

## · 中枢神经影像学 ·

## 应更加重视伏隔核:基于MRI早期PSD患者核团体积及形态改变

吴明祥, 陈宇, 李刚, 杨敏洁, 龚静山, 徐坚民, 张景忠, 郭毅

**【摘要】 目的:**基于MRI分析脑梗死后早期抑郁症(PSD)患者的伏隔核、海马和杏仁核的体积及形态变化,探讨早期PSD的发病机制。**方法:**对28例梗死后抑郁症(PSD)和18例梗后无抑郁症(PSND)和13例单纯抑郁症(De)患者及11例健康志愿者(对照组)行高分辨MR扫描,采用计算机自动分割及顶点分析方法,测量双侧伏隔核、海马和杏仁核的体积并进行标准化处理,采用组间分析法比较各组间各部位体积和形态的差异。**结果:**PSD组的双侧伏隔核和海马的体积均小于PSND、De和对照组,双侧杏仁核体积小于De和对照组、仅稍高于PSND组,其中双侧伏隔核体积的组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),进一步两两比较,右侧伏隔核体积的组间差异有统计学意义的是PSD与NC组( $P<0.01$ ),PSD与De组( $P<0.001$ ),PSND与NC组( $P<0.05$ ),以及PSND与De组( $P<0.001$ );左侧伏隔核体积的组间差异有统计学意义的是PSD与De组( $P<0.01$ )以及PSND与De组( $P<0.05$ )。核团形态的组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )的部位主要为右侧伏隔核的顶部及尾部、双侧海马体部的腹内侧。**结论:**早期PSD患者的伏隔核、海马和杏仁核即存在体积及形态改变,尤其是伏隔核,提示中脑腹侧背盖区-伏隔核多巴胺奖赏环路的损害可能是早期PSD发病机制中的主要原因之一。

**【关键词】** 伏隔核; 形态; 梗死后抑郁症; 磁共振成像; 顶点分析

**【中图分类号】** R445.2; R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)08-0820-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.08.011

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Nucleus accumbens should be paid more attention: based on the nuclear volume and morphological changes on MR images in patients with early post-stroke depression** WU Ming-xiang, CHEN Yu, LI Gang, et al. Department of Radiology, the Second Medical College of Jinan University, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, China

**【Abstract】 Objective:** To investigate the alterations of the volumes and 3D shapes of nucleus accumbens, hippocampus and amygdala in patients with post-stroke depression (post-stroke depression, PSD). **Methods:** 28 patients with PSD and 18 stroke patients without depression (PSND group), 13 patients with depression (De group) and 11 healthy volunteers (normal control group, NC) underwent high resolution MRI. Computer automatic segmentation and vertex analysis techniques were used to measure the volume of bilateral nucleus accumbens, hippocampus and amygdala, and then data standardization was performed. Intergroup analysis was used to compare the differences of volume and morphological features among the four groups. **Results:** The volume of bilateral nucleus and hippocampus in PSD group was smaller than that in PSND, De and NC group. The volume of bilateral amygdala was smaller than that in De and NC group, and only slightly higher than that in PSND group. The volume changes of bilateral nucleus accumbens among groups were statistically significant ( $P<0.05$ ); at right accumbens nucleus, inter-group differences with statistical significance were found in following groups: PSD vs NC group ( $P<0.01$ ), PSD vs De group ( $P<0.001$ ), PSND vs NC group ( $P<0.05$ ), PSND vs De group ( $P<0.05$ ); and at left accumbens, those were found in following groups: PSD vs De group ( $P<0.01$ ), PSND vs De group ( $P<0.05$ ). The difference of morphologic changes of the top and tail of the right accumbens nucleus and the ventromedial body of the bilateral hippocampus were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** In patients with early PSD, volume and morphological

作者单位: 528020 深圳, 暨南大学第二临床医学院 深圳市人民医院放射科

作者简介: 吴明祥(1980-), 男, 湖北宜昌人, 硕士研究生, 副主任医师, 主要从事影像诊断医学图像处理工作。

通讯作者: 陈宇, E-mail: chenyu1722@163.com

基金项目: 深圳市科技计划项目(JCYJ20150403102020233)

structure changes in nucleus accumbens, hippocampus and amygdala can be found, especially in nucleus accumbens. Thus we can speculate that the damage of ventral tegmental area-nucleus accumbens (VTA-NAc) dopamine reward loop may be one of the main caused for the pathogenesis of early PSD.

