

青少年抑郁症脑血流改变与临床特征评分的相关性

唐红梅,汪星宇,谭欢,陆云峰,陈婉君,戴林栖,张志伟

【摘要】 目的:采用三维动脉自旋标记(3D-ASL)成像技术探讨首诊青少年抑郁症患者静息状态下脑血流(CBF)改变及其与抑郁程度之间的相关性。**方法:**将2020年1月—2022年6月在本院就诊的43例首发未治疗的青少年抑郁症患者(抑郁组)及在性别、年龄及受教育程度相匹配的34例健康青少年(对照组)纳入本研究。所有被试行3D-ASL-PWI扫描,经后处理得到脑血流(CBF)图,基于全脑体素分析方法对两组被试CBF值存在差异的脑区进行分析。使用17项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)对抑郁症患者进行抑郁严重程度的评估,采用Pearson相关性分析对患者组差异脑区的CBF值与HAMD-17得分进行相关性分析。**结果:**对照组和抑郁组的左侧三角部额下回的CBF值分别为 (33.83 ± 3.83) 和 (29.80 ± 3.33) mL/(100g · min),右侧中央前回的CBF值分别为 (35.62 ± 3.96) 和 (42.10 ± 5.48) mL/(100g · min),抑郁组左侧三角部额下回的CBF值显著降低($P < 0.001$),右侧中央前回的CBF值显著升高($P < 0.001$)。抑郁症患者左侧三角部额下回的CBF值与其抑郁评分呈负相关($r = -0.38, P = 0.010$)。**结论:**3D-ASL成像技术能够为青少年抑郁症患者的病情评估提供影像学依据。左侧三角部额下回CBF值的改变可能是青少年抑郁症易感性的潜在生物学标志物。

【关键词】 抑郁症;脑血流量;动脉自旋标记;功能磁共振成像;青少年

【中图分类号】 R445.2;R735.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)04-0401-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.04.006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

**Correlation between cerebral blood flow changes and clinical feature scores in adolescents with depression**

TANG Hong-mei, WANG Xing-yu, TAN Huan, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

【Abstract】 Objective: To investigate the changes of resting cerebral blood flow (CBF) in patients with first-episode untreated adolescents with depression and its correlation with depression severity using three-dimensional arterial spin labeling (3D-ASL) imaging technique. **Methods:** From January 2020 to June 2022, 43 first-episode untreated adolescents with depression (depression group) in our hospital and 34 healthy adolescents as controls (HC group) who were matched in sex, age and education level were recruited in this study. All subjects underwent MRI scan using 3D-ASL sequence and CBF maps were obtained by post-process. The CBF maps were analyzed based on the whole-brain voxel analysis method for the brain regions with difference between the two groups. The severity of depression in the depression group was evaluated using the 17-item Hamilton Depression Scale (HAMD-17), and its correlation with the CBF values of the brain regions with statistical difference was evaluated using Pearson correlation analysis. **Results:** There were differences in blood perfusion in the left triangular part of the inferior frontal gyrus [(33.83 ± 3.83) vs. (29.80 ± 3.33) mL/(100g · min)] and right precentral gyrus [(35.62 ± 3.96) vs. (42.10 ± 5.48) mL/(100g · min)] between HC group and depression group. Compared with the HC group, the CBF value of the left triangular inferior frontal gyrus in the depression group was significantly decreased ($P < 0.001$), and the CBF value of the right precentral gyrus was significantly increased ($P < 0.001$). The CBF value of the left triangular part of the inferior frontal gyrus in depression group was negatively correlated with depression score ($r = -0.38, P =$

作者单位:400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院放射科(唐红梅、汪星宇、谭欢、陆云峰、张志伟),精神科(陈婉君、戴林栖)

作者简介:唐红梅(1985—),女,重庆人,技师,主要从事医学影像技术研究工作。

通讯作者:张志伟, E-mail: zhangzhiwei@hospital.cqmu.edu.cn

基金项目:重庆市教育委员会2019年本科高校一流专业立项建设项目[渝教办函(2019)146号]

0.010)。**Conclusion:** 3D-ASL technique can provide useful imaging evidence for adolescents with depression. CBF values in the left triangular part of the inferior frontal gyrus may be a potential biomarker of susceptibility to adolescents with depression.

