 ALFF 算法来研究多种精神神经系统疾病中神经活动与认知功能间的联系^[9-10]。本研究采用分频段 ALFF 方法探讨适应障碍新兵在不同频段下脑自发活动的变化及其特点,旨在为适应障碍患者的发病机制提供更多的神经影像学依据。

材料与方法

1. 一般资料

2016 年 9 月对入伍 3 个月以内的新兵发放 90 项症状自评量表(the Self-Report Symptom Inventory and Symptom Check List 90, SCL-90)^[11]进行问卷调查。将总分超过 160 分或阳性项目数超过 43 项^[12]者初筛为适应障碍阳性的患者,同时结合他人评价及临床检诊,筛选出 17 例适应障碍的新兵纳入本研究。所有受试对象在接受磁共振扫描前均完成相关神经心理学测试,包括简易智能精神状态检查(MMSE)量表、蒙特利尔认知评估(MoCA)及贝克抑郁量表(BDI)。纳入标准:①年龄 18~25 岁,右利手;②无精神及神经系统疾病如脑创伤、脑血管意外等;③无长期服用药物及酒精依赖史;④常规磁共振扫描未发现明显的图像伪影及器质性病变,如假牙、肿瘤等。同期选择 20 例年龄、受教育程度与患者组相匹配的同期入伍的健康军人作为对照组。本研究获本院医学伦理委员会批准,所有受试者在检查前签署知情同意书。

2. 检查方法

使用 Siemens Magnetom Trio Tim 3.0T 磁共振扫描仪。常规扫描包括横轴面 T₁WI、T₂WI、DWI 和 T₂-FLAIR 及矢状面 3D-T₁WI 序列,扫描参数:TR 1900 ms, TE 2.5 ms,层厚 1.0 mm,层间距 0,矩阵 256×256,视野 256 mm×256 mm,翻转角 9°,激励次数 1,扫描层数 176,体素大小 1 mm×1 mm×1 mm。在静息态 fMRI 扫描前用海绵垫固定头部,嘱受检者保持清醒、安静、静止和放松状态、不进行特定的思维活动。静息态 fMRI 扫描采用 EPI 序列,扫描参数:TR 2000 ms, TE 25 ms,视野 256 mm×256 mm,翻转角 90°,层厚 4.0 mm,层间距 0.8 mm,矩阵 64×64,激

励次数 1,体素大小 3.8 mm×3.8 mm×4.0 mm。

3. 数据处理及分析

rs-fMRI 数据预处理:基于 Matlab 平台采用 fMRI 数据处理助手(data processing assistant for RS-fMRI, DPARSF)对原始数据进行预处理。由于初始扫描时磁场不均匀以及受试者对环境的适应,去除前 10 个时间点的数据,对剩下 230 个时间点的数据进行时间层校正和头动校正,并采用蒙特利尔神经研究所(montreal neurological institute, MNI)模板进行空间标准化,重采样体素大小为 3 mm×3 mm×3 mm;以全宽半高为 6 mm 的高斯核函数对 fMRI 数据进行空间平滑;将平滑后的数据去线性漂移,然后采用频率 0.010~0.027 Hz 和 0.027~0.073 Hz 分别进行滤波处理^[9],从而降低低频漂移和高频噪声。

低频振幅数据的提取方法:将脑的低频活动范围分为 5 个亚频段,包括 Slow-6(0~0.010 Hz)、Slow-5(0.010~0.027 Hz)、Slow-4(0.027~0.073 Hz)、Slow-3(0.073~0.198 Hz)和 Slow-2(0.198~0.250 Hz)。预处理后的数据采用 REST 1.8 软件计算 slow-4 和 slow-5 的 ALFF 值,而将 Slow-6、Slow-3 及 Slow-2 频段剔除,因其分别反映低频漂移信号、白质信号和高频生理噪声,而 Slow-5 和 Slow-4 主要反映的是大脑灰质信号^[13]。

4. 统计学分析

使用 SPSS 18.0 软件包,对两组受试者的年龄、受教育程度及神经心理学量表评分等计量资料进行比较,本研究中所有数据均符合正态分布,进一步对方差不齐性的数据采用两独立样本 *t* 检验,方差不齐者采用校正 *t* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