**【Key words】** Nucleus accumbens; Morphology; Depression, post-stroke; Magnetic resonance imaging; Vertex-based analysis

梗死后抑郁症(post-stroke depression, PSD)是脑卒中后继发的一种情感障碍性疾病,患者不仅有情感痛苦,而且可导致患者的肢体功能和认知功能的恢复速度减慢,并可使脑卒中的病死率升高。目前 PSD 的发病机制尚未明确,大多数研究者认为与海马、杏仁核等核团的体积和形态变化有关<sup>[1]</sup>,如海马体积缩小<sup>[2-3]</sup>,但也有一些学者持有不同的观点<sup>[4-7]</sup>,这可能与手工测量海马体积的传统方法的准确性不足有关<sup>[8]</sup>。近年来有文献报道中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)-伏隔核(nucleus accumbens, NAc)奖赏环路中脑源性生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)功能紊乱可能是抑郁患者快感缺失的神经生物学基础<sup>[9-10]</sup>。针对以上争议,利用 MRI 和最新的计算机自动分割及顶点分析方法,对早期 PSD 患者和 3 个对照组的海马、杏仁核和伏隔核的核团体积及 3D 微观形状改变进行成组分析比较,旨在进一步探讨早期 PSD 的发生机制。

## 材料与方法

### 1. 一般资料

2015年3月—2017年8月在本院确诊的 PSD 患者共 28 例,年龄 48~82 岁,受教育年限 1~15 年,均为右利手。入组标准:①患者经常规 MRI 和 DWI ( $b=1000 \text{ s/mm}^2$ ) 检查诊断为首次脑梗死;②选择急性小面积或腔隙性脑梗死患者,剔除脑动脉主干阻塞引起的大面积脑梗死患者;③在确诊为脑梗死后的 1 个月内,由一位神经科医师根据中国精神疾病诊断与分类标准第三版(CCMD-3)进行诊断,符合抑郁症诊断标准,对抑郁程度的评级采用 24 项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD),评分 $>7$  分者即为抑郁症,其中 8~17 分为轻度、18~24 分为中度、大于 24 分为重度。本组患者的评分为 8~31 分;④检查时患者意识清醒,无明显的智障、失语和运动功能障碍,无其它中枢神经系统疾病史和精神疾病史。

另外,选取梗死灶大小、位置与 PSD 组相似的脑卒中后无抑郁症(PSND)患者 18 例,年龄 46~83 岁,受教育年限 5~15 年, HAMD 评分均 $<7$  分。选择单纯抑郁症(depression, De)患者 13 例,年龄 44~73 岁,受教育年限 1~18 年,经 MRI 检查排除脑梗死, HAMD 评分 $>7$  分。选取 11 例健康志愿者作为正常

对照组(normal control, NC),年龄 46~76 岁,受教育年限 5~18 年,经 MRI 检查排除脑梗死, HAMD 评分 $<7$  分。

本研究获本院医学伦理委员会批准,实验前告知所有受试者实验内容,并由其本人或家属签署知情同意书。

### 2. 仪器与方法

使用 Siemens Skyra 3.0T 磁共振机,扫描序列包括横轴面  $T_1$  WI、 $T_2$  WI、 $T_2$ -FLAIR 和 DWI,三维解剖像扫描采用矢状面 3D  $T_1$  WI 序列,扫描参数:TR 1900 ms, TE 2.3 ms, 矩阵  $256 \times 256$ , 视野  $256 \text{ mm} \times 256 \text{ mm}$ , 层厚 1 mm, 层距 0 mm, 共 176 层, 体素大小  $1 \text{ mm}^3$ 。