【Key words】 Depression; Cerebral blood flow; Arterial spin labeling; Functional magnetic resonance imaging; Adolescents

抑郁症是临床上常见的一类精神疾病,以持续性的情绪低落、兴趣减退和快感缺失、社会行为及认知功能改变等为主要临床表现。发生于青少年(12~17岁)人群中的青少年抑郁症,具有高发病率、高复发率及高致残率。流行病学调查结果显示,青少年抑郁症的终生患病率可高达14%~20%,已经成为社会和临床上不可忽视的公共卫生问题^[1]。目前,临床上对青少年抑郁症的诊断和严重程度的评估主要依靠精神科医师基于量表的主观评分来确立^[2],缺少客观的临床诊断标准。尽管有一些生化方面的客观指标可作为参考,但抑郁症的生物学基础尚未完全阐明^[3-4]。寻找抑郁症的客观生物学标志物一直是精神医学领域研究的重点和难点。功能磁共振成像是目前在抑郁症等精神疾病研究中获得客观生物标志物且最有可能取得突破进展的技术之一,已经成为一种强有力的研究方法。三维动脉自旋标记(three dimensional-arterial spin labeling, 3D-ASL)是一种定量 fMRI 技术,与常用的血氧水平依赖 fMRI(blood oxygen level dependent fMRI, BOLD-fMRI)技术相比,它可以直接测量由神经活动引起的脑血流(cerebral blood flow, CBF)改变^[3,5-6]。本研究采用 3D-ASL 成像技术探讨首发未治疗青少年抑郁症患者静息状态下 CBF 的改变及其与抑郁程度之间的相关性。

材料与方法

1. 一般临床资料

选取 2020 年 1 月—2022 年 6 月在本院就诊的抑郁症患者,健康志愿者(对照组)则来自于附近社区的广告招募。本研究中最终共纳入 77 例符合要求的研究对象,其中抑郁症组 43 例(男 8 例,女 35 例),对照组 34 例(男 7 例,女 27 例)。搜集两组受试者的性别、年龄和受教育年限等一般资料。

抑郁症组纳入标准:①年龄 12~17 岁,具有小学及以上文化程度;②汉族,右利手;③符合美国第 5 版精神障碍诊断和统计手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Five, DSM-V)中对抑郁发作的诊断标准^[7],且分别由 2 位具有主治医师及以上职称的精神科医师明确诊断;④ 17 项汉密尔顿抑郁量表(17-item Hamilton depression scale, HAMD-17)评分 > 17 分;⑤首次诊断为抑郁症,且近 4 周内未服用任

何精神科药物或未接受任何相关治疗。抑郁症组排除标准:①伴有其它精神障碍或边缘性人格障碍;②伴有神经系统疾病或其它严重躯体疾病;③既往有药物滥用或依赖史;④有精神疾病或自伤行为家族史;⑤既往有引发意识丧失的严重颅脑外伤病史;⑥有 MRI 扫描禁忌证。

对照组纳入标准:在性别、年龄及受教育程度与抑郁症组相匹配, HAMD-17 评分 < 7 分。排除标准同抑郁症组。

本研究经本院医学伦理委员会批准,符合赫尔辛基宣言标准,取得所有被试者及其法定监护人的同意,并由被试者的法定监护人签署知情同意书。

2. 抑郁程度的评估

采用 HAMD-17 量表对抑郁症状的严重程度进行评估。由两位的精神科专科医师采用交谈和观察的方式独立完成对患者 HAMD-17 量表的评估。评价结束后,对于评分不一致的项目,再由两位医师进行协商并达成一致意见。HAMD-17 量表包括 17 个条目,总分为 0~7 分代表无抑郁, 8~17 分为轻度抑郁, 18~24 分为中度抑郁, > 25 分为重度抑郁。