在 Matlab 平台上运用 REST V1.8 软件,采用单样本 *t* 检验分别对适应障碍组和正常对照组进行组内统计分析, $P<0.01$;组间分析采用两独立样本 *t* 检验, $P<0.05$ 。从而得出两组间静息态下脑 ALFF 值有统计差异的脑区($P<0.01$; AlphaSim 校正; $P<0.05$ 且 Slow-4 中簇>110 个体素、Slow-5 中簇>82 个体素)。结果用 REST 软件的 Slice viewer 工具确定在相应 MNI(蒙特利尔神经研究所标准头部解剖模板)坐标上有显著差异脑区的具体位置,通过 report 报告得出差异脑区的体素,并用 REST 软件呈现结果。再提取不同频率段两独立样本 *t* 检验得出的差异有统计学意义脑区的 ALFF 值,采用 SPSS 18.0 软件对其与临床量表评分进行 Pearson 相关性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本资料

总共 17 例适应障碍士兵和 20 例健康志愿者(对照组)完成了 MRI 检查。两组受试者的基本临床资料及统计分析结果见表 1。患者组的 SCL-90 量表评分显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间其它临床指标的差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 患者组和对照组的基本临床资料及统计分析结果

指标	患者组	对照组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(年)	19.41±1.18	19.40±1.70	0.024	0.981
受教育程度(年)	11.82±1.19	12.05±1.47	-0.510	0.613
SCL-90 评分	169.47±7.71	104.90±15.13	16.698	0.000
BDI 评分	3.59±4.70	1.60±2.28	1.675	0.103
MMSE 评分	27.88±0.99	28.05±1.19	-0.460	0.648
MoCA 评分	27.59±1.50	27.60±1.73	-0.022	0.983

2. ALFF 数据分析

两样本 *t* 检验结果显示(表 2):与对照组比较,在 Slow-4 亚频段患者组的左侧眶部额下回及左内侧前额叶的 ALFF 值减低(图 1a、b);在 Slow-5 亚频段,患者组的右侧小脑脚、左侧眶部额下回、左内侧前额叶、右侧额中回和双侧额上回的 ALFF 值减低;未发现 ALFF 值增高的区域(图 2a、b)。相关性分析结果显示,患者组中与对照组差异有统计学意义的脑区的 ALFF 值与患者的临床量表评分间均无显著相关性($P>0.05$)。

表 2 比较 ALFF 差异有统计学意义的脑区大小及部位

脑区	体素	MNI 坐标			<i>t</i> 值
		X	Y	Z	
Slow-4					
左内侧前额叶	36	-33	-21	-24	-4.1331
左侧眶部额下回	60	6	57	9	-3.9349
Slow-5					
右侧小脑脚 1 区	62	30	-72	-36	-4.1685
左侧眶部额下回	68	-33	27	-6	-4.0853
左内侧前额叶	155	-6	45	24	-5.2942
右侧额中回	87	45	45	6	-4.0172
左侧额上回	158	-24	42	39	-5.5323
右侧额上回	61	24	27	48	-4.2061

讨 论

本研究结果表明,适应障碍新兵的多个与认知、情绪调节及执行功能有关的脑区存在自发性活动异常,且不同亚频段的异常活动脑区具有不同的空间分布特点。

1. Slow-4 亚频段自发性活动异常的分析

与对照组相比,适应障碍患者的左内侧前额叶的 ALFF 值减低。内侧前额叶参与情绪处理及情景记忆的提取,既往对各种焦虑症患者的相关研究中发现,这些患者具有相似的神经环路,即前额叶-杏仁核环路,其中杏仁核接受了大量来自额叶内侧和眶额的投射纤维。焦虑症患者的典型特点为前额叶活动减少、而杏仁核活动增多,这种自上而下的情绪和认知过程失衡在焦虑障碍的发病机制中起着关键作用,这种前额叶对杏仁核自上而下的抑制作用减弱,从而导致情绪调节失衡、焦虑、恐惧等负面情绪不能正常消退而发生焦虑^[14-15]。研究证实前额叶在情绪认知活动中起重要的调节作用^[16]。本研究中发现内侧前额叶这一脑区存在自发性的神经元活动异常,可能导致记忆、感觉、认知和情绪调节失常,故适应障碍新兵往往容易出现记忆力下降、紧张、惶恐和注意力不集中等症状。