### 3. 图像分析和后处理

数据处理使用 FSL4.1 软件(<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>)。首先将每个被试者的全脑进行标准化处理,随后根据美国形态学分析中心(CMA)提供的表面形状模型(图 1),将双侧伏隔核(accumbens, NAc)、海马(hippocampus)和杏仁核(amygdala)的边界采用计算机自动分割。FSL 软件对核团边界的确定是基于多重高斯假设,提取核团形状的最大概率参数,建立核团的主成分平均参数模型。计算机自动分割结束后,由人工核查分割结果,若出现错误,则调整参数后重新处理。当上述脑内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,即可计算出核团体积:

$$\text{核团体积} = \text{体素数量} \times \text{体素体积} \quad (1)$$

偏侧化指数(laterality index, LI)反映的是各个核团的体积是否存在一侧优势。正分代表左侧优势,负分代表右侧优势。其计算方法为左右两侧激活区体积之差除以两者之和。

### 4. 统计分析

使用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。PSD 患者与其它 3 组受试者的 6 处核团体积以及基本资料中年龄、受教育年限的比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),基本资料中性别的比较采用卡方检验,核团偏侧化指数的比较采用多个独立样本的秩和检验(Kruskal-Wallis H 检验);核团形态的比较采用最大零分布簇大小随机聚类阈值校正多重比较  $F$  检验,对核团形状的分析基于顶点分析技术(vertex-

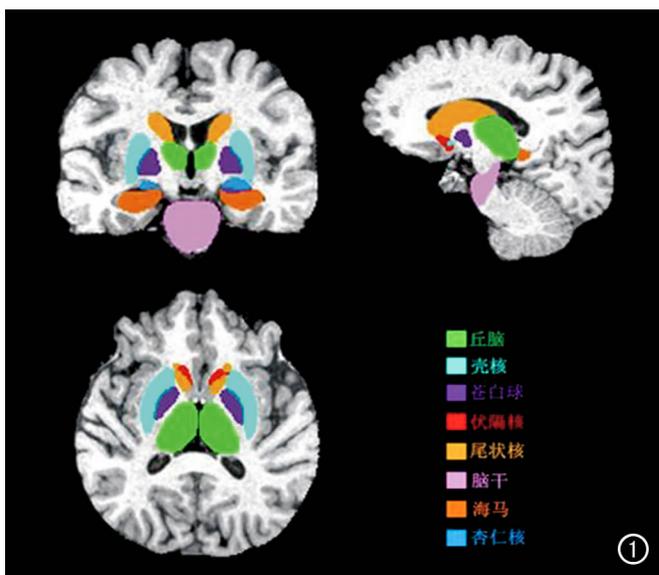


图1 皮层下核团的位置关系示意图。

based analysis)<sup>[11]</sup>:将核团表面分为许多个三角形,每个三角形有3个顶点,若顶点的空间坐标发生变化,则意味着该核团的形状发生改变。将得到的两组核团的表面模型进行基于顶点位置的F检验,可得到体现两组形状差别的核团三维结构的F值统计参数图。为减少假阳性结果,再对其进行多重检验校正,得到校正后的P值,获得统计参数图。最后进行人工观察,核对计算结果。

## 结果

四组受试者的基本临床资料及统计分析结果见表1。四组受试者间性别构成、年龄和受教育年限的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 四组受试者的基本临床资料

指标	PSD组	PSND组	DE组	NC组	统计量	P值
例数	28	18	13	11	—	—
性别(男/女)	15/13	10/8	5/8	5/6	1.148	0.765
年龄(岁)	64.7±10.4	66.5±10.6	59.8±7.4	59.5±8.4	1.949	0.130
受教育年限	8.2±3.7	8.7±3.6	10.5±4.9	8.1±4.1	1.133	0.342

表2 四组受试者核团体积的测量结果及比较 (mm<sup>3</sup>)