3. MRI 数据采集

使用 GE Signa HDx 3.0T 磁共振成像仪和标准 8 通道颅脑线圈。扫描前 15 min 嘱受试者静坐休息。扫描时,受试者仰卧于检查床上,保持静息状态(受试者静止不动,保持清醒,但不能做系统性思考),使用海绵垫固定受试者的头部,带上耳机保护受试者听力。先扫描常规 FLAIR 序列 T₂WI,排除存在脑器质性病变的受试者。检查期间,时刻关注受检者的状态和图像质量。检查结束后再次确认检查全程是否清醒。

三维高分辨 T₁WI(结构像)的采集采用反转恢复-破坏稳态梯度回波序列,扫描参数:TR 8.3 ms, TE 3.3 ms, 翻转角 12°, 扫描野 240 mm×240 mm, 激励次数 1, 重建矩阵 256×256, 层厚 1.0 mm, 层间距 0.0 mm。3D-ASL 成像技术采用螺旋式 k 空间填充,扫描参数:TR 4639.0 ms, TE 9.8 ms, 标记延迟时间 1525.0 ms, 扫描野 240 mm×240 mm, 螺旋臂数目 8, 每个螺旋臂采样点 512 个, 激励次数 3, 层厚 4.0 mm。

4. 图像后处理

结构像的后处理:采用基于全体素的形态学测量方法,使用 SPM8.0 软件包下的 VBM8.0 插件,将颅脑

结构分割为灰质、白质和脑脊液三部分,再把分割后的图像进行变换、配准到蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准空间上,重采样体素的大小为 1.5 mm×1.5 mm×1.5 mm,再将得到的图像进行非线性变换,最后使用 8 mm 的全宽半高对图像进行平滑处理。

3D-ASL 图像的后处理:使用 GE AW4.7 工作站上的 ASL 后处理软件包对 3D-ASL 图像进行后处理,得到全脑的 CBF 图像;然后,采用 Mricron 软件包中的 dcm2nii 插件将 CBF 图像转为 nii 格式,并对 nii 格式的图像质量进行检查;随后,采用 SPM8.0 软件包对图像进行配准、分割和空间标准化(MNI 标准空间),再次检查图像质量;最后,使用 DPABI 软件包对图像进行归一化和平滑处理。

5. 统计学分析

使用 SPSS 19.0 软件包进行数据的统计分析。符合正态分布的计量资料采用均值±标准差表示,组间比较采用 *t* 检验;性别构成的组间比较采用卡方检验。采用 SPM8.0 软件包,将性别和年龄作为协变量,对平滑后的 CBF 图像进行双因素协方差分析,初始阈值设置为 *P*<0.001、团块水平的 FDR 多重比较校正,得到两组之间血流灌注存在差异的脑区及其位置等信息,并使用 xjView 软件包进行呈现。将存在差异的脑区作为 ROI,使用 DPABI 软件包提取各 ROI 的 CBF 值,并将其与患者的抑郁评分进行 Pearson 相关分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本临床资料的比较

两组受试者在性别、年龄、受教育年限及 HAMD-17 评分等临床基本资料的比较结果见表 1。两组受试者的性别、年龄和受教育年限的差异均无统计学意义(*P*>0.05),而 HAMD-17 评分的差异有统计学意义(*P*<0.05)。

表 1 对照组和抑郁症组基本临床资料的比较

指标	对照组	抑郁症组	<i>t</i> / <i>χ</i> ² 值	<i>P</i> 值
性别比(男/女)	7/27	8/35	0.048	0.827
年龄/岁	15.06±2.17	14.49±1.26	1.443	0.153
受教育年限	9.79±2.17	9.21±1.49	1.399	0.166
HAMD-17 评分	0.54±1.33	24.35±4.85	-27.816	0.001