前额叶皮层在认知、工作记忆及行为规划等大脑的高级功能中起着关键性作用。眶额皮层是前额叶皮层的一个亚区,参与皮层各信息的整合功能,与情绪、思维何视觉等活动密切相关。Buckner 等^[17]研究发现额叶眶部参与自我认知、内省和情感处理等功能。进一步研究表明,额下回主要与自我意识管理、执行功能和注意力控制等功能有关^[18]。本研究中,适应障碍患者左侧眶部额下回 ALFF 值减低,提示额叶皮层活动

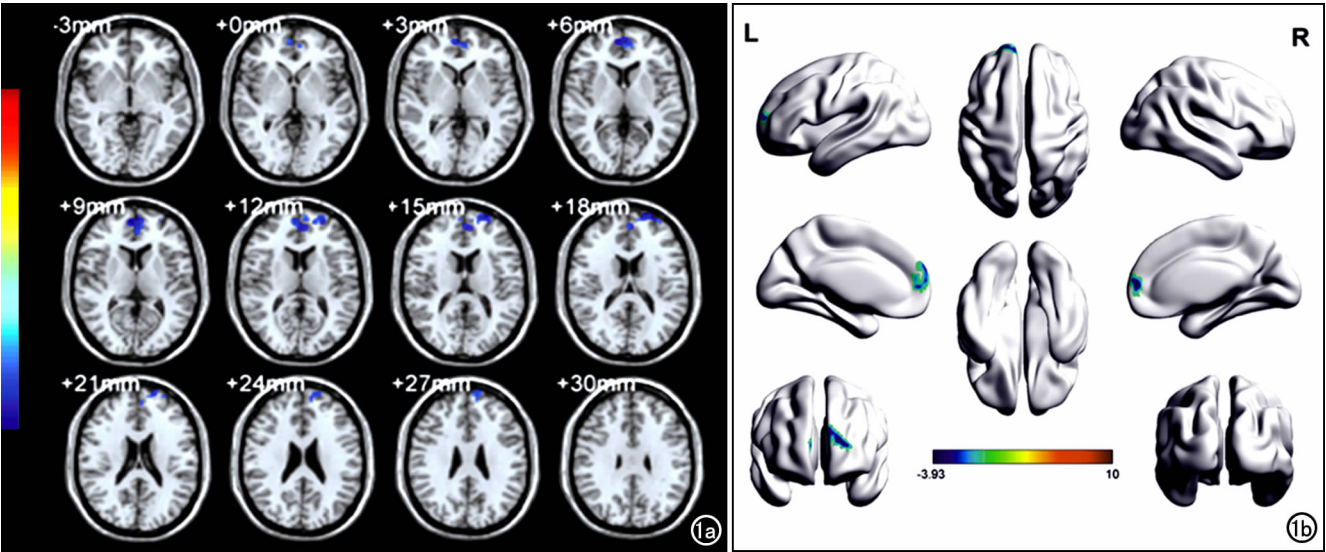


图 1 适应障碍患者的 slow-4 亚频段 fMRI 后处理图像。蓝色区代表适应障碍组较对照组 ALFF 值减低的脑区($P<0.01$),红色区代表适应障碍组较正常对照组 ALFF 值升高的脑区。a)横轴面图像;b)大脑皮层的三维图像。