部位	PSD组	PSND组	De组	NC组	F值	P值
左伏隔核	415.46±127.65	433.06±100.11	528.08±97.44	481.45±67.74	3.673	0.016
左杏仁核	1418.82±225.05	1369.37±243.13	1465.55±293.21	1457.28±222.54	0.499	0.684
左海马	3554.82±646.17	3610.68±773.53	3835.91±511.15	3937.46±525.19	1.264	0.294
右伏隔核	303.36±90.23	307.33±87.75	438.15±86.96	388.09±50.06	9.760	0.000
右杏仁核	1396.29±284.41	1352.73±327.40	1400.98±187.72	1448.72±139.22	0.306	0.821
右海马	3679.86±603.54	3728.53±713.22	4027.13±484.86	3930.65±555.72	5.125	0.309

表4 四组中3个核团体积的LI值及比较

部位	PSD组	PSND组	NC组	De组	P值
海马	-0.019±0.056	-0.019±0.100	0.001±0.046	-0.018±0.068	0.624
杏仁核	0.013±0.087	-0.013±0.095	0.029±0.125	0.016±0.073	0.971
伏隔核	0.149±0.121	0.176±0.107	0.106±0.059	0.094±0.113	0.284

FSL软件成功分割出PSD组及其它3组受试者的双侧伏隔核、海马和杏仁核的图像,经人工核查,未发现明显错误者,故将所有受试者的数据纳入分析。

四组受试者3个核团共6个兴趣区的体积测量结果及比较见表2。PSD组双侧伏隔核和海马体积均小于PSND、De和NC三个对照组,双侧杏仁核体积小于De和NC组,仅稍高于PSND组,经统计学分析,PSD组双侧伏隔核的体积与3个对照组间的差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

对有统计学差异的双侧伏隔核体积进行组间两两比较,分析结果见表3。本组研究结果显示,右侧伏隔核体积的组间差异有统计学意义的是PSD组与NC组,PSD组与De组,PSND组与NC组,PSND组与De组;左侧伏隔核体积的组间差异有统计学意义的是PSD组与De组,PSND与De组。

表3 双侧伏隔核体积组间两两比较结果

组别	左伏隔核P值			右伏隔核P值		
	PSND组	NC组	De组	PSND组	NC组	De组
PSD组	0.592	0.091	0.003	0.876	0.006	0.000
PSND组	—	0.246	0.018	—	0.015	0.000
NC组	0.091	—	0.296	0.006	—	0.151
DE组	0.003	0.018	—	0.000	0.000	—

PSD及3个对照组海马、杏仁核、伏隔核体积的LI值见表4。本组资料,PSD组海马左侧萎缩稍明显,而杏仁核和伏隔核以右侧萎缩稍明显,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

使用FIRST软件对核团的表面形状进行分析,结果显示右侧伏隔核及双侧海马表面形态的组间差异有统计学意义(校正后 $P<0.05$ ),差异部位主要位于右侧伏隔核的顶部及尾部、双侧海马体部的腹内侧(图2)。

## 讨论

梗死后抑郁是脑卒中后最常见的情感障碍及并发症,发生率高达40%~60%,远高于其他人群,以轻度或中度抑郁多见,约15%的患者为重度抑郁并伴自杀倾向或行为,给患者、家庭乃至社会带来了沉重的负担。

目前 PSD 的发病机制尚不明确,主要有“内源性机制”和“反应性机制”两大类学说。内源性机制学说主要包括损伤部位、神经递质、神经元再生减少、神经免疫内分泌调节、神经营养因子等方面,主要认为脑卒中后破坏了相关神经元及其与皮质的联系通路,导致脑内5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素等递质减少而诱发抑郁。反应性机制学说则主要认为 PSD 的发生与社会、心理和生物因素等有关。

本组资料中 PSD 组双侧伏隔核、海马的体积均小于3个对照组,双侧杏仁核的体积小于 De、NC 两组,仅稍高于 PSND 组,双侧海马体积的萎缩与我们的前期研究<sup>[12]</sup>及大多数学者的发现是一致的;杏仁核体积稍大于 PSND 组,可能原因是本组 PSD 主要选择急性腔梗或小面积梗塞患者,PSD 症状较轻。王冬青<sup>[13]</sup>等对60例抑郁症患者的研究结果显示,轻、中、重度组均有海马体积缩小,而杏仁核依病情由轻到重呈由大至小的趋势,轻度抑郁组杏仁核体积显著增大,中度抑郁组仍增大,而重度抑郁组却显著缩小,与本组结果相似。对伏隔核与 PSD 的关系国内外研究极少,尤其本