2. 两组之间全脑 CBF 值的比较

两组受试者在左侧三角部额下回和右侧中央前回这两个脑区的血流灌注存在差异(簇体积≥376 个体素,*P*<0.05;详见表 2 和图 1)。对照组和抑郁症组的左侧三角部额下回的 CBF 值分别为(33.83±3.83)和(29.80±3.33)mL/(100g·min);在右侧中央前回的 CBF 值分别为(35.62±3.96)和(42.10±5.48)mL/

(100g·min)。

表 2 对照组和抑郁症组全脑血流灌注存在差异的脑区

脑区	峰值的 MNI 坐标			T 值	簇体积/个体素
	X	Y	Z		
左侧三角部额下回	-46	48	10	-4.5577	1353
右侧中央前回	30	-30	48	4.7609	376

3. 血流灌注差异脑区的 CBF 值与抑郁评分的相关性

Pearson 相关分析结果显示,抑郁症组左侧三角部额下回的 CBF 值与患者抑郁评分呈负相关(*r*=-0.38,*P*=0.01;图 2);抑郁症组右侧中央前回的 CBF 值与患者抑郁评分无显著相关性(*r*=0.04,*P*=0.80)。

讨 论

青春期容易出现剧烈的生理、心理和情绪变化^[8],这种变化增加了青少年罹患抑郁症的可能性。2018 年世界卫生组织的一项报道中指出^[9],心理卫生问题占全球青少年疾病和伤害负担的 16%,抑郁症是导致疾病和残疾的第四大原因。抑郁症的发生与生物、心理及社会等多种因素有关,其发病的神经生物学机制至今仍不清楚^[10-11]。由于缺乏对抑郁症的认识,青少年抑郁症被误认为是青少年经历的一个短暂阶段,许多病例往往未能被早期发现^[12-13]。对青少年抑郁症的病理生理学和病因学研究,有助于对青少年抑郁症的预防和治疗。

BOLD-fMRI 可用于观察大脑代谢活动的变化,探究抑郁症的病因学和病理生理学机制^[14-15],但这一成像技术提供的是神经活动的相对值而非绝对测量值。相比之下,基于 ASL 技术的 CBF 值是反映神经活动的绝对测量值^[16-17],它较 BOLD-fMRI 和结构 MRI 指标能更直接、更有效地反映大脑的能量需求^[18]。

以往的研究结果显示,抑郁症患者的特征性表现是静息状态下边缘额叶结构中存在广泛的 CBF 异常^[19];额叶和前扣带回的 CBF 值减低,而颞叶、顶叶、丘脑、海马和后扣带回的 CBF 值增高^[20]。而一项针对青少年抑郁症的研究结果显示,边缘额叶、边缘旁额叶和扣带回内可见血流灌注减少区(CBF 值降低),而胼胝体、壳核和梭状回内可观察到高灌注改变(CBF 值升高)^[21]。由于研究的人群不同,以及受到病程和治疗等因素的影响,导致不同的研究之间结果存在明显的差异。笔者认为,可能是由于抑郁症患者在病情进展及治疗过程中,脑灌注发生了不同程度地改变所致。