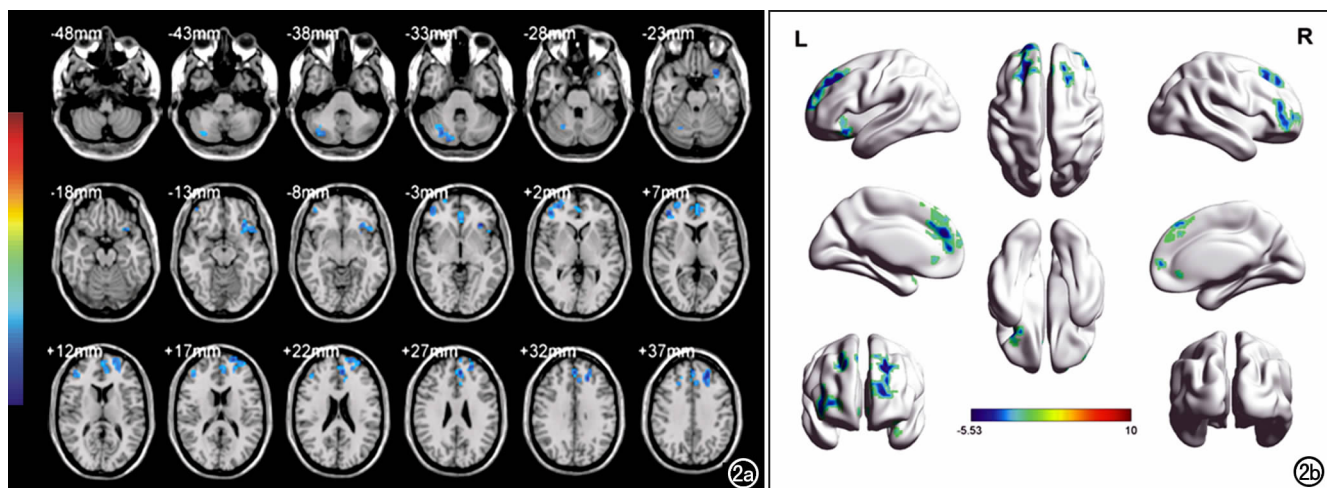


图 2 适应障碍患者的 slow-5 亚频段 fMRI 后处理图像。蓝色区代表适应障碍组较正常对照组 ALFF 值减低的脑区,红色区代表适应障碍组较正常对照组 ALFF 值升高的脑区($P<0.01$)。a) 横轴面图像; b) 大脑皮层的三维图像。

的减弱,这可能与适应障碍新兵反应迟钝、被动、自制力及自律性减低等有关。

2. Slow-5 亚频段自发性活动异常的分析

小脑参与运动控制、维持正常姿势与步态协调等相关功能在神经科学范畴早已达成共识。近年来,随着神经心理学、解剖学及神经影像学技术的发展,越来越多的研究证明小脑与认知功能的关系密切:当小脑发生病变后,患者的认知功能如记忆、视空间、执行功能、语言整合和情绪管理等各方面可有不同程度的下降^[19]。本研究采用静息态 fMRI 进行观察,发现适应障碍患者的右侧小脑脚区 1 的 ALFF 值降低,表明这一脑区的神经元自发活动降低,其功能异常可能与适应障碍患者的情绪调控功能异常有关,导致紧张、焦虑和情绪低落等。此外,适应障碍新兵因部队生活环境的改变致心理平衡遭到破坏,认知功能各方面较正常组稍降低,如在生活中沉默寡言,以及在训练及学习中相对落后、思维迟滞和反应迟钝等。

额叶在解剖学上分为前内侧、背外侧和后侧三部分,额上回和额中回组成背外侧前额叶,该脑区主要与执行功能如维持工作记忆、认知及抽象思维等有关^[20]。脑执行功能贯穿在工作、学习和生活的各个方面中,是认知活性的一种基本能力。本研究中发现,适应障碍组双侧额上回及右侧额中回 ALFF 激活减低,说明其执行控制脑区的功能减弱。适应障碍患者执行调控功能出现异常,从而推测适应障碍新兵出现社交沟通能力下降、工作记忆保持及提取功能减退与背外侧前额叶脑区的 ALFF 值异常有关。

本组资料的研究结果显示,适应障碍患者与执行功能、认知、自我意识管理及情绪处理相关的左侧眶部额下回及左内侧前额叶在两个频率段的 ALFF 值均明显减低。因此,这项研究支持部分额叶脑区在情绪、

认知任务处理过程中起重要作用的观点。

3. ALFF 频段相关改变

虽然对不同频段的血氧水平依赖 MRI 信号的生理意义尚缺乏统一的认识。但既往研究得出静息状态下大脑的振荡信号对频率敏感,如帕金森病患者基底节和脑干神经活动的改变在 Slow-4 亚频段比 Slow-5 亚频段更为显著^[9]。本研究发现,在 Slow-5 亚频段适应障碍组右侧小脑脚区、左侧眼眶部额下回、左内侧前额叶、右侧额中回和双侧额上回的 ALFF 值减低;而在 Slow-4 亚频段,仅发现左侧眶部额下回及左内侧前额叶 ALFF 值减低。两个亚频段异常脑区的差异与之前的研究结果基本相符,说明 Slow-5 亚频段较其它亚频段能发现更广泛的差异脑区,从而认为 Slow-5 亚频段可以作为一个敏感的指标去发现适应障碍患者脑自发活动的异常。另外,在进行相关性分析时,可能是由于本研究中样本量偏小,尚未发现差异有统计意义脑区的 ALFF 值与患者的临床量表评分间存在显著相关性。