组结果显示 PSD 组双侧伏隔核体积缩小最明显( $P < 0.05$ ),进一步分析发现双侧伏隔核组体积的组间差异主要见于 PSD 与 PSND 以及 NC 与 De 组之间,说明早期 PSD 患者即有明显的伏隔核萎缩,PSD 组伏隔核体积虽小于 PSND 组,但组间差异并无统计学意义。本研究中病例数尚少,还有待进一步研究。对偏侧化指数的研究结果显示,PSD 组海马左侧萎缩稍明显,而杏仁核、伏隔核以右侧萎缩稍明显,但差异均无统计学意义。

本组中对核团表面形状的分析结果显示,PSD 组右侧伏隔核及双侧海马的表面形状与其它组间的差异有统计学意义,差异部位主要为右侧伏隔核的顶部及尾部、双侧海马体部的腹内侧。海马形状的改变与我们前期的研究及部分文献报道相似<sup>[14-16]</sup>。以往对伏隔核的研究极少,尤其是本组资料伏隔核在体积及微观形态上均有显著差异。伏隔核(NAc)位于基底核与边缘系统交界处,尾壳核的内下方,前方与嗅前核相连,后连终纹床核,腹侧为腹侧苍白球和嗅结节。NAc 作为基底核区域的重要信息整合核团,主要接受来自中脑腹侧背盖区的多巴胺能神经投射,参与负责奖赏及成瘾机制的中脑边缘的多巴胺通路<sup>[17]</sup>。NAc 又分为核心和壳两个区域,来自前额叶的谷氨酸能神经主要投射至核心区,来自海马、杏仁核和前额叶的神经则主要投射入壳区域,核心区的输出神经主要投射至黑质网状结构和腹侧苍白球,而壳区的输出神经主要投射至中脑腹侧背盖区。因此经常被描述为皮质-纹状体-

丘脑-皮质回路的一部分。本组 PSD 右侧伏隔核的顶部及尾部明显萎缩也提示 VTA-NAc 多巴胺奖赏环路出现损害,引起 BDNF 下降导致快感缺失,可能是早期 PSD 高发病率的神经生物学基础之一。也有一些研究及动物实验直接或间接支持我们的观点:如社会奖励机制需要伏隔核和5-羟色胺的协调活动<sup>[18]</sup>;严重抑郁症患者的尾状核和伏隔核对奖励反应明显减弱<sup>[19]</sup>;针对 NAc 的深度脑刺激治疗,能够快速显著改善抑郁症患者的症状<sup>[20]</sup>;在 NAc 的壳区域中,cAMP 反应性元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)活性的降低与小鼠焦虑样行为的程度成正相关<sup>[21]</sup>。