Xiong 等^[4]同样采用 ASL 技术研究了 34 例未治疗青少年抑郁症患者,发现此组患者的左侧三角部额

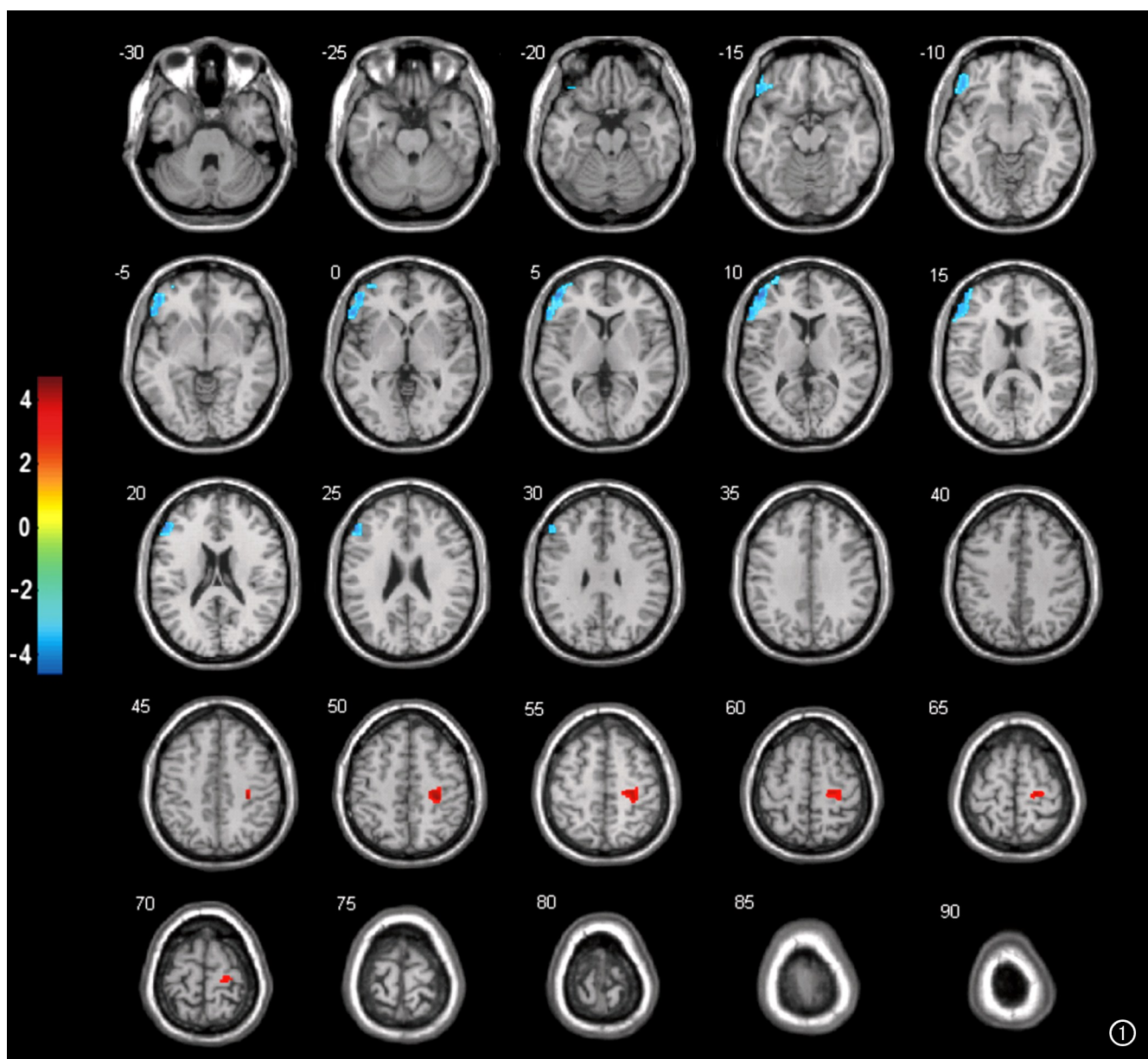


图1 在标准结构像上显示抑郁组血流灌注与对照组比较存在差异的脑区。左侧三角部额下回的 CBF 值减低(蓝色),右侧中央前回的 CBF 值升高(红色)。

下回的血流灌注降低且与抑郁症程度呈负相关,这与我们的结果相符。左侧额下回是传统的语言运动功能区(Broca区),由眶部(位于前方)、三角部(位于中央)和岛盖部(位于后方)构成,涉及语言功能的各个方面^[22],包括言语的产生及语义、句法、语音和中央执行处理等。学者 Du 等^[23]通过对额下回的分割研究,发现额下回与负责奖励、决策和情绪障碍方面的不同区域存在广泛的相互连接。以上发现对理解人类情绪和决策的神经基础,以及包括抑郁症在内的疾病都具有非常重要的意义。