4. 本研究的不足

本研究有待改进:①样本量相对较少,在今后的研究中需进一步加大样本量进行分组分析;②临床行为学测量不足;③缺乏随访资料,无法评定功能改变是否为可逆性。总之,本研究运用亚频段低频振幅分析方式,利用 fMRI 探测到适应障碍新兵的多个与认知、执行功能及情绪调节功能相关的脑区出现自发性活动改变,而且部分异常活动的脑区在不同亚频段表现出不同的空间激活模式,Slow-5 亚频段对检测适应障碍患者脑内自发活动更为敏感,有助于理解适应障碍患者的发病机制,为进一步探讨适应障碍疾病的发生发展提供新的参考依据。

参考文献:

- [1] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3): 184-188.
- [2] 赵兰民, 甘景梨, 杨春, 等. 2005 年某部新兵适应障碍的调查分析[J]. 中国健康心理学杂志, 2007, 15(7): 646-647.
- [3] 刘荣, 向月应, 朱珠, 等. 陆军战士适应障碍的临床研究[J]. 华南国防医学杂志, 2007, 21(2): 28-30.
- [4] 房俊芳, 王倩, 王滨, 等. 功能 MRI 揭示抑郁症脑结构及功能变化的应用及展望[J]. 磁共振成像, 2015, 6(1): 52-57.
- [5] 胡忠婕, 陈楠, 宋海庆, 等. 遗忘型轻度认知障碍和阿尔茨海默病的多模态 MRI 研究进展[J]. 中华放射学杂志, 2014, 48(6): 517-520.
- [6] Liu J, Ren L, Womer FY, et al. Alterations in amplitude of low frequency fluctuation in treatment-naïve major depressive disorder measured with resting-state fMRI[J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(10): 4979-4988.
- [7] Cisler JM, Steele JS, Lenow JK, et al. Functional reorganization of neural networks during repeated exposure to the traumatic memory in posttraumatic stress disorder: an exploratory fMRI study[J]. J Psychiatr Res, 2014, 48(1): 47-55.
- [8] Brem S, Grünblatt E, Drechsler R, et al. The neurobiological link between ocd and adhd[J]. ADHD, 2014, 6(3): 175-202.
- [9] Hou Y, Wu X, Hallett M, et al. Frequency-dependent neural activity in parkinson's disease[J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(12): 5815-5833.
- [10] 肖慧, 吴应行, 倪萍, 等. 阿尔茨海默病不同频段低频振幅静息态功能磁共振成像研究[J]. 中国医疗设备, 2014, 29(11): 5-10.
- [11] 任杰. 大学生心理健康现状分析及对症状自评量表(scl-90)的反思[J]. 中国健康心理学杂志, 2009, 17(8): 958-961.
- [12] 方伟, 杨杏芬, 王声湧, 等. 硕士研究生心理健康状况及影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2009, 25(4): 433-435.
- [13] Zuo XN, Di MA. The oscillating brain: complex and reliable[J]. Neuroimage, 2010, 49(2): 1432-1445.
- [14] Barbas H, Zikopoulos B, Timbie C. Sensory pathways and emotional context for action in primate prefrontal cortex[J]. Biol Psychiatr, 2011, 69(12): 1133-1139.
- [15] Kim MJ, Loucks RA, Palmer AL, et al. The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety[J]. Behav Brain Res, 2011, 223(2): 403-410.
- [16] 王晓阳, 李辉, 林丹丹, 等. 2 型糖尿病患者大脑默认模式网络功能及灰质体积改变的功能 MRI 研究[J]. 中华放射学杂志, 2016, 50(8): 576-580.
- [17] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease[J]. Ann New York Acad Sci, 2008, 1124(1): 1-17.
- [18] Sorg C, Riedl V, Mühlau M, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for alzheimer's disease[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(47): 18760-18765.
- [19] Van DE, Schoonheim MM, Sanz-Arigita EJ, et al. Resting-state brain networks in type 1 diabetic patients with and without microangiopathy and their relation to cognitive functions and disease variables[J]. Diabetes, 2012, 61(7): 1814-1821.
- [20] Porcaro C, Medaglia MT, Thai NJ, et al. Contradictory reasoning network: an eeg and fmri study[J/OL]. Plos One, 2013, 9(3): e92835. DOI: 10.1371

(收稿日期: 2017-04-12 修回日期: 2017-05-30)