本组 PSD 海马、杏仁核、伏隔核的体积和形态差异已证明其参与了早期 PSD 的病理生理过程并发挥作用,早期轻型 PSD 社会心理因素影响还较小,提

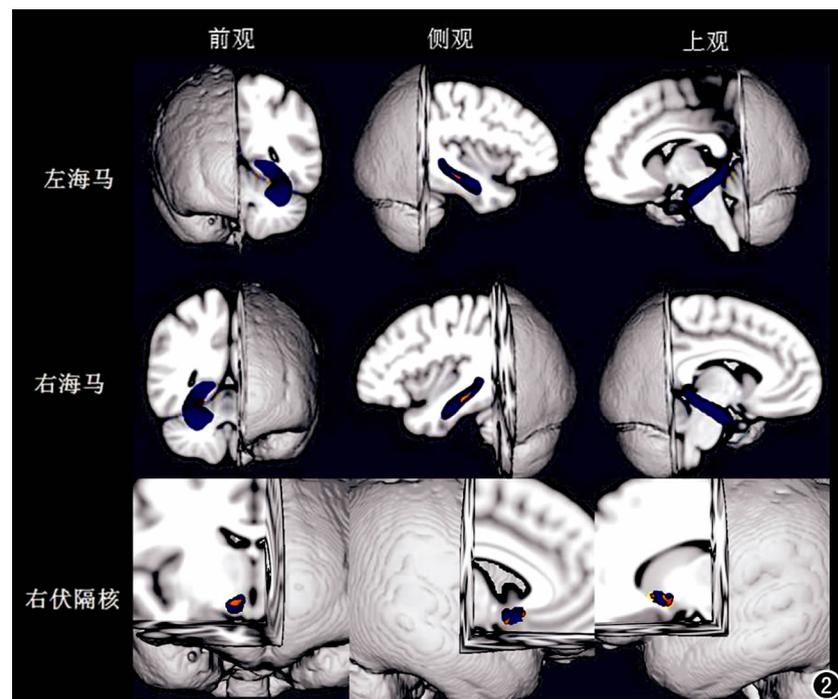


图2 表面形状分析显示有组间差异的核团的立体分割图。蓝色结构为核团形态,红色为有差异部分在核团表面的具体位置。

示早期 PSD 主要受内源性机制影响。鉴于本组很多 PSD 患者病变部位并未累及上述核团,我们推测可能主要为脑血管病直接损伤或通过神经网络造成的远隔损伤<sup>[22]</sup>。本组 PSD 伏隔核在体积及微观形态上均有显著差异提示 VTA-NAc 多巴胺奖赏环路出现损害,使 BDNF 的水平下降导致患者快感缺失,从而引起抑郁,这可能是早期 PSD 发病机制中的关键所在。鉴于本组受试者有限以及对伏隔核的认识不够,故以后应加强对伏隔核及其神经网络的研究,以进一步揭示和认识 PSD 的发病机制。

#### 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] 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.
- [3] 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.
- [4] Janssen J, Hulshoff Pol HE, de Leeuw FE, et al. Hippocampal volume 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.
- [5] 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.
- [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] 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.
- [8] Du H, Zhang Y, Xie B, et al. Regional atrophy of the basal ganglia and thalamus in idiopathic generalized epilepsy [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 33(4): 817-821.
- [9] Kronenberg G, Balkaya M, Prinz V, et al. Exofocal dopaminergic

degeneration as antide-pressant target in mouse model of post-stroke depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 72(4): 273-281.

- [10] Loggia ML, Berna C, Cahalan CM, et al. Disrupted brain circuitry for pain-related reward/ punishment in fibroyalgia [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(1): 203-212.
- [11] 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.
- [12] 陈宇, 徐坚民, 冯敢生, 等. 脑梗死后抑郁症患者海马及杏仁核体积的 MRI 研究 [J]. *放射学实践*, 2009, 24(6): 606-609.
- [13] 王冬青, 李月峰, 罗一烽, 等. 抑郁症患者杏仁核、海马形态功能变化的 MR 研究 [J]. *中华放射学杂志*, 2011, 45(7): 623-627.
- [14] 吴明祥, 陈宇, 凌人男, 等. 脑卒中后抑郁症患者的海马形态分析 [J]. *放射学实践*, 2014, 29(5): 521-524.
- [15] 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.
- [16] Lu Y, Liang HM, Han D, et al. The volumetric and shape changes of the putamen and thalamus in first episode, untreated major depressive disorder [J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 11(5): 658-666.
- [17] Nestler EJ, Carlezon WJ. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(12): 1151-1159.
- [18] Dölen G1, Darvishzadeh A, Huang KW, et al. Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin [J]. *Nature*, 2013, 501(7466): 179-184.
- [19] Pizzagalli DA, Holmes AJ, Dillon DG, et al. Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 2009, 66(6): 702-710.
- [20] Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(2): 368-377.
- [21] Wallace DL, Han MH, Graham DL, et al. CREB regulation of nucleus accumbens excitability mediates social isolation-induced behavioral deficits [J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(2): 200-209.
- [22] Fujiyama F, Kuramoto E, Okamoto K, et al. Presynaptic localization of an AMPA-type glutamate receptor in corticostriatal and thalamostriatal axon terminals [J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(12): 3322-3330.

(收稿日期: 2018-02-15 修回日期: 2018-05-20)