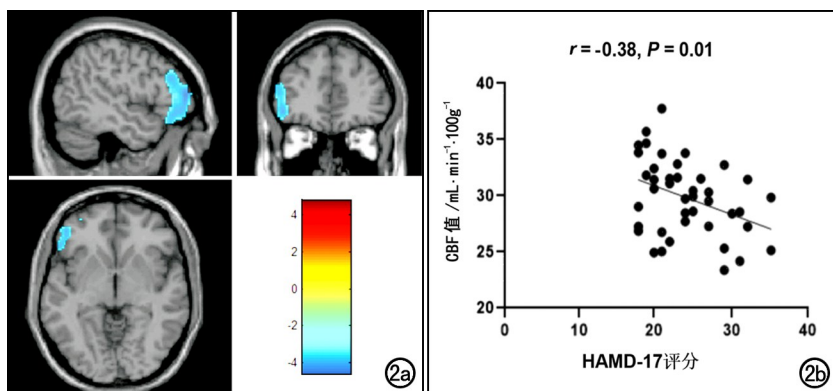


图2 抑郁症组。a) fMRI 图像显示左侧三角部额下回的血流灌注与对照组比较存在差异; b) Pearson 相关分析图,显示差异脑区的 CBF 值与抑郁评分呈负相关。

本研究利用 3D-ASL 技术,严格纳入首次发作、未经治疗的抑郁症抑郁症患者(减少病程和治疗等多个因素的干扰),从全脑血流灌注的角度探讨青少年抑郁症发生的神经机制及其与抑郁程度的相关性,结果显示:青少年抑郁症患者在左侧三角部额下回和右侧中央前回两个脑区存在血流灌注的异常;随后的相关分析结果显示,青少年抑郁症患者的抑郁严重程度(HAMD 评分)与左侧三角部额下回 CBF 值的改变显著相关。上述结果表明,左侧三角部额下回 CBF 值的改变可能是青少年抑郁症易感性的潜在生物学标志物。

本研究尚存在一些不足之处:首先,样本量较小,对照组和抑郁症组在数量上未完全匹配;其次,本研究设计为横断面研究,后续需要加入纵向研究,用来验证本研究结果的可靠性;最后,虽然本研究的受试者都是经过严格的临床相关量表筛查后纳入,但仍然缺乏客观、可靠的抑郁症生物标志物。未来,我们将进一步扩大研究的样本量,完成认知功能评估及生物标志物检查,并基于影像组学对抑郁症进行精准诊断及预后预测的研究。

参考文献:

- [1] Thapar A, Collishaw S, Pine DS, et al. Depression in adolescence [J]. *Lancet*, 2012, 379(9820): 1056-1067.
- [2] 崔飞环, 熊娜娜, 洪霞, 等. 综合医院门诊躯体症状障碍患者心理特征及生活质量评估[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(41): 3239-3243.
- [3] Yu R, Tan H, Peng G, et al. Anomalous functional connectivity within the default-mode network in treatment-naïve patients possessing first-episode major depressive disorder[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(23): e26281. DOI: 10.1097/MD.00000000000026281. 2021-6-11.
- [4] Xiong Y, Chen RS, Wang XY, et al. Cerebral blood flow in adolescents with drug-naïve, first-episode major depressive disorder: an arterial spin labeling study based on voxel-level whole-brain analysis[J/OL]. *Front Neurosci*, 2022, 16: e966087. DOI: 10.3389/fnins.2022.966087. 2022-7-22.
- [5] Wang XH, Liu XF, Ao M, et al. Cerebral perfusion patterns of anxiety state in patients with pulmonary nodules: a study of cerebral blood flow based on arterial spin labeling[J/OL]. *Front Neurosci*, 2022, 16: e912665. DOI: 10.3389/fnins.2022.912665. 2022-5-9.
- [6] Zhu J, Zhuo C, Xu L, et al. Altered coupling between resting-state cerebral blood flow and functional connectivity in schizophrenia [J]. *Schizophr Bull*, 2017, 43(6): 1363-1374.
- [7] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册(第 5 版)[M]. 北京: 北京大学出版社, 2015.
- [8] Horn SS, Freund AM. Adult age differences in remembering gain- and loss-related intentions[J]. *Cogn Emot*, 2021, 35(8): 1652-1669.
- [9] World Health Organization. Adolescent mental health[EB/OL]. 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>. 2021-11-17.

- [10] 李建军, 林明方, 孔祥泉, 等. 青年抑郁症患者基底节和丘脑 3D ¹H-MRS 研究[J]. *放射学实践*, 2007, (7): 679-682.
- [11] 刘春洋, 梅兰, 邱丽华, 等. 重度抑郁症患者脑灰质体积性别差异的 3D 高分辨 MRI 研究[J]. *放射学实践*, 2022, 37(4): 460-465.
- [12] Shorey S, Ng ED, Wong CHJ. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Clin Psychol*, 2022, 61(2): 287-305.
- [13] Nemesure MD, Heinz MV, Huang R, et al. Predictive modeling of depression and anxiety using electronic health records and a novel machine learning approach with artificial intelligence[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): e1980. DOI: 10.1038/s41598-021-81368-4. 2021-1-21.
- [14] Gao Y, Wang X, Xiong Z, et al. Abnormal fractional amplitude of low-frequency fluctuation as a potential imaging biomarker for first-episode major depressive disorder: a resting-state fMRI study and support vector machine analysis[J/OL]. *Front Neurol*, 2021, 12: e751400. DOI: 10.3389/fneur.2021.751400. 2021-11-29.
- [15] Lin H, Xiang X, Huang J, et al. Abnormal degree centrality values as a potential imaging biomarker for major depressive disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study and support vector machine analysis[J/OL]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: e960294. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.960294. 2022-9-6.
- [16] Wagner BP, Gertsch S, Ammann RA, et al. Reproducibility of the blood flow index as noninvasive, bedside estimation of cerebral blood flow[J]. *Intensive Care Med*, 2003, 9(2): 196-200.
- [17] Orosz A, Jann K, Federspiel A, et al. Reduced cerebral blood flow within the default-mode network and within total gray matter in major depression[J]. *Brain Connect*, 2012, 2(6): 303-310.
- [18] Zhang N, Qin J, Yan J, et al. Increased ASL-CBF in the right amygdala predicts the first onset of depression in healthy young first-degree relatives of patients with major depression[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(1): 54-66.
- [19] Monkul ES, Silva LA, Narayana S, et al. Abnormal resting state corticolimbic blood flow in depressed unmedicated patients with major depression: a (15)O-H₂O PET study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33(2): 272-279.
- [20] Abi Zeid Daou M, Boyd BD, Donahue MJ, et al. Anterior-posterior gradient differences in lobar and cingulate cortex cerebral blood flow in late-life depression[J/OL]. *J Psychiatr Res*, 2018, 97: e1-e7. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.11.005. 2017-11-11.
- [21] Ho TC, Wu J, Shin DD, et al. Altered cerebral perfusion in executive, affective, and motor networks during adolescent depression [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2013, 52(10): 1076-1091.
- [22] Wang J, Yang Y, Zhao X, et al. Evolutional and developmental anatomical architecture of the left inferior frontal gyrus[J/OL]. *Neuroimage*, 2020, 222: e117268. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117268. 2020-11-15.
- [23] Du J, Rolls ET, Cheng W, et al. Functional connectivity of the orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex, and inferior frontal gyrus in humans[J/OL]. *Cortex*, 2020, 123: e185-e199. DOI: 10.1016/j.cortex.2019.10.012. 2019-11-16.

(收稿日期: 2022-10-27 修回日期: 2023-03-